

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7678929号
(P7678929)

(45)発行日 令和7年5月16日(2025.5.16)

(24)登録日 令和7年5月8日(2025.5.8)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D	213/69 (2006.01)	C 0 7 D	213/69	C S P
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
請求項の数 34 (全141頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2024-500470(P2024-500470)	(73)特許権者	523372341	
(86)(22)出願日	令和4年7月7日(2022.7.7)		シンセラ, インコーポレイテッド	
(65)公表番号	特表2024-525606(P2024-525606 A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4	
(43)公表日	令和6年7月12日(2024.7.12)		0 4, フォスター シティ, レイクサ	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/036362		イド ドライブ 3 3 3, ギリアード サ	
(87)国際公開番号	WO2023/283338		イエンシーズ, インコーポレイテッド	
(87)国際公開日	令和5年1月12日(2023.1.12)	(74)代理人	気付	
審査請求日	令和6年1月9日(2024.1.9)		100078282	
(31)優先権主張番号	63/220,322	(74)代理人	弁理士 山本 秀策	
(32)優先日	令和3年7月9日(2021.7.9)		100113413	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	弁理士 森下 夏樹	
(31)優先権主張番号	63/340,079		100181674	
(32)優先日	令和4年5月10日(2022.5.10)	(74)代理人	弁理士 飯田 貴敏	
最終頁に続く			100181641	
			弁理士 石川 大輔	
		最終頁に続く		

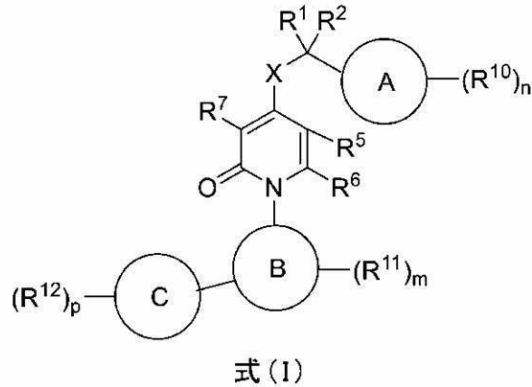
(54)【発明の名称】 ピリジノンMK 2 阻害剤及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体

【化60】



(式中、
環Aが、ヘテロアリールであり、
各R¹⁰が独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-

$S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^b$
 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS$
 $(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1
 $\sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒ
 ドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ ア
 ルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、
 若しくはヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキ
 ル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、任意選択でかつ独立して
 、1つ以上の R^{10a} で置換されているか、

又は同じ原子上の2つの R^{10} が一緒になって、オキソを形成し、

10

各 R^{10a} が独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-O$
 $C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、
 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-N$
 $R^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR$
 $bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、
 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C$
 6 ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C$
 6 アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール
 、若しくはヘテロアリールであるか、

又は同じ原子上の2つの R^{10a} が一緒になって、オキソを形成し、

20

n が、2であり、

R^1 及び R^2 が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR$
 a 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C
 $1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$
 ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$
 アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルで
 あるか、

又は R^1 及び R^2 が一緒になって、オキソを形成するか、

又は R^1 及び R^2 が一緒になって、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形
 成し、前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、任意選択で、重水素、ハロゲン
 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)$
 CH_3 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハ
 ロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$
 アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで置換されており、

30

X が、 $-C(R^3)_2-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-O-$ 、又は $-S-$ であり、

各 R^3 が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-$
 NR^cR^d 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C$
 6 アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロ
 キシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケ
 ニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであるか、

40

又は2つの R^3 が一緒になって、オキソを形成し、

R^4 が、水素、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1
 $\sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒ
 ドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ ア
 ルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであ
 り、

R^5 が、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$
 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル
 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキ
 ル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 C_2

50

～C₆アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R⁶が、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R⁷が、水素、重水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₁～C₆ジウテロアルキルであり、

環Bが、ヘテロアリールであり、

各R¹¹が独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上のR^{11a}で置換されており、

又は同じ原子上の2つのR¹¹が一緒になって、オキソを形成し、

各R^{11a}が独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであるか、

又は同じ原子上の2つのR^{11a}が一緒になって、オキソを形成し、

mが、1であり、

環Cが、N-結合ピリジノン、N-結合ピリミジノン、N-結合ピラジノン、又はN-結合ピリダジノンであり、

各R¹²が独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-S(=O)(=NR^b)R^a、-SiR^cR^dOR^b、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン(シクロアルキル)、C₁～C₆アルキレン(ヘテロシクロアルキル)、C₁～C₆アルキレン(アリール)、又はC₁～C₆アルキレン(ヘテロアリール)であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上のR^{12a}で置換されており、

各R^{12a}が独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-N

$R^b C(=O)NR^c R^d$ 、 $-NR^b C(=O)R^a$ 、 $-NR^b C(=O)OR^b$ 、 $-NR^b S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^c R^d$ 、 $-C(=O)C(=O)NR^c R^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであるか、

又は同じ原子上の2つの R^{12a} が一緒になって、オキソを形成し、

p が、1または2であり、

各 R^a が独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されており、

各 R^b が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されており、

各 R^c 及び R^d が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されており、

又は、 R^c 及び R^d が、それらが結合している原子と一緒に、1個以上のオキソ

、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、若しくは $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合している原子と一緒にあって、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、若しくは $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

又は、 R^a 及び R^b が、それらが結合している原子と一緒にあって、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、若しくは $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

又は、2つの R^b が、それらが結合している原子と一緒にあって、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、若しくは $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成する)。

【請求項2】

環Cが、N-結合ピリジノンである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項3】

環Cが、N-結合ピリミジノンである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項4】

環Cが、N-結合ピラジノンである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

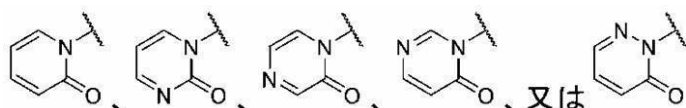
【請求項5】

環Cが、N-結合ピリダジノンである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項6】

環Cが、

【化61】



である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項7】

環Aが、ピリジルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学

10

20

30

40

50

的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 8】

各 R^{10} が、独立して、ハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 9】

R^1 及び R^2 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 10】

R^1 及び R^2 が、重水素である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

10

【請求項 11】

X が、 $-O-$ である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 12】

R^5 が、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 13】

R^5 が水素である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

20

【請求項 14】

R^6 が、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 15】

R^6 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは立体異性体。

【請求項 16】

R^7 が、水素、重水素、又はハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

30

【請求項 17】

R^7 がハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 18】

環 B が、6 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 19】

環 B が、ピリジニルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 20】

40

各 R^{11} が独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、又はシクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 21】

各 R^{11} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 22】

各 R^{12} が、独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、

50

—C(=O)R^a、—C(=O)OR^b、—C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（アリール）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロアリール）であり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、1個以上のR^{12a}で任意選択でかつ独立して置換されている、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項23】

各R¹²が、独立して、重水素、ハロゲン、—CN、—OH、—OR^a、—NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）であり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、1個以上のR^{12a}で任意選択でかつ独立して置換されている、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項24】

各R¹²が、独立して、重水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）であり、前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルが、1個以上のR^{12a}で任意選択でかつ独立して置換されている、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項25】

各R¹²が、独立して、重水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルが、1個以上のR^{12a}で任意選択でかつ独立して置換されている、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項26】

各R¹²が、独立して、C₁～C₆ヒドロキシアルキルである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項27】

各R^{12a}が、独立して、重水素、ハロゲン、—CN、—OH、—OR^a、—NR^cR^d、—C(=O)R^a、—C(=O)OR^b、—C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項28】

各R^{12a}が、独立して、重水素、ハロゲン、—CN、—OH、—OR^a、—NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、又はC₁～C₆ヘテロアルキルである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項29】

各R^aが、独立して、重水素、ハロゲン、—CN、—OH、—OR^a、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆ハロアルキルである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許

容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 30】

【化 71】

実施例	構造
1A	
1B	
2A	
2B	
3A	
3B	
4A	
4B	

10

20

30

40

50

【化 7 2】

実施例	構造
5A	
5B	
6	
7A	
7B	
8A	
8B	
9A	

10

20

30

40

50

【化 7 3】

実施例	構造
9B	
10A	
10B	
11A	
11B	
12A	
12B	
13A	

10

20

30

40

50

【化 7 4】

実施例	構造
13B	
14A	
14B	
14C	
14D	
15A	
15B	
16A	

10

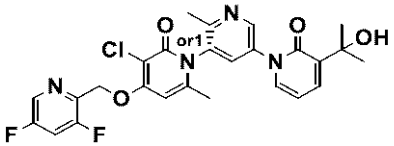
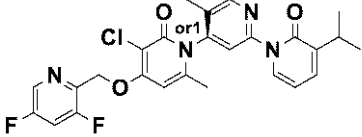
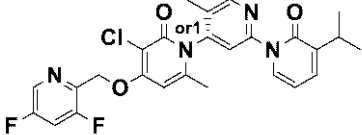
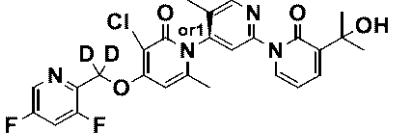
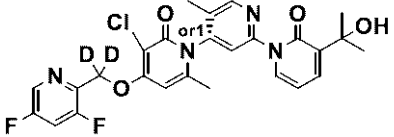
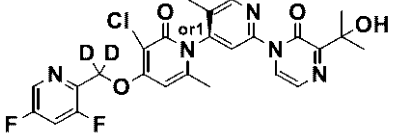
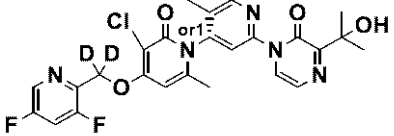
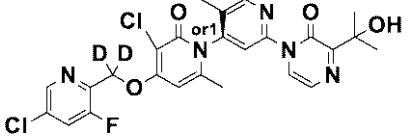
20

30

40

50

【化 7 5】

実施例	構造
16B	
17A	
17B	
18A	
18B	
19A	
19B	
20A	

10

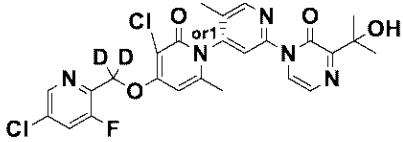
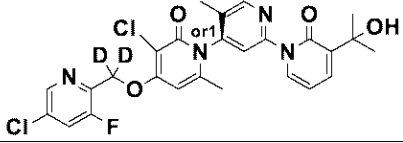
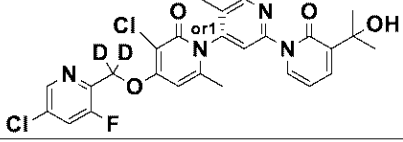
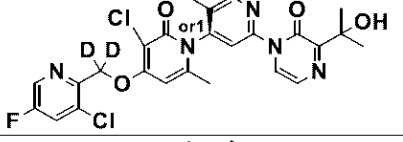
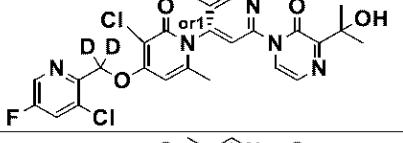
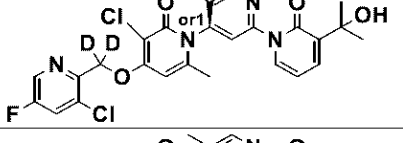
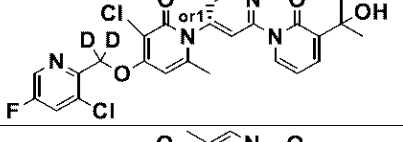
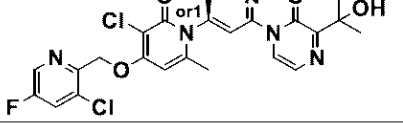
20

30

40

50

【化 7 6】

実施例	構造
20B	
21A	
21B	
22A	
22B	
23A	
23B	
24A	

10

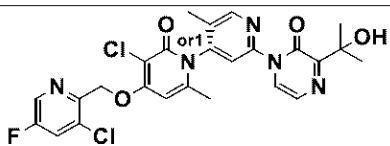
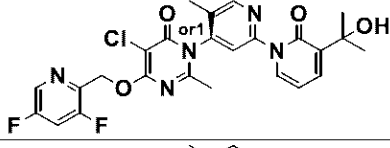
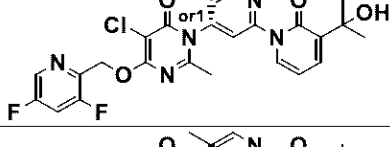
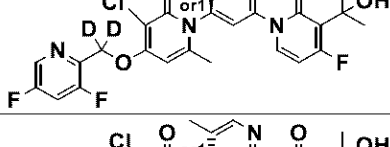
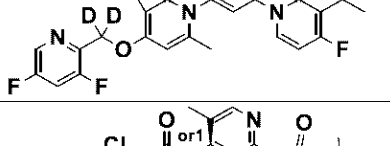
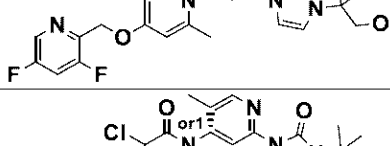
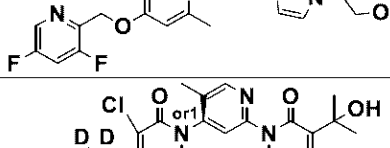
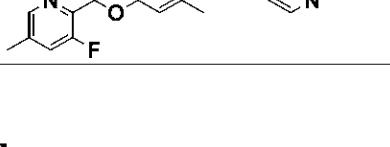
20

30

40

50

【化 7 7】

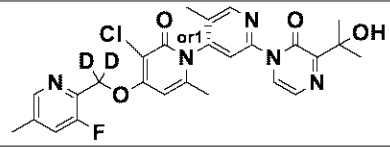
実施例	構造
24B	
25A	
25B	
26A	
26B	
27A	
27B	
28A	

10

20

30

【化 7 8】

実施例	構造
28B	

40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

【請求項 3 1】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 3 2】

50

状態を治療するための組成物であって、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を含む、組成物であり、前記状態が、自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝性障害、腫瘍性障害、及び心血管障害又は脳血管障害からなる群から選択される、組成物。

【請求項33】

p38 MAPキナーゼ媒介性疾患を治療することを必要とする対象においてそれを行うための組成物であって、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を含む、組成物。

【請求項34】

MK2媒介性疾患を治療することを必要とする対象においてそれを行うための組成物であって、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(相互参照)

本出願は、2021年7月9日に出願された米国特許仮出願第63/220,322号、及び2022年5月10日に出願された米国特許仮出願第63/340,079号の利益を主張するものであり、それらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)は、リン酸化カスケードを使用して外部刺激を中継及び伝播して、環境に対する協調的な細胞応答を生成する保存された酵素ファミリーである。MAPKは、遺伝子発現、有糸分裂、分化、及び細胞生存/アポトーシスなどの細胞活性を調節するプロリン指向性セリン/スレオニン特異的プロテインキナーゼである。現在までに、4つの異なるクラスの哺乳動物MAPKが同定されている：細胞外シグナル伝達キナーゼ(ERK1及び2)、c-jun N末端キナーゼ1(JNK1~3)、p38 MAPK(p38α、β、γ、及びδ)、及びERK5。MAPKは、協調した二重特異性MAPKKによるTXY活性化モチーフ内のThr及びTyr残基の二重リン酸化によって活性化され、Xは、それぞれ、ERK、JNK、及びp38 MAPKにおいてGlu、Pro、及びGlyである。MAPKは、互いに60%~70%同一であるが、依然としてそれらの活性化ループ配列及びサイズが異なる。活性化ループは、酵素活性部位に隣接しており、そのリン酸化は、酵素が活性部位残基を基質結合及び触媒に最適な配向に再配置することを可能にする。MAPKの下流基質には、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ活性化タンパク質(MAPKAP)キナーゼ及び転写因子が含まれ、そのリン酸化は、直接的又は間接的に、転写、核外輸送、並びにmRNA安定性及び翻訳を含むいくつかの点で遺伝子発現を調節する。MAPK活性化の細胞の結果には、炎症、アポトーシス、分化、及び増殖が含まれる。

【0003】

異なる遺伝子は、ヒトにおいて4つのp38 MAPK:p38α、β、γ、及びδをコードする。重要なアミノ酸配列相同性が4つのアイソフォーム間で観察され、60~75の全配列同一性及びキナーゼドメイン内で>90%の同一性を有する。組織選択的発現が観察され、p38γは主に骨格筋に見出され、p38δは精巣、脾臓、及び小腸に見出される。対照的に、p38α及びβはより普遍的に発現される。

【0004】

p38 MAPKは、免疫及び炎症応答に関与する主要なアイソフォームである。したがって、その機能は、マクロファージ、単球、滑膜細胞、及び内皮細胞などの細胞における、TNFα、IL-1、IL-6、及びIL-8を含む複数の炎症促進性サイトカインの産生及び活性にとって重要である。p38 MAPKはまた、それぞれ、炎症部位にお

10

20

30

40

50

けるエイコサノイド及び一酸化窒素の主要な供給源であるCOX2及びiNOSなどの重要な炎症性酵素の誘導に関与する。更に、p38 MAPK経路は、MMP2、MMP9、及びMMP13を含むマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の発現を調節する。【0005】

選択的かつ強力な阻害剤の使用は、転写因子、MAPKAPキナーゼ、及び他の酵素を含むp38 MAPK基質のいくつかのファミリーの発見を容易にした。p38 MAPKは、筋細胞特異的エンハンサー結合因子2C(MEF2C)、CHOP、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR) α 、PPAR γ コアクチベーター1及びp53などのいくつかの転写因子を直接リン酸化することができる。これらの転写因子は、アポトーシス、糖新生、及び脂肪酸酸化に関与する酵素の合成などの細胞機能に関与する。p38 MAPKはまた、サイクリン依存性タンパク質キナーゼ活性の活性化及び細胞周期調節に関与する細胞質ホスホリパーゼA2及びCdc25ホスファターゼなどの酵素基質の直接的又は間接的リン酸化に関与する。したがって、炎症応答におけるその役割に加えて、p38 MAPKは、正常及び異常な細胞成長及び生存並びに細胞機能及び恒常性に関連する他の機能を有する。MAPKAPキナーゼ(MK2、MK3、及びPRAK)は、p38 MAPKによって選択的にリン酸化されるが、MSK1/2、MNK1/2、及びRSKbのリン酸化は、p38 MAPK及びERKの両方によって触媒される。

【0006】

MK2、MK3、及びPRAKは、p38 MAPKによってリン酸化及び活性化されると、類似の基質特異性を共有する。これらのキナーゼはすべて、小さな熱ショックタンパク質Hsp27をリン酸化することができる。研究により、PRAK及びMK3欠損マウスは、内毒素ショックに対するいかなる耐性又はリポ多糖(LPS)誘導性サイトカイン産生の減少も示さないことが示されている。対照的に、MK2欠損マウスは、内毒素ショックに対する耐性及び損なわれた炎症応答、並びにTNF α 、IFN γ 、及びIL-6などのサイトカインの産生の著しい減少を示す。したがって、p38/MK2軸は、炎症促進性応答を媒介するのに重要である。

【0007】

p38:MK2複合体は、非常に安定であり、Kdは、6nMである。MK2に対するp38の結合親和性は、いくつかの正に荷電したアミノ酸残基を含むMK2のC末端ドメインによって駆動される。p38:MK2複合体の結晶学的研究は、MK2のC末端領域がp38 α の周りを包み込み、負に荷電したED結合部位に結合することを示した。p38のMK2への強固な結合は、p38:MK2相互作用に特異的に依存する阻害剤に対する更なる結合ポケットを提供する立体配座変化を生じ得る。まとめると、これらの2つの研究は、選択的p38/MK2軸遮断が、小分子阻害剤で達成可能であることを示唆している。従来のp38 MAPK阻害剤と比較して、これらのp38/MK2阻害剤は、疾患の動物モデル又はヒト臨床状況において、効力を保持又は増強し、改善された安全性特徴を示すはずである。

【0008】

炎症性サイトカイン(TNF α 、IL-1 β 、IL-6)及び炎症に関与する酵素(COX-2、iNOS、及びMMP)の調節におけるp38/MK2の役割は、それを魅力的な薬物標的にする。いくつかの古典的なp38 MAPK阻害剤は、臨床試験における試験に進められている。これらの候補のうちのいくつかは、安全性又は他の理由のために失敗しているが、いくつかは、慢性関節リウマチ、疼痛、クローン病、急性冠症候群、多発性骨髄腫、及び慢性閉塞性肺疾患などの疾患における臨床データを報告している。これらの疾患に加えて、いくつかのIL-1 β 媒介性疾患は、このサイトカインの生合成及び活性におけるp38 MAPK経路の重要な役割に基づいて、p38阻害剤によって影響を受け得る。これらの疾患には、とりわけ、クリオピリン関連周期性障害(CAPS)のファミリー、慢性痛風、糖尿病、スティル病、家族性地中海熱が含まれる。新規の安全かつ有効なp38/MK2阻害剤が必要とされている。

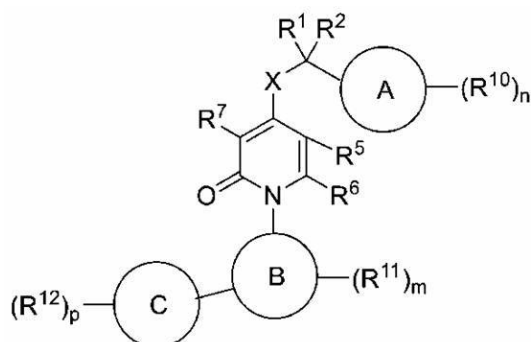
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体

【化1】



式(I)

(式中、

環Aが、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、

各 R^{10} が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上の R^{10a} で置換されているか、

又は同じ原子上の2つの R^{10} が一緒になって、オキソを形成し、

各 R^{10a} が独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであるか、

又は同じ原子上の2つの R^{10a} が一緒になって、オキソを形成し、

n が、1～4であり、

R^1 及び R^2 が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであるか、

又は R^1 及び R^2 が一緒になって、オキソを形成するか、

又は R^1 及び R^2 が一緒になって、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形

10

20

30

40

50

成し、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、任意選択で、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、若しくは $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキルで置換されており、

X が、 $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{O}-$ 、又は $-\text{S}-$ であり、

各 R^3 が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであるか、又は2つの R^3 が一緒になって、オキソを形成し、

R^4 が、水素、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R^5 が、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R^6 が、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R^7 が、水素、重水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキルであり、

環 B が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、

各 R^{11} が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上の R^{11a} で置換されており、

又は同じ原子上の2つの R^{11} が一緒になって、オキソを形成し、

各 R^{11a} が独立して、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$

10

20

30

40

50

6 アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであるか、

又は同じ原子上の2つの R^{11a} が一緒になって、オキソを形成し、
mが、1～4であり、

環Cが、N-結合ピリジノン、N-結合ピリミジノン、N-結合ピラジノン、N-結合ピリダジノン、N-結合ジヒドロイミダゾロン、N-結合テトラヒドロピリミジノン、N-結合ピペラジノン、又はN-結合テトラヒドロピリダジノンであり、

各 R^{12} が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-S(=O)(=NR^b)R^a$ 、 $-SiR^cR^dOR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、又は $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上の R^{12a} で置換されており、

各 R^{12a} が独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであるか、

又は同じ原子上の2つの R^{12a} が一緒になって、オキソを形成し、
pが、1～4であり、

各 R^a が独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されており、

各 R^b が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、

若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されており、

各 R^c 及び R^d が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されており、

又は、 R^c 及び R^d が、それらが結合している原子と一緒にあって、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合している原子と一緒にあって、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

又は、 R^a 及び R^b が、それらが結合している原子と一緒にあって、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

又は、2つの R^b が、それらが結合している原子と一緒にあって、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成する）が本明

細書に開示される。

【0010】

本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物もまた本明細書に開示される。

【0011】

状態を治療するための方法もまた本明細書に開示されており、方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を投与することを含み、状態は、自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝性障害、腫瘍性障害、及び心血管障害又は脳血管障害からなる群から選択される。

10

【0012】

p 38 MAPキナーゼ媒介性疾患を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法もまた本明細書に開示されており、方法は、治療有効量の本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を対象に投与することを含む。

【0013】

MK2媒介性疾患を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法もまた本明細書に開示されており、方法は、治療有効量の本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を対象に投与することを含む。

20

【0014】

参照による組み込み

本明細書中で言及されるすべての刊行物、特許、及び特許出願は、各個々の刊行物、特許、又は特許出願が参照により組み込まれることを具体的かつ個別に示した場合と同程度に、参照により本明細書中に組み込まれる。

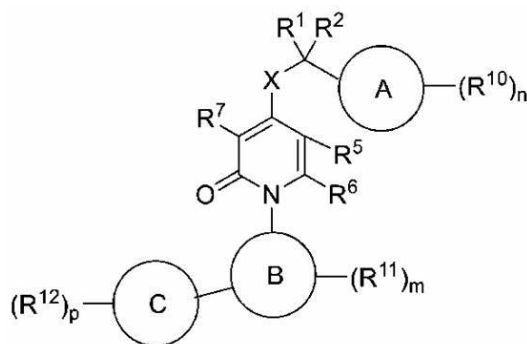
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体

30

【化60】



式(I)

40

(式中、

環Aが、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、

各R¹⁰が独立して、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d

50

d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上のR^{10a}で置換されているか、

又は同じ原子上の2つのR^{10a}が一緒になって、オキソを形成し、

各R^{10a}が独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであるか、

又は同じ原子上の2つのR^{10a}が一緒になって、オキソを形成し、

nが、1～4であり、

R¹及びR²が独立して、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであるか、

又はR¹及びR²が一緒になって、オキソを形成するか、

又はR¹及びR²が一緒になって、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、任意選択で、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OCH₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、若しくはC₁～C₆ヘテロアルキルで置換されており、

Xが、-C(R³)₂-、-NR⁴-、-O-、又は-S-であり、

各R³が独立して、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであるか、

又は2つのR³が一緒になって、オキソを形成し、

R⁴が、水素、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R⁵が、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R⁶が、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル

10

20

30

40

50

、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R^7 が、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキルであり、

環 B が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、

各 R^{11} が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上の R^{11a} で置換されており、

又は同じ原子上の2つの R^{11} が一緒になって、オキソを形成し、

各 R^{11a} が独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであるか、

又は同じ原子上の2つの R^{11a} が一緒になって、オキソを形成し、

m が、1～4であり、

環 C が、N-結合ピリジノン、N-結合ピリミジノン、N-結合ピラジノン、N-結合ピリダジノン、N-結合ジヒドロイミダゾロン、N-結合テトラヒドロピリミジノン、N-結合ピペラジノン、又はN-結合テトラヒドロピリダジノンであり、

各 R^{12} が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-S(=O)(=NR^b)R^a$ 、 $-SiR^cR^dOR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン (シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン (ヘテロシクロアルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン (アリール)、又は $C_1 \sim C_6$ アルキレン (ヘテロアリール) であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上の R^{12a} で置換されており、

各 R^{12a} が独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR$

10

20

30

40

50

H₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ジウテロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、若しくはC₁~C₆ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

又は、R^b及びR^cが、それらが結合している原子と一緒に、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ジウテロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、若しくはC₁~C₆ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

又は、R^a及びR^bが、それらが結合している原子と一緒に、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ジウテロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、若しくはC₁~C₆ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

又は、2つのR^bが、それらが結合している原子と一緒に、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ジウテロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、若しくはC₁~C₆ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成する)。

(項目2)

環Cが、N-結合ピリジノン、N-結合ピリミジノン、N-結合ピラジノン、又はN-結合ピリダジノンである、項目1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目3)

環Cが、N-結合ピリジノンである、項目1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目4)

環Cが、N-結合ピリミジノンである、項目1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目5)

環Cが、N-結合ピラジノンである、項目1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

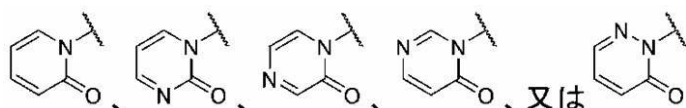
(項目6)

環Cが、N-結合ピリダジノンである、項目1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目7)

環Cが、

【化61】



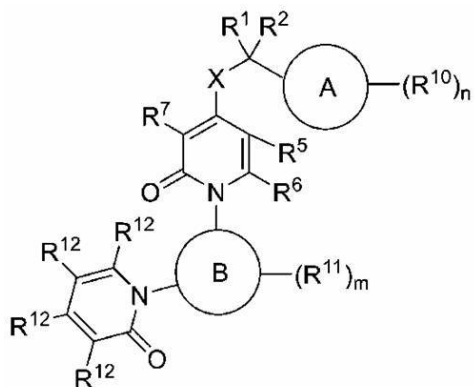
である、項目1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性

体、若しくは回轉異性体。

(項目 8)

前記式 (I) の化合物が、式 (I a) :

【化 6 2】



式 (Ia)

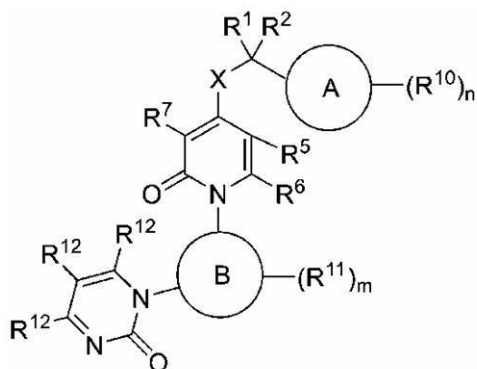
10

の化合物である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回轉異性体。

(項目 9)

前記式 (I) の化合物が、式 (I b) :

【化 6 3】



式 (Ib)

20

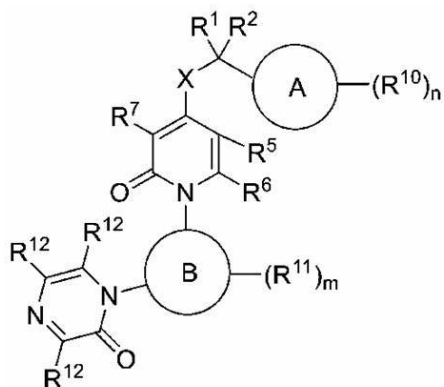
30

の化合物である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回轉異性体。

(項目 10)

前記式 (I) の化合物が、式 (I c) :

【化 6 4】



式 (Ic)

40

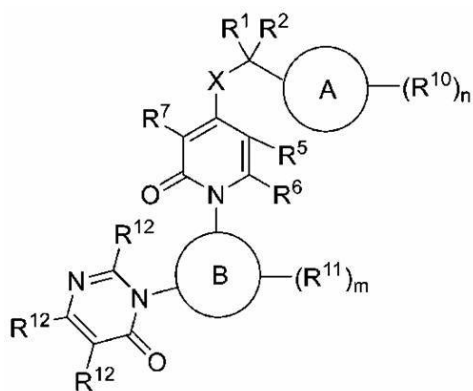
50

の化合物である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 1 1)

前記式 (I) の化合物が、式 (I d) :

【化 6 5】



式 (Id)

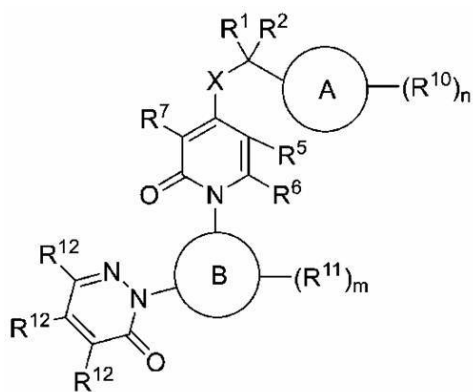
10

の化合物である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 1 2)

前記式 (I) の化合物が、式 (I e) :

【化 6 6】



式 (Ie)

20

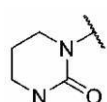
30

の化合物である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 1 3)

環 C が、

【化 6 7】



40

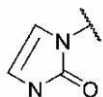
である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 1 4)

環 C が、

50

【化 6 8】



である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは立体異性体。

(項目 1 5)

環 A が、ヘテロアリールである、項目 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

10

(項目 1 6)

環 A が、ピリジルである、項目 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 1 7)

環 A が、フェニルである、項目 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 1 8)

各 R^{10} が、独立して、水素又はハロゲンである、項目 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 1 9)

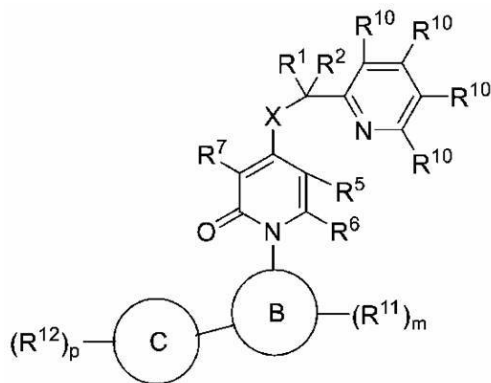
20

n が、1 又は 2 である、項目 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 2 0)

前記式 (I) の化合物が、式 (If) :

【化 6 9】



式 (If)

30

の化合物である、項目 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 2 1)

40

R^1 及び R^2 が、水素である、項目 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 2 2)

R^1 及び R^2 が、重水素である、項目 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 2 3)

X が、 $-O-$ である、項目 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 2 4)

R^5 が、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 1 ～ 2

50

3のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目25)

R⁵が水素である、項目1～24のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目26)

R⁶が、水素、重水素、ハロゲン、-CN、又はC₁～C₆アルキルである、項目1～25のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目27)

R⁶がC₁～C₆アルキルである、項目1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは立体異性体。

(項目28)

R⁷が、水素、重水素、又はハロゲンである、項目1～27のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目29)

R⁷がハロゲンである、項目1～28のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目30)

環Bが、フェニル又は6員ヘテロアリアルである、項目1～29のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目31)

環Bが、ピリジニルである、項目1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目32)

環Bが、フェニルである、項目1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目33)

各R¹¹が独立して、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジュウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルキニル、又はシクロアルキルである、項目1～32のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目34)

各R¹¹が、独立して、水素又はC₁～C₆アルキルである、項目1～33のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目35)

mが、1又は2である、項目1～34のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目36)

前記式(I)の化合物が、式(Ig)：

10

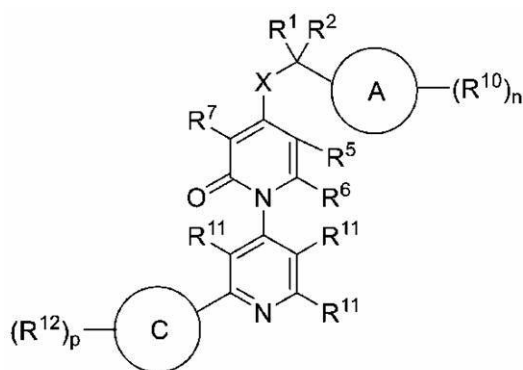
20

30

40

50

【化 70】



式 (Ig)

の化合物である、項目 1～29 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 37)

各 $R^{1,2}$ が、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキレン (シクロアルキル)、 $C_1\sim C_6$ アルキレン (ヘテロシクロアルキル)、 $C_1\sim C_6$ アルキレン (アリール)、又は $C_1\sim C_6$ アルキレン (ヘテロアリール) であり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、1 個以上の $R^{1,2a}$ で任意選択でかつ独立して置換されている、項目 1～36 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 38)

各 $R^{1,2}$ が、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキレン (シクロアルキル)、又は $C_1\sim C_6$ アルキレン (ヘテロシクロアルキル) であり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、1 個以上の $R^{1,2a}$ で任意選択でかつ独立して置換されている、項目 1～37 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 39)

各 $R^{1,2}$ が、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキレン (シクロアルキル)、又は $C_1\sim C_6$ アルキレン (ヘテロシクロアルキル) であり、前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルが、1 個以上の $R^{1,2a}$ で任意選択でかつ独立して置換されている、項目 1～38 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 40)

各 $R^{1,2}$ が、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルが、1 個以上の $R^{1,2a}$ で任意選択でかつ独立して置換されている、項目 1～39 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 41)

各 $R^{1,2}$ が、独立して、水素又は $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキルである、項目 1～40 の

いずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 4 2)

各 R^{12a} が、独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである、項目 1 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 4 3)

各 R^{12a} が、独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルである、項目 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 4 4)

各 R^a が、独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、項目 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 4 5)

p が、1 又は 2 である、項目 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 4 6)

表 1 に見られる化合物から選択される、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体。

(項目 4 7)

治療有効量の項目 1 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

(項目 4 8)

状態を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の項目 1 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を投与することを含み、前記状態が、自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝性障害、腫瘍性障害、及び心血管障害又は脳血管障害からなる群から選択される、方法。

(項目 4 9)

p 38 MAPキナーゼ媒介性疾患を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、治療有効量の項目 1 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 5 0)

MK2 媒介性疾患を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、治療有効量の項目 1 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を前記対象に投与することを含む、方法。

【発明を実施するための形態】

【0015】

定義

以下の説明では、様々な実施形態の完全な理解を提供するために、特定の具体的な詳細が記載される。しかしながら、当業者は、本発明がこれらの詳細なしで実施され得ることを理解するであろう。他の例では、実施形態の説明を不必要に不明瞭にすることを避ける

10

20

30

40

50

ために、周知の構造は詳細に示されていないか、又は説明されていない。文脈により別段に要求されない限り、以下の本明細書及び特許請求の範囲全体を通して、「含む (comprise)」という単語及びその変形、例えば「含む (comprises)」及び「含む (comprising)」は、オープンかつ包括的な意味で、すなわち「含むが、限定されない」として解釈されるべきである。更に、本明細書で提供される見出しは、便宜上のものにすぎず、特許請求される発明の範囲又は意味を解釈するものではない。

【0016】

本明細書全体を通して「いくつかの実施形態」又は「実施形態」への言及は、実施形態に関連して説明される特定の特徵、構造、又は特性が、少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体を通して様々な箇所における「一実施形態では」又は「実施形態では」という語句の出現は、必ずしもすべてが同じ実施形態を指すものではない。更に、特定の特徵、構造、又は特性は、1つ以上の実施形態では任意の好適な様式で組み合わせられ得る。また、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「1つの (a)」、「1つの (an)」及び「その (the)」は、その内容が明らかにそうでないことを指示しない限り、複数の指示対象を含む。また、「又は」という用語は、その内容が明らかにそうでないことを指示しない限り、「及び／又は」を含む意味で一般に使用されることに留意されたい。

【0017】

以下の用語は、本明細書中で使用される場合、特に指示がない限り、以下の意味を有する。

【0018】

「オキソ」は、=Oを指す。

【0019】

「カルボキシル」は、-COOHを指す。

【0020】

「アルキル」は、1個～約10個の炭素原子、より好ましくは1個～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素モノラジカルを指す。例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2, 2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2, 2-ジメチル-1-ブチル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミル及びヘキシル、並びにより長いアルキル基、例えばヘプチル、オクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れる場合はいつでも、「C₁～C₆アルキル」又は「C₁～6アルキル」などの数値範囲は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の出現も包含する。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁～10アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁～6アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁～5アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁～4アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁～3アルキルである。本明細書で特に別段の記載がない限り、アルキル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシラート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂、又は-NO₂で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アルキルは、ハロゲン、-CN、-OH、又は-OMeで任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アルキルは、ハロゲンで任意選択で置換されて

10

20

30

40

50

いる。

【0021】

「アルケニル」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有し、かつ2個～約10個の炭素原子、より好ましくは2個～約6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素モノラジカルを指す。この基は、二重結合（複数可）に関してシス又はトランス配座のいずれかであり得、両方の異性体を含むと理解されるべきである。例としては、エテニル（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、1-プロペニル（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、イソプロペニル [$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$]、ブテニル、1,3-ブタジエニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れる場合はいつでも、「 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル」又は「 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル」などの数値範囲は、アルケニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルケニル」という用語の出現も包含する。本明細書で特に別段の記載がない限り、アルケニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシラート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{NO}_2$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アルケニルは、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、又は $-\text{OMe}$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アルケニルは、ハロゲンで任意選択で置換されている。

10

20

【0022】

「アルキニル」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有し、2個～約10個の炭素原子、より好ましくは2個～約6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素モノラジカルを指す。例としては、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れる場合はいつでも、「 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル」又は「 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル」などの数値範囲は、アルキニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキニル」という用語の出現も包含する。本明細書で特に別段の記載がない限り、アルキニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシラート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 COOMe 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{NO}_2$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アルキニルは、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、又は $-\text{OMe}$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アルキニルは、ハロゲンで任意選択で置換されている。

30

【0023】

「アルキレン」は、直鎖又は分岐状二価の炭化水素鎖を指す。本明細書で特に別段の記載がない限り、アルキレン基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシラート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 COOMe 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{NO}_2$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アルキレンは、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、又は $-\text{OMe}$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アルキレンは、ハロゲンで任意選択で置換されている。

40

【0024】

「アルコキシ」は、式 $-\text{OR}_a$ のラジカルを指し、 R_a は、定義されたようにアルキルラジカルである。本明細書で特に別段の記載がない限り、アルコキシ基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、

50

カルボキシル、カルボキシラート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アルコキシは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $COOMe$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アルコキシは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アルコキシは、ハロゲンで任意選択で置換されている。

【0025】

「アリール」は、6個～30個の炭素原子及び少なくとも1個の芳香環を含む炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式又は四環式環系であってもよく、縮合環系（シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環と縮合している場合、アリールは芳香族環原子を介して結合している）又は架橋環系を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アリールは、6員～10員アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは、6員アリール（フェニル）である。アリールラジカルとしては、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a* *s*-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレリアデン、ピレン、及びトリフェニレンの炭化水素環系から誘導されるアリールラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において特に別段の記載がない限り、アリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシラート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $COOMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲンで任意選択で置換されている。

【0026】

「シクロアルキル」は、縮合環系（アリール環又はヘテロアリール環と縮合している場合、シクロアルキルは非芳香族環原子を介して結合している）又は架橋環系を含み得る、部分的若しくは完全に飽和した単環式又は多環式炭素環式環を指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、完全に飽和している。代表的なシクロアルキルとしては、3個～15個の炭素原子（ $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルケニル）、3個～10個の炭素原子（ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニル）、3個～8個の炭素原子（ $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル）、3個～6個の炭素原子（ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル）、3個～5個の炭素原子（ $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_5$ シクロアルケニル）、又は3個～4個の炭素原子（ $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル又は $C_3 \sim C_4$ シクロアルケニル）を有するシクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3員～10員シクロアルキル又は3員～10員シクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3員～6員シクロアルキル又は3員～6員シクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、5員～6員シクロアルキル又は5員～6員シクロアルケニルである。単環式シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビスクロ〔3.3.0〕オクタン、ビスクロ〔4.3.0〕ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビスクロ〔2.1.1〕ヘキサン、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプタン、ビスクロ〔2.2.2〕オクタン、ビスクロ〔3.2.2〕ノナン、及びビスクロ〔3.3.2〕デカン、及び7,7-ジメチル-ビスクロ〔2.2.1〕ヘプタニルが挙げられる。部分飽和シクロアルキルとしては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニル

10

20

30

40

50

が挙げられる。本明細書において特に別段の記載がない限り、シクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシラート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $COOMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換されている。

10

【0027】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードを指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロ又はクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロである。

【0028】

「ハロアルキル」は、上で定義された1個以上のハロラジカルによって置換されている、上で定義されたアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルなどである。

20

【0029】

「ヒドロキシアルキル」は、1個以上のヒドロキシルによって置換されている、上で定義されたアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、1個のヒドロキシルで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、1、2、又は3個のヒドロキシルで置換されている。ヒドロキシアルキルとしては、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、又はヒドロキシペンチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルは、ヒドロキシメチルである。

【0030】

「アミノアルキル」は、1個以上のアミンによって置換されている、上で定義されたアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、1個のアミンで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、1、2、又は3個のアミンで置換される。アミノアルキルとしては、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、又はアミノペンチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アミノアルキルは、アミノメチルである。

30

【0031】

「ジウテロアルキル」は、1個以上の重水素によって置換されている、上で定義したアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、1個の重水素で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、1、2、又は3個の重水素で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、1、2、3、4、5、又は6個の重水素で置換される。ジウテロアルキルとしては、例えば、 CD_3 、 CH_2D 、 CHD_2 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 $CHDCD_3$ 、 CH_2CH_2D 、又は CH_2CHD_2 が挙げられる。いくつかの実施形態では、ジウテロアルキルは、 CD_3 である。

40

【0032】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの1個以上の骨格原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ ）、硫黄、リン、又はこれらの組み合わせから選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに結合している。一態様では、ヘテロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、ヘテロアルキルは、1個～6個の炭素原子及び炭素以外の1個以上の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ ）、硫黄、リン、又はこれらの組み合わせから構成され、ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子において分子

50

の残りの部分に結合している。そのようなヘテロアルキルの例は、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。本明細書において特に別段の記載がない限り、ヘテロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{NO}_2$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、又は $-\text{OMe}$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換されている。

【0033】

「ヘテロシクロアルキル」は、2個～23個の炭素原子と、窒素、酸素、リン及び硫黄からなる群から選択される1個～8個のヘテロ原子とを含む、3員～24員の部分的又は完全に飽和した環ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、完全に飽和している。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1個～3個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素及び酸素からなる群から選択される1個～3個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1個～3個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1個又は2個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1個の窒素及び1個の酸素を含む。本明細書において特に別段の記載がない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、三環式又は四環式環系であってもよく、縮合環系（アリール環又はヘテロアリール環と縮合している場合、ヘテロシクロアルキルは非芳香族環原子を介して結合している）又は架橋環系を含んでもよく、ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素又は硫黄原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は、任意選択で、四級化されていてよい。代表的なヘテロシクロアルキルとしては、2個～15個の炭素原子（ $\text{C}_2\sim\text{C}_{15}$ ヘテロシクロアルキル又は $\text{C}_2\sim\text{C}_{15}$ ヘテロシクロアルケニル）、2個～10個の炭素原子（ $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル又は $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルケニル）、2個～8個の炭素原子（ $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ ヘテロシクロアルキル又は $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ ヘテロシクロアルケニル）、2個～7個の炭素原子（ $\text{C}_2\sim\text{C}_7$ ヘテロシクロアルキル又は $\text{C}_2\sim\text{C}_7$ ヘテロシクロアルケニル）、2個～6個の炭素原子（ $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ ヘテロシクロアルキル又は $\text{C}_2\sim\text{C}_7$ ヘテロシクロアルケニル）、2個～5個の炭素原子（ $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ ヘテロシクロアルキル又は $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ ヘテロシクロアルケニル）、又は2個～4個の炭素原子（ $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ ヘテロシクロアルキル又は $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ ヘテロシクロアルケニル）を有するヘテロシクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。このようなヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ジオキサニル、チエニル〔1, 3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル、及び2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語はまた、これらに限定されないが単糖、二糖及びオリゴ糖を含む、炭水化物のすべての環形態を含む。別

10

20

30

40

50

段の記載がない限り、ヘテロシクロアルキルは、環内に2個～10個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数（ヘテロ原子を含む）と同じではないことが理解される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3員～8員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3員～7員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3員～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、4員～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、5員～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3員～8員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3員～7員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3員～6員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、4員～6員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、5員～6員ヘテロシクロアルケニルである。本明細書において特に別段の記載がない限り、ヘテロシクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシラート、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどで、下に記載するように任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $COOMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換されている。

【0034】

「ヘテロアリアル」は、1～13個の炭素原子、窒素、酸素、リン、及び硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子、並びに少なくとも1個の芳香環を含む5～14員環系ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、窒素及び酸素からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、1～3個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、1個又は2個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、1個の窒素を含む。ヘテロアリアルラジカルは、単環式、二環式、三環式又は四環式環系であってもよく、縮合環系（シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環と縮合している場合、ヘテロアリアルは芳香族環原子を介して結合している）又は架橋環系を含んでもよく、ヘテロアリアルラジカル中の窒素、炭素又は硫黄原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は、任意選択で、四級化されていてよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、5員～10員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、5員～6員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、6員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、5員ヘテロアリアルである。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル (benzindolyl)、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル

10

20

30

40

50

、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において特に別段の記載がない限り、ヘテロアリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシラート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $COOMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲンで任意選択で置換されている。

【0035】

「任意選択の」又は「任意選択で」という用語は、その後に説明される事象又は状況が発生しても発生しなくてもよいこと、及び当該事象又は状況が発生する場合と当該事象又は状況がない場合とをその説明が含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換されたアルキル」は、上で定義された「アルキル」又は「置換アルキル」のいずれかを意味する。更に、任意選択で置換された基は、非置換（例えば、 $-CH_2CH_3$ ）、完全置換（例えば、 $-CF_2CF_3$ ）、一置換（例えば、 $-CH_2CH_2F$ ）、又は完全置換と一置換との間のいずれかのレベルで置換（例えば、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CFHCHF_2$ など）されてもよい。当業者であれば、1つ以上の置換基を含有する任意の基に関して、そのような基は、立体的に非現実的及び／若しくは合成的に実現不可能である任意の置換又は置換パターン（例えば、置換アルキルが、任意選択で置換されたシクロアルキル基を含み、このシクロアルキル基が、任意選択で置換されたアルキル基を含むと定義されるように、無限に続き得る）を導入することを意図していないことを理解するであろう。したがって、記載される任意の置換基は、一般に、約1,000ダルトン、より典型的には、約500ダルトンまでの最大分子量を有すると理解されるべきである。

【0036】

任意選択の置換基に言及する場合の「1つ以上」という用語は、対象基が1個、2個、3個、4個、又はそれ以上の置換基で任意選択で置換されていることを意味する。いくつかの実施形態では、対象基は、1個、2個、3個、又は4個の置換基で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、対象基は、1個、2個、又は3個の置換基で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、対象基は、1個又は2個の置換基で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、対象基は、1個の置換基で任意選択で置換されている。いくつかの実施形態では、対象基は、2個の置換基で任意選択で置換されている。

【0037】

「有効量」又は「治療有効量」とは、単回用量又は一連の用量の一部として哺乳動物対象に投与される化合物の量であって、所望の治療効果をもたらすのに有効な量を指す。

【0038】

個体（例えば、ヒトなどの哺乳動物）又は細胞の「治療」は、個体又は細胞の自然経過を変化させる試みにおいて使用される任意のタイプの介入である。いくつかの実施形態では、治療は、病的事象の開始又は病原体との接触に続く医薬組成物の投与を含み、状態の

安定化（例えば、状態が悪化しない）又は状態の緩和を含む。

【0039】

「相乗作用」又は「相乗作用を示す」とは、同じ用量での各成分単独の効果の相加よりも大きい組み合わせの効果を目指す。

【0040】

本明細書で使用される場合、「MK2に関連する疾患又は障害」又は代替的に「MK2媒介性疾患又は障害」とは、MK2又はその変異体が役割を果たすことが知られているか、又は推測される任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。

本明細書で使用される場合、「p38 MAPキナーゼに関連する疾患又は障害」又は「p38 MAPキナーゼ媒介性疾患又は障害」とは、p38 MAPキナーゼ又はその変異体が役割を果たすことが知られているか、又は推測される任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。

化合物

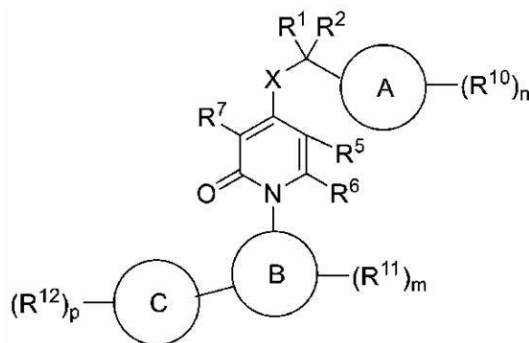
【0041】

自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝性障害、腫瘍性障害、又は心血管障害若しくは脳血管障害の治療において有用な式(I)～(Ia)～(Ij)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体が本明細書に記載される。

【0042】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体

【化2】



式(I)

(式中、

環Aが、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、

各R¹⁰が独立して、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジュウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上のR^{10a}で置換されているか、

又は同じ原子上の2つのR¹⁰が一緒になって、オキソを形成し、

各R^{10a}が独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、

10

20

30

40

50

$-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであるか、

又は同じ原子上の2つの R^{10a} が一緒になって、オキソを形成し、

n が、1～4であり、

R^1 及び R^2 が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであるか、

又は R^1 及び R^2 が一緒になって、オキソを形成するか、

又は R^1 及び R^2 が一緒になって、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、任意選択で、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキルで置換されており、

X が、 $-C(R^3)_2-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-O-$ 、又は $-S-$ であり、

各 R^3 が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであるか、

又は2つの R^3 が一緒になって、オキソを形成し、

R^4 が、水素、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R^5 が、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R^6 が、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルキルであり、

R^7 が、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキルであり、

環 B が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、

各 R^{11} が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR$

a 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、若しくはヘテロアリーールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、及びヘテロアリーールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上の R^{11a} で置換されており、

又は同じ原子上の2つの R^{11a} が一緒になって、オキソを形成し、

10

各 R^{11a} が独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、若しくはヘテロアリーールであるか、

又は同じ原子上の2つの R^{11a} が一緒になって、オキソを形成し、

20

m が、1～4であり、

環 C が、 N -結合ピリジノン、 N -結合ピリミジノン、 N -結合ピラジノン、 N -結合ピリダジノン、 N -結合ジヒドロイミダゾロン、 N -結合テトラヒドロピリミジノン、 N -結合ピペラジノン、又は N -結合テトラヒドロピリダジノンであり、

各 R^{12} が独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-S(=O)(=NR^b)R^a$ 、 $-SiR^cR^dOR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $C_1\sim C_6$ アルキレン(シクロアルキル)、 $C_1\sim C_6$ アルキレン(ヘテロシクロアルキル)、 $C_1\sim C_6$ アルキレン(アリーール)、又は $C_1\sim C_6$ アルキレン(ヘテロアリーール)であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、及びヘテロアリーールが、任意選択でかつ独立して、1つ以上の R^{12a} で置換されており、

30

各 R^{12a} が独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、若しくはヘテロアリーールであるか、

40

又は同じ原子上の2つの R^{12a} が一緒になって、オキソを形成し、

p が、1～4であり、

各 R^a が独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテ

50

ロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジユウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されており、

10

各 R^b が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジユウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジユウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されており、

20

各 R^c 及び R^d が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジユウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジユウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されており、

30

又は、 R^c 及び R^d が、それらが結合している原子と一緒に、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジユウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

40

又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合している原子と一緒に、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$

50

、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

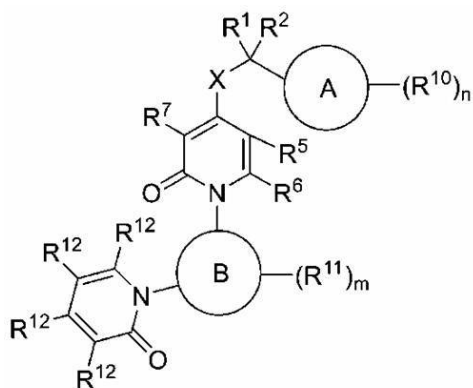
又は、 R^a 及び R^b が、それらが結合している原子と一緒に、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、若しくは $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成するか、

又は、2つの R^b が、それらが結合している原子と一緒に、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、又は $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成する)が本明細書に開示される。

【0043】

また、式(Ia)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体が本明細書に開示される：

【化3】

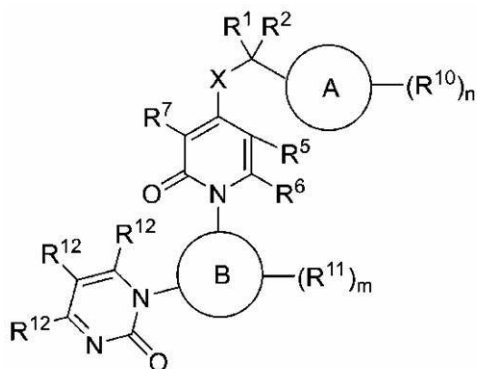


式(Ia)。

【0044】

また、式(Ib)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体が本明細書に開示される：

【化4】

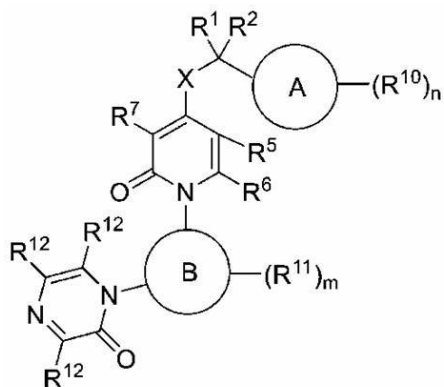


式(Ib)。

【 0 0 4 5 】

また、式（I c）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回轉異性体が本明細書に開示される：

【化 5】



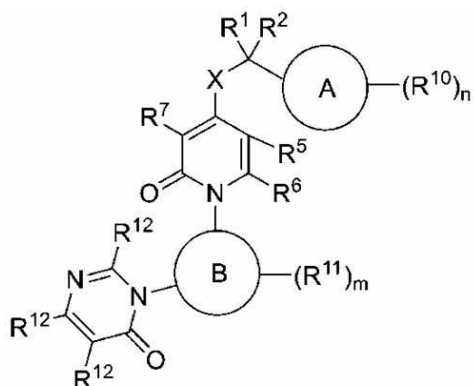
式(Ic)。

10

【 0 0 4 6 】

また、式（I d）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回轉異性体が本明細書に開示される：

【化 6】



式(Id)。

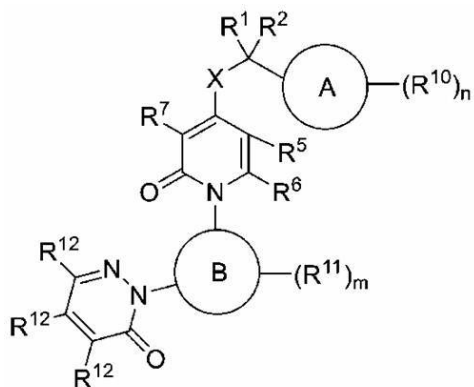
20

30

【 0 0 4 7 】

また、式（I e）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回轉異性体が本明細書に開示される：

【化 7】



式(Ie)。

40

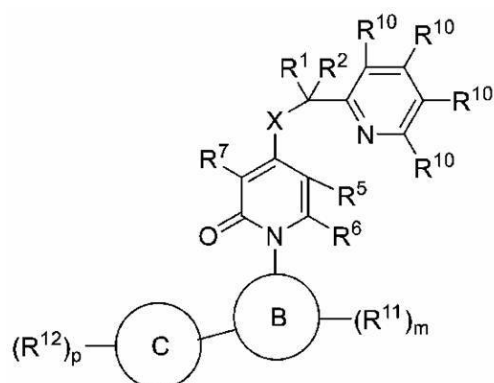
【 0 0 4 8 】

また、式（I f）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、

50

若しくは回転異性体が本明細書に開示される：

【化 8】

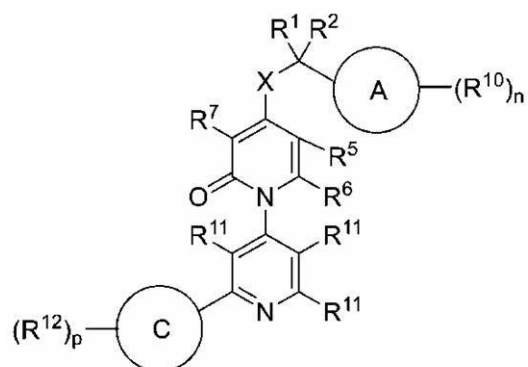


式 (If)。

【 0 0 4 9 】

また、式 (I g) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体が本明細書に開示される：

【化 9】

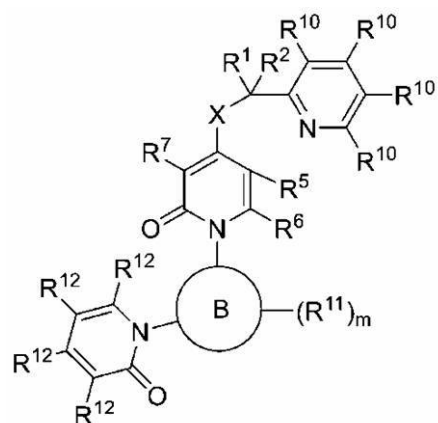


式 (Ig)。

【 0 0 5 0 】

また、式 (I h) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体が本明細書に開示される：

【化 1 0】



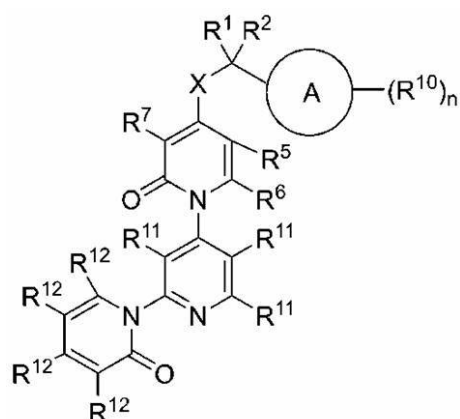
式 (Ih)。

【 0 0 5 1 】

また、式 (I i) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、

若しくは回転異性体が本明細書に開示される：

【化 1 1】

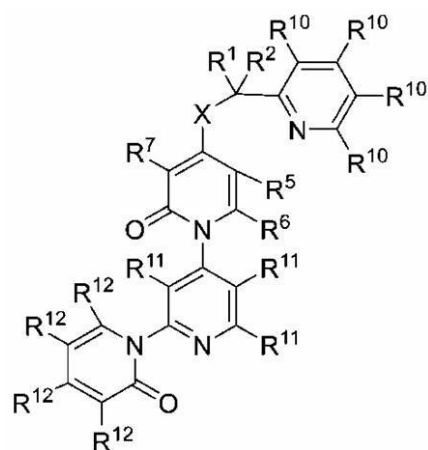


式 (Ii)。

【 0 0 5 2】

また、式 (I j) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体が本明細書に開示される：

【化 1 2】



式 (Ij)。

【 0 0 5 3】

式 (I)、(I a) ~ (I e)、(I g)、又は (I i) の化合物のいくつかの実施形態では、環 A は、ヘテロアリールである。式 (I)、(I a) ~ (I e)、(I g)、又は (I i) の化合物のいくつかの実施形態では、環 A は、6 員ヘテロアリールである。式 (I)、(I a) ~ (I e)、(I g)、又は (I i) の化合物のいくつかの実施形態では、環 A は、ピリジルである。式 (I)、(I a) ~ (I e)、(I g)、又は (I i) の化合物のいくつかの実施形態では、環 A は、フェニルである。

【 0 0 5 4】

式 (I)、(I a) ~ (I j) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキルである。式 (I)、(I a) ~ (I j) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、水素、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I)、(I a) ~ (I j) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、水素又はハロゲンである。

【 0 0 5 5】

式 (I)、(I a) ~ (I j) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} は独立し

て、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、ハロゲン又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、ハロゲンである。

【0056】

式(I)、(Ia)～(Ie)、(Ig)、又は(Ii)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、1又は2である。式(I)、(Ia)～(Ie)、(Ig)、又は(Ii)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、2又は3である。式(I)、(Ia)～(Ie)、(Ig)、又は(Ii)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式(I)、(Ia)～(Ie)、(Ig)、又は(Ii)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式(I)、(Ia)～(Ie)、(Ig)、又は(Ii)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。

10

【0057】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は独立して、水素、重水素、ハロゲン、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、水素である。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、重水素である。

20

【0058】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 X は、 $-\text{O}-$ である。

【0059】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、又はシクロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素である。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。

30

【0060】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ジウテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、又はシクロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。

40

【0061】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は、水素、重水素、又はハロゲンである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は、ハロゲンである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は、クロロである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は、ブromoである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-\text{F}$

50

CHF₂である。

【0062】

式(I)、(Ia)～(Ie)、(Ig)、又は(Ih)の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、フェニル又は6員ヘテロアリールである。式(I)、(Ia)～(Ie)、(Ig)、又は(Ih)の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、ピリジニルである。式(I)、(Ia)～(Ie)、(Ig)、又は(Ih)の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、フェニルである。

【0063】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各R¹¹は、独立して、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジュウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルキニル、又はシクロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各R¹¹は、独立して、C₁～C₆アルキルである。

【0064】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各R¹¹は独立して、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ジュウテロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルキニル、又はシクロアルキルである。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各R¹¹は、独立して、水素又はC₁～C₆アルキルである。

【0065】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、mは、1又は2である。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、mは、1～4である。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、mは、2～4である。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、mは1である。式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、mは2である。

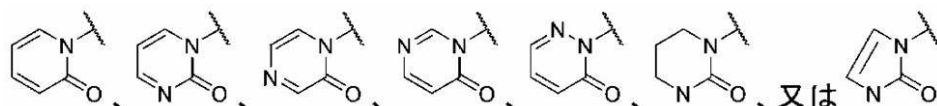
【0066】

式(I)、(If)、(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、環Cは、N-結合ピリジノン、N-結合ピリミジノン、N-結合ピラジノン、又はN-結合ピリダジノンである。式(I)、(If)、(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、環Cは、N-結合ピリジノンである。式(I)、(If)、(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、環Cは、N-結合ピリミジノンである。式(I)、(If)、(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、環Cは、N-結合ピラジノンである。式(I)、(If)、(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、環Cは、N-結合ピリダジノンである。

【0067】

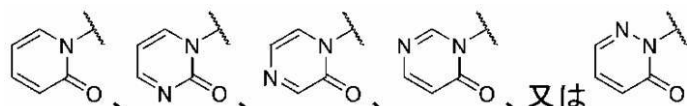
式(I)、(If)、(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、環Cは、

【化13】



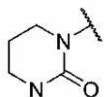
である。式(I)、(If)、(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、環Cは、

【化14】



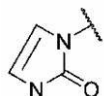
である。式(I)、(If)、(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、環Cは、

【化 15】



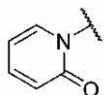
である。式 (I)、(I f)、(I g) の化合物のいくつかの実施形態では、環 C は、

【化 16】



である。式 (I)、(I f)、(I g) の化合物のいくつかの実施形態では、環 C は、

【化 17】



である。

【0068】

式 (I)、(I a) ~ (I j) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン (シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン (ヘテロシクロアルキル)、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン (アリール)、又は $C_1 \sim C_6$ アルキレン (ヘテロアリール) であり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1 個以上の R^{12a} で任意選択でかつ独立して置換されている。

【0069】

式 (I)、(I a) ~ (I j) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン (シクロアルキル)、又は $C_1 \sim C_6$ アルキレン (ヘテロシクロアルキル) であり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1 個以上の R^{12a} で任意選択でかつ独立して置換されている。

【0070】

式 (I)、(I a) ~ (I j) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン (シクロアルキル)、又は $C_1 \sim C_6$ アルキレン (ヘテロシクロアルキル) であり、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、任意選択でかつ独立して、1 つ以上の R^{12a} で置換されている。

【0071】

式 (I)、(I a) ~ (I j) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、任意選択でかつ独立して、1 つ以上の R^{12a} で置換されている。

【0072】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して、水素又は $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキルである。

【0073】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキレン(シクロアルキル)、 $C_1\sim C_6$ アルキレン(ヘテロシクロアルキル)、 $C_1\sim C_6$ アルキレン(アリール)、又は $C_1\sim C_6$ アルキレン(ヘテロアリール)であり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1個以上の R^{12a} で任意選択でかつ独立して置換されている。

10

【0074】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキレン(シクロアルキル)、又は $C_1\sim C_6$ アルキレン(ヘテロシクロアルキル)であり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1個以上の R^{12a} で任意選択でかつ独立して置換されている。

20

【0075】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキレン(シクロアルキル)、又は $C_1\sim C_6$ アルキレン(ヘテロシクロアルキル)であり、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、任意選択でかつ独立して、1つ以上の R^{12a} で置換されている。

【0076】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、任意選択でかつ独立して、1つ以上の R^{12a} で置換されている。

30

【0077】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキルである。

【0078】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12a} は、独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。

40

【0079】

式(I)、(Ia)～(Ij)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12a} は、独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、又は $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキルである。式(I)、(Ia

50

) ~ (I j) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{12a} は、独立して、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【0080】

式 (I)、(I f)、又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 p は、1 又は 2 である。式 (I)、(I f)、又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 p は、1 ~ 3 である。式 (I)、(I f)、又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 である。式 (I)、(I f)、又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 2 である。

【0081】

本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1 個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されている。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、独立して、1 個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されている。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0082】

本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各 R^b は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1 個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルで任意選択で置換されている。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各 R^b は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、独立して、1 個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S$

10

20

30

40

50

(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ジウテロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキルで任意選択で置換されている。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各R^bは、独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各R^bは、独立して、水素、C₁~C₆アルキル、又はC₁~C₆ハロアルキルである。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各R^bは、独立して、水素又はC₁~C₆アルキルである。

10

【0083】

本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各R^c及びR^dは、独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ジウテロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ジウテロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキルで任意選択で置換されている。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各R^c及びR^dは、独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、各アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、独立して、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ジウテロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキルで任意選択で置換されている。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各R^c及びR^dは、独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各R^c及びR^dは、独立して、水素、C₁~C₆アルキル、又はC₁~C₆ハロアルキルである。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各R^c及びR^dは、独立して、水素、又はC₁~C₆アルキルである。

20

30

【0084】

本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dは、それらが結合している原子と一緒にあって、1個以上のオキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OCH₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ジウテロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、又はC₁~C₆ヘテロアルキルで任意選択で置換されたヘテロシクロアルキルを形成する。

40

【0085】

本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各R¹⁰、R¹¹、R¹²、R^a、R^b、R^c、R^d、R^cとR^dとが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキル、R^aとR^bとが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキル、R^bとR^cとが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキルは、独立して、本明細書に定義される1、2、3、4、又は5個の置換基で置換される。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各R¹⁰、R¹¹、R¹²、R^a、R^b、R^c、R^d、R^cとR^dとが

50

一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキル、 R^a と R^b とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキル、 R^b と R^c とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキルは、独立して、本明細書に定義される1、2、3、又は4個の置換基で置換される。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^c と R^d とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキル、 R^a と R^b とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキル、 R^b と R^c とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキルは、独立して、本明細書に定義される1、2、又は3個の置換基で置換される。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^c と R^d とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキル、 R^a と R^b とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキル、 R^b と R^c とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキルは、独立して、本明細書に定義される1又は2個の置換基で置換される。本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^c と R^d とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキル、 R^a と R^b とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキル、 R^b と R^c とが一緒になった場合に形成されるヘテロシクロアルキルは、独立して、本明細書に定義される1個の置換基で置換される。

10

【0086】

様々な可変部について上述した基の任意の組み合わせは、本明細書で企図される。本明細書を通して、それらの基及び置換基は、安定な部分及び化合物を提供するために当業者によって選ばれる。

20

【0087】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体は、下記から選択される。

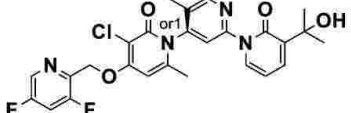
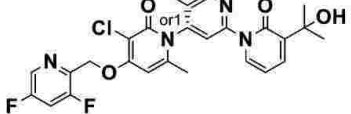
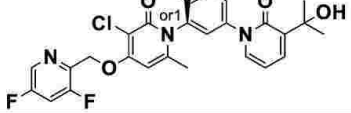
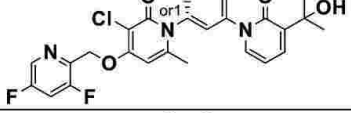
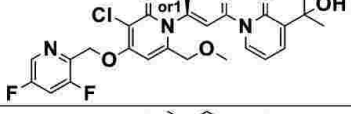
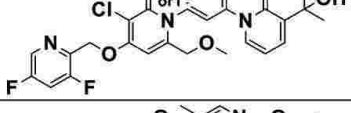
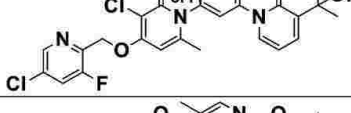
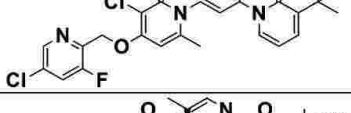
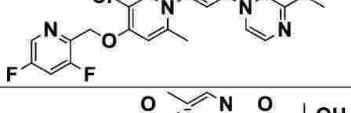
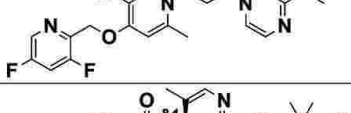
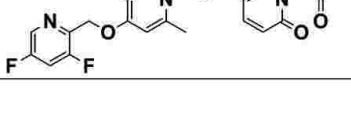
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例	構造
1A	
1B	
2A	
2B	
3A	
3B	
4A	
4B	
5A	
5B	
6	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

実施例	構造
7A	
7B	
8A	
8B	
9A	
9B	
10A	
10B	
11A	
11B	
12A	

10

20

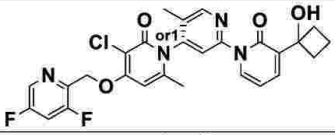
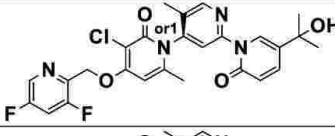
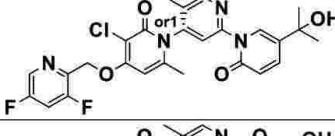
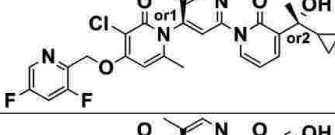
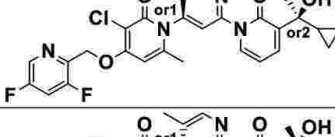
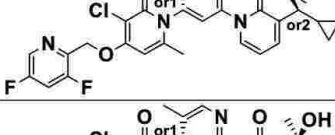
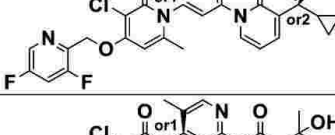
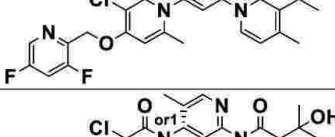
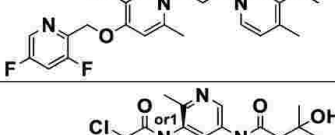
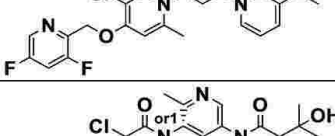
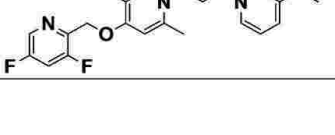
30

40

50

【表 1 - 3】

(表 1 の続き)

実施例	構造
12B	
13A	
13B	
14A	
14B	
14C	
14D	
15A	
15B	
16A	
16B	

10

20

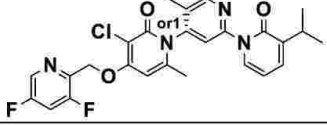
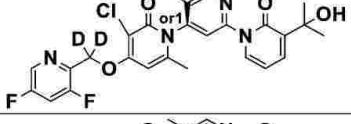
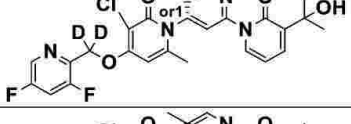
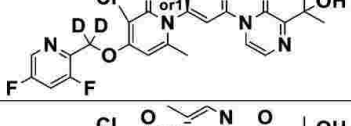
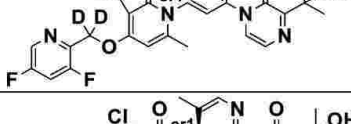
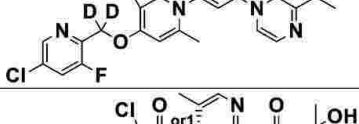
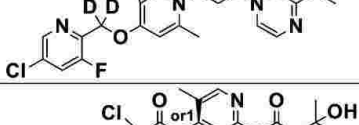
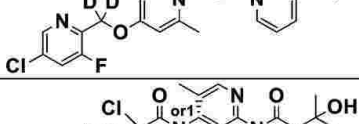
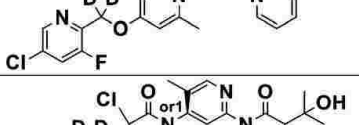
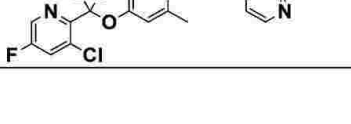
30

40

50

【表 1 - 4】

(表 1 の続き)

実施例	構造
17A	
17B	
18A	
18B	
19A	
19B	
20A	
20B	
21A	
21B	
22A	

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

(表 1 の続き)

実施例	構造
22B	
23A	
23B	
24A	
24B	
25A	
25B	
26A	
26B	
27A	
27B	

10

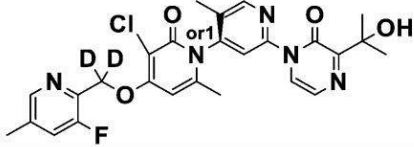
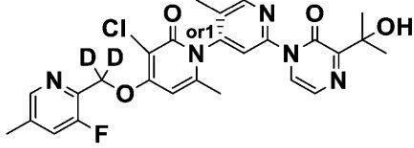
20

30

40

50

【表 1－6】
(表 1 の続き)

実施例	構造
28A	
28B	

10

【 0 0 8 8 】
注記：表 1 に見出される全ての回転異性体を任意に割り当てた。
【 0 0 8 9 】
いくつかの実施形態では、化合物（I）は、

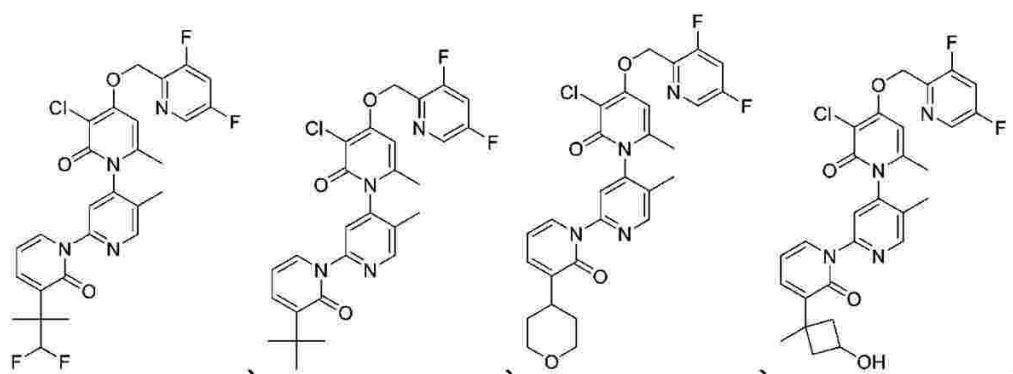
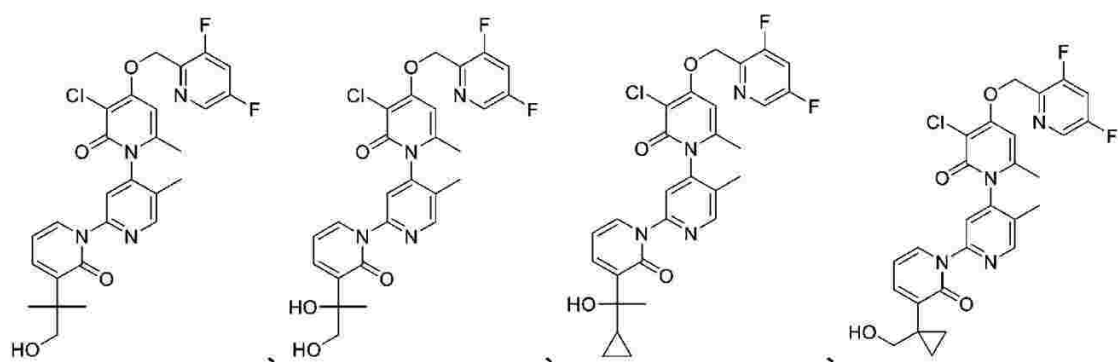
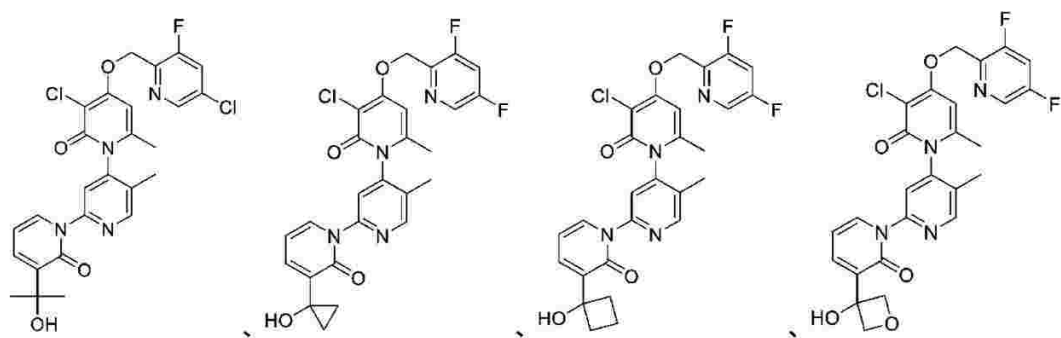
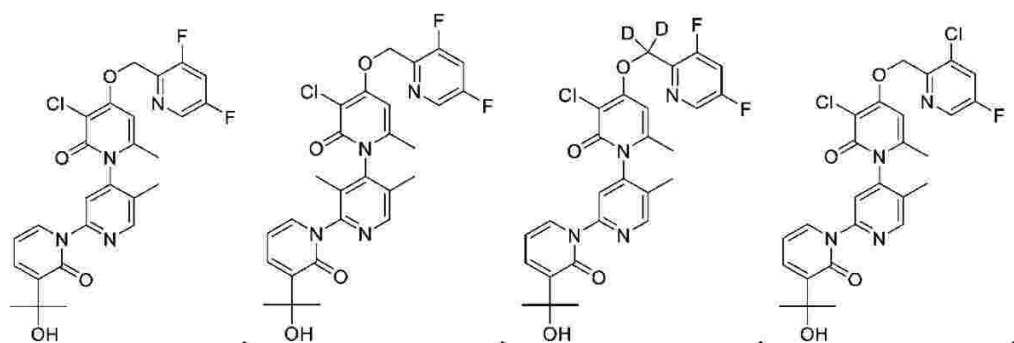
20

30

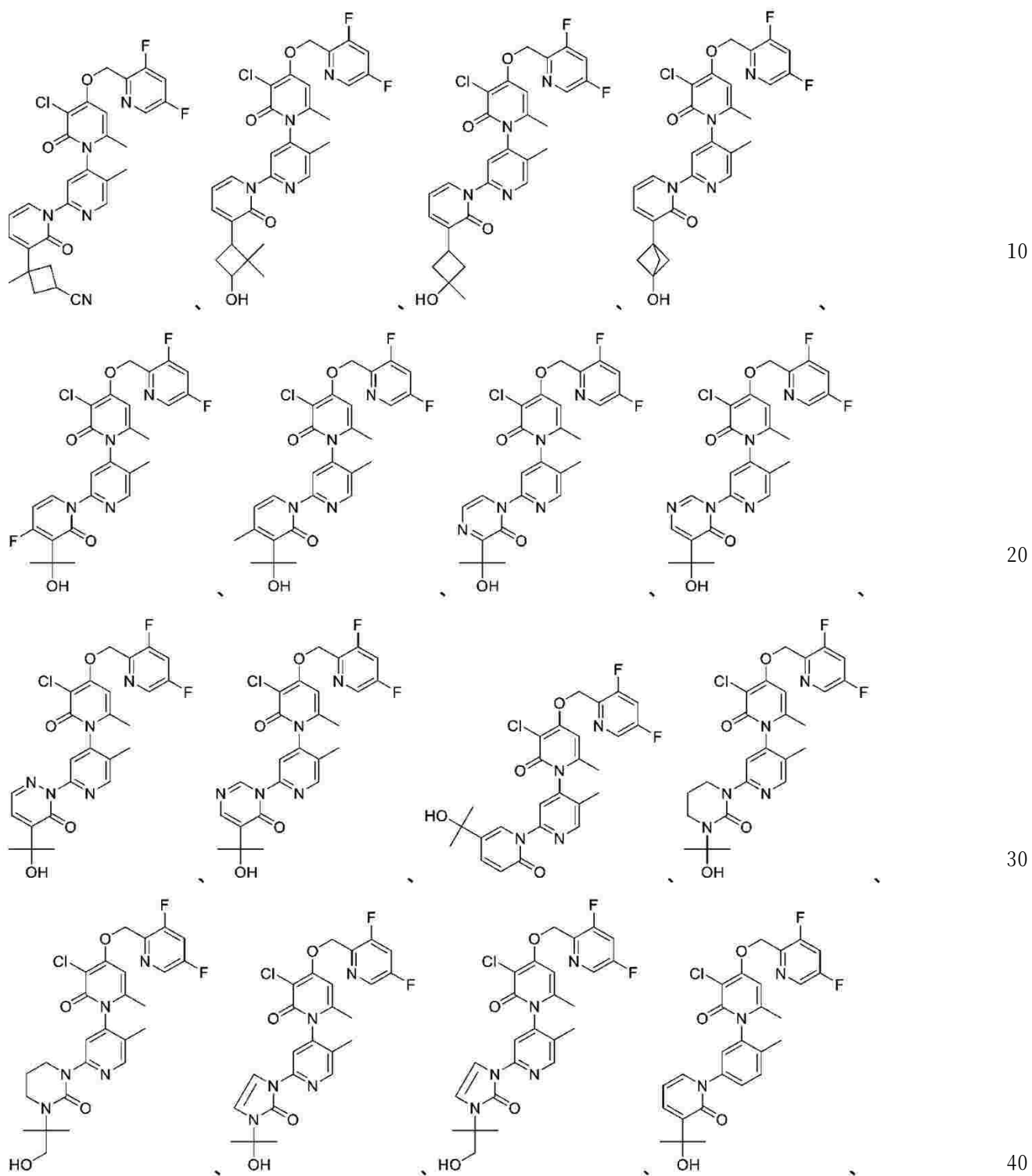
40

50

【化 18】



【化 19】



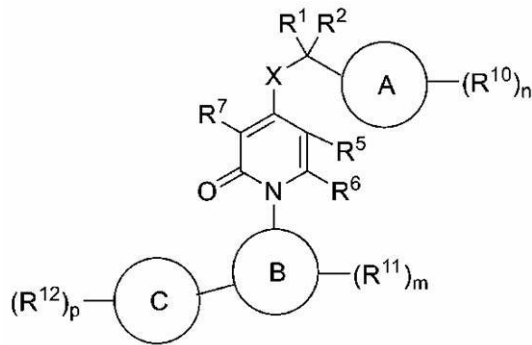
、及び

異性体／立体異性体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、1つ以上の二重結合を有する。本明細書に示される化合物は、すべてのシス、トランス、シン、アンチ、*entgegen* (E)、及び*zusammen* (Z) 異性体、並びにこれらの対応する混合物を含む。いくつかの状況では、本明細書に記載される化合物は、1つ以上のキラル中心を有し、各中心は、R配置又はS配置で存在する。本明細書に記載される化合物は、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマー形態、並びにこれらの対応する混合物を含む。本明細書で提供される化合物及び方法の更なる実施形態では、単一の調製工程、組み合わせ、又は相互変換から得られるエナンチオマー及び／又はジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載される用途に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させて一対のジアステレオマー化合物を形成し、ジアステレオ異性体を分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、それらの個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、解離性複合体が好ましい。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、異なる物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、これらの相違点を利用することによって分離される。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーによって、又は好ましくは、溶解度の差に基づく分離／分割技術によって分離される。いくつかの実施形態では、次いで、光学的に純粋なエナンチオマーは、ラセミ化をもたらさない任意の実用的な手段によって、分割剤と共に回収される。

いくつかの実施形態では、

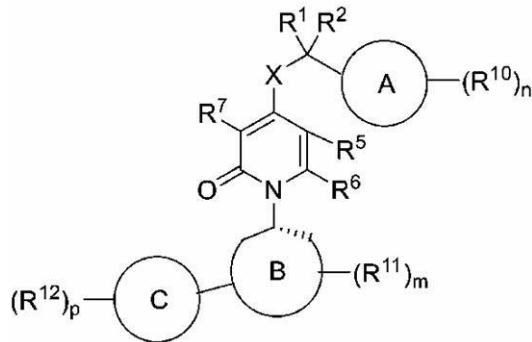
【化 2 1】



は、

又は

10



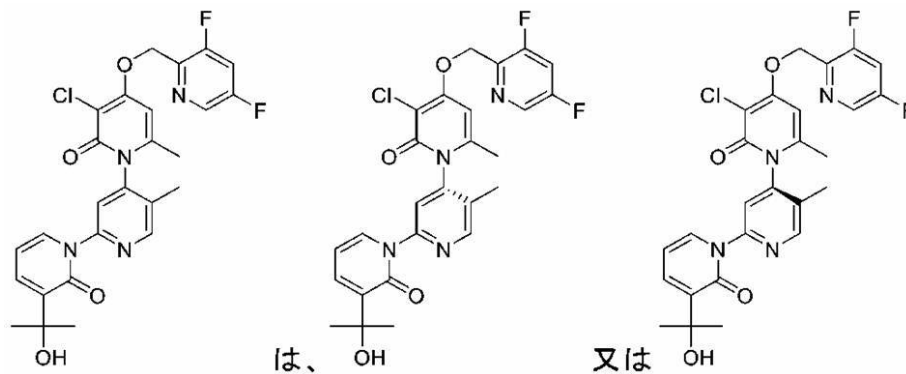
20

として存在する。

【0093】

例えば、

【化 2 2】



は、

又は

30

として存在する。

標識化合物

【0094】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、それらの同位体で標識された形態で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、そのような同位体標識化合物を投与することによって疾患を治療する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、そのような同位体標識化合物を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を含む。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、同位体標識化合物を含み、これは、本明細書に列举されるものと同一であるが、1つ以上の原子が通常天然で見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられているという事実を除く。本明細書に開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl が挙げら

40

50

れる。前述の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含有する、本明細書に記載の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体は、本発明の範囲内である。特定の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物及び／又は基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち ^3H 及び炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さ及び検出能のために特に好ましい。更に、重同位体、例えば重水素、すなわち、 ^2H などによる置換により、代謝安定性がより高くなる、例えば、*in vivo*半減期が長くなるか、又は必要な投与量が少なくなることから特定の治療上の利点を得られる。

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、これらに限定されないが、発色団若しくは蛍光部分、生物発光標識、又は化学発光標識の使用を含む、他の手段によって標識される。

薬学的に許容される塩

【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、その薬学的に許容される塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容される塩を投与することによって疾患を治療する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容される塩を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を含む。

【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、酸性基又は塩基性基を有し、したがって、いくつかの無機塩基又は有機塩基、並びに無機酸及び有機酸のいずれかと反応して、薬学的に許容される塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本明細書に開示される化合物、又はその溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体の最終的な単離及び精製の間に *in situ* で調製されるか、又は遊離形態の精製された化合物を適切な酸又は塩基と別個に反応させ、このようにして形成された塩を単離することによって調製される。

【0098】

薬学的に許容される塩の例としては、本明細書中に記載される化合物と、ミネラル、有機酸又は無機塩基との反応によって調製される塩が挙げられ、このような塩としては、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ブチン-1,4-ジオ酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、二水素リン酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシン-1,6-ジオ酸塩 (hexyne-1,6-dioate)、ヒドロキシ安息香酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩 (mandelate metaphosphate)、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、一水素リン酸塩、1-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモアート (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸ウンデコン酸塩、及びキシレンスルホン酸塩が挙げられる。

【0099】

更に、本明細書に記載される化合物は、遊離塩基形態の本化合物と、薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る無機酸又は有機酸とを反応させることによって形成される薬学的に許容される塩として調製され得、これらの酸としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸など；及び有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-〔2.2.2〕オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、及びムコン酸が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シュウ酸などの他の酸は、それ自体は薬学的に許容されないが、本明細書に開示される化合物、その溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体及びこれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る際の間接体として有用な塩の調製において使用される。

【0100】

いくつかの実施形態では、遊離酸基を含む本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩などの適切な塩基と、アンモニアと、又は薬学的に許容される有機一級、二級、三級、若しくは四級アミンと反応する。代表的な塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムなどのアルカリ又はアルカリ土類塩、並びにアルミニウム塩などが挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、 $N^+(C_1\sim 4 \text{ アルキル})_4$ などが挙げられる。

【0101】

塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。本明細書に記載される化合物はまた、それらが含有する任意の塩基性窒素含有基の四級化を含むことが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、水溶性又は油溶性又は分散性の生成物は、このような四級化によって得られる。

溶媒和物

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、溶媒和物として存在する。本発明は、そのような溶媒和物を投与することによって疾患を治療する方法を提供する。本発明は更に、そのような溶媒和物を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を提供する。

【0103】

溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、いくつかの実施形態では、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いて形成される。溶媒が水である場合には水和物が形成され、又は溶媒がアルコールである場合にはアルコールが形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に好都合に調製又は形成することができる。例えば、本明細書に記載される化合物の水和物は、これらに限定されないが、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はメタノールを含む有機溶媒を使用して、水性／有機溶媒混合物から好都合に調製することができる。更に、本明細書で提供される化合物は、非溶媒和形態、及び溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物及び方法の目的に関して、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

互変異性体

【0104】

いくつかの状況では、化合物は、互変異性体として存在する。本明細書に記載される化

10

20

30

40

50

化合物は、本明細書に記載される式の範囲内のすべての可能な互変異性体を含む。互変異性体は、単結合と隣接する二重結合の切り替えを伴う、水素原子の移動によって相互変換可能な化合物である。互変異性化が可能な結合配置では、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示される化合物のすべての互変異性形態が、企図される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びpHを含むいくつかの因子に依存する。

治療方法

【0105】

1つ以上の酵素のキナーゼ活性の阻害に一般的に有用な化合物及び組成物が本明細書に記載される。本明細書に記載される化合物及び組成物によって阻害され、かつ本明細書に記載される方法が有用であるキナーゼの例としては、p38 MAPキナーゼ、MK2、又はそれらの変異体が挙げられる。

10

【0106】

MAPキナーゼ活性化プロテインキナーゼ2（「MK2」）は、ヒトにおいてMAPKAPK2遺伝子によってコードされる酵素である。この遺伝子は、Ser/Thrプロテインキナーゼファミリーのメンバーをコードする。このキナーゼは、p38 MAPキナーゼによる直接リン酸化を介して調節される。p38 MAPキナーゼとともに、このキナーゼは、ストレス及び炎症応答、核外輸送、遺伝子発現調節、並びに細胞増殖を含む多くの細胞プロセスに関与することが知られている。熱ショックタンパク質HSP27は、インビボでこのキナーゼの基質のうちの1つであることが示された。2つの異なるアイソフォームをコードする2つの転写バリエーションが、この遺伝子について見出されている。

20

【0107】

MK2は、N末端プロリンリッチドメイン、触媒ドメイン、自己阻害ドメイン、並びにC末端の核外輸送シグナル（NES）及び核局在化シグナル（NLS）からなるマルチドメインタンパク質である。ヒトMK2の2つのアイソフォームが特徴付けられている。一方のアイソフォームは400個のアミノ酸からなり、他方のアイソフォームは370個の残基からなり、これはC末端NLSを欠くスプライスバリエーションであると考えられている。MK2は細胞の核に位置し、p38による結合及びリン酸化の際に、MK2 NESは機能的になり、両方のキナーゼが核から細胞質へ共輸送される。興味深いことに、MK2/p38複合体の輸送は、活性部位変異体Asp207Alaが依然として細胞質に輸送されるため、触媒的に活性なMK2を必要としない。残基T222、S272、及びT334上でのp38によるヒトMK2のリン酸化は、自己阻害ドメインの立体配座変化を誘導し、したがって、基質結合のための活性部位を曝露することによって、酵素を活性化すると考えられる。マウスMK2における2つの自己阻害ドメイン残基W332A及びK326Eの変異は、基底活性の増加を示し、自己阻害ドメインのC末端欠失は、このドメインを構成的に活性にし、MK2活性の阻害におけるこのドメインの役割に対する更なる証拠を提供する。

30

【0108】

本明細書に開示される化合物によって治療されるMK2に関連する疾患又は障害としては、自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝性障害、腫瘍性障害、及び心血管障害又は脳血管障害が挙げられる。

40

【0109】

いくつかの実施形態では、MK2媒介性疾患又は障害は、自己免疫障害、慢性及び／若しくは急性炎症性障害、並びに／又は自己炎症性障害である。例示的な自己免疫障害及び／又は炎症障害及び／又は自己炎症性障害としては、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎又はクローン病）、多発性硬化症、乾癬、関節炎、リウマチ性関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、クリオピリン関連周期性熱症候群、マックルーウェルズ症候群、家族性寒冷自己炎症性症候群、新生児発症多臓器自己炎症性疾患、TNF受容体関連周期性症候群、急性及び慢性膵炎、アテローム性動脈硬化症、痛風、強直性脊椎炎、線維性障害（例えば、肝線維症又は特発性肺線維症）、腎症、サルコイドーシス、強皮症、アナフィラキシー、糖尿病（例えば、1型糖尿病又は2型糖

50

尿病)、糖尿病網膜症、ステイル病、血管炎、サルコイドーシス、肺炎症、急性呼吸窮迫症候群、滲出型及び萎縮型加齢黄斑変性、自己免疫性溶血性症候群、自己免疫性及び炎症性肝炎、自己免疫性神経障害、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性精巣炎、自己免疫性血小板減少症、シリコンインプラント関連自己免疫疾患、シェーグレン症候群、家族性地中海熱、全身性エリテマトーデス、血管炎症候群(例えば、側頭高安動脈炎及び巨細胞性動脈炎、ベーチェット病又はウェゲナー肉芽腫症)、白斑、自己免疫疾患の二次的血液学的兆候(例えば、貧血)、薬剤誘発性自己免疫、橋本甲状腺炎、下垂体炎、特発性血小板減少性紫斑病、金属誘発性自己免疫、重症筋無力症、天疱瘡、自己免疫性難聴(例えば、メニエール病)、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、HW関連自己免疫症候群、ギランバレー症候群、アジソン病、抗リン脂質症候群、喘息、アトピー性皮膚炎、セリアック病、クッシング症候群、皮膚筋炎、特発性副腎萎縮、特発性血小板減少症、川崎病、イー トンーランバート症候群、悪性貧血、花粉症、結節性多発動脈炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、レイノー病、ライター症候群、再発性多発軟骨炎、シュミット症候群、甲状腺中毒症、敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、外毒素誘発性毒素性ショック症候群、グラム陰性菌敗血症、毒素性ショック症候群、糸球体腎炎、腹膜炎、間質性膀胱炎、酸素過剰誘発性炎症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、血管炎、移植片対宿主反応(例えば、移植片対宿主病)、同種移植拒絶反応(例えば、急性同種移植拒絶反応又は慢性同種移植拒絶反応)、早期移植拒絶反応(例えば、急性拒絶反応)、再灌流障害、疼痛(例えば、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、又は線維筋痛症)、慢性感染症、髄膜炎、脳炎、心筋炎、歯肉炎、手術後の外傷、組織損傷、外傷性脳損傷、腸炎、副鼻腔炎、ブドウ膜炎、眼の炎症、視神経炎、胃潰瘍、食道炎、腹膜炎、歯周炎、皮膚筋炎、胃炎、筋炎、多発筋痛症、肺炎、並びに気管支炎が挙げられる。

【0110】

いくつかの実施形態では、MK2媒介性疾患又は障害は、線維性障害である。例示的な線維性障害としては、全身性強皮症/強皮症、ループス腎炎、結合組織疾患、創傷治癒、外科的瘢痕化、脊髄損傷、CNS瘢痕化、急性肺障害、肺線維症(例えば、特発性肺線維症又は嚢胞性線維症)、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群、急性肺損傷、薬剤誘発性肺損傷、糸球体腎炎、慢性腎疾患(例えば、糖尿病性腎症)、高血圧性腎症、消化管又は胃腸線維症、腎線維症、肝臓又は胆管線維症、肝線維症(例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、C型肝炎、又は肝細胞がん)、肝硬変(例えば、原発性胆汁性肝硬変又は脂肪性肝疾患(例えば、アルコール性及び非アルコール性脂肪症)による肝硬変)、放射線誘発性線維症(例えば、頭頸部、胃腸、又は肺)、原発性硬化性胆管炎、再狭窄、心臓線維症(例えば、心内膜心筋線維症又は心房線維症)、眼の瘢痕化、線維硬化症、線維性がん、類線維腫、線維腫、線維腺腫、線維肉腫、移植動脈病変、ケロイド、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、及び腎性全身性線維症が挙げられる。

【0111】

いくつかの実施形態では、MK2媒介性疾患又は障害は、代謝性障害である。例示的な代謝性障害としては、肥満、ステロイド抵抗性、耐糖能異常、及び代謝症候群が挙げられる。

【0112】

いくつかの実施形態では、MK2媒介性疾患又は障害は、腫瘍性疾患又は障害である。例示的な腫瘍性疾患又は障害としては、がんが挙げられる。いくつかの実施形態では、例示的な新生物性疾患又は障害としては、血管新生障害、多発性骨髄腫、白血病(例えば、急性リンパ性白血病、急性及び慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、又は前骨髄性白血病)、リンパ腫(例えば、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、肥満細胞腫瘍、ホジキン病、又は非ホジキン病)、骨髄異形成症候群、線維肉腫、横紋筋肉腫;星細胞腫、神経芽腫、神経膠腫、及び神経鞘腫;黒色腫、精上皮腫、奇形がん、骨肉種、色素性乾皮症、ケラトアカントーマ(keratocanthoma)、甲状腺濾胞がん、カボジ肉腫、黒色腫、奇形腫、横紋筋肉腫、転移性及び骨障害、並びに骨がん、口/咽頭がん、食道がん、喉頭

10

20

30

40

50

がん、胃がん、腸がん、結腸がん、直腸がん、肺がん（例えば、非小細胞肺癌又は小細胞肺癌）、肝臓がん、膵臓がん、神経がん、脳がん（例えば、神経膠腫又は多形膠芽腫）、頭頸部がん、咽喉がん、卵巣がん、子宮がん、前立腺がん、精巣がん、膀胱がん、腎臓がん、乳がん、胆嚢がん、子宮頸がん、甲状腺がん、前立腺がん、及び皮膚がんが挙げられる。

【0113】

いくつかの実施形態では、MK2媒介性障害は、心血管障害又は脳血管障害である。例示的な心血管障害としては、アテローム性動脈硬化症、アテローム硬化性冠動脈の再狭窄、急性冠症候群、心筋梗塞、心臓同種移植血管症、及び脳卒中が挙げられる。例示的な脳血管疾患としては、炎症性成分又はアポトーシス成分を伴う中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、ニューロン虚血、及び末梢神経障害が挙げられる。

10

投薬

【0114】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物（複数可）を含有する組成物は、予防的及び／又は治療上の処置のために投与される。特定の治療用途において、組成物は、疾患又は状態に既に罹患している患者に、疾患又は状態の症状のうちの少なくとも1つを治癒又は少なくとも部分的に抑止させるのに十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患又は状態の重症度及び経過、薬歴、患者の健康状態、体重、及び薬物に対する応答、並びに治療する医師の判断に依存する。治療有効量は、これらに限定されないが、用量漸増及び／又は用量範囲臨床試験を含む方法によって、任意選択で決定される。

20

【0115】

予防的用途において、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、特定の疾患、障害若しくは状態に罹患しやすい、又はそうでなければその危険性がある患者に投与される。そのような量は、「予防的有効量又は用量」と定義される。この使用において、正確な量はまた、患者の健康状態、体重などに依存する。患者に使用される場合、この使用のための有効量は、疾患、障害又は状態の重症度及び経過、薬歴、患者の健康状態及び薬物に対する応答、並びに治療する医師の判断に依存する。一態様では、予防的治療は、治療されている疾患のうちの少なくとも1つの症状又はリスク因子を以前に経験し、現在寛解期にある哺乳動物に、疾患又は状態の症状の再発を予防するために、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む。

30

【0116】

患者の状態が改善しない特定の実施形態では、医師の判断で、化合物の投与は、患者の疾患若しくは状態の症状を改善するか、又はさもなければ制御若しくは制限するために、長期的に、すなわち、患者の生存期間全体を含む長期間にわたって投与される。

【0117】

患者の状態が改善する特定の実施形態では、投与されている薬物の用量は、一時的に低減されるか、又は特定の期間の間一時的に停止される（すなわち、「休薬期間」）。具体的な実施形態では、休薬期間の長さは、2日～1年であり、例えば、単なる例示ではあるが、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、又は28日超を含む。休薬期間中の用量減少は、単なる例示ではあるが、10%～100%であり、例えば、単なる例示ではあるが、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、及び100%を含む。

40

【0118】

患者の状態が改善されたら、必要に応じて維持用量を投与する。その後、具体的な実施形態では、投与量若しくは投与頻度、又はその両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害又は状態が保持されるレベルまで低減される。しかし、特定の実施形態では、患者は、症状の任意の再発時に、長期的に、断続的又は毎日の治療を必要とする。

【0119】

50

そのような量に対応する所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患状態及びその重症度、治療を必要とする対象又は宿主のアイデンティティ（例えば、体重、性別）などの要因に応じて変化するが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、治療される状態、及び治療される対象又は宿主を含む、症例を取り巻く特定の状況に従って決定される。

【0120】

しかしながら、一般に、成人の治療に用いられる用量は、典型的には、1日あたり0.01mg～5000mgの範囲である。一態様では、成人の治療に用いられる用量は、1日あたり約1mg～約1000mgである。一実施形態では、所望の用量は、単回用量で、又は同時に若しくは適切な間隔で投与される分割用量で、例えば、1日あたり2回、3回、4回若しくはそれ以上の分割用量として、好都合に提示される。

10

【0121】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な1日投与量は、体重あたり約0.01～約50mg/kgである。いくつかの実施形態では、剤形中の活性物質の1日投与量又は量は、個々の治療レジメンに関する変数の数に基づいて、本明細書に示される範囲よりも低いか又は高い。様々な実施形態では、1日投与量及び単位投与量は、これらに限定されないが、使用される化合物の活性、治療される疾患又は状態、投与様式、個々の対象の要件、治療される疾患又は状態の重症度、及び医師の判断を含む、いくつかの変数に応じて変更される。

【0122】

20

このような治療レジメンの毒性及び治療効果は、これらに限定されないが、LD₁₀及びED₉₀の決定を含む、細胞培養又は実験動物における標準的な薬学的手順によって決定される。毒性と治療効果との間の用量比が治療指数であり、LD₅₀とED₅₀との間の比率として表される。特定の実施形態では、細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータは、ヒトを含む哺乳動物で使用するための治療上有効な1日投与量範囲及び／又は治療上有効な単位投与量を製剤化する際に使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の1日投与量は、最小限の毒性を有するED₅₀を含む血中濃度の範囲内にある。特定の実施形態では、1日投与量範囲及び／又は単位投与量は、使用される剤形及び利用される投与経路に応じて、この範囲内で変動する。

【0123】

30

前述の態様のいずれかにおいて、更なる実施形態では、有効量の本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、(a)哺乳動物に全身投与される、及び／又は(b)哺乳動物に経口投与される、及び／又は(c)哺乳動物に静脈内投与される、及び／又は(d)哺乳動物に注射によって投与される、及び／又は(e)哺乳動物に局所投与される、及び／又は(f)哺乳動物に非全身的又は局所的に投与される。

【0124】

前述の態様のいずれかにおいて、更なる実施形態は、有効量の化合物の単回投与を含み、(i)化合物が、1日1回投与される、又は(ii)化合物が、哺乳動物に1日の期間にわたって複数回投与される、更なる実施形態を含む。

【0125】

40

前述の態様のいずれかにおいて、更なる実施形態は、有効量の化合物の複数回投与を含み、(i)化合物は、単回用量として連続的又は断続的に投与される、(ii)複数回投与間の時間は、6時間毎である、(iii)化合物は、哺乳動物に8時間毎に投与される、(iv)化合物は、対象に12時間毎に投与される、(v)化合物は、対象に24時間毎に投与される、更なる実施形態を含む。更なる又は代替的な実施形態では、本方法は、休薬期間を含み、化合物の投与は一時的に中断されるか、又は投与される化合物の用量は一時的に低減され、休薬期間の終わりに、化合物の投与は再開される。一実施形態では、休薬期間の長さは、2日から1年まで変動する。

投与経路

【0126】

50

適切な投与経路としては、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、点眼、肺、経粘膜、経皮、膈、耳、鼻、及び局所投与が挙げられるが、これらに限定されない。更に、単なる例示であるが、非経口投与には、筋肉内、皮下、静脈、髄腔内注射、並びにくも膜下腔内、直接脳室内（intraventricular）、腹腔内、リンパ内、及び鼻腔内注射が含まれる。

【0127】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、全身的ではなく局所的な方法で、例えば、多くの場合、デポー調製物又は徐放性製剤で、臓器への化合物の直接的な注射を介して投与される。具体的な実施形態では、長時間作用型製剤は、埋め込み（implantation）（例えば、皮下又は筋肉内）又は筋肉内注射によって投与される。更に、他の実施形態では、薬物は、標的化された薬物送達系において、例えば、臓器特異的抗体でコーティングされたリポソームで送達される。そのような実施形態では、リポソームは、臓器を標的とし、臓器によって選択的に取り込まれる。更に他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、速放性製剤の形態、徐放性製剤の形態、又は中間放出製剤の形態で提供される。更に他の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、局所的に投与される。

医薬組成物／製剤

【0128】

本明細書に記載の化合物は、標準的な薬務に従って、本明細書に記載の化合物を必要とする対象に、単独で、又は薬学的に許容される担体、賦形剤若しくは希釈剤と組み合わせ、医薬組成物中で投与される。一実施形態では、本発明の化合物を動物に投与することができる。化合物は、経口的に、又は静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、直腸及び局所投与経路など、非経口的に投与することができる。

【0129】

別の態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回轉異性体と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書で提供される。医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用可能な調製物に加工することを容易にする1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を用いて、従来の方法で製剤化される。適切な製剤は、選択された投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980、及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に見出すことができ、このような開示については、参照により本明細書に組み込まれる。

【0130】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、担体、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香味剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤（moistening agents）、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤（wetting agents）、消泡剤、抗酸化剤、保存剤、及びこれらの任意の組み合わせから選択される。

【0131】

本明細書に記載される医薬組成物は、これらに限定されないが、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、又は経皮投与経路を含む、適切な投与経路によって対象に投与される。本明細書に記載される医薬製剤は、水性液体分散物、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、自己乳化分散物、固溶体、リポソーム分散物、エアロゾル、固体経口剤形、粉末、即時放出製剤、制御放出製剤、

急速溶融製剤、錠剤、カプセル、丸薬、粉末、糖衣錠、発泡製剤、凍結乾燥製剤、遅延放出製剤、徐放性製剤、パルス放出製剤、多粒子（multiparticulate）製剤、並びに混合即時及び制御放出製剤を含むが、これらに限定されない。

【0132】

本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を含む医薬組成物は、単なる例示であるが、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、湿式粉碎（levigating）、乳化、カプセル化、封入、又は圧縮プロセスなど、従来の方法で製造される。

【0133】

経口使用のための医薬組成物は、1つ以上の固体賦形剤を本明細書に記載される1つ以上の化合物と混合し、任意選択で得られた混合物を粉碎し、所望により錠剤又は糖衣錠コアを得るために、適切な補助剤を添加した後、顆粒の混合物を加工することによって得られる。適切な賦形剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖などの充填剤、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物、又は、ポリビニルピロリドン（PVP又はポビドン）若しくはリン酸カルシウムなどの他のもの、が挙げられる。所望により、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩のような崩壊剤が添加される。いくつかの実施形態では、識別のために、又は活性化化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、染料又は顔料が錠剤又は糖衣錠コーティングに添加される。

【0134】

経口投与される医薬組成物には、ゼラチンで作られた押し込み式（push-fit）カプセル、並びにゼラチン及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤で作られた密封軟カプセルが含まれる。押し込み式カプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、並びに任意選択の安定剤の混合物中に活性成分を含有する。軟カプセルでは、活性化化合物は、適切な液体（例えば、脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコール）に溶解又は懸濁される。いくつかの実施形態では、安定剤が添加される。

【0135】

非経口使用のための医薬組成物は、注入又は注射として製剤化される。いくつかの実施形態では、注射又は注入に適した医薬組成物は、本明細書に記載されている化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を含む滅菌水溶液、又は分散液、又は滅菌粉末を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、液体担体を含む。いくつかの実施形態は、液体担体は、例えば、水、生理食塩水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、及びこれらの任意の組み合わせを含む、溶媒又は液体分散媒である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、微生物の増殖を防止するための保存剤を更に含む。

組み合わせ

【0136】

本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは回転異性体を追加の治療剤と組み合わせ使用して、自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝性障害、腫瘍性障害、又は心血管障害若しくは脳血管障害を治療する方法が本明細書に開示される。

【0137】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、抗炎症薬、抗アテローム性動脈硬化薬、免疫抑制薬、免疫調節薬、細胞増殖抑制薬、抗増殖薬、血管新生阻害剤、キナーゼ阻害剤、サイトカイン遮断薬、及び細胞接着分子の阻害剤からなる群から選択される。

【0138】

いくつかの実施形態では、更なる治療剤は、NSAID、免疫抑制薬、免疫調節薬、細胞増殖抑制薬、抗増殖剤、血管新生阻害剤、生物学的薬剤、ステロイド、ビタミンD3類似体、レチノイド、他のキナーゼ阻害剤、サイトカイン遮断薬、コルチコステロイド、及び細胞接着分子の阻害剤からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、トルセトラピブ、アスピリン、ナイアシン、HMG CoAレダクターゼ阻害剤（例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチン）、コレセベラム、コレステラミン、コレステボール、ゲムフィブロジル、プロブコール、及びクロフィブラートからなる群から選択される。

【0139】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、アスピリン、フェノプロフェン（Nalfon）、フルルビプロフェン（Ansaid）、ケトプロフェン、オキサプロジン（Daypro）、ジクロフェナクナトリウム（Voltaren）、ジクロフェナクカリウム（Cataflam）、エトドラク（Lodine）、インドメタシン（Indocin）、ケトロラク（Toradol）、スリンダク（Clinoril）、トルメチン（Tolactin）、メクロフェナメート（Meclofenolam）、メフェナム酸（Ponstel）、ナブメトン（Relafen）、ピロキシカム（Feldene）、cox-2阻害剤（例えば、セレコキシブ（Celebrex））、免疫抑制剤（例えば、メトトレキサート（Rheumatrex）、レフルノミド（Arava）、アザチオプリン（Imuran）、シクロスポリン（Neoral、Sandimmune）、タクロリムス及びシクロホスファミド（Cytoxan）、CD20遮断薬（リツキシマブ）、腫瘍壊死因子（TNF）遮断薬（例えば、エタネルセプト（Enbrel）、インフリキシマブ（Remicade）及びアダリムマブ（Humira））、アバタセプト（CTLA4-Ig）及びインターロイキン1受容体アンタゴニスト（例えば、アナキンラ（Kineret）、インターロイキン6阻害剤（例えば、Actemra）、インターロイキン17阻害剤（例えば、AIN457）、ヤヌスキナーゼ阻害剤（例えば、タソシチニブ）、syk阻害剤（例えば、R788）、並びにクロロキン及びその誘導体からなる群から選択される。

【0140】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、EGFRキナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、VEGFR阻害剤、抗VEGFR2抗体、KDR抗体、AKT阻害剤、PDK-1阻害剤、PI3K阻害剤、c-kit/Kdrチロシンキナーゼ阻害剤、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤、VEGFR2阻害剤、PDGFR-β阻害剤、KIT阻害剤、Flt3チロシンキナーゼ阻害剤、PDGF受容体ファミリー阻害剤、Flt3チロシンキナーゼ阻害剤、RETチロシンキナーゼ受容体ファミリー阻害剤、VEGF-3受容体アンタゴニスト、Rafタンパク質キナーゼファミリー阻害剤、血管新生阻害剤、ErbB2阻害剤、mTOR阻害剤、IGF-1R抗体、NFkB阻害剤、プロテオソーム阻害剤、化学療法剤、及びグルコース還元剤からなる群から選択される。

【0141】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示される化合物と同時に投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬及び本明細書に開示される化合物は、連続して投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示される化合物よりも少ない頻度で投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示される化合物よりも頻繁に投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示される化合物の投与前に投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示される化合物の投与後に投与される。

実施例

中間体1

10

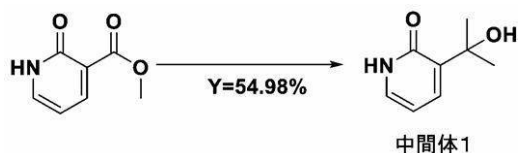
20

30

40

50

【化 2 3】



工程 1：3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-1H-ピリジン-2-オンの調製：

【0142】

THF（20 mL）中のメチル 2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート（2 g、13.060 mmol、1.00 当量）の攪拌溶液に、THF 中の MeMgBr（32.65 mL、65.300 mmol、5.00 当量）を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で 2 時間攪拌した。反応物を、飽和 NH₄Cl（水溶液）（40 mL）で室温にてクエンチした。得られた混合物を、EtOAc（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-1H-ピリジン-2-オン（1.1 g、54.98%）を白色の固体として得た。LC-MS：（ES+H，m/z）：[M+H]⁺=154.1。

中間体 2～4

【化 2 4】



工程 1：エチル 3，5-ジフルオロピコリネートの調製：

【0143】

エタノール（200 mL）中の 3，5-ジフルオロピリジン-2-カルボン酸（50.00 g、314.28 mmol、1.00 当量）の溶液を、氷浴を使用して冷却し、続いて、SOCl₂（50 mL、689.25 mmol、2.20 当量）を滴下で、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 60℃で 3 時間攪拌した。混合物を室温にした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 3，5-ジフルオロピコリネート（59 g、100%）を無色の液体として得た。LC-MS：（ES+H，m/z）：[M+H]⁺=188.1。

工程 2：（3，5-ジフルオロピリジン-2-イル）メタノールの調製：

エタノール（300 mL）中のエチル 3，5-ジフルオロピリジン-2-カルボキシレート（40.00 g、213.74 mmol、1.00 当量）の攪拌溶液に、NaBH₄（20.22 g、534.34 mmol、2.50 当量）を窒素雰囲気下、0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 0℃で 30 分間攪拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で更に 2 時間攪拌した。反応物を、飽和 NH₄Cl（水溶液）で 0℃でクエンチした。EtOH を減圧下で除去した。水層を、飽和 Na₂CO₃（水溶液、300 mL）で pH 10 に塩基性化し、続いて、EtOAc（3×300 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮して、（3，5-ジフルオロピリジン-2-イル）メタノール（26.6 g、85.76%）を無色の液体として得た。LC-MS：（ES+H，m/z）：[M+H]⁺=146.1。

工程 3：2-（クロロメチル）-3，5-ジフルオロピリジンの調製：

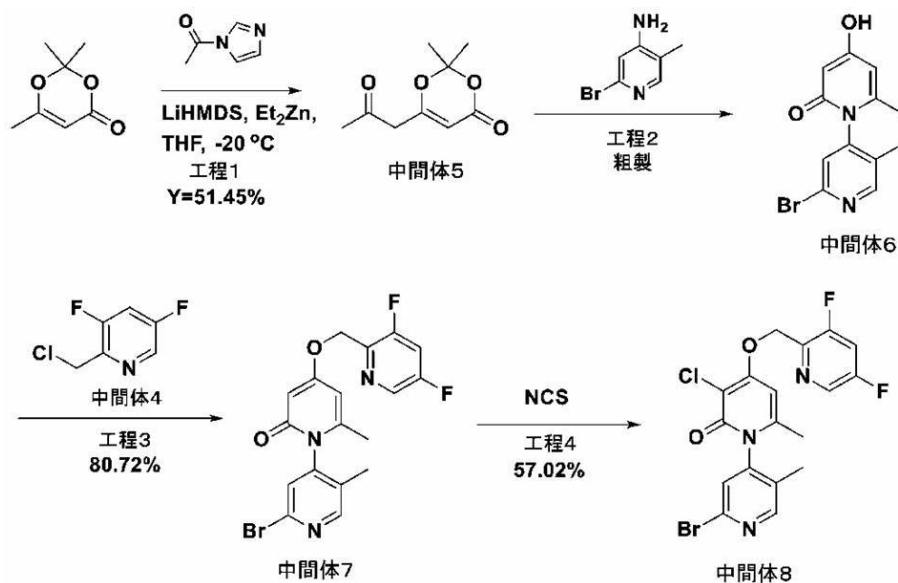
【0144】

DCM（500 mL）中の（3，5-ジフルオロピリジン-2-イル）メタノール（3

4.00 g、234.31 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、DMF (160 mg) を添加し、次いで、氷水浴を使用して冷却した。上記の混合物に、SOCl₂ (40 mL、551.40 mmol、2.35 当量) を窒素雰囲気下で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮して、2-(クロロメチル)-3,5-ジフルオロピリジン (34.75 g、90.68%) を黄褐色の半固体として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=164.0。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.35 (d, 1H), 7.28 (td, 1H), 4.73 (d, 2H)。

中間体5~8

【化25】



工程1: 2,2-ジメチル-6-(2-オキソプロピル)-1,3-ジオキシン-4-オンの調製:

【0145】

THF (1000 mL) 中の LiHMDS (3.16 L、3.16 mol、1.50 当量、THF 中 1 M) の溶液を、窒素雰囲気下、-20°C で1時間、2,2,6-トリメチル-1,3-ジオキシン-4-オン (300 g、2.11 mol、1.00 当量) で処理し、続いて、ZnEt₂ (3.16 L、3.16 mol、1.50 当量、ヘキサン中 1 M) を -20°C で2時間にわたって滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて -20°C で30分間攪拌した。上記の混合物に、アセチルイミダゾール (348.58 g、3.16 mol、1.50 当量) を -10°C で添加した。得られた混合物を、室温で更に一晩攪拌した。反応物を、-10°C で1 Lの水/THF (1:1) を添加することによってクエンチした。混合物を、2 M HCl (水溶液) で pH 1~2 に酸性化した。得られた混合物を、EtOAc (3×5 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×5 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2,2-ジメチル-6-(2-オキソプロピル)-1,3-ジオキシン-4-オン (200 g、51.45%) を黄褐色の結晶として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=185.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.35 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.72 (d, 6H)。

工程2: 2'-ブromo-4-ヒドロキシ-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0146】

1,4-ジオキサン (200 mL) 中の 2,2-ジメチル-6-(2-オキソプロピル)-1,3-ジオキシン-4-オン (22.16 g、120.296 mmol、1.5 当

量)及び2-ブロモ-5-メチルピリジン-4-アミン(15g、80.197mmol、1.00当量)の混合物を、90℃で2時間攪拌し、上記の混合物に、H₂SO₄(7.87g、80.197mmol、1当量)を空気雰囲気下で、室温で、滴下で添加した。得られた混合物を、90℃で更に1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物に、H₂O(40mL)を添加し、スラリーを10分間攪拌した。沈殿した固形分を、濾過によって収集し、Et₂O(3×10mL)で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させて、2'-ブロモ-4-ヒドロキシ-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(22.7g、粗製)を黄色の固体として得た。得られた粗混合物を更に精製することなく、次の工程で直接使用した。LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=294.9。

10

工程3:2'-クロロ-4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン:

[0147]

DMF(450mL)中の2'-ブロモ-4-ヒドロキシ-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(42.00g、142.307mmol、1当量)及び2-(クロロメチル)-3,5-ジフルオロピリジン(46.55g、284.614mmol、2当量)の攪拌混合物に、K₂CO₃(98.34g、711.535mmol、5.00当量)及び18-クラウン-6(3.76g、14.231mmol、0.10当量)を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で2時間攪拌した。所望の生成物を、LCMSによって検出することができた。反応混合物をEA(1000mL)と水(500mL)とに分配した。有機層を水(500mL)及びブライン(500mL)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させた。溶液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2'-ブロモ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(48.5g、80.72%)を黄色の油状物として得た。LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=424.0。

20

工程4:2'-ブロモ-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

[0148]

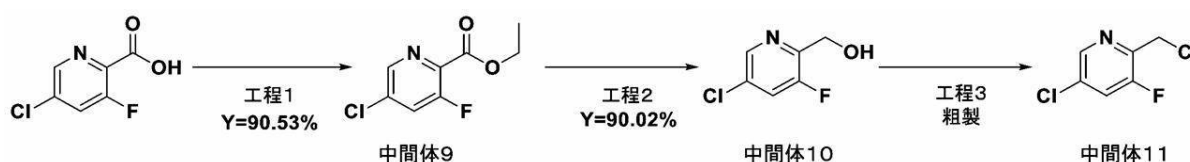
2-プロパノール(21mL)中の2'-ブロモ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(12g、28.421mmol、1当量)及びNCS(3.79g、28.421mmol、1当量)の攪拌混合物に、2,2-ジクロロ酢酸(1.2mL、2.870mmol、0.10当量)を窒素雰囲気下、室温で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で2時間攪拌した。沈殿した固形分を、濾過によって収集し、2-プロパノールで洗浄して、2'-ブロモ-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(7.40g、57.02%)を白色の固体として得た。LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=457.9。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ 8.60(d,J=2.4Hz,1H),8.52(s,1H),8.10(ddd,J=10.0,8.9,2.4Hz,1H),7.81(s,1H),6.80(s,1H),5.48(d,J=2.0Hz,2H),1.98-1.94(m,6H)。

30

40

中間体9~11

[化26]



工程1:エチル5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレートの調製:

50

【0149】

EtOH (4 mL) 中の5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸 (2.00 g、11.39 mmol、1.00 当量) の溶液を、氷浴を使用して冷却し、続いて、H₂SO₄ (2.00 mL) を0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて50℃で一晩攪拌した。混合物を室温にした。得られた混合物を、H₂O (10 mL) で希釈した。混合物を、Na₂CO₃でpH9に塩基性化した。得られた混合物を、EA (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、エチル5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート (2.10 g、90.53%) を黄色の液体として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=204.1。

10

工程2: (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの調製:

【0150】

EtOH (4 mL) 中のエチル5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート (2.10 g、10.31 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、NaBH₄ (0.98 g、25.90 mmol、2.51 当量) を窒素雰囲気下、0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて0℃で30分間攪拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で更に2時間攪拌した。反応物を、飽和NH₄Cl (水溶液) で0℃でクエンチした。EtOHを減圧下で除去した。水層を、飽和Na₂CO₃ (水溶液) でpH10に塩基性化し、続いて、EA (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮して、(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (1.50 g、90.02%) を黄色の固体として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=162.1。

20

工程3: 5-クロロ-2-(クロロメチル)-3-フルオロピリジンの調製:

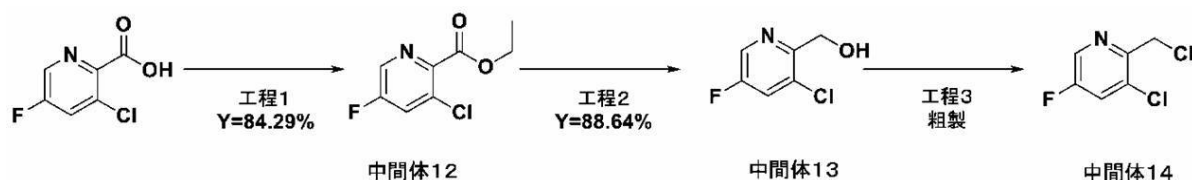
【0151】

DCM (2 mL) 中の(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (1.45 g、8.97 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、DMF (0.66 g、8.97 mmol、1.00 当量) を添加し、次いで、氷水浴を使用して冷却した。上記の混合物に、SOCl₂ (1.00 mL、13.78 mmol、1.54 当量) を窒素雰囲気下で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮して、5-クロロ-2-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン (2.00 g、粗製) を黄褐色の半固体として得た。粗生成物を更に精製することなく、次の工程で直接使用した。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=180.1。

30

中間体12~14

【化27】



40

工程1: エチル3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-カルボキシレートの調製:

【0152】

EtOH (100 mL) 中の3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸 (4.50 g、25.63 mmol、1.00 当量) の溶液を、氷浴で冷却した。上記の混合物に、SOCl₂ (6.13 g、51.53 mmol、2.01 当量) を、0℃で3分間にわたって滴下で添加した。得られた混合物を、更に3時間室温にて攪拌した。混合物を室温にした。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-カルボキ

50

シレート (4.40 g、84.29%) を無色の液体として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=203.9。

工程2: (3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの調製:

【0153】

EtOH (30 mL) 中のエチル 3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-カルボキシレート (2.10 g、10.31 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、NaBH₄ (0.98 g、25.90 mmol、2.51 当量) を窒素雰囲気下、0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて0℃で30分間攪拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で更に2時間攪拌した。反応物を、飽和NH₄Cl (水溶液) で0℃でクエンチした。得られた混合物を、減圧下で濃縮して、EtOHを除去し、次いで、EA (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を真空下で濃縮して、(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (2 g、95.24%) を黄色の油状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=162.0。

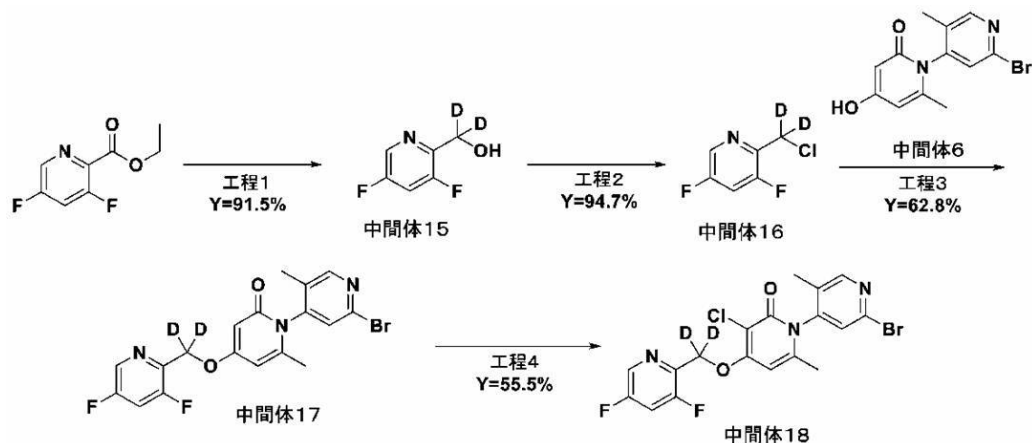
工程3: 3-クロロ-2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジンの調製:

【0154】

DCM (30 mL) 中の (3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) メタノール (2.10 g、12.99 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、DMF (0.1 mL、1.30 mmol、0.10 当量) を窒素雰囲気下、0℃で添加した。SOCl₂ (2.3 mL、32.49 mmol、2.50 当量) を窒素雰囲気下で滴加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮して、3-クロロ-2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン (2.00 g、粗製) を黄褐色の油状物として得た。粗生成物を更に精製することなく、次の工程で直接使用した。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=179.90。

中間体15~18

【化28】



工程1: (3,5-ジフルオロピリジン-2-イル) メタン-d₂-オール調製の調製:

【0155】

CD₃OD (500 mL) 及び THF (1000 mL) 中のエチル 5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート (500.00 g、2671.71 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (111.84 g、2671.71 mmol、1.00 当量) を窒素空気下で、0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、0℃でD₂O (200 mL) を添加することによってクエンチし、0℃で30分間攪拌した。混合物を、EtOAc (2000 mL) で希釈し、水 (2000 mL) 及びブライン (2000 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル) メタン-d₂-オールメタノール (360.00 g

、91.5%)を黄色の油状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=148.1。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, 1H), 7.88 (ddd, 1H), 5.37 (s, 1H)。

工程2: 2-(クロロメチル-d₂)-3, 5-ジフルオロピリジンの調製:

【0156】

DCM (1000mL) 中の (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メタン-d₂-オール (300.00g、2039.13mmol、1.00当量) の攪拌溶液に、DMF (14.91g、203.91mmol、0.10当量) 及びSOCl₂ (606.44g、5097.84mmol、2.50当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、真空中で濃縮して、2-(クロロメチル-d₂)-3, 5-ジフルオロピリジン (320.00g、94.7%) を黄色の油状物として得ると、それを更に精製することなく次の工程で直接使用した。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=166.1。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, 1H), 8.04-7.93 (m, 1H)。

10

工程3: 2'-ブromo-4-((3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ-d₂)-5', 6-ジメチル-2H-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0157】

DMF (200mL) 中の 2'-ブromo-4-ヒドロキシ-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (100.00g、338.82mmol、1.00当量)、18-クラウン-6 (5.37g、3.00mmol、0.40当量)、及びK₂CO₃ (42.14g、304.94mmol、3.00当量) の攪拌混合物に、2-(クロロメチル-d₂)-3, 5-ジフルオロピリジン (27.75g、152.47mmol、1.50当量) を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で2.5時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc (3×500mL) で洗浄した。濾液をEA (3000mL) で希釈した。得られた混合物を、ブライン (3×2000mL) 及び水 (5×2000mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、Et₂O (3×250mL) を用いる粉碎によって精製し、減圧下で乾燥させて、2'-ブromo-4-((3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ-d₂)-5', 6-ジメチル-2H-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (90g、62.8%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=424.0。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (ddd, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.03 (d, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

20

30

工程4: 2'-ブromo-3-クロロ-4-((3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ-d₂)-5', 6-ジメチル-2H-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0158】

IPA (500mL) 中の 2'-ブromo-4-((3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ-d₂)-5', 6-ジメチル-2H-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (100.00g、235.71mmol、1.00当量) 及びNCS (37.77g、282.85mmol、1.20当量) の攪拌溶液に、2, 2-ジクロロ酢酸 (3.04g、23.57mmol、0.10当量) を室温で、滴下で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で1時間攪拌した。混合物を、室温に冷却させた。沈殿した固形分を、濾過によって収集し、冷IPA (4×30mL) で洗浄して、2'-ブromo-3-クロロ-4-((3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ-d₂)-5', 6-ジメチル-2H-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (60.00g、55.5%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=458.0。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.52 (

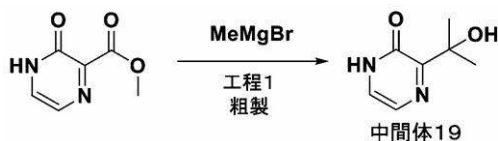
40

50

s, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 1.96 (s, 6H)。

中間体 19

【化 29】



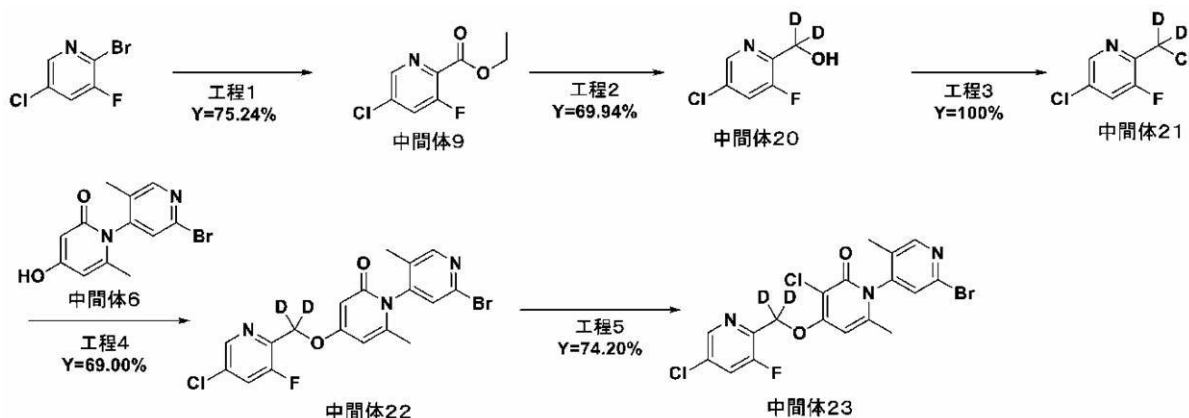
工程 1：3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-1H-ピラジン-2-オンの調製：

【0159】

THF (30 mL) 中のメチル 3-オキソ-4H-ピラジン-2-カルボキシレート (500 mg、3.24 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、プロモ (メチル) マグネシウム (32 mL、32.44 mmol、10.00 当量) を N₂ 雰囲気下で、-5℃にて滴加した。得られた混合物を、N₂ 雰囲気下で、室温で 2 時間攪拌した。反応物を、飽和 NH₄Cl (10 mL) を 0℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物を、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-1H-ピラジン-2-オン (350 mg、粗製物) を黄色固形物として得た。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=155.3。

中間体 20～23

【化 30】



工程 1：エチル 5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレートの調製：

【0160】

EtOH (250 mL) 中の 2-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロピリジン (50.00 g、237.60 mmol、1.00 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (8.69 g、11.88 mmol、0.05 当量) の攪拌混合物に、NEt₃ (72.13 g、712.82 mmol、3.00 当量) を室温で添加した。得られた混合物を、一酸化炭素雰囲気 (50 気圧) 下で、80℃で 6 時間攪拌した。混合物を、室温まで加温した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート (36.40 g、75.24%) を黄緑色の液体として得た。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=204.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 4.36 (q, 2H), 1.32 (t, 3H)。

工程 2：5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) (2H2) メタノールの調製：

【0161】

CD₃OD (200 mL) 及び THF (400 mL) 中のエチル 5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート (42.00 g、206.28 mmol、1.00 当量) 及び CaCl₂ (68.68 g、618.85 mmol、3.00 当量) の攪拌溶液に、重水素化ホウ素ナトリウム (17.27 g、412.57 mmol、2.00 当量) を窒素雰囲気下、0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で3時間攪拌した。得られた混合物を、EtOAc (500 mL) で希釈した。珪藻土 (100 g) を反応溶媒に添加し、得られた混合物を10分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (3×1 L) で洗浄した。濾液を、0℃で D₂O (35 mL) を添加することによりクエンチした。ブライン (2×500 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) (2H₂) (23.60 g、69.94%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=164.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 5.41 (s, 1H)。

10

ステップ3: 5-クロロ-2-[クロロ(2H₂)メチル]-3-フルオロピリジンの調製:

【0162】

DCM (200 mL) 中の(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) (2H₂) メタノール (23.60 g、144.28 mmol、1.00 当量) 及び DMF (1.05 g、14.42 mmol、0.10 当量) の攪拌溶液に、SOCl₂ (42.91 g、360.70 mmol、2.50 当量) を窒素雰囲気下にて0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。5-クロロ-2-[クロロ(2H₂)メチル]-3-フルオロピリジン (26.30 g、100%) を褐色油状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=182.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H)。

20

工程4: 2'-ブromo-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) (2H₂) メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0163】

DMF (200 mL) 中の2'-ブromo-4-ヒドロキシ-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (30.00 g、101.64 mmol、1.00 当量)、5-クロロ-2-[クロロ(2H₂)メチル]-3-フルオロピリジン (27.75 g、152.47 mmol、1.50 当量)、18-クラウン-6 (5.37 g、20.33 mmol、0.20 当量) 及び K₂CO₃ (42.14 g、304.94 mmol、3.00 当量) の攪拌混合物に添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で2.5時間攪拌した。混合物を、室温まで加温した。得られた混合物を、EA (2 L) で希釈した。得られた混合物を、水 (5×100 mL) 及びブライン (500 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2'-ブromo-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) (2H₂) メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (30.91 g、69.00%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=440.1/442.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.01 (d, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

30

40

工程5: 2'-ブromo-3-クロロ-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) (2H₂) メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0164】

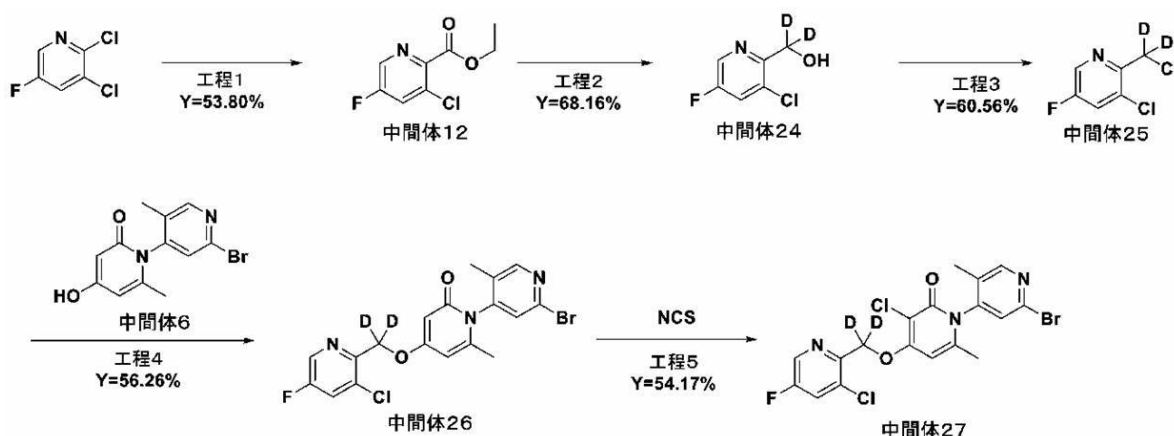
IPA (200 mL) 中の2'-ブromo-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン

50

−2−イル) (2H2) メトキシ] −3′, −5′, 6−ジメチル−[1, 4′−ビピリジン] −2−オン (30.00g、68.07mmol、1.00当量) 及びNCS (10.91g、81.69mmol、1.20当量) の攪拌溶液に、2, 2−ジクロロ酢酸 (0.88g、6.80mmol、0.10当量) を窒素雰囲気下で、室温にて滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で1時間攪拌した。混合物を、0℃に冷却させた。沈殿した固形物を、濾過によって収集し、IPA (3×20mL) で洗浄した。2′−ブromo−3−クロロ−4−[(5−クロロ−3−フルオロピリジン−2−イル) (2H2) メトキシ] −5′, 6−ジメチル−[1, 4′−ビピリジン] −2−オン (24.00g、74.20%) を白色固形物として得た。LC−MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=474.0/476.0。¹H NMR (400MHz, DMSO−d₆) δ 8.60 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

中間体24~27

【化31】



工程1：エチル3−クロロ−5−フルオロピリジン−2−カルボキシレートの調製：

【0165】

EtOH (250mL) 中の2, 3−ジクロロ−5−フルオロピリジン (50.00g、301.24mmol、1.00当量) 及びPd (dppf) Cl₂ (4.41g、6.02mmol、0.02当量) の攪拌混合物に、Et₃N (72.13g、712.82mmol、3.00当量) を室温で滴加した。得られた混合物を、一酸化炭素雰囲気 (50気圧) 下で、100℃にて18時間攪拌した。混合物を、室温まで加温した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル3−クロロ−5−フルオロピリジン−2−カルボキシレート (33.00g、53.80%) を無色の液状物として得た。LC−MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=204.0。¹H NMR (400MHz, DMSO−d₆) δ 8.70 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 4.42 (q, 2H), 1.36 (t, 3H)。

工程2：(3−クロロ−5−フルオロピリジン−2−イル) メタン−d₂−オールの調製：

【0166】

CD₃OD (500mL) 及びTHF (500mL) 中のエチル3−クロロ−5−フルオロピリジン−2−カルボキシレート (84.00g、412.57mmol、1.00当量) 及びCaCl₂ (91.57g、825.14mmol、2.00当量) の攪拌溶液に、重水素化ホウ素ナトリウム (51.81g、1237.72mmol、3.00当量) を窒素雰囲気下、0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、EtOAc (500mL) で希釈した。珪藻土 (100g) を反応溶媒に添加した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc (3×1L) で洗浄した。濾液を、0℃でD₂O (50mL) を添加することによってクエンチし、ブライン (500mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。

濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタン-d2-オール(46.00g、68.16%)を無色の液状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=164.0。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 5.22 (br, 1H)。

工程3: 3-クロロ-2-(クロロメチル-d2)-5-フルオロピリジンの調製:
【0167】

DCM (200mL) 中の(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタン-d2-オール(46.00g、281.22mmol、1.00当量)及びDMF (2.18mL、28.12mmol、0.1当量)の攪拌溶液に、SOCl₂ (40.80mL、562.45mmol、2.00当量)を窒素雰囲気下で0℃にて滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮して、3-クロロ-2-(クロロメチル-d2)-5-フルオロピリジン(31.00g、60.56%)を黄褐色の液状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=182.0。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H)。

工程4: 2'-ブromo-4-((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-5', 6-ジメチル-2H-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:
【0168】

DMF (250mL) 中の2'-ブromo-4-ヒドロキシ-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン(25.00g、84.70mmol、1.00当量)、18-クラウン-6 (4.48mg、16.94mmol、0.2当量)及びK₂CO₃ (58.53g、423.53mmol、5.00当量)の攪拌混合物に、3-クロロ-2-(クロロメチル-d2)-5-フルオロピリジン(30.84g、169.41mmol、2.00当量)を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で2時間攪拌した。混合物を、室温まで加温した。得られた混合物を、EA (2000mL)で希釈した。得られた混合物を、ブライン(5×500mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、2'-ブromo-4-((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-5', 6-ジメチル-2H-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン(30.00g、56.26%)を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=440.0。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.14 (dd, 1H), 6.01 (d, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

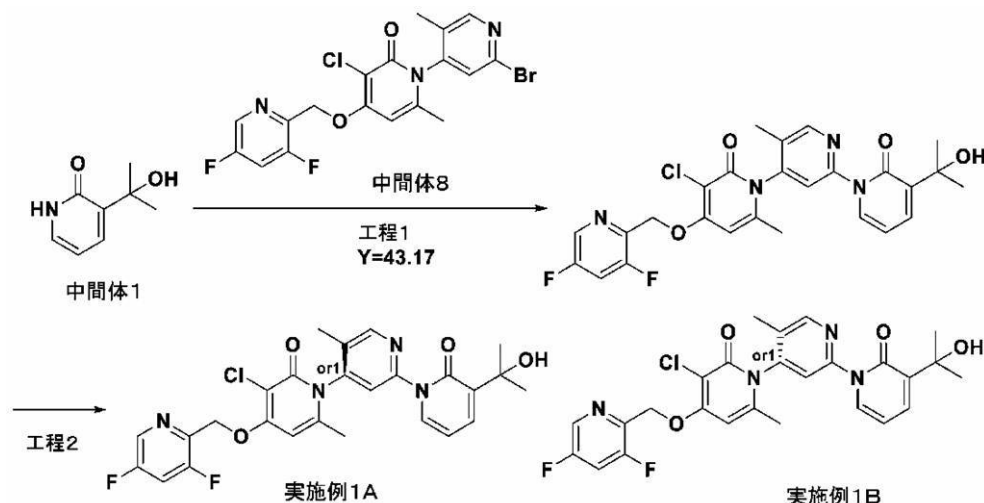
工程5: 2'-ブromo-3-クロロ-4-((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-5', 6-ジメチル-2H-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:
【0169】

IPA (300mL) 中の2'-ブromo-4-((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-5', 6-ジメチル-2H-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン(30.00g、68.07mmol、1.00当量)及びNCS (11.82g、88.49mmol、1.30当量)の攪拌溶液に、2, 2-ジクロロ酢酸(0.88g、6.80mmol、0.10当量)を室温で、滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で1時間攪拌した。混合物を、室温に冷却させた。沈殿した固形分を、濾過によって収集し、冷IPA (3×40mL)で洗浄して、2'-ブromo-3-クロロ-4-((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-5', 6-ジメチル-2H-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン(17.52g、54.17%)を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=476.05。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 6

. 77 (d, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。

実施例1A、1B

【化32】



工程1：3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0170】

ジオキサン(20mL)中の2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(500mg、1.095mmol、1当量)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(311.49mg、2.190mmol、2当量)及びCuI(417.04mg、2.190mmol、2.00当量)の攪拌溶液に、K₂CO₃(302.64mg、2.190mmol、2.00当量)を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて80℃で一晩攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。反応物を、飽和NH₄Cl(水溶液)(50mL)を室温で添加することによりクエンチした。得られた混合物を、EtOAc(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(250mg、43.17%)を白色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=529.1。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ 8.69(s,1H), 8.60(d,1H), 8.64-8.00(m,1H), 7.86(d,1H), 7.79(s,1H), 7.69(s,1H), 6.81(s,1H), 6.43(t,1H), 5.48(s,2H), 5.23(s,1H), 2.08(s,3H), 2.01(s,3H), 1.47(d,6H)。

工程2：rel-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0171】

3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-

ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン (250mg、0.473mmol、1当量) を、分取HPLCによって単離して、rel-3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'- [3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-オキソピリジン-1-イル] -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン (実施例1A、48.0mg、純度97.6%、ee=100.0%) 及び rel-3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'- [3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-オキソピリジン-1-イル] -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン (実施例1B、51.4mg、純度98.7%、ee=99.6%) を白色の固形物として得た。

【0172】

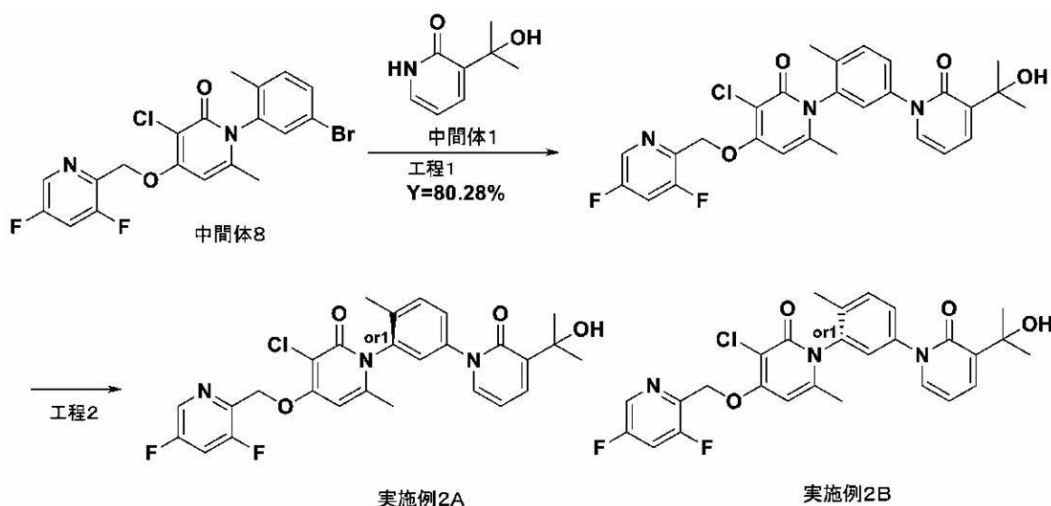
実施例1A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=529.00。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.17-8.03 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.48 (d, 2H), 5.23 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ -120.16, -120.18, -122.36, -122.38。[α]_D²⁵ = -171 (C=1, MeOH)。

【0173】

実施例1B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=529.10。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.48 (d, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ -120.16, -120.18, -122.35, -122.37。[α]_D²⁵ = +174.8 (C=1, MeOH)。

実施例2A、2B

【化33】



工程1: 3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -1- {5- [3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-オキソピリジン-1-イル] -2-メチルフェニル} -6-メチルピリジン-2-オンの調製:

【0174】

1, 4-ジオキサン (5mL) 中の1- (5-ブロモ-2-メチルフェニル) -3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -6-メチルピリジン-2-オン (300mg、0.65mmol、1.00当量)、3- (2-ヒドロキシ

プロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン(200mg、1.31mmol、2.00当量)、CuI(250.77mg、1.31mmol、2.00当量)及び(1R,2R)-1-N,2-N-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(187.29mg、1.31mmol、2.00当量)の攪拌混合物に、K₂CO₃(181.98mg、1.31mmol、2.00当量)を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて80℃で3時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。反応物を、飽和NH₄Cl(水溶液)(50mL)を室温で添加することによりクエンチした。得られた混合物を、EtOAc(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、逆相コンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-1-{5-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]}-2-メチルフェニル}-6-メチルピリジン-2-オン(140mg、40.28%)を淡黄色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=528.1。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.59(d,1H),8.12-8.06(m,1H),7.66-7.64(m,1H),7.63-7.60(m,1H),7.54(d,1H),7.48-7.44(m,1H),7.37(d,1H),6.77-6.72(m,1H),6.39-6.34(m,1H),5.46(d,2H),5.29(s,1H),2.03(s,3H),2.16(s,3H),1.46(s,6H)。

工程5:rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-1-{5-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]}-2-メチルフェニル}-6-メチルピリジン-2-オン及びrel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-1-{5-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]}-2-メチルフェニル}-6-メチルピリジン-2-オンの調製:

【0175】

ラセミ混合物(140mg)を、分取キラルHPLCによって単離して、rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-1-{5-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]}-2-メチルフェニル}-6-メチルピリジン-2-オン(実施例2A:68.7mg、ee=100.00%)を淡黄色の固形物として、及びrel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-1-{5-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]}-2-メチルフェニル}-6-メチルピリジン-2-オン(実施例2B:38.8mg、ee=100.00%)を淡黄色の固形物として得た。

【0176】

実施例2A:LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=528.25。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ 8.60(d,1H),8.15-8.05(m,1H),7.70-7.60(m,2H),7.55(d,1H),7.49-7.44(m,1H),7.38(d,1H),6.75(s,1H),6.40-6.34(m,1H),5.47(d,2H),5.30(s,1H),2.03(s,3H),2.16(s,3H),1.47(s,3H),1.46(s,3H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆)δ -120.15,-120.17,-122.39,-122.41。

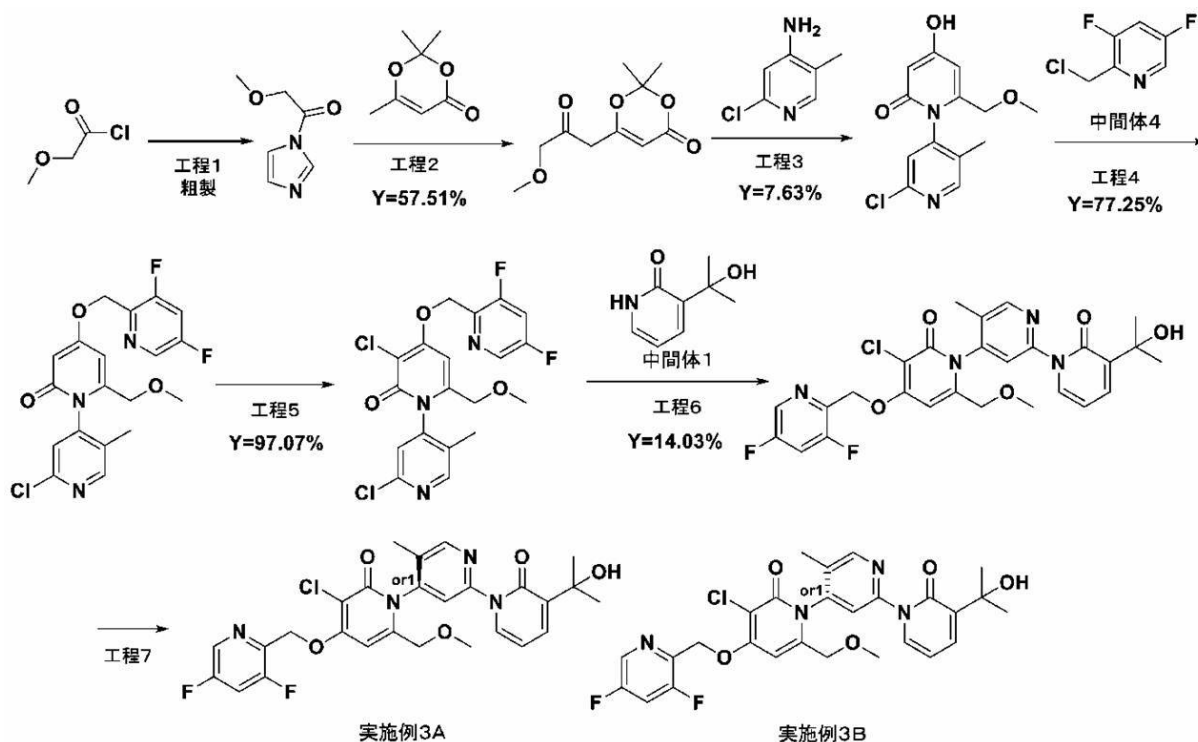
【0177】

実施例2B:LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=528.25。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ 8.60(d,1H),8.15-8.05(m,1H),7.70-7.60(m,2H),7.55(d,1H),7.49-7.44(m,1H),7.38(d,1H),6.75(s,1H),6.40-6.

3.4 (m, 1H), 5.47 (d, 2H), 5.30 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -120.15, -120.17, -122.39, -122.41.

実施例3A、3B

【化34】



工程1：1-(イミダゾール-1-イル)-2-メトキシエタノンの調製：

【0178】

THF (200 mL) 中のイミダゾール (25.09 g、368.60 mmol、2.00 当量) の攪拌溶液に、塩化メトキシアセチル (20.00 g、184.30 mmol、1.00 当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて0℃で3時間攪拌した。反応物をLCMSによって監視した。得られた混合物を、濾過し、濾過ケーキをTHF (3×50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、1-(イミダゾール-1-イル)-2-メトキシエタノン (16.00 g、61.95%) を黄色の油状物として得た。 ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.52 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15–7.05 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。

工程2：6-(3-メトキシ-2-オキソプロピル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキシン-4-オンの調製：

【0179】

1 Lの3つ口丸底フラスコに、THF (50 mL) を室温で添加し、次いでLiHMD S (56.98 mL、THF中1 M、56.98 mmol、1.50 当量) を窒素雰囲気下-20℃で添加した。上記の溶液に、2,2,6-トリメチル-1,3-ジオキシン-4-オン (5.40 g、37.99 mmol、1.00 当量) を窒素雰囲気下、-20℃で滴加した。得られた混合物を-20℃にて1時間攪拌した。上記の混合物に、ジエチル亜鉛 (56.98 mL、56.98 mmol、1.50 当量) を窒素雰囲気下、-20℃で滴加した。反応物の温度を-10℃までゆっくりと上昇させて、10分間攪拌した。次いで、1-(イミダゾール-1-イル)-2-メトキシエタノン (7.99 g、56.98 mmol、1.50 当量) を、窒素雰囲気下、-10℃で上記混合物に添加した。得られた混合物を、更に2時間室温にて攪拌した。反応物を、水 (50 mL) を-20℃で添加

することによってクエンチした。混合物を、HCl（水溶液）でpH6に酸性化した。得られた混合物を、EtOAc（200mL）で希釈した。得られた混合物を、ブライン（200mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-（3-メトキシ-2-オキソプロピル）-2，2-ジメチル-1，3-ジオキシン-4-オン（4.68g、57.51%）を黄色の液状物として得た。LC-MS：（ES+H，m/z）：[M+H]⁺=215.1。¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）δ 5.47（s，1H），4.14（s，2H），3.53（s，2H），3.30（s，3H），1.64（s，6H）。

工程3：2'-クロロ-4-ヒドロキシ-6-（メトキシメチル）-5'-メチル-〔1，4'-ビピリジン〕-2-オンの調製：

【0180】

1，4-ジオキサン（40mL）中の6-（3-メトキシ-2-オキソプロピル）-2，2-ジメチル-1，3-ジオキシン-4-オン（4.00g、18.67mmol、1.00当量）の攪拌溶液に、2'-クロロ-5-メトキシピリジン-4-アミン（2.66g、18.67mmol、1.00当量）を窒素下で室温にて添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて90℃で3時間攪拌した。得られた混合物に、H₂SO₄（1.83g、18.67mmol、1.00当量）を窒素雰囲気下、室温で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて90℃にて1時間攪拌した。所望の生成物を、検出することができた。混合物を、室温まで放冷した。上記混合物にH₂O（3mL）を添加し、続いて大量のエチルエーテルを添加し、次いで室温で15分間攪拌した。沈殿した固形物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾過ケーキを減圧下で濃縮して、2'-クロロ-4-ヒドロキシ-6-（メトキシメチル）-5'-メチル-〔1，4'-ビピリジン〕-2-オン（400mg、7.63%）を白色の固形物として得た。LC-MS：（ES+H，m/z）：[M+H]⁺=281.2。

工程4：2'-クロロ-4-〔（3，5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-6-（メトキシメチル）-5'-メチル-〔1，4'-ビピリジン〕-2-オンの調製：

【0181】

DMF（5mL）中の2'-クロロ-4-ヒドロキシ-6-（メトキシメチル）-5'-メチル-〔1，4'-ビピリジン〕-2-オン（417mg、1.49mmol、1.00当量）及び2-（クロロメチル）-3，5-ジフルオロピリジン（486mg、2.92mmol、2.00当量）の攪拌混合物に、K₂CO₃（1.02g、7.43mmol、5.00当量）及び18-クラウン-6（39mg、0.15mmol、0.10当量）を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、60℃で2時間攪拌した。得られた混合物を、EtOAc（50mL）で希釈した。得られた混合物を、ブライン（50mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2'-クロロ-4-〔（3，5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-6-（メトキシメチル）-5'-メチル-〔1，4'-ビピリジン〕-2-オン（468mg、77.25%）を白色の固形物として得た。LC-MS：（ES+H，m/z）：[M+H]⁺=408.0。

工程5：2'，3-ジクロロ-4-〔（3，5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-6-（メトキシメチル）-5'-メチル-〔1，4'-ビピリジン〕-2-オンの調製：

【0182】

2-プロパノール（2mL）中の2'-クロロ-4-〔（3，5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ〕-6-（メトキシメチル）-5'-メチル-〔1，4'-ビピリジン〕-2-オン（418mg、1.03mmol、1.00当量）及びNCS（137mg、1.03mmol、1.00当量）の攪拌混合物に、2，2-ジクロロ酢酸（0.01mL、0.10mmol、0.10当量）を窒素雰囲気下、室温で滴加した。得られた混

10

20

30

40

50

合物を、窒素雰囲気下にて60℃で2時間攪拌した。所望の生成物を、LCMSによって検出することができた。得られた混合物を、EtOAc(50mL)で希釈した。得られた混合物を、NaHCO₃(50mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、2',3-ジクロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6-(メトキシメチル)-5'-メチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(440mg、97.07%)を白色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=441.9。

工程6:3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソプロパン-1-イル]-6-(メトキシメチル)-5'-メチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:
【0183】

1,4-ジオキサン(4mL)中の2',3-ジクロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-,6-(メトキシメチル)-5'-メチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(450mg、1.02mmol、1.00当量)及び3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン(312mg、2.04mmol、2.00当量)の攪拌混合物に、K₂CO₃(281mg、2.04mmol、2.00当量)、CuI(388mg、2.04mmol、2.00当量)、NaI(305mg、2.04mmol、2.00当量)及び(1S,2S)-N1,N,2-N-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(289mg、2.04mmol、2.00当量)を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて100℃で一晩攪拌した。得られた混合物を、EtOAc(50mL)で希釈した。得られた混合物を、水(3×50mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後に、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物(230mg)を得て、これを分取HPLCによって精製して、3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソプロパン-1-イル]-6-(メトキシメチル)-5'-メチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(130mg、22.86%)を白色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=559.2。

工程7:rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-6-(メトキシメチル)-5'-メチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-6-(メトキシメチル)-5'-メチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:
【0184】

ラセミ体(130mg)を、分取キラルHPLCによって分離して、実施例3A(47.1mg、99.1%、ee=100%)を白色の固形物として、及び実施例3B(45.1mg、99.1%、ee=97.24%)を白色の固形物として得た。

【0185】

実施例3A:LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=559.1。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ 8.65(s,1H),8.60(d,1H),8.14-8.06(m,1H),7.87-7.82(m,1H),7.79(s,1H),7.72-7.67(m,1H),6.87(s,1H),6.42(t,1H),5.53(s,2H),5.23(s,1H),4.12-3.95(m,2H),3.07(s,3H),2.06(s,3H),1.47(s,6H)。¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆)δ-120.09,-120.11,-122.31,-122.35。

【0186】

実施例3B:LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=559.1。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ 8.65(s,1H),8.60(d,1H

10

20

30

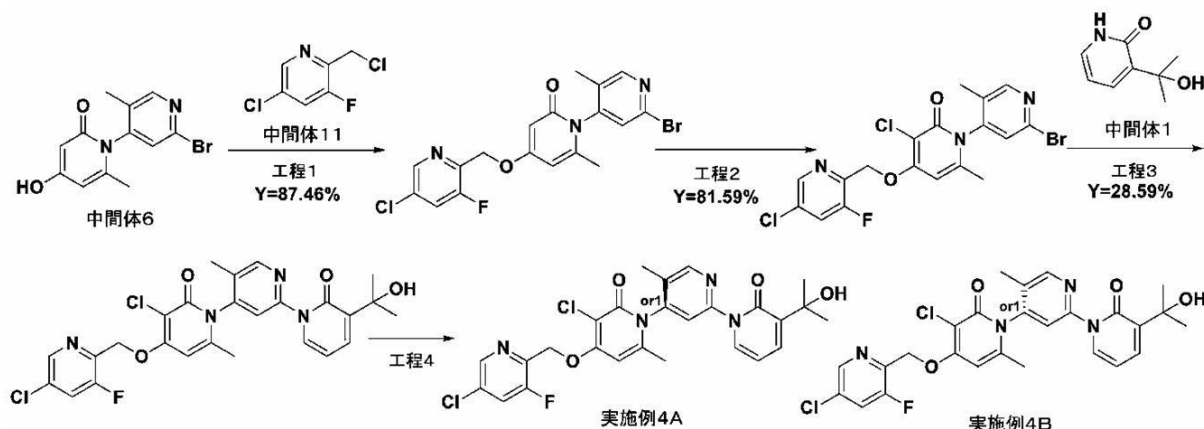
40

50

), 8.14–8.06 (m, 1H), 7.87–7.82 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72–7.67 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.53 (s, 3H), 5.23 (s, 1H), 4.12–3.95 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ –120.09, –120.11, –122.31, –122.35.

実施例 4 A、4 B

【化 3 5】



工程 1：2'-ブromo-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0187】

DMF (10 mL) 中の 2'-ブromo-4'-ヒドロキシ-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (1.00 g、3.38 mmol、1.00 当量) 及び 5-クロロ-2-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン (914 mg、5.08 mmol、1.50 当量) の攪拌溶液に、18-クラウン-6 (89 mg、0.33 mmol、0.10 当量) 及び K_2CO_3 (1.40 g、10.16 mmol、3.00 当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 60℃で一晩攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。反応物を室温で水 (50 mL) に注ぎ入れた。得られた混合物を、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5×100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2'-ブromo-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (1.30 g、87.46%) を灰白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H] $^+$ = 439.9。

工程 2：2'-ブromo-3-クロロ-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0188】

IPA (2.5 mL) 中の 2'-ブromo-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (500 mg、1.14 mmol、1.00 当量) 及び NCS (152 mg、1.14 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、2,2-ジクロロ酢酸 (14 mg、0.11 mmol、0.10 当量) を窒素雰囲気下、室温で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 60℃で 2 時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。沈殿した固形分を、濾過によって収集し、冷 IPA (2×10 mL) で洗浄して、2'-ブromo-3-クロロ-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (440 mg、81.59%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H] $^+$ = 473.9。

工程 3：3-クロロ-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]

シ] - 2' - [3 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-オキソピリジン-1-イル] - 5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] - 2-オンの調製:

【0189】

超乾燥1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の2'-ブromo-3-クロロ-4- [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] - 2' - [3 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-オキソピリジン-1-イル] - 5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] - 2-オン (440 mg、0.93 mmol、1.00 当量)、3 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 1H-ピリジン-2-オン (285 mg、1.86 mmol、2.00 当量)、(1R, 2R) - N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (264 mg、1.86 mmol、2.00 当量)、CuI (44 mg、0.23 mmol、0.25 当量) 及び K_2CO_3 (257 mg、1.86 mmol、2.00 当量) 混合物を、窒素雰囲気下、100°Cで3時間攪拌した。反応物を室温で水 (50 mL) に注ぎ入れた。得られた混合物を、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物 (220 mg) を、分取HPLCによって精製し、減圧下で純粋な画分を濃縮して、3-クロロ-4- [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] - 2' - [3 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-オキソピリジン-1-イル] - 5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] - 2-オン (145 mg、28.59%) を灰白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 544.8。

10

工程4: rel-3-クロロ-4- [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] - 2' - [3 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-オキソピリジン-1-イル] - 5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] - 2-オン及びrel-3-クロロ-4- [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] - 2' - [3 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-オキソピリジン-1-イル] - 5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] - 2-オンの調製:

20

【0190】

ラセミ体3-クロロ-4- [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] - 2' - [3 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-オキソピリジン-1-イル] - 5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] - 2-オン (190 mg) を、分取キラルHPLCによって分離して、実施例4A (45.1 mg、純度98.6%、ee = 100%) を灰白色の固形物として、及び実施例4B (50.0 mg、純度98.9%、ee = 100%) を灰白色の固形物として得た。

30

【0191】

実施例4A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 545.10。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, 1H), 8.63-8.60 (m, 1H), 8.27-8.21 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -121.60。

40

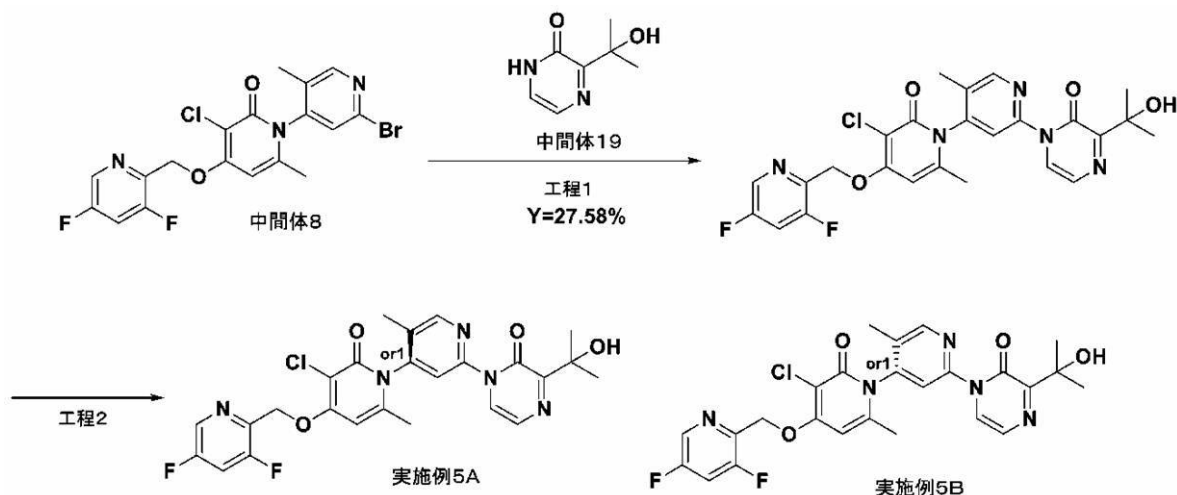
【0192】

実施例4B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 545.10。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -121.60。

実施例5A、5B

50

【化 3 6】



10

工程1：3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0193】

1,4-ジオキサン(5mL)中の2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(500mg、1.09mmol、1.00当量)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラジン-2-オン(337mg、2.19mmol、2.00当量)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(311mg、2.19mmol、2.00当量)、K₂CO₃(302mg、2.19mmol、2.00当量)、及びCuI(417mg、2.19mmol、2.00当量)の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、10mLの水に注ぎ入れた。得られた混合物を、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物を得ると、それを分取HPLCによって更に精製して、3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(160mg、27.58%)を白色の固形物として得た。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=530.0。

20

30

工程2：rel-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：

40

【0194】

ラセミ体(160mg)を、分取キラルHPLCによって分離して、実施例5A(69.5mg、純度98.2%、ee=100%)を白色の固形物として、及び実施例5B(56.2mg、純度99.5%、ee=100%)を白色の固形物として得た。

【0195】

実施例5A：LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=530.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.15-8.05(m, 1H), 8.00(d, 1H), 7.94(s, 1H), 7.47(d, 1H), 6.81(s, 1H), 5.49(d, 2H), 5.12(s,

50

1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.50 (s, 6 H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -120.17, -120.19, -122.36, -122.38。

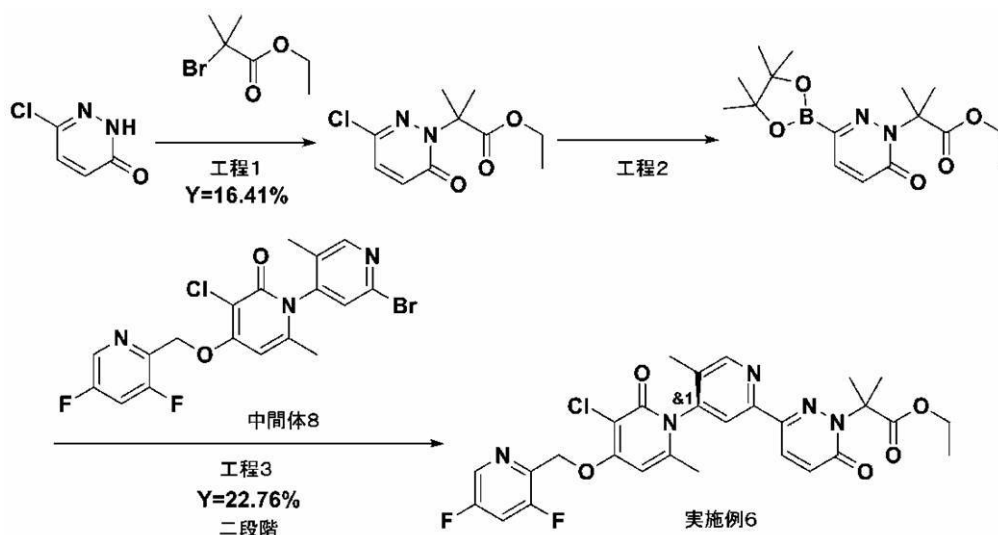
【0196】

実施例5B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=530.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.13-8.06 (m, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.49 (d, 2 H), 5.12 (s, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.50 (s, 6 H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -120.17, -120.19, -122.36, -122.38。

10

実施例6

【化37】



20

工程1: エチル2-(3-クロロ-6-オキソピリダジン-1-イル)-2-メチルプロパノエートの調製:

30

【0197】

DMF (50 mL) 中の6-クロロ-2H-ピリダジン-3-オン (2.60 g、19.91 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、LiHMDS (19.92 mL、THF 中 1 mol/L、19.91 mmol、1.00 当量) を窒素雰囲気下、室温で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で1時間攪拌した。上記の混合物に、α-ブロモイソブチレート (7.77 g、39.83 mmol、2.00 当量) を室温で、滴加した。得られた混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。反応物を、飽和NH₄Cl (水溶液) で0℃にてクエンチした。混合物をCH₃COOHでpH6に酸性化した。得られた混合物を、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5×100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な画分を真空下で濃縮して、エチル2-(3-クロロ-6-オキソピリダジン-1-イル)-2-メチルプロパノエート (800 mg、16.41%) を黄色の液状物として得た。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.21 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 1.67 (s, 6 H), 1.22 (t, 3 H)。

40

工程2-3: エチル2-(3-{3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-2-オキソ-[1,4'-ビピリジン]-2-イル}-6-オキソピリダジン-1-イル)-2-メチルプロパノエートの調製:

【0198】

50

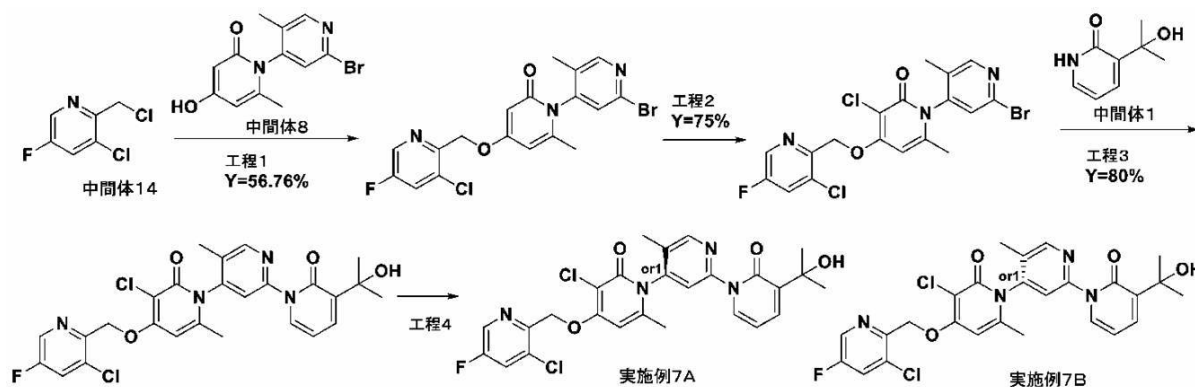
1, 4-ジオキサン (5 mL) 中のエチル 2- (3-クロロ-6-オキソピリダジン-1-イル) -2-メチルプロパノエート (280 mg、1.14 mmol、1.00 当量) 及びビス (ピナコラート) ジボロン (581 mg、2.28 mmol、2.00 当量) の攪拌混合物に、XPhos (54 mg、0.11 mmol、0.10 当量)、Pd (AcO)₂ (12 mg、0.05 mmol、0.05 当量) 及び AcOK (336 mg、3.43 mmol、3.00 当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 80 °C で 2 時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を更に精製することなく、次の工程で直接使用した。

【0199】

上記の混合物に、2'-ブromo-3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン (439 mg、0.96 mmol、0.84 当量)、K₂CO₃ (474 mg、3.43 mmol、3.00 当量) 及び Pd (dppf) Cl₂CH₂Cl₂ (46 mg、0.05 mmol、0.05 当量)、並びに H₂O (1 mL) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 80 °C で 2 時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。反応混合物を、室温で水 (100 mL) に注ぎ入れた。得られた混合物を、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な画分を真空下で濃縮して、粗生成物 (270 mg) を得た。粗生成物 (100 mg) を分取 HPLC によって更に精製し、純粋な画分を減圧下で濃縮して、エチル 2- (3- {3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5', 6-ジメチル-2-オキソ- [1, 4'-ビピリジン] -2'-イル} -6-オキソピリダジン-1-イル) -2-メチルプロパノエート (56.6 mg、22.76%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=586.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.17-8.04 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.13 (t, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.11, -120.14, -122.29, 122.32.

実施例 7A、7B

【化38】



工程 1: 2'-ブromo-4- [(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オンの調製:

【0200】

DMF (0.79 mL、10.16 mmol、1.00 当量) 中の 2'-ブromo-4-ヒドロキシ-5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン (3.00 g、10.16 mmol、1.00 当量) 及び 3-クロロ-2- (クロロメチル) -5-フルオロ

ピリジン (3.64 g、20.22 mmol、1.99 当量) の攪拌混合物に、 K_2CO_3 (7.02 g、50.82 mmol、5.00 当量) 及び 18-クラウン-6 (806 mg、3.04 mmol、0.30 当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 60℃ で 1 時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2'-ブromo-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (2.00 g、66.67%) を灰白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 439.9。

10

工程 2: 2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:
[0201]

i-PrOH (10 mL) 中の 2'-ブromo-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (2.00 g、4.55 mmol、1.00 当量) 及び 2,2-ジクロロ酢酸 (0.06 mL、0.45 mmol、0.10 当量) の攪拌混合物に、NCS (608 mg、4.55 mmol、1.00 当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 60℃ で 2 時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。沈殿した固形分を、濾過によって収集し、冷 IPA (2 x 5 mL) で洗浄して、2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (1.50 g、75%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 473.9。

20

工程 3: 3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:
[0202]

ジオキサン (15 mL) 中の 2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (750 mg、1.58 mmol、1.00 当量)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン (485.65 mg、3.17 mmol、2 当量)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (450 mg、3.17 mmol、2.00 当量) 及び CuI (603 mg、3.17 mmol、2.00 当量) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (438 mg、3.17 mmol、2.00 当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 80℃ で一晩攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、次いで、水 (2 x 50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (600 mg、80%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 545.0。

30

40

工程 4: rel-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及び rel-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

[0203]

50

3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-
 -[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',
 6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(190mg)を、分取キラルHPLC
 によって分離して、rel-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-
 2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オ
 キソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(実
 施例7A、76.3mg、純度96.7%、ee=100%)を灰白色の固形物として
 、及びrel-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メ
 トキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1
 -イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(実施例7B、67
 .2mg、純度98.4%、ee=100%)を灰白色の固形物として得た。

【0204】

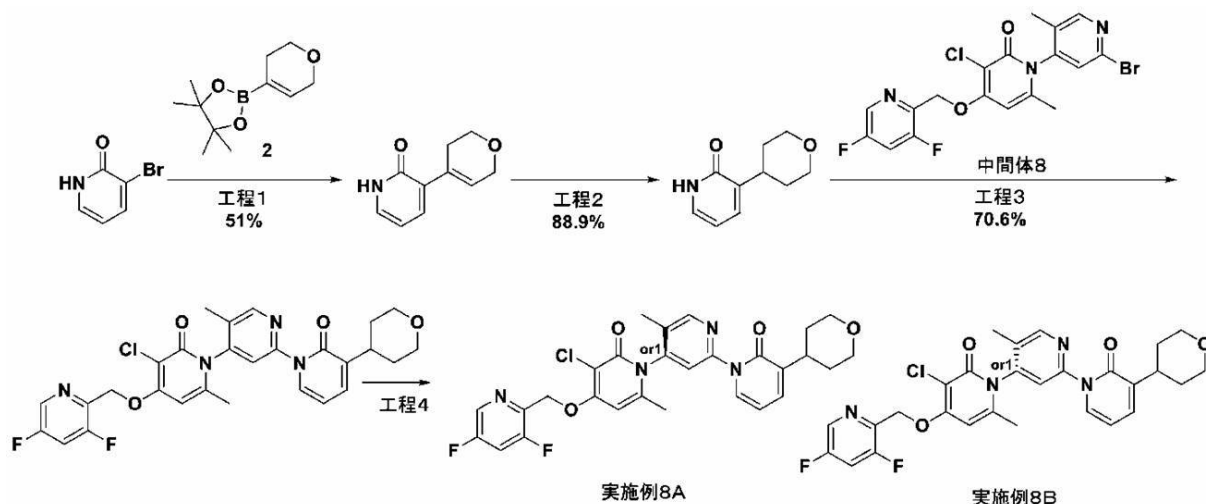
実施例7A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=545.0。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.72-8.65 (m, 2H), 8.25 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -124.21。

【0205】

実施例7B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=545.0。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.72-8.64 (m, 2H), 8.25 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -124.19。

実施例8A、8B

【化39】



工程1: 3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピリジン-2-
 オン: の調製

【0206】

ジオキサン(150mL)及びH₂O(30mL)中の、3-ブロモ-1H-ピリジン
 -2-オン(5.00g、28.73mmol、1.00当量)及び2-(3,6-ジヒ
 ドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキ
 サボロラン(18.11g、86.20mmol、3.00当量)の攪拌混合物に、Ac

OK (8.46 g、86.20 mmol、3.00 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (4.21 g、5.74 mmol、0.20 当量) を添加し、得られた混合物を窒素雰囲気下、110℃で一晩撹拌した。反応物を、室内雰囲気に冷却させた。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc (3×100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピリジン-2-オン (2.60 g、51.0%) を黄色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=177.9。

工程2: 3-(オキサン-4-イル)-1H-ピリジン-2-オンの調製:

[0207]

MeOH (100 mL) 中の3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピリジン-2-オン (2.00 g、11.28 mmol、1.00 当量) 及びPd/C (158 mg、1.12 mmol、0.10 当量) の混合物を、水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOH (3×50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これにより、3-(オキサン-4-イル)-1H-ピリジン-2-オン (1.80 g、88.9%) を黄色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=180.2。

工程3: 3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-2'-[3-(オキサン-4-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

[0208]

ジオキサン (15 mL) 中の3-(オキサン-4-イル)-1H-ピリジン-2-オン (500 mg、2.79 mmol、2.00 当量) 及び2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (637 mg、1.39 mmol、1.00 当量) の溶液に、CuI (531 mg、2.79 mmol、2.00 当量)、N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (396 mg、2.79 mmol、2.00 当量) 及びK₂CO₃ (386 mg、2.79 mmol、2.00 当量) を添加し、得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で3時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc (3×10 mL) で洗浄した。濾液を、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLCによって精製した。これにより、3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-2'-[3-(オキサン-4-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (547 mg、70.6%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=555.1。

工程4: rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-2'-[3-(オキサン-4-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-2'-[3-(オキサン-4-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

[0209]

3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-2'-[3-(オキサン-4-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (260 mg) を、分取キラルHPLCによって分離して、実施例8A (68.5 mg、純度98.5%、ee=100.0%) 及び実施例8B (56.6 mg、純度99.2%、ee=100.0%) を白色の固形物として得た。

[0210]

実施例8A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=555.05. ¹H

10

20

30

40

50

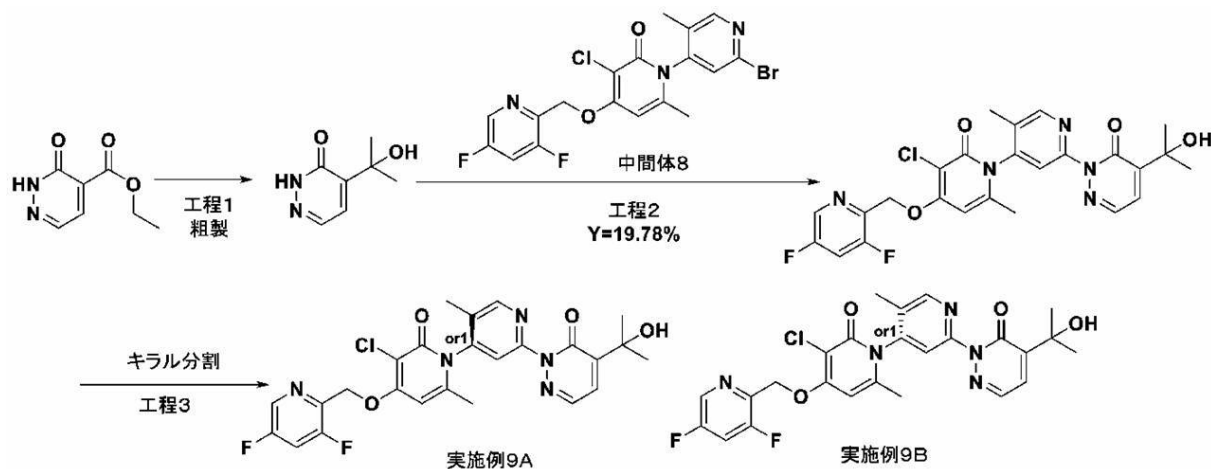
NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.13–8.10 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.40–7.34 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39 (t, 1H), 5.49 (d, 2H), 3.94 (d, 2H), 3.47–3.37 (m, 2H), 2.99–2.92 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.69–1.81 (m, 2H), 1.62–1.52 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -120.16, -120.19, -122.36, -122.38。

【0211】

実施例8B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H] $^+$ =555.00。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.13–8.06 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38–7.36 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39 (t, 1H), 5.49 (d, 2H), 3.94 (d, 2H), 3.51–3.33 (m, 2H), 2.95 (t, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.82–1.39 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -120.16, -120.19, -122.36, -122.38。

実施例9A、9B

【化40】



工程1: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オンの調製:

【0212】

THF (10mL) 中のエチル3-オキソ-2H-ピリダジン-4-カルボキシレート (1.00g、5.94mmol、1.00当量) の攪拌溶液に、 CH_3MgBr (19.80mL、2-MeTHF中3M、59.40mmol、10.00当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて0℃で2時間攪拌した。反応物を、飽和 NH_4Cl (水溶液) で0℃にてクエンチした。得られた混合物を、EtOAc (3×100mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく、次の工程で直接使用した。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H] $^+$ =155.3。

工程2: ビス(3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-オキソピリダジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン)の調製:

【0213】

ジオキサン (20mL) 中の4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2H-ピリダジン-3-オン (1.00g、6.49mmol、1.00当量)、2'-ブromo-3-

クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (3.26 g、7.12 mmol、1.10 当量)、(1R, 2R)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.92 g、6.48 mmol、1.00 当量)、CuI (1.24 g、6.48 mmol、1.00 当量) 及び K₂CO₃ (1.80 g、12.98 mmol、2.00 当量) の混合物に室温で添加した。混合物を 80℃で 3 時間加熱した。混合物を室温まで冷却させた。得られた混合物を、水 (100 mL) で希釈した。次いで、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-オキソピリダジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (0.68 g、19.78%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=529.9。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.41 (d, 2H), 5.14-4.43 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

10

工程 3: rel-3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-オキソピリダジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン及び rel-3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-オキソピリダジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

20

[0214]

ラセミ混合物 (150 mg) を、分取キラル HPLC によって単離して、rel-3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-オキソピリダジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (実施例 9A: 45.9 mg、ee=100%) を灰白色の固形物として、及び rel-3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-オキソピリダジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (実施例 9B: 50.8 mg、ee=99.32%) を得た。

30

[0215]

実施例 9A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=530.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.48 (d, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.15, -120.18, -122.35, -122.37。

40

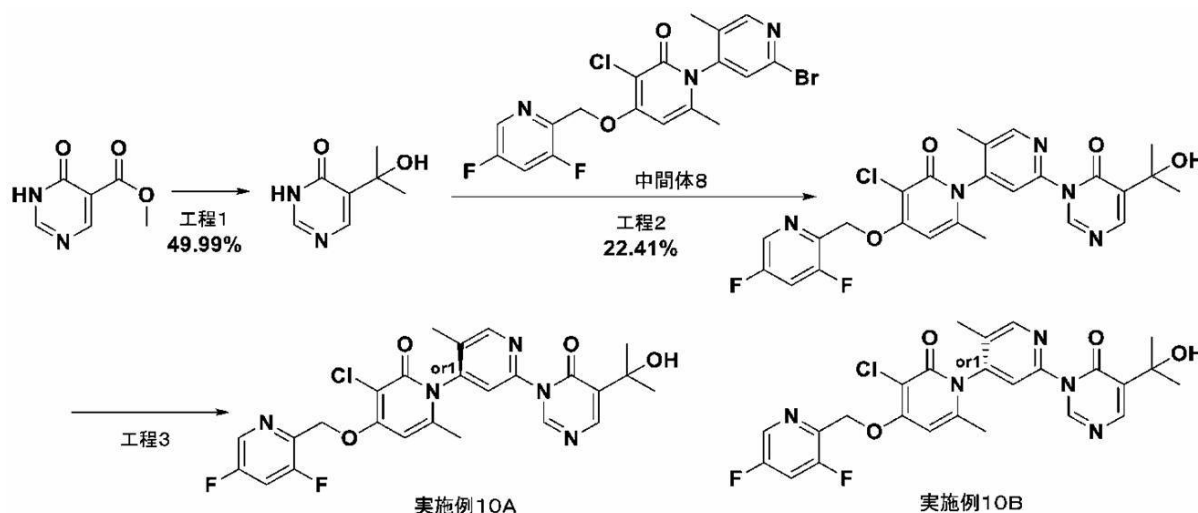
[0216]

実施例 9B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=530.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.48 (d, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.15, -120.18, -122.35, -122.37。

実施例 10A、10B

50

【化 4 1】



工程 1：5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オンの調製：

【0217】

THF (200 mL) 中のメチル 4 - オキソ - 3 H - ピリミジン - 5 - カルボキシレート (3.00 g、19.46 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、MeMgBr (64 mL、2-Me THF 中 3 M、194.65 mmol、10.00 当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で 0℃にて 1 時間攪拌した。反応物を、飽和 NH₄Cl (水溶液) (100 mL) を 0℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物を、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (1.50 g、49.99%) を白色の固形物として得た。粗生成物を更に精製することなく、次の工程で直接使用した。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=155.3。

工程 2：3 - クロロ - 4 - [(3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 2' - [5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 6 - オキソピリミジン - 1 - イル] - 5', 6 - ジメチル - [1, 4' - ビピリジン] - 2 - オンの調製：

【0218】

ジオキサン (20 mL) 中のメチル 5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (337 mg、2.19 mmol、2.00 当量) 及び 2' - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - [(3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 5', 6 - ジメチル - [1, 4' - ビピリジン] - 2 - オン (500 mg、1.09 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、CuI (417 mg、2.19 mmol、2.00 当量)、K₂CO₃ (302 mg、2.19 mmol、2.00 当量)、及び (1S, 2S) - N1, N2 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (311 mg、2.19 mmol、2.00 当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 80℃で一晩攪拌した。反応物を LCMS によって監視した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (3×20 mL) で洗浄した。得られた混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取 HPLC によって精製した。これにより、3 - クロロ - 4 - [(3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 2' - [5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 6 - オキソピリミジン - 1 - イル] - 5', 6 - ジメチル - [1, 4' - ビピリジン] - 2 - オン (130 mg、22.41%) を白色の固形物として得た。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=530.2。

工程3: rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-オキソピリミジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-オキソピリミジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0219】

3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-オキソピリミジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(260mg)を、分取キラルHPLCによって分離して、実施例10A(93.1mg、純度99.2%、ee=100%)及び実施例10B(73.9mg、=純度99.6%、ee=100%)を白色の固形物として得た。

【0220】

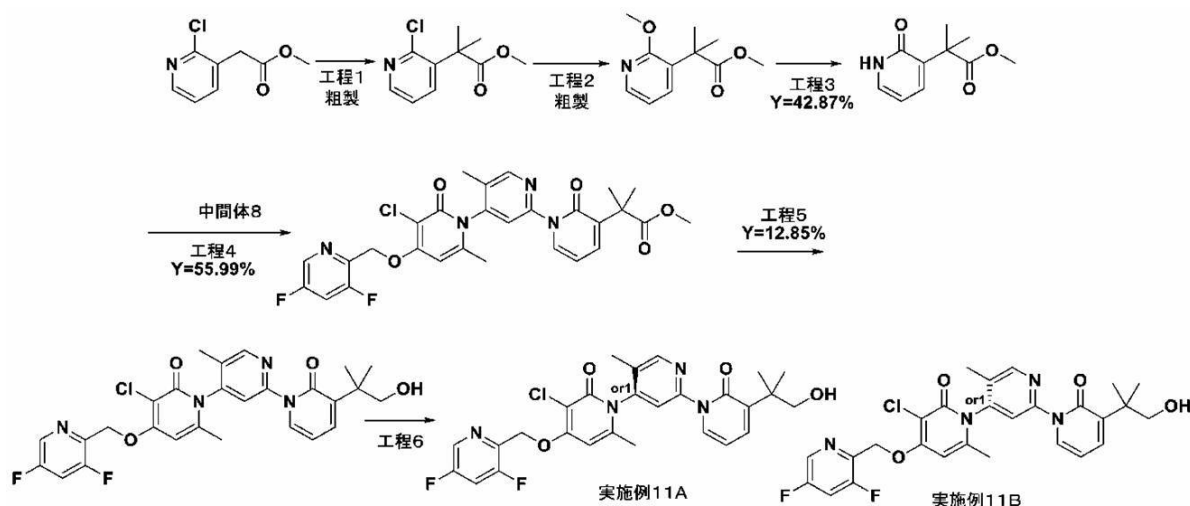
実施例10A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=530.05。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H) 8.59 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ -120.16, -120.18, -122.34, -122.36。

【0221】

実施例10B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=530.05。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H) 8.59 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.23 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ -120.15, -120.17, -122.33, -122.35。

実施例11A、11B

【化42】



工程1: メチル2-(2-クロロピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエートの調製:

【0222】

THF (50mL) 中のメチル2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセテート (5.00g、26.93mmol、1.00当量) の攪拌混合物に、LiHMDS (80.

81 mL、THF中1M、80.81 mmol、3.00当量)を窒素雰囲気下、-78℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて-78℃で30分間攪拌した。MeI (11.47 g、80.81 mmol、3.00当量)を、上記の溶液に、窒素雰囲気下、-78℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて-78℃で1時間攪拌した。所望の生成物を、LCMSによって検出することができた。混合物を、室温に温めた。反応物を、飽和NH₄Cl(水溶液)(500 mL)を室温でクエンチした。得られた混合物を、CH₂Cl₂(3×500 mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、メチル2-(2-クロロピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエート(5.7 g、粗製)を無色油状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=214.1。

10

工程2:メチル2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエートの調製:

【0223】

トルエン(20.00 mL)中のメチル2-(2-クロロピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエート(3.00 g、14.04 mmol、1.00当量)、Cs₂CO₃(6.86 g、21.06 mmol、1.50当量)、t-BuXPhos(0.36 g、0.84 mmol、0.06当量)及びMeOH(20.00 mL、493.97 mmol、35.18当量)の混合物に、Pd(OAc)₂(0.19 g、0.84 mmol、0.06当量)を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて80℃で一晩攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。反応物を水(400 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(3×400 mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、メチル2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエート(2.40 g、粗製)を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=210.2。

20

工程3:メチル2-メチル-2-(2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)プロパノエートの調製:

【0224】

MeCN(50 mL)中のメチル2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエート(2.00 g、9.55 mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、TMSI(7.65 g、38.23 mmol、4.00当量)を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて50℃で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、メチル2-メチル-2-(2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)プロパノエート(800 mg、42.87%)を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=196.1。¹H NMR(300 MHz, Chloroform-d) δ 7.44(dd, 1H), 7.38(dd, 1H), 6.33(t, 1H), 3.66(s, 3H), 1.52(s, 6H)。

30

工程4:メチル2-(1-{3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5'},6-ジメチル-2-オキソ-[1,4'-ビピリジン]-2'-イル}-2-オキソピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエートの調製:

40

【0225】

1,4-ジオキサン(30.00 mL)中のメチル2-メチル-2-(2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)プロパノエート(0.85 g、4.38 mmol、1.00当量)、K₂CO₃(1.21 g、8.76 mmol、2.00当量)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.25 g、1.75 mmol、0.40当量)及び2'-ブロモ-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(2.00 g、4.38 mmol、1.00当量)の混合物に、CuI(0.17 g、0.87 mmol、0.20当量)を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて80℃で2時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。反応物を水(300 mL)に注ぎ

50

入れ、EtOAc (3×300mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル2-(1-{3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-2-オキソ-[1,4'-ビピリジン]-2'-イル}-2-オキソピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエート (1.40g, 55.99%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=571.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.54-5.44 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

工程5: 3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0226】

THF (12.00mL) 中のメチル2-(1-{3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-2-オキソ-[1,4'-ビピリジン]-2'-イル}-2-オキソピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエート (900mg, 1.57mmol, 1.00当量) の攪拌溶液に、LiAlH₄ (0.63mL, THF中2.5M, 1.57mmol, 1.00当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で0℃にて1時間攪拌した。反応物を、15%水酸化ナトリウム (水溶液) で0℃にてクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCによって精製して、3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (110mg, 12.85%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=543.3。

工程6: rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0227】

ラセミ体3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (110mg, 0.20mmol) を、分取キラルHPLCによって分離して、rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (実施例11A, 33.7mg, ee=100.00%) を白色の固形物として、及びrel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (実施例11B, 31.5mg, ee=100.00%) を白色の固形物として得た。

【0228】

実施例11A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=543.3。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1

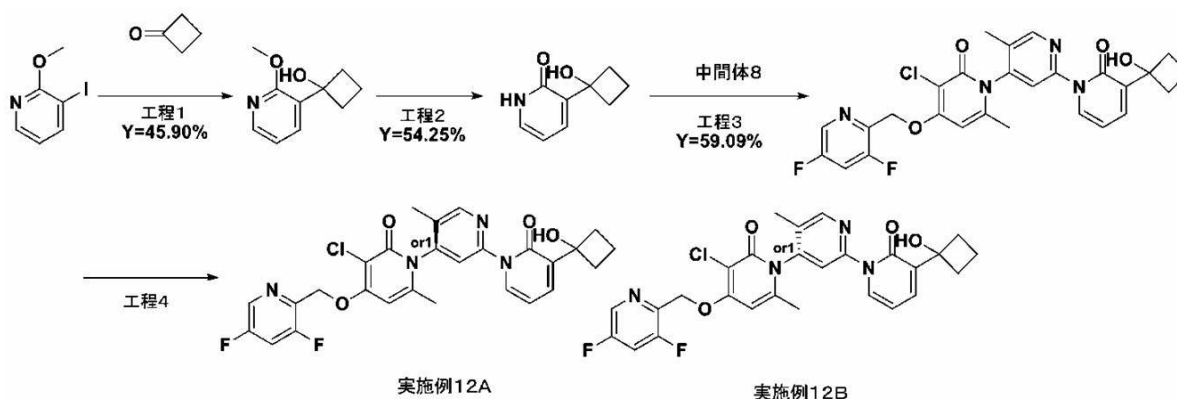
H), 8.15–8.05 (m, 1H), 7.86–7.80 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43–7.35 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.53–5.44 (m, 2H), 4.49 (t, 1H), 3.74–3.56 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ –120.15, –120.18, –122.35, –122.37。

【0229】

実施例11B: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 543.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15–8.05 (m, 1H), 7.88–7.80 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44–7.34 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.53–5.44 (m, 2H), 4.49 (t, 1H), 3.73–3.55 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ –120.15, –120.18, –122.35, –122.37。

実施例12A、12B

【化43】



工程1: 1-(2-メトキシピリジン-3-イル)シクロブタン-1-オールの調製:

【0230】

トルエン (100.00mL) 中の3-ヨード-2-メトキシピリジン (5.00g、21.27mmol、1.00当量) の攪拌溶液に、 $i\text{-PrMgCl}$ (2.84g、27.65mmol、1.30当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、0℃で0.5時間攪拌した。上記の混合物に、シクロブタノン (2.24g、31.91mmol、1.50当量) を0℃で滴加した。得られた混合物を、0℃で更に1時間攪拌した。反応物を、0℃の水でクエンチした。得られた混合物を、EtOAc (3×200mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(2-メトキシピリジン-3-イル)シクロブタン-1-オール (1.75g、45.90%) を黄色の油状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 180.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.08–8.02 (m, 1H), 7.68–7.63 (m, 1H), 6.97–6.92 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.61–2.48 (m, 2H), 2.22–2.13 (m, 2H), 2.02–1.93 (m, 1H), 1.67–1.54 (m, 1H)。

工程2: 3-(1-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ピリジン-2-オンの調製:

【0231】

DMF (10.00mL) 中の1-(2-メトキシピリジン-3-イル)シクロブタン-1-オール (400mg、2.23mmol、1.00当量) の混合物に、(エチルスルファニル)ナトリウム (1877mg、22.32mmol、10.00当量) を窒

温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて100℃で一晩攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。混合物をAcOHでpH7に中和した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(1-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ピリジン-2-オン(200mg、54.25%)を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=166.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.24 (t, 1H), 5.81-5.55 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H)。

工程3: 3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0232】

1,4-ジオキサン(8.00mL)中の3-(1-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ピリジン-2-オン(173mg、1.05mmol、1.20当量)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(49mg、0.35mmol、0.40当量)、K₂CO₃(242mg、1.75mmol、2.00当量)及び2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(400mg、0.87mmol、1.00当量)の混合物に、CuI(33mg、0.17mmol、0.20当量)を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて80℃で2時間攪拌した。反応物を水(150mL)に注ぎ入れ、EtOAc(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(280mg、59.09%)を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=541.1。

工程3: rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0233】

ラセミ体3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(280mg、0.51mmol)を、分取キラルHPLCによって分離して、rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(実施例12A、100.8mg、ee=100.00%)を白色の固形物として、及びrel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシシクロブチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(実施例12B、103.2mg、ee=99.32%)を白色の固形物として得た。

【0234】

実施例12A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=541.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.84 (

10

20

30

40

50

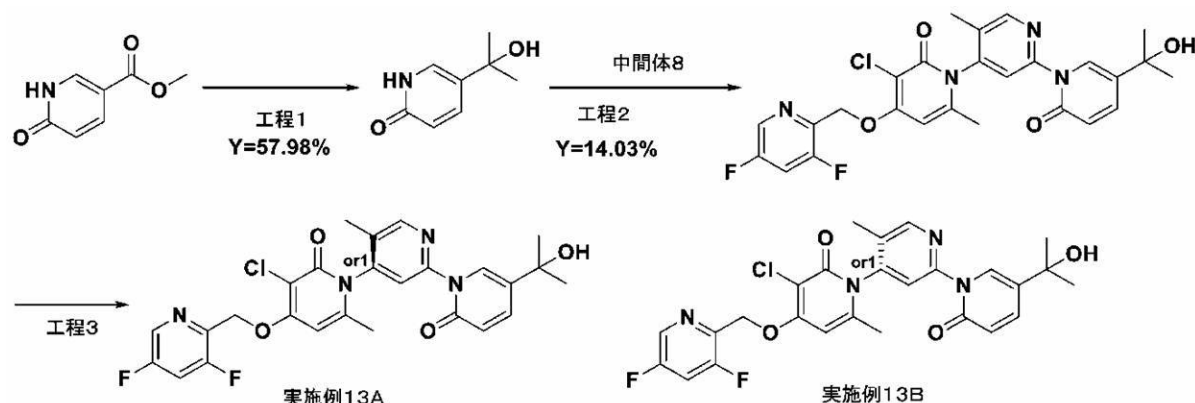
s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.44 (t, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 2.64–2.54 (m, 2H), 2.13–2.09 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07–2.03 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.98–1.85 (m, 1H), 1.72–1.59 (m, 1H). ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -120.15, -120.17, -122.34, -122.36.

【0235】

実施例12B: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 541.2$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14–8.06 (m, 1H), 7.95–7.89 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62–7.56 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 2.64–2.54 (m, 2H), 2.12–2.09 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07–2.03 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.98–1.84 (m, 1H), 1.72–1.57 (m, 1H). ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -120.16, -120.18, -122.34, -122.36.

実施例13A、13B

【化44】



工程1: 5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オンの調製:

【0236】

THF (50mL) 中のメチル6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート (1.00g、6.53mmol、1.00当量) の攪拌溶液に、MeMgBr (21.77mL、2-MeTHF中3M、65.30mmol、10.00当量) を、 -10°C で滴加した。得られた混合物を、更に1時間室温にて攪拌した。反応物をLCMSによって監視した。反応物を、飽和 NH_4Cl (水溶液) (150mL) を 0°C で添加することによってクエンチした。得られた混合物を、EtOAc (4×300mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (400mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン (580mg、57.98%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 154.3$.

工程2: 3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0237】

1,4-ジオキサン (6mL) 中の5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン (537mg、3.50mmol、2.00当量) 及び2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-

ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン (800mg、1.75mmol、1.00当量) の溶液に、 K_2CO_3 (484mg、3.50mmol、2.00当量)、CuI (667mg、3.50mmol、2.00当量)、及び (1S, 2S)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (498mg、3.50mmol、2.00当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で3時間攪拌した。残渣を H_2O (50mL) で希釈し、混合物をEtOAc (2×100mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。粗生成物を、分取HPLCによって精製して、3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'- [5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-オキソピリジン-1-イル] -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン (130mg, 14.03%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=529.05。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.50 (d, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

10

工程3: rel-3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'- [5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-オキソピリジン-1-イル] -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン及びrel-3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'- [5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-オキソピリジン-1-イル] -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オンの調製:

20

【0238】

3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'- [5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-オキソピリジン-1-イル] -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン (130mg、0.233mmol、1.00当量) を、分取キラルHPLCによって分離して、実施例13A (43.9mg、純度98.2%、ee=100%) を白色の固形物として、及び実施例13B (33.6mg、純度98.3%、ee=100%) を白色の固形物として得た。

30

【0239】

実施例13A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=529.0。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.17 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -120.15, -120.17, -122.35, -122.38。

【0240】

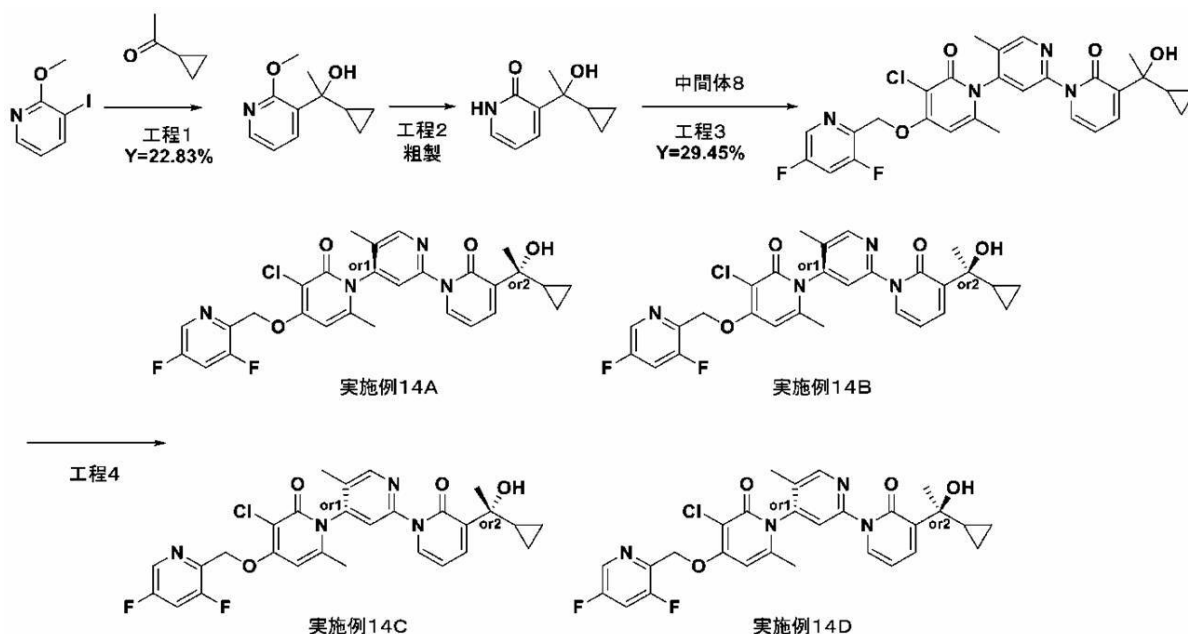
実施例13B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=529.0。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.17 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -120.15, -120.17, -122.35, -122.38。

40

実施例14A、14B、14C、14D

50

【化 4 5】



工程 1：1-シクロプロピル-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)エタノールの調製：

【0241】

トルエン (100 mL) 中の 3-ヨード-2-メトキシピリジン (4.00 g、17.02 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、 $i\text{-PrMgCl}$ (11.06 mL、THF 中 2 M、22.12 mmol、1.30 当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、0℃で 30 分間攪拌した。上記の混合物に、シクロプロピルメチルケトン (2.15 g、25.55 mmol、1.50 当量) を 0℃で、20 分間にわたって滴加した。得られた混合物を、0℃で更に 1 時間攪拌した。反応物を、水で室温でクエンチした。得られた混合物を、 EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相コンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1-シクロプロピル-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)エタノール (751 mg、22.83%) を黄色の油状物として得た。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=194.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.66–1.56 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.58–0.41 (m, 1H), 0.35–0.12 (m, 2H), 0.11–0.04 (m, 1H)。

工程 2：生成物 3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-1H-ピリジン-2-オンの調製：

【0242】

DMF (20 mL) 中の 1-シクロプロピル-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)エタノール (1.14 g、5.88 mmol、1.00 当量) 及び (エチルスルファニル)ナトリウム (4.95 g、58.84 mmol、10.0 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、100℃で 3 時間攪拌した。混合物を室温にした。得られた混合物を、水 (100 mL) で希釈した。混合物を、濃 HCl で pH = 4~5 に酸性化した。得られた混合物を、 CHCl_3 : IPA = 3 : 1 (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-1H-ピリジン-2-オン (1.40 g) を黄色の油状物として得た。粗生成物を更に精製することなく、次の工程で直接使用した。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=180.0。¹H NMR (300

0 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07–11.10 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.23 (t, 1H), 5.56 (s, 1H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.50–0.30 (m, 1H), 0.34–0.20 (m, 2H), 0.20–0.07 (m, 1H)。

工程3: 3-クロロ-2'-[3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0243】

1,4-ジオキサン(10 mL)中の3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-1H-ピリジン-2-オン(1.30 g、7.25 mmol、1.50 当量)、2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(2.21 g、4.83 mmol、1.00 当量)、 K_2CO_3 (1.34 g、9.67 mmol、2.00 当量)、CuI(1.84 g、9.67 mmol、2.00 当量)及び(1R,2R)-1-N,2-N-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(1.38 g、9.67 mmol、2.00 当量)の混合物を、80℃で2時間攪拌した。混合物を、室温に冷却させた。得られた混合物を、水(100 mL)で希釈した。得られた混合物を、EtOAc(3×150 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(150 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-クロロ-2'-[3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(0.79 g、29.40%)を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=555.0。¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.15–8.03 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70–7.61 (m, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.94 (d, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.72–1.62 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 0.52–0.43 (m, 1H), 0.30–0.21 (m, 2H), 0.16–0.05 (m, 1H)。

工程4: rel-3-クロロ-2'-[3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン、rel-3-クロロ-2'-[3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン、及びrel-3-クロロ-2'-[3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0244】

rac-混合物(570 mg)を分取キラルHPLCにより分離して、実施例14A及び実施例14Bの混合物(270 mg)、rel-3-クロロ-2'-[3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(実施例14C、100.1 mg、純度97.8%、de=100%)を灰白色の固形物として、rel-3-クロロ-2'-[3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-4-[(3,5-ジフルオロピ

リジン-2-イル)メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (実施例 14D、84.0mg、純度97.0%、de=98.2%) として得た。

【0245】

実施例 14A 及び実施例 14B の混合物 (270mg) を分取キラル HPLC によって更に分離して、rel-3-クロロ-2'-[3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (実施例 14A、104.2mg、純度97.5%、de=100%) を灰白色の固形物として、及び rel-3-クロロ-2'-[3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソピリジン-1-イル]-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (実施例 14B、116.2mg、純度96.6%、de=100%) を得た。

【0246】

実施例 14A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=555.00. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.16-8.04 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.96 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.54-0.42 (m, 1H), 0.32-0.19 (m, 2H), 0.18-0.07 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -120.16, -120.18, -122.35, -122.37.

【0247】

実施例 14B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=555.00. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.16-8.03 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.96 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.53-0.43 (m, 1H), 0.32-0.20 (m, 2H), 0.18-0.06 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -120.16, -120.18, -122.35, -122.37.

【0248】

実施例 14C: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=555.00. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.17-8.03 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.54-0.44 (m, 1H), 0.30-0.21 (m, 2H), 0.16-0.05 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -120.16, -120.18, -122.35, -122.37.

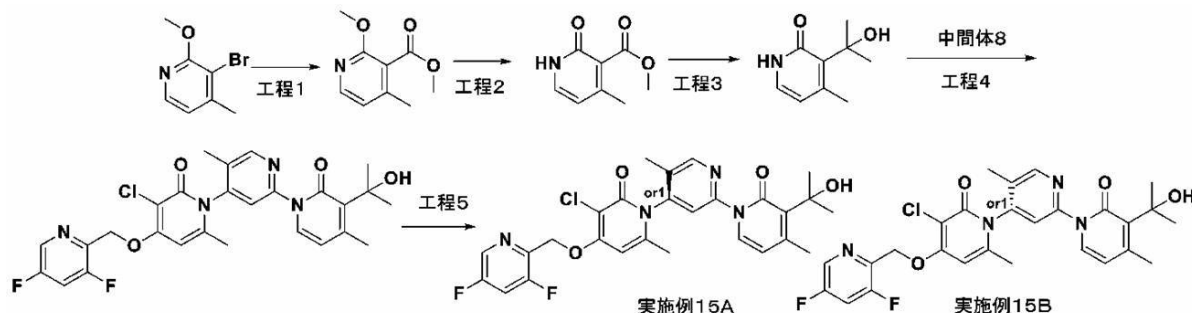
【0249】

実施例 14D: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=554.95. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.16-8.03 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.96 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.52-0.42 (m, 1H), 0.31-0.21 (m, 2H), 0.17-0.07 (m, 1H). ¹⁹F NMR

R (282 MHz, DMSO- d_6) δ -120.16, -120.18, -122.35, -122.37.

実施例 15 A、15 B

【化 46】



工程 1：メチル 2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-カルボキシレートの調製：

【0250】

MeOH (5 mL) 中の 3-ブロモ-2-メトキシ-4-メチルピリジン (2.00 g、9.89 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (0.72 g、0.99 mmol、0.10 当量) 及び DIEA (3.84 g、29.69 mmol、3.00 当量) を、一酸化炭素 (20 気圧) 雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を 110℃ で 24 時間攪拌した。反応物を室温で水に注ぎ入れた。水層を、CH₂Cl₂ (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-カルボキシレート (480 mg、26.76%) を黄色の油状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 181.9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, 1H), 6.97–6.92 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

工程 2：メチル 2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレートの調製：

【0251】

MeCN 中のメチル 2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-カルボキシレート (710 mg、3.91 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、TMSI (1.57 g、7.83 mmol、2.00 当量) を室温で滴加した。得られた混合物を、50℃ で更に 4 時間攪拌した。反応物を室温で水に注ぎ入れた。水層を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート (540 mg、89.99%) を黄色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 168.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

工程 3：3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-1H-ピリジン-2-オンの調製：

【0252】

THF (5 mL) 中のメチル 4-メチル 2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート (440 mg、2.63 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、THF 中の 1M のブromo (メチル) マグネシウム (26 mL、26.32 mmol、10.00 当量) を窒素雰囲気下、0℃ で滴加した。得られた混合物を、80℃ で更に 2 時間攪拌した。反応物を、飽和 NH₄Cl (水溶液) で 0℃ でクエンチした。水層を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマ

トグラフィーによって精製して、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-1H-ピリジン-2-オン(300mg、68.16%)を白色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H, m/z): [M+H]⁺=168.3。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.68(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.20(d, 1H), 6.08(d, 1H), 2.31(s, 3H), 1.47(s, 6H)。

工程4: 3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0253】

1, 4-ジオキサン(8mL)中の3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-1H-ピリジン-2-オン(300mg、1.79mmol、1.50当量)及び(2E)-3-{3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-6-メチル-2-オキソピリジン-1-イル}ペント-2-エンカルボンイミドイルブロミド(534mg、1.19mmol、1.00当量)の攪拌混合物に、(1R, 2R)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン(68mg、0.47mmol、0.40当量)、K₂CO₃(330mg、2.39mmol、2.00当量)及びCuI(45mg、0.23mmol、0.20当量)を、窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、100℃で更に2時間攪拌した。反応物を室温で水に注ぎ入れた。水層をEtOAc(4×30mL)で抽出した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCによって精製して、3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-4-2-オン(380mg、58.51%)を白色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H, m/z): [M+2+H]⁺=545.2。

工程5: rel-3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-2-オキソピリジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

ラセミ体(300mg)を、分取キラルHPLCによって分離して、実施例15A(130.3mg、純度97.7%、ee=100%)を白色の固形物として、及び実施例15B(130.0mg、純度98.3%、ee=100%)を白色の固形物として得た。

【0254】

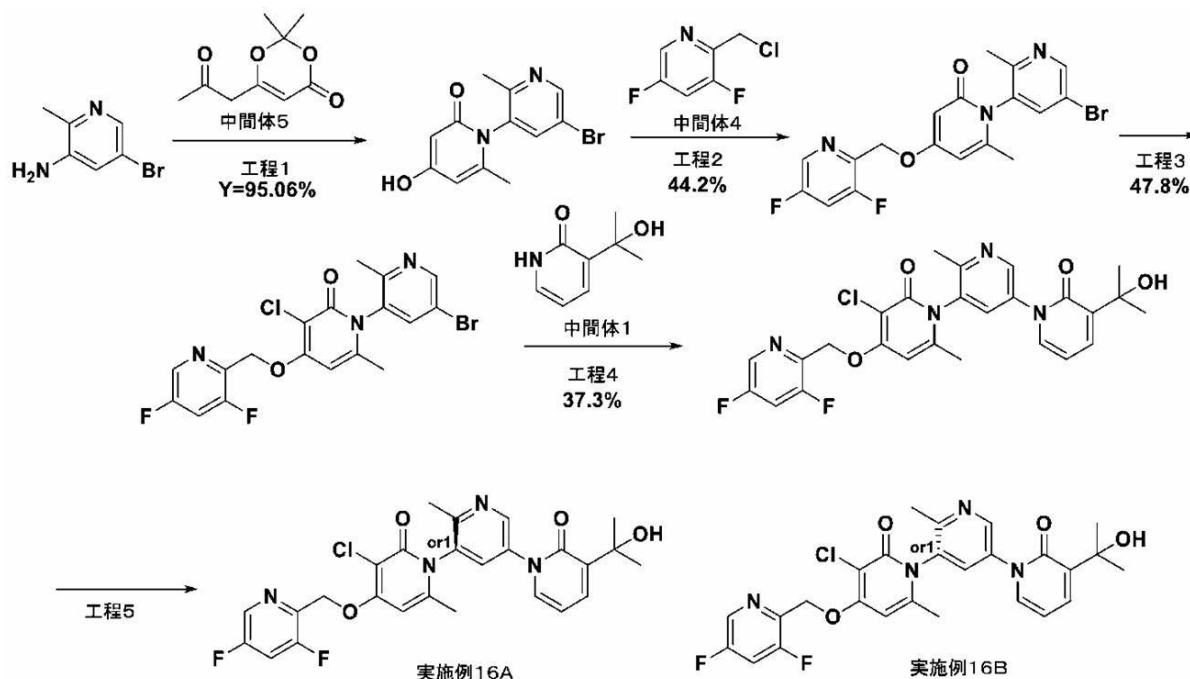
実施例15A: LC-MS:(ES+H, m/z): [M+H]⁺=543.0。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.66(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.11-8.06(m, 1H), 7.77-7.71(m, 2H), 6.80(s, 1H), 6.21(d, 1H), 5.89(s, 1H), 5.48(d, 2H), 2.45(s, 3H), 2.07(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.54(s, 3H), 1.53(s, 3H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆) δ -120.16, -120.18, -122.36, -122.38。

【0255】

実施例15B: LC-MS:(ES+H, m/z): [M+H]⁺=543.1。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.66(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.11-8.06(m, 1H), 7.77-7.71(m, 2H), 6.80(s, 1H), 6.21(d, 1H), 5.89(s, 1H), 5.48(d, 2H), 2.45(s, 3H), 2.07(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.54(s, 3H), 1.53(s, 3H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆) δ -120.16, -120.18, -122.35, -122.37。

実施例16A、16B

【化 4 7】



工程 1：5'-ブロモ-4-ヒドロキシ-2', 6-ジメチル-[1, 3'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0256】

1, 4-ジオキサン (100 mL) 中の 5-ブロモ-2-メチルピリジン-3-アミン (10.00 g、53.46 mmol、1.00 当量) 及び 2, 2-ジメチル-6-(2-オキソプロピル)-1, 3-ジオキシン-4-オン (19.70 g、106.92 mmol、2.00 当量) の溶液を、窒素雰囲気下、80℃で2時間撹拌した。上記の混合物に、H₂SO₄ (3.99 mL、74.85 mmol、1.40 当量) を0℃で、滴下で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で更に2時間撹拌した。混合物を室温にした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、水 (50 mL) 及び Et₂O (100 mL) 中に溶解した。沈殿した固形分を、濾過によって収集し、Et₂O (3×10 mL) で洗浄して、5'-ブロモ-4-ヒドロキシ-2', 6-ジメチル-[1, 3'-ビピリジン]-2-オン (15.00 g、95.06%) を白色の固形物として得た。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=294.9。

工程 2：5'-ブロモ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2', 6-ジメチル-[1, 3'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0257】

DMF (70 mL) 中の 5'-ブロモ-4-ヒドロキシ-2', 6-ジメチル-[1, 3'-ビピリジン]-2-オン (3.00 g、10.16 mmol、1.00 当量) 及び 2-(クロロメチル)-3, 5-ジフルオロピリジン (3.32 g、20.33 mmol、2.00 当量) の撹拌混合物に、18-クラウン-6 (0.81 g、3.06 mmol、0.30 当量) 及び K₂CO₃ (7.02 g、50.79 mmol、5.00 当量) を r.t. で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で3時間撹拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を、濾過し、濾過ケーキを DCM (3×50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5'-ブロモ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2', 6-ジメチル-[1, 3'-ビピリジン]-2-オン (1.90 g、44.27%) を薄い黄色の固形物として得た。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=422.0。

工程 3：5'-ブロモ-3-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)

メトキシ] - 2', 6-ジメチル- [1, 3'-ビピリジン] - 2-オンの調製:

【0258】

i-PrOH (9 mL) 中の5'-ブromo-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ] - 2', 6-ジメチル- [1, 3'-ビピリジン] - 2-オン (1.70 g、4.02 mmol、1.00 当量) 及び NCS (537 mg、4.02 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、2, 2-ジクロロ酢酸 (51 mg、0.40 mmol、0.10 当量) を室温で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、60°C で2時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。沈殿した固形物を、濾過によって収集し、ヘキサン (3×10 mL) で洗浄した。これにより、5'-ブromo-3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ] - 2', 6-ジメチル- [1, 3'-ビピリジン] - 2-オン (880 mg、47.86%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 457.9。

10

工程4: 5'- {3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ] - 6-メチル-2-オキソピリジン-1-イル} - 3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 6'-メチル- [1, 3'-ビピリジン] - 2-オンの調製:

【0259】

1, 4-ジオキサン (14 mL) 中の5'-ブromo-3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ] - 2', 6-ジメチル- [1, 3'-ビピリジン] - 2-オン (700 mg、1.53 mmol、1.00 当量) 及び 3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 1H-ピリジン-2-オン (469 mg、3.06 mmol、2.00 当量) の攪拌混合物に、CuI (58 mg、0.30 mmol、0.20 当量)、K₂CO₃ (423 mg、3.06 mmol、2.00 当量)、及び N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (87 mg、0.61 mmol、0.40 当量) を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて90°C で3時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (3×15 mL) で洗浄した。濾液を、水 (60 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取 HPLC によって単離して、5'- {3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ] - 6-メチル-2-オキソピリジン-1-イル} - 3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 6'-メチル- [1, 3'-ビピリジン] - 2-オン (303 mg、37.3%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 529.3。

20

30

工程5: rel-5'- {3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ] - 6-メチル-2-オキソピリジン-1-イル} - 3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 6'-メチル- [1, 3'-ビピリジン] - 2-オン及び rel-5'- {3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ] - 6-メチル-2-オキソピリジン-1-イル} - 3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 6'-メチル- [1, 3'-ビピリジン] - 2-オンの調製:

【0260】

5'- {3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ] - 6-メチル-2-オキソピリジン-1-イル} - 3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 6'-メチル- [1, 3'-ビピリジン] - 2-オン (290 mg) を、分取キラル HPLC によって分離して、実施例 16A (90.1 mg、純度 97.1%、ee = 100.0%) 及び実施例 16B (66.3 mg、純度 98.6%、ee = 100.0%) を白色の固形物として得た。

40

【0261】

実施例 16A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 529.0。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.49 (d, 2H), 5

50

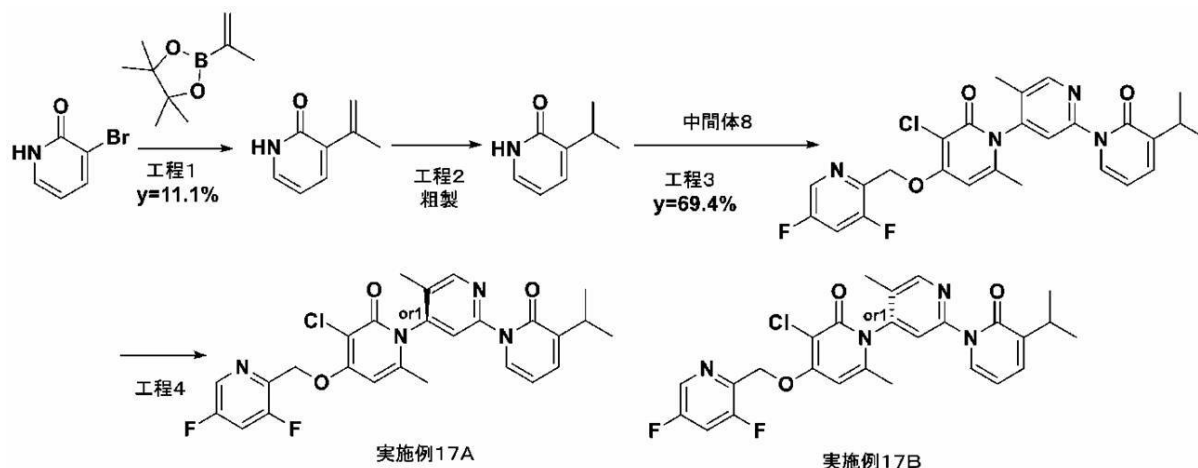
. 25 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -120.13, -120.16, -122.34, -122.37.

【0262】

実施例16B: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 529.0$. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.16-8.05 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.49 (d, 2H), 5.26 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -120.13, -120.15, -122.33, -122.36.

実施例17A、17B

【化48】



工程1: 3-(プロパー1-エン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オンの調製:

【0263】

1,4-ジオキサン(60mL)及び H_2O (10mL)中の3-ブロモ-1H-ピリジン-2-オン(6.00g、34.48mmol、1.00当量)及び4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパー1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(23.18g、137.93mmol、4.00当量)の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (9.53g、68.96mmol、2.00当量)及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.78g、5.17mmol、0.15当量)を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、水層を EtOAc (3×100mL)で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(プロパー1-エン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン(1.2g、11.1%、純度50%)を黄色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 135.9$.

工程2: 3-(プロパー1-エン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オンの調製:

【0264】

DCM (10mL)中の3-(プロパー1-エン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン(1.00g)の攪拌混合物に、 TFA (10mL)及び $\text{SiH}(\text{Et})_3$ (5mL)を、窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、3-(プロパー1-エン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン(2.00g、粗製物)を得た。粗生成物を更に精製することなく、次の工程で直接使用した。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 138.1$.

工程3: 3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-

2'- (3-イソプロピル-2-オキソピリジン-1-イル) -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オンの調製:

【0265】

1, 4-ジオキサン (6 mL) 中の3-イソプロピル-1H-ピリジン-2-オン (600 mg、4.38 mmol、2.00 当量) 及び2'-ブromo-3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン (1.00 g、2.19 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に、(1R, 2R)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (624 mg、4.38 mmol、2.00 当量)、CuI (835 mg、4.38 mmol、2.00 当量) 及びK₂CO₃ (597 mg、4.38 mmol、2.00 当量) を、窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ入れ、水層をEtOAc (3×50 mL) で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物を得ると、それを分取HPLCによって更に精製して、3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'- (3-イソプロピル-2-オキソピリジン-1-イル) -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン (220 mg、69.4%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=513.2。

10

工程4: rel-3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'- (3-イソプロピル-2-オキソピリジン-1-イル) -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オン及びrel-3-クロロ-4- [(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メトキシ] -2'- (3-イソプロピル-2-オキソピリジン-1-イル) -5', 6-ジメチル- [1, 4'-ビピリジン] -2-オンの調製:

20

【0266】

ラセミ体 (180 mg) を、分取キラルHPLCによって分離して、実施例17A (63.2 mg、純度99.7%、ee=100%) 及び実施例17B (62.0 mg、純度96.3%、ee=100%) を白色の固形物として得た。

【0267】

実施例17A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=513.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 5.49 (d, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.16-1.13 (m, 6H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.16, -120.18, -122.36, -122.38。

30

【0268】

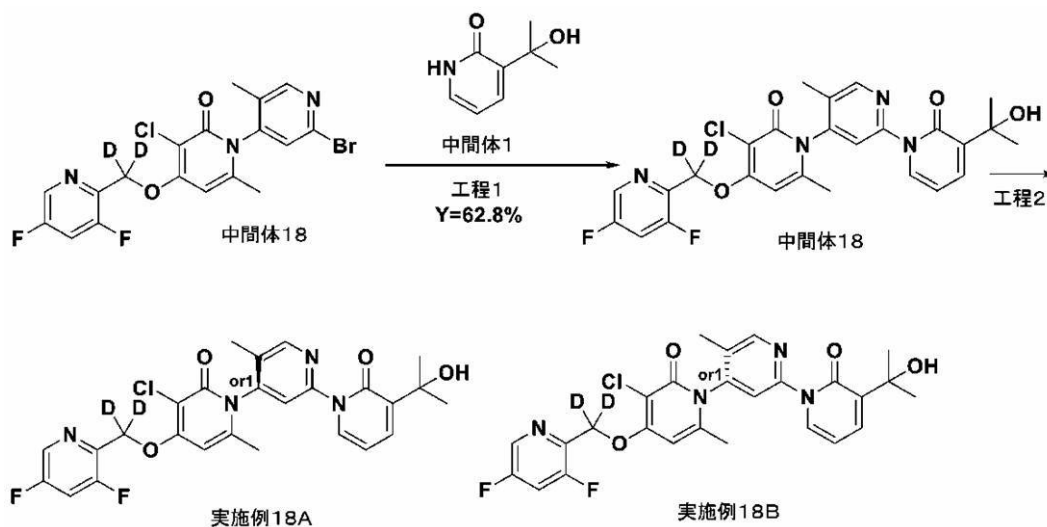
実施例17B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=512.95。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 5.49 (d, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.16-1.13 (m, 6H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.16, -120.18, -122.36, -122.38。

40

実施例18A、18B

50

【化 4 9】



工程 1：3''-クロロ-4''-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d₂)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6''-ジメチル-2H,2'',H-[1,2':4',1''-テルピリジン]-2,2''-ジオンの調製：

【0269】

ジオキサン (210 mL) 中の 2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)(2H₂)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (25.00 g、54.50 mmol、1.00 当量)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (3.10 g、21.79 mmol、0.40 当量)、K₂CO₃ (15.07 g、109.00 mmol、2.00 当量) 及び CuI (2.08 g、10.90 mmol、0.20 当量) の攪拌溶液に、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン (26.72 g、174.43 mmol、2.00 当量) を、窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 80℃ で 3 時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (3×100 mL) で洗浄した。濾液を酢酸エチル (2 L) で希釈し、水 (10% NH₃、3×1 L) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物 (23.88 g) を淡黄色の固形物として得て、これを ACN からの再結晶により更に精製し、材料を 80℃ で ACN に溶解し、次いで室温に 2 時間冷却し、4℃ で一晚維持した。沈殿した固形物を濾過により回収し、冷 ACN (4×20 mL) で洗浄して、3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)(2H₂)メトキシ)-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6'-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (18.21 g、収率 62.8%、純度 97.2%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 531.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.09 (ddd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。

工程 2：rel-3''-クロロ-4''-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d₂)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6''-ジメチル-2H,2'',H-[1,2':4',1''-テルピリジン]-2,2''-ジオン (実施例 18A) の調製：

【0270】

ラセミ体 (65.00 g) を分取キラル-SFC によって分離した。純粋な画分を減圧

下で濃縮して固形物を得、これをACNに再溶解し、次いで濃縮乾固した。生成物を、水（120 mL）に、50℃で30分間懸濁させ、次いで室温にして、4℃で20分間保持し、沈殿した固形物を収集して、rel-3"-クロロ-4"-（（3，5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ-d₂）-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-5'，6"-ジメチル-2H，2''H-[1，2'：4'，1"-テルピリジン]-2，2"-ジオン（実施例18A：29.42 g、純度98.4%、97.8%重水素純度、ee=100%）を白色固形物として、及び実施例18B（約30.40 g）を得た。

【0271】

ジオキサン（200 mL）中の30 gの異性体2（実施例18B）を100℃で24時間加熱し、得られた混合物を濃縮してラセミ体（約30 g）を得て、これを先の母液からの別の6 gと合わせ、次いで分取-キラル-SFCによって更に分離した。純粋な画分を減圧下で濃縮して固形物を得て、これをACNに再溶解し、次いで濃縮乾固して、rel-3"-クロロ-4"-（（3，5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ-d₂）-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-5'，6"-ジメチル-2H，2''H-[1，2'：4'，1"-テルピリジン]-2，2"-ジオン（実施例18A：15.10 g、純度99.2%、重水素純度97.8%）を白色の固形物として、及び実施例18B（約15.40 g、白色の固形物）を得た。

【0272】

実施例18Aの2つのバッチを合わせ（44.52 g）、次いで、IPA及び水の共溶媒（440 mL、V_{IPA}/V_{H₂O}=1：6）中に懸濁させ、スラリーを室温で30分間攪拌し、次いでシードを添加し、得られた混合物を更に48時間攪拌した後、4℃で30分間保存し、沈殿した固形物を収集し、乾燥させて、rel-3"-クロロ-4"-（（3，5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ-d₂）-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-5'，6"-ジメチル-2H，2''H-[1，2'：4'，1''-テルピリジン]-2，2''-ジオン（実施例18A：41.62 g、純度99.3%、重水素純度97.9%、ee=100%）を得た。

【0273】

実施例18A：LC-MS：（ES+H，m/z）：[M+H]⁺=531.15。¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 8.69（s，1H），8.61（d，1H），8.16-8.03（m，1H），7.86（dd，2.1 Hz，1H），7.80（s，1H），7.70（dd，1H），6.81（s，1H），6.43（t，1H），5.24（s，1H），2.08（s，3H），2.01（s，3H），1.47（d，6H）。¹⁹F NMR（282 MHz，DMSO-d₆）δ -120.22，-120.24，-122.28，-122.31。

実施例19A、19B

10

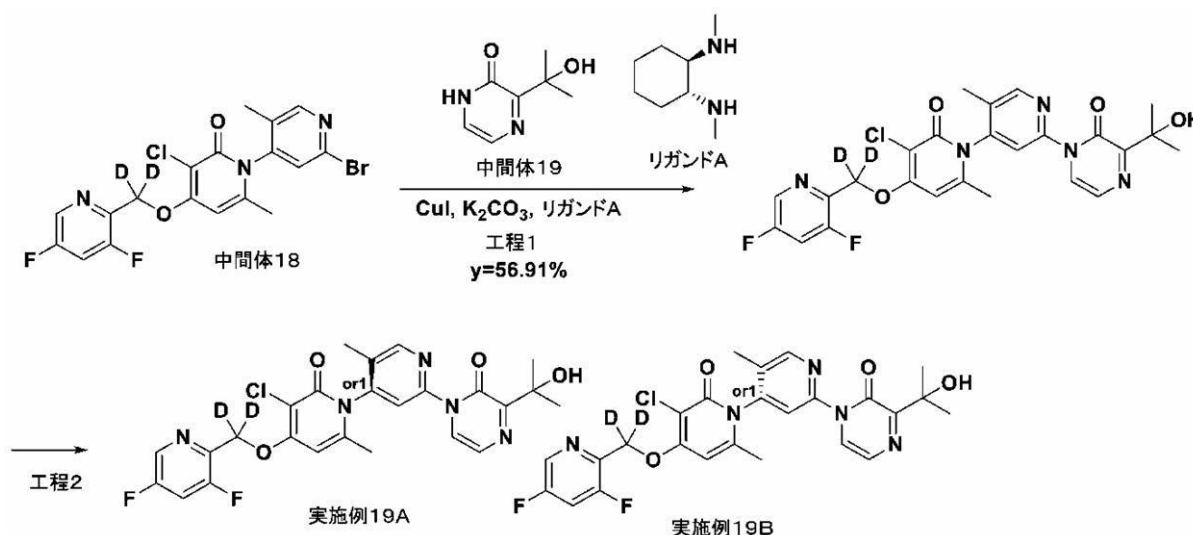
20

30

40

50

【化50】



工程1：3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-2'-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン)の調製：【0274】

ジオキサン(250mL)中の2'-ブromo-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(25.00g、54.50mmol、1.00当量)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラジン-2-オン(25.21g、163.51mmol、3.00当量)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(1.55g、10.90mmol、0.20当量)、K₂CO₃(15.07g、109.00mmol、2.00当量)、及びCuI(1.04g、5.45mmol、0.10当量)の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間撹拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を、EtOAc(500mL)で希釈した。得られた混合物を、水(10%NH₃・H₂O、5×300mL)で洗浄した。合わせた有機層をブライン(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な画分を減圧下で濃縮して、粗生成物(21.5g)を黄色の固形物として得た。粗生成物を、ACN(150mL)から再結晶して、3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-2'-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(16.50g、56.91%)を淡黄色の固形物として得た。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=532.3。

工程2：rel-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-2'-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-2'-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：【0275】

ラセミ体(80.00g)を分取キラル-SFCによって分離した。純粋な画分を減圧下で濃縮して、粗生成物及び実施例19B(約35.00g)を得た。粗生成物をACNに再溶解し、次いで濃縮乾固した。固形物を水(150mL)に懸濁させ、50℃で30分間撹拌し、次いで室温にし、沈殿した固形物を回収し、乾燥させて、実施例19Aを淡黄色固形物として得た(33.60g、純度98.2%、重水素純度98.1%、ee=

99.8%)。

【0276】

ジオキサン(200mL)中の35gの異性体2(実施例19B)を100℃で24時間加熱し、得られた混合物を濃縮して、ラセミ体(約35g)を得て、次いで、分取キラル-SFCによって更に分離した。純粋な画分を減圧下で濃縮して固形物を得て、これをACNに再溶解し、次いで濃縮乾固して、rel-3"-クロロ-4"-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5',6"-ジメチル-2H,2''H-[1,2':4',1"-テルピリジン]-2,2"-ジオン(実施例19A:16.1g、純度98.0%、97.7%重水素純度、ee=100.0%)を白色の固形物として、及び実施例19B(約15.20g、黄色の固形物)を得た。

【0277】

実施例19Aの2バッチを合わせた(49.51g)。生成物をACNに再溶解し、次いで濃縮乾固した。生成物を水(150mL)に懸濁させ、50℃で30分間攪拌し、次いで室温にし、沈殿した固形物を回収して、(実施例19A:純度98.0%、重水素純度97.7%、ee=100.0%)を淡黄色固形物として得た。

【0278】

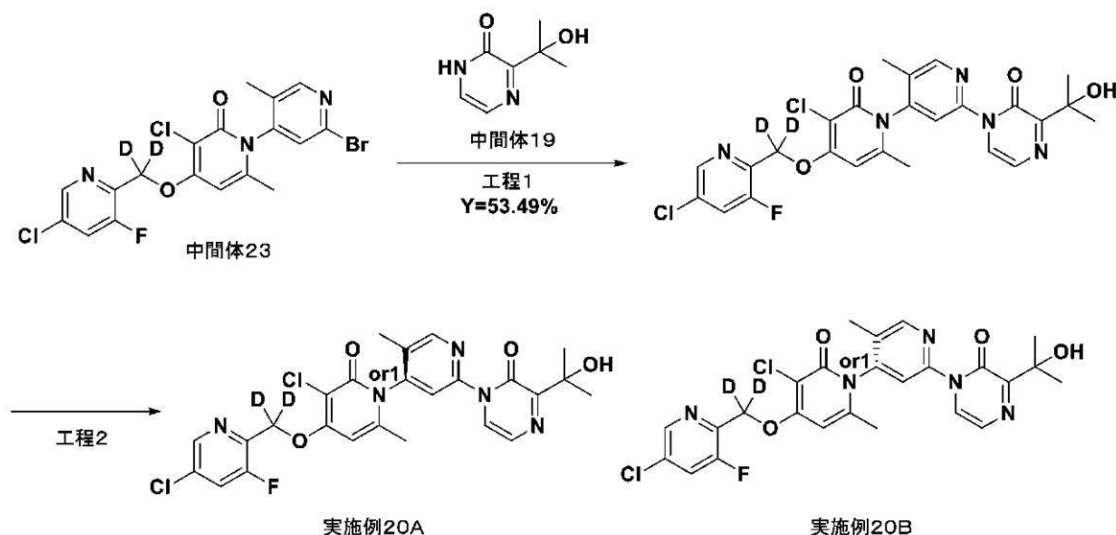
実施例19A:LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=532.25。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.75(s,1H),8.60(d,1H),8.13-8.07(m,1H),8.00(d,1H),7.94(s,1H),7.48(d,1H),6.82(d,1H),5.13(s,1H),2.11(s,3H),2.01(s,3H),1.51(s,6H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆)δ-120.25,-120.27,-122.32,-122.34。

【0279】

実施例19B:LC-MS:(ES+H,m/z):[M+H]⁺=532.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.75(s,1H),8.60(d,1H),8.13-8.07(m,1H),8.00(d,1H),7.94(s,1H),7.48(d,1H),6.82(d,1H),5.13(s,1H),2.11(s,3H),2.01(s,3H),1.51(s,6H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆)δ-120.25,-120.27,-122.32,-122.34。

実施例20A、20B

【化51】



工程1:3-クロロ-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)(2H

2) メトキシ] - 2' - [3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - オキソピラジン - 1 - イル] - 5', 6 - ジメチル - [1, 4' - ビピリジン] - 2 - オンの調製:

【0280】

ジオキサン (120 mL) 中の 2' - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (2H2) メトキシ] - 5', 6 - ジメチル - [1, 4' - ビピリジン] - 2 - オン (15.00 g、31.57 mmol、1.00 当量)、3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1H - ピラジン - 2 - オン (9.73 g、63.14 mmol、2.00 当量)、K₂CO₃ (8.73 g、63.14 mmol、2.00 当量)、CuI (1.20 g、6.31 mmol、0.20 当量) 及び (1R, 2R) - N1, N2 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (1.80 g、12.62 mmol、0.40 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。混合物を、室温まで加温した。得られた混合物を酢酸エチル (1500 mL) で希釈し、水10% NH₃、3×500 mL) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、粗生成物 (13 g) を白色の固形物として得た。粗生成物を、DCM (20 mL) 及びACN (40 mL) から再結晶して、3 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) (2H2) メトキシ] - 2' - [3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - オキソピラジン - 1 - イル] - 5', 6 - ジメチル - [1, 4' - ビピリジン] - 2 - オン (9.26 g、53.49%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 548.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

工程2: rel-3 - クロロ - 4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ - d2) - 2' - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) - 5', 6 - ジメチル - 2H - [1, 4' - ビピリジン] - 2 - オン及び rel-3 - クロロ - 4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ - d2) - 2' - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) - 5', 6 - ジメチル - 2H - [1, 4' - ビピリジン] - 2 - オンの調製:

【0281】

ラセミ体 (9.20 g) を、分取キラルSFCによって分離して、rel-3 - クロロ - 4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ - d2) - 2' - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) - 5', 6 - ジメチル - 2H - [1, 4' - ビピリジン] - 2 - オン (実施例20A: 3.47 g、純度98.6%、重水素純度96.5%、ee=100%) を白色の固形物として、及び rel-3 - クロロ - 4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ - d2) - 2' - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) - 5', 6 - ジメチル - 2H - [1, 4' - ビピリジン] - 2 - オン (実施例20B: 3.55 g、純度97.2%、重水素純度96.3%、ee=100%) を白色の固形物として得た。

【0282】

実施例20A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 548.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -121.68。

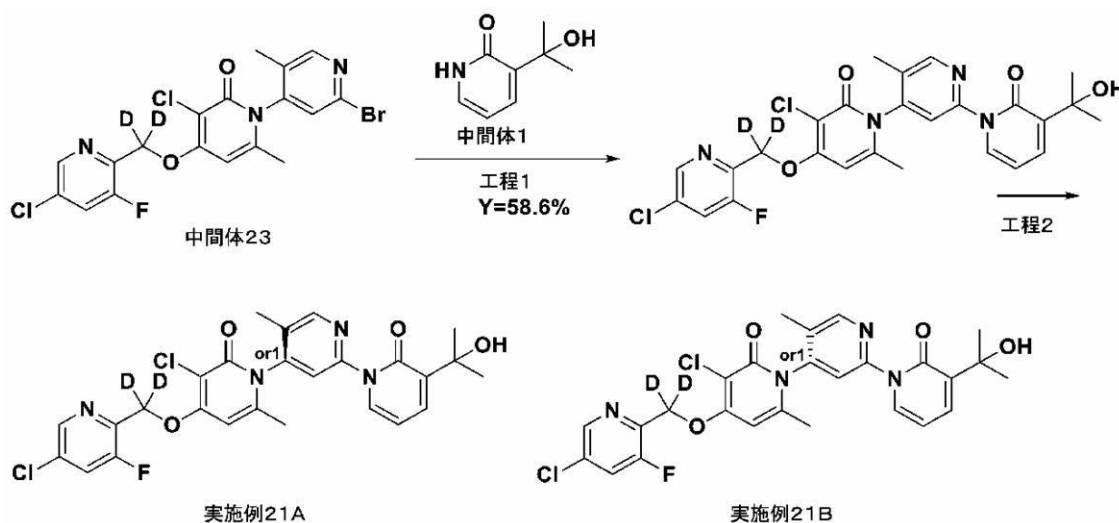
【0283】

実施例20B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 548.0。¹H

NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (s, 6H). ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -121.68.

実施例21A、21B

【化52】



工程1：3-クロロ-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：
【0284】

ジオキサン(10mL)中の2'-ブromo-3-クロロ-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(1.00g、2.10mmol、1.00当量)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン(0.64g、4.21mmol、2.00当量)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.20g、1.05mmol、1.00当量)、 K_2CO_3 (0.58g、4.21mmol、2.00当量)、及びCuI(0.30g、2.10mmol、0.50当量)の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を、EtOAc(20mL)で希釈した。得られた混合物を、水(10% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、3×20mL)で洗浄した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCによって精製して、3-クロロ-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(680mg、58.6%)を白色の固形物として得た。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H] $^+$ =547.1。

工程2：rel-3-クロロ-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンピラゾール-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：
【0285】

ラセミ体 (680 mg) を、分取-SFCによって分離して、実施例21A (103.8 mg、純度98.1%、重水素純度97.6%、 $ee=100.0\%$) 及び実施例21B (75.4 mg、純度95.3%、重水素純度97.0%、 $ee=100.0\%$) を白色の固形物として得た。

【0286】

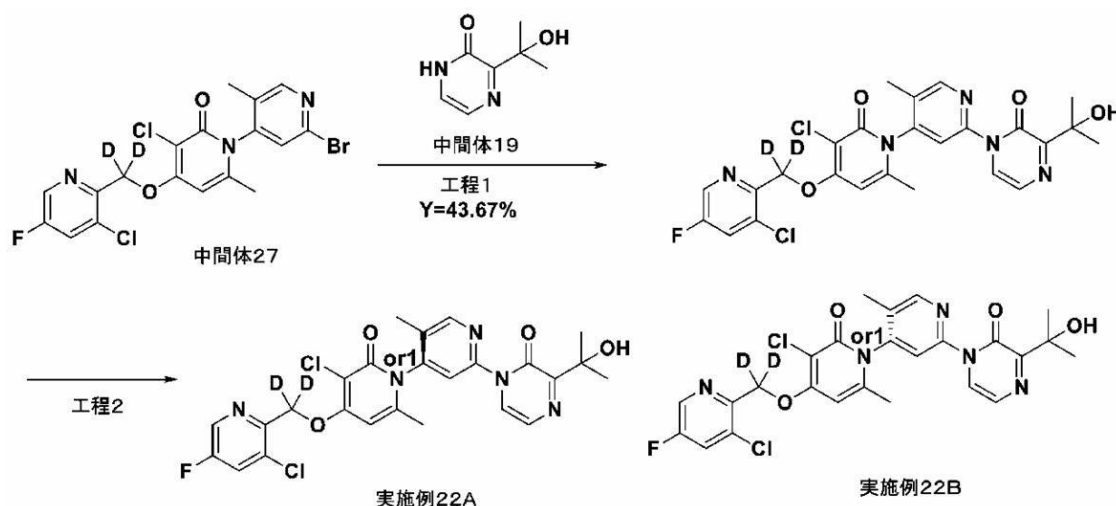
実施例21A: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+=547.2$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30–8.20 (m, 1H), 7.91–7.82 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75–7.66 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.66.

【0287】

実施例21B: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+=547.3$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.32–8.19 (m, 1H), 7.91–7.82 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75–7.66 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.67.

実施例22A、22B

【化53】



工程1: 3-クロロ-4-((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-2'-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5', 6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0288】

1,4-ジオキサン (100 mL) 中の2'-ブromo-3-クロロ-4-((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d2)-5', 6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (16.00 g、33.67 mmol、1当量)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラジン-2-オン (454.26 mg、2.94 mmol、2.00当量)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (83.83 mg、0.58 mmol、0.40当量)、 cuI (0.80 g、4.20 mmol、0.20当量)、及び K_2CO_3 (407.22 mg、2.94 mmol、2.00当量)の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。混合物を、室温まで加温した。得られた混合物を酢酸エチル (1000 mL) で希釈し

、水10% NH₃、3×500 mL)で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、粗生成物(9.8 g)を得た。粗生成物を、ACN(50 mL)から再結晶して、3-クロロ-4-((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d₂)-2'-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(8.4 g、43.67%)を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=548.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

10

工程2: rel-3-クロロ-4-((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d₂)-2'-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及び3-クロロ-4-((3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ-d₂)-2'-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル)-5',6-ジメチル-2H-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0289】

ラセミ体(8.40 g)を、分取-キラル-SFCによって分離して、実施例22A(3.23 g、純度98.2%、ee=100%、[α]²⁵_D(c=1.075, MeOH): -136.93)を白色の固形物として、及び実施例22B(3.13 g、純度95.0%、ee=100%、[α]²⁵_D(c=1.075, MeOH): +127.53)を白色の固形物として得た。

20

【0290】

実施例22A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=548.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -124.18, -124.20。

30

【0291】

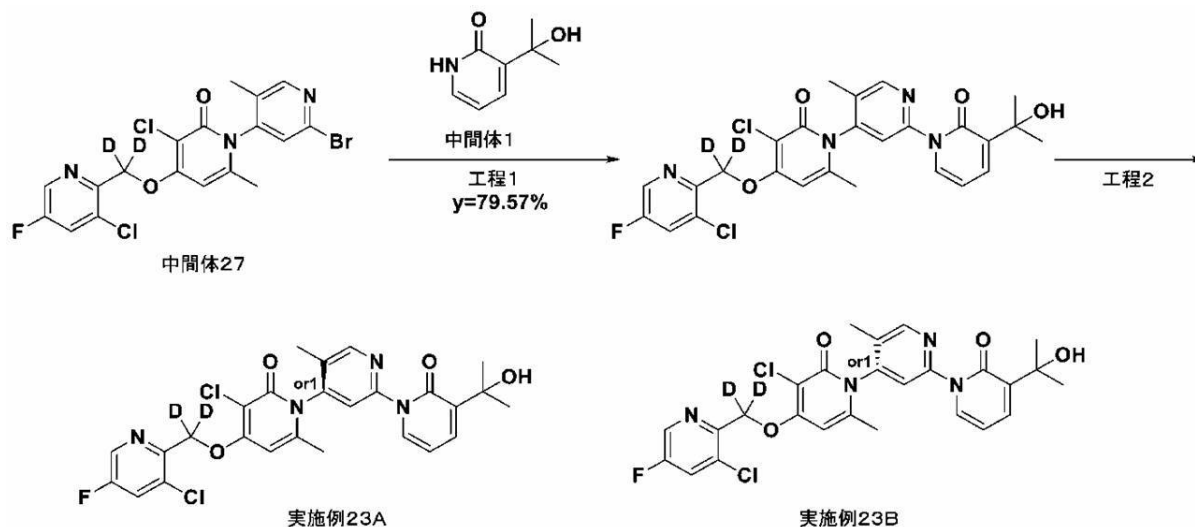
実施例22B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=548.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -124.18, -124.20。

実施例23A、23B

40

50

【化 5 4】



工程1：4'-{3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-6-メチル-2-オキソピリジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5'-メチル-[1,2'-ビピリジン]-2-オンの調製：【0292】

ジオキサン(6mL)中の2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン(600mg、1.26mmol、1.00当量)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン(386mg、2.52mmol、2.00当量)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(71mg、0.50mmol、0.40当量)、K₂CO₃(349mg、2.52mmol、2.00当量)、及びCuI(48mg、0.25mmol、0.20当量)の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間撹拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を、EtOAc(20mL)で希釈した。得られた混合物を、水(10% NH₃・H₂O、3×20mL)で洗浄した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物(550mg)を、分取HPLCによって単離して、4'-{3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-6-メチル-2-オキソピリジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5'-メチル-[1,2'-ビピリジン]-2-オン(550mg、79.57%)を白色の固形物として得た。LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=547.0。

工程2：rel-4'-{3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-6-メチル-2-オキソピリジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5'-メチル-[1,2'-ビピリジン]-2-オン及びrel-4'-{3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-6-メチル-2-オキソピリジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5'-メチル-[1,2'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0293】

ラセミ体(500mg)を、分取-SFCによって分離して、実施例23A(192.8mg、純度98.4%、重水素純度95.9%、ee=100.0%)を白色の固形物として、及び実施例23B(201.8mg、純度98.4%、重水素純度96.0%、ee=100.0%)を白色の固形物として得た。

【0294】

実施例23A：LC-MS：(ES+H, m/z)：[M+H]⁺=547.00。¹H

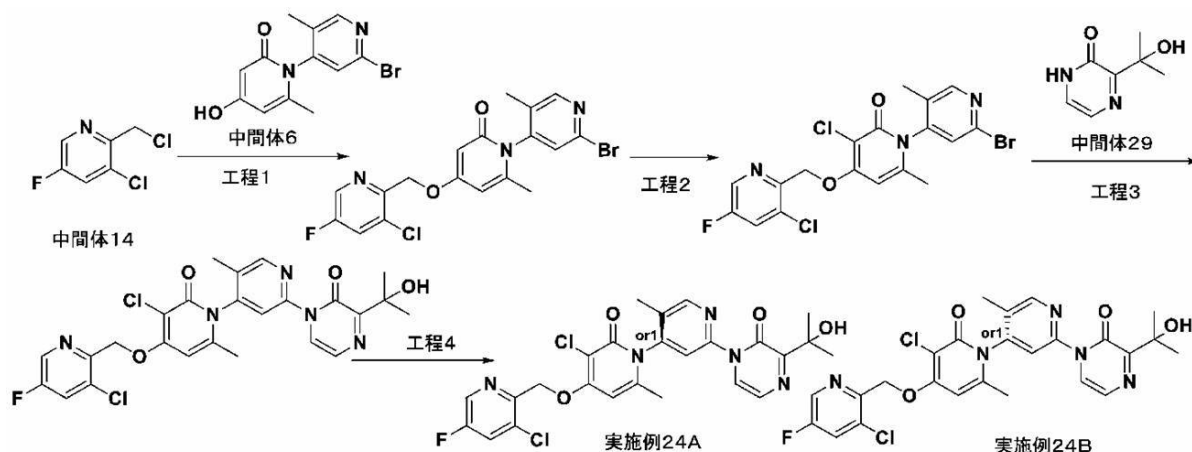
NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.70–8.64 (m, 2H), 8.25 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -124.16。

【0295】

実施例23B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H] $^+$ =547.05。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71–8.65 (m, 2H), 8.25 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -124.16。

実施例24A、24B

【化55】



工程1: 2'-ブromo-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0296】

DMF (8mL) 中の2'-ブromo-4-ヒドロキシ-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (1.32g、4.40mmol、1.00当量)、3-クロロ-2-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン (2.43g、13.21mmol、3.00当量)、18-クラウン-6 (349mg、1.32mmol、0.30当量)、及び K_2CO_3 (3.71g、26.43mmol、6.00当量)の混合物を、窒素雰囲気下、60℃で1時間撹拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (300mL) で希釈し、3×100mLの H_2O で洗浄した。残渣を、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2'-ブromo-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (1.30g、66.2%)を黄色の油状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H] $^+$ =440.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.68–8.65 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25–8.20 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.16–6.12 (m, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

工程2: 2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0297】

2'-ブromo-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (1.10g、2.50mmol、1.00当量)、NCS (401mg、3.01mmol、1.20当量)、2, 2-

ジクロロ酢酸 (323 mg、2.50 mmol、1.00 当量) を、室温で、IPA (5 mL) に添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 60 °C で 2 時間攪拌した。混合物を室温にした。得られた混合物を、濾過し、濾過ケーキを IPA (3 × 5 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これにより、2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (810 mg、68.2%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 474.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.48 (d, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

10

工程 3: 3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0298】

ジオキサン (5 mL) 中の 2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (725 mg、1.53 mmol、1.00 当量)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラジン-2-オン (708 mg、4.59 mmol、3.00 当量)、(1S, 2S)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (87 mg、0.61 mmol、0.40 当量)、CuI (58 mg、0.30 mmol、0.20 当量)、及び K₂CO₃ (423 mg、3.06 mmol、2.00 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、80 °C で 3 時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、3 × 50 mL の 10% NH₃ · H₂O で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して粗生成物を得て、これを更に分取-HPLC により精製した。これにより、3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (140 mg、16.7%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 546.2。

20

工程 4: rel-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン及び rel-3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

30

【0299】

3-クロロ-4-[(3-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (140 mg) を、分取-キラル-HPLC によって分離して、実施例 24A (57.6 mg、純度 99.7%、ee = 100%) 及び実施例 24B (42.6 mg、純度 99.6%、ee = 100.0%) を白色の固形物として得た。

40

【0300】

実施例 24A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 546.00。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -124.24。

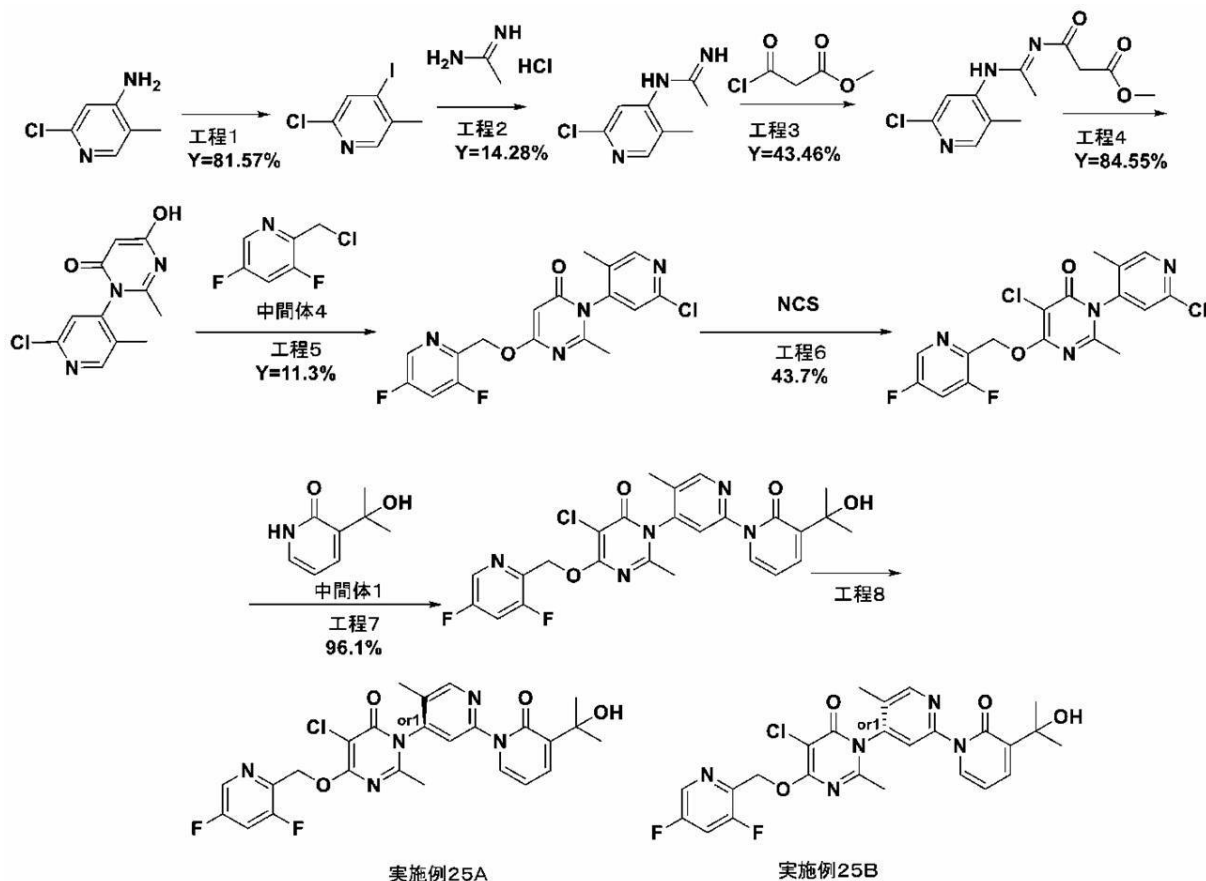
【0301】

50

実施例 24B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=546.00. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ -124.24.

実施例 25A、25B

【化 56】



工程 1: 2-クロロ-4-ヨード-5-メチルピリジンの調製:

【0302】

THF (200 mL) 中の 2-クロロ-5-メチルピリジン-4-アミン (20 g、140.26 mmol、1.00 当量) 及びトリヨードメタン (82.84 g、210.39 mmol、1.5 当量) の攪拌溶液に、tBuONO (21.7 g、210.39 mmol、1.5 当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。また混合物を窒素雰囲気下、50℃で更に 3 時間攪拌した。混合物を、室温に冷却させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-クロロ-4-ヨード-5-メチルピリジン (29 g、81.57%) を黄色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=253.9. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).

工程 2: N-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-アセトイミダミドの調製:

【0303】

DMF (70 mL) 中の 2-クロロ-4-ヨード-5-メチルピリジン (29 g、114.412 mmol、1.00 当量)、アセトイミダミド塩酸塩 (32.27 g、343.236 mmol、3 当量)、K₂CO₃ (55.34 g、400.442 mmol、3

10

20

30

40

50

・5当量)、及びCuI(43.58g、228.82mmol、2当量)の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で一晩撹拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を、EtOAc(1000mL)で希釈した。有機層を、飽和NaCl(水溶液)(3×500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-アセトイミダミド(3g、14.28%)を茶色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H, m/z): [M+H]⁺=184.0。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.03(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.66-6.03(m, 2H), 1.97(s, 3H), 1.86(s, 3H)。

10

工程3:メチル(E)-3-((1-((2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)アミノ)エチリデン)アミノ)-3-オキソプロパノエートの調製:

【0304】

DCM(10mL)中のN-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-アセトイミダミド(700mg、3.812mmol、1.00当量)及び4-メチルモルホリン(771.10mg、7.624mmol、2当量)の撹拌溶液に、メチル-3-クロロ-3-オキソプロパノエート(1040.85mg、7.624mmol、2当量)を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を、飽和NaHCO₃(水溶液)(10mL)で、室温でクエンチした。得られた混合物を、水(50mL)に注ぎ入れた。また得られた混合物を、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaCl(水溶液)(50mL)でクエンチし、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル(E)-3-((1-((2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)アミノ)エチリデン)アミノ)-3-オキソプロパノエート(470mg、43.46%)を茶色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H, m/z): [M+H]⁺=283.8。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.68(s, 1H), 8.14(s, 1H), 6.85(s, 1H), 3.63(s, 3H), 3.61(s, 2H), 2.05(s, 3H), 1.99(s, 3H)。

20

工程4:3-((2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン)の調製:

30

【0305】

ジオキサン(20mL)中の(E)-3-((1-((2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)アミノ)エチリデン)アミノ)-3-オキソプロパノエート(2.8g、9.869mmol、1.00当量)の撹拌溶液に、DBU(4.51g、29.607mmol、3当量)を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて80℃で4時間撹拌した。混合物を、室温に冷却させた。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-((2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン(2.1g、84.55%)を茶色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H, m/z): [M+H]⁺=252.0。

40

工程5:3-((2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-6-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチルピリミジン-4-オン)の調製:

【0306】

DMF中の3-((2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-オン(3.80g、15.10mmol、1.00当量)及び2-(クロロメチル)-3,5-ジフルオロピリジン(2.96g、18.12mmol、1.20当量)の撹拌混合物に、K₂CO₃(6.26g、45.30mmol、3.00当量)及び18-クラウン-6(399mg、1.51mmol、0.10当量)を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で3時間撹拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シ

50

リカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-6-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチルピリミジン-4-オン(650mg、11.3%)を黄色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H, m/z):[M+H]⁺=379.0。

工程6:5-クロロ-3-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-6-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチルピリミジン-4-オンの調製:

【0307】

i-PrOH(2mL)中の3-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-6-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチルピリミジン-4-オン(650mg、1.72mmol、1.00当量)及びNCS(275mg、2.06mmol、1.20当量)の攪拌溶液に、2,2-ジクロロ酢酸(22mg、0.17mmol、0.10当量)を窒素雰囲気下、室温で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で2時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。沈殿した固形物を、濾過によって収集し、i-PrOH(3×5mL)で洗浄して、5-クロロ-3-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-6-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチルピリミジン-4-オン(310mg、43.7%)を白色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H, m/z):[M+H]⁺=414.9。

10

工程7:4'-{5-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチル-6-オキソピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5'-メチル-[1,2'-ビピリジン]-2-オンの調製:

20

【0308】

1,4-ジオキサン(10mL)中の5-クロロ-3-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-6-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチルピリミジン-4-オン(297mg、0.72mmol、1.00当量)及び3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン(330mg、2.16mmol、3.00当量)の攪拌溶液に、CuI(137mg、0.72mmol、1.00当量)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(205mg、1.44mmol、2.00当量)、NaI(215mg、1.44mmol、2.00当量)及びK₂CO₃(298mg、2.16mmol、3.00当量)を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、100℃で24時間攪拌した。得られた混合物を、EtOAc(50mL)で希釈した。得られた混合物を、5%NH₃・H₂O(3×50mL)で洗浄した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させた。溶液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLCによって精製した。これにより、4'-{5-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチル-6-オキソピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5'-メチル-[1,2'-ビピリジン]-2-オン(55mg、14.4%)を白色の固形物として得た。LC-MS:(ES+H, m/z):[M+H]⁺=530.1。

30

工程8:rel-4'-{5-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチル-6-オキソピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5'-メチル-[1,2'-ビピリジン]-2-オン及びrel-4'-{5-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチル-6-オキソピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5'-メチル-[1,2'-ビピリジン]-2-オンの調製:

40

【0309】

4'-{5-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2-メチル-6-オキソピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5'-メチル-[1,2'-ビピリジン]-2-オン(55mg)を、分取キラル-HPLCによって分離して、実施例25A(23.5mg、純度99.1%、ee=1

50

00%) 及び実施例 25B (19.6mg、純度 98.7%、 $ee = 98.7\%$) を白色の固形物として得た。

【0310】

実施例 25A: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 530.10$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.08–8.02 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.63–5.59 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ -120.38, -120.40, -123.00, -123.03.

10

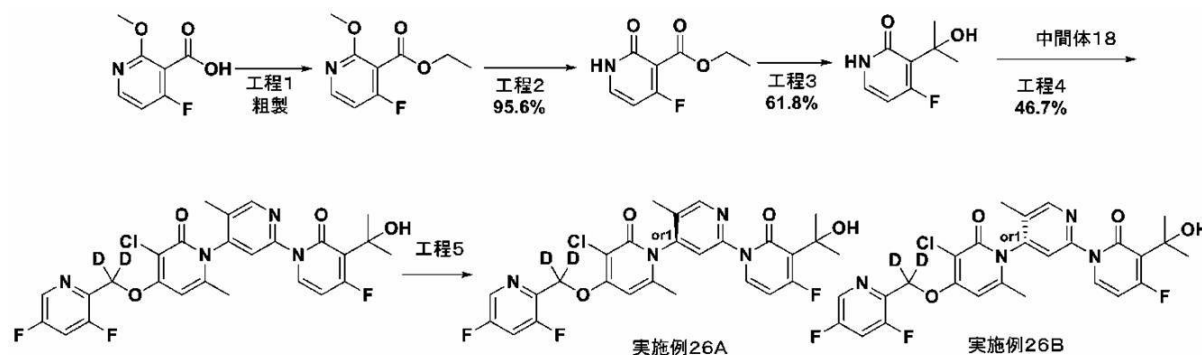
【0311】

実施例 25B: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 530.10$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.08–8.02 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.63–5.59 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ -120.38, -120.40, -123.01, -123.03.

実施例 26A、26B

【化57】

20



30

工程 1: エチル 4-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-カルボキシレートの調製:

【0312】

DMF (20mL) 中の 4-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-カルボン酸 (1.00g、5.84mmol、1.00当量) の攪拌混合物に、ヨードエタン (1.37g、8.76mmol、1.50当量) 及び K_2CO_3 (1.62g、11.68mmol、2.00当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 50℃ で 2 時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を、EtOAc (100mL) で希釈した。得られた混合物を、 H_2O (5×60mL)、次いでブライン (100mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、エチル 4-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-カルボキシレート (1.00g、粗製) を黄色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 200.3$

40

工程 2: エチル 4-フルオロ-2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレートの調製:

【0313】

MeCN (15mL) 中のエチル 4-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-カルボキシレート (900mg、4.51mmol、1.00当量) の攪拌溶液に、TMSI (3.62g、18.07mmol、4.00当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 4-フル

50

オロ-2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート (800mg、95.6%) を黄色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=186.3。

工程3: 4-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オンの調製:

【0314】

THF (70.00mL) 中のエチル 4-フルオロ-2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート (700mg、3.78mmol、1.00当量) の攪拌溶液に、MeMgBr (3.7mL、2-メチル-THF中3M、11.34mmol、3.00当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で0℃にて1時間攪拌した。反応物を、飽和NH₄Cl (水溶液) (20mL) を0℃で添加することによってクエンチした。得られた混合物を、EtOAc (3×100mL) で抽出した。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、4-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン (400mg、61.8%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=172.3。

10

工程4: 3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[4-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

20

【0315】

ジオキサン (10mL) 中の2'-ブロモ-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (500mg、1.09mmol、1.00当量) 及び4-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン (373mg、2.180mmol、2.00当量) の攪拌混合物に、CuI (41mg、0.21mmol、0.20当量)、(1R,2R)-1-N,2-N-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (62mg、0.43mmol、0.40当量)、及びK₂CO₃ (301mg、2.18mmol、2.00当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で3時間攪拌した。得られた混合物を、EtOAc (50mL) で希釈した。合わせた有機層をブライン (2×100mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCによって精製して、3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[4-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (280mg、46.7%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=549.2。

30

工程5: rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[4-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及びrel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[4-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

40

【0316】

3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[4-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピリジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (200mg) を、分取キラル-HPLCによって分離して、実施例26A (80.6mg、純度99.4%、重水素純度97.3%、ee=100%) 及び実施例26B (82.5mg、

50

純度 97.7%、重水素純度 97.1%、 $ee = 99\%$) を白色の固形物として得た。

【0317】

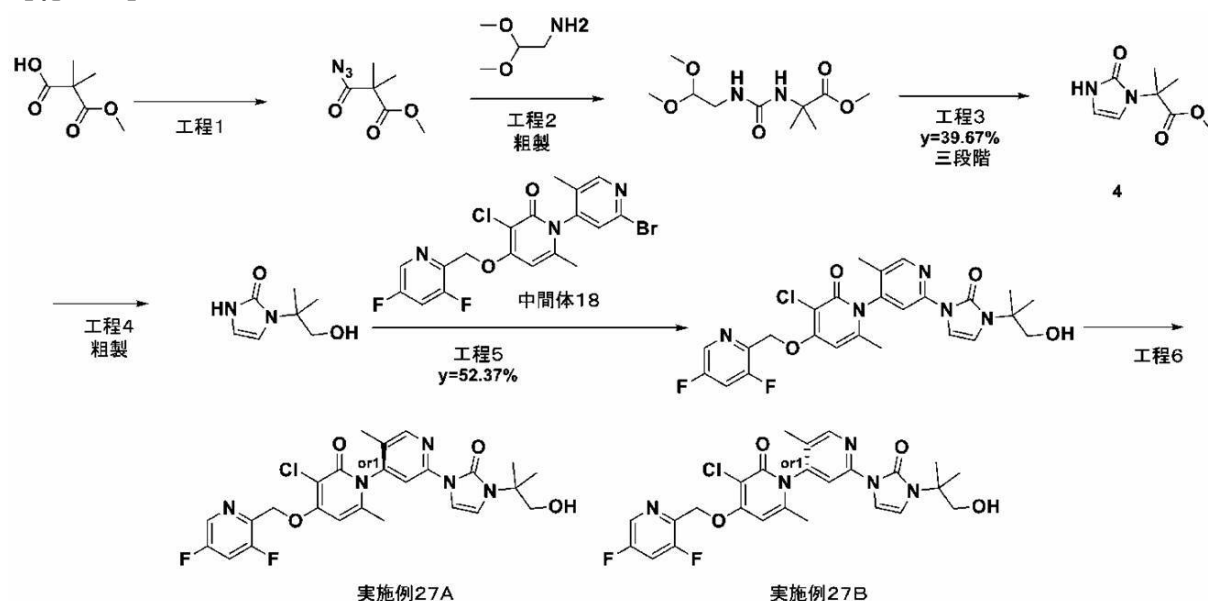
実施例 26A: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 549.05$. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.17–8.03 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.56–6.53 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -91.28, -120.25, -120.27, -122.32, -122.35.

【0318】

実施例 26B: LC-MS: (ES+H, m/z): $[M+H]^+ = 549.1$. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.17–8.03 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.56–6.53 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -91.28, -120.25, -120.27, -122.32, -122.35.

実施例 27A、27B

【化58】



工程 1 及び 2: メチル 2- { [(2,2-ジメトキシエチル) カルバモイル] アミノ } -2-メチルプロパノエートの調製:

【0319】

DME (20mL) 中の 3-メトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロパン酸 (2.00g、13.68mmol、1.00当量) 及び Et_3N (1.52g、15.05mmol、1.10当量) の攪拌混合物に、DPPA (4.14g、15.05mmol、1.10当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、90℃で更に2時間攪拌した。上記の混合物に、2,2-ジメトキシエタンアミン (2.88g、27.37mmol、2.00当量) を室温で添加した。得られた混合物を、更に2時間室温にて攪拌した。反応物を、飽和 $NaHCO_3$ (水溶液) (20mL) に、室温で注ぎ入れた。得られた混合物を、 $EtOAc$ (3×30mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、メチル 2- { [(2,2-ジメトキシエチル) カルバモイル] アミノ } -2-メチルプロパノエート (2.20g、粗製) を無色の液状物として得た。LC-MS: (ES+H, m

／z) : [M+H]⁺ = 249.1。

工程3：メチル2-メチル-2-(2-オキソ-3H-イミダゾール-1-イル)プロパノエートの調製：

【0320】

THF (5 mL) 中のメチル2- { [(2,2-ジメトキシエチル)カルバモイル]アミノ} -2-メチルプロパノエート (2.20 g、8.86 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に、TFA (2.5 mL) を窒素雰囲気下、室温で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、70℃で1時間攪拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、メチル2-メチル-2-(2-オキソ-3H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート (1.00 g、39.67%) を白色の固形物として得た。LC-MS : (ES+H, m/z) : [M+H]⁺ = 185.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)。

10

工程4：1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3H-イミダゾール-2-オンの調製：

【0321】

THF (6 mL) 中のメチル2-メチル-2-(2-オキソ-3H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート (600 mg、3.25 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に、LiAlH₄ (247 mg、6.51 mmol、2.00 当量) を窒素雰囲気下、0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。反応物を、0℃で、水でクエンチした。得られた混合物を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3H-イミダゾール-2-オン (360 mg、粗製) を白色の固形物として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.28 (t, 1H), 3.68 (d, 2H), 1.42 (s, 6H)。

20

工程5：3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：

30

【0322】

ジオキサン (5 mL) 中の2'-ブロモ-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (500 mg、1.09 mmol、1.00 当量)、1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3H-イミダゾール-2-オン (342 mg、2.19 mmol、2.00 当量)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (62 mg、0.43 mmol、0.40 当量)、K₂CO₃ (302 mg、2.19 mmol、2.00 当量)、及びCuI (41 mg、0.21 mmol、0.20 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。混合物を、室温まで放冷した。得られた混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈した。得られた混合物を、水 (10% NH₃·H₂O、3×20 mL) で洗浄した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCによって精製して、3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (305 mg、52.37%) を白色の固形物として得た。LC-MS : (ES+H, m/z) : [M+H]⁺ = 532.25。

40

工程6：rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及び

50

rel-3-クロロ-4-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-2'-
-[3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソイミダゾール
-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0323】

ラセミ体(300mg)を、分取-キラル-SFCによって分離して、実施例27A(91.3mg、純度98.1%、ee=100.0%)を白色の固形物として、及び実施例27B(82.9mg、純度99.7%、ee=99.5%)を白色の固形物として得た。

【0324】

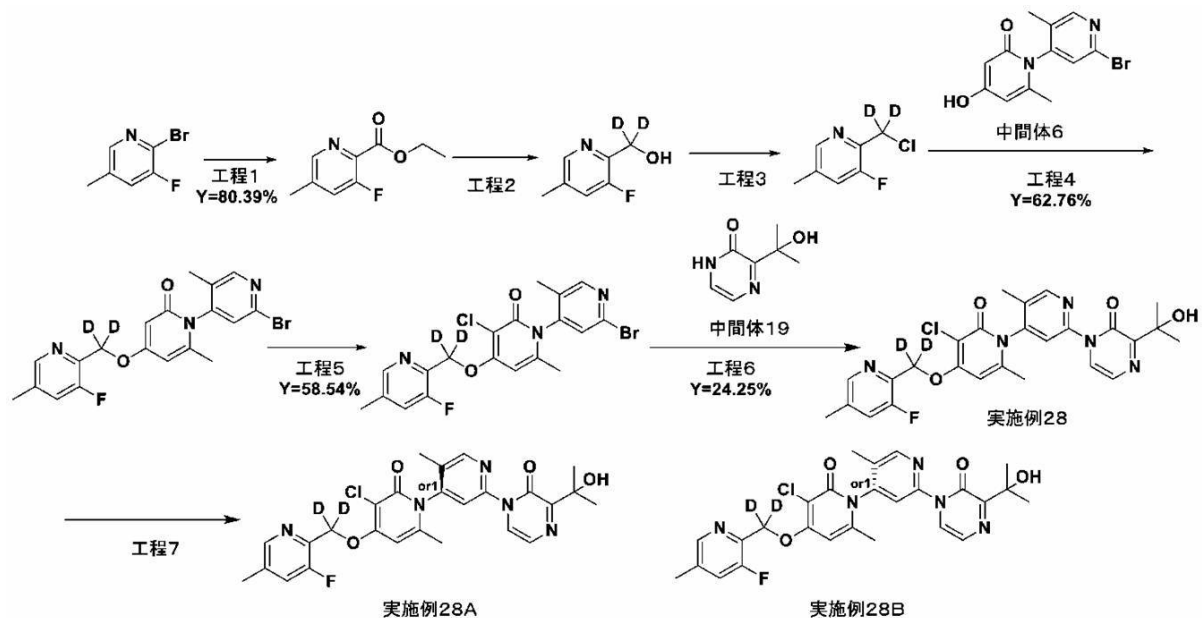
実施例27A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=532.2。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14-8.01 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 4.99 (t, 1H), 3.77-3.61 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 (s, 6H)。 ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ -120.20, -120.22, -122.42, -122.44。

【0325】

実施例27B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=532.1。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.49 (d, 2H), 4.99 (t, 1H), 3.79-3.57 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.43 (s, 6H)。 ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ -120.20, -120.22, -122.42, -122.44。

実施例28A、28B

【化59】



工程1: エチル 3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-カルボキシレートの調製:

【0326】

EtOH (40mL) 中の 2-ブロモ-3-フルオロ-5-メチルピリジン (4.00g、21.05mmol、1.00当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (1.54g、2.10mmol、0.10当量) の攪拌混合物に、Et₃N (25.56g、252.61mmol、3.00当量) を室温で滴加した。得られた混合物を、一酸化炭素雰囲気 (50気圧) 下、80℃で18時間攪拌した。混合物を、室温まで加温した。得られた混合

物を減圧下で濃縮した。得られた混合物を、 CH_2Cl_2 (200 mL) で希釈し、 $3 \times 100 \text{ mL}$ の H_2O で洗浄した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-カルボキシレート (3.10 g、80.39%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 184.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, 1H), 7.71–7.68 (m, 1H), 4.37–4.30 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.30 (t, 3H)。

工程 2: (3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル) (2H2) メタノールの調製:

【0327】

CD_3OD (10 mL) 及び THF (20 mL) 中のエチル 3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-カルボキシレート (3.00 g、16.37 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に、重水素化ホウ素ナトリウム (1.86 g、49.13 mmol、3.00 当量) を窒素空気下、0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で 2 時間攪拌した。濾液を、0℃で D_2O (4 mL) を添加することによりクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル (300 mL) で希釈し、 $3 \times 100 \text{ mL}$ の H_2O で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル) (2H2) メタノール (2.4 g、粗製) を黄色の液状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 144.3。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, 1H), 7.55–7.50 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.32 (s, 3H)。

工程 3: 2-[クロロ(2H2)メチル]-3-フルオロ-5-メチルピリジンの調製:

【0328】

DCM (24 mL) 中の (3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル) (2H2) メタノール (2.40 g、16.76 mmol、1.00 当量) 及び DMF (0.1 mL、1.67 mmol、0.10 当量) の攪拌混合物に、 SOCl_2 (2.6 mL、36.88 mmol、2.20 当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮して、2-[クロロ(2H2)メチル]-3-フルオロ-5-メチルピリジン (3.30 g、粗製) を黄褐色の液状物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 162.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, 1H), 7.69–7.64 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)。

工程 4: 2'-ブromo-4-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル) (2H2) メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オンの調製:

【0329】

DMF (25 mL) 中の 2'-ブromo-4-ヒドロキシ-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (2.57 g、8.72 mmol、1.00 当量)、2-[クロロ(2H2)メチル]-3-フルオロ-5-メチルピリジン (3.10 g、19.18 mmol、2.20 当量)、18-クラウン-6 (691 mg、2.61 mmol、0.30 当量)、及び K_2CO_3 (7.23 g、52.31 mmol、6.00 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、60℃で 2 時間攪拌した。混合物を、室温まで加温した。得られた混合物を、酢酸エチル (200 mL) で希釈した。得られた混合物を、ブライン ($3 \times 100 \text{ mL}$) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2'-ブromo-4-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル) (2H2) メトキシ]-5', 6-ジメチル-[1, 4'-ビピリジン]-2-オン (2.30 g、62.76%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺ = 420.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70–7.67 (m, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.02 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.96 (s, 3H),

10

20

30

40

50

1.85 (s, 3H)。

工程5：2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0330】

I PA (6 mL) 中の2'-ブromo-4-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (600 mg、1.42 mmol、1.00 当量) 及び NCS (190 mg、1.42 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、2,2-ジクロロ酢酸 (18 mg、0.14 mmol、0.10 当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下にて60℃で1時間攪拌した。混合物を、4℃に冷却させた。沈殿した固形物を、濾過によって収集し、I PA (3×40 mL) で洗浄した。2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (380 mg、58.54%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=455.90。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.96 (s, 6H)。

工程6：3-クロロ-4-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0331】

1,4-ジオキサン (3 mL) 中の2'-ブromo-3-クロロ-4-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (380 mg、0.83 mmol、1.00 当量)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピラジン-2-オン (386 mg、2.50 mmol、3.00 当量)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (47 mg、0.33 mmol、0.40 当量)、CuI (31 mg、0.16 mmol、0.20 当量)、及び K₂CO₃ (230 mg、1.67 mmol、2.00 当量) の混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。混合物を、室温まで加温した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (10% NH₃、3×50 mL) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC によって更に精製した。これにより、3-クロロ-4-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン (107 mg、24.25%) を白色の固形物として得た。LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=528.20。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

工程7：rel-3-クロロ-4-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オン及び rel-3-クロロ-4-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)(2H2)メトキシ]-2'-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソピラジン-1-イル]-5',6-ジメチル-[1,4'-ビピリジン]-2-オンの調製：

【0332】

ラセミ体 (102 mg) を、分取キラル HPLC によって分離して、実施例 28A (35.4 mg、純度 99.6%、ee=100%) を白色の固形物として、及び実施例 28

B (26.7 mg、純度99.7%、ee=100%)を白色の固形物として得た。

【0333】

実施例28A: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=528.20。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。 ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -126.30。

【0334】

実施例28B: LC-MS: (ES+H, m/z): [M+H]⁺=528.20。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。 ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -126.30。

生物学的実施例:

タンパク質発現及び精製

【0335】

組換えMK2及びPRAKキナーゼの発現ベクターを、N末端GSTタグを有するこれらのキナーゼの過剰発現について、MK2 (Uniprot ID P49137、アミノ酸断片F46-H400)、又はPRAK (Uniprot ID Q8IW41、アミノ酸断片M1-Q471)のコード最適化配列を、pGEX-4T1 (GE)にクローニングすることによって構築した。TB培地中で宿主を成長させること、約0.8 OD₆₀₀で0.5 mM IPTGを有するタンパク質発現の誘導、及びその後18℃で14~20時間の培養物のインキュベーションによって、タンパク質発現をE. coli BL21で実施した。採取された細胞を、湿細胞質量1グラムあたり100 mLの溶解バッファー (50 mM トリス-HCl、pH 8.0、500 mM NaCl、1 mM DTT、5%グリセロール、及び1 mM PMSF)中に再懸濁させ、14,000 psi圧力、3継代で、マイクロフルイダイザー (ATS, Suzhou, China)中で、4℃で均質化した。細胞溶解物を、遠心分離によって清澄化し、GST融合タンパク質を含む上清を、バッファーA (50 mM トリス-HCl、pH 8.0、500 mM NaCl、1 mM DTT、及び5%グリセロール)中で事前平衡化されたGSH-Sepharose (GE)重力流カラムを使用するアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。バッファーAでカラムを全体的に洗浄した後、結合したGSTタンパク質を、バッファーB (50 mM トリス、pH 8.0、500 mM NaCl、1 mM DTT、5%グリセロール、10 mM グルタチオン)によって溶出し、続いて、バッファーA中で平衡化されたSuperdex 200カラム上でのサイズ排除精製を行った。精製されたタンパク質を、約1 mg/mLに濃縮し、-80℃で保存した。

生化学的アッセイ

【0336】

この研究は、p38/MK2経路対p38/PRAK経路に対する本発明の化合物の阻害効力を評価する。より具体的には、p38によるMK2又はPRAKの最大活性化の半分を阻害した化合物濃度 (IC₅₀)を決定した。MK2活性化研究を、1又は10 μMの最高用量での本発明の化合物の一連の10ポイント1:3希釈なし又はありで設定し、PRAK活性化研究を、300 μMの最高用量での本発明の化合物の一連の10ポイント1:3希釈なし又はありで設定した。MK2及びPRAK活性を、FITCとコンジュゲートされたHSP27ペプチドのリン酸化レベルによって決定した。

【0337】

典型的なアッセイを、60 pMの活性p38α (Carna、カタログ番号04-152)、10 μMのATP、1 μMのFITC-HSP27ペプチド (Sangon、カタ

10

20

30

40

50

ログ番号 P 2 2 3 5 4)、及び 1 nM の不活性 MK 2、又は 1 X 反応バッファー中の P R A K (20 mM HEPES、pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、0.01% トリトン X-100、0.01% BSA) を含む 20 µL の体積で実施した。反応混合物を様々な濃度の本発明の化合物 (200 nL) とともに 2 時間インキュベートした後、60 µL の 1 X I M A P 溶液混合物 (Molecular Devices、カタログ番号 R 8 1 2 7) を反応混合物に添加し、更に 30 分間インキュベートした。次いで、シグナルを、フィルター設定 (Ex/Em=485 nm/FITC FP-P pol 528 nm 及び FITC FP-S pol 528 nm) で Synergy (商標) Neo 2 Multi-Mode Microplate Reader によって読み取った。

【0338】

次いで、シグナルを、ビヒクル対照に正規化し、Xfit で適合させて、IC₅₀ を生成した。P R A K に対する MK 2 の選択性は、選択性 = P R A K の IC₅₀ / MK 2 の IC₅₀ の方式によって計算した。

【0339】

上記のアッセイからのデータは、表 2 に見出される。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

実施例	p38a/MK2 (10 μ M) 酵素 pIC ₅₀	p38a/MK2 (1 μ M) 酵素 pIC ₅₀	p38a/PRAK 酵素 pIC ₅₀
1A	8.5	8.7	5.5
1B	6.4		<3.5
2A		8.4	5.9
2B		<6.0	<3.5
3A		8.2	5.3
3B		<6.0	<3.5
4A		8.7	5.3
4B		<6.0	<3.5
5A		8.6	5.6
5B		<6.0	<3.5
6		7.7	5.2
7A		9	5.1
7B		<6.0	<3.5
8A		9.1	5.6
8B		<6.0	<3.5
9A		7.9	5.7
9B		<6.0	<3.5
10A		7	5.4
10B		<6.0	<3.5
11A		8.4	5.3
11B		<6.0	<3.5
12A		7.9	5.1
12B		<6.0	<3.5
13A		<6.0	<3.5
13B		<6.0	4.8
14A		8.8	5.5
14B		8.9	5.5
14C		<6.0	<3.5
14D		<6.0	<3.5
15A		8	5.6
15B		<6.0	<3.5
16A		6.7	5.1
16B		<6.0	<3.5
17A		8.8	5.2
17B		<6.0	<3.5
18A		8.8	5.5
18B		<7.0	<3.5
19A		9	5.8
19B		6.1	<3.5
20A		9	5.5
20B		6.5	<3.5
21A		8.9	5.3
21B		<6.0	<3.5
22A		8.7	5.4
22B		<7.0	<3.5
23A		8.6	5.2

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

(表 2 の続き)

実施例	p38a/MK2 (10 μ M) 酵素pIC ₅₀	p38a/MK2 (1 μ M) 酵素pIC ₅₀	p38a/PRAK 酵素pIC ₅₀
23B		< 7. 0	< 3. 5
24A		< 6. 0	< 3. 5
24B		8. 6	5. 3
25A		8. 4	5. 2
25B		6. 2	< 3. 5
26A		8. 6	5. 5
26B		< 7. 0	< 3. 5
27A		< 7. 0	< 3. 5
27B		7. 9	6. 1
28A		9. 0	5. 5
28B		< 7. 0	< 3. 5

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/444 (2006.01)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)
A 6 1 K 31/501 (2006.01)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
C 0 7 D 403/14 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/444
C 0 7 D 401/14
A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/501
C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 403/14

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ホフマン, ロバート エル.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付, シンセラ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者 トルゾス, リニー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サンディエゴ, メドーラン ウェイ 9 1 2 0

(72)発明者 ドン, チン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付, シンセラ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者 カルドー, スティーブン ダブリュー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, ハイ ブラフ ドライブ 1 2 7 3
0, スイート 3 0 0

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 2 8 8 6 9 (J P, A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 8 5 5 7 (W O, A 1)

特表 2 0 0 5 - 5 3 1 5 0 1 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)