

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-512558

(P2016-512558A)

(43) 公表日 平成28年4月28日 (2016.4.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 6 A	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 5 A	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/395 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C O 8 6
C O 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/395	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 89 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-501870 (P2016-501870)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月13日 (2014.3.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年10月22日 (2015.10.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/025525
 (87) 国際公開番号 W02014/159959
 (87) 国際公開日 平成26年10月2日 (2014.10.2)
 (31) 優先権主張番号 61/781,764
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013.3.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

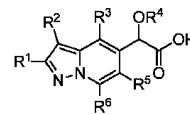
(71) 出願人 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国08543ニュージャージー
 州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100156155
 弁理士 水原 正弘

最終頁に続く

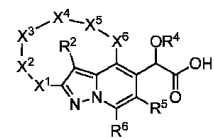
(54) 【発明の名称】 ヒト免疫不全ウイルス複製の阻害剤

(57) 【要約】

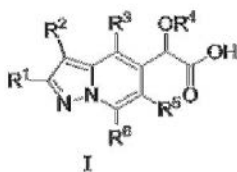
本発明は、一般に式 I の化合物に関し、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染の処置のための組成物および方法を含む。本発明は、H I V のための新規阻害剤、そのような化合物を含む医薬組成物およびH I V 感染の処置におけるこれらの化合物の使用方法を提供する。



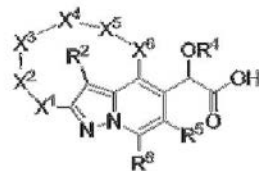
(I)



(II)



I



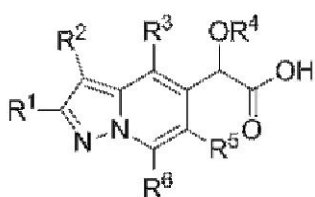
II

【特許請求の範囲】

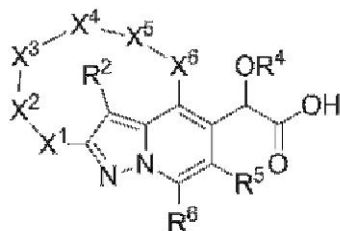
【請求項 1】

式 I または式 II

【化 1】



I



II

10

〔式中、

R¹ は -CON(R⁷)(R⁸)であるか；

または R¹ はピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルケンオキシ、Ar¹、(Ar¹)アルキルおよび(Ar¹)Oから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

20

R² は水素またはアルキルであり；

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

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

30

R⁴ はアルキルまたはハロアルキルであり；R⁵ はアルキルであり；R⁶ は水素またはアルキルであり；R⁷ は Ar¹ または (Ar¹)アルキルであり；R⁸ は水素またはアルキルであり；

Ar¹ はフェニルまたはピリジニルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシおよびアルケニルオキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

X¹ は -CONH- であるか；

40

または X¹ はピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり；

X² はフェニルまたはベンジルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

X³ は O であるかまたは存在せず；X⁴ はアルキレンまたはアルケニレンであり；X⁵ は O であるかまたは存在せず；

X⁶ はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであり、0 ~ 3 個のハロまたは

50

アルキル置換基で置換されている。】
 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R^1 が $-\text{CON}(R^7)(R^8)$ であるか；
 または R^1 がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、 Ar^1 、(Ar^1)アルキルおよび(Ar^1)Oから選択される0～3個の置換基で置換されており；

R^2 が水素またはアルキルであり；

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

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

R^4 がアルキルまたはハロアルキルであり；

R^5 がアルキルであり；

R^6 が水素またはアルキルであり；

R^7 が Ar^1 または(Ar^1)アルキルであり；

R^8 が水素またはアルキルであり；

Ar^1 がフェニルまたはピリジニルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシおよびアルケニルオキシから選択される0～3個の置換基で置換されており；

X^1 がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり；

X^2 がハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換され得るベンジルであり；

X^3 がOであるかまたは存在せず；

X^4 がアルキレンまたはアルケニレンであり；

X^5 がOであるかまたは存在せず；

X^6 がアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであり、0～3個のハロまたはアルキル置換基で置換されている；

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 I である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が $-\text{CON}(R^7)(R^8)$ であるか；

または R^1 がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、 Ar^1 、(Ar^1)アルキルおよび(Ar^1)Oから選択される0～3個の置換基で置換されており；

R^2 が水素；

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

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

R⁴ がアルキルであり；

R⁵ がアルキルであり；

R⁶ が水素；

R⁷ が (A r¹) アルキル；

R⁸ が水素であり；

A r¹ がフェニルまたはピリジニルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシおよびアルケニルオキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている；

請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R¹ が - CON(R⁷)(R⁸) である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、A r¹、(A r¹) アルキルおよび (A r¹) O から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

R³ が 0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基で置換されているピペリジニルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

式 II である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

X² がシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されているベンジルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

X⁶ が 0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基で置換されているピペリジニルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

次のものからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル)カルバモイル) - 4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) 酢酸；

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (2, 3 - ジヒドロピラノ[4, 3, 2 - de]キノリン - 7 - イル) - 2 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル)カルバモイル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) 酢酸；

(S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル)カルバモイル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 -

10

20

30

40

50

a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンジル)チアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンジル)オキサゾール - 2 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (5 - クロロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 6 - イル) - 2 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル)カルバモイル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンジル)チアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンジル)オキサゾール - 2 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (2,3 - ジヒドロピラノ[4,3,2 - de]キノリン - 7 - イル) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンジル)チアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (2,3 - ジヒドロピラノ[4,3,2 - de]キノリン - 7 - イル) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンジル)オキサゾール - 2 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (5 - クロロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 6 - イル) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンジル)チアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (5 - クロロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 6 - イル) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンジル)オキサゾール - 2 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチル - 2 - (2' - メチル - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチル - 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (2,3 - ジヒドロピラノ[4,3,2 - de]キノリン - 7 - イル) - 6 - メチル - 2 - (2' - メチル - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (2,3 - ジヒドロピラノ[4,3,2 - de]キノリン - 7 - イル) - 6 - メチル - 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (5 - クロロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 6 - イル) - 6 - メチル - 2 - (2' - メチル - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (5 - クロロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 6 - イル) - 6 - メチル - 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチル - 2 - (2' - メチル - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

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

10

20

30

40

50

6 - メチル - 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (2, 3 - ジヒドロピラノ[4, 3, 2 - de]キノリン - 7 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (5 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 6 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (10 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 8 - メチルピリド[1, 2 - b]インダゾール - 9 - イル)酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(21 E) - 16 - フルオロ - 4, 25 - ジメチル - 10 - オキソ - 19 - オキサ - 1, 6, 11, 30 - テトラアザペンタシクロ[2.3.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{13,18}]トリアコンタ - 2, 4, 7, 9(30), 13(18), 14, 16, 21 - オクタエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(23 E) - 4, 27 - ジメチル - 21, 26 - ジオキサ - 32 - チア - 1, 6, 11, 33 - テトラアザヘキサシクロ[2.5.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]トリトリアコンタ - 2, 4, 7, 9(33), 10, 12, 15(20), 16, 18, 23 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(22 S) - 4, 17, 22, 28 - テトラメチル - 21, 27 - ジオキサ - 1, 6, 34 - トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ - 2, 4, 7, 9(34), 10(33), 11, 13, 15(20), 16, 18 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(22 S) - 4, 17, 22, 29 - テトラメチル - 21, 28 - ジオキサ - 1, 6, 35 - トリアザヘキサシクロ[2.7.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]ペンタトリアコンタ - 2, 4, 7, 9(35), 10(34), 11, 13, 15(20), 16, 18 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(22 R) - 4, 17, 22, 29 - テトラメチル - 21, 28 - ジオキサ - 1, 6, 35 - トリアザヘキサシクロ[2.7.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]ペンタトリアコンタ - 2, 4, 7, 9(35), 10(34), 11, 13, 15(20), 16, 18 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(23 S) - 4, 17, 23, 28 - テトラメチル - 21, 27 - ジオキサ - 1, 6, 34 - トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ - 2, 4, 7, 9(34), 10(33), 11, 13, 15(20), 16, 18 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(23 R) - 4, 17, 23, 28 - テトラメチル - 21, 27 - ジオキサ - 1, 6, 34 - トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ - 2, 4, 7, 9(34), 10(33), 11, 13, 15(20), 16, 18 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(22 S) - 16 - フルオロ - 4, 22, 28 - トリメチル - 21, 27 - ジオキサ - 1, 6, 34 - トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ - 2, 4, 7, 9(34), 10(33), 11, 13, 15(20), 16, 18 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(22 S) - 17 - フルオロ - 4, 22, 28 - トリメチル - 21, 27 - ジオキサ - 1, 6, 34 - トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1⁶

10

20

30

40

50

,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]テトラトリアコンタ - 2, 4, 7, 9 (3 4), 1 0 (3 3), 1 1, 1 3, 1 5 (2 0), 1 6, 1 8 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(2 2 S) - 1 7 - フルオロ - 4, 2 2, 2 7 - トリメチル - 2 1, 2 6 - ジオキサ - 1, 6, 3 3 - トリアザヘキサシクロ[2 5.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]トリトリアコンタ - 2, 4, 7, 9 (3 3), 1 0 (3 2), 1 1, 1 3, 1 5 (2 0), 1 6, 1 8 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(2 2 S) - 1 8 - フルオロ - 4, 2 2, 2 8 - トリメチル - 2 1, 2 7 - ジオキサ - 1, 6, 3 4 - トリアザヘキサシクロ[2 6.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]テトラトリアコンタ - 2, 4, 7, 9 (3 4), 1 0 (3 3), 1 1, 1 3, 1 5 (2 0), 1 6, 1 8 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(2 2 S) - 1 6 - フルオロ - 4, 1 7, 2 2, 2 8 - テトラメチル - 2 1, 2 7 - ジオキサ - 1, 6, 3 4 - トリアザヘキサシクロ[2 6.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]テトラトリアコンタ - 2, 4, 7, 9 (3 4), 1 0 (3 3), 1 1, 1 3, 1 5 (2 0), 1 6, 1 8 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(2 2 R) - 1 6 - フルオロ - 4, 1 7, 2 2, 2 8 - テトラメチル - 2 1, 2 7 - ジオキサ - 1, 6, 3 4 - トリアザヘキサシクロ[2 6.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]テトラトリアコンタ - 2, 4, 7, 9 (3 4), 1 0 (3 3), 1 1, 1 3, 1 5 (2 0), 1 6, 1 8 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [2 - (3 - {2 - フルオロ - 3 - メチル - 6 - [(2 S) - ペンタン - 2 - イルオキシ]フェニル}フェニル) - 6 - メチル - 4 - (4 - メチル - 4 - プロポキシピペリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル]酢酸 ;

(2 S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(2 2 S) - 1 7 - シアノ - 4, 2 2, 2 8 - トリメチル - 2 1, 2 7 - ジオキサ - 1, 6, 3 4 - トリアザヘキサシクロ[2 6.2.2.1⁶,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]テトラトリアコンタ - 2, 4, 7, 9 (3 4), 1 0 (3 3), 1 1, 1 3, 1 5 (2 0), 1 6, 1 8 - デカエン - 3 - イル]酢酸 ; および

(S) - 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)酢酸

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

治療量の請求項 1 に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、H I V 感染の処置に有用な組成物。

【請求項 1 3】

さらに治療有効量のヌクレオシドH I V逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドH I V逆転写酵素阻害剤、H I Vプロテアーゼ阻害剤、H I V融合阻害剤、H I V付着阻害剤、C C R 5 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、H I V出芽または成熟阻害剤およびH I Vインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択されるA I D SまたはH I V感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤および薬学的に許容される担体を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

処置を必要とする患者に治療有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、H I V 感染の処置方法。

【請求項 1 5】

治療有効量のヌクレオシドH I V逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドH I V逆転写酵素阻害剤、H I Vプロテアーゼ阻害剤、H I V融合阻害剤、H I V付着阻害剤、C C R 5 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、H I V出芽または成熟阻害剤およびH I Vインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択されるA I D SまたはH I V感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤をさらに投与することを含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年3月14日出願の米国特許仮出願番号61/781,764に基づく優先権を主張し、これは引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

発明の背景

本発明は、一般に、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の処置のための化合物、組成物および方法に関する。本発明は、HIVのための新規阻害剤、そのような化合物を含む医薬組成物およびHIV感染の処置におけるこれらの化合物の使用方法に関する。

10

【 0 0 0 3 】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、免疫系の破壊と生命を脅かす日和見感染症の制圧不能により特徴付けられる致死性疾患である後天性免疫不全症候群(AIDS)の病原因子とされている。最近の統計では、世界中で3330万もの多数の人々がこのウイルスに感染しているとされている(UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010)。既感染者の数の多さに加えて、本ウイルスは拡散し続けている。1998年の推計では、単年度の新規感染者が600万に近づいている。同年のHIVおよびAIDSに関係する死者は約250万に達した。

【 0 0 0 4 】

現在、この感染に対して使用できる多数の抗ウイルス剤がある。これらの薬物は、標的とするウイルスタンパク質または作用機序に基づき、複数群に分類できる。具体的に、サキナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ダルナビル、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、ロピナビルおよびチプラナビルは、HIVにより発現されるアスパルチルプロテアーゼの競合的阻害剤である。ジドブジン、ジダノシン、スタブジン、ラミブジン、ザルシタピン、エムトリシタピン、テノフォビルおよびアバカビルは、ウイルスcDNA合成を停止させる基質模倣物として作用するヌクレオシ(チ)ド逆転写酵素阻害剤である。非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤であるネビラピン、デラビルジン、エファビレンツおよびエトラビリンは、非競合的(または不競合的)機構によりウイルスcDNA合成を阻害する。エンフュービルタイドおよびマラビロクは、宿主細胞へのウイルス進入を阻害する。HIVインテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビル(MK-0518、Isentress^(登録商標))は、処置経験患者に対する使用が承認されており、このクラスの阻害剤群は、種々のHIV阻害剤群を含む組み合わせレジメンの一部として極めて有効であることは明らかである。

20

30

【 0 0 0 5 】

これらの薬剤は、単独使用でもウイルス複製の低減に有効である。しかしながら、ウイルスが、単剤療法で使用された全ての既知薬物に対して容易に耐性を獲得するため、効果は一時的である。他方、組み合わせ治療は、多くの患者でウイルスの低減および耐性の出現の抑制の両方に極めて有効であることが証明されている。米国において、組み合わせ治療は広く利用可能であり、HIVによる死者数は劇的に減少している(Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998, 338, 853-860)。

40

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

不運なことに、全ての患者がこの治療に应答する訳ではなく、多くが失敗している。事実、初期の試験では、有効な組合せの少なくとも1個の薬物が約30~50%の患者で最終的に失敗している。処置失敗のほとんどの症例で、ウイルス耐性出現が原因である。他方、ウイルス耐性は、ウイルスポリメラーゼに関係する相対的に高いウイルス変異率と組み合わせさせた感染経過におけるHIV-1複製速度およびHIV感染個体による処方薬の服用順守の欠如が原因である。明らかに、新規抗ウイルス剤、特に既承認薬物に既に耐性

50

であるウイルスに対して活性を有するものに対する需要がある。他の重要な要素は、多くの既承認薬物よりも改善された安全性とより容易な服用レジメンを含む。

【 0 0 0 7 】

H I V 複製を阻害する化合物は開示されている。W O 2 0 0 7 1 3 1 3 5 0、W O 2 0 0 9 0 6 2 2 8 5、W O 2 0 0 9 0 6 2 2 8 8、W O 2 0 0 9 0 6 2 2 8 9、W O 2 0 0 9 0 6 2 3 0 8、W O 2 0 1 0 1 3 0 0 3 4、W O 2 0 1 0 1 3 0 8 4 2、W O 2 0 1 1 0 1 5 6 4 1、W O 2 0 1 1 0 7 6 7 6 5、W O 2 0 1 2 0 0 3 4 9 7、W O 2 0 1 2 0 0 3 4 9 8、W O 2 0 1 2 0 3 3 7 3 5、W O 2 0 1 2 0 6 5 9 6 3 および W O 2 0 1 2 0 6 6 4 4 2 参照。

【 課題を解決するための手段 】

10

【 0 0 0 8 】

本発明は、技術的利点を提供し、例えば、化合物は新規であり、H I V の処置に有用である。さらに、本化合物は、例えば、その作用機序、結合、阻害有効性、標的選択性、溶解度、安全性プロファイルまたはバイオアベイラビリティの 1 個以上に関して、医薬使用上の利点をもたらす。

【 0 0 0 9 】

発明の記載

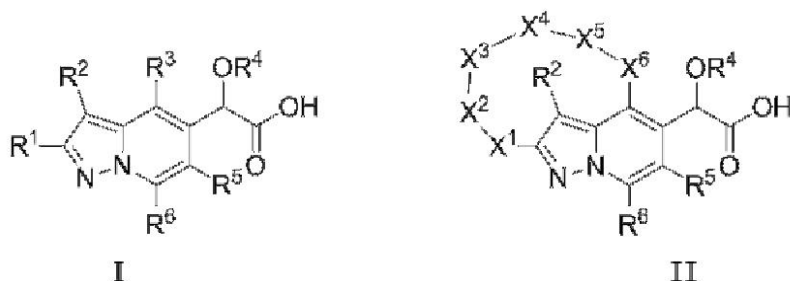
本発明は、その薬学的に許容される塩を含む式 I の化合物、その医薬組成物および H I V インテグラーゼの阻害および H I V 感染者または A I D S の処置におけるそれらの使用を包含する。

20

【 0 0 1 0 】

本発明の一つの面は、式 I

【 化 1 】



30

〔 式中、

R¹ は - C O N (R⁷) (R⁸) であるか；

または R¹ はピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルケンオキシ、A r¹、(A r¹) アルキルおよび (A r¹) O から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

40

R² は水素またはアルキルであり；

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

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

50

R⁴ はアルキルまたはハロアルキルであり；

R⁵ はアルキルであり；

R⁶ は水素またはアルキルであり；

R⁷ は Ar¹ または (Ar¹) アルキルであり；

R⁸ は水素またはアルキルであり；

Ar¹ はフェニルまたはピリジニルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシおよびアルケニルオキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

X¹ は - CONH - であるか；

または X¹ はピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり；

X² はフェニルまたはベンジルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

X³ は O であるかまたは存在せず；

X⁴ はアルキレンまたはアルケニレンであり；

X⁵ は O であるかまたは存在せず；

X⁶ はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであり、0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基で置換されている。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0011】

本発明の他の面は、

R¹ は - CON(R⁷)(R⁸) であるか；

または R¹ がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、Ar¹、(Ar¹) アルキルおよび (Ar¹) O から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R² が水素またはアルキルであり；

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

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

R⁴ がアルキルまたはハロアルキルであり；

R⁵ がアルキルであり；

R⁶ が水素またはアルキルであり；

R⁷ が Ar¹ または (Ar¹) アルキルであり；

R⁸ が水素またはアルキルであり；

Ar¹ がフェニルまたはピリジニルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシおよびアルケニルオキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

X¹ がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジ

10

20

30

40

50

アゾリル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり；

X^2 がハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換され得るベンジルであり；

X^3 が O であるかまたは存在せず；

X^4 がアルキレンまたはアルケニレンであり；

X^5 が O であるかまたは存在せず；

X^6 がアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであり、0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基で置換されている；

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0012】

本発明の他の面は、式 I の化合物である。

【0013】

本発明の他の面は、

R^1 が $-\text{CON}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ であるか；

または R^1 がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、 Ar^1 、(Ar^1)アルキルおよび(Ar^1)O から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

20

R^2 が水素；

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

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

30

R^4 がアルキルであり；

R^5 がアルキルであり；

R^6 が水素；

R^7 が(Ar^1)アルキル；

R^8 が水素であり；

Ar^1 がフェニルまたはピリジニルであり、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシおよびアルケニルオキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている；

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

40

【0014】

本発明の他の面は、 R^1 が $-\text{CON}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ である、式 I の化合物である。

【0015】

本発明の他の面は、 R^1 がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、 Ar^1 、(Ar^1)アルキルおよび(Ar^1)O から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている、式 I の化合物である。

【0016】

50

本発明の他の面は、 R^3 がアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシおよびフェニルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている、式 I の化合物である。

【0017】

本発明の他の面は、 R^3 がハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシおよびフェニルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されているピペリジニルである、式 I の化合物である。

10

【0018】

本発明の他の面は、 R^3 が 0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基で置換されているピペリジニルである、式 I の化合物である。

【0019】

本発明の他の面は、 R^3 がシクロアルキル、シクロアルケニル、クロマニル、オキサジニルまたはジヒドロピラノキノリニルであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシおよびフェニルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている、式 I の化合物である。

20

【0020】

本発明の他の面は、 R^3 がハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニルオキシおよびフェニルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されているクロマニルである、式 I の化合物である。

【0021】

本発明の他の面は、 R^3 が 0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基で置換されているクロマニルである、式 I の化合物である。

【0022】

本発明の他の面は、式 II の化合物である。

30

【0023】

本発明の他の面は、 X^1 が - CONH - である、式 II の化合物である。

【0024】

本発明の他の面は、 X^1 がピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリルまたはフェニルである、式 II の化合物である。

【0025】

本発明の他の面は、 X^2 がシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されているフェニルである、式 II の化合物である。

40

【0026】

本発明の他の面は、 X^2 シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されているベンジルである、式 II の化合物である。

【0027】

本発明の他の面は、 X^6 が 0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基で置換されているピペリジニルである、式 II の化合物である。

【0028】

式 I の化合物に関して、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 Ar^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 を含む可変置換基の任意のそれぞれの場合の範

50

囲は、他の場合の可変置換基の範囲如何と関わりなく使用できる。そのようなものとして、本発明は、多様な面の組み合わせを含む。

【0029】

特に断らない限り、これらの用語は次の意味を有する。“アルキル”は、1～6個の炭素からなる直鎖または分枝鎖アルキル基を含む。“アルケニル”は、2～6個の炭素からなり、少なくとも1個の二重結合を有する直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。“アルキレン”は、1～6個の炭素からなる直鎖または分枝鎖二価アルキル基を意味する。“アルケニレン”は、2～6個の炭素からなり、少なくとも1個の二重結合を有する直鎖または分枝鎖二価アルケン基を意味する。“シクロアルキル”は、3～7個の炭素からなる単環式環系を意味する。“ヒドロキシアルキル”、“アルコキシ”および置換アルキル部分を有する他の用語は、アルキル部分について1～6個の炭素原子からなる直鎖または分枝鎖異性体を意味する。“ハロ”はフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを含む。“ハロ”は、ハロで、例えば、“ハロアルキル”および“ハロアルコキシ”、“ハロフェニル”、“ハロフェノキシ”で定義した置換基でモノハロ置換から過ハロ置換された全てのハロゲン化異性体を含む。“アリール”は、炭素環式およびヘテロ環式芳香族置換基を含む。複数環系(例えば二環式環系)上の種々の位置に結合することが化学式で示されている置換基は、結合することが示される環に結合することを意図する。確固に入れたおよび多数の確固に入れた用語は、当業者に結合関係を明示することを意図する。例えば、((R)アルキル)のような用語は、さらに置換基Rで置換されているアルキル置換基を意味する。

10

【0030】

本発明は、化合物の全ての薬学的に許容される塩形態を含む。薬学的に許容される塩は、カウンターイオンが、化合物の生理学的活性または毒性に顕著に寄与せず、薬理学的等価物として機能するようなものである。これらの塩は、市販の試薬を用いて、通常の有機技術に従い製造できる。いくつかのアニオン性塩形態は、酢酸塩、アシストラート、ベシル酸塩、臭化物、塩化物、クエン酸塩、フマル酸塩、グルクロン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物、乳酸塩、マレイ酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびキシナホ酸塩を含む。いくつかのカチオン性塩形態は、アンモニウム、アルミニウム、ベンザチン、ピスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛を含む。

20

30

【0031】

本発明の化合物のいくつかは、立体異性形態で存在する。本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む、化合物の全ての立体異性形態を含む。立体異性体の製造法および分割法は当分野で知られる。本発明は、化合物の全ての互変異性形態を含む。本発明は、アトロプ異性体および回転異性体を含む。

【0032】

本発明は、本化合物に存在する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的例として、限定しないが、水素の同位体は重水素およびトリチウムを含む。炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に知られる慣用技術によりまたはここに記載するものに準じた方法により、他の点で用いた非標識反応材に変えて、適当な同位体標識した反応材を使用して製造できる。このような化合物は、例えば生物学的活性の測定における標準および反応材として、多様な潜在的用途を有し得る。安定な同位体の場合、このような化合物は生物学的、薬理的または薬物動態特性を好都合に修飾する可能性を有し得る。

40

【0033】

生物学的方法

HIV複製の阻害。NL4-3からのnef遺伝子の部分をウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子に置き換えた組み換えNL-RLucウイルスを構築した。NL-RLucウイル

50

スを、pNLRLucおよびpVSVenvの2個のプラスミドの同時トランスフェクションにより製造した。pNLRLucは、PvuII部位でpUC18にクローン化されたNL-RLuc DNAを含み、一方pVSVenvは、LTRプロモーターに結合したVSV Gタンパク質のための遺伝子を含む。トランスフェクションを、293T細胞中、1:3比のpNLRLuc対pVSVenvで、Invitrogen(Carlsbad, CA)からのLipofectAMINE PLUSキットを製造者の指示に従い使用して実施し、作製した偽型ウイルスをMT-2細胞で力価測定した。感受性分析のために、力価測定したウイルスを使用して、化合物存在下でMT-2細胞を感染させ、5日間のインキュベーション後、細胞を処理し、発現されたルシフェラーゼの量によりウイルス増殖を定量した。これは、ウイルス増殖の、その結果、試験化合物の抗ウイルス活性の定量のための単純かつ容易な方法を提供する。ルシフェラーゼを、Promega(Madison, WI)からのDual Luciferaseキットを使用して定量した。

10

【0034】

化合物に対するウイルスの感受性を、化合物の連続希釈下のインキュベーションにより決定した。50%有効濃度(EC_{50})を、半有効等式からの外挿形を使用して使用して計算し、これは、 $(Fa) = 1 / [1 + (ED_{50} / \text{薬物濃度})^m]$ (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press.1990)であった。化合物の抗ウイルス活性を10%FBS、15mg/ml ヒト血清アルブミン/10%FBSまたは40%ヒト血清/5%FBSの3血清条件下で評価し、少なくとも2回の実験を EC_{50} 値の計算に使用した。結果を表1に示す。

20

【表1】

表1

実施例	$EC_{50} \mu M$	実施例	$EC_{50} \mu M$
1	0.003	32	0.178
2	0.063	33	0.116
3	0.017	34	0.014
4	0.018	35	0.607
5	0.005	36	0.050
25	0.037	37	0.029
26	0.006	38	0.030
27	0.004	39	0.038
28	0.138	40	2.348
29	0.040	41	0.728
30	0.084	42	0.007
31	0.258		

30

【0035】

40

医薬組成物および使用方法

本発明の化合物はHIV複製を阻害する。従って、本発明の他の面は、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に投与することを含む、ヒト患者におけるHIV感染の処置方法である。

【0036】

本発明の他の面は、AIDSまたはHIV感染の処置用医薬の製造における、式Iの化合物の使用である。

【0037】

本発明の他の面は、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、治療有効量のヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害

50

剤、H I V プロテアーゼ阻害剤、H I V 融合阻害剤、H I V 付着阻害剤、C C R 5 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、H I V 出芽または成熟阻害剤およびH I V インテグラーゼ阻害剤からなる群から選択されるA I D S またはH I V 感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の投与を含む、ヒト患者におけるH I V 感染の処置方法である。

【0038】

本発明の他の面は、該薬剤がヌクレオシドH I V 逆転写酵素阻害剤である、方法である。

本発明の他の面は、ヌクレオシドH I V 逆転写酵素阻害剤がアバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビンおよびジドブジンまたはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、方法である。

10

【0039】

本発明の他の面は、該薬剤が非ヌクレオシドH I V 逆転写酵素阻害剤である、方法である。

【0040】

本発明の他の面は、非ヌクレオシドH I V 逆転写酵素阻害剤がデラビルジン、エファビレンツおよびネビラピンまたはその薬学的に許容される塩から選択される、方法である。

本発明の他の面は、薬剤がH I V プロテアーゼ阻害剤である、方法である。

【0041】

本発明の他の面は、H I V プロテアーゼ阻害剤がアンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルおよびホスアンブレナビルまたはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、方法である。

20

【0042】

本発明の他の面は、薬剤がH I V 融合阻害剤である、方法である。

本発明の他の面は、H I V 融合阻害剤がエンフュービルタイドまたはT - 1 2 4 9 またはその薬学的に許容される塩である、方法である。

【0043】

本発明の他の面は、該薬剤がH I V 付着阻害剤である、方法である。

本発明の他の面は、該薬剤がC C R 5 阻害剤である、方法である。

【0044】

本発明の他の面は、C C R 5 阻害剤がS c h - C、S c h - D、T A K - 2 2 0、P R O - 1 4 0 およびU K - 4 2 7、8 5 7 またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、方法である。

30

【0045】

本発明の他の面は、薬剤がC X C R 4 阻害剤である、方法である。

本発明の他の面は、C X C R 4 阻害剤がA M D - 3 1 0 0 またはその薬学的に許容される塩である、方法である。

【0046】

本発明の他の面は、該薬剤がH I V 出芽または成熟阻害剤である、方法である。

本発明の他の面は、出芽または成熟阻害剤がP A - 4 5 7 またはその薬学的に許容される塩である、方法である。

40

本発明の他の面は、該薬剤がH I V インテグラーゼ阻害剤である、方法である。

【0047】

本発明の他の面は、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ヌクレオシドH I V 逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドH I V 逆転写酵素阻害剤、H I V プロテアーゼ阻害剤、H I V 融合阻害剤、H I V 付着阻害剤、C C R 5 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、H I V 出芽または成熟阻害剤およびH I V インテグラーゼ阻害剤からなる群から選択されるA I D S またはH I V 感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

【0048】

本発明の他の面は、該薬剤がヌクレオシドH I V 逆転写酵素阻害剤である、組成物であ

50

る。

本発明の他の面は、ヌクレオシドH I Vトランスクリプターゼ阻害剤がアバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビンおよびジドブジンまたはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、組成物である。

【0049】

本発明の他の面は、該薬剤が非ヌクレオシドH I V逆転写酵素阻害剤である、組成物である。

【0050】

本発明の他の面は、非ヌクレオシドH I V逆転写酵素阻害剤がデラビルジン、エファビレンツおよびネビラピンまたはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、組成物である。

10

【0051】

本発明の他の面は、該薬剤がH I Vプロテアーゼ阻害剤である、組成物である。

本発明の他の面は、H I Vプロテアーゼ阻害剤がアンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビルおよびホスアンブレナビルまたはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、組成物である。

【0052】

本発明の他の面は、該薬剤がH I V融合阻害剤である、組成物である。

本発明の他の面は、H I V融合阻害剤がエンフュービルタイドまたはT - 1 2 4 9またはその薬学的に許容される塩である、組成物である。

20

【0053】

本発明の他の面は、該薬剤がH I V付着阻害剤である、組成物である。

本発明の他の面は、該薬剤がC C R 5阻害剤である、組成物である。

【0054】

本発明の他の面は、C C R 5阻害剤がS c h - C、S c h - D、T A K - 2 2 0、P R O - 1 4 0およびU K - 4 2 7, 8 5 7またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、組成物である。

【0055】

本発明の他の面は、該薬剤がC X C R 4阻害剤である、組成物である。

30

本発明の他の面は、C X C R 4阻害剤がA M D - 3 1 0 0またはその薬学的に許容される塩である、組成物である。

【0056】

本発明の他の面は、該薬剤がH I V出芽または成熟阻害剤である、組成物である。

本発明の他の面は、出芽または成熟阻害剤がP A - 4 5 7またはその薬学的に許容される塩である、組成物である。

本発明の他の面は、該薬剤がH I Vインテグラーゼ阻害剤である、組成物である。

【0057】

式Iの化合物と、少なくとも1種の抗H I V剤の投与をいう“組み合わせ”、“共投与”、“併用”および類似の用語は、これらの成分が、A I D SおよびH I V感染の分野の実施者に理解される組み合わせ抗レトロウイルス剤療法または高活性抗レトロウイルス剤療法(H A A R T)の一部であることを意味する。

40

【0058】

“治療的有効”は、A I D SおよびH I V感染の分野の実施者に理解される、意味のある患者利益を提供するために必要な薬剤の量を意味する。一般に、処置の目標は、ウイルス負荷の減少、免疫機能の回復および保存、クオリティ・オブ・ライフ改善およびH I V関連罹病率および死亡率低下である。

【0059】

“患者”は、A I D SおよびH I V感染の分野の実施者により理解されるH I Vウイルスに感染し、治療に適する人を意味する。

50

【 0 0 6 0 】

“ 処置 ”、“ 治療 ”、“ レジメン ”、“ H I V 感染 ”、“ A R C ”、“ A I D S ”および関連用語は、A I D S および H I V 感染の分野の実施者に理解されたとおり使用する。

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物は、一般に治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与され、慣用の添加物を含み得る。治療有効量は、意味のある患者利益を提供するのに必要な量である。薬学的に許容される担体は、許容される安全性プロファイルを有する慣用的に知られる担体である。組成物は、カプセル剤、錠剤、ロゼンジ剤および散剤ならびに液体懸濁液剤、シロップ剤、エリキシル剤および溶液剤を含む、全ての一般的固体および液体形態を含む。組成物は、慣用的製剤技術を使用して製造し、慣用の添加物(例えば結合剤および湿潤剤)および媒体(例えば水およびアルコール類)を一般に組成物のために使用する。例えば、Remington's P
harmaceutical Sciences, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)
参照。

10

【 0 0 6 2 】

固体組成物は通常投与単位で製剤され、投与量あたり約 1 ~ 1 0 0 0 mg の活性成分を提供する組成物が好ましい。投与量のいくつかの例は、1 mg、1 0 mg、1 0 0 mg、2 5 0 mg、5 0 0 mg および 1 0 0 0 mg である。一般に、他の抗レトロウイルス剤は、そのクラスで臨床的に使用される薬剤と類似の単位範囲で存在する。典型的に、これは 0 . 2 5 ~ 1 0
0 0 mg / 単位である。

20

【 0 0 6 3 】

液体組成物は、通常投与単位範囲である。一般に、液体組成物は 1 ~ 1 0 0 mg / mL の単位投与量範囲である。投与量のいくつかの例は 1 mg / mL、1 0 mg / mL、2 5 mg / mL、5 0 mg / mL および 1 0 0 mg / mL である。一般に、他の抗レトロウイルス剤は、そのクラスで臨床的に使用される薬剤と類似の単位範囲で存在する。典型的に、これは 1 ~ 1 0 0 mg / mL である。

【 0 0 6 4 】

本発明は、全ての慣用の投与方法を含み、経口および非経腸方法が好ましい。一般に、投与レジメンは、臨床的に使用される他の抗レトロウイルス剤に類似する。典型的に、1 日投与量は、1 日 1 ~ 1 0 0 mg / kg 体重である。一般に、経口で多くの化合物が必要であり、非経腸では少ない。しかしながら、具体的投与レジメンは、合理的な医学的判断を使用して、医師により決定される。

30

【 0 0 6 5 】

本発明は、化合物を組み合わせ治療で与える方法も包含する。すなわち、化合物を、A I D S および H I V 感染の処置に有用な他の薬剤と一緒に、しかし、別々に、使用できる。これらの薬剤のいくつかは、H I V 付着阻害剤、C C R 5 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、H I V 細胞融合阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H I V ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、H I V 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、H I V プロテアーゼ阻害剤、出芽および成熟阻害剤、免疫調節剤および抗感染剤を含む。これらの組み合わせ方法において、式 I の化合物は、一般に 1 日 1 ~ 1 0 0 mg / kg 体重の 1 日量で、他の薬剤と共に投与する。他の薬剤は、一般に治療的に使用される量で投与する。しかしながら、具体的投与レジメンは、合理的な医学的判断を使用して、医師により決定される。

40

【 実施例 】

【 0 0 6 6 】

合成方法

本発明の化合物は、次のスキームおよび具体的態様の章に示すものを含む、当分野で知られる種々の方法により製造できる。合成スキームにおいて示す構造番号付けおよび可変基番号付けは、特許請求の範囲または明細書の他の部分の構造または可変基番号付けと異なり、混乱してはならない。スキームにおける可変基は、本発明の化合物のいくつかをどのように製造するかを説明することのみを意図する。本発明は先の説明的例に限定されず

50

、例はあらゆる点で制限的ではなく説明的と見なすべきであり、先の例ではなく添付する特許請求の範囲を参照すべきであり、請求の範囲と等価の意味および範囲に入る全ての変化は包含されると意図される。

【0067】

スキームおよび実施例で使用する略語は、一般に当分野での慣例に従う。本明細書および実施例で使用する化学的略語は次の通りである。“K H M D S”はカリウムビス(トリメチルシリル)アミドであり；“D M F”はN,N-ジメチルホルムアミドであり；“H A T U”はO-(t-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり、“M e O H”はメタノールであり；“A r”はアリールであり；“T F A”はリフルオロ酢酸であり、“D M S O”はジメチルスルホキシドであり；“h”は時間であり；“r t”は室温または保持時間(文脈により決定される)であり；“m i n”は分であり；“E t O A c”は酢酸エチルであり；“T H F”はテトラヒドロフランであり；“E t₂O”はジエチルエーテルであり；“D M A P”は4-ジメチルアミノピリジンであり；“D C E”は1,2-ジクロロエタンであり；“A C N”はアセトニトリルであり；“D M E”は1,2-ジメトキシエタンであり；“H O B t”は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物であり；“D I E A”はジイソプロピルエチルアミンである。

10

【0068】

ここで使用する略語は、次のとおり定義する。“1 x”は1回、“2 x”は2回、“3 x”は3回、“°”は摂氏度、“eq”は当量、“g”はグラム、“mg”はミリグラム、“L”はリットル、“mL”はミリリットル、“μL”はマイクロリットル、“N”は規定、“M”はモル濃度、“mmol”はミリモル濃度、“atm”は雰囲気、“psi”は平方インチあたりのポンド、“濃”は濃縮、“sat”または“sat'd”は飽和、“MW”は分子量、“m p”は融点、“ee”はエナンチオマー過剰、“M S”または“Mass Spec”はマスペクトロメトリー、“E S I”はエレクトロスプレーイオン化質量分析、“H R”は高解像度、“H R M S”は高解像度マスペクトロメトリー、“L C M S”は液体クロマトグラフィーマスペクトロメトリー、“H P L C”は高速液体クロマトグラフィー、“R P H P L C”は逆相H P L C、“T L C”または“t l c”は薄層クロマトグラフィー、“N M R”は核磁気共鳴スペクトロスコピー、“¹H”はプロトン、“Δ”はデルタ、“s”は一重項、“d”は二重項、“t”は三重項、“q”は四重項、“m”は多重項、“b r”は幅広、“Hz”はヘルツおよび“°”、“R”、“S”、“E”および“Z”は、当業者に周知の立体化学記号である。

20

30

【0069】

本発明のある化合物は、適当に置換されたヘテロ環I-1からスキームIに従い合成でき、化合物I-1、I-IIおよびI-3は市販されているかまたは当分野で周知の反応により合成される。中間体I-4は当分野で周知の方法によりまたは下の実施例に示すとおり化合物I-1、I-2および化合物I-3を使用して製造できる。中間体I-4は、当業者に周知の条件を使用して、中間体I-5を経て中間体I-6に好都合に変換される。中間体I-6は、スルホニウム塩I-7の使用を含むが、これに限定されない周知の条件により、ケトエステル中間体I-8に変換される。中間体I-8は、キラルルイス酸の存在下、周知の条件を使用して、キラル中間体I-9に還元される。中間体I-9は、酢酸3級ブチルおよび過塩素酸を含む、周知の条件により、中間体I-10に変換される。中間体I-10は、中間体I-10とR₂-B(OR)₂の鈴木カップリングを含む、周知の条件を使用して、中間体I-11に好都合に変換される。ボロナートまたはボロン酸カップリング剤は市販されているかまたは当分野で知られる反応により製造される(例えば、P C T出願W O 2 0 0 9 0 6 6 2 2 8 5 参照)。ジエステル中間体I-11は、当分野で周知の方法により、モノカルボン酸中間体I-12に位置選択的に変換される。中間体I-12は、H A T Uを含むが、これに限定されない、当業者に周知の条件により、中間体I-13に変換される。中間体I-13を、文献において周知の条件により、最終化合物I-14に変換した。

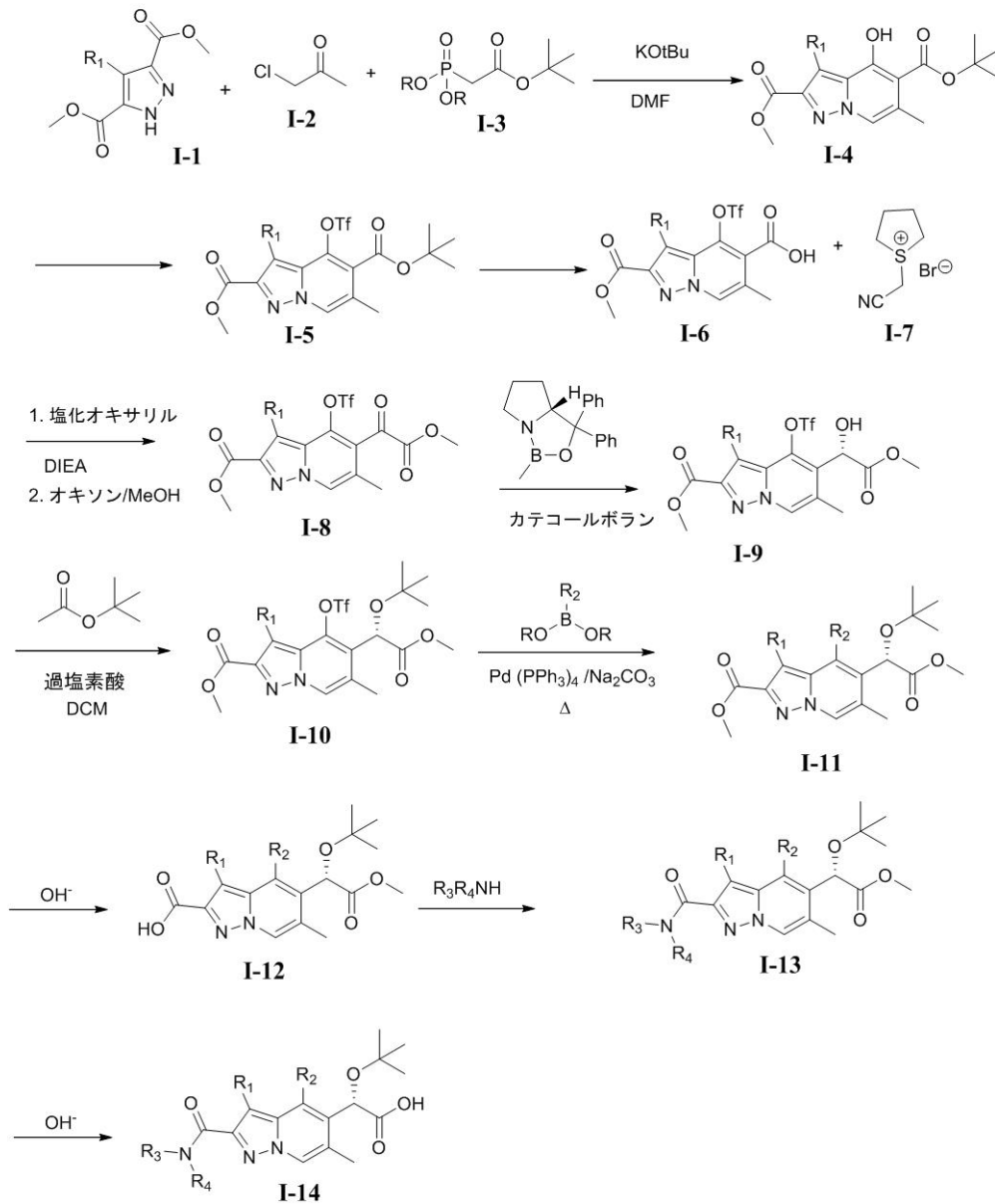
40

50

【 0 0 7 0 】

【 化 2 】

スキーム I



10

20

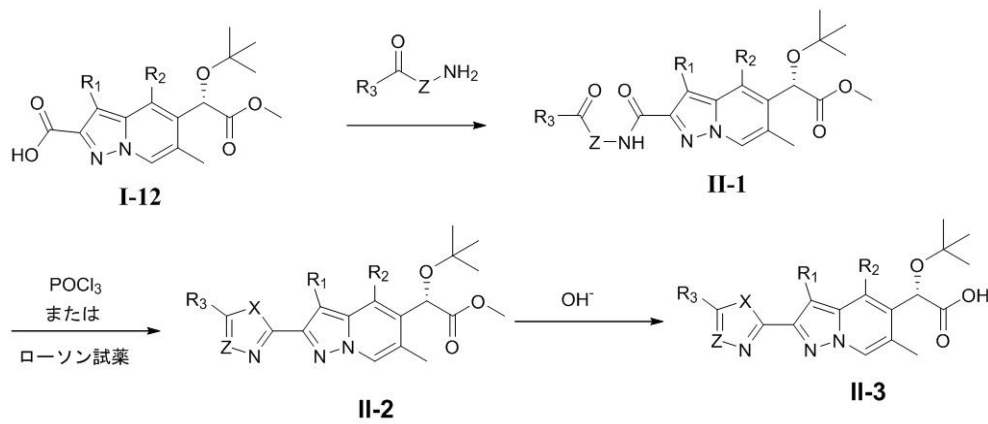
30

【 0 0 7 1 】

本発明の化合物のいくつかは、スキームIIに略記する方法により製造できる。

【化 3】

スキームII



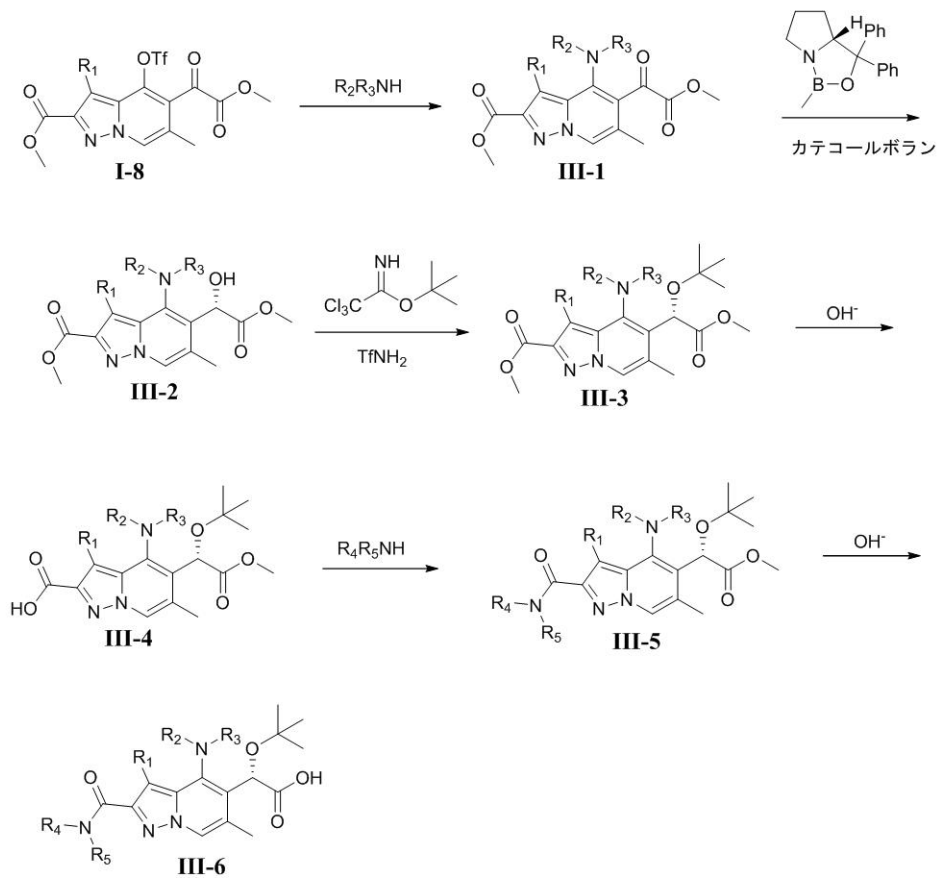
10

【0072】

本発明の化合物のいくつかは、スキームIIIに略記する方法により製造できる。

【化 4】

スキームIII



20

30

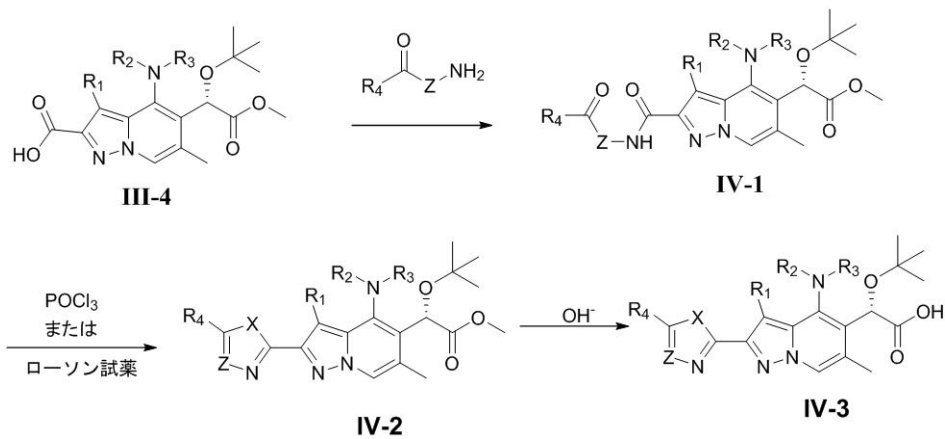
40

【0073】

本発明の化合物のいくつかは、スキームIVに略記する方法により製造できる。

【化 5】

スキームIV



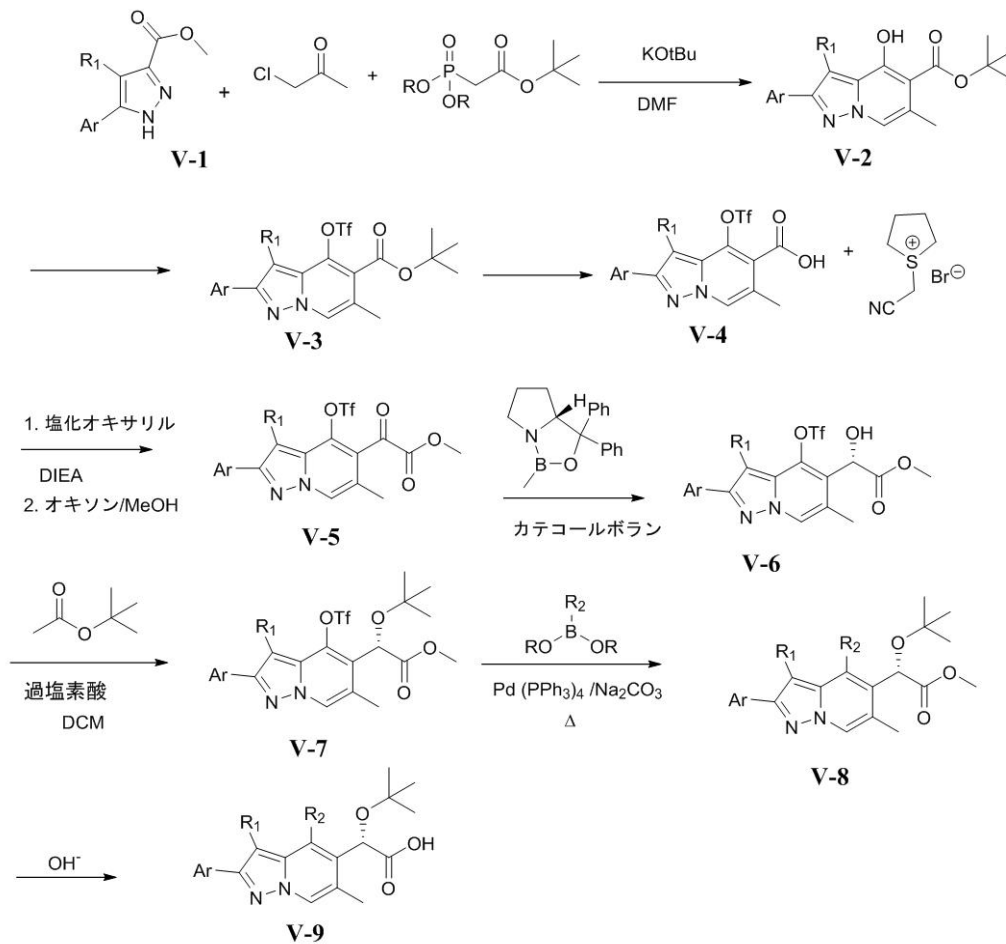
10

【 0 0 7 4 】

本発明の化合物のいくつかは、スキームVに略記する方法により製造できる。

【化 6】

スキームV



20

30

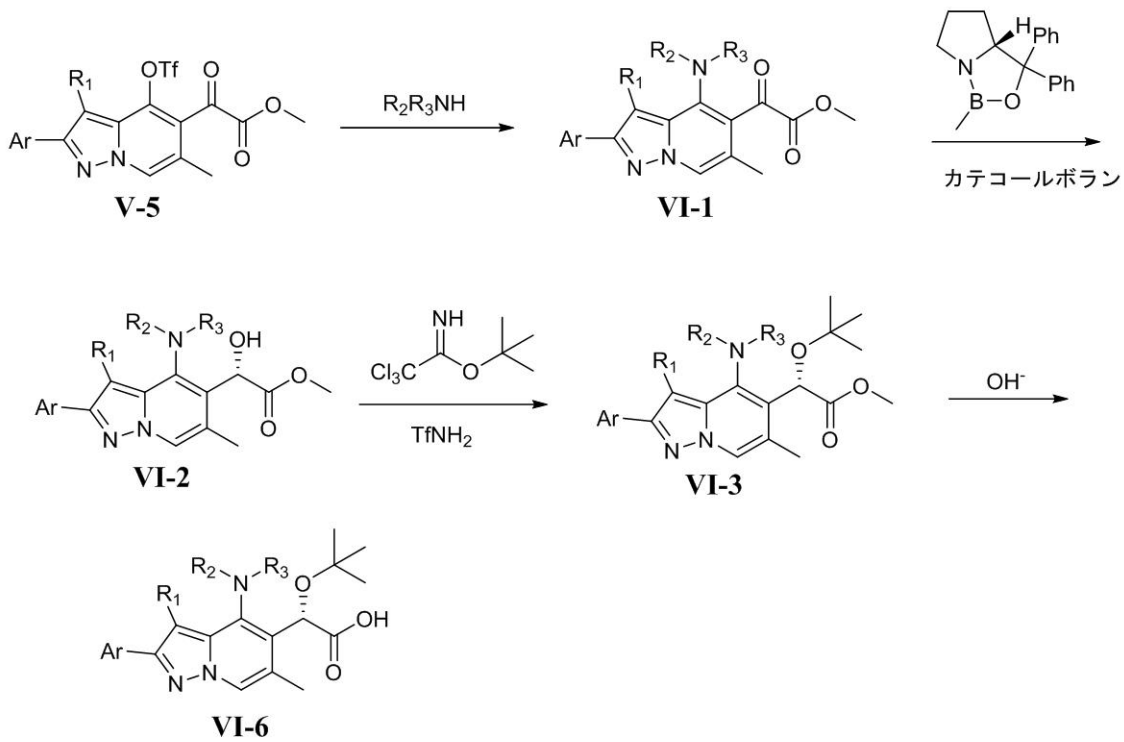
40

【 0 0 7 5 】

本発明の化合物のいくつかは、スキームVIに略記する方法により製造できる。

【化 7】

スキームVI



10

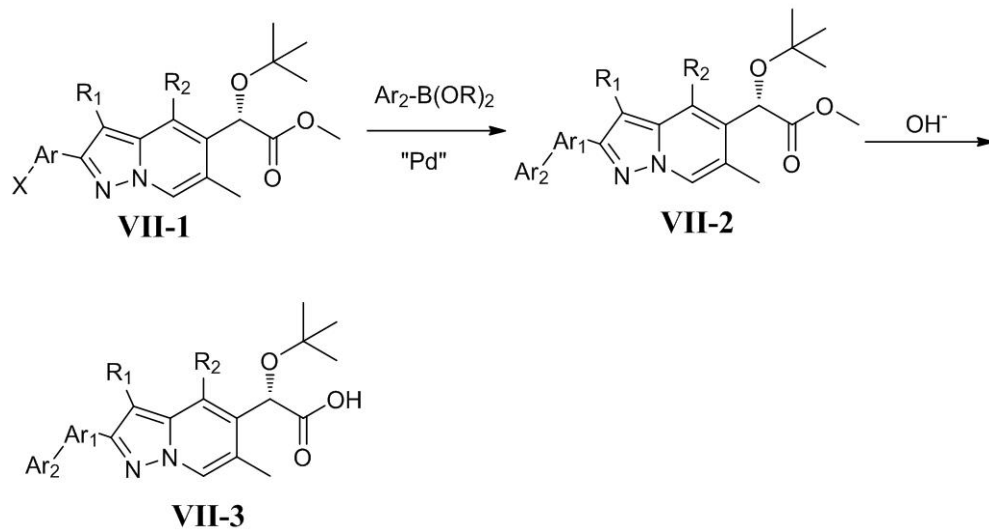
20

【 0 0 7 6 】

本発明の化合物のいくつかは、スキームVIIに略記する方法により製造できる。

【化 8】

スキームVII



30

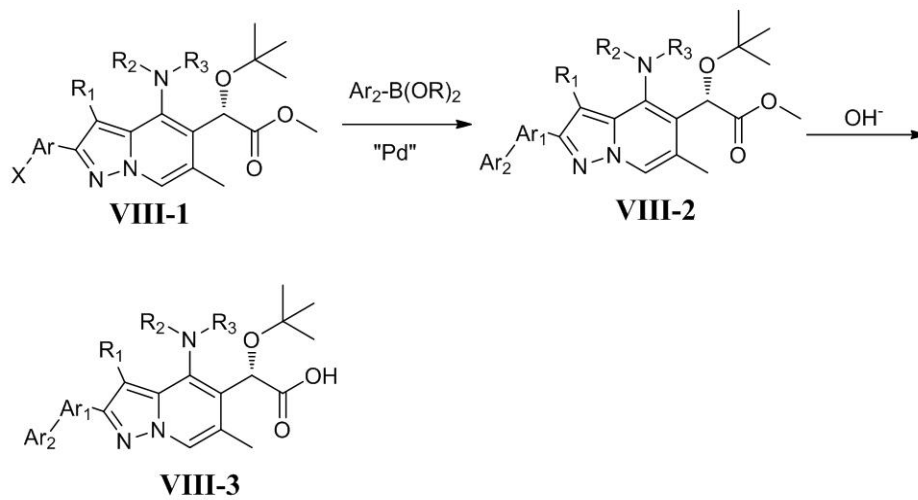
40

【 0 0 7 7 】

本発明の化合物のいくつかは、スキームVIIIに略記する方法により製造できる。

【化 9】

スキームVIII



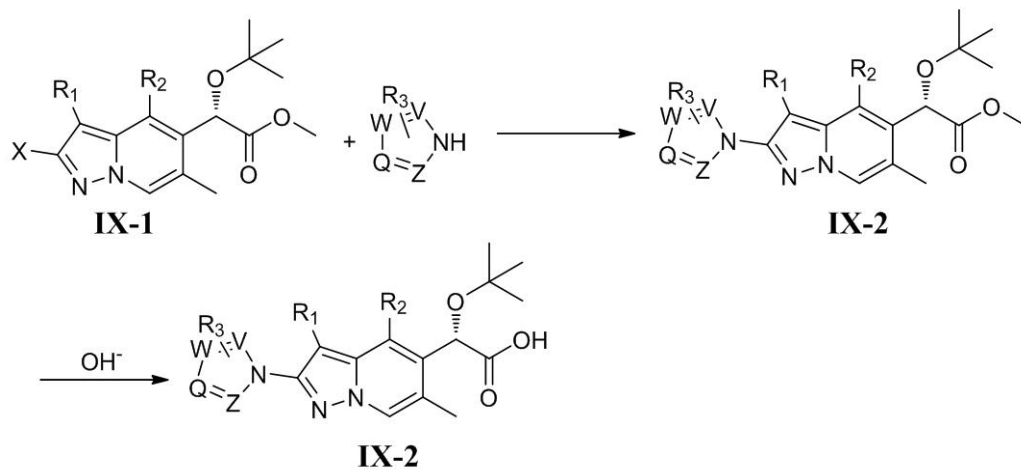
10

【 0 0 7 8 】

本発明の化合物のいくつかは、スキームIXに略記する方法により製造できる。

【化 1 0】

スキームIX



20

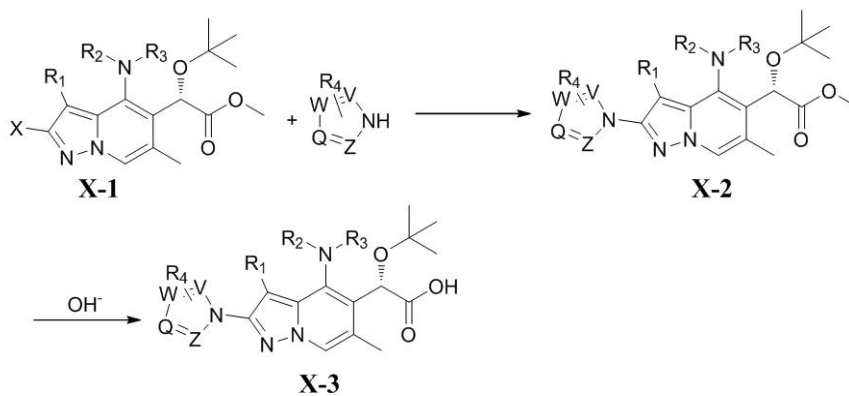
30

【 0 0 7 9 】

本発明の化合物のいくつかは、スキームXに略記する方法により製造できる。

【化 1 1】

スキームX



40

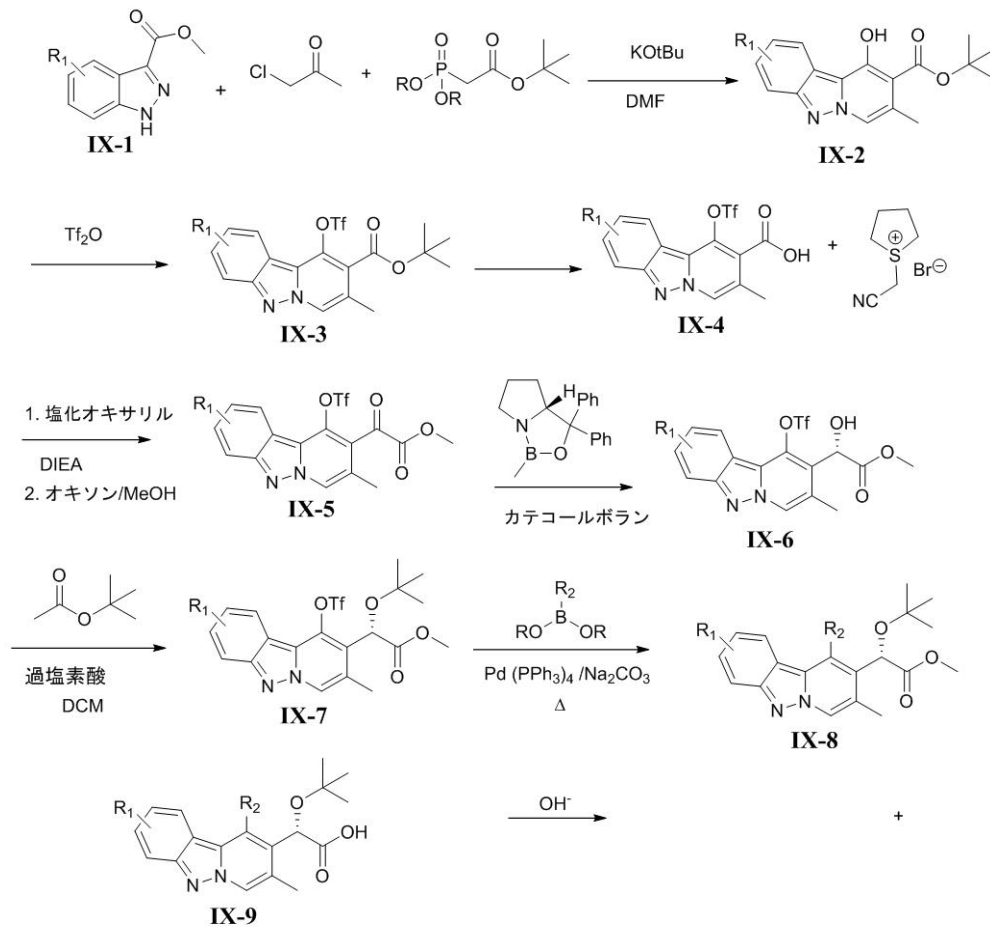
【 0 0 8 0 】

50

本発明の化合物のいくつかは、スキームXIに略記する方法により製造できる。

【化 1 2】

スキームXI



10

20

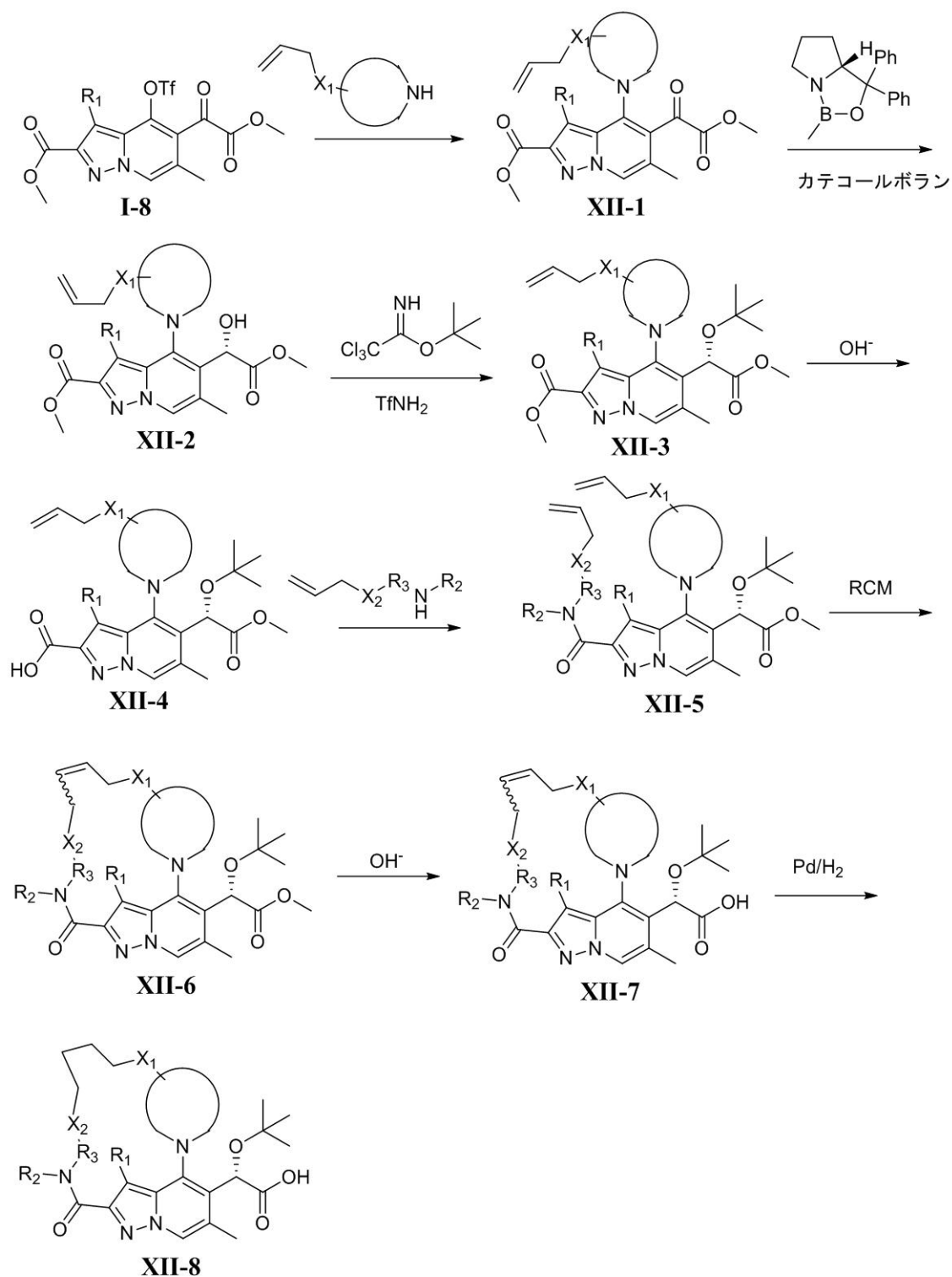
【0081】

本発明の化合物のいくつかは、スキームXIIに略記する方法により製造できる。

30

【化 1 3】

スキームXII



10

20

30

40

【0082】

ここに開示する化合物は、適当な溶媒系を使用する順相カラムシリカゲルクロマトグラフィークラムにより、当業者に知られる方法で精製した。この実験の章に記載する分取HPLC精製は、移動相A：95：5 H₂O / アセトニトリルと10mM NH₄OAcおよび移動相B：A：95：5 アセトニトリル / H₂Oと：10mM NH₄OAcまたは相A：95：5 H₂O / アセトニトリルと0.1% TFAおよび移動相B：A：95：5 アセトニトリル / H₂Oと：0.1% TFAまたは移動相A：95：5 H₂O / MeOHと20mM NH₄OAcおよび移動相B：95：5 MeOH / H₂Oと20mM

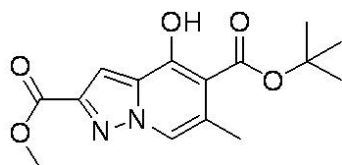
50

NH_4OAc のいずれかを使用して、 $\text{C}18$ 分取カラム($5\text{ }\mu\text{m}$)上の勾配溶出により行った。

【0083】

中間体 1

【化14】



10

5-tert-butyl-2-methyl-4-hydroxy-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine-2,5-dicarboxylate: 攪拌中の1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸ジメチル(10 g 、 54.3 mmol)のDMF(100 mL)中の無色溶液に、KOtBu(6.40 g 、 57.0 mmol)を一度に添加した。注: 反応液は淡黄色となり、触れられる程度に発熱した。20分後、反応混合物を冷水浴(20°C)に入れ、1-クロロプロパン-2-オン(4.76 mL 、 59.7 mmol)を10分かけて滴下した。1時間後、エチル2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(13.04 mL 、 62.4 mmol)を一度に添加し、続いてKOtBu(12.80 g 、 114 mmol)を、温度を $15\sim 20^\circ\text{C}$ に維持しながら5分かけて添加した。得られた暗褐色反応混合物を2.5時間、rtで攪拌し、エーテル(300 mL)で希釈し、1M HCl(75 mL)、塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、濃縮して、黄色スラリーを得て、これを濾過し、乾燥して、5-tert-butyl-2-methyl-4-hydroxy-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine-2,5-dicarboxylate(6.645 g 、 21.69 mmol 、 39.9% 収率)を黄色固体として得た。濾液を濃縮し、各1リットルの5%、10%、15%および20% EtOAc/hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、さらに5-tert-butyl-2-methyl-4-hydroxy-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine-2,5-dicarboxylate(1.75 g 、 5.71 mmol 、 10.52% 収率)を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ 12.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.47 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 3H), 1.66 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz , CDCl_3) δ 170.3, 162.3, 157.4, 143.3, 133.5, 122.7, 119.3, 104.5, 102.2, 84.5, 61.0, 51.9, 28.0, 27.8, 20.6. LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 307.2

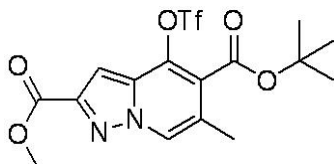
20

30

【0084】

中間体 2

【化15】



5-tert-butyl-2-methyl-6-methyl-4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridine-2,5-dicarboxylate: 攪拌中の5-tert-butyl-2-methyl-4-hydroxy-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine-2,5-dicarboxylate(1.75 g 、 5.71 mmol)の CH_2Cl_2 (50 mL)中の黄色溶液に、 Et_3N (0.995 mL 、 7.14 mmol)を-78で添加した。得られた反応混合物に1M Tf₂O/ CH_2Cl_2 (6.28 mL 、 6.28 mmol)を5分かけて添加した。30分後、1M NH_4Cl (50 mL)で反応停止させ、有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 ($2\times 50\text{ mL}$)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗製物を酢酸エチル/ヘキサンで摩砕し、固体を濾過し、乾燥して、5-tert-butyl-2-methyl-6-methyl-4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridine-2,5-dicarboxylate(2 g 、 4.56 mmol 、 80% 収率)を明黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz , CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.04 (s

40

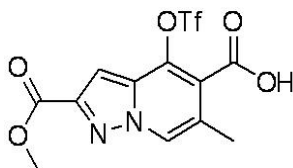
50

, 3H), 2.46 (d, J=0.9 Hz, 3H), 1.66 (s, 9H). LCMS (M+H) = 439.3

【 0 0 8 5 】

中間体 3

【 化 1 6 】



2-(メトキシカルボニル)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸：攪拌中の5-tert-ブチル2-メチル6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2,5-ジカルボキシレート(2 g、4.56 mmol)のCH₂Cl₂(30 mL)溶液に、TFA(8.79 mL、114 mmol)をrtで添加した。5時間後、反応混合物を濃縮して、粗製のメチル5-(クロロカルボニル)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレートを褐色固体として得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

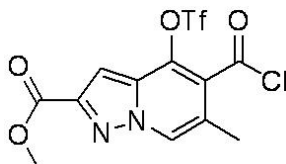
8.53 - 8.42 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.55 (d, J=1.3 Hz, 3H). LCMS

(M+H) = 383.2

【 0 0 8 6 】

中間体 4

【 化 1 7 】

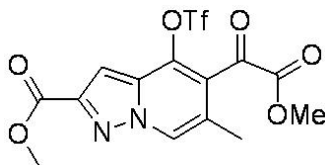


メチル5-(クロロカルボニル)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレート：2-(メトキシカルボニル)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸(1.5 g、3.92 mmol)のCH₂Cl₂(25 mL、触媒量のDMF含有)溶液に2 M 塩化オキサリル(2.94 mL、5.89 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、高減圧下に乾燥して、メチル5-(クロロカルボニル)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレートを得て、次工程で使用した。

【 0 0 8 7 】

中間体 5

【 化 1 8 】



メチル5-(2-メトキシ-2-オキソアセチル)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレート：攪拌中のメチル5-(クロロカルボニル)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレート(1.5 g、3.74 mmol)のCH₂Cl₂(25 mL)溶液に、臭化1-(シアノメチル)テトラヒドロ-1H-チオフェン-1-イウム塩(1.169 g、5.61 mmol)、続いてDIEA(1.961 mL、11.23 mmol)をrtで添加した。2時間後、反応混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、1

10

20

30

40

50

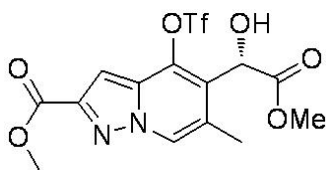
M H C l (1 0 mL)、水 (5 0 mL)、塩水 (5 0 mL) で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、濃縮して、中間体 ((M + H) = 492.2) を得て、これをさらに精製することなく次工程で利用した。攪拌中の上記中間体の M e O H (3 0 mL) 溶液に、オキソン (6 . 9 0 g、1 1 . 2 3 mmol) の水 (3 0 mL) 溶液を r t で添加した。得られた懸濁液を r t で攪拌した。6 時間後、L C M S は約 3 0 % の所望の生成物を示した。混合物を一夜冷蔵庫に入れ、室温で 6 時間再攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (1 0 0 mL) で希釈し、水層を分離し、有機層を水 (2 × 5 0 mL)、塩水 (5 0 mL) で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、濃縮し、バイオタージ (0 ~ 4 0 % E t O A c / ヘキサン) で精製して、メチル 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート (1 . 3 g、2 . 4 5 1 mmol、6 5 . 5 % 収率) を黄色固体として得た。不純物が N M R で存在した (スルホン)。さらに精製することなくそのまま次工程で利用した。¹H NMR (500 MHz, C D C l ₃) 8.43 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.38 (d, J=1.1 Hz, 3H). LCM S (M + H) = 425.05

10

【 0 0 8 8 】

中間体 6

【 化 1 9 】



20

(S) - メチル 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート : 攪拌中のメチル 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート (1 . 2 g、2 . 2 6 3 mmol) の無水トルエン (5 0 mL) 中の黄色溶液に、1 M (R) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール / トルエン (0 . 9 0 5 mL、0 . 9 0 5 mmol) を添加した。混合物を - 3 5 に冷却し、カテコボラン / トルエン溶液 (0 . 7 7 6 mL、3 . 1 7 mmol) を 5 分かけて添加した。3 0 分後、反応混合物を - 1 5 までゆっくり温め、さらに 2 時間攪拌し、E t O A c (1 0 0 mL) および飽和 N a ₂ C O ₃ (5 0 mL) で希釈した。混合物を 3 0 分激しく攪拌し、有機層を飽和 N a ₂ C O ₃ (2 × 5 0 mL) で洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄)、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) で精製して、所望の (S) - メチル 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート (3 0 0 mg、0 . 7 0 4 mmol、3 1 . 1 % 収率) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 8.35 (s, 1H), 7.26 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (d, J=2.5 Hz, 1H), 2.37 (d, J=1.3 Hz, 3H). LCMS (M + H) = 427.2

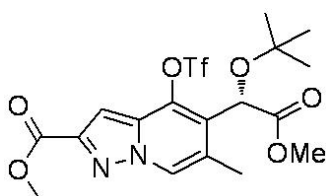
30

40

【 0 0 8 9 】

中間体 7

【 化 2 0 】



(S) - メチル 5 - (1 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 -

50

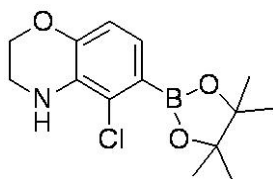
メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキシレート：攪拌中の(S) - メチル5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキシレート(250mg、0.586mmol)のCH₂Cl₂(10mL)および酢酸t - ブチル(7.00mL)溶液に、r tで、過塩素酸(0.151mL、1.759mmol)を添加した。3時間後、反応混合物をCH₂Cl₂(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(50mL)で注意深く反応停止させ、有機層を分離し、塩水(100mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、黄色液体を得た。これをシリカゲルカラム上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤として10~50%EtOAc/Hex使用)で精製して、所望の(S) - メチル5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキシレート(200mg、0.415mmol、70.7%収率)を粘性油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.33 (s, 1H), 7.22 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.43 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H). LCMS (M+H) = 483.3

10

【0090】

中間体8

【化21】



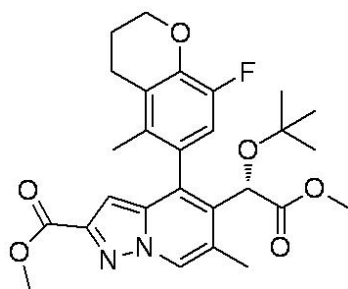
20

5 - クロロ - 6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン：表題化合物を参考文献WO 2009/062285に記載の既知方法により製造した。

【0091】

中間体9

【化22】



30

メチル5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキシレート：(S) - メチル5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキシレート(100mg、0.207mmol)、(8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル)ボロン酸(87mg、0.415mmol；WO 2009062285の方法に従い製造)および2M Na₂CO₃(0.207mL、0.415mmol)のDMF(1mL)中の混合物を10分脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23.95mg、0.021mmol)を添加し、5分脱気し、バイオタージマイクロ波を使用して、110℃で2時間加熱した。冷却し、エーテル(25mL)で希釈し、水および塩水(各10mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、粗製物を得て、これをバイオタージ(0~50%EtOAc/ヘキサン)で精製して、メチル5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (8 - フルオ

40

50

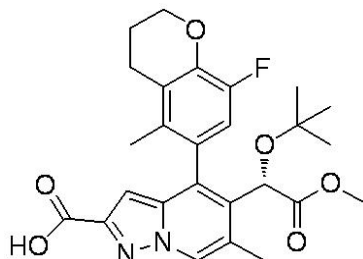
ロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキシレート(42 mg、0.084 mmol、40.6% 収率)をアトロブ異性体の分離不能な混合物(約7:1)として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.30 (s, 0.85H), 8.30 (s, 0.15H), 7.83 (s, 0.15H), 7.74 (d, J=12.0 Hz, 0.85H), 7.03 (d, J=11.0 Hz, 0.15H), 6.79 (d, J=11.0 Hz, 0.85H), 5.19 (s, 0.15H), 5.11 (s, 0.85H), 4.34 (dd, J=5.8, 4.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 0.4H), 3.97 (s, 2.6H), 3.74 (s, 0.4H), 3.67 (s, 2.6H), 2.76 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.51 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 1.17 (s, 7.8H), 1.04 (s, 1.2H). LCMS (M+H) = 499.4

【0092】

中間体 10

10

【化23】



5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボン酸: メチル 5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキシレート(42 mg、0.084 mmol)の MeOH (1 mL)および THF (1 mL)溶液に、1 N NaOH (0.084 mL、0.084 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で5時間撹拌した。水を添加し、混合物をエーテル(10 mL)で抽出した。エーテル層を廃棄し、水層を1 N HClで酸性化し、酢酸エチル(25 mL)で抽出し、塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボン酸(20 mg、0.041 mmol、49.0% 収率)を固いペースト状物として得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.39 (s, 0.15H), 8.35 (s, 0.85H), 6.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J=0.8 Hz, 0.15H), 6.55 (d, J=0.8 Hz, 0.85H), 5.17 (s, 0.15H), 5.12 (s, 0.85H), 4.37 - 4.33 (m, 2H), 3.78 (s, 0.4H), 3.67 (s, 2.6H), 2.76 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.19 (dd, J=6.2, 4.5 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.17 (s, 8H), 1.04 (s, 1H). LCMS (M+H) = 485.3

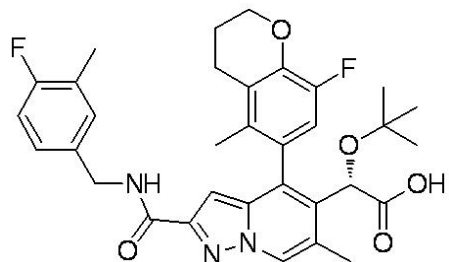
20

30

【0093】

実施例 1

【化24】



40

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル)カルバモイル) - 4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 5 - イル)酢酸: 5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボン酸(20 mg、0.041 mmol)およ

50

び(4-フルオロ-3-メチルフェニル)メタンアミン(11.49mg、0.083mmol)のDMF(1mL)溶液に、DIEA(0.036mL、0.206mmol)、続いてHATU(31.4mg、0.083mmol)およびDMAP(0.504mg、4.13μmol)を添加し、得られた混合物を室温で3時間撹拌した。水を添加し、混合物をエーテル(2×10mL)で抽出し、塩水(10mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗製物を1N NaOH(0.206mL、0.206mmol)のMeOH(1mL)溶液で70℃で16時間処理した。混合物を冷却し、分取HPLCで精製して、(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(2-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)カルバモイル)-4-(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸(12.4mg、0.021mmol、50.8%収率)をアトロプ異性体の分離不能な混合物(約7:1)として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.90 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 0.88H), 8.44 (s, 0.12H), 7.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.84 (d, J=11.3 Hz, 1H), 6.26 (s, 0.12H), 6.19 (s, 0.88H), 4.92 (s, 0.12H), 4.86 (s, 0.88H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.23 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.45 (s, 2.7H), 2.39 (s, 0.3H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (br. s., 2H), 1.81 (s, 2.7H), 1.79 (s, 0.3H), 1.05 (s, 8H), 0.92 (s, 1H). LCMS (M+H) = 592.7

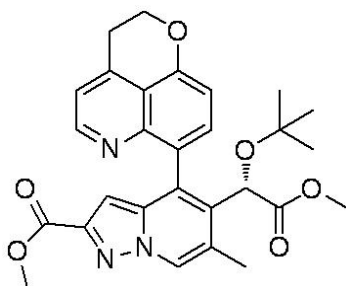
10

【0094】

中間体11

【化25】

20



メチル5-((S)-1-(tert-ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレート:(S)-メチル5-(1-(tert-ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレート(250mg、0.518mmol)、(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)ボロン酸(223mg、1.036mmol、参考WO2009/062285)および K_2CO_3 (143mg、1.036mmol)のDMF(1mL)中の混合物を10分脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(59.9mg、0.052mmol)を添加し、5分脱気し、バイオタージマイクロ波を使用して、120℃で2時間加熱した。冷却し、エーテル(25mL)で希釈し、水および塩水(各10mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、濾過し、濃縮して、粗製物を得て、これを分取HPLCで精製して、メチル5-((S)-1-(tert-ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレート(20mg、0.040mmol、7.66%収率)をアトロプ異性体の約2:1混合物として得た。LCMS (M+H) = 504.3

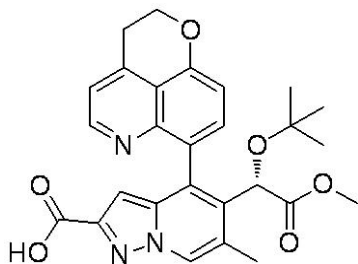
30

40

【0095】

中間体12

【化 2 6】



5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロピラノ[4, 3, 2 - de]キノリン - 7 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸：メチル 5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロピラノ[4, 3, 2 - de]キノリン - 7 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート (12 mg、0.024 mmol) の MeOH (1 mL) 溶液に、1 N NaOH (0.029 mL、0.029 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 16 時間撹拌した。この時点で LCMS は反応の完了を示した。混合物を分取 HPLC で精製して、5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロピラノ[4, 3, 2 - de]キノリン - 7 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (8 mg、0.016 mmol、68.6 % 収率) をアトロプ異性体の約 2 : 1 混合物として得た。次工程でそのまま使用した。LCMS (M+H) = 490.2

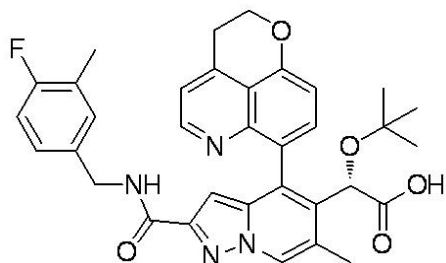
10

20

【0096】

実施例 2

【化 2 7】



30

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (2, 3 - ジヒドロピラノ[4, 3, 2 - de]キノリン - 7 - イル) - 2 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル)カルバモイル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸：5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロピラノ[4, 3, 2 - de]キノリン - 7 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (7 mg、0.014 mmol) および (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)メタンアミン (3.98 mg、0.029 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、DIEA (0.012 mL、0.071 mmol)、続いて HATU (10.87 mg、0.029 mmol) および DMAP (0.175 mg、1.430 μmol) を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間撹拌した。水 (5 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (15 mL) で抽出し、塩水 (5 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を 1 N NaOH (0.071 mL、0.071 mmol) の MeOH (1 mL) 溶液で、75

40

で 3 時間処理した。混合物を冷却し、分取 HPLC で精製して、2 個のアトロプ異性体を得た。最初に溶出する主アトロプ異性体：¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.82 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.11 (br. s., 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.52 (br. s., 2H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.91 (s, 9H). LCMS (M+H) = 597.4 および二番目に溶出する副アトロプ異性体：¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.85 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 1H),

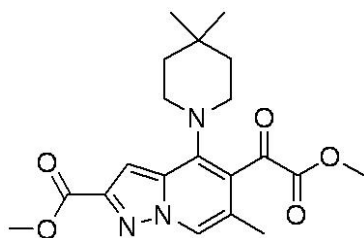
50

6.02 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 3H), 4.34 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.91 (s, 9H). LCMS (M+H) = 597.4

【 0 0 9 7 】

中間体 1 3

【 化 2 8 】



10

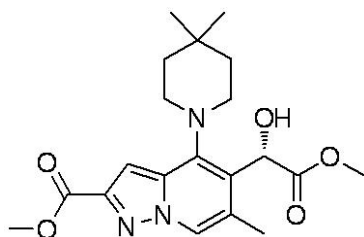
メチル 4 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート : 攪拌中のメチル 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート (2 . 5 g 、 4 . 7 1 mmol) および D I E A (1 . 6 4 6 mL 、 9 . 4 3 mmol) の CH_2Cl_2 (5 0 mL) 溶液に、0 で、4 , 4 - ジメチルピペリジン (0 . 8 0 0 g 、 7 . 0 7 mmol) の CH_2Cl_2 (1 0 mL) を添加し、得られた混合物を 0 で攪拌した。1 時間後、L C M S は反応の完了を示した。反応混合物を CH_2Cl_2 (1 0 0 mL) で希釈し、水 (4 × 2 5 mL) 、塩水 (2 5 mL) で洗淨し、乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮し、バイオタージ (0 ~ 4 0 % E t O A c / H e x) で精製して、メチル 4 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート (1 . 2 g 、 3 . 1 0 mmol 、 6 5 . 7 % 収率) を明固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.25 (t , J = 1.1 Hz , 1H) , 7.33 (d , J = 0.9 Hz , 1H) , 4.05 (s , 3H) , 3.94 (s , 3H) , 3.15 (br. s. , 4H) , 2.32 (d , J = 1.1 Hz , 3H) , 1.48 (t , J = 5.7 Hz , 4H) , 1.07 (s , 6H) . LCMS (M + H) = 388.4

20

【 0 0 9 8 】

中間体 1 4

【 化 2 9 】



30

(S) - メチル 4 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート : 攪拌中のメチル 4 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート (1 . 2 g 、 3 . 1 0 mmol) の無水トルエン (3 0 mL) 中の黄色溶液に、1 M (R) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロール / トルエン (1 . 5 4 9 mL 、 1 . 5 4 9 mmol) を添加した。混合物を - 3 5 に冷却し、カテコボラン / トルエン溶液 (1 . 5 1 8 mL 、 6 . 1 9 mmol) を 5 分かけて添加した。3 0 分後、反応混合物を冷凍庫に 5 日間静置した。混合物を E t O A c (1 0 0 mL) で希釈し、飽和 Na_2CO_3 (5 0 mL) を添加した。混合物を 3 0 分激しく攪拌し、有機層を飽和 Na_2CO_3 (2 × 5 0 mL) で洗淨し、乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) で精製して、所望の (S) - メチル 4 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ -

40

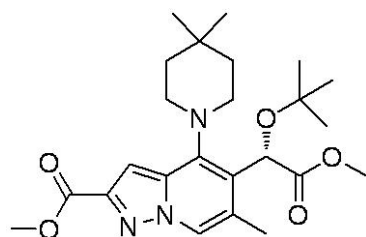
50

2 - オキシエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキシレート (330 mg、0.847 mmol、27.4 % 収率) を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.28 (s, 1H), 7.21 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.69 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.43 (d, J=0.9 Hz, 3H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). LCMS (M+H) = 390.4

【0099】

中間体 15

【化30】

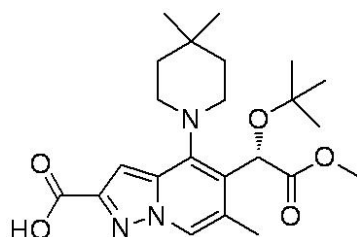


(S) - メチル 5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート : 攪拌中の (S) - メチル 4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート (320 mg、0.822 mmol) のフルオロベンゼン (8 mL) 溶液に、トリフルオロメタンスルホンイミド (46.2 mg、0.164 mmol) の CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液を添加し、混合物を 40 で加熱した。tert - ブチル 2,2,2 - トリクロロアセトイミデート (359.1 mg、1.643 mmol) のフルオロベンゼン (2 mL) 溶液を添加し、フラスコを密閉し、40 で 16 時間加熱した。この時点で、LCMS は約 60 % の変換を示し、2 g の tert - ブチル 2,2,2 - トリクロロアセトイミデートおよび 20 mg のトリフルオロメタンスルホンイミドを添加し、再びフラスコを密閉し、40 で 16 時間加熱した。この時点で、LCMS は反応の完了を示した。混合物をヘキサン (50 mL) で希釈し、固体を濾取し、ヘキサンで洗浄した。有機層を水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をバイオタージ (0 ~ 40 % EtOAc / ヘキサン) で精製して、(S) - メチル 5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート (300 mg、0.673 mmol、82 % 収率) をトリクロロアセトアミドが混入した粘性油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.18 (s, 1H), 7.26 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (t, J=11.2 Hz, 1H), 3.32 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.98 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.82 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.37 (d, J=1.1 Hz, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 3H). LCMS (M+H) = 446.4

【0100】

中間体 16

【化31】



(S) - 5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (4,4

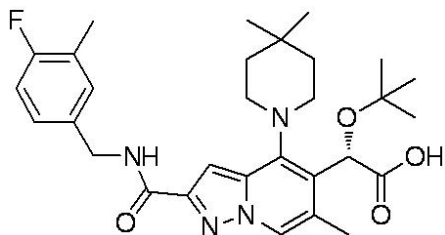
- ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボン酸 : (S) - メチル 5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキシレート (300 mg、0.673 mmol) の MeOH (6 mL) および THF (6 mL) 溶液に、1 N NaOH (0.741 mL、0.741 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 16 時間撹拌した。水を添加し、混合物をエーテル (10 mL) で抽出した。エーテル層を廃棄し、水層を 1 N HCl で酸性化し、酢酸エチル (25 mL) で抽出し、塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、(S) - 5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (280 mg、0.649 mmol、96 % 収率) を白色泡状物として得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.26 (br. s., 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.42 (br. s., 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (br. s., 1H), 3.33 (br. s., 1H), 3.00 (br. s., 1H), 2.85 (br. s., 1H), 2.41 (s, 3H), 1.73 (br. s., 1H), 1.75-1.44 (m, 4H), 1.27 (s, 9H), 1.17 (br. s., 3H), 1.09 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 432.4

10

【0101】

実施例 3

【化 3 2】



20

(S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル)カルバモイル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 : (S) - 5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (30 mg、0.070 mmol) および (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)メタンアミン (19.35 mg、0.139 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、DIEA (0.061 mL、0.348 mmol)、続いて HATU (52.9 mg、0.139 mmol) および DMAP (0.849 mg、6.95 μmol) を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間撹拌した。水を添加し、混合物をエーテル (2 × 10 mL) で抽出し、塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を NaOH (0.348 mL、0.348 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液で、70 °C で 16 時間処理した。混合物を冷却し、分取 HPLC で精製して、(S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (4,4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル)カルバモイル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 5 - イル)酢酸を得た (20 mg、0.037 mmol、53.4 % 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.98 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.42 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 3.09 (br. s., 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.62 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.55 (d, J=11.3 Hz, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.39 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). LCMS (M+H) = 539.5

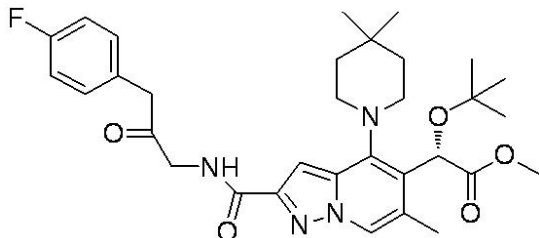
30

40

【0102】

中間体 17

【化 3 3】

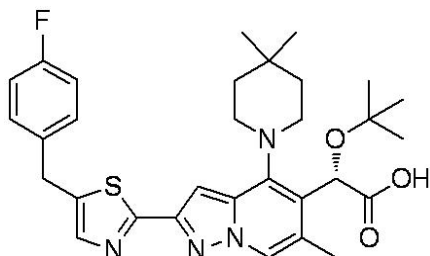


(S)-メチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-((3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル)カルバモイル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)アセテート:(S)-5-(1-(tert-ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(270 mg、0.626 mmol)の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、塩化オキサリル(0.060 mL、0.688 mmol)と数滴の DMF を添加し、混合物を室温で 1 時間撹拌した。粗製の酸クロライドを、予め撹拌した 1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オン・HCl (191 mg、0.939 mmol) および DIEA (0.656 mL、3.75 mmol) の CH_2Cl_2 (5.00 mL) 溶液に添加し、得られた溶液を室温で 16 時間撹拌した。水を添加し、混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗製物をシリカゲルカラム上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(5-70% EtOAc/ヘキサン as 溶離剤)で精製して、(S)-メチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-((3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル)カルバモイル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)アセテート(200 mg、0.344 mmol、55.0% 収率)を明黄色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.07 (s, 1H), 7.69 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.42 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.31 (t, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H). LCMS ($M+H$) = 582.5

【0103】

実施例 4

【化 3 4】



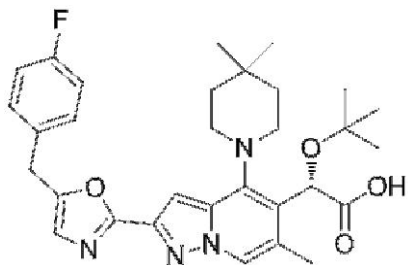
(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸:(S)-メチル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-((3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル)カルバモイル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)アセテート(50 mg、0.086 mmol)のトルエン溶液に、ローソン試薬(38.3 mg、0.095 mmol)を添加し、15分、rt、1時間、60、2時間撹拌した。この時点で LCMS は反応の完了と、所望の生成物の出現を示した。混合物を冷却し、濃縮し、1N NaOH (0.258 mL、0.258 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液で、70 で 4 時間処理した。混合物を冷却し、分取 HPLC で精製して、(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-

2 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 5 - イル)酢酸を得た(35 mg、0.062 mmol、72.0%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (dd, J=8.1, 5.6 Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.08 (br. s., 2H), 2.27 (s, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.39 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). LCMS (M+H) = 565.4

【0104】

実施例 5

【化35】



10

(S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-2-(5-(4-fluorobenzyl)oxisazole-2-yl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)acetic acid: (S)-methyl 2-(tert-butyl)-2-(4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-2-((3-(4-fluorophenyl)-2-oxisopropyl)carbamoyl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)acetate (50 mg, 0.086 mmol) of THF (2 mL) solution, Burgess reagent (61.6 mg, 0.258 mmol) was added, and the mixture was heated at 80 °C for 1 hour. At this point, LCMS indicated completion of the reaction and the appearance of the desired product. The mixture was cooled, concentrated, and 1 N NaOH (0.258 mL, 0.258 mmol) of MeOH (3 mL) solution, 70 °C for 4 hours. The mixture was cooled, purified by HPLC to give (S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-2-(5-(4-fluorobenzyl)oxisazole-2-yl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)acetic acid (30 mg, 0.055 mmol, 63.5% yield). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.39 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.18 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.07 (br. s., 2H), 2.28 (s, 3H), 1.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 1.54 (d, J=9.2 Hz, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.39 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). LCMS 4(M+H) = 549.5

20

30

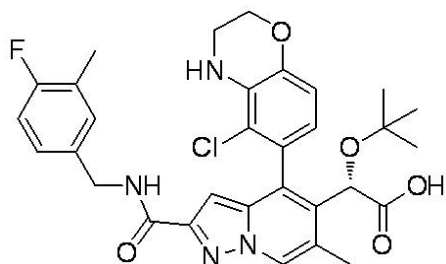
【0105】

次の実施例は、上記実施例の方法に従い製造できた。

【0106】

実施例 6

【化36】



40

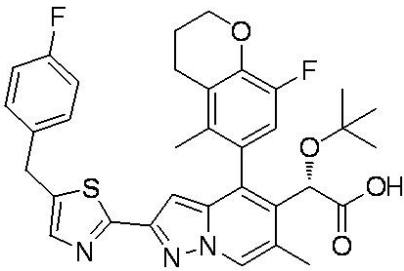
(2S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(5-chloro-3,4-dihydro-2H-benz[b][1,4]oxiazin-6-yl)-2-((4-fluoro-3-methylbenzyl)carbamoyl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)acetic acid

【0107】

実施例 7

50

【化 3 7】

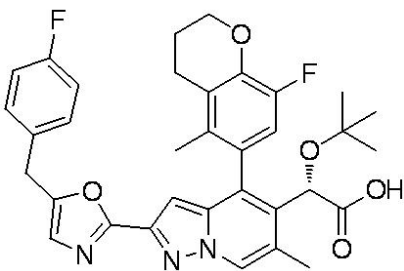


(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-イル)-2-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸

【0108】

実施例 8

【化 3 8】

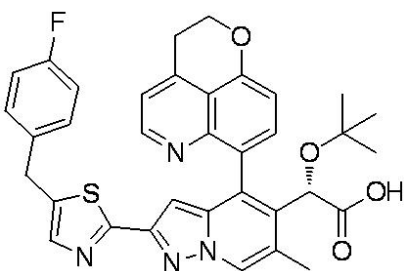


(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-イル)-2-(5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸

【0109】

実施例 9

【化 3 9】



(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸

【0110】

実施例 10

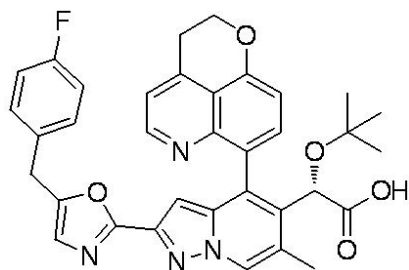
10

20

30

40

【化 4 0】

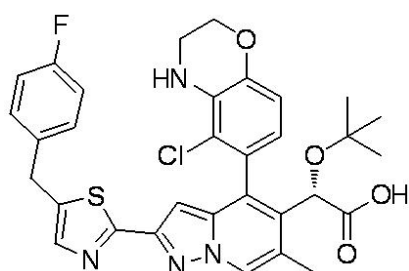


(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸 10

【0111】

実施例 1 1

【化 4 1】

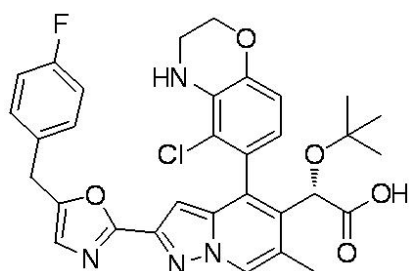


(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸 20

【0112】

実施例 1 2

【化 4 2】

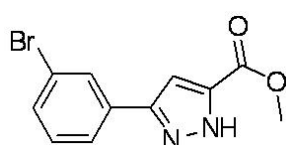


(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2-(5-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-2-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸 30

【0113】

中間体 1 8

【化 4 3】



メチル 3-(3-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート。冷却した (0) 1-(3-ブロモフェニル)エタノン(15.23 g、75 mmol)およびジメチルオキサレート(8.86 g、75 mmol)の乾燥 DMF (25 mL) 溶液を水素化ナトリウム、60 % 40

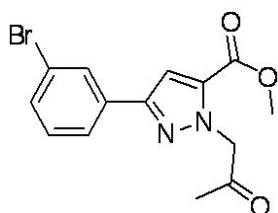
油中分散(3.60 g、90 mmol)で、30分かけて少しずつ処理した。反応物をさらにDMF(50 mL)で希釈し、20分撹拌し、次いで、室温で16時間撹拌した。反応物を氷酢酸(10.3 mL、180 mmol)をゆっくり添加して処理し、5分撹拌した。混合物をヒドランジー水和物(4.09 mL、83 mmol)で処理し、30分撹拌し、EtOAc(200 mL)、水(200 mL)および塩水で希釈した。混合物を濾過して固体を除去し、二層の濾液を分離した。有機層を濃縮し、4 で16時間保存した。粗製の反応混合物を水で希釈し、30分激しく撹拌し、傾捨し、得られた固体をさらに水で洗浄し、真空濾過により取得した。固体をアセトニトリルと15分撹拌し、真空濾過により取得し、数回少量のアセトニトリルで洗浄した。黄褐色粉末を16時間真空ポンプ下に乾燥し、期待した生成物を得た(9.74 g、34.6 mmol、46.2%収率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 7.98 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.72 (dt, J=7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.98 (s, 3H). LCMS (M+H) = 281/283

10

【0114】

中間体19

【化44】



20

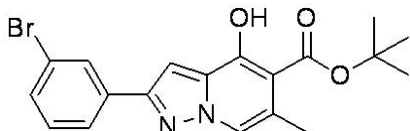
メチル3-(3-プロモフェニル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート: 撹拌中のメチル3-(3-プロモフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(4.45 g、15.83 mmol)のDMF(45 mL)懸濁液に、KOtBu(1.865 g、16.62 mmol)を一度に添加した。20分後、反応混合物を冷水浴(20)に入れ、1-クロロプロパン-2-オン(1.389 mL、17.41 mmol)を1分かけて添加した。反応物を4時間撹拌し、Et₂O(150 mL)で希釈し、1.0 N HCl(75 mL)、塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られたスラリーを濾過により取得し、乾燥して、期待した生成物(2.09 g、6.2 mmol、39.2%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 7.97 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.71 (dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=8.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). LCMS (M+H) = 339.1

30

【0115】

中間体20

【化45】



tert-ブチル2-(3-プロモフェニル)-4-ヒドロキシ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキシレート: 冷却した(0)メチル3-(3-プロモフェニル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(2.09 g、6.20 mmol)の乾燥DMF(12.40 mL)溶液を、tert-ブチル2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(1.674 mL、7.13 mmol)、続いてKOtBu(1.461 g、13.02 mmol)で数分かけて処理した。反応物を5分撹拌し、室温に温めた。反応物を3時間撹拌し、Et₂O(75 mL)で希釈し、1.0 N HCl(75 mL)、塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をバイオタージ(120 g SiO₂、0%(3CV)、0~50%(15CV)、60%(2CV)、EtOAcのヘキサン溶液)で精製して、所望の生成物(1.98 g、4.91 mmol、79%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 12.88 (s, 1H), 8.13 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.87 (dq, J

40

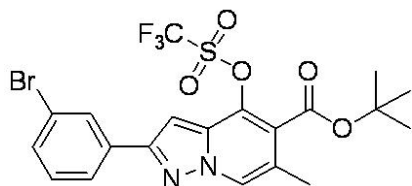
50

=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.49 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J=0.8 Hz, 1H), 2.47 (d, J=1.1 Hz, 3H), 1.67 (s, 9H). LCMS (M+H) = 405.2

【 0 1 1 6 】

中間体 2 1

【 化 4 6 】



10

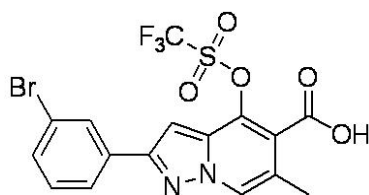
tert - ブチル 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - カルボキシレート。冷却した(-78 °C)ドライアイス/アセトン浴)撹拌中の tert - ブチル 2 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - カルボキシレート(4.50 g、11.16 mmol)の CH₂Cl₂ (100 ml) 溶液に、Et₃N (2.0 ml、14.35 mmol)、続いて 1.0 M トリフルिन酸無水物の CH₂Cl₂ 溶液(2.074 ml、12.27 mmol)を 5 分かけて添加した。反応物を 30 分撹拌し、1 M NH₄Cl (50 mL)で反応停止させた。層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (50 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を酢酸エチル/ヘキサンで摩砕し、固体を濾過し、乾燥して、2 個の収集物を合わせて所望の生成物(5.450 g、10.18 mmol、91% 収率)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.32 (t, J=0.9 Hz, 1H), 8.11 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.87 (dq, J=7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.43 (d, J=1.1 Hz, 3H), 1.65 (s, 9H). LCMS (M+H) = 537.2

20

【 0 1 1 7 】

中間体 2 2

【 化 4 7 】



30

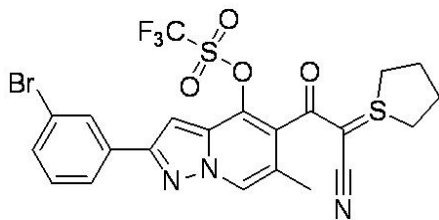
2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - カルボン酸：撹拌中の tert - ブチル 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - カルボキシレート(5.45 g、10.18 mmol)の CH₂Cl₂ (60 mL) 溶液に、TFA (40 mL)を室温で添加した。反応物を 5.5 時間撹拌し、濃縮し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンで摩砕し、真空濾過により取得し、ヘキサンで濯いで、所望の生成物(4.85 g、10.12 mmol、99% 収率)を白色粉末状固体として得た。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) : 14.53 (br. s., 1H), 8.93 - 8.89 (m, 1H), 8.26 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.64 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.39 (d, J=1.1 Hz, 3H). LC/MS (M+H) = 481.1

40

【 0 1 1 8 】

中間体 2 3

【化 4 8】



2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - {2 - シアノ - 2 - [(1 E) - 1⁴ - チオラン - 1 - イリデン]アセチル} - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート ; 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボン酸 (4.85 g、10.12 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 懸濁液に、塩化オキサリル (1.329 mL、15.18 mmol)、続いて数滴の DMF を添加した。得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、濃縮して、黄色粉末状固体を得て、 CH_2Cl_2 に再溶解した。溶液を臭化 1 - (シアノメチル)テトラヒドロ - 1 H - チオフェン - 1 - イウム塩 (3.16 g、15.18 mmol)、続いてヒューニツヒ塩基 (5.30 ml、30.4 mmol) で室温で処理した。反応物を 90 分攪拌し、EtOAc (75 mL) で希釈し、1.0 N HCl (50 mL)、水 (50 mL)、次いで塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、琥珀色半固体を得て、これを次工程に直ぐに使用した。LCMS (M+H) = 590.1

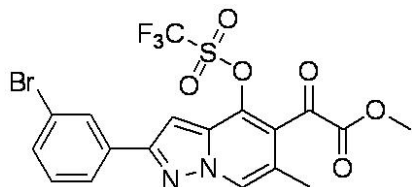
10

20

【0119】

中間体 2 4

【化 4 9】



メチル 2 - (2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - オキソアセテート。攪拌中の 2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - {2 - シアノ - 2 - [(1 E) - 1⁴ - チオラン - 1 - イリデン]アセチル} - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (5.95 g、10.12 mmol) の MeOH (50 mL) および DMF (50 mL) 溶液に、オキソン (12.44 g、20.24 mmol) の水 (100 mL) 溶液を室温で添加した。得られた懸濁液を室温で 40 時間攪拌した。反応物をさらにオキソン (6.25 g、10.17 mmol) で処理し、4.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (250 mL) で希釈し、層を分離し、有機層を水 (2 × 100 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、橙色油状物を得て、これを静置により固化させた。これを CH_2Cl_2 (50 mL) および MeOH (15 mL) に溶解し、2.0 M TMS - ジアゾメタンのヘキサン溶液 (2.0 mL、4.00 mmol) で処理し、30 分、室温で攪拌した。反応物を濃縮し、得られた残渣をバイオタージ (330 g SiO_2 、0% (3 CV)、0 ~ 50% (15 CV)、50% (2 CV)、EtOAc のヘキサン溶液) で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物 (4.18 g、8.02 mmol、79% 収率) を黄色固体として得た。LC/MS (M+H) = 523.1

30

40

【0120】

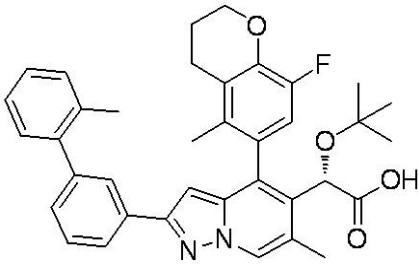
実施例 13 ~ 20 は、メチル 2 - (2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - オキソアセテートを使用し、実施例 1 ~ 12 の方法または当分野で周知の条件に従い、製造できた。

【0121】

実施例 1 3

50

【化 5 0】

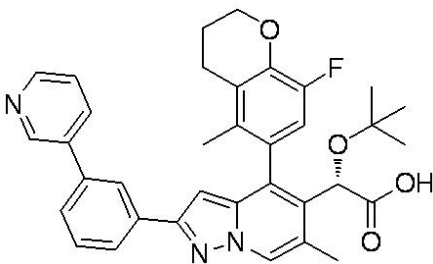


(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-
-イル)-6-メチル-2-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピラゾロ
[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸 10

【0122】

実施例 14

【化 5 1】

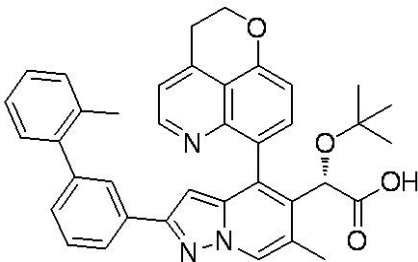


(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-
-イル)-6-メチル-2-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピ
リジン-5-イル)酢酸 20

【0123】

実施例 15

【化 5 2】

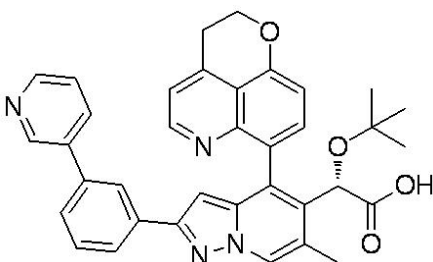


(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]
]キノリン-7-イル)-6-メチル-2-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-
-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸 30

【0124】

実施例 16

【化 5 3】

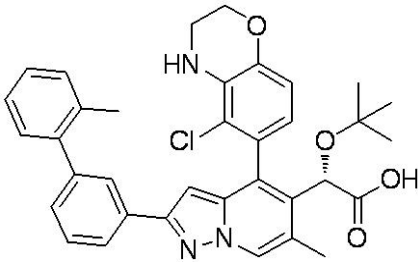


(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]
]キノリン-7-イル)-6-メチル-2-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)ピラゾロ
[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸 40

【 0 1 2 5 】

実施例 1 7

【 化 5 4 】



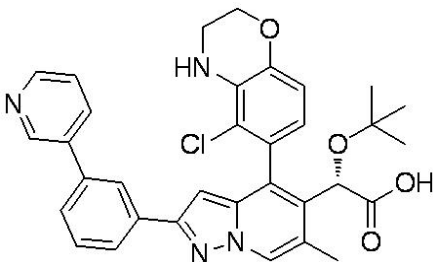
10

(2 S) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - (4 - (5 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 6 - イル) - 6 - メチル - 2 - (2 ' - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸

【 0 1 2 6 】

実施例 1 8

【 化 5 5 】



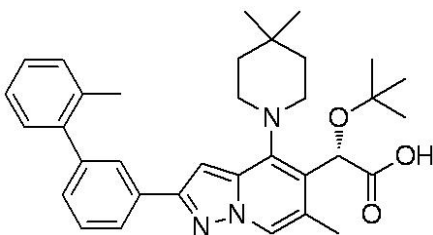
20

(2 S) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - (4 - (5 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 6 - イル) - 6 - メチル - 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸

【 0 1 2 7 】

実施例 1 9

【 化 5 6 】



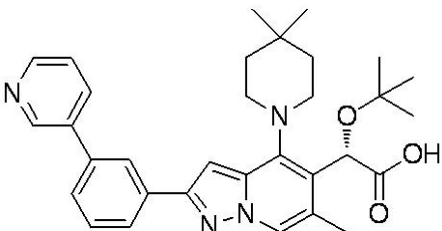
30

(S) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - (4 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチル - 2 - (2 ' - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸

【 0 1 2 8 】

実施例 2 0

【 化 5 7 】



40

(S) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - (4 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) -

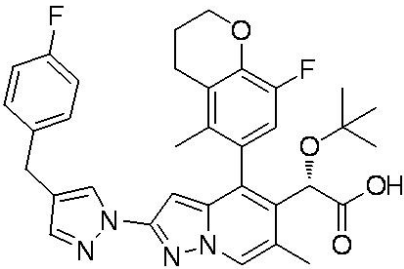
50

6 - メチル - 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) 酢酸

【 0 1 2 9 】

実施例 2 1

【 化 5 8 】



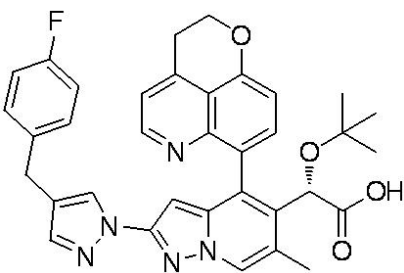
10

(2 S) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - (4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) 酢酸

【 0 1 3 0 】

実施例 2 2

【 化 5 9 】



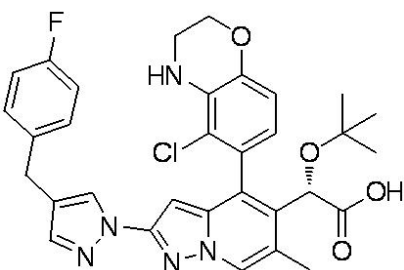
20

(2 S) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロピラノ [4 , 3 , 2 - d e] キノリン - 7 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) 酢酸

【 0 1 3 1 】

実施例 2 3

【 化 6 0 】



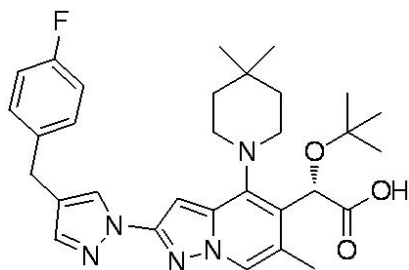
40

(2 S) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - (4 - (5 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) 酢酸

【 0 1 3 2 】

実施例 2 4

【化 6 1】



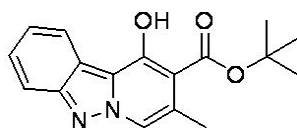
(S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) 酢酸

10

【0133】

中間体 2 5

【化 6 2】



tert - ブチル 10 - ヒドロキシ - 8 - メチルピリド [1, 2 - b] インダゾール - 9 - カルボキシレート : 攪拌中の 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸メチル (10 g、56.8 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、KOtBu (6.69 g、59.6 mmol) を rt で滴下した。45 分後、反応混合物を水浴 (15) で冷却し、1 - クロロプロパン - 2 - オン (4.98 ml、62.4 mmol) を 3 分かけて添加した。注 : クロロアセトンの添加中、灰色反応混合物が暗褐色 ~ 赤ワイン色 (赤銅色) ~ 明褐色に変わった。1 時間後、tert - ブチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (16.00 ml、68.1 mmol) を一度に添加し、続いて KOtBu (14.01 g、125 mmol) を 2 分かけて添加した。30 分後、水浴を離し、2 時間、rt で攪拌し、エーテル (150 mL) で希釈し、1 M HCl (70 mL)、水 (3 x 50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、褐色油状物を得て、これを 10 % および 15 % EtOAc / Hex を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、不純物が混入した tert - ブチル 10 - ヒドロキシ - 8 - メチルピリド [1, 2 - b] インダゾール - 9 - カルボキシレート (0.97 g) を得た。LCMS (M+H) = 299.15

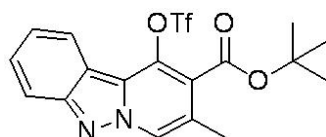
20

30

【0134】

中間体 2 6

【化 6 3】



tert - ブチル 8 - メチル - 10 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド [1, 2 - b] インダゾール - 9 - カルボキシレート : 攪拌中の tert - ブチル 10 - ヒドロキシ - 8 - メチルピリド [1, 2 - b] インダゾール - 9 - カルボキシレート (0.97 g) および Et₃N (0.836 ml、6 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、Tf₂O (0.676 ml、4 mmol) を - 78 で添加した。2 時間後、反応混合物をエーテル (100 mL) で希釈し、水 (10 mL)、1 M HCl (10 mL) および塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、10 % および 15 % EtOAc / Hex を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、tert - ブチル 8 - メチル - 10 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド [1, 2 - b] インダゾール - 9 - カルボキシレート (0.466 g、1.083 mmol、2 工程で 1.907 % 収率) を淡黄色固体として得て、不

40

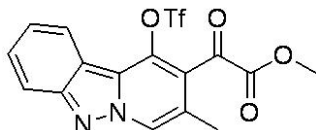
50

純物が混入していた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.62 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (td, $J=0.8$, 8.7 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.37 (ddd, $J=0.8$, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 2.61 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 1.68 (s, 9H). LCMS ($M+H$) = 431.1

【0135】

中間体 27

【化64】



10

メチル 2 - (8 - メチル - 10 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1, 2 - b]インダゾール - 9 - イル) - 2 - オキソアセテート：攪拌中の tert - ブチル 8 - メチル - 10 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1, 2 - b]インダゾール - 9 - カルボキシレート (0.46 g, 1.069 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、TFA (2.5 mL) を rt で添加した。8 時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をさらに精製することなく次工程で使用した。LCMS ($M+H$) = 375.05

攪拌中の上記粗製のカルボン酸の CH_2Cl_2 (10 mL) (触媒量の DMF 含有) 溶液に、2 M 塩化オキサリル / CH_2Cl_2 (1.069 mL, 2.138 mmol) を rt で添加した。2 時間後、反応混合物を濃縮し、得られた暗色残渣をさらに精製することなく次工程で使用した。

20

攪拌中の粗製の酸クロライド (0.420 g, 1.069 mmol) および臭化 1 - (シアノメチル)テトラヒドロ - 1H - チオフェン - 1 - イウム塩 (0.334 g, 1.604 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中の暗色溶液に、DIEA (0.560 mL, 3.21 mmol) を一度に rt で添加した。2 時間後、反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、1 M HCl (5 mL)、水 (10 mL)、塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、濾過し、濃縮して、1 - (1 - シアノ - 2 - (8 - メチル - 10 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1, 2 - b]インダゾール - 9 - イル) - 2 - オキソエチル)テトラヒドロ - 1H - チオフェン - 1 - イウムを橙色固体として得た。LCMS ($M+H$) = 484.2

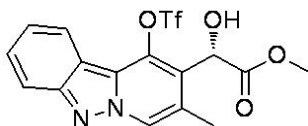
攪拌中の上記粗製の 1 - (1 - シアノ - 2 - (8 - メチル - 10 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1, 2 - b]インダゾール - 9 - イル) - 2 - オキソエチル)テトラヒドロ - 1H - チオフェン - 1 - イウムの MeOH (10 mL) 溶液に、オキソン (1.314 g, 2.138 mmol) の水 (10 mL) 溶液を rt で添加した。6 時間後、反応混合物をエーテル (100 mL) で希釈し、水層を分離し、有機層を水 (2 × 10 mL)、塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、各々 500 mL の 15%、20%、25% および 30% EtOAc / Hex を使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、メチル 2 - (8 - メチル - 10 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1, 2 - b]インダゾール - 9 - イル) - 2 - オキソアセテート (0.165 g, 0.396 mmol, 37.1% 収率) を黄色固体として得た。LCMS ($M+H$) = 417.2

30

【0136】

中間体 28

【化65】



(S) - メチル 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - メチル - 10 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1, 2 - b]インダゾール - 9 - イル)アセテート：攪拌中のメチル 2 - (8 - メチル - 10 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1, 2 - b]インダゾール - 9 - イル) - 2 - オキソアセテート (0.165 g, 0.396 mmol) および 1 M (R) - 1 - メチル - 3,3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2 - c][1,3,2]オ

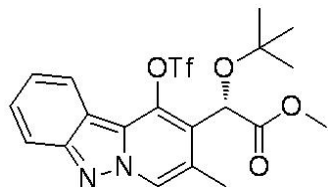
50

キサザボロール/トルエン(0.079 ml、0.079 mmol)のトルエン(10 mL)溶液に、50 wt % カテコールボラン(0.106 ml、0.495 mmol)を-30 で添加した。反応物を1時間かけて-15 にゆっくり温め、1.5時間攪拌し、EtOAc(10 mL)および飽和Na₂CO₃(5 mL)で希釈し、rtで30分激しく攪拌した。水層を分離し、有機層を飽和Na₂CO₃(5 mL)および塩水(5 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、粗製の(S)-メチル2-ヒドロキシ-2-(8-メチル-10-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1,2-b]インダゾール-9-イル)アセテートを褐色物として得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。LCMS (M+H) = 419.2
【0137】

中間体 29

10

【化66】



(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(8-メチル-10-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1,2-b]インダゾール-9-イル)アセテート：攪拌中の粗製の(S)-メチル2-ヒドロキシ-2-(8-メチル-10-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1,2-b]インダゾール-9-イル)アセテートのCH₂Cl₂(5 mL)および酢酸tert-ブチル(2.68 ml、19.82 mmol)溶液に、70%過塩素酸(0.102 ml、1.189 mmol)をrtで添加し、隔膜で密閉した。3時間後、反応混合物をEt₂O(50 mL)で希釈し、飽和Na₂CO₃(3 x 10 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、分取HPLCで精製して、(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(8-メチル-10-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1,2-b]インダゾール-9-イル)アセテート(0.0162 g、0.034 mmol、2工程で8.62%収率)を明褐色固体として得た。LCMS (M+H) = 475.3

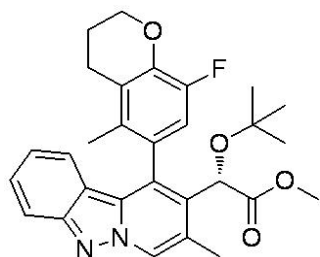
20

【0138】

中間体 30

30

【化67】



(2S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(10-(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-イル)-8-メチルピリド[1,2-b]インダゾール-9-イル)アセテート：(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(8-メチル-10-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1,2-b]インダゾール-9-イル)アセテート(0.016 g、0.034 mmol)、(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-イル)ボロン酸(0.014 g、0.067 mmol)および2 M Na₂CO₃(0.034 ml、0.067 mmol)のDMF(1 mL)中の混合物を10分脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3.90 mg、3.37 μmol)を添加し、5分脱気し、バイオタージマイクロ波を使用して、110 で2時間加熱した。冷却し、エーテル(25 mL)で希釈し、水および塩水(各10 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、粗製の(2S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(10-(8-フルオロ-5-メチルクロマン-6-イル)-8-メチルピリド[1,2-b]インダゾール-9-イル)アセテートを得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。LCMS (M+H) = 491.4

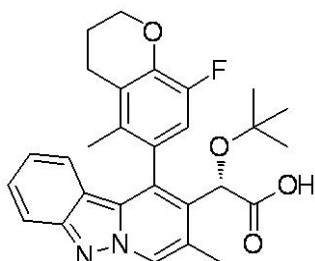
40

50

【 0 1 3 9 】

実施例 2 5

【 化 6 8 】



10

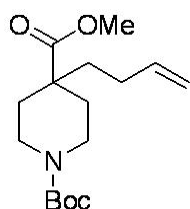
(2S)-2-(tert-butyl)-2-(10-(8-fluoro-5-methylchroman-6-yl)-8-methylpyrid[1,2-b]indazole-9-yl)acetic acid: 上記粗製の(2S)-メチル2-(tert-butyl)-2-(10-(8-fluoro-5-methylchroman-6-yl)-8-methylpyrid[1,2-b]indazole-9-yl)アセテートに、MeOH(1mL)および1M NaOH(0.337mL、0.337mmol)を添加し、16時間加熱還流した。LCMSは、この時点で未反応エステルおよび所望の生成物の存在を示した。したがってさらに1M NaOH(0.337mL、0.337mmol)を添加し、24時間還流した。冷却し、分取HPLCで精製して、(2S)-2-(tert-butyl)-2-(10-(8-fluoro-5-methylchroman-6-yl)-8-methylpyrid[1,2-b]indazole-9-yl)acetic acid(0.0035g、7.27μmol、2工程で21.56%収率)を灰白色固体として得て、アトロプ異性体の5:1混合物であった。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.63(s, 1H), 7.80(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.43-7.49(m, 1H), 6.91-6.97(m, 2H), 6.46(d, J=8.3 Hz, 1H), 5.31(s, 1H), 4.34-4.41(m, 2H), 2.79(t, J=6.5 Hz, 2H), 2.59(s, 3H), 2.18-2.24(m, 2H), 1.91(s, 3H), 1.23(s, 9H). LCMS(M+H) = 477.4

20

【 0 1 4 0 】

中間体 3 1

【 化 6 9 】



30

1-tert-butyl-4-methyl-4-(but-3-en-1-yl)piperidine-1,4-dicarboxylate: ジイソプロピルアミン(17.57mL、123mmol)およびTHF(300mL)の混合物を-78℃に冷却し、ヘキサン中n-BuLiの1.6M溶液(77mL、123mmol)をゆっくり添加した。混合物を15分攪拌し、0℃で20分温め、-78℃に再冷却した。1-tert-butyl-4-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate(25g、103mmol)のTHF(25mL)溶液を滴下し、混合物を40分攪拌した。HMPA(17.88mL、103mmol)および4-ブロモブト-1-エン(27.7g、206mmol)の混合物を添加し、混合物を1時間攪拌し、室温に温め、16時間攪拌した。飽和NH₄Clを添加し、混合物をエーテル(2×500mL)で抽出し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をバイオタージ(0~20%EtOAc/ヘキサン; 300gカラム)で精製して、1-tert-butyl-4-methyl-4-(but-3-en-1-yl)piperidine-1,4-dicarboxylate(22g、74.0mmol、72.0%収率)を明黄色油状物として得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 5.76(ddt, J=17.0, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.06-4.92(m, 2H), 3.94-3.85(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.95-2.80(m, 2H), 2.13(d, J=13.1 Hz, 2H), 2.02-1.93(m, 2H), 1.64-1.58(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.42-1.32(m, 2H). LCMS(M+H) = 298.2

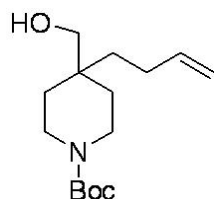
40

50

【 0 1 4 1 】

中間体 3 2

【 化 7 0 】

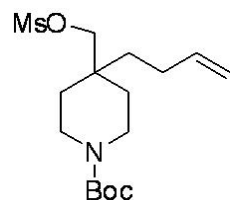


tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート : 1 - tert - ブチル 4 - メチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) ピペリジン - 1, 4 - ジカルボキシレート (21.2 g、71.3 mmol) の THF (300 mL) 溶液に、0 で、2 M LAH / THF (35.6 mL、71.3 mmol) を添加し、得られた混合物を 0 で 1 時間攪拌し、室温で 2 時間攪拌した。混合物を 0 に再冷却し、水 (2.7 mL)、1 N NaOH (2.7 mL) および水 (8.2 mL) を連続的に添加し、混合物を 5 分攪拌した。固体を濾取し、ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を水で洗浄し (2 × 50 mL)、塩水 (100 mL)、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下濃縮して、tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (16.5 g、61.3 mmol、86 % 収率) を黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 5.90 - 5.78 (m, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 5.01 - 4.86 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 4H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 14H)

【 0 1 4 2 】

中間体 3 3

【 化 7 1 】



tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (((メチルスルホニル)オキシ)メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート : Ms - Cl (5.59 mL、71.7 mmol) を、0 で、攪拌中の tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (16.1 g、59.8 mmol)、TEA (16.6 mL、120 mmol) および DMA P (0.365 g、2.99 mmol) の CH₂Cl₂ (300 mL) 溶液に滴下し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。水を添加し、混合物を塩化メチレン (100 mL) で抽出し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をバイオタージ (0 ~ 40 % Hex / EtOAc) で精製して、tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (((メチルスルホニル)オキシ)メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (18 g、51.8 mmol、87 % 収率) を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 5.88 - 5.75 (m, 1H), 5.11 - 4.90 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.49 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)

【 0 1 4 3 】

中間体 3 4

【化 7 2】



tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート : tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (17 g、48.9 mmol) の THF (250 mL) 溶液に、THF 中水素化トリエチルホウ素リチウム (Superhydride) の 1 M 溶液 (98 mL、98 mmol) を添加し、得られた混合物を 3 時間還流した。室温に冷却後、水を添加し、混合物をエーテル (2 × 200 mL) で抽出し、塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をバイオタージ (0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) で精製して、tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (3.5 g、13.81 mmol、28.2 % 収率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 5.88-5.80 (m, 1H), 5.03 (dq, J=17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (ddt, J=10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.23 (ddd, J=13.4, 9.3, 3.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.43 - 1.22 (m, 6H), 0.96 (s, 3H). LCMS (M+H) = 254.2。8 g の出発物質も回収した。

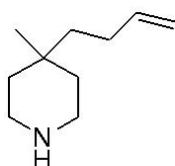
10

20

【0 1 4 4】

中間体 3 5

【化 7 3】



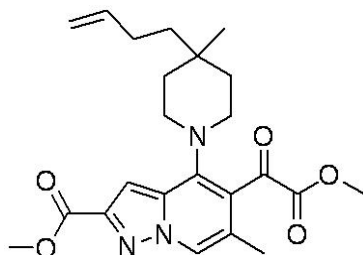
4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン・HCl : tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (3.5 g、13.81 mmol) および 4 M HCl / ジオキサン (17.27 mL、69.1 mmol) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、高減圧下に乾燥して、4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン・HCl (2.6 g、13.70 mmol、99 % 収率) を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 5.83 (ddt, J=17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.05 (dq, J=17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 3.11 - 2.90 (m, 5H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 5H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 0.95 (s, 3H). LCMS (M+H) = 154.1

30

【0 1 4 5】

中間体 3 6

【化 7 4】



40

メチル 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート : 攪拌中のメチル 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2

50

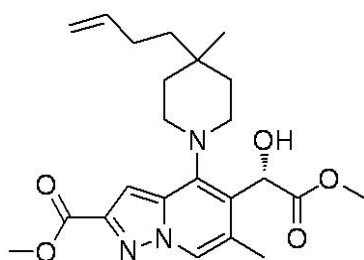
- カルボキシレート (1.5 g、2.83 mmol) および DIEA (1.482 mL、8.48 mmol) の NMP (5 mL) 溶液に、4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン、HCl (0.805 g、4.24 mmol) を r t で添加した。2 時間後、LCMS は反応が完了しており、主生成物がフェノールであり、少量の生成物が所望の生成物であることを示した。反応混合物をエーテル (100 mL) で希釈し、水 (4 × 25 mL)、塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、バイオタージ (0 ~ 30 % EtOAc / Hex) で精製して、メチル 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート (180 mg、0.421 mmol、14.89 % 収率) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.27 - 8.23 (m, 1H), 7.32 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.93 - 5.81 (m, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 5.00 (dd, J=10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.32 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 4H), 1.06 (s, 3H). LCMS (M+H) = 428.4

10

【0146】

中間体 37

【化75】



20

(S) - メチル 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート : 攪拌中のメチル 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート (180 mg、0.421 mmol) の無水トルエン (5 mL) 中の黄色溶液に、1 M (R) - 1 - メチル - 3, 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1, 2 - c] [1, 3, 2] オキサザボロール / トルエン (0.168 mL、0.168 mmol) を添加した。混合物を - 35 に冷却し、50 % カテコボラン / トルエン (0.144 mL、0.589 mmol) 溶液を 5 分かけて添加した。30 分後、反応混合物を - 15 までゆっくり温め、さらに 3 時間攪拌した。この時点で LCMS は約 40 % の変換を示した。さらに 0.1 mL の 50 % カテコボランを添加し、混合物を 16 時間冷凍庫に静置した。この時点で LCMS は約 60 % の変換を示した。さらに 0.1 mL の 50 % カテコボランを添加し、混合物を再び 2 日間冷凍庫に静置した。混合物を EtOAc (50 mL) および飽和 Na₂CO₃ (25 mL) で希釈した。混合物を 30 分激しく攪拌し、有機層を飽和 Na₂CO₃ (2 × 10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) で精製して、所望の (S) - メチル 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート (70 mg、0.163 mmol、38.7 % 収率) を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.27 (s, 1H), 7.21 (s, 0.75H), 7.18 (s, 0.25H), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.01 - 5.83 (m, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 5.19 - 5.02 (m, 1H), 4.99 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.61 - 3.39 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 3H), 1.56 - 1.39 (m, 3H), 1.16 (s, 2H), 1.05 (s, 1H). LCMS (M+H) = 430.4

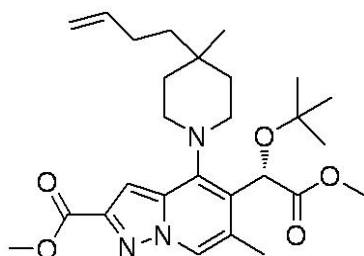
30

40

【0147】

50

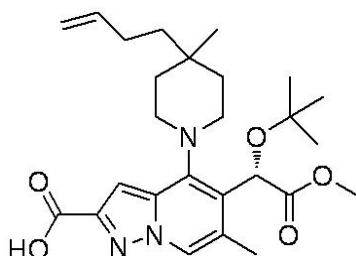
【化 7 6】



10
20
30

【 0 1 4 8 】

【化 7 7】



40

50

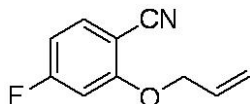
SO₄)、濾過し、濃縮して、(S)-4-(4-(ブト-3-エン-1-イル)-4-メチル
 ピペリジン-1-イル)-5-(1-(tert-ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキシエ
 チル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(40 mg、0.085 mmol、92%収率)を固いペースト状物として得て、これをさらに精製することなく次工程
 で使用した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.31 (s, 1H), 7.36 (s, 0.7H), 7.32 (s, 0.3H), 6.42 (s, 0.7H), 6.39 (s, 0.3H), 6.03 - 5.85 (m, 1H), 5.18 - 4.94 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.35 (br. s., 1H), 3.01 (br. s., 1H), 2.85 (br. s., 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 4H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.17 (s, 2H), 1.05 (s, 1H). LCMS (M+H) = 472.4

【0149】

10

中間体 40

【化78】



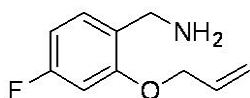
2-(アリルオキシ)-4-フルオロベンゾニトリル：撹拌中のNaH(60%、7.6 g、190 mmol)のトルエン(300 mL)懸濁液に、室温で、アリルアルコール(12.95 mL、190 mmol)を添加した。30分後、2,4-ジフルオロベンゾニトリル(27.82 g、190 mmol)を一度に添加し、得られた混合物を16時間撹拌した。混合物をエーテル(300 mL)で希釈し、水で洗浄し(100 mL)、塩水(100 mL)、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、白色スラリーを得て、これを9:1 Hex/EtOAc、続いて7:3 Hex/EtOAcを使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーカラムで精製して、2-(アリルオキシ)-4-フルオロベンゾニトリル(22 g、67%)を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.54 (dd, J=8.5, 6.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 6.02 (ddt, J=17.3, 10.5, 5.0 Hz, 1H), 5.47 (dq, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.35 (dq, J=10.6, 1.4 Hz, 1H), 4.64 (dt, J=5.0, 1.6 Hz, 2H). LCMS (M+H) = 178.14

20

【0150】

中間体 41

【化79】



30

(2-(アリルオキシ)-4-フルオロフェニル)メタンアミン塩酸塩：氷冷した1 M LiAlH₄のTHF(79 mL、79 mmol)溶液に、2-(アリルオキシ)-4-フルオロベンゾニトリル(14 g、79 mmol)のTHF(80 mL)溶液を1時間かけて滴下した。添加フラスコをTHF(15 mL)で濯ぎ、反応混合物に添加した。反応物を3時間撹拌し、その間、0まで温めた。反応混合物を氷浴で冷却し、水(3 mL)、15% NaOH水溶液(3 mL)および水(8 mL)で注意深く反応停止させた。反応混合物をさらに1時間、室温で撹拌し、得られた固体を濾過により取った。フィルターケーキをエーテルで洗浄し、合わせた濾液を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、生成物を淡黄色油状物として得て、これをシリカゲル(5~10% MeOH/CH₂Cl₂)で精製して、(2-(アリルオキシ)-4-フルオロフェニル)メタンアミンを得た(2 g、14%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.61 - 6.52 (m, 2H), 6.11 - 5.99 (m, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 5.31 - 5.28 (m, 1H), 4.53 (dt, J=4.9, 1.5 Hz, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 1.94 (br. s., 2H). これを1:1無水エーテル/ヘキサン(30 mL)に溶解し、2 M HCl/Et₂O(5.52 mL、11 mmol)で処理した。得られた黄色沈殿を濾過し、乾燥して、(2-(アリルオキシ)-4-フルオロフェニル)メタンアミン塩酸塩(2.1 g、95%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.46 (dd, J=8.4, 6.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=11.3, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (td, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.14 - 6.04 (m, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 5.30 (dd, J=10.7, 1.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 2H), 3.95 (d, J=4.6 Hz, 2H)

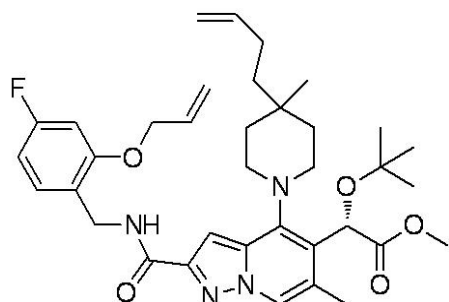
40

50

【 0 1 5 1 】

中間体 4 2

【 化 8 0 】



10

(S) - メチル 2 - (2 - ((2 - (アリルオキシ) - 4 - フルオロベンジル)カルバモイル) - 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート : (S) - 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (40 mg、0.085 mmol) および (2 - (アリルオキシ) - 4 - フルオロフェニル)メタンアミン、HCl (36.9 mg、0.170 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、DIEA (0.074 mL、0.424 mmol)、続いて HATU (64.5 mg、0.170 mmol) および DMAPI (1.036 mg、8.48 μmol) を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間撹拌した。水を添加し、混合物をエーテル (2 × 10 mL) で抽出し、塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をバイオタージ (0 ~ 40 % EtOAc / ヘキサン) で精製して、(S) - メチル 2 - (2 - ((2 - (アリルオキシ) - 4 - フルオロベンジル)カルバモイル) - 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート (34 mg、0.054 mmol、63.1 % 収率) を粘性油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.02 (s, 1H), 7.53 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 0.7H), 7.23 (s, 0.3H), 6.67 - 6.60 (m, 2H), 6.44 (s, 0.7H), 6.42 (s, 0.3H), 6.16 - 6.02 (m, 1H), 5.98 - 5.83 (m, 1H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 5.14 - 4.96 (m, 2H), 4.67 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.62 (dt, J=5.1, 1.5 Hz, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 4H), 3.38 - 3.20 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.79 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.54 - 1.36 (m, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.13 (s, 2H), 1.03 (s, 1H). LCMS (M+H) = 635.6

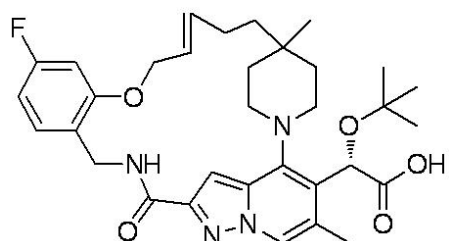
20

30

【 0 1 5 2 】

実施例 2 6

【 化 8 1 】



40

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(21E) - 16 - フルオロ - 4,25 - ジメチル - 10 - オキソ - 19 - オキサ - 1,6,11,30 - テトラアザペンタシクロ[23.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{13,18}]トリアコンタ - 2,4,7,9(30),13(18),14,16,21 - オクタエン - 3 - イル]酢酸 : (S) - メチル 2 - (2 - ((2 - (アリルオキシ) - 4 - フルオロベンジル)カルバモイル) - 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert

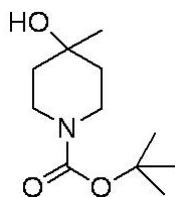
50

t - ブトキシ)アセテート(30 mg、0.047 mmol)のDCE(30 mL)溶液に、70 で、
 第二世代ホベイダ・グラブス触媒(2.97 mg、4.73 μ mol)を添加した。2時間、70
 の後、混合物を冷却し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をバイオター
 ジ(0 ~ 30 % EtOAc / ヘキサン)。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所
 望のエステルを得て、これを1 N NaOH(0.236 mL、0.236 mmol)のMeOH(
 1 mL)溶液で、70 で3時間処理した。混合物を冷却し、分取HPLCで精製して、(2
 S) - tert - ブトキシ(16 - フルオロ - 4,25 - ジメチル - 10 - オキソ - 19 -
 オキサ - 1,6,11,30 - テトラアザペンタシクロ[23.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{13,18}]
 トリアコンタ - 2,4,7,9(30),13,15,17,21 - オクタエン - 3 - イル)酢酸を
 得た(15 mg、0.025 mmol、53.5 % 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.65 (t
 , J=5.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=11.9, 2.1 Hz,
 1H), 6.93 (s, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.09 - 5.93 (m, 2H), 4.81
 - 4.68 (m, 2H), 4.34 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.69 (t, J=11.0 Hz, 2H), 2.87 (br. s.,
 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 3H),
 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.18 (s, 9H), 0.98 (s, 3H). LCMS (M+H) = 593.5

【0153】

中間体43

【化82】

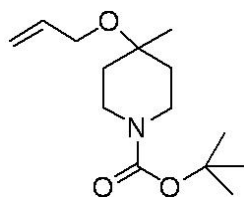


tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート : N₂
 雰囲気下、臭化メチルマグネシウムの3 N エーテル溶液(1.67 mL、5.02 mmol)を、冷
 却した(-25) tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボ
 キシレート(4 g、20.08 mmol)のエーテル(20 mL)溶液に滴下した。反応混合物をr
 tに温め、2時間撹拌した。0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液の添加により反
 応停止させた。さらに20 mLのエーテルを添加し、混合物を分液漏斗で分液した。有機層
 を取っておき、水層をさらに20 mLのエーテルで抽出した。合わせたエーテル抽出物をM
 gSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発して油状物を得て、これを0 ~ 50 % EtOAc / ヘキ
 サンで溶出するバイオタージで精製して、tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル
 ピペリジン - 1 - カルボキシレート(4.30 g、18.0 mmol、90 %)を無色油状物とし
 て得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.34 - 3.18 (m, 2H), 2.5
 9 - 2.39 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 4H), 1.50 - 1.45 (m, 9H), 1.32 - 1.27 (m, 3H)

【0154】

中間体44

【化83】



tert - ブチル 4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート :
 tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート(4.3
 0 g、20.0 mmol)のDMF(50 mL)中の混合物に、0 で、NaH(60 wt %)(1.6
 0 g、39.9 mmol)を添加した。混合物をrtで2時間撹拌した。この時点で臭化アリル
 (8.64 mL、100 mmol)を5分かけてゆっくり添加した。反応混合物をrtで3時間撹

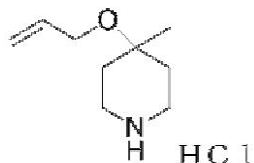
拌した。0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させた。反応混合物をエーテルで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮して、無色油状物を得て、これを 0 ~ 25 % EtOAc / ヘキサンで溶出するバイオタージで精製して、3.1 g (61%) の tert - ブチル 4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色油状物として得た。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 6.02 - 5.90 (m, 1H), 5.32 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J=10.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.73 (br. s., 2H), 3.19 (br. s., 2H), 1.78 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 11H), 1.21 (s, 3H)

【0155】

中間体 4 5

10

【化 8 4】



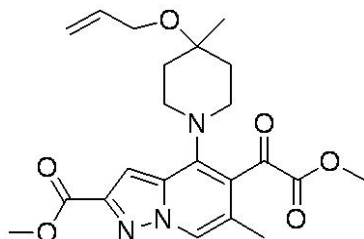
4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン塩酸塩: tert - ブチル 4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (3.10 g、12.1 mmol) および 4 N HCl / ジオキサン (15 mL、60.0 mmol) の混合物を、rt で 3 時間撹拌した。減圧下で濃縮して、2.2 g (95%) の 4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン塩酸塩を明褐色固体として得た。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 6.02 - 5.92 (m, 1H), 5.33 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J=10.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J=5.1, 1.6$ Hz, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 4H), 2.06 (dd, $J=15.3, 2.5$ Hz, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (s, 3H)。遊離アミンを、アミン・HCl 塩の DCM 溶液を Na_2CO_3 水溶液と撹拌することにより得る。

20

【0156】

中間体 4 6

【化 8 5】



30

メチル 4 - ((4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - ((2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート: 撹拌中のメチル 5 - ((2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート (2.5 g、4.71 mmol) および DIEA (1.646 mL、9.43 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液に、0 で、4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン (1.098 g、7.07 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を添加し、得られた混合物を室温で撹拌した。1 時間後、LCMS は反応の完了を示した。反応混合物を CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈し、水 (4 x 25 mL)、塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮し、バイオタージ (0 ~ 40 % EtOAc / Hex) で精製して、メチル 4 - ((4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - ((2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート (1.5 g、3.49 mmol、74.1% 収率) を明固体として得た。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.34 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.03 (ddt, $J=17.2, 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 5.46 - 5.38 (m, 1H), 5.25 (dq, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 2H)

40

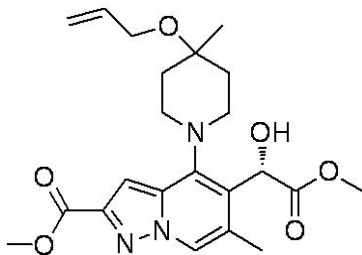
50

, 2.87 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.33 (d, J=1.1 Hz, 3H), 1.90 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.28 (s, 3H). LCMS (M+H) = 430.3

【 0 1 5 7 】

中間体 4 7

【 化 8 6 】



10

(S) - メチル 4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート: 攪拌中のメチル 4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキシアセチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート (1.4 g、3.26 mmol) の無水トルエン (50 mL) 中の黄色溶液に、1 M (R) - 1 - メチル - 3,3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2 - c][1,3,2]オキサザボロール / トルエン (3.26 mL、3.26 mmol) を添加した。混合物を -35 に冷却し、50% カテコボラン / トルエン溶液 (1.597 mL、6.52 mmol) を5分かけて添加した。30分後、反応混合物を5日間冷凍庫 (約 -10) に静置した。この時点で LCMS は反応の完了を示した。混合物を室温に温め、EtOAc (200 mL) および飽和 Na₂CO₃ (100 mL) で希釈した。混合物を30分激しく攪拌し、有機層を飽和 Na₂CO₃ (2 x 100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 100% EtOAc / ヘキサン) で精製して、所望の (S) - メチル 4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート (700 mg、1.622 mmol、49.8% 収率) を灰白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.12 (ddt, J=17.1, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 2H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (dt, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 2.81 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.32 (s, 3H). LCMS (M+H) = 432.3

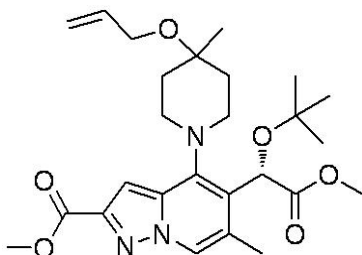
20

30

【 0 1 5 8 】

中間体 4 8

【 化 8 7 】



40

(S) - メチル 4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート: 攪拌中の (S) - メチル 4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート (700 mg、1.622 mmol) のフルオロベンゼン (10 mL) 溶液に、トリフルオロメタンスルホンイミド (4

50

5.6 mg、0.162 mmol)の CH_2Cl_2 (2 mL)を添加し、混合物を40℃で加熱した。
tert-ブチル 2,2,2-トリクロロアセトイミデート (3545 mg、16.22 mmol)
のフルオロベンゼン (2 mL) 溶液を添加し、混合物を4時間加熱した。この時点でLCMS
は約50%の変換を示し、したがって2 gのtert-ブチル 2,2,2-トリクロロアセ
トイミデートのフルオロベンゼン溶液 (3 mL)を添加し、フラスコを密閉し、40℃でさら
に16時間加熱した。この時点でLCMSは反応の完了を示した。混合物をヘキサン (5
0 mL)で希釈し、固体を濾取し、ヘキサンで洗浄した。有機層を水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、
濾過し、濃縮した。残渣をパイオタージ (0~40% EtOAc / ヘキサン)
で精製して、(S)-メチル 4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)
-5-(1-(tert-ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-メチルピラ
ゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレート (720 mg、1.477 mmol、91%収
率)を粘性油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.18 (s, 1H), 7.31 (s, 1H)
, 6.43 (s, 1H), 6.17 - 6.05 (m, 1H), 5.49 (dd, $J=17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=$
10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (t,
 $J=10.9$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J=0.9$
Hz, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).
LCMS (M+H) = 488.3

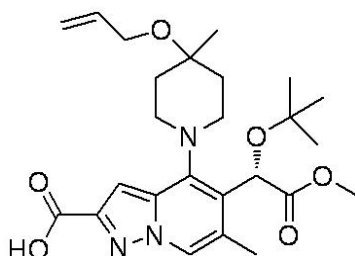
10

【0159】

中間体 49

【化88】

20



(S)-4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(1-(tert-
ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピ
リジン-2-カルボン酸 : (S)-メチル 4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジ
ン-1-イル)-5-(1-(tert-ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-
6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレート (720 mg、1.477 m
mol)のMeOH (10 mL) 溶液に、1 N NaOH (1.624 mL、1.624 mmol)を添加し
、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。水を添加し、混合物をエーテル (10 mL)で
抽出した。エーテル層を廃棄し、水層を1 N HClで酸性化し、酢酸エチル (25 mL)で
抽出し、塩水 (10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、(S)-4-
(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(1-(tert-ブトキシ)
-2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2
-カルボン酸 (680 mg、1.436 mmol、97%収率)を固いペースト状物として得て、
これをさらに精製することなく次工程で使用した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.23 (s
, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.16 - 6.05 (m, 1H), 5.48 (dd, $J=17.1, 1.5$ Hz
, 1H), 5.31 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J=11.2$ Hz, 1H),
3.72 (s, 3H), 3.52 (t, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.92 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=10.1$
Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 3H), 2.00 (t, $J=14.5$ Hz, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 2H), 1.3
2 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LCMS (M+H) = 475.5

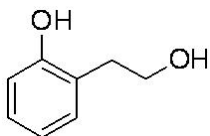
30

40

【0160】

中間体 50

【化 8 9】



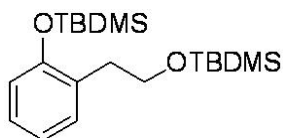
2 - (2 - ヒドロキシエチル)フェノール：冷却した(0) 2 - (2 - ヒドロキシフェニル)酢酸(10 g、65.7 mmol)のTHF(150 mL)溶液に、Et₃N(10.08 mL、72.3 mmol)、続いてクロロギ酸エチル(6.31 mL、65.7 mmol)を滴下した。混合物を0 で1時間攪拌し、固体を濾過し、濾液を冷却した(0) 50 % THF水溶液中のNaBH₄(3.73 g、99 mmol)溶液に添加した。混合物を0 で1時間攪拌し、室温で2時間。溶媒を減圧下除去し、残渣を水(200 mL)およびエーテル(500 mL)で消化させた。エーテル層を分離し、2 M Na₂CO₃、水、1 M クエン酸および水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、2 - (2 - ヒドロキシエチル)フェノール(7 g、50.7 mmol、77 % 収率)を無色油状物として得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.17 (td, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (td, J=7.4, 1.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=5.8, 5.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H)

10

【0161】

中間体 5 1

【化 9 0】



20

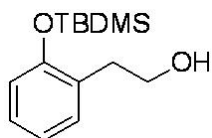
tert - ブチル(2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)フェノキシ)ジメチルシラン：2 - (2 - ヒドロキシエチル)フェノール(6 g、43.4 mmol)のDMF(150 mL)溶液に、0 で、イミダゾール(8.87 g、130 mmol)、続いてTBDMSCl(19.64 g、130 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で72時間攪拌した。水(50 mL)を添加し、混合物をエーテル(2 × 200 mL)で抽出した。エーテル層を塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をバイオタージ(0 ~ 10 % EtOAc / ヘキサン; 300 g カラム)で精製して、tert - ブチル(2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)フェノキシ)ジメチルシラン(10.4 g、28.4 mmol、65.3 % 収率)を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.19 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 3.81 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.28 (s, 6H), 0.02 (s, 6H)

30

【0162】

中間体 5 2

【化 9 1】



40

2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)エタノール：tert - ブチル(2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)フェノキシ)ジメチルシラン(8.87 g、24.19 mmol)のエタノール(100 mL)溶液に、PPTS(0.608 g、2.419 mmol)を添加し、混合物を50 で1時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(5 ~ 30 % EtOAc / ヘキサン)で精製して、2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)エタノール(4.4 g、17.43 mmol、72.1 % 収率)を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.20 (d

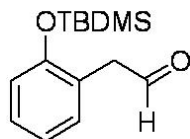
50

d, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (td, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.84 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H), 3.86 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.91 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.62 (t, J=5.8 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.28 (s, 6H)

【 0 1 6 3 】

中間体 5 3

【 化 9 2 】



10

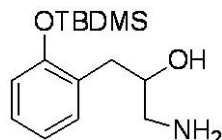
2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)アセトアルデヒド : 2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)エタノール (4.3 g、17.03 mmol) の CH_2Cl_2 (120 mL) 溶液に、0 で、デス・マーチンペルヨージナン (10.84 g、25.6 mmol) を添加し、混合物を 0 で 1 時間攪拌し、混合物を室温に温め、さらに 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 (50 mL) 溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5 ~ 30 % EtOAc / ヘキサン) で精製して、2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)アセトアルデヒド (3.4 g、13.58 mmol、80 % 収率) を無色油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 9.72 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.22 (td, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 3.66 (d, J=2.2 Hz, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.29 (s, 6H)

20

【 0 1 6 4 】

中間体 5 4

【 化 9 3 】



1 - アミノ - 3 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)プロパン - 2 - オール : TMS - CN (2.002 mL、14.94 mmol) を、乾燥丸底フラスコ中、2 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)アセトアルデヒド (3.4 g、13.58 mmol) および ZnI_2 (0.217 g、0.679 mmol) の混合物に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗製のシアノヒドリンエーテルをエーテル (5 mL) に溶解し、2 M LiAlH_4 2 M / THF (7.47 mL、14.94 mmol) のエーテル (20 mL) 溶液に滴下し、室温で 1 時間攪拌した。水 (1 mL)、続いて 15 % NaOH (1 mL)、水 (2 mL) を滴下した。混合物を 15 分攪拌した (顆粒状黄色沈殿が形成した)。濾過、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮により、1 - アミノ - 3 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)プロパン - 2 - オール (2.2 g、7.82 mmol、57.6 % 収率) 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工程で使用した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.19 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (td, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.84 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 3H), 2.62 (dd, J=12.9, 7.7 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.29 (s, 6H)

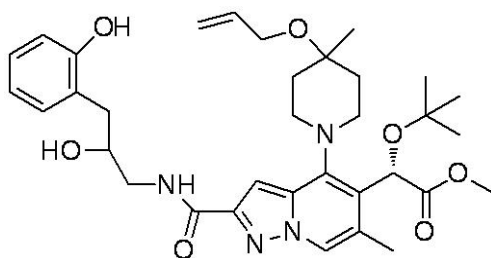
30

40

【 0 1 6 5 】

中間体 5 5

【化 9 4】

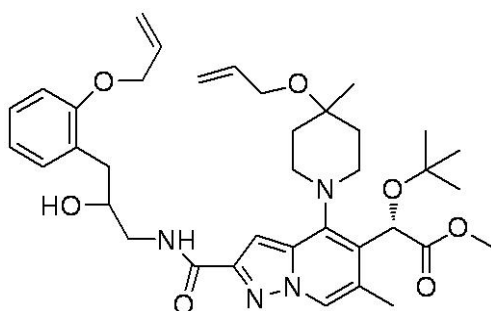


(2S)-メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ((2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバモイル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート : (S) - 4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (330 mg、0.697 mmol) の CH_2Cl_2 (7 mL) 溶液に、塩化オキサリル (0.383 mL、0.767 mmol) を添加した。1 滴の DMF を添加し、混合物を室温で 1 時間撹拌した。粗製の酸クロライドを、予め撹拌した 1 - アミノ - 3 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)プロパン - 2 - オール・HCl (332 mg、1.045 mmol) および DIEA (0.609 mL、3.48 mmol) の CH_2Cl_2 (7.00 mL) 溶液に 0 で添加し、得られた溶液を室温で 4 時間撹拌した。水を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出し、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣を 1 M TBAF (0.697 mL、0.697 mmol) の THF (7.00 mL) 溶液で室温で 1 時間処理した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラム上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤として 5 ~ 100 % EtOAc / Hex 使用) で精製して、(2S)-メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ((2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバモイル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート (220 mg、0.353 mmol、50.7 % 収率) を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.03 (s, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.86 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 6.14 - 5.92 (m, 1H), 5.45 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 3.86 (t, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 - 3.45 (m, 3H), 3.03 - 2.87 (m, 3H), 2.72 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). LCMS ($M+H$) = 623.5

【0166】

中間体 56

【化 9 5】



(2S)-メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ((3 - (2 - (アリルオキシ)フェニル) - 2 - ヒドロキシプロピル)カルバモイル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート : (2S)-メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - ((2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバモイル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート (

200 mg、0.321 mmol)のDMF (4 mL)溶液に、 K_2CO_3 (44.4 mg、0.321 mmol)を添加し、混合物を70℃で10分加熱した。混合物を室温に冷却し、3-ブロモプロパン-1-エン (0.033 mL、0.385 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。水を添加し、混合物をエーテル (2 × 25 mL)で抽出し、塩水 (10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、(2S)-メチル2-(4-(4-(アリロキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-((3-(2-(アリロキシ)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)カルバモイル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート (180 mg、0.272 mmol、85%収率)を固いペースト状物として得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.04 (s, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.96 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 6.17 - 5.95 (m, 2H), 5.45 (dd, J=17.3, 1.3 Hz, 2H), 5.37 - 5.26 (m, 2H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.14 (dd, J=6.1, 3.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.87 (t, J=10.9 Hz, 1H), 3.77 (tdd, J=10.1, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.72 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS (M+H) = 663.6

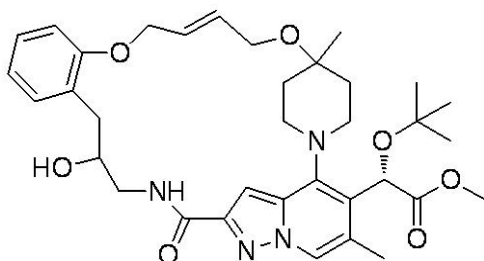
10

【0167】

中間体 57

【化96】

20



メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[13-ヒドロキシ-4,27-ジメチル-10-オキソ-21,26-ジオキサ-1,6,11,32-テトラアザペンタシクロ[2.5.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]ドトリアコンタ-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-オクタエン-3-イル]アセテート:(2S)-メチル2-(4-(4-(アリロキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-((3-(2-(アリロキシ)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)カルバモイル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート (180 mg、0.272 mmol)のDCE (150 mL)溶液に、70℃で第二世代ホベイダ・グラブス触媒 (13.61 mg、0.022 mmol)を添加し、混合物を70℃で3時間加熱した。この時点でLCMSは出発物質の消費と、主生成物としての所望の生成物を示した。混合物を冷却し、減圧下濃縮し、バイオタージ (0~80% EtOAc / ヘキサン、24 g カラム)で精製して、メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[13-ヒドロキシ-4,27-ジメチル-10-オキソ-21,26-ジオキサ-1,6,11,32-テトラアザペンタシクロ[2.5.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]ドトリアコンタ-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-オクタエン-3-イル]アセテート (100 mg、0.158 mmol、58.0%収率)を固いペースト状物として得た。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.23 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.82 - 6.69 (m, 1H), 6.46 (d, J=17.7 Hz, 1H), 6.35 - 6.24 (m, 1H), 6.21 - 6.10 (m, 1H), 4.61 (t, J=4.9 Hz, 2H), 4.08 (d, J=4.3 Hz, 3H), 3.94 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 3H), 3.13 - 2.81 (m, 3H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (dd, J=6.9, 0.9 Hz, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LCMS (M+H) = 635.6

30

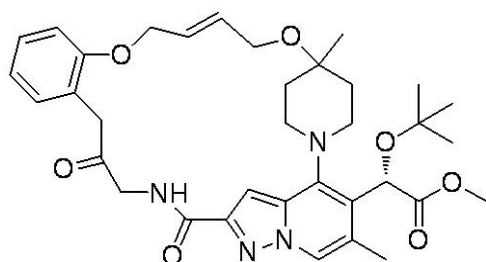
40

【0168】

50

中間体 58

【化 97】



メチル(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[4,27-ジメチル-10,13-ジオキソ-21,26-ジオキサ-1,6,11,32-テトラアザペンタシクロ[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]ドトリアコンタ-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-オクタエン-3-イル]アセテート：反応物1(100mg、0.158mmol)のCH₂Cl₂(4mL)溶液に、粉碎4Aシーブ(300mg)およびNMO(27.7mg、0.236mmol)を添加した。混合物を10分攪拌後、TPAP(5.54mg、0.016mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。この時点でLCMSは約50%の変換を示し、したがってさらに100mgのNMOおよび4Aシーブ(300mg)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をシリカゲルパッドで濾過し、濾液を濃縮し、バイオタージ(0~30%EtOAc/ヘキサン；25gカラム)で精製して、メチル(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[4,27-ジメチル-10,13-ジオキソ-21,26-ジオキサ-1,6,11,32-テトラアザペンタシクロ[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]ドトリアコンタ-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-オクタエン-3-イル]アセテート(20mg、0.032mmol、20.06%収率)を固いペースト状物として得た。NMRは不純物を示した。さらに精製せずに次工程で使用した。LCMS (M+H) = 633.5

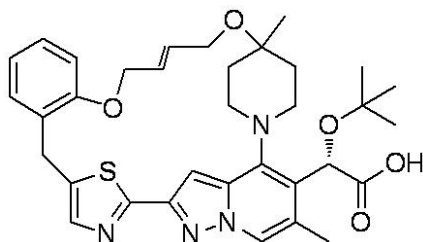
10

20

【0169】

実施例 27

【化 98】



30

(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[(23*E*)-4,27-ジメチル-21,26-ジオキサ-32-チア-1,6,11,33-テトラアザヘキサシクロ[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]トリトリアコンタ-2,4,7,9(33),10,12,15(20),16,18,23-デカエン-3-イル]酢酸：メチル(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[(23*E*)-4,27-ジメチル-10,13-ジオキソ-21,26-ジオキサ-1,6,11,32-テトラアザペンタシクロ[25.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{15,20}]ドトリアコンタ-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-オクタエン-3-イル]アセテート(20mg、0.032mmol)のトルエン(1mL)溶液に、ローソン試薬(15.34mg、0.038mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で3時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、粗製物を、1N NaOH(0.095mL、0.095mmol)のMeOH(1mL)溶液で、70℃で3時間処理した。混合物を冷却し、分取HPLCで精製して、(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[(23*E*)-4,27-ジメチル-21,26-ジオキサ-32-チア-1,6,11,33-テトラアザヘキサシクロ[25.2.2.1^{6,9}.1^{10,13}.0^{2,7}.0^{15,20}]トリトリアコンタ-2,4,7,9(33),10,12,15(20),16,18,23-デカエン-3-イル]酢酸を得た(3.1mg、5.03μmol、15.90%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8.39 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.2

40

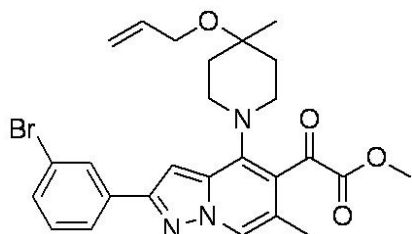
50

9 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.23 - 6.18 (m, 1H), 6.18 - 6.05 (m, 1H), 4.90 (d, J=4.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.07 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.66 (d, J=13.7 Hz, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.83 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 9H). LCMS (M+H) = 617.5

【0170】

中間体 59

【化99】



10

メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - オキソアセテート : 冷却した (0)メチル 2 - (2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - オキソアセテート (2.224 g、4.27 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (1.50 ml、8.59 mmol) の CH_2Cl_2 (30 ml) 溶液を、4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン (1.020 g、6.57 mmol) の CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液で処理し、反応物を 4.5 時間攪拌し、5 で 16 時間保存した。最後に、反応物を室温で 4 時間攪拌し、濃縮乾固した。残渣をパイオタージ (80 g SiO_2 、0% (1 CV)、0 ~ 50% (10 CV)、50% (2 CV)、EtOAc のヘキサン溶液) で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物 (1.521 g、2.74 mmol、64.3% 収率) を黄色粘性油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.09 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J=0.6 Hz, 1H), 6.07 (ddt, J=17.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 5.51 - 5.42 (m, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 3.98 (dt, J=5.0, 1.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.59 (t, J=11.0 Hz, 2H), 2.84 (d, J=10.1 Hz, 2H), 2.32 (d, J=1.1 Hz, 3H), 1.91 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 3H). LC/MS(M+H) = 526.2, 528.2

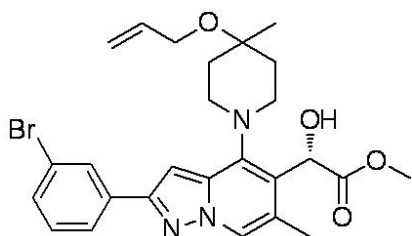
20

30

【0171】

中間体 60

【化100】



40

(S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシアセテート : メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - オキソアセテート (5.20 g、9.88 mmol) および (R) - 1 - メチル - 3,3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2 - c][1,3,2]オキサザボロール (1.095 g、3.95 mmol) の乾燥トルエン (200 ml) 溶液を冷却し (-40 、ドライアイス/アセトニト

50

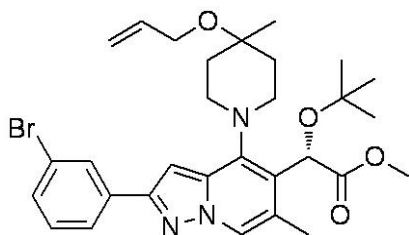
リル)、トルエン中 50 wt % のカテコールボラン (7.26 ml、29.6 mmol) で処理した。反応停止させ、-40 の冷凍庫に 60 時間入れた。反応物を EtOAc (300 mL) で希釈し、飽和 Na₂CO₃ (150 mL) で洗浄した。混合物を 30 分激しく攪拌し、有機層を飽和 Na₂CO₃ (2 × 50 mL)、塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をバイオタージ (220 g SiO₂、0 % (3 CV)、0 ~ 50 % (10 CV)、50 % (2 CV)、EtOAc のヘキサン溶液) で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物 (3.90 g、7.38 mmol、74.7 % 収率) を粘性透明油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.22 (s, 1H), 8.07 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J=0.5 Hz, 1H), 6.16 (ddt, J=17.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 5.55 (dq, J=17.1, 1.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.41 (dq, J=10.4, 1.5 Hz, 1H), 4.01 (dt, J=5.1, 1.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 2.80 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.62 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.41 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.86 (td, J=13.1, 4.6 Hz, 1H), 1.77 (td, J=13.3, 4.6 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H). LCMS (M+H) = 530.3

10

【0172】

中間体 61

【化101】



20

(S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート: 75 mL 耐圧容器に (S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-ヒドロキシアセテート (3.90 g、7.38 mmol) のフルオロベンゼン (30 mL) を添加し、トリフルオロメタンスルホンイミド (0.207 g、0.738 mmol) で処理し、温めた (40 油浴)。混合物に tert-ブチル 2,2,2-トリクロロアセトイミデート (16.13 g、73.8 mmol) を添加し、反応を直ぐに停止させ、加熱しながら一夜攪拌した。反応物を濾過して固体を除去し、数回大量のヘキサンで洗浄した。濾液を再び濾過して、2 回目の固体を取り、濾液を濃縮して、明黄色油状物を得て、これをバイオタージ (220 g SiO₂、0 % (3 CV)、0 ~ 60 % (10 CV)、60 % (2 CV)、EtOAc のヘキサン溶液) で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物 (2.538 g、4.34 mmol、58.8 % 収率) を、Et₂O から 2 回乾燥後、白色ガラス状固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.13 (s, 1H), 8.08 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.15 (ddt, J=17.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 5.55 (dq, J=17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.03 (dt, J=5.0, 1.4 Hz, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.36 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (td, J=13.1, 4.7 Hz, 1H), 1.69 (td, J=13.0, 4.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS (M+H) = 586.4

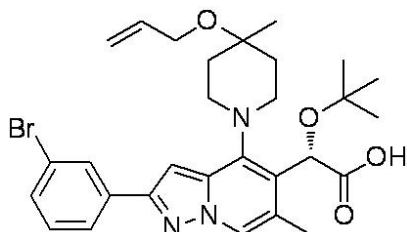
30

40

【0173】

実施例 28

【化 1 0 2】

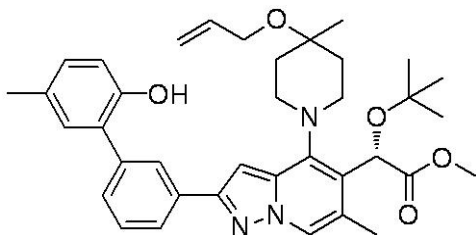


(S)-2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-プロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-
 10
 1-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸:(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-プロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.015 g、0.026 mmol)のMeOH(0.5 mL)溶液を1.0 N NaOH(0.128 mL、0.128 mmol)で処理し、10時間加熱した(70 加熱ブロック)。反応物を冷却し、水(5 mL)および1.0 N HCl(3 mL)で希釈した。得られた固体をCH₂Cl₂で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮して、所望の生成物(0.0102 g、0.018 mmol、63%収率)をガラス状白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.21 (s, 1H), 8.07 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J=0.5 Hz, 1H), 6.16 (ddt, J=17.1, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.55 (dq, J=17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.02 (dt, J=5.1, 1.5 Hz, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (t, J=11.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.75 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.81 (td, J=13.4, 4.3 Hz, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 10H). LCMS (M+H) = 572.4

【0 1 7 4】

中間体 6 2

【化 1 0 3】



(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:(S)-
 20
 メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-プロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.521 g、0.891 mmol)、(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ボロン酸(0.271 g、1.783 mmol)および2.0 M Na₂CO₃水溶液(1.337 mL、2.67 mmol)のDMF(8 mL)溶液を窒素で10分通気し、Pd(PPh₃)₄(0.072 g、0.062 mmol)で処理し、5分通気した。反応物を密閉し、5時間加熱しながら(85 油浴)撹拌した。この反応物に、さらなる反応からの粗製の反応混合物(0.081 mg規模)を添加した。反応物を冷却し、水(20 mL)で希釈し、Et₂O(2 x 50 mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮し、残渣をバイオタージ(40 g SiO₂、0%(3 CV)、0~60%(15 CV)、60%(2 CV)、EtOAcのヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮し、Et₂Oから1回乾燥し、真空ポンプ下に一夜乾燥して、所望の生成物(0.511 g、0.835 mmol、94%収率)を淡黄色黄色ガラス状固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

10

20

30

40

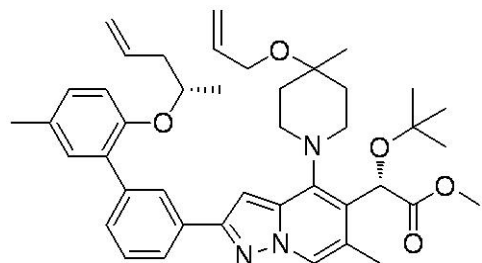
50

8.15 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.14 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.08 (ddt, J=17.0, 10.4, 5.2 Hz, 1H), 5.46 (dd, J=17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 2H), 4.00 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.71 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 6H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (td, J=13.1, 4.7 Hz, 1H), 1.68 (td, J=13.0, 4.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS (M+H) = 612.5

【 0 1 7 5 】

中間体 6 3

【 化 1 0 4 】

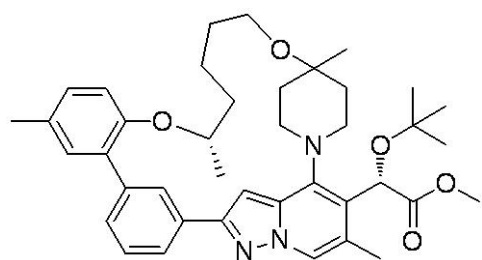


(S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチル - 2 - (5' - メチル - 2' - ((S) - ペント - 4 - エン - 2 - イルオキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート : (S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2' - ヒドロキシ - 5' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート (0.120 g, 0.196 mmol) の乾燥 THF (2 mL) 溶液を、(R) - ペント - 4 - エン - 2 - オール (0.050 g, 0.581 mmol)、Ph₃P (0.155 g, 0.591 mmol) および DEAD (0.10 ml, 0.632 mmol) で連続的に処理し、反応物を 20 時間、全て窒素下に撹拌した。反応物を水 (10 mL) で希釈し、抽出し、減圧下濃縮し、残渣をパイオタージュ (4 g SiO₂, 0% (3 CV), 0 ~ 60% (15 CV), 60% (2 CV)、EtOAc のヘキサン溶液) で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物 (0.154 g, 0.180 mmol, 92% 収率) を琥珀色粘性油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.06 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.25 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.07 (ddt, J=17.0, 10.4, 5.2 Hz, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 5.48 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 5.14 (dd, J=10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.92 (t, J=11.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 3H), 3.59 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.72 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 6H), 2.24 (dt, J=14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.76 (td, J=13.1, 4.7 Hz, 1H), 1.68 (td, J=13.0, 4.3 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.1 Hz, 2H). LCMS (M+H) = 681.7

【 0 1 7 6 】

中間体 6 4

【 化 1 0 5 】



10

20

30

40

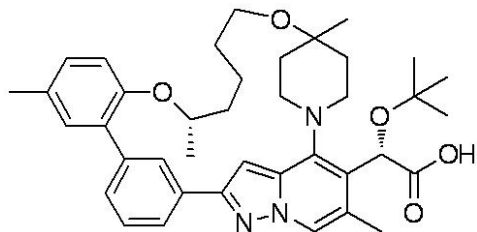
50

メチル(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[(2,2*S*)-4,17,22,28-テトラメチル-21,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-デカエン-3-イル]アセテート:(*S*)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-6-メチル-2-(5'-メチル-2'-((*S*)-ペント-4-エン-2-イルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル)-2-(*tert*-ブトキシ)アセテート(0.135 g、0.198 mmol)およびヨウ化銅(I)(0.038 g、0.198 mmol)のDCE(100 mL)溶液を温め(70 油浴)、第二世代ホベイダ・グラブス触媒(8.68 mg、0.014 mmol)で処理し、反応物を3.5時間攪拌し、高温(85)で温め、反応物をさらに1時間攪拌した。反応物をさらに第二世代ホベイダ・グラブス触媒(8.68 mg、0.014 mmol)で処理し、攪拌を2時間続け、減圧下濃縮し、残渣を4 で16時間保存した。残渣をMeOH(2 mL)に溶解し、10 wt % Pd/C(0.018 g、0.017 mmol)および水素ガス(バルーン)で処理し、3時間攪拌した。反応物をさらに10 wt % Pd/C(0.018 g、0.017 mmol)で処理し、H₂(g)を再充填し、3時間攪拌した。反応混合物を濾過し(0.45 μmシリンジチップフィルター)、ロータリーエバポレーターで濃縮乾固した。生成物を分取HPLCで精製し、生成物フラクションを集め、濃縮し、直ぐに次工程で使用した。LCMS (M+H) = 654.45

【0177】

実施例 29

【化106】

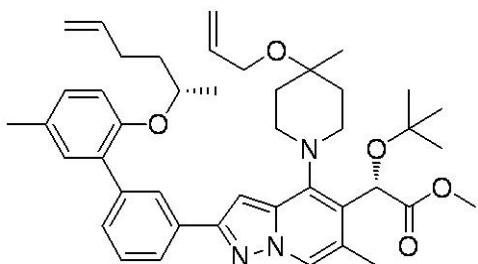


(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[(2,2*S*)-4,17,22,28-テトラメチル-21,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-デカエン-3-イル]酢酸:メチル(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[(2,2*S*)-4,17,22,28-テトラメチル-21,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-デカエン-3-イル]アセテート(0.071 g、0.109 mmol)のMeOH(1 mL)溶液を1.0 M NaOH(0.543 mL、0.543 mmol)で処理した。塩基の添加は不溶性ガムをもたらした。したがってTHF(1 mL)を添加し、反応物を3.5時間攪拌した。反応物を冷却し、EtOAc(10 mL)および1.0 N HCl(5 mL)および水(5 mL)で希釈した。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の物質を分取LCMSで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発で乾燥して、所望の生成物を得た(0.050 g、0.078 mmol、72.0%収率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.24 (s, 2H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 3.67 (t, J=11.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.34 (br. s., 1H), 3.20 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 5H), 1.70 - 1.51 (m, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.0 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 640.6

【0178】

中間体 65

【化 1 0 7】



メチル(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[2-(3-{2-[(2*S*)-ヘキシ-5-エン-2-イルオキシ]-5-メチルフェニル}フェニル)-6-メチル-4-[4-メチル-4-(プロブ-2-エン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル]アセテート:(*S*)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル)-2-(*tert*-ブトキシ)アセテート(0.125 g、0.204 mmol)の乾燥THF(2.0 ml)溶液を、(*R*)-ヘキシ-5-エン-2-オール(0.063 g、0.613 mmol)、Ph₃P(0.161 g、0.613 mmol)およびDEAD(0.097 ml、0.613 mmol)で連続的に処理し、反応物を16時間撹拌した。反応物を減圧下濃縮し、残渣をEt₂O(10 mL)に溶解し、水(2×10 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をバイオタージ(40 g SiO₂、0~50%(25 CV)、50%(4 CV)、EtOAcのヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物を得た(0.069 g、0.099 mmol、48.7%収率)を透明薄膜状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 6.14 - 5.94 (m, 1H), 5.73 (ddt, J=17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1H), 5.51 - 5.31 (m, 1H), 5.22 - 5.07 (m, 1H), 4.97 - 4.83 (m, 2H), 4.35 - 4.19 (m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.93 (t, J=11.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 2.90 (d, J=9.3 Hz, 1H), 2.72 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.1 Hz, 2H). LC MS (M+H) = 694.5

10

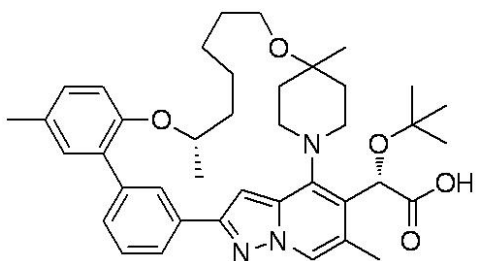
20

30

【0 1 7 9】

実施例 3 0

【化 1 0 8】



40

(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[(2*S*)-4,17,22,29-テトラメチル-21,28-ジオキサ-1,6,35-トリアザヘキサシクロ[2.7.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]ペンタトリアコンタ-2,4,7,9(35),10(34),11,13,15(20),16,18-デカエン-3-イル]酢酸:メチル(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシ)-2-[2-(3-{2-[(2*S*)-ヘキシ-5-エン-2-イルオキシ]-5-メチルフェニル}フェニル)-6-メチル-4-[4-メチル-4-(プロブ-2-エン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル]アセテート(0.045 g、0.065 mmol)のジクロロエタン(35 mL)溶液を加熱し(85 油浴)、第二世代ホバダ・グラブス触媒(5 mg、7.98 μmol)で処理し、反応物を3時間撹拌し、濃縮した

50

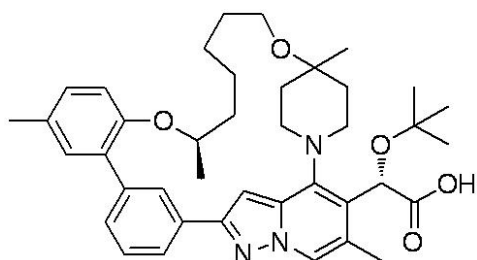
。残渣を MeOH (1.0 mL) に溶解し、Pd/C (6.92 mg、6.50 μ mol) および H₂ ガス(バルーン)で処理した。反応物を2時間攪拌し、濾過した(0.45 μ m シリンジチップフィルター)。濾液を THF (1.0 mL) で希釈し、NaOH (0.065 mL、0.065 mmol) で処理し、反応物を3時間加熱した(75 油浴)。反応物を冷却し、1.0 N HCl で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC で2個の異性体に分離した;(0.0176 g、0.026 mmol、40.6% 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.40 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.50 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J=4.3 Hz, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.51 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.78 (t, J=10.5 Hz, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.66 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.43 (m, 10H), 1.21 - 1.11 (m, 12H), 1.03 (d, J=6.1 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 654.8

10

【0180】

実施例 31

【化109】



20

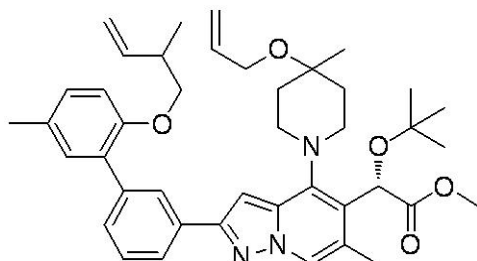
(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(2R)-4,17,22,29-テトラメチル-21,28-ジオキサ-1,6,35-トリアザヘキサシクロ[2.7.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]ペンタトリアコンタ-2,4,7,9(35),10(34),11,13,15(20),16,18-デカエン-3-イル]酢酸: 先の実施例から、速く溶出した異性体(0.0053 g、7.94 μ mol、12.22% 収率)を単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.84 - 3.64 (m, 1H), 3.00 (br. s., 1H), 2.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 7H), 2.00 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.40 (m, 11H), 1.35 (s, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 12H). LCMS (M+H) = 654.8

30

【0181】

中間体 66

【化110】



40

(2S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-6-メチル-2-(5'-メチル-2'-((2-メチルブト-3-エン-1-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:(S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.150 g、0.245 mmol)の乾燥 THF (2.452 mL) 溶液を、2-メチルブト-3-エン-1-オール(0.063 g、0.736 mmol)、Ph₃P (

50

0.193 g、0.736 mmol)およびDEAD(0.116 ml、0.736 mmol)で連続的に処理し、反応物を窒素下、16時間撹拌した。反応物をEt₂O(10 mL)で希釈し、水(2 × 10 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をバイオタージ(40 g SiO₂、0 ~ 50%(25 CV)、50%(4 CV)、EtOAcのヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物を得た(0.148 g、0.218 mmol、89%収率)を透明粘性油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.25 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.07 (ddt, J=17.1, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.79 (ddd, J=17.4, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 5.50 - 5.42 (m, 1H), 5.12 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.96 (dt, J=10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.58 (dt, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 6H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (td, J=13.1, 4.7 Hz, 1H), 1.68 (td, J=13.0, 4.5 Hz, 1H), 1.30 (s, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.9 Hz, 3H). LCMS (M+H)= 682.6

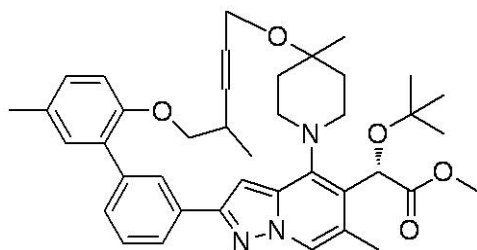
10

【0182】

中間体67

【化111】

20



メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-{4,17,23,28-テトラメチル-2,1,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-ウンデカエン-3-イル}アセテート:(2S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-6-メチル-2-(5'-メチル-2'-((2-メチルブト-3-エン-1-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.145 g、0.213 mmol)の乾燥DCE(100 mL)溶液を加熱し(85 油浴)、第二世代ホベイダ・グラブス触媒(0.020 g、0.032 mmol)で処理した。反応2時間撹拌し、冷却し、濃縮した。残渣をバイオタージ(12 g SiO₂、0%(3 CV)、0 ~ 60%(15 CV)、60%(2 CV)、EtOAcのヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物を得た(0.114 g、0.175 mmol、82%収率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) d 8.23 - 8.10 (m, 2H), 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J=14.6, 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.94 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.22 - 6.14 (m, 1H), 5.89 - 5.74 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.67 (d, J=2.4 Hz, 3H), 3.63 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.07 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 1.98 (dd, J=10.9, 2.5 Hz, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.31 (d, J=1.6 Hz, 3H), 1.28 - 1.24 (m, 11H), 1.05 - 0.94 (m, 3H)。注:複雑なスペクトルは、巨環シンカーにおける(R)-および(S)-メチル配置恐らくcis-およびtrans-オレフィン配置によるものである。ピペリジンプロトンシグナルは部分的に幅広となり、その完全な総数に統合されない。LCMS (M+H) = 652.45

30

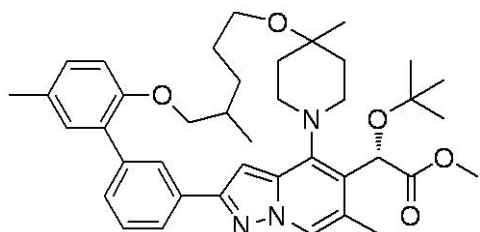
40

【0183】

中間体68

50

【化 1 1 2】



メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-{4,17,23,28-テトラメチル-2,1,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-デカエン-3-イル}アセテート：メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-{4,17,23,28-テトラメチル-2,1,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-ウンデカエン-3-イル}アセテート(0.114 g、0.175 mmol)のMeOH(2.5 ml)溶液を10 wt % Pd/C(0.019 g、0.017 mmol)で処理し、3回排気し、水素ガス(バルーン)を充填した。反応物を6時間攪拌し、濾過し(0.45 μmシリンジチップフィルター)、濾液を減圧下濃縮した。残渣をバイオタージ(12 g SiO₂、0%(3 CV)、0~60%(15 CV)、60%(2 CV)、EtOAcのヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物を得た(0.078 g、0.119 mmol、68.2%収率)を粘性緑色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.27 (d, J=16.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (dd, J=17.7, 7.8 Hz, 1H), 7.51 (td, J=7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.23 (dd, J=6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 4H), 3.60 (t, J=11.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 6H), 2.11 (dd, J=8.1, 4.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 3H), 1.83 - 1.61 (m, 5H), 1.28 - 1.24 (m, 12H), 0.95 - 0.85 (m, 3H)。注：スペクトルは、本生成物がジアステレオ異性体の対として存在することを示す。LCMS (M+H) = 654.45

10

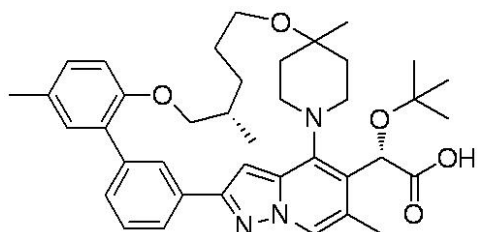
20

30

【0184】

実施例 32

【化 1 1 3】



40

(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(23S)-4,17,23,28-テトラメチル-2,1,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-デカエン-3-イル]酢酸：メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-{4,17,23,28-テトラメチル-2,1,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-デカエン-3-イル}アセテート(0.078 g、0.119 mmol)のMeOH(1.0 mL)溶液を1.0 M NaOH水溶液(0.596 mL、0.596 mmol)で処理し、LCMSで反応の完了をモニターしながら攪拌した。粗製の反応混合物を分取LCMSで精製し、最初にTFA含有移動相を使用してジ

50

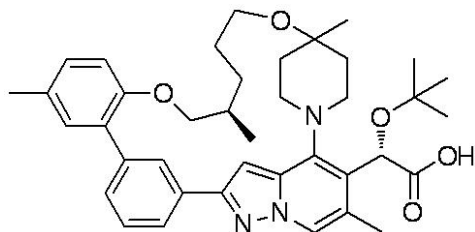
アステレオ異性体を分割し、最後に酢酸アンモニウム条件を使用して各生成物を精製した。分割した生成物フラクションを遠心蒸発で乾燥して、所望の分割した生成物を得た。速く溶出するジアステレオ異性体(0.0132 g、0.021 mmol、17.3%収率)を副産物として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.22 (d, J=13.9 Hz, 2H), 8.04 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.01 (t, J=10.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.81 (dd, J=9.0, 3.4 Hz, 1H), 3.67 (t, J=10.8 Hz, 1H), 3.51 (br. s., 2H), 3.29 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.97 (d, J=13.4 Hz, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 7H), 1.30 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 0.91 (d, J=7.1 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 640.5

10

【0185】

実施例 33

【化114】



20

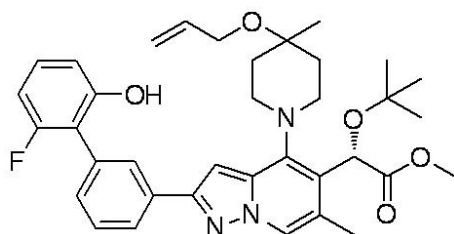
(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(23R)-4,17,23,28-テトラメチル-21,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(3,4),10(3,3),11,13,15(2,0),16,18-デカエン-3-イル]酢酸：先の実施例からこの遅く溶出するジアステレオ異性体(0.0128 g、0.020 mmol、16.8%収率)を副産物として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.25 (d, J=6.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.22 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.02 (t, J=11.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=9.3, 5.4 Hz, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.33 (br. s., 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.99 (d, J=13.2 Hz, 3H), 1.94 - 1.74 (m, 7H), 1.30 (s, 9H), 1.28 (s, 4H), 0.86 (d, J=6.8 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 640.5

30

【0186】

中間体 69

【化115】



40

(S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-フルオロ-6'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート：((S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.102 g、0.174 mmol)、(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.054 g、0.349 mmol)および 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液(0.262 ml、0.523 mmol)の DMF (1.745 ml) 溶液を窒素で 10 分通気し、Pd(Ph₃P)₄ (0.014 g、0.012 mmol) で処理し、5 分通気した。反応物を 2 時間加

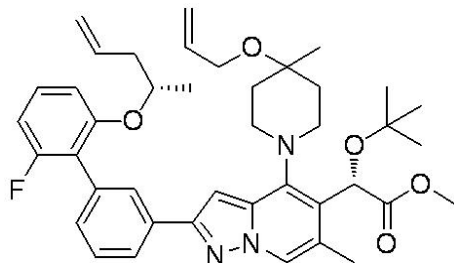
50

熱しながら(85 油浴)撹拌した。反応物を1.0N HCl(5 mL)および水(5 mL)で希釈し、Et₂O(2 × 10 mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮し、残渣をパイオタージ(12 g SiO₂、0%(3 CV)、0~60%(15 CV)、60%(2 CV)、EtOAcのヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物を得た(0.082 g、0.133 mmol、76%収率)を淡黄色油状物として得た。LCMS (M+H) = 617.6

【0187】

中間体70

【化116】

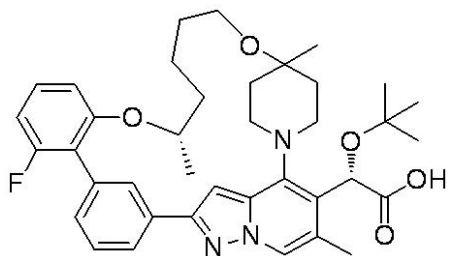


メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[2-(3-{2-フルオロ-6-[(2S)-
-ペント-4-エン-2-イルオキシ]フェニル}フェニル)-6-メチル-4-[4-メチ
ル-4-(プロブ-2-エン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピラゾロ[1,5-
a]ピリジン-5-イル]アセテート:(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-
メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-フルオロ-6'-ヒドロキシ-[1,1'-ビ
フェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(t
ert-ブトキシ)アセテート(0.070 g、0.114 mmol)のTHF(1.2 mL)溶液を、
(R)-ペント-4-エン-2-オール(0.049 g、0.568 mmol)、Ph₃P(0.14
9 g、0.568 mmol)、DEAD(0.090 mL、0.568 mmol)で連続的に処理した。反
応物をN₂雰囲気下、3時間撹拌し、反応物をEt₂O(10 mL)で希釈し、水(10 mL)で
洗浄し、濃縮し、残渣をパイオタージ(24 g SiO₂、0~40%(20 CV)、40
%(2 CV)、EtOAcのヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを集め、減圧
下濃縮して、所望の生成物を得た(0.035 g、0.051 mmol、45%収率)を淡黄色油
状物として得た。LCMS (M+H) = 684.45

【0188】

実施例34

【化117】



(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(2S)-16-フルオロ-4,22,28-
トリメチル-21,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1⁶
,⁹.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,
13,15(20),16,18-デカエン-3-イル]酢酸:(S)-メチル2-(4-(4-(
アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-フルオロ-6'-((S)
-ペント-4-エン-2-イルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチ
ルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.
055 g、0.080 mmol)のDCE(40 mL)溶液を加熱し(85 油浴)、第二世代ホベ
イダ・グラブス触媒(3.53 mg、5.63 μmol)で処理した。反応物を2時間撹拌し、濃縮
した。MeOH(1.0 mL)中の粗製の混合物を10 wt% Pd/C(8.51 mg、8.00 μ

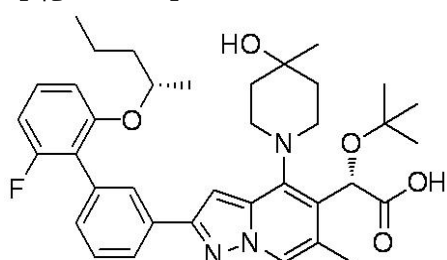
mol)で処理し、フラスコを3回排気し、 H_2 ガス(バルーン)で充填した。反応物を3時間攪拌し、濾過し(0.45 μm シリンジチップフィルター)、濾液を減圧下濃縮した。残渣をMeOH(1.0 mL)およびTHF(1.0 mL)に溶解し、1.0 N NaOH(0.400 mL、0.400 mmol)で処理し、混合物を5時間加熱した(75 油浴)。反応物を濾過し(0.45 μm シリンジチップフィルター)、粗製の物質を分取LCMSで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発で乾燥して、所望の生成物を得た(0.0105 g、0.016 mmol、19.57%収率)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.40 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 6.22 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 1H), 3.80 (t, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.98 (br. s., 1H), 2.56 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 6H), 1.59 - 1.42 (m, 2H), 1.16 (s, 15H), 1.10 (d, $J=6.1$ Hz, 3H). LCMS (M+H) = 644.7

10

【0189】

実施例35

【化118】



20

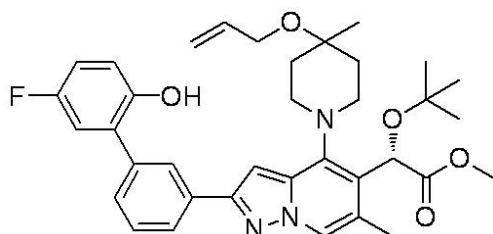
(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[2-(3-{2-フルオロ-6-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]フェニル}フェニル)-4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]酢酸：この物質を、先の実施例から副産物として単離した(0.0263 g、0.041 mmol、51.5%収率)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.35 (br. s., 1H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 7.00 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.26 - 6.16 (m, 1H), 4.67 - 4.33 (m, 2H), 3.89 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.43 (br. s., 1H), 3.15 (br. s., 1H), 3.00 - 2.80 (m, 1H), 2.67 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.82 - 1.25 (m, 8H), 1.21 (s, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 12H), 0.77 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). LCMS (M+H) = 632.6

30

【0190】

中間体71

【化119】



40

(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(5'-フルオロ-2'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート：((S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-プロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.203 g、0.347 mmol)、(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.115 g、0.715 mmol)および2.0 M Na_2CO_3 水溶液(0.55 mL、1.100 mmol)のDMF(3.47 mL)溶液を窒素で10分通気し、Pd(Ph

50

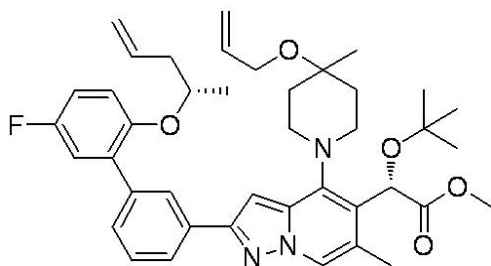
P_4 (0.030 g、0.026 mmol)で処理し、5分通気した。反応物を加熱しながら(85 油浴)、6時間攪拌し、水(15 mL)で希釈し、 Et_2O (2 × 15 mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、減圧下濃縮し、残渣をバイオタージ(12 g SiO_2 、0%(3 CV)、0~60%(15 CV)、60%(2 CV)、 $EtOAc$ のヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物を得た(0.165 g、0.255 mmol、73.5%収率)を粘性油状物として得た。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.12 (s, 1H), 8.05 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.96 (dt, $J=7.8$, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.09 (ddt, $J=17.1$, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.47 (dq, $J=17.2$, 1.7 Hz, 1H), 5.16 (dd, $J=10.4$, 1.6 Hz, 1H), 4.00 (dt, $J=3.4$, 1.5 Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.34 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS (M+H) = 617.6

10

【0191】

中間体 72

【化120】



20

(S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(5'-フルオロ-2'-((S)-ペント-4-エン-2-イルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:(S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(5'-フルオロ-2'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0665 g、0.108 mmol)の乾燥 THF (1.080 mL)溶液を(R)-ペント-4-エン-2-オール(0.028 g、0.324 mmol)、 Ph_3P (0.085 g、0.324 mmol)および DEAD (0.051 mL、0.324 mmol)で連続的に処理し、反応物を2時間攪拌した。反応物を水(10 mL)で希釈し、 Et_2O (10 mL)で抽出した。有機層を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、減圧下濃縮し、残渣をバイオタージ(24 g SiO_2 、0~60%(20 CV)、60%(2 CV)、 $EtOAc$ のヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを集め、濃縮して、所望の生成物を得た(0.055 g、0.080 mmol、74.5%収率)を透明油状物として得た。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.15 (s, 1H), 8.06 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.56 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=9.1$, 2.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 6.52 - 6.39 (m, 1H), 6.16 - 5.93 (m, 1H), 5.73 (ddt, $J=17.1$, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.53 - 5.31 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.93 (t, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 3H), 3.60 (t, $J=10.9$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 5H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.77 (td, $J=13.1$, 4.7 Hz, 1H), 1.69 (td, $J=13.1$, 4.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.16 (d, $J=6.1$ Hz, 3H). LCMS (M+H) = 684.6

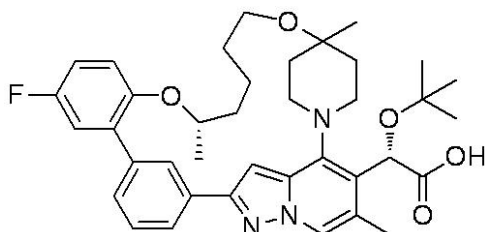
30

40

【0192】

実施例 36

【化 1 2 1】

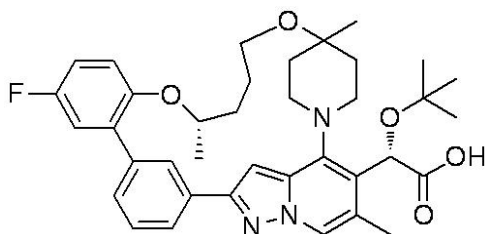


(2S)-2-(tert-butyl)-2-[(2S)-17-fluoro-4,22,28-trimethyl-21,27-dioxo-1,6,34-triazahexacyclo[2.6.2.2.1^{6,9,110,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetra-triacont-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-yl]acetic acid: (S)-methyl 2-(4-(4-(aryl-oxyl)-4-methylpiperidine-1-yl)-2-(5'-fluoro-2'-((S)-pent-4-en-2-yl-oxyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-6-methylpiazolo[1,5-a]pyridine-5-yl)-2-(tert-butyl)acetate (0.076 g, 0.111 mmol) of DCE (55 mL) solution was heated (85 °C oil bath), then treated with second generation Hoveyda-Grubbs catalyst (4.87 mg, 7.78 μmol). The mixture was stirred for 2 hours, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. MeOH (2 mL) of the residue was 10 wt % Pd/C (0.012 g, 0.011 mmol) treated, 2 times degassed, H₂ (balloon) filled. The reaction mixture was stirred for 3 hours, the reaction solid was filtered (0.45 μm syringe tip filter), the filtrate was rotary evaporated to give a viscous oil. MeOH (1.5 mL) of the crude residue was 1.0 N NaOH (0.555 mL, 0.555 mmol) treated, the mixture was heated for 2 hours (85 °C oil bath). THF (1.5 mL) was added, the reaction mixture was stirred for 2 hours, cooled, CH₂Cl₂ (5 mL) added, 1.0 N HCl (5 mL) washed. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered, concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by LCMS to give the desired product containing fractions. The fractions were combined, concentrated by rotary evaporation to give the desired product (0.0166 g, 0.026 mmol, 23.2 % yield). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=4.6 Hz, 2H), 7.04 - 6.88 (m, 1H), 6.30 - 6.05 (m, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 3.79 (t, J=12.2 Hz, 1H), 3.13 (br. s., 1H), 2.54 (s, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.61 (m, 6H), 1.53 (br. s., 2H), 1.20 - 1.12 (m, 12H), 1.12 - 1.08 (m, 3H), 1.07 (d, J=5.8 Hz, 2H). LCMS (M+H) = 644.35

【0 1 9 3】

実施例 37

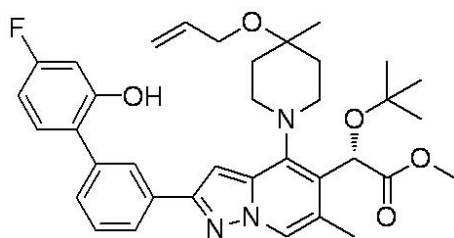
【化 1 2 2】



(2S)-2-(tert-butyl)-2-[(2S)-17-fluoro-4,22,27-trimethyl-21,26-dioxo-1,6,33-triazahexacyclo[2.5.2.2.1^{6,9,110,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tri-triacont-2,4,7,9(33),10(32),11,13,15(20),16,18-decaen-3-yl]acetic acid: this material was isolated from the byproduct of the previous example, the material was isolated by chromatography to give the desired product (0.0017 g, 2.214 μmol, 2.0 % yield). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.42 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.34 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=5.2 Hz, 2H),

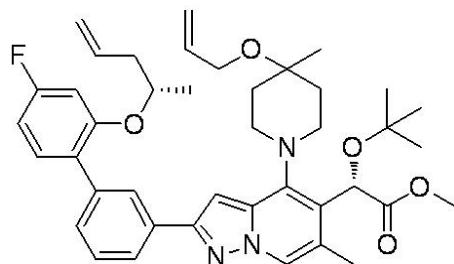
【 0 1 9 4 】

【化 1 2 3】



【 0 1 9 5 】

【化 1 2 4】



(S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4' - フルオロ - 2' - ((S) - ペント - 4 - エン - 2 - イルオキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート : (S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4' - フルオロ - 2' - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル

] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート(0.0958 g、0.156 mmol)の乾燥THF(1.556 ml)溶液を、(R) - ペント - 4 - エン - 2 - オール(0.040 g、0.467 mmol)、Ph₃P(0.122 g、0.467 mmol)およびDEAD(0.074 ml、0.467 mmol)で連続的に処理し、反応物を2時間撹拌した。反応物を水(10 mL)で希釈し、Et₂O(10 mL)で抽出した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮し、残渣をバイオタージ(12 g SiO₂、0%(3 CV)、0~60%(15 CV)、60%(2 CV)、EtOAcのヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを集め、濃縮して、(0.046 g、0.067 mmol、43.2%収率)を透明油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.16 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (dd, J=8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 6.15 - 6.02 (m, 1H), 5.79 (ddt, J=17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.47 (dd, J=17.1, 1.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 2H), 4.01 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.94 (t, J=11.3 Hz, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 2.92 (d, J=9.6 Hz, 1H), 2.73 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.37 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.78 (td, J=13.2, 4.8 Hz, 1H), 1.70 (td, J=13.0, 4.3 Hz, 1H), 1.32 (s, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.27 (s, 1H). LCMS (M+H) = 684.4

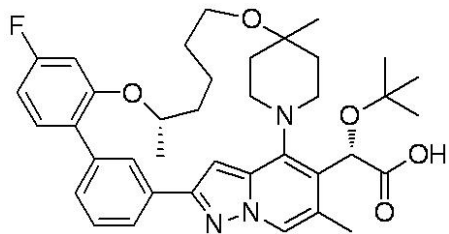
10

【0196】

20

実施例38

【化125】



(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(2S) - 18 - フルオロ - 4,22,28 - トリメチル - 21,27 - ジオキサ - 1,6,34 - トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9,11,14,15,20}]テトラトリアコンタ - 2,4,7,9(3,4),10(3,3),11,13,15(2,0),16,18 - デカエン - 3 - イル]酢酸 : (S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4' - フルオロ - 2' - ((S) - ペント - 4 - エン - 2 - イルオキシ) - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート(0.075 g、0.110 mmol)の乾燥DCE(70 mL)を加熱し(85 油浴)、第二世代ホベイダ・グラブス触媒(0.069 g、0.110 mmol)で処理し、2時間撹拌した。反応物を減圧下濃縮し、MeOH(1.5 mL)中の残渣を10 wt % Pd/C(0.012 g、0.110 mmol)で処理し、3回排気し、H₂ガス(バルーン)で充填した。反応物を3.5時間撹拌し、濾過し(0.45 μmシリンジチップフィルター)、濾液を濃縮した。新鮮MeOH(1.5 mL)および10 wt % Pd/C(0.012 g、0.110 mmol)を使用して、反応を再開させた。反応物を4.5時間撹拌し、濾過した(0.45 μmシリンジチップフィルター)。濾液を1.0 N NaOH(0.304 ml、0.304 mmol)で処理し、混合物を5時間加熱し(75 油浴)、温度を下げ(50)、16時間撹拌した。反応温度を上げ(75)、2時間撹拌した。反応物を冷却し、CH₂Cl₂(15 mL)で希釈し、0.5 M HCl(15 mL)、塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮し、残渣を分取LCMSで精製し。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発で乾燥して、生成物を得た(0.0203 g、0.030 mmol、49.8%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.22 - 8.06 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 1H),

30

40

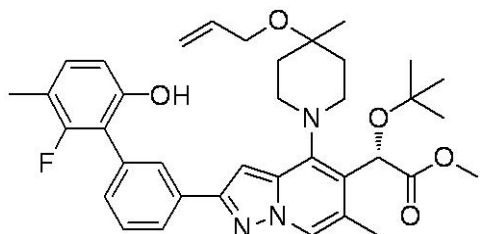
50

6.84 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.35 - 6.11 (m, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 3.78 (t, J=11.6 Hz, 1H), 3.04 (br. s., 1H), 2.54 (s, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.63 (m, 6H), 1.52 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.23 - 1.03 (m, 15H)。注：ピペリジンプロトンシグナルは部分的に幅広となり、その完全な総数に統合されない。LCMS (M+H) = 644.4

【0197】

中間体 7 5

【化126】



10

(S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-フルオロ-6'-ヒドロキシ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート：((S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.105 g、0.180 mmol)、(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)ボロン酸(0.052 g、0.306 mmol)および 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液(0.269 ml、0.539 mmol)の DMF (1.796 ml) 溶液を窒素で 10 分通気し、Pd(PPh₃)₄ (0.015 g、0.013 mmol) で処理し、5 分通気した。反応物を加熱しながら(85 油浴)3 時間攪拌し、冷却し、水(15 mL)で希釈し、Et₂O(2 × 15 mL)で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をバイオタージ(12 g SiO₂、0%(3 CV)、0~60%(15 CV)、60%(2 CV)、EtOAc のヘキサン溶液)で精製して、所望の生成物を得た(0.071 g、0.113 mmol、62.8% 収率)を透明薄膜状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.13 (s, 1H), 8.00 (dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.74 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.07 (ddt, J=17.1, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.45 (dq, J=17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.70 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.35 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.25 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.26 - 1.25 (m, 9H). LCMS (M+H) = 630.6

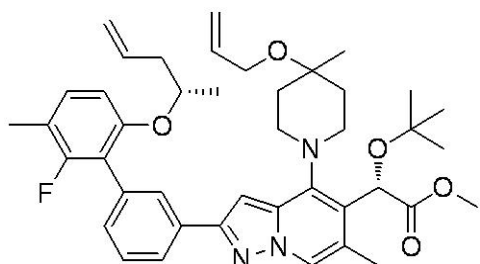
20

30

【0198】

中間体 7 6

【化127】



(S)-メチル 2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-フルオロ-3'-メチル-6'-(S)-ペント-4-エン-2-イルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル

40

50

) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート : (S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2' - フルオロ - 6' - ヒドロキシ - 3' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート (0.071 g、0.113 mmol)、(R) - ペント - 4 - エン - 2 - オール (0.029 g、0.338 mmol) および Ph_3P (0.089 g、0.338 mmol) の乾燥 THF (1.127 ml) 溶液を DEAD (0.054 ml、0.338 mmol) で処理し、混合物を 16 時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、 Et_2O (10 mL) で抽出し、乾燥 (MgSO_4)、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取 LCMS で精製した。生成物フラクションを合わせ、遠心蒸発で乾燥して、所望の生成物を得た (0.050 g、0.072 mmol、63.8% 収率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.17 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.48 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.06 (ddt, $J=17.1, 10.4, 5.1$ Hz, 1H), 5.76 - 5.62 (m, 1H), 5.44 (dq, $J=17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.01 - 4.97 (m, 1H), 4.96 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.92 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 3H), 3.59 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.94 - 2.66 (m, 2H), 2.36 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.27 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.15 (d, $J=6.1$ Hz, 3H). LCMS ($M+H$) = 698.7

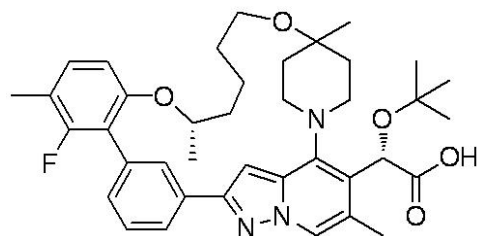
10

【0199】

20

実施例 39

【化128】



(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(2S) - 16 - フルオロ - 4, 17, 22, 28 - テトラメチル - 21, 27 - ジオキサ - 1, 6, 34 - トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ - 2, 4, 7, 9 (34), 10 (33), 11, 13, 15 (20), 16, 18 - デカエン - 3 - イル]酢酸 : (S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2' - フルオロ - 3' - メチル - 6' - ((S) - ペント - 4 - エン - 2 - イルオキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート (0.0502 g、0.072 mmol) の乾燥 DCE (36.0 ml) 溶液を加熱し (80 油浴)、第二世代ホベイダ・グラブス触媒 (3.16 mg、5.04 μmol) で処理した。反応物を 4 時間撹拌し、冷却し、濃縮した。MeOH (2.0 mL) 中の残渣を 10 wt% Pd/C (8 mg、7.52 μmol) で処理し、3 回排気し、水素ガスで充填した。反応物を 3 時間撹拌し、濾過した (0.45 μm シリンジチップフィルター)、濃縮した。THF (2 mL) 中の残渣を 1.0 N NaOH (0.360 mL、0.360 mmol) で処理し、加熱しながら (70 油浴) 2 時間撹拌し、粗製の物質を分取 LCMS で精製した。生成物フラクションを合わせ、遠心蒸発で乾燥して、所望の生成物を得た (0.0052 g、0.008 mmol、11% 収率)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.40 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.61 (br. s., 1H), 3.78 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.90 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.80 - 1.40 (m, 8H), 1.16 (s, 12H), 1.07 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。注 : ピペリジンプロトンシグナルは部分的に幅広となり、その完全な総数に統合

30

40

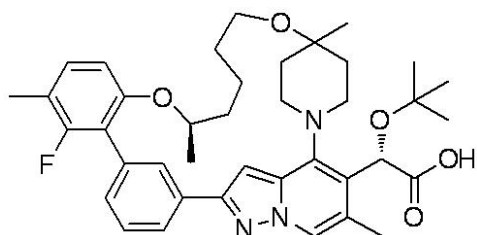
50

されない。LCMS (M+H) = 658.6

【0200】

実施例 40

【化129】



10

(2S)-2-(tert-butyl)-2-[(2R)-16-fluoro-4,17,22,28-tetramethyl-21,27-dioxaspiro[1,6,34-triazahexacyclo[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]tetra-triacont-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-yl]acetic acid: この物質を、先の実施例から副産物として単離し、逆のジアステレオ異性体生成物を得た(0.0037 g、5.63 μmol、7.8%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.58 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.83 (br. s., 4H), 1.73 - 1.55 (m, 5 H), 1.49 (br. s., 1H), 1.19 (s, 9H), 1.17 (br. s., 3H), 1.09 (d, J=5.8 Hz, 3H)。

20

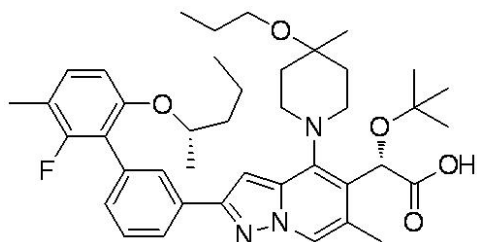
注：ピペリジンプロトンシグナルは部分的に幅広となり、その完全な総数に統合されない。

LCMS (M+H) = 658.6

【0201】

実施例 41

【化130】



30

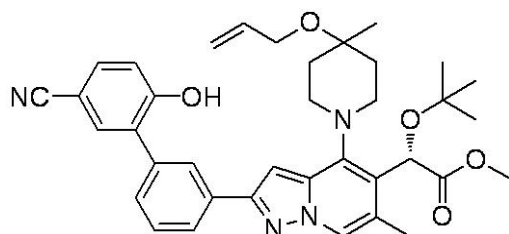
(2S)-2-(tert-butyl)-2-[2-(3-{2-fluoro-3-methyl-6-[(2S)-pentan-2-yl]oxyphenyl}phenyl)-6-methyl-4-(4-methyl-4-propoxypiperidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]acetic acid: この物質を、先の実施例から副産物として単離し、非大環状生成物を得た(0.0101 g、0.147 mmol、20.4%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.78 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.60 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.21 (s, 4H), 1.93 - 1.21 (m, 11H), 1.17 (s, 12H), 1.10 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.76 - 0.70 (m, 3H). LCMS (M+H) = 688.8

40

【0202】

中間体 77

【化 1 3 1】

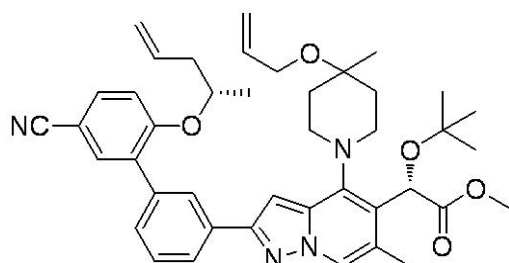


(S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (5' - シアノ - 2' - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート : ((S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート (0.204 g, 0.349 mmol)、(5 - シアノ - 2 - ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (0.117 g, 0.689 mmol) および 2.0 M Na_2CO_3 水溶液 (0.55 ml, 1.100 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を窒素で 10 分通気し、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.029 g, 0.025 mmol) で処理し、5 分通気した。反応物を加熱しながら (85 油浴) 6 時間、次いで室温で 16 時間撹拌した。反応物を水 (15 mL) で希釈し、 Et_2O (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、減圧下濃縮し、残渣をバイオタージ (12 g SiO_2 、0% (3 CV)、0 ~ 60% (15 CV)、60% (2 CV)、 EtOAc のヘキサン溶液) で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物 (0.153 g, 0.246 mmol, 70.4% 収率) を灰白色ガラス状固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.11 (s, 1H), 8.09 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.62 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.4$, 2.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (br. s., 1H), 6.45 (s, 1H), 6.10 (ddt, $J=17.1$, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.53 - 5.43 (m, 1H), 5.17 (dd, $J=10.4$, 1.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.92 (t, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.34 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (td, $J=13.2$, 4.6 Hz, 1H), 1.69 (td, $J=13.1$, 4.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS ($M+H$) = 623.5

【0 2 0 3】

中間体 7 8

【化 1 3 2】



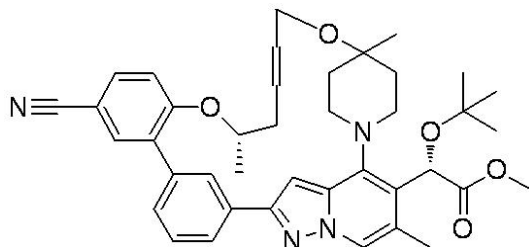
(S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (5' - シアノ - 2' - ((S) - ペント - 4 - エン - 2 - イルオキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート : (S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (5' - シアノ - 2' - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ)アセテート (0.0954 g, 0.153 mmol) の乾燥 THF (1.532 ml) 溶液を、(R) - ペント - 4 - エン - 2 - オール (0.040 g, 0.460 mmol)、 Ph_3P (0.121 g, 0.460 mmol) および DEAD (0.073 ml, 0.460 mmol) で連続的に処理し、

反応物を 2 時間撹拌した。反応物を水 (10 mL) で希釈し、Et₂O (10 mL) で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮し、残渣をバイオタージ (40 g SiO₂、0 ~ 40 % (15 CV)、60 % (2 CV)、EtOAc のヘキサン溶液) で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、生成物を得た (0.101 g、0.146 mmol、95 % 収率) を透明油状物として得た。LCMS (M+H) = 693.6

【0204】

中間体 79

【化133】



10

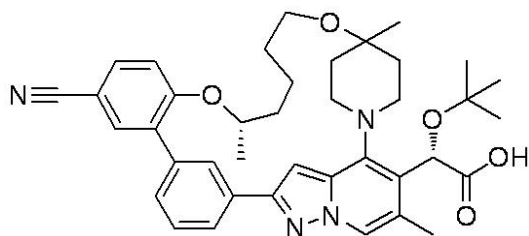
メチル (2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(22S) - 17 - シアノ - 4,22,28 - トリメチル - 21,27 - ジオキサ - 1,6,34 - トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ - 2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24 - ウンデカエン - 3 - イル]アセテート : (S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (5' - シアノ - 2' - ((S) - ペント - 4 - エン - 2 - イルオキシ) - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - ブトキシ) アセテート (0.104 g、0.151 mmol) の DCE (100 mL) 溶液を温め (85 油浴)、第二世代ホベイダ・グラブス触媒 (9.4 mg、0.015 mmol) で処理した。反応物を 2 時間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣をバイオタージ (12 g SiO₂、0 % (3 CV)、0 ~ 60 % (15 CV)、60 % (2 CV)、EtOAc のヘキサン溶液) で精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮して、所望の生成物を得た (0.082 g、0.124 mmol、82 % 収率)。LCMS (M+H) = 663.35

20

【0205】

実施例 42

【化134】



30

(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(22S) - 17 - シアノ - 4,22,28 - トリメチル - 21,27 - ジオキサ - 1,6,34 - トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ - 2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18 - デカエン - 3 - イル]酢酸 : メチル (2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - [(22S) - 17 - シアノ - 4,22,28 - トリメチル - 21,27 - ジオキサ - 1,6,34 - トリアザヘキサシクロ[2.6.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{15,20}]テトラトリアコンタ - 2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24 - ウンデカエン - 3 - イル]アセテート (0.082 g、0.124 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液を 10 wt % Pd/C (0.013 g、0.012 mmol) で処理し、3 回排気し、H₂ ガス (バルーン) で充填した。反応 2 時間撹拌し、濾過し (0.45 μm シリンジチップフィルター)、濾液を減圧下濃縮した。残渣を MeOH (0.75 mL) および THF (0.75 mL) に再溶解し、5.0 N NaOH (0.083 mL、0.414 mmol) で処理し、混合物を 90

40

50

分加熱し(75 油浴)、冷却し、 CH_2Cl_2 (15 mL)で希釈した。懸濁液を1.0 N HCl (5 mL)、塩水で洗浄し、濃縮した。粗製の物質を分取LCMSで精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発で乾燥して、所望の生成物を得た(0.0135 g、0.021 mmol、17 %収率)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.55 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 4.83 (br. s., 1H), 3.76 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.91 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 6H), 1.51 (d, $J=10.1$ Hz, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 11H), 1.13 (br. s., 3H). LCMS ($M+H$) = 651.7

10

【0206】

当業者には、本願発明が前述の説明的実施例に限定されず、その本質的特性から逸脱することなく他の特定の形に具現化できることは明らかである。それゆえに、実施例は、あらゆる点で制限的ではなく説明的と見なすことが望まれ、先の実施例ではなく添付する特許請求の範囲を参照すべきであり、請求の範囲と等価の意味および範囲に入る全ての変化は包含されると意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/025525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/429 A61P31/18
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/025584 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; NAIDU B NARASIMHULU [US]; PATEL MANOJ [U] 21 February 2013 (2013-02-21) page 3, line 1 - page 3, line 5; claims; examples -----	1-15
A	WO 2012/065963 A2 (UNIV LEUVEN KATH [BE]; CHALTIN PATRICK [BE]; CHRIST FRAUKE [BE]; DEBYS) 24 May 2012 (2012-05-24) cited in the application page 1, line 3 - page 1, line 12; claims; examples -----	1-15

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

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 2014

Date of mailing of the international search report

07/07/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/025525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013025584 A1	21-02-2013	EP 2744811 A1 US 2013203748 A1 WO 2013025584 A1	25-06-2014 08-08-2013 21-02-2013
WO 2012065963 A2	24-05-2012	AU 2011331301 A1 CA 2817165 A1 CN 103391924 A EP 2640705 A2 JP 2013542243 A KR 20140003438 A US 2013245049 A1 WO 2012065963 A2	23-05-2013 24-05-2012 13-11-2013 25-09-2013 21-11-2013 09-01-2014 19-09-2013 24-05-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 P 31/18 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/18	
C 0 7 D 498/22 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 515/22 (2006.01)		C 0 7 D 498/22	C S P
		C 0 7 D 515/22	

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

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

(72)発明者 マノジ・ペイテル
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

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

F ターム(参考) 4C065 AA03 BB05 CC09 DD02 EE02 HH04 HH05 JJ01 JJ08 KK03
KK04 KK05 KK07 KK08 LL01 PP03 PP07 PP09 PP13 PP16
PP17 PP18 QQ03 QQ04
4C072 AA03 BB04 CC04 CC11 CC12 CC16 DD07 EE09 EE20 FF07
FF13 GG07 MM02 MM06
4C084 AA19 NA14 ZC552 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB14 CB22 MA01 MA04 NA14 ZC55
ZC75