

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7576342号
(P7576342)

(45)発行日 令和6年10月31日(2024.10.31)

(24)登録日 令和6年10月23日(2024.10.23)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D	487/22 (2006.01)	C 0 7 D	487/22	C S P
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
C 0 7 D	498/22 (2006.01)	C 0 7 D	498/22	
A 6 1 K	31/5386(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
請求項の数 28 (全55頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2022-520501(P2022-520501)	(73)特許権者	522130966	
(86)(22)出願日	令和2年9月1日(2020.9.1)		上海紐思克生物科技有限公司	
(65)公表番号	特表2022-551093(P2022-551093 A)		中華人民共和国上海市浦东新区芙蓉花路 5 0 0 弄 2 号楼 1 - 2 層	
(43)公表日	令和4年12月7日(2022.12.7)	(74)代理人	100166729	
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/112802		弁理士 武田 幸子	
(87)国際公開番号	WO2021/063145	(72)発明者	肖 瓊	
(87)国際公開日	令和3年4月8日(2021.4.8)		中華人民共和国上海市浦东新区芙蓉花路 5 0 0 弄 2 号楼 1 - 2	
審査請求日	令和4年3月31日(2022.3.31)	(72)発明者	顧 正華	
(31)優先権主張番号	201910939482.X		中華人民共和国上海市浦东新区芙蓉花路 5 0 0 弄 2 号楼 1 - 2	
(32)優先日	令和1年9月30日(2019.9.30)	(72)発明者	胡 有洪	
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		中華人民共和国上海市浦东新区芙蓉花路 5 0 0 弄 2 号楼 1 - 2	
(31)優先権主張番号	201910959237.5			
(32)優先日	令和1年10月10日(2019.10.10)			
最終頁に続く		最終頁に続く		

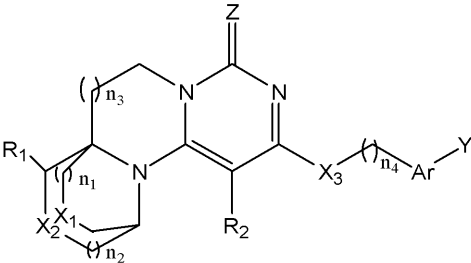
(54)【発明の名称】 四環系ピリミジノン類化合物、その製造方法、その組成物及び使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式（I）で示される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化1】



(I)

式中、

n₁、n₂、n₃、n₄はそれぞれ独立して、0、1又は2であり、

R₁、R₂はそれぞれ独立して、－H、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、アルキル基、重水素化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基

、及びアルコキシ基から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 はそれぞれ独立して、アルキレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及び $-NR'$ から選択され、

R' は、 $-H$ 、アルキル基、重水素化アルキル基、及びシクロアルキル基から選択され、

Ar は、アリレン基又はヘテロアリレン基であり、前記アリレン基又はヘテロアリレン基における水素原子は、1個又は複数個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、重水素化アルキル基、重水素化アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ基、アミノ基、モノアルキル基もしくはジアルキル基で置換されたアミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルデヒド基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基から選択され、

10

Y は、 $-H$ 、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、シクロアルキル基、アルコキシ基、重水素化アルキル基、重水素化アルコキシ基、 $-OAr'$ 、 $-SAr'$ 、 $-NH-Ar'$ 、 $-NMe-Ar'$ 、 $-NR''$ 、又は $-R'''-Ar'$ であり、

Ar' は、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アリール基又はヘテロアリール基における水素原子は、1個又は複数個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルコキシ基、重水素化アルキル基、重水素化アルコキシ基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルデヒド基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基から選択され、

20

R'' は、アルキル基であり、

R''' は、アルキレン基であり、

Z は、 O 又は S であり、

前記の「ハロゲン」、「ハロアルキル基」、「ハロアルコキシ基」に含まれるハロゲン原子はそれぞれ独立して、 F 、 Cl 、 Br 、及び I から選択され、

前記の「アルキル基」、「重水素化アルキル基」、「重水素化アルコキシ基」、「ヒドロキシアルキル基」、「ハロアルキル基」、「ハロアルコキシ基」、「アルコキシ基」、「モノアルキル基もしくはジアルキル基で置換されたアミノ基」に含まれるアルキル基はそれぞれ独立して、 C_1-C_{10} 直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり、

前記「アルキレン基」はそれぞれ独立して C_1-C_{10} 直鎖又は分岐鎖のアルキレン基であり、

30

前記「シクロアルキル基」は、 C_3-C_{10} 単環式又は二環式のシクロアルキル基であり、

前記「ヘテロシクリル基」は、 N 、 O 、 S から選択されるヘテロ原子を環上に1個、2個又は3個有する3～10員の非芳香族複素環であり、

前記「アリール基」は、6～10員のアリール基であり、

前記「ヘテロアリール基」は、 N 、 O 及び S から選択されるヘテロ原子を環上に1～3個有する5～10員の芳香族複素環であり、

前記「ヘテロアリレン基」は、 N 、 O 及び S から選択されるヘテロ原子を環上に1～3個有する5～10員のイリデン複素芳香環である。

40

【請求項2】

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 はそれぞれ独立して、0、1又は2であり、

R_1 、 R_2 はそれぞれ独立して、 $-H$ 、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、アルキル基、重水素化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、及びアルコキシ基から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 はそれぞれ独立して、アルキレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及び $-NR'$ から選択され、

R' は、 $-H$ 、アルキル基、重水素化アルキル基、及びシクロアルキル基から選択され、

Ar は、アリレン基又はヘテロアリレン基であり、前記アリレン基又はヘテロアリレン基における水素原子は、1個又は複数個の置換基で置換されてもよく、前記置換

50

基はそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアルキル基、シアノ基、アミノ基、モノアルキル基もしくはジアルキル基で置換されたアミノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルデヒド基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基から選択され、

Y は、 $-H$ 、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、シクロアルキル基、アルコキシ基、 $-OAr'$ 、 $-SAr'$ 、 $-NH-Ar'$ 、 $-NMe-Ar'$ 、 $-NR''$ 、又は $-R'''-Ar'$ であり、

Ar' は、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アリール基又はヘテロアリール基における水素原子は、1 個又は複数個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルコキシ基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルデヒド基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基から選択され、

R'' は、アルキル基であり、

R''' は、アルキレン基であり、

Z は、O 又は S である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記の「アルキル基」、「重水素化アルキル基」、「重水素化アルコキシ基」、「ヒドロキシアルキル基」、「ハロアルキル基」、「ハロアルコキシ基」、「アルコキシ基」、「モノアルキル基もしくはジアルキル基で置換されたアミノ基」に含まれるアルキル基はそれぞれ独立して、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、 s -ブチル基、 n -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、ネオペンチル基、 n -ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、 n -ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、2, 3-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、3-エチルペンチル基、及び 2, 2, 3-トリメチルブチル基から選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) で示される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記「アルキレン基」はそれぞれ独立して、メチレン基、エチレン基、 n -プロピレン基、イソプロピレン基、 n -ブチレン基、イソブチレン基、 t -ブチレン基、 s -ブチレン基、 n -ペンチレン基、1-メチルブチレン基、2-メチルブチレン基、3-メチルブチレン基、イソペンチレン基、1-エチルプロピレン基、ネオペンチレン基、 n -ヘキシレン基、1-メチルペンチレン基、2-メチルペンチレン基、3-メチルペンチレン基、イソヘキシレン基、1, 1-ジメチルブチレン基、2, 2-ジメチルブチレン基、3, 3-ジメチルブチレン基、1, 2-ジメチルブチレン基、1, 3-ジメチルブチレン基、2, 3-ジメチルブチレン基、2-エチルブチレン基、 n -ヘプチレン基、2-メチルヘキシレン基、3-メチルヘキシレン基、2, 2-ジメチルペンチレン基、3, 3-ジメチルペンチレン基、2, 3-ジメチルペンチレン基、2, 4-ジメチルペンチレン基、3-エチルペンチレン基、及び 2, 2, 3-トリメチルブチレン基から選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) で示される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記「シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、又はシクロヘプチル基である、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に

10

20

30

40

50

記載の式 (I) で示される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記「アリール基」は、フェニル基、1-ナフチル基、又は2-ナフチル基である、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) で示される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記「アリレン基」は、フェニレン基、又はナフチレン基である、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) で示される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記「ヘテロアリール基」は、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリダジン-3-イル基、ピリダジン-4-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、ピリミジン-5-イル基、ピラジン-2-イル基、ピラジン-3-イル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリジニル基、プリニル基、キノリジジニル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キナゾリル基、キノキサリニル基、チエノ [2, 3-b] フリル基、フロ [3, 2-b] -ピラニル基、ピリド [2, 3-d] オキサジニル基、ピラゾロ [4, 3-d] オキサゾリル基、イミダゾ [4, 5-d] チアゾリル基、ピラジノ [2, 3-d] ピリダジニル基、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル基、イミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキシゲニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピロロ [2, 3-b] ピリジル基、ピロロ [3, 2-c] ピリジル基、ピロロ [3, 2-b] ピリジル基、イミダゾ [4, 5-b] ピリジル基、イミダゾ [4, 5-c] ピリジル基、ピラゾロ [4, 3-d] ピリジル基、ピラゾロ [4, 3-c] ピリジル基、ピラゾロ [3, 4-c] ピリジル基、ピラゾロ [3, 4-d] ピリジル基、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジル基、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル基、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル基、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル基、イミダゾ [1, 2-c] ピリミジル基、ピリド [3, 2-d] ピリミジル基、ピリド [4, 3-d] ピリミジル基、ピリド [3, 4-d] ピリミジル基、ピリド [2, 3-d] ピリミジル基、ピリド [2, 3-b] ピラジニル基、ピリド [3, 4-b] ピラジニル基、ピリミド [5, 4-d] ピリミジル基、ピラゾロ [2, 3-b] ピラジニル基、ピリミド [4, 5-d] ピリミジル基から選択されてもよく、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、及びピリミジン-5-イル基から選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) で示される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記「ヘテロアリーレン基」は、ピリジリデン環、ピロリジリデン環、ピリミジリデン環、ピラジリデン環、ピリダジリデン環、チエニリデン環、及びフリリデン環から選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) 化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R₁、R₂はそれぞれ独立して、-H、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル基、シアノ基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、s-ブチル基、n-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、n-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、2, 3-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、3-エチルペンチル基、2, 2, 3

ートリメチルブチル基、 $-CD_3$ 、 $-C_2D_5$ 、 $-C_3D_7$ 、シクロプロピル基、シクロブチル基、及びシクロペンチル基から選択される、ことを特徴とする請求項1又は2に記載の式(I)化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

X_1 、 X_2 、 X_3 はそれぞれ独立して、 $-CH_2-$ 、エチレン基、 n -プロピレン基、イソプロピレン基、 n -ブチレン基、イソブチレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及び $-NR'$ から選択され、

R' は、 $-H$ 、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、 s -ブチル基、 n -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、イソペンチル、1-エチルプロピル基、ネオペンチル基、 n -ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、 n -ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、2, 3-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、3-エチルペンチル基、2, 2, 3-トリメチルブチル基、 $-CD_3$ 、 $-C_2D_5$ 、 $-C_3D_7$ 、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、及びシクロヘキシル基から選択される、ことを特徴とする請求項1又は2に記載の式(I)化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

Ar は、フェニレン基又はピリジル基であり、前記フェニレン基又はピリジル基における水素原子は、1、2又は3個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-Me$ 、 $-C_2H_5$ 、シクロプロピル基、 $-CD_3$ 、 $-OMe$ 、及び $-OCF_3$ から選択される、ことを特徴とする請求項1又は2に記載の式(I)化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

Y は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、シクロプロピル基、 n -環ブチル基、 n -環ペンチル基、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OC_3H_7$ 、又は $-OAr'$ であり、

Ar' は、フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基及びキノリル基から選択され、前記フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基又はキノリル基の環における水素原子はそれぞれ独立して、1、2又は3個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、 s -ブチル基、 n -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、イソペンチル、1-エチルプロピル基、ネオペンチル基、 n -ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、 n -ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、2, 3-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、3-エチルペンチル基、2, 2, 3-トリメチルブチル、 $-CD_3$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OC_3H_7$ 、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、及びシクロヘキシル基から選択される、ことを特徴とする請求項1又は2に記載の式(I)化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

Ar' は、フェニル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、及びピリミジン-5-イル基から選択され、前記 Ar' は、1個又は2個の置換基で置換され、前記置換基は、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、及び $-OCF_3$ から選択される、

ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) 化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

n_1 は 0 であり、 n_2 は 0 又は 1 であり、 n_3 は 0 であり、 n_4 は 1 である、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) 化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R_1 及び R_2 は $-H$ である、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) 化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

X_1 は $-CH_2-$ であり、 X_2 は $-CH_2-$ 又は $-O-$ であり、 X_3 は $-O-$ である、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) 化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

前記式 (I) 化合物は、下記の化合物から選択される、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

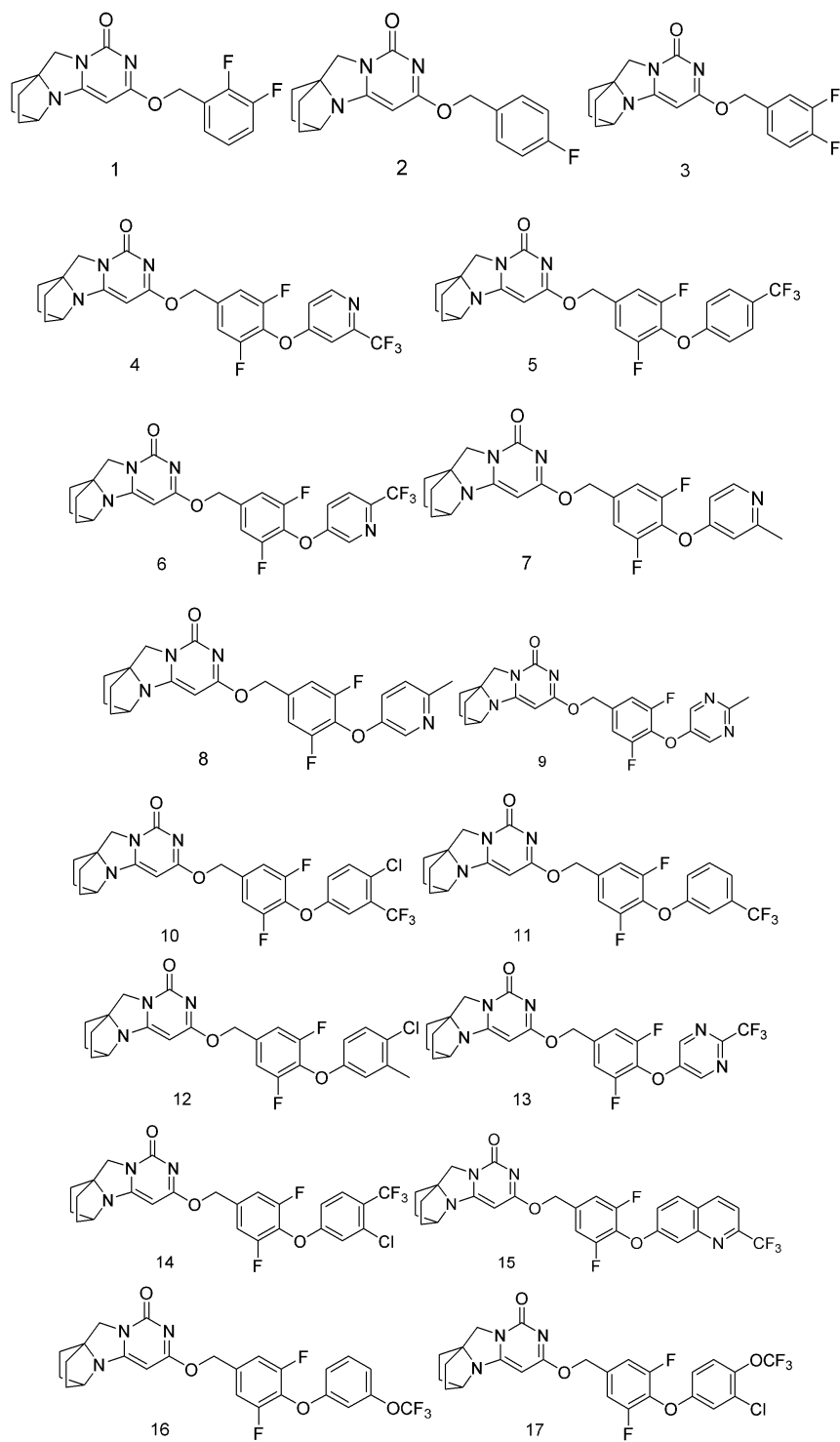
20

30

40

50

【化 2】



10

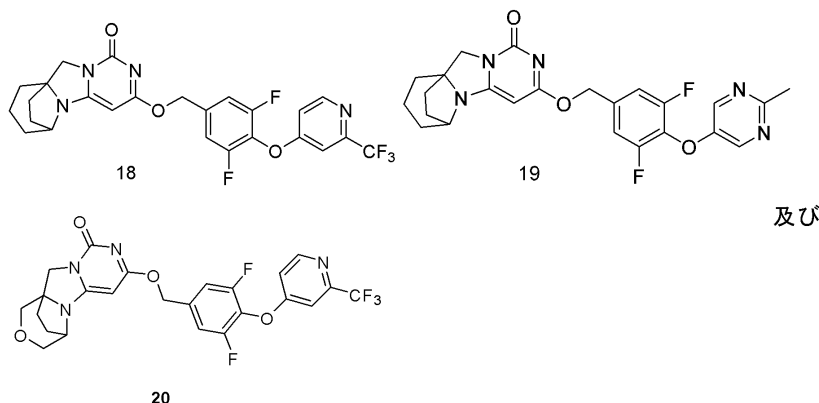
20

30

40

50

【化 3】



10

【請求項 19】

前記薬学的に許容される塩は、式（I）化合物のアルカリ金属の塩、アルカリ土類金属の塩、又はアンモニウム塩であり、前記アルカリ金属は、ナトリウム、カリウム、リチウム、又はセシウムであり、前記アルカリ土類金属は、マグネシウム、カルシウム、又はストロンチウムである、ことを特徴とする請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の式（I）化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

前記薬学的に許容される塩は、式（I）化合物と有機塩基とで形成された塩であり、前記有機塩基は、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、メチルピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-アルキルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5,1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7、又は1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンである、ことを特徴とする請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の式（I）化合物の薬学的に許容される塩。

20

【請求項 21】

前記薬学的に許容される塩は、式（I）化合物と酸とで形成された塩であり、前記酸は、無機酸、又は有機酸であり、前記無機酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、又は炭酸であり、前記有機酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、琥珀酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、枸橼酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルタミン酸、又はパモ酸であることを特徴とする請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の式（I）化合物の薬学的に許容される塩。

30

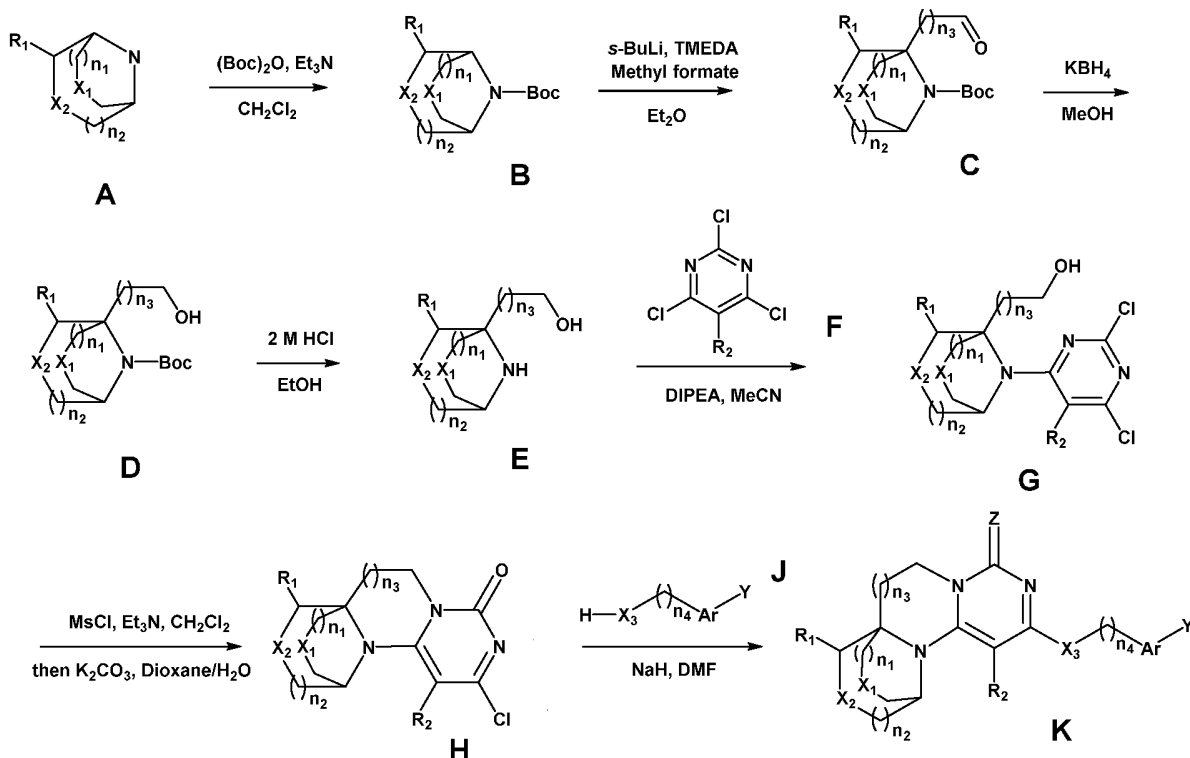
【請求項 22】

下記の合成経路を含む製造方法であって、

40

50

【化 4】



各式において、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 R_1 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 Z 、 Ar 及び Y の定義は請求項1～21のいずれか1項に記載されたとおりであり、 Z がOであり、

- (a) 化合物Aのアミノ基を保護し、化合物Bを得る工程、
 - (b) 化合物Bをホルミル化し、化合物Cを得る工程、
 - (c) 化合物Cのホルミル基を還元し、化合物Dを得る工程、
 - (d) 化合物DのBoc基を脱保護し、化合物Eを得る工程、
 - (e) 化合物Eを化合物Fに置換反応させ、化合物Gを得る工程、
 - (f) 化合物Gの水酸基をエステル化し、次いで分子内環化により化合物Hを得る工程、
 - (g) 化合物Hに化合物Jを置換反応させ、化合物Kを得る工程、
- を含むことを特徴とする請求項1～21のいずれか1項に記載の式(I)化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法。

【請求項23】

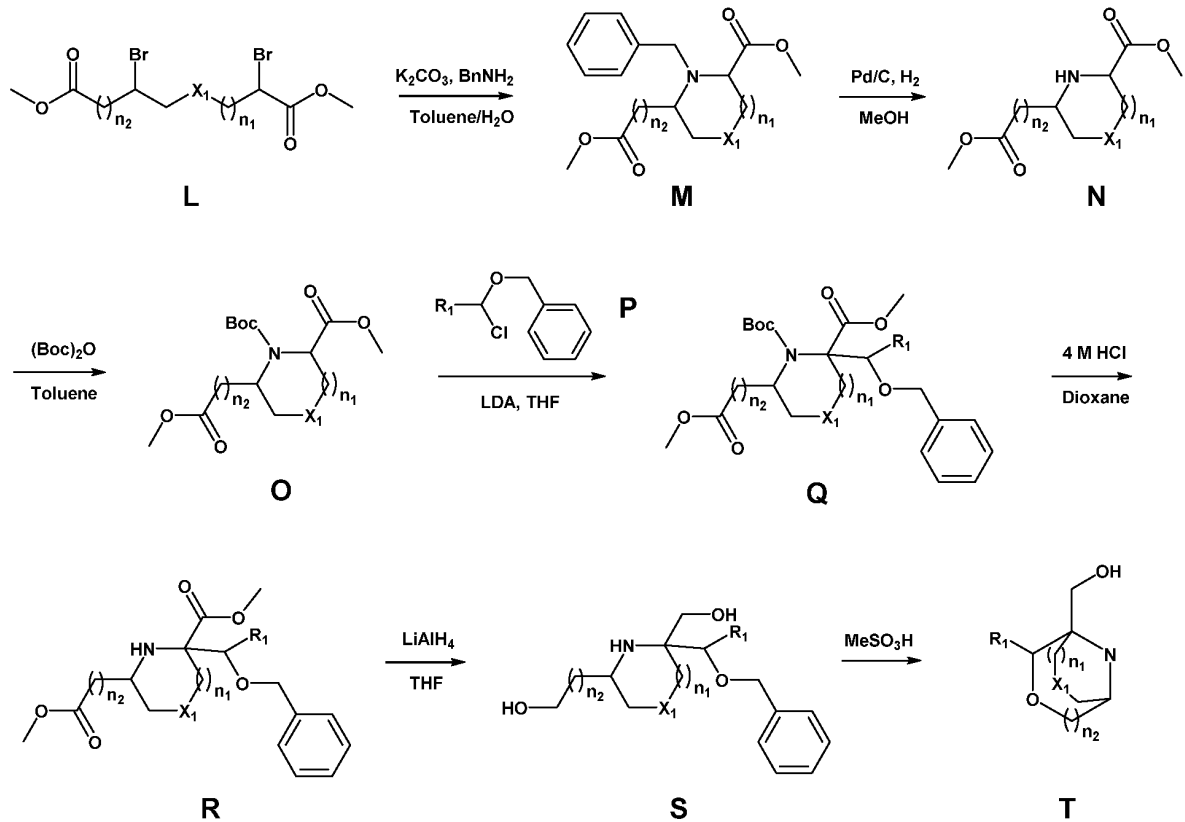
下記の合成経路を含む製造方法であって、

各式において、 n_1 、 n_2 、 n_4 、 R_1 、 R_2 、 X_1 、 X_3 、 Z 、 Ar 及び Y の定義は請求項1～21のいずれか1項に記載されたとおりであり、 X_2 が-O-でありかつ n_3 が0であり、 Z がOであり、

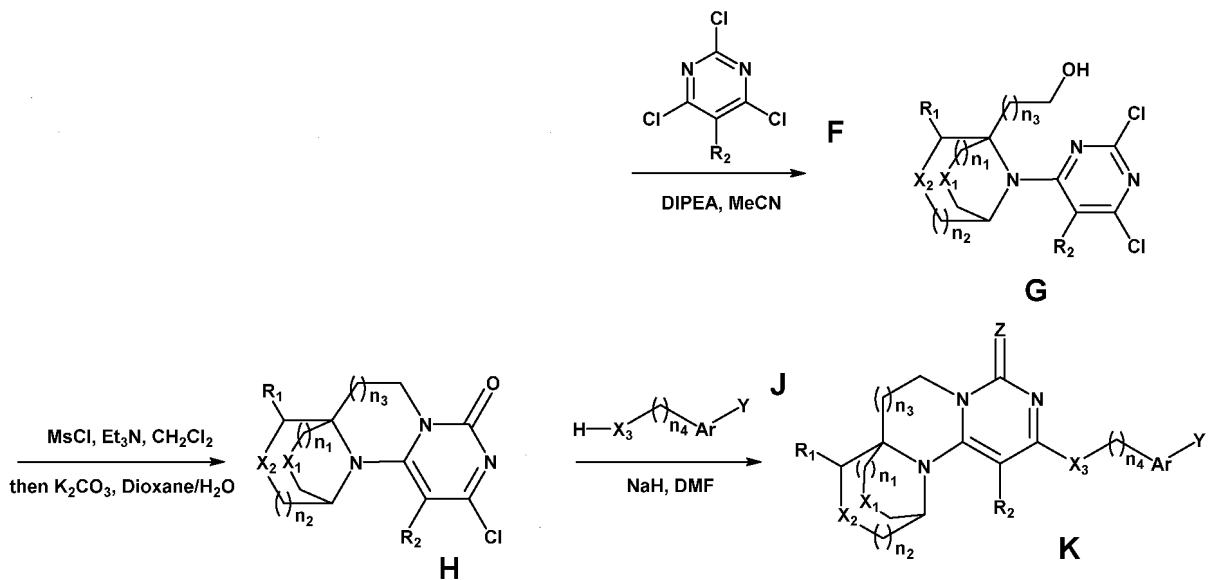
- (h) 化合物Lの分子内環化により、化合物Mを得る工程、
 - (i) 化合物Mのベンジル基を脱保護し、化合物Nを得る工程、
 - (j) 化合物Nのアミノ基を保護し、化合物Oを得る工程、
 - (k) 化合物Oを化合物Pに置換反応させ、化合物Qを得る工程、
 - (l) 化合物QのBoc基を脱保護し、化合物Rを得る工程、
 - (m) 化合物Rのエステル基を還元し、化合物Sを得る工程、
 - (n) 化合物Sの分子内環化により、 X_2 が-O-でありかつ n_3 が0である化合物Tを得る工程、
 - (e) 化合物Tを化合物Fに置換反応させ、化合物Gを得る工程、
 - (f) 化合物Gの水酸基をエステル化し、次いで分子内環化により化合物Hを得る工程、
 - (g) 化合物Hに化合物Jを置換反応させ、化合物Kを得る工程、
- を含むことを特徴とする請求項1～21のいずれか1項に記載の式(I)化合物又はその

薬学的に許容される塩の製造方法。

【化 5】



【化 6】



【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 化合物又はその薬学的に許容される塩の 1 種又は複数種と、存在してもよい薬学的に許容されるビヒクルとを含む医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記医薬組成物の剤形は、経口製剤、直腸投与用製剤、又は非経口投与用製剤であり、
 前記経口製剤は、固体製剤、又は液体製剤であり、
 前記固体製剤は、錠剤、粉末剤、粒剤、又はカプセル剤であり、

前記液体製剤は、水性又は油性の懸濁剤、又はシロップ剤であり、

前記非経口投与用製剤は、注射用の溶液、又は水性若しくは油性の懸濁剤であることを特徴とする請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

L p - P L A 2 阻害剤を製造するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 化合物又はその薬学的に許容される塩、或いは、請求項 2 4 又は 2 5 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 7】

神経変性関連疾患の治療薬を製造するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 化合物又はその薬学的に許容される塩、或いは、請求項 2 4 又は 2 5 に記載の医薬組成物の使用であって、

前記神経変性関連疾患は、アルツハイマー病、緑内障、又は加齢黄斑変性症である、使用。

【請求項 2 8】

心血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫、又は前立腺疾患の治療薬を製造するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 化合物又はその薬学的に許容される塩、或いは、請求項 2 4 又は 2 5 に記載の医薬組成物の使用であって、

前記心血管疾患は、アテローム性動脈硬化症である、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬分野に属し、詳しくは、四環系ピリミジノン類化合物、その製造方法、その組成物、及びその医薬での使用に関する。

【背景技術】

【0002】

リポタンパク質に関連するホスホリパーゼ A 2 (L p - P L A 2) は、ホスホリパーゼ A 2 スーパーファミリーのメンバーである (D e n n i s E A , C a o J , H s u Y H , M a g r i o t i V , K o k o t o s G . C h e m R e v . 2 0 1 1 , 1 1 1 , 6 1 3 0 - 6 1 8 5) 。主に、単球、マクロファージ、Tリンパ球、及び主細胞により分泌される (S t a f f o r i n i D M , E l s t a d M R , M c I n t y r e T M , Z i m m e r m a n G A , P r e s c o t t S M . J B i o l C h e m . 1 9 9 0 , 2 6 5 : 9 6 8 2 - 9 6 8 7 ; N a k a j i m a K , M u r a k a m i M , Y a n o s h i t a R , S a m e j i m a Y , K a r a s a w a K , S e t a k a M , N o j i m a S K u d o I . J B i o l C h e m . 1 9 9 7 , 2 7 2 , 1 9 7 0 8 - 1 9 7 1 3) 。ホスファチジルコリン sn - 2 エステルは、低密度リポタンパク質 (L D L) の酸化過程で生じるものであり、L p - P L A 2 が酸化・修飾されたホスファチジルコリン sn - 2 エステルを加水分解して、酸化脂肪酸及びリソホスファチジルコリン (L y s o P C) を生じる役割を果たす (C a s l a k e M J , P a c k a r d C J , S u c k l i n g K E , H o l m e s S D , C h a m b e r l a i n P , M a c p h e e C H . A t h e r o s c l e r o s i s . 2 0 0 0 , 1 5 0 , 4 1 3 - 4 1 9 ; M a c p h e e C H , M o o r e s K E , B o y d H F , D h a n a k D , I f e R J , L e a c h C A , L e a k e D S , M i l l i n e r K J , P a t t e r s o n R A , S u c k l i n g K E , T e w D G , H i c k e y D M . B i o c h e m J . 1 9 9 9 , 3 3 8 , 4 7 9 - 4 8 7) 。酸化脂肪酸及び L y s o P C はいずれも、マクロファージの活性化、酸化ストレスの増加、Tリンパ球機能への影響、及び炎症反応の誘発において作用する (Q u i n n M T , P a r t h a s a r a t h y S , S t e i n b e r g D . P r o c N a t l A c a d S c i U S A . 1 9 8 8 , 8 5 , 2 8 0 5 - 2 8 0 9) 。報告によると、L y s o P C は、複数種の細胞毒性炎症性サイトカインの放出を誘発する (S h i , e t a l , A t h e r o s c l e r o s i s , 2 0 0 7 , 1 9 1 , 5 4 - 6 2) 。また、L y s o P C は、白血球の活性化、アポトーシスの誘発、

10

20

30

40

50

及び内皮機能障害の媒介にも関係する (Wilensky et al, Current Opinion in Lipidology, 2009, 20, 415-420)。

【0003】

文献の報告によると、血漿におけるLp-PLA2レベルは、心血管疾患 (Fitzpatrick AL, Irizarry MC, Cushman M, Jenny NS, Chi GC, Koro C. Atherosclerosis. 2014, 235, 384-391)、糖尿病性黄斑浮腫 (DME) (Staurenghi G, Ye L, Magee MH, Danis RP, Wurzelmann J, Adamson P, McLaughlin MM, Darapladib DMESG. Ophthalmology. 2015, 122, 990-996)、前立腺癌 (Bertilsson H, Tessem MB, Flatberg A, Viset T, Gribbestad I, Angelsen A, Halgunset J. Clin Cancer Res. 2012, 18, 3261-3269) に関係する。

【0004】

アルツハイマー病 (AD) は、1種の慢性神経変性疾患であり、認知能力の低下、情緒不安定、不可逆的な記憶喪失、道順障害、言語障害、及び自己防衛能力の喪失を招くことがある (Hardy J, et al. Science 2002, 297, 353-356)。アルツハイマー病は、通常、時間が経つにつれてゆっくりと次第に悪化するものであり、60%~70%の認知症の原因であり、65歳以上の人口の約6%に影響を与えている。AD患者は、次第に家庭と社会から退き、ますます他人の助けを頼ることになり、最終的には死亡へと進展する。ADは、先進国では治療コストが最も高い疾患の一つであり、他の国でもコストが高い。特に、高齢化が重要な社会問題になっていくのに連れ、これらのコストが急激に増加する見込みである。無論、ADは、複雑で複数種の要因が関係する疾患である。ADの病因はまだ完全に解明されていないが、明らかに、凝集したtauタンパクとAβペプチド、酸化ストレス、及び神経炎症を含むいくつかの要因が疾患の発症と進展に関係する (Echeverria V, Yarkov A, Aliev G. Prog Neurobiol. 2016, 144, 142-157)。現在のAD薬の研究開発は主に、Aβアミロイドシス及びtauの標的に集中している (Chiang K, Koo EH. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014, 54, 381-405; Awasthi M, Singh S, Pandey VP, Dwivedi UN. J Neurol Sci. 2016, 361, 256-271)。しかし、前臨床データは強いものの、後期臨床試験の結果ではまだ臨床効果が証明されていない。これらの失望的な結果は、ADへの治療が他の神経病理学的メカニズム、例えば、酸化ストレス及び神経炎症について探求する必要があることを示唆しているかもしれない。

【0005】

血漿におけるLp-PLA2レベルの上昇により、ADを含む認知症を罹患するリスクが増し (Van Oijen, et al. Annals of Neurology, 2006, 59, 139)、AD患者では、血管性認知症と混合型認知症、及び高い酸化LDLレベルが発見されている (Maher-Edwards G, De'Ath J, Barnett C, Lavrov A, Lockhart A, Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2015, 1, 131-140; Kassner et al. Current Alzheimer Research, 2008, 5, 358-366; Dildar, et al., Alzheimer Dis Assoc Disord, 24, April-June (2010); Sinem, et al. Current Alzheimer Research, 2010, 7, 463-469)。また、AD患者では、神経炎症及び上昇した複数種の炎症性サイトカインも発見されている (Colangelo, et al., Journal of Neuroscience Research, 2002, 70, 462-473; Wyss-Coray, Natu

re Medicine, 2006, 12, Sept.)。

【0006】

これらすべての発見に基づき、Lp-PLA2は、ADを治療する潜在的標的であり、そして、この点はLp-PLA2阻害剤RilapladibのAD患者に対する臨床結果によっても証明されている(Maher-Edwards G, De'Ath J, Barnett C, Lavrov A, Lockhart A, Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2015, 1, 131-140)。

【0007】

緑内障及び加齢黄斑変性症(AMD)は、網膜神経変性疾患である。Buschiniらは、TNF- α シグナルを含む炎症が緑内障及びAMDの発病機構において重要な役割を果たす可能性があることを報告している(Buschini et al, Progress in Neurobiology, 2011, 95, 14-25; Tezel, Progress in Brain Research, vol. 173, ISSN0079-6123, Chapter 28)。なお、Shiらは、Lp-PLA2阻害剤が炎症性サイトカインの放出を遮断できることを実証している(Shi, et al, Atherosclerosis, 2007, 191, 54-62)。Lp-PLA2への阻害は、緑内障及びAMDの潜在的な治療法である。

【0008】

Lp-PLA2阻害剤は、 β -ラクタム(Tew DG, Boyd HF, Ashman S, Theobald C, Leach CA. Biochemistry. 1998, 37, 10087-10093)、オキシム(Jeong TS, Kim MJ, Yu H, Kim HS, Choi JK, Kim SS, Lee WS. Bioorg Med Chem Lett. 2005, 15, 1525-1527; Jeong HJ, Park YD, Park HY, Jeong IY, Jeong TS, Lee WS. Bioorg Med Chem Lett. 2006, 16, 5576-5579)、キサントレン酸のアミド(Lin EC, Hu Y, Amantea CM, Pham LM, Cajica J, Okerberg E, Brown HE, Fraser A, Du L, Kohno Y, Ishiyama J, Kozarich JW, Shreder KR. Bioorg Med Chem Lett. 2012, 22, 868-871; Hu Y, Lin EC, Pham LM, Cajica J, Amantea CM, Okerberg E, Brown HE, Fraser A, Du L, Kohno Y, Ishiyama J, Kozarich JW, Shreder KR. Bioorg Med Chem Lett. 2013, 23, 1553-1556。)及びカーバメート(Nagano JM, Hsu KL, Whitby LR, Niphakis MJ, Speers AE, Brown SJ, Spicer T, Fernandez-Vega V, Ferguson J, Hodder P, Srinivasan P, Gonzalez TD, Rosen H, Bahnson BJ, Cravatt BF. Bioorg Med Chem Lett. 2013, 23, 839-843)を含め、数多く報告されている。

【0009】

報告によると、Lp-PLA2阻害剤であるDarapladibは、アテローム性動脈硬化症及びDMEへの潜在的な治療法である(Magrioti V, Kokotos G. Expert Opin Ther Pat. 2013; 23: 333-344)。

【0010】

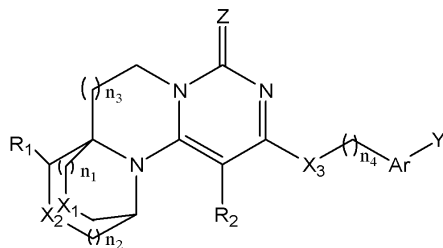
発明の開示

本発明者は、Lp-PLA2阻害剤が、神経変性関連疾患、例えば、アルツハイマー病(AD)、緑内障、及び加齢黄斑変性症(AMD)、或いは、アテローム性動脈硬化症などを含む心血管疾患の治療において重要な役割を果たしていることを見出した。このことに基づき、本発明者は、斬新なLp-PLA2阻害剤である四環系ピリミジノン類化合物の開発に取り組んだ。

【0011】

この四環系ピリミジノン類化合物は、式（I）で示される構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【化1】



(I)

【0012】

式中、

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 はそれぞれ独立して、0、1又は2であり、

R_1 、 R_2 はそれぞれ独立して、 $-H$ 、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、アルキル基、重水素化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 はそれぞれ独立して、アルキレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR'-$ から選択され、

R' は、 $-H$ 、アルキル基、重水素化アルキル基、又はシクロアルキル基から選択され、

Ar は、アリレン基又はヘテロアリレン基であり、前記アリレン基又はヘテロアリレン基における水素原子は、1個又は複数個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、重水素化アルキル基、重水素化アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ基、アミノ基、モノアルキル基もしくはジアルキル基で置換されたアミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルデヒド基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、

Y は、 $-H$ 、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、シクロアルキル基、アルコキシ基、重水素化アルキル基、重水素化アルコキシ基、 $-OAr'$ 、 $-SAr'$ 、 $-NH-Ar'$ 、 $-NMe-Ar'$ 、 $-NR''$ 、又は $-R'''-Ar'$ であり、

Ar' は、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アリール基又はヘテロアリール基における水素原子は、1個又は複数個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルコキシ基、重水素化アルキル基、重水素化アルコキシ基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルデヒド基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基から選択され、

R'' は、アルキル基であり、

R''' は、アルキレン基であり、

Z は、 O 又は S であり、

好ましくは、式中、

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 はそれぞれ独立して、0、1又は2であり、

R_1 、 R_2 はそれぞれ独立して、 $-H$ 、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、アルキル基、重水素化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基から選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 はそれぞれ独立して、アルキレン基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR'-$ から選択され、

R' は、 $-H$ 、アルキル基、重水素化アルキル基、又はシクロアルキル基から選択され、

10

20

30

40

50

Arは、アリレン基又はヘテロアリーレン基であり、前記アリレン基又はヘテロアリーレン基における水素原子は、1個又は複数個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシシル基、ヒドロキシアルキル基、シアノ基、アミノ基、モノアルキル基もしくはジアルキル基で置換されたアミノ基、ニトロ基、カルボキシシル基、アルデヒド基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基から選択され、

Yは、-H、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、シクロアルキル基、アルコキシ基、-OAr'、-SAr'、-NH-Ar'、-NMe-Ar'、-NR''、又は-R'''-Ar'であり、

10

Ar'は、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アリール基又はヘテロアリール基における水素原子は、1個又は複数個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシシル基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルコキシ基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、カルボキシシル基、アルデヒド基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基から選択され、

R''は、アルキル基であり、

R'''は、アルキレン基であり、

Zは、O又はSである。

【0013】

20

好ましくは、前記の「ハロゲン」、「ハロアルキル基」、「ハロアルコキシ基」に含まれるハロゲン原子はそれぞれ独立して、F、Cl、Br、又はIから選択され、

前記の「アルキル基」、「重水素化アルキル基」、「重水素化アルコキシ基」、「ヒドロキシアルキル基」、「ハロアルキル基」、「ハロアルコキシ基」、「アルコキシ基」、「モノアルキル基もしくはジアルキル基で置換されたアミノ基」に含まれるアルキル基はそれぞれ独立して、C₁-C₁₀直鎖又は分岐鎖のアルキル基であってもよく、C₁-C₇直鎖又は分岐鎖のアルキル基であってもよく、C₁-C₄直鎖又は分岐鎖のアルキル基であってもよく、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、s-ブチル基、n-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、イソペンチル、1-エチルプロピル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、n-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、2,2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペンチル基、3-エチルペンチル基、又は2,2,3-トリメチルブチル基から選択されてもよく、

30

前記「アルキレン基」はそれぞれ独立して、C₁-C₁₀の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基であってもよく、C₁-C₇直鎖又は分岐鎖のアルキレン基であってもよく、C₁-C₅直鎖又は分岐鎖のアルキレン基であってもよく、メチレン基、エチレン基、n-プロピレン基、イソプロピレン基、n-ブチレン基、イソブチレン基、t-ブチレン基、s-ブチレン基、n-ペンチレン基、1-メチルブチレン基、2-メチルブチレン基、3-メチルブチレン基、イソペンチレン基、1-エチルプロピレン基、ネオペンチレン基、n-ヘキシレン基、1-メチルペンチレン基、2-メチルペンチレン基、3-メチルペンチレン基、イソヘキシレン基、1,1-ジメチルブチレン基、2,2-ジメチルブチレン基、3,3-ジメチルブチレン基、1,2-ジメチルブチレン基、1,3-ジメチルブチレン基、2,3-ジメチルブチレン基、2-エチルブチレン基、n-ヘプチレン基、2-メチルヘキシレン基、3-メチルヘキシレン基、2,2-ジメチルペンチレン基、3,3-ジメチルペンチレン基、2,3-ジメチルペンチレン基、2,4-ジメチルペンチレン基、3-エチルペンチレン基、又は2,2,3-トリメチルブチレン基から選択されてもよく、

40

50

前記「シクロアルキル基」は、 C_3-C_{10} 単環式又は二環式のシクロアルキル基であってもよく、 C_3-C_7 単環式シクロアルキル基であってもよく、環プロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、又はシクロヘプチル基であってもよく、

前記「ヘテロシクリル基」は、N、O、Sから選択されるヘテロ原子を環上に1個、2個又は3個有する3～10員の非芳香族複素環であってもよく、前記複素環は、N、Oから選択されるヘテロ原子を環上に1個又は2個有する3～10員の非芳香環であってもよく、前記複素環は、N、Oから選択されるヘテロ原子を環上に1個又は2個有する3～6員の非芳香環であってもよく、前記複素環は、N、Sから選択されるヘテロ原子を環上に1個又は2個有する3～10員の非芳香環であってもよく、前記複素環は、N、Sから選択されるヘテロ原子を環上に1個又は2個有する3～6員の非芳香環であってもよく、

前記「アリール基」は、6～10員のアリールであってもよく、フェニル基、又はナフチル基から選択されてもよく、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基から選択されてもよく、

前記「アリレン基」は、6～10員のアリレン基であってもよく、フェニレン基、又はナフチレン基から選択されてもよく、

前記「ヘテロアリール基」は、N、O及びSから選択されるヘテロ原子を環上に1～3個有する5～10員の複素芳香環であってもよく、N、O及びSから選択されるヘテロ原子を環上に1～2個有する5～10員の複素芳香環であってもよく、前記複素芳香環は、ピリジン環、ピロール環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、チオフェン環、フラン環から選択されてもよく、前記ヘテロアリール基は、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリダジン-3-イル基、ピリダジン-4-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、ピリミジン-5-イル基、ピラジン-2-イル基、ピラジン-3-イル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリジニル基、プリニル基、キノリジジニル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キナゾリル基、キノキサリニル基、チエノ[2, 3-b]フリル基、フロ[3, 2-b]-ピラニル基、ピリド[2, 3-d]オキサジニル基、ピラゾロ[4, 3-d]オキサゾリル基、イミダゾ[4, 5-d]チアゾリル基、ピラジノ[2, 3-d]ピリダジニル基、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル基、イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゲニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピロロ[2, 3-b]ピリジル基、ピロロ[3, 2-c]ピリジル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジル基、イミダゾ[4, 5-b]ピリジル基、イミダゾ[4, 5-c]ピリジル基、ピラゾロ[4, 3-d]ピリジル基、ピラゾロ[4, 3-c]ピリジル基、ピラゾロ[3, 4-c]ピリジル基、ピラゾロ[3, 4-d]ピリジル基、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル基、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル基、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル基、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジル基、ピリド[3, 2-d]ピリミジル基、ピリド[4, 3-d]ピリミジル基、ピリド[3, 4-d]ピリミジル基、ピリド[2, 3-d]ピリミジル基、ピリド[2, 3-b]ピラジニル基、ピリド[3, 4-b]ピラジニル基、ピリミド[5, 4-d]ピリミジル基、ピラゾロ[2, 3-b]ピラジニル基、ピリミド[4, 5-d]ピリミジル基から選択されてもよく、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、又はピリミジン-5-イル基から選択されてもよく、

前記「ヘテロアリーレン基」は、N、O及びSから選択されるヘテロ原子を環上に1～3個有する5～10員のイリデン複素芳香環であってもよく、N、O及びSから選択されるヘテロ原子を環上に1～2個有する5～10員のイリデン複素芳香環であってもよく、前記イリデン複素芳香環は、ピリジリデン環、ピロリジリデン環、ピリミジリデン環、ピラジリデン環、ピリダジリデン環、チエニリデン環、フリリデン環から選択されてもよい。
[0014]

好ましくは、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 はそれぞれ独立して、0、1又は2であり、 n_1 は

、0であってもよく、 n_2 は、0又は1であってもよく、 n_3 は、0であってもよく、 n_4 は、1であってもよく、

R_1 、 R_2 はそれぞれ独立して、 $-H$ 、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_1-C_7 アルキル基（メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、 s -ブチル基、 n -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、イソペンチル、1-エチルプロピル基、ネオペンチル基、 n -ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、 n -ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、2, 3-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、3-エチルペンチル基、又は2, 2, 3-トリメチルブチル）、 C_1-C_3 重水素化アルキル基（ $-CD_3$ 、 $-C_2D_5$ 、 $-C_3D_7$ ）、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基から選択されてもよく、 R_1 は、 $-H$ であってもよく、 R_2 は、 $-H$ であってもよく、

X_1 、 X_2 、 X_3 はそれぞれ独立して、 C_1-C_7 アルキレン基（ $-CH_2-$ 、エチレン基、 n -プロピレン基、イソプロピレン基、 n -ブチレン基、又はイソブチレン基から選択されてもよい）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR'-$ から選択されてもよく、 X_1 は、 $-CH_2-$ であってもよく、 X_2 は、 $-CH_2-$ 、又は $-O-$ から選択されてもよく、 X_3 は、 $-O-$ であってもよく、

R' は、 $-H$ 、 C_1-C_7 アルキル基（メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、 s -ブチル基、 n -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、イソペンチル、1-エチルプロピル基、ネオペンチル基、 n -ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、 n -ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、2, 3-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、3-エチルペンチル基、又は2, 2, 3-トリメチルブチル）、重水素化アルキル基（ $-CD_3$ 、 $-C_2D_5$ 、 $-C_3D_7$ から選択されてもよい）、又は C_3-C_6 シクロアルキル基（シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基）から選択されてもよく、

好ましくは、 Ar は、フェニレン基又はピリジル基であり、前記フェニレン基又はピリジル基における水素原子は、1、2又は3個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-Me$ 、 $-C_2H_5$ 、シクロプロピル基、 $-CD_3$ 、 $-OMe$ 、又は $-OCF_3$ から選択され、好ましくは、 Ar は、フェニレン基であり、前記フェニレン基における水素原子は、2個の置換基で置換されてもよく、前記置換基は、 F であり、

Y は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、シクロプロピル基、一環ブチル基、一環ペンチル基、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OC_3H_7$ 、又は $-OAr'$ であってもよく、 Y は、 $-H$ 、又は $-OAr'$ であってもよく、

好ましくは、 Ar' は、フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、又はキノリル基から選択され、前記フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基又はキノリル基環における水素原子はそれぞれ独立して、1、2又は3個の置換基で置換されてもよく、前記置換基はそれぞれ独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 C_1-C_7 アルキル基（メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、 s -ブチル基、 n -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、イソペンチル、1-エチルプロピル基、ネオペンチル基、 n -ヘキシル基、1-メチル

ペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、n-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、2, 3-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、3-エチルペンチル基、又は2, 2, 3-トリメチルブチルから選択されてもよい)、 $-CD_3$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_7$ 、 $-OC_3H_7$ 、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、又は C_3-C_6 シクロアルキル基（シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基から選択されてもよい）から選択され、好ましくは、 Ar' は、フェニル基、ピリジン-3-イル基、又はピリジン-4-イル基、又はピリミジン-5-イル基から選択され、好ましくは、前記 Ar' は、1個又は2個の置換基で置換されてもよく、前記置換基は、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、又は $-OCF_3$ から選択され、

Zは、Oであってもよい。

【0015】

好ましくは、式中、前記式(I)化合物は、下記の化合物から選択される、前記式(I)化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

10

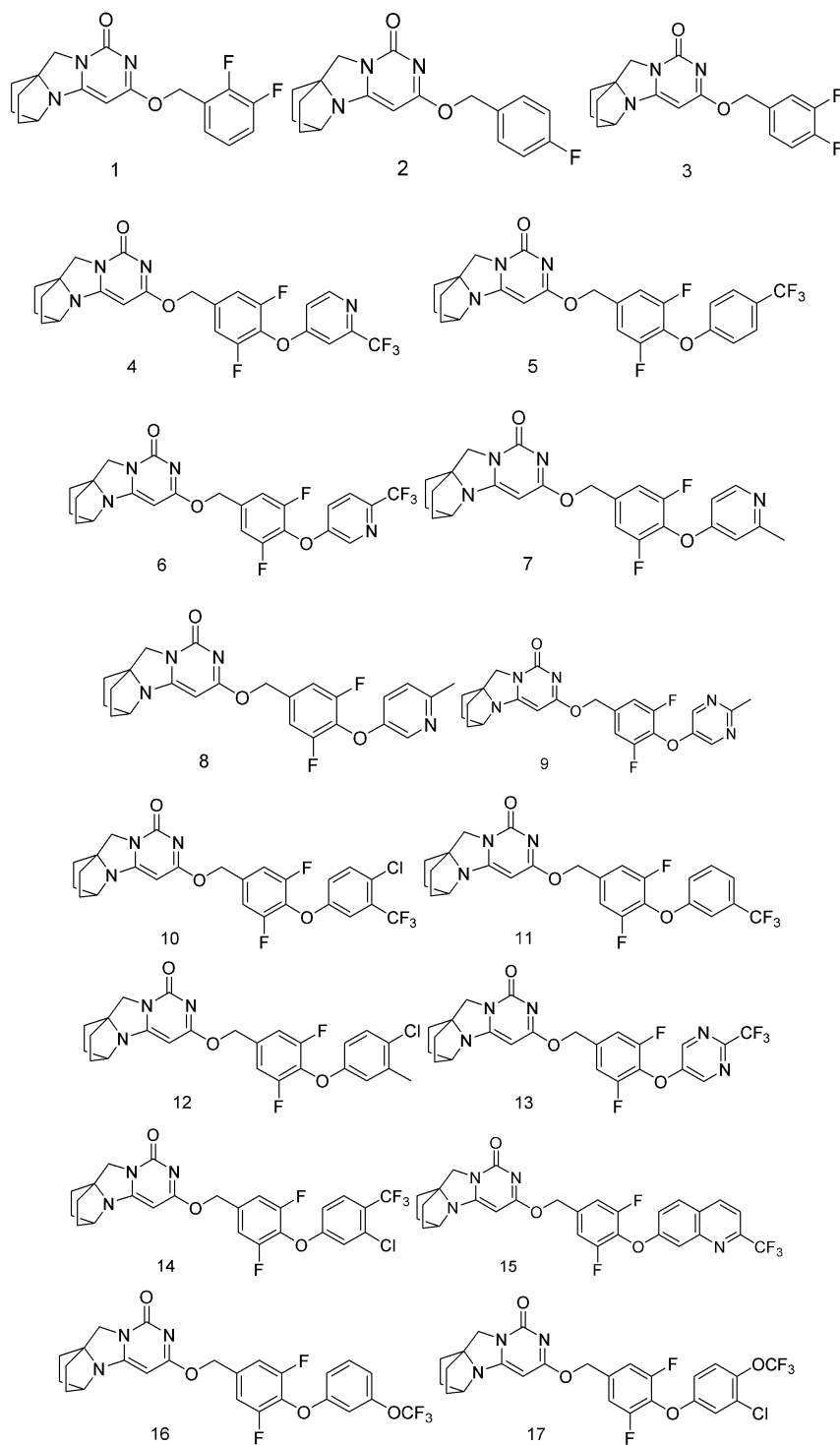
20

30

40

50

【化 2】



10

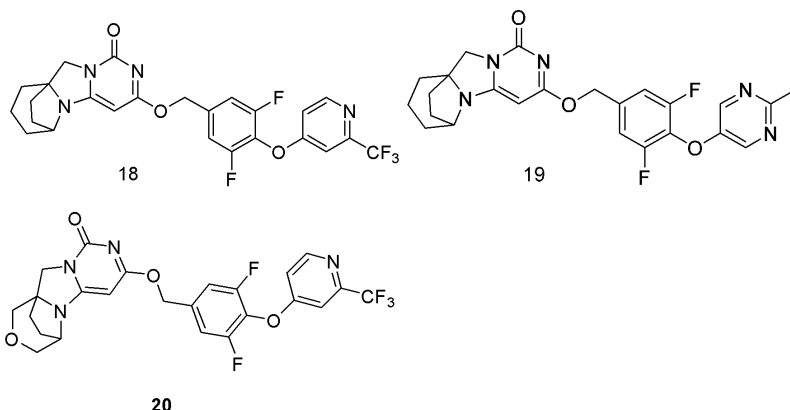
20

30

40

50

【化 3】



10

好ましくは、前記薬学的に許容される塩は、式（Ⅰ）化合物のアニオン塩及びカチオン塩を含み、

前記薬学的に許容される塩は、式Ⅰ化合物のアルカリ金属の塩、アルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩を含んでもよく、好ましくは、前記アルカリ金属は、ナトリウム、カリウム、リチウム、セシウムを含み、前記アルカリ土類金属は、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウムを含み、

20

前記薬学的に許容される塩は、式Ⅰ化合物と有機塩基とで形成された塩を含んでもよく、前記有機塩基は、トリアルキルアミン、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、メチルピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-アルキルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンを含んでもよく、前記トリアルキルアミンは、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミンを含んでもよく、前記N-アルキルモルホリンは、N-メチルモルホリンを含んでもよく、

前記薬学的に許容される塩は、式Ⅰ化合物と酸とで形成された塩を含んでもよく、

前記酸は、無機酸、有機酸を含んでもよく、前記無機酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸を含んでもよく、前記有機酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、琥珀酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、枸橼酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルタミン酸、パモ酸を含んでもよいことを特徴とする前記式（Ⅰ）化合物又はその薬学的に許容される塩である。

30

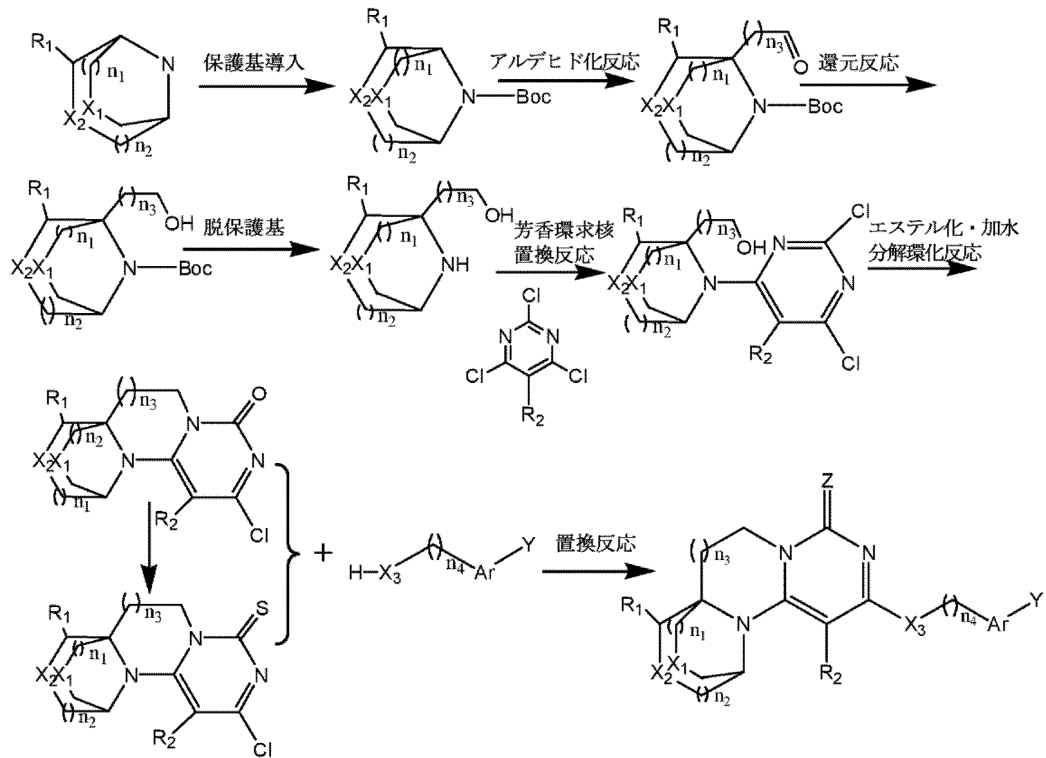
【0016】

別の局面では、下記の合成経路を含む製造方法であって、

40

50

【化 4】



10

20

各式において、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 R_1 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 Z 、 Ar 及び Y の定義は上述されたとおりであり、

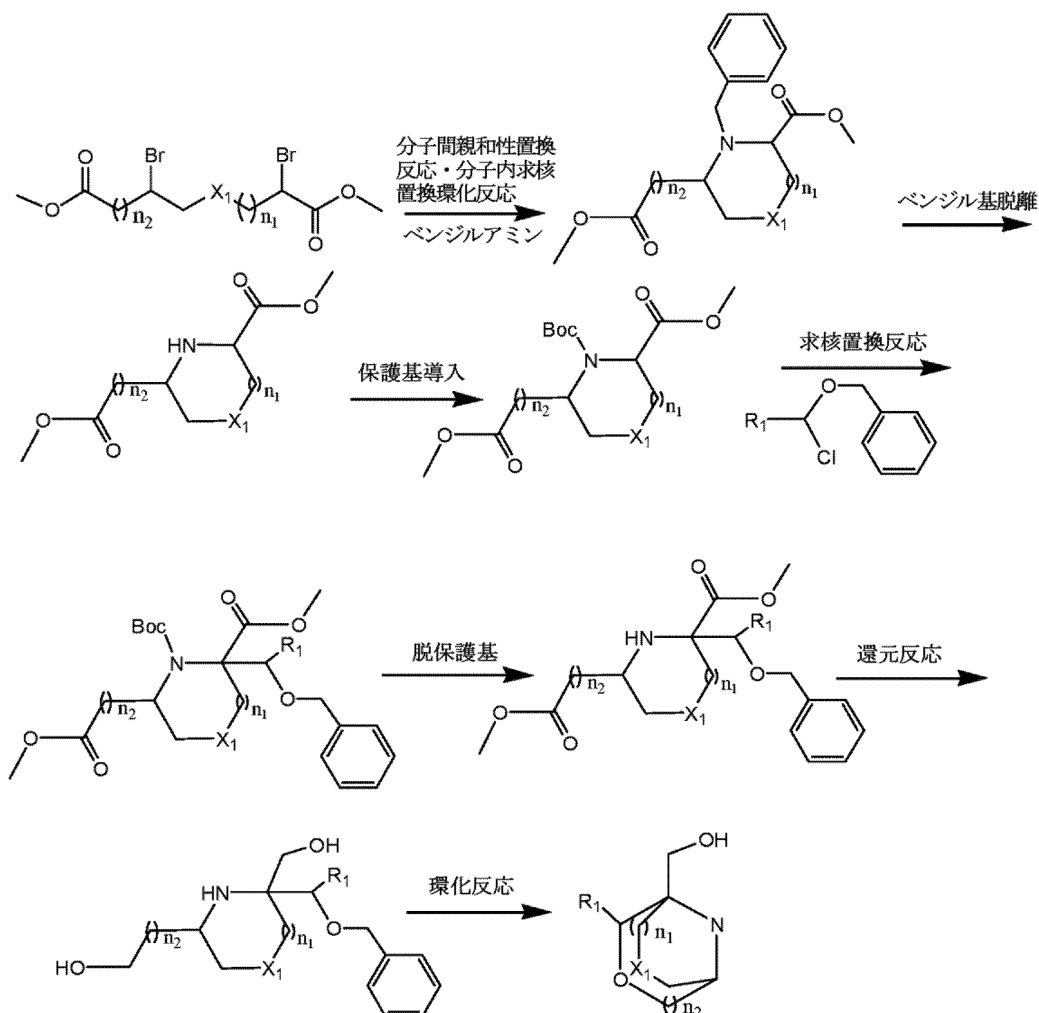
X_2 が $-O-$ でありかつ n_3 が 0 である場合、下記の合成経路を用いてもよいことを特徴とする式 (I) 化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法を提供する。

30

40

50

【化 5】



10

20

30

上記各反応の具体的な反応条件は特に制限されておらず、従来の通常の反応条件又は工程を用いても良い。

【0017】

別の局面では、治療有効用量の上記式（I）化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は複数種と、存在してもよい薬学的に許容されるビヒクルとを含む医薬組成物を提供する。

【0018】

好ましくは、前記医薬組成物の剤形は、経口製剤、直腸投与用製剤、非経口投与用製剤を含み、

前記経口製剤は、固体制剤、液体制剤を含んでもよく、

前記固体制剤は、錠剤、粉末剤、粒剤、カプセル剤を含んでもよく、

前記液体制剤は、水性又は油性の懸濁剤、シロップ剤を含んでもよく、

前記非経口投与用製剤は、注射用の溶液、水性又は油性の懸濁剤を含んでもよい。

40

【0019】

別の局面では、L p - P L A 2 阻害剤を製造するための、上記式（I）化合物又はその薬学的に許容される塩、或いは、上記医薬組成物の使用を提供する。

【0020】

別の局面では、神経変性関連疾患の治療薬を製造するための、上記式（I）化合物又はその薬学的に許容される塩、或いは、上記医薬組成物の使用であって、

前記神経変性関連疾患は、アルツハイマー病（AD）、緑内障、加齢黄斑変性症（AM

50

D) を含んでもよい、使用を提供する。

【0021】

別の局面では、心血管疾患、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、又は前立腺疾患の治療薬を製造するための、上記式（I）化合物又はその薬学的に許容される塩、或いは、上記医薬組成物の使用であって、

前記心血管疾患は、アテローム性動脈硬化症を含んでもよい、使用を提供する。

【0022】

有利な効果：

式（I）化合物は、四環系ピリミジノン類化合物であり、斬新なLp-PLA2阻害剤である。神経変性関連疾患、例えば、アルツハイマー病（AD）、緑内障、及び加齢黄斑変性症（AMD）、或いは、アテローム性動脈硬化症などを含む心血管疾患の治療に使用できる。

【発明を実施するための形態】

【0023】

以下、実施例によって本発明について更に説明する。この実施例は本発明を例示的に説明するものに過ぎず、本発明を制限するものではない、と理解すべきである。

【0024】

本発明の出発原料は、当業界で周知の方法を採用・準拠して合成してもよく、ABC R GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶遠化学科技（Accela ChemBio Inc）、達瑞化学品などの会社から購入してもよい。

【0025】

実施例において特に断りがない限り、溶液とは、水溶液を指す。

【0026】

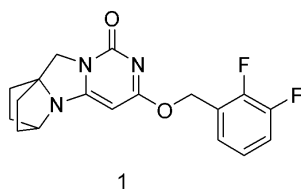
実施例において特に断りがない限り、反応の温度は室温下、あり、例えば20℃～30℃である。

【0027】

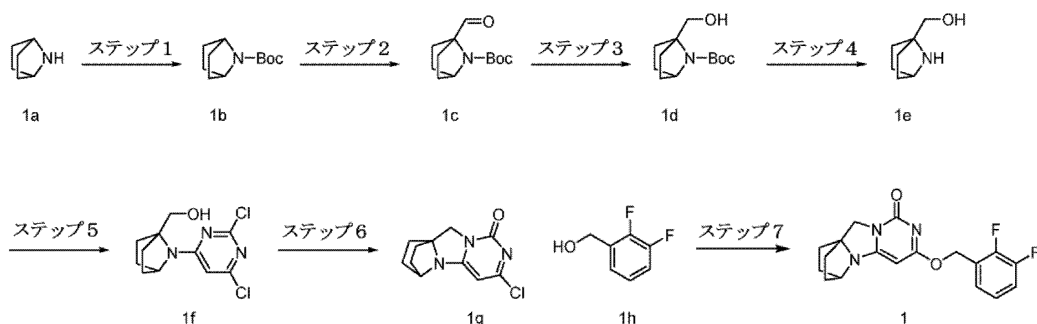
実施例1

化合物1の調製

【化6】



【化7】



10

20

30

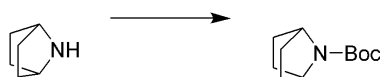
40

50

【0028】

ステップ1：化合物1bの調製

【化8】



1 a

1 b

10

【0029】

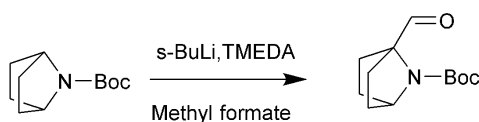
室温下、7-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン1a (4 g、41.1 mmol) を、300 mL のジクロロメタンに溶解させた後、トリエチルアミン (6.3 g、61.8 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (13.5 g、61.8 mmol) を加えた。室温で4時間攪拌して反応させ、ジクロロメタンで抽出し (100 mL × 3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル = 20 : 1) で精製して、無色油状生成物1bを得た (10 g、収率：100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (s, 2H), 1.74–1.72 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.37–1.35 (m, 4H)。

20

【0030】

ステップ2：化合物1cの調製

【化9】



1 b

1 c

30

【0031】

室温下、7-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボン酸tert-ブチル1b (10 g、50.8 mmol) 及びTMEDA (7.1 g、60.9 mmol) を、200 mL の無水エーテルに溶解して、窒素保護下で-65℃でs-BuLi (1.3 M、60.9 mmol) のヘキサン溶液を滴下し、30分間攪拌して反応させた後、ギ酸メチル (3.65 g、60.9 mmol) のエーテル溶液を滴下し、その混合物を-65℃で30分間攪拌して反応させ、0℃まで昇温して2時間反応させ、反応液に100 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、エーテルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル = 40 : 1) で精製して、無色油状生成物1cを得た (8.14 g、収率：71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.03–1.88 (m, 4H), 1.65–1.46 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

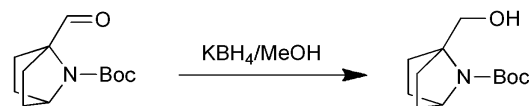
40

【0032】

ステップ3：化合物1dの調製

50

【化10】



1 c

1 d

【0033】

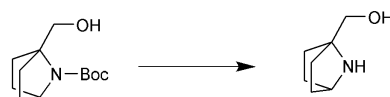
1-ホルミル-7-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボン酸tert-ブチル1c (8.14 g、36.1 mmol) を、300 mL のメタノールに溶解して、0℃でKBH₄ (3.03 g、54.2 mmol) を数回に分けて加えて、室温で1時間攪拌して反応させた後、減圧濃縮し、ジクロロメタンで抽出し(60 mL×3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(石油エーテル/酢酸エチル=20/1)で精製して、無色油状生成物1dを得た(6.53 g、収率:79.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.96 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 1.89–1.77 (m, 4H), 1.48–1.35 (m, 13H)。

10

【0034】

ステップ4: 化合物1eの調製

【化11】



1 d

1 e

【0035】

1-(ヒドロキシメチル)-7-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボン酸tert-ブチル1d (6.53 g、28.7 mmol) を、100 mL の塩酸/エタノール(2M)に溶解して、室温で4時間攪拌して反応させた後、減圧濃縮して、黄色固体生成物1eを得た(4.72 g、収率:100%)。

30

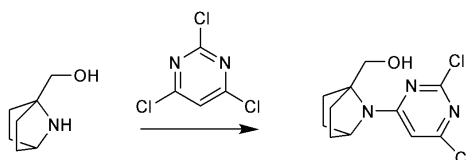
【0036】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.98–1.82 (m, 4H), 1.69–1.53 (m, 4H)。

【0037】

ステップ5: 化合物1fの調製

【化12】



1 e

1 f

【0038】

室温下、(7-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール1e (4.5 g、35.5 mmol)、2,4,6-トリクロロピリミジン(7.79 g、42.6 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(13.7 g、106.5 mmol)を、200 mL のアセトニトリルに溶解して、一晩攪拌した後、減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(石油エーテル/酢酸エチル=5:1)で

50

精製して、無色固体生成物 1 f を得た (5.2 g、収率：53%)。

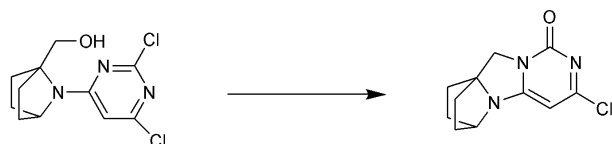
【0039】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.37 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.01–1.82 (m, 4H), 1.68–1.52 (m, 4H)。

【0040】

ステップ6：化合物 1 g の調製

【化13】



1 f

1 g

【0041】

室温下、(7-(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノール 1 f (5.46 g、19.9 mmol)、及びトリエチルアミン (6.0 g、59.7 mmol) を、100 mL の無水ジクロロメタンに溶解して、0℃で MsCl (2.5 g、21.9 mmol) を滴下し、0℃で1時間攪拌して反応させた後、減圧濃縮し、100 mL のジオキサン/水の混合溶媒 (1:1) に溶解して、炭酸カリウム (8.2 g、59.7 mmol) を加えて、90℃で一晩攪拌した後、減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (ジクロロメタン/メタノール=20:1) で精製して、無色固体生成物 1 g を得た (2.2 g、収率：46%)。

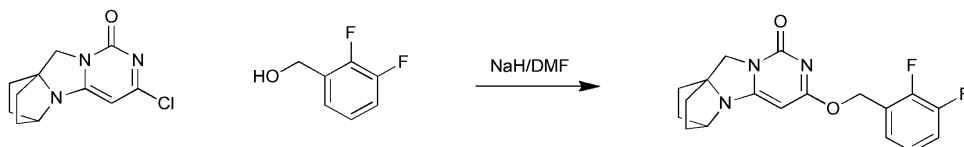
【0042】

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.10 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.94–1.89 (m, 2H), 1.78–1.69 (m, 6H)。

【0043】

ステップ7：化合物 1 の調製

【化14】



1 g

1 h

1

【0044】

(2,3-ジフルオロフェニル)メタノール 1 h (46 mg、0.32 mmol) を、2 mL の無水 N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム (鉱油中含有量 60%、17 mg、0.42 mmol) を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物 1 g (50 mg、0.21 mmol) を加えて、1 h 攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (ジクロロメタン/メタノール=20:1) で精製して、白色固体生成物 1 を得た (31 mg、収率：43%)。

【0045】

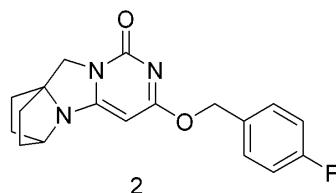
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.03 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.99 (s, 2H)

, 2.14–1.99 (m, 2H), 1.78–1.66 (m, 6H). MS (ESI): m/z 346.0 [M+H]⁺.

【0046】

実施例2：化合物2の調製

【化15】



10

【0047】

(4-フルオロフェニル)メタノール(40mg、0.32mmol)を、5mLの無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム(鉱油中含有量60%、17mg、0.42mmol)を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g(50mg、0.21mmol)を加えて、1h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色固体生成物2を得た(40mg、収率:58%)。

20

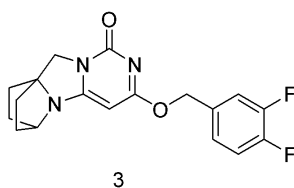
【0048】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.40 (m, 2H), 7.08–7.04 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.10–2.06 (m, 2H), 1.82–1.67 (m, 6H). MS (ESI): m/z 328.0 [M+H]⁺.

【0049】

実施例3：化合物3の調製

【化16】



30

【0050】

(3,4-ジフルオロフェニル)メタノール(46mg、0.32mmol)を、5mLの無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム(鉱油中含有量60%、17mg、0.42mmol)を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g(50mg、0.21mmol)を加えて、1h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色固体生成物3を得た(17mg、収率:23%)。

40

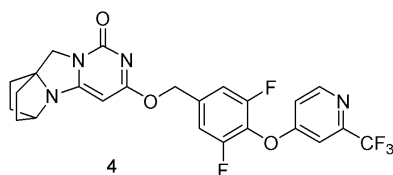
【0051】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.28–7.22 (m, 1H), 7.18–7.11 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.12–2.07 (m, 2H), 1.83–1.74 (m, 6H). MS (ESI): m/z 346.0 [M+H]⁺.

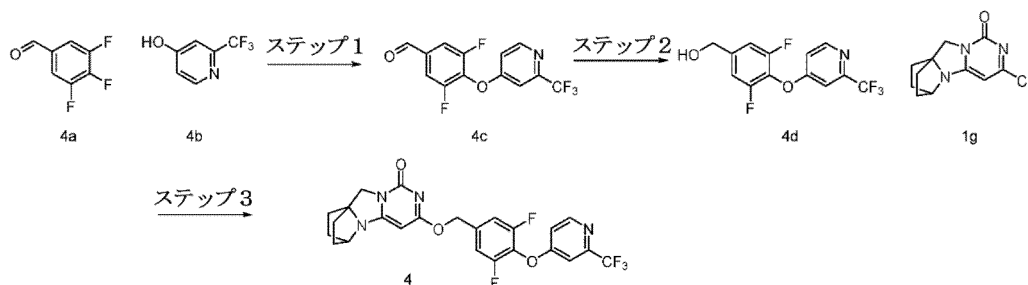
【0052】

50

実施例 4：化合物 4 の調製
【化 17】



【化 18】



【0053】

ステップ 1：化合物 4 c の調製

室温下、2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-オール 4 b（0.85 g、5.2 mmol）、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド（1 g、6.2 mmol）、及び炭酸カリウム（0.93 g、6.76 mmol）を、30 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で1時間攪拌して反応させ、室温まで冷却した後、100 mL の氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し（50 mL×3）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1）で精製して、黄色固体生成物 4 c を得た（1.47 g、収率：78.2%）。

【0054】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.97（s, 1H）, 8.65（m, 1H）, 7.63（m, 2H）, 7.27（m, 1H）, 7.01（m, 1H）。

【0055】

ステップ 2：化合物 4 d の調製

室温下、3,5-ジフルオロ-4-（（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）オキシ）ベンズアルデヒド 4 c（1.47 g、4.85 mmol）を、50 mL のエタノールに溶解して、0℃で NaBH_4 （184 mg、4.85 mmol）を加えて、室温で0.5時間攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し（100 mL×2）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝2／1）で精製して、白色固体生成物 4 d を得た（1.04 g、収率：70.3%）。

【0056】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.59（m, 1H）, 7.24（m, 1H）, 7.11（m, 2H）, 6.99（m, 1H）, 4.75（m, 2H）, 2.19（m, 1H）。

【0057】

ステップ 3：化合物 4 の調製

(3, 5-ジフルオロ-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)メタノール(77 mg、0.25 mmol)を、5 mLの無水N, N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム(鉱油中含有量60%、17 mg、0.42 mmol)を加えて、室温で5分間攪拌して反応させた後、化合物1 g(50 mg、0.21 mmol)を加えて、1 h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色固体生成物4を得た(35 mg、収率:33%)。

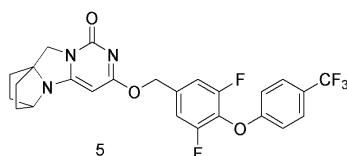
【0058】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.12–2.07 (m, 2H), 1.83–1.79 (m, 6H)。MS(ESI): m/z 506.9 [M+H]⁺。

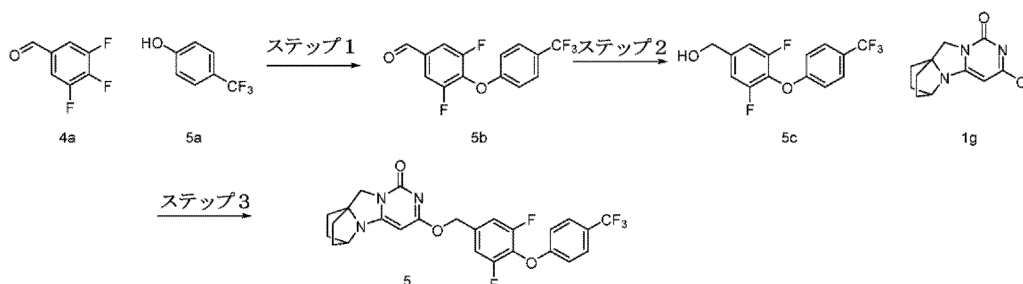
【0059】

実施例5: 化合物5の調製

【化19】



【化20】



【0060】

ステップ1: 化合物5bの調製

室温下、4-(トリフルオロメチル)フェノール5a(0.84 g、5.2 mmol)、3, 4, 5-トリフルオロベンズアルデヒド4a(1 g、6.2 mmol)、及び炭酸カリウム(0.93 g、6.76 mmol)を、30 mLのN, N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で1時間攪拌して反応させ、室温まで冷却して100 mLの氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し(50 mL×3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)で精製して、黄色固体生成物5bを得た(1.33 g、収率:71.0%)。

【0061】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.04 (m, 2H)。

【0062】

ステップ2: 化合物5cの調製

室温下、3, 5-ジフルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズ

アルデヒド 5b (1.33 g、4.4 mmol) を、50 mL のメチルエタノールに溶解して、0℃で NaBH₄ (166 mg、4.4 mmol) を加えて、室温で 0.5 時間攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し (100 mL × 2)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して、無色油状生成物 5c を得た (0.85 g、収率：63.6%)。

【0063】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (m, 2H), 7.09–7.00 (m, 4H), 4.72 (m, 2H), 2.03 (m, 1H)。

【0064】

ステップ 3：化合物 5 の調製

3, 5-ジフルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)メタノール 5c (64 mg、0.21 mmol) を、5 mL の無水 N, N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム (鉱油中含有量 60%、17 mg、0.42 mmol) を加えて、室温で 20 分間攪拌して反応させた後、化合物 1g (50 mg、0.21 mmol) を加えて、1 h 攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (ジクロロメタン / メタノール = 20 / 1) で精製して、白色固体生成物 5 を得た (17 mg、収率：16%)。

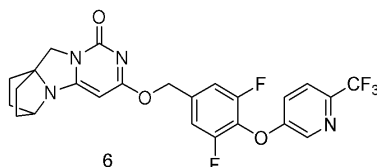
【0065】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (m, 2H), 7.12–7.02 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.87–1.74 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 506.0 [M+H]⁺。

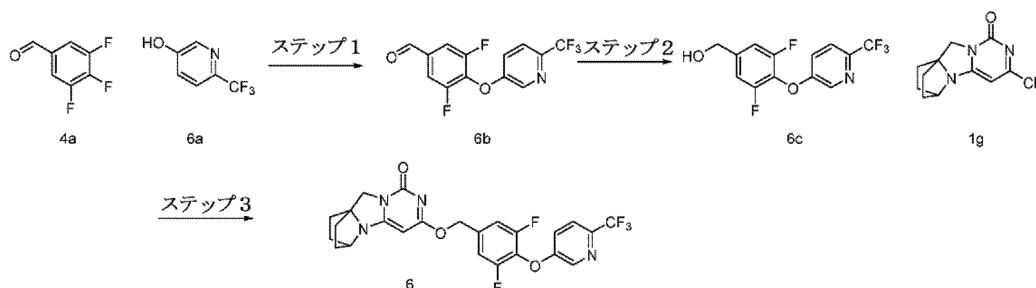
【0066】

実施例 6：化合物 6 の調製

【化 21】



【化 22】



【0067】

ステップ 1：化合物 6b の調製

室温下、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール 6a (0.85 g、5.2 mmol)、3, 4, 5-トリフルオロベンズアルデヒド 4a (1 g、6.2 mmol)、及び炭酸カリウム (0.93 g、6.76 mmol) を、30 mL の N, N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で 1 時間攪拌して反応させ、室温まで冷却した後、10

0 mL の氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し（50 mL × 3）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1）で精製して、黄色固体生成物 6 b を得た（1.34 g、収率：84.6%）。

【0068】

ステップ 2：化合物 6 c 化合物の調製

室温下、3,5-ジフルオロ-4-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）オキシ）ベンズアルデヒド 6 b（1.34 g、4.4 mmol）を、50 mL のメタノールに溶解して、0℃で NaBH₄（167 mg、4.4 mmol）を加えて、室温で 0.5 時間攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し（100 mL × 2）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝2／1）で精製して、無色油状生成物 6 c を得た（0.77 g、収率：57.4%）。

【0069】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.46（s, 1H）, 7.63（m, 1H）, 7.30（m, 1H）, 7.09（m, 2H）, 4.73（m, 2H）, 2.40（m, 1H）。

【0070】

ステップ 3：化合物 6 の調製

（3,5-ジフルオロ-4-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）オキシ）フェニル）メタノール 6 c（50 mg、0.21 mmol）を、5 mL の無水 N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム（鉱油中含有量 60%、17 mg、0.42 mmol）を加えて、室温で 20 分間攪拌して反応させた後、化合物 1 g（50 mg、0.21 mmol）を加えて、1 h 攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で精製して、白色固体生成物 6 を得た（31 mg、収率：29%）。

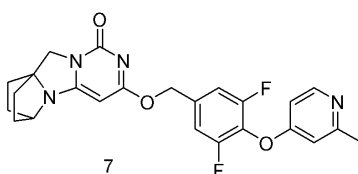
【0071】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.51（m, 1H）, 7.65（m, 1H）, 7.31（m, 1H）, 7.13（m, 2H）, 5.42（s, 2H）, 5.23（s, 1H）, 4.15（m, 1H）, 4.03（s, 2H）, 2.12–2.06（m, 2H）, 1.85–1.70（m, 6H）。MS（ESI）：m/z 507.0 [M+H]⁺。

【0072】

実施例 7：化合物 7 の調製

【化 23】



10

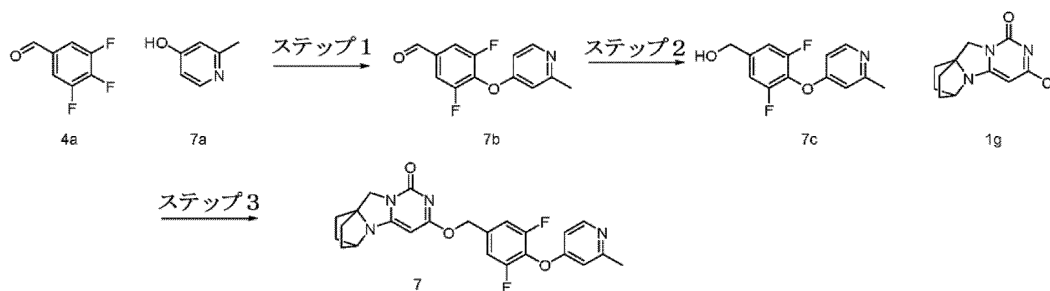
20

30

40

50

【化 2 4】



【0073】

ステップ1：化合物7bの調製

室温下、6-メチルピリジン-4-オール7a（0.5g、4.6mmol）、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド4a（0.88g、5.5mmol）、及び炭酸カリウム（0.823g、5.95mmol）を、30mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で2時間攪拌して反応させ、室温まで冷却した後、100mLの氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し（50mL×3）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）で精製して、黄色固体生成物7bを得た（0.4g、収率：33.8%）。

【0074】

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 9.94（s, 1H）, 8.39（m, 1H）, 7.62–7.56（m, 2H）, 6.70–6.66（m, 2H）, 2.52（s, 3H）。

【0075】

ステップ2：化合物7cの調製

室温下、3,5-ジフルオロ-4-（（2-メチルピリジン-4-イル）オキシ）ベンズアルデヒド7b（0.4g、1.86mmol）を、50mLのメタノールに溶解して、0℃で NaBH_4 （71mg、1.86mmol）を加えて、室温で0.5時間攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し（100mL×2）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）で精製して、無色油状生成物7cを得た（0.40g、収率：85.7%）。

【0076】

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 8.29（m, 1H）, 7.07（m, 2H）, 6.70–6.64（m, 2H）, 4.73（s, 2H）, 3.20（m, 1H）, 2.50（s, 3H）。

【0077】

ステップ3：化合物7の調製

（3,5-ジフルオロ-4-（（2-メチルピリジン-4-イル）オキシ）フェニル）メタノール7c（53mg、0.21mmol）を、5mLの無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム（鉱油中含有量60%、17mg、0.42mmol）を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g（50mg、0.21mmol）を加えて、1h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で精製して、白色固体生成物7を得た（17mg、収率：18%）。

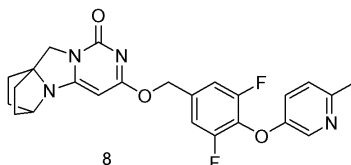
【0078】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.69 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.21–2.07 (m, 2H), 1.88–1.70 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 453.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0079】

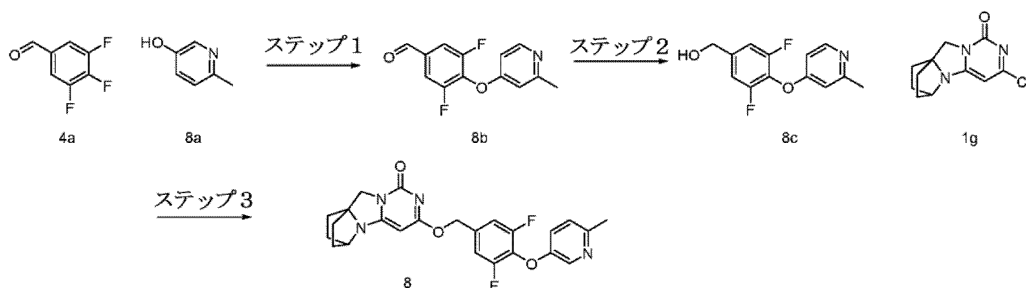
実施例8：化合物8の調製

【化25】



10

【化26】



20

【0080】

ステップ1：化合物8bの調製

室温下、6-メチルピリジン-3-オール8a (0.57 g、5.2 mmol)、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド4a (1 g、6.2 mmol)、及び炭酸カリウム (0.93 g、6.76 mmol) を、30 mL のN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で1時間攪拌して反応させ、室温まで冷却した後、100 mL の氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) で精製して、黄色固体生成物8bを得た (0.91 g、収率：69.4%)。

30

【0081】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.62–7.49 (m, 2H), 7.18–7.10 (m, 2H), 2.54 (s, 3H)。

40

【0082】

ステップ2：化合物8cの調製

室温下、3,5-ジフルオロ-4-((2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)ベンズアルデヒド8b (0.91 g、4.3 mmol) を、50 mL のメタノールに溶解して、0℃でNaBH₄ (161 mg、4.3 mmol) を加えて、室温で0.5時間攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し (100 mL × 2)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル = 4/1) で精製して、無色油状生成物8cを得た (0.89 g、収率：82.5%)。

50

【0083】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (m, 1H), 7.16–6.98 (m, 4H), 4.69 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

【0084】

ステップ3：化合物8の調製

(3, 5-ジフルオロ-4-((2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)メタノール8c (53 mg、0.21 mmol) を、2 mL の無水N, N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム(鉱油中含有量60%、17 mg、0.42 mmol)を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g (50 mg、0.21 mmol)を加えて、1 h 攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色固体生成物8を得た(20 mg、収率：21%)。

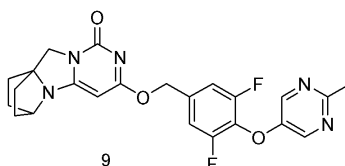
【0085】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (m, 1H), 7.18–7.04 (m, 4H), 5.40 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.86–1.74 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 453.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

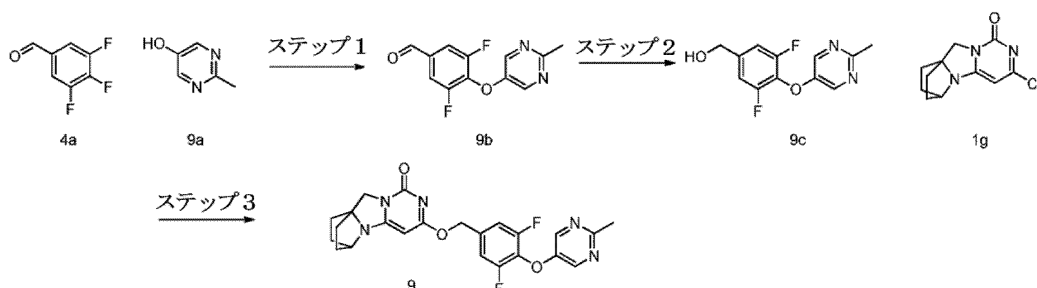
【0086】

実施例9：化合物9の調製

【化27】



【化28】



【0087】

ステップ1：化合物9bの調製

室温下、2-メチルピリミジン-5-オール9a (0.25 g、2.27 mmol)、3, 4, 5-トリフルオロベンズアルデヒド4a (0.44 g、2.72 mmol)、及び炭酸カリウム (0.41 g、2.95 mmol) を、30 mL のN, N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で2時間攪拌して反応させ、冷却した後、100 mL の氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し(50 mL × 3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)で精製して、黄色固体生成物9bを得た(0.24 g、収率：34.8%)。

【0088】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.64–7.54 (m, 2H), 2.72 (s, 3H)。

【0089】

ステップ2：化合物9cの調製

室温下、3,5-ジフルオロ-4-((2-メチルピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズアルデヒド9b (0.24 g、0.79 mmol) を、50 mL のメタノールに溶解して、0℃で NaBH_4 (30 mg、0.79 mmol) を加えて、室温で0.5時間攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し(100 mL×2)、有機相を合併して、塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(石油エーテル/酢酸エチル=4/1)で精製して、無色油状生成物9cを得た(0.17 g、収率：85.4%)。

【0090】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 2.70 (s, 3H)。

【0091】

ステップ3：化合物9の調製

(3,5-ジフルオロ-4-((2-メチルピリミジン-5-イル)オキシ)フェニル)メタノール9c (53 mg、0.21 mmol) を、5 mL の無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム(鉱油中含有量60%、17 mg、0.42 mmol)を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g (50 mg、0.21 mmol)を加えて、1h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色固体生成物9を得た(18 mg、収率：19%)。

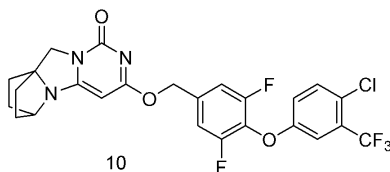
【0092】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.13–2.03 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 454.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0093】

実施例10：化合物10の調製

【化29】



10

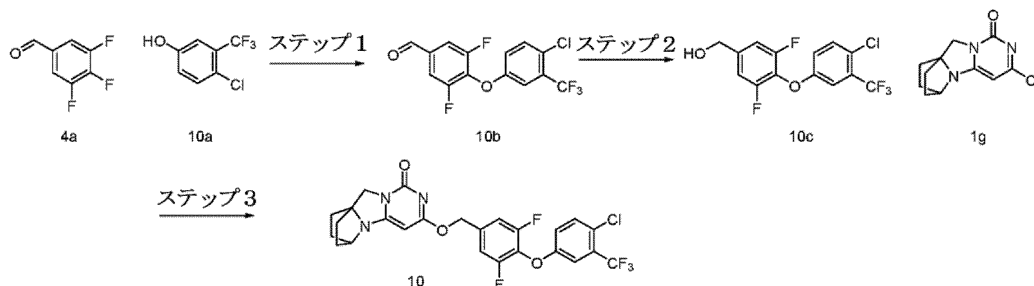
20

30

40

50

【化 30】



10

【0094】

ステップ1：化合物10bの調製

室温下、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノール10a (0.5 g、2.54 mmol)、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド4a (0.45 g、2.8 mmol)、及び炭酸カリウム (0.46 g、3.3 mmol) を、30 mL のN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で2時間攪拌して反応させ、冷却した後、100 mL の氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル=10/1) で精製して、黄色固体生成物10bを得た (0.6 g、収率：70.1%)。

20

【0095】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, 1H), 7.64–7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.05 (m, 1H)。

【0096】

ステップ2：化合物10cの調製

室温下、4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,5-ジフルオロベンズアルデヒド10b (0.6 g、1.78 mmol) を、50 mL のメタノールに溶解して、0℃で NaBH_4 (67 mg、1.78 mmol) を加えて、室温で0.5 h 攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し (100 mL × 2)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル=4/1) で精製して、白色固体状生成物10cを得た (0.28 g、収率：46.4%)。

30

【0097】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.08–7.00 (m, 3H), 4.73 (m, 2H), 1.94 (m, 1H)。

【0098】

ステップ3：化合物10の調製

(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)メタノール10c (71 mg、0.21 mmol) を、5 mL の無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム (鉱油中含有量60%、17 mg、0.42 mmol) を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g (50 mg、0.21 mmol) を加えて、1 h 攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (ジクロロメタン/メタノール=20/1) で精製して、白色固体生成物10を得た (28 mg、収率：25%)。

40

【0099】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 1

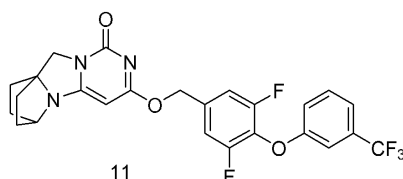
50

H), 7.08 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.19–2.08 (m, 2H), 1.84–1.74 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 539.9 [M + H]⁺。

【0100】

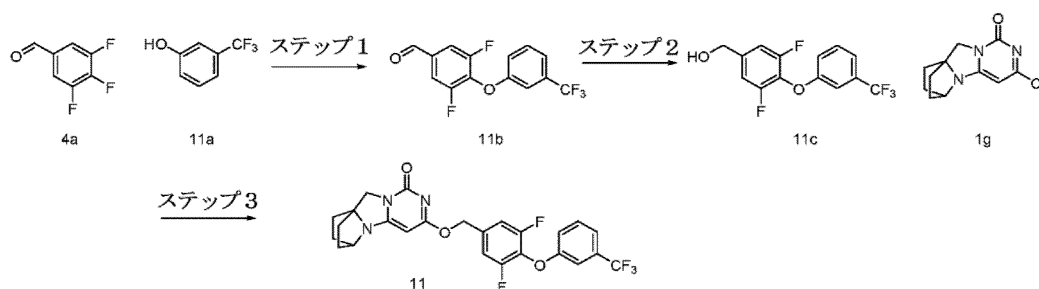
実施例11：化合物11の調製

【化31】



10

【化32】



20

【0101】

ステップ1：化合物11bの調製

室温下、3-(トリフルオロメチル)フェノール11a (1g、6.17mmol)、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド4a (1.09g、6.79mmol)、及び炭酸カリウム (1.1g、8.02mmol) を、30mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で2時間攪拌して反応させ、冷却した後、100mLの氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し (50mL×3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル=10/1) で精製して、黄色固体生成物11bを得た (1.7g、収率：82.5%)。

30

【0102】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H), 7.63–7.55 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (m, 1H)。

40

【0103】

ステップ2：化合物11cの調製

室温下、3,5-ジフルオロ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズアルデヒド11b (1.7g、5.6mmol) を、50mLのメタノールに溶解して、0℃でNaBH₄ (213mg、5.6mmol) を加えて、室温で0.5h攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し (100mL×2)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル=4/1) で精製して、無色油状生成物11cを得た (1.27g、収率：74.5%)。

50

【0104】

ステップ3：化合物11の調製

(3,5-ジフルオロ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)メタノール11c(71mg、0.21mmol)を、5mLの無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム(鉱油中含有量60%、17mg、0.42mmol)を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g(50mg、0.21mmol)を加えて、1h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色固体生成物11を得た(33mg、収率：31%)。

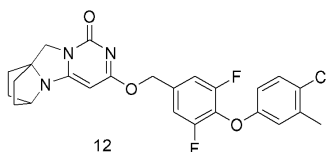
【0105】

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.44(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.11(m, 3H), 5.42(s, 2H), 5.23(s, 1H), 4.15(m, 1H), 4.03(s, 2H), 2.12(m, 2H), 1.83–1.77(m, 6H)。MS(ESI): m/z 505.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

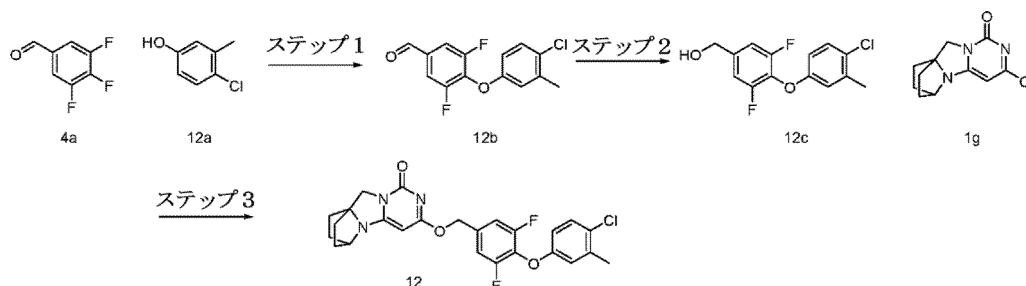
【0106】

実施例12：化合物12の調製

【化33】



【化34】



【0107】

ステップ1：化合物12bの調製

室温下、4-クロロ-3-メチルフェノール12a(1g、7.0mmol)、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド4a(1.2g、7.7mmol)、及び炭酸カリウム(1.3g、9.1mmol)を、30mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で2時間攪拌して反応させ、冷却した後、100mLの氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し(50mL×3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)で精製して、黄色固体生成物12bを得た(1.2g、収率：54.5%)。

【0108】

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.92(s, 1H), 7.61–7.51(m, 2H), 7.30–7.23(m, 1H), 6.85(m, 1H), 6.73(m, 1H), 2.34(s, 3H)。

【0109】

ステップ2：化合物12cの調製

10

20

30

40

50

室温下、4-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-3,5-ジフルオロベンズアルデヒド12b(1.2g、4.2mmol)を、50mLのメタノールに溶解して、0℃でNaBH₄(161mg、4.2mmol)を加えて、室温で0.5時間攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し(100mL×2)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(石油エーテル/酢酸エチル=4/1)で精製して、無色油状生成物12cを得た(0.89g、収率:74.4%)。

【0110】

ステップ3: 化合物12の調製

4-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)メタノール12c(59mg、0.21mmol)を、5mLの無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム(鉱油中含有量60%、17mg、0.42mmol)を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g(50mg、0.21mmol)を加えて、1h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色固体生成物12を得た(29mg、収率:31%)。

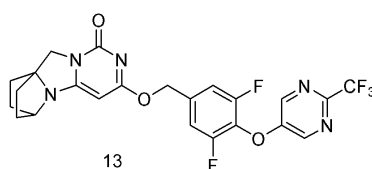
【0111】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.25(m, 1H), 7.08(m, 2H), 6.84(m, 1H), 6.73(m, 1H), 5.40(s, 2H), 5.22(s, 1H), 4.15(m, 1H), 4.03(s, 2H), 2.35(s, 3H), 2.12(m, 2H), 1.87-1.74(m, 6H)。MS(ESI): m/z 486.0 [M+H]⁺。

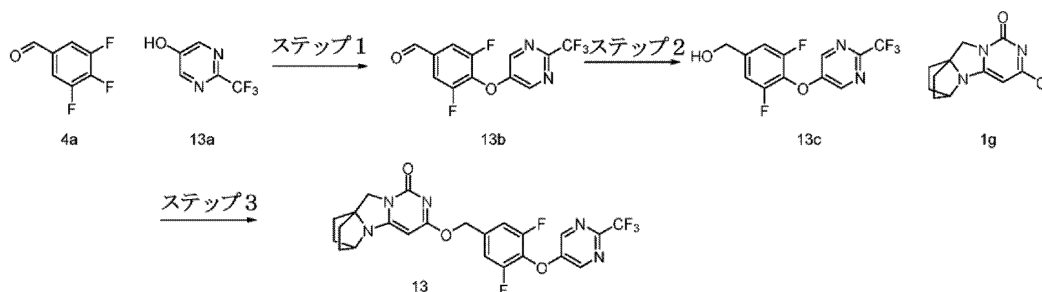
【0112】

実施例13: 化合物13の調製

【化35】



【化36】



【0113】

ステップ1: 化合物13bの調製

室温下、2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-オール13a(0.25g、1.52mmol)、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド4a(0.29g、1.83mmol)、及び炭酸カリウム(0.27g、1.98mmol)を、20mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で2h攪拌して反応させ、冷却した後、

100 mLの氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し（50 mL×3）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）で精製して、黄色固体生成物13bを得た（0.24 g、収率：52.0％）。

【0114】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.97（s, 1H）, 8.59（s, 2H）, 7.69－7.54（m, 2H）。

【0115】

ステップ2：化合物13cの調製

室温下、3, 5-ジフルオロ-4-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）オキシ）ベンズアルデヒド13b（0.24 g、0.79 mmol）を、50 mLのメタノールに溶解して、0℃でNaBH₄（30 mg、0.79 mmol）を加えて、室温で0.5 h攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し（100 mL×2）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）で精製して、無色油状生成物13cを得た（0.12 g、収率：49.6％）。

【0116】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.54（s, 2H）, 7.12（m, 2H）, 4.74（m, 2H）, 2.23（m, 1H）。

【0117】

ステップ3：化合物13の調製

（3, 5-ジフルオロ-4-（（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）オキシ）フェニル）メタノール13c（64 mg、0.21 mmol）を、5 mLの無水N, N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム（鉱油中含有量60％、17 mg、0.42 mmol）を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g（50 mg、0.21 mmol）を加えて、1 h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で精製して、白色固体生成物13を得た（18 mg、収率：17％）。

【0118】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.58（s, 2H）, 7.17（m, 2H）, 5.43（s, 2H）, 5.24（s, 1H）, 4.16（m, 1H）, 4.03（s, 2H）, 2.13（m, 2H）, 1.88－1.76（m, 6H）。

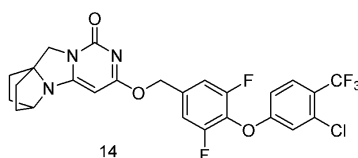
【0119】

MS（ESI）：m/z 508.1 [M+H]⁺。

【0120】

実施例14：化合物14の調製

【化37】



10

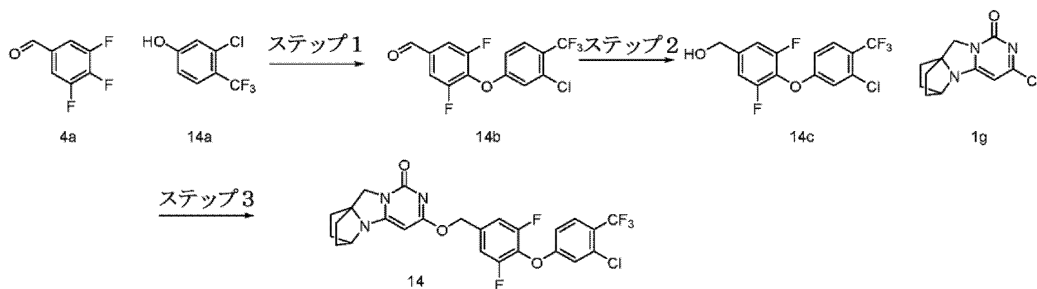
20

30

40

50

【化 3 8】



10

【0121】

ステップ1：化合物14bの調製

室温下、3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール14a (0.25 g、1.27 mmol)、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド4a (0.22 g、1.4 mmol)、及び炭酸カリウム (0.23 g、1.65 mmol) を、20 mL のN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で2時間攪拌して反応させ、冷却した後、100 mL の氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル=10/1) で精製して、黄色固体生成物14bを得た (0.32 g、収率：74.0%)。

20

【0122】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.69–7.56 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.92 (m, 1H)。

【0123】

ステップ2：化合物14cの調製

室温下、4-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,5-ジフルオロベンズアルデヒド14b (0.32 g、0.94 mmol) を、50 mL のメタノールに溶解して、0℃でNaBH₄ (36 mg、0.94 mmol) を加えて、室温で0.5時間攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し (100 mL × 2)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル=4/1) で精製して、白色固体状生成物14cを得た (0.15 g、収率：47.1%)。

30

【0124】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (m, 1H), 7.13–7.00 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 1.88 (m, 1H)。

【0125】

ステップ3：化合物14の調製

(4-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)メタノール14c (71 mg、0.21 mmol) を、5 mL の無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム (鉱油中含有量60%、17 mg、0.42 mmol) を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g (50 mg、0.21 mmol) を加えて、1 h 攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (ジクロロメタン/メタノール=20/1) で精製して、白色固体生成物14を得た (12 mg、収率：10%)。

40

【0126】

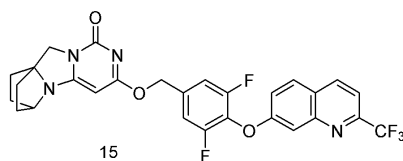
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.19–2.04 (m, 2H), 1.83–1.75 (m, 6H). MS (ESI): m/z 539.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0127】

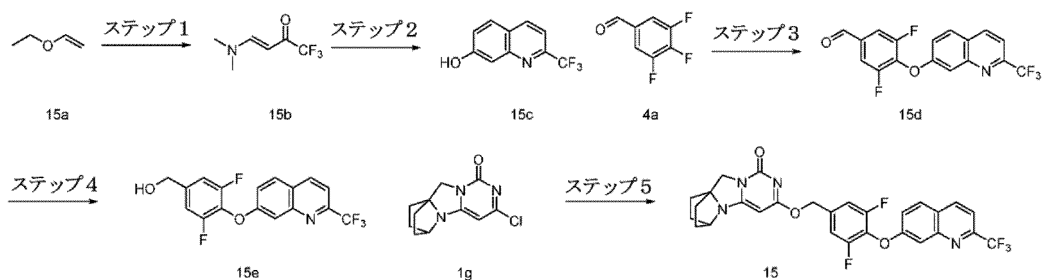
実施例15：化合物15の調製

【化39】



10

【化40】



20

【0128】

ステップ1：化合物15bの調製

エトキシエチレン15a (1 g、13.9 mmol)、ピリジン (1.65 g、20.9 mmol) を、20 mL のジクロロメタンに溶解して、0℃で窒素保護下で無水トリフルオロ酢酸を加えて、20分間攪拌して反応させた後、室温に昇温して2 h 反応させ、反応混合物を−20℃まで冷却し、10分間以内でジメチルアミンを滴下し、再び室温に昇温して2 h 反応させ、水を加えて反応を中止させ、ジクロロメタンで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル／酢酸エチル = 4／1) で精製して、白色固体生成物15bを得た (540 mg、収率：23.1%)。

30

【0129】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.95 (s, 3H)。

【0130】

ステップ2：化合物15cの調製

室温下、(E)−4−(ジメチルアミノ)−1,1,1−トリフルオロブタン−3−エン−2−オン15b (0.54 g、2.98 mmol) を、20 mL のジクロロエタンに溶解して、0℃で Tf_2O のジクロロエタン溶液 (5 mL) を滴下し、次いで3−アミノフェノールのジクロロエタン溶液 (10 mL) を加えて、40℃で2 h 攪拌して反応させ、ろ過して白色固体生成物15cを得た (275 mg、57.4%)。

40

【0131】

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.43 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (m, 1H)。

【0132】

ステップ3：化合物15dの調製

50

室温下、2-（トリフルオロメチル）キノリン-7-オール 15c（0.37g、1.71mmol）、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド 4a（0.28g、1.71mmol）、及び炭酸カリウム（0.71g、5.13mmol）を、20mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で2h攪拌して反応させ、冷却した後、100mLの氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し（50mL×3）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1）で精製して、白色固体生成物 15dを得た（310mg、51.5%）。

【0133】

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 9.97（s, 1H）, 8.36（m, 1H）, 7.96（m, 1H）, 7.69（m, 1H）, 7.62（m, 3H）, 7.40（s, 1H）。

【0134】

ステップ4：化合物 15e の調製

室温下、3,5-ジフルオロ-4-（（2-（トリフルオロメチル）キノリン-7-イル）オキシ）ベンズアルデヒド 15d（0.31g、0.88mmol）を、20mLのメタノールに溶解して、0℃で NaBH_4 （33mg、0.88mmol）を加えて、室温で0.5h攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し（100mL×2）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）で精製して、無色油状生成物 15eを得た（230mg、74.6%）。

【0135】

ステップ5：化合物 15 の調製

（3,5-ジフルオロ-4-（（2-（トリフルオロメチル）キノリン-7-イル）オキシ）フェニル）メタノール 15e（75mg、0.21mmol）を、5mLの無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム（鉱油中含有量60%、17mg、0.42mmol）を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物 1g（50mg、0.21mmol）を加えて、1h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で精製して、白色固体生成物 15を得た（18mg、収率：17%）。

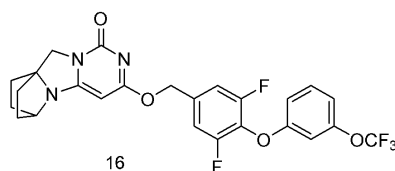
【0136】

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 8.33（m, 1H）, 7.92（m, 1H）, 7.65（m, 1H）, 7.60（m, 1H）, 7.36（s, 1H）, 7.13（m, 2H）, 5.40（s, 2H）, 5.23（s, 1H）, 4.14（m, 1H）, 4.02（s, 2H）, 2.11（m, 2H）, 1.79（m, 6H）。MS（ESI）： m/z 557.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0137】

実施例 16：化合物 16 の調製

【化 41】



10

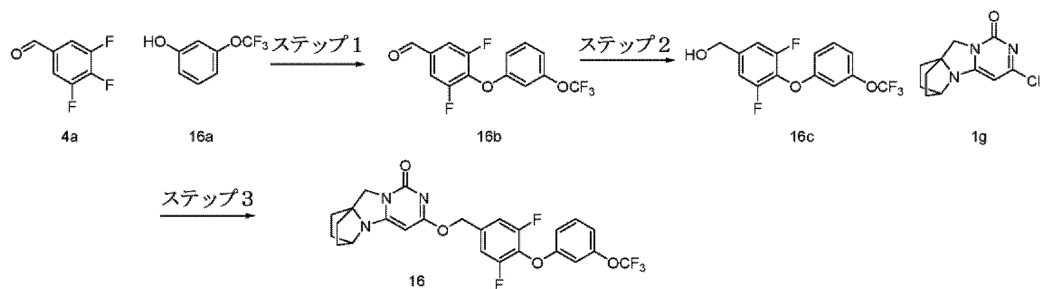
20

30

40

50

【化 4 2】



10

【0138】

ステップ1：化合物16bの調製

室温下、3-（トリフルオロメトキシ）フェノール16a（0.50g、2.8mmol）、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド4a（0.5g、2.8mmol）、及び炭酸カリウム（0.5g、3.64mmol）を、30mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で2h攪拌して反応させ、冷却した後、100mLの氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し（50mL×3）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）で精製して、黄色固体生成物16bを得た（0.73g、収率：81.4%）。

20

【0139】

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 9.94（s, 1H）, 7.64–7.54（m, 2H）, 7.34（m, 1H）, 7.00（m, 1H）, 6.87（m, 2H）。

【0140】

ステップ2：化合物16cの調製

室温下、4-（3-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）-3,5-ジフルオロベンズアルデヒド16b（0.73g、2.28mmol）を、50mLのメタノールに溶解して、0℃で NaBH_4 （86mg、2.28mmol）を加えて、室温で0.5h攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し（100mL×2）、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝4／1）で精製して、無色油状生成物16cを得た（0.57g、収率：71.2%）。

30

【0141】

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 7.30（m, 1H）, 7.06（m, 2H）, 6.94（m, 1H）, 6.85（m, 1H）, 6.81（s, 1H）, 4.72（m, 2H）, 1.94（m, 1H）。

【0142】

ステップ3：化合物16の調製

4-（3-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）-3,5-ジフルオロフェニルメタノール16c（67mg、0.21mmol）を、5mLの無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム（鉱油中含有量60%、17mg、0.42mmol）を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g（50mg、0.21mmol）を加えて、1h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で精製して、白色固体生成物16を得た（25mg、収率：23%）。

40

【0143】

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 7.29（m, 1H）, 7.07（m, 2

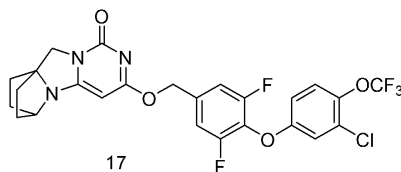
50

H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.83–1.73 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 522.0 $[M+H]^+$ 。

【0144】

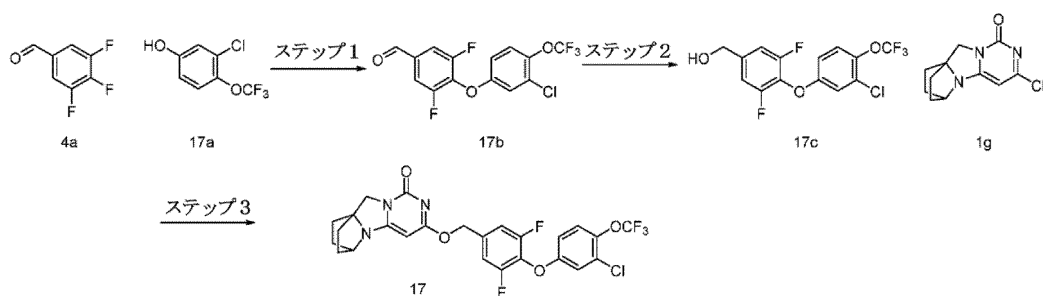
実施例17：化合物17の調製

【化43】



10

【化44】



20

【0145】

ステップ1：化合物17bの調製

室温下、3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール17a (0.50 g、2.34 mmol)、3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒド4a (0.41 g、2.58 mmol)、及び炭酸カリウム (0.42 g、3.04 mmol) を、20 mL のN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、90℃で2 h 攪拌して反応させ、冷却した後、100 mL の氷水を注いで、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル／酢酸エチル=10／1) で精製して、黄色固体生成物17bを得た (0.62 g、収率：74.4%)。

30

【0146】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, 1H), 7.63–7.54 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.90 (m, 1H)。

【0147】

ステップ2：化合物17cの調製

室温下、4-(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-3,5-ジフルオロベンズアルデヒド17b (0.62 g、1.94 mmol) を、50 mL のメタノールに溶解して、0℃で NaBH_4 (62 mg、1.94 mmol) を加えて、室温で0.5 h 攪拌して反応させ、減圧濃縮し、水を加えて、酢酸エチルで抽出し (100 mL × 2)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル／酢酸エチル=4／1) で精製して、無色油状生成物17cを得た (0.53 g、収率：77.0%)。

40

【0148】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (m, 1H), 7.06 (m, 2

50

H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.04 (m, 1H)。

【0149】

ステップ3：化合物17の調製

(4-(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)メタノール17c (75mg、0.21mmol)を、5mLの無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解して、0℃で水素化ナトリウム（鉱油中含有量60%、17mg、0.42mmol）を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物1g (50mg、0.21mmol)を加えて、1h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で精製して、白色固体生成物17を得た（23mg、収率：20%）。

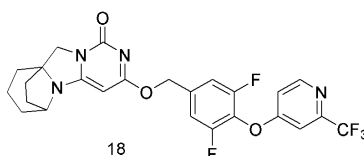
【0150】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.83–1.71 (m, 6H)。MS (ESI): m/z 555.9 [M+H]⁺。

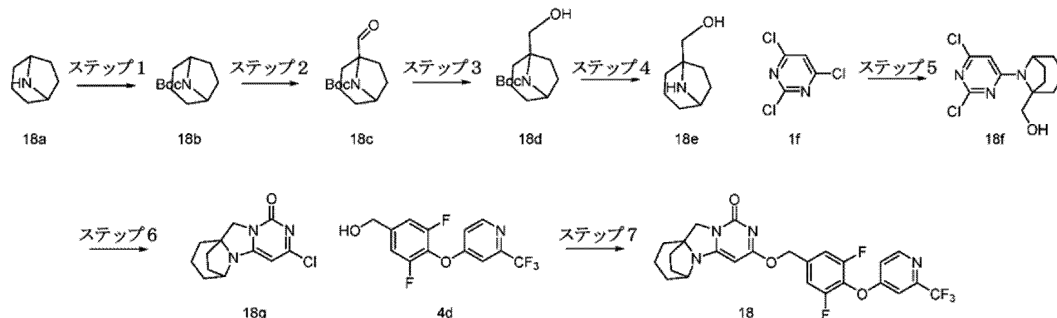
【0151】

実施例18：化合物18の調製

【化45】



【化46】



【0152】

ステップ1：化合物18bの調製

室温下、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン18a (5g、33.9mmol)とトリエチルアミン (5.2g、50.8mmol)を、300mLのジクロロメタンに溶解して、(Boc)₂O (11.1g、50.8mmol)を加えて、4h攪拌して反応させ、ジクロロメタンで抽出し (100mL×3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）で精製して、無色液体生成物18bを得た（9.4g、100%）。

【0153】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.14 (m, 2H), 1.97–1.8

6 (m, 2H), 1.81–1.53 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.41–1.35 (m, 2H)。

【0154】

ステップ2：化合物18cの調製

室温下、8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸t-ブチル18b (7.2g、34.1mmol)、TMEDA (4.7g、40.9mmol)を、150mLの無水エーテルに溶解して、-65℃で窒素保護下で、s-BuLi (1.3M (ヘキサン中)、31.5mL、40.9mmol)を滴下し、-65℃で30分間攪拌して反応させた後、ギ酸メチル (2.45g、40.9mmol)のエーテル溶液 (20mL)を滴下し、-65℃で30分間攪拌して反応させた後、0℃まで昇温して2h攪拌して反応させ、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100mL)を加えて、エーテルで抽出し (50mL×3)、有機相を合併して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル=10/1)で精製して、無色液体生成物18cを得た (3.13g、38.4%)。

10

【0155】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.82–1.60 (m, 6H), 1.45 (s, 9H)。

【0156】

20

ステップ3：化合物18dの調製

室温下、1-ホルミル-8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸t-ブチル18c (3.13g、13.1mmol)を、100mLの無水メタノールに溶解して、0℃でKBH₄ (1.1g、19.6mmol)を数回に分けて加えて、室温で1h攪拌して反応させ、40mLの水を加えて、ジクロロメタンで抽出し (60mL×3)、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル=10/1)で精製して、無色液体生成物18dを得た (3.45g、100%)。

【0157】

30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.37 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.72–3.49 (m, 2H), 2.00–1.73 (m, 4H), 1.61 (m, 6H), 1.46 (s, 9H)。

【0158】

ステップ4：化合物18eの調製

室温下、1-(ヒドロキシメチル)-8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸t-ブチル18d (3.13g、13.1mmol)を、60mLのHCl/エタノール混合溶媒に溶解して、4h攪拌して反応させ、減圧濃縮して、黄色固体生成物18eを得た (2.45g、100%)。

【0159】

40

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.58–3.48 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.86–1.40 (m, 9H)。

【0160】

ステップ5：化合物18fの調製

室温下、(8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-1-イル)メタノール18e (2.45g、17.35mmol)、2,4,6-トリクロロピリミジン (3.49g、19.1mmol)、及びDIPEA (0.42g、52.05mmol)を、100mLのアセトニトリルに溶解して、一晚攪拌して反応させ、減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル=4/1)で精製

50

して、白色固体生成物 18 f を得た (1 g、20.1%)。

【0161】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.41 (s, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.13–1.52 (m, 10H)。

【0162】

ステップ6：化合物 18 g の調製

化合物 18 f (1 g、3.1 mmol)、トリエチルアミン (0.94 g、1.3 mmol) を、50 mL の無水ジクロロメタンに溶解して、0℃で、 MsCl (0.4 g、3.4 mmol) を滴下し、0℃で1 h 攪拌して反応させた後、減圧濃縮して無色油状中間体を得た (1.1 g、100%)。この粗製品、及び炭酸カリウム (1.28 g、9.3 mmol) を、60 mL の1/1のジオキサン/水の混合溶液に溶解して、90℃で一晩攪拌して反応させ、減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (ジクロロメタン/メタノール=20/1) で精製して白色固体生成物 18 g を得た (0.4 g、51%)。

【0163】

^1H NMR (400 MHz, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.66 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.05–1.88 (m, 4H), 1.85–1.71 (m, 6H)。

【0164】

ステップ7：化合物 18 の調製

(3,5-ジフルオロ-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)メタノール 4 d (92 mg、0.3 mmol) を、5 mL の無水 DMF に溶解して、0℃で水素化ナトリウム (鉱油中含有量 60%、17 mg、0.4 mmol) を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物 18 g (50 mg、0.2 mmol) を加えて、1 h 攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (ジクロロメタン/メタノール=20/1) で精製して、白色固体生成物 18 を得た (49 mg、収率：47%)。

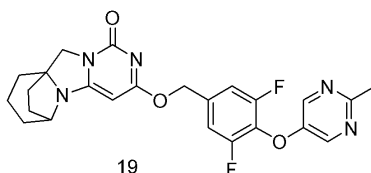
【0165】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.05–1.87 (m, 3H), 1.73 (m, 7H)。MS (ESI): m/z 521.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0166】

実施例 19：化合物 19 の調製

【化 47】



10

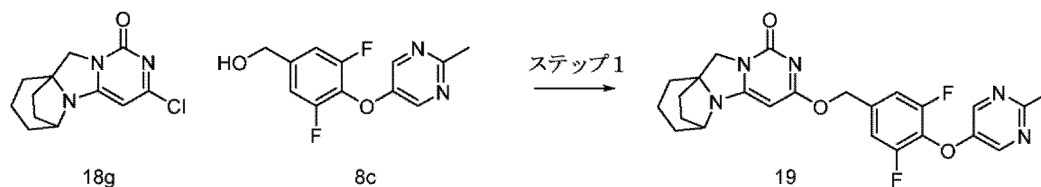
20

30

40

50

【化 4 8】



【0167】

ステップ1：化合物19の調製

(3,5-ジフルオロ-4-((2-メチルピリミジン-5-イル)オキシ)フェニル)メタノール8c(53mg、0.21mmol)を、5mLの無水DMFに溶解して、0℃で水素化ナトリウム(鉱油中含有量60%、17mg、0.4mmol)を加えて、室温で20分間攪拌して反応させた後、化合物18g(50mg、0.2mmol)を加えて、1h攪拌して反応させた後、少量の水を加えて反応を中止させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、白色固体生成物19を得た(52mg、収率：55.5%)。

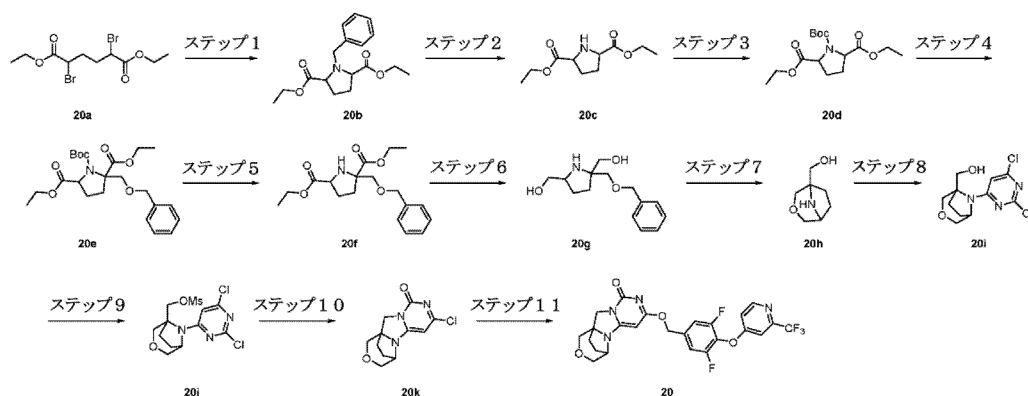
【0168】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.38(s, 2H), 7.10(m, 2H), 5.41(s, 2H), 5.20(s, 1H), 4.23(m, 1H), 4.06(m, 1H), 3.68(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.00–1.90(m, 3H), 1.85–1.69(m, 7H)。MS(ESI): m/z 468.2 [M+H]⁺。

【0169】

実施例20：化合物20の調製

【化 4 9】



【0170】

ステップ1：化合物20bの調製

室温下、化合物2,5-ジブromoアジピン酸ジエチル(10.0g、27.8mmol)、及び炭酸カリウム(4.60g、33.3mmol)を、トルエンと水(200mL、v/v=4:1)に溶解して、ベンジルアミン(2.99g、27.8mmol)を加えて、反応液を80℃まで加熱して24h反応させた。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮して、ほとんどの溶媒を除去し、50mLの水を加えて、酢酸エチルで抽出し(80mL×3)、有機相を合併して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて溶離液系(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)で精製して、油状の液体化合物20bを得た(6.6g、77.7%)。

【0171】

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31–7.18 (m, 5H), 3.96–3.86 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.94–1.83 (m, 2H), 1.08 (m, 6H)。

【0172】

ステップ2：化合物20cの調製

室温下、化合物N-ベンジル-2, 5-ピロールジカルボン酸ジエチル (6.6 g、21.6 mmol) を、メタノール (100 mL) に溶解して、パラジウム炭素 (20%, 1.3 g) を加えて、反応液を H_2 条件で室温で7 h 反応させた。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して無色油状の化合物20cを得た (4.4 g、94.4%)。

【0173】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.23–4.11 (m, 4H), 3.81–3.71 (m, 2H), 2.18–2.06 (m, 2H), 1.97–1.83 (m, 2H), 1.26 (m, 6H)。

【0174】

ステップ3：化合物20dの調製

室温条件下、化合物2, 5-ピロリジンカルボン酸ジエチル (4.4 g、19.5 mmol) を、トルエンに溶解して、二炭酸ジ-*t*-ブチル (5.35 g、24.5 mmol) を加えて、反応液を95℃まで加熱して4 h 反応させた。反応液を室温まで冷却して、減圧濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) で精製して、無色の油状化合物20dを得た (4.3 g、70.0%)。

【0175】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.38 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.24–4.14 (m, 4H), 2.16 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.31–1.21 (m, 6H)。

【0176】

ステップ4：化合物20eの調製

室温条件下、化合物N-*t*-ブチルオキシカルボニル-2, 5-ピロールジカルボン酸ジエチル (2.7 g、8.6 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (80 mL) に溶解して、窒素保護下で-78℃の条件でリチウムジイソプロピルアミド (2M、8.2 mL、16.3 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、30分間攪拌して反応させた後、ベンジルクロロメチルエーテル (1.49 g、9.5 mmol) を加えて、その混合物を-78℃で1 h 攪拌して反応させ、室温に昇温して2時間反応させた。反応液に100 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系 (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) で精製して、淡黄色油状化合物20eを得た (2.3 g、61.4%)。

【0177】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.20 (m, 5H), 4.71–4.52 (m, 2H), 4.25–4.07 (m, 4H), 2.49 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.15–2.01 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.29–1.17 (m, 6H)。

【0178】

ステップ5：化合物20fの調製

室温条件下、化合物N-*t*-ブチルオキシカルボニル-2, 5-(2-フェノキシメチル)ピロールジカルボン酸ジエチルを、塩酸ジオキサン (4N、20 mL) に溶解して、室温条件下2時間攪拌し、反応液を減圧濃縮して、茶褐色の油状化合物20fの粗製品を得て (1.44 g、50.0%)、精製することなくそのまま次の反応に用いた。

【0179】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.27 (m, 5H), 4.6

10

20

30

40

50

0-4.46 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.44-3.27 (m, 3H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.76-1.45 (m, 3H)。

【0180】

ステップ6：化合物20gの調製

反応フラスコに無水テトラヒドロフラン(40mL)を加えて、氷浴と窒素保護下で水素化リチウムアルミニウム(0.33g、8.6mmol)を加えて、10分後に[6-(ベンジルオキシメチル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-ピペリジニル]メタノールのテトラヒドロフラン溶液を滴下し、滴下完了後に室温条件に移して1h反応させた。反応系を再び氷浴条件下に置き、水酸化ナトリウム溶液(2M、2mL)を加えて、白色の固体が生じ、ろ過してテトラヒドロフランで洗浄し、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して淡黄色油状化合物20gの粗製品を得て(1.0g、92.5%)、精製することなくそのまま次のステップに用いた。

10

【0181】

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.57-4.46 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 3H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 2H), 1.52 (m, 1H)。

【0182】

ステップ7：化合物20hの調製

室温条件下、化合物(2-((ベンジルオキシ)メチル)ピロリジン-2,5-ジイル)ジメタノール(1.0g、3.98mmol)を、メタンスルホン酸に溶解して、アルゴンガス保護の条件で反応液を140℃まで加熱して8h反応させた。室温まで冷却して、反応液を氷水(20mL)に注いで、0℃の条件で50%の水酸化ナトリウム24mLを加えて、混合物を減圧濃縮した後、メタノールで溶解し、ろ過して、ろ液を減圧濃縮して、淡黄色油状目的化合物20hの粗製品を得た(0.3g、52.8%)。

20

【0183】

ステップ8：化合物20iの調製

室温条件下、化合物3-オキサ-8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-5-イルメタノール(0.3g、2.1mmol)、2,4,6-トリクロロピリミジン(0.46g、2.5mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.81g、6.3mmol)を、アセトニトリル(20mL)に溶解して、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系(石油エーテル/酢酸エチル=2/1)で精製して、白色固体化合物20iを得た(0.15g、24.8%)。

30

【0184】

^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.39 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98-3.76 (m, 3H), 3.67 (m, 3H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.78 (m, 1H)。

40

【0185】

ステップ9&10：化合物20kの調製

室温条件下、化合物(8-(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)-3-オキサ-8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-1-イル)メタノール(0.15、24.8%)を、無水ジクロロメタンに溶解して、トリエチルアミン(158mg、1.56mmol)を加えて氷浴条件下に置いて、メタンスルホンクロリド(66mg、0.57mmol)をゆっくり加えて、反応液を氷浴条件で1h反応させた。反応液を減圧濃縮して、白色固体化合物を得て、精製することなくそのまま次のステップに用いた。粗製品、及び炭酸カリウム(215mg、1.56mmol)を、ジオキサンと水(40mL、1/1)に溶解して、反応液を室温条件で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮して、シリカ

50

ゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で精製して白色固体化合物20kを得た（40mg、30.8％）。

【0186】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.72 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 2.46–2.27 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.77 (m, 1H)。

【0187】

ステップ11：化合物20の調製

室温下、化合物（3, 5-ジフルオロ-4-（（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）オキシ）フェニル）メタノール（58、0.19mmol）を、無水N, N-ジメチルホルムアミド（5mL）に溶解して、氷浴の条件で水素化ナトリウム（鉱油中60%、13mg、0.32mmol）を加えて、15分後に7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-4, 11a-ethanopyrimido[6', 1':2, 3]イミダゾ[5, 1-c][1, 4]アジニル-9（11H）-オン（40mg、0.16mol）を加えて、室温条件で1h反応させた。反応液に氷水を加えて反応を中止させ、酢酸エチル（20mL×3）で抽出し、有機相を合併して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、乾燥剤をろ過して除去し、ろ液を減圧濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶離液系（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で精製して、白色固体化合物20を得た（35mg、35.3％）。

【0188】

^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.61 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.78–3.68 (m, 4H), 2.33–2.26 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.73 (m, 1H)。m/z 523.0 [M+H]⁺。

【0189】

生物学的評価

化合物の生物活性は、LpPLA2阻害剤としての化合物活性を測定するいかなる適宜な測定方法及び組織・インビボモデルを用いることによって測定することができる。

【0190】

（1）組換えヒトLp-PLA2測定（rhLp-PLA2）、PED6の測定とも呼ばれる

【0191】

PED6は、蛍光標識のリン脂質であり、Invitogene又はMolecular Probesから直接入手可能である。そのSnの3位に蛍光消光のp-ニトロフェニル基が結合され、snの2位にBodipyフルオレセイン（FL）基が結合されているが、Lp-PLA2酵素によって破壊された場合、FL基が放出されることによって、蛍光が増強する。しかし、Lp-PLA2阻害剤がこのような破壊の発生を阻害することによって、蛍光の増強は観察されない。

【0192】

測定方法：被測定化合物（表1に示されたとおり）とDMSO溶液とを、体積比1：3で混合し、希釈して384ウェルマイクロプレートのソースプレートとした。その後、ECHOリキッドハンドラーを用いて、0.01μLの化合物をソースプレートから384ウェルGreiner784076プレートに移して、50mMのHEPES、pH7.4、150mMのNaCl、1mMのCHAPSからなる緩衝液（この緩衝液には濃度が4nM又は110pMの組換えヒトLp-PLA2酵素が含まれている）5μLを、プレートの各ウェルに加えた。プレートを500rpmで10秒間遠心し、30分間の予備インキュベーションを経た後、5μLの上記緩衝液を、384ウェルGreiner784

076プレートに加えて、プレートを500rpmで10秒間遠心して、避光し室温で20分間インキュベーションした後、ViewLuxマイクロプレートイメージャーを用いてex480/em540で蛍光強度を読み取り、ExcelのXL回帰モデルで曲線及びQC分析を行って、pIC50を算出し、結果を表1にまとめた。

【表1】

化合物番号	r h L p - P L A 2 (p I C ₅₀)
1	8. 6
2	9. 1
3	9. 3
4	10. 4
5	10. 5
6	10. 3
7	10. 4
8	10. 5
9	10. 0
10	10. 2
11	10. 1
12	10. 1
13	9. 6
14	10. 1
16	10. 0
17	10. 1
18	10. 0
19	9. 5
陽性化合物 R i l a p l a d i b	8. 9

(2) ヒト血漿 L p - P L A 2 測定 (T h i o - P A F 測定とも呼ばれる)

【0193】

ヒト血漿測定は、P A F (ホスファチジルコリン) のスルファチド類似体を利用し、加水分解して遊離メルカプト基を含むリン脂質を生じ、C P M とマイケル付加を行って、蛍光を増強するマレイミドを生成し、蛍光強度を測定することによって、メルカプトタンを連続定量分析することができる。この方法によれば、L p - P L A 2 阻害剤のヒト血漿における L p - P L A 2 酵素に対する阻害活性を測定できる。

【0194】

測定方法：被測定化合物(表2に示されたとおり)とDMSO溶液とを、体積比(1:3)で混合し、希釈して384ウェルマイクロプレートのソースプレートとした。E C H O リキッドハンドラーを用いて、0.01μLの化合物をソースプレートから384ウェルGreiner784076少量プレートに移した後、予め均等に分けて冷凍した8μLの混合ヒト血漿を加えた。プレートを500rpmで10秒間遠心し、30分間の予備インキュベーションを経た後、B R A V O リキッドハンドリングシステムを用いて、2.5mMの2-チオP A F (エタノール溶液)、32μMのC P M (DMSO溶液)、及び3.2mMのN-エチルマレイミド(N E M)の緩衝液(50mMのH E P E S、p H 7.4、150mMのN a C l、1mMのC H A P S からなる緩衝液)を含む基質溶液2μLを、384ウェルGreiner784076少量プレートに加えて、2分後、5μL 5%のトリフルオロ酢酸で反応を中止させ、避光し室温で40分間インキュベーションし

た後、Envisionマイクロプレートリーダーを用いてex 380 / em 485で蛍光強度を読み取り、ExcelのXL回帰モデルで曲線及びQC分析を行って、p I C 50を算出し、結果を表2にまとめた。

【表2】

化合物番号	Thio-PAF (p I C ₅₀)
1	7.0
2	7.6
3	7.8
4	8.4
5	8.2
6	8.1
7	8.5
8	8.1
9	7.9
10	8.1
11	7.9
12	8.0
13	7.7
14	8.1
16	7.9
17	8.0
18	8.1
19	7.8
陽性化合物 Rilapladib	7.8

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献
- 特表 2 0 1 7 - 5 2 1 4 5 6 (J P , A)
 - 特表 2 0 1 7 - 5 2 0 6 1 3 (J P , A)
 - 特表 2 0 1 4 - 5 2 1 6 2 5 (J P , A)
 - 特表 2 0 1 4 - 5 2 1 6 1 1 (J P , A)
 - 特表 2 0 1 6 - 5 0 8 9 9 5 (J P , A)
 - 特表 2 0 1 6 - 5 0 5 0 5 3 (J P , A)
 - 特表 2 0 1 6 - 5 0 5 0 5 8 (J P , A)
 - 特表 2 0 1 8 - 5 0 2 1 0 5 (J P , A)
 - 特表 2 0 0 4 - 5 1 2 2 8 3 (J P , A)
 - Xinde CHEN et al., Discovery of Potent and Orally Active Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) Inhibitors as a Potential Therapy for Diabetic Macular Edema, J. Med. Chem., 2016年, vol.59, p.2674-2687

- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)
- C 0 7 D 4 8 7 / 2 2
 - A 6 1 K 3 1 / 5 2 9
 - C 0 7 D 4 9 8 / 2 2
 - A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 6
 - A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
 - C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)