

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7648043号
(P7648043)

(45)発行日 令和7年3月18日(2025.3.18)

(24)登録日 令和7年3月10日(2025.3.10)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 213/75 (2006.01)	C 0 7 D 213/75
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 13 (全114頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-552993(P2023-552993)	(73)特許権者	512301868
(86)(22)出願日	令和4年8月12日(2022.8.12)		シェンゼン サルブリス フーマシュー
(65)公表番号	特表2024-508868(P2024-508868		-ティカルズ カンパニー リミテッド
	A)		SHENZHEN SALUBRIS P
(43)公表日	令和6年2月28日(2024.2.28)		HARMACEUTICALS CO.,
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/111949		LTD
(87)国際公開番号	WO2023/016535		中華人民共和国 518017 グアンド
(87)国際公開日	令和5年2月16日(2023.2.16)		ン, シエンゼン フティアン ディスト
審査請求日	令和5年8月30日(2023.8.30)		リクト ホンリウ ロード 2, デイジッ
(31)優先権主張番号	202111288455.4		トランド 289, 4エフ ゾーン エー
(32)優先日	令和3年11月2日(2021.11.2)		Zone A, 4F, 289 Dig
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		tland, 2 Hongliu Ro
(31)優先権主張番号	202210898817.X		ad, Futian District
(32)優先日	令和4年7月28日(2022.7.28)		, Shenzhen, Guangdo
	最終頁に続く		ng 518017, China

最終頁に続く

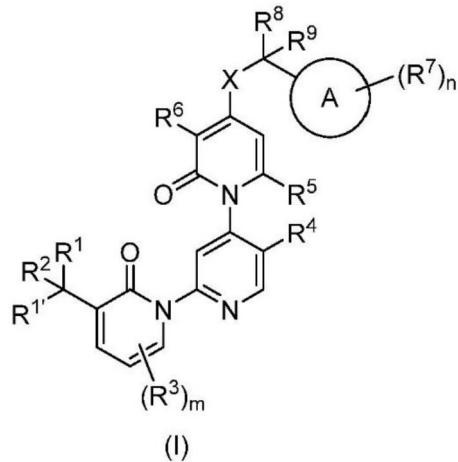
(54)【発明の名称】 ターピリジンジケトン化合物、またはその塩、ならびにそれらの調製方法および使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(I)で示される化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩であって、

【化 1】

 R^1 と R^1' は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシク

ロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、アルキルヘテロシクロアルキル基、フェニル基、ヘテロアリール基、ハロゲン化アルキル基、およびシアノ基から選択され、またはR¹とR¹は、一緒に、シクロアルキル基、もしくはヘテロシクロアルキル基に環化し；R²は、水素、ハロゲン、水酸基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、およびハロゲン化アルキル基から選択され；

R³は、独立して、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、ハロゲン、アルコキシ基、シアノ基、およびハロゲン化アルコキシ基から選択され；

mは、0、1、2、または3であり；

R⁴は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、およびハロゲン化アルキル基から選択され；

R⁵は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、およびハロゲン化アルキル基から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、シアノ基、アルキル基、シクロアルキル基、およびハロゲン化アルキル基から選択され；

A環は、芳香環、およびヘテロ芳香環から選択され；

R⁷は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ基、アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、およびハロゲン化アルコキシ基から選択され；

nは、0、1、2、3、4、または5であり；

Xは、O、CH₂、またはNHであり；

R⁸、R⁹は、独立して、水素、アルキル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、およびハロゲン化アルキル基から選択され、またはR⁸とR⁹は、一緒に、シクロアルキル基、もしくはヘテロシクロアルキル基に環化することを特徴とする、化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

【請求項2】

前記アルキル基は、C₁~6アルキル基から選択され、前記C₁~6アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、sec-ペンチル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、tert-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、sec-ヘキシル基、tert-ヘキシル基、ネオヘキシル基、2-メチルペンチル基、1,2-ジメチルブチル基、および1-エチルブチル基から選択され；

前記アルコキシ基は、C₁~6アルコキシ基から選択され、前記C₁~6アルコキシ基は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、2-メチルブトキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、tert-ヘキシルオキシ基、ネオヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、および1-エチルブトキシ基から選択され；

前記アルコキシアルキル基は、C₁~4アルコキシC₁~4アルキル基から選択され、さらにメトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基、エトキシブチル基、プロポキシメチル基、プロポキシエチル基、プロポキシプロピル基、プロポキシブチル基、ブトキシメチル基、ブトキシエチル基、ブトキシプロピル基、およびブトキシブチル基から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

【請求項3】

前記シクロアルキル基は、C₃~6シクロアルキル基から選択され、C₃~6シクロアルキル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、およびシクロヘキシル基から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、またはそのラセミ体、ま

たはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

【請求項 4】

前記芳香環は、4員環、4員環含有縮合環、5員環、5員環含有縮合環、6員環、6員環含有縮合環、およびビフェニル型芳香環から選択され；前記ヘテロ芳香環とは、芳香環の1つ、または複数の炭素原子がヘテロ原子で置換されていることを意味することを特徴とする、請求項1に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

【請求項 5】

前記ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素から選択され；前記ハロゲン化アルキル基とは、アルキル基の1つ、または複数の水素原子がハロゲンで置換されていることを意味し、前記ハロゲン化アルコキシ基とは、アルコキシ基の1つ、または複数の水素原子がハロゲンで置換されていることを意味し、前記ヘテロシクロアルキル基とは、シクロアルキル基の1つ、または複数の炭素原子がヘテロ原子で置換されていることを意味し、前記アルキルシクロアルキル基とは、シクロアルキル基の1つ、または複数の水素原子がアルキル基で置換されていることを意味し、前記アルキルヘテロシクロアルキル基とは、前記ヘテロシクロアルキル基の1つ、または複数の水素原子がアルキル基で置換されていることを意味することを特徴とする、請求項1に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

10

【請求項 6】

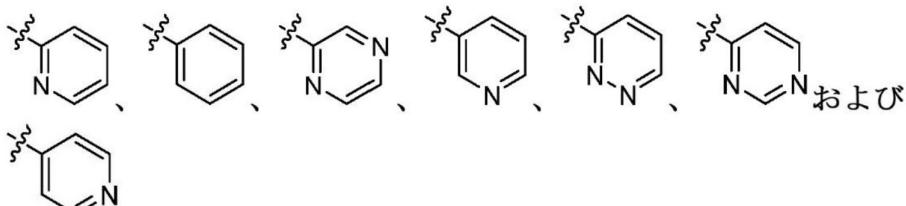
ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択され、ヘテロ原子は1つ、または複数であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

20

【請求項 7】

A環は、以下の基：

【化2】



30

から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

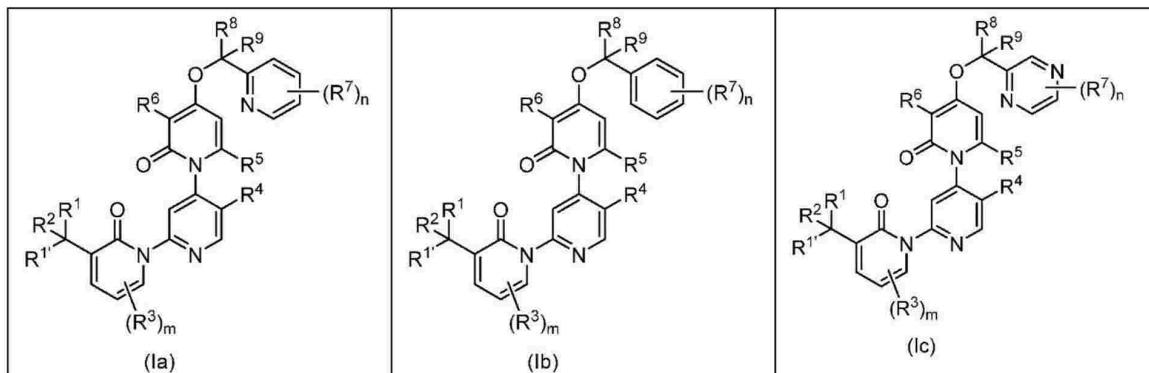
【請求項 8】

前記化合物は、以下の式(Ia)～(Ig)：

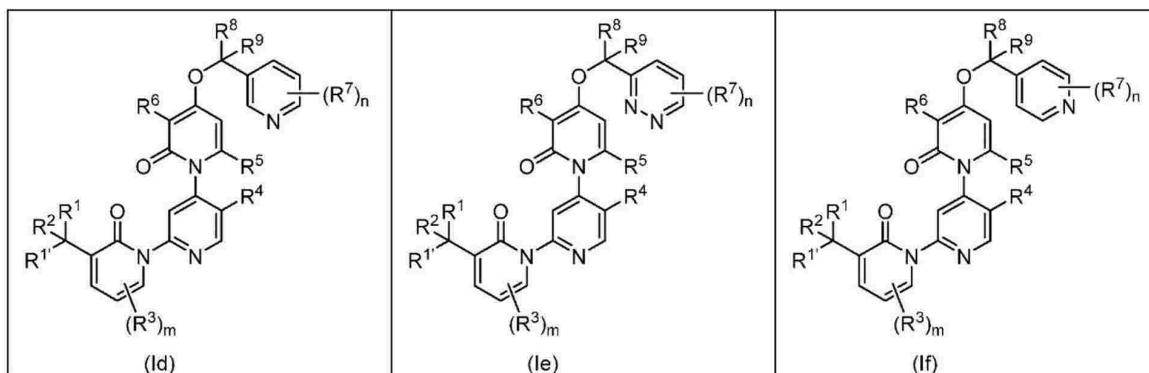
40

50

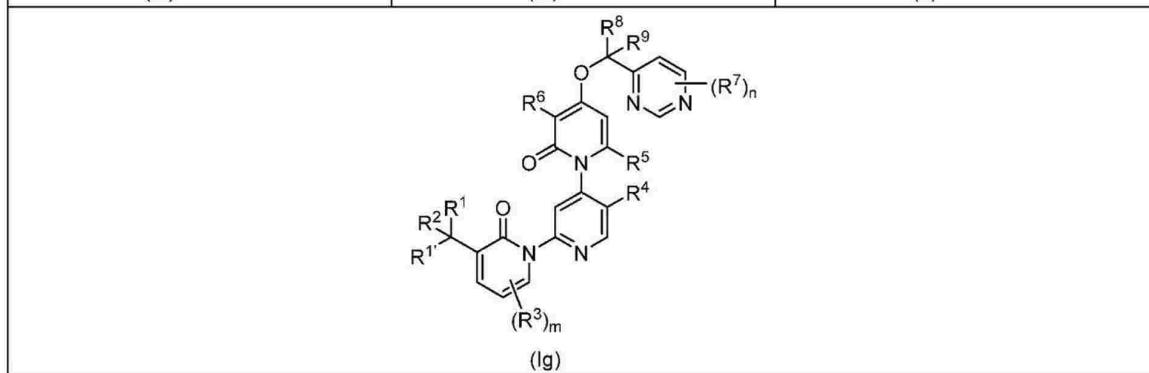
【化 3】



10



20



30

で表される化合物から選択され、

ここで式中、

mは、0、1、2、または3であり；

nは、0、1、2、3、4、または5であり；

R¹、R^{1'}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹は、請求項1に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩における定義の通りであることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

40

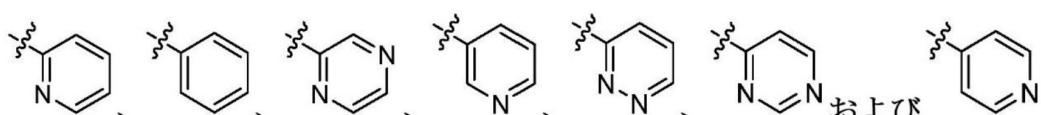
【請求項9】

mは、0、または1であり；

nは、0、1、2、または3であり；

A環は、以下の基：

【化4】

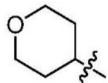


50

から選択され；

R^1 、 R^1 は、水素、メチル基、エチル基から選択され、または、 R^1 と R^1 は、一緒に、

【化 5】



に環化し；

R^2 は、水素、水酸基、ジフルオロメチル基、およびシアノ基から選択され；

10

R^3 は、水素、メチル基、メトキシ基、塩素、および臭素から選択され；

R^4 は、メチル基、シクロプロピル基、メトキシ基、エチル基、フルオロメチル基、およびトリフルオロメチル基から選択され；

R^5 は、メチル基から選択され；

R^6 は、塩素、水素、および臭素から選択され；

R^7 は、水素、フッ素、塩素、臭素、シクロプロピル基、メトキシ基、シアノ基、メチル基、およびトリフルオロメチル基から選択され；

R^8 、 R^9 は、水素であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

【請求項 10】

20

前記化合物は、以下の 1 A、1 B、および 1 ~ 4 6：

30

40

50

【化 6】

番号	化合物の構成	番号	化合物の構成
1		2	
1A		1B	
3		4	
5		6	
7		8	

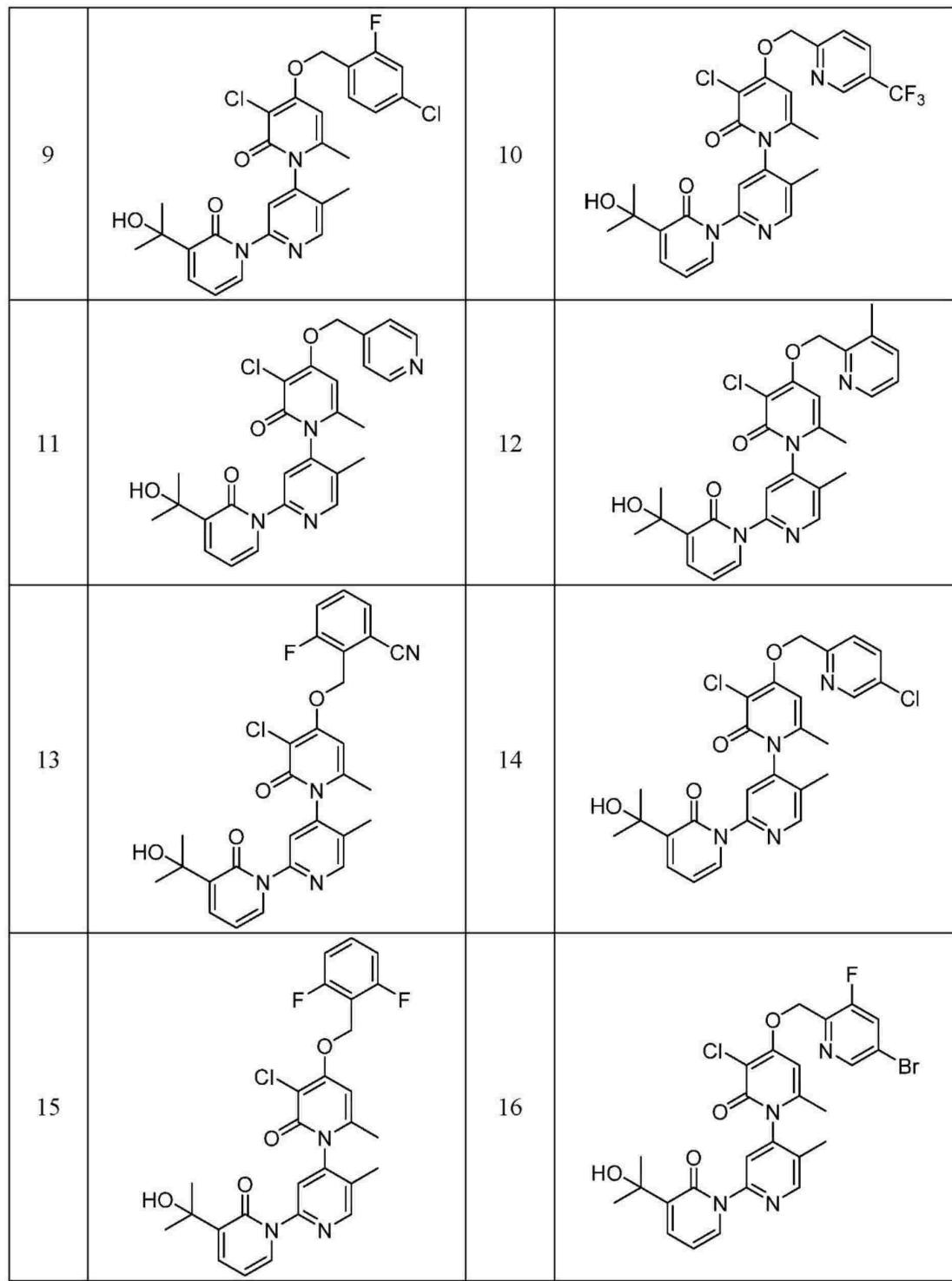
10

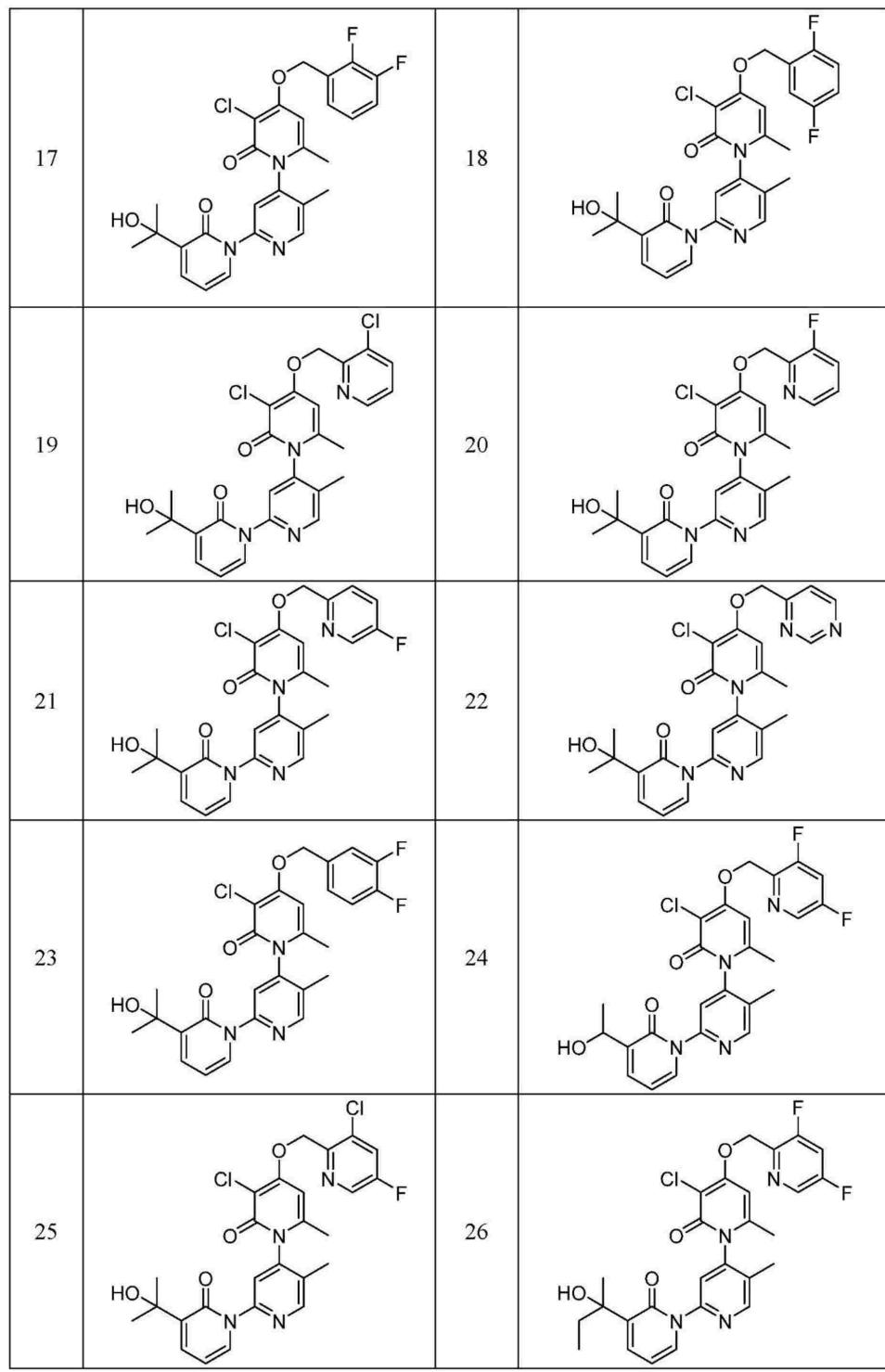
20

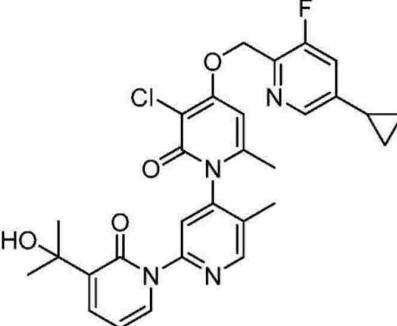
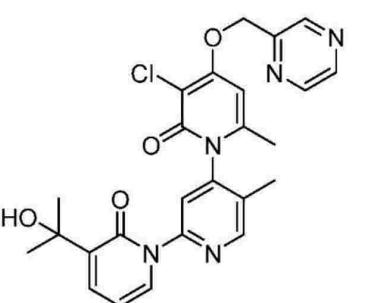
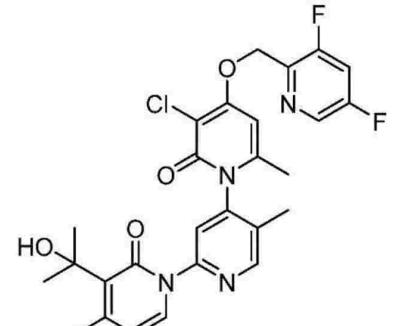
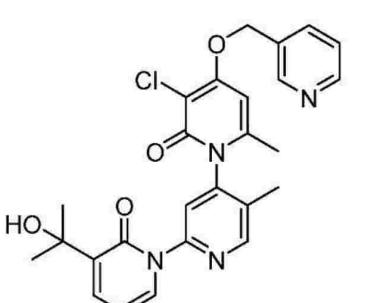
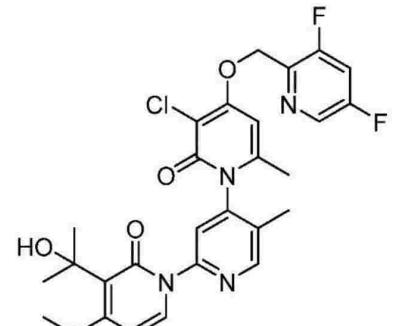
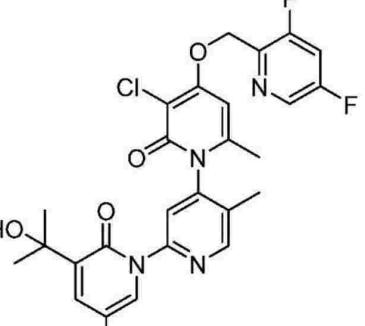
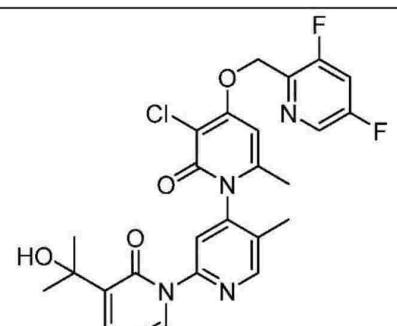
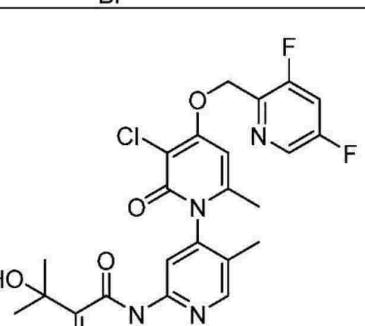
30

40

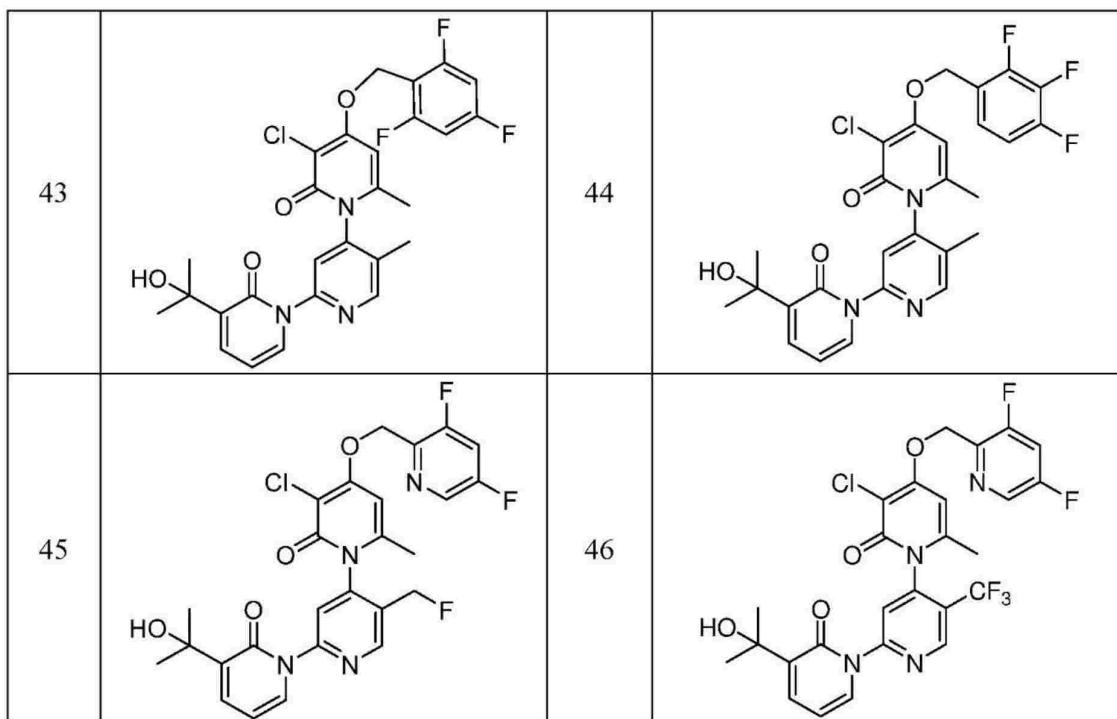
50





27		28				10
29		30				20
31		32				30
33		34				40

35		36		10
37		38		20
39		40		30
41		42		40



で表される化合物から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

【請求項 1 1】

前記薬用可能な塩は、化合物、またはその立体異性体、またはそのラセミ体と、薬学的に許容される酸または塩基とから調製されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩。

【請求項 1 2】

治療的有効量の、請求項 1 ~ 1 1 の何れか 1 項に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

疾患を治療するための薬物の調製における、請求項 1 ~ 1 1 の何れか 1 項に記載の化合物、またはそのラセミ体、またはその立体異性体、またはその薬用可能な塩の使用であって、前記疾患は、p 3 8 / M K 2 関連疾患であり、慢性炎症性疾患および急性炎症性疾患から選択され、前記慢性炎症性疾患は、関節リウマチである、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、化学薬品の技術分野に属し、ターピリジンジケトン化合物、またはそのラセミ体、またはその異性体、またはその薬用可能な塩、ならびにその調製方法および使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) は、リン酸化カスケードを用いて外部刺激を中継および伝播することにより、環境に対して協調的な細胞応答を引き起こす、酵素の保存的ファミリーである。MAPKは、遺伝子発現、有糸分裂、分化および細胞生存／アポトーシスといった細胞活性を調整する、プロリン指向性セリン／スレオニン特異性タンパク質キナーゼである。現在までに、細胞外シグナル伝達キナーゼ (ERK1 および ERK2)、c-jun の N 末端キナーゼ - 1 (JNK1-3)、p38 MAPK (p

10

20

30

40

50

38、p38、p38 および p38)、ならびに E R K 5 という 4 つの異なる哺乳動物の MAPK が同定された。

【 0 0 0 3 】

生物学的、細胞的および生体内の観点から行われているこの経路の科学的探索は、主に p38 MAPK に対する、性能が良好で、選択性の小分子阻害剤の入手可能性によって、実現される。前記小分子阻害剤は、p38 MAPK の サブタイプを標的とし、小さい程度で サブタイプを標的とする。p38 MAPK は、免疫反応および炎症反応に関与する主要なサブタイプである。従って、その機能は、マクロファージ、単球、滑膜細胞および内皮細胞といった細胞における複数の炎症促進性サイトカインの生産および活性にとって重要である。前記炎症促進性サイトカインは TNF 、 IL - 1 、 IL - 6 および IL - 10 を含み、例えば、 COX 2 および iNOS は、それぞれ炎症部位におけるエイコサノイドおよび一酸化窒素の主な源である。さらに、p38 MAPK 経路は、 MMP 2 、 MMP 9 および MMP 13 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。

【 0 0 0 4 】

選択性且つ有効な阻害剤の使用により、p38 MAPK 基質の複数のファミリーの発見を容易にしている。前記 p38 MAPK 基質は、転写因子、 MAPKAP キナーゼおよび他の酵素を含む。 MAPKAP キナーゼ (MK2 、 MK - 3 および PRAK) は p38 MAPK によって選択性的にリン酸化されるが、 MSK1 / 2 、 MNK1 / 2 および RSKb のリン酸化は p38 MAPK および E R K の両方によって触媒される。特異性阻害剤がないため、基質の同定は難しいが、 RSKb の活性化は、細胞生存で機能すると考えられている。

10

【 0 0 0 5 】

MK - 2 、 MK - 3 および PRAK は、 p38 MAPK によってリン酸化および活性化されると、類似した基質特異性を共有する。これらのキナーゼの全ては、低分子量熱ショックタンパク質 Hsp27 をリン酸化できる。研究によると、 PRAK - および MK3 - 欠損マウスは、エンドトキシンショックまたはリポ多糖 (LPS) に誘導されるサイトカイン生成の低下に対して耐性を一切示さないことが分かっている。対照的に、 MK - 2 欠損マウスは、エンドトキシンショックおよび損なわれる炎症反応、ならびに TNF 、 IFN および IL - 6 といったサイトカインの生成の顕著な低下に対して耐性を示している。したがって、 p38 / MK2 軸 (axis) は、炎症促進性応答の調節に対して特に必要で十分である。

20

【 0 0 0 6 】

p38 : MK2 相互作用を活用して、かつ、 MK2 を p38 基質として使用し、興味深い特性を示す p38 の新規阻害剤が発見された (Davidsonら)。この阻害剤は、 MK2 (Ki app 300 nM) の p38 依存性リン酸化を阻害しつつ、 ATP2 (Ki app > 20 uM) の p38 依存性リン酸化を保持することで、基質選択性を示した。全ての p38 の基質の p38 依存性リン酸化を遮断する従来の p38 ATP 競合的阻害剤に比較して、この新規阻害剤は、機能において独特である。第 2 の独立した研究もまた、独特的機構的特性を有する p38 阻害剤を説明する。この研究は、 MK2 の p38 依存性リン酸化を選択性的に阻害する新規のメカニズムを示す。Davidsonらの前の研究と違い、これらのメカニズムが独特な化合物は、 ATP と競合し、 p38 / MK2 複合体を安定させる。

30

【 0 0 0 7 】

以上まとめると、これらの 2 つの研究は、選択性 p38 / MK2 軸の遮断は小分子阻害剤の使用によって達成可能であるという概念を明らかに証明している。従来の p38 MAPK 阻害剤に比較して、これらの p38 / MK2 阻害剤は、疾患の動物モデルまたはヒトの臨床環境において、効力を保持または強化し、かつ、改善された安全性の特性を示すべきである。

40

【発明の概要】

50

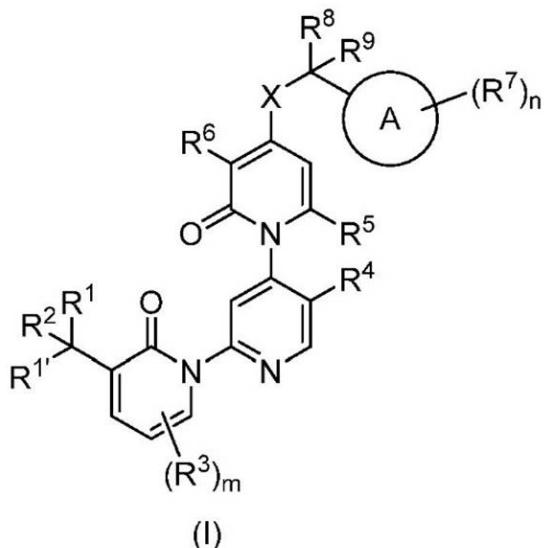
【0008】

本発明は、従来の技術の問題点に鑑みて、p38/MK2阻害剤として、サイトカインTNFの生成を阻害できることによって炎症応答などの関連疾患を調節することができる化合物を提供している。

【0009】

第一の態様によれば、本発明は、一般式(I)で示される化合物、またはそのラセミ体、またはその異性体、またはその薬用可能な塩を提供する。

【化1】



【0010】

第二の態様によれば、本発明はさらに、治療的有効量の前記いずれかの化合物またはその薬物許容可能な塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【0011】

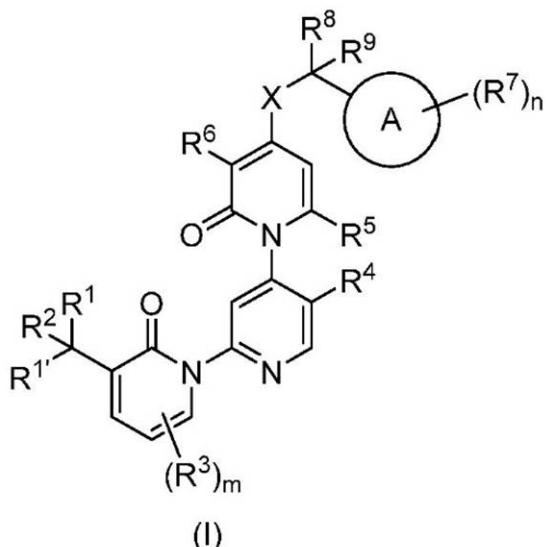
第三の態様によれば、本発明は、病状を治療するための薬物の調製における、治療的有効量の前記化合物またはその薬物的に許容される塩の使用を提供し、前記疾患は、p38/MK2関連疾患であり、当該化合物は、サイトカインTNFの生成を阻害できることによって炎症応答などの関連疾患を調節することができ；具体的には、前記病状は、慢性炎症性疾患、急性炎症性疾患、および自己炎症性疾患から選択される。

【0012】

具体的には、本発明は、以下の実施形態により実現される。

一般式(I)で示される化合物、またはそのラセミ体、またはその異性体、またはその薬用可能な塩であって、

【化 2】



R^1 と $R^{1'}$ は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、アルキルヘテロシクロアルキル基、フェニル基、ヘテロアリール基、ハロゲン化アルキル基、およびシアノ基から選択され、または R^1 と $R^{1'}$ は、一緒に、シクロアルキル基、もしくはヘテロシクロアルキル基に環化し；
 R^2 は、水素、ハロゲン、水酸基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシアリル基、およびハロゲン化アルキル基から選択され；

R^3 は、独立して、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、ハロゲン、アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン化アルコキシ基、およびスルホニル基から選択され；

m は、0、1、2、または3であり；

R^4 は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、およびハロゲン化アルキル基から選択され；

R^5 は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、およびハロゲン化アルキル基から選択され；

R^6 は、水素、ハロゲン、シアノ基、アルキル基、シクロアルキル基、およびハロゲン化アルキル基から選択され；

A環は、芳香環、およびヘテロ芳香環から選択され；

R^7 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ基、アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、およびスルホニル基から選択され；

n は、0、1、2、3、4、または5であり；

X は、O、CH₂、またはNHであり；

R^8 、 R^9 は、独立して、水素、アルキル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、およびハロゲン化アルキル基から選択され、または R^8 と R^9 は、一緒に、シクロアルキル基、もしくはヘテロシクロアルキル基に環化することを特徴とする、一般式(I)で示される化合物、またはそのラセミ体、またはその異性体、またはその薬用可能な塩である。

【0013】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、前記アルキル基は、C₁ - 6アルキル基から選択され、前記C₁ - 6のアルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、sec-ペンチル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、tert-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシリ基

20

30

40

50

、イソヘキシル基、sec-ヘキシル基、tert-ヘキシル基、ネオヘキシル基、2-メチルペンチル基、1,2-ジメチルブチル基、および1-エチルブチル基から選択され；前記アルコキシ基は、C₁-6アルコキシ基から選択され、前記C₁-6アルコキシ基は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、2-メチルブトキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、tert-ヘキシルオキシ基、ネオヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、および1-エチルブトキシ基から選択され；

前記アルコキシアルキル基は、C₁ - 4アルコキシC₁ - 4アルキル基から選択され、さらにメトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基、エトキシブチル基、プロポキシメチル基、プロポキシエチル基、プロポキシプロピル基、プロポキシブチル基、ブトキシメチル基、ブトキシエチル基、ブトキシプロピル基、およびブトキシブチル基から選択される。

〔 0 0 1 4 〕

本発明の好ましい実施形態の一つとして、前記シクロアルキル基は、C₃ - 6シクロアルキル基から選択され、C₃ - 6シクロアルキル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、およびシクロヘキシル基から選択される。

【 0 0 1 5 】

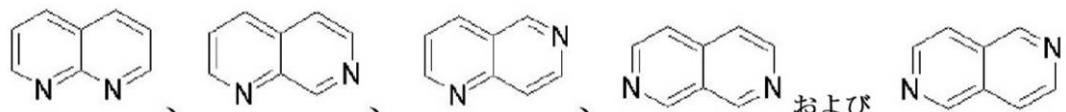
本発明の好ましい実施形態の一つとして、前記芳香環は、4員環、4員環含有縮合環、5員環、5員環含有縮合環、6員環、6員環含有縮合環、およびビフェニル型芳香環から選択され；前記ヘテロ芳香環とは、芳香環の1つ、または複数の炭素原子がヘテロ原子で置換されていることを意味する。

前記芳香環は、ベンゼン環とナフタレン環を含み；

前記ヘテロ芳香環は、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、インドール、イソインドール、シンノリン、キナゾリン、フタラジン、プリン、ナフチリジン、ブテリジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾトリアジン、ベンゾイミダゾール、ピラジノピラゾール、ピラジノピリミジン、ピラジノピリダジン、ピラジノトリアジン、ピリミドピラゾール、ピリミドイミダゾール、ピリミドトリアゾール、ピリミドトリアジン、ピリミドピリダジン、ピリダジノイミダゾール、ピリダジノピラゾール、ピリダジノトリアゾール、ピリダジノトリアジン、トリアジノイミダゾール、トリアジノピラゾール、トリアジノトリアゾール、ピリドキサゾール、ピリドチアゾール、ピリドイソオキサゾール、ピリドイソチアゾール、ピリドオキサジアゾール、ピリドチアジアゾール、ピリドフラン、ピリドピロール、ピラジノオキサゾール、ピラジノチアゾール、ピラジノイソオキサゾール、ピラジノイソチアゾール、ピラジノオキサジアゾール、ピラジノチアジアゾール、ピラジノフラン、ピラジノピロール、ピリミドオキサゾール、ピリミドチアゾール、ピリミドイソオキサゾール、ピリミドイソチアゾール、ピリミドオキサジアゾール、ピリミドチアジアゾール、ピリミドフラン、ピリミドピロール、ピリダジノオキサゾール、ピリダジノチアゾール、ピリダジノイソチアゾール、ピリダジノオキサジアゾール、ピリダジノチアジアゾール、ピリダジノフラン、ピリダジノピロール、トリアジノオキサゾール、トリアジノチアゾール、トリアジノイソオキサゾール、トリアジノイソチアゾール、トリアジノオキサジアゾール、トリアジノチアジアゾール、トリアジノフラン、およびトリアジノピロール、を含む。

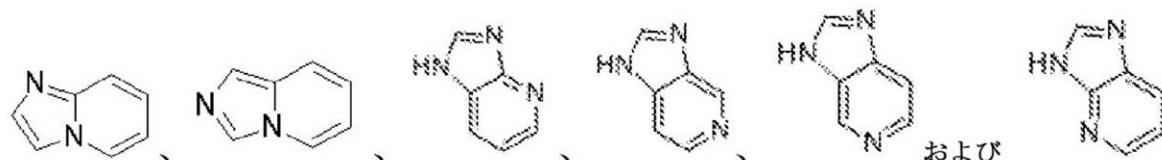
具体的には、例えば、前記ナフチリジンは、

【化 3】



から選択され、前記ピリドイミダゾールは、

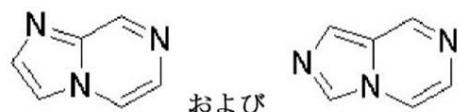
【化 4】



10

から選択され、前記ピラジノイミダゾールは、

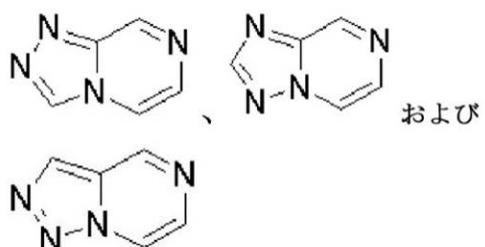
【化 5】



20

から選択され、前記ピラジントリアゾールは、

【化 6】



30

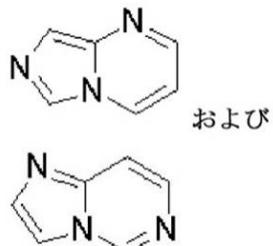
から選択され、前記ピリミドピラゾールは、

【化 7】



から選択され、前記ピリミドイミダゾールは、

【化 8】

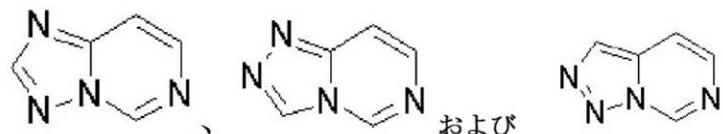


40

から選択され、前記ピリミドトリアゾールは、

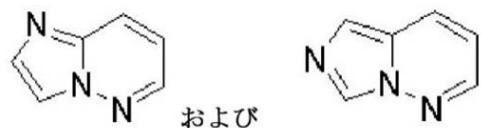
50

【化 9】



から選択され、前記ピリダジノイミダゾールは、

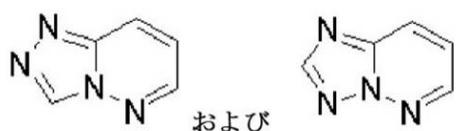
【化 10】



10

から選択され、前記ピリダジノトリアゾールは、

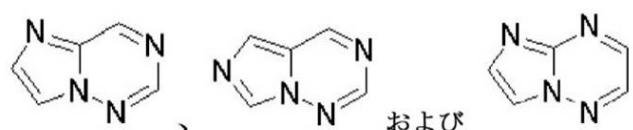
【化 11】



20

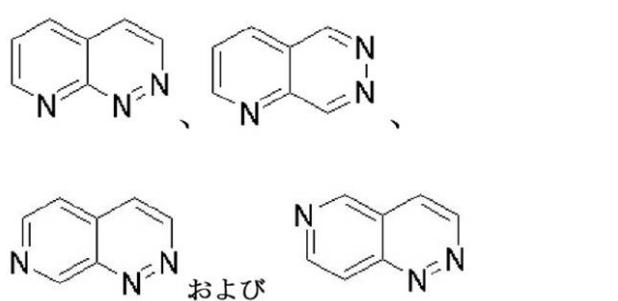
から選択され、前記トリアジノイミダゾールは、

【化 12】



から選択され、前記ピリドピリダジンは、

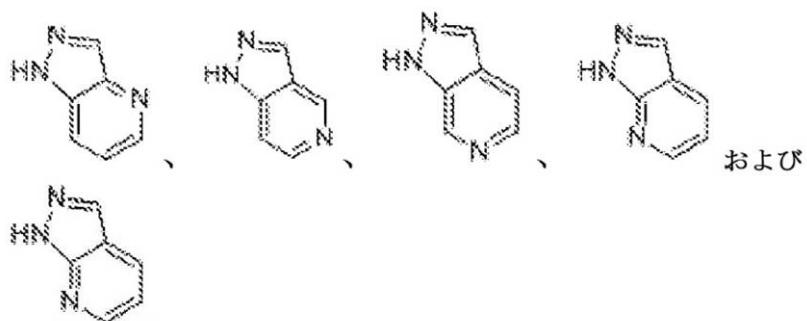
【化 13】



30

から選択され、前記ピリドピラゾールは、

【化 14】

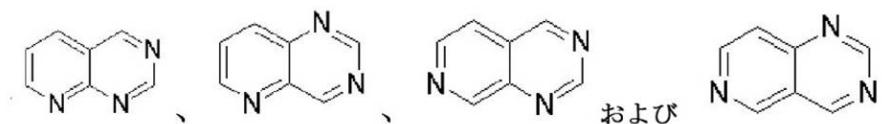


40

50

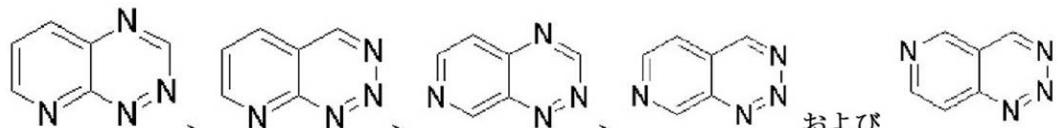
から選択され、前記ピリドピリミジンは、

【化 15】



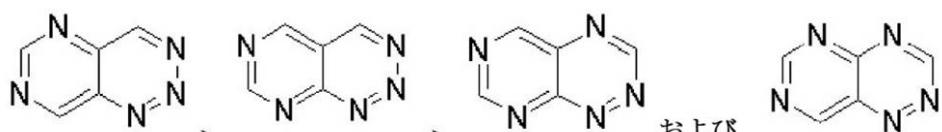
から選択され、前記ピリドトリアジンは、

【化 16】



から選択され、前記ピリミドトリアジンは、

【化 17】



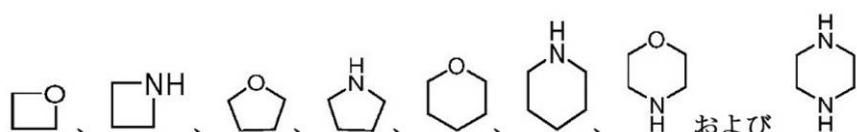
10

20

から選択される。

具体的には、例えば、ヘテロシクロアルキル基は、

【化 18】

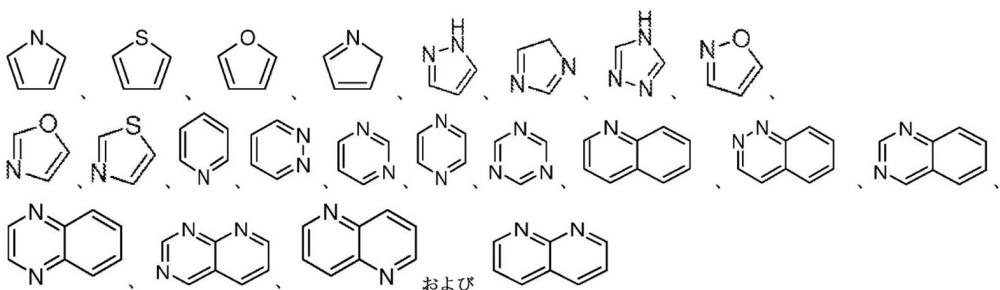


から選択される；

30

前記ヘテロアリール基は、

【化 19】



40

から選択される。

【0016】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、前記ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素から選択され；

ハロゲン化アルキル基とは、アルキル基の1つ、または複数の水素原子がハロゲンで置換されていることを意味し、ハロゲン化アルコキシ基とは、アルコキシ基の1つ、または複数の水素原子がハロゲンで置換されていることを意味し；

ヘテロシクロアルキル基とは、シクロアルキル基の1つ、または複数の炭素原子がヘテロ原子で置換されていることを意味する。

50

アルキルシクロアルキル基とは、シクロアルキル基の1つ、または複数の水素原子がアルキル基で置換されていることを意味し、アルキルヘテロシクロアルキル基とは、前記ヘテロシクロアルキル基の1つ、または複数の水素原子がアルキル基で置換されていることを意味する。

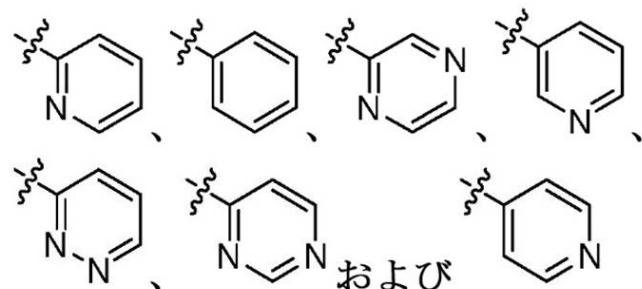
【0017】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択され、ヘテロ原子は、1つ、または複数である。

【0018】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、A環は、

【化20】



10

から選択される。

20

【0019】

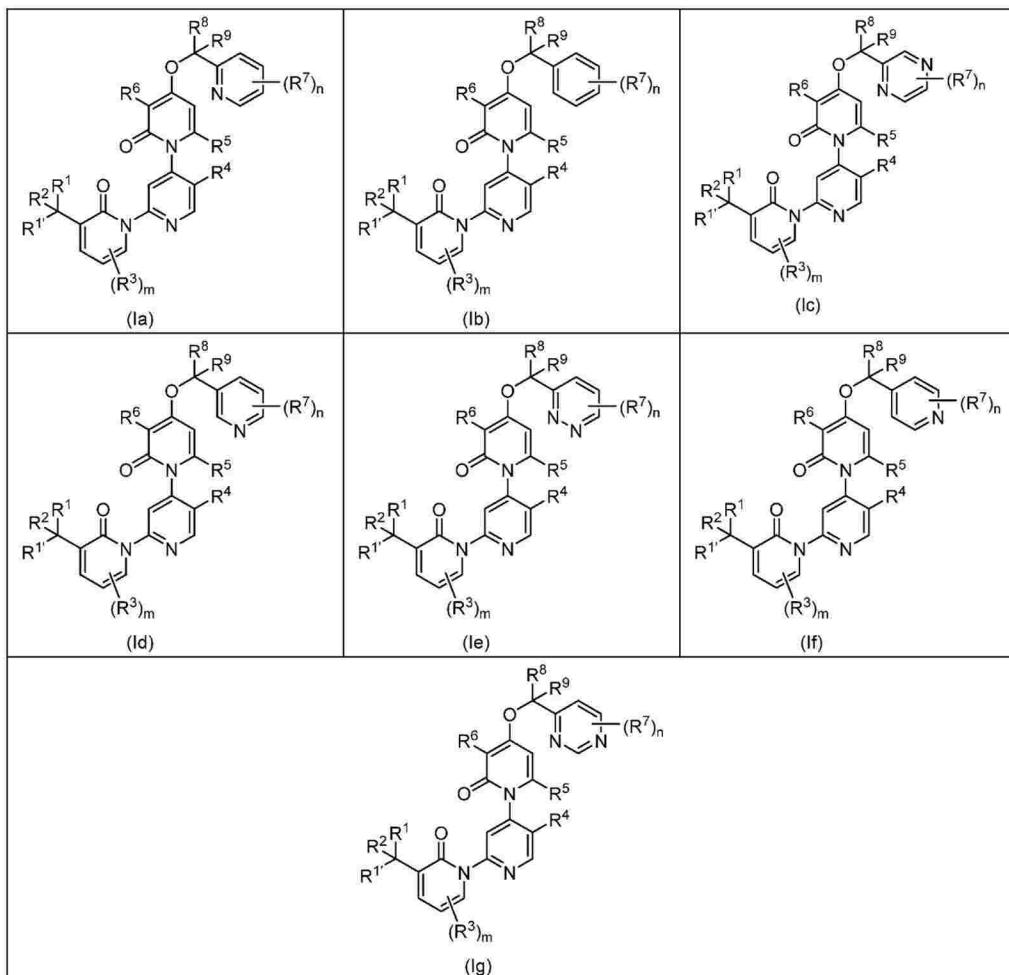
本発明の好ましい実施形態の一つとして、化合物、またはそのラセミ体、またはその異性体、またはその薬用可能な塩は、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、または式(Ig)の構造を有する。

30

40

50

【化 2 1】



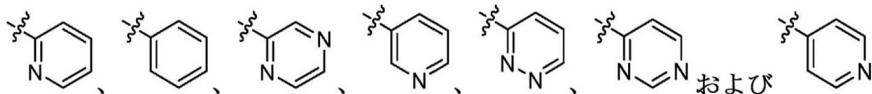
mは、0、1、2、または3であり；nは、0、1、2、3、4、または5であり；R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹は前記定義の通りである。

【0020】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、mは、0、または1であり；nは、0、1、または2であり；

A環は、

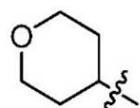
【化 2 2】



から選択され；

R¹、R²は、水素、メチル基、エチル基から選択され、または、R¹とR²は、一緒に、

【化 2 3】



に環化し；

R³は、水素、メチル基、メトキシ基、塩素、および臭素から選択され；

R⁴は、水素、メチル基、メトキシ基、塩素、および臭素から選択され；

10

20

30

40

50

R⁴は、メチル基、シクロプロピル基、メトキシ基、エチル基、フルオロメチル基、およびトリフルオロメチル基から選択され；

R⁵は、メチル基から選択され；

R⁶は、塩素、水素、および臭素から選択され；

R⁷は、水素、フッ素、塩素、臭素、シクロプロピル基、メトキシ基、シアノ基、メチル基、およびトリフルオロメチル基から選択され；

R⁸、R⁹は、水素である。

【0021】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、前記化合物、またはそのラセミ体、またはその異性体、またはその薬用可能な塩は、

10

【化24】

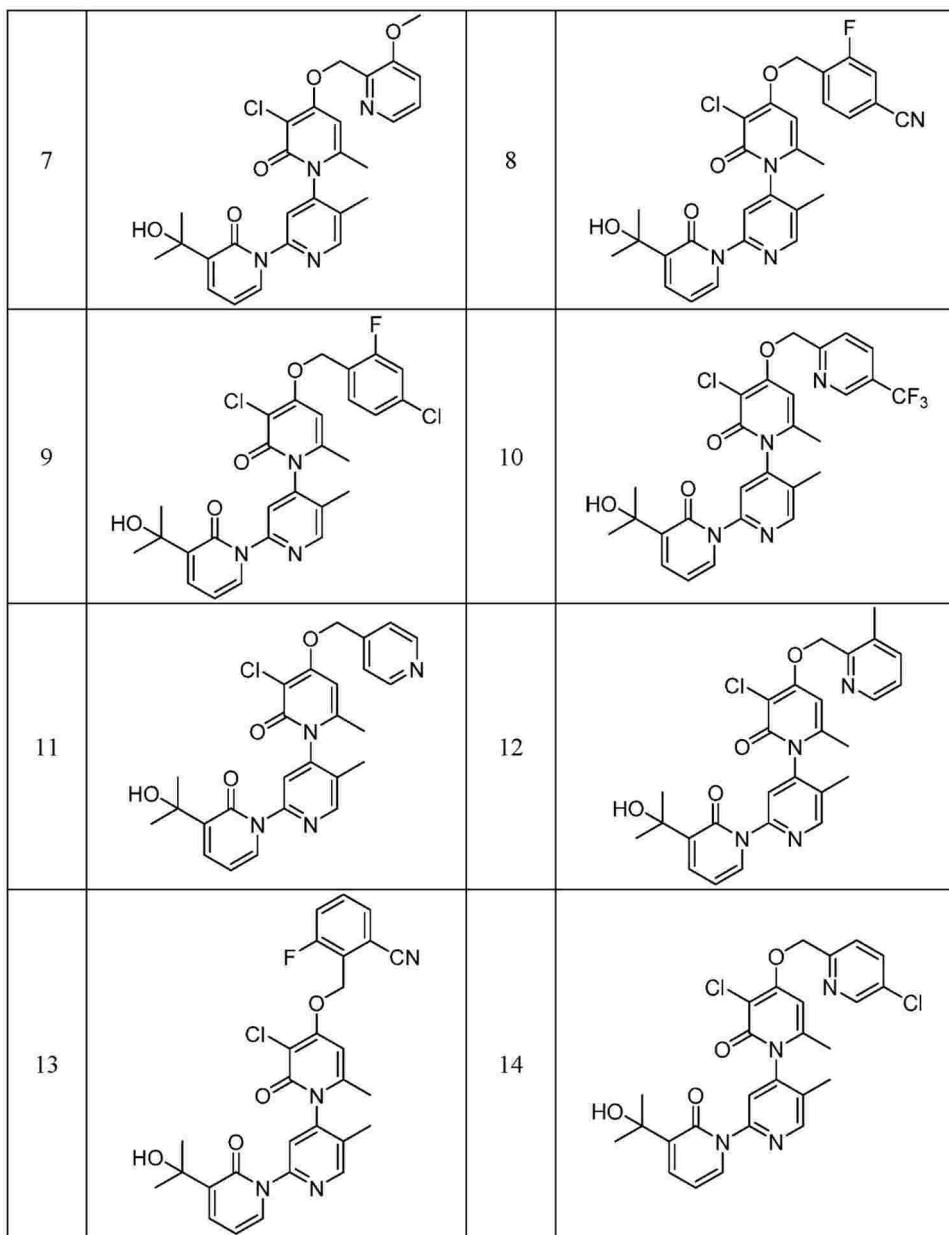
番号	化合物の構成	番号	化合物の構成
1		2	
1A		1B	
3		4	
5		6	

20

30

40

50



10

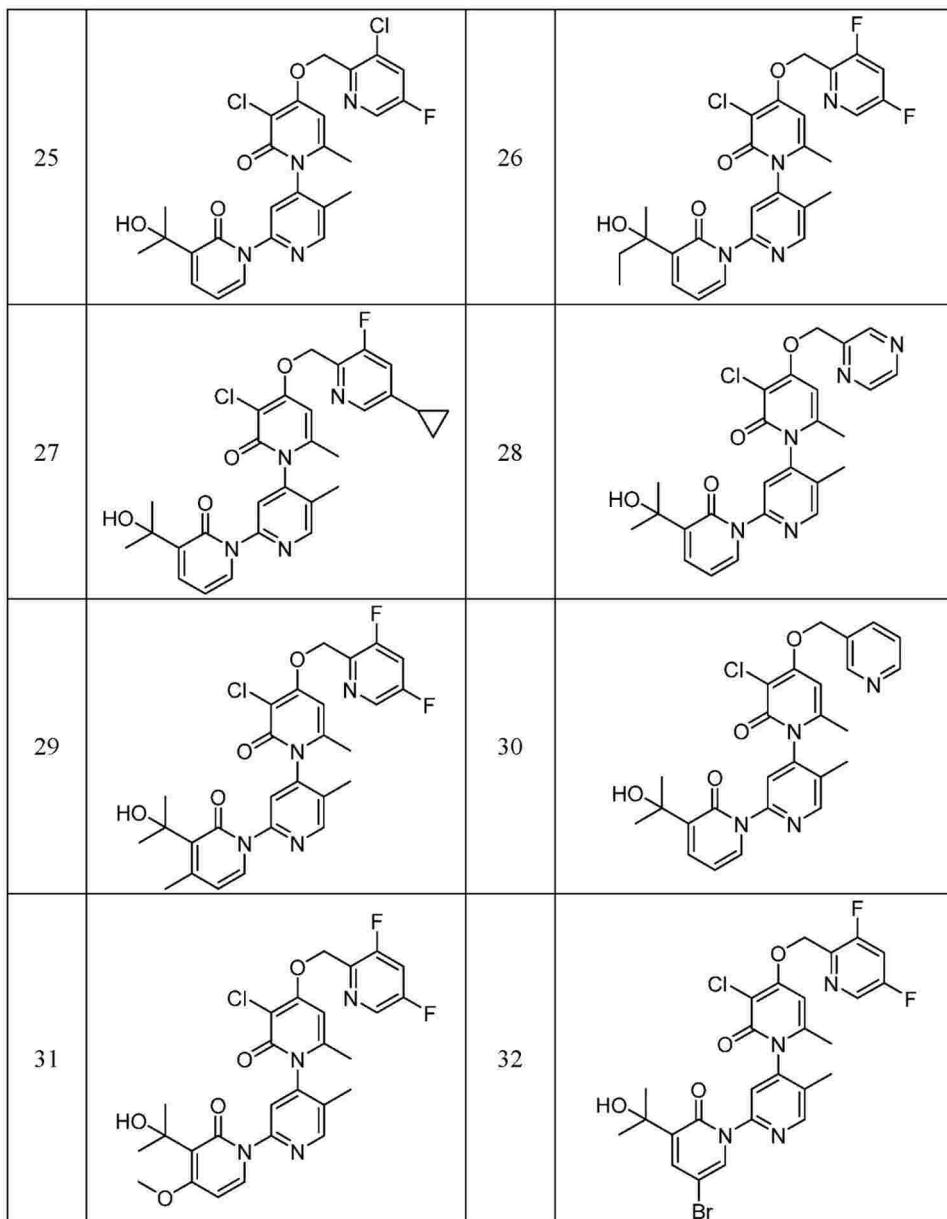
20

30

40

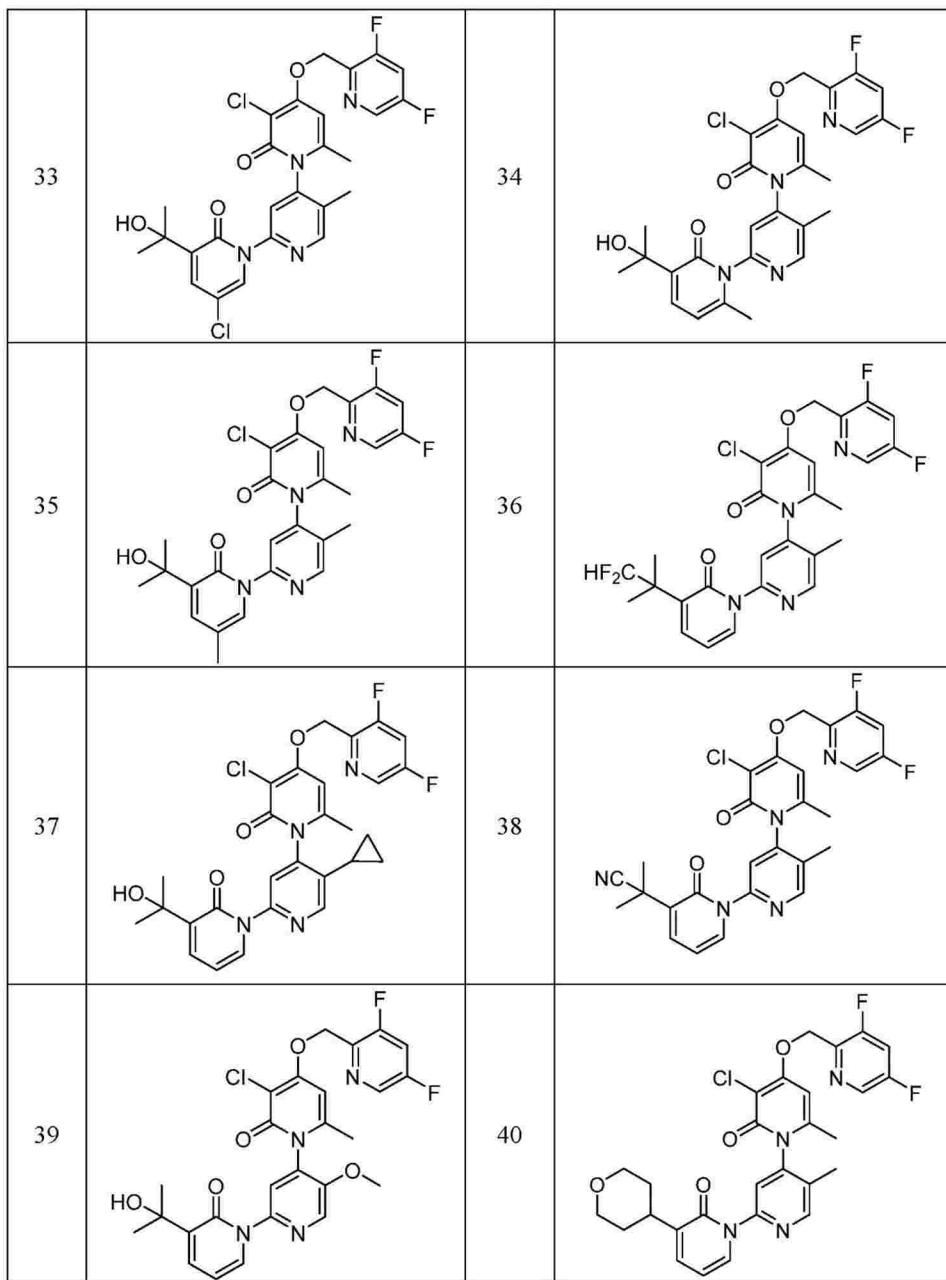
50

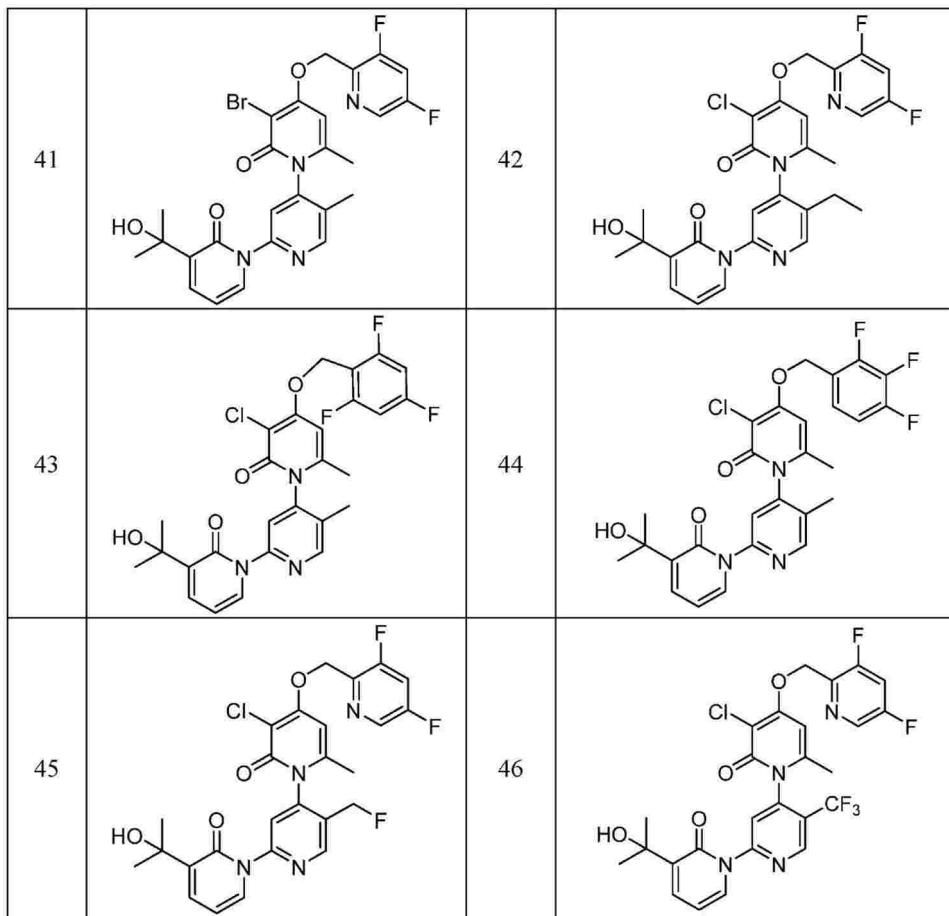
15		16		10
17		18		
19		20		20
21		22		30
23		24		40



40

50





から選択される。

【0022】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、前記薬学的に許容される塩は、前記化合物、またはそのラセミ体、またはその異性体、またはその薬用可能な塩と、薬学的に許容される酸または塩基とから調製される。

【0023】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、前記化合物、またはそのラセミ体、またはその異性体、またはその薬用可能な塩の1つ以上の水素原子が同位体である重水素で置換されている。

【0024】

本発明は、さらに、治療的有効量の、前記化合物、またはそのラセミ体、またはその異性体、またはその薬用可能な塩と、薬物的に許容される担体と、を含むことを特徴とする、医薬組成物を提供する。

【0025】

本発明はさらに、疾患を治療するための薬物の調製における、前記化合物、またはそのラセミ体、またはその異性体、またはその薬用可能な塩の使用を提供し、前記疾患は、p38/MK2関連疾患であり、具体的には、慢性炎症性疾患および急性炎症性疾患から選択され、慢性炎症性疾患は関節リウマチが好ましい。

【0026】

従来の技術の化合物に対して、本発明の化合物は、改善されたTNF活性、溶解度、体内PK効果を有する。

【0027】

明確にするために、化合物の説明に用いられる一般的な用語が、本明細書中に定義される。

【0028】

10

20

30

40

50

特に断りがない限り、本明細書中に用いられる下記用語およびフレーズが以下の意味を持つことが意図される。ある特定の用語またはフレーズは、特に定義されていない場合には、不確定または不明確ではなく、一般的な意味で理解されるべきである。本明細書に商品名が現れる場合には、対応する商品、またはその活性成分を意味することが意図される。ここで用いられる「薬学的に許容される」とは、それらの化合物、材料、組成物および/または剤形に対して、信頼できる医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激性、アレルギー反応、または他の問題、または合併症がなく、ヒトおよび動物の組織との接触使用に適しており、合理的な利益/リスクの比に見合っている。

【0029】

「薬用可能な塩」という用語とは、本発明の化合物の塩を意味し、本発明における特定の置換基を有する化合物と薬学的に許容される酸または塩基とから調製される。

10

【0030】

塩の形態に加えて、本発明により提供される化合物には、プロドラッグの形態も存在する。本明細書に記載されている化合物のプロドラッグは、生理的条件で、容易に化学変化を起こして、本発明の化合物に変換する。また、前駆体薬物は、生体内の環境において、化学的または生化学的方法により、本発明の化合物に変換されることができる。

【0031】

本発明のいくつかの化合物は、水和物の形態を含む、非溶媒化形態または溶媒化形態で存在することができる。一般的に、溶媒化形態は非溶媒化形態に相当し、いずれも本発明の範囲内に含まれる。

20

【0032】

本発明の化合物は、特定の幾何異性体または立体異性体の形態で存在することができる。本発明は、シスおよびトランス異性体、(-) - および(+) - エナンチオマー、(R) - および(S) - エナンチオマー、ジアステレオマー、(D) - 異性体、(L) - 異性体、アトロブ異性体、ならびにこれらのラセミ混合物および他の混合物、を含むすべてのこのような化合物を想定し、前記混合物は、例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマーに富む混合物であり、これらの混合物は、すべて本発明の範囲内に属する。アルキル基などの置換基には、他の非対称炭素原子が存在してもよい。これらの異性体およびこれらの混合物は、全部本発明の範囲内に含まれる。

【0033】

光学活性の(R) - および(S) - 異性体、D および L 異性体、ならびにアトロブ異性体などは、キラル合成またはキラル剤または他の従来の技術によって調製することができる。本発明のある化合物のエナンチオマーを得るために、非対称合成またはキラル補助剤の誘導体化作用により調製することができる。得られたジアステレオマーの混合物を分離し、補助基を切断して純粋な所望のエナンチオマーを提供する。あるいは、分子中に塩基性官能基（例えば、アミノ基）または酸性官能基（例えば、カルボキシル基）が含まれている場合、適切な光学活性の酸または塩基とジアステレオマーの塩を形成し、次いで当技術分野で公知の通常の方法により非ジアステレオマーの分割を行い、その後回収して純粋なエナンチオマーを得る。また、エナンチオマーとジアステレオマーの分割は、一般に、クロマトグラフィー法により完成させる。上記のクロマトグラフィー法では、キラル固定相を用い、任意に化学誘導法（例えば、アミンからカルバミン酸塩を生成する）と結合する。

30

【0034】

本発明の化合物の分子の原子は同位体であり、同位体誘導体化により、通常、半減期を延長し、除去率を下げ、代謝を安定にし、および体内活性を高めることができるなどの効果がある。また、1つの実施形態では、少なくとも1つの原子が、同じ原子数（陽子数）と異なる質量数（陽子と中性子との和）を有する原子で置換されている。本発明の化合物に含まれる同位体の実例は、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子を含み、これらはそれぞれ、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cを含む。特に、崩壊に伴つ

40

50

て放射線を放射する放射性同位体、例えば³Hまたは¹⁴Cは、医薬製剤または生体内の化合物の局所解剖学的検査に用いられることができる。安定した同位体は、その量に応じて崩壊または変化せず、放射性もないで、安全に使用することができる。本発明の化合物の分子を構成する原子が同位体である場合、合成に用いる試薬の代わりに、対応する同位体を含む試薬を使用することで、一般的な方法により同位体を変換することができる。

【0035】

本発明の化合物は、当該化合物を構成する1つまたは複数の原子に非天然の割合で原子同位体を含むことができる。例えば、重水素(²H)、ヨウ素-125(¹²⁵I)またはC-14(¹⁴C)などの放射性同位体で化合物を標識することができる。本発明の化合物の同位体組成におけるすべての変換は、放射性の有無にかかわらず、いずれも本発明の範囲内に含まれる。

10

【0036】

さらに、本発明の化合物は、1つ、または複数の水素原子が同位体である重水素(²H)で置換され、本発明の化合物は重水素化後、半減期を延長し、除去率を低下させ、代謝を安定にし、および体内活性を高めることができるなどの効果がある。

【0037】

前記同位体誘導体の製造方法は、通常、相転移触媒方法を含む。例えば、好ましい重水素化方法は、相転移触媒(例えば、テトラアルキルアンモニウム塩、NBu₄HSO₄)を用いる。酸(例えば、メタンスルホン酸)の存在下で重水素化シラン(例えば、トリエチル重水素化シリル)を用いること、または三塩化アルミニウムのようなルイス酸を用いて重水素化ホウ酸ナトリウムの還元を採用することに比べて、相転移触媒を用いて、ジフェニルメタン化合物のメチレンプロトンを交換するほうが、比較的高い重水素を導入する。

20

【0038】

「薬学的に許容される担体」という用語とは、本発明の有効量の活性物質を送達し、活性物質の生物活性を阻害せず、かつ宿主または患者に対して毒性と副作用を有さない、任意の製剤担体または媒体を指し、代表的な担体は、水、油、野菜およびミネラル、膏薬ベース、ローションベース、軟膏ベースなどを含む。これらのベースには、懸濁剤、粘度調整剤、経皮促進剤などが含まれる。これらの製剤は、化粧品分野または局所医薬分野の技術者に知られている。担体に関する他の情報は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)を参照することができ、この文献の内容は援用して本文に組み込まれる。

30

【0039】

「賦形剤」という用語とは、一般に、有効な医薬組成物を調製するために必要な担体、希釈剤および/または媒体を指す。

【0040】

薬物または薬理学的活性剤に対して、用語「有効量」または「治療的有効量」とは、無毒であるが、所望の効果を達成することができる、薬物または薬剤の十分な使用量を意味する。本発明における経口剤形に対して、組成物中の一つの活性物質の「有効量」とは、組成物中の、もう一つの活性物質と併用時に、所望の効果を得るために必要な量を意味する。有効量の決定は、人によって異なり、受け手の年齢と一般的な状況に依存し、特定の活性物質にも依存し、個別の場合における適切な有効量は、当業者が通常の試験に基づいて決定することができる。

40

【0041】

「活性成分」、「治療剤」、「活性物質」、または「活性剤」という用語とは、目標とする、障害、疾患、または病気を効果的に治療することのできる化学実体(chemical entities)を指す。

【0042】

「任意」または「任意に」とは、後で説明するイベントまたは状況が、必須ではないが、発生する可能性があり、かつ、その説明には、そのイベントまたは状況が発生する場合、

50

およびそのイベントまたは状況が発生しない場合が含まれる。

【0043】

【化25】

~~~

は、連結結合を表す。

【0044】

本発明の化合物は、当業者に周知される様々な合成方法により調製されることができ、前記合成方法は、以下に挙げられる特定の実施形態、他の化学合成方法との組み合わせにより形成される実施形態、および当業者に周知される同等な代替形態を含み、好ましい実施形態は、本発明の実施形態を含むが、これらに限定されない。

10

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1】化合物1Aの単分子の結晶構造の模式図である。

【図2】化合物1Aの結晶構造の結晶パラメータ図である。

【図3】化合物1Aの結晶構造の原子座標および等方性変位パラメータ図である。

【図4】化合物1Aの結晶構造の結合長パラメータ図である。

【図5】化合物1Aの結晶構造の結合角パラメータ図である

【図6】化合物1Aの結晶構造の二面角パラメータ図である。

20

【発明を実施するための形態】

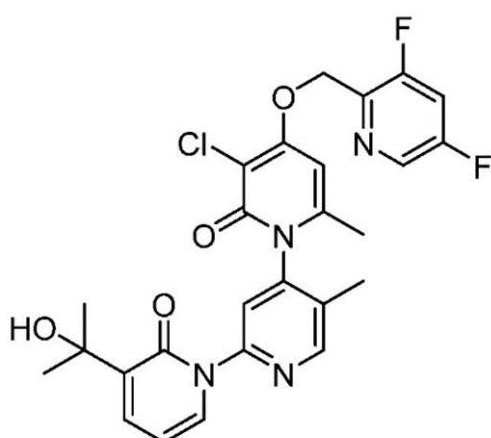
【0046】

以下、実施例を用いて、本発明をより具体的に説明するが、本発明の実施形態は、これらに限られるものではない。

【0047】

実施例1

【化26】



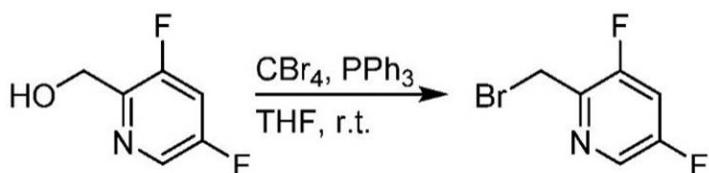
30

番号1の化合物の合成経路は、以下の通りである。

40

ステップA：2-(プロモメチル)-3,5-ジフルオロピリジンの合成。

【化27】



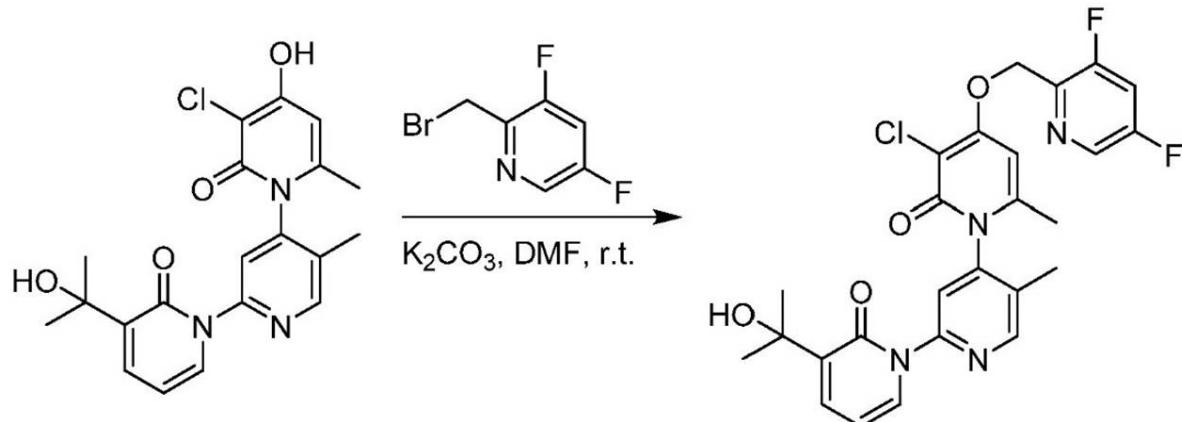
0で、(3,5-ジフルオロ-2-ピリジン)メタノール(300.0mg、2.07mmol)を含むテトラヒドロフラン(THF、5.0ml)に、トリフェニルホスフィ

50

ン (PPh<sub>3</sub>、813.5 mg、3.11 mmol) と四臭化炭素 (CBr<sub>4</sub>、823.8 mg、2.48 mmol) を順次加え、室温 (r.t.) で 1 時間反応させた。

反応が終了し、そのまま減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤: n-ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1)。無色の油状物質である 2-(プロモメチル)-3,5-ジフルオロピリジン (収率: 86.5%) 372.4 mg を得た。LC-MS: RT = 1.89 min, [M + H]<sup>+</sup> = 208.01。ステップB: 3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン] -2,2-ジオンの合成。

## 【化28】



10

20

室温で、3-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン] -2,2-ジオン (50.0 mg、0.12 mmol) を含む N,N-ジメチルホルムアミド (DMF、2.0 ml) に、2-(プロモメチル)-3,5-ジフルオロピリジン (37.4 mg、0.18 mmol) と炭酸カリウム (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、33.12 mg、0.24 mmol) を加え、室温で 2 時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3 回) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (20 ml × 2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 0)。白色の固体である 3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン] -2,2-ジオン (収率: 53.7%) 28.0 mg を得た。

LC-MS: RT = 1.86 min, [M + H]<sup>+</sup> = 529.22。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.42 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

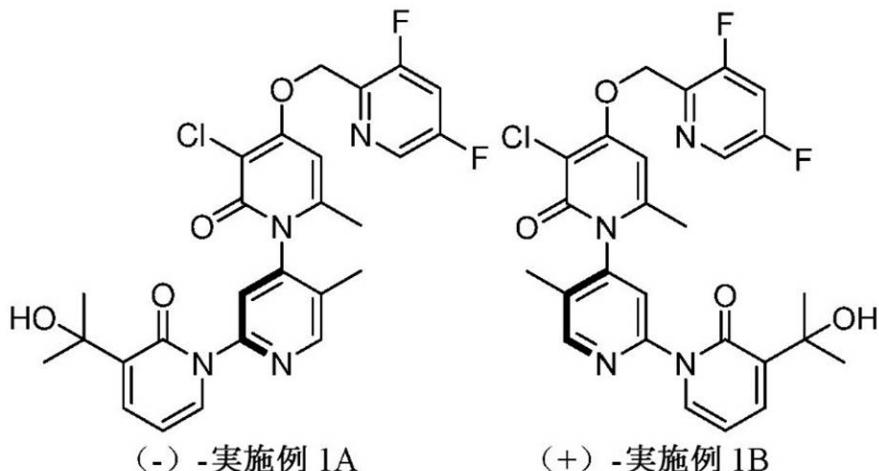
超臨界流体クロマトグラフィー (AS-Hカラム) を用いて、二酸化炭素およびイソプロパノールの移動相により、ラセミ体である実施例 1 化合物を分離し、アトロブ異性体である実施例 1 A 化合物と 1 B 化合物を順に溶出した。

30

40

50

## 【化 2 9】



実施例 1 A 化合物 : R T = 4 . 2 1 m i n ( S F C 、 A S - H 、 0 . 4 6 c m I . D . × 1 5 c m L カラム、 3 0 % イソプロパノールの等勾配法 ( i s o g r a d i e n t m e t h o d ) 、 流速 2 . 5 m L / m i n およびサイクル時間 1 0 m i n ) ; [ a ] D 2 5 = - 1 . 6 8 ° ( M e O H , R u d o l p h A u t o p o l I 自動偏光計 ) ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O ) 8 . 6 8 ( s , 1 H ) , 8 . 5 9 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 8 . 1 1 - 8 . 0 5 ( m , 1 H ) , 7 . 8 5 ( d d , J = 6 . 9 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 7 9 ( s , 1 H ) , 7 . 6 9 ( d d , J = 7 . 0 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 8 0 ( s , 1 H ) , 6 . 4 2 ( t , J = 6 . 9 H z , 1 H ) , 5 . 4 8 ( d , J = 1 . 2 H z , 2 H ) , 5 . 2 3 ( s , 1 H ) , 2 . 0 7 ( s , 3 H ) , 2 . 0 0 ( s , 3 H ) , 1 . 4 7 ( s , 3 H ) , 1 . 4 6 ( s , 3 H ) 。 単一分子の結晶構造の模式図を図 1 に示し、結晶構造の結晶パラメータ図を図 2 に示し、結晶構造の原子座標および等方変位パラメータ図を図 3 に示し、結晶構造の結合長パラメータ図を図 4 に示し、結晶構造の結合角パラメータ図を図 5 に示し、結晶構造の二面角パラメータ図を図 6 に示す。

実施例 1 B 化合物 : R T = 4 . 6 8 m i n ( S F C 、 A S - H 、 0 . 4 6 c m I . D . × 1 5 c m L カラム、 3 0 % イソプロパノールの等勾配法、 流速 2 . 5 m L / m i n およびサイクル時間 1 0 m i n ) 。 [ a ] D 2 5 + 1 . 6 4 ° ( M e O H , R u d o l p h A u t o p o l I 自動偏光計 ) ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O ) 8 . 6 8 ( s , 1 H ) , 8 . 5 9 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 8 . 1 1 - 8 . 0 6 ( m , 1 H ) , 7 . 8 5 ( d d , J = 6 . 9 , 2 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 7 8 ( s , 1 H ) , 7 . 6 9 ( d d , J = 7 . 0 , 2 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 8 0 ( s , 1 H ) , 6 . 4 2 ( t , J = 6 . 9 H z , 1 H ) , 5 . 4 7 ( d , J = 1 . 3 H z , 2 H ) , 5 . 2 4 ( s , 1 H ) , 2 . 0 7 ( s , 3 H ) , 2 . 0 0 ( s , 3 H ) , 1 . 4 7 ( s , 3 H ) , 1 . 4 6 ( s , 3 H ) 。

## 【0048】

## 実施例 2

10

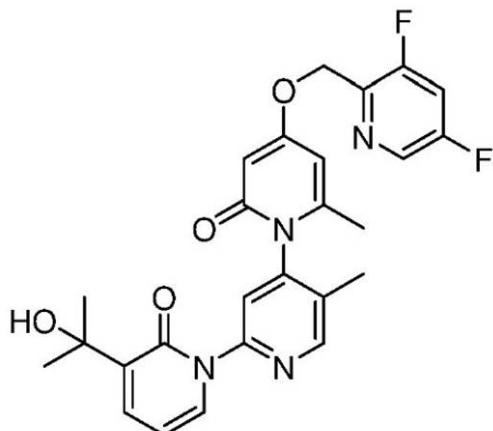
20

30

40

50

## 【化 3 0】

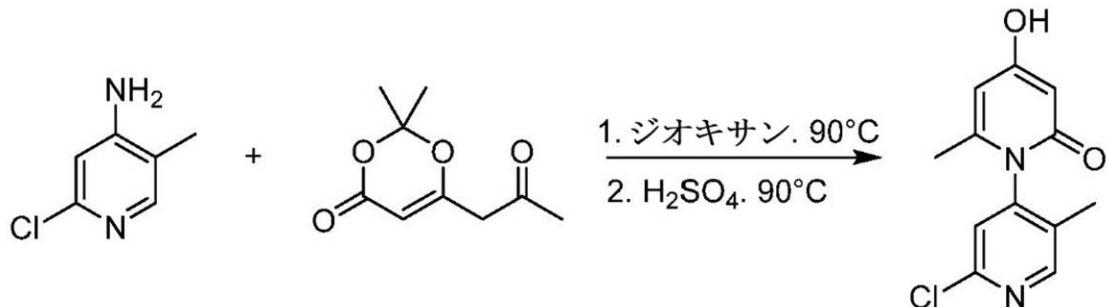


10

番号 2 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジメチル - 2 H - [ 1 , 4 - ビピリジン ] - 2 - オンの合成。

## 【化 3 1】



20

室温で、2 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 4 - アミン ( 2 . 3 g、1 . 6 1 m m o l ) をジオキサン ( D i o x a n e 、 4 0 . 0 m l ) に溶解させ、2 , 2 - ジメチル - 6 - ( 2 - オキソプロピル ) - 4 H - 1 , 3 - ダイオキシン - 4 - オン ( 2 . 0 g、1 . 0 7 m m o l ) を加え、9 0 に昇温して 5 時間反応させ、1 0 N の硫酸水溶液を滴下し、固体の生成がなく、2 時間反応を継続した。

30

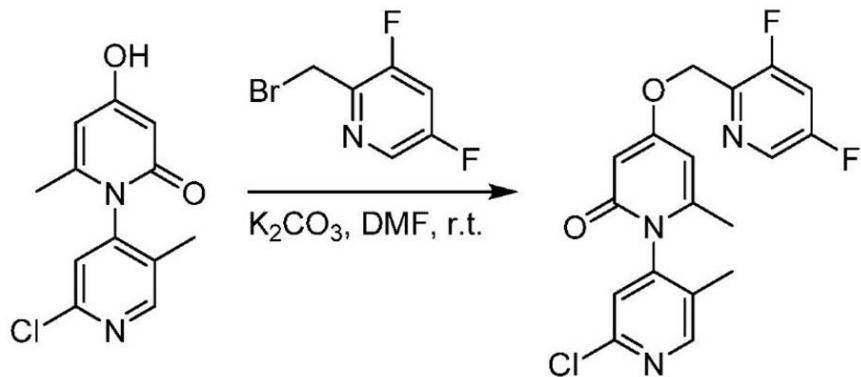
反応が完全になったら、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、適量の水を加えて、淡黄色の沈殿物が析出し、0 . 5 時間攪拌して濾過し、2 回水洗し、生成物である黄土色の固体の 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジメチル - 2 H - [ 1 , 4 - ビピリジン ] - 2 - オン ( 収率 : 3 0 . 9 % ) 1 . 2 5 g を採取した。 L C - M S : R T = 1 . 6 5 m i n , [ M + H ] <sup>+</sup> = 2 5 1 . 0 9 。

ステップ B : 2 - 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 H - [ 1 , 4 - ビピリジン ] - 2 - オンの合成。

40

50

【化 3 2】



10

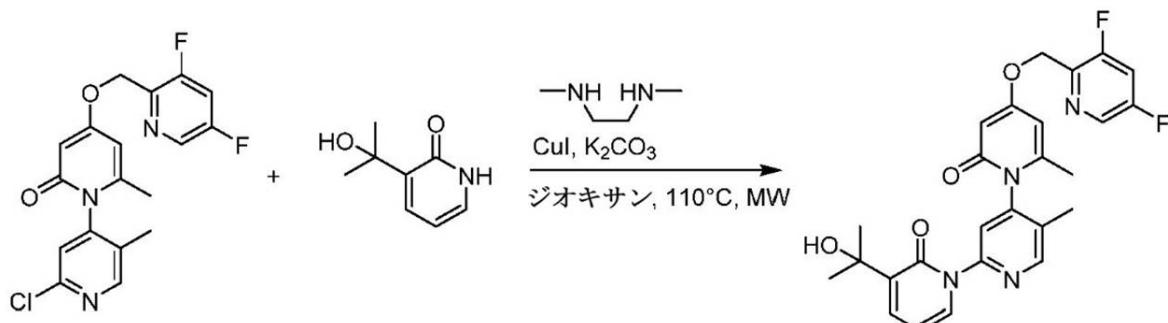
室温で、2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジメチル - 2 H - [ 1 , 4 - ビピリジン ] - 2 - オン ( 1 . 25 g, 4 . 98 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 15 . 0 mL ) に、2 - ( プロモメチル ) - 3 , 5 - ジフルオロピリジン ( 1 . 55 g, 7 . 47 mmol ) と炭酸カリウム ( 1 . 37 g, 9 . 96 mmol ) を加え、室温で 2 時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル（30 ml × 3回）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（20 ml × 2回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 0）。淡黄色の固体である 2 - クロロ - 4 - ((3,5 - デフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 5 , 6 - ジメチル - 2H - [1,4 - ピピリジン] - 2 - オン（収率：57.4%）1.08 g を得た。LC-MS : RT = 1.91 min, [M + H]<sup>+</sup> = 378.24。

20

ステップC：4 - ((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン1-2,2-ジオンの合成。

【化 3 3】



30

室温で、2 - 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 - 2H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オン(100.0mg、0.26mmol)、3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 -イル)ピリジン - 2(1H) - オン(60.1mg、0.39mmol)、ヨウ化第一銅(CuI、9.5mg、0.05mmol)および炭酸カリウム(71.8mg、0.52mmol)をジオキサン(2.0ml)に溶解させ、N,N -ジメチルエチレンジアミンを1滴滴下し、110℃に昇温して1時間マイクロ波反応させた。

反応が終了し、吸引濾過し、ジクロロメタンですすぎ、濾液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0）。白色の固体である 4 - ((3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2H , 2H - [1, 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン（収率：20.2%）

40

50

) 26.0 mgを得た。

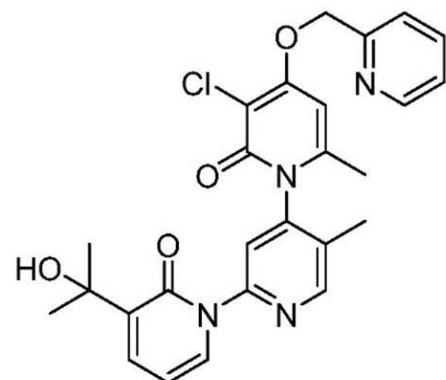
L C - M S : R T = 1.82 min, [M + H]<sup>+</sup> = 495.24。<sup>1</sup>H N M R (400 MHz, DMSO) 8.64 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (ddd, J = 10.0, 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 6.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

#### 【0049】

10

実施例 3

#### 【化34】

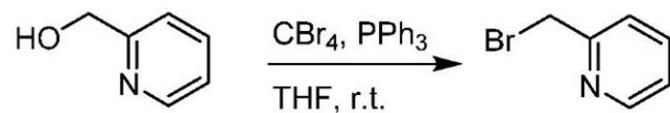


20

番号 3 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 2 - ブロモメチルピリジンの合成。

#### 【化35】



30

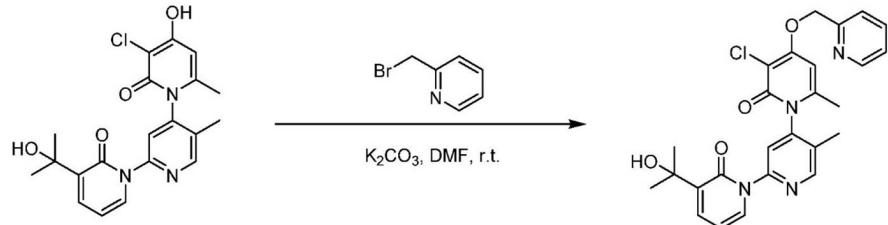
0 で、2 - ピリジンメタノール (225.6 mg、2.07 mmol) を含むテトラヒドロフラン (5.0 ml) に、トリフェニルホスフィン (813.5 mg、3.11 mmol) と四臭化炭素 (823.8 mg、2.48 mmol) を加え、室温で 1 時間反応させた。

反応が終了し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：n - ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1）。無色の油状物質である 2 - ブロモメチルピリジン（収率：90.5%）322.3 mg を得た。

ステップ B : 3 - クロロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - デメチル - 4 - ((ピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。

40

#### 【化36】



室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - デメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2

50

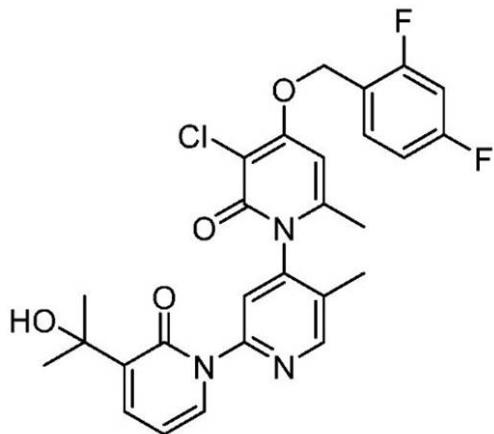
, 2 -ジオン (50.0 mg、0.12 mmol) を含むN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に、2-ブロモメチルピリジン (31.0 mg、0.18 mmol)、炭酸カリウム (33.12 mg、0.24 mmol) を加え、室温で2時間反応させた。反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (20 ml × 2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/0)。29.0 mgの白色の固体が得られ、3-クロロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)メトキシ)-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン(収率：49.0%)を合成した。

LC-MS: RT = 1.77 min, [M+H]<sup>+</sup> = 493.34。核磁気共鳴データ:  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 8.61-8.58 (m, 1H), 7.91 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 5.5, 2.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.45 (d, J = 4.1 Hz, 6H)。

## 【0050】

## 実施例4

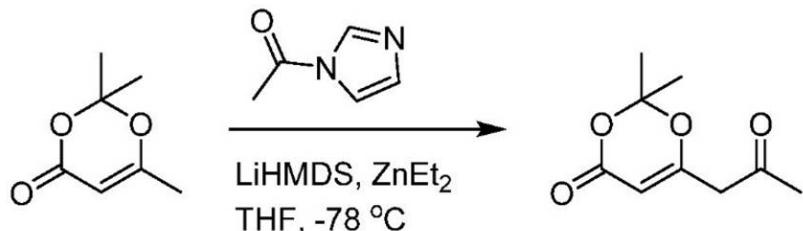
## 【化37】



番号4の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA: 2,2-ジメチル-6-(2-オキソプロピル)-4H-1,3-ダイオキシン-4-オンの合成。

## 【化38】



室温で、2,2,6-トリメチル-4H-1,3-ダイオキシン-4-オン (30 g、211.27 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、窒素ガスで保護し、-70 に降温し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (LiHMDS、290 ml、1 M) を滴下して2時間反応させ；ジエチル亜鉛 (ZnEt<sub>2</sub>、290 ml、1 M)

10

20

30

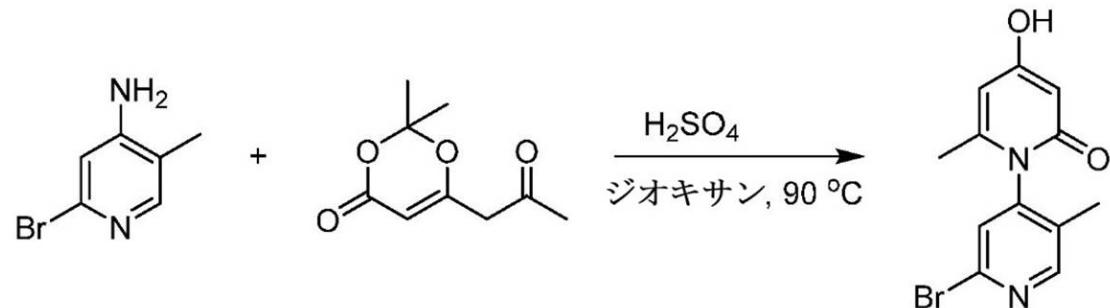
40

50

)を加えて0.5時間反応させ；1.5時間以内に-20にゆっくりと昇温し、1-アセチルイミダゾール(28g、253.52mmol)を加えて3時間反応させた。反応が終了した後、氷水に注いでクエンチし、6Nの塩酸でpH=3-4に調整し、酢酸エチル(50ml×3回)で抽出し、有機相を合わせて乾燥し、カラムクロマトグラフィー(溶離剤：n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)により精製して、黄色の固体である2,2-ジメチル-6-(2-オキソプロピル)-4H-1,3-ダイオキシン-4-オン(収率：49%)を得た。LC-MS: RT=1.65min, [M+H]<sup>+</sup>=185.13。

ステップB：2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-, 6-ジメチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オンの合成。

【化39】



10

20

室温で、2-ブロモ-5-メチルピリジン-4-アミン(5g、26.74mmol)をジオキサン(100ml)に溶解させ、2,2-ジメチル-6-(2-オキソプロピル)-4H-1,3-ダイオキシン-4-オン(5.9g、32.09mmol)を加え、90に昇温して5時間反応させ、10Nの硫酸水溶液を滴下し、固体の生成がなく、2時間反応を継続した。

反応が完全になったら、濃縮して溶媒を除去し、水を加えて淡黄色の沈殿物を析出し、0.5時間攪拌し、濾過し、2回水洗し、黄土色の固体である生成物2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-, 6-ジメチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(収率：76%)6gを採取した。LC-MS: RT=1.66min, [M+H]<sup>+</sup>=295.11。

30

ステップC：2-ブロモ-3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-, 6-ジメチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オンの合成。

【化40】



40

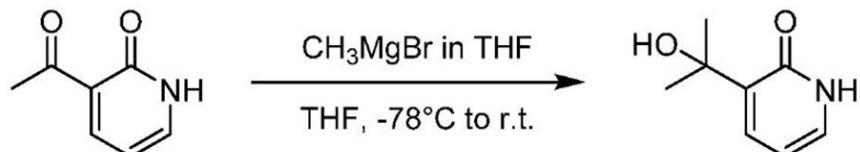
室温で、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-, 6-ジメチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(200mg 0.68mmol)をイソプロパノール(Propan-2-ol、5ml)に溶解させ、NCS(N-クロロスクシンイミド、62mg、0.37mmol)、一滴のジクロロ酢酸(2,2-dichloroacetic acid)を加え、60に昇温して6時間反応させた。

反応が終了した後、水を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、乾燥してロータリーエバポレーターで乾固し、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)によ

50

り精製して、白色の固体である生成物 2 - プロモ - 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジメチル - 2 H - [ 1 , 4 - ビピリジン ] - 2 - オン（収率：83%）を 100 mg 得た。LC - MS : RT = 1.68 min, [M + H]<sup>+</sup> = 329.06。ステップ D : 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの合成。

## 【化41】



10

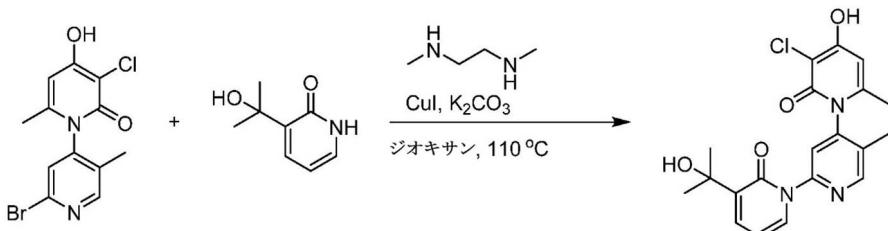
-78°で、3 - アセチル - 2 (1 H) - ピリジノン (500.0 mg, 3.65 mmol) を含むテトラヒドロフラン (5.0 ml) に、メチル臭化マグネシウム (CH<sub>3</sub>MgBr) のテトラヒドロフラン溶液 (5.47 ml, 1 mol / 1 ml) を滴下し、室温にゆっくりと昇温して 3 時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、ジクロロメタンとイソプロパノールの混合溶液 (ジクロロメタン / イソプロパノール = 3 / 1, 30 ml × 5 回) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (30 ml × 2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤: デシケーター : デシケーター / メタノール = 10 / 1)。白色の固体である 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (収率: 19.0%) 496.0 mg を得た。LC - MS : RT = 1.33 min, [M + H]<sup>+</sup> = 154.14。

20

ステップ E : 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化42】



30

室温で、2 - プロモ - 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジメチル - 2 H - [ 1 , 4 - ビピリジン ] - 2 - オン (100.0 mg, 0.30 mmol) 、3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (93 mg, 0.61 mmol) 、ヨウ化第一銅 (12 mg, 0.06 mmol) および炭酸カリウム (84 mg, 0.61 mmol) をジオキサン (4 ml) に溶解させ、ジメチルエチレンジアミンを 1 滴滴下し、100°に昇温して 1 時間マイクロ波反応させた。

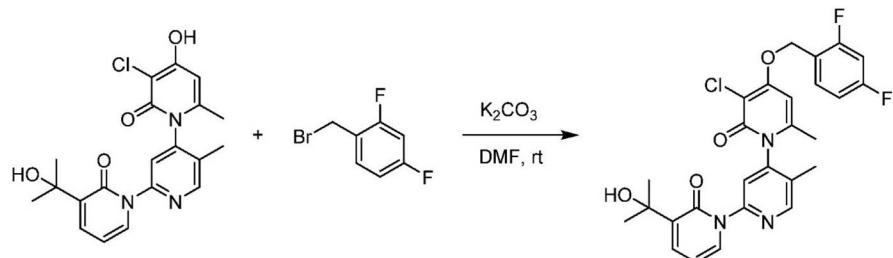
40

反応が終了した後、濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液をロータリーエバポレーターで乾固し、カラムで (酢酸エチル) 精製し、白色の固体である生成物 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン (収率: 55%) 67 mg を得た。LC - MS : RT = 1.70 min, [M + H]<sup>+</sup> = 402.20。

ステップ F : 3 - クロロ - 4 - ((2,4 - ジフルオロベンジル) オキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

50

## 【化43】

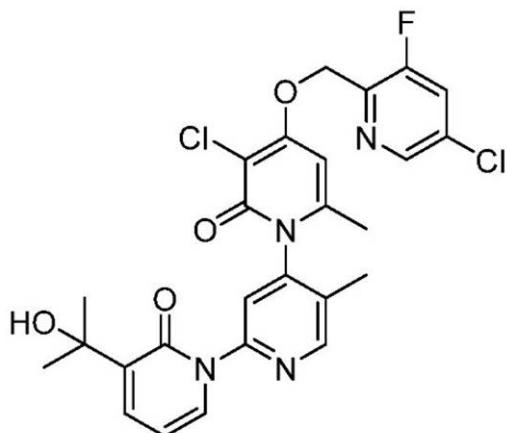


室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 35 mg 、 0.09 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.0 ml ) に、4 - クロロ - 2 - フルオロベンジルブロミド ( 36 mg 、 0.17 mmol ) 、炭酸カリウム ( 24 mg 、 0.17 mmol ) を加え、室温で 1 時間反応させた。反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 20 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( 2 , 4 - デフルオロベンジル ) オキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 24 % ) 11.0 mg を得た。LC - MS : RT = 1.95 min , [ M + H ] + = 528.13 。 10

## 【0051】

## 実施例5

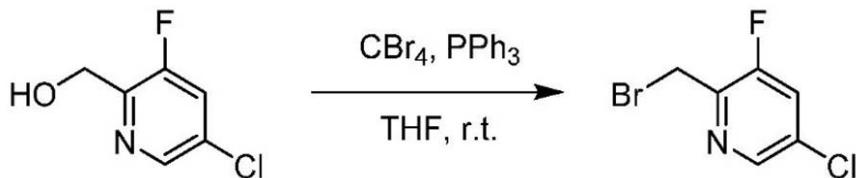
## 【化44】



番号 5 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 2 - ( プロモメチル ) - 3 - フルオロ - 5 - クロロピリジンの合成。 40

## 【化45】

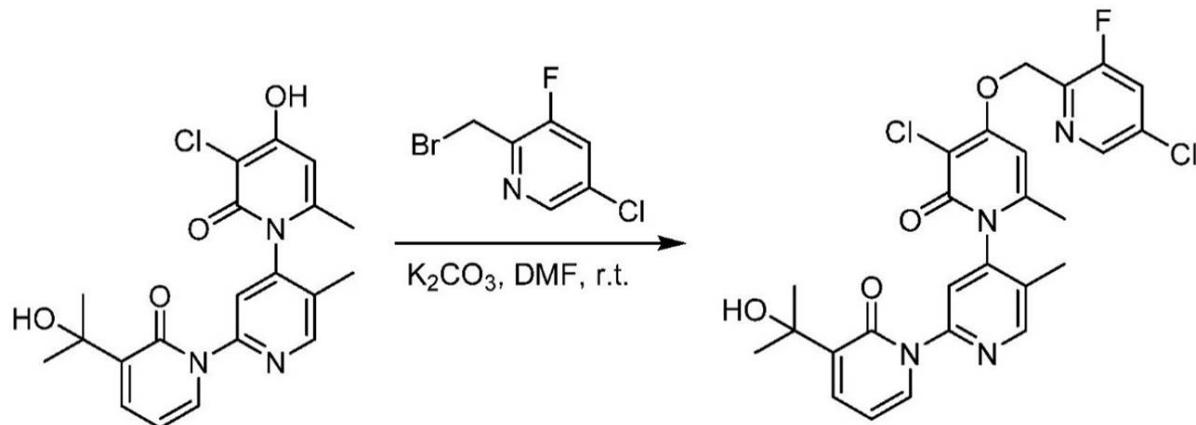


0 で、( 3 - フルオロ - 5 - クロロピリジン - 2 - ピリジン ) メタノール ( 200 mg 、 1.24 mmol ) を含むテトラヒドロフラン ( 5.0 ml ) に、トリフェニルホスファイン ( 325 mg 、 1.24 mmol ) と四臭化炭素 ( 406 mg 、 1.24 mmol ) 50

を加え、室温で1時間反応させた。

反応が終了し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：n-ヘキサン／酢酸エチル＝10/1）。無色の油状物質である2-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-クロロピリジン（収率：51%）142mgを得た。ステップB：3-クロロ-4-((3-フルオロ-5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオンの合成。

#### 【化46】



室温で、3-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン（35mg、0.09mmol）を含むN,N-ジメチルホルムアミド（2.0ml）に、2-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-クロロピリジン（38mg、0.17mmol）、炭酸カリウム（24mg、0.17mmol）を加え、室温で1時間反応させた。

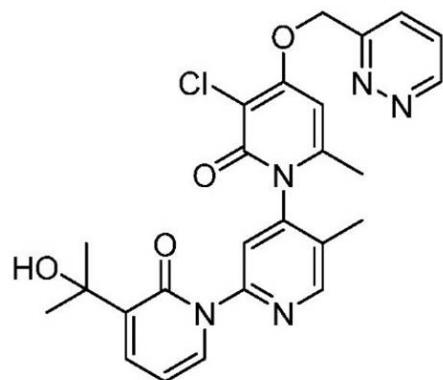
反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル（20ml×3回）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（20ml×2回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン＝1/0）。白色の固体である3-クロロ-4-((3-フルオロ-5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン（収率：53.7%）14mgを得た。

LC-MS: RT = 1.91 min, [M+H]<sup>+</sup> = 545.17.

#### 【0052】

#### 実施例6

#### 【化47】

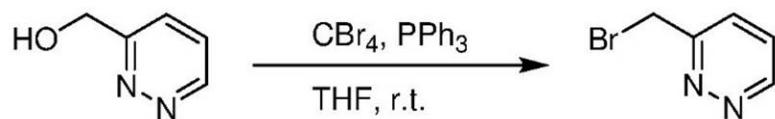


番号6の化合物の合成経路は、以下の通りである。

50

ステップ A : 2 - ブロモメチルピリダジンの合成。

【化 4 8】

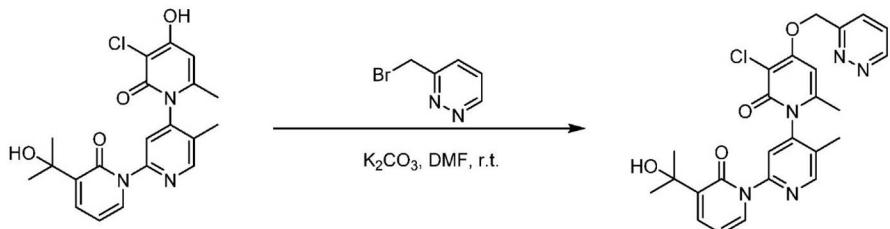


0 度、2 - ピリダジンメタノール (227.7 mg, 2.07 mmol) を含むテトラヒドロフラン (5.0 ml) に、トリフェニルホスフィン (813.5 mg, 3.11 mmol) と四臭化炭素 (823.8 mg, 2.48 mmol) を加え、室温で 1 時間反応させた。10

反応が終了し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：n - ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1）。無色の油状物質である 2 - ブロモメチルピリダジン（収率：91.7%）328.5 mgを得た。

ステップ B : 3 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 4 - ((ピリダジン - 3 - イル)メトキシ) - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1] - ターピリジン ] - 2 , 2 - ディオン。

【化 4 9】



室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1] - ターピリジン ] - 2 , 2 - ディオン (50.0 mg, 0.12 mmol) を含む N , N - ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に、2 - ブロモメチルピリダジン (31.1 mg, 0.18 mmol) 、炭酸カリウム (33.1 mg, 0.24 mmol) を加え、室温で 2 時間反応させた。30

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3 回) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (20 ml × 2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0）。白色の固体である 3 - クロロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 4 - ((ピリダジン - 3 - イル)メトキシ) - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1] - ターピリジン ] - 2 , 2 - ディオン（収率：51.4%）30.5 mgを得た。

L C - M S : R T = 1.68 min ,  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 494.26$  。核磁気共鳴データ :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.26 (d d,  $J = 4.7, 1.8$  Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.88 - 7.82 (m, 3 H), 7.77 (s, 1 H), 7.68 (d d,  $J = 7.0, 2.0$  Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.41 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 5.21 (s, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.45 (d,  $J = 4.0$  Hz, 6 H)。40

【0053】

実施例 7

10

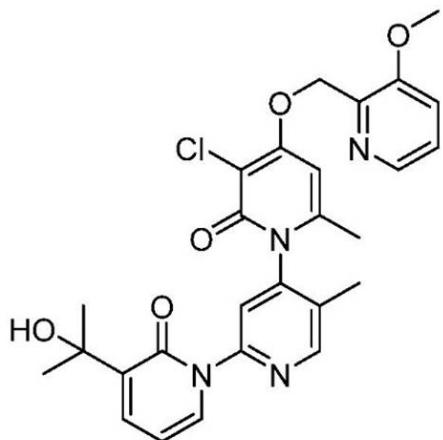
20

30

40

50

## 【化 5 0】

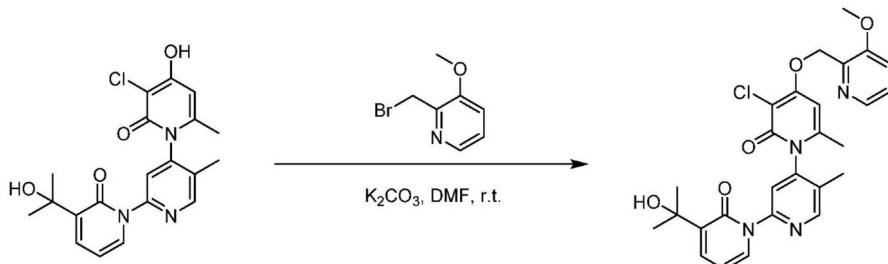


10

番号 7 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 3 - クロロ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - ( ( 3 - メトキシピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化 5 1】



20

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 50.0 mg, 0.12 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.0 ml ) に、2 - ( プロモメチル ) - 3 - メトキシピリジン ( 36.4 mg, 0.18 mmol ) 、炭酸カリウム ( 33.1 mg, 0.24 mmol ) を加え、室温で 2 時間反応させた。

30

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 20 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - ( ( 3 - メトキシピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 38.3% ) 24 mg を得た。

40

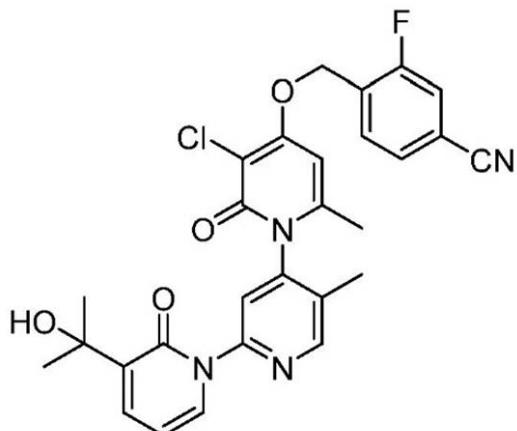
LC - MS : RT = 1.79 min, [ M + H ]<sup>+</sup> = 523.28。核磁気共鳴データ : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.67 ( s , 1 H ) , 8.20 - 8.16 ( m , 1 H ) , 7.84 ( dd , J = 6.9 , 2.0 Hz , 1 H ) , 7.77 ( s , 1 H ) , 7.68 ( dd , J = 7.0 , 2.1 Hz , 1 H ) , 7.56 ( d , J = 8.4 Hz , 1 H ) , 7.44 ( dd , J = 8.4 , 4.6 Hz , 1 H ) , 6.76 ( s , 1 H ) , 6.41 ( t , J = 6.9 Hz , 1 H ) , 5.36 ( s , 2 H ) , 5.21 ( s , 1 H ) , 3.88 ( s , 3 H ) , 2.06 ( s , 3 H ) , 1.98 ( s , 3 H ) , 1.45 ( d , J = 4.2 Hz , 6 H )。

## 【0054】

実施例 8

50

## 【化52】

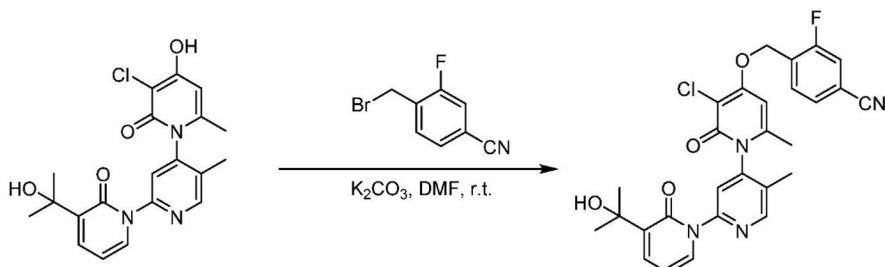


10

番号8の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：4 - ((3 - クロロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 H , 2 H - [1 , 2 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 4 - イル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリルの合成。

## 【化53】



20

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン (50.0 mg, 0.12 mmol) を含むN , N - ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に、4 - (ブロモメチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル (38.16 mg, 0.18 mmol) 、炭酸カリウム (33.12 mg, 0.24 mmol) を加え、室温で2時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (20 ml × 2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤：酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0)。白色の固体である4 - ((3 - クロロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 H , 2 H - [1 , 2 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 4 - イル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル(収率: 41.3%) 26.5 mgを得た。LC - MS : RT = 1.79 min, [M + H]<sup>+</sup> = 535.23。核磁気共鳴データ: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.68 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.83 (dt, J = 10.8, 3.4 Hz, 3 H), 7.77 (s, 1 H), 7.68 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.41 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.21 (s, 1 H), 2.07 (d, J = 8.7 Hz, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.45 (d, J = 3.9 Hz, 6 H)。

30

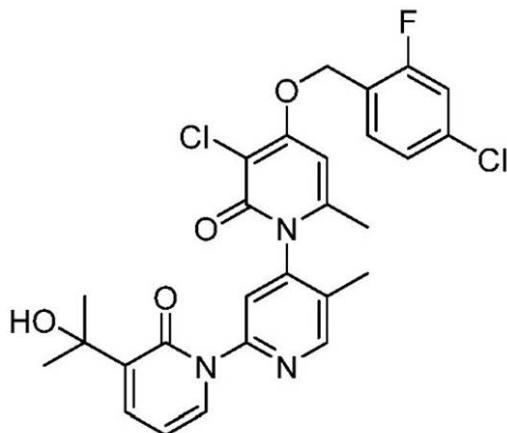
## 【0055】

## 実施例 9

40

50

## 【化 5 4】

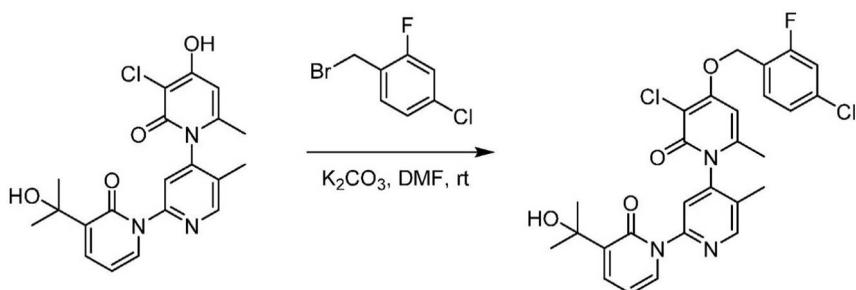


10

番号 9 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 3 - クロロ - 4 - ( ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化 5 5】



20

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 100 mg, 0.25 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.5 ml ) に、4 - クロロ - 2 - フルオロベンジルブロミド ( 122 mg, 0.50 mmol ) 、炭酸カリウム ( 69 mg, 0.50 mmol ) を加え、室温で 1 時間反応させた。

30

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 20 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 36% ) 50 mg を得た。

40

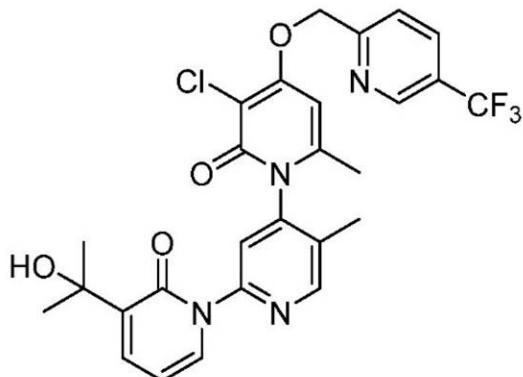
L C - M S : R T = 2.02 min , [ M + H ] + = 544.18 。 <sup>1</sup>H N M R ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.67 ( s , 1 H ) , 7.84 ( dd , J = 6.9 , 2.1 Hz , 1 H ) , 7.77 ( s , 1 H ) , 7.72 - 7.61 ( m , 2 H ) , 7.55 ( dd , J = 10.0 , 2.0 Hz , 1 H ) , 7.40 ( dd , J = 8.3 , 1.8 Hz , 1 H ) , 6.79 ( s , 1 H ) , 6.41 ( t , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 5.37 ( s , 2 H ) , 5.21 ( s , 1 H ) , 2.06 ( s , 3 H ) , 2.00 ( s , 3 H ) , 1.45 ( d , J = 3.9 Hz , 6 H ) 。

## 【0056】

実施例 10

50

## 【化56】

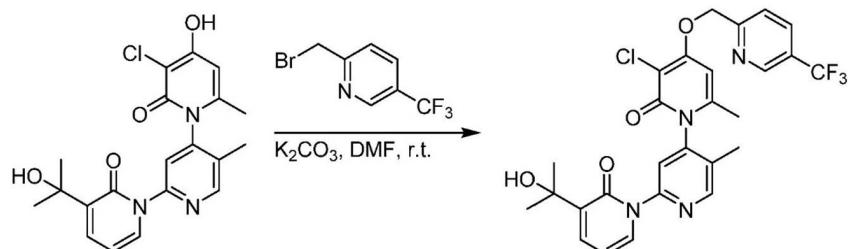


10

番号10の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：3 - クロロ - 4 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化57】



20

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(50.0 mg、0.12 mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 ml)に、2 - (プロモメチル) - (5 - トリフルオロメチル)ピリジン(43.2 mg、0.18 mmol)、炭酸カリウム(33.12 mg、0.24 mmol)を加え、室温で2時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(20 ml × 3回)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(20 ml × 2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/0)。白色の固体である3 - クロロ - 4 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(収率：16.3%) 11.0 mgを得た。

L C - M S : R T = 1.93 min, [M + H]<sup>+</sup> = 561.23.

[0220]

【0057】

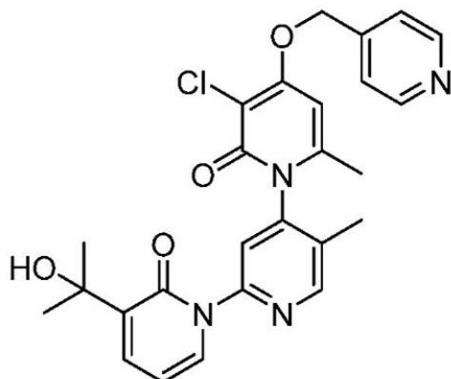
実施例11

30

40

50

## 【化58】

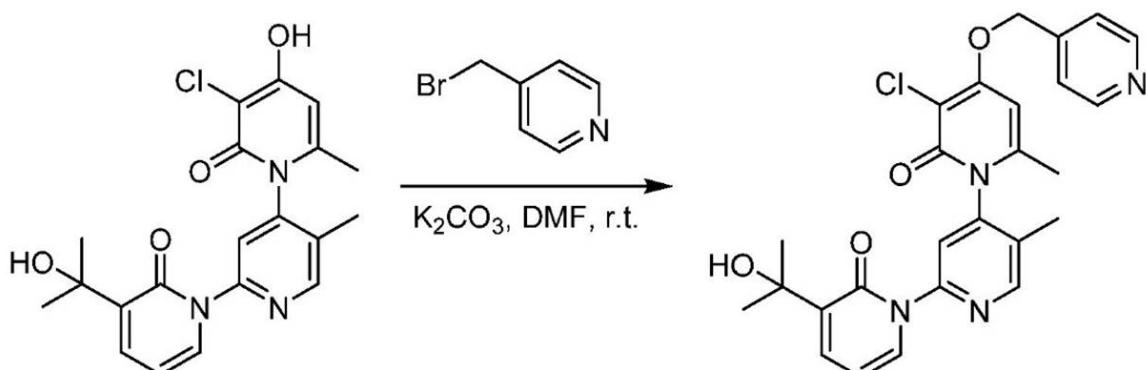


10

番号11の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：3 - クロロ - 4 - ((ピリジン - 4 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化59】



20

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(50.0 mg、0.12 mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 ml)に、4 - (ブロモメチル)ピリジン(45.5 mg、0.18 mmol)、炭酸カリウム(33.12 mg、0.24 mmol)を加え、室温で2時間反応させた。

30

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(20 ml × 3回)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(20 ml × 2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/0)。白色の固体である3 - クロロ - 4 - ((ピリジン - 4 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(収率：16.9%)10.0 mgを得た。LC-MS: RT = 1.61 min, [M+H]<sup>+</sup> = 493.24。

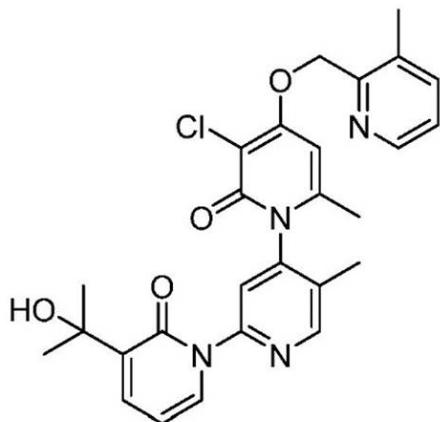
40

## 【0058】

実施例12

50

## 【化 6 0】

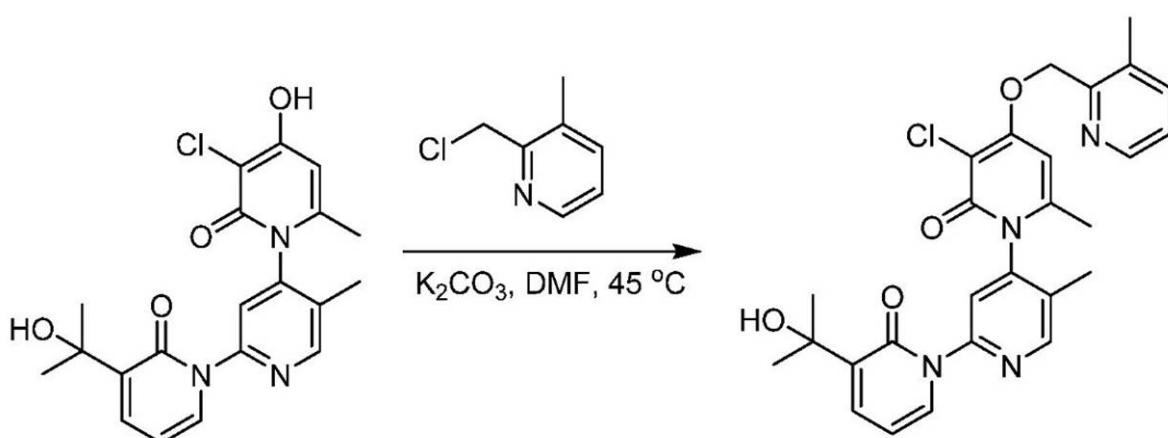


10

番号 12 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化 6 1】



20

30

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 100 mg, 0.25 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.5 ml ) に、2 - ( クロロメチル ) - 3 - メチルピリジン ( 71 mg, 0.50 mmol ) 、炭酸カリウム ( 69 mg, 0.50 mmol ) を加え、室温で 4 時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 20 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 16 % ) 21.0 mg を得た。

L C - M S : R T = 1.75 min, [ M + H ] + = 507.21.

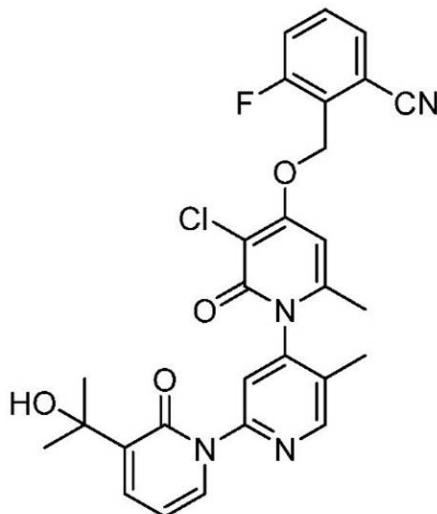
## 【0059】

実施例 13

40

50

【化62】



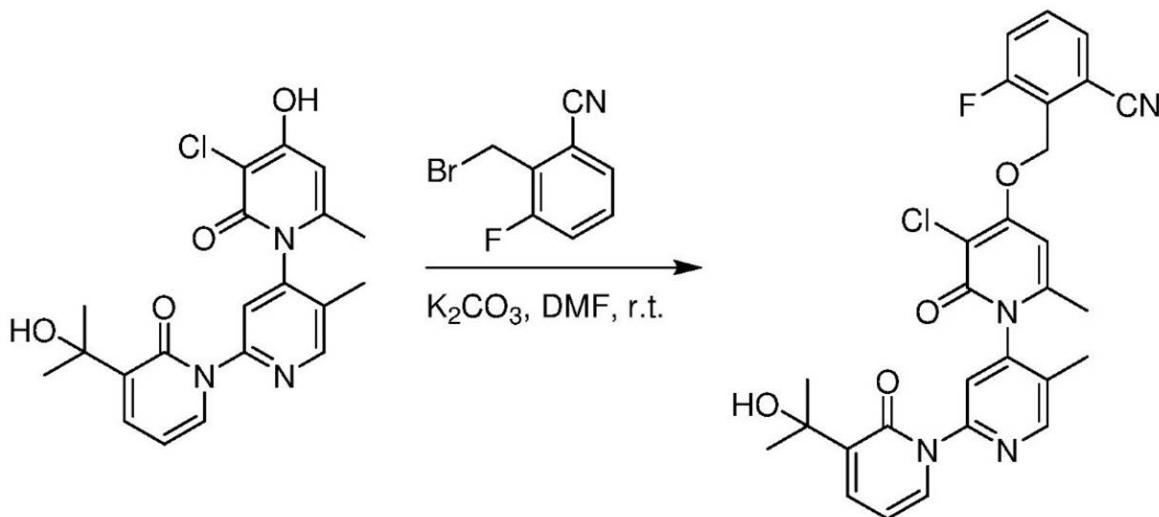
10

番号13の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：2 - ((3 - クロロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 , 2 - ジオン - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 4 - イル)オキシ)メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリルの合成。

20

【化63】



30

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン (50.0 mg, 0.12 mmol) を含む N , N - ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に、2 - (ブロモメチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル (38.16 mg, 0.18 mmol) 、炭酸カリウム (33.12 mg, 0.24 mmol) を加え、室温で2時間反応させた。

40

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (20 ml × 2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤：酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0)。白色の固体である 2 - ((3 - クロロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 , 2 - ジオン - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 4 - イル)オキシ)メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル (収率: 45.9%) 29.5 mg を得た。

L C - M S : R T = 1.88 min , [M + H]<sup>+</sup> = 535.21。<sup>1</sup>H N M R (400

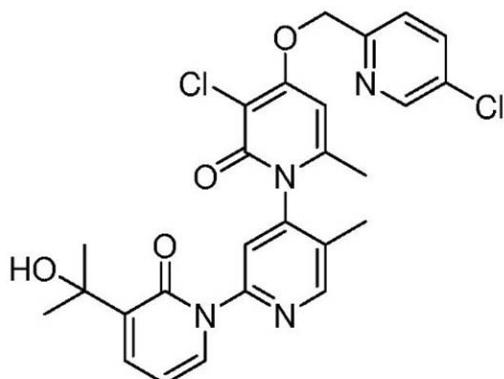
50

M H z , D M S O ) 8 . 7 0 ( s , 1 H ) , 7 . 9 2 - 7 . 8 4 ( m , 2 H ) , 7 . 8 2 ( s , 1 H ) , 7 . 8 0 - 7 . 7 3 ( m , 2 H ) , 7 . 7 0 ( d d , J = 7 . 0 , 2 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 8 8 ( s , 1 H ) , 6 . 4 3 ( t , J = 6 . 9 H z , 1 H ) , 5 . 4 6 ( s , 2 H ) , 5 . 2 3 ( s , 1 H ) , 2 . 0 9 ( s , 3 H ) , 2 . 0 5 ( s , 3 H ) , 1 . 4 8 ( s , 3 H ) , 1 . 4 7 ( s , 3 H ) 。

## 【0060】

実施例 14

## 【化 64】

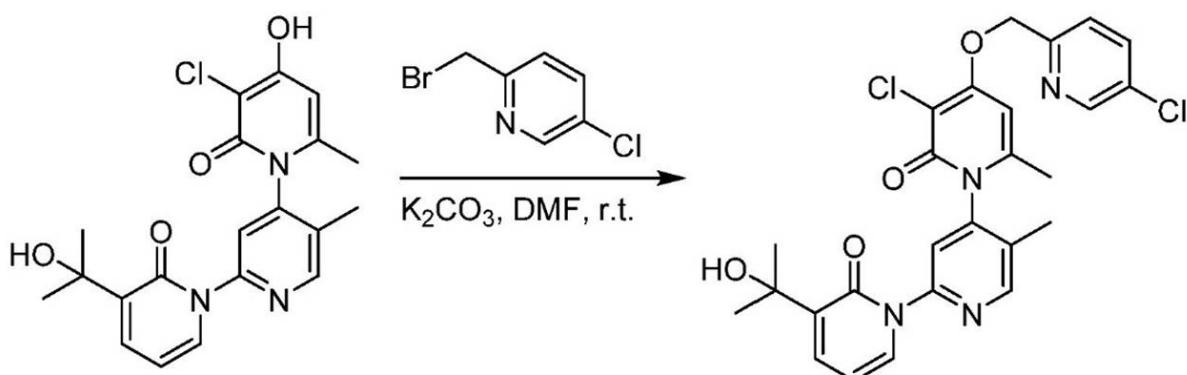


10

番号 14 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 3 - クロロ - 4 - ( ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化 65】



20

30

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 5 0 . 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 . 0 m l ) に、2 - ( プロモメチル ) - 5 - クロロピリジン ( 3 6 . 9 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 3 3 . 1 2 m g 、 0 . 2 4 m m o l ) を加え、室温で 2 時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 2 0 m l × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 2 0 m l × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 ) 。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 2 3 . 1 % ) 1 4 . 6 m g を得た。

L C - M S : R T = 1 . 8 9 m i n , [ M + H ] + = 5 2 7 . 2 0 。

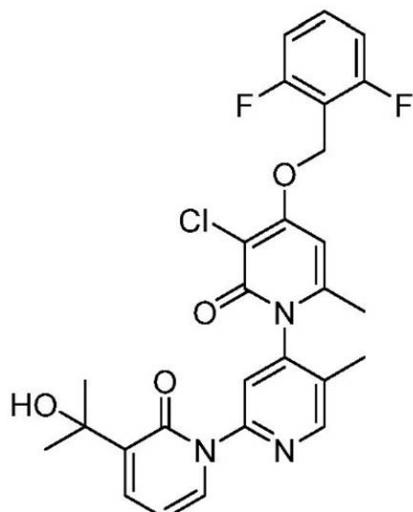
## 【0061】

40

50

## 実施例 15

【化 6 6】



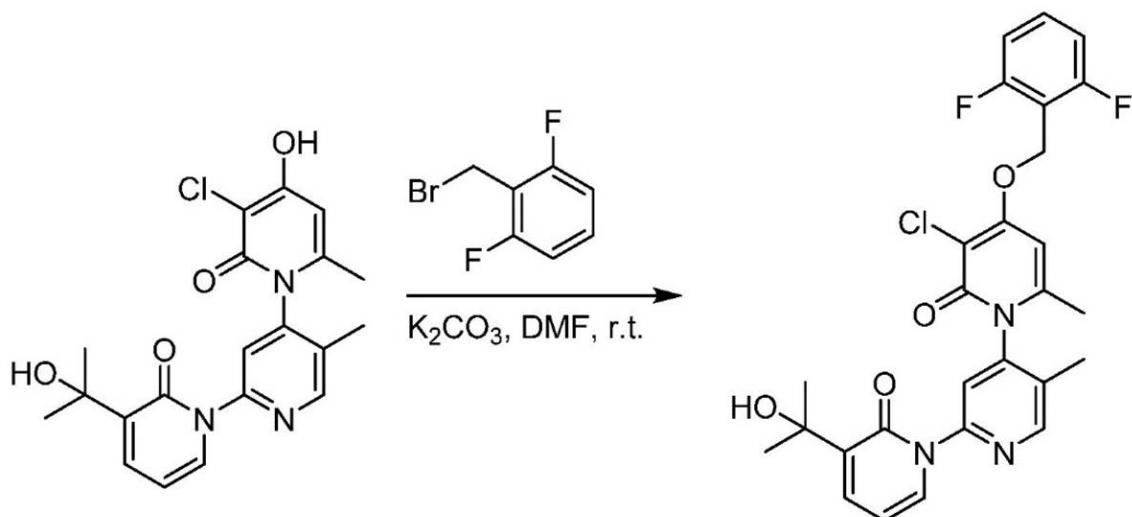
10

番号 15 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 3 - クロロ - 4 - ( ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

20

【化 6 7】



30

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 50.0 mg, 0.12 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.0 ml ) に、2 - ( プロモメチル ) - 1 , 3 - ジフルオロベンゼン ( 37.26 mg, 0.18 mmol ) 、炭酸カリウム ( 33.12 mg, 0.24 mmol ) を加え、室温で 2 時間反応させた。

40

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 20 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 24.1 % ) 15.31 mg を得た。

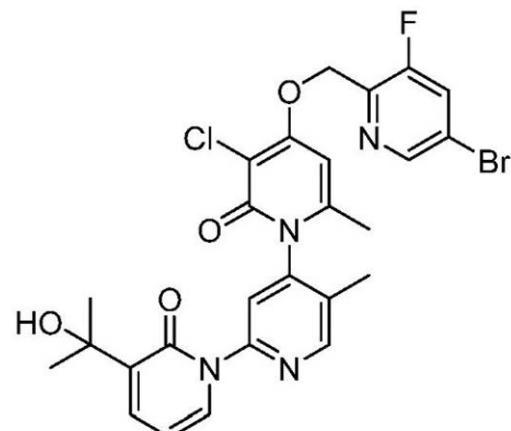
50

L C - M S : R T = 1 . 9 3 m i n , [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 2 8 . 2 1 。

【 0 0 6 2 】

実施例 1 6

【 化 6 8 】

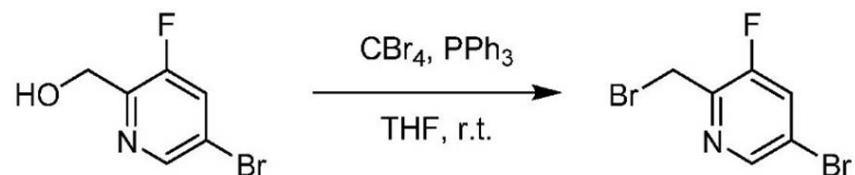


10

番号 1 6 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 2 - ( プロモメチル ) - 3 - フルオロ - 5 - プロモピリジンの合成。

【 化 6 9 】



20

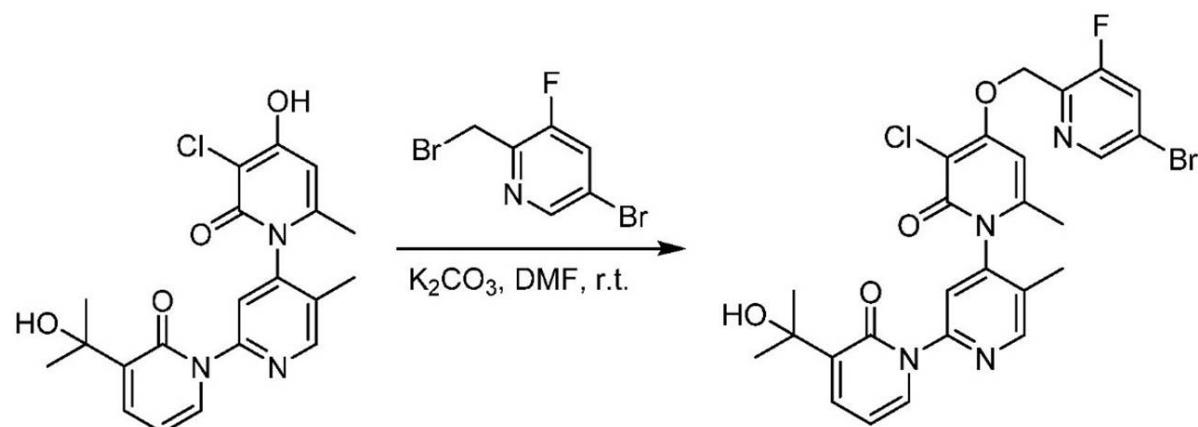
0 で、( 3 - フルオロ - 5 - プロモピリジン - 2 - ピリジン ) メタノール ( 2 1 0 m g 、 1 . 0 2 m m o l ) を含むテトラヒドロフラン ( 1 0 m l ) に、トリフェニルホスフィン ( 2 6 7 m g 、 1 . 0 2 m m o l ) 、四臭化炭素 ( 3 3 4 m g 、 1 . 0 2 m m o l ) を順次加え、室温で 1 時間反応させた。

30

反応が終了し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ）。無色の油状物質である 2 - ( プロモメチル ) - 3 - フルオロ - 5 - プロモピリジン（収率：7 3 % ） 2 0 0 m g を得た。

ステップ B : 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 - フルオロ - 5 - プロモピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

【 化 7 0 】



40

50

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(100 mg、0.25 mmol)を含むN , N - ジメチルホルムアミド(2.0 ml)に、2 - (プロモメチル) - 3 - プロモ - 5 - フルオロピリジン(134 mg、0.50 mmol)、炭酸カリウム(39 mg、0.50 mmol)を加え、室温で1時間反応させた。

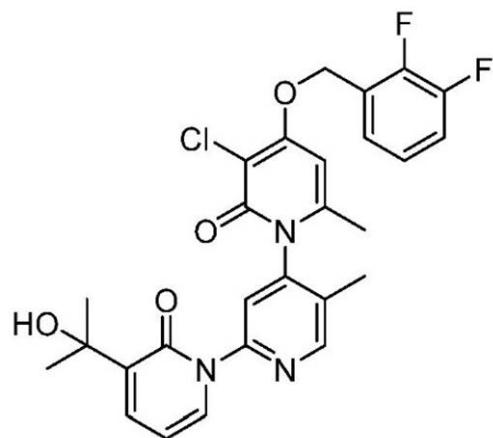
反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(20 ml × 3回)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(20 ml × 2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤：酢酸エチル/n - ヘキサン = 1 / 0)。白色の固体である3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロ - 5 - プロモピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(収率：53.7%) 14 mgを得た。  
10

L C - M S : R T = 1 . 9 1 m i n , [ M + H ] ^ + = 5 8 9 . 1 3 。

#### 【0063】

#### 実施例 17

#### 【化71】

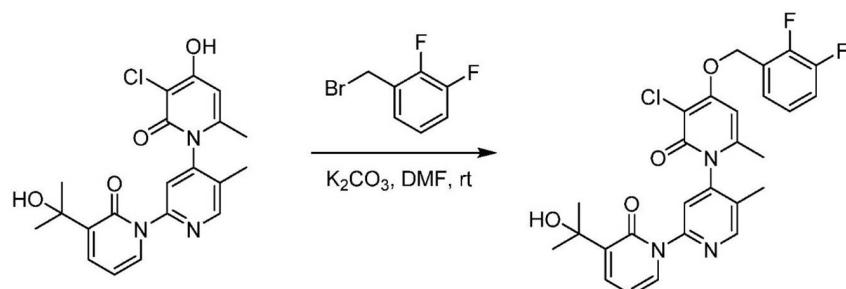


20

番号17の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：3 - クロロ - 4 - ((2 , 3 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。

#### 【化72】



40

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(50 mg、0.124 mmol)を含むN , N - ジメチルホルムアミド(2.5 ml)に、2、3 - ジフルオロベンジルブロミド(31 mg、0.149 mmol)、炭酸カリウム(35 mg、0.50 mmol)を加え、室温で1時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(20 ml × 3回)で抽出し、有機相

50

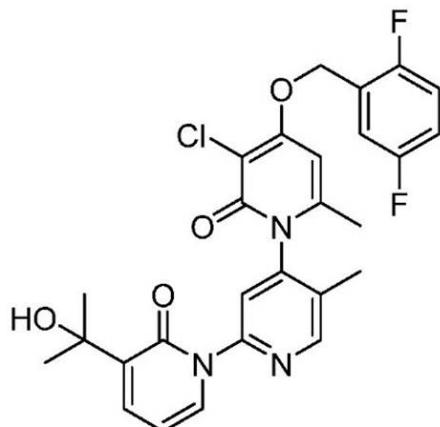
を合わせ、飽和食塩水(20ml×2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル/n-ヘキサン=1/0)。白色の固体である3-クロロ-4-((2,3-ジフルオロベンジル)オキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン(収率:10%)6.8mgを得た。

LC-MS: RT = 1.97 min, [M+H]<sup>+</sup> = 528.18.

#### 【0064】

実施例18

#### 【化73】



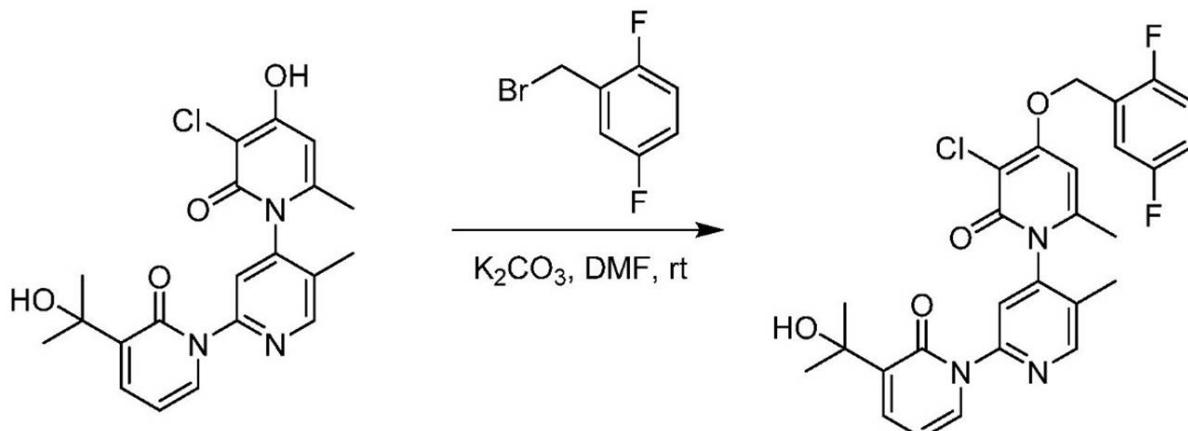
10

20

番号18の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA: 3-クロロ-4-((2,5-ジフルオロベンジル)オキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオンの合成。

#### 【化74】



30

40

室温で、3-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン(50mg、0.124mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に、2,5-ジフルオロベンジルブロミド(31mg、0.149mmol)、炭酸カリウム(35mg、0.50mmol)を加え、室温で1時間反応させた。反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(20ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(20ml×2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル/n-ヘキサン=1/0)。白色の固体である3-クロロ-4-((2,5-

50

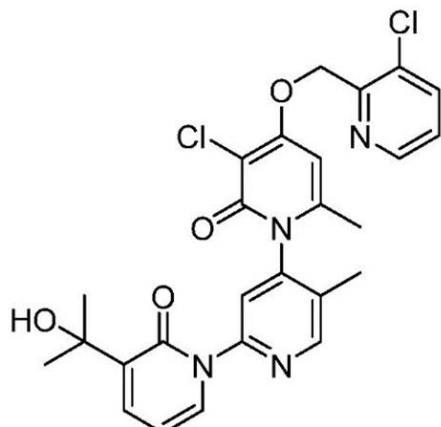
ジフルオロベンジル)オキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン(収率:12%)7.8mgを得た。

L C - M S : R T = 1.93 m i n , [ M + H ] ^ + = 528.21.

### 【0065】

#### 実施例19

##### 【化75】

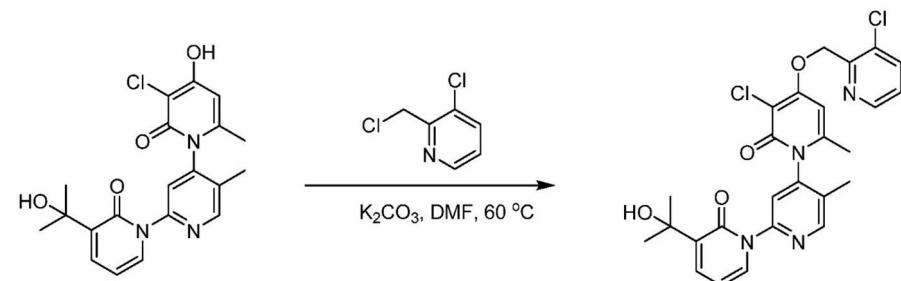


10

番号19の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA: 3 - クロロ - 4 - ((3 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5,6 - ジメチル - 2H,2H-[1,2:4,1] - ターピリジン] - 2,2 - ジオンの合成。

##### 【化76】



30

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5,6 - ジメチル - 2H,2H-[1,2:4,1] - ターピリジン] - 2,2 - ジオン(50.0mg、0.12mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)に、3 - クロロ - 2 - (クロロメチル)ピリジン(29.2mg、0.18mmol)、炭酸カリウム(33.12mg、0.24mmol)を加え、60で4時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(20ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(20ml×2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル/n-ヘキサン=1/0)。白色の固体である3 - クロロ - 4 - ((3 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5,6 - ジメチル - 2H,2H-[1,2:4,1] - ターピリジン] - 2,2 - ジオン(収率:31.3%)19.8mgを得た。

L C - M S : R T = 1.84 m i n , [ M + H ] ^ + = 527.20。核磁気共鳴データ:  
H N M R (400 MHz, D M S O - d 6 ) 8.67 ( s , 1 H ) , 8.59 ( d d , J = 4.7, 1.4 Hz , 1 H ) , 8.05 ( d d , J = 8.1, 1.4 Hz , 1 H ) ,

40

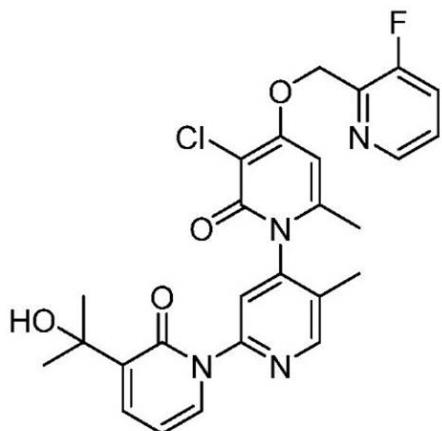
50

7.84 (dd,  $J = 6.9, 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (dt,  $J = 9.0, 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.1, 4.7\text{ Hz}$ , 1H), 6.76 (s, 1H), 6.41 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J = 12.4\text{ Hz}$ , 2H), 5.21 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.46 (d,  $J = 4.1\text{ Hz}$ , 6H)。

## 【0066】

実施例 20

## 【化77】



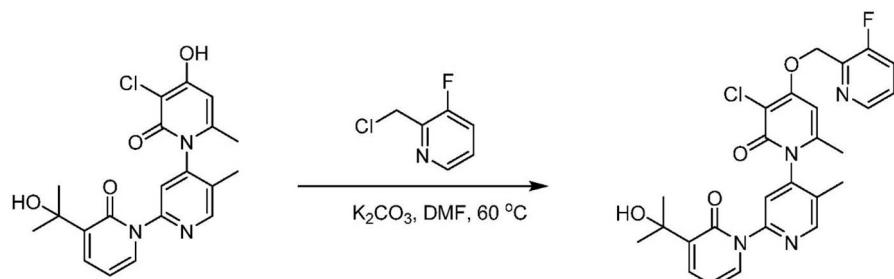
10

20

番号 20 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2H , 2H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化78】



30

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2H , 2H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 50.0 mg, 0.12 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.0 ml ) に、3 - フルオロ - 2 - ( クロロメチル ) ピリジン ( 26.2 mg, 0.18 mmol ) 、炭酸カリウム ( 33.12 mg, 0.24 mmol ) を加え、60 に昇温して 4 時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 20 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2H , 2H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 37.5 % ) 23.0 mg を得た。

LC - MS : RT = 1.79 min, [M + H]<sup>+</sup> = 511.20。核磁気共鳴データ : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.67 ( s , 1H ) , 8.51 - 8.4

40

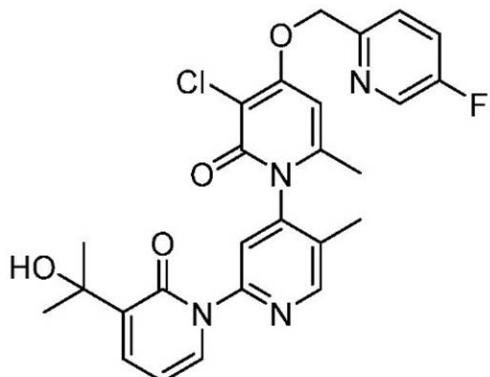
50

7 (m, 1 H), 7.86 - 7.82 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.68 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.57 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.41 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.48 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 5.21 (s, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.46 (d, J = 4.1 Hz, 6 H)。

## 【0067】

実施例 21

## 【化79】

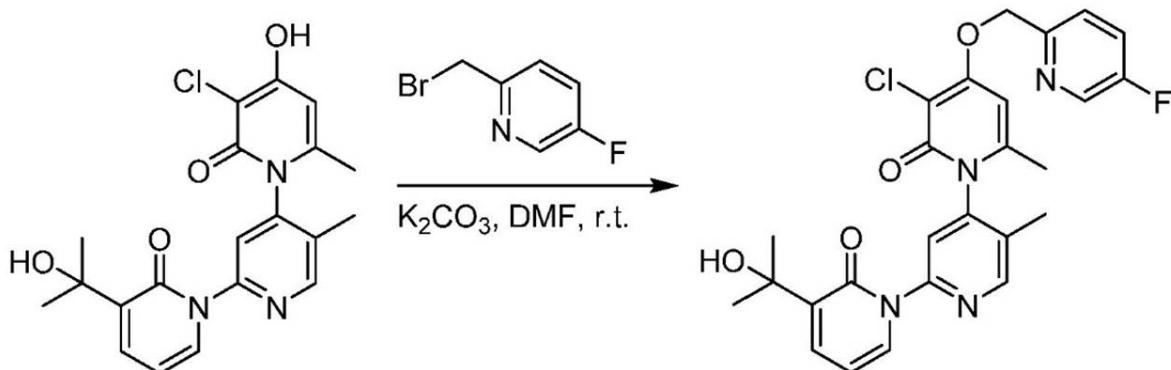


10

番号 21 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 3 - クロロ - 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1, 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化80】



20

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1, 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン (50.0 mg, 0.12 mmol) を含む N , N - ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に、2 - (プロモメチル) - 5 - フルオロピリジン (34.38 mg, 0.18 mmol) と炭酸カリウム (33.12 mg, 0.24 mmol) を加え、室温で 2 時間反応させた。

30

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3 回) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (20 ml × 2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤：酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0)。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1, 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン (収率：18.0%) 11.0 mg を得た。

40

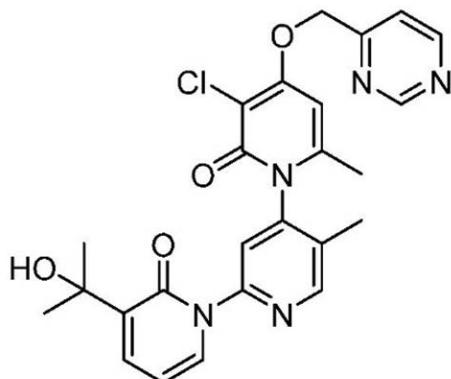
LC - MS : R T = 1.82 min, [M + H]<sup>+</sup> = 511.23.

## 【0068】

50

## 実施例 2 2

## 【化 8 1】

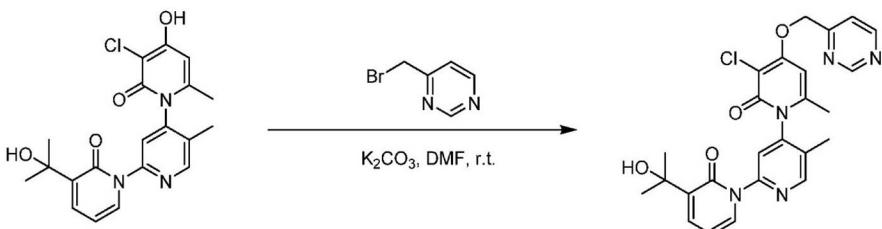


10

番号 2 2 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 3 - クロロ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 4 - ( ( ピリミジン - 4 - イル ) メトキシ ) - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化 8 2】



20

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 50.0 mg, 0.12 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.0 ml ) に、4 - ( ブロモメチル ) ピリミジン ( 31.1 mg, 0.18 mmol ) 、炭酸カリウム ( 33.1 mg, 0.24 mmol ) を加え、室温で 2 時間反応させた。

30

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 20 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 4 - ( ( ピリミジン - 4 - イル ) メトキシ ) - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 53.2 % ) 31.5 mg を得た。

L C - M S : R T = 1.70 min, [ M + H ] + = 494.19。核磁気共鳴データ : <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.22 ( s , 1 H ) , 8.92 ( s , 1 H ) , 8.68 ( s , 1 H ) , 7.85 ( dd , J = 7.0 , 2.1 Hz , 1 H ) , 7.77 ( s , 1 H ) , 7.71 - 7.63 ( m , 2 H ) , 6.73 ( s , 1 H ) , 6.41 ( t , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 5.48 ( s , 2 H ) , 5.21 ( s , 1 H ) , 2.06 ( s , 2 H ) , 1.98 ( s , 3 H ) , 1.45 ( d , J = 4.1 Hz , 6 H )。

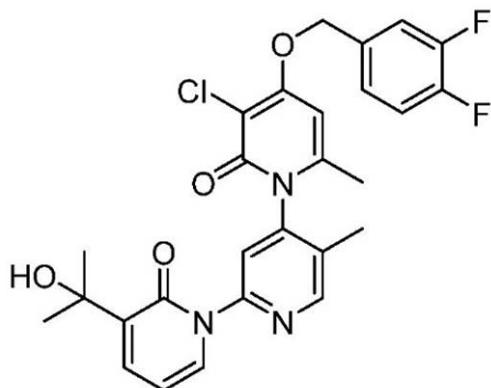
40

## 【0069】

## 実施例 2 3

50

## 【化 8 3】

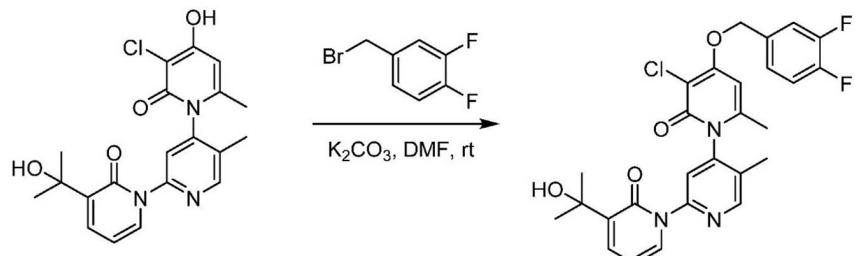


10

番号 2 3 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化 8 4】



20

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 50 mg, 0.124 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.5 ml ) に、3、4 - ジフルオロベンジルブロミド ( 31 mg, 0.149 mmol ) 、炭酸カリウム ( 35 mg, 0.50 mmol ) を加え、室温で 1 時間反応させた。反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 20 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 10 % ) 6.5 mg を得た。

L C - M S : R T = 1.95 min, [ M + H ] + = 528.22.

## 【0070】

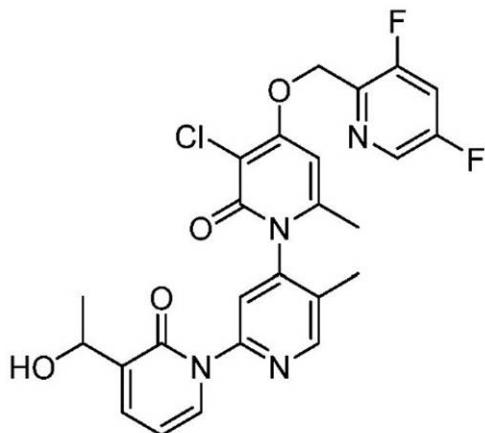
実施例 2 4

30

40

50

## 【化 8 5】

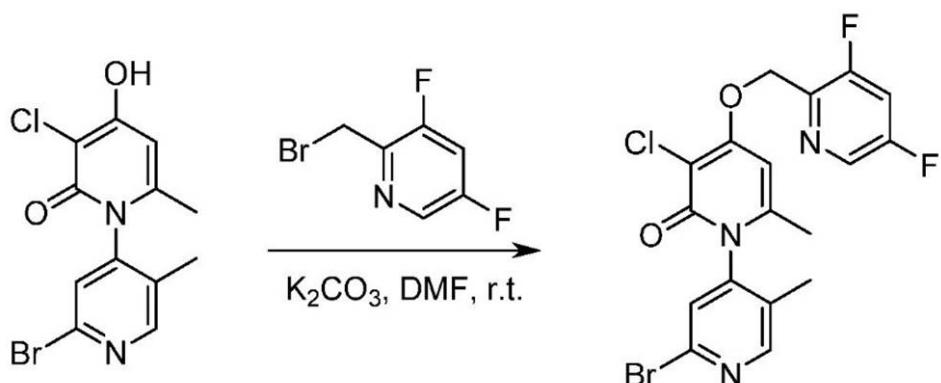


10

番号 24 の化合物は、以下の方法で製造される。

ステップ A : 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 - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オンの合成。

## 【化 8 6】



20

室温で、2 - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジメチル - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オン (211 mg、0.64 mmol) を含む N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (2.0 ml) に、2 - (ブロモメチル) - 3 , 5 - ジフルオロピリジン (160 mg、0.77 mmol) 、炭酸カリウム (177 mg、1.28 mmol) を加え、室温で 1 時間反応させた。

反応が終了し、水 (10.0 ml) を加え、固体を析出して濾過し、得られたフィルターを 2 回水洗し、減圧乾燥し、淡黄色の固体物質である 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 - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オン (収率: 99%) 290 mg を得た。LC - MS: RT = 1.91 min, [M + H]<sup>+</sup> = 458.03。

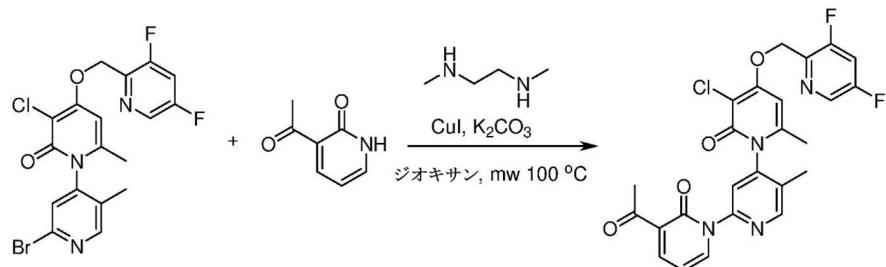
ステップ B : 3 - アセチル - 3 - クロロ - 4 - ((3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1, 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。

30

40

50

## 【化 8 7】

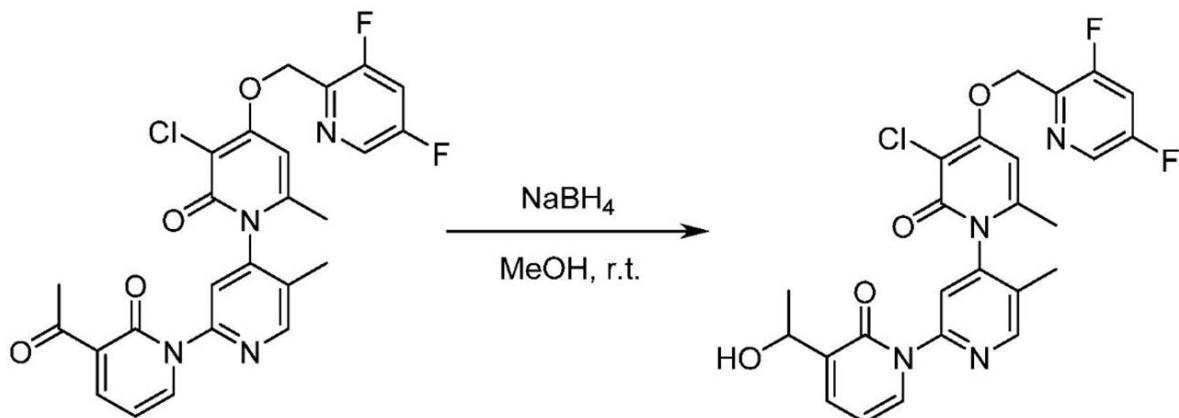


室温で、2 - プロモ - 3 - クロロ - 4 - ((3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H - [1 , 4 - ピピリジン] - 2 - オン (100 mg、0 . 22 mmol) 、3 - アセチルピリジン - 2 (1 H) - オン (36 mg、0 . 26 mmol) 、炭酸カリウム (60 mg、0 . 44 mmol) 、ヨウ化第一銅 (8 mg、0 . 044 mmol) およびジメチルエチレンジアミン (8 mg、0 . 087 mmol) を含む、1 , 4 - ジオキサン溶液 (5 . 0 ml) を脱気し、窒素ガスで保護し、100 に昇温して1時間マイクロ波反応させた。

反応が終了した後、濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤：酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0)。白色の固体である 3 - アセチル - 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 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン (収率：93 . 7 %) 105 mg を得た。LC - MS : RT = 1 . 84 min, [M + H]<sup>+</sup> = 513 . 16。

ステップC : 3 - クロロ - 4 - ((3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化 8 8】



0 で、3 - アセチル - 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 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン (50 mg、0 . 097 mmol) を含むメタノール溶液 (MeOH、2 . 0 ml) に、水素化ホウ素ナトリウム (6 mg、0 . 15 mmol) を加え、室温に昇温して0 . 5 時間反応させた。

反応が終了した後、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (3 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせ、饱和食塩水 (5 ml × 2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤：酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0)。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ((3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン (収率：72 %) 36 mg を得た。

10

20

30

40

50

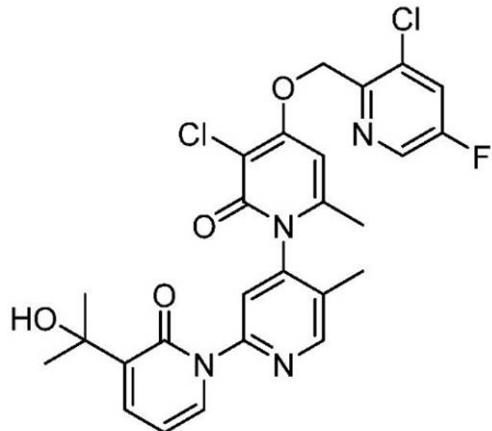
L C - M S : R T = 1 . 8 4 m i n , [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 1 3 . 1 6 。 <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O ) 8 . 6 7 ( s , 1 H ) , 8 . 5 9 ( d , J = 2 . 3 H z , 1 H ) , 8 . 1 2 - 8 . 0 4 ( m , 1 H ) , 7 . 8 9 - 7 . 8 3 ( m , 1 H ) , 7 . 7 9 ( d , J = 1 1 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 6 0 - 7 . 5 3 ( m , 1 H ) , 6 . 7 9 ( s , 1 H ) , 6 . 4 3 ( t , J = 6 . 9 H z , 1 H ) , 5 . 4 9 ( t , J = 9 . 4 H z , 2 H ) , 5 . 1 5 - 5 . 0 8 ( m , 1 H ) , 4 . 7 3 ( d d , J = 1 0 . 7 , 5 . 6 H z , 1 H ) , 2 . 0 6 ( s , 3 H ) , 2 . 0 0 ( s , 3 H ) , 1 . 2 6 ( d d , J = 8 . 8 , 6 . 3 H z , 3 H ) 。

## 【 0 0 7 1 】

実施例 2 5

10

## 【 化 8 9 】

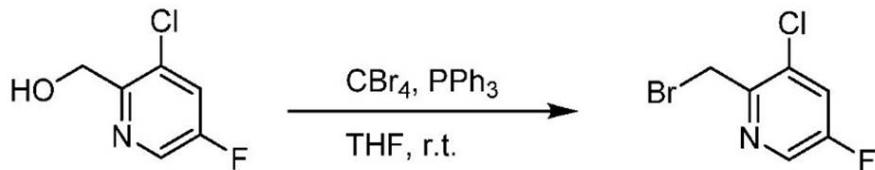


20

番号 2 5 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 2 - ( プロモメチル ) - 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジンの合成。

## 【 化 9 0 】



30

0 度、( 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メタノール ( 3 3 4 . 4 m g 、 2 . 0 7 m m o l ) を含むテトラヒドロフラン ( 5 . 0 m l ) に、トリフェニルホスファイン ( 8 1 3 . 5 m g 、 3 . 1 1 m m o l ) 、四臭化炭素 ( 8 2 3 . 8 m g 、 2 . 4 8 m m o l ) を加え、室温に昇温して 1 時間反応させた。

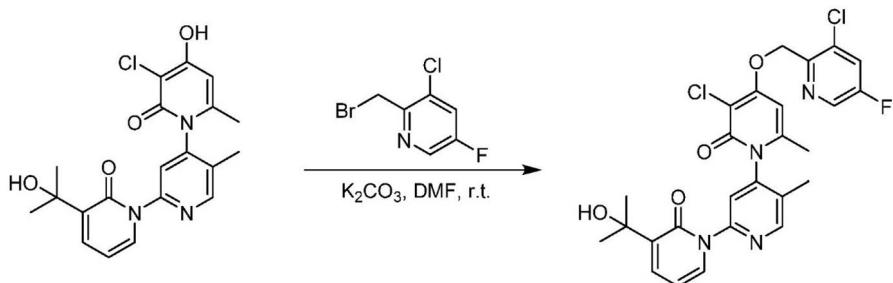
反応が終了し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ) 。無色の油状物質である 2 - ( プロモメチル ) - 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン ( 収率 : 8 1 . 9 % ) 3 8 0 . 6 m g を得た。

40

ステップ B : 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 ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

50

## 【化91】



10

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 50.0 mg, 0.12 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.0 ml ) に、2 - ( プロモメチル ) - 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン ( 40.4 mg, 0.18 mmol ) 、炭酸カリウム ( 33.12 mg, 0.24 mmol ) を加え、室温で 2 時間反応させた。

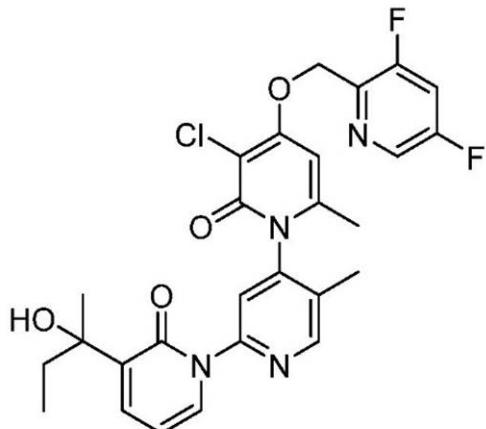
反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 20 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 25.7 % ) 15.31 mg を得た。

L C - M S : R T = 1.89 min, [ M + H ]<sup>+</sup> = 545.17.

## 【0072】

## 実施例 26

## 【化92】



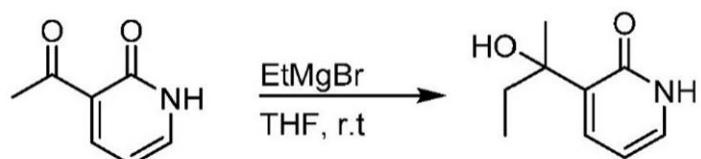
20

30

番号 26 の化合物は、以下の方法により製造される。

ステップ A : 3 - ( 2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの合成。

## 【化93】



40

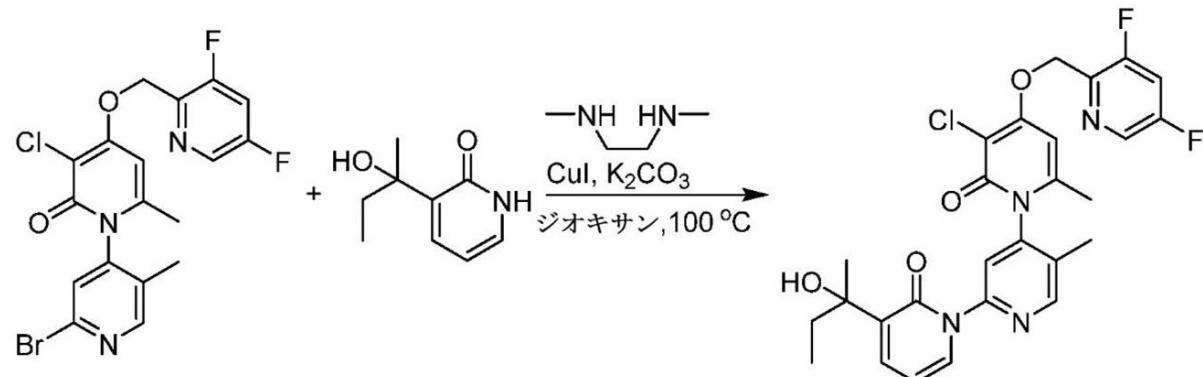
50

室温で、3 - アセチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 3 0 0 . 0 m g 、 2 . 2 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( 1 0 . 0 m l ) に溶解させ、窒素ガスで 3 回置換し、- 2 0 に降温し、臭化エチルマグネシウム ( E t M g B r 、 6 . 6 m l 、 1 . 0 m o l / l ) をゆっくりと滴下し、滴下が終了した後、室温にゆっくりと昇温して 1 時間反応させた。

反応が終了し、0 で飽和塩化アンモニウム溶液 ( 2 5 . 0 m l ) を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 1 5 m l × 5 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 1 0 m l × 1 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 3 )。無色の油状物質である 3 - ( 2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 収率 : 5 4 . 1 % ) 2 0 0 . 0 m g を得た。 L C - M S : R T = 1 . 5 7 m i n , [ M + H ] <sup>+</sup> = 1 6 8 . 1 7 。 10

ステップ B : 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

【化 9 4】



室温で、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 - 2 H - [ 1 , 4 - ビピリジン ] - 2 - オン ( 2 0 0 . 0 m g 、 0 . 5 m m o l ) 、 3 - ( 2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 9 . 7 m g 、 0 . 6 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 1 3 8 . 0 m g 、 1 . 0 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 5 . 0 m l ) に溶解させ、ヨウ化第一銅 ( 1 8 . 2 m g 、 1 . 0 m m o l ) 、ジメチルエチレンジアミン ( 0 . 0 1 m l ) を加え、窒素ガスで 3 回置換し、1 0 0 に昇温して 1 時間マイクロ波反応させた。 30

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 2 0 m l × 4 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 1 0 m l × 1 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール = 1 / 2 0 )。灰白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 3 4 . 6 % ) 9 0 . 0 m g を得た。 40

L C - M S : R T = 1 . 8 9 m i n , [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 4 3 . 2 7 。

【 0 0 7 3 】

実施例 2 7

10

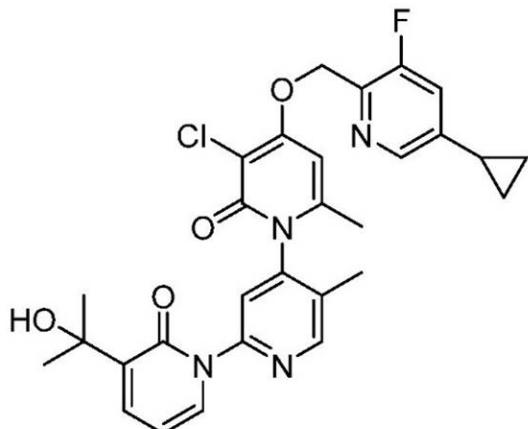
20

30

40

50

## 【化95】



10

番号27の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：(3-フルオロ-5-シクロプロピルピリジン-2-イル)メタノールの合成。

## 【化96】



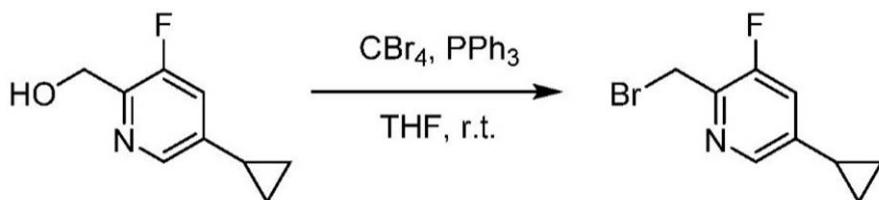
20

室温で、(3-フルオロ-5-プロモピリジン-2-イル)メタノール(230mg、1.12mmol)を含む混合溶媒(ジオキサン/水=5/1、18ml)に、シクロプロピルボロン酸(177mg、2.24mmol)、パラジウム触媒(Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、82mg、0.11mmol)、炭酸カリウム(309mg、2.24mmol)を加え、100℃に昇温して8時間反応させた。

反応が終了し、濾過し、濾液を濃縮し、水を加えて希釈し、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/10)無色の液体である(3-フルオロ-5-シクロプロピルピリジン-2-イル)メタノール(収率：43%)80mgを得た。

ステップB：2-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-シクロプロピルピリジンの合成。

## 【化97】



30

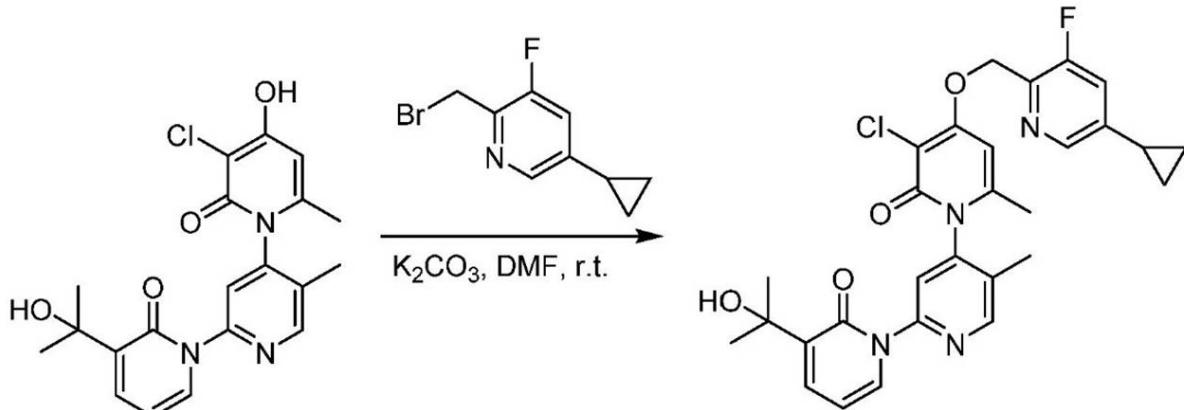
40

0℃で、(3-フルオロ-5-シクロプロピルピリジン-2-イル)メタノール(80mg、0.48mmol)を含むテトラヒドロフラン(5ml)に、トリフェニルホスフィン(126mg、0.48mmol)、四臭化炭素(157mg、0.48mmol)を加え、室温で1時間反応させた。

反応が終了し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤：n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1)無色の油状物質である2-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-シクロプロピルピリジン(収率：36%)40mgを得た。

50

ステップC : 3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロ - 5 - シクロプロピルビリジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。  
【化98】



室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン (6.8 mg、0.17 mmol) を含むN , N - ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に、2 - (ブロモメチル) - 3 - フルオロ - 5 - シクロプロピルビリジン (4.0 mg、0.17 mmol) 、炭酸カリウム (4.8 mg、0.35 mmol) を加え、室温で1時間反応させた。

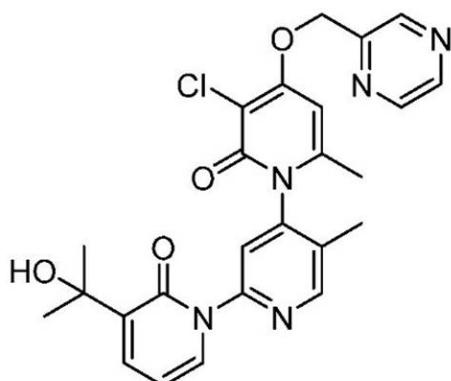
反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (10 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (20 ml × 2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤：酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0)。白色の固体である3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロ - 5 - シクロプロピルビリジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン (収率：1%) 1.07 mgを得た。

L C - M S : R T = 1.91 min , [M + H]<sup>+</sup> = 551.21.

#### 【0074】

#### 実施例28

#### 【化99】



番号28の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA : 3 - クロロ - 4 - ((ピラジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。

10

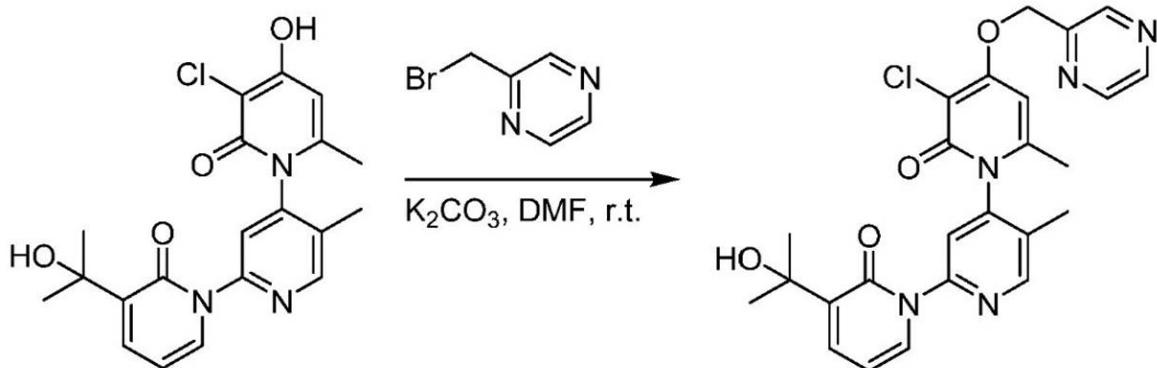
20

30

40

50

## 【化100】



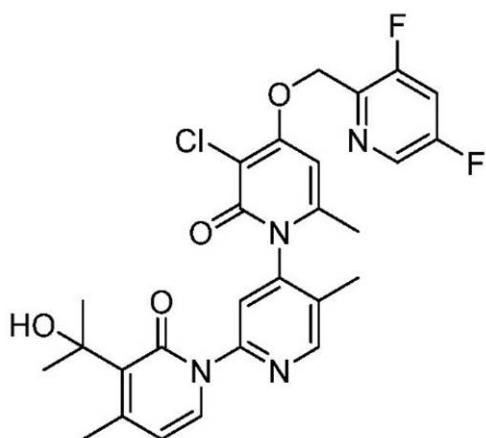
室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 50.0 mg, 0.12 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 2.0 ml ) に、2 - プロモメチルピラジン ( 31.14 mg, 0.18 mmol ) 、炭酸カリウム ( 33.12 mg, 0.24 mmol ) を加え、室温で 2 時間反応させた。反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 20 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( ピラジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 20.3 % ) 12.0 mg を得た。

LC - MS : RT = 1.72 min, [ M + H ]<sup>+</sup> = 494.23.

## 【0075】

## 実施例 29

## 【化101】



20

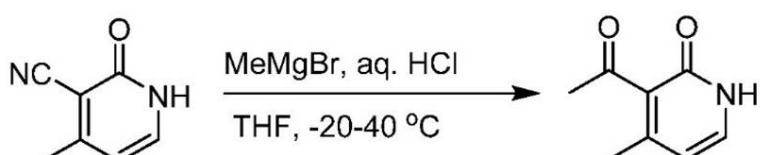
30

40

番号 29 の化合物は、以下の方法により製造される。

ステップ A : 3 - アセチル - 4 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの合成。

## 【化102】



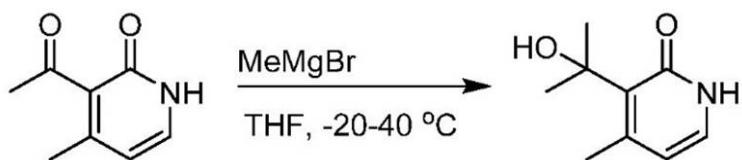
50

室温で、4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - ニトリル ( 350 . 0 mg、2 . 6 mmol ) をテトラヒドロフラン ( 10 . 0 ml ) に溶解させ、窒素ガスで3回置換し、-20 に降温し、臭化メチルマグネシウム ( 2 . 2 ml、3 . 0 mol / 1 ) を滴下し、滴下が終了した後、室温にゆっくりと昇温して2時間反応させ、40 に昇温して1時間反応させ、1 mol / 1 の塩酸を10 ml 加え、室温に降温して1時間反応させた。

反応が終了し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液25 . 0 ml を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 15 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 10 ml × 1 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。淡黄色の固体である3 - アセチル - 4 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 収率 : 89 . 1 % ) 350 . 0 mg を得た。LC - MS : RT = 1 . 21 min, [ M + H ] + = 152 . 10 。 10

ステップB : 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの合成。

#### 【化103】



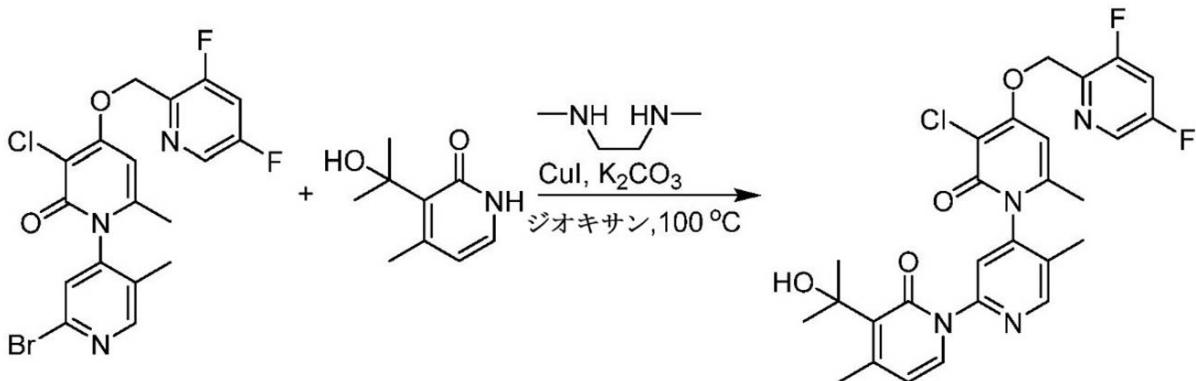
10

室温で、3 - アセチル - 4 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 350 . 0 mg、2 . 3 mmol ) をテトラヒドロフラン ( 10 . 0 ml ) に溶解させ、窒素ガスで3回置換し、-20 に降温し、臭化メチルマグネシウム ( MeMgBr、2 . 3 ml、3 . 0 mol / 1 ) を滴下し、滴下が終了した後、室温にゆっくりと昇温して2時間反応させた。

反応が終了し、飽和塩化アンモニウム溶液 ( 30 . 0 ml ) を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 15 ml × 5 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 10 ml × 1 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール = 1 / 20 )。淡黄色の固体である3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 収率 : 27 . 5 % ) 106 . 0 mg を得た。LC - MS : RT = 1 . 57 min, [ M + H ] + = 168 . 17 。 30

ステップC : 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 , 5 , 6 - トリメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

#### 【化104】



30

室温で、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 - デミチル - 2 H - [ 1 , 4 - ビピリジン ] - 2 - オン ( 100 . 0 mg、0 . 2 mmol ) 、3 - ( 2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) - 4 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 54 . 8 mg、0 . 3 mmol ) 、炭酸カリウム ( 58 . 0 mg ) をジオキサン ( 10 ml ) に溶解させ、CuI ( 0 . 1 mmol ) とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 2 mmol ) を加え、100 °C で24時間反応させた。

40

反応が終了後、水 ( 10 ml ) を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 10 ml ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 10 ml ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール = 1 / 20 )。淡黄色の固体である3 - ( 2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) - 4 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 54 . 8 mg、0 . 3 mmol ) 、炭酸カリウム ( 58 . 0 mg ) を得た。

50

m g、0.4 mmol)を1,4-ジオキサン(5.0 ml)に溶解させ、ヨウ化第一銅(8.0 mg、0.4 mmol)、ジメチルエチレンジアミン(0.01 ml)を加え、窒素ガスで3回置換し、100℃に昇温して1時間マイクロ波反応させた。

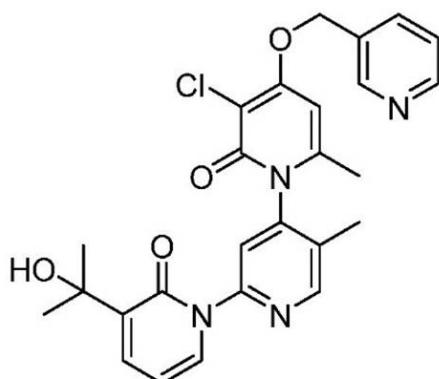
反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(20 ml × 4回)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(10 ml × 1回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール=1/20)。淡黄色の固体である3-(クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4,5,6-トリメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン(収率:43.9%)50.0 mgを得た。  
10

LC-MS: RT = 1.89 min, [M+H]<sup>+</sup> = 543.24。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO): δ = 8.66(s, 1H), 8.59(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10-8.05(m, 1H), 7.74(d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.21(d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.90(s, 1H), 5.47(d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.57(s, 1H), 2.44(s, 3H), 2.06(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.53(d, J = 3.3 Hz, 6H)。

#### 【0076】

#### 実施例30

#### 【化105】

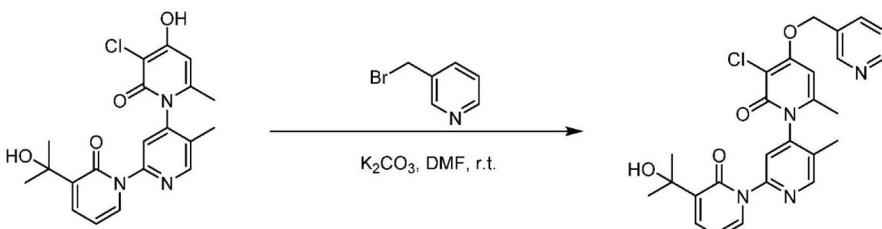


20

番号30の化合物の具体的な合成経路は、以下の通りである。

ステップA: 3-(クロロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-4-((ピリジン-3-イル)メトキシ)-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオンの合成。

#### 【化106】



30

室温で、3-(クロロ-4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン(50.0 mg、0.12 mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 ml)に、3-ブロモメチルピリジン(31.0 mg、0.18 mmol)、炭酸カリウム(33.12 mg、0.24 mmol)を加え、室温で2時間反応させた。反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(20 ml × 3回)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(20 ml × 2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸  
40

40

50

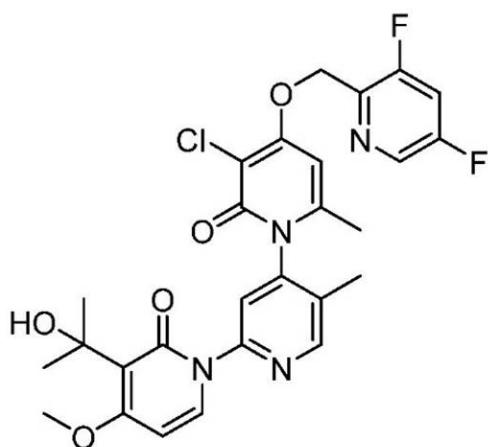
エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。白色の固体である 3 - クロロ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジメチル - 4 - ( ( ピリジン - 3 - イル ) メトキシ ) - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 40.1% ) 29.6 mg を得た。

LC - MS : RT = 1.64 min, [M + H]<sup>+</sup> = 493.22。核磁気共鳴データ : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.71 ( d , J = 1.7 Hz , 1 H ) , 8.67 ( s , 1 H ) , 8.59 ( dd , J = 4.8 , 1.5 Hz , 1 H ) , 7.91 ( d , J = 7.9 Hz , 1 H ) , 7.84 ( dd , J = 6.9 , 2.0 Hz , 1 H ) , 7.77 ( s , 1 H ) , 7.68 ( dd , J = 7.0 , 2.1 Hz , 1 H ) , 7.48 ( dd , J = 7.8 , 4.8 Hz , 1 H ) , 6.77 ( s , 1 H ) , 6.41 ( t , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 5.40 ( s , 2 H ) , 5.21 ( s , 1 H ) , 2.06 ( s , 3 H ) , 2.00 ( s , 3 H ) , 1.45 ( d , J = 3.8 Hz , 6 H )。

### 【0077】

#### 実施例 3 1

#### 【化107】



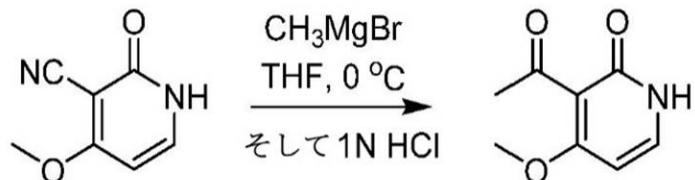
20

番号 3 1 の化合物は、以下の方法により製造される。

ステップ A : 3 - アセチル - 4 - メトキシピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの合成。

30

#### 【化108】



0 で、4 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 200 mg、1.33 mmol ) を含むテトラヒドロフラン溶液 ( 4.0 ml ) に、臭化メチルマグネシウム ( 1.33 ml、4.00 mmol、3 mol / ml ) を加え、室温に昇温して 1 時間反応させ、塩酸水溶液 ( 1 ml、1 mol / ml ) を加え、室温で 1 時間反応を続けた。

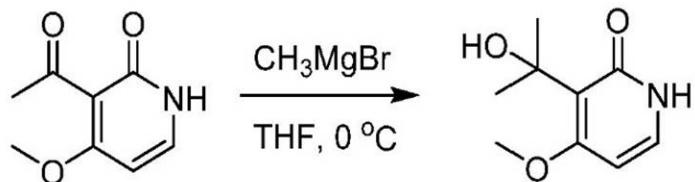
40

反応が終了した後、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 5 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 5 ml × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )、淡黄色の固体物質である 3 - アセチル - 4 - メトキシピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 収率 : 67.6% ) 150 mg を得た。LC - MS : RT = 1.93 min, [M + H]<sup>+</sup> = 168.01。

ステップ B : 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - メトキシピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの合成。

50

## 【化109】



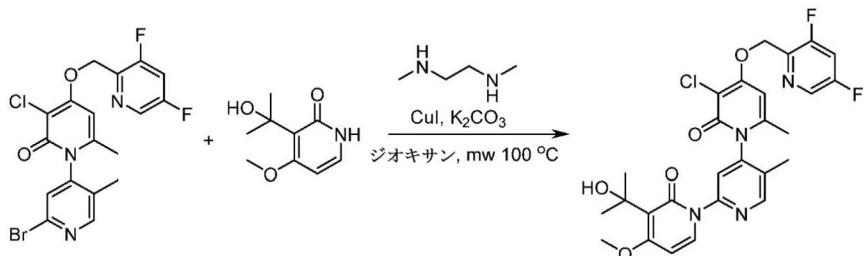
0 で、3 - アセチル - 4 - メトキシピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 5 0 m g 、 0 . 9 0 m m o l ) を含むテトラヒドロフラン溶液 ( 4 . 0 m l ) に、臭化メチルマグネシウム ( 0 . 9 0 m l 、 2 . 6 9 m m o l 、 3 m o l / m l ) を加え、室温に昇温して 1 時間反応させた。

反応が終了した後、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 5 m l × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 5 m l × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。

得られた残留物をクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。淡黄色の固体物質である 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - メトキシピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 収率 : 3 9 . 6 % ) 6 5 m g を得た。L C - M S : R T = 1 . 9 5 m i n , [ M + H ] + = 1 8 4 . 1 2 。

ステップ C : 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - メトキシ - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオンの合成。

## 【化110】



室温で、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 - 2 H - [ 1 , 4 - ビピリジン ] - 2 - オン ( 8 2 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) 、 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - メトキシピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 5 8 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 5 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l ) 、 ヨウ化第一銅 ( 7 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l ) およびジメチルエチレンジアミン ( 6 m g 、 0 . 0 7 2 m m o l ) を含む 1 , 4 - ジオキサン溶液 ( 4 . 0 m l ) を脱気し、窒素ガスで保護し、1 0 0 に昇温して 1 時間マイクロ波反応させた。

反応が終了した後、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 0 )。淡黄色の固体である 3 - クロロ - 4 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 4 - メトキシ - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 2 , 2 - ジオン ( 収率 : 7 5 % ) 7 5 m g を得た。

L C - M S : R T = 1 . 8 8 m i n , [ M + H ] + = 5 5 9 . 1 9 。  $^1\text{H}$  N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O ) 8 . 6 7 ( s , 1 H ) , 8 . 5 9 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 8 . 1 0 - 8 . 0 6 ( m , 1 H ) , 8 . 0 0 ( d , J = 7 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 7 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 9 ( s , 1 H ) , 6 . 7 8 ( s , 1 H ) , 6 . 6 0 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 5 . 4 7 ( d , J = 2 . 0 H z , 2 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) , 2 . 0 7 ( s , 3 H ) , 1 . 9 9 ( s , 3 H ) , 1 . 4 6 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( s , 3 H ) 。

## 【0078】

10

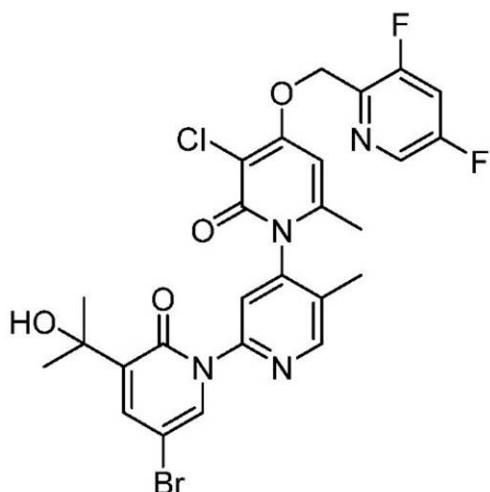
20

30

40

50

実施例 3 2  
【化 1 1 1】

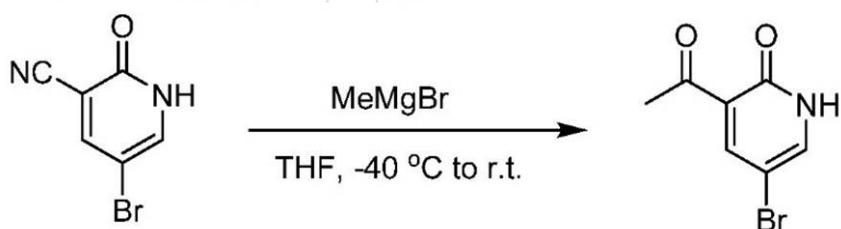


10

番号 3 2 の化合物は、以下の方法により製造される。

ステップ A : 3 - アセチル - 5 - プロモピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの合成。

【化 1 1 2】



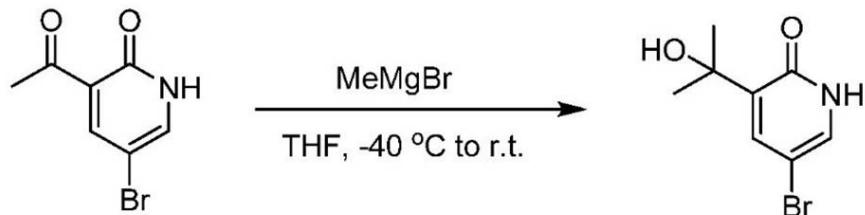
20

- 4 0 で、5 - プロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ( 1 9 9 . 0 m g 、 1 . 0 m m o l ) を含むテトラヒドロフラン ( 4 . 0 m l ) 溶液に、臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 ( 1 . 0 m l 、 2 . 0 m o l / 1 ) をゆっくりと滴下し、室温にゆっくりと昇温して 2 時間反応させた。

反応が終了し、希塩酸水溶液 ( 4 . 0 m l 、 1 . 0 m o l / 1 ) を加えてクエンチし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で pH を中性に調整し、ジクロロメタン ( 2 0 m l × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 2 0 m l × 2 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残渣を次の反応にそのまま使用した。 L C - M S : R T = 1 . 5 7 m i n , [ M + H ] + = 2 1 6 . 0 2 。

ステップ B : 5 - プロモ - 3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの合成。

【化 1 1 3】

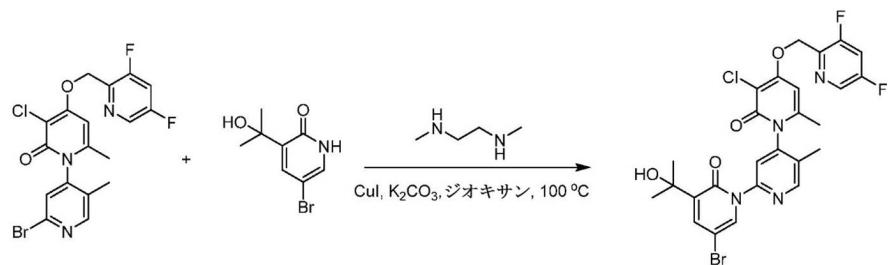


40

- 4 0 で、3 - アセチル - 5 - プロモピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 1 6 . 0 m g 、 1 . 0 m m o l ) を含むテトラヒドロフラン ( 4 . 0 m l ) 溶液に、メチル臭化マグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 ( 1 . 0 m l 、 2 . 0 m o l / 1 ) をゆっくりと滴下し、室温にゆっくりと昇温して 2 時間反応させた。

50

反応が終了し、希塩酸水溶液（4.0 ml、1.0 mol/l）を加えてクエンチし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpHを中性に調整し、ジクロロメタン（20 ml × 3回）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（20 ml × 2回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン = 2/1）。白色の固体である5-ブロモ-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ピリジン-2（1H）-オン（収率：64.7%）150 mgを得た。LC-MS: RT = 1.63 min, [M+H]<sup>+</sup> = 234.08。ステップC: 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）-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオンの合成。  
【化114】



室温で、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-2H-[1,2-ビピリジン]-2-オン（137.0 mg、0.30 mmol）、5-ブロモ-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ピリジン-2（1H）-オン（141.5 mg、0.61 mmol）、ヨウ化第一銅（12 mg、0.06 mmol）および炭酸カリウム（84 mg、0.61 mmol）をジオキサン（4 ml）に溶解させ、ジメチルエチレンジアミンを1滴滴下し、窒素ガスで保護し、100に昇温して1時間マイクロ波反応させた。

反応が終了した後、濾過し、濾液を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/0）。白色の固体である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）-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン（収率：71.1%）129.6 mgを得た。

LC-MS: RT = 1.97 min, [M+H]<sup>+</sup> = 609.14。核磁気共鳴データ: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.67 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.47 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.45 (d, J = 4.0 Hz, 6H)。

#### 【0079】

#### 実施例33

10

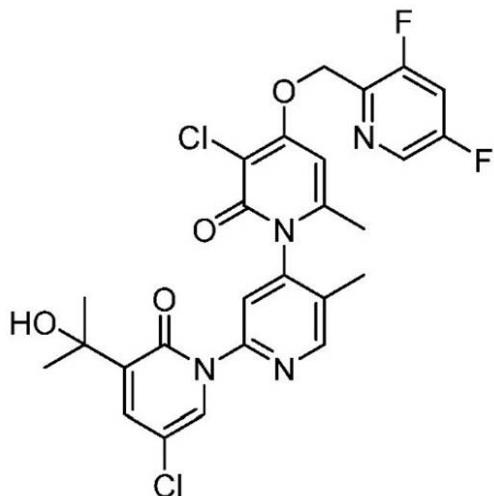
20

30

40

50

## 【化115】

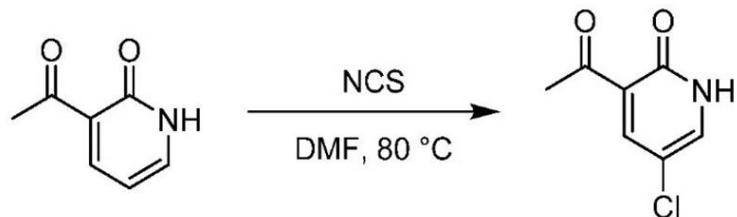


10

番号33の化合物は、以下の方法により製造される。

ステップA：3 - アセチル - 5 - クロロピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの合成。

## 【化116】



20

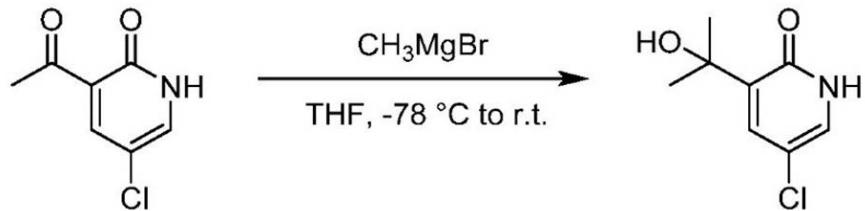
室温で、3 - アセチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 500 mg, 3.67 mmol ) を含む N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 ml ) に、NCS ( 500 mg, 3.67 mmol ) を加え、80 に昇温して3時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 30 ml × 3回 ) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 ( 30 ml × 2回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1 )。淡黄色の固体である3 - アセチル - 5 - クロロピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 収率 : 54 % ) 300 mgを得た。LC - MS : RT = 1.68 min, [ M + H ] + = 172.07。

30

ステップB：3 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 5 - クロロピリジン - 2 ( 1 H ) - オンの合成。

## 【化117】



40

-78 で、3 - アセチル - 5 - クロロピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 300 mg, 1.75 mmol ) を含むテトラヒドロフラン ( 20 ml ) に、臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 ( 3 ml, 1 mol / ml ) を滴下し、室温にゆっくりと昇温して3時間反応させた。

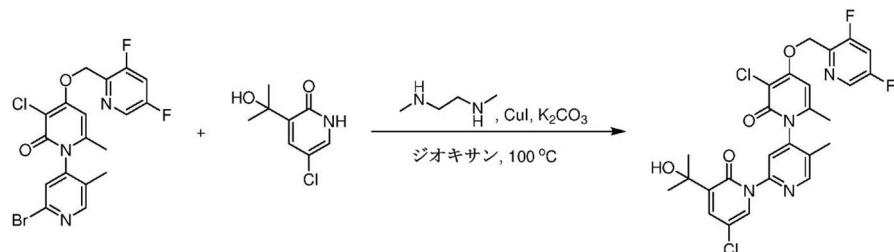
反応が終了し、水を加えてクエンチし、ジクロロメタンとイソプロパノールの混合溶液 ( デクロロメタン / イソプロパノール = 3 / 1, 30 ml × 5回 ) で抽出し、有機相を合わ

50

せ、飽和食塩水(30ml×2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール=10/1)。白色の固体である3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-クロロピリジン-2(1H)-オン(収率:46%)150mgを得た。LC-MS:RT=1.59min,[M+H]<sup>+</sup>=188.10。

ステップC:3,5-ジクロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1-ターピリジン]-2,2-ジオンの合成。

【化118】



室温で、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-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(80mg、0.18mmol)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-クロロピリジン-2(1H)-オン(33mg、0.18mmol)、ヨウ化第一銅(7mg、0.04mmol)および炭酸カリウム(48mg、0.35mmol)をジオキサン(4ml)に溶解させ、ジメチルエチレンジアミンを1滴滴下し、100℃に昇温して1時間マイクロ波反応させた。

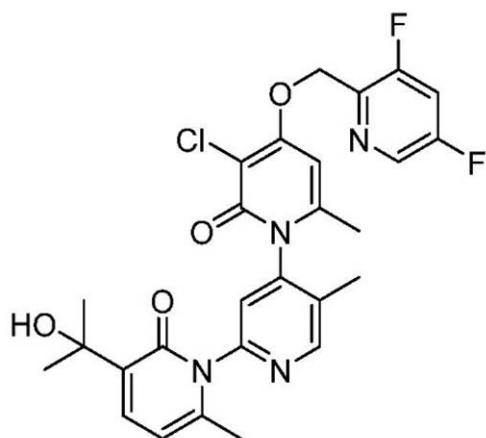
反応が終了した後、濾過し、酢酸エチルですすぎ、濾液を濃縮し、分取高速液体クロマトグラフィーにより、得られた粗生成物から、白色の固体である生成物3,5-ジクロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1-ターピリジン]-2,2-ジオン(収率:51%)50mgを得た。

LC-MS:RT=1.93min,[M+H]<sup>+</sup>=563.18.<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)8.67(s,1H),8.59(d,J=2.3Hz,1H),8.14-8.01(m,2H),7.78(s,1H),7.65(d,J=3.0Hz,1H),6.78(s,1H),5.47(d,J=1.4Hz,2H),5.29(s,1H),2.07(s,3H),1.98(s,3H),1.50-1.42(m,6H)。

【0080】

実施例34

【化119】



10

20

30

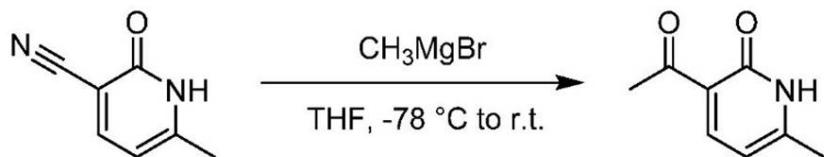
40

50

番号34の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：3-アセチル-6-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成。

【化120】

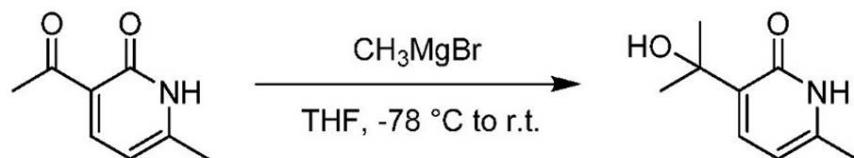


-78で、6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル( $500\text{mg}$ 、 $3.73\text{mmol}$ )を含むテトラヒドロフラン( $20\text{mL}$ )に、臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液( $5.47\text{mL}$ 、 $1\text{mol/mL}$ )を滴下し、室温にゆっくりと昇温して3時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、ジクロロメタンとイソプロパノールの混合溶液(ジクロロメタン/イソプロパノール=3/1、 $30\text{mL} \times 5$ 回)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水( $30\text{mL} \times 2$ 回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール=10/1)、淡黄色の固体である3-アセチル-6-メチルピリジン-2(1H)-オン(収率:53%) $300\text{mg}$ を得た。LC-MS: RT = 1.29 min, [M+H]<sup>+</sup> = 152.15。

ステップB：3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成。

【化121】

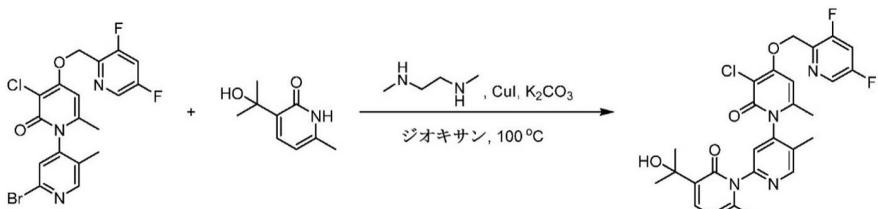


-78で、3-アセチル-6-クロロピリジン-2(1H)-オン( $300\text{mg}$ 、 $1.98\text{mmol}$ )を含むテトラヒドロフラン( $20\text{mL}$ )に、臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液( $3\text{mL}$ 、 $1\text{mol/mL}$ )を滴下し、室温にゆっくりと昇温して3時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、ジクロロメタンとイソプロパノールの混合溶液(ジクロロメタン/イソプロパノール=3/1、 $30\text{mL} \times 5$ 回)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水( $30\text{mL} \times 2$ 回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール=10/1)。白色の固体である3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オン(収率:60%) $200\text{mg}$ を得た。LC-MS: RT = 1.52 min, [M+H]<sup>+</sup> = 168.20。

ステップC：3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,6-トリメチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン-2,2-ジオンの合成。

【化122】



10

20

30

40

50

室温で、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 - 2 H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オン(80 mg、0.18 mmol)、3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 6 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン(30 mg、0.18 mmol)、ヨウ化第一銅(7 mg、0.04 mmol)および炭酸カリウム(48 mg、0.35 mmol)をジオキサン(4 mL)に溶解させ、ジメチルエチレンジアミンを1滴滴下し、100 °Cに昇温して1時間マイクロ波反応させた。

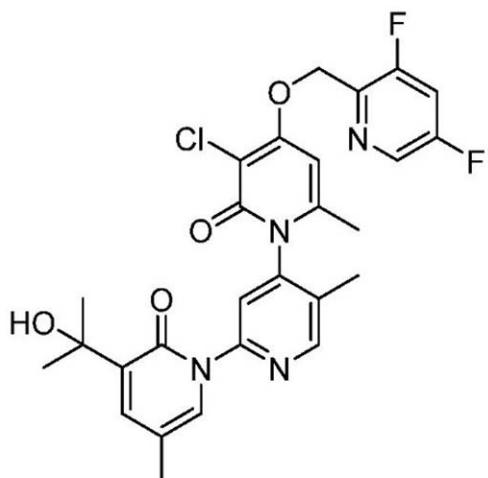
反応が終了した後、濾過し、酢酸エチルですすぎ、濾液を濃縮し、分取高速液体クロマトグラフィーにより、得られた粗生成物から、白色の固体である生成物3 - クロロ - 4 - ((3,5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - トリメチル - 2 H , 2 H - [1,2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(収率: 3%) 2.49 mgを得た。

LC - MS : RT = 1.88 min, [M + H]<sup>+</sup> = 543.18.

#### 【0081】

実施例 35

#### 【化123】



10

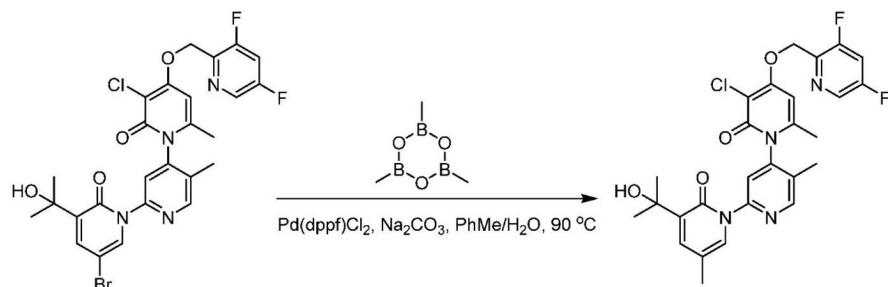
20

30

番号35の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：3 - クロロ - 4 - ((3,5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 5 , 6 - トリメチル - 2 H , 2 H - [1,2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。

#### 【化124】



40

室温で、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) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1,2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(100 mg、0.16 mmol)を含む混合溶媒(2.0 mL、トルエン / 水 = 3 / 1)に、トリメチルボロキシン(0.02 mL、0.16 mmol)、[1,1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(1.17 mg、0.0016 mmol)、

50

炭酸ナトリウム（33.9 mg、0.32 mmol）を加え、窒素ガスで保護し、90に昇温して2時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル（20 ml × 3回）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（20 ml × 2回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 0）。白色の固体である3-クロロ-4-（（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）メトキシ）-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-5,5,6-トリメチル-2H,2H-[1,2:4,1-ターピリジン]-2,2-ジオン（収率：17.8%）15.4 mgを得た。

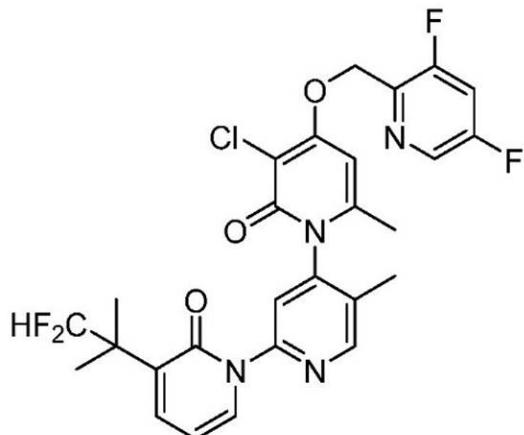
L C - M S : R T = 1.89 min, [M + H]<sup>+</sup> = 543.25.

10

#### 【0082】

#### 実施例 36

#### 【化125】

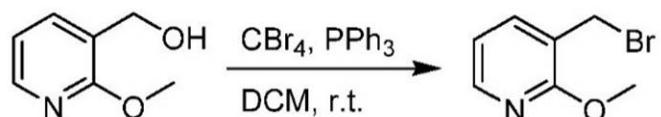


20

番号36の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：3-（ブロモメチル）-2-メトキシピリジンの合成。

#### 【化126】



30

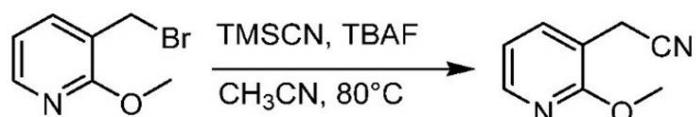
0で、（2-メトキシピリジン-3-イル）メタノール（2.0 g、14.37 mmol）を含むジクロロメタン（30.0 ml）に、トリフェニルホスフィン（5.65 g、21.56 mmol）と四臭化炭素（5.72 g、17.24 mmol）を加え、室温で1時間反応させた。

反応が終了し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：n-ヘキサン）。黄色の油状物質である3-（ブロモメチル）-2-メトキシピリジン（収率：97.7%）2.95 gを得た。L C M S : R T = 1.97 min, [M + H]<sup>+</sup> = 202.03。

40

ステップB：2-（2-メトキシピリジン-3-イル）アセトニトリルの合成。

#### 【化127】



室温で、3-（ブロモメチル）-2-メトキシピリジン（2.9 g、14.34 mmol）

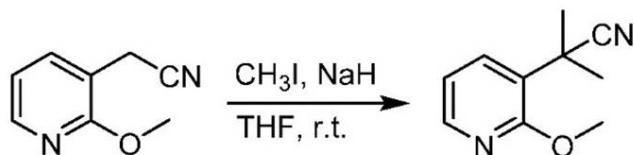
50

)を含むアセトニトリル(30.0ml)に、トリメチルシアノシラン(3.60ml、28.68mmol)とテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(28.7ml、1.0mol/l)を加え、80で1時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(30ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水(20ml×2回)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:n-ヘキサン)。白色の固体である2-(2-メトキシピリジン-3-イル)アセトニトリル(収率:88.82%)1.90gを得た。LCMS:RT=1.73min, [M+H]<sup>+</sup>=149.17。

ステップC: 2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルプロピオニトリルの合成。  
10

【化128】



室温で、水素化ナトリウム(2.0g、0.05mmol、60%がパラフィン油に分散している)を含むテトラヒドロフラン(15.0ml)に、2-(2-メトキシピリジン-3-イル)アセトニトリル(1.90g、0.013mmol)を含むテトラヒドロフラン(5.0ml)を加え、室温で2時間反応させ、ヨードメタンを加え、一晩反応を継続した。  
20

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(30ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水(20ml×2回)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:n-ヘキサン)。無色の液体である2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルプロピオニトリル(収率:94.2%)2.17gを得た。LCMS:RT=1.89min, [M+H]<sup>+</sup>=177.11。

ステップD: 2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルプロピオンアルデヒドの合成。  
30

【化129】

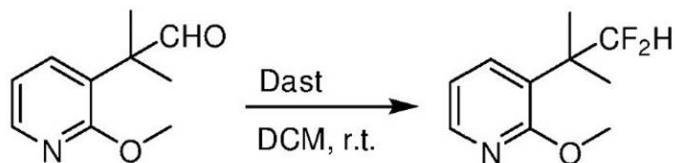


-78で、2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルプロピオニトリル(2.17g、12.23mmol)を含むジクロロメタン(200.0ml)に、ジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液(12.15ml、1.5mol/l)を加え、室温に昇温して反応させた。  
40

反応が終了し、水を加えてクエンチし、ジクロロメタンを蒸発除去し、希塩酸を加えて30分間攪拌し、酢酸エチル(30ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水(20ml×2回)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:n-ヘキサン)。無色の液体である2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルプロピオンアルデヒド(収率:70.9%)1.56gを得た。LCMS:RT=1.91min, [M+H]<sup>+</sup>=180.16。

ステップE: 3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-メトキシピリジンの合成。  
50

## 【化 130】

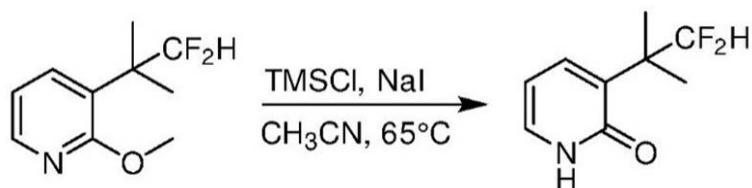


0 で、2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルプロピオンアルデヒド(1.56 g、8.67 mmol)を含むジクロロメタン(20.0 ml)に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(2.13 ml、17.34 mol/l)を加え、室温で反応させた。  
10

反応が終了し、水を加えてクエンチし、ジクロロメタン(30 ml × 3回)で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水(20 ml × 2回)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:n-ヘキサン)。無色の液体である3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-メトキシピリジン(収率:40.0%)700.0 mgを得た。LCMS: RT = 2.05 min, [M + H]<sup>+</sup> = 202.15。

ステップF: 3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オンの合成。

## 【化 131】

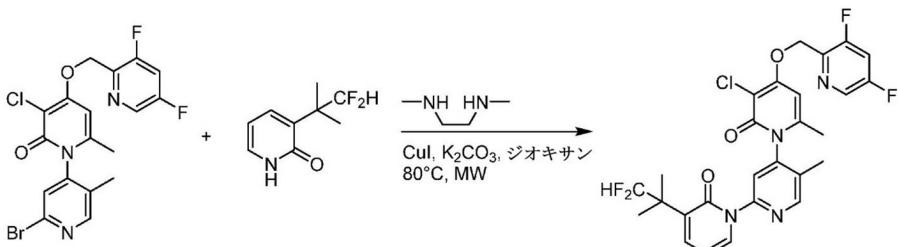


室温で、3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-メトキシピリジン(700.0 mg、3.47 mmol)を含むアセトニトリル(7.0 ml)に、ヨウ化ナトリウム(780.7 mg、5.2 mmol)とクロロトリメチルシラン(660.0 μl、5.2 mmol)を加え、65 で反応させた。  
30

反応が終了し、水を加えてクエンチし、飽和炭酸ナトリウムでpHを8に調整し、酢酸エチル(30 ml × 3回)で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水(20 ml × 2回)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:メタノール/ジクロロメタン=1/20)。黄色の油状物質である3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(収率:81.6%)533.0 mgを得た。LCMS: RT = 1.68 min, [M + H]<sup>+</sup> = 188.16。

ステップG: 3-クロロ-3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-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-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオンの合成。  
40

## 【化 132】



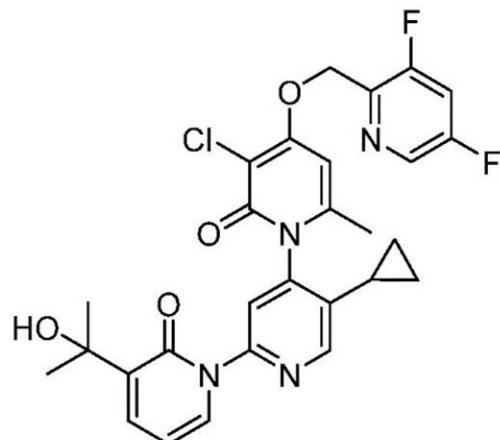
室温で、2 - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - ((3,5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H - [1,4 - ピピリジン] - 2 - オン(100.0 mg、0.22 mmol)、3 - (1,1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1 H) - オン(49.6 mg、0.26 mmol)、ヨウ化第一銅(9.5 mg、0.05 mmol)および炭酸カリウム(60.7 mg、0.44 mmol)をジオキサン(2.0 ml)に溶解させ、N,N - デミチルエチレンジアミンを滴下し、80°で1時間マイクロ波反応させた。

反応が終了し、吸引濾過し、ジクロロメタンでフィルターケーキを洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル)。白色の固体である3 - クロロ - 3 - (1,1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - 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 - 2 H , 2 H - [1,2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(収率: 22.6%) 28.0 mgを得た。LCMS: RT = 1.99 min, [M + H]<sup>+</sup> = 563.17。

## 【0083】

## 実施例 37

## 【化133】



10

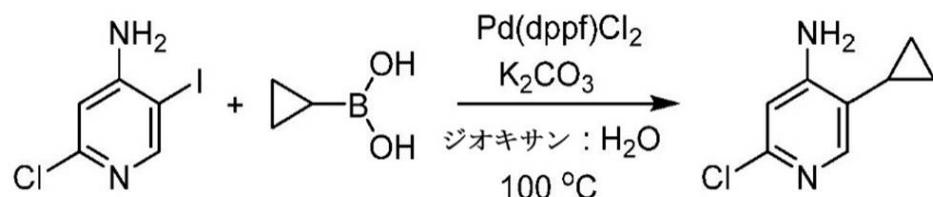
20

30

番号37の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA: 2 - クロロ - 5 - シクロプロピルピリジン - 4 - アミンの合成。

## 【化134】



40

室温で、2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン - 4 - アミン(1.0 g、3.93 mmol)、シクロプロピルボロン酸(0.68 g、7.86 mmol)、[1,1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(290 mg、0.39 mmol)および炭酸カリウム(1.09 g、7.86 mmol)を含む1,4 - デミオキサン溶液(20.0 ml)を、窒素ガスで保護し、100°に昇温して24時間反応させた。

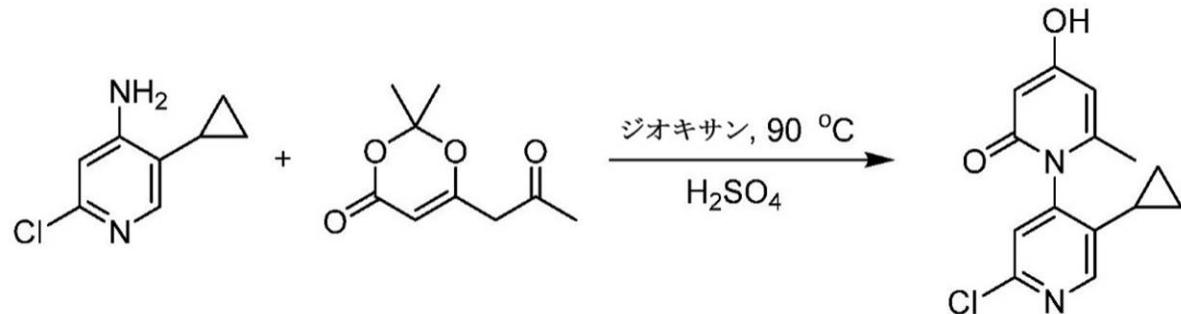
反応が終了した後、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(20 ml × 3回)で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水(20 ml × 2回)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル/n - ヘキサン = 1 / 5)。2 - クロロ - 5 - シクロプロピルピリジン - 4 - アミン(収率: 87.6%) 580 mgを得た。LCMS: RT =

50

0.7 min, [M + H]<sup>+</sup> = 169.09。

ステップB: 2 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オンの合成。

【化135】



室温で、2 - クロロ - 5 - シクロプロピルピリジン - 4 - アミン (580 mg, 3.44 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (10.0 mL) に、2, 2 - ジメチル - 6 - (2 - オキソプロピル) - 4 H - 1, 3 - ダイオキシン - 4 - オン (760 mg, 4.13 mmol) を加え、90 に昇温して 2 時間反応させた。続いて、硫酸溶液 (1.5 mL, 10 mol/L) を滴下し、引き続き 90 で 2 時間反応させた。

反応が終了した後、室温に降温して、水を加えて固体を析出し、濾過し、水で 2 回すすぎ、減圧乾燥し、淡黄色の固体物質である 2 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オン (収率: 57.8%) 550 mg を得た。LCMS: RT = 1.70 min, [M + H]<sup>+</sup> = 277.12。

ステップC: 2, 3 - ジクロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オンの合成。

【化136】



室温で、2 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オン (300 mg, 1.08 mmol) を含むイソプロパノール (5.0 mL) に、1, 2 - ジクロロエタン (2.5 mL)、N - クロロスクシンイミド (159 mg, 1.19 mmol) およびジクロロ酢酸 (1滴) を加え、溶液を混合し、65 に昇温して 1 時間反応させた。

反応が終了した後、水 (1.0 mL) を加えてクエンチし、溶媒を減圧除去し、得られた残留物に酢酸エチルを加えてスラリー化し、濾過し、減圧乾燥し、淡黄色の固体物質である 2, 3 - ジクロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オン (収率: 68.2%) 230 mg を得た。LCMS: RT = 1.73 min, [M + H]<sup>+</sup> = 311.10。

ステップD: 2, 3 - ジクロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - ((3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オンの合成。

10

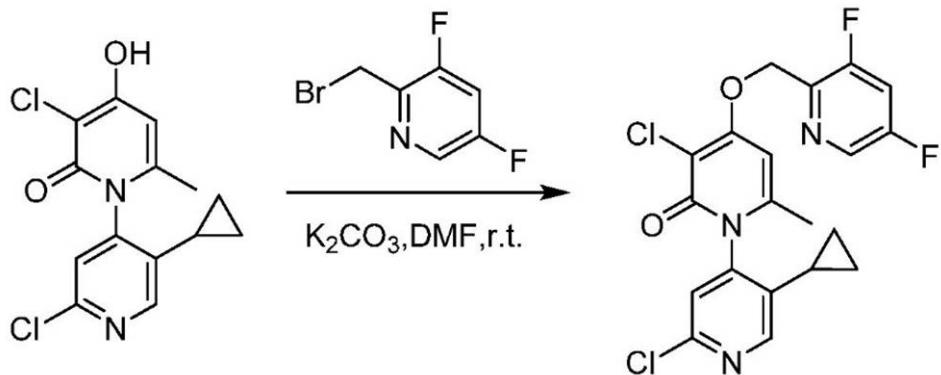
20

30

40

50

## 【化137】

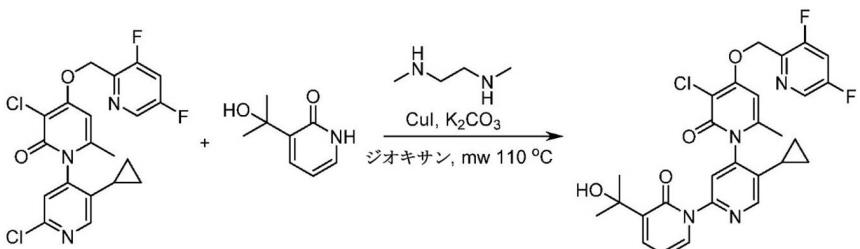


室温で、2,3-ジクロロ-5-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-6-メチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(170mg、0.55mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液(2.0ml)に、2-(ブロモメチル)-3,5-ジフルオロピリジン(136mg、0.66mmol)と炭酸カリウム(151mg、1.01mmol)を加え、室温で1時間反応させた。

反応が終了し、水(10.0ml)を加え、固体を析出し、濾過し、水で2回すすぎ、減圧乾燥し、淡黄色の固体物質である2,3-ジクロロ-5-シクロプロピル-4-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6-メチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(収率:75%)180mgを得た。LCMS: RT = 1.96 min, [M + H]<sup>+</sup> = 438.13。

ステップE: 3-クロロ-5-シクロプロピル-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチル-2H,2H-[1,2:4,1-ターピリジン]-2,2-ジオンの合成。

## 【化138】



室温で、2,3-ジクロロ-5-シクロプロピル-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6-メチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(180mg、0.41mmol)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-ビリジン-2(1H)-オン(75mg、0.49mmol)、炭酸カリウム(114mg、0.82mmol)、ヨウ化第一銅(16mg、0.082mmol)およびジメチルエチレンジアミン(15mg、0.16mmol)を含む1,4-ジオキサン(5.0ml)を脱気し、窒素ガスで保護し、110で2時間マイクロ波反応させた。

反応が終了した後、濾過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル)。淡黄色の固体である3-クロロ-5-シクロプロピル-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチル-2H,2H-[1,2:4,1-ターピリジン]-2,2-ジオン(収率:7%)16mgを得た。LCMS: RT = 1.89 min, [M + H]<sup>+</sup> = 555.22。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14-8.01 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H)

10

20

30

40

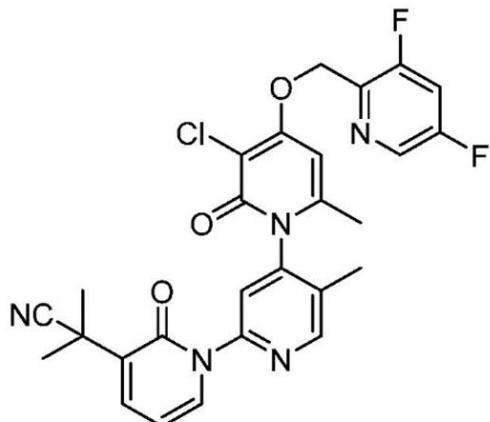
50

, 6.40 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.06 - 1.00 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.72 - 0.67 (m, 1H)。

## 【0084】

## 実施例 38

## 【化139】



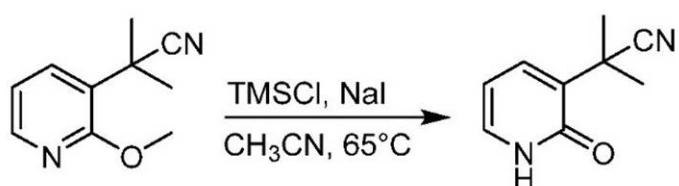
10

20

番号 38 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 2 - メチル - 2 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) プロピオニトリルの合成。

## 【化140】



30

室温で、2 - ( 2 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 2 - メチルプロピオニトリル ( 200 . 0 mg、1 . 13 mmol ) を含むアセトニトリル ( 3 . 0 ml ) に、ヨウ化ナトリウム ( 255 . 0 mg、1 . 7 mmol ) とクロロトリメチルシラン ( 215 . 0 μl、1 . 7 mmol ) を加え、65 に昇温して反応させた。

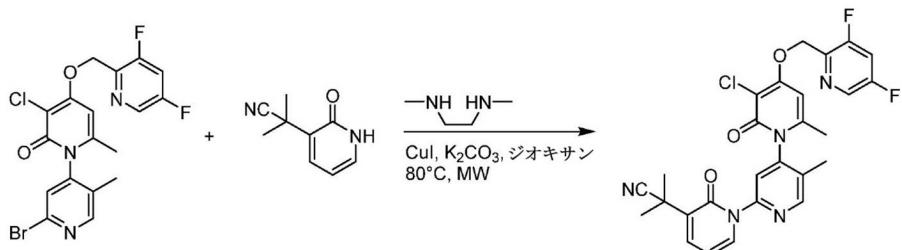
反応が終了し、水を加えてクエンチし、飽和炭酸ナトリウムで pH を 8 に調整し、酢酸エチル ( 30 ml × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水 ( 20 ml × 2 回 ) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : メタノール / ジクロロメタン = 1 / 20 )。黄色の油状物質である 2 - メチル - 2 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) プロピオニトリル ( 収率 : 92 . 3 % ) 170 . 0 mg を得た。LCMS : RT = 1 . 56 min, [M + H] + = 163 . 13。

ステップ B : 2 - ( 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 , 2 - ジケトン - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 3 - イル ) - 2 - メチルプロピオニトリルの合成。

40

50

【化 1 4 1】



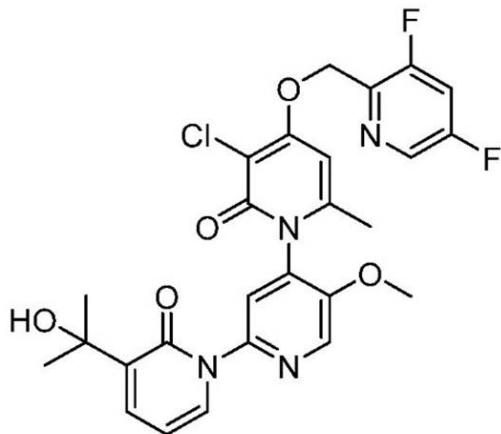
室温で、2 - プロモ - 3 - クロロ - 4 - ((3,5 -ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 5 , 6 -ジメチル - 2H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オン(100.0 mg、0.22 mmol)、2 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)プロピオニトリル(42.6 mg、0.26 mmol)、ヨウ化第一銅(9.5 mg、0.05 mmol)および炭酸カリウム(60.7 mg、0.44 mmol)をジオキサン(2.0 ml)に溶解させ、N,N -ジメチルエチレンジアミンを滴下し、80 °C で1時間マイクロ波反応させた。

反応が終了し、吸引濾過し、ジクロロメタンですすぎ、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル）。白色の固体である 2 - ( 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 , 2 - ジケトン - 2 H , 2 H - [ 1 , 2 : 4 , 1 - ターピリジン ] - 3 - イル ) - 2 - メチルプロピオニトリル（収率： 31.2% ） 37.0 mg を得た。LCMS : RT = 1.91 min , [ M + H ] + = 538.20 。

【 0 0 8 5 】

実施例 3 9

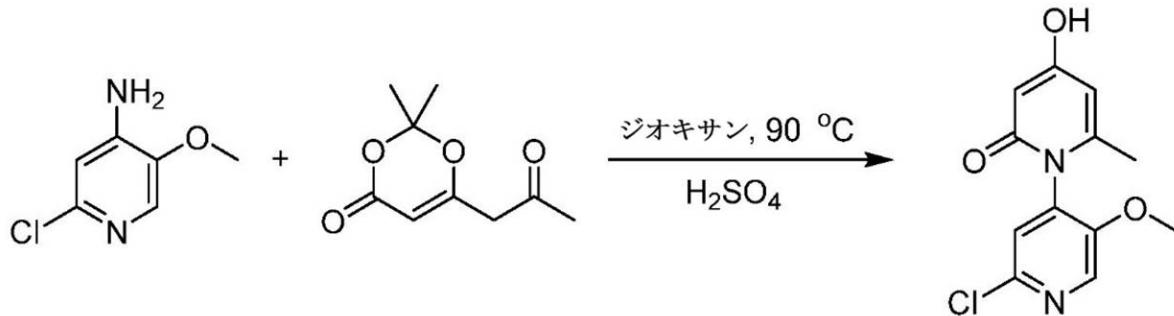
【化 1 4 2】



番号 39 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA : 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 6 - メチル - 2 H - [ 1 , 4 - ビピリジン ] - 2 - オンの合成。

## 【化143】



室温で、2 - クロロ - 4 - アミノ - 5 - メトキシピリジン (500 mg、3.15 mmol) を含む1,4 - ジオキサン (10.0 ml) に、2,2 - デミチル - 6 - (2 - オキソプロピル) - 4H - 1,3 - ダイオキシン - 4 - オン (700 mg、3.78 mmol) を加え、90 に昇温して2時間反応させた。硫酸溶液 (1.2 mL、10 mol/L) を滴下し、90 で2時間反応を続けた。

反応が終了した後、室温まで冷却し、水を加えて固体を析出し、濾過し、水で2回すすぎ、減圧乾燥し、淡黄色の固体である2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 6 - メチル - 2H - [1,4 - ピピリジン] - 2 - オン (収率: 64.3%) 540 mgを得た。LCMS: RT = 1.66 min, [M + H]<sup>+</sup> = 267.04。20

ステップB: 2,3 - デクロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 6 - メチル - 2H - [1,4 - ピピリジン] - 2 - オンの合成。

## 【化144】

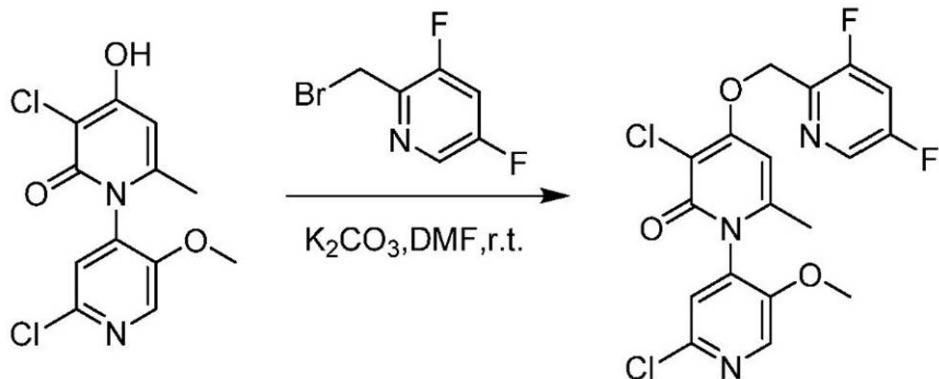


室温で、2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 6 - メチル - 2H - [1,4 - ピピリジン] - 2 - オン (540 mg、2.02 mmol) を含むイソプロパノール (6.0 ml) に、1,2 - デクロロエタン (3.0 ml)、N - クロロスクシンイミド (297 mg、2.23 mmol) およびジクロロ酢酸 (3滴) を加え、65 に昇温して1時間反応させた。

反応が終了した後、水 (1.0 ml) を加えてクエンチし、溶媒を減圧除去し、酢酸エチルを加えてスラリー化し、濾過し、減圧乾燥し、淡黄色の固体物質である2,3 - デクロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 6 - メチル - 2H - [1,4 - ピピリジン] - 2 - オン (収率: 73.9%) 450 mgを得た。LCMS: RT = 1.68 min, [M + H]<sup>+</sup> = 301.09。40

ステップC: 2,3 - デクロロ - 4 - ((3,5 - デフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 5 - メトキシ - 6 - メチル - 2H - [1,4 - ピピリジン] - 2 - オンの合成。

## 【化145】

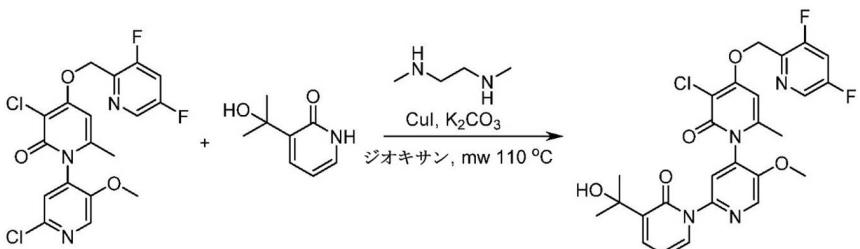


室温で、2,3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-6-メチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(217mg、0.72mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液(3.0ml)に、2-(ブロモメチル)-3,5-ジフルオロピリジン(180mg、0.87mmol)と炭酸カリウム(200mg、1.44mmol)を加え、室温で1時間反応させた。

反応が終了し、水(10.0ml)を加え、固体を析出し、濾過し、水で2回すすぎ、減圧乾燥し、淡黄色の固体物質である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)-5-メトキシ-6-メチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(収率:71.4%)220mgを得た。LCMS: RT = 1.89 min, [M + H]<sup>+</sup> = 428.07。

ステップD: 3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メトキシ-6-メチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオンの合成。

## 【化146】



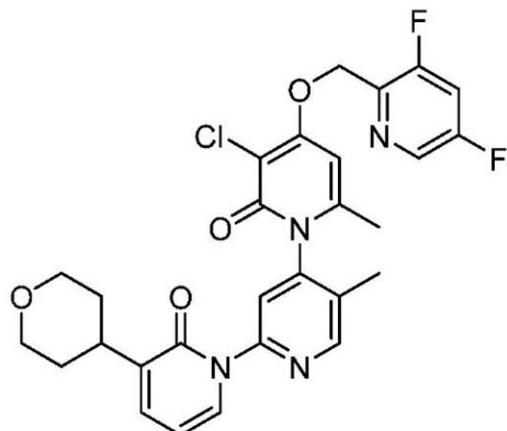
室温で、2,3-ジクロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-5-メトキシ-6-メチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(220mg、0.51mmol)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-ビリジン-2(1H)-オン(118mg、0.77mmol)、炭酸カリウム(132mg、1.02mmol)、ヨウ化第一銅(49mg、0.26mmol)およびジメチルエチレンジアミン(46mg、0.51mmol)を含む1,4-ジオキサン(5.0ml)を脱気し、窒素ガスで保護し、110℃で2時間マイクロ波反応させた。

反応が終了した後、濾過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル)。淡黄色の固体である3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メトキシ-6-メチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン(収率:7.8%)22mgを得た。LCMS: RT = 1.86 min, [M + H]<sup>+</sup> = 545.21。

## 【0086】

実施例40

## 【化147】

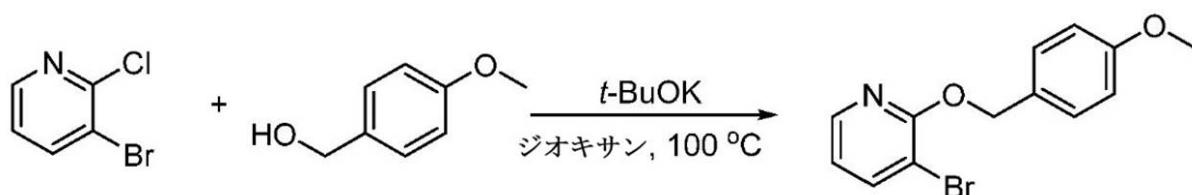


10

番号40の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：3 - ブロモ - 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) ピリジンの合成。

## 【化148】



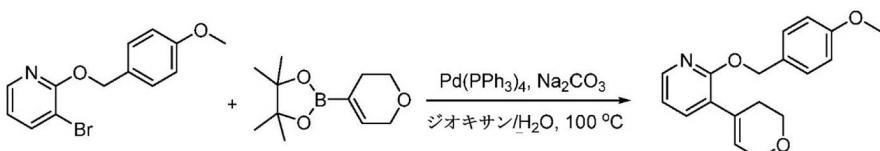
20

室温で、3 - ブロモ - 2 - クロロピリジン ( 1 . 9 2 g、1 0 . 0 m m o l ) を含む 1 , 4 - ジオキサン ( 3 0 . 0 m l ) に、4 - メトキシベンジルアルコール ( 1 . 5 g、1 1 . 0 m m o l ) およびカリウム *t* e r t - ブトキシド ( 1 . 3 4 g、1 2 . 0 m m o l ) を加え、1 0 0 に昇温して 1 2 時間反応させた。

反応が終了した後、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 5 0 m l × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水 ( 5 0 m l × 2 回 ) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した ( 溶離剤 : 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 8 )。黄色の油状液体である 3 - ブロモ - 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) ピリジン ( 収率 : 9 7 . 3 % ) 2 . 8 5 g を得た。L C M S : R T = 2 . 1 8 m i n , [ M + H ] <sup>+</sup> = 2 9 4 . 0 5 。

ステップB：3 - ( ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) ピリジンの合成。

## 【化149】



40

室温で、3 - ブロモ - 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) ピリジン ( 2 9 3 . 0 m g、1 . 0 m m o l ) と 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル ( 2 5 2 . 0 m g、1 . 2 m m o l ) を含む混合溶媒 ( 4 . 0 m l 、1 , 4 - ジオキサン / 水 = 3 / 1 ) の溶液に、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 1 1 5 . 6 m g、0 . 1 m m o l ) と炭酸ナトリウム ( 2 7 0 m g、2 . 5 m m o l ) を加え、窒素ガスで保護し、1 0 0 に昇温して 1 2 時間反応させた。

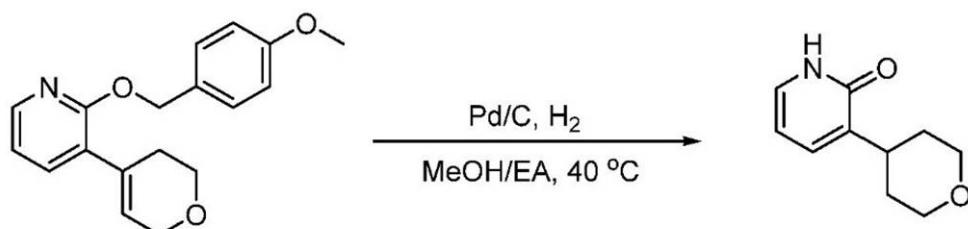
反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル ( 2 0 m l × 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水 ( 2 0 m l × 2 回 ) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾

50

燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 8）。黄色の固体である 3 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン（収率：65.3%）194 mg を得た。LCMS : RT = 2.14 min, [M + H]<sup>+</sup> = 298.24。

ステップC：3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの合成。

【化150】

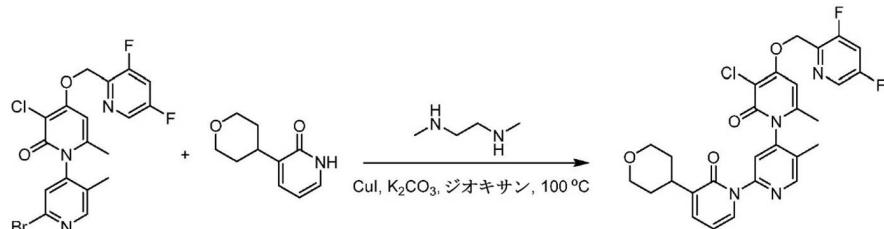


室温で、3 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン（194.0 mg、0.65 mmol）を含む混合溶媒（4.0 mL、メタノール / 酢酸エチル = 2 / 1）の溶液に、湿潤のパラジウム炭素（125.8 mg、0.065 mmol）を加え、水素ガスで3回置換し、水素ガス雰囲気で、40に昇温して12時間反応させた。

反応が終了した後、濾過し、濃縮した。得られた淡黄色の固体である 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを次のステップにそのまま使用した。LCMS : RT = 1.50 min, [M + H]<sup>+</sup> = 180.15。

ステップC：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 - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 H, 2 H - [1, 2 : 4, 1 - ターピリジン] - 2, 2 - ジオンの合成。

【化151】



室温で、2 - プロモ - 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 - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オン（137 mg、0.30 mmol）、3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン（109.2 mg、0.61 mmol）、ヨウ化第一銅（12 mg、0.06 mmol）および炭酸カリウム（84 mg、0.61 mmol）をジオキサン（4.0 mL）に溶解させ、ジメチルエチレンジアミン（1滴）を滴下し、窒素ガスで保護し、80で40分間マイクロ波反応させた。

反応が終了した後、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル）。白色の固体である 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 - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 H, 2 H - [1, 2 : 4, 1 - ターピリジン] - 2, 2 - ジオン（収率：69.4%）115.3 mg を得た。LCMS : RT = 1.86 min, [M + H]<sup>+</sup> = 555.23。

【0087】

実施例 4 1

10

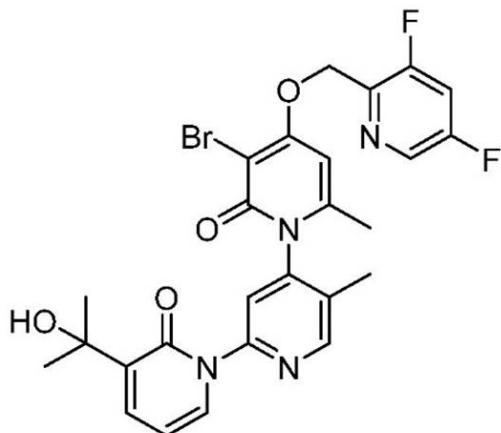
20

30

40

50

## 【化152】



10

番号41の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：2,3-ジブロモ-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-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オンの合成。

## 【化153】



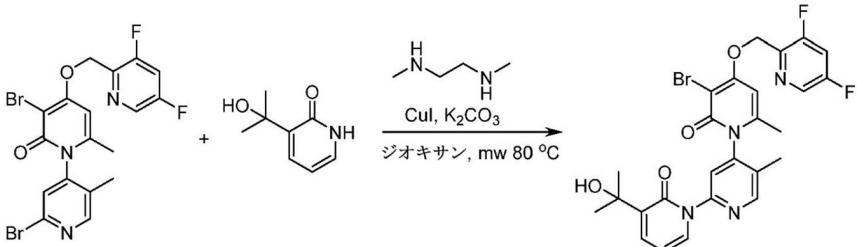
20

室温で、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-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(250mg、0.59mmol)を含むイソプロパノール(3.0ml)に、N-ブロモスクシンイミド(77mg、0.65mmol)とジクロロ酢酸(1滴)を加え、65に昇温して1時間反応させた。

反応が終了した後、室温に降温して、濾過し、減圧乾燥して白色の固体である2,3-ジブロモ-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-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(収率: 77.2%) 230mgを得た。LCMS: RT = 1.93 min, [M+H]<sup>+</sup> = 501.99。

ステップB：3-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-2H-[1,2-ターピリジン]-2,2-ジオンの合成。

## 【化154】



40

50

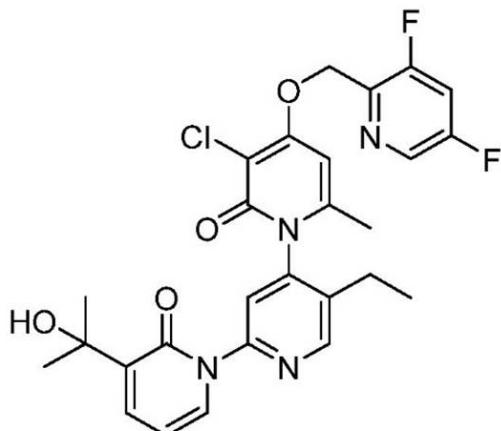
室温で、2,3-ジブロモ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-5,6-ジメチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(100mg、0.20mmol)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-ピリジン-2(1H)-オン(37mg、0.24mmol)、炭酸カリウム(55mg、0.40mmol)、ヨウ化第一銅(8mg、0.04mmol)およびジメチルエチレンジアミン(7mg、0.08mmol)を含む1,4-ジオキサン(2.0ml)を脱気し、窒素ガスで保護し、80で1時間マイクロ波反応させた。

反応が終了した後、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル)。白色の固体である3-ブロモ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-2H,2H-[1,2:4,1-ターピリジン]-2,2-ジオン(収率:41.2%)47mgを得た。LCMS: RT = 1.87min, [M+H]<sup>+</sup> = 575.11。

【0088】

実施例42

【化155】



10

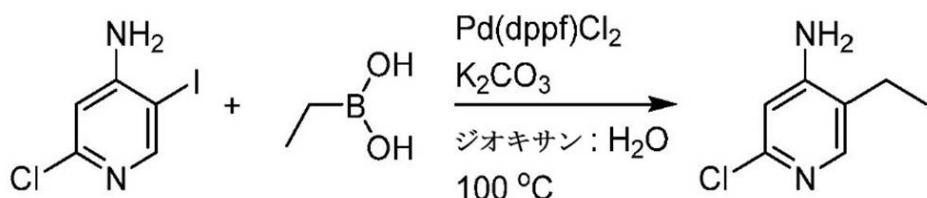
20

番号42の化合物の合成経路は、以下の通りである。

30

ステップA: 2-クロロ-5-エチルピリジン-4-アミンの合成。

【化156】



2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-アミン(1.5g、5.9mmol)、エチルボロン酸(871.1mg、11.8mmol)、[1,1-ビス(トリフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(431.2mg、0.6mmol)および炭酸カリウム(1.6g、11.8mmol)を含む1,4-ジオキサンと水の混合溶液(20.0ml、1,4-ジオキサン:水=4:1)を、窒素ガスで保護し、100に加熱して24時間反応させた。

40

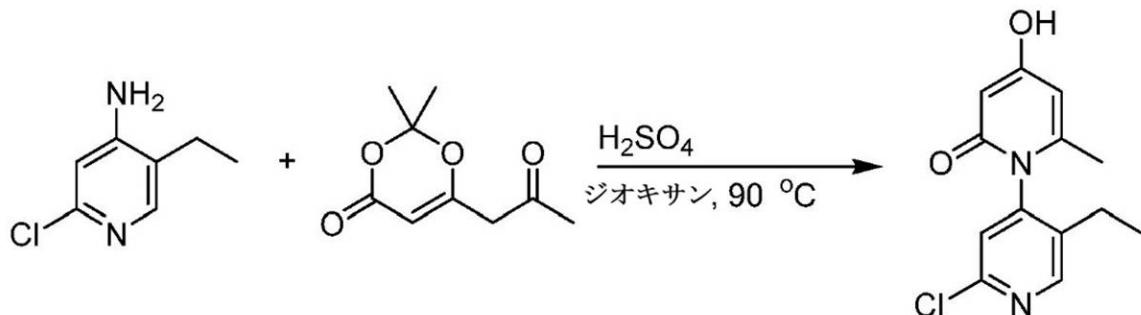
反応が終了した後、水を加えてすぎ、酢酸エチル(20ml×4回)で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水(20ml)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5)、淡黄色の固体である2-クロロ-5-エチルピリジン-4-アミン(収率:44.5%)410.0mgを得た。LCMS: R

50

T = 0 . 47 min, [M + H]<sup>+</sup> = 157.09。

ステップB: 2 - クロロ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オンの合成。

【化157】

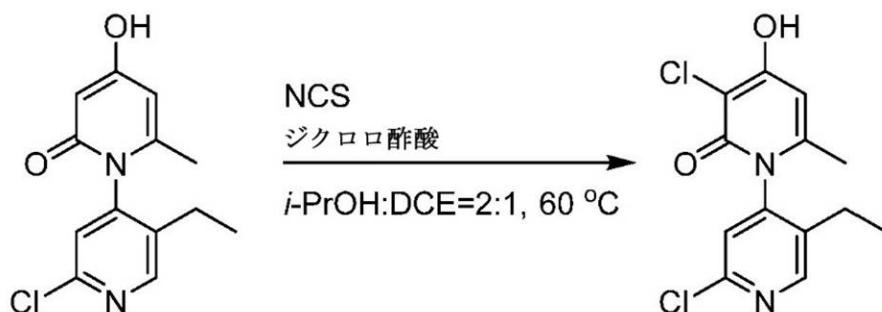


室温で、2 - クロロ - 5 - エチルピリジン - 4 - アミン (410.0 mg, 2.6 mmol) を含む1,4 - デオキサン (10.0 ml) に、2,2 - デメチル - 6 - (2 - オキソプロピル) - 4 H - 1,3 - ダイオキシン - 4 - オン (574.6 mg, 3.1 mmol) を加え、90 に昇温して2時間反応させた。続いて、硫酸溶液 (1.5 mL, 10 mol/L) を滴下し、引き続き90 で2時間反応させた。

反応が終了した後、室温に降温して、水を加えて固体を析出し、濾過し、水で2回すすぎ、減圧乾燥して、淡黄色の固体物質である2 - クロロ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オン (収率: 26.2%) 180.0 mgを得た。LCMS: RT = 1.70 min, [M + H]<sup>+</sup> = 265.13。

ステップC: 2,3 - デクロロ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オンの合成。

【化158】



室温で、2 - クロロ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オン (180.0 mg, 0.7 mmol) を含むイソプロパノール (5.0 ml) に、1,2 - デクロロエタン (2.5 ml)、N - クロロスクシンイミド (100.1 mg, 0.7 mmol) およびジクロロ酢酸 (1滴) を加え、混合溶液を65 に昇温して1時間反応させた。

反応が終了した後、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 4回) で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤: 酢酸エチル / n - ヘキサン = 4 / 1)、淡黄色の固体物質 (粗生成物) である2,3 - デクロロ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オン 230.0 mgを得た。LCMS: RT = 1.74 min, [M + H]<sup>+</sup> = 299.12。

ステップD: 2,3 - デクロロ - 5 - エチル - 4 - ((3,5 - デフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 6 - メチル - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オンの合

10

20

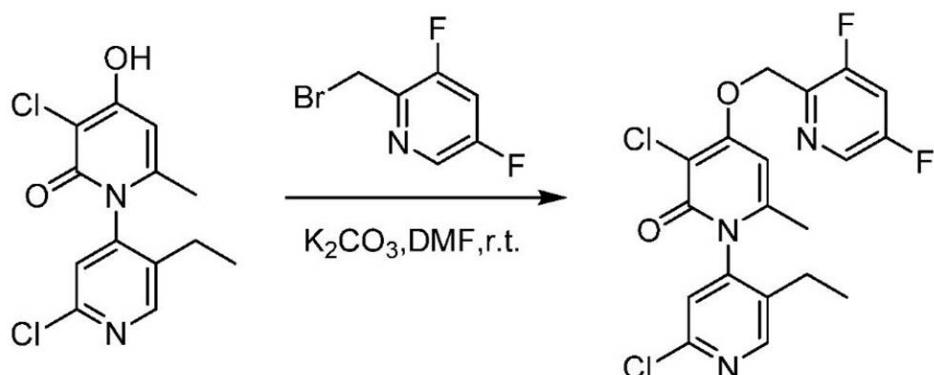
30

40

50

成。

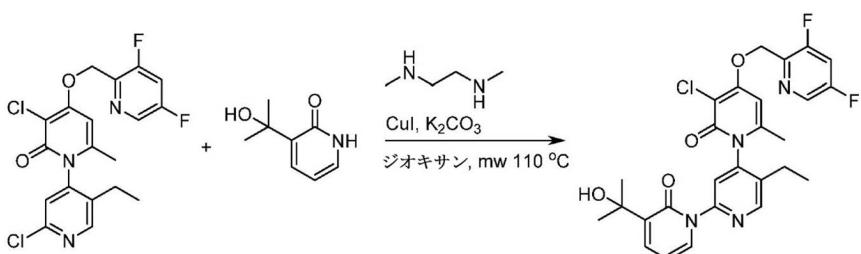
【化 159】



室温で、2,3-ジクロロ-5-エチル-4-ヒドロキシ-6-メチル-2H-[1,4]-ビピリジン] - 2-オン (230.0 mg、0.8 mmol) を含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (2.0 ml) に、2-(ブロモメチル)-3,5-ジフルオロピリジン (176.2 mg、0.8 mmol) と炭酸カリウム (212.5 mg、1.5 mmol) を加え、室温で1時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン = 4/1）。黄色の固体物質である2,3-ジクロロ-5-エチル-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6-メチル-2H-[1,4]-ビピリジン] - 2-オン（収率：27.7%）91.0 mgを得た。LCMS: RT = 1.95 min, [M + H]<sup>+</sup> = 426.12。  
ステップE: 3-クロロ-5-エチル-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン] - 2,2-ジオンの合成。

【化 160】



室温で、2,3-ジクロロ-5-エチル-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-6-メチル-2H-[1,4]-ビピリジン] - 2-オン (71.0 mg、0.16 mmol)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-ピリジン-2 (1 H) - オン (38.3 mg、0.25 mmol)、炭酸カリウム (146.1 mg、0.3 mmol)、ヨウ化第一銅 (15.8 mg、0.08 mmol) およびジメチルエチレンジアミン (15 mg、0.16 mmol) を含む1,4-ジオキサン (5.0 ml) を脱気し、窒素ガスで保護し、110 で2時間マイクロ波反応させた。

反応が終了した後、濾過し、濃縮した。分取高速液体クロマトグラフィーにより分離し、白色の固体である3-クロロ-5-エチル-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチル-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン] - 2,2-ジオン（収率：3.3%）3.0 mgを得た。LCMS: RT = 1.91 min, [M + H]<sup>+</sup> = 543.20。

10

20

30

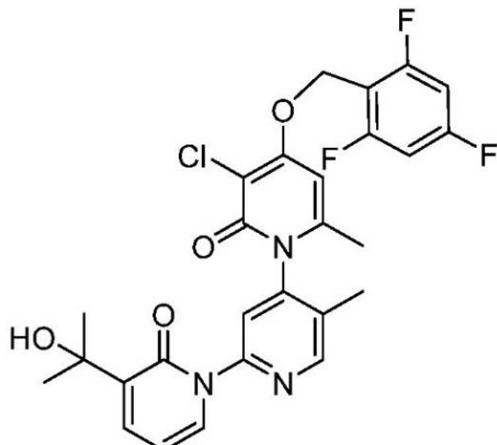
40

50

【0089】

実施例43

【化161】



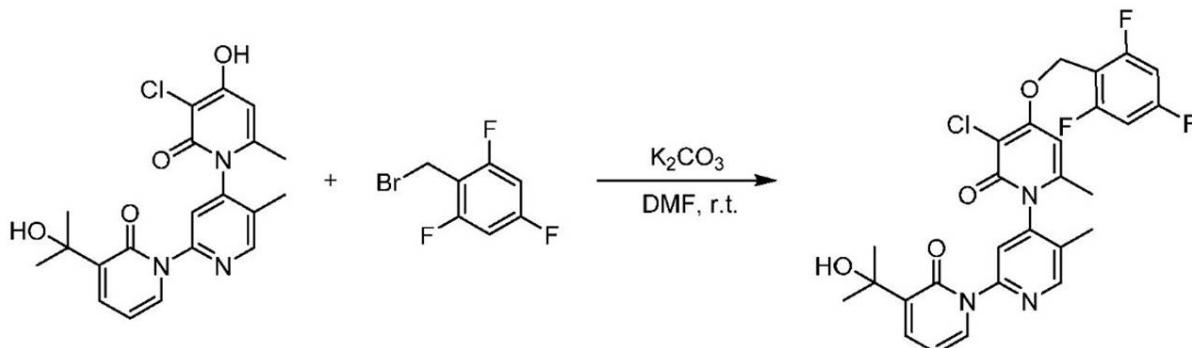
10

番号43の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA：3 - クロロ - 4 - ((2,4,6 - トリフルオロベンジル)オキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1,2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオンの合成。

20

【化162】



30

室温で、3 - クロロ - 4 - ((2,4,6 - トリフルオロベンジル)オキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1,2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(80 mg、0.20 mmol)を含むN,N - ジメチルホルムアミド(3 ml)に、2,4,6 - トリフルオロベンジルプロミド(45 mg、0.20 mmol)と炭酸カリウム(55 mg、0.40 mmol)を加え、室温で1時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(20 ml × 3回)で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水(20 ml × 2回)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル)。白色の固体である3 - クロロ - 4 - ((2,4,6 - トリフルオロベンジル)オキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジメチル - 2 H , 2 H - [1,2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(収率:25%)21 mgを得た。LCMS: RT = 1.97 min, [M + H]<sup>+</sup> = 546.21。

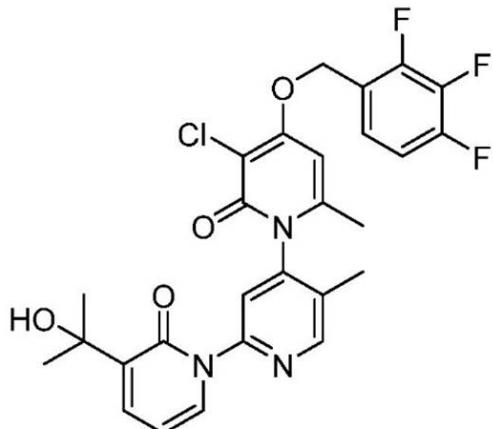
40

【0090】

実施例44

50

【化 1 6 3】

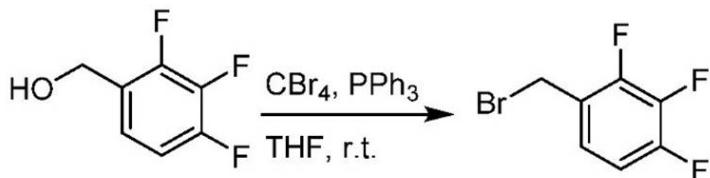


10

番号 4-4 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA : 1 - (プロモメチル) - 2 , 3 , 4 - トリフルオロベンゼンの合成。

【化 1 6 4】



20

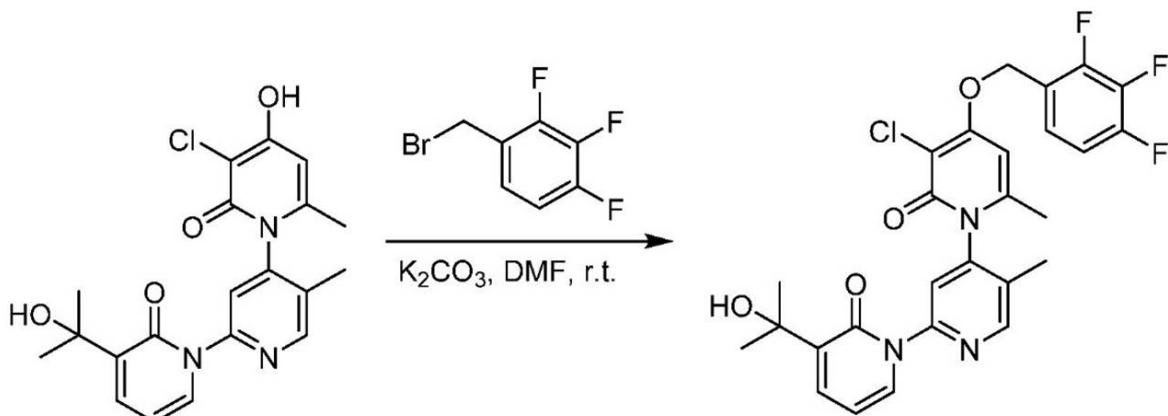
0 度、(2,3,4-トリフルオロフェニル)メタノール(335.4mg、2.07mmol)を含むテトラヒドロフラン(5.0ml)に、トリフェニルホスフィン(813.5mg、3.11mmol)と四臭化炭素(823.8mg、2.48mmol)を加え、室温で1時間反応させた。

反応が終了し、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（溶離剤：n-ヘキサン / �酢酸エチル = 10 / 1）。無色の油状物質である 1-(ブロモメチル)-2,3,4-トリフルオロベンゼン（収率：73.2%）388.0 mgを得た。LCMS: RT = 2.11 min。

20

ステップB：3 - クロロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 , 6  
 ジメチル - 4 - ((2, 3, 4 - トリフルオロベンジル)オキシ) - 2 H , 2 H - [  
 1, 2 : 4 , 1 - ターピリジン 1 - 2 , 2 - ジオンの合成。

【化 1 6 5】



40

室温で、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 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 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン (50.0 mg, 0.12 mmol) を含む N , N - ジメチルホルムアミ

50

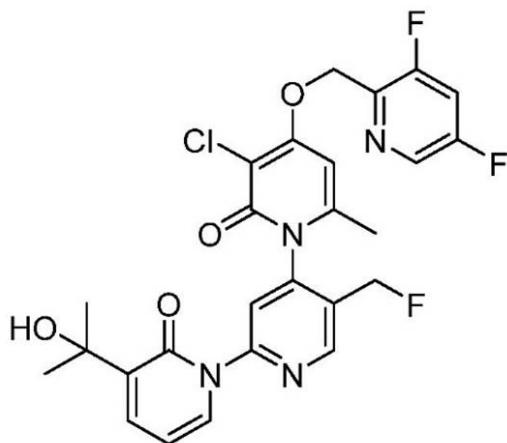
D (2.0 ml) に、1-(プロモメチル)-2,3,4-トリフルオロベンゼン (40.2 mg, 0.18 mmol) と炭酸カリウム (33.12 mg, 0.24 mmol) を加え、室温で2時間反応させた。

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水 (20 ml × 2回) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1/0)。白色の固体である 3-クロロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジメチル-4-((2,3,4-トリフルオロベンジル)オキシ)-2H,2H-[1,2:4,1]-ターピリジン]-2,2-ジオン (収率: 53.7%) 35.2 mg を得た。LCMS: RT = 1.98 min, [M+H]<sup>+</sup> = 546.20。 10

#### 【0091】

#### 実施例45

#### 【化166】

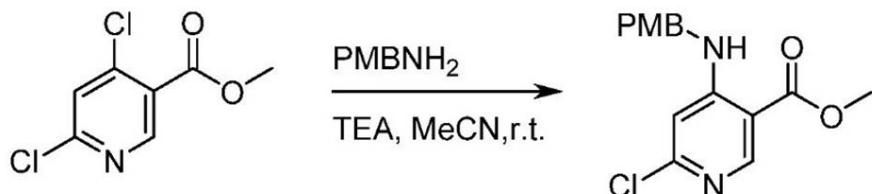


20

番号45の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップA: 6-クロロ-4-((4-メトキシベンジル)アミノ)ニコチン酸メチルの合成。 30

#### 【化167】

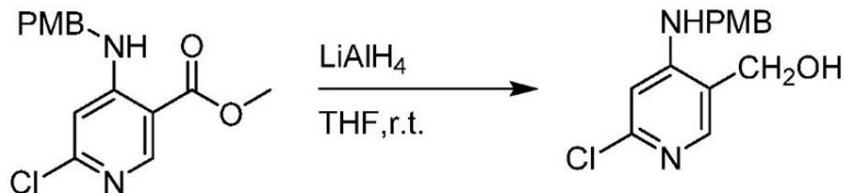


室温で、4,6-ジクロロニコチン酸メチル (7.0 g, 33.9 mmol)、p-メトキシベンジルアミン (5.6 g, 40.8 mmol)、トリエチルアミン (4.1 g, 40.8 mmol) をアセトニトリル (60.0 ml) に溶解させ、室温で12時間反応させた。 40

反応が終了した後、濃縮し、水を加え、酢酸エチル (20 ml × 4回) で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1/3)。白色の固体である 6-クロロ-4-((4-メトキシベンジル)アミノ)ニコチン酸メチル (収率: 89.6%) 9.3 g を得た。LCMS: RT = 2.07 min, [M+H]<sup>+</sup> = 307.13。

ステップB: (6-クロロ-4-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリジン-3-イル)メタノールの合成。 50

## 【化168】

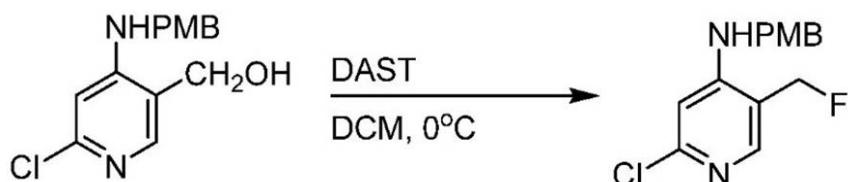


室温で、6 - クロロ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ニコチン酸メチル (9 . 3 g、30 . 3 mmol) をテトラヒドロフラン (90 . 0 ml) に溶解させ、0 度、水素化リチウムアルミニウム (1 . 7 g、45 . 5 mmol) を分割して加え、室温に昇温して 30 分間反応させた。  
10

反応が終了した後、氷浴で 1 . 7 ml の水、1 . 7 ml の 15 % 水酸化ナトリウム水溶液を加え、吸引濾過し、濃縮して、白色の固体である (6 - クロロ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) メタノール (収率: 60 . 0 %) 5 . 0 g を得た。LCMS : RT = 1 . 73 min, [M + H]<sup>+</sup> = 1279 . 16。

ステップC : 2 - クロロ - 5 - (フルオロメチル) - N - (4 - メトキシベンジル) ピリジン - 4 - アミンの合成。

## 【化169】

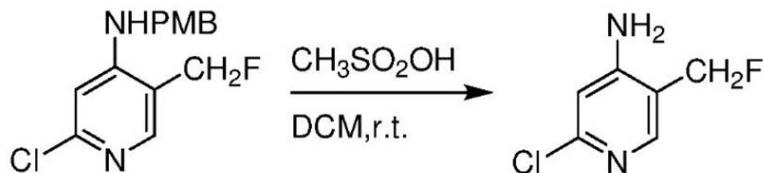


室温で、(6 - クロロ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) メタノール (5 . 0 g、18 . 0 mmol) をジクロロメタン (100 . 0 ml) に溶解させ、0 度に降温し、ジエチルアミノ硫黄トリフルオロアリド (4 . 3 g、27 . 0 mmol) を滴下し、滴下が終了した後、0 度で 30 分間反応させた。

反応が終了した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタン (30 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤: ジクロロメタン)、淡黄色の液体である 2 - クロロ - 5 - (フルオロメチル) - N - (4 - メトキシベンジル) ピリジン - 4 - アミン (収率: 18 . 4 %) 930 . 0 mg を得た。LCMS : RT = 1 . 93 min, [M + H]<sup>+</sup> = 281 . 17。

ステップD : 2 - クロロ - 5 - (フルオロメチル) ピリジン - 4 - アミンの合成。

## 【化170】



室温で、2 - クロロ - 5 - (フルオロメチル) - N - (4 - メトキシベンジル) ピリジン - 4 - アミン (930 . 0 mg、3 . 3 mmol) をジクロロメタン (10 . 0 ml) に溶解させ、0 度に降温し、メタンスルホン酸 (1 . 0 ml) を滴下し、滴下が終了した後、室温で 2 時間反応させた。

反応が終了した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にゆっくりと注ぎ、ジクロロメタン (10 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最

10

20

30

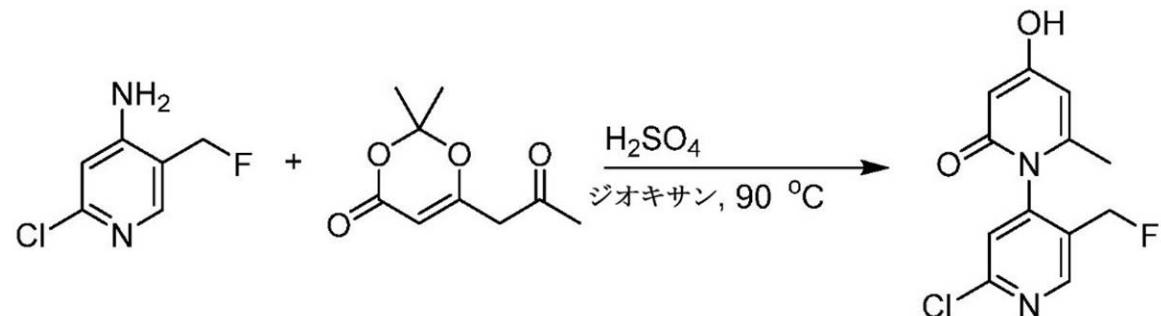
40

50

後に減圧濃縮し、淡黄色の固体である 2 - クロロ - 5 - (フルオロメチル) ピリジン - 4 - アミン (収率: 44.5%) 393.0 mg を得た。LCMS: RT = 0.47 min, [M + H]<sup>+</sup> = 161.08。

ステップ E : 2 - クロロ - 5 - (フルオロメチル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オンの合成。

【化171】



室温で、2 - クロロ - 5 - (フルオロメチル) ピリジン - 4 - アミン (393.0 mg, 2.4 mmol) を含む 1,4 - ジオキサン (10.0 mL) に、2,2 - デミチル - 6 - (2 - オキソプロピル) - 4H - 1,3 - ダイオキシン - 4 - オン (542.9 mg, 2.9 mmol) を加え、90 に昇温して 2 時間反応させた。硫酸溶液 (1.0 mL, 10 mol/L) を滴下し、引き続き 90 で 2 時間反応させた。

反応が終了した後、室温に降温して、水を加えて固体を析出し、濾過し、水で 2 回すすぎ、減圧乾燥して、淡黄色の固体物質である 2 - クロロ - 5 - (フルオロメチル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オン (収率: 25.3%) 163.0 mg を得た。LCMS: RT = 1.68 min, [M + H]<sup>+</sup> = 269.12。

ステップ F : 2,3 - ジクロロ - 5 - (フルオロメチル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オンの合成。

【化172】



室温で、2 - クロロ - 5 - (フルオロメチル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オン (143.0 mg, 0.5 mmol) を含むイソプロパノール (5.0 mL) に、1,2 - ジクロロエタン (2.5 mL)、N - クロロスキンシンイミド (78.4 mg, 0.6 mmol) およびジクロロ酢酸 (1滴) を加え、65 に昇温して 1 時間反応させた。

反応が終了した後、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (10 mL × 4 回) で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤: 酢酸エチル / n - ヘキサン = 4 / 1)、淡黄色の固体物質である 2,3 - ジクロロ - 5 - (フルオロメチル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オン (収率: 15.2%) 23.0 mg を得た。LCMS: RT = 1.68 min, [M + H]<sup>+</sup> = 303.07。

10

20

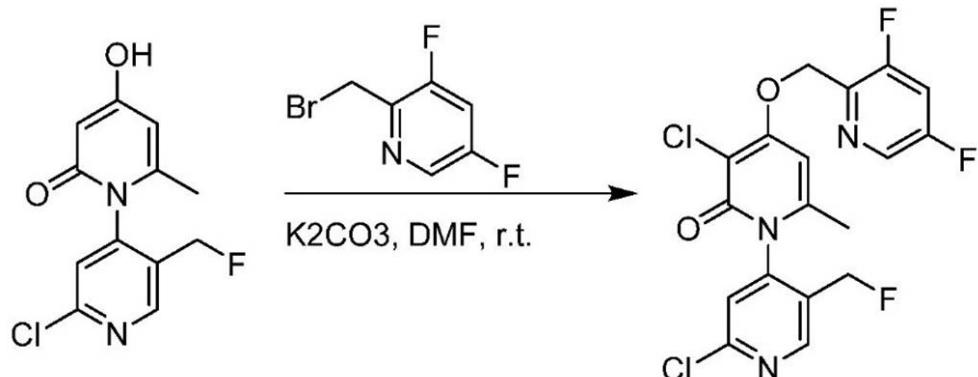
30

40

50

ステップG：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)-5-(フルオロメチル)-6-メチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オンの合成。

## 【化173】



10

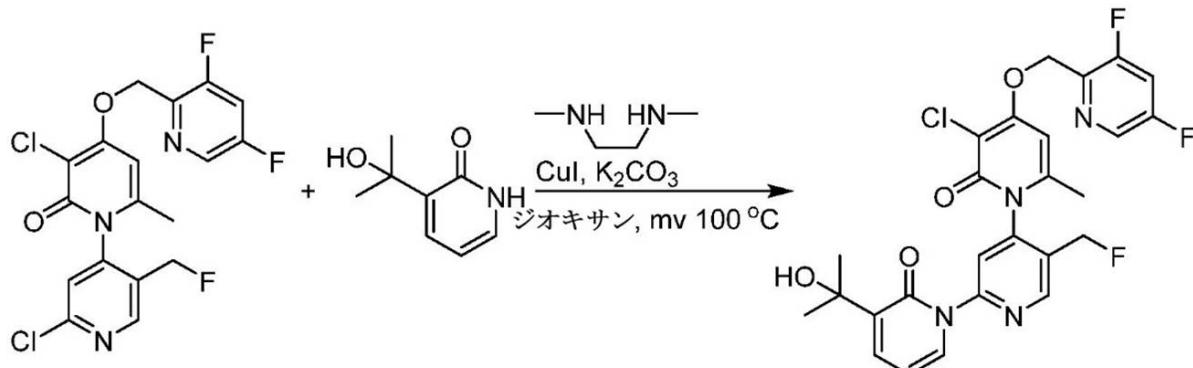
室温で、2,3-ジクロロ-5-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(23.0mg、0.07mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5.0ml)に、2-(ブロモメチル)-3、5-ジフルオロピリジン(19.0mg、0.09mmol)と炭酸カリウム(20.9mg、0.15mmol)を加え、室温で1時間反応させた。

20

反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水(10ml)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤:酢酸エチル/n-ヘキサン=6/1)。黄色の固体物質である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)-5-(フルオロメチル)-6-メチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(収率:49.9%)15.0mgを得た。LCMS: RT = 1.91 min, [M+H]<sup>+</sup> = 430.09。ステップH: 3-クロロ-4-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-5-(フルオロメチル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチル-2H, 2H-[1,2:4,1-ターピリジン]-2,2-ジオンの合成。

30

## 【化174】



40

室温で、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)-5-(フルオロメチル)-6-メチル-2H-[1,4-ビピリジン]-2-オン(15.0mg、0.035mmol)、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-ビリジン-2(1H)-オン(8.0mg、0.052mmol)、炭酸カリウム(9.6mg、0.07mmol)、ヨウ化第一銅(3.3mg、0.0175mmol)およびジメチルエチレンジアミン(15mg、0.16mmol)を含む1,4-ジオキサン(5.0ml)を脱気し、窒素ガスで保護し、100で1時間マイクロ波反応させ

50

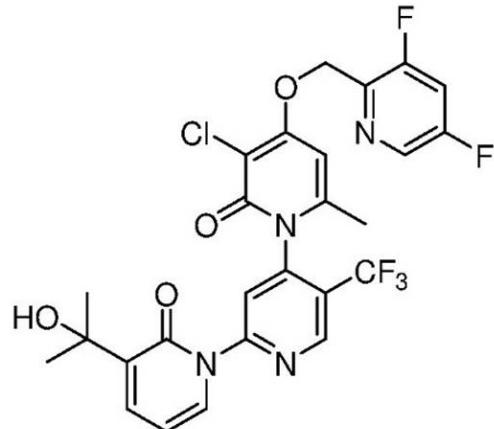
た。

反応が終了した後、濾過し、濃縮した。分取高速液体クロマトグラフィーにより分離し、白色の固体である 3 - クロロ - 4 - ((3,5 -ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 5 - (フルオロメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 H , 2 H - [1,2 : 4,1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオン(収率: 2.6%) 0.5 mg を得た。LCMS: RT = 1.86 min, [M + H]<sup>+</sup> = 547.20。

#### 【0092】

実施例 4 6

#### 【化175】



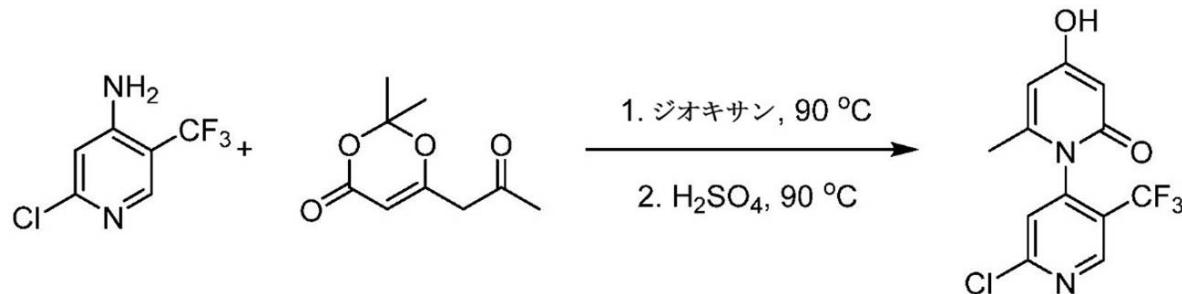
10

20

番号 4 6 の化合物の合成経路は、以下の通りである。

ステップ A : 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オンの合成。

#### 【化176】



30

室温で、2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - アミン (1.55 g、7.6 mmol) をジオキサン (20 ml) に溶解させ、そして 2,2 - ジメチル - 6 - (2 - オキソプロピル) - 4 H - 1,3 - ダイオキシン - 4 - オン (1.4 g、7.6 mmol) を加え、90 に昇温して 5 時間反応させ、そして固体が発生しなくなるまで 10 N の硫酸水溶液を滴下し、2 時間反応を継続した。

40

反応が終了した後、濃縮し、水を加え、淡黄色の沈殿を析出し、0.5 時間攪拌し、濾過し、水で 2 回すすぎ、黄土色の固体である 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オン (収率: 43%) 1 g を得た。LCMS: RT = 1.75 min, [M + H]<sup>+</sup> = 305.04。

ステップ C : 2 , 3 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - [1,4 - ビピリジン] - 2 - オンの合成。

50

50

## 【化177】



10

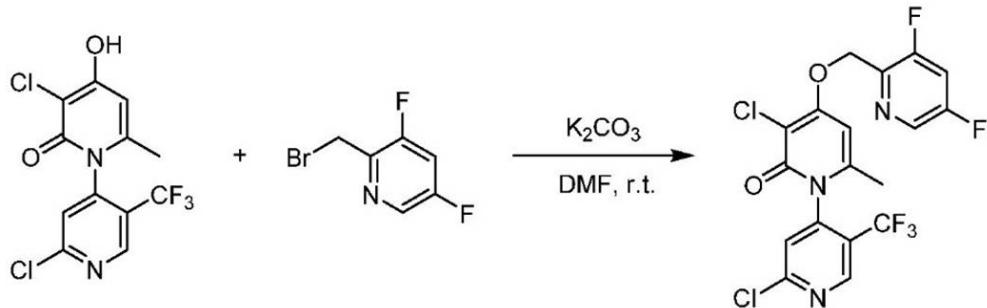
室温で、2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オン (1 g、3.28 mmol) をイソプロパノール (30 ml) に溶解させ、そして NCS (540 mg、3.28 mmol) を加えた後、ジクロロ酢酸 (1滴) を滴下し、60 に昇温して6時間反応させた。

反応が終了した後、水を加えてクエンチし、そして酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル)、白色の固体である生成物 2 , 3 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オン (収率 : 82%) 900 mgを得た。LCMS : RT = 1.78 min, [M + H]<sup>+</sup> = 338.99。

20

ステップB : 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 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オンの合成。

## 【化178】



30

室温で、2 , 3 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オン (300 mg、0.89 mmol) を含む N , N - ジメチルホルムアミド (3 ml) に、2 - (ブロモメチル) - 3 , 5 - ジフルオロピリジン (185 mg、0.89 mmol) と炭酸カリウム (246 mg、1.78 mmol) を加え、室温で1時間反応させた。

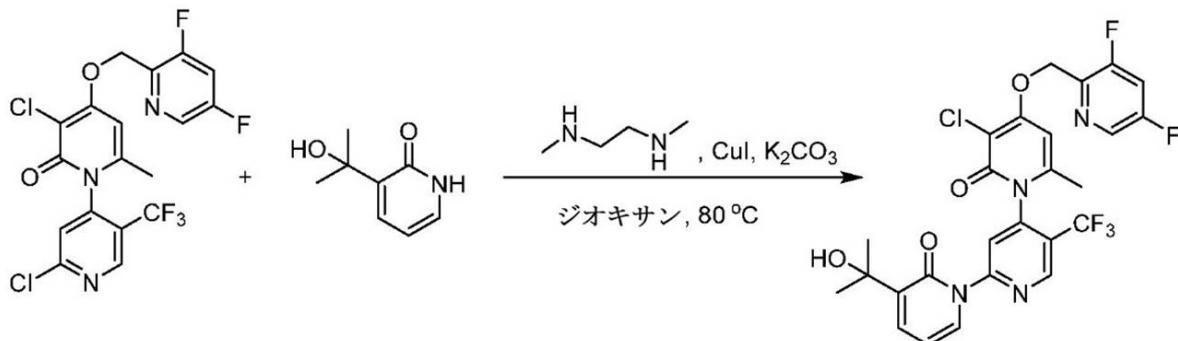
反応が終了し、水を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 ml × 3回) で抽出し、有機相を合わせ、まず飽和食塩水 (20 ml × 2回) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、最後に減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶離剤: 酢酸エチル)。白色の固体である 2 , 3 - ジクロロ - 4 - ((3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - [1, 4 - ビピリジン] - 2 - オン (収率 : 36%) 150 mgを得た。LCMS : RT = 1.98 min, [M + H]<sup>+</sup> = 466.04。

40

ステップE : 3 - クロロ - 4 - ((3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H , 2 H - [1, 2 : 4 , 1 - ターピリジン] - 2 , 2 - ジオノンの合成。

50

## 【化179】



10

室温で、2, 3 - ジクロロ - 4 - ((3, 5 - デフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オン (50 mg、0.11 mmol)、ヨウ化第一銅 (6 mg、0.02 mmol) および炭酸カリウム (61 mg、0.22 mmol) をジオキサン (4 ml) に溶解させ、そしてジメチルエチレンジアミン (1滴) を滴下し、80 °C で1時間マイクロ波反応させた。

反応が終了した後、濾過し、酢酸エチルですすぎ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製した (溶離剤: 酢酸エチル)、白色の固体である生成物 3 - クロロ - 4 - ((3, 5 - デフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H , 2 H - [1, 2 : 4, 1 - ターピリジン] - 2, 2 - デオン 1 mg を得た。LCMS: RT = 1.97 min, [M + H]<sup>+</sup> = 583.20。

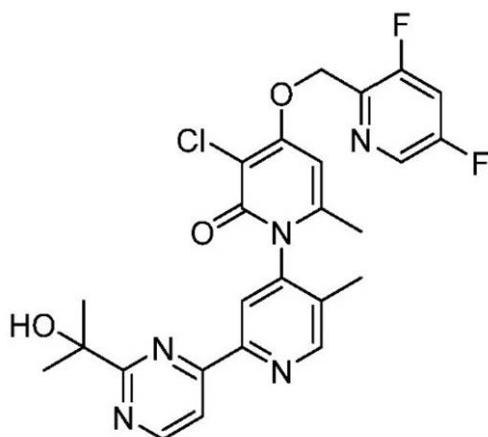
20

## 【0093】

## 比較例 1

化合物 3 - クロロ - 4 - ((3, 5 - デフルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 6 - デメチル - 2 H - [1, 4 - ピピリジン] - 2 - オンの構造は、以下である。

## 【化180】



30

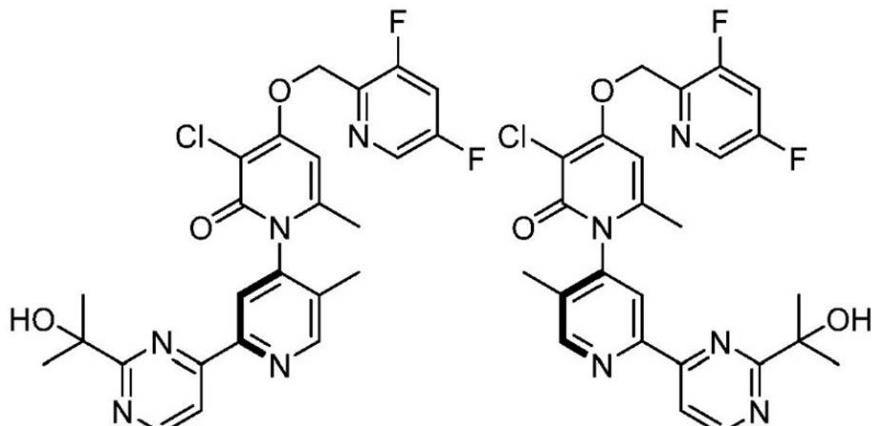
比較例 1 の化合物の合成経路は、中国特許番号がCN201480032278.5 である明細書における、番号49の化合物の合成経路を参照する。

超臨界流体クロマトグラフィー (OD-Hカラム) を用いて、二酸化炭素およびエタノールの移動相により、ラセミ体である比較例 1 化合物を分離し、アトロブ異性体である比較例 1 A 化合物と 1 B 化合物を順に溶出した。

40

50

## 【化181】



(-) 比較例 1A (+) 比較例 1B

比較例 1 A 化合物 : R T = 4 . 4 7 m i n ( S F C 、 O D - H 、 0 . 4 6 c m I . D . × 1 5 c m L カラム、 4 0 % エタノールの等勾配法、 流速 2 . 5 m L / m i n およびサイクル時間 1 0 m i n ) ; [ a ] D 2 5 - 0 . 6 6 ° ( M e O H , R u d o l p h A u t o p o l I 自動偏光計 ) 。

比較例 1 B 化合物 : R T = 4 . 6 8 m i n ( S F C 、 O D - H 、 0 . 4 6 c m I . D . × 1 5 c m L カラム、 4 0 % エタノールの等勾配法、 流速 2 . 5 m L / m i n およびサイクル 1 0 m i n ) 。 [ a ] D 2 5 + 0 . 6 8 ° ( M e O H , R u d o l p h A u t o p o l I 自動偏光計 ) 。

## 【0094】

## 実施例 4 7 : L P S の誘導による U 9 3 7 の T N F 放出実験

ヒト単球におけるサイトカイン調節 : p 3 8 経路は、 T N F 、 I L - 1 および I L - 6 を含む複数の炎症促進性サイトカインの生合成の鍵となることが示されている。したがって、 p 3 8 M A P K 経路の阻害は、 炎症促進サイトカインの生合成を減少させることによって炎症反応を低下させる。本研究では、 T N F ( 炎症促進性サイトカイン ) の生合成の阻害に必要な本発明の化合物の半量が示されている。これは、本発明の化合物が炎症の低下に役立つ効果の反映であり、当該効果は、慢性炎症性疾患、急性炎症性疾患、自己炎症性疾患を含む多くの疾患の治療に役立つ。ヒト U 9 3 7 細胞株を用いて、サイトカイン生成の遮断における p 3 8 阻害剤の効力および効能を評価した。

## 試薬と機器 :

1 6 4 0 培地、商品番号 A 1 0 4 9 1 - 0 1 、 G i b c o 。ペニシリン - ストレプトマイシン、商品番号 1 5 1 4 0 - 1 2 2 、 G i b c o 。ウシ胎児血清、商品番号 1 0 0 9 9 - 1 4 1 C 、 G i b c o 。P B S 、商品番号 1 0 0 1 0 - 0 3 1 、 G i b c o 。L P S 、商品番号 L 2 8 8 0 、 S i g m a 。P M A 、商品番号 P 1 5 8 5 、 S i g m a 。ジメチルスルホキシド、商品番号 D 8 4 1 8 - 1 L 、 S i g m a 。T N F キット、商品番号 K 1 5 1 Q W D - 4 、 M S D 。

9 6 ウエルプレート、商品番号 3 5 9 9 、コーニング。プレートシェーカー、商品番号 Q B - 9 0 0 2 、 Q I L I N B E I E R 。遠心機、商品番号 5 8 1 0 R 、 E p p e n d o r f 。二酸化炭素インキュベーター、商品番号 3 7 1 、 T h e r m o 。カウンター、商品番号 C 1 0 2 8 1 、 G i b c o 。顕微鏡、商品番号 C K X 4 1 、 O L Y M P U S 。M S D プレートリーダー、 1 2 0 1 M E S O S E C T O R 6 0 0 、 M S D

## 実験細胞 :

U 9 3 7 、 A T C C 、商品番号 C R L - 1 5 9 3 . 2 。

## 薬物の調製 :

約 2 m g の薬物を計り、 D M S O を用いて 1 0 m M ( 遊離アルカリ基準で ) の母液に調製し、母液を 1 0 倍に希釈して 1 m M にし、そして、 2 5 0 μ M 、 6 2 . 5 μ M 、 1 5 . 6

10

20

30

40

50

$\mu\text{M}$ 、 $3.9\mu\text{M}$ 、 $0.97\mu\text{M}$ 、 $0.24\mu\text{M}$ 、 $0.061\mu\text{M}$ に順次4倍に希釈した。その後、前記希釈された一連のDMSOの薬物を、培地を用いて20倍に希釈し、使用液とした。

実験方法：

Day 0 : 10000 / ウェルで播種し、 $20\text{ng}/\text{ml}$  のPMAで48h刺激し、37、5%CO<sub>2</sub>で培養した；

Day 2 : 1、分化したU937の上清を除去し、PBSで1回洗浄し、 $1640$  培地を $96\mu\text{l}$  加えた；

2、化合物の最終濃度が0.1%であるDMSO溶液を $2\mu\text{l}$  加え、37、5%CO<sub>2</sub>で $30\text{min}$  培養した；

3、LPS(最終濃度 $100\text{ng}/\text{ml}$ )を $2\mu\text{l}$  加え、細胞を刺激し、37、5%CO<sub>2</sub>で4h培養した；

4、遠心分離し、上清を採取し、ELISAで上清におけるTNFの含有量を測定した。

統計方法：

各々のウェルに対応するTNFの含有量を、キットにおける標準曲線で、算出した。

GraphPadの非線形フィッティング式で化合物のIC<sub>50</sub>を算出し、実験結果は表1を参照する。

【0095】

10

20

30

40

50

【表1】

表1本発明の化合物がTNF  $\alpha$  の生成を阻害するIC<sub>50</sub>の値

| 実施例の化合物の番号 | IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------|-----------------------|
| 1          | 1.63                  |
| 3          | 14.7                  |
| 4          | 2.05                  |
| 5          | 4.05                  |
| 8          | 14.43                 |
| 9          | 2.72                  |
| 12         | 5.09                  |
| 13         | 4.26                  |
| 14         | 8.21                  |
| 15         | 1.60                  |
| 16         | 3.31                  |
| 17         | 1.73                  |
| 18         | 2.39                  |
| 19         | 8.11                  |
| 20         | 6.86                  |
| 21         | 7.11                  |
| 23         | 5.53                  |
| 24         | 11.15                 |
| 25         | 6.06                  |
| 26         | 2.84                  |
| 27         | 16.58                 |
| 29         | 15.11                 |
| 30         | 11.86                 |
| 35         | 24.32                 |
| 比較例1       | 10.4 (n = 3)          |

## 【0096】

前記表1の実験結果から分かるように、本発明の化合物は、TNF  $\alpha$  の生成に対して明らかな阻害活性を有し、炎症反応などの関連疾患を調節することができる。

## 【0097】

## 実施例48：溶解度の測定

## 1、対照溶液の調製

測定対象サンプルを約0.5mg計り、遠心管に入れ、まず適量のDMSOを加えてサンプルを完全に溶解させた後、メタノールを加えて1mLにし、測定対象サンプルは番号1の化合物と比較例1の化合物であった。

## 2、試験溶液の調製

比較例1と番号1の化合物をそれぞれ約1.0mg計り、それぞれ2つの遠心管に入れ、2つの遠心管にPBS=2.0、7.4の緩衝液をそれぞれ1mL加えた。（さらに多くのpH値を調査する必要がある場合は、調製方法をこのように類推する）。

## 3、調製された対照溶液と試験溶液を同時に37℃の水浴に入れて1h加熱し、1h後に

10

20

30

40

50

取り出して室温まで冷却し、 $0.22 \mu\text{m}$  濾過膜で濾過した後、試料を入れた。

4、 $C = (A \times (m_s / v_s)) / A_S$  に基づいて試験溶液におけるサンプルの濃度を算出した。実験結果は、表2に示す。

備考： $m_s$ 、 $v_s$ 、 $A_S$  は、それぞれ対照溶液におけるサンプルの重量、体積、およびピーケ面積である；

$A$  は、試験溶液のピーケ面積である。

#### 【0098】

#### 【表2】

表2：本発明の化合物の溶解度

| 実質例の化合物の番号 | pH = 2.0                       | pH = 7.4                      |
|------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 1          | 427.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  | 595.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ |
| 2          | 192 $\mu\text{g}/\text{mL}$    | 234.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ |
| 3          | 1285.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 140.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ |
| 20         | 768.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$  | 772.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ |
| 比較例1       | 56.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$   | 26.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$  |

10

#### 【0099】

表2の実験結果から分かるように、本発明の番号1、2、3および20の化合物は、良好な溶解性能を有し、かつ比較例1の化合物の溶解性能より優れている。

#### 【0100】

#### 実施例49：薬物動態学実験

##### 1、試薬と機器

ポリエチレングリコール400（ロット番号GORKREUT、薩恩化学技術（上海）有限公司）、DMSO（ロット番号20200319、広東光華科技有限公司）、生理食塩水（ロット番号C20052604、江西科倫薬業有限公司）。LCLC-MS機器（Thermo Fisher Ultimate 3000 UPLC、TSQ QUANTUM ULTRA トリプル四重極質量分析計）。

##### 2、実験動物

ビーグル犬5匹、雄、体重5kg～7kg、北京マーシャル生物技術有限公司から購入した。

30

##### 3、製剤の調製

試験粉末を精密に計り、DMSOで完全に溶解させた後、PEG-400を加え、ボルテックスと超音波で均一に混合した後、生理食塩水を加えてボルテックスと超音波で均一に混合して、（DMSO：PEG-400：NS=5：60：35、V/V/V）0.5mg/mLにし、胃内投与なら5mL/kg、静脈投与なら1mL/kgで投与した。

##### 4、血液サンプルの採取

犬に1回胃内投与（n=3）または静脈投与（n=2）で投与した後、5min（胃内投与の場合、採取しない）、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、24hにそれぞれ頭皮針で前肢または後肢の静脈から血液を約1mL採取してEDTA-K2含有抗凝固剤の血液採取管に放置し、4000rpmで10min遠心して血漿を分離し、測定のために-80°で保存した。

40

##### 5、生物分析

一定量の試料を精密に計り取り、DMSOで2mg/mLに溶解させ、原液とした。原液は、アセトニトリル：水（1：1）で30000、10000、3000、1000、300、100、50、30、10ng/mLに希釈して標準曲線使用液を得た。使用液を5μL取って45μLのブランクの犬の血漿に加え、ボルテックスで均一に混合し、血漿濃度30000、10000、3000、1000、300、100、50、30、10ng/mLに相当する標準曲線サンプルを調製した。標準曲線サンプルと採取された血漿サンプル（静脈投与5min、15min、30minの血漿が5倍に希釈されたもの）を30μL取り、プロプラノロールアセトニトリル溶液（内部標準、50ng/mL）を150μL加えてタ

50

ンパク質を沈殿させ、さらに水を 100 μL 加えてボルテックスで均一に混合した後、4000 rpmで 5 min 遠心分離し、上清を採取して LC - MS で分析した。LC - MS 測定条件は以下の通り：

カラム：ウォーターズ ACQUITY T M P R E M I E R H S S T 3、50 \* 2 . 1 mm、1 . 8 μm。

移動相 A：水 (0 . 1 % ギ酸)、移動相 B：アセトニトリル、流速：0 . 5 mL / min、勾配溶出は下記表 3 に示す：

【0101】

【表 3】

表3

| 時間 (min) | A(%) | B(%) |
|----------|------|------|
| 0        | 95%  | 5%   |
| 1        | 10%  | 90%  |
| 2.5      | 5%   | 95%  |
| 2.51     | 95%  | 5%   |
| 3.0      | 95%  | 5%   |

10

【0102】

6、データの処理

LC - MS で薬物血中濃度を測定した後、WinNonlin 6 . 1 ソフトウェアを用いてノンコンパートメントモデルでビーグル犬に投与した後の薬物動態学パラメータを計算し、結果は下記表 4 に示す。

【0103】

【表 4】

表4：本発明の化合物のイヌ薬物動態学的パラメータ (IVおよびPO投与)

| 化合物の番号 | 投与方式及び用量 (mg/kg) | C <sub>max</sub> (ng/ml) | AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml) | Cl (ml/min/kg) | F%    |
|--------|------------------|--------------------------|-------------------------------|----------------|-------|
| 比較例1   | IV 1             | 657                      | 1530                          | 10.7           | 188.7 |
|        | PO 5             | 2000                     | 14400                         |                |       |
| 1      | IV 1             | 1510                     | 2870                          | 6.15           | 229.3 |
|        | PO 5             | 5550                     | 32900                         |                |       |

30

表4の実験結果から分かるように、比較例1の化合物と比べ、本発明の番号1の化合物のイヌPKがより高い経口暴露量と生体利用率を有する。

【0104】

実施例50：p38/MK2複合体キナーゼのスクリーニング実験

【0105】

40

50

## 【表 5】

表5試薬:

| 材料                      | サプライヤ      | 商品番号       |
|-------------------------|------------|------------|
| ジチオスレイトール (DTT)         | aladdin    | D104860-1G |
| ATP                     | シグマアルドリッヂ  | A7699      |
| MAPKAPK2 (MK2), 活性型     | SignalChem | M40-11G    |
| MAPKAPK2 (MK2), 不活性型    | SignalChem | M40-14G    |
| p38 alpha, 不活性型         | SignalChem | M39-14G    |
| MEK6 (MKK6), 活性型        | SignalChem | M07-10G    |
| 蛍光標識HSP 27ペプチド          | ジェンスクリプト   | /          |
| IMAP FP IPP Explorerキット | モレキュラーデバイス | R8124      |
| SD 0006                 | MCE        | HY-11087   |
| MK2-IN-3                | MCE        | HY-131249  |
| 384-ウェルプレート             | コーニング      | REF 3575   |

10

20

## 【0106】

## 【表 6】

表6機器:

| 設備の名称                | 設備の番号     | ブランド       | 型式            |
|----------------------|-----------|------------|---------------|
| 多機能マイクロウェル検出プレートシステム | MEO-18-02 | ドイツBMG     | PHERASTER FSX |
| プレートシェーカー            | MEH-02-02 | Kylin-Bell | QB-9002       |
| ボルテックスシェーカー          | MEH-12-11 | IKA        | VORTEX2 S025  |
| 遠心機                  | MEC-01-08 | エッペンドルフ    | 5424R         |
| 超純水機                 | MEO-03-02 | Thermo     | GenPure UV/UF |
| 遠心機                  | MEC-01-03 | エッペンドルフ    | 5810R         |

30

## 【0107】

## 薬物の調製:

一定の薬物を計り取り、DMSOで10mMの母液に調製し、2段階で母液を100μM(100X使用液)に希釈し、次いで33.33μM, 11.11μM, 3.70μM, 1.23μM, 0.41μM, 0.14μM, 0.046μM, 0.015μM, 0.005μMに順次3倍に希釈した。別途、DMSOの対照を設けた。

40

そして、前記希釈された一連のDMSOの薬物を、1X IMAP Reaction Buff erで25倍に希釈して4X薬物使用液とした。

## 実験方法:

a) 1X IMAP反応バッファーで酵素(MEK6(活性型)、p38(不活性型)、MK2(不活性型)、基質(HSP27)およびATP、を配置した。

b) 黒色の384ウェルプレートに、2X酵素&基質使用液10μL、4X薬物使用液5μLを順に加え、

急速に遠心した後、ATP使用液を5μL加えて酵素反応を開始した。各群の化合物に対して10個の勾配濃度、二重測定を設け、別途、DMSOの対照群、陰性対照群(DMSO、ATPなし)を設けた。各成分の最終濃度は下記表7に示す。

50

【0108】

【表7】

表7

|                |     |
|----------------|-----|
| p38α (nM)      | 0.2 |
| MK2, 不活性型 (nM) | 1   |
| HSP27基質 (μM)   | 1   |
| ATP (μM)       | 10  |

10

【0109】

c) 室温で1 h インキュベートした後、1 X Progressive Binding Solution を加えて酵素反応を停止し、30 min インキュベートした後、BMG PHERASTER FSX 多機能マイクロプレートリーダーで蛍光偏光 (FP) シグナル [FP (Ex 485 / Em 520 / Em 520 nm)] を検出した。

統計方法：

Graph Pad Prism 7 非線形フィッティング式で化合物の IC<sub>50</sub> を算出し、その結果は表8に示す。

【0110】

20

【表8】

表8：本発明の化合物のp38α/MK2複合物に対する阻害IC<sub>50</sub>の値

| 実施例の化合物 | IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------|-----------------------|
| 1       | 2.60                  |
| 1A      | 0.53                  |
| 16      | 3.35                  |
| 17      | 1.33                  |
| 26      | 2.26                  |
| 40      | 2.85                  |
| 41      | 1.58                  |
| 42      | 3.14                  |
| 比較例1    | 8.33                  |
| 比較例1A   | 2.41                  |

30

【0111】

前記表8の実験結果から分かるように、本発明の化合物は、p38α/MK2複合体の対して明らかな阻害活性を有し、炎症反応などの関連疾患を調節することができる。

【0112】

実施例51：p38α キナーゼのスクリーニング実験

【0113】

40

50

## 【表9】

表9試薬：

| 試薬                     | サプライヤ      | 商品番号     |
|------------------------|------------|----------|
| ADP-Gloキナーゼアセイ         | プロメガ       | V9102    |
| MAPK14 (p38 $\alpha$ ) | SignalChem | M39-10BG |
| MAPK11 (p38 $\beta$ )  | SignalChem | M39-10BG |
| p38基質                  | SignalChem | P03-58   |
| ATP                    | プロメガ       | V910B    |
| DMSO                   | Sigma      | D8418    |

10

## 【0114】

## 【表10】

表10機器：

| 消耗品と機器                             | サプライヤ     | 商品番号または型式         |
|------------------------------------|-----------|-------------------|
| 384-ウェルプレート、白色、低容量、円底              | Greiner   | 784075            |
| 384-ウェルポリプロピレンマイクロプレート、透明、平底、バーコード | Labcyte   | P-05525-BC        |
| 96-ウェルポリプロピレンプレート                  | Nunc      | 249944            |
| プレートシェーカー                          | Thermo    | 4625-1 CECN/THZ Q |
| 遠心機                                | エッペンドルフ   | 5810R             |
| Envision 2104 マルチラベルリーダー           | パークインエルマー | 44473             |
| Echo                               | Labcyte   | 655               |

20

## 【0115】

## 薬物の調製：

一定の化合物を計り、DMSOで10 / 50 mMの母液に調製し、DMSOで3倍に希釈し、10個の濃度ポイントに希釈し、化合物使用液とした。

## 実験方法：

Echo 655で反応板(784075、Greiner)の各ウェルに50 nLの希釈された化合物使用液を移し、そして(4 ng /  $\mu$ L)のp38 キナーゼ溶液を2.5  $\mu$ L加え、室温で10分間放置した後、キナーゼ基質(0.2 mg / mL)とATP(150  $\mu$ M)の混合液を2.5  $\mu$ L加え、室温で60分間反応させた後、ADP-Glo試薬を4  $\mu$ L加え、室温で40分間インキュベートした。キナーゼ検出試薬を8  $\mu$ L加え、室温で40分間インキュベートし、最後にEnvision 2104で発光シグナルを読み取った。

30

## データの解析

GraphPad Prism 8非線形フィットティング式で化合物のIC<sub>50</sub>を算出し、測定の結果は表11に示す。

## 【0116】

## 【表11】

表11：本発明の化合物のp38  $\alpha$ に対する阻害IC<sub>50</sub>の値

| 実施例の化合物 | IC <sub>50</sub> (nM) | p38 $\alpha$ / (p38 $\alpha$ / MK2複合体)<br>に対する活性倍数 |
|---------|-----------------------|----------------------------------------------------|
| 1       | 577.9                 | 222                                                |
| 比較例1    | 853.8                 | 103                                                |

40

## 【0117】

前記表11の実験結果から分かるように、本発明の化合物は、従来の技術と比較して、p

50

38 / ( p38 / MK2 複合体)に対する活性倍数がより高く、より良い選択性を有する。

備考： p38 / MK2 複合体キナーゼのデータは実施例 50 から得られた。

【0118】

実施例 52 : p38 キナーゼのスクリーニング実験

【0119】

【表 12】

表12試薬：

| 試薬                     | サプライヤ      | 商品番号     |
|------------------------|------------|----------|
| ADP-Gloキナーゼアセイ         | プロメガ       | V9102    |
| MAPK14 (p38 $\alpha$ ) | SignalChem | M39-10BG |
| MAPK11 (p38 $\beta$ )  | SignalChem | M39-10BG |
| p38基質                  | SignalChem | P03-58   |
| ATP                    | プロメガ       | V910B    |
| DMSO                   | Sigma      | D8418    |

10

【0120】

【表 13】

表13機器：

| 消耗品と機器                             | サプライヤ     | 商品番号または型式               |
|------------------------------------|-----------|-------------------------|
| 384-ウェルプレート、白色、低容量、円底              | Greiner   | 784075                  |
| 384-ウェルポリプロピレンマイクロプレート、透明、平底、バーコード | Labcyte   | P-05525-BC              |
| 96-ウェルポリプロピレンプレート                  | Nunc      | 249944                  |
| プレートシェーカー                          | Thermo    | 4625-1<br>CECN/THZ<br>Q |
| 遠心機                                | エッペンドルフ   | 5810R                   |
| Envision 2104 マルチラベルリーダー           | パークインエルマー | 44473                   |
| Echo                               | Labcyte   | 655                     |

20

30

【0121】

薬物の調製：

一定の化合物を計り、DMSOで 10 / 50 mM の母液に調製し、DMSOで 3 倍に希釈し、10 個の濃度ポイントに希釈し、化合物使用液とした。

実験方法：

Echo 655 で反応板 (784075, Greiner) の各ウェルに 50 nL の希釈された化合物使用液を移し、そして (2 ng /  $\mu$ L) の p38 キナーゼ溶液を 2.5  $\mu$ L 加え、室温で 10 分間放置した後、キナーゼ基質 (0.4 mg / mL) と ATP (100  $\mu$ M) の混合液を 2.5  $\mu$ L 加え、室温で 60 分間反応させた後、ADP-Glo 試薬を 4  $\mu$ L 加え、室温で 40 分間インキュベートした。キナーゼ検出試薬を 8  $\mu$ L 加え、室温で 40 分間インキュベートし、最後に Envision 2104 で発光シグナルを読み取った。

40

データの解析

GraphPad Prism 8 非線形フィッティング式で化合物の IC<sub>50</sub> を算出し、テストの結果は表 14 に示す。

【0122】

50

## 【表14】

表14：本発明の化合物のp38 $\beta$ に対する阻害IC<sub>50</sub>の値

| 実施例の化合物 | IC <sub>50</sub> (nM) | p38に対して $\beta$ / (p38 $\alpha$ / MK2複合体) の活性倍数 |
|---------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| 1       | 4095                  | 1575                                            |
| 比較例1    | 5972                  | 720                                             |

## 【0123】

前記表14の実験結果から分かるように、本発明の化合物は、従来の技術と比較して、p38 / (p38 / MK2複合体)に対する活性倍数がより高く、より良い選択性を有する。

10

備考：p38 / MK2複合体キナーゼのデータは実施例50から得られた。

前記実施例は、本発明の好ましい実施形態であるが、本発明の実施形態は、前記実施例に限定されるものではなく、本発明の精神、実質および原理から逸脱しない範囲内に、その他のいかなる行われた変更、修飾、代替、組み合わせ、簡略化は、いずれも等価な置換形態であり、いずれも本発明の保護範囲に含まれている。

20

30

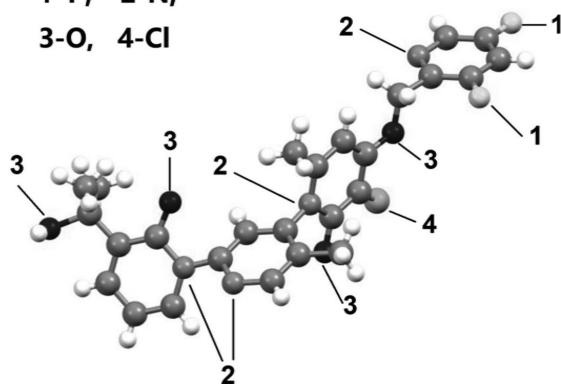
40

50

【図面】

【図 1】

1-F, 2-N,  
3-O, 4-Cl



【図 2】

## 化合物1Aの結晶構造精密化のデータ

|                                     |                                                                                |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 経験式                                 | C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> |
| 分子量                                 | 528.94                                                                         |
| 温度 / K                              | 293(2)                                                                         |
| 結晶系                                 | 単斜晶系                                                                           |
| 空間群                                 | C2                                                                             |
| a / Å                               | 36.980(7)                                                                      |
| b / Å                               | 7.3000(15)                                                                     |
| c / Å                               | 19.920(4)                                                                      |
| α°                                  | 90                                                                             |
| β°                                  | 106.80(3)                                                                      |
| γ°                                  | 90                                                                             |
| 体積 / Å <sup>3</sup>                 | 5148(2)                                                                        |
| Z                                   | 8                                                                              |
| ρ <sub>calc</sub> g/cm <sup>3</sup> | 1.365                                                                          |
| 2θ データ収集範囲                          | 0.094 to 1.596                                                                 |
| インデックス範囲                            | -40 ≤ h ≤ 40, -8 ≤ k ≤ 8, -22 ≤ l ≤ 22                                         |
| 収集された反射                             | 32849                                                                          |
| 独立反射                                | 6801 [R <sub>int</sub> = 0.2071, R <sub>sigma</sub> = 0.1736]                  |
| データ / 制限 / パラメーター                   | 6801/1/212                                                                     |
| F <sup>2</sup> への適合度                | 1.37                                                                           |
| 最終Rインデックス [I >= 2σ (I)]             | R <sub>1</sub> = 0.1485, wR <sub>2</sub> = 0.3741                              |
| 最終Rインデックス [すべてのデータ]                 | R <sub>1</sub> = 0.1852, wR <sub>2</sub> = 0.4088                              |
| ピーク/ホールの最大差異 / e Å <sup>-3</sup>    | 0.55/-0.21                                                                     |

【図 3】

## 化合物1Aの結晶構造の原子座標および等方性変位のパラメータ

| 原子   | x       | y         | z        | U(eq)    | 原子   | x       | y         | z        | U(eq) |
|------|---------|-----------|----------|----------|------|---------|-----------|----------|-------|
| C101 | 1646(2) | 2424(9)   | 8310(4)  | 26.7(17) | C36  | 1937(3) | -692(10)  | 8022(6)  | 21(3) |
| N2   | 5200(2) | 5509(9)   | 3860(5)  | 8(2)     | C38  | 2212(3) | -1710(8)  | 7839(6)  | 33(4) |
| C3   | 4881(2) | 6486(8)   | 3885(5)  | 23(3)    | C40  | 2512(3) | -829(11)  | 7684(6)  | 41(4) |
| C6   | 4587(2) | 5595(11)  | 4053(5)  | 11(3)    | N37  | 2536(2) | 1071(11)  | 7713(6)  | 37(4) |
| C10  | 4611(2) | 3728(10)  | 4196(5)  | 23(3)    | F00J | 221(5)  | -5453(18) | 8290(8)  | 37(3) |
| C9   | 4929(3) | 2751(8)   | 4171(6)  | 39(4)    | C26  | 5586(5) | 13373(16) | 321(7)   | 17(3) |
| C5   | 5224(2) | 3641(9)   | 4003(5)  | 24(3)    | C47  | 3009(3) | 3269(14)  | 6571(4)  | 27(4) |
| O003 | 4889(4) | 8206(14)  | 3735(6)  | 16(2)    | C44  | 2742(3) | 2291(14)  | 6792(5)  | 43(4) |
| C29  | 5897(2) | 14426(12) | -582(4)  | 21(3)    | C41  | 2808(3) | 1874(14)  | 7498(5)  | 23(3) |
| C31  | 5859(2) | 14965(13) | -1268(5) | 27(4)    | C45  | 3141(3) | 2436(16)  | 7984(4)  | 47(5) |
| C32  | 5502(3) | 15071(15) | -1749(4) | 33(4)    | C48  | 3408(3) | 3414(16)  | 7763(5)  | 42(4) |
| C30  | 5184(2) | 14637(15) | -1544(5) | 28(4)    | N52  | 3343(3) | 3830(14)  | 7057(5)  | 45(4) |
| N28  | 5222(2) | 14098(15) | -858(5)  | 46(4)    | C33  | 3111(4) | 2716(10)  | 5467(6)  | 32(4) |
| C27  | 5578(3) | 13992(13) | -377(4)  | 25(3)    | C59  | 3136(4) | 3401(12)  | 4830(5)  | 41(4) |
| C11  | 4254(5) | 6591(18)  | 4102(8)  | 23(3)    | C60  | 3015(4) | 5174(12)  | 4628(5)  | 29(4) |
| N7   | 5813(3) | 6002(10)  | 4083(4)  | 23(3)    | C58  | 2871(4) | 6262(11)  | 5061(6)  | 39(4) |
| C12  | 6130(2) | 6645(12)  | 3916(4)  | 24(3)    | C56  | 2846(4) | 5578(12)  | 5698(5)  | 40(4) |
| C17  | 6089(2) | 7618(13)  | 3298(5)  | 28(4)    | N53  | 2966(4) | 3805(12)  | 5901(5)  | 31(3) |
| C13  | 5730(3) | 7949(12)  | 2848(4)  | 15(3)    | C61  | 3319(6) | 2300(20)  | 4357(10) | 43(4) |
| C8   | 5413(2) | 7306(12)  | 3015(4)  | 16(3)    | O013 | 3175(3) | 1090(20)  | 5667(9)  | 44(4) |
| C4   | 5455(2) | 6333(11)  | 3633(4)  | 23(3)    | F015 | 5446(5) | 15460(20) | -2426(8) | 44(3) |
| C100 | 5521(6) | 7760(20)  | 220(10)  | 116(5)   | C43  | 2790(6) | -1970(20) | 7507(10) | 39(4) |
| O39  | 1650(4) | -1436(17) | 8141(7)  | 31(3)    | O01E | 2297(5) | 3737(19)  | 7889(8)  | 39(3) |
| C55  | 837(3)  | -4872(15) | 8812(5)  | 44(5)    | C19  | 6432(5) | 8290(20)  | 3109(8)  | 26(3) |
| N51  | 1192(3) | -4323(15) | 8782(5)  | 40(4)    | F01G | 6196(5) | 14215(19) | -143(8)  | 43(4) |
| C46  | 1242(3) | -3748(15) | 8150(6)  | 32(4)    | O14  | 4017(4) | 5500(18)  | 4427(8)  | 34(3) |
| C50  | 937(3)  | -3724(16) | 7547(5)  | 42(4)    | C62  | 3362(5) | 3481(18)  | 3811(6)  | 21(3) |
| C54  | 582(3)  | -4272(15) | 7577(5)  | 32(4)    | C15  | 3985(4) | 7007(18)  | 3361(7)  | 18(3) |
| C57  | 532(3)  | -4847(14) | 8209(5)  | 27(3)    | C49  | 3212(7) | 1980(30)  | 8752(10) | 48(5) |
| C21  | 5664(4) | 7911(9)   | 1613(5)  | 47(5)    | O1   | 5609(6) | 11510(20) | 361(10)  | 52(4) |
| C24  | 5640(4) | 8846(12)  | 994(4)   | 43(4)    | C16  | 4342(5) | 8293(18)  | 4539(8)  | 22(3) |
| C25  | 5621(4) | 10748(12) | 978(4)   | 28(4)    | C42  | 1618(5) | -3340(20) | 8138(9)  | 30(4) |
| C23  | 5625(3) | 11714(9)  | 1582(4)  | 18(3)    | O63  | 3034(7) | 9003(30)  | 3935(11) | 66(5) |
| C20  | 5648(3) | 10779(10) | 2200(4)  | 16(3)    | F01Y | 991(6)  | -3330(20) | 6962(10) | 59(4) |
| N18  | 5668(3) | 8877(10)  | 2216(4)  | 20(3)    | C22  | 5678(7) | 11840(30) | 2847(12) | 56(5) |
| C35  | 2262(3) | 2089(8)   | 7897(6)  | 20(3)    | O022 | 5705(6) | 6220(20)  | 1711(10) | 56(4) |
| C34  | 1962(3) | 1208(10)  | 8051(6)  | 23(3)    | C64  | 3685(7) | 1590(30)  | 4789(11) | 51(5) |

## 化合物1Aの結晶構造における結合長

| 原子   | 原子   | 長さ / Å    | 原子  | 原子   | 長さ / Å    |
|------|------|-----------|-----|------|-----------|
| C101 | C34  | 1.663(9)  | C54 | C57  | 1.39      |
| N2   | C3   | 1.39      | C57 | F00J | 1.287(16) |
| C12  | C5   | 1.39      | C21 | C24  | 1.39      |
| N2   | C4   | 1.304(8)  | C21 | N18  | 1.39      |
| C3   | C6   | 1.39      | C21 | O022 | 1.254(19) |
| C3   | O003 | 1.293(11) | C24 | C25  | 1.39      |
| C6   | C10  | 1.39      | C25 | C23  | 1.39      |
| C6   | C11  | 1.458(16) | C23 | C20  | 1.39      |
| C32  | C30  | 1.39      | C20 | N18  | 1.39      |
| C32  | F015 | 1.334(16) | C29 | C31  | 1.39      |
| C30  | N28  | 1.39      | C29 | C27  | 1.39      |
| C30  | C40  | 1.39      | C29 | C35  | 1.39      |
| C35  | F01G | 1.21(2)   | C35 | N37  | 1.39      |
| C31  | C32  | 1.39      | C35 | O01E | 1.210(15) |
| C32  | C30  | 1.39      | C34 | C36  | 1.39      |
| C32  | F015 | 1.334(16) | C36 | C38  | 1.39      |
| C30  | N28  | 1.39      | C38 | C40  | 1.39      |
| C37  | C40  | 1.39      | C40 | N37  | 1.39      |
| C27  | C26  | 1.453(14) | C40 | C43  | 1.446(18) |
| C11  | O14  | 1.46(2)   | N37 | C41  | 1.335(9)  |
| C11  | C15  | 1.55(2)   | C26 | O1   | 1.36(2)   |
| C11  | C16  | 1.50(2)   | C47 | C44  | 1.39      |
| C47  | N52  | 1.39      | C47 | N53  | 1.357(10) |
| C12  | C17  | 1.39      | C44 | C41  | 1.39      |
| C17  | C13  | 1.39      | C41 | C45  | 1.39      |
| C17  | C19  | 1.506(16) | C45 | C48  | 1.39      |
| C13  | C8   | 1.39      | C45 | C49  | 1.51(2)   |
| C13  | N18  | 1.389(9)  | C48 | N52  | 1.39      |
| C8   | C4   | 1.39      | C59 | C61  | 1.538(18) |
| C8   | C4   | 1.39      | C60 | C58  | 1.39      |
| C100 | C24  | 1.67(2)   | C33 | N53  | 1.39      |
| O39  | C36  | 1.276(15) | C33 | O013 | 1.251(16) |
| O39  | C42  | 1.40(2)   | C59 | C60  | 1.39      |
| C55  | N51  | 1.39      | C59 | C61  | 1.538(18) |
| C55  | C57  | 1.39      | C60 | C58  | 1.39      |
| N51  | C46  | 1.39      | C58 | C56  | 1.39      |
| C46  | C50  | 1.39      | C56 | N53  | 1.39      |
| C46  | C42  | 1.426(19) | C61 | C62  | 1.43(2)   |
| C50  | C54  | 1.39      | C61 | O63  | 1.53(3)   |
| C50  | F01Y | 1.270(18) | C61 | C64  | 1.47(3)   |

【図 5】

| 化合物1aの結晶構造における結合角 |     |      |                 |       |     |           |                 |
|-------------------|-----|------|-----------------|-------|-----|-----------|-----------------|
| 原子                | 原子  | 原子   | 角度 <sup>a</sup> | 原子    | 原子  | 原子        | 角度 <sup>a</sup> |
| C3                | N2  | C5   | 120             | C25   | C24 | C21       | 120             |
| C5                | N2  | C3   | 118.9(6)        | C23   | C25 | C24       | 120             |
| C4                | N2  | C5   | 120.9(6)        | O1    | C25 | C24       | 115.1(9)        |
| N2                | C3  | C6   | 120             | O1    | C25 | C23       | 124.9(9)        |
| O003              | C3  | N2   | 114.6(7)        | C25   | C23 | C20       | 120             |
| O003              | C3  | C6   | 125.4(7)        | C23   | C20 | C22       | 118.8(9)        |
| C3                | C6  | C10  | 120             | N18   | C20 | C23       | 120             |
| C3                | C6  | C11  | 121.3(7)        | N18   | C20 | C22       | 121.0(9)        |
| C10               | C6  | C11  | 118.7(7)        | C13   | N18 | C21       | 119.6(6)        |
| C6                | C10 | C9   | 120             | C13   | N18 | C20       | 120.1(6)        |
| C10               | C9  | C5   | 120             | C20   | N18 | C21       | 120             |
| C9                | C5  | N2   | 120             | C34   | C35 | N37       | 120             |
| C31               | C29 | C27  | 120             | O001E | C35 | C34       | 123.9(9)        |
| F01G              | C29 | C31  | 124.0(9)        | O001E | C35 | C37       | 116.1(9)        |
| F01G              | C29 | C32  | 115.9(9)        | C35   | C37 | C30       | 120.1(5)        |
| C29               | C31 | C32  | 120             | C36   | C34 | C30       | 120             |
| C31               | C32 | C30  | 120             | C36   | C34 | C35       | 120             |
| F015              | C32 | C31  | 123.2(10)       | O39   | C36 | C34       | 117.8(9)        |
| F015              | C32 | C30  | 116.7(10)       | O39   | C36 | C38       | 122.2(8)        |
| N28               | C30 | C32  | 120             | C38   | C35 | C34       | 120             |
| C30               | N28 | C27  | 120             | C36   | C38 | C40       | 120             |
| C29               | C27 | C26  | 124.5(9)        | C38   | C40 | C43       | 117.1(9)        |
| N28               | C27 | C29  | 120             | N37   | C40 | C38       | 120             |
| N28               | C27 | C26  | 115.4(9)        | N37   | C40 | C43       | 122.9(9)        |
| C6                | C11 | O14  | 112.4(11)       | C40   | N37 | C35       | 120             |
| C6                | C11 | C15  | 116.9(11)       | C41   | N37 | C35       | 121.5(7)        |
| C5                | C11 | C13  | 120             | C41   | N37 | C49       | 118.1(7)        |
| O14               | C11 | C15  | 103.1(14)       | O1    | C26 | C27       | 116.5(12)       |
| O14               | C11 | C16  | 104.5(11)       | C44   | N27 | C52       | 120             |
| C16               | C11 | C15  | 111.3(12)       | N53   | C47 | C44       | 124.6(8)        |
| C12               | N7  | C4   | 120             | N53   | C47 | N52       | 115.3(8)        |
| C17               | C12 | N7   | 120             | C41   | C44 | C47       | 120             |
| C12               | C17 | C19  | 120.3(8)        | N37   | C41 | C44       | 119.5(9)        |
| C13               | C17 | C12  | 120             | N37   | C41 | C45       | 120.3(9)        |
| C13               | C17 | C19  | 119.7(8)        | C44   | C41 | C45       | 120             |
| C17               | C13 | C8   | 120             | C41   | C45 | C49       | 119.9(11)       |
| N18               | C17 | C17  | 123.2(7)        | C48   | C45 | C41       | 120             |
| N18               | C13 | C8   | 116.7(7)        | C48   | C45 | C49       | 120.1(11)       |
| C13               | C8  | C4   | 120             | C45   | C44 | N52       | 120             |
| N2                | C4  | N7   | 110.2(7)        | C48   | N52 | C47       | 120             |
| N2                | C4  | C4   | 120             | C59   | N52 | N53       | 120             |
| C8                | C4  | N7   | 120             | O013  | C33 | C59       | 125.2(9)        |
| C36               | O39 | C42  | 119.8(12)       | O013  | C33 | N53       | 114.5(9)        |
| N51               | C55 | C57  | 120             | C33   | C59 | C61       | 121.8(9)        |
| C46               | N51 | C55  | 120             | C60   | C59 | C33       | 120             |
| N51               | C46 | C50  | 120             | C60   | C59 | C61       | 118.1(9)        |
| N51               | C46 | C42  | 117.5(10)       | C58   | C60 | C59       | 120             |
| C50               | C46 | C42  | 122.3(10)       | C60   | C58 | C56       | 120             |
| C54               | C50 | C46  | 120             | N53   | C56 | C58       | 120             |
| F01Y              | C50 | C46  | 119.5(12)       | C47   | N53 | C33       | 119.4(8)        |
| F01Y              | C50 | C54  | 120.3(12)       | C47   | N53 | C56       | 119.4(7)        |
| C57               | C54 | C50  | 120             | C56   | C53 | C33       | 120             |
| C54               | C57 | C55  | 120             | C61   | C59 | 108.2(13) |                 |
| F00J              | C57 | C55  | 114.8(10)       | C62   | C61 | O63       | 101.2(10)       |
| F00J              | C57 | C54  | 125.1(10)       | C62   | C61 | C64       | 111.6(16)       |
| C24               | C21 | N18  | 120             | O63   | C61 | C59       | 109.3(16)       |
| O022              | C21 | C24  | 126.6(10)       | C64   | C61 | C59       | 108.6(15)       |
| O022              | C21 | N18  | 113.2(10)       | C64   | C61 | O63       | 117.5(17)       |
| C21               | C24 | C100 | 121.1(8)        | C25   | O1  | C26       | 116.9(14)       |
| C25               | C24 | C100 | 116.9(8)        | O39   | C42 | C46       | 106.8(13)       |

【図 6】

| 化合物1aの結晶構造における二面角 |     |      |      |            |      |     |                 |            |            |
|-------------------|-----|------|------|------------|------|-----|-----------------|------------|------------|
|                   | A   | B    | C    | D          | E    | F   | 角度 <sup>a</sup> |            |            |
| C80               | C34 | C36  | C29  | -18.5(12)  | N18  | C21 | C24             | 100        | 166.0(13)  |
| C80               | C34 | C36  | C28  | -176.8(9)  | N18  | C21 | C25             | 0          |            |
| N2                | C3  | C6   | C10  | 0          | C35  | C34 | C36             | 0          | -177.2(12) |
| N2                | C3  | C6   | C9   | 178.4(11)  | C35  | C34 | C36             | 0          |            |
| C3                | N2  | C4   | C9   | 0          | C35  | N37 | C41             | -37.2(10)  |            |
| C3                | N2  | C4   | C8   | 132.8(8)   | C35  | N37 | C41             | 87.2(10)   |            |
| C3                | N2  | C4   | C9   | -52.2(10)  | C34  | C35 | N37             | 0          | -175.0(11) |
| C3                | C6  | C11  | O14  | -167.7(10) | C34  | C35 | C37             | 0          |            |
| C3                | C6  | C11  | C15  | 77.4(12)   | C36  | O39 | C42             | -169.1(13) |            |
| C6                | C6  | C11  | C14  | -49.6(14)  | C36  | C34 | C40             | 0          |            |
| C6                | C6  | C11  | C9   | 0          | C36  | C38 | C40             | 179.0(13)  |            |
| C10               | C6  | C11  | O14  | 107.1(18)  | C38  | C34 | N37             | 0          |            |
| C10               | C6  | C11  | C15  | -104.2(10) | C38  | C40 | N37             | 0          | -173.8(11) |
| C10               | C6  | C11  | C9   | 178.4(11)  | C38  | C40 | C41             | -103.1(10) |            |
| C10               | C9  | C5   | C6   | 0          | C38  | N37 | C41             | -99.1(9)   |            |
| C5                | N2  | C3   | C6   | 0          | N37  | C35 | C34             | 0          | 176.8(9)   |
| C5                | N2  | C3   | C9   | -192.5(11) | N37  | C35 | C34             | 0          | -174.6(10) |
| C5                | N2  | C3   | C6   | 54.3(9)    | N37  | C41 | C45             | 0          | 8.4(13)    |
| C5                | N2  | C3   | C8   | 120.8(9)   | N37  | C41 | C45             | 0          | 174.0(10)  |
| O003              | C3  | C6   | C10  | 179.1(12)  | C47  | C44 | C41             | 0          |            |
| O003              | C3  | C6   | C9   | -2.5(13)   | C47  | C44 | C45             | 0          |            |
| C29               | C31 | C32  | C30  | 0          | C44  | C47 | C42             | 0          |            |
| C29               | C31 | C32  | P015 | -175.3(12) | C44  | C47 | N53             | 0          | -94.8(10)  |
| C29               | C27 | C26  | O1   | -30.2(16)  | C44  | C47 | N53             | C36        | 97.5(10)   |
| C31               | C29 | C27  | O1   | 178.4(11)  | C44  | C47 | N53             | C36        | 0          |
| C31               | C29 | C27  | C78  | 0          | C44  | C41 | C45             | C49        | 130.8(11)  |
| C31               | C32 | C30  | N28  | 0          | C41  | C45 | C46             | 0          |            |
| C32               | C30 | N28  | 0    | C41        | C45  | C46 | 0               |            |            |
| C32               | C30 | C27  | C26  | 0          | N37  | C47 | N53             | C33        | 87.7(9)    |
| N28               | C27 | C26  | O1   | 88.3(15)   | N37  | C47 | N53             | C33        | -79.9(10)  |
| C27               | C26 | C25  | C32  | 0          | C30  | C59 | C56             | C55        | 0          |
| C27               | C26 | C25  | C29  | 179.8(14)  | C30  | C59 | C61             | C52        | -169.8(13) |
| C11               | C6  | C10  | C29  | 0          | C30  | C59 | C61             | C52        | 0          |
| N7                | C12 | C17  | C13  | 0          | C30  | C59 | C61             | C54        | 80.9(17)   |
| N7                | C12 | C17  | C13  | 0          | C30  | C59 | C61             | C54        | -48.4(18)  |
| N7                | C12 | C17  | C13  | 0          | C30  | C59 | C61             | C56        | -103.8(11) |
| C12               | N7  | C4   | C8   | 175.5(9)   | C30  | C59 | C61             | C56        | 0          |
| C12               | N7  | C4   | C8   | 0          | C30  | C60 | C58             | C56        | 0          |
| C12               | N7  | C4   | C8   | -0.3(11)   | C30  | C59 | C60             | C58        | -175.8(14) |
| C4                | N2  | C3   | C6   | 173.1(9)   | C30  | C59 | C61             | C62        | 6.6(9)     |
| C4                | N2  | C3   | C6   | -173.3(9)  | C30  | C59 | C60             | C62        | -103.5(15) |
| C17               | C13 | C8   | C4   | 0          | C30  | C59 | C61             | C64        | 127.6(13)  |
| C17               | C13 | N18  | C21  | 87.6(8)    | C30  | C59 | C61             | C64        | 0          |
| C13               | C17 | N18  | C21  | -85.7(9)   | C30  | C59 | C61             | C64        | 167.8(11)  |
| C13               | C17 | C4   | N7   | 0          | C30  | C56 | C63             | C62        | 0          |
| C13               | C17 | C4   | N7   | 0          | N37  | C47 | C44             | C41        | -177.8(11) |
| C3                | C13 | N18  | C21  | -61.0(8)   | N37  | C47 | N52             | C48        | 175.5(10)  |
| C3                | C13 | N18  | C21  | 56.9(9)    | N37  | C47 | N52             | C48        | 0          |
| C4                | C2  | C3   | C6   | 173.4(11)  | N37  | C47 | N53             | C56        | 0          |
| C4                | C2  | C3   | C6   | -173.4(11) | N37  | C47 | N53             | C56        | 0          |
| N31               | C46 | C50  | C4   | 0          | N37  | C47 | N53             | C49        | 175.8(11)  |
| N31               | C46 | C50  | C4   | 0          | N37  | C47 | N53             | C49        | 0          |
| N31               | C46 | C50  | C4   | 0          | N37  | C47 | N53             | C49        | -177.8(13) |
| N31               | C46 | C50  | P01Y | -174.7(13) | N37  | C47 | N53             | C41        | -4.2(14)   |
| N31               | C46 | C42  | O39  | -174.3(13) | N37  | C47 | C17             | C13        | 79.1(10)   |
| C46               | C42 | O39  | 0    | C17        | C13  | C18 | C16             | 0.5(8)     |            |
| C50               | C46 | C42  | O39  | 81.6(14)   | P01G | C29 | C31             | C32        | 179.3(12)  |
| C50               | C54 | C57  | C55  | 0          | P01G | C29 | C27             | N2         | -176.6(11) |
| C50               | C54 | C57  | C55  | 0          | C46  | C42 | C40             | C38        | 176.1(13)  |
| C57               | C55 | N51  | C46  | -177.6(12) | C46  | C42 | C40             | C38        | -166.0(13) |
| C21               | C55 | N51  | C46  | 0          | O1   | C21 | C22             | C23        | 178.4(11)  |
| C21               | C55 | N51  | C46  | 0          | C21  | C55 | C54             | C53        | 178.4(11)  |
| C24               | C25 | C23  | O1   | 178.5(13)  | C42  | O39 | C36             | C34        | -178.4(13) |
| C24               | C25 | C23  | O1   | -173.4(10) | C42  | O39 | C36             | C34        | 173.4(10)  |
| C24               | C25 | C23  | C29  | 0          | C42  | C46 | C50             | C54        | 174.8(12)  |
| C24               | C25 | C23  | C29  | 0          | C42  | C46 | C50             | P01Y       | 0.3(14)    |
| C24               | C25 | C26  | C26  | 179.4(14)  | C42  | C46 | C50             | C57        | 174.3(13)  |
| C25               | C23 | C29  | C22  | 178.0(14)  | C42  | C23 | N18             | C21        | -175.9(13) |
| C23               | C25 | O1   | C26  | -2(2)      | C22  | C23 | N18             | C21        | 21.0(17)   |
| C23               | C25 | N18  | C21  | 0          | O022 | C21 | C34             | C36        | -2.5(17)   |
| C23               | C29 | N18  | C21  | 0          | O022 | C21 | N18             | C20        | 27.0(15)   |
| C25               | C24 | C100 | C42  | 106.8(13)  | O022 | C21 | N18             | C20        | 175.9(15)  |

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

| F I                      |                     |
|--------------------------|---------------------|
| A 6 1 P 29/00 (2006.01)  | A 6 1 P 29/00       |
| A 6 1 K 31/501(2006.01)  | A 6 1 P 29/00 1 0 1 |
| A 6 1 K 31/506(2006.01)  | A 6 1 K 31/501      |
| A 6 1 K 31/497(2006.01)  | A 6 1 K 31/506      |
| C 0 7 D 405/14 (2006.01) | A 6 1 K 31/497      |
|                          | C 0 7 D 405/14      |

## (33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 202110931085.5

(32)優先日 令和3年8月13日(2021.8.13)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 202111156542.4

(32)優先日 令和3年9月30日(2021.9.30)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(74)代理人 100107766

弁理士 伊東 忠重

(74)代理人 100070150

弁理士 伊東 忠彦

(72)発明者 ゴ 俊軍

中華人民共和国 5 1 8 0 1 7 広 東 省深 セン 市福田区福保街道福保社区紅柳道 2 号 2 8  
9 数字半 島 4 階 工一区

(72)発明者 陸 銀 鎮

中華人民共和国 5 1 8 0 1 7 広 東 省深 セン 市福田区福保街道福保社区紅柳道 2 号 2 8  
9 数字半 島 4 階 工一区

(72)発明者 肖 瑛

中華人民共和国 5 1 8 0 1 7 広 東 省深 セン 市福田区福保街道福保社区紅柳道 2 号 2 8  
9 数字半 島 4 階 工一区

(72)発明者 洪 澤 新

中華人民共和国 5 1 8 0 1 7 広 東 省深 セン 市福田区福保街道福保社区紅柳道 2 号 2 8  
9 数字半 島 4 階 工一区

(72)発明者 王 劉 林

中華人民共和国 5 1 8 0 1 7 広 東 省深 セン 市福田区福保街道福保社区紅柳道 2 号 2 8  
9 数字半 島 4 隆 工一区

(72)発明者 宋 澤 楠

中華人民共和国 5 1 8 0 1 7 広 東 省深 セン 市福田区福保街道福保社区紅柳道 2 号 2 8  
9 数字半 島 4 隆 工一区

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表 2 0 1 3 - 5 4 4 8 8 9 ( J P , A )

国際公開第 2 0 2 3 / 2 8 3 3 3 8 ( WO , A 1 )

特表 2 0 1 6 - 5 2 0 6 5 4 ( J P , A )

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

特表 2 0 1 1 - 5 2 2 0 5 6 ( J P , A )

特表 平 1 1 - 5 1 2 6 9 9 ( J P , A )

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 2 1 3 / 7 5

C 0 7 D 2 1 3 / 8 9

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4  
A 6 1 K 3 1 / 5 0 1  
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6  
A 6 1 K 3 1 / 4 9 7  
C 0 7 D 4 0 5 / 1 4  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )