

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6665155号  
(P6665155)

(45) 発行日 令和2年3月13日(2020.3.13)

(24) 登録日 令和2年2月21日(2020.2.21)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C 0 7 D 213/71</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 213/71	C S P
<b>C 0 7 D 401/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/06	
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 35/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/04	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
請求項の数 18 (全 65 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2017-502531 (P2017-502531)	(73) 特許権者	504145342 国立大学法人九州大学 福岡県福岡市西区元岡744
(86) (22) 出願日	平成28年2月26日(2016.2.26)	(74) 代理人	110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(86) 国際出願番号	PCT/JP2016/055927	(72) 発明者	福井 宣規 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内
(87) 国際公開番号	W02016/136985	(72) 発明者	宇留野 武人 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内
(87) 国際公開日	平成28年9月1日(2016.9.1)	(72) 発明者	金井 求 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大 学法人東京大学内
審査請求日	平成30年12月11日(2018.12.11)		
(31) 優先権主張番号	特願2015-39071 (P2015-39071)		
(32) 優先日	平成27年2月27日(2015.2.27)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		
			最終頁に続く

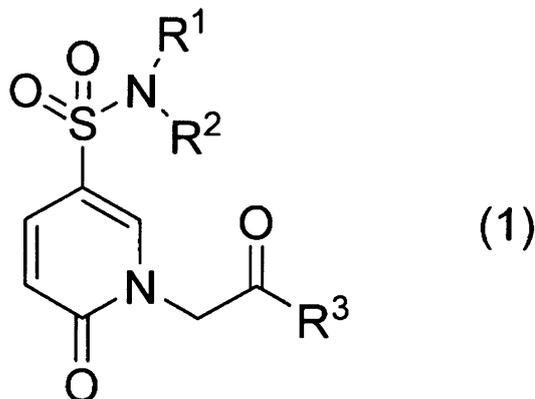
(54) 【発明の名称】 ピリジノン化合物およびその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1)で表されるピリジノン化合物またはその塩；

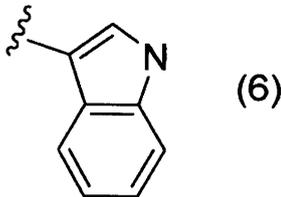
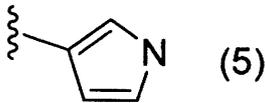
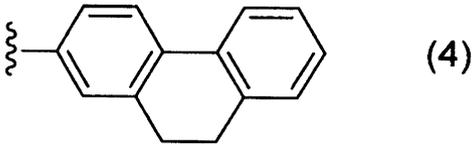
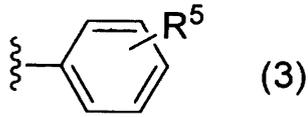
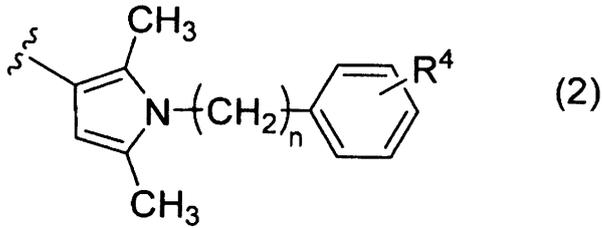
【化1】



【式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、または  $C_{2-6}$  アルケニル基を示す。あるいは、 $R^1$  および  $R^2$  は、これらが結合する窒素原子と共に、1個以上のヘテロ原子を介してまたは介することなく、互いに結合して飽和の5~8員単環を形成してもよい。

$R^3$  は、下記式(2)~(6)で示されるいずれかの基を示す、

【化 2】



〔式(2)で示される基において、 $n$ は0または1を示す。〕

式(2)で示される基において、 $R^4$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、または水酸基を示す。

式(3)で示される基において、 $R^5$ は、水素原子、フェニル基、またはナフチル基を示す。

ここで、 $R^5$ で示されるフェニル基上には、置換基として、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、トリハロ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、トリハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基、ビフェニル基、アリール $C_{1-6}$ アルキル基、ナフチル基、ニトロ基、およびシアノ基からなる群から選ばれた基の少なくとも1個を有していてもよい。

式(5)で示されるピロール環上および式(6)で示されるインドール環上には、置換基として少なくとも1個の $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい。〕。〕。

【請求項 2】

式(1)において、 $R^1$ および $R^2$ は、これらが結合する窒素原子と共に、ピロリジン環、ピラゾリジン環、イミダゾリジン環、(イソ)チアゾリジン環、(イソ)オキサゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルフォリン環、チオモルフォリン環、アゼパン環、チオアゼパン環、またはオキサゼパン環を形成するものである、請求項1に記載のピリジノン化合物またはその塩。

【請求項 3】

式(1)において、 $R^1$ および $R^2$ は、これらが結合する窒素原子と共に、1個以上のヘテロ原子を介して、互いに結合して飽和の5員単環を形成するものである、請求項1または2に記載のピリジノン化合物またはその塩。

【請求項 4】

式(1)において、 $R^1$ および $R^2$ は、これらが結合する窒素原子と共にピロリジン環

10

20

30

40

50

を形成するものである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

【請求項 5】

式 (1) において、 $R^3$  は式 (2) で示される基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

【請求項 6】

式 (2) で示される基において、 $n$  は 1 である、請求項 5 に記載のピリジノン化合物またはその塩。

【請求項 7】

式 (2) で示される基において、 $R^4$  はベンゼン環に結合している  $-(CH_2)_n-$  に対してパラ位に配置されるものである、請求項 5 又は 6 に記載のピリジノン化合物またはその塩。

10

【請求項 8】

式 (2) で示される基において、 $R^4$  はハロゲン原子である、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

【請求項 9】

式 (1) において、 $R^3$  は式 (3) で示される基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

【請求項 10】

式 (3) で示される基において、 $R^5$  がフェニル基である、請求項 9 に記載のピリジノン化合物またはその塩。

20

【請求項 11】

$R^5$  で示されるフェニル基上に、置換基として、ハロゲン原子またはトリハロ  $C_{1-6}$  アルキル基の少なくとも 1 個を有するものである、請求項 10 に記載のピリジノン化合物またはその塩。

【請求項 12】

$R^5$  で示されるフェニル基上の置換基が、ベンゼン環に結合しているカルボニル基に対してメタ位および/またはパラ位に配置されるものである、請求項 11 に記載のピリジノン化合物またはその塩。

【請求項 13】

30

式 (1) で表されるピリジノン化合物が、  
 1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、  
 1-(2-オキソ-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、  
 1-(2-(4-(ナフタレン-2-イル)フェニル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、  
 1-(2-オキソ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、または  
 1-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン  
 である、請求項 1 に記載のピリジノン化合物またはその塩。

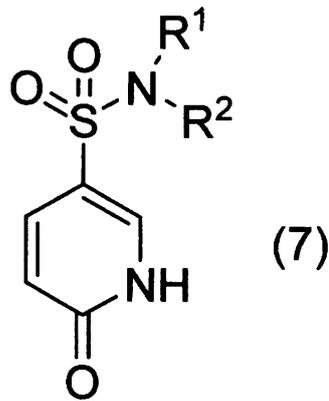
40

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩の製造方法であって、

下記式 (7)

【化 3】

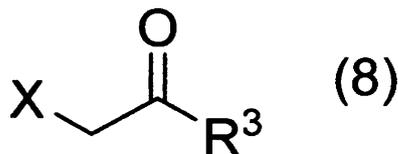


10

【式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、請求項 1 にて定義される  $R^1$  および  $R^2$  とそれぞれ同じである。】

で表される化合物と、下記式 (8)

【化 4】



20

【式中、X は、ハロゲン原子を示す。 $R^3$  は、請求項 1 において定義される  $R^3$  と同じである。】

で表される化合物とを、塩基の存在下で反応させる工程を含む、製造方法。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩を含む、DOCK1 選択的阻害剤。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

30

【請求項 17】

癌の治療および/または予防に使用される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

癌が転移性癌である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はピリジノン化合物およびその用途に関する。

【背景技術】

【0002】

癌は日本人の死因の第 1 位であり、抗癌剤の開発が常に進められている。中でも、癌細胞の浸潤、転移などの症状を抑えることができる抗癌剤の開発が進められている。

40

【0003】

一般的に、抗癌剤の多くは重篤な副作用を引き起こすものが多く、市場のニーズに答えるには副作用が少ない抗癌剤を開発すべき時代となっている。中でも、抗体医薬などといった分子標的薬が特に着目されているが、製造コストが高く薬価も下落しないことから、患者に対してコスト面で大きな負担を強いることになっている。

【0004】

特許文献 1 には、DOCK 阻害剤として、ピラゾリジンジオン誘導体が開示されている。当該化合物は DOCK-A サブファミリーに属する DOCK1 (DOCK180 ともい

50

う。)、DOCK2、およびDOCK5が有するRac-GDPからRac-GTPへの変換活性(本明細書にてこれをGEF活性と呼ぶことがある。)に対する阻害作用を示すことが知られている。

【0005】

当該文献には、DOCK2が免疫細胞にて特異的に発現していることに鑑みて、ピラゾリジンジオン誘導体(例えばCPYPP)がケモカインによって惹起された免疫細胞(T細胞、B細胞)の細胞遊走を阻害することを確認し、これを免疫疾患などの有効成分として用いることができると開示されている。また、当該文献にはピラゾリジンジオン誘導体が癌細胞の浸潤および癌細胞の足場非依存的な増殖を抑制する効果を有していることも確認され、これを抗癌剤として用いることができるとも開示されている。

10

【0006】

一方で、DOCK1およびDOCK5については全身にてユビキタスに発現することが知られていたが、特にDOCK1に関して、近年、DOCK1のGEF活性によって活性化されたRacが、HER2型の乳癌の転移を制御するとのメカニズムが報告された(非特許文献1)。また、当該文献には上述のCPYPPが斯かるRacの活性化および癌細胞の遊走を抑制することも報告されている。

【0007】

また、細胞が遊走する際に形態変化の指標となるラッフルの形成にはDOCKが関わっていることが知られている。このようなラッフル形成にはペリフェラル・ラッフル(Peripheral Ruffle)とドーサル・ラッフル(Dorsal Ruffle)との2種類のラッフルが存在することが明らかとなっている。前者はDOCK1およびDOCK5の2者によって制御されるのに対して、後者はDOCK1のみによって制御されることも明らかとなっている(非特許文献2)。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開2012/157389

【非特許文献】

【0009】

非特許文献1: Proc Natl Acad Sci USA, 2013, Vol. 110, 7434 - 7439

30

非特許文献2: J Biol Chem, 2013, Vol. 288, 8092 - 8100

非特許文献3: Nature, 2013, Vol. 497, 633 - 638

非特許文献4: Nature, 2001, Vol. 412, 826 - 831

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

上述のようにCPYPPなどのピラゾリジンジオン誘導体がDOCK1のGEF活性を阻害するといった知見と、DOCK1の活性化が癌の転移などの進行メカニズムに、関連することに鑑みれば、これを抗癌剤の有効成分として開発を進めていくことが可能かもしれない。

40

【0011】

しかしながら、CPYPPはDOCK-Aサブファミリーに属する他のDOCK2、DOCK5などといった他の生体内分子のGEF活性をも阻害することと、DOCK2が免疫細胞にて特異的に発現することに顧みれば、CPYPPを抗癌剤の有効成分として用いても、免疫系での副作用を生じさせる可能性が高い。

【0012】

以上、本発明は抗癌剤の有効成分として用いることができる化合物を提供することを課題とする。また、本発明は副作用が少ない抗癌剤を提供することに鑑みて、DOCK1を

50

ターゲットとし、これを選択的に阻害できる化合物を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは、DOCK2とRacとの複合体の立体構造予測モデルを基にインシリコスクリーニングを行い、さらに癌細胞の浸潤、足場非依存的な癌細胞の増殖、DOCK1のGEF活性などといった種々の生理活性を指標としたスクリーニングを行うことによつて、特定のピリジノン化合物が抗癌剤の有効成分として用い得ることを見出した。また、本発明者らはこれらのピリジノン化合物が、DOCK1のGEF活性を選択的に阻害することも見出した。

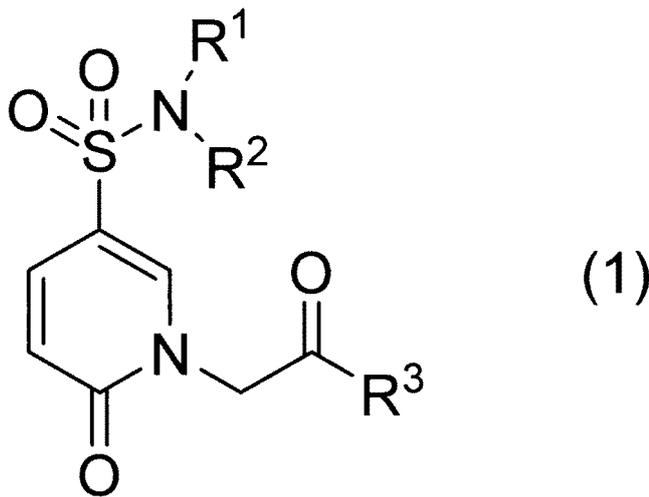
【0014】

本発明は、このような知見に基づいて完成されたものであり、以下に示す様々な態様の発明を包含する。

【0015】

項1 下記式(1)で表される化合物またはその塩；

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基、またはC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル基を示す。あるいは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、これらが結合する窒素原子と共に、1個以上のヘテロ原子を介してまたは介することなく、互いに結合して飽和の5~8員単環を形成してもよい。

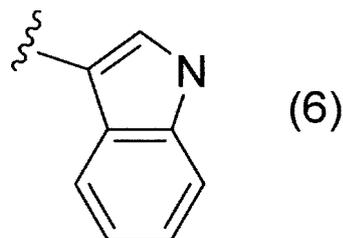
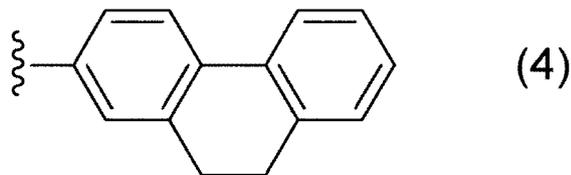
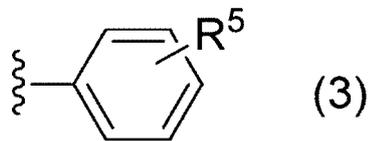
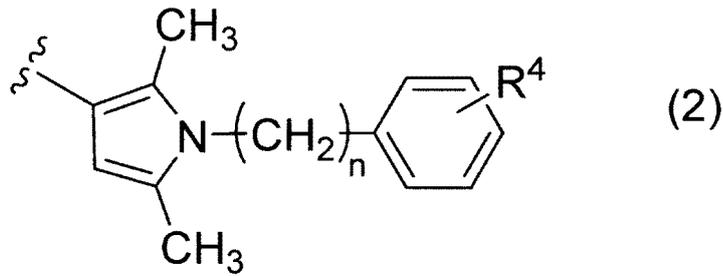
R<sup>3</sup>は、下記式(2)~(6)で示されるいずれかの基を示す、

10

20

30

## 【化2】



〔式(2)で示される基において、 $n$ は0または1を示す。〕

式(2)で示される基において、 $R^4$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、または水酸基を示す。

式(3)で示される基において、 $R^5$ は、水素原子、フェニル基、またはナフチル基を示す。

ここで、 $R^5$ で示されるフェニル基上には、置換基として、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、トリハロ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、トリハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基、ビフェニル基、アリール $C_{1-6}$ アルキル基、ナフチル基、ニトロ基、およびシアノ基からなる群から選ばれた基の少なくとも1個を有していてもよい。

式(5)で示されるピロール環上および式(6)で示されるインドール環上には、置換基として少なくとも1個の $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい。〕。〕

## 【0016】

項2 式(1)において、 $R^1$ および $R^2$ は、これらが結合する窒素原子と共に、ピロリジン環、ピラゾリジン環、イミダゾリジン環、(イソ)チアゾリジン環、(イソ)オキサゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルフォリン環、チオモルフォリン環、アゼパン環、チオアゼパン環、またはオキサゼパン環を形成するものである、項1に記載のピリジノン化合物またはその塩。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 7 】

項 3 式 ( 1 ) において、 $R^1$  および  $R^2$  は、これらが結合する窒素原子と共に、1 個以上のヘテロ原子を介して、互いに結合して飽和の 5 員単環を形成するものである、項 1 または項 2 に記載のピリジノン化合物またはその塩。

## 【 0 0 1 8 】

項 4 式 ( 1 ) において、 $R^1$  および  $R^2$  は、これらが結合する窒素原子と共にピロリジン環を形成するものである、項 1 ~ 項 3 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

## 【 0 0 1 9 】

項 5 式 ( 1 ) において、 $R^3$  は式 ( 2 ) で示される基である、項 1 ~ 項 4 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

10

## 【 0 0 2 0 】

項 6 式 ( 2 ) で示される基において、 $n$  は 1 である、項 1 ~ 項 5 のいずれかに記載のピリジノン化合物またはその塩。

## 【 0 0 2 1 】

項 7 式 ( 2 ) で示される基において、 $R^4$  はベンゼン環に結合している  $-(CH_2)_n-$  に対してパラ位に配置されるものである、項 1 ~ 項 6 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

## 【 0 0 2 2 】

項 8 式 ( 2 ) で示される基において、 $R^4$  はハロゲン原子である、項 1 ~ 項 7 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

20

## 【 0 0 2 3 】

項 9 式 ( 1 ) において、 $R^3$  は式 ( 3 ) で示される基である、項 1 ~ 項 4 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

## 【 0 0 2 4 】

項 10 式 ( 3 ) で示される基において、 $R^5$  がフェニル基である、項 1 ~ 項 4 または項 9 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

## 【 0 0 2 5 】

項 11  $R^5$  で示されるフェニル基上に、置換基として、ハロゲン原子またはトリハロ  $C_{1-6}$  アルキル基の少なくとも 1 個を有するものである、項 1 ~ 項 4、項 9、または項 10 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

30

## 【 0 0 2 6 】

項 12  $R^5$  で示されるフェニル基上の置換基が、ベンゼン環に結合しているカルボニル基に対してメタ位および/またはパラ位に配置されるものである、項 1 ~ 項 4 または項 9 ~ 項 11 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

## 【 0 0 2 7 】

項 13 式 ( 1 ) で表されるピリジノン化合物が、  
 1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、  
 1-(2-オキソ-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、  
 1-(2-(4-(ナフタレン-2-イル)フェニル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、  
 1-(2-オキソ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、または  
 1-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン  
 である、項 1 ~ 項 4 または項 9 ~ 項 12 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩。

40

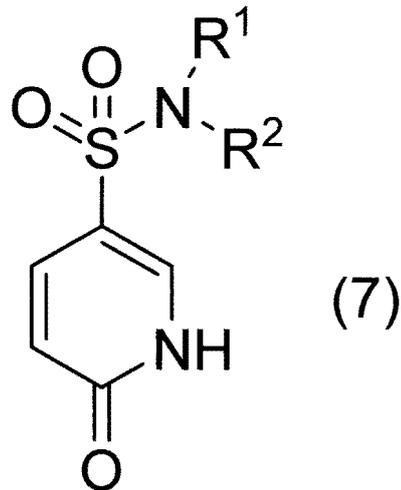
## 【 0 0 2 8 】

50

項 1 4 項 1 ~ 項 1 3 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩の製造方法であって、

下記式 ( 7 )

【化 3】

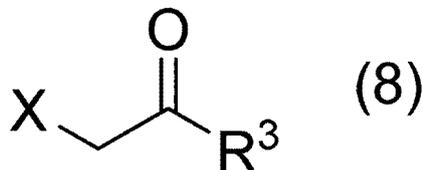


10

[ 式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、項 1 にて定義される R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> とそれぞれ同じ。 ]  
で表される化合物と、下記式 ( 8 )

20

【化 4】



[ 式中、X は、ハロゲン原子を示す。

R<sup>3</sup> は、項 1 において定義される R<sup>3</sup> と同じ。 ]

で表される化合物とを、還元剤の存在下で反応させる工程を含む、製造方法。

【 0 0 2 9 】

30

項 1 5 項 1 ~ 項 1 3 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその塩を含む、D O C K 1 選択的阻害剤。

【 0 0 3 0 】

項 1 6 D O C K 1 の G E F 活性を選択的に阻害する、項 1 5 に記載の阻害剤。

【 0 0 3 1 】

項 1 7 項 1 5 または項 1 6 に記載の D O C K 1 選択的阻害剤および薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【 0 0 3 2 】

項 1 8 癌の治療および / または予防に使用される、項 1 6 に記載の医薬組成物。

【 0 0 3 3 】

40

項 1 9 癌が転移性癌である、項 1 7 に記載の医薬組成物。

【 0 0 3 4 】

項 2 0 上記項 1 ~ 項 1 3 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【 0 0 3 5 】

項 2 1 癌の治療および / または予防に使用される、項 1 9 に記載の医薬組成物。

【 0 0 3 6 】

項 2 2 癌が転移性癌である、項 1 7 に記載の医薬組成物。

【 0 0 3 7 】

項 2 3 項 1 ~ 項 1 3 のいずれか 1 項に記載のピリジノン化合物またはその薬学的に許

50

容される塩を患者に投与する工程を含む、疾患の治療および/または予防方法。

【0038】

項24 前記患者が癌に罹患する患者であり、前記疾患が癌である、項23に記載の治療および/または予防方法。

【0039】

項25 癌が転移性癌である、項23に記載の治療および/または予防方法。

【0040】

項26 項1～項13のいずれか1項に記載のピリジノン化合物またはその薬学的に許容される塩の、疾患の治療および/または予防のために用いられる医薬組成物の製造のための使用。

10

【0041】

項27 前記疾患が癌である、項25に記載の使用。

【0042】

項28 癌が転移性癌である、項26に記載の使用。

【0043】

項29 被験物質の中からDOCK1選択的阻害剤をスクリーニングする、下記の工程1および工程2を含む方法；

1 被験物質を細胞に添加する工程1、

2 工程1にて添加した細胞内のDOCK1の機能を選択的に阻害する物質を、被験物質の中から選択する工程2。

20

【0044】

項30 工程2において、DOCK1の機能を選択的に阻害することが、被験物質を添加した細胞内におけるDOCK1のGEF活性を選択的に阻害することである、項29に記載の方法。

【0045】

項31 工程1にて添加される細胞が、浸潤性を有する細胞であって、工程2にてDOCK1の機能を選択的に阻害することが、前記細胞への被験物質の添加後の、当該細胞の浸潤性を阻害することである、項29または項30に記載の方法。

【0046】

項32 工程1にて添加される細胞が非免疫系細胞であって、工程2にてDOCK1の機能を選択的に阻害することが、前記細胞への被験物質の添加後の、当該細胞のペリフェラルラッフルの形成には影響せず、且つドーサルラッフルの形成を抑制することである、項29～項31のいずれか1項に記載の方法。

30

【0047】

項33 工程1にて添加される細胞が免疫細胞であって、工程2にてDOCK1の機能を選択的に阻害することが、前記細胞への被験物質の添加後の、当該細胞のDOCKファミリーに属するDOCK1以外のタンパク質による遊走応答には影響しないことである、項29～項31のいずれか1項に記載の方法。

【0048】

本発明は、さらに以下に示す態様の発明も包含する。

40

【0049】

項A-1 DOCK1選択的阻害剤を有効成分として含む医薬組成物。

【0050】

項A-2 DOCK1選択的阻害剤が、DOCK1のGEF活性を選択的に阻害する剤である、項A-1に記載の医薬組成物。

【0051】

項A-3 癌の治療および/または予防に使用される、項A-2に記載の医薬組成物。

【0052】

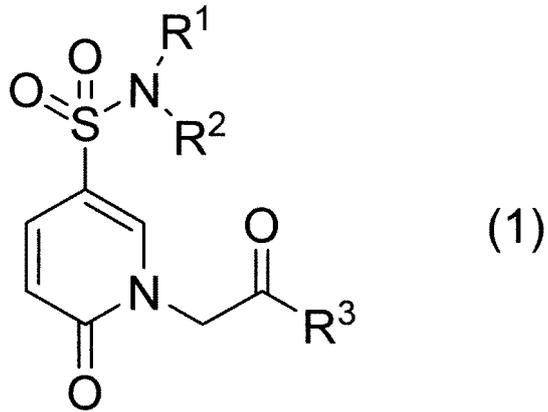
項A-4 癌が転移性癌である、項A-3に記載の医薬組成物。

【0053】

50

項 A - 5 DOCK1 選択的阻害剤が、下記式 (1) で表されるピリジノン化合物またはその塩である、項 A - 1 ~ 項 A - 4 のいずれかに記載の医薬組成物；

【化 5】



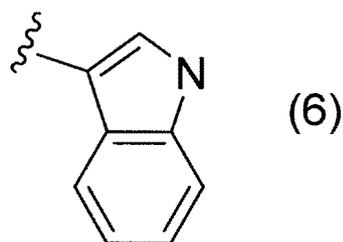
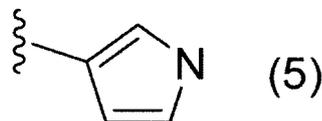
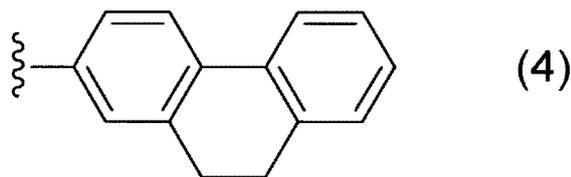
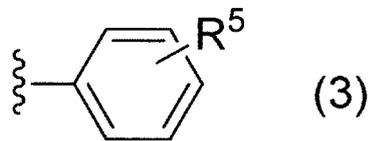
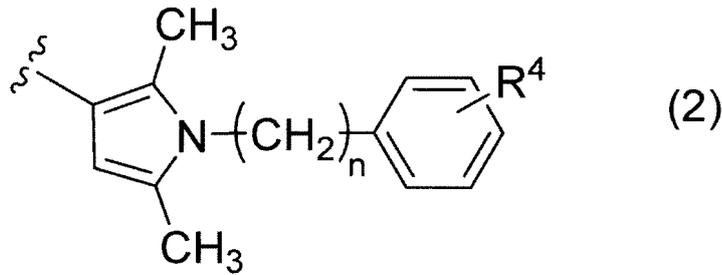
10

[式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、または C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基を示す。あるいは、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、これらが結合する窒素原子と共に、1 個以上のヘテロ原子を介してまたは介することなく、互いに結合して飽和の 5 ~ 8 員単環を形成してもよい。

R<sup>3</sup> は、下記式 (2) ~ (6) で示されるいずれかの基を示す、

20

## 【化6】



〔式(2)で示される基において、 $n$ は0または1を示す。〕

式(2)で示される基において、 $R^4$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、または水酸基を示す。

式(3)で示される基において、 $R^5$ は、水素原子、フェニル基、またはナフチル基を示す。

ここで、 $R^5$ で示されるフェニル基上には、置換基として、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、トリハロ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、トリハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基、ビフェニル基、アリール $C_{1-6}$ アルキル基、ナフチル基、ニトロ基、およびシアノ基からなる群から選ばれた基の少なくとも1個を有していてもよい。

式(5)で示されるピロール環上および式(6)で示されるインドール環上には、置換基として、少なくとも1つの $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい。〕。〕。

## 【0054】

項A-6 式(1)において、 $R^1$ および $R^2$ は、これらが結合する窒素原子と共に、ピロリジン環、ピラゾリジン環、イミダゾリジン環、(イソ)チアゾリジン環、(イソ)オキサゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルフォリン環、チオモルフォリン環、アゼパン環、チオアゼパン環、またはオキサゼパン環を形成するものである、項A-1

10

20

30

40

50

～項 A - 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 5 5 】

項 A - 7 式 ( 1 ) において、 $R^1$  および  $R^2$  は、これらが結合する窒素原子と共に、1 個以上のヘテロ原子を介して、互いに結合して飽和の 5 員単環を形成するものである、項 A - 1 ~ 項 A - 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 5 6 】

項 A - 8 式 ( 1 ) において、 $R^1$  および  $R^2$  は、これらが結合する窒素原子と共にピロリジン環を形成するものである、項 A - 1 ~ 項 A - 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 5 7 】

項 A - 9 式 ( 1 ) において、 $R^3$  は式 ( 2 ) で示される基である、項 A - 1 ~ 項 A - 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 5 8 】

項 A - 1 0 式 ( 2 ) で示される基において、 $n$  は 1 である、項 A - 1 ~ 項 A - 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 5 9 】

項 A - 1 1 式 ( 2 ) で示される基において、 $R^4$  はベンゼン環に結合している  $-(CH_2)_n-$  に対してパラ位に配置されるものである、項 A - 1 ~ 項 A - 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 0 】

項 A - 1 2 式 ( 2 ) で示される基において、 $R^4$  はハロゲン原子である、項 A - 1 ~ 項 A - 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 1 】

項 A - 1 3 式 ( 1 ) において、 $R^3$  は式 ( 3 ) で示される基である、項 A - 1 ~ 項 A - 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 2 】

項 A - 1 4 式 ( 3 ) で示される基において、 $R^5$  がフェニル基である、項 A - 1 ~ 項 A - 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 3 】

項 A - 1 5  $R^5$  で示されるフェニル基上に、置換基として、ハロゲン原子またはトリハロ  $C_{1-6}$  アルキル基の少なくとも 1 個を有するものである、項 A - 1 ~ 項 A - 8、項 A - 1 3、または項 A - 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 4 】

項 A - 1 6  $R^5$  で示されるフェニル基上の置換基が、ベンゼン環が結合しているカルボニル基に対してメタ位および/またはパラ位に配置されるものである、項 A - 1 ~ 項 A - 8 または項 A - 1 3 ~ 項 A - 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 5 】

項 A - 1 7 式 ( 1 ) で表されるピリジノン化合物が、  
 1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、  
 1-(2-オキシ-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、  
 1-(2-(4-(ナフタレン-2-イル)フェニル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、  
 1-(2-オキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン、または  
 1-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン

である、項 A - 1 ~ 項 A - 8 または項 A - 1 3 ~ 項 A - 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 6 】

項 A - 1 8 被験物質の中から D O C K 1 選択的阻害剤をスクリーニングする、下記の工程 1 および工程 2 を含む方法；

- 1 被験物質を細胞に添加する工程 1、
- 2 工程 1 にて添加した細胞内の D O C K 1 の機能を選択的に阻害する物質を、被験物質の中から選択する工程 2。

## 【 0 0 6 7 】

項 A - 1 9 工程 2 において、D O C K 1 の機能を選択的に阻害することが、被験物質を添加した細胞内における D O C K 1 の G E F 活性を選択的に阻害することである、項 A - 1 8 に記載の方法。

10

## 【 0 0 6 8 】

項 A - 2 0 工程 1 にて添加される細胞が、浸潤性を有する細胞であって、工程 2 にて D O C K 1 の機能を選択的に阻害することが、前記細胞への被験物質の添加後の、当該細胞の浸潤性を阻害することである、項 A - 1 8 または項 A - 1 9 に記載の方法。

## 【 0 0 6 9 】

項 A - 2 1 工程 1 にて添加される細胞が非免疫系細胞であって、工程 2 にて D O C K 1 の機能を選択的に阻害することが、前記細胞への被験物質の添加後の、当該細胞のペリフェラルラッフルの形成には影響せず、且つドーサルラッフルの形成を抑制することである、項 A - 1 8 ~ 項 A - 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【 0 0 7 0 】

20

項 A - 2 2 工程 1 にて添加される細胞が免疫細胞であって、工程 2 にて D O C K 1 の機能を選択的に阻害することが、前記細胞への被験物質の添加後の、当該細胞の D O C K ファミリーに属する D O C K 1 以外のタンパク質による遊走応答には影響しないことである、項 A - 1 8 ~ 項 A - 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【 0 0 7 1 】

本発明は、さらに以下に示す態様の発明も包含する。

## 【 0 0 7 2 】

項 B D O C K 1 選択的阻害剤を患者に投与する工程を含む、疾患の治療および / または予防方法。

## 【 0 0 7 3 】

30

項 C D O C K 1 選択的阻害剤の、疾患の治療および / または予防のために用いられる医薬組成物の製造のための使用。

## 【 0 0 7 4 】

上記項 B および項 C にて表される D O C K 1 選択的阻害剤などについては、上述の項 A - 2 ~ A - 1 7 を援用することができる。

## 【 発明の効果 】

## 【 0 0 7 5 】

本発明に係るピリジノン化合物は、D O C K 1 選択的な阻害活性を発揮する。

## 【 0 0 7 6 】

本発明に係るピリジノン化合物は、抗癌剤の有効成分として有用である。

40

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 7 7 】

【 図 1 】 本発明のピリジノン化合物の化学構造を示す図。

【 図 2 】 本発明のピリジノン化合物の化学構造を示す図。

【 図 3 】 本発明のピリジノン化合物の化学構造を示す図。

【 図 4 】 本発明のピリジノン化合物の化学構造を示す図。

【 図 5 】 本発明のピリジノン化合物の化学構造を示す図。

【 図 6 】 本発明のピリジノン化合物の化学構造を示す図。

【 図 7 】 本発明のピリジノン化合物の化学構造を示す図。

【 図 8 】 本発明のピリジノン化合物によるがん細胞株 3 L L の浸潤阻害効果を指標とした

50

スクリーニング結果を示す図。(A)は左から順にDMSO、T-070444、NT-01、NT-02、NT-03、NT-04、NT-05、NT-06、NT-07、NT-08、NT-09、NT-10、NT-11、NT-12、NT-13、TS-03、TS-07、TS-08、TS-09、およびTS-10の結果を示す。(B)は、左から順にDMSO、T-070444、NT-07、NT-09、NT-12、TS-09、TS-11、TS-12、TS-13、TS-14、TS-15、TS-16、TS-17、TS-18、TS-20、TS-21、TS-22、TS-24、TS-25、およびTS-26の結果を示す。(C)は、左から順にDMSO、T-070444、TS-27、TS-28、TS-29、TS-30、TS-35、TS-36、TS-37、TS-38、TS-39、TS-40、TS-41、TS-42、TS-43、TS-44、TS-45、TS-46、TS-47、およびTS-48の結果を示す。(D)は、左から順にDMSO、T-070444、TS-49、TS-50、TS-51、TS-52、TS-53、TS-54、TS-56、TS-57、TS-58、TS-59、TS-60、TS-61、TS-62、TS-63、TS-64、TS-65、TS-66、TS-67、およびTS-68の結果を示す。縦軸は、細胞浸潤の阻害率(%)を表す。コントロール群(同濃度のDMSO添加のみ)の浸潤細胞数を100%として、各化合物添加時の浸潤細胞数を%換算し、その値を100%から差し引いて求めた値を阻害率とした。

10

【図9】本発明のピリジノン化合物によるがん細胞株3LLの足場非依存的な増殖の阻害効果を指標としたスクリーニング結果を示す図。(A)は左から順にDMSO、T-070444、NT-01、NT-02、NT-03、NT-04、NT-05、NT-06、NT-07、NT-08、NT-09、NT-10、NT-11、NT-12、NT-13、TS-03、TS-07、TS-08、TS-09、およびTS-10の結果を示す。(B)は、左から順にDMSO、T-070444、TS-11、TS-12、TS-13、TS-14、TS-15、TS-16、TS-17、TS-18、TS-20、TS-21、TS-22、TS-24、TS-25、TS-26、TS-27、TS-28、TS-29、およびTS-30の結果を示す。(C)は、左から順にDMSO、T-070444、TS-35、TS-36、TS-37、TS-38、TS-39、TS-40、TS-41、TS-42、TS-43、TS-44、TS-45、TS-46、TS-47、TS-48、TS-49、TS-50、TS-51、およびTS-52の結果を示す。(D)は、左から順にDMSO、T-070444、TS-53、TS-54、TS-56、TS-57、TS-58、TS-59、TS-60、TS-61、TS-62、TS-63、TS-64、TS-65、TS-66、TS-67、およびTS-68の結果を示す。縦軸は、足場非依存的な増殖の阻害率(%)を表す。コントロール群(同濃度のDMSO添加のみ)のSoft agar内でのコロニー形成数を100%として、所定濃度の各化合物添加時のコロニー形成数を%換算し、その値を100%から差し引いて求めた値を阻害率とした。

20

30

【図10】本発明のピリジノン化合物によるDOCK1選択的阻害効果を指標としたスクリーニング結果を示す図。(A)は左から順にCPYPP、T-070444、NT-01、NT-02、NT-03、NT-04、NT-05、NT-06、NT-07、NT-08、NT-09、NT-10、NT-11、NT-12、NT-13、TS-03、TS-07、TS-08、TS-09、およびTS-10の結果を示す。(B)は、左から順にCPYPP、T-070444、TS-11、TS-12、TS-13、TS-14、TS-15、TS-16、TS-17、TS-18、TS-20、TS-21、TS-22、TS-23、TS-24、TS-25、TS-26、TS-27、TS-28、TS-29、およびTS-30の結果を示す。(C)は、左から順にCPYPP、T-070444、TS-35、TS-36、TS-37、TS-38、TS-40、TS-41、TS-42、TS-44、TS-45、TS-46、TS-48、TS-49、TS-50、TS-51、TS-52、TS-53、TS-54、およびTS-56の結果を示す。(D)は、左から順にCPYPP、T-070444、TS-57、TS-58、

40

50

TS - 59、TS - 60、TS - 61、TS - 62、TS - 63、TS - 64、TS - 65、TS - 66、TS - 67、およびTS - 68の結果を示す。縦軸は、インビトロGEFアッセイにおける各化合物のDOCK1、DOCK2、およびDOCK5に対するIC<sub>50</sub>値を用いて求めた各化合物のDOCK2に対するDOCK1選択性( )、およびDOCK5に対するDOCK1選択性( )を表す。DOCK2に対するDOCK1選択性は、DOCK2に対するIC<sub>50</sub>値をDOCK1に対するIC<sub>50</sub>値で割って求めた値で表し、DOCK5に対するDOCK1選択性は、DOCK5に対するIC<sub>50</sub>値をDOCK1に対するIC<sub>50</sub>値で割って求めた値で表す。

【図11】本発明のピリジノン化合物によるDOCK1選択的阻害効果を確認した結果を示す図。(A)に示すグラフは、実験にて得られた蛍光強度を縦軸にし、横軸に反応開始からの時間を表すものである。蛍光強度は、GTP-Racの生成量を反映する。各パネル中の反応曲線は、RacにDOCK1、DOCK2、またはDOCK5のDHR-2ドメインを添加した反応液に同濃度のDMSOを添加した場合(赤)、所定の濃度の化合物を添加した場合(上から順に、12.5、25、50、100 μM; 各々、橙、黄、緑、青)、または、Racのみの場合の反応曲線を示す。縦軸の単位は、相対蛍光強度(RFU: relative fluorescence unit)。(B)に示すグラフは、(A)に示すグラフからGEF活性を算出したものである。グラフ内に記載する数値はそれぞれ上から順にDOCK1、DOCK2、およびDOCK5に対するIC<sub>50</sub>値を示す。具体的にはCPYP PであればDOCK1に対するIC<sub>50</sub>値は20.0 μM、DOCK2に対するIC<sub>50</sub>値は39.0 μM、そしてDOCK5に対するIC<sub>50</sub>値は14.8 μMとなる。その他も同様である。

【図12】本発明のピリジノン化合物によるがん細胞の浸潤阻害効果を確認した実験結果を示す図。(A)および(B)に示すグラフは、本発明のピリジノン化合物の存在下におけるマウス肺癌細胞株3LLの浸潤能を数値化したものである。(C)に示すグラフは、本発明のピリジノン化合物の存在下におけるヒト繊維肉腫細胞株HT-1080の浸潤能を数値化したものである。(D)に示すグラフは、本発明のピリジノン化合物の存在下におけるヒト大腸がん由来細胞株DLD-1の浸潤能を数値化したものである。(C)および(D)における縦軸は、コントロール条件下(DMSO添加)の浸潤細胞数を100%とした時の細胞浸潤率(%)を表す。

【図13】本発明のピリジノン化合物によるがん細胞の足場非依存的な増殖の阻害効果を確認した実験結果を示す図。グラフは、本発明のピリジノン化合物の存在下におけるマウス肺癌細胞株3LLのSoft agar内でのコロニー形成能を数値化したものである。

【図14】本発明のピリジノン化合物によるラッフル形成阻害実験結果を示す図。(A)は、マウス初代培養繊維芽細胞(MEF)を化合物で前処理し、PDGF刺激した時の形態変化を解析した蛍光顕微鏡写真像を示す。矢印はperipheral ruffle、矢頭はdorsal ruffleを示す。(B)は(A)の顕微鏡写真像を基に本発明のピリジノン化合物の存在下におけるperipheral ruffle、dorsal ruffleの形成能を数値化したものである。縦軸は、コントロール条件下(DMSO添加時)でのperipheral ruffle、およびdorsal ruffleの形成率を1としたときの、各条件下でのperipheral ruffle、およびdorsal ruffleの形成率を割合で表す。

【図15】本発明のピリジノン化合物によるマクロピノサイトーシス阻害実験結果を示す図。(A)はマウス肺癌細胞株3LLのマクロピノサイトーシス活性をTMR-dextran(TMR標識したデキストラン、赤色)の取り込みを指標に解析した蛍光顕微鏡写真像を示す。細胞核をDAPI染色で示す(青色)。(B)は(A)の顕微鏡写真像を基に、本発明のピリジノン化合物の存在下におけるマクロピノサイトーシス活性を数値化したものである。(C)はヒト繊維肉腫細胞株HT-1080のマクロピノサイトーシス活性をTMR-dextran(TMR標識したデキストラン、赤色)の取り込みを指標に解析した蛍光顕微鏡写真像を示す。細胞核をDAPI染色で示す(青色)。(D)は(C)の顕微鏡写真像を基に、本発明のピリジノン化合物の存在下におけるマクロピノサイト

10

20

30

40

50

ーシス活性を数値化したものである。縦軸は、コントロール条件下（DMSO添加時）での細胞のデキストラン取り込み度を1とした時の、各条件下でのデキストラン取り込み度を表す。

【図16】リンパ球の遊走性・生存性への影響を確認する実験結果を示す図。(A)はT細胞の遊走性に及ぼす影響を解析した結果を示す図である。縦軸は、コントロールの野生型T細胞（DMSO添加時）が、CCL21に対して遊走した細胞数を1とした時の、各条件下での遊走細胞数を割合で表す。グラフ右側のWT、D2KOはそれぞれ野生型T細胞、DOCK2ノックアウトT細胞のCCL21存在下（CCL21）、および非存在下（-）での遊走細胞数を割合で表す。(B)はT細胞の生存性の結果を示す図である。

【図17】本発明のピリジノン化合物によるメラノーマ細胞の肺転移の阻害効果を確認した実験結果を示す図。(A)はメラノーマ細胞を移植したマウスから単離した肺の写真である。

【0078】

上段に、コントロールとして溶媒のみを投与した群（vehicle）、下段にTS45を投与した群（TS45；2mg/マウス）を示す（それぞれ、静脈内投与/iv計4回）。

(B)は上記実験の各個体におけるメラノーマの腫瘍転移巣の数を計数した結果を示す図である。縦軸は、1つの肺あたりの腫瘍転移巣の数を示す（各群、n=6）。

(C)はTS45によるメラノーマ細胞の肺転移への阻害効果の用量作用曲線を示す図である。縦軸は、1つの肺あたりの腫瘍転移巣の数を示す（各群、n=4）。コントロールとして溶媒のみを投与した群（vehicle）、およびTS45を投与した群（TS45；0.2mg、0.6mg、2mg/マウス）の結果を示す（それぞれ、静脈内投与/iv計4回）。

(D)は上記実験において、各マウス個体の体重変化を計測した結果を示す図である（各群、n=4）。

【発明を実施するための形態】

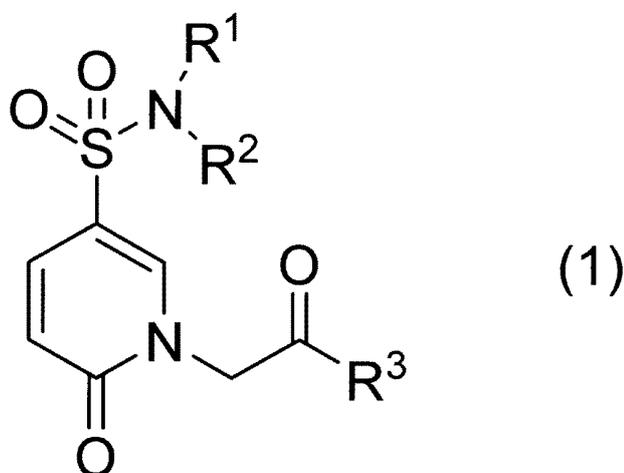
【0079】

ピリジノン化合物またはその塩

本発明に係るピリジノン化合物は、下記一般式(1)にて表される。

【0080】

【化7】



【0081】

式(1)中のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、またはC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル基を示す。あるいは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、これらが結合する窒素原子と共に、ヘテロ原子を介してまたは介することなく、互いに結合して飽和の5～8員単環を形成してもよい。

【0082】

10

20

30

40

50

式(1)中の硫黄原子には、ピリジノン基および2つの「=O基」の他に窒素原子が結合するが、斯かる窒素原子は、例えば、n-プロピルアミン、ジエチレンアミン、またはジアルキルアミンを構成していることが好ましい。

【0083】

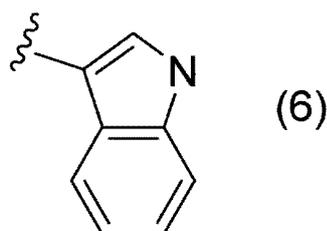
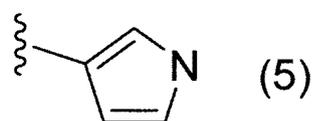
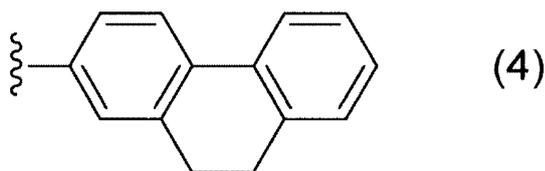
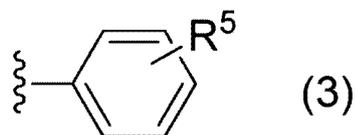
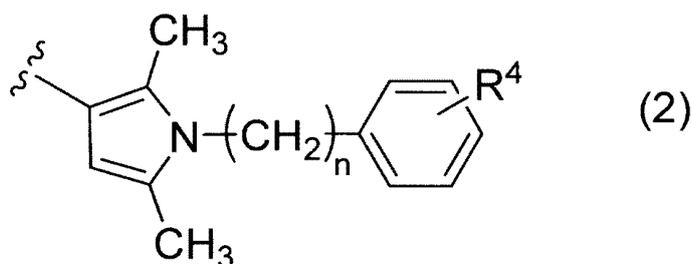
前記飽和の5~8員単環は特に限定はされない。このような単環としては、例えば、ピロリジン環、ピラゾリジン環、イミダゾリジン環、(イソ)チアゾリジン環、(イソ)オキサゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルフォリン環、チオモルフォリン環、アゼパン環、チオアゼパン環、オキサゼパン環などが挙げられる。これらの中でも5員単環が好ましく、ピロリジン環およびアゼパン環がより好ましい。

【0084】

式(1)中のR<sup>3</sup>は、下記式(2)~(6)で示されるいずれかの基である。

【0085】

【化8】



【0086】

これらの基の中でも、式(2)または式(3)で示される基が好ましく、更に好ましくは式(3)で表される基である。

【0087】

式(2)で示される基において、nは0または1を示す。好ましくは、nは1である。

【0088】

10

20

30

40

50

式(2)で示される基において、 $R^4$ は $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、または水酸基を示す。好ましくは、 $R^4$ がハロゲン原子である。

【0089】

式(2)で示される基において、 $R^4$ は、ベンゼン環に結合している $-(CH_2)_n-$ に対して、オルト位、メタ位、またはパラ位の何れの位置に存在していてもよく、好ましくはパラ位である。

【0090】

式(3)中の $R^5$ は、水素原子、フェニル基、またはナフチル基を示す。これらの中でも、 $R^5$ は、フェニル基が好ましい。

【0091】

式(3)中の $R^5$ は、ベンゼン環に結合しているカルボニル基に対して、オルト位、メタ位、またはパラ位の何れの位置に存在していてもよく、好ましくはパラ位である。

【0092】

式(3)で示される基において $R^5$ がフェニル基である場合、当該フェニル基上には、置換基として、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、トリハロ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、トリハロ $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基、ビフェニル基、アリール $C_{1-6}$ アルキル基、ナフチル基、ニトロ基、およびシアノ基からなる群から選ばれた基の、少なくとも1個、好ましくは1~3個、より好ましくは1~2個を有していてもよい。これらの置換基の中でも、ハロゲン原子および/またはトリハロ $C_{1-6}$ アルキル基であることが好ましい。

【0093】

前記フェニル基上の上記置換基は、ベンゼン環に結合しているカルボニル基に対して、オルト位、メタ位、またはパラ位の何れの位置に存在していてもよく特に限定はされない。中でもメタ位および/またはパラ位であることが好ましい。

【0094】

前記フェニル基上に置換されるナフチル基は、1-ナフチル基であっても2-ナフチル基であってもよい。

【0095】

中でも式(3)で示される基において、 $R^5$ が上記パラ位に置換されるフェニル基であって、当該ナフチル基が当該フェニル基のパラ位に置換される場合、前記フェニル基上に置換されるナフチル基は、1-ナフチル基であることが好ましい。

【0096】

前記フェニル基上に置換されるビフェニル基は特に限定はされない。例えば、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基などが挙げられる。

【0097】

式(5)および(6)で表される基には、置換基として、 $C_{1-6}$ アルキル基が少なくとも1個、好ましくは1~3個、より好ましくは1~2個を有していてもよい。当該 $C_{1-6}$ アルキル基が置換するのは、式(5)または式(6)で示される基中の炭素原子に結合する水素原子であっても窒素原子に結合する水素原子であってもよく、特に限定はされない。

【0098】

本明細書において示される各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。

【0099】

$C_{1-6}$ アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル基などの炭素数 $1-6$ の直鎖または分岐鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0100】

$C_{2-6}$ アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル基などの炭素数 $2-6$ の直鎖または分岐鎖状アルケニル基を挙げることができる。

10

20

30

40

50

## 【0101】

ハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、臭素原子および沃素原子が挙げられる。

## 【0102】

C<sub>1-6</sub> アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ基などの炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状アルコキシ基を例示できる。

## 【0103】

トリハロC<sub>1-6</sub> アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリクロロブチル基などの置換基としてハロゲン原子を3個有する炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状アルキル基を例示できる。

10

## 【0104】

トリハロC<sub>1-6</sub> アルコキシ基としては、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、4,4,4-トリクロロブトキシ基などの置換基としてハロゲン原子を3個有する炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状アルコキシ基を例示できる。

## 【0105】

アリールC<sub>1-6</sub> アルキル基としては、例えばベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル、ジフェニルメチル、2,2-ジフェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル基などのアルキル部分が炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状アルキル基であり、フェニル基、ナフチル基などのアリール基を1~2個有するアルキル基を挙げることができる。

20

## 【0106】

上述する本発明に係る式(1)で表されるピリジノン化合物の中でも、  
 1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン〔T-070444〕、  
 1-(2-オキソ-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン〔TS-16〕、  
 1-(2-(4-(ナフタレン-2-イル)フェニル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン〔TS-28〕、  
 1-(2-オキソ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン〔TS-45〕、  
 または1-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン〔TS-51〕  
 などが好適な態様として挙げられる。

30

## 【0107】

上述のピリジノン化合物の塩とは、特に限定はされず、以下に示すような塩の形態をとり得る。

40

## 【0108】

例えば、上述のピリジノン化合物の中でも、酸性基を有する化合物は、塩基性化合物と容易に塩を形成し得る。斯かる塩基性化合物としては、例えば、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウムなどの金属水酸化物、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラートなどのアルカリ金属アルコラートなどを例示できる。

## 【0109】

また、上述のピリジノン化合物の中でも、塩基性基を有する化合物は、酸性化合物と容

50

易に塩を形成し得る。斯かる酸としては、例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、酢酸、メタンスルホン酸、シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、p - トルエンスルホン酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸などの有機酸などを例示できる。

【0110】

これらの塩は遊離形態のピリジノン化合物と同様に用いることができる。

【0111】

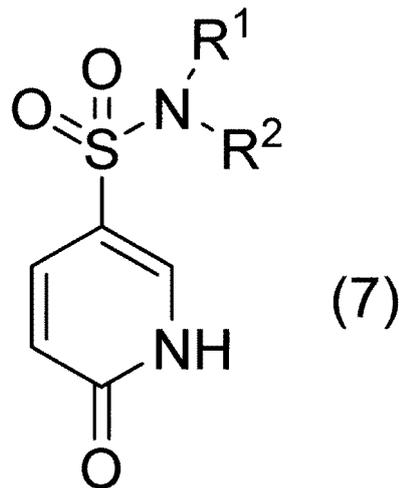
なお、上記のピリジノン化合物には、立体異性体、光学異性体などの異性体が含まれるが、これらの異性体も本発明のピリジノン化合物として包含される。

#### 製造方法

上述の化学式(1)で表されるピリジノン化合物またはその塩の製造方法は、特に限定はされない。ピリジノン化合物の製造方法の一例を挙げると、例えば下記式(7)

【0112】

【化9】



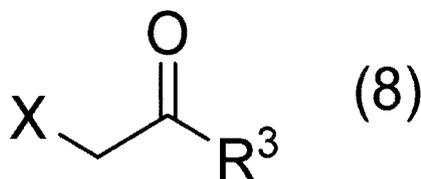
【0113】

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、前記に同じ。]

で表される化合物と、下記式(8)

【0114】

【化10】



【0115】

[式中、XおよびR<sup>3</sup>は、前記に同じ。]

で表される化合物とを、還元剤の存在下で反応させることにより、本発明に係るピリジノン化合物を製造できる。

【0116】

上記反応の条件などは適宜設定でき、例えば後述の実施例に示す製造例58などの反応条件を適用することができる。

【0117】

式(7)および式(8)で表される化合物は、公知の化合物であるが、または入手可能な公知の化合物から容易に製造できる。

【0118】

また、本発明に係るピリジノン化合物の中でも、式(1)で示されるR<sup>3</sup>が式(3)~(6)のいずれかに示される基である場合のピリジノン化合物は、下記実施例に示す製造

10

20

30

40

50

例 1 に記載の方法をそのまま、または適宜改変することによっても、製造される。

【 0 1 1 9 】

上述の方法により生成する本発明のピリジノン化合物は、公知の単離および/または精製手段を適用することで、反応混合物から単離、精製される。かかる分離、精製手段としては、例えば、蒸留法、再結晶法、溶媒抽出法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィーなどを挙げることができる。

【 0 1 2 0 】

#### DOCK 1 選択的阻害剤

本発明に係る DOCK 1 選択的阻害剤は、上述の本発明に係るピリジノン化合物またはその塩を含む。

10

【 0 1 2 1 】

DOCK 1 を阻害するとは、DOCK 1 の活性を阻害することであり、斯かる活性については特に限定はされない。このような活性としては、例えば、Rac - GDP から RacGTP への変換活性 (GEF 活性) を阻害する活性が挙げられる。GEF 活性は、下記の実施例にて示す方法、またはこれに準ずる公知の方法を用いることで、容易に確認することができる。

【 0 1 2 2 】

ここで、選択的とは DOCK 1 のみを阻害することには限定はされず、DOCK - A サブファミリーを構成する DOCK 2 の活性および DOCK 5 の活性よりも DOCK 1 の活性をより顕著に阻害する範囲に限り、DOCK 1 と同様に DOCK 5 および/または DOCK 2 の上述した活性を阻害していてもよい。

20

【 0 1 2 3 】

本発明に係る DOCK 1 選択的阻害剤は、上述の本発明に係るピリジノン化合物またはその塩のそのものとしてもよいが、当該分野にて通常に用いられる添加剤などの他の成分が含まれていてもよい。具体的な添加剤および DOCK 1 選択的阻害剤中の含有割合は、特に限定されることは無い。例えば、後述の 医薬組成物 に示す添加剤および含有割合を参考に適宜選択することができる。

【 0 1 2 4 】

本発明に係る DOCK 1 選択的阻害剤は、後述する本発明に係る被験物質の中から DOCK 1 選択的阻害剤をスクリーニングする方法によって得ることができる。

30

#### 医薬組成物

本発明に係る医薬組成物は、上述の本発明に係るピリジノン化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 2 5 】

薬学的に許容される塩は、上記の ピリジノン化合物またはその塩 にて詳述したものを参考に、適宜選択することができる。

【 0 1 2 6 】

本発明に係る医薬組成物は、上述の本発明に係るピリジノン化合物またはその薬学的に許容される塩だけからなるものであってもよいし、または、任意の担体や添加剤と組み合わせて、公知の方法で投与経路、投与方法などの所望の用途に適した形態に調製した医薬組成物であってもよい。

40

【 0 1 2 7 】

具体的な剤形として、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤 (液剤、懸濁剤等) などが挙げられる。

【 0 1 2 8 】

本発明に係る医薬組成物中に配合される上述の本発明に係るピリジノン化合物またはその薬学的に許容される塩の量は、特に限定はされないが、例えば医薬組成物 100 重量%中、0.001 重量% ~ 99 重量% 以下程度、好ましくは 0.01 重量% ~ 50 重量% 程度、より好ましくは 0.05 重量% ~ 10 重量% 程度の範囲で適宜調製することができる

50

。

【0129】

本発明に係る医薬組成物の治療対象となる疾患は特に限定はされない。疾患としては、たとえば癌が挙げられる。また、後述する実施例によると、本発明に係るピリジノン化合物は癌細胞の浸潤を抑制する効果を発揮するので、癌の中でも転移性癌であることが好ましい。

【0130】

また、後述する実施例では癌細胞によるマクロピノサイトーシスを本発明のピリジノン化合物が抑制する効果も確認されている。したがって、本発明に係る医薬組成物は、癌の中でもマクロピノサイトーシス現象が見られるタイプの癌に対して用いられることが好ましい。

10

【0131】

本発明に係る医薬組成物の投与対象は、上述する疾患に罹患した患者であっても、罹患する可能性があるヒトであってもよい。

【0132】

本発明に係る医薬組成物の投与量は、上述の本発明に係るピリジノン化合物またはその薬学的に許容される塩に換算して、1日当たり通常は5mg～500mg程度、好ましくは5mg～250mg程度、より好ましくは5mg～100mg程度、さらに好ましくは5mg～50mg程度である。

【0133】

本発明に係る医薬組成物は、上記のDOCK1選択的阻害剤を含むものとすることもできる。このような医薬組成物における、DOCK1選択的阻害剤の含有量、治療対象となる疾患、剤形、投与対象、投与量などは、上記の通りとすることができる。

20

【0134】

スクリーニング方法

本発明に係るスクリーニング方法は、被験物質の中からDOCK1選択的阻害剤をスクリーニングする方法であり、下記の工程1および工程2を含む。

1 被験物質を細胞に添加する工程1、

2 工程1にて添加した細胞内のDOCK1の機能を選択的に阻害する物質を、被験物質の中から選択する工程2。

30

【0135】

被験物質とは、特に限定はされない。例えば、ケミカルライブラリー、ハイブリドーマが産生する抗体ライブラリー、種々の天然由来の抽出物、またはこれらを組み合わせた組成物を挙げることができる。

【0136】

なお、工程1における細胞は特に限定はされない。例えば、細胞として、浸潤性を有する細胞とすることができる。このとき、工程2におけるDOCK1の機能を選択的に阻害することを、被験物質を添加した細胞の浸潤性を阻害することとすることができる。上記の浸潤性を有する細胞には、例えば、癌細胞株などが包含される。

【0137】

また、工程1における細胞として、例えば、非免疫細胞とすることもできる。このとき、工程2にてDOCK1の機能を選択的に阻害することを、前記細胞への被験物質の添加後の、当該細胞のペリフェラルラッフルの形成には影響せず、且つドールラッフルの形成を抑制することとすることができる。上記の非免疫細胞には、例えば、上皮細胞などが包含される。

40

【0138】

ペリフェラルラッフルの形成には影響せずとは、被験物質の添加前後において、当該細胞におけるラッフルの形成の程度が同じであるという意味には解釈されないのは言うまでもない。

【0139】

50

逆に、工程 1 における細胞として、例えば、免疫細胞とすることもできる。このとき、工程 2 にて DOCK 1 の機能を選択的に阻害することを、前記細胞への被験物質の添加後の、当該細胞の DOCK ファミリーに属する DOCK 1 以外のタンパク質による遊走応答には影響しないこととすることができる。上記の免疫細胞には、例えば、リンパ球などが包含される。

【0140】

DOCK ファミリーに属する DOCK 1 以外のタンパク質とは、特に限定はされないが、例えば、DOCK - A サブファミリーに属するタンパク質、DOCK - B サブファミリーに属するタンパク質、DOCK - C サブファミリーに属するタンパク質、DOCK - D サブファミリーに属するタンパク質などを挙げることができる。

10

【0141】

これらの中でも、DOCK - A サブファミリーに属するタンパク質である、DOCK 2 および/または DOCK 5 が好ましく、DOCK 2 はより好ましい。

【0142】

なお、工程 1 の細胞の種類には関係なく、工程 2 において、DOCK 1 の機能を選択的に阻害することを、被験物質を添加した細胞内における DOCK 1 の GEF 活性を選択的に阻害することとすることができる。

【0143】

これらのスクリーニング方法は、下記の実施例にて示す方法、またはこれに準ずる公知の方法を用いることで、容易に実施することができる。

20

【実施例】

【0144】

以下に、本発明に係るピリジノン化合物の製造例およびこれによる試験例を挙げて、本発明を一層明らかにする。但し、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0145】

まず、図 1 ~ 7 に示す化学式を有するピリジノン化合物を作製した。これらのピリジノン化合物の化学式名は以下のとおりである。

T070444 1-(2-(1-(4-fluorobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

NT-01 1-(2-(1-benzyl-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

30

NT-02 1-(2-(2,5-dimethyl-1-(4-methylbenzyl)-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

NT-03 1-(2-(1-(4-chlorobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

NT-04 1-(2-(1-(4-bromobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

NT-05 1-(2-(1-(4-methoxybenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

NT-06 1-(1-(4-fluorobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-phenylethanone

40

NT-07 1-(2-(1-(4-fluorobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)pyridin-2(1H)-one

NT-08 1-(2-(1-(4-fluorobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(piperidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

NT-09 5-(azepan-1-ylsulfonyl)-1-(2-(1-(4-fluorobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)pyridin-2(1H)-one

NT-10 1-(2-(1-(4-fluorobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(thiomorpholinosulfonyl)pyridin-2(1H)-one

NT-11 1-(2-(1-(4-fluorobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(morpholinosulfonyl)pyridin-2(1H)-one

50

- NT-12 N,N-diethyl-1-(2-(1-(4-fluorobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-sulfonamide
- NT-13 1-(2-(1-(4-hydroxybenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- NT-15 1-(2-oxo-2-phenylethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-01 1-(2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-02 1-(2-(1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-03 1-(2-oxo-2-(1,2,5-trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 10
- TS-07 1-(2-(1-(4-fluorophenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-08 1-(2-(1-(4-methoxyphenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-09 1-(2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-10 N,N-diallyl-1-(2-(1-(4-fluorobenzyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-oxoethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-sulfonamide
- TS-11 1-(2-(2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 20
- TS-12 1-(2-(2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-13 1-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-14 1-(2-(2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-15 1-(2-(2',6'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-16 1-(2-oxo-2-(4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 30
- TS-17 1-(2-(4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-18 1-(2-oxo-2-(4'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-19 1-(2-(4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-20 4'-(2-(2-oxo-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-1(2H)-yl)acetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile
- TS-21 1-(2-(9,10-dihydrophenanthren-2-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 40
- TS-22 1-(2-([1,1':4',1''-terphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-23 1-(2-(4'-(dimethylamino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-24 1-(2-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-25 1-(2-(4'-(tert-butyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one
- TS-26 1-(2-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 50

nyl)pyridin-2(1H)-one

TS-27 1-(2-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-28 1-(2-(4-(naphthalen-2-yl)phenyl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-29 1-(2-(4-(naphthalen-1-yl)phenyl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-30 1-(2-([1,1':4',1''-terphenyl]-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-31 1-(2-([1,1':4',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 10

TS-32 1-(2-([1,1':4',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-34 1-(2-([1,1':3',1''-terphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-35 1-(2-([1,1':3',1''-terphenyl]-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-36 1-(2-oxo-2-(5'-phenyl-[1,1':3',1''-terphenyl]-4-yl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-37 1-(2-oxo-2-(5'-phenyl-[1,1':3',1''-terphenyl]-3-yl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 20

TS-38 1-(2-(4'-(naphthalen-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-39 1-(2-(4'-(naphthalen-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-40 1-(2-(4'-benzyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-41 1-(2-(4'-(naphthalen-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-42 1-(2-(4'-(naphthalen-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 30

TS-43 1-(2-(4'-benzyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-44 1-(2-oxo-2-(2'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-45 1-(2-oxo-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-46 1-(2-(2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-47 1-(2-(3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 40

TS-48 1-(2-(2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-49 1-(2-(3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-50 1-(2-(2'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-51 1-(2-(3'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-52 1-(2-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 50

nyl)pyridin-2(1H)-one

TS-53 1-(2-(4'-chloro-2'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-54 1-(2-(4'-chloro-3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-55 1-(2-(4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-56 1-(2-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-6-oxo-N-propyl-1,6-dihydro-1,6-dihydropyridine-3-sulfonamide

TS-57 1-(2-(3',5'-bis(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one 10

TS-58 1-(2-(4'-chloro-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-59 1-(2-(4'-methoxy-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-60 1-(2-(2'-chloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one

TS-61 5-(azepan-1-ylsulfonyl)-1-(2-oxo-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pyridin-2(1H)-one

TS-62 5-(azepan-1-ylsulfonyl)-1-(2-oxo-2-(4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pyridin-2(1H)-one 20

TS-63 5-(azepan-1-ylsulfonyl)-1-(2-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)pyridin-2(1H)-one

TS-64 5-(azepan-1-ylsulfonyl)-1-(2-(4'-chloro-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)pyridin-2(1H)-one

TS-65 N,N-diethyl-6-oxo-1-(2-oxo-2-(3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,6-dihydropyridine-3-sulfonamide

TS-66 N,N-diethyl-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1,6-dihydropyridine-3-sulfonamide

TS-67 1-(2-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-N,N-diethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-sulfonamide 30

TS-68 1-(2-(4'-chloro-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)-N,N-diethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-sulfonamide

上記ピリジノン化合物の製造例を以下に示す。残りの化合物は、製造例 2 ~ 74 に従って製造した。

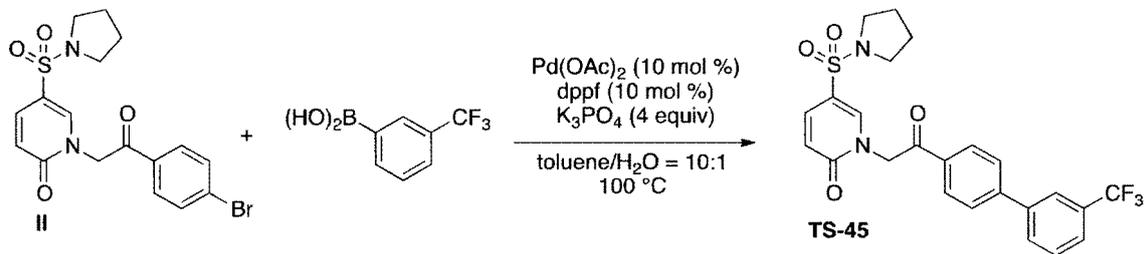
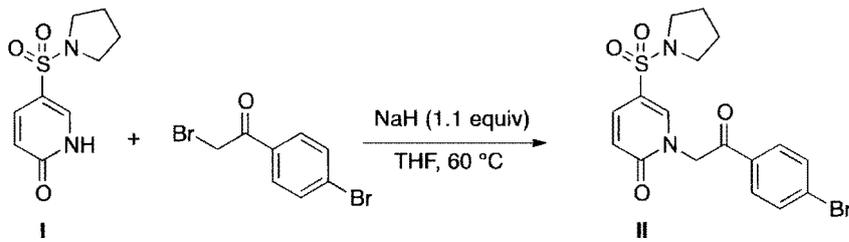
【 0 1 4 6 】

製造例 1

1-(2-オキソ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-45)の製造

【 0 1 4 7 】

## 【化11】



10

## 【0148】

(1) 1-(2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物II)の合成

5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物I : 2.28g、10mmol)を100mLのテトラヒドロフラン(THF)に溶解させ、水素化ナトリウム(純度60%、11mmol)を室温にて加えた後、60℃にて60分撹拌した。この混合物に対して、2,4'-ジブロモアセトフェノンのTHF溶液(50mL、12mmol)を添加し、60℃にて90分撹拌した。反応液を室温まで冷却後、水を注意深く入れて反応を停止し、得られた生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。次いで回収した有機相を、水および塩水で順次洗浄した。MgSO<sub>4</sub>を用いて有機相を脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物IIを淡黄色の固形物として得た(4.13g、収率97%)。得られた化合物IIの理化学的性質は以下の通りである。

20

## 【0149】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 8.06 (m, 2H), 7.80 7.82 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.22 3.27 (m, 4H), 1.82 1.87 (m, 4H);

30

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) 197.4, 166.9, 149.0, 143.1, 139.9, 138.1, 135.8, 134.3, 125.6, 121.4, 60.7, 53.9, 31.0。

## 【0150】

(2) 1-(2-オキソ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-45)の製造

(1)で製造した化合物II(1.00g、2.35mmol)、酢酸パラジウム(52.8mg、0.235mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)(dppf、130mg、0.235mmol)をトルエン(23.5mL)に溶解させた。混合物を100℃で5分間撹拌した後、脱気した蒸留水(2.35mL)に溶かしたK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(2.00mg、9.40mmol)を添加した。反応混合物を100℃で5分間撹拌した後、[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸(892mg、4.70mmol)を添加し、100℃で8時間撹拌した。その後、生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で2回抽出した。回収した有機相を、水と塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>を用いて脱水した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物TS-45を黄色ワックス状の固形物として製造した(953mg、収率83%)。得られた化合物TS-45の理化学的性質は以下の通りである。

40

## 【0151】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.09 8.14 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 7.79 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H)

50

, 7.68(dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.62(dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.66(d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.29 3.34(m, 4H), 1.88 1.94(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.1, 161.6, 145.5, 142.2, 140.4, 137.0, 133.7, 131.6(q, J = 32.4 Hz), 130.7, 129.7, 129.0, 127.8, 125.3(q, J = 3.6 Hz) 124.2 (q, J = 3.6 Hz), 124.1(q, J = 272.3 Hz), 120.7, 116.4, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  513.1072 found 513.1078.

【 0 1 5 2 】

#### 製造例 2

1-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-51)の製造 10

化合物 I I と(3-クロロフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率71%で淡茶油状の化合物TS-51を製造した。得られた化合物TS-51の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 5 3 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.09(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68(dd, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 7.63(d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.50 7.56(m, 1H), 7.38 7.46(m, 2H), 6.66(d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.25 (m, 4H), 1.85 2.00(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 91.0, 161.6, 145.9, 142.1, 141.4, 137.1, 135.2, 133.6, 130.5, 129.0, 128.8, 127.9, 127.6, 125.6, 120.8, 116.6, 54.3, 48.3, 25.6; 20

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  479.0808. found 479.0814.

【 0 1 5 4 】

#### 製造例 3

1-(2-(4-(ナフタレン-2-イル)フェニル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-28)の製造

化合物 I I と(ナフタレン-2-イル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率69%で黄色ワックス状の化合物TS-28を製造した。得られた化合物TS-28の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 5 5 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.13(s, 1H), 8.12(s, 2H), 7.84 8.00(m, 6H), 7.77(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 9.6, 1.9 Hz, 1H), 7.50 7.58(m, 2H), 6.66(d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 3.26 3.36(m, 4H), 1.86 1.96(m, 4H); 30

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.3, 161.8, 147.5, 142.4, 137.3, 137.1, 133.9, 133.6, 133.3, 129.3, 129.2, 128.8, 128.3, 128.1, 127.1, 127.1, 127.0, 125.4, 121.0, 116.8, 54.6, 48.5, 25.8;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  495.1354. found 495.1339.

【 0 1 5 6 】

#### 製造例 4

1-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-27)の製造 40

化合物 I I と(4-クロロフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率71%で無色固体の化合物TS-27を製造した。得られた化合物TS-27の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 5 7 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.08(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92(1H, d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68(dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.58(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.66(d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.25 3.36(m, 4H), 1.85 1.96(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.6, 146.1, 142.1, 138.0, 137.0, 135.1, 133.3, 129.4, 129.0, 128.7, 127.7, 120.8, 116.6, 54.3, 48.3, 25.6; 50

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{23}H_{21}ClN_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  479.0808 found 479.0911.

【 0 1 5 8 】

製造例 5

1-(2-オキソ-2-(2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-44)の製造

化合物 I I と [2-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸とを用いて、製造例 1 の ( 2 ) の方法と同様にして収率99%で無色固体の化合物TS-44を製造した。得られた化合物TS-44の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 5 9 】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.04 8.08(m, 2H), 7.93(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.79(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.68(dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz, 1H), 7.61(dd,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.48 7.56(m, 3H), 7.33(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.66(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 3.27 3.34(m, 4H), 1.86 1.95(m, 4H);

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.2, 161.6, 164.3, 142.1, 139.8(q,  $J = 1.8$  Hz), 137.1, 133.6, 131.7, 131.6, 130.0(q,  $J = 1.6$  Hz), 128.5(q,  $J = 30.4$  Hz), 128.4, 127.9, 126.5(q,  $J = 5.2$  Hz), 124.1(q,  $J = 273.7$  Hz), 120.8, 116.6, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{24}H_{21}F_3N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  513.1072 found 513.1049.

【 0 1 6 0 】

製造例 6

1-(2-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) 2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-12)の製造

化合物 I I と (2-メチルフェニル) ボロン酸とを用いて、製造例 1 の ( 2 ) の方法と同様にして収率32%で無色油状の化合物TS-12を製造した。得られた化合物TS-12の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 6 1 】

$^1H$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ ) 8.32(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.19 8.20(m, 2H), 7.79(dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz, 1H), 7.59 7.60(m, 2H), 7.20 7.35(m, 4H), 6.57(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 3.20 3.30(m, 4H), 2.28(s, 3H), 1.80 1.89(m, 4H);

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.1, 161.6, 148.7, 142.2, 140.5, 137.0, 135.3, 132.8, 130.8, 130.1, 129.6, 128.3, 128.2, 126.2, 120.8, 116.5, 54.3, 48.3, 25.6, 20.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{24}H_{24}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  459.1354 found 459.1367.

【 0 1 6 2 】

製造例 7

1-(2-(2', 6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-11)の製造

化合物 I I と (2,6-ジメチルフェニル) ボロン酸とを用いて、製造例 1 の ( 2 ) の方法と同様にして収率32%で無色固体の化合物TS-11を製造した。得られた化合物TS-11の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 6 3 】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.09(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.94(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.68(dd,  $J = 9.5, 2.5$  Hz, 1H), 7.34(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.18 7.23(m, 1H), 7.13(d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.66(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 3.26 3.37(4H, m), 2.02 (6H, s), 1.86 1.96(4H, m);

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ): 191.2, 161.6, 148.2, 142.2, 140.4, 137.0, 135.6, 132.9, 130.1, 128.6, 127.9, 127.7, 120.8, 116.5, 54.4, 48.2, 25.5, 20.9;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{25}H_{26}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  473.1511 found 473.1501.

【 0 1 6 4 】

製造例 8

1-(2-( [1,1'-ビフェニル]-3-イル) 2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-13)の製造

化合物 I と 2,3'-ジプロモアセトフェノンとを用いて、製造例 1 の ( 1 ) の方法を改良して化合物 I I の Br 位置異性体を合成した。さらに製造例 1 の ( 2 ) の方法と同様にして、化合物 I I の Br 位置異性体とフェニルボロン酸とを反応させることで、収率 14% で淡黄色油状の化合物 TS-13 を製造した。得られた化合物 TS-13 の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 6 5 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.21(t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98(ddd, J = 7.8, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.92(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89(ddd, J = 7.8, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.59 7.64(m, 3H), 7.46 7.52(m, 2H), 7.39 7.44(m, 1H), 6.66(d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 3.28 3.33(m, 4H), 1.89 1.94(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.8, 161.9, 142.8, 142.4, 140.1, 137.3, 135.2, 133.6, 130.0, 129.5, 128.5, 127.6, 127.3, 127.3, 121.1, 116.8, 54.7, 48.5, 25.8;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>] 445.1198 found 445.1196.

【 0 1 6 6 】

製造例 9

1-(2-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) 2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-14)の製造

化合物 I と 2,3'-ジプロモアセトフェノンとを用いて、製造例 1 の ( 1 ) の方法を改良して化合物 I I の Br 位置異性体を合成した。さらに製造例 1 の ( 2 ) の方法と同様にして、化合物 I I の Br 位置異性体と(2-メチルフェニル)ボロン酸とを反応させることで、収率 13% で淡黄色油状の化合物 TS-14 を製造した。得られた化合物 TS-14 の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 6 7 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.98 8.02(m, 1H), 7.94 7.97(m, 1H), 7.90(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.62 7.65(m, 1H), 7.59(dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.25 7.32(m, 3H), 7.23(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65(d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.24 3.34(m, 4H), 2.27(s, 3H), 1.88 1.91(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.4, 161.6, 143.2, 142.1, 140.5, 137.0, 135.4, 134.4, 130.7, 129.8, 129.1, 129.0, 128.2, 126.7, 126.2, 120.8, 116.5, 54.4, 48.3, 25.5, 20.6;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>] 459.1354 found 459.1363.

【 0 1 6 8 】

製造例 10

1-(2-(2',6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) 2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-15)の製造

化合物 I と 2,3'-ジプロモアセトフェノンとを用いて、製造例 1 の ( 1 ) の方法を改良して化合物 I I の Br 位置異性体を合成した。さらに製造例 1 の ( 2 ) の方法と同様にして、化合物 I I の Br 位置異性体と(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸とを反応させることで、収率 23% で淡黄色固体の化合物 TS-15 を製造した。得られた化合物 TS-15 の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 6 9 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.00(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 7.82(m, 1H), 7.67(dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.62(dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.48(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 7.23(m, 1H), 7.14(d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.65(d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 3.28 3.34(m, 4H), 2.03(s, 6H), 1.87 1.91(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.3, 161.6, 142.4, 142.1, 140.3, 137.0, 136.0, 135.5, 134.7, 129.5, 128.9, 127.9, 127.7, 126.8, 120.8, 116.5, 54.4, 48.3, 25.5, 21.0;

10

20

30

40

50

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{25}H_{26}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  473.1511 found 473.1501.

【 0 1 7 0 】

製造例 1 1

1-(2-オキソ-2-(4'-トリフルオロメチル-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-16)の製造

化合物 I I と(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率71%で淡茶色固体の化合物TS-16を製造した。得られた化合物TS-16の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 7 1 】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.11(d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.95(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.72 7.76(m, 6H), 7.66(ddd,  $J = 9.6, 2.5, 0.9$  Hz, 1H), 6.63(d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 3.24 3.35(m, 4H), 1.85 1.94(m, 4H);

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.1, 161.6, 145.6, 143.1, 142.2, 137.0, 133.8, 130.7(q,  $J = 33.2$  Hz), 129.0, 128.0, 127.8, 126.1(q,  $J = 3.6$  Hz), 124.2 (q,  $J = 27.6.2$  Hz), 120.7, 116.5, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{24}H_{21}F_3N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  513.1072 found 513.1071.

【 0 1 7 2 】

製造例 1 2

1-(2-(4'-メトキシ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-17)の製造

化合物 I I と(4-メトキシフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率63%で淡茶色固体の化合物TS-17を製造した。得られた化合物TS-17の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 7 3 】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.02 8.08(m, 2H), 7.92(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.69 7.73(m, 2H), 7.67(dd,  $J = 9.6, 2.5$  Hz, 1H), 7.57 7.63(m, 2H), 6.96 7.04(m, 2H), 6.65(d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.25 3.35(m, 4H), 1.82 1.95(m, 4H);

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 190.9, 161.6, 160.4, 146.9, 142.2, 137.0, 132.4, 131.9, 128.9, 128.6, 127.1, 120.8, 116.4, 114.7, 55.6, 54.2, 48.3, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{24}H_{24}N_2NaO_5S^+[M+Na^+]$  475.1304 found 475.1288.

【 0 1 7 4 】

製造例 1 3

1-(2-オキソ-2-(4'-トリフルオロメトキシ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-18)の製造

化合物 I I および(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率35%で無色固体の化合物TS-18を製造した。得られた化合物TS-18の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 7 5 】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.08(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.94(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.60 7.75(m, 5H), 7.34(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.63(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.23 3.37(m, 4H), 1.84 1.96(m, 4H);

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.3, 161.8, 150.0 (q,  $J = 1.8$  Hz), 146.0, 142.5, 138.5, 137.2, 133.7, 129.3, 129.2, 128.0, 121.8, 121.0, 120.8 (q,  $J = 257.7$  Hz), 116.7, 54.6, 48.5, 25.8;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{24}H_{21}F_3N_2NaO_5S^+[M+Na^+]$  529.1021 found 529.1014.

【 0 1 7 6 】

製造例 1 4

1-(2-(4'-ニトロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-19)の製造

10

20

30

40

50

化合物 I I と(4-ニトロフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率31%で淡茶色固体の化合物TS-19を製造した。得られた化合物TS-19の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 7 7 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.36(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.14(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.93(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.75 7.85(m, 4H), 7.69(dd,  $J = 9.6, 2.5$  Hz, 1H), 6.67(d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.24 3.40(m, 4H), 1.87 2.00(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.6, 148.1, 145.9, 144.7, 142.0, 137.1, 134.4, 129.2, 128.4, 128.2, 124.5, 120.9, 116.8, 54.4, 48.3, 25.6;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_6\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}^+]$  490.1049 found 490.1035.

10

【 0 1 7 8 】

#### 製造例 1 5

4'-(2-(2-オキソ-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)アセチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル(化合物TS-20)の製造

化合物 I I と(4-シアノフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率60%で淡黄色固体の化合物TS-20を製造した。得られた化合物TS-20の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 7 9 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.11 8.16(m, 2H), 7.93(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.73 7.82(m, 6H), 7.69(dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 6.66(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.26 3.37(m, 4H), 1.87 1.97(m, 4H);

20

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.2, 161.8, 145.4, 144.2, 142.3, 137.3, 134.4, 133.3, 129.4, 128.4, 128.3, 121.1, 118.9, 117.0, 112.7, 54.6, 48.5, 25.8;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}^+]$  470.1150 found 470.1145.

【 0 1 8 0 】

#### 製造例 1 6

1-(2-(9,10-ジヒドロフェナンスレン-2-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-21)の製造

化合物 I と2-ブロモ-1-(9,10-ジヒドロフェナンスレン-2-イル)エタノンとを用いて、製造例 1 の(1)の方法と同様にして収率34%で無色ワックス状の化合物TS-21を製造した。得られた化合物TS-21の理化学的性質は以下の通りである。

30

【 0 1 8 1 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.90 7.97(m, 2H), 7.85 7.89(m, 2H), 7.78 7.83(m, 1H), 7.67(dd,  $J = 9.6, 2.5$  Hz, 1H), 7.26 7.39(m, 3H), 6.64(d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.26 3.35(m, 4H), 2.89 2.99(m, 4H), 1.87 1.94(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.6, 142.3, 140.8, 138.3, 138.2, 137.0, 133.2, 132.9, 129.2, 128.6, 128.1, 127.4, 127.2, 124.7, 124.3, 120.7, 116.4, 54.2, 48.2, 29.0, 28.8, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}^+]$  471.1354 found 471.1335.

【 0 1 8 2 】

40

#### 製造例 1 7

1-(2-( [1,1' :4',1'' -ターフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-22)の製造

化合物 I I と[1,1' -ビフェニル]-4-イルボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率36%で無色ワックス状の化合物TS-22を製造した。得られた化合物TS-22の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 8 3 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.09 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.94(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.80(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.73(s, 4H), 7.60 7.70(m, 3H), 7.48(dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 7.39(dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 6.65(d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.22

50

3.37(m, 4H), 1.83 1.95(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.6, 146.7, 142.2, 141.6, 140.4, 138.3, 137.0, 137.0, 133.1, 129.1, 129.0, 127.9, 128.2, 127.6, 127.2, 120.7, 116.4, 54.3, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}^+]$  521.1511 found 521.1502.

【 0 1 8 4 】

製造例 1 8

1-(2-(4'-(ジメチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-23)の製造

化合物 I I と(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率73%で淡黄緑色固体の化合物TS-23を製造した。得られた化合物TS-23の理化学的性質は以下の通りである。

10

【 0 1 8 5 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.01(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.92(d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.70(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.66(dd,  $J = 9.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.58(d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.81(d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.63(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 3.25 3.34(m, 4H), 3.04(s, 6H), 1.87 1.92(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.9, 151.2, 147.5, 142.6, 137.2, 131.9, 129.2, 128.4, 127.0, 126.5, 120.9, 116.5, 112.9, 54.4, 48.5, 40.7, 25.8;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}^+]$  488.1620 found 488.1633.

20

【 0 1 8 6 】

製造例 1 9

1-(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-24)の製造

化合物 I I と(4-フルオロフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率70%で淡茶色固体の化合物TS-24を製造した。得られた化合物TS-24の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 8 7 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.08(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.92(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.71(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.68(dd,  $J = 9.6, 2.5$  Hz, 1H), 7.61(dd,  $J = 8.6, 5.4$  Hz, 2H), 7.18(dd,  $J = 8.6, 8.6$  Hz, 2H), 6.65(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.25 3.35(m, 4H), 1.86 1.96(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.2, 163.6(d,  $J = 249.0$  Hz), 161.9, 146.6, 142.4, 137.3, 136.0(d,  $J = 3.0$  Hz), 133.3, 129.4(d,  $J = 8.4$  Hz), 129.2, 127.9, 121.0, 116.8, 116.5(d,  $J = 21.5$  Hz), 54.5, 48.5, 25.8;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+ [\text{M}+\text{Na}^+]$  463.1104. found 463.1093.

30

【 0 1 8 8 】

製造例 2 0

1-(2-(4'-(ターシャリーブチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-25)の製造

化合物 I I と(4-(ターシャリーブチル)フェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率84%で淡茶色固体の化合物TS-25を製造した。得られた化合物TS-25の理化学的性質は以下の通りである。

40

【 0 1 8 9 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.04 8.09(m, 2H), 7.92(d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.72 7.78(m, 2H), 7.68(dd,  $J = 9.5, 2.7$  Hz, 1H), 7.57 7.63(m, 2H), 7.49 7.55(m, 2H), 6.65(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.26 3.36(m, 4H), 1.86 1.91(m, 4H), 1.38 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.6, 152.1, 147.2, 142.2, 137.0, 136.6, 132.8, 128.9, 127.5, 127.1, 126.2, 120.8, 116.4, 54.3, 48.2, 34.8, 31.4, 25.5;

50

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{27}H_{30}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  501.1824. found 501.1829.

【 0 1 9 0 】

製造例 2 1

1-(2-(4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-26)の製造

化合物 I I と(4-メチルフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率88%で淡茶色固体の化合物TS-26を製造した。得られた化合物TS-26の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 9 1 】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.06(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.92(d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.74(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.67(dd,  $J = 9.8, 2.9$  Hz, 1H), 7.55(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.30(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.65(d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.25 3.40(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.85 1.95(m, 4H);

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.0, 161.6, 147.3, 142.2, 138.9, 137.0, 136.6, 132.8, 129.9, 128.9, 127.5, 127.3, 120.8, 116.4, 54.3, 48.2, 25.5, 21.4;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{24}H_{24}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  459.1354. found 459.1346.

【 0 1 9 2 】

製造例 2 2

1-(2-(4-(ナフタレン-1-イル)フェニル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-29)の製造

化合物 I I とナフタレン-1-イルボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率69%で無色ワックス状の化合物TS-29を製造した。得られた化合物TS-29の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 9 3 】

$^1H$  NMR (500 MHz, Acetone- $d_6$ ) 8.34(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.28(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.02(dd,  $J = 9.8, 9.8$  Hz, 2H), 7.86(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.80(dd,  $J = 9.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.74(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.51 7.65(m, 4H), 6.58(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.80(s, 2H), 3.26 3.34(m, 4H), 1.86 1.94(4H, m);

$^{13}C$  NMR (125 MHz, Acetone- $d_6$ ) 192.8, 162.0, 147.4, 144.2, 139.8, 138.2, 135.0, 134.9, 132.1, 131.5, 129.5, 129.5, 129.2, 128.0, 127.6, 127.1, 126.5, 126.2, 120.6, 116.4, 55.9, 49.0, 26.0;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{27}H_{24}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  495.1354. found 495.1339.

【 0 1 9 4 】

製造例 2 3

1-(2-( [1,1':4',1''-ターフェニル]-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-30)の製造

化合物 I と2,3'-ジプロモアセトフェノンとを用いて、製造例 1 の(1)の方法を改良して化合物 I I のBr位置異性体を合成した。さらに製造例 1 の(2)の方法と同様にして、化合物 I I のBr位置異性体と[1,1'-ビフェニル]-4-イルボロン酸とを反応させることで、収率80%で無色固体の化合物TS-30を製造した。得られた化合物TS-30の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 1 9 5 】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.26(s, 1H), 7.99(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 7.96(m, 2H), 7.70 7.73(m, 4H), 7.60 7.69(m, 4H), 7.48(dd,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.38(dd,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.65(d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 5.51(s, 2H), 3.26 3.34(m, 4H), 1.85 1.95(m, 4H);

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.6, 161.6, 142.2, 141.9, 141.1, 140.5, 138.6, 137.0, 135.0, 133.0, 129.7, 129.0, 127.9, 127.7, 127.7, 127.2, 127.1, 126.8, 120.7, 116.4, 54.5, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{29}H_{26}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  521.1511. found 521.1537.

10

20

30

40

50

## 【 0 1 9 6 】

製造例 2 4

1-(2-( [1,1':4',1'':4'',1''':-クアターフェニル]-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-31)の製造

化合物 I と2,3'-ジブromoアセトフェノンと用いて、製造例 1 の(1)の方法を改良して化合物 I I のBr位置異性体を合成した。さらに製造例 1 の(2)の方法と同様にして、化合物 I I のBr位置異性体と[1,1':4',1'':-ターフェニル]-4-イルボロン酸とを反応させることで、収率80%で淡茶色固体の化合物TS-31を製造した。得られた化合物TS-31の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 1 9 7 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.28(dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.98 8.03(m, 1H), 7.92 7.97(m, 2H), 7.63 - 7.79(m, 12H), 7.45 7.50(m, 2H), 7.36 7.40(m, 1H), 6.67(d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 3.28 3.36(m, 4H), 1.88 -1.96(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.3, 161.4, 141.9, 141.7, 140.5, 140.4, 139.1, 138.5, 136.8, 134.8, 132.9, 129.5, 128.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.3, 127.0, 127.0, 126.8, 126.6, 120.6, 116.3, 54.2, 48.0, 25.3;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 597.1824. found 597.1846.

## 【 0 1 9 8 】

製造例 2 5

1-(2-( [1,1':4',1'':4'',1''':-クアターフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-32)の製造

化合物 I I と[1,1':4',1'':-ターフェニル]-4-イルボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率33%で無色ワックス状の化合物TS-32を製造した。得られた化合物TS-32の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 1 9 9 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.11(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 7.80(m, 11H), 7.45 7.50(m, 2H), 7.38(dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.67(d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 3.30 3.37(m, 4H), 1.88 1.98(4H, m);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.0, 161.6, 146.8, 142.2, 141.2, 140.8, 140.7, 139.3, 138.4, 137.0, 133.1, 129.0, 129.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 120.8, 116.5, 54.3, 48.3, 25.6.

## 【 0 2 0 0 】

製造例 2 6

1-(2-( [1,1':3',1'':-ターフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-34)の製造

化合物 I I と[1,1'-ピフェニル]-3-イルボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率95%で無色ワックス状の化合物TS-34を製造した。得られた化合物TS-34の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 2 0 1 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.10(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 7.85(m, 1H), 7.80(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 7.70(m, 5H), 7.56(dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.54 7.59(m, 2H), 7.37 7.42(m, 1H), 6.65(d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 3.28 3.34(m, 4H), 1.86 1.94(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.1, 161.6, 147.2, 142.3, 142.2, 140.9, 140.1, 137.0, 133.2, 129.6, 129.0, 128.9, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 126.4, 126.3, 120.7, 116.4, 54.3, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 521.1511. found 521.1499.

## 【 0 2 0 2 】

製造例 2 7

1-(2-( [1,1':3',1''-ターフェニル]-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-35)の製造

化合物 I と2,3'-ジブromoアセトフェノンとを用いて、製造例 1 の(1)の方法を改良して化合物 I I のBr位置異性体を合成した。さらに製造例 1 の(2)の方法と同様にし、て、化合物 I I のBr位置異性体と[1,1'-ビフェニル]-3-イルボロン酸とを反応させることで、収率97%で淡黄色油状の化合物TS-35を製造した。得られた化合物TS-35の理化学的性質は以下の通りである。

【0203】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.26(s, 1H), 8.00(d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.90 7.97(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.52 7.74(m, 7H), 7.48(dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 2H), 7.37(d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.65(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 3.22 3.36(m, 4H), 1.84 1.95(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.5, 161.6, 142.4, 142.3, 142.2, 140.9, 140.4, 137.0, 135.0, 133.3, 129.7, 129.6, 129.0, 127.8, 127.4, 127.2, 127.1, 127.0, 126.3, 126.3, 120.8, 116.4, 54.5, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  521.1511. found 521.1507.

【0204】

製造例 28

1-(2-オキソ-2-(5'-フェニル-[1,1':3',1''-ターフェニル]-4-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-36)の製造

化合物 I I と[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-イルボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率80%で淡黄色ワックス状の化合物TS-36を製造した。得られた化合物TS-36の理化学的性質は以下の通りである。

【0205】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.12(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.94(d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.84 7.90(m, 3H), 7.82(s, 2H), 7.65 7.74(m, 5H), 7.50(dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 4H), 7.42(dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 6.66(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 3.26 3.37(m, 4H), 1.86 1.96(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.1, 161.6, 147.3, 142.9, 142.2, 140.9, 140.7, 137.0, 133.3, 129.1, 129.0, 128.0, 128.0, 127.5, 126.6, 125.3, 120.8, 116.5, 54.3, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  597.1824. found 597.1846.

【0206】

製造例 29

1-(2-オキソ-2-(5'-フェニル-[1,1':3',1''-ターフェニル]-3-イル)エチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-37)の製造

化合物 I と2,3'-ジブromoアセトフェノンとを用いて、製造例 1 の(1)の方法を改良して化合物 I I のBr位置異性体を合成した。さらに製造例 1 の(2)の方法と同様にして、化合物 I I のBr位置異性体と[1,1':3',1''-ターフェニル]-5'-イルボロン酸とを反応させることで、収率95%で淡黄色油状の化合物TS-37を製造した。得られた化合物TS-37の理化学的性質は以下の通りである。

【0207】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.31(s, 1H), 8.02(d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.99(d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.94(d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.83 7.86(m, 1H), 7.78 7.81(m, 2H), 7.69 7.75(m, 4H), 7.62 7.69(m, 2H), 7.50(dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 4H), 7.41(dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 6.65(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.51(s, 2H), 3.24 3.36(m, 4H), 1.85 1.96(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.5, 161.6, 142.8, 142.4, 142.2, 141.0, 140.9, 137.0, 135.0, 133.4, 129.7, 129.1, 127.9, 127.5, 127.3, 127.1, 126.1, 125.2, 120.8, 116.5, 54.5, 48.2, 25.5;

10

20

30

40

50

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{35}H_{30}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  597.1824 found 597.1846.

【 0 2 0 8 】

製造例 3 0

1-(2-(4'-(ナフタレン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-38)の製造

化合物 I I と(4-(ナフタレン-2-イル)フェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率83%で淡茶色固体の化合物TS-38を製造した。得られた化合物TS-38の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 0 9 】

$^1H$  NMR (500 MHz, Acetone- $d_6$ ) 8.31(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.20 8.24(m, 2H), 7.90 8.06(m, 10H), 7.79(dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 7.50 7.58(m, 2H), 6.57(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 3.22 3.30(m, 4H), 1.80 1.90(m, 4H);

$^{13}C$  NMR (125 MHz, Acetone- $d_6$ ) 192.6, 162.1, 146.7, 144.2, 141.9, 139.4, 138.5, 138.1, 134.9, 134.8, 134.0, 129.8, 129.7, 129.3, 128.8, 128.8, 128.6, 128.2, 127.5, 127.2, 126.6, 126.1, 120.7, 116.5, 55.8, 49.0, 26.1;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{33}H_{28}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  571.1667. found 571.1645.

【 0 2 1 0 】

製造例 3 1

1-(2-(4'-(ナフタレン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-39)の製造

化合物 I I と(4-(ナフタレン-1-イル)フェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法同様にして収率84%で無色固体の化合物TS-39を製造した。得られた化合物TS-39の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 1 1 】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.10 8.16(m, 2H), 7.84 7.98(m, 6H), 7.76 7.81(m, 2H), 7.69(dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 7.62 7.66(m, 2H), 7.44 7.58(m, 4H), 6.66(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 5.46(s, 2H), 3.25 3.35(m, 4H), 1.85 2.00(m, 4H);

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.3, 191.3, 161.9, 147.2, 142.5, 142.4, 141.6, 139.8, 138.7, 137.3, 134.3, 133.4, 131.9, 131.2, 129.3, 128.8, 128.4, 128.0, 127.6, 127.4, 126.6, 126.3, 126.2, 125.8, 121.0, 116.8, 54.6, 48.5, 25.8;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{33}H_{28}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  571.1667. found 571.1645.

【 0 2 1 2 】

製造例 3 2

1-(2-(4'-ベンジル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-40)の製造

化合物 I I と(4-ベンジルフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率61%で無色固体の化合物TS-40を製造した。得られた化合物TS-40の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 1 3 】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.04 8.08(m, 2H), 7.92(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.71 7.75(m, 2H), 7.67(dd,  $J = 9.7, 2.5$  Hz, 1H), 7.55 7.59(m, 2H), 7.28 7.34(m, 4H), 7.18 -7.25(m, 3H), 6.65(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 4.05(s, 2H), 3.25 3.35(m, 4H), 1.85 1.91(m, 4H);

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.0, 161.6, 147.1, 142.2, 142.1, 140.8, 137.4, 137.0, 132.9, 129.8, 129.1, 128.9, 128.7, 127.6, 127.5, 126.4, 120.8, 116.5, 54.3, 48.2, 41.8, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{30}H_{28}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  535.1667. found 535.1656.

【 0 2 1 4 】

製造例 3 3

10

20

30

40

50

1-(2-(4'-(ナフタレン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-41)の製造

化合物 I と2,3'-ジプロモアセトフェノンとを用いて、製造例 1 の(1)の方法を改良して化合物 I I のBr位置異性体を合成した。さらに製造例 1 の(2)の方法と同様にして、化合物 I I のBr位置異性体と(4-(ナフタレン-1-イル)フェニル)ボロン酸とを反応させることで、収率95%で無色ワックス状の化合物TS-41を製造した。得られた化合物TS-41の理化学的性質は以下の通りである。

【0215】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.31 8.33(s, 1H), 7.88 8.02(m, 6H), 7.74 7.78(m, 2H), 7.62 7.71(m, 4H), 7.45 7.58(m, 4H), 6.67(d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.52(s, 2H), 3.30 3.36(m, 4H), 1.88 1.96(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.3, 161.4, 141.9, 141.9, 140.6, 139.4, 138.5, 136.8, 134.8, 133.8, 133.0, 131.4, 130.7, 129.5, 128.3, 127.8, 127.0, 127.0, 126.9, 126.7, 126.1, 125.8, 125.8, 125.3, 120.6, 116.4, 54.2, 48.0, 25.3;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 535.1667. found 535.1645.

【0216】

#### 製造例 3 4

1-(2-(4'-(ナフタレン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-42)の製造

化合物 I と2,3'-ジプロモアセトフェノンとを用いて、製造例 1 の(1)の方法を改良して化合物 I I のBr位置異性体を合成した。さらに製造例 1 の(2)の方法と同様にして、化合物 I I のBr位置異性体と(4-(ナフタレン-2-イル)フェニル)ボロン酸とを反応させることで、収率86%で淡茶色ワックス状の化合物TS-42を製造した。得られた化合物TS-42の理化学的性質は以下の通りである。

【0217】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.28(dd, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.00(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 7.98(m, 7H), 7.80(dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68(dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.64(dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.48 7.56(m, 2H), 6.66(d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 3.27 3.36(m, 4H), 1.85 1.95(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.6, 161.6, 142.2, 142.0, 141.0, 138.7, 137.8, 137.0, 135.0, 133.8, 133.1, 132.9, 129.8, 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 127.8, 127.1, 126.8, 126.6, 126.3, 126.0, 125.5, 120.8, 116.6, 54.5, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 571.1667. found 571.1645.

【0218】

#### 製造例 3 5

1-(2-(4'-ベンジル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-43)の製造

化合物 I と2,3'-ジプロモアセトフェノンとを用いて、製造例 1 の(1)の方法を改良して化合物 I I のBr位置異性体を合成した。さらに製造例 1 の(2)の方法と同様にして、化合物 I I のBr位置異性体と(4-ベンジルフェニル)ボロン酸とを反応させることで、収率37%で淡茶色固体の化合物TS-43を製造した。得られた化合物TS-43の理化学的性質は以下の通りである。

【0219】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.33(dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 8.29(d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.06(ddd, J = 7.3, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 7.97(ddd, J = 8.6, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 7.77(dd, J = 9.7, 2.9, 1H), 7.64 7.69(m, 3H), 7.38(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 7.33(m, 4H), 7.18 7.23(m, 1H), 6.56(d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 4.05(s, 2H), 3.22 3.28(m, 4H), 1.81 1.88(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.6, 161.6, 142.3, 142.2, 141.4, 140.9, 137.6, 1

10

20

30

40

50

37.0, 134.9, 133.1, 129.8, 129.6, 129.1, 128.7, 127.4, 126.8, 126.8, 126.4, 120.8, 116.5, 54.4, 48.2, 41.7, 25.5 ;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{30}H_{28}N_2NaO_4S^+[M+Na^+]$  535.1667. found 535.1668.

【 0 2 2 0 】

製造例 3 6

1-(2-(2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-46)の製造

化合物 I I と(2-メトキシフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率94%で淡黄色油状の化合物TS-46を製造した。得られた化合物TS-46の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 2 1 】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.04(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 7.75(m, 3H), 7.30 7.40(m, 2H), 7.03 7.09(m, 1H), 7.02(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64(d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.25 3.35(m, 4H), 1.85 1.93(m, 4H) ;

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.2, 161.6, 156.6, 145.3, 142.2, 137.0, 132.7, 130.8, 130.3, 130.0, 129.2, 128.0, 121.2, 120.7, 116.4, 111.6, 55.7, 54.3, 48.2, 25.5 ;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{24}H_{24}N_2NaO_5S^+[M+Na^+]$  475.1304 found 475.1281.

【 0 2 2 2 】

製造例 3 7

1-(2-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-47)の製造

化合物 I I と(3-メトキシフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率79%で無色ワックス状の化合物TS-47を製造した。得られた化合物TS-47の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 2 3 】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.05 8.08(m, 2H), 7.93(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 7.90(m, 2H), 7.67(dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.41(dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.23(dd, J = 7.9, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.16(dd, J = 2.1 Hz, 1H), 6.97(ddd, J = 7.9, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 6.65(d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.26 3.34(m, 4H), 1.88 1.94(m, 4H) ;

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.1, 161.4, 160.0, 147.0, 141.9, 140.8, 136.7, 132.9, 130.0, 128.6, 127.6, 120.5, 119.7, 116.2, 113.8, 113.0, 55.3, 54.1, 48.0, 25.3 ;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $C_{24}H_{24}N_2NaO_5S^+[M+Na^+]$  475.1304 found 475.1282.

【 0 2 2 4 】

製造例 3 8

1-(2-(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-48)の製造

化合物 I I と(2-フルオロフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率27%で無色ワックス状の化合物TS-48を製造した。得られた化合物TS-48の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 2 5 】

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.06 8.11(m, 2H), 7.93(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 7.75(m, 2H), 7.68(dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.48(ddd, J = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.36 7.43(m, 1H), 7.25 7.28(m, 1H), 7.17 7.23(m, 1H), 6.65(d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.25 3.35(m, 4H), 1.85 1.95(m, 4H) ;

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 191.4, 161.9, 160.2(d, J = 248.9 Hz), 142.5(d, J = 1.1 Hz), 142.4, 137.3, 133.6, 131.0(d, J = 3.0 Hz), 130.7(d, J = 8.3 Hz), 130.0

10

20

30

40

50

(d, J = 3.5 Hz), 128.7, 127.9(d, J = 13.2 Hz), 125.1(d, J = 3.6 Hz), 121.0, 116.8(d, J = 22.1 Hz), 116.7, 54.6, 48.5, 25.8.

【 0 2 2 6 】

#### 製造例 3 9

1-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-49)の製造

化合物 I I と(3-フルオロフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率97%で淡茶色固体の化合物TS-49を製造した。得られた化合物TS-49の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 2 7 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.09(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68(dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.40 7.50(m, 2H), 7.30 7.40(m, 1H), 7.10 7.15(m, 1H), 6.66(d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.25 3.35(m, 4H), 1.85 1.95(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.3, 164.6(d, J = 246.5 Hz), 161.9, 146.2, 142.4, 142.1(d, J = 7.8 Hz), 137.3, 133.8, 131.0(d, J = 8.4 Hz), 129.3, 128.1, 123.4(d, J = 3.0 Hz), 121.0, 116.8, 115.9(d, J = 21.0 Hz), 114.7(d, J = 22.1 Hz), 54.6, 48.5, 25.8;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 463.1104 found 475.1096.

【 0 2 2 8 】

#### 製造例 4 0

1-(2-(2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-50)の製造

化合物 I I と(2-クロロフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率75%で淡茶色ワックス状の化合物TS-50を製造した。得られた化合物TS-50の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 2 9 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.05 8.10(m, 2H), 7.93(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.59 7.62(m, 2H), 7.48 7.53(m, 1H), 7.32 7.38(m, 3H), 6.65(d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 3.29 3.34(m, 4H), 1.86 1.94(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.2, 161.6, 145.7, 142.1, 139.2, 137.0, 133.4, 132.4, 131.2, 130.4, 130.4, 129.6, 128.2, 127.2, 1280.8, 116.6, 54.4, 48.3, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 479.0808. found 479.0788.

【 0 2 3 0 】

#### 製造例 4 1

1-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-52)の製造

製造例 1 の方法と同様にして、(1)では化合物 I の代わりにN,N-ビス(4-メトキシベンジル)-6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミドを使用し、(2)では[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに(4-クロロフェニル)ボロン酸を使用することで、TS-52の4-メトキシベンジル保護体を得た後、トリフルオロ酢酸で後処理することで収率12%で淡黄色ワックス状の化合物TS-52を製造した。得られた化合物TS-52の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 3 1 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) 8.24(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 7.81(m, 3H), 7.56(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.56(d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.69(s, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) 192.5, 161.9, 145.7, 141.9, 139.2, 137.5, 135.0, 134.9, 130.0, 129.8, 129.7, 128.2, 123.1, 120.7, 55.9;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 425.0339. found 425.0321.

10

20

30

40

50

## 【 0 2 3 2 】

## 製造例 4 2

1-(2-(4'-クロロ-2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-53)の製造

化合物 I I と(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の ( 2 ) の方法と同様にして収率81%で淡黄色固体の化合物TS-53を製造した。得られた化合物TS-53の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 2 3 3 】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.05(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.93(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.67(dd,  $J = 9.6, 2.5$  Hz, 1H), 7.55 7.60(m, 1H), 7.47(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.26 7.29(m, 1H), 6.64(d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.26 3.31(m, 4H), 1.82 1.94(m, 4H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.1, 161.6, 144.9, 142.1, 138.3(q,  $J = 2.0$  Hz), 137.1, 134.7, 133.9, 133.0, 131.8, 130.0(q,  $J = 31.0$  Hz), 129.9(q,  $J = 1.6$  Hz), 128.0, 126.8(q,  $J = 5.5$  Hz), 123.2(q,  $J = 274.4$  Hz), 120.8, 116.6, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  547.0682. found 547.0661.

## 【 0 2 3 4 】

## 製造例 4 3

1-(2-(4'-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-54)の製造

化合物 I I と(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の ( 2 ) の方法と同様にして収率88%で淡黄色固体の化合物TS-54を製造した。得られた化合物TS-54の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 2 3 5 】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.11(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.92 7.95(m, 2H), 7.70 7.75(m, 3H), 7.67(dd,  $J = 9.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.63(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.64(d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.24 3.32(m, 4H), 1.81 1.91(m, 4H);

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.6, 144.5, 142.1, 138.5, 137.0, 133.9, 132.8(q,  $J = 1.6$  Hz), 132.4, 131.5, 129.3(q,  $J = 31.6$  Hz), 129.2, 127.8, 126.5(q,  $J = 5.4$  Hz), 122.8(q,  $J = 273.1$  Hz), 120.8, 116.6, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  547.0682. found 547.0673.

## 【 0 2 3 6 】

## 製造例 4 4

1-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)-6-オキソ-N-プロピル-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド(化合物TS-56)の製造

製造例 1 の方法と同様にして、化合物 I の代わりに6-オキソ-N-プロピル-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミドを使用し、収率12%で無色固体の化合物TS-56を製造した。得られた化合物TS-56の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 2 3 7 】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.08(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.95(d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.72(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.66(dd,  $J = 9.6, 2.8$  Hz, 1H), 7.58(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.47(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.67(d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 4.44(brs, 1H), 3.03(dt,  $J = 6.9, 6.7$  Hz, 2H), 1.55 1.61(m, 2H), 0.95(t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 190.9, 161.6, 146.0, 142.0, 138.0, 136.6, 135.0, 133.3, 129.4, 129.0, 128.7, 127.6, 121.1, 119.0, 54.6, 45.1, 23.1, 11.3;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  467.0808. found 467.0810.

## 【 0 2 3 8 】

## 製造例 4 5

1-(2-(3',5'-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル

## )-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-57)の製造

化合物 I I と(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率94%で淡黄色固体の化合物TS-57を製造した。得られた化合物TS-57の理化学的性質は以下の通りである。

## 【0239】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.14(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.06(s, 2H), 7.97(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.66(dd,  $J = 9.7, 2.5$  Hz, 1H), 6.63(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.20 3.33(m, 4H), 1.82 1.93(m, 4H);

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.6, 143.9, 142.2, 141.8, 137.0, 134.4, 132.7(q,  $J = 33.4$  Hz), 129.3, 128.0, 127.5, 123.3(q,  $J = 272.7$  Hz), 122.2, 120.7, 116.6, 54.5, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  581.0946. found 581.0942.

## 【0240】

## 製造例 4 6

1-(2-(4'-クロロ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-58)の製造

化合物 I I と(4-クロロ-2-メチルフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率76%で茶色固体の化合物TS-58製造得した。得られた化合物TS-58の理化学的性質は以下の通りである。

## 【0241】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.94(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.67(dd,  $J = 9.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.45(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.20 7.31(m, 2H), 7.16(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.64(d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.25 3.35(m, 4H), 2.25(s, 3H), 1.80 1.95(m, 4H);

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.1, 161.6, 147.3, 142.2, 138.9, 137.2, 137.0, 134.0, 133.1, 130.8, 130.6, 130.0, 128.3, 126.3, 120.7, 116.5, 54.4, 48.2, 25.5, 20.4;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  493.0965. found 493.0945.

## 【0242】

## 製造例 4 7

1-(2-(4'-メトキシ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-59)の製造

化合物 I I と(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率90%で淡茶色固体の化合物TS-59を製造した。得られた化合物TS-59の理化学的性質は以下の通りである。

## 【0243】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.94(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.67(dd,  $J = 9.6, 2.6$  Hz, 1H), 7.47(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.17(d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.78 6.82(m, 2H), 6.64(d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.23 3.34(m, 4H), 2.28(s, 3H), 1.83 1.96(m, 4H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.1, 161.6, 159.6, 148.4, 142.2, 137.0, 136.8, 133.1, 132.5, 130.8, 130.2, 128.2, 120.7, 116.4, 116.2, 111.6, 55.4, 54.3, 48.2, 25.5, 20.9;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  489.1460. found 489.1450.

## 【0244】

## 製造例 4 8

1-(2-(2'-クロロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-60)の製造

化合物 I I と(2-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸とを用いて、製造例 1 の(2)の方法と同様にして収率93%で淡黄色固体の化合物TS-60を製造した。得られた化合物TS-

10

20

30

40

50

60の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 4 5 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.07(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.97(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.68(dd,  $J = 9.6$  2.5 Hz, 1H), 7.61(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.29(d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.07(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.94(dd,  $J = 8.6$ , 2.6 Hz, 1H), 6.65(d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.22 3.37(m, 4H), 1.85 1.87(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.2, 161.6, 160.2, 145.5, 142.2, 136.9, 133.0, 133.0, 131.8, 131.5, 130.4, 128.1, 120.7, 116.4, 115.6, 113.5, 55.8, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{NaO}_5\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  509.0914. found 509.0894.

10

【 0 2 4 6 】

製造例 4 9

5-(アゼパン-1-イルスルホニル)-1-(2-オキソ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-61)の製造

製造例 1 の方法と同様にして、化合物 I の代わりに5-(アゼパン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オンを使用し、収率74%で橙色ワックス状の化合物TS-61を製造した。得られた化合物TS-61の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 4 7 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.11(d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.57 7.96(m, 8H), 6.64(d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 3.36(t,  $J = 5.4$  Hz, 4H), 1.76(brs, 4H), 1.63(brs, 4H);

20

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.6, 145.6, 141.6, 140.4, 136.6, 133.7, 131.7(q,  $J = 32.5$  Hz), 130.7, 129.7, 129.1, 127.9, 125.3(q,  $J = 3.8$  Hz), 124.2(q,  $J = 3.7$  Hz), 124.1(q,  $J = 272.5$  Hz), 121.0, 118.8, 54.5, 48.3, 29.3, 27.0;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  541.1385. found 541.1397.

【 0 2 4 8 】

製造例 5 0

5-(アゼパン-1-イルスルホニル)-1-(2-オキソ-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-62)の製造

製造例 1 の方法と同様にして、(1)では化合物 I の代わりに5-(アゼパン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オンを使用し、(2)では[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸を使用することで、収率79%で淡黄色ワックス状の化合物TS-62を製造した。得られた化合物TS-62の理化学的性質は以下の通りである。

30

【 0 2 4 9 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.11(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.91(d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.74 7.78(m, 6H), 7.61(dd,  $J = 9.7$ , 2.7 Hz, 1H), 6.64(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 3.34(t,  $J = 6.0$  Hz, 4H), 1.76(brs, 4H), 1.61 1.67(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.2, 161.8, 145.9, 143.4(q,  $J = 3.8$  Hz), 141.8, 136.9, 134.2, 131.0(q,  $J = 32.7$  Hz), 129.3, 128.3, 128.1, 126.4(q,  $J = 3.8$  Hz), 124.5(q,  $J = 271.5$  Hz), 121.2, 119.1, 54.8, 48.6, 30.0, 27.3;

40

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  541.1385. found 541.1397.

【 0 2 5 0 】

製造例 5 1

5-(アゼパン-1-イルスルホニル)-1-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-63)の製造

製造例 1 の方法と同様にして(1)では化合物 I の代わりに5-(アゼパン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オンを使用し、(2)では[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに(4-クロロフェニル)ボロン酸を使用することで、収率86%で淡黄色ワックス状の化合物TS-63を製造した。得られた化合物TS-63の理化学的性質は以下の通りである

50

。

## 【 0 2 5 1 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.08(d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.90(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.71(d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.61(dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 7.57(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.46(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.64(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 3.34(t,  $J = 5.9$  Hz, 4H), 1.76(brs, 4H), 1.60 1.67(m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 190.9, 161.6, 146.0, 141.5, 138.0, 136.6, 135.0, 133.4, 129.4, 129.0, 128.7, 127.6, 121.0, 118.8, 54.4, 48.4, 29.3, 27.1.

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  484.9950. found 507.1141.

## 【 0 2 5 2 】

## 製造例 5 2

5-(アゼパン-1-イルスルホニル)-1-(2-(4'-クロロ-2'-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-64)の製造

製造例 1 の方法と同様にして、(1)では化合物 I の代わりに5-(アゼパン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オンを使用し、(2)では[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに(4-クロロ-2-メチルフェニル)ボロン酸を使用することで、収率52%で無色固体の化合物TS-64を製造した。得られた化合物TS-64の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 2 5 3 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.04 8.08(m, 2H), 7.90(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.61(dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 7.44 7.47(m, 2H), 7.30(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.24 7.28(m, 1H), 7.16(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.65(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 3.35(t,  $J = 6.0$  Hz, 4H), 2.25(s, 3H), 1.77(brs, 4H), 1.60 1.67(m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.6, 147.3, 141.5, 138.9, 137.2, 136.6, 134.1, 133.2, 130.8, 130.6, 130.0, 128.3, 126.3, 121.0, 118.9, 54.5, 48.4, 29.3, 27.1, 20.4;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  521.1278. found 521.1262.

## 【 0 2 5 4 】

## 製造例 5 3

N,N-ジエチル-6-オキソ-1-(2-オキソ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド(化合物TS-65)の製造

製造例 1 の方法と同様にして、化合物 I の代わりにN,N-ジエチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミドを使用し、収率79%で淡黄色油状の化合物TS-65を製造した。得られた化合物TS-65の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 2 5 5 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.11(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.93(d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.82(d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.76(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.69(d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.58 7.65(m, 2H), 6.64(d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 3.30(q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 1.21(t,  $J = 7.1$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.2, 161.8, 145.9, 141.9, 140.7, 136.9, 134.0, 132.0(q,  $J = 32.6$  Hz), 131.0(q,  $J = 1.0$  Hz), 130.0, 129.3, 128.2, 125.6(q,  $J = 3.8$  Hz), 124.5(q,  $J = 3.8$  Hz), 124.4(q,  $J = 272.3$  Hz), 121.2, 119.7, 54.8, 42.4, 14.6;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  515.1228. found 515.1240.

## 【 0 2 5 6 】

## 製造例 5 4

N,N-ジエチル-6-オキソ-1-(2-オキソ-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド(化合物TS-66)の製造

製造例 1 の方法と同様にして、(1)では化合物 I の代わりにN,N-ジエチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミドを使用し、(2)では[3-(トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

)フェニル]ボロン酸の代わりに[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸を使用することで、収率90%で無色固体の化合物TS-66を製造した。得られた化合物TS-66の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 5 7 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.11(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.93(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.72 7.78(m, 6H), 7.60(dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 6.64(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 3.29(q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.20(t,  $J = 7.2$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.5, 145.6, 143.1, 141.7, 136.6, 133.9, 130.7(q,  $J = 32.8$  Hz), 129.0, 128.0, 127.8, 126.1(q,  $J = 3.8$  Hz), 124.2(q,  $J = 272.5$  Hz), 120.9, 119.5, 54.5, 42.1, 14.3;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  515.1228. found 515.1240.

【 0 2 5 8 】

製造例 5 5

1-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-N,N-ジエチル-6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド(化合物TS-67)の製造

製造例 1 の方法と同様にして、(1)では化合物 I の代わりにN,N-ジエチル-6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミドを使用し、(2)では[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに(4-クロロフェニル)ボロン酸を使用することで、収率97%で淡黄色ワックス状の化合物TS-67を製造した。得られた化合物TS-67の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 5 9 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.07(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.91(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.71(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.60(dd,  $J = 9.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.57(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.46(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.63(d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 3.30(q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.21(t,  $J = 7.2$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 190.9, 161.5, 146.0, 141.7, 138.0, 136.6, 135.0, 133.4, 129.4, 129.0, 128.7, 127.6, 121.0, 119.4, 54.4, 42.1, 14.3;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  481.0965. found 481.0986.

【 0 2 6 0 】

製造例 5 6

1-(2-(4'-クロロ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-N,N-ジエチル-6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド(化合物TS-68)の製造

製造例 1 の方法と同様にして、(1)では化合物 I の代わりにN,N-ジエチル-6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミドを使用し、(2)では[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに(4-クロロ-2-メチルフェニル)ボロン酸を使用することで、収率97%で淡黄色ワックス状の化合物TS-68を製造した。得られた化合物TS-68の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 6 1 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.06(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.92(d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.61(dd,  $J = 9.7, 2.5$  Hz, 1H), 7.45(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.30(d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.25(d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.16(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.64(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 3.30(q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 2.27(s, 3H), 1.21(t,  $J = 7.2$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 191.0, 161.6, 147.3, 141.7, 138.9, 137.2, 136.6, 134.0, 133.2, 130.8, 130.6, 130.0, 128.3, 126.3, 121.0, 119.4, 54.5, 42.1, 20.4, 14.3;

HRMS(ESI-MS) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$  495.1121. found 495.1145.

【 0 2 6 2 】

製造例 5 7

1-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-09)の製造

化合物 I と 1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-プロモエタノンとを用いて、製造例 1 の (1) の方法と同様にして収率 81% で淡黄色固体の化合物 TS-09 を製造した。得られた化合物 TS-09 の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 6 3 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.07(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.95(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74(d, J = 8.2 Hz, 7.74), 7.62 7.68(m, 3H), 7.49(dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.43(dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.63(d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.22 3.35(m, 4H), 1.82 1.95(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.1, 161.6, 147.2, 142.3, 139.6, 137.0, 136.9, 133.1, 129.2, 128.9, 127.7, 127.4, 120.7, 116.4, 54.3, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>] 445.1189 found 445.1189.

10

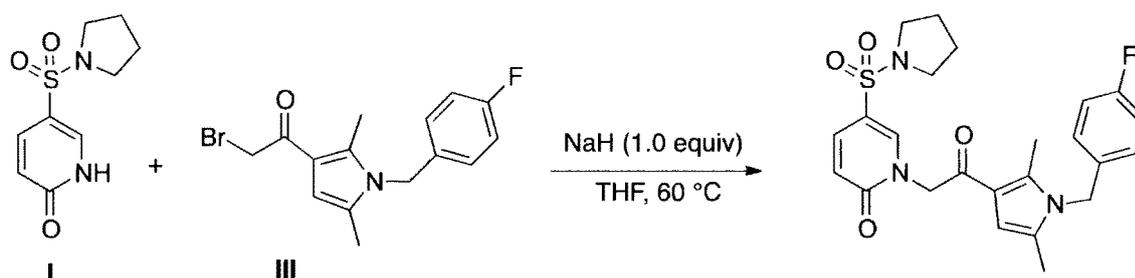
【 0 2 6 4 】

製造例 5 8

1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物 T-070444) の製造

【 0 2 6 5 】

【 化 1 2 】



20

【 0 2 6 6 】

5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物 I ; 228g、1.0mmol) を THF(7.5m L) に溶解し、水素化ナトリウム(純度 60%、1.0mmol) を室温にて加えた後、60 にて 60 分撹拌した。この混合物に対して、2-プロモ-1-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-エタノン(化合物 I I I) の THF 溶液(5m L、1.0mmol) を添加し、60 にて 60 分撹拌した。反応液を室温まで冷却後、水を注意深く入れて反応を停止し、得られた生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。次いで回収した有機相を、水および塩水で順次洗浄した。MgSO<sub>4</sub> を用いて有機相を脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(T-070444) を淡黄色の固形物として得た(収率 49%)。得られた T-070444 の理化学的性質は以下の通りである。

30

【 0 2 6 7 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63(dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 6.98-7.07(m, 2H), 6.83(m, 2H), 6.62(d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 5.19(s, 2H), 5.03(s, 2H), 3.27-3.34(m, 4H), 2.45(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.85-1.91(m, 4H)

40

【 0 2 6 8 】

製造例 5 9

1-(2-(1-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物 TS-07) の製造

化合物 I と 2-プロモ-1-(1-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-エタノンとを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率 64% で淡茶固体の化合物 TS-07 を製造した。得られた化合物 TS-07 の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 6 9 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz,

50

1H), 7.11 7.25 (m, 4H), 6.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.22 3.40 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.82 1.95(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 186.8, 162.7 (d, J = 249.5 Hz), 161.8, 142.6, 137.9, 136.7, 133.1, 133.0, 130.0, 129.9 (d, J = 8.4 Hz), 120.6, 116.8 (d, J = 22.8 Hz), 115.9, 106.7, 55.2, 48.2, 25.5, 13.1, 12.8;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 480.1369 found 480.1385.

【 0 2 7 0 】

#### 製造例 6 0

1-(2-(1-(4-メトキシフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-08)の製造

10

化合物 I と 2-プロモ-1-(1-(4-メトキシフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-エタノンとを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率64%で淡黄色油状の化合物TS-08を製造した。得られた化合物TS-08の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 7 1 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.91(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64(dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06 7.11(m, 2H), 6.98 7.03(m, 2H), 6.62(d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.23 3.35(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.82 1.93(m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 187.0, 162.0, 160.2, 142.9, 138.5, 137.0, 130.6, 130.0, 129.3, 120.9, 117.4, 116.1, 115.1, 106.6, 56.0, 55.4, 48.5, 25.7, 13.4, 13.1;

20

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>S<sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 492.1569 found 492.1555.

【 0 2 7 2 】

#### 製造例 6 1

1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-07)の製造

ピリジン-2(1H)-オンと2-プロモ-1-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-エタノン(化合物 I I I)とを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率52%で淡茶色固体の化合物NT-07を製造した。得られた化合物NT-07の理化学的性質は以下の通りである。

30

【 0 2 7 3 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36(ddd, J = 9.1, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.22(dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.00(dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 2H), 6.85(dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 6.60(d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 6.19(ddd, J = 7.0, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 5.01(s, 2H), 2.46(s, 3H), 2.14(s, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 188.1, 162.7, 162.3(d, J = 246.5 Hz), 139.9, 138.8, 136.9, 132.2(d, J = 3.0 Hz), 128.7, 127.3(d, J = 8.4 Hz), 120.9, 117.5, 116.1(d, J = 21.6 Hz), 107.3, 105.7, 54.9, 46.2, 12.3, 11.9;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 361.1328 found 361.1330.

【 0 2 7 4 】

40

#### 製造例 6 2

N,N-ジアリル-1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン3-スルホンアミド(化合物TS-10)の製造

N,N-ジアリル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン3-スルホンアミドと2-プロモ-1-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-エタノン(化合物 I I I)とを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率46%で淡茶色固体の化合物TS-10を製造した。得られた化合物TS-10の理化学的性質は以下の通りである。

【 0 2 7 5 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57(dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.02(dd, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86(dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 6.61(d, J = 9.7 Hz

50

, 1H), 6.38(s, 1H), 5.66 5.83(m, 2H), 5.12 5.29(m, 6H), 5.03(s, 2H), 3.84(d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.46(s, 3H), 2.15(s, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 186.5, 162.3(d, J = 246.6 Hz), 161.7, 142.5, 137.1, 136.3, 132.6, 132.1(d, J = 3.3 Hz), 129.1, 127.3(d, J = 8.0 Hz), 120.8, 120.0, 118.6, 117.1, 116.1(d, J = 21.9 Hz), 107.1, 55.2, 49.5, 46.2, 12.4, 12.0;

HRMS(ESI-MS) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>[M+Na<sup>+</sup>] 520.1682 found 520.1703.

【0276】

製造例 6 3

1-(2-(1-ベンジル-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-01)の製造

10

化合物 I と 2-ブロモ-1-(1-ベンジル-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-エタノンとを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率84%で淡茶色固体の化合物NT-01を製造した。得られた化合物NT-01の理化学的性質は以下の通りである。

【0277】

TLC(シリカゲル)のRf値(展開溶媒; 酢酸エチル100%)は0.62であった。

【0278】

製造例 6 4

1-(2-(2,5-ジメチル-1-(4-メチルベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-02)の製造

20

化合物 I と 2-ブロモ-1-(2,5-ジメチル-1-(4-メチルベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-エタノンとを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率63%で淡茶色固体の化合物NT-02を製造した。得られた化合物NT-02の理化学的性質は以下の通りである。

【0279】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.11 7.16 (m, 2H), 6.74 6.81 (m, 2H), 6.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.19(s, 2H), 5.02(s, 2H), 3.26 3.32 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.85 1.92(m, 4H)。

【0280】

製造例 6 5

1-(2-(1-(4-クロロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-03)の製造

30

化合物 I と 2-ブロモ-1-(4-クロロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-エタノンとを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率14%で淡茶色固体の化合物NT-03を製造した。得られた化合物NT-03の理化学的性質は以下の通りである。

【0281】

TLC(シリカゲル)のRf値(展開溶媒; ヘキサン33%、酢酸エチル67%)は0.18であった。

【0282】

製造例 6 6

1-(2-(1-(4-ブロモベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-04)の製造

40

化合物 I と 2-ブロモ-1-(4-ブロモベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-エタノンとを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率50%で淡茶色固体の化合物NT-04を製造した。得られた化合物NT-04の理化学的性質は以下の通りである。

【0283】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.42 7.47 (m, 2H), 6.73 6.79 (m, 2H), 6.62 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 5.00(s, 2H), 3.26 3.33 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.85 1.92(m, 4H)。

【0284】

製造例 6 7

50

1-(2-(1-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-05)の製造

化合物Iと2-ブromo-1-((4-メトキシベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-エタノンとを用いて、製造例58の方法と同様にして収率41%で無色固体の化合物NT-05を製造した。得られた化合物NT-05の理化学的性質は以下の通りである。

【0285】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.89 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.80 6.90 (m, 4H), 6.62 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 5.00(s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 3.35 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.85 1.93(m, 4H)。

10

【0286】

製造例68

1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-08)の製造

5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オンと化合物IIIとを用いて、製造例58の方法と同様にして収率30%で淡橙色固体の化合物NT-08を製造した。得られた化合物NT-08の理化学的性質は以下の通りである。

【0287】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.83 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.98 7.05 (m, 2H), 6.84 6.90 (m, 2H), 6.60 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.18(s, 2H), 5.03(s, 2H), 3.07 3.15 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.63 1.70(m, 4H), 1.46 1.54 (m, 2H)。

20

【0288】

製造例69

5-(アゼパン-1-イルスルホニル)-1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキシエチル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-09)の製造

5-(アゼパン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オンと化合物IIIとを用いて、製造例58の方法と同様にして収率47%で淡黄色固体の化合物NT-09を製造した。得られた化合物NT-09の理化学的性質は以下の通りである。

【0289】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.86 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 6.99 7.05 (m, 2H), 6.84 6.90 (m, 2H), 6.61 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 5.03(s, 2H), 3.31 3.36 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.70 1.79(m, 4H), 1.59 1.64 (m, 4H)。

30

【0290】

製造例70

1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(チオモルホリノスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-10)の製造

5-(チオモルホリノスルホニル)ピリジン-2(1H)-オンと化合物IIIとを用いて、製造例58の方法と同様にして収率16%で淡茶色固体の化合物NT-10を製造した。得られた化合物NT-10の理化学的性質は以下の通りである。

40

【0291】

TLC(シリカゲル)のRf値(展開溶媒;ヘキサン50%、酢酸エチル50%)は0.1であった。

【0292】

製造例71

1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキシエチル)-5-(モルホリノスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-11)の製造

5-(モルホリノスルホニル)ピリジン-2(1H)-オンと化合物IIIとを用いて、製造例58の方法と同様にして収率45%で無色固体の化合物NT-11を製造した。得られた化合物NT-11の理化学的性質は以下の通りである。

50

## 【 0 2 9 3 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.85 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 6.99 7.05 (m, 2H), 6.84 6.90 (m, 2H), 6.63 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 5.03(s, 2H), 3.75 3.82 (m, 4H), 3.11 3.18 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

## 【 0 2 9 4 】

製造例 7 2

N,N-ジエチル-1-(2-(1-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド(化合物NT-12)の製造

N,N-ジエチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン3-スルホンアミドと化合物 I I I とを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率32%で淡茶色固体の化合物NT-12を製造した。得られたNT-12の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 2 9 5 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.88 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 6.99 7.05 (m, 2H), 6.84 6.89 (m, 2H), 6.61 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 5.03(s, 2H), 3.28 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H)。

## 【 0 2 9 6 】

製造例 7 3

1-(2-(1-(4-ヒドロキシベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物NT-13)の製造

化合物 I と2-ブromo-1-((4-ヒドロキシベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-エタノンとを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率12%で淡茶色固体の化合物NT-13を製造した。得られた化合物NT-13の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 2 9 7 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.89 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.99 7.05 (m, 2H), 6.74 6.82 (m, 4H), 6.62 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 6.37 (br s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.27-3.33 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.86-1.91 (m, 4H)。

## 【 0 2 9 8 】

製造例 7 4

1-(2-(1,2-ジメチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソエチル)-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物TS-02)の製造

化合物 I と2-ブromo-1-(1,2-ジメチル-1H-インドール-3-イル)-エタノンとを用いて、製造例 5 8 の方法と同様にして収率65%で淡茶色固体の化合物TS-02を製造した。得られた化合物TS-02の理化学的性質は以下の通りである。

## 【 0 2 9 9 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.94(d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.86-7.90(m, 1H), 7.65(dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz, 1H), 7.35-7.40(m, 1H), 7.27-7.32(m, 2H), 6.98-7.07(m, 2H), 6.62(d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.42(s, 1H), 3.74(s, 3H), 2.78(s, 3H), 3.25-3.32(m, 4H), 1.85-1.92(m, 4H)。

## 【 0 3 0 0 】

上記の方法にて得た、ピリジノン化合物を以下に示す方法の種々の薬理試験に供した。

## 【 0 3 0 1 】

薬理試験 1 [ インビトロG E F アッセイ ]

DOCK - Aサブファミリーに属するDOCK 1、DOCK 2、およびDOCK 5はDHR - 2ドメインを介してRacのGTP - GDP交換反応を促進することでRacを活性化する。

## 【 0 3 0 2 】

本明細書において説明するインビトロG E F アッセイでは、Racに結合すると蛍光強

10

20

30

40

50

度が増大する性質を持つ標識GTP (Bodipy-FL-GTP:インビトロジェン)を利用した。

【0303】

DOCK1、DOCK2、およびDOCK5の各DHR-2ドメインに相当するポリペプチド断片を、N末端にHistidine-SUMOタグを融合したりコンビナントタンパク質として大腸菌株(Arctic express DE3)にて発現させ、Ni-NTAカラムを用いたアフィニティーカラムクロマトグラフィーにより精製し、これらを準備した。

【0304】

Racは、そのN末端にGSTタグを融合したりコンビナントタンパク質として大腸菌株(BL21 DE3)にて発現させ、グルタチオンSepharoseカラムを用いたアフィニティーカラムクロマトグラフィーにより精製し、これらを準備した。

10

【0305】

次いで、20mMのMES-NaOH、150mMのNaCl、10mMのMgCl<sub>2</sub>、および20μMのGDPを含むpH7.0に調製した反応液A中で、上記調製の各ポリペプチド断片(DHR-2ドメイン)と、DMSOに溶解させた所定濃度の各種ピリジノン化合物、CPYPP、またはDMSO単独(コントロール)の存在下で遮光しながら室温で30分間インキュベートしてGEFの前処理物を準備した。なお、全てのサンプルにおいてDMSOの最終濃度が3%になるように調整した。

【0306】

そして、上記調製の15μMのRacを反応液Aに添加し、そのまま氷上30分間静置することによりGDP-Rac複合体を形成させた。

20

【0307】

このようにして調製した100μLのGDP-Rac複合体を含む反応液Aに、3.6μMとなるようにBodipy-FL-GTPを加え、30℃で2分間平衡化させた。平衡化後、前処理した50μLのGEFを添加し30℃で反応させた。

【0308】

反応中のBodipy-FL-GTP蛍光強度の変化を、Molecular Devices XS-NもしくはPerkin Elmer社のEnspire蛍光光度分光機を用いてモニターした(励起波長:488nm、発光波長:514nm)。得られた測定値について、反応開始時(0秒)での蛍光強度が0となるよう補正した値を算出した。

30

【0309】

そして、GraphPad Prism5(GraphPad software)を用いて、算出した補正值をy軸に、時間(t)をx軸にとってプロットした際の近似曲線(双曲線)を求め、t=0~10秒における傾きをグアニンヌクレオチド交換反応の初速度とした。IC<sub>50</sub>値は、溶媒(DMSO)のみを加えたコントロールの反応初速度を100%として計算した。

【0310】

薬理試験2〔細胞浸潤の障害アッセイ〕

DMEM(無血清)で120分間平衡化させたマトリゲル(BDバイオサイエンス社)の上部チャンバーに、DMEM(無血清)に懸濁したマウス肺癌由来細胞株(3LL株)、ヒト繊維肉腫細胞株(HT-1080株)、ヒト大腸癌細胞株(DLD-1株)を300μL、下部チャンバーにDMEM(含10%FCS)を500μL入れ、上部・下部チャンバー内の培養液双方にDMSOに溶解させた各種ピリジノン化合物またはCPYPPを所定の濃度で添加した。なお、コントロールとしてDMSOを単独で培養液内に添加したものを準備し、全ての実験におけるDMSOの最終濃度は0.2%になるように調整した。

40

【0311】

これを37℃、5%のCO<sub>2</sub>下で22時間培養した後、チャンバーを外して培養液を除いた後、綿棒を用いて上部チャンバー面に残った浸潤しなかった細胞を除去し、チャンバ

50

一部面に残った細胞（マトリゲルに浸潤した細胞）を Diff-quick (Sysmex) を用いて染色した。染色後、メスを用いてインサートを切り取り、プレパラートに封入し、光学顕微鏡下で計数した。

【0312】

結果は、DMSOを単独で添加したコントロールでの浸潤細胞数を100%として、各条件下での浸潤細胞数を%換算した値を細胞浸潤率(%: Invasion)、それを100から引いた値を阻害率(%: Inhibition)として評価した。

【0313】

#### 薬理試験3〔細胞の足場非依存的な増殖の阻害〕

足場非依存的ながん細胞の増殖に対する化合物の抑制効果を、ソフトアガーアッセイを用いて行った。1×10<sup>5</sup>個の3LL株をDMSOに溶解させた各種ピリジノン化合物またはCPYPを所定の濃度で添加した0.3%のアガロースを含むDMEM(含10% FCS)に懸濁し、0.7%寒天を含むDMEM(含10% FCS)により6ウエルプレート中に形成させたベースアガー上に重層した。

【0314】

これを37℃、5%CO<sub>2</sub>環境下で7日間培養した後、0.005%クリスタルバイオレットで室温1時間の反応により細胞を染色し、形成されたコロニーの数を計数した。

【0315】

結果は、コントロール条件下(DMSO添加)でのコロニー形成数を100%として、各条件下でのコロニー形成数を%換算した値をコロニー形成率(%: Colony formation)、それを100から引いた値を阻害率(%: Inhibition)として評価した。

【0316】

#### 薬理試験4〔マウス初代培養繊維芽細胞のラッフル形成阻害実験〕

非特許文献2に示すように、マウス初代培養繊維芽細胞(MEF)をPDGFなどの増殖因子で刺激すると、アクチン細胞骨格の再編成が惹起され、peripheralラッフルとdorsalラッフルと呼ばれる2種類の特徴的な細胞膜構造が形成される。

【0317】

peripheralラッフルとdorsalラッフルの形成はRac活性化に依存しており、DOCK1およびDOCK5の機能が必須である。重要な知見として、peripheralラッフルの形成にはDOCK1とDOCK5の両者の機能が必要であるが、dorsalラッフルの形成にはDOCK1の機能が必須であることが判っている。

【0318】

したがって、このアッセイ系に各種ピリジノン化合物を用いて、細胞レベルでのDOCK1選択性を検証することが可能である。

【0319】

野生型MEFもしくはDOCK1ノックアウト(D1KO)マウス由来(非特許文献2に記載の方法にて入手)のMEFを2×10<sup>4</sup>個/mLの濃度となるようにDMEM(含10% FBS)に懸濁し、フィブロネクチンでプレコートされたガラスボトム培養ディッシュのガラス部分の上に、これを150μL播いた。

【0320】

37℃で36時間培養後、0.1%のBSAを含有するDMEM(無血清)に培地交換して12時間培養し、細胞を血清飢餓状態とした。次いで、培養液を、DMSOに溶解させた各種ピリジノン化合物またはCPYPを所定の濃度で添加した100μLのDMEM(無血清)に交換し、1時間の前処理を行った。なお、コントロールとしてDMSOを単独で培養液内に添加したものを準備し、全ての実験においてDMSOの最終濃度が0.2%になるように調整した。

【0321】

次いで、あらかじめ37℃に温めた100μLのDMEM(無血清:含60ng/mLのPDGF)を上記前処理された細胞に添加して細胞に刺激を加え、7分間37℃でイン

10

20

30

40

50

キュベーションし、さらに150  $\mu$ Lの4%パラフォルムアルデヒド溶液を添加して室温で10分間インキュベーションして細胞を固定した。PBS(含0.2% Triton X-100)を固定後の細胞に添加し、室温5分間インキュベーションして細胞膜を透過化し、次いでBSAにて細胞をブロッキングし、その後Alexa Fluor 546標識したphalloidinでアクチン細胞骨格を染色した。Zeiss LSM510 meta 共焦点レーザー顕微鏡で観察を行い、peripheral ruffleおよびdorsal ruffleを形成している細胞数を計測した。

【0322】

結果は、DMSOのみを添加した野生型マウス由来のMEF(コントロール細胞)におけるperipheral ruffleおよびdorsal ruffleの形成率(これらの各々のラッフル構造を形成した細胞の全体の細胞数に対する割合)をそれぞれ1として、各条件下における細胞のそれぞれの構造の形成率を相対的に評価した。

10

【0323】

薬理試験5〔がん細胞のマクロピノサイトーシスの抑制実験〕

マクロピノサイトーシスは、細胞が、細胞膜を伸展して、細胞外液とともに様々な物質を取り込み、細胞内に取り込む現象であり、Rac活性を介したアクチン細胞骨格の再編成が重要であることが知られている。近年、癌性に変異したRasによるマクロピノサイトーシスの亢進が、細胞外からの高分子タンパク質の取り込みを促進し、それをグルタミンの供給源として利用して、低栄養条件下での癌細胞の生存・増殖に必須の機能を果たしていることが明らかにされ、マクロピノサイトーシスは、癌治療の新たな標的として非常に注目を集めている(非特許文献3)。

20

【0324】

$4 \times 10^4$ 個の3LL細胞、もしくはHT-1080細胞をあらかじめフィブロネクチンでコートしたガラスボトム培養ディッシュのガラス部分の上に150  $\mu$ L播いた。これを37で16時間培養後、DMEM(無血清)に培地交換して24時間培養した血清飢餓状態とした。次いで、培養液をDMSO単独または各種ピリジノン化合物を溶解させたDMSOを添加した2mLの無血清培地に交換して1時間の前処理を行った。なお、DMSOは終濃度が0.2%となるように調製した。

【0325】

TMR-dextran(最終濃度500  $\mu$ g/mL)入りのDMEM(含10% FBS)に、それぞれ上記と同様にDMSO単独または所定の濃度で各種ピリジノン化合物を溶解させたDMSOを含む180  $\mu$ Lの培地を細胞に添加し、37で1時間インキュベーションした。その後、細胞を4%パラフォルムアルデヒド溶液にて室温で60分間インキュベーションして固定した。次いでPBSで3回洗浄後、DAPI(1/3000希釈)で室温5分間インキュベーションして核を染色し、PBSで4回洗浄後、Zeiss LSM510 meta 共焦点レーザー顕微鏡で観察を行った。細胞に取り込まれたTMR-dextranは細胞質にドット状に観察される。マクロピノサイトーシス活性は、一細胞あたりのTMR-dextranのドットの数として計測した。

30

【0326】

結果は、コントロール条件下(DMSOのみを添加)でのマクロピノサイトーシス活性(一細胞あたりのTMR-dextran取り込み数)を1として、各条件下におけるマクロピノサイトーシス活性を割合で示した。

40

【0327】

薬理試験6〔Tリンパ球の遊走性への評価〕

リンパ球の遊走は免疫応答において重要な役割を果たしている。T細胞をCCL21などのケモカインで刺激すると、Rac活性化を介してアクチン細胞骨格の再編成が惹起され、これを駆動力として、細胞はケモカインのソースに向かって遊走する。リンパ球におけるRac活性化には、DOCK2の機能が必須で、DOCK2をノックアウトしたT細胞では遊走が著しく障害される(非特許文献4)。一方、DOCK1はT細胞には発現しておらず、リンパ球の遊走はDOCK1の機能に依存しない。

50

## 【0328】

したがって、このアッセイ系に各種ピリジノン化合物を用いて、細胞レベルでのDOCK1選択性を検証することが可能である。

## 【0329】

$1 \times 10^7$  / mLの細胞濃度のマウス脾細胞を、DMSOに溶解させた所定濃度の各種ピリジノン化合物またはDMSO単独で配合した0.5%のBSAを含有するRPMI-1640 (Transwell培地) 中で37℃で1時間前培養した。

## 【0330】

次いで、24-ウエルプレートに、300 ng/mLのCCL21とDMSOに溶解させた所定濃度の各種ピリジノン化合物を添加した500  $\mu$ LのTranswell培地を加えた後、ウエルにTranswell (コーニング、5  $\mu$ m孔径) をセットし、ここに前培養した細胞を $1 \times 10^6$  / 100  $\mu$ Lとなるようにロードした。

10

## 【0331】

これを37℃で2時間インキュベートした後、下層のチャンパーに移動した細胞を集め、PE標識-抗Thy1.2抗体(53-2-1、BD Pharmingen)、およびAPC標識-抗B220抗体(RA-6B2、eBiosciences)で染色した。移動した細胞の割合(%)は、下層チャンパー中のThy1.2<sup>+</sup>細胞(T細胞)の数を、Transwellに入れたThy1.2<sup>+</sup>細胞(T細胞)の数で割ることで算出した。

## 【0332】

なお、コントロールとして、非特許文献4に示す方法によって得られたDOCK2のノックアウトマウスから得た脾臓細胞に対して、上述のようにCCL21で刺激したものを準備した。

20

## 【0333】

薬理試験7〔リンパ球の生存性への影響〕

$1 \times 10^6$  個のマウス脾細胞を0.5%のBSAを含む100  $\mu$ LのRPMI-1640培地に懸濁し、DMSOに溶解させた所定の濃度の各種ピリジノン化合物またはDMSO単独をDMSOの最終濃度がそれぞれ0.2%となるように添加し、37℃で1時間培養した後に、2  $\mu$ LのPropidium iodide staining solution (BD Pharmingen) を加えて氷上30分間インキュベーション後にFlow cytometry解析を行った。陰性細胞を生細胞として、各条件下での生細胞の割合(%)を求めた。

30

## 【0334】

薬理試験8〔マウスメラノーマ細胞の肺転移阻害実験〕

マウスメラノーマB16F10細胞をC57BL/6マウス(6週令メス)の尾静脈から、1匹当たり、2.5もしくは $5 \times 10^5$  個を200  $\mu$ LのPBS(-)に懸濁して移入した。TS45はPBS/Cremophore EL/エタノールの6:1:1混合液に3 mg / 300  $\mu$ Lで調製し、マウス1匹あたり200  $\mu$ Lを尾静脈に注射した。コントロール群には、等量の溶媒(PBS/Cremophore EL/エタノールの6:1:1混合液)のみを投与した。投与は、細胞の移植直前と、移植後1日目、3日目、および5日目の計4回おこなった。初回投与から14日後に各個体から肺を摘出し、肺表面の腫瘍転移巣の数を計測した。

40

## 【0335】

薬理試験結果1

上記の薬理試験2〔細胞浸潤の阻害アッセイ〕に記載する方法によって、製造したピリジノン化合物のスクリーニングを行った。使用したピリジノン化合物の濃度は図中に記載の通りである。結果を図8に示す。表中のグラフにおいて、縦軸は阻害率(%: Inhibition)を表し、数値が高いほど、より高い阻害活性を有することを示している。

## 【0336】

この実験結果から、本発明のピリジノン化合物は癌細胞の浸潤を抑制することが明らか

50

となった。癌細胞の浸潤は癌細胞の転移メカニズムの1つとして考えられている。したがって、本発明のピリジノン化合物は転移性癌の治療および/または予防に有効であることが明らかとなった。

【0337】

#### 薬理試験結果2

上記の薬理試験3〔細胞の足場非依存的な増殖の阻害〕に記載する方法によって、上述のピリジノン化合物のスクリーニングを行った。使用したピリジノン化合物の濃度は図中に記載の通りである。結果を図9に示す。表中のグラフにおいて、縦軸は阻害率(％: Inhibition)を表し、数値が高いほど、より高い阻害活性を有することを示している。

10

【0338】

細胞が足場依存性を喪失することは、細胞が癌化したことの指標の一つとして考えられる。したがって、本発明のピリジノン化合物は転移性癌のみならず癌細胞の治療および/または予防にも有効である。

【0339】

#### 薬理試験結果3

上記の薬理試験1〔インビトロG E Fアッセイ〕に記載する方法によって、上述のピリジノン化合物のスクリーニングを行った。結果を図10に示す。表中のグラフの縦軸はI C 5 0 値の比の値を示す。黒バーはD O C K 2 へのI C 5 0 値に対するD O C K 1 へのI C 5 0 値を示し、白バーはD O C K 5 へのI C 5 0 値に対するD O C K 1 へのI C 5 0 値を示している。なお、表中にてN D とあるのはいずれかのI C 5 0 値が3 0 0 μ M 以上となったものである。

20

【0340】

本発明のピリジノン化合物は、D O C K 阻害剤(G E F 阻害剤)として知られるC P Y P P と同等か、それ以上のD O C K 1 選択性をもってG E F 阻害活性を示すことが明らかとなった。

【0341】

以上の実験結果を基に、上記製造のピリジノン化合物の中から幾つかのターゲットに絞り、更なる実験を行った。

【0342】

30

#### 薬理試験結果4

T - 0 7 0 4 4 4、T S - 0 9、T S - 2 8、およびT S - 4 5 の4 個のピリジノン化合物を、C P Y P P と共に再度薬理試験1〔インビトロG E Fアッセイ〕に供した。結果を図11に示す。

【0343】

上記4 個のピリジノン化合物は、D O C K 2 およびD O C K 5 に対する阻害活性よりもD O C K 1 に対する阻害活性が高いことが明らかとなった。これらの化合物の中でもT S - 4 5 およびT S - 2 8 では特に高いD O C K 1 選択性を有する事が明らかとなった。一方で、C P Y P P はD O C K 1、D O C K 2、およびD O C K 5 の何れに対しても作用し、G E F 阻害に関して選択性を示さなかった。

40

【0344】

すなわち、上記4 個のピリジノン化合物はD O C K 1 に対して優れた選択性を有することが明らかとなった。

【0345】

#### 薬理試験結果5

T - 0 7 0 4 4 4、T S - 0 9、T S - 1 6、T S - 2 7、T S - 2 8、T S - 4 4、T S - 4 5、T S - 4 7、T S - 4 9、およびT S - 5 0 の1 0 個のピリジノン化合物を再度、薬理試験2〔細胞浸潤の阻害アッセイ〕に供した。使用したピリジノン化合物の濃度は図中に記載の通りである。結果を図12(A)に示す。

【0346】

50

図12では縦軸に細胞浸潤率 (Invasion, %) を設定しているため、この数値が低ければ低いほど、優れた阻害活性を示す。上記の10個のピリジノン化合物は、全てコントロールとして用いたDMSOと比較して顕著に癌細胞(3LL細胞)の浸潤を阻害することが明らかとなった。特に、TS-16、TS-28、およびTS-45は顕著に優れた阻害効果を発揮することが明らかである。

【0347】

次いで、図12(B)にTS-28およびTS-45を各種濃度で用いた場合の癌細胞の浸潤阻害活性の結果をまとめた。これによると、両ピリジノン化合物共に濃度依存的に癌細胞の浸潤を阻害する事が明らかとなった。また、図中に示すように、この阻害実験から算出したTS-45のIC<sub>50</sub>値は3.0 μMであり、TS-28のIC<sub>50</sub>値は5.6 μMと、上述するGEF阻害活性を基に算出したIC<sub>50</sub>値と同様に優れた阻害活性を示すことが明らかとなった。

10

【0348】

更に、上述の癌細胞を3LL細胞からヒト線維肉腫由来細胞株であるHT-1080細胞に代えて同様の実験を行った。使用したピリジノン化合物の濃度は図中に記載の通りである。結果を図12(C)に示す。これによると、TS-45およびTS-28は共にHT-1080細胞の浸潤も阻害することが明らかとなった。

【0349】

更に、上述の癌細胞を3LL細胞からヒト大腸癌細胞株であるDLD-1細胞株に代えて同様の実験を行った。使用したピリジノン化合物の濃度は図中に記載の通りである。結果を図12(D)に示す。これによると、TS-45は細胞の浸潤も阻害することが明らかとなった。

20

【0350】

#### 薬理試験結果6

TS-28およびTS-45の2個のピリジノン化合物を、再度、薬理試験3〔細胞の足場非依存的な増殖の阻害実験〕に供した。結果を図13に示す。

【0351】

両ピリジノン化合物共に、濃度依存的に3LL細胞の足場依存的な増殖を阻害することが明らかとなった。

【0352】

30

#### 薬理試験結果7

T-070444およびTS-45の2個のピリジノン化合物を、薬理試験4〔ラッフル形成阻害実験〕に供した。結果を図14に示す。

【0353】

既に非特許文献2にて報告されているように、DOCK1ノックアウトマウス由来のMEF(D1KOMEF)では、peripheral ruffleは形成されるのに対してdorsal ruffle形成には障害がある。

【0354】

DOCK1、DOCK2、およびDOCK5をメンバーとするDOCK-Aサブファミリー間を非選択的に阻害するCPYPは、peripheral ruffleおよびdorsal ruffleの形成を共に抑制した。一方で、T-070444を初めとした本発明のピリジノン化合物では、peripheral ruffleの形成はコントロールと同程度に起こるのに対して、dorsal ruffleの形成が著しく抑制された。これは上記のD1KOMEFと同じ傾向の結果である。

40

【0355】

したがって、本発明のピリジノン化合物が、DOCK1とDOCK5を識別しながらそのGEF活性を抑制している事が細胞レベル(インピボレベル)で明らかとなった。

【0356】

#### 薬理試験結果8

TS-28およびTS-45の2個のピリジノン化合物を、薬理試験5〔マクロピノサ

50

イトーシスの阻害実験]に供した。結果を図15に示す。

【0357】

TS-28、およびTS-45は濃度依存的に、3LL細胞、およびHT-1080細胞のマクロピノサイトーシスを阻害することが明らかとなった。上述のように癌細胞はマクロピノサイトーシスによって細胞外から代謝成分となるアミノ酸などを積極的に取り込んで、細胞そのものの維持および/または増殖を行っていると考えられるため、これを抑制する効果を発揮する本発明のピリジノン化合物は、癌の治療および/または予防に有用である。

【0358】

#### 薬理試験結果9

TS-28およびTS-45の2個のピリジノン化合物を、薬理試験6〔Tリンパ球の遊走性への評価〕および薬理試験7〔リンパ球の生存性への影響〕を確認する実験に供した。結果を図16に示す。

【0359】

図中の(A)に示すようにTS-28およびTS-45はCCL21の刺激を行ったT細胞の遊走には何ら影響を与えないことが明らかとなった。このこと本発明のピリジノン化合物がDOCK2のGEF活性に影響を与えるならば、図中の、D2KOに示すようにDOCK2のノックアウトマウス由来のT細胞の遊走と同様の挙動を示すはずであるが、そうではないことから、DOCK1選択的にGEF活性を阻害する事を細胞レベル(インピボレベル)で示している。

【0360】

よって、本発明のピリジノン化合物は、副作用の少ない抗癌剤の有効成分として用いられることが明らかとなった。

【0361】

また、図中の(B)に示すように、T細胞の生存性にも何ら影響を与えないことが明らかであった。このことから、本発明のピリジノン化合物は、副作用の少ない抗癌剤の有効成分として用いられる。

【0362】

#### 薬理試験結果10

本発明のピリジノン化合物としてTS-45を薬理試験8〔マウスメラノーマ細胞の肺転移阻害実験〕に供した。結果を図17に示す。

【0363】

図17の(B)に示す結果から、マウスに投与したメラノーマ細胞が肺に転移する数を、顕著に阻害することが明らかとなった。よって、本発明のピリジノン化合物は、癌細胞の転移抑制効果を発揮することが明らかとなった。また、図17の(C)に示す結果から、マウスへの投与量が0.2mg程度で、肺への転移数を約20%程度にできることも見いだした。そして、図17の(D)に示す結果から、マウスの体重はTS-45の投与にもその投与量にも影響されないことが明らかとなった。

【0364】

従って、TS-45は副作用の少ない抗癌剤、特に転移性癌の、治療または予防効果を奏する優れた化合物であることが明らかとなった。

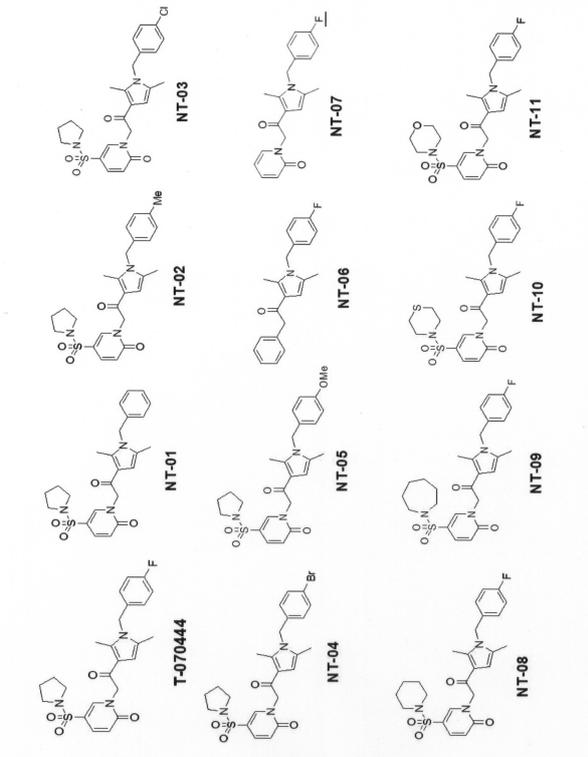
10

20

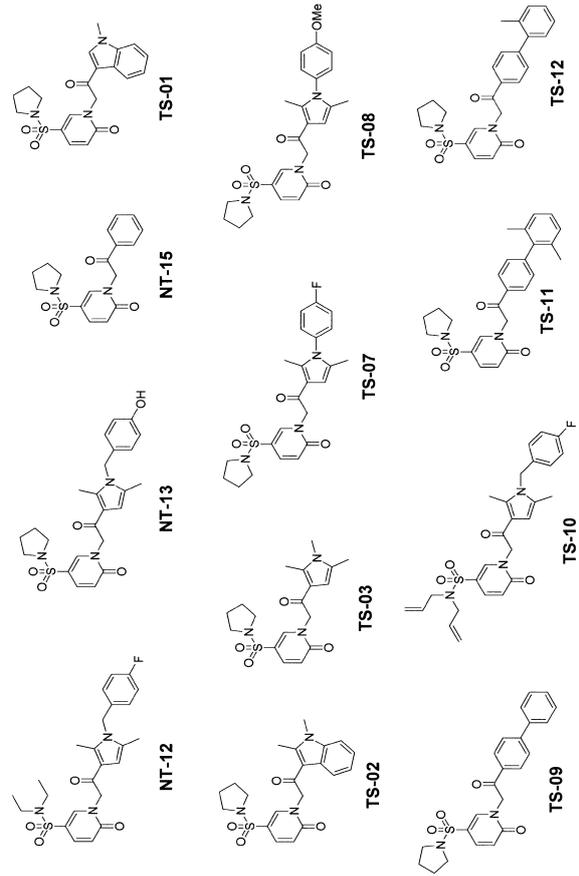
30

40

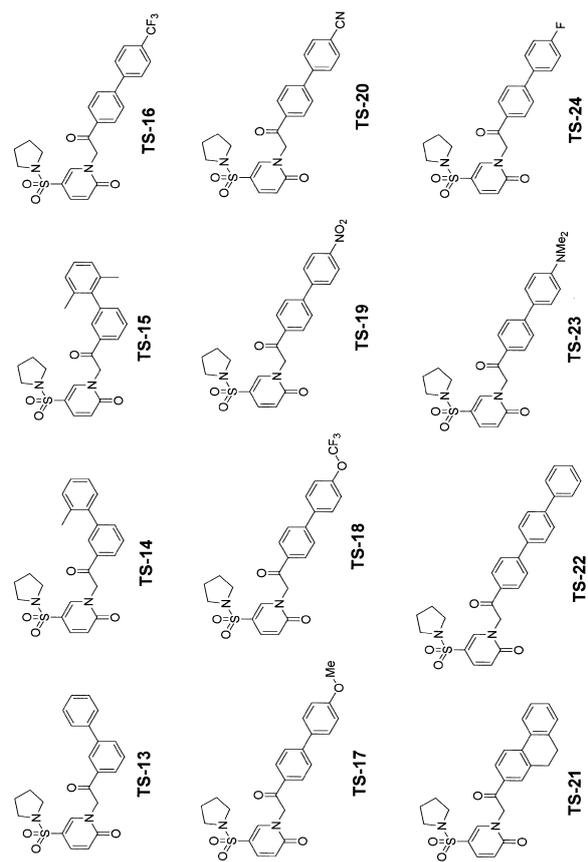
【 図 1 】



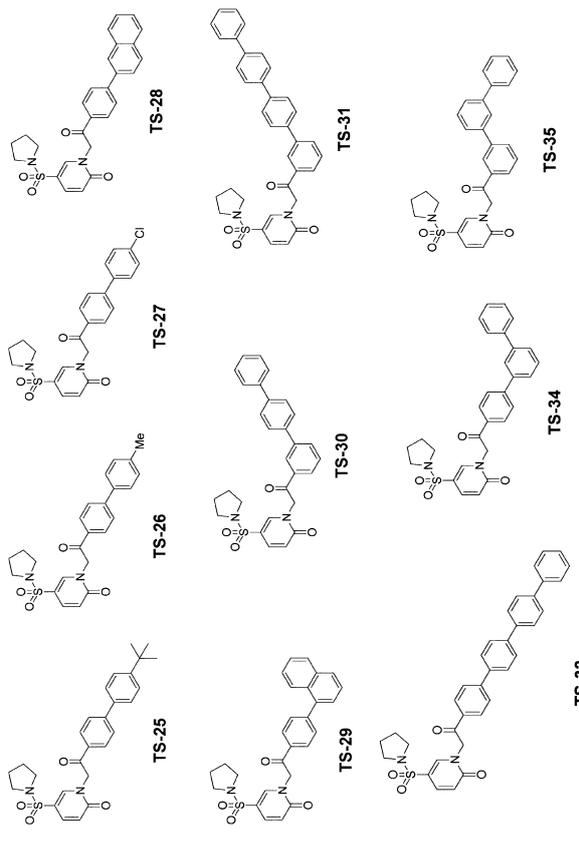
【 図 2 】



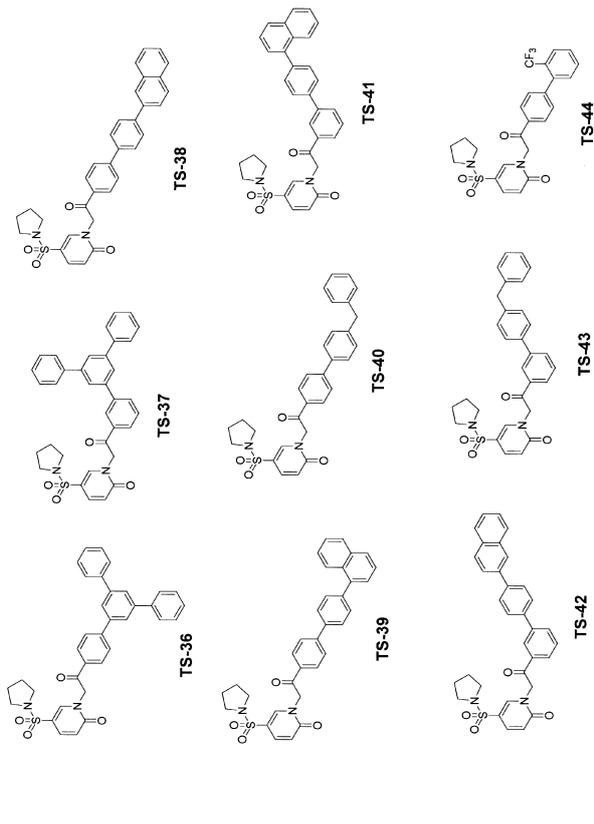
【 図 3 】



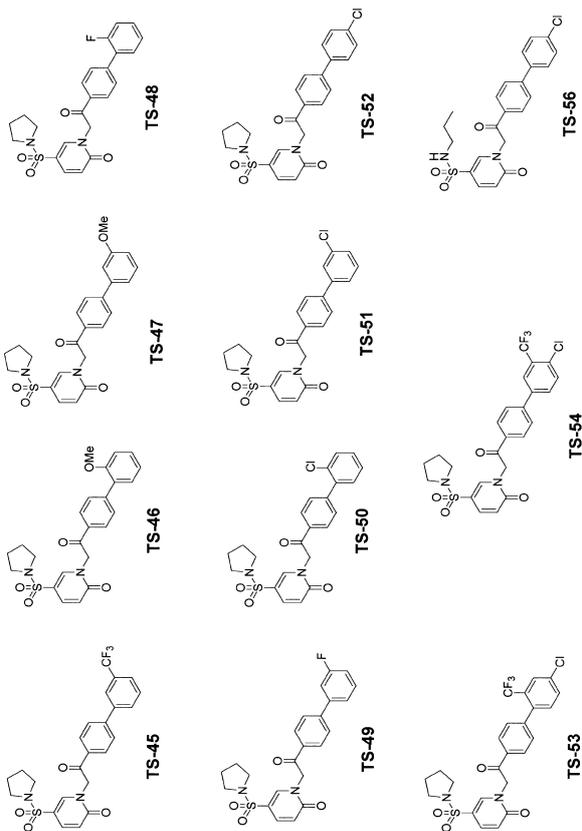
【 図 4 】



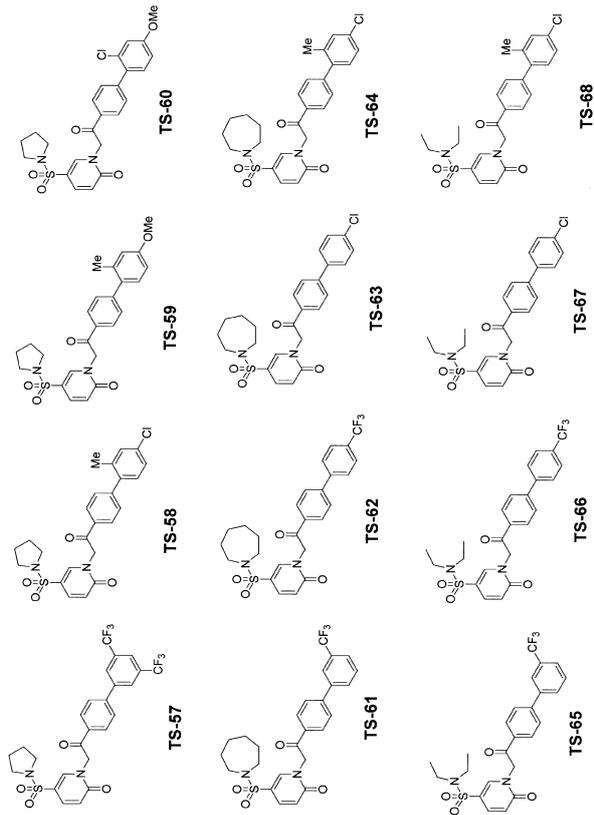
【 5 】



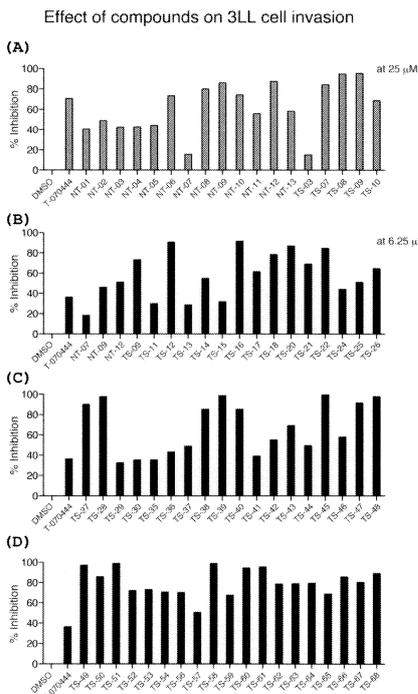
【 6 】



【 7 】

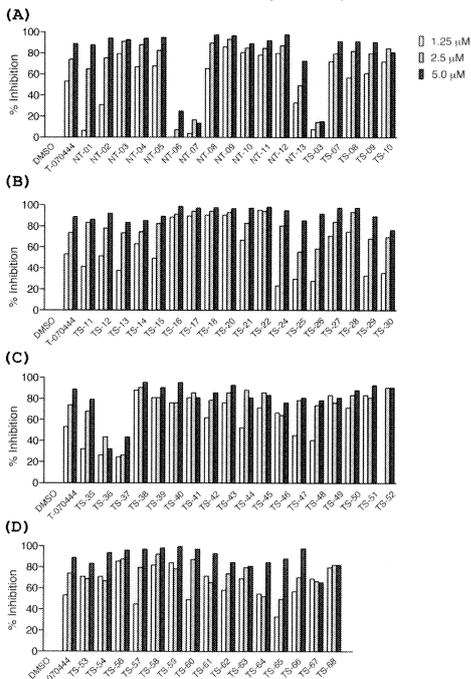


【 8 】



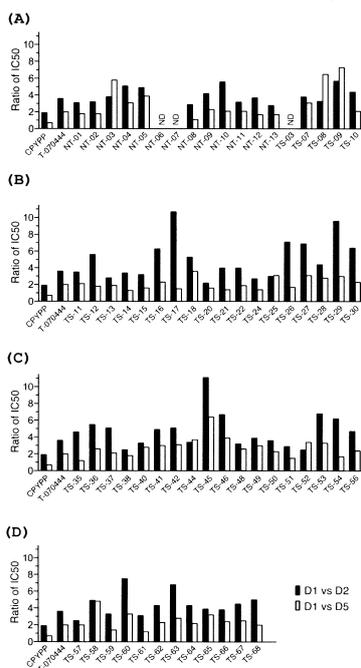
【 9 】

Effect of compounds on soft agar colony formation

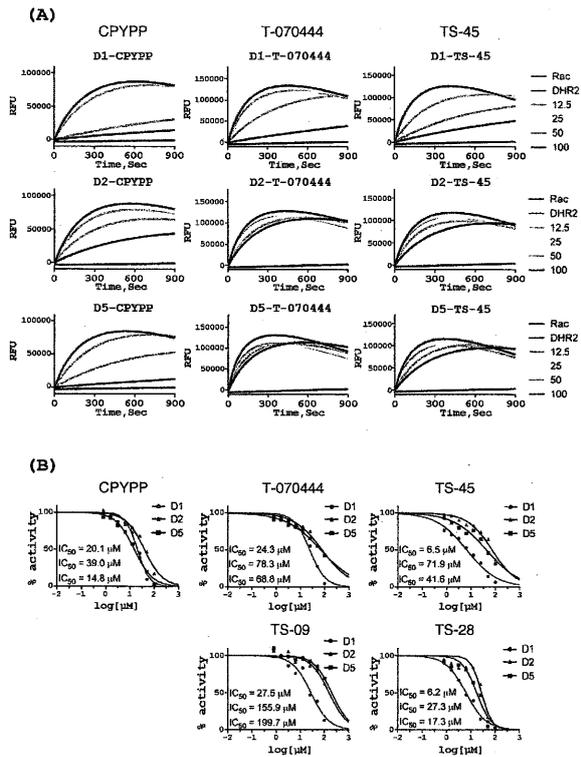


【 10 】

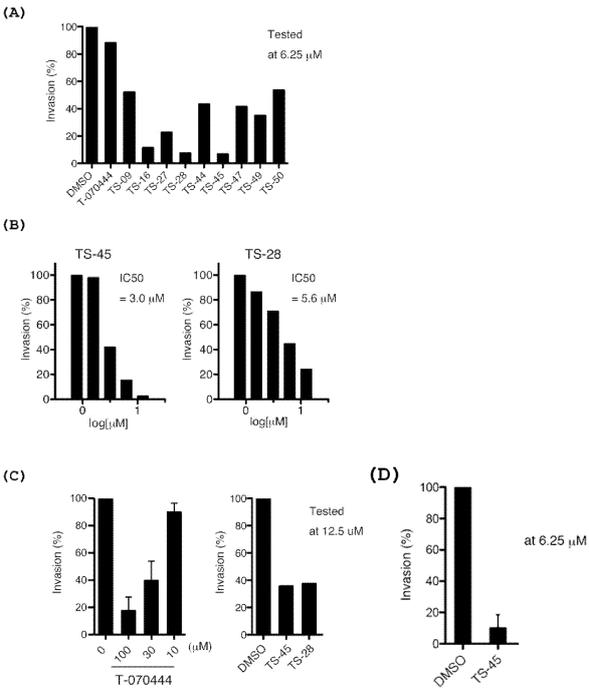
Selectivity of compounds in GEF assay



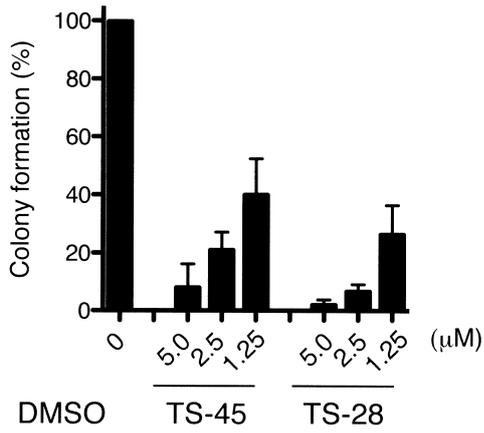
【 11 】



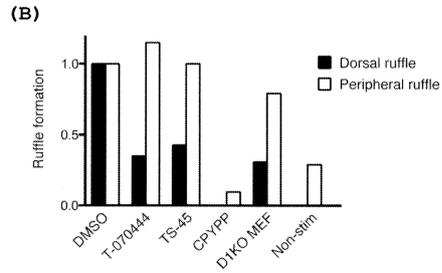
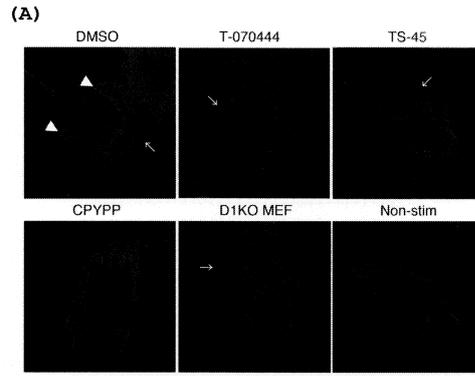
【 12 】



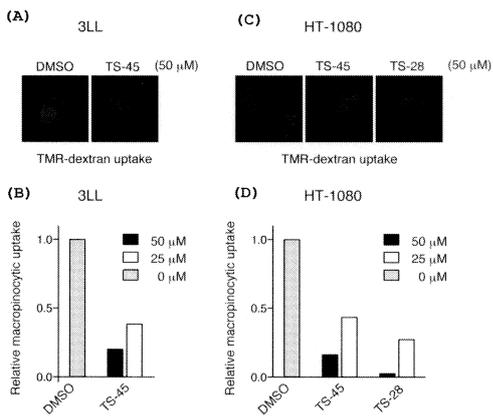
【 1 3 】



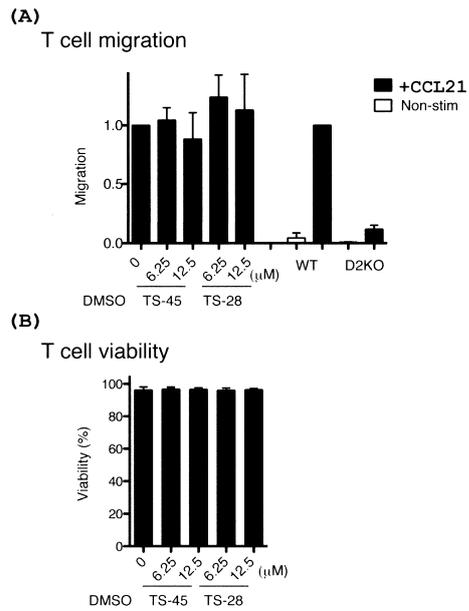
【 1 4 】



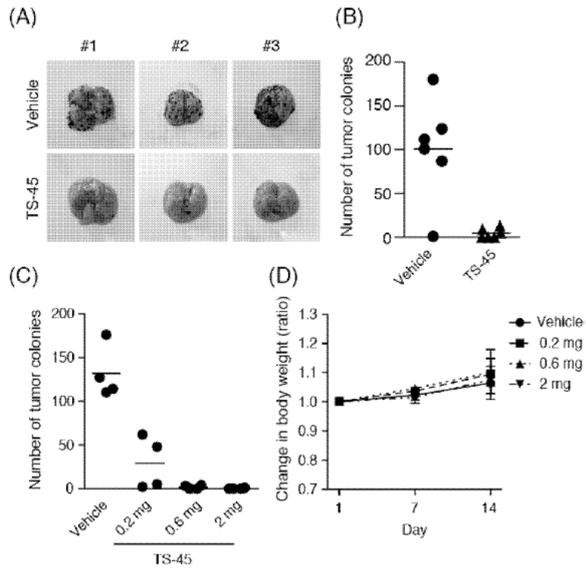
【 1 5 】



【 1 6 】



【 17 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4412 (2006.01)		A 6 1 K 31/4412
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)		A 6 1 K 31/4545

(出願人による申告)平成26年度、文部科学省、科学技術試験研究委託事業「がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発(Rac活性化機構を標的としたがん細胞の浸潤・転移を抑制する低分子化合物の開発)」委託研究、平成27年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム「がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発(Rac活性化機構を標的としたがん細胞の浸潤・転移を抑制する低分子化合物の開発)」委託研究開発、平成27年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構

## 早期審査対象出願

- (72)発明者 松永 茂樹  
東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内
- (72)発明者 白井 孝宏  
東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内
- (72)発明者 横山 茂之  
神奈川県横浜市鶴見区末広町1丁目7番22号 国立研究開発法人理化学研究所 横浜事業所内
- (72)発明者 本間 光貴  
神奈川県横浜市鶴見区末広町1丁目7番22号 国立研究開発法人理化学研究所 横浜事業所内
- (72)発明者 新野 睦子  
神奈川県横浜市鶴見区末広町1丁目7番22号 国立研究開発法人理化学研究所 横浜事業所内
- (72)発明者 高谷 大輔  
神奈川県横浜市鶴見区末広町1丁目7番22号 国立研究開発法人理化学研究所 横浜事業所内

審査官 高橋 樹理

- (56)参考文献 特表2011-522056(JP,A)  
FENG, H. et al., "Phosphorylation of dedicator of cytokinesis 1 (Dock180) at tyrosine residue Y722 by Src family kinase, PNAS, 2012年, vol.109, No.8, pp.3018-3023, 全文、特に、要旨、第3018頁左欄16行 - 右欄第17行
- JARZYNSKA, M. J. et al., "ELM01 and Dock180, a Bipartite Rac1 Guanine Nucleotide Exchange Factor, Promote Human Glioma Cell Proliferation", Cancer Res., 2007年, vol.67, No.15, pp.7203-7211, 全文、特に、Abstract、第7204頁"inhibition of ELM0, Dock180, and Rac1 expression"欄、第7203頁右欄第5
- LAURIN, M. et al., "Rac-specific guanine nucleotide exchange factor DOCK1 is a critical regulator of HER2-mediated breast cancer growth", PNAS, 2013年, vol.110, No.18, pp.7434-7439, 全文、特に、要旨、第7434頁右欄第6-32行、第7435頁"Dock1 contributes to tumor growth"欄
- SANEMATSU, F. et al., "Phosphatidic Acid-dependent Recruitment and Function of the Rac Activator DOCK1 during Dorsal Ruffin", JBC, 2013年, vol.288, No.12, pp.8092-8100, 全文、特に、要旨
- OWA, T. et al., "Synthesis and Biological Evaluation of N-(7-Indolyl)-3-pyridinesulfonamide Derivatives as Potent Anticancer Agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002年, vol.12, pp.2097-2100

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/71

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)