

(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 1	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	106A 4C065
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 471/04	105A 4C072
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K 31/437	4C084
A61K 31/395 (2006.01)	A61K 31/4545	4C086
C07D 519/00 (2006.01)	A61K 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

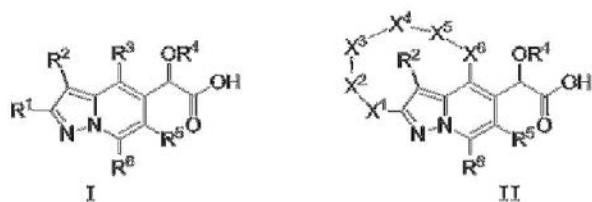
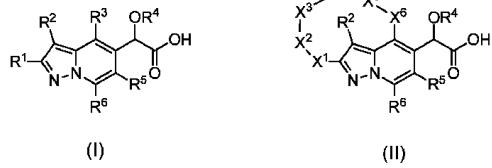
(21) 出願番号	特願2016-501870 (P2016-501870)	(71) 出願人	391015708 ブリストルマイヤーズ スクイブ カンパニー
(86) (22) 出願日	平成26年3月13日 (2014.3.13)	B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B B C O M P A N Y	
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月22日 (2015.10.22)	アメリカ合衆国O8543ニュージャージー州 ブリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード	
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/025525	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(87) 國際公開番号	W02014/159959	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(87) 國際公開日	平成26年10月2日 (2014.10.2)	(74) 代理人	100156155 弁理士 水原 正弘
(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)		

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(HIV)感染の処置のための組成物および方法を含む。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を提供する。

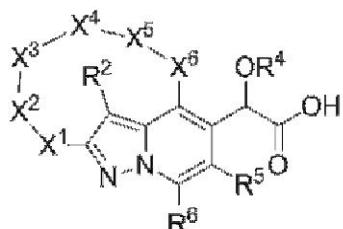
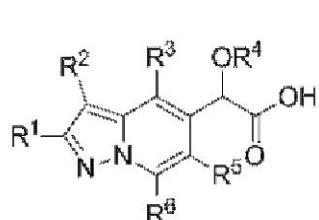


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I または式 II

【化 1】



10

20

30

40

50

〔式中、

 R^1 は $-CON(R^7)(R^8)$ であるか；または R^1 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、 Ar^1 、 $(Ar^1)Alk$ 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 は水素またはアルキルであり； R^3 はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル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 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； R^4 はアルキルまたはハロアルキルであり； R^5 はアルキルであり； R^6 は水素またはアルキルであり； R^7 は Ar^1 または $(Ar^1)Alk$ であり； R^8 は水素またはアルキルであり； Ar^1 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； X^1 は $-CONH-$ であるか；または X^1 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； X^2 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； X^3 は O であるかまたは存在せず； X^4 はアルキレンまたはアルケニレンであり； X^5 は O であるかまたは存在せず； X^6 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。

【請求項 2】

R^1 が $-CON(R^7)(R^8)$ 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；

10

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；

20

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；

30

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。

40

【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 $-CON(R^7)(R^8)$ 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；

50

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 がアルキルであり；

R^5 がアルキルであり；

R^6 が水素；

R^7 が(A^r_1)アルキル；

R^8 が水素であり；

A^r_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；

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】

R^1 が-CON(R^7)(R^8)である、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

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、 A^r_1 、(A^r_1)アルキルおよび(A^r_1)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】

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、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】

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ベンジルである、請求項8に記載の化合物。

。

【請求項10】

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、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：

(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；

(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；

(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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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' - ピフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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' - ピフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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' - ピフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(2S) - 2 - (tert - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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' - ピフェニル] - 3 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)酢酸 ;

(S) - 2 - (tert - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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 - プトキシ) - 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[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；

(2 S) - 2 - (tert - プトキシ) - 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；

(2 S) - 2 - (tert - プトキシ) - 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[26.2.2.1^{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 - プトキシ) - 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[27.2.2.1^{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 - プトキシ) - 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[27.2.2.1^{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 - プトキシ) - 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[26.2.2.1^{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 - プトキシ) - 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[26.2.2.1^{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 - プトキシ) - 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[26.2.2.1^{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 - プトキシ) - 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[26.2.2.1^{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 - プトキシ) - 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[26.2.2.1^{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；

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(34), 10(33), 11, 13, 15(20), 16, 18 - デカエン - 3 - イル]酢酸;

(2S) - 2 - (tert - プトキシ) - 2 - [(22S) - 17 - フルオロ - 4, 22, 27 - トリメチル - 21, 26 - ジオキサ - 1, 6, 33 - トリアザヘキサシクロ[25.2.2.1⁶,⁹.¹¹⁰,¹⁴.⁰²,⁷.⁰¹⁵,²⁰]トリトリアコンタ - 2, 4, 7, 9(33), 10(32), 11, 13, 15(20), 16, 18 - デカエン - 3 - イル]酢酸;

(2S) - 2 - (tert - プトキシ) - 2 - [(22S) - 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[26.2.2.1⁶,⁹.¹¹⁰,¹⁴.⁰²,⁷.⁰¹⁵,²⁰]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;

(2S) - 2 - (tert - プトキシ) - 2 - [(22S) - 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[26.2.2.1⁶,⁹.¹¹⁰,¹⁴.⁰²,⁷.⁰¹⁵,²⁰]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;

(2S) - 2 - (tert - プトキシ) - 2 - [(22R) - 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[26.2.2.1⁶,⁹.¹¹⁰,¹⁴.⁰²,⁷.⁰¹⁵,²⁰]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;

(2S) - 2 - (tert - プトキシ) - 2 - [2 - (3 - {2 - フルオロ - 3 - メチル - 6 - [(2S) - 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 - プロポキシペリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル]酢酸;

(2S) - 2 - (tert - プトキシ) - 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[26.2.2.1⁶,⁹.¹¹⁰,¹⁴.⁰²,⁷.⁰¹⁵,²⁰]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; 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 - 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 - プトキシ)酢酸

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

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、HIV 感染の処置に有用な組成物。

【請求項 13】

さらに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 逆転写酵素阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、HIV 融合阻害剤、HIV 付着阻害剤、CCR5 阻害剤、CXCR4 阻害剤、HIV 出芽または成熟阻害剤およびHIV インテグラーゼ阻害剤からなる群から選択される AIDS または HIV 感染の処置に使用される少なくとも 1 種の他の薬剤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 14】

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、HIV 感染の処置方法。

【請求項 15】

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 逆転写酵素阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、HIV 融合阻害剤、HIV 付着阻害剤、CCR5 阻害剤、CXCR4 阻害剤、HIV 出芽または成熟阻害剤およびHIV インテグラーゼ阻害剤からなる群から選択される AIDS または HIV 感染の処置に使用される少なくとも 1 種の他の薬剤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

【0001】**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】**【0002】****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

【0003】

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的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。

【0004】

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、アンプレナビル、ホスアンプレナビル、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。ジドブシン、ジダノシン、スタブジン、ラミブジン、ザルシタビン、エムトリシタビン、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

【0005】

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.; Delaney, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschmann, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998, 338, 853-860)。

30

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0006】**

不運なことに、全ての患者がこの治療に応答する訳ではなく、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さっ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

40

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。

【0007】

HIV複製を阻害する化合物は開示されている。WO 2007131350、WO 2009062285、WO 2009062288、WO 2009062289、WO 2009062308、WO 2010130034、WO 2010130842、WO 2011015641、WO 2011076765、WO 2012003497、WO 2012003498、WO 2012033735、WO 2012065963およびWO 2012066442参照。

【課題を解決するための手段】

【0008】

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、HIV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個以上について、医薬使用上の利点をもたらす。

【0009】

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HIVインテグラーゼの阻害およびHIV感染者またはAIDSの処置におけるそれらの使用を包含する。

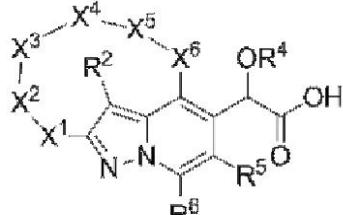
【0010】

本発明の一つの面は、式I

【化1】



I



II

〔式中、

R¹は-CO-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、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；

10

20

30

40

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-COONH- 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-CO(N(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-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、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

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(Ar¹)アルキル；

R^8 が水素であり；

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-CON(R^7)(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、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。

【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。 30

【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

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、ブ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。

【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、メシリ酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシリ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、ビスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛を含む。

【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、アトロブ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¹³Cおよび¹⁴C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、薬理学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。

【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

10

20

30

40

50

スを、pNLRLuc および pVSVenV の 2 個のプラスミドの同時トランスクレオニンにより製造した。pNLRLuc は、PvuII 部位で pUC18 にクローン化された NLR-Luc 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。トランスクレオニンを、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(EC₅₀)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 + (ED₅₀ / 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、15 mg/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 EC₅₀ 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 μM	実施例	EC ₅₀ μM
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】

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。

40

【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、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽または成熟阻害剤およびHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択されるAIDSまたはHIV感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の投与を含む、ヒト患者におけるHIV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HIV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HIV逆転写酵素阻害剤がアバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、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HIV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HIV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HIV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、HIVプロテアーゼ阻害剤がアンプレナビル、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プ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HIV融合阻害剤である、方法である。

本発明の他の面は、HIV融合阻害剤がエンフュービルタイドまたはT-1249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HIV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CCR5阻害剤である、方法である。

【0044】

本発明の他の面は、CCR5阻害剤がSCH-C、SCH-D、TAK-220、PR0-140およびUK-427,857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CXCR4阻害剤である、方法である。

本発明の他の面は、CXCR4阻害剤がAMD-3100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HIV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PA-457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HIV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HIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽または成熟阻害剤およびHIVインテグラーゼ阻害剤からなる群から選択されるAIDSまたはHIV感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤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HIV逆転写酵素阻害剤である、組成物であ

る。

本発明の他の面は、ヌクレオシドHIV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HIV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HIV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HIV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、HIVプロテアーゼ阻害剤がアンプレナビル、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プ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HIV融合阻害剤である、組成物である。

本発明の他の面は、HIV融合阻害剤がエンフュービルタイドまたはT-1249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HIV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CCR5阻害剤である、組成物である。

【0054】

本発明の他の面は、CCR5阻害剤がSch-C、Sch-D、TAK-220、PRO-140およびUK-427,857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。 20

【0055】

本発明の他の面は、該薬剤がCXCR4阻害剤である、組成物である。

本発明の他の面は、CXCR4阻害剤がAMD-3100またはその薬学的に許容される塩である、組成物である。 30

【0056】

本発明の他の面は、該薬剤がHIV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PA-457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HIV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HIV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、AIDSおよびHIV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(HAART)の一部であることを意味する。 40

【0058】

“治療的有効”は、AIDSおよびHIV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HIV関連罹病率および死亡率低下である。

【0059】

“患者”は、AIDSおよびHIV感染の分野の実施者により理解されるHIV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”、“HIV感染”、“ARC”、“AIDS”および関連用語は、AIDSおよびHIV感染の分野の実施者に理解されるとおり使用する。

【 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、慣用的添加物(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 Pharmaceutical 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1～1000mg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、1mg、10mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mg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0.25～1000mg/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1～100mg/mLの単位投与量範囲である。投与量のいくつかの例は1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mLおよび100mg/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1～100mg/mLである。

30

【 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1～100mg/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、AIDSおよびHIV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、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV細胞融合阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIVヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIV非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、出芽および成熟阻害剤、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1～100mg/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。“KHMDS”はカリウムビス(トリメチルシリル)アミドであり；“DMF”はN,N-ジメチルホルムアミドであり；“HATU”はO-(t-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N’,N’-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり、“MeOH”はメタノールであり；“Ar”はアリールであり；“TFA”はリフルオロ酢酸であり、“DMSO”はジメチルスルホキシドであり；“h”は時間であり；“rt”は室温または保持時間(文脈により決定される)であり；“min”は分であり；“EtOAc”は酢酸エチルであり；“THF”はテトラヒドロフランであり；“Et₂O”はジエチルエーテルであり；“DMA-P”は4-ジメチルアミノピリジンであり；“DCE”は1,2-ジクロロエタンであり；“ACN”はアセトニトリルであり；“DME”は1,2-ジメトキシエタンであり；“HOBT”は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物であり；“DIEA”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×”は1回、“2×”は2回、“3×”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、“mp”は融点、“ee”はエナンチオマー過剰、“MS”または“Mass Spec”はマススペクトロメトリー、“ESI”はエレクトロスプレーイオン化質量分析、“HR”は高解像度、“HRMS”は高解像度マススペクトロメトリー、“LCMS”は液体クロマトグラフィーマススペクトロメトリー、“HPLC”は高速液体クロマトグラフィー、“RP-HPLC”は逆相HPLC、“TLC”または“tlc”は薄層クロマトグラフィー、“NMR”は核磁気共鳴スペクトロスコピー、“¹H”はプロトン、“”はデルタ、“s”は一重項、“d”は二重項、“t”は三重項、“q”は四重項、“m”は多重項、“br”は幅広、“Hz”はヘルツおよび“”、“”、“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

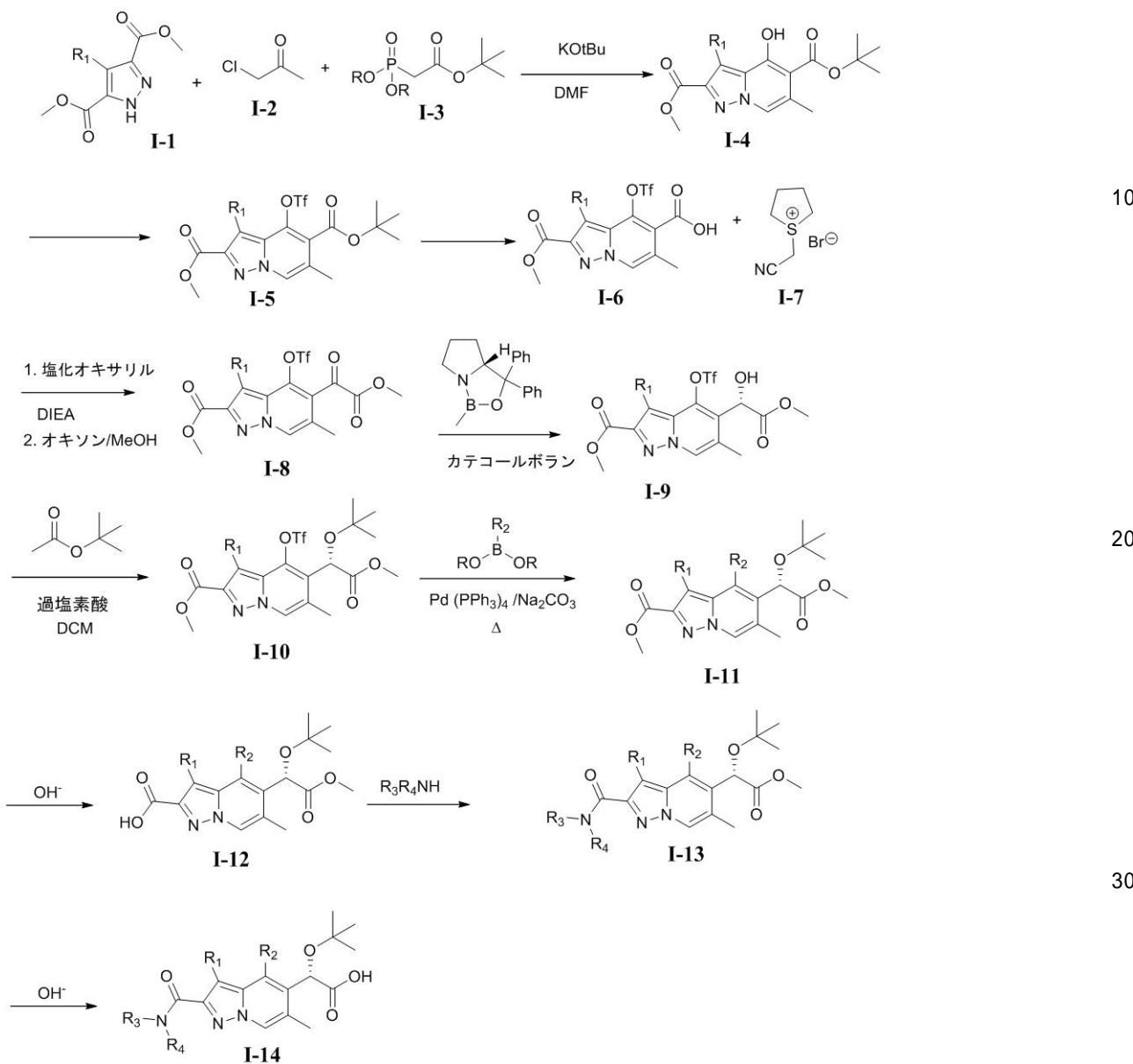
【0069】

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(O_R)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、PCT出願WO20090662285参照)。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、HATU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。30

【 0 0 7 0 】

【 化 2 】

スキーム I

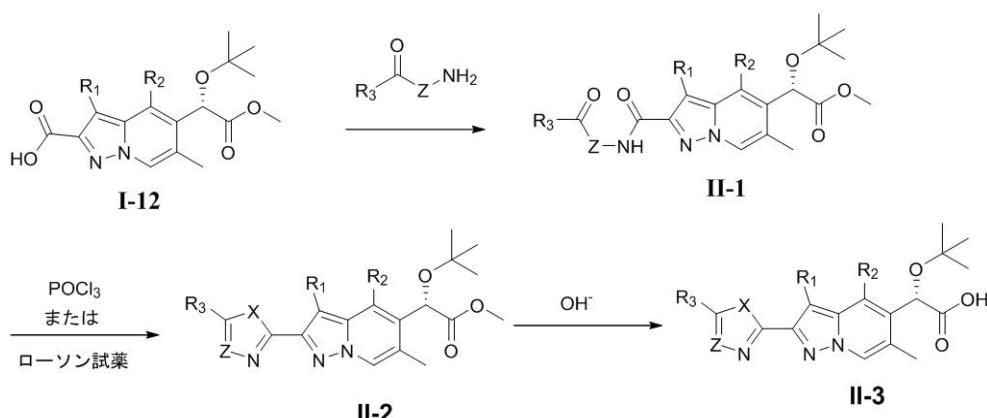


【 0 0 7 1 】

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



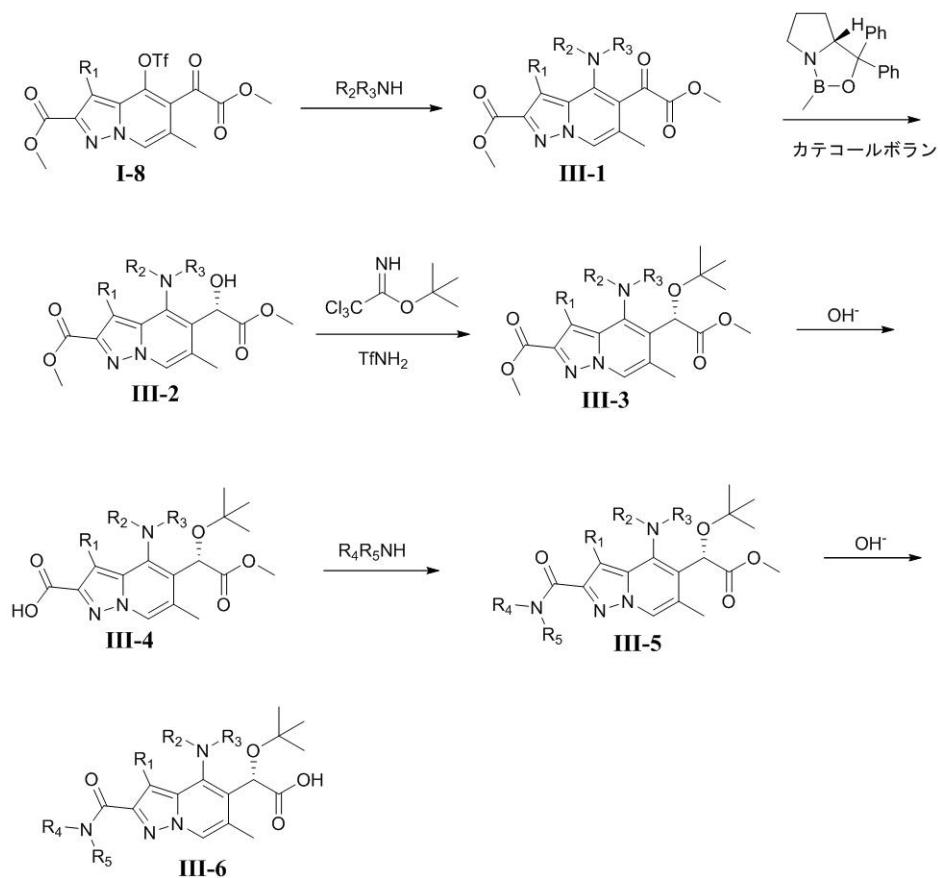
10

【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

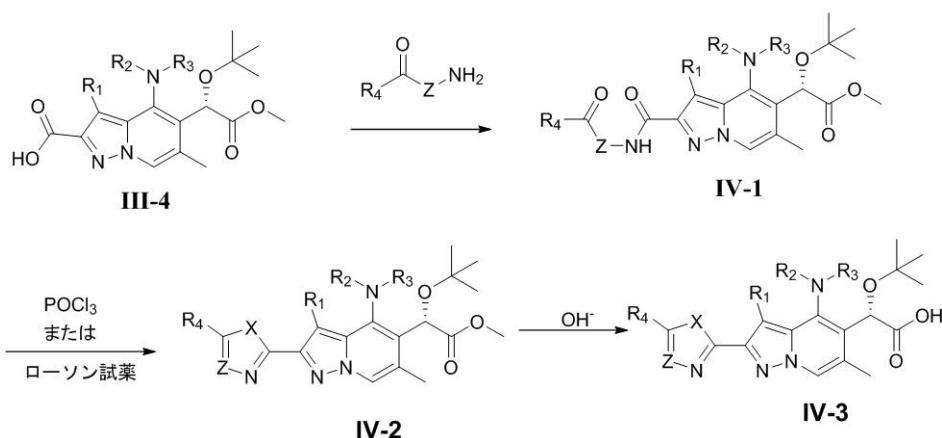
40

【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

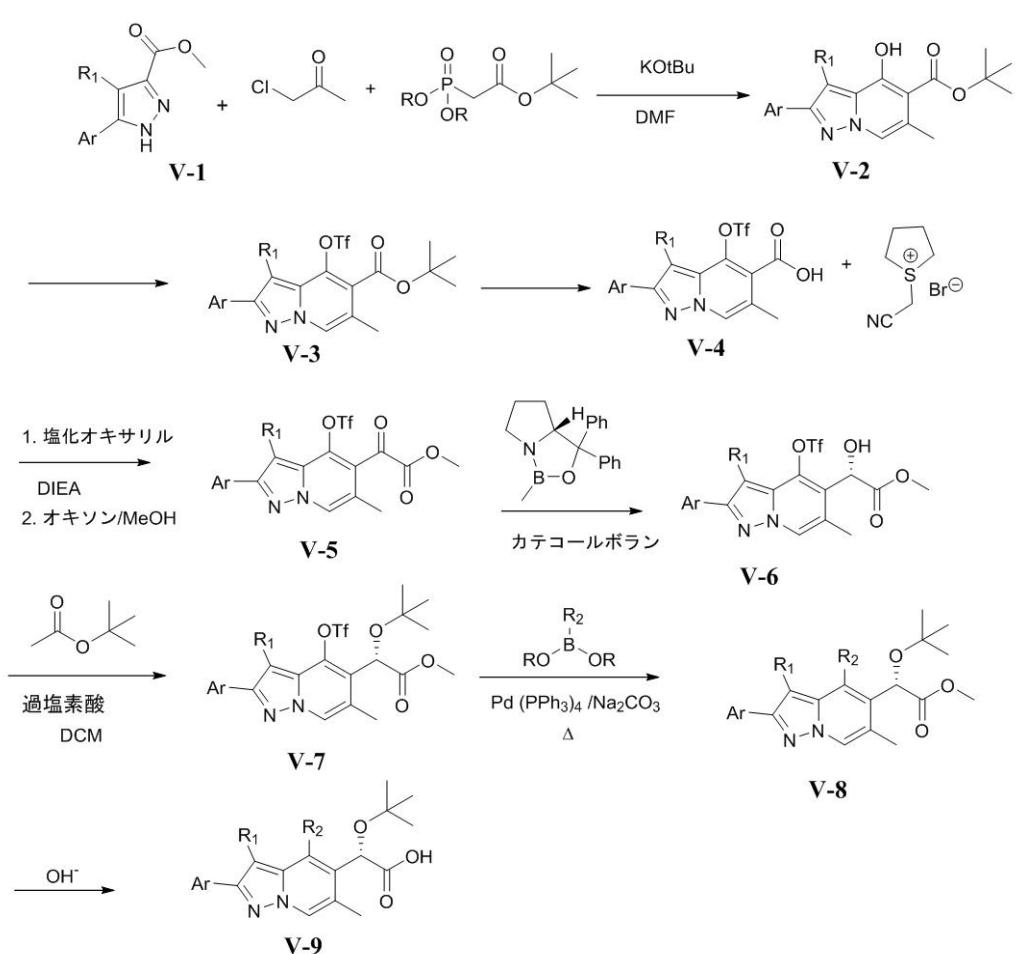


【0074】

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

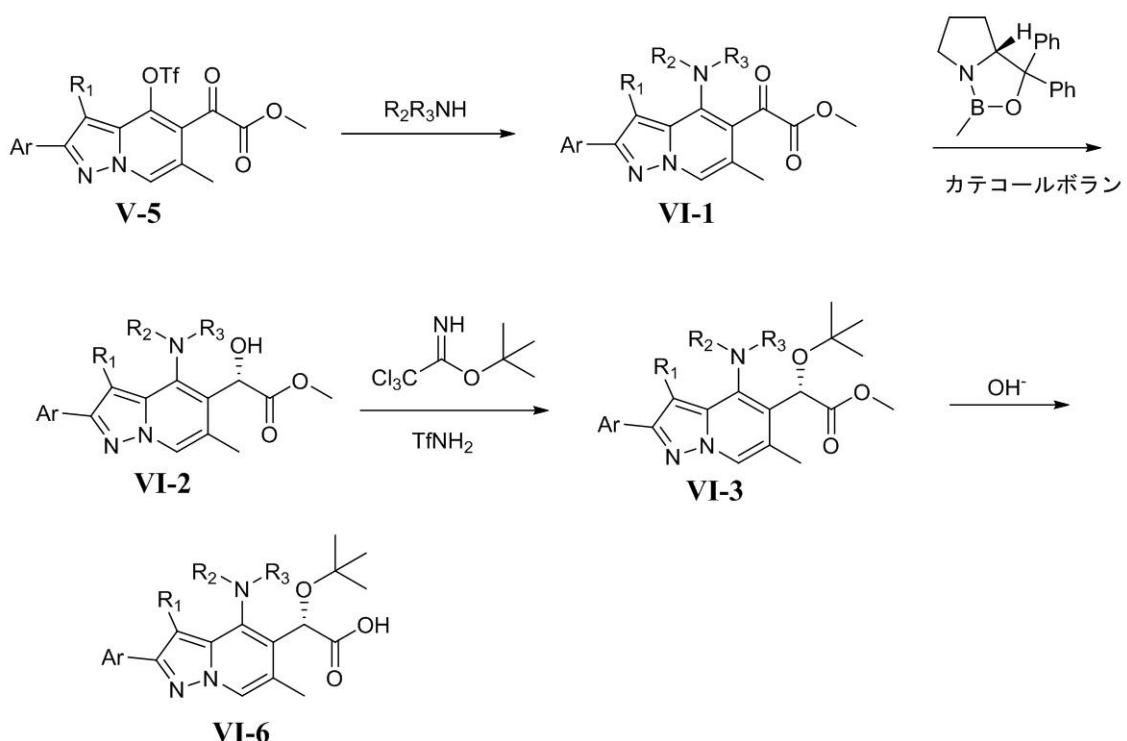


【0075】

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

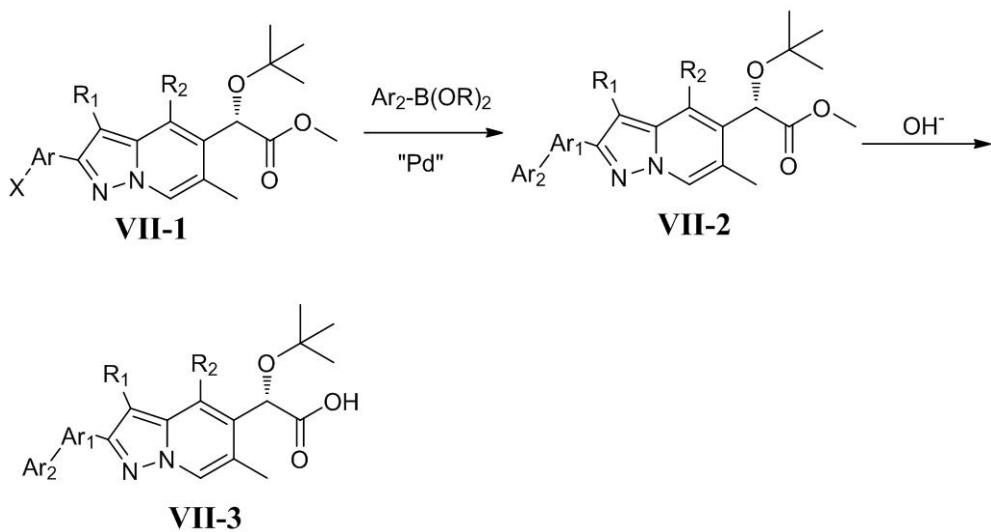


【0076】

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8】

スキームVII

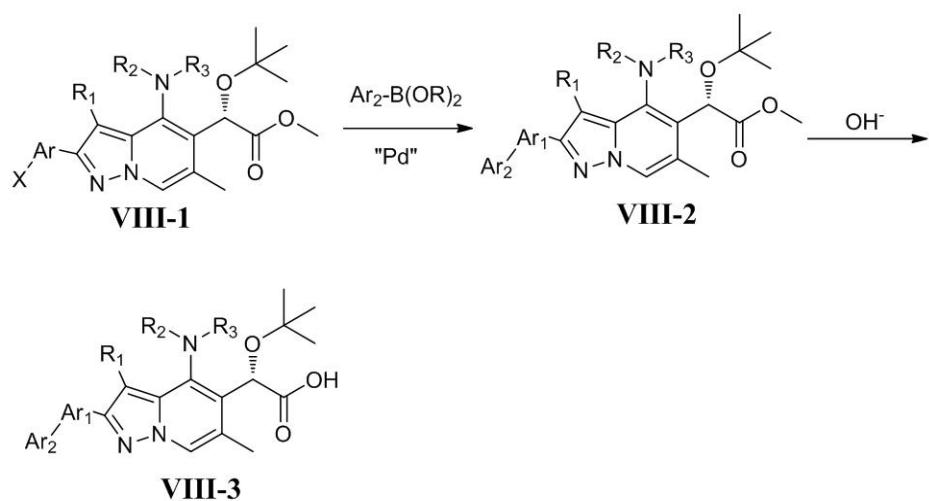


【0077】

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



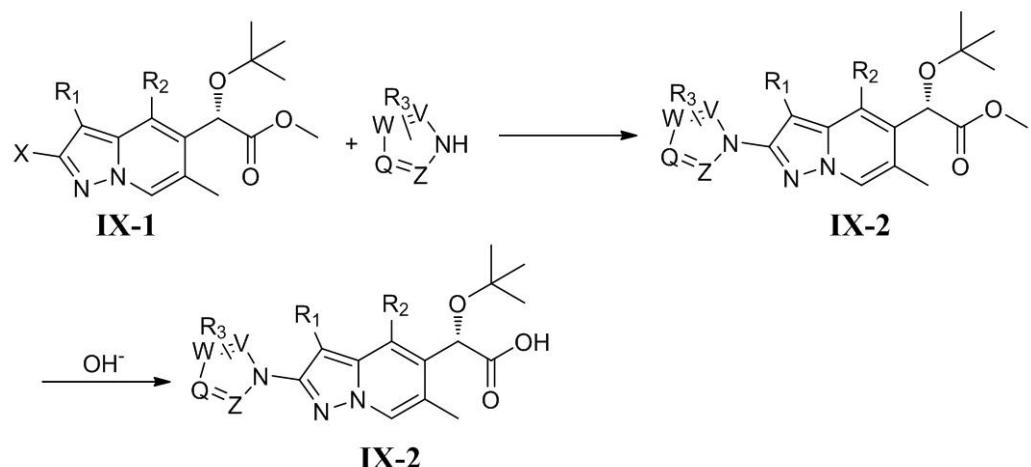
10

【0078】

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10】

スキームIX



20

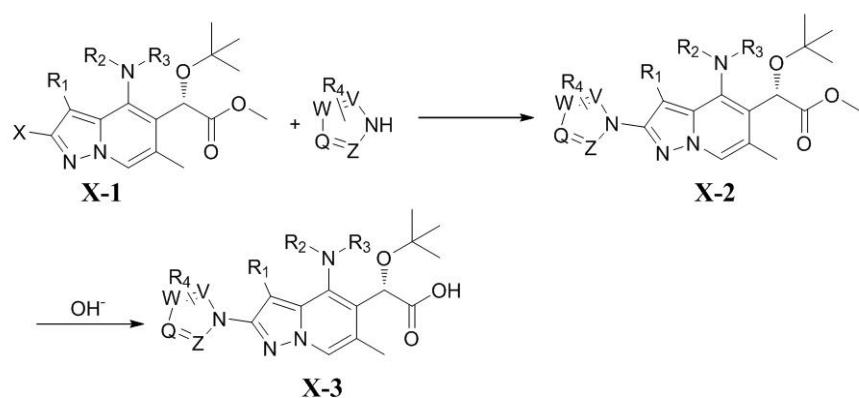
30

【0079】

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11】

スキームX



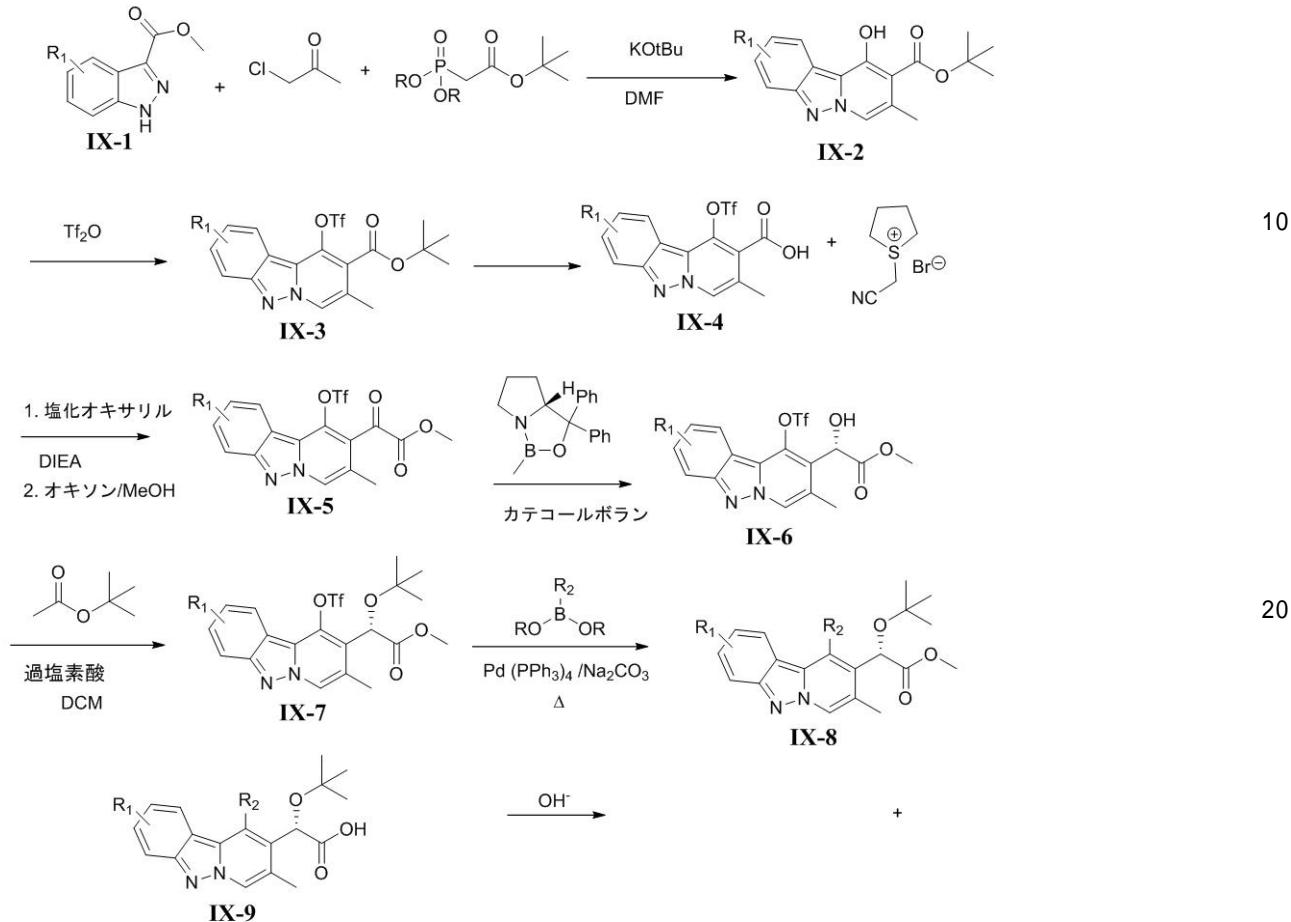
40

【0080】

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12】

スキームXI



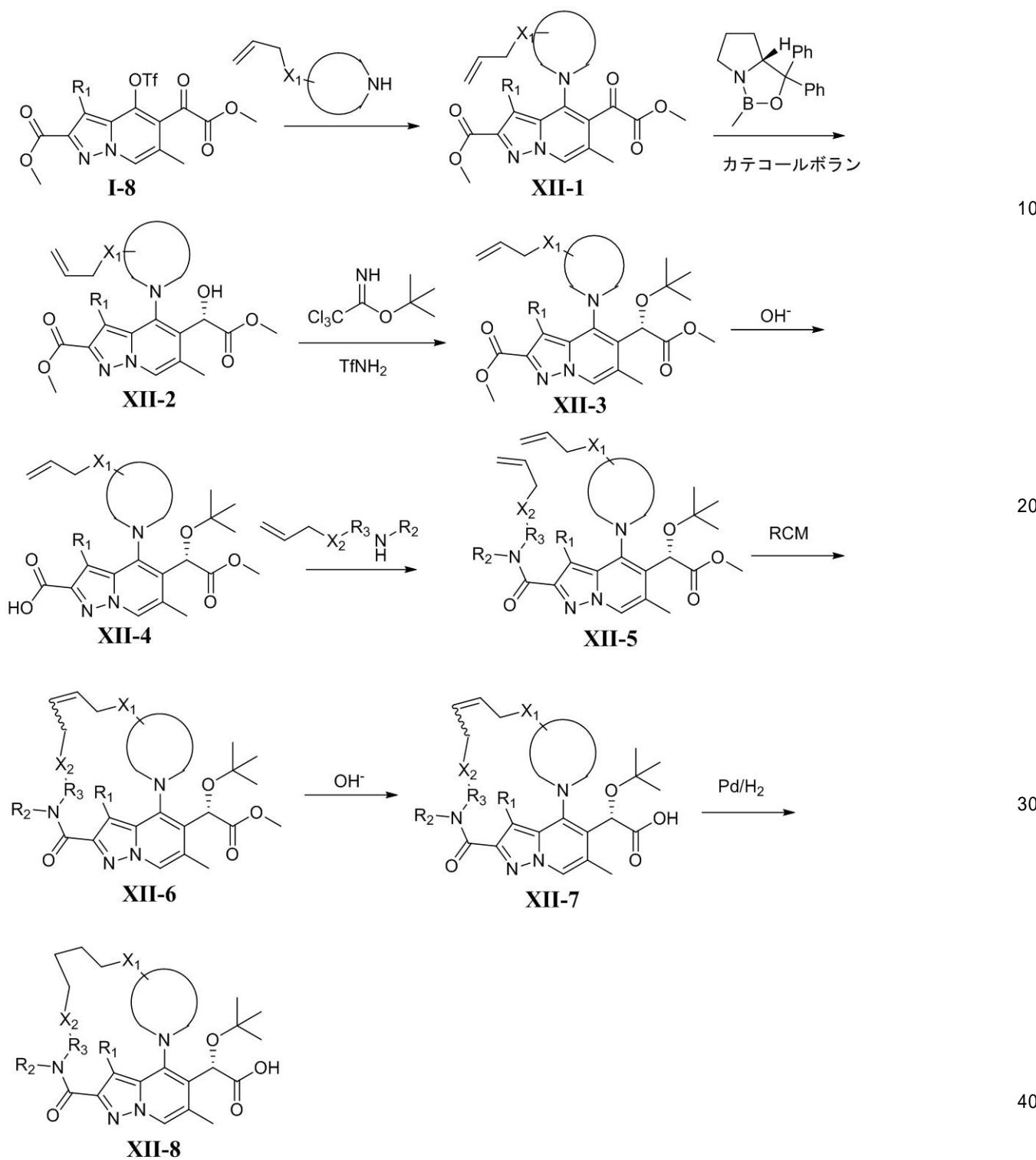
【0081】

30

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13】

スキームXII



【0082】

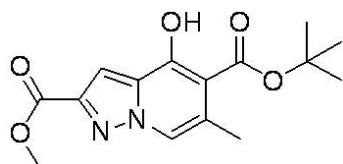
ここに開示する化合物は、適当な溶媒系を使用する順相カラムシリカゲルクロマトグラフィーカラムにより、当業者に知られる方法で精製した。この実験の章に記載する分取 HPLC 精製は、移動相 A : 95 : 5 H₂O / アセトニトリルと 10 mM NH₄OAc および移動相 B : A : 95 : 5 アセトニトリル / H₂O と : 10 mM NH₄OAc または相 A : 95 : 5 H₂O / アセトニトリルと 0.1% TFA および移動相 B : A : 95 : 5 アセトニトリル / H₂O と : 0.1% TFA または移動相 A : 95 : 5 H₂O / MeOH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

NH₄OAcのいずれかを使用して、C18分取カラム(5 μm)上の勾配溶出により行った。

【0083】

中間体1

【化14】



10

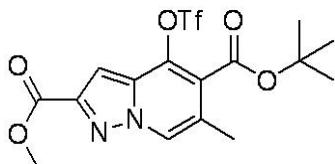
5 - t e r t - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2,5 - ジカルボキシレート：攪拌中の 1 H - ピラゾール - 3,5 - ジカルボン酸ジメチル(1.0 g、54.3 mmol)の D M F (100 mL) 中の無色溶液に、K O t B u (6.40 g、57.0 mmol) を一度に添加した。注：反応液は淡黄色となり、触れられる程度に発熱した。20分後、反応混合物を冷水浴(20)に入れ、1 - クロロプロパン - 2 - オン(4.76 mL、59.7 mmol)を10分かけて滴下した。1時間後、エチル 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 K O t B u (12.80 g、114 mmol)を、温度を 15 ~ 20 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、r t で攪拌し、エーテル(300 mL)で希釈し、1 M H C l (75 mL)、塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、20
黄色スラリーを得て、これを濾過し、乾燥して、5 - t e r t - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2,5 - ジカルボキシレート(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% E t O A c / h e x 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 - t e r t - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2,5 - ジカルボキシレート(1.75 g、5.71 mmol、10.52 % 収率)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.47 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.66 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 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 (M+H) = 307.2

30

【0084】

中間体2

【化15】



5 - t e r t - 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：攪拌中の 5 - t e r t - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2,5 - ジカルボキシレート(1.75 g、5.71 mmol)の C H₂ C l₂ (50 mL) 中の黄色溶液に、E t₃N (0.995 mL、7.14 mmol)を - 78 で添加した。得られた反応混合物に 1 M T f₂O / C H₂ C l₂ (6.28 mL、6.28 mmol)を 5 分かけて添加した。30分後、1 M NH₄C l (50 mL)で反応停止させ、有機層を分離し、水層を C H₂ C l₂ (2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を酢酸エチル / ヘキサンで摩碎し、固体を濾過し、乾燥して、5 - t e r t - 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、80 % 収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.04 (s,

40

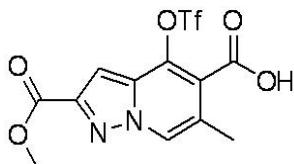
50

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

【0085】

中間体3

【化16】

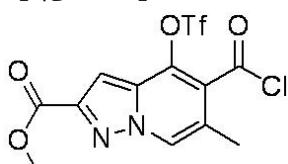


2 - (メトキシカルボニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボン酸 : 搅拌中の 5 - tert - ブチル 2 - メチル 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2, 5 - ジカルボキシレート(2 g、4.56 mmol)の CH_2Cl_2 (30 mL) 溶液に、TFA(8.79 mL、114 mmol)を *r.t.* で添加した。5時間後、反応混合物を濃縮して、粗製のメチル 5 - (クロロカルボニル) - 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, CDCl_3) 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

【0086】

中間体4

【化17】

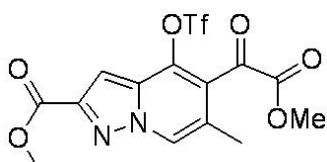


メチル 5 - (クロロカルボニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート : 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボン酸(1.5 g、3.92 mmol)の CH_2Cl_2 (25 mL、触媒量の DMF 含有) 溶液に 2 M 塩化オキサリル(2.94 mL、5.89 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で 2 時間搅拌した。混合物を濃縮し、高減圧下に乾燥して、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。

【0087】

中間体5

【化18】



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 : 搅拌中のメチル 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 CH_2Cl_2 (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 *r.t.* 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 1 (10 mL)、水(50 mL)、塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、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使用した。攪拌中の上記中間体のMeOH(30 mL)溶液に、オキソン(6.90 g、11.23 mmol)の水(30 mL)溶液をrtで添加した。得られた懸濁液をrtで攪拌した。6時間後、LCMSは約30%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(100 mL)で希釈し、水層を分離し、有機層を水(2×50 mL)、塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、バイオタージ(0~40% EtOAc/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、2.451 mmol、65.5%収率)を黄色固体として得た。不純物がNMR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使用した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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). LCMS (M+H) = 425.05

10

20

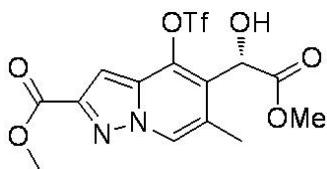
30

40

【0088】

中間体6

【化19】

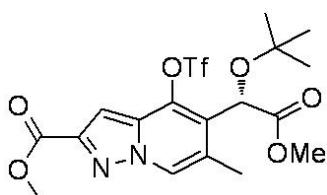


(S)-メチル5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレート：攪拌中のメチル5-(2-メトキシ-2-オキソアセチル)-6-メチル-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキシレート(1.2 g、2.263 mmol)の無水トルエン(50 mL)中の黄色溶液に、1 M (R)-1-メチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール/トルエン(0.905 mL、0.905 mmol)を添加した。混合物を-35℃に冷却し、カテコボラン/トルエン溶液(0.776 mL、3.17 mmol)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2時間攪拌し、EtOAc(100 mL)および飽和Na₂CO₃(50 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(2×50 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(300 mg、0.704 mmol、31.1%収率)を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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

【0089】

中間体7

【化20】



(S)-メチル5-(1-(tert-butyl)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-

50

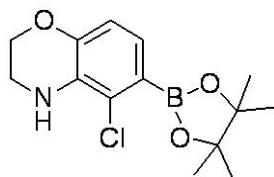
メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート：攪拌中の(S) - メチル5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート(250mg, 0.586mmol)のCH₂C₁₂(10mL)および酢酸t - ブチル(7.00mL)溶液に、rtで、過塩素酸(0.151mL, 1.759mmol)を添加した。3時間後、反応混合物をCH₂C₁₂(100mL)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%EtOA
c / H_{ex}使用)で精製して、所望の(S) - メチル5 - (1 - (tert - プロキシ) - 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(200mg, 0.415mmol, 70.7%収率)を粘性油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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】



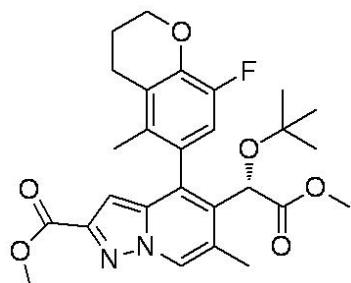
20

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 - プロキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 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 - プロキシ) - 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(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 2009/062285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%EtOA
c / ヘキサン)で精製して、メチル5 - ((S) - 1 - (tert - プロキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 4 - (8 - フルオ

40

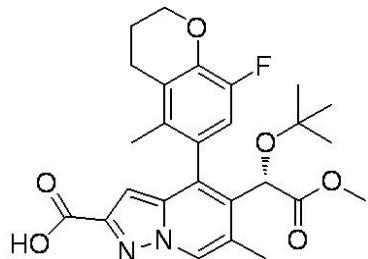
50

口 - 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(4.2 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) δ 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 1 0

【化 2 3】

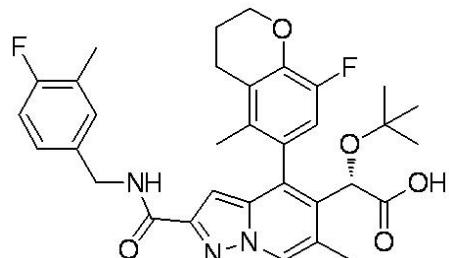


5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 : メチル 5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 4 - (8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 6 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート(4.2 mg、0.084 mmol)の MeOH (1 mL) および THF (1 mL) 溶液に、1N NaOH (0.084 mL、0.084 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。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 1N HCl で酸性化し、酢酸エチル (2.5 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 - オキソエチル) - 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 (2.0 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) δ 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

【0093】

実施例 1

【化 2 4】



(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 : 5 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 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 (2.0 mg、0.041 mmol) およ

10

20

30

40

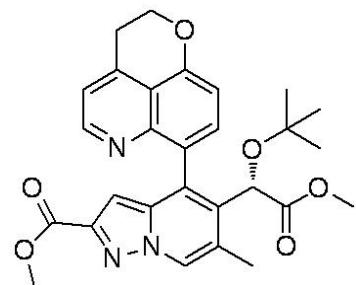
50

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時間攪拌した。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(Na₂SO₄)、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(12.4g、0.021mmol、50.8%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(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.90(t, J=6.3Hz, 1H), 8.47(s, 0.88H), 8.44(s, 0.12H), 7.20(d, J=7.3Hz, 1H), 7.13(d, J=5.5Hz, 1H), 7.09-7.02(m, 1H), 6.84(d, J=11.3Hz, 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=5.2Hz, 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

【0094】

中間体11

【化25】



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-((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K₂CO₃(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(MgSO₄)、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)をアトロブ異性体の約2:1混合物として得た。LCMS (M+H) = 504.3

【0095】

中間体12

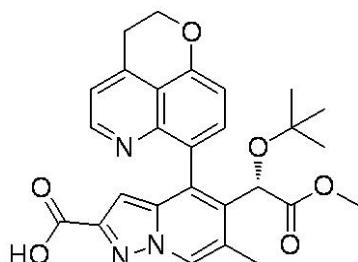
10

20

30

40

【化26】



5 - ((S)-1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 4 - (2 , 3 - デヒドロピラノ[4 , 3 , 2 - d e]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 - オキソエチル) - 4 - (2 , 3 - デヒドロピラノ[4 , 3 , 2 - d e]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(1mL)溶液に、1N NaOH(0.029 mL、0.029 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。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 - オキソエチル) - 4 - (2 , 3 - デヒドロピラノ[4 , 3 , 2 - d e]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)をアトロブ異性体の約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

30

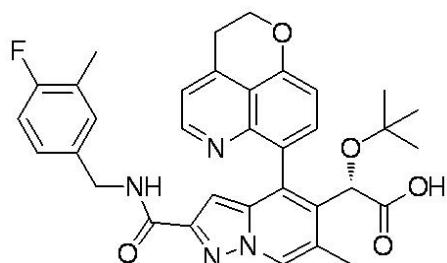
40

50

【0096】

実施例2

【化27】



(2S) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - (4 - (2 , 3 - デヒドロピラノ[4 , 3 , 2 - d e]キノリン - 7 - イル) - 6 - ((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 - オキソエチル) - 4 - (2 , 3 - デヒドロピラノ[4 , 3 , 2 - d e]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(1mL)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時間攪拌した。水(5mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(1.5 mL)で抽出し、塩水(5mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を1N NaOH(0.071 mL、0.071 mmol)のMeOH(1mL)溶液で、75

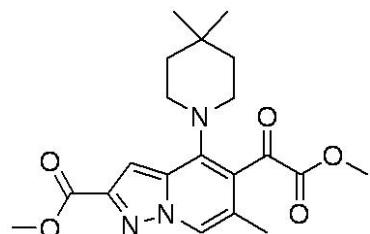
で3時間処理した。混合物を冷却し、分取HPLCで精製して、2個のアトロブ異性体を得た。最初に溶出する主アトロブ異性体：¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (t, J=6.3 Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.11 (br. s., 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.52 (br. s., 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ブ異性体：¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 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),

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

【0097】

中間体13

【化28】



10

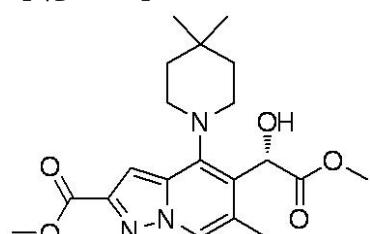
メチル 4 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート : 搅拌中のメチル 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - カルボキシレート (2.5 g , 4.71 mmol) および D I E A (1.646 mL , 9.43 mmol) の C H₂C l₂ (50 mL) 溶液に、 0 度で、 4 , 4 - ジメチルピペリジン (0.800 g , 7.07 mmol) の C H₂C l₂ (10 mL) を添加し、得られた混合物を 0 度で搅拌した。 1 時間後、 L C M S は反応の完了を示した。反応混合物を C H₂C l₂ (100 mL) で希釈し、水 (4 × 25 mL) 、塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥し (N a₂S O₄) 、滤過し、濃縮し、バイオタージ (0 ~ 40 % 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 , 3.10 mmol , 65.7 % 収率) を明固体として得た。¹H NMR (500 MHz , C D C l₃) 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

【0098】

中間体14

【化29】



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 : 搅拌中のメチル 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 , 3.10 mmol) の無水トルエン (30 mL) 中の黄色溶液に、 1M (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 (1.549 mL , 1.549 mmol) を添加した。混合物を -35 度に冷却し、カテコボラン / トルエン溶液 (1.518 mL , 6.19 mmol) を 5 分かけて添加した。 30 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 (100 mL) で希釈し、飽和 N a₂C O₃ (50 mL) を添加した。混合物を 30 分激しく搅拌し、有機層を飽和 N a₂C O₃ (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥し (N a₂S O₄) 、滤過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 100 % 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

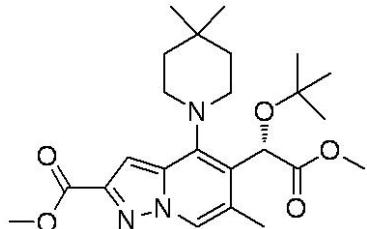
50

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(330mg、0.847mmol、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】

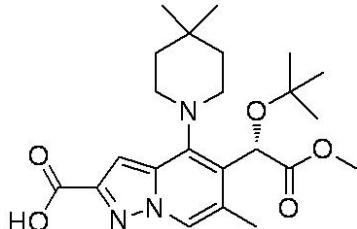


(S) - メチル 5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 4 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1 , 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート : 揹拌中の(S) - メチル 4 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1 , 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート(320mg、0.822mmol)のフルオロベンゼン(8mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホンイミド(46.2mg、0.164mmol)のCH₂Cl₂(1mL)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(3591mg、16.43mmol)のフルオロベンゼン(2mL)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、2gのtert - ブチル 2 , 2 , 2 - トリクロロアセトイミデートおよび20mg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(50mL)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 - カルボキシレート(300mg、0.673mmol、82%収率)をトリクロロアセトイ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 - オキソエチル) - 4 - (4 , 4 -

10

20

30

40

40

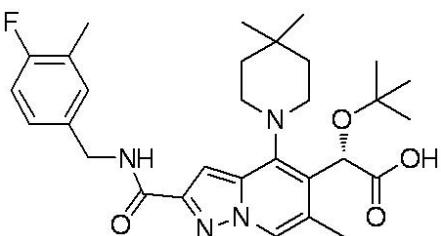
50

-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-カルボキシレート(300mg、0.673mmol)のMeOH(6mL)およびTHF(6mL)溶液に、1N NaOH(0.741mL、0.741mmol)を添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。水を添加し、混合物をエーテル(10mL)で抽出した。エーテル層を廃棄し、水層を1N HClで酸性化し、酢酸エチル(25mL)で抽出し、塩水(10mL)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(280mg、0.649mmol、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) δ 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

【0101】

実施例3

【化32】



(S)-2-(tert-butyl-4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-2-(4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methylamino)-3-(4-fluorophenyl)propanoate:(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(30mg、0.070mmol)および(4-フルオロ-3-メチルフェニル)メタンアミン(19.35mg、0.139mmol)のDMF(1mL)溶液に、DIEA(0.061mL、0.348mmol)、続いてHATU(52.9mg、0.139mmol)およびDMAP(0.849mg、6.95μmol)を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。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(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物をNaOH(0.348mL、0.348mmol)のMeOH(3mL)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、(S)-2-(tert-butyl-4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-2-(4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methylamino)-3-(4-fluorophenyl)propanoateを得た(20mg、0.037mmol、53.4%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 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

【0102】

中間体17

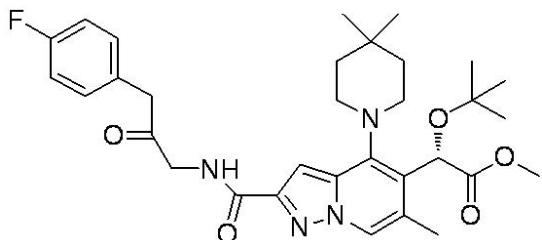
10

20

30

40

【化33】

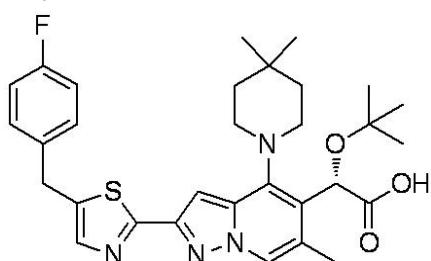


(S)-メチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-((3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル)カルバモイル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)アセテート：(S)-5-(1-(tert-ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(270mg、0.626mmol)のCH₂Cl₂(5mL)溶液に、塩化オキサリル(0.060mL、0.688mmol)と数滴のDMFを添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。粗製の酸クロライドを、予め攪拌した1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オン・HCl(191mg、0.939mmol)およびDIEA(0.656mL、3.75mmol)のCH₂Cl₂(5.00mL)溶液に添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。水を添加し、混合物をCH₂Cl₂で抽出し、乾燥し(Na₂SO₄)、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/ヘキサン洗浄剤)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(200mg、0.344mmol、55.0%収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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34】



(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(50mg、0.086mmol)のトルエン溶液に、ローソン試薬(38.3mg、0.095mmol)を添加し、15分、rt、1時間、60℃、2時間攪拌した。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(0.258mL、0.258mmol)のMeOH(3mL)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-((4-フルオロベンジル)チアゾール-

10

20

30

40

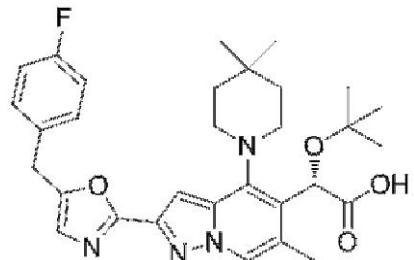
50

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) δ 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】



(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 : (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T H F (2 mL)溶液に、バージェス試薬(61.6 mg、0.258 mmol)を添加し、混合物を80 °Cで1時間加熱した。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 °C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)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)酢酸を得た(30 mg、0.055 mmol、63.5% 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 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

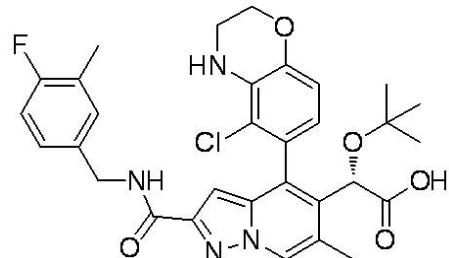
【0105】

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】



(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

【0107】

実施例 7

10

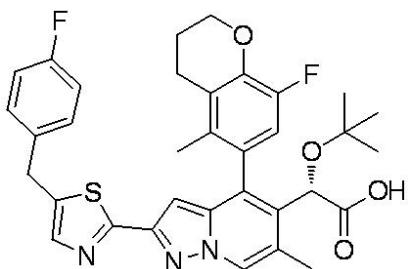
20

30

40

50

【化37】



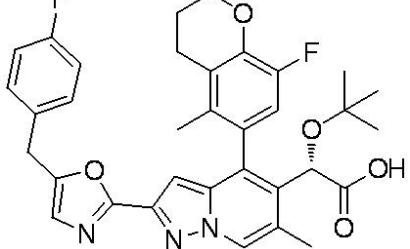
(2S)-2-(tert-butyl)-2-[4-[(8-fluoro-5-methylcromen-6-yl)oxy]benzyl]imidazo[1,5-a]pyridine-5-carboxylic acid 10

(2S)-2-(tert-butyl)-2-[4-[(8-fluoro-5-methylcromen-6-yl)oxy]benzyl]imidazo[1,5-a]pyridine-5-carboxylic acid 11

【0108】

実施例8

【化38】

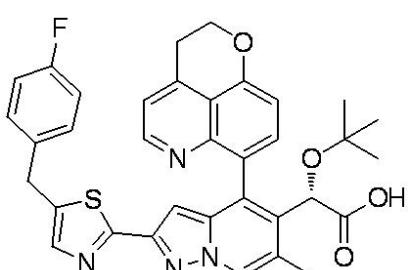


(2S)-2-(tert-butyl)-2-[4-[(8-fluoro-5-methylcromen-6-yl)oxy]benzyl]imidazo[1,5-a]pyridine-5-carboxylic acid 20

【0109】

実施例9

【化39】

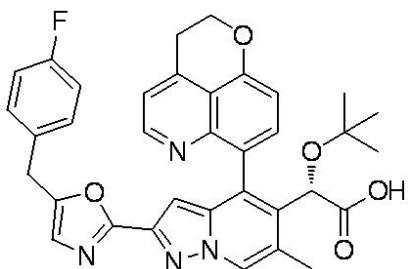


(2S)-2-(tert-butyl)-2-[4-[(2,3-dihydro-1H-pyrazin-4-yl)oxy]benzyl]imidazo[1,5-a]pyridine-5-carboxylic acid 30

【0110】

実施例10

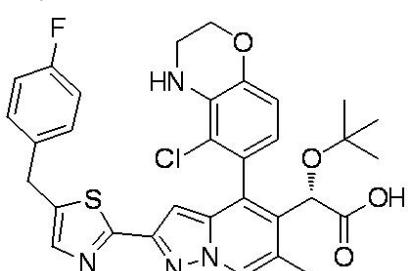
【化40】



(2S)-2-(tert-butyl)-2-[4-[(2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl]pyridin-2-yl]-6-(4-fluorophenyl)-5-(4-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)pyridine-3-carboxylic acid 10
[0111]

実施例1 1

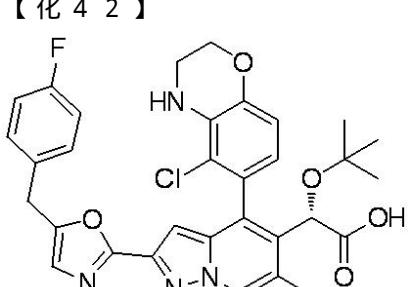
【化41】



(2S)-2-(tert-butyl)-2-[4-[(5-chloro-2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl]pyridin-2-yl]-6-(4-fluorophenyl)-5-(4-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)pyridine-3-carboxylic acid 20
[0112]

実施例1 2

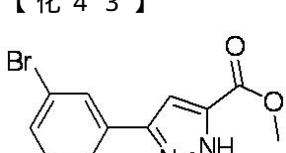
【化42】



(2S)-2-(tert-butyl)-2-[4-[(5-chloro-2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl]pyridin-2-yl]-6-(4-fluorophenyl)-5-(4-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)pyridine-3-carboxylic acid 30
[0113]

中間体1 8

【化43】



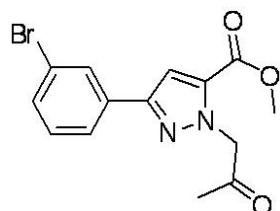
メチル3-(3-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート。冷却した(0)1-(3-ブロモフェニル)エタノン(15.23 g、75 mmol)およびジメチルオキサレート(8.86 g、75 mmol)の乾燥DMF(25 mL)溶液を水素化ナトリウム、60% 40
50

油中分散(3.60 g、9.0 mmol)で、30分かけて少しづつ処理した。反応物をさらにD M F(5.0 mL)で希釈し、20分攪拌し、次いで、室温で16時間攪拌した。反応物を冰酢酸(10.3 mL、18.0 mmol)をゆっくり添加して処理し、5分攪拌した。混合物をヒドログリジン-水和物(4.09 mL、8.3 mmol)で処理し、30分攪拌し、E t O A c(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分激しく攪拌し、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分攪拌し、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

【0114】

中間体19

【化44】



10

20

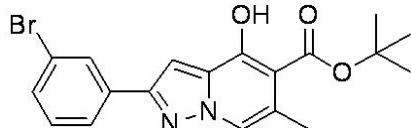
メチル3-(3-ブロモフェニル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート：攪拌中のメチル3-(3-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(4.45 g、15.83 mmol)のD M F(4.5 mL)懸濁液に、K O t B u(1.865 g、16.62 mmol)を一度に添加した。20分後、反応混合物を冷水浴(20℃)に入れ、1-クロロプロパン-2-オン(1.389 mL、17.41 mmol)を1分かけて添加した。反応物を4時間攪拌し、E t₂O(150 mL)で希釈し、1.0 N H C l(75 mL)、塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(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-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：冷却した(0℃)メチル3-(3-ブロモフェニル)-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D M F(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K O t B u(1.461 g、13.02 mmol)で数分かけて処理した。反応物を5分攪拌し、室温に温めた。反応物を3時間攪拌し、E t₂O(75 mL)で希釈し、1.0 N H C l(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% (3 CV)、0~50% (15 CV)、60% (2 CV)、E t O A c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

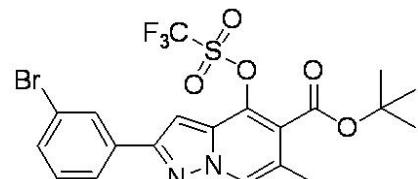
50

=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

【0116】

中間体21

【化46】



10

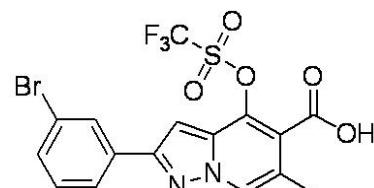
t e r t - ブチル 2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキシレート。冷却した(- 78 ドライアイス / アセトン浴)攪拌中の t e r t - ブチル 2 - (3 - プロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルピラゾロ[1 , 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキシレート(4 . 50 g、11.16 mmol)の C H₂ C l₂ (100 mL)溶液に、 E t₃ N (2.0 mL、 14.35 mmol)、続いて 1.0 M トリフリン酸無水物の C H₂ C l₂ 溶液(2.074 mL、 12.27 mmol)を 5 分かけて添加した。反応物を 30 分攪拌し、 1 M NH₄ C l (50 mL)で反応停止させた。層を分離し、水層を C H₂ C l₂ (50 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Mg S O₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を酢酸エチル / ヘキサンで摩碎し、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

【0117】

中間体22

【化47】



30

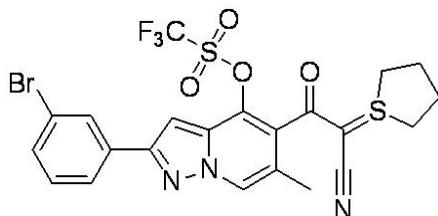
2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリジン - 5 - カルボン酸 : 攪拌中の t e r t - ブチル 2 - (3 - プロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキシレート(5.45 g、 10.18 mmol)の C H₂ C l₂ (60 mL)溶液に、 T F A (40 mL)を室温で添加した。反応物を 5.5 時間攪拌し、濃縮し、得られた固体を酢酸エチル / ヘキサンで摩碎し、真空濾過により取得し、ヘキサンで灌いで、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

【0118】

中間体23

【化48】



2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - {2 - シアノ - 2 - [(1 E) - 1 - 4 - 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CH₂Cl₂(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、CH₂Cl₂に再溶解した。溶液を臭化1 - (シアノメチル)テトラヒドロ - 1H - チオフェン - 1 - イウム塩(3.16 g、15.18 mmol)、続いてヒューニッヒ塩基(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(MgSO₄)、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

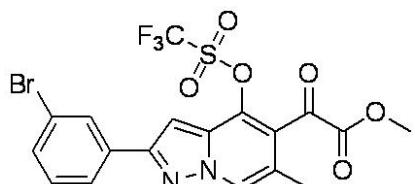
10

【0119】

20

中間体24

【化49】



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) - 1 - 4 - 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(MgSO₄)、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CH₂Cl₂(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 SiO₂、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

【0120】

40

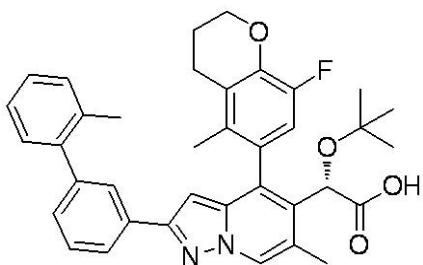
実施例13～20は、メチル 2 - (2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - オキソアセテートを使用し、実施例1～12の方法または当分野で周知の条件に従い、製造できた。

【0121】

50

実施例13

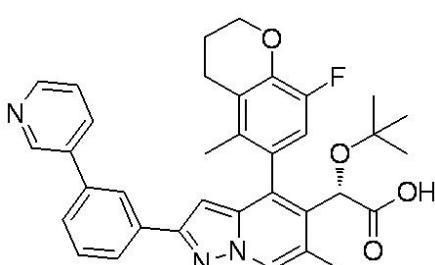
【化50】



(2S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(8-fluoro-5-methylcroman-6-yl)-2-(2,2-dimethyl-1,1-biphenyl-3-yl)pyridin-5-yl)acetic acid
【0122】

実施例14

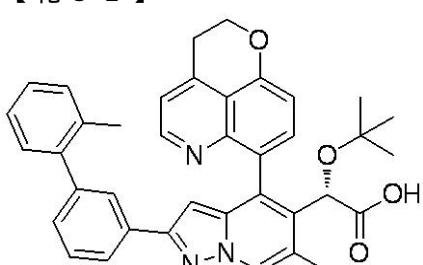
【化51】



(2S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(8-fluoro-5-methylcroman-6-yl)-2-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)pyridin-5-yl)acetic acid
【0123】

実施例15

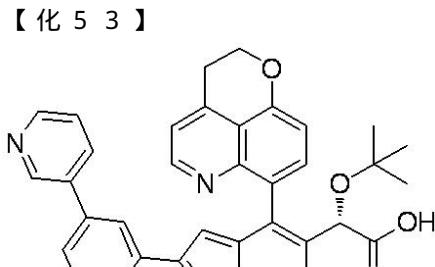
【化52】



(2S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(2,3-dihydro-4,3,2-dehydroquinolin-7-yl)-2-(2,2-dimethyl-1,1-biphenyl-3-yl)pyridin-5-yl)acetic acid
【0124】

実施例16

【化53】



(2S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(2,3-dihydro-4,3,2-dehydroquinolin-7-yl)-2-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)pyridin-5-yl)acetic acid
【0125】

10

20

30

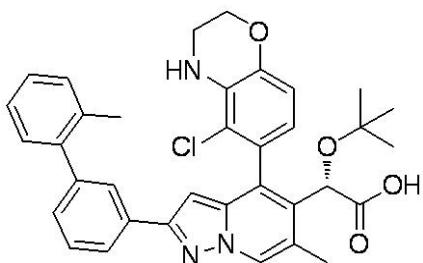
40

50

【0125】

実施例 17

【化54】



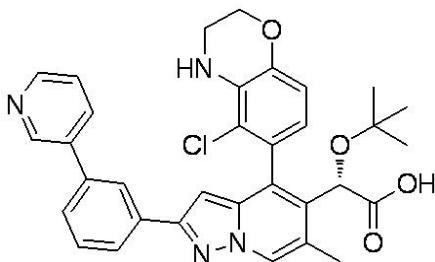
10

(2S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(5-chloro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-6-yl)-6-methyl-2-(2'-methyl-1,1'-biphenyl-3-yl)pyridin-3-yl)acetic acid

【0126】

実施例 18

【化55】



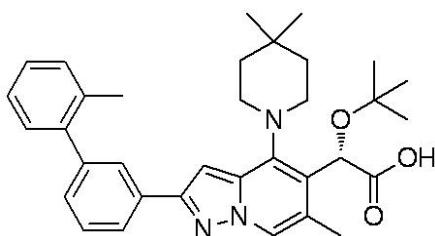
20

(2S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(5-chloro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-6-yl)-6-methyl-2-(3-(pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-3-yl)acetic acid

【0127】

実施例 19

【化56】



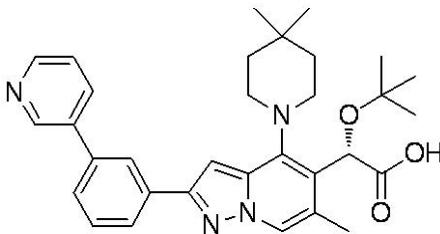
30

(S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(4,4-dimethylcyclohexyl)-6-methyl-2-(2'-methyl-1,1'-biphenyl-3-yl)pyridin-3-yl)acetic acid

【0128】

実施例 20

【化57】



40

(S)-2-(tert-butyl)-2-(4-(4,4-dimethylcyclohexyl)-6-methyl-2-(3-(pyridin-2-yl)phenyl)pyridin-3-yl)acetic acid

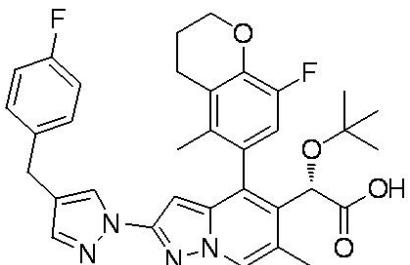
50

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

【 0129 】

実施例 2 1

【 化 58 】



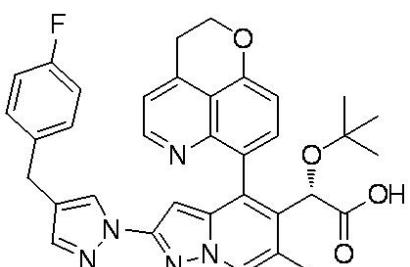
10

(2 S) - 2 - (t e r t - プトキシ) - 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

【 0130 】

実施例 2 2

【 化 59 】



20

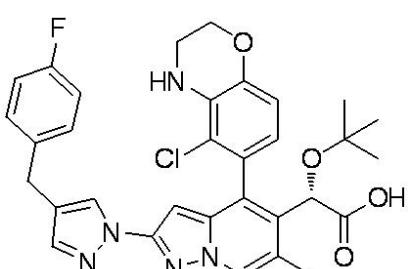
(2 S) - 2 - (t e r t - プトキシ) - 2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロピラノ [4 , 3 , 2 - d e] キノリン - 7 - イル) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) 酢酸

30

【 0131 】

実施例 2 3

【 化 60 】



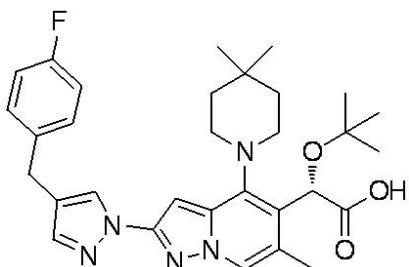
40

(2 S) - 2 - (t e r t - プトキシ) - 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

【 0132 】

実施例 2 4

【化61】

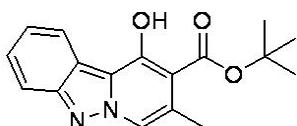


(S)-2-(tert-butyl-2-[4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-2-(4-(4-fluorobenzyl)-1H-pyrazole-1-yl)-6-methylpyrazol-5-yl]acetate 10
[1,5-a]ピリジン-5-イル)酢酸

【0133】

中間体25

【化62】

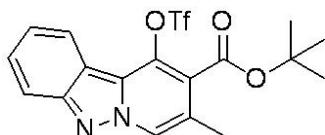


tert-butyl 10-hydroxy-8-methylimidazo[1,2-b]indazole-9-carboxylate : 搅拌中の1H-imidazo[1,2-b]indazole-3-carbon酸メチル(1.0 g、5.6 mmol)のDMF(100 mL)溶液に、KOtBu(6.69 g、59.6 mmol)をrtで滴下した。45分後、反応混合物を水浴(15℃)で冷却し、1-クロロプロパン-2-オン(4.98 mL、62.4 mmol)を3分かけて添加した。注：クロロアセトンの添加中、灰色反応混合物が暗褐色～赤ワイン色(赤銅色)～明褐色に変わった。1時間後、tert-butyl 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で搅拌し、エーテル(150 mL)で希釈し、1M HCl(70 mL)、水(3×50 mL)、塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥(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-butyl 10-hydroxy-8-methylimidazo[1,2-b]indazole-9-carboxylate(0.97 g)を得た。LCMS(M+H) = 299.15 20

【0134】

中間体26

【化63】



tert-butyl 8-methyl-10-((triethylsilyl)trifluoromethyl)imidazo[1,2-b]indazole-9-carboxylate : 搅拌中のtert-butyl 10-hydroxy-8-methylimidazo[1,2-b]indazole-9-carboxylate(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)、1M HCl(10 mL)および塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、tert-butyl 8-methyl-10-((triethylsilyl)trifluoromethyl)imidazo[1,2-b]indazole-9-carboxylate(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

10

30

40

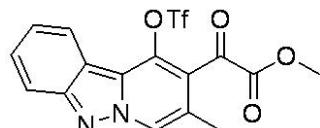
50

純物が混入していた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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 - 1 0 - (((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 t e r t - ブチル 8 - メチル - 1 0 - (((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 C H₂ C l₂ (5 mL) 溶液に、T F A (2.5 mL) を r t 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 C H₂ C l₂ (10 mL)(触媒量の D M F 含有)溶液に、2 M 塩化オキサリル / C H₂ C l₂ (1.069 mL、2.138 mmol)を r t 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。

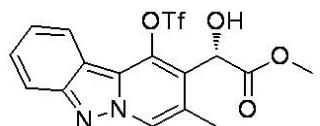
攪拌中の粗製の酸クロライド(0.420 g、1.069 mmol)および臭化 1 - (シアノメチル)テトラヒドロ - 1 H - チオフェン - 1 - イウム塩(0.334 g、1.604 mmol)の C H₂ C l₂ (5 mL) 中の暗色溶液に、D I E A (0.560 mL、3.21 mmol)を一度に r t で添加した。2 時間後、反応混合物を E t O A c (50 mL) で希釈し、1 M H C l (5 mL)、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥し(M g S O₄)、濾過し、濃縮して、1 - (1 - シアノ - 2 - (8 - メチル - 1 0 - (((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 - 1 H - 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 - 1 0 - (((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 - 1 H - チオフェン - 1 - イウムの M e O H (10 mL) 溶液に、オキソン(1.314 g、2.138 mmol)の水(10 mL)溶液を r t 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、乾燥し(M g S O₄)、濾過し、濃縮し、各々 500 mL の 15%、20%、25% および 30% E t O A c / H e x 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 - 1 0 - (((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

【0136】

中間体28

【化65】



40

(S) - メチル 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - メチル - 1 0 - (((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 - 1 0 - (((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

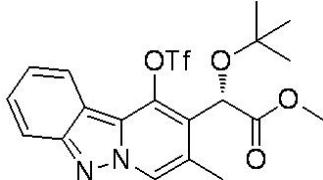
50

キサザボロール / トルエン(0.079mL、0.079mmol)のトルエン(10mL)溶液に、50w t % カテコールボラン(0.106mL、0.495mmol)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(10mL)および飽和Na₂CO₃(5mL)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(5mL)および塩水(5mL)で洗浄し、乾燥(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

【化66】

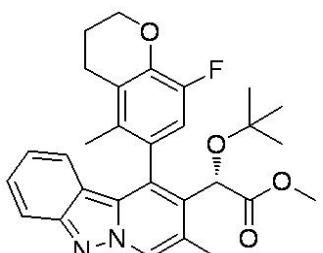


(S)-メチル2-(tert-butyl 2-((8-methyl-10-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)pyridin-1(2H)-yl)methyl)-2-(8-methyl-10-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)indazol-9-イル)アセテート：攪拌中の粗製の(S)-メチル2-ヒドロキシ-2-(8-メチル-10-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリド[1,2-b]インダゾール-9-イル)アセテートのCH₂C₁₂(5mL)および酢酸tert-ブチル(2.68mL、19.82mmol)溶液に、70%過塩素酸(0.102mL、1.189mmol)をrtで添加し、隔膜で密閉した。3時間後、反応混合物をEt₂O(50mL)で希釈し、飽和Na₂CO₃(3×10mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、分取HPLCで精製して、(S)-メチル2-(tert-butyl 2-((8-methyl-10-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)pyridin-1(2H)-yl)methyl)-2-(8-methyl-10-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)indazol-9-イル)アセテート(0.0162g、0.034mmol、2工程で8.62%収率)を明褐色固体として得た。LCMS (M+H) = 475.3

【0138】

中間体30

【化67】



(2S)-メチル2-(tert-butyl 2-((8-fluoro-5-methylcyclohex-1(2H)-yl)methyl)-2-(10-(8-fluoro-5-methylcyclohex-1(2H)-yl)methyl)-2-(8-methyl-10-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)indazol-9-イル)アセテート：(S)-メチル2-(tert-butyl 2-((8-fluoro-5-methylcyclohex-1(2H)-yl)methyl)-2-(8-methyl-10-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)indazol-9-イル)アセテート(0.016g、0.034mmol), (8-fluoro-5-methylcyclohex-1(2H)-yl)boronic acid(0.014g、0.067mmol)および2M Na₂CO₃(0.034mL、0.067mmol)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)(3.90mg、3.37μmol)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(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、粗製の(2S)-メチル2-(tert-butyl 2-((8-fluoro-5-methylcyclohex-1(2H)-yl)methyl)-2-(10-(8-fluoro-5-methylcyclohex-1(2H)-yl)methyl)-2-(8-methyl-10-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)indazol-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

10

20

30

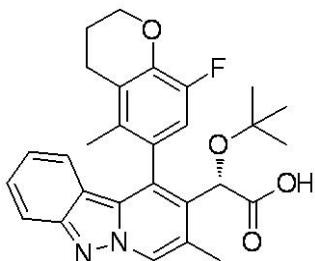
40

50

【0139】

実施例 25

【化68】



10

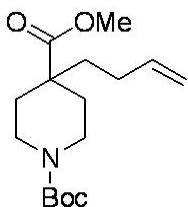
(2S)-2-(tert-butyl)-2-(10-(8-fluoro-5-methylcromane-6-yl)-8-methylpyridin-2-yl)-3-hydroxypropanoic acid : 上記粗製の(2S)-メチル2-(tert-butyl)-2-(10-(8-fluoro-5-methylcromane-6-yl)-8-methylpyridin-2-yl)インダゾール-9-イル)酢酸に、MeOH(1mL)および1M NaOH(0.337mL, 0.337mmol)を添加し、16時間加熱還流した。LCMSは、この時点で未反応エステルおよび所望の生成物の存在を示した。したがってさらに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-methylcromane-6-yl)-8-methylpyridin-2-yl)インダゾール-9-イル)酢酸(0.0035g, 7.27μmol, 2工程で21.56%收率)を灰白色固体として得て、アトロブ異性体の5:1混合物であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.63(s, 1H), 7.80(d, J=8.5Hz, 1H), 7.43-7.49(m, 1H), 6.91-6.97(m, 2H), 6.46(d, J=8.3Hz, 1H), 5.31(s, 1H), 4.34-4.41(m, 2H), 2.79(t, J=6.5Hz, 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

【0140】

中間体31

【化69】



30

1-tert-butyl-4-(2-allyl-4-methylpiperidin-1-yl)-4-methoxybutane : 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-(2-allyl-4-methoxybutyl)piperidine(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-(2-allyl-4-methoxybutyl)piperidine(22g, 74.0mmol, 72.0%收率)を明黄色油状物として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 5.76(ddt, J=17.0, 10.3, 6.5Hz, 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=13.1Hz, 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

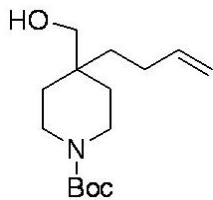
40

50

【0141】

中間体32

【化70】

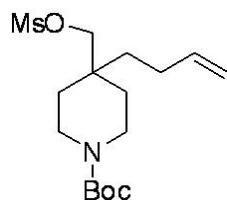


tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート : 1 - tert - ブチル 4 - メチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート (21.2 g, 71.3 mmol) の THF (300 mL) 溶液に、0 度で、2 M L A H / THF (35.6 mL, 71.3 mmol) を添加し、得られた混合物を 0 度で 1 時間攪拌し、室温で 2 時間攪拌した。混合物を 0 度に再冷却し、水 (2.7 mL)、1 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) 10

【0142】

中間体33

【化71】

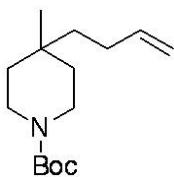


tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (((メチルスルホニル)オキシ)メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート : Ms - Cl (5.59 mL, 71.7 mmol) を、0 度で、攪拌中の tert - ブチル 4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (16.1 g, 59.8 mmol)、TEA (16.66 mL, 12.0 mmol) および DMAP (0.365 g, 2.99 mmol) の CH₂Cl₂ (300 mL) 溶液に滴下し、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 (1.8 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) 20

【0143】

中間体34

【化72】



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(1.7 g、4.8 . 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(9.8 mL、9.8 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(Na_2SO_4)、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, CDCl_3) δ 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 ($M+\text{H}^-$) = 254.2。8 g の出発物質も回収した。

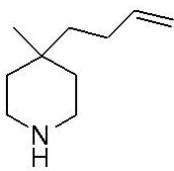
10

20

【0144】

中間体35

【化73】



4-(ブト-3-エン-1-イル)-4-メチルピペリジン・HC1：*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 HC1 / 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・HC1(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-d_6) δ 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 ($M+\text{H}^-$) = 154.1

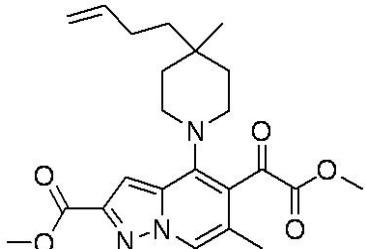
30

40

【0145】

中間体36

【化74】



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

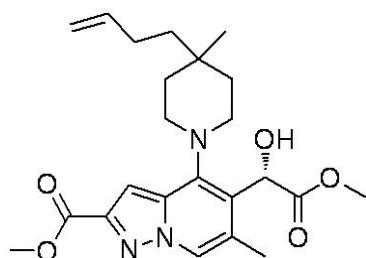
- カルボキシレート(1.5 g、2.83 mmol)およびDIEA(1.482 mL、8.48 mmol)のNMP(5 mL)溶液に、4-(ブト-3-エン-1-イル)-4-メチルピペリジン、HC1(0.805 g、4.24 mmol)をrtで添加した。2時間後、LCMSは反応が完了しており、主生成物がフェノールであり、少量の生成物が所望の生成物であることを示した。反応混合物をエーテル(10.0 mL)で希釈し、水(4×2.5 mL)、塩水(2.5 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、バイオタージ(0~30% EtOAc/Hex)で精製して、メチル4-(4-(ブト-3-エン-1-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(2.5 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(2×1.0 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

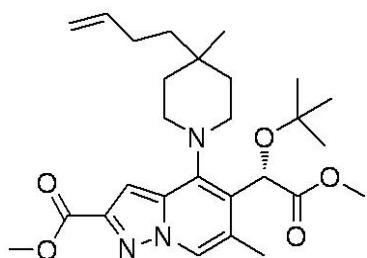
【0147】

40

50

中間体 3 8

【化 7 6】

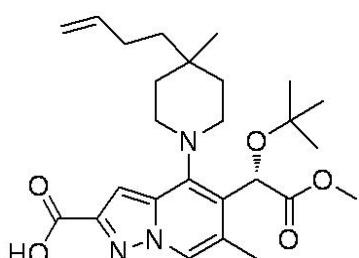


(S) - メチル 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - (tert - ブトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート：攪拌中の(S) - メチル 4 - (4 - (ブト - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート(6.5 mg、0.151 mmol)のフルオロベンゼン(2 mL)溶液に、トリフルオロオルスルホニアミド(2.256 mg、0.015 mmol)のCH₂C₁₂(0.2 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(3.31 mg、1.513 mmol)のフルオロベンゼン(0.5 mL)溶液を添加し、混合物を40℃で4時間加熱した。この時点でLCMSは約60%の変換を示し、したがってさらに5当量のtert - ブチル 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミデートを添加し、混合物を16時間加熱した。室温に冷却し、水を添加し、混合物をエーテル(2.5 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% EtOAc/ヘキサン)で精製して、(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 - (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(4.5 mg、0.093 mmol、61.2%収率)を粘性油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.29 (s, 0.7H), 7.24 (s, 0.3H), 6.43 (s, 0.7H), 6.40 (s, 0.3H), 6.01 - 5.83 (m, 1H), 5.17 - 4.93 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 3H), 1.57 - 1.38 (m, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.16 (s, 2H), 1.04 (s, 1H). LCMS (M+H) = 486.4

【0148】

中間体 3 9

【化 7 7】



(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 - (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(4.5 mg、0.093 mmol)のMeOH(1 mL)およびTHF(1 mL)溶液に、1N NaOH(0.102 mL、0.102 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。水を添加し、混合物をエーテル(1.0 mL)で抽出した。エーテル層を廃棄し、水層を1N HClで酸性化し、酢酸エチル(2.5 mL)で抽出し、塩水(1.0 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂

10

20

30

40

50

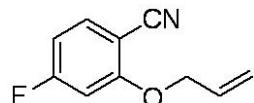
SO_4)、濾過し、濃縮して、(S)-4-(4-(ブト-3-エン-1-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(1-(tert-ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(40mg、0.085mmol、92%収率)を固いペースト状物として得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.31 (s, 1H), 7.36 (s, 0.7H), 7.32 (s, 0.3H), 6.42 (s, 0.7H), 6.39 (s, 0.3H), 6.03 - 5.85 (m, 1H), 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 ($M+\text{H}$) = 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：攪拌中の NaH (60%、7.6g、19.0mmol)のトルエン(300mL)懸濁液に、室温で、アリルアルコール(12.95mL、19.0mmol)を添加した。30分後、2,4-ジフルオロベンゾニトリル(27.82g、19.0mmol)を一度に添加し、得られた混合物を16時間攪拌した。混合物をエーテル(300mL)で希釈し、水で洗浄し(100mL)、塩水(100mL)、乾燥し(Na_2SO_4)、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(22g、67%)を無色油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 ($M+\text{H}$) = 178.14

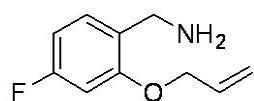
20

【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1M LiAlH₄のTHF(79mL、79mmol)溶液に、2-(アリルオキシ)-4-フルオロベンゾニトリル(14g、79mmol)のTHF(80mL)溶液を1時間かけて滴下した。添加フラスコをTHF(15mL)で濯ぎ、反応混合物に添加した。反応物を3時間攪拌し、その間、0まで温めた。反応混合物を冰浴で冷却し、水(3mL)、15%NaOH水溶液(3mL)および水(8mL)で注意深く反応停止させた。反応混合物をさらに1時間、室温で攪拌し、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(Na_2SO_4)、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(2g、14%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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(30mL)に溶解し、2M HCl/Et₂O(5.52mL、11mmol)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(2.1g、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)

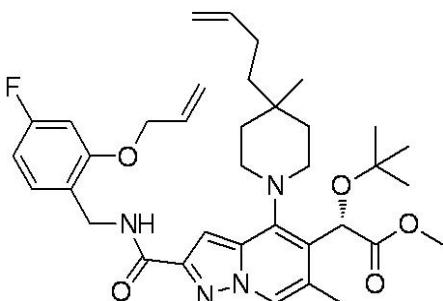
40

50

【0151】

中間体42

【化80】



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(4.0 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DMAP(1.036 mg、8.48 μmol)を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。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(3.4 mg、0.054 mmol、63.1%収率)を粘性油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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

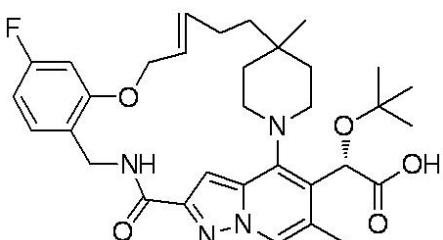
30

40

【0152】

実施例26

【化81】



(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[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 : (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

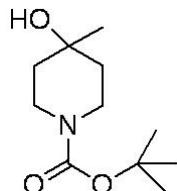
t - プトキシ)アセテート(3.0 mg、0.047 mmol)のDCE(3.0 mL)溶液に、70°Cで、第二世代ホベイダ・グラブス触媒(2.97 mg、4.73 μmol)を添加した。2時間、70

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1N NaOH(0.236 mL、0.236 mmol)のMeOH(1 mL)溶液で、70°Cで3時間処理した。混合物を冷却し、分取HPLCで精製して、(2S)-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[2.3.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{13,18}]トリアコンタ-2,4,7,9(30),13,15,17,21-オクタエン-3-イル)酢酸を得た(1.5 mg、0.025 mmol、53.5%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 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】

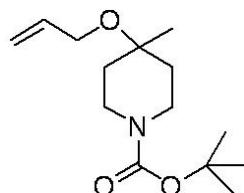


tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート：N₂雰囲気下、臭化メチルマグネシウムの3Nエーテル溶液(1.67 mL、5.02 mmol)を、冷却した(-25°C)tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(4 g、20.08 mmol)のエーテル(20 mL)溶液に滴下した。反応混合物をrtに温め、2時間攪拌した。0°Cに冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液の添加により反応停止させた。さらに20 mLのエーテルを添加し、混合物を分液漏斗で分液した。有機層を取っておき、水層をさらに20 mLのエーテルで抽出した。合わせたエーテル抽出物をMgSO₄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) δ 3.84-3.65 (m, 2H), 3.34-3.18 (m, 2H), 2.59-2.39 (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(4.30 g、20.0 mmol)のDMF(50 mL)中の混合物に、0°Cで、NaH(60 wt%)(1.60 g、39.9 mmol)を添加した。混合物をrtで2時間攪拌した。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時間攪

10

20

30

40

50

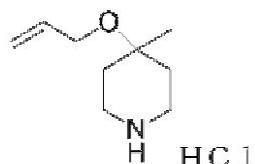
拌した。0に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させた。反応混合物をエーテルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、無色油状物を得て、これを0~25%EtOAc/ヘキサンで溶出するバイオタージで精製して、3.1g(61%)のtert-ブチル4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 6.02 - 5.90 (m, 1H), 5.32 (dd, J=17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=10.4, 1.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 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45

10

【化84】



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4N HCl 1/ジオキサン(15 mL、60.0 mmol)の混合物を、rtで3時間攪拌した。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, CD₃OD) 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Na₂CO₃水溶液と攪拌することにより得る。

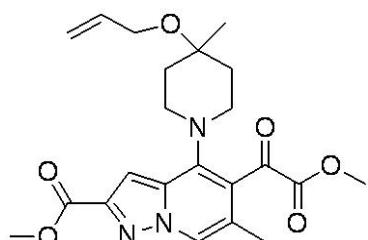
20

【0156】

中間体46

30

【化85】



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：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、4.71 mmol)およびDIEA(1.646 mL、9.43 mmol)のCH₂C₁₂(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CH₂C₁₂(10 mL)溶液を添加し、得られた混合物を室温で攪拌した。1時間後、LCMSは反応の完了を示した。反応混合物をCH₂C₁₂(100 mL)で希釈し、水(4×25 mL)、塩水(25 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、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, CDCl₃) 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

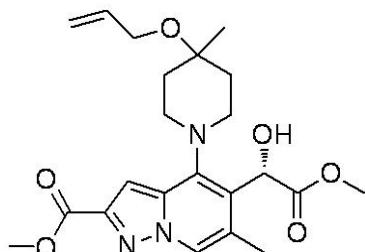
50

, 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

【0157】

中間体47

【化86】



10

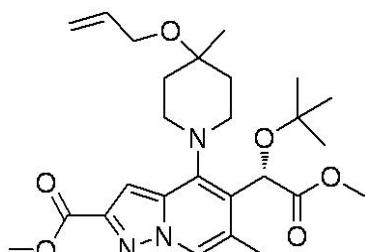
(S) - メチル 4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート : 搅拌中のメチル 4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - オキソアセチル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキシレート(1.4 g、3.26 mmol)の無水トルエン(50 mL)中の黄色溶液に、1M (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 mol)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 Na_2CO_3 (100 mL)で希釈した。混合物を30分激しく搅拌し、有機層を飽和 Na_2CO_3 (2 × 100 mL)で洗浄し、乾燥(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(5~100% 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(700 mg、1.622 mmol、49.8% 収率)を灰白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 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

【0158】

中間体48

【化87】



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 : 搅拌中の(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(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CH₂Cl₂(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(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, CDCl₃) δ 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

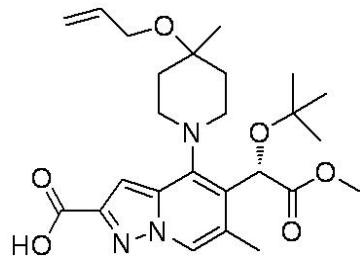
10

【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 mmol)のMeOH(10 mL)溶液に、1N NaOH(1.624 mL、1.624 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。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1N 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)-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, CDCl₃) δ 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), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LCMS (M+H) = 475.5

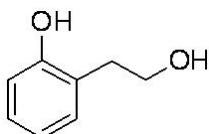
30

【0160】

中間体50

40

【化89】

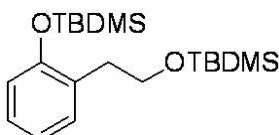


2-(2-ヒドロキシエチル)フェノール：冷却した(0)2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸(10g、65.7mmol)のTHF(150mL)溶液に、Et₃N(10.08mL、72.3mmol)、続いてクロロギ酸エチル(6.31mL、65.7mmol)を滴下した。混合物を0で1時間攪拌し、固体を濾過し、濾液を冷却した(0)50%THF水溶液中のNaBH₄(3.73g、9.9mmol)溶液に添加した。混合物を0で1時間攪拌し、室温で2時間。
溶媒を減圧下除去し、残渣を水(200mL)およびエーテル(500mL)で消化させた。エーテル層を分離し、2M Na₂CO₃、水、1M クエン酸および水で洗浄し、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(7g、50.7mmol、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) δ 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)

【0161】

中間体51

【化90】

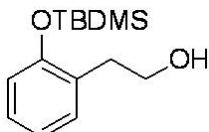


tert-ブチル(2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)フェノキシジメチルシラン：2-(2-ヒドロキシエチル)フェノール(6g、43.4mmol)のDMF(150mL)溶液に、0で、イミダゾール(8.87g、13.0mmol)、続いてTBDMS-CI(19.64g、13.0mmol)を添加し、得られた混合物を室温で72時間攪拌した。水(50mL)を添加し、混合物をエーテル(2×200mL)で抽出した。エーテル層を塩水(50mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をバイオタージ(0~10% EtOAc/ヘキサン；300gカラム)で精製して、tert-ブチル(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(10.4g、28.4mmol、65.3%収率)を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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)

【0162】

中間体52

【化91】



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

10

20

30

40

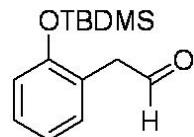
50

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)

【0163】

中間体53

【化92】



10

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 - ((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 度で、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 度で 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 - ((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

【0164】

中間体54

【化93】



30

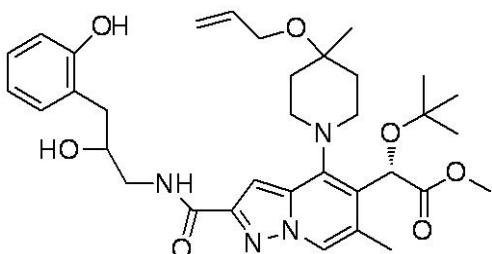
1 - アミノ - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)プロパン - 2 - オール : TMS-CN (2.002 mL, 14.94 mmol) を、乾燥丸底フラスコ中、2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)アセトアルデヒド (3.4 g, 13.58 mmol) および ZnI₂ (0.217 g, 0.679 mmol) の混合物に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗製のシアノヒドリンエーテルをエーテル (5 mL) に溶解し、2 M LAH 2 M / THF (7.47 mL, 14.94 mmol) のエーテル (20 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 - ((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)

40

【0165】

中間体55

【化94】

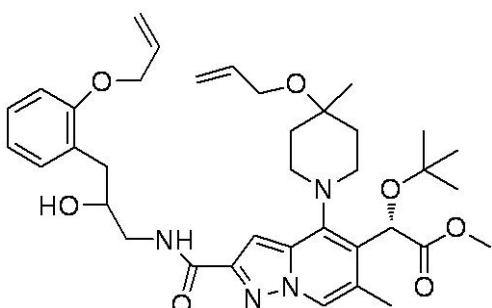


(2S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-((2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピル)カルバモイル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:(S)-4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-(1-(tert-ブトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(330mg、0.697mmol)のCH₂Cl₂(7mL)溶液に、塩化オキサリル(0.383mL、0.767mmol)を添加した。1滴のDMFを添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。粗製の酸クロライドを、予め攪拌した1-アミノ-3-((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(332mg、1.045mmol)およびDIEA(0.609mL、3.48mmol)のCH₂Cl₂(7.00mL)溶液に0°で添加し、得られた溶液を室温で4時間攪拌した。水を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を1M TBAF(0.697mL、0.697mmol)のTHF(7.00mL)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(220mg、0.353mmol、50.7%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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95】



(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)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(

10

20

30

40

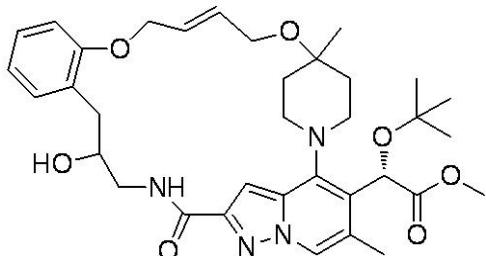
50

200 mg、0.321 mmol)のDMF(4 mL)溶液に、K₂CO₃(44.4 mg、0.321 mmol)を添加し、混合物を70°Cで10分加熱した。混合物を室温に冷却し、3-ブロモプロピ-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時間攪拌した。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(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、(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-((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(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, CDCl₃) δ 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

【0167】

中間体57

【化96】



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(180 mg、0.272 mmol)のDCE(150 mL)溶液に、70°C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°C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, CDCl₃) δ 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

【0168】

10

20

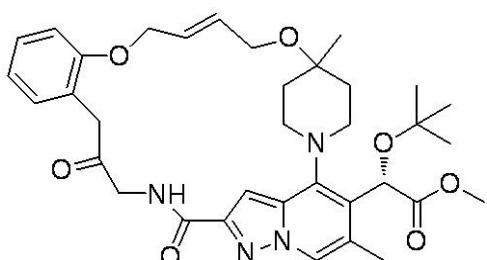
30

40

50

中間体 5 8

【化 9 7】

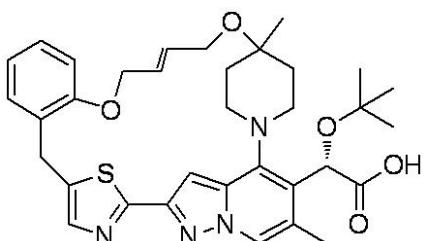


メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[4,27-ジメチル-10,13-ジオキソ-21,26-ジオキサ-1,6,11,32-テトラアザペンタシクロ[25.2.2.1^{6,9,0^{2,7,0^{15,20]}}]ドトリアコンタ-2,4,7,9(32),15(20),16,18,23-オクタエン-3-イル]アセテート：反応物1(100mg、0.158mmol)のCH₂Cl₂(4mL)溶液に、粉碎4Aシーブ(300mg)およびNMO(27.7mg、0.236mmol)を添加した。混合物を10分攪拌後、TPAP(5.54mg、0.016mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。この時点で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(2S)-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}}

【0169】

実施例 2 7

【化 9 8】



(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(23E)-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(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(23E)-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、(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(23E)-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(500MHz, DMSO-d₆) 8.39(s, 1H), 7.80~7.71(m, 1H), 7.34(d, J=7.0Hz, 1H), 7.2}}}}}

10

20

30

40

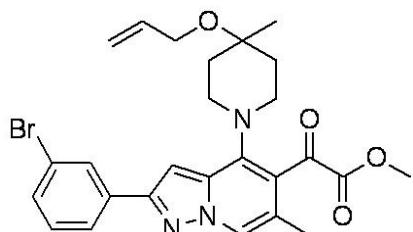
50

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

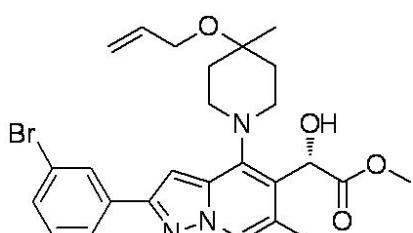
メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 - オキソアセテート : 冷却した (0) メチル 2 - (2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチル - 4 - (((ト リフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 - オキソアセテート (2.224 g, 4.27 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (1.50 ml, 8.59 mmol) の C H₂C l₂ (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 C H₂C l₂ (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。残渣をバイオタージ (80 g SiO₂、 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, CDCl₃) 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

【0171】

中間体 60

【化100】



30

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

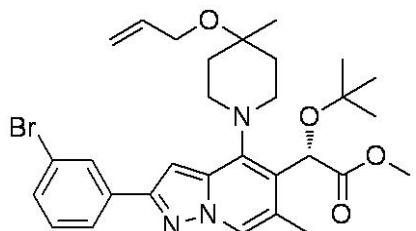
50

リル)、トルエン中 5.0 w t % 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 °C 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) δ 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

【0172】

中間体 61

【化101】



(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-(tert-ブトキシ)アセテート : 7.5 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 °C 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) δ 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 (d, 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

【0173】

実施例 28

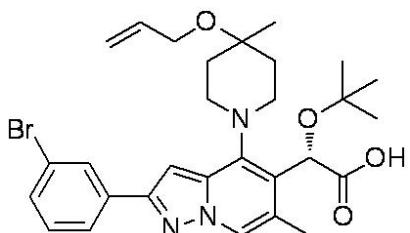
10

20

30

40

【化102】

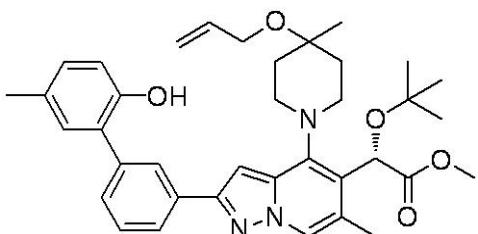


(S)-2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸：(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-ブロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.015g、0.026mmol)のMeOH(0.5mL)溶液を1.0N NaOH(0.128mL、0.128mmol)で処理し、10時間加熱した(70 加熱ブロック)。反応物を冷却し、水(5mL)および1.0N HCl(3mL)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(0.0102g、0.018mmol、63%収率)をガラス状白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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

【0174】

中間体62

【化103】



(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)-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(0.521g、0.891mmol)、(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ボロン酸(0.271g、1.783mmol)および2.0M Na₂CO₃水溶液(1.337mL、2.67mmol)のDMF(8mL)溶液を窒素で10分通気し、Pd(PPh₃)₄(0.072g、0.062mmol)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)攪拌した。この反応物に、さらなる反応からの粗製の反応混合物(0.081mg規模)を添加した。反応物を冷却し、水(20mL)で希釈し、Et₂O(2×50mL)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(40g SiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)、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(0.511g、0.835mmol、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) δ

10

20

30

40

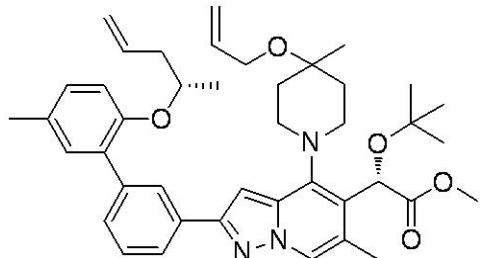
50

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

【0175】

中間体63

【化104】

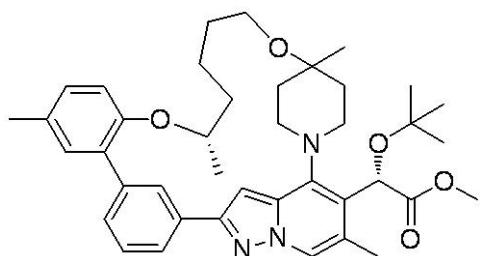


(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-6-メチル-2-(5'-メチル-2'-(S)-ペント-4-エン-2-イルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-butyl)-2-(tert-butyl)アセテート: (S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-butyl)-2-(tert-butyl)アセテート(0.120 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、全て窒素下に攪拌した。反応物を水(10 mL)で希釈し、抽出し、減圧下濃縮し、残渣をバイオタージ(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) δ 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=1.0 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

【0176】

中間体64

【化105】



10

20

30

40

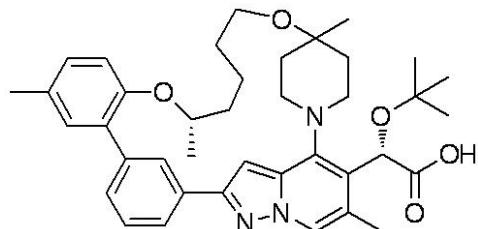
50

メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(22S)-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[26.2.2.1^{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-(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(0.135g、0.198mmol)およびヨウ化銅(I)(0.038g、0.198mmol)のDCE(100mL)溶液を温め(70油浴)、第二世代ホベイダ・グラブス触媒(8.68mg、0.014mmol)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(8.68mg、0.014mmol)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(2mL)に溶解し、10wt%Pd/C(0.018g、0.017mmol)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10wt%Pd/C(0.018g、0.017mmol)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(0.45μmシリングチップフィルター)、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】



(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(22S)-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[26.2.2.1^{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)-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[26.2.2.1^{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(0.071g、0.109mmol)のMeOH(1mL)溶液を1.0M NaOH(0.543mL、0.543mmol)で処理した。塩基の添加は不溶性ガムをもたらし、したがってTHF(1mL)を添加し、反応物を3.5時間攪拌した。反応物を冷却し、EtOAc(10mL)および1.0N HCl(5mL)および水(5mL)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(0.050g、0.078mmol、72.0%収率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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

10

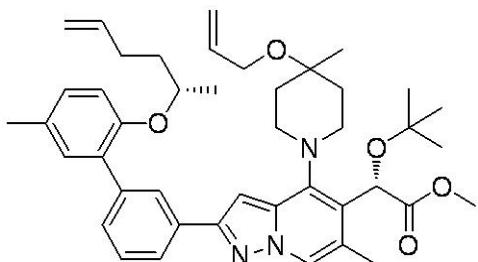
20

30

40

50

【化107】

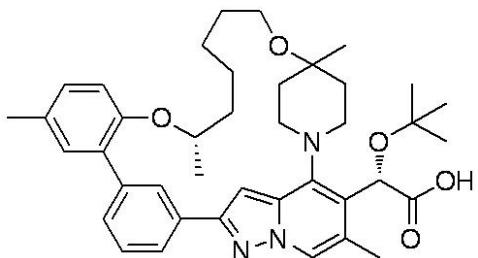


メチル(2S)-2-[2-[(2S)-ヘキシ-5-エン-2-イルオキシ]-5-メチルフェニル]フェニル)-6-メチル-4-[4-メチル-4-(プロブ-2-エン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]アセテート:(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチル-[1,1']-ビフェニル)-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.125g、0.204mmol)の乾燥T H F(2.0mL)溶液を、(R)-ヘキシ-5-エン-2-オール(0.063g、0.613mmol)、Ph₃P(0.161g、0.613mmol)およびDEAD(0.097mL、0.613mmol)で連続的に処理し、反応物を16時間攪拌した。反応物を減圧下濃縮し、残渣をEt₂O(10mL)に溶解し、水(2×10mL)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(40g SiO₂、0~50%(25CV)、50%(4CV)、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(0.069g、0.099mmol、48.7%収率)を透明薄膜状物として得た。¹H NMR(500MHz, 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=1.9Hz, 1H), 7.10(dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 6.51 - 6.39(m, 1H), 6.14 - 5.94(m, 1H), 5.73(ddt, J=17.0, 10.3, 6.7Hz, 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=11.0Hz, 1H), 3.74 - 3.68(m, 3H), 3.65 - 3.55(m, 1H), 2.90(d, J=9.3Hz, 1H), 2.72(d, J=11.0Hz, 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=6.1Hz, 2H). LC MS (M+H) = 694.5

【0179】

実施例30

【化108】



(2S)-2-[2-[(22S)-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}.1¹⁰,1⁴.0^{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(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[2-(3-{2-[(2S)-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(0.045g、0.065mmol)のジクロロエタン(35mL)溶液を加熱し(85油浴)、第二世代ホベイダ・グラブス触媒(5mg、7.98μmol)で処理し、反応物を3時間攪拌し、濃縮した

10

20

30

40

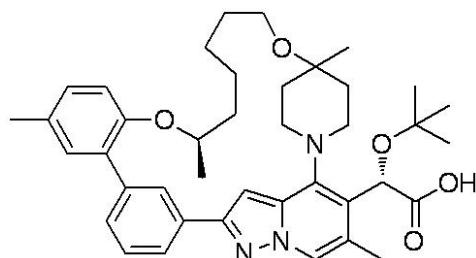
50

。残渣を MeOH (1.0 mL) に溶解し、Pd/C (6.92 mg, 6.50 μmol) 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 μm 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、CH₂C₁₂ 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) δ 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

【0180】

実施例 31

【化109】

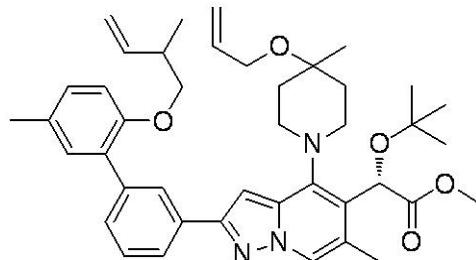


(2S)-2-(tert-butyl)-2-[(22R)-4,17,22,29-テトラメチル-21,28-ジオキサ-1,6,35-トリアザヘキサシクロ[27.2.2.1^{6,9.1^{10,1^{4.0^{2,7.0^{15,20]ペンタトリアコンタ-2,4,7,9(35),10(34),11,13,15(20),16,18-デカエン-3-イル]酢酸:先の実施例から、速く溶出した異性体(0.0053 g、7.94 μmol、12.22 % 収率)を単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.6 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}}}}}

【0181】

中間体 66

【化110】



(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-butyl)-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-butyl)-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

10

20

30

40

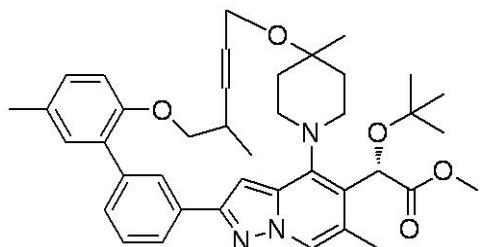
50

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時間攪拌した。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°C V)、50%(4°C V)、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) δ 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

【0182】

中間体67

【化111】



10

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[26.2.2.1^{6,9}.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),16,18,24-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時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣をバイオタージ(12 g SiO₂、0%(3°C V)、0~60%(15°C V)、60%(2°C V)、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) δ 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, 1H), 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

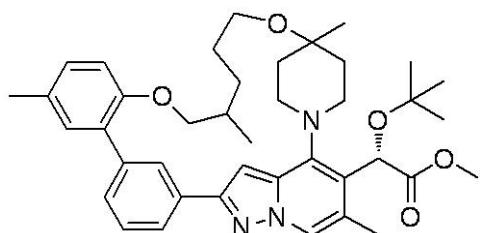
40

【0183】

中間体68

50

【化112】



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[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0²,7.0^{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-21,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0²,7.0^{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(0.114g、0.175mmol)のMeOH(2.5mL)溶液を10wt%Pd/C(0.019g、0.017mmol)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(0.45μmシリングチップフィルター)、濾液を減圧下濃縮した。残渣をバイオタージ(12g SiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)、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(0.078g、0.119mmol、68.2%収率)を粘性緑色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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

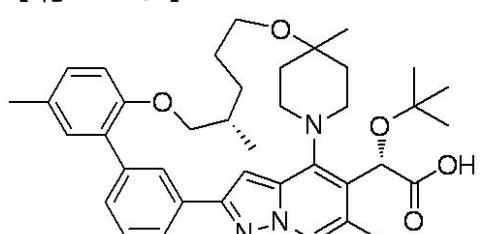
10

20

30

40

50



(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(23S)-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[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0²,7.0^{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-21,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[26.2.2.1^{6,9}.1^{10,14}.0²,7.0^{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(0.078g、0.119mmol)のMeOH(1.0mL)溶液を1.0M NaOH水溶液(0.596mL、0.596mmol)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

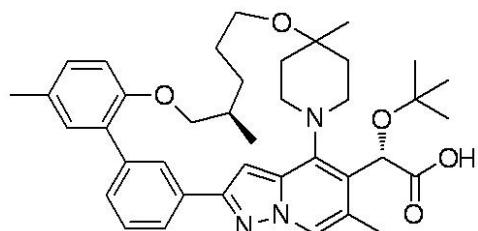
アステレオ異性体を分割し、最後に酢酸アンモニウム条件を使用して各生成物を精製した。分割した生成物フラクションを遠心蒸発で乾燥して、所望の分割した生成物を得た。速く溶出するジアステレオ異性体(0.0132g、0.021mmol、17.3%収率)を副産物として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J=13.9 Hz, 2H), 8.04 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.2, 2.1 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

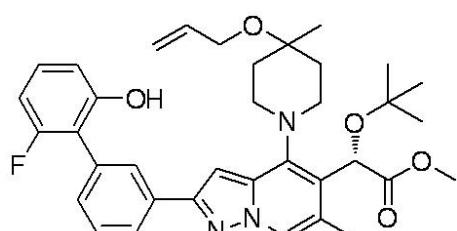
(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(23R)-4,17,23,28-テトラメチル-21,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰,1⁴.0²,7.0¹⁵,2⁰]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-デカエン-3-イル]酢酸：先の実施例からこの遅く溶出するジアステレオ異性体(0.0128g、0.020mmol、16.8%収率)を副産物として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J=6.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J=7.8 Hz, 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-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(0.102g、0.174mmol)、(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.054g、0.349mmol)および2.0M Na₂CO₃水溶液(0.262ml、0.523mmol)のDMF(1.745ml)溶液を窒素で10分通気し、Pd(PPh₃)₄(0.014g、0.012mmol)で処理し、5分通気した。反応物を2時間加

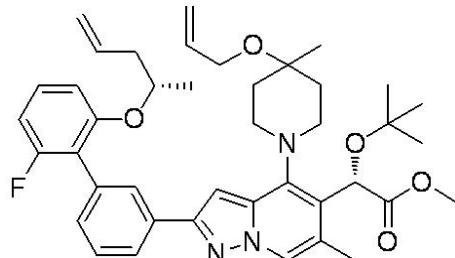
50

熱しながら(85油浴)攪拌した。反応物を1.0N HCl(5mL)および水(5mL)で希釈し、Et₂O(2×10mL)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(12g SiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)、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(0.082g、0.133mmol、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】

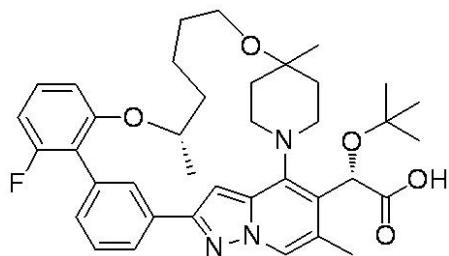


メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[2-(3-{2-フルオロ-6-[(2S)-ペント-4-エン-2-イルオキシ]フェニル}-6-メチル-4-[4-メチル-4-(プロピ-2-エン-1-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]アセテート:(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(2'-フルオロ-6'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.070g、0.114mmol)のTHF(1.2mL)溶液を、(R)-ペント-4-エン-2-オール(0.049g、0.568mmol)、Ph₃P(0.149g、0.568mmol)、DEAD(0.090mL、0.568mmol)で連続的に処理した。反応物をN₂雰囲気下、3時間攪拌し、反応物をEt₂O(10mL)で希釈し、水(10mL)で洗浄し、濃縮し、残渣をバイオタージ(24g SiO₂、0~40%(20CV)、40%(2CV)、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(0.035g、0.051mmol、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-[(22S)-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(0.055g、0.080mmol)のDCE(40mL)溶液を加熱し(85油浴)、第二世代ホベイダ・グラブス触媒(3.53mg、5.63μmol)で処理した。反応物を2時間攪拌し、濃縮した。MeOH(1.0mL)中の粗製の混合物を10wt%Pd/C(8.51mg、8.00μ

10

20

30

40

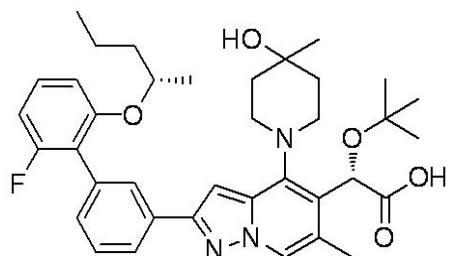
50

mol)で処理し、フラスコを3回排気し、H₂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シリングチップフィルター)、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シリングチップフィルター)、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-d₆) δ 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

【0189】

実施例35

【化118】

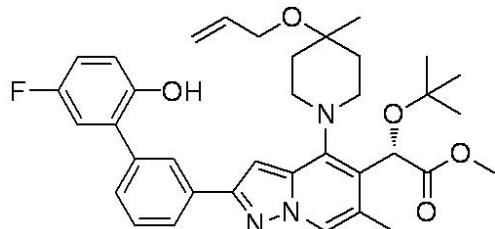


(2S)-2-[2-[(3-{2-[(2S)-2-[(tert-butyl)oxy]ethyl]phenyl)imino]pyridin-5-yl]-4-(4-hydroxybutyl)phenyl]acetic acid:この物質を、先の実施例から副産物として単離した(0.0263 g、0.041 mmol、51.5%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (br. s., 1H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 7.00 (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

【0190】

中間体71

【化119】



(S)-2-[(4-((4-((2S)-2-[(tert-butyl)oxy]ethyl)phenyl)imino)pyridin-5-yl)-4-(4-methylbutyl)phenyl]acetic acid:((S)-2-メチル2-[(4-((4-((2S)-2-[(tert-butyl)oxy]ethyl)phenyl)imino)pyridin-5-yl)-4-(4-methylbutyl)phenyl]acetic acid)アセテート:((S)-メチル2-[(4-((4-((2S)-2-[(tert-butyl)oxy]ethyl)phenyl)imino)pyridin-5-yl)-4-(4-methylbutyl)phenyl]acetic acid)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 Na₂CO₃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(PPh₃)₄を用いて脱炭化水素化した。

10

20

30

40

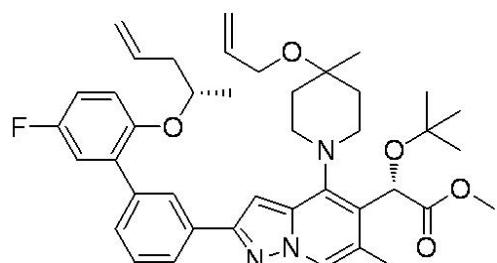
50

P_3)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(15mL)で希釈し、Et₂O(2×15mL)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(12 g SiO₂、0% (3CV)、0~60% (15CV)、60% (2CV)、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, CDCl₃) δ 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

【0191】

中間体72

【化120】



(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' - ピフェニル] - 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' - ピフェニル] - 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)、Ph₃P(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(10mL)で希釈し、Et₂O(10mL)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(24 g SiO₂、0~60% (20CV)、60% (2CV)、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, CDCl₃) δ 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

【0192】

実施例36

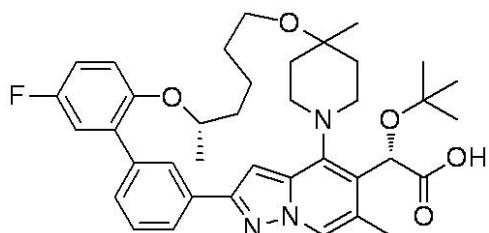
10

20

30

40

【化121】

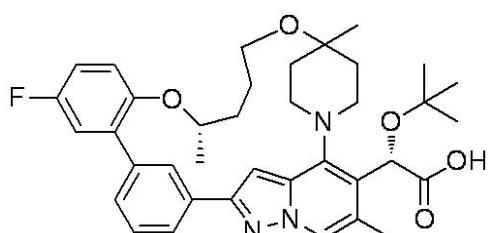


(2S)-2-[[(22S)-17-fluoro-4,22,28-trimethyl-21,27-dioxaspiro[2.2.2.1⁶,9.1¹⁰,14.0²,7.0¹⁵,20]tritriaconta-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18-decaen-3-yl]acetic acid : (S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(5'-フルオロ-2'-(S)-ペント-4-エン-2-イルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.076g、0.111mmol)のDCE(5.5mL)溶液を加熱し(85油浴)、温まつたら第二世代ホベイダ・グラブス触媒(4.87mg、7.78μmol)で処理した。混合物を2時間攪拌し、反応物を減圧下濃縮した。MeOH(2mL)中の残渣を10wt%Pd/C(0.012g、0.011mmol)で処理し、2回排気し、H₂(バルーン)で充填した。反応物を3時間攪拌し、反応固体を濾過し(0.45μmシリングizophilター)、濾液をロータリーエバポレーターで蒸発して、粘性油状物を得た。MeOH(1.5mL)中の粗製の残渣を1.0N NaOH(0.555mL、0.555mmol)で処理し、混合物を2時間加熱した(85油浴)。THF(1.5mL)を添加し、反応2時間攪拌し、冷却し、CH₂Cl₂(5mL)で希釈し、1.0N HCl(5mL)で洗浄した。有機層を乾燥(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(0.0166g、0.026mmol、23.2%収率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 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=7.6Hz, 1H), 7.17(d, J=4.6Hz, 2H), 7.04 - 6.88(m, 1H), 6.30 - 6.05(m, 1H), 4.68 - 4.53(m, 1H), 3.79(t, J=12.2Hz, 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=5.8Hz, 2H). LCMS (M+H)⁺ = 644.35

【0193】

実施例37

【化122】



(2S)-2-[[(22S)-17-fluoro-4,22,27-trimethyl-21,26-dioxaspiro[2.2.2.1⁶,9.1¹⁰,14.0²,7.0¹⁵,20]tritriaconta-2,4,7,9(33),10(32),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、メチレンが短い生成物を得た(0.0017g、2.214μmol、2.0%収率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 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=9.2Hz, 1H), 7.15(d, J=5.2Hz, 2H),

10

20

30

40

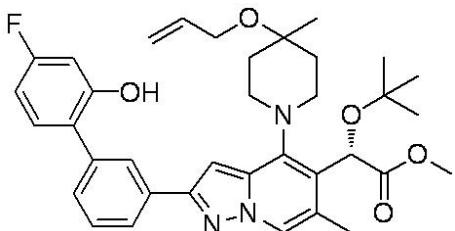
50

6.93 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.01 (br. s., 2H), 2.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (d, J=17.7 Hz, 3H), 1.72 - 1.50 (m, 4H), 1.24 - 1.11 (m, 15H). LCMS (M+H) = 630.30

【0194】

中間体73

【化123】



10

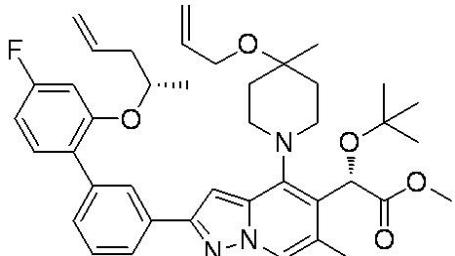
(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(4'-フルオロ-2'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート：((S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-プロモフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.203 g、0.347 mmol)、(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(0.109 g、0.685 mmol)および2.0 M Na₂CO₃水溶液(0.55 mL、1.100 mmol)のDMF(2 mL)溶液を窒素で10分通気し、Pd(PPh₃P)₄(0.028 g、0.024 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、Et₂O(2 × 15 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(12 g SiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)、EtOAcのヘキサン溶液)で精製した。生成物フラクションを貯留し、減圧下濃縮して、所望の生成物を得た(0.150 g、0.244 mmol、70.1%収率)を灰白色ガラス状固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.56 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 2H), 6.48 - 6.36 (m, 1H), 6.08 (ddt, J=17.1, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.75 - 5.67 (m, 1H), 5.51 - 5.30 (m, 1H), 5.14 (dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.90 (d, J=7.4 Hz, 1H), 2.71 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.35 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 2H), 1.31 (s, 2H), 1.26 (s, 9H). LCMS (M+H) = 617.7

20

【0195】

中間体74

【化124】



30

(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]

40

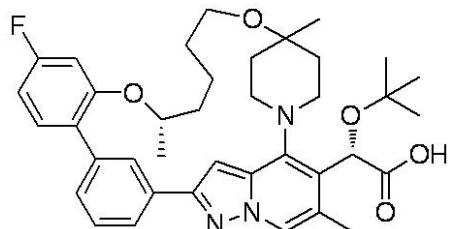
50

] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - プトキシ)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時間攪拌した。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) δ 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

【0196】

実施例 38

【化125】



(2S) - 2 - (tert - プトキシ) - 2 - [(22S) - 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[2.6.2.2.1⁶, 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 - (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' - ピフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert - プトキシ)アセテート(0.075 g、0.110 mmol)の乾燥 DCE(7.0 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時間攪拌した。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時間攪拌し、濾過し(0.45 μmシリングチップフィルター)、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時間攪拌し、濾過した(0.45 μmシリングチップフィルター)。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時間攪拌した。反応温度を上げ(75)、2時間攪拌した。反応物を冷却し、CH₂Cl₂(1.5 mL)で希釈し、0.5 M HCl(1.5 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) δ 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),

10

20

30

40

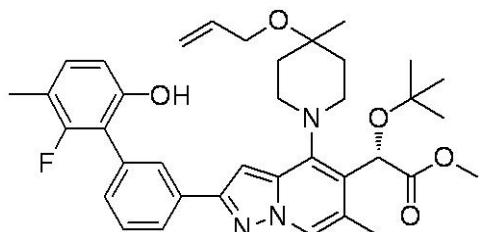
50

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75

【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 ' - ピフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 - (t e r t - 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 - (t e r t - ブトキシ) アセテート (0 . 1 0 5 g 、 0 . 1 8 0 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 . 0 5 2 g 、 0 . 3 0 6 mmol) および 2 . 0 M Na₂CO₃ 水溶液 (0 . 2 6 9 mL 、 0 . 5 3 9 mmol) の DMF (1 . 7 9 6 mL) 溶液を窒素で 10 分通気し、 Pd(PPh₃)₄ (0 . 0 1 5 g 、 0 . 0 1 3 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 (1 5 mL) で希釈し、 Et₂O (2 × 1 5 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 (1 2 g SiO₂ 、 0 % (3 CV) 、 0 ~ 6 0 % (1 5 CV) 、 6 0 % (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 . 0 7 1 g 、 0 . 1 1 3 mmol 、 6 2 . 8 % 収率) を透明薄膜状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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

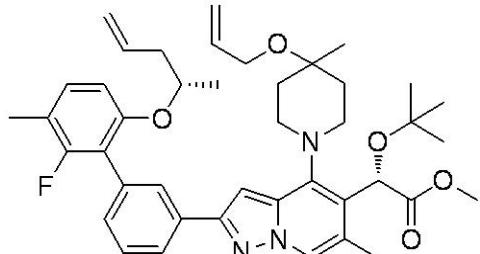
30

30

【0198】

中間体76

【化127】



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

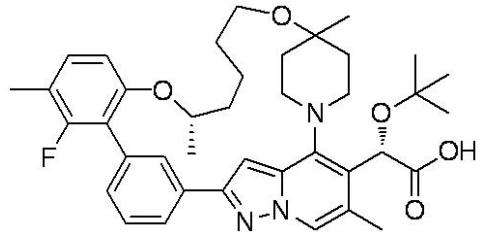
50

) - 2 - (tert-ブトキシ)アセテート : (S)-メチル 2 - (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(0.071g、0.113mmol)、(R)-ペント - 4 - エン - 2 - オール(0.029g、0.338mmol)およびPh₃P(0.089g、0.338mmol)の乾燥THF(1.127mL)溶液をDEAD(0.054mL、0.338mmol)で処理し、混合物を16時間攪拌した。混合物を水(10mL)で希釈し、Et₂O(10mL)で抽出し、乾燥し(MgSO₄)、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(0.050g、0.072mmol、63.8%収率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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

【0199】

実施例39

【化128】



(2S)-2-(tert-butylsilyl)acetoxy-2-[(2S)-1,6-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-6-((S)-pent-4-enyl)-3-((S)-1,1'-biphenyl)-3-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridine-5-yl]propanoate : (S)-メチル 2 - (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(0.0502g、0.072mmol)の乾燥DCE(36.0mL)溶液を加熱し(80油浴)、第二世代ホベイダ・グラブス触媒(3.16mg、5.04μmol)で処理した。反応物を4時間攪拌し、冷却し、濃縮した。MeOH(2.0mL)中の残渣を10wt%Pd/C(8mg、7.52μmol)で処理し、3回排気し、水素ガスで充填した。反応物を3時間攪拌し、濾過した(0.45μmシリングリップフィルター)、濃縮した。THF(2mL)中の残渣を1.0N NaOH(0.360mL、0.360mmol)で処理し、加熱しながら(70油浴)2時間攪拌し、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(0.0052g、0.008mmol、1.1%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 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

10

20

30

40

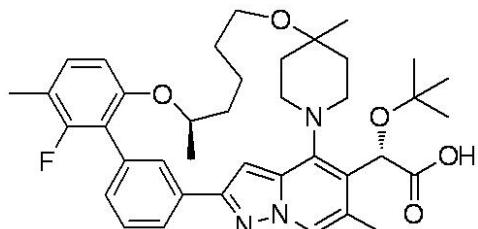
50

されない。LCMS ($M+H$) = 658.6

【0200】

実施例 40

【化129】



10

(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(2R)-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}.1¹⁰,14.0^{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：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(0.0037g、5.63 μmol、7.8%収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 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, 5H), 1.49 (br. s., 1H), 1.19 (s, 9H), 1.17 (br. s., 3H), 1.09 (d, J=5.8 Hz, 3H)。

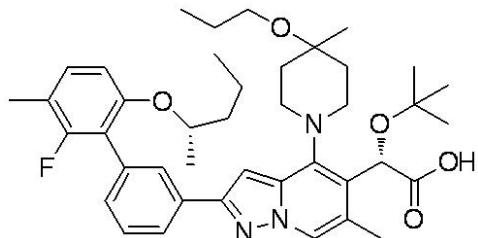
注：ピペリジンプロトンシグナルは部分的に幅広となり、その完全な総数に統合されない。

LCMS ($M+H$) = 658.6

【0201】

実施例 41

【化130】



30

(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[2-(3-{2-フルオロ-3-メチル-6-[(2S)-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-プロポキシペリジン-1-イル)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、非大環状生成物を得た(0.0101g、0.147 mmol、20.4%収率)。

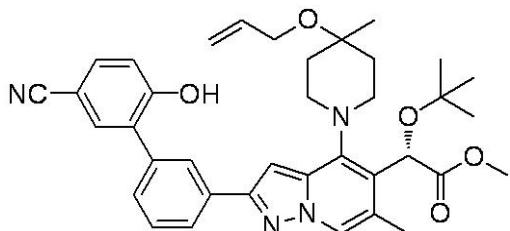
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.78 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.60 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 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

【0202】

中間体 77

40

【化 1 3 1】

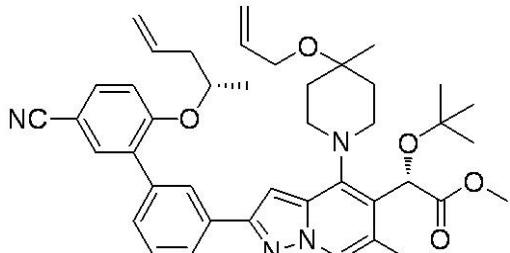


(S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (5' - シアノ - 2' - ヒドロキシ - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert-ブトキシ)アセテート：((S) - メチル 2 - (4 - (4 - (アリルオキシ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 6 - メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 5 - イル) - 2 - (tert-ブトキシ)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 Na₂CO₃水溶液(0.55 mL、1.100 mmol)のDMF(2 mL)溶液を窒素で10分通気し、Pd(PPh₃)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時間攪拌した。反応物を水(15 mL)で希釈し、Et₂O(2 × 15 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(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(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, CDCl₃) δ 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】



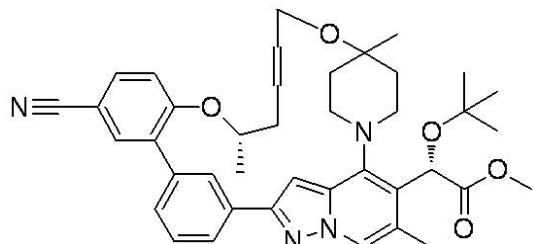
(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(5'-シアノ-2'-(*S*-ペント-4-エン-2-イルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(5'-シアノ-2'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.0954g、0.153mmol)の乾燥THF(1.532ml)溶液を、(R)-ペント-4-エン-2-オール(0.040g、0.460mmol)、Ph₃P(0.121g、0.460mmol)およびDEAD(0.073ml、0.460mmol)で連続的に処理し、

反応物を2時間攪拌した。反応物を水(10mL)で希釈し、Et₂O(10mL)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(40g SiO₂、0~40%(15CV)、60%(2CV)、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(0.101g、0.146mmol、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】

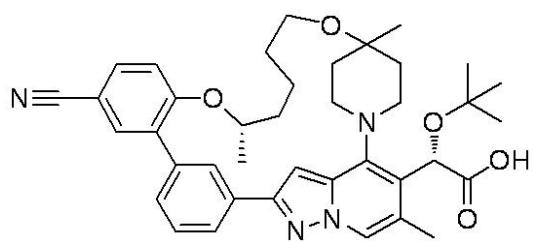


メチル(2S)-2-(tert-ブトキシ)-2-[(22S)-17-シアノ-4,22,28-トリメチル-21,27-ジオキサ-1,6,34-トリアザヘキサシクロ[26.2.2.1^{6,9}.1¹⁰,¹⁴.0²,⁷.0¹⁵,²⁰]テトラトリアコンタ-2,4,7,9(34),10(33),11,13,15(20),16,18,24-ウンデカエン-3-イル]アセテート:(S)-メチル2-(4-(4-(アリルオキシ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-(5'-シアノ-2')-((S)-ペント-4-エン-2-イルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(0.104g、0.151mmol)のDCE(100mL)溶液を温め(85油浴)、第二世代ホベイダ・グラブス触媒(9.4mg、0.015mmol)で処理した。反応物を2時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣をバイオタージ(12g SiO₂、0%(3CV)、0~60%(15CV)、60%(2CV)、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(0.082g、0.124mmol、82%収率)。LCMS (M+H) = 663.35

【0205】

実施例42

【化134】



(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[26.2.2.1^{6,9}.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),16,18,24-ウンデカエン-3-イル]アセテート:(S)-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[26.2.2.1^{6,9}.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),16,18,24-ウンデカエン-3-イル]アセテート(0.082g、0.124mmol)のMeOH(3mL)溶液を10wt%Pd/C(0.013g、0.012mmol)で処理し、3回排気し、H₂ガス(バルーン)で充填した。反応2時間攪拌し、濾過し(0.45μmシリングチップフィルター)、濾液を減圧下濃縮した。残渣をMeOH(0.75mL)およびTHF(0.75mL)に再溶解し、5.0N NaOH(0.083mL、0.414mmol)で処理し、混合物を90

10

20

30

40

50

分加熱し(75油浴)、冷却し、CH₂Cl₂(15mL)で希釈した。懸濁液を1.0N HCl(5mL)、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(0.0135g、0.021mmol、17%収率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.39(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.07(d, J=7.6Hz, 1H), 7.81(s, 2H), 7.55(t, J=7.6Hz, 1H), 7.44(d, J=7.6Hz, 1H), 7.37(d, J=9.2Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.21(br. s., 1H), 4.83(br. s., 1H), 3.76(t, J=11.9Hz, 1H), 2.98(d, J=8.2Hz, 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=10.1Hz, 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 ----- 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
A		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		25-06-2014
			US	2013203748 A1		08-08-2013
			WO	2013025584 A1		21-02-2013
WO 2012065963	A2	24-05-2012	AU	2011331301 A1		23-05-2013
			CA	2817165 A1		24-05-2012
			CN	103391924 A		13-11-2013
			EP	2640705 A2		25-09-2013
			JP	2013542243 A		21-11-2013
			KR	20140003438 A		09-01-2014
			US	2013245049 A1		19-09-2013
			WO	2012065963 A2		24-05-2012

フロントページの続き

(51) Int.CI.	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 ピー・ナラシムフル・ナイドウ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 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ーリングフォード、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ーリングフォード、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