

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-537626

(P2023-537626A)

(43)公表日 令和5年9月4日(2023.9.4)

| (51)国際特許分類 | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 K 31/4985(2006.01) | A 6 1 K 31/4985 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 9/20 (2006.01) | A 6 1 K 9/20 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 47/12 (2006.01) | A 6 1 K 47/12 | |
| A 6 1 K 47/38 (2006.01) | A 6 1 K 47/38 | |
| A 6 1 K 47/26 (2006.01) | A 6 1 K 47/26 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全70頁) 最終頁に続く

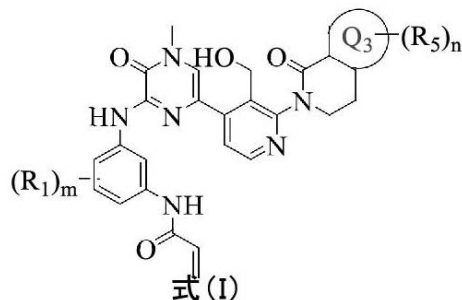
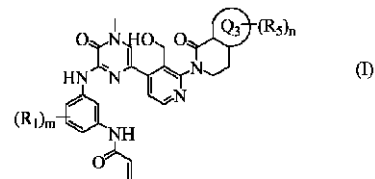
| | | | |
|-------------------|--------------------------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願2023-511561(P2023-511561) | (71)出願人 | 521072722 |
| (86)(22)出願日 | 令和3年8月13日(2021.8.13) | | グアンジョウ・ルペン・ファーマシュー ティカル・カンパニー・リミテッド |
| (85)翻訳文提出日 | 令和5年3月28日(2023.3.28) | | 中華人民共和国 グアンドン・プロヴィ ンス, グアンジョウ・シティ, フアンプ ・ディストリクト, サイエンス・アベニ ュー・ナンバー33, シリアン・サイエ ンス・パーク, ビルディング・ビー, ル ーム 3 2 2 |
| (86)国際出願番号 | PCT/US2021/045867 | (74)代理人 | 100118902 |
| (87)国際公開番号 | WO2022/036171 | | 弁理士 山本 修 |
| (87)国際公開日 | 令和4年2月17日(2022.2.17) | (74)代理人 | 100106208 |
| (31)優先権主張番号 | 63/066,105 | | 弁理士 宮前 徹 |
| (32)優先日 | 令和2年8月14日(2020.8.14) | (74)代理人 | 100196508 |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US) | | 弁理士 松尾 淳一 |
| (31)優先権主張番号 | PCT/US2020/047196 | | |
| (32)優先日 | 令和2年8月20日(2020.8.20) | | |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US) | | |
| (81)指定国・地域 | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA) | | |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 B T K 及びその変異体の阻害剤を含む剤形組成物

(57)【要約】

本開示は、有機酸（フマル酸など）と、式（I）の化合物又はそのN - オキシド、前記式（I）の化合物又はそのN - オキシドの、溶媒和物、多形形態、互変異性体、立体異性体、同位体形態、又はプロドラッグを含む薬学的錠剤組成物を提供し、前記式（I）の化合物は、プルトン型チロシンキナーゼの阻害剤である。

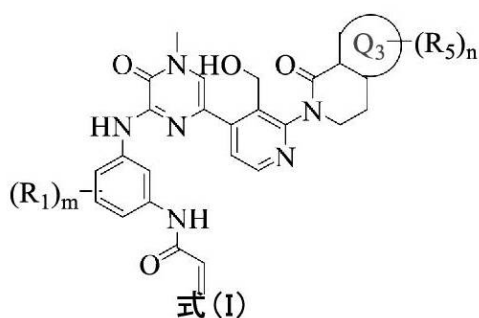


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有機酸と、式 (I) :

【化 1】



10

(式中、

Q₃ は 5 員のヘテロアリアルであり、

R₁ 及び R₅ はそれぞれ独立して、H、D、アルキル、スピロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリアル、ハロ、ニトロ、オキソ、シアノ、OR_a、SR_a、アルキル-R_a、NH(CH₂)_pR_a、C(O)R_a、S(O)R_a、SO₂R_a、C(O)OR_a、OC(O)R_a、NR_bR_c、C(O)N(R_b)R_c、N(R_b)C(O)R_c、-P(O)R_bR_c、-アルキル-P(O)R_bR_c、-S(O)(=N(R_b))R_c、-N=S(O)R_bR_c、=NR_b、SO₂N(R_b)R_c、又は、N(R_b)SO₂R_cであり、ここで、前記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリアルは、任意選択的に、1つ以上のR_dで置換されていてもよく、

20

R₁ 基のうちの2つは、それらが結合している原子と共に、1つ以上のR_dで任意選択的に置換されたシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを任意選択的に形成してもよく、

30

R₅ 基のうちの2つは、それらが結合している原子と共に、1つ以上のR_dで任意選択的に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリアルを任意選択的に形成してもよく、

R_a、R_b、R_c、及びR_dはそれぞれ独立して、H、D、アルキル、スピロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、アミン、ニトロ、ヒドロキシ、=O、-P(O)R_bR_c、-アルキル-P(O)R_bR_c、-S(O)(=N(R_b))R_c、-N=S(O)R_bR_c、=NR_b、C(O)NHOH、C(O)OH、C(O)NH₂、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ、オキソ、ハロ-アルキルアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、又はヘテロアリアルであり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリアルは、1つ以上のR_eで任意選択的に置換されていてもよく、

40

R_eはそれぞれ独立して、H、D、アルキル、スピロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、アミン、ニトロ、ヒドロキシ、=O、C(O)NHOH、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ、オキソ、ハロ-アルキルアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル

50

、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、又はヘテロアリー
ルであり、

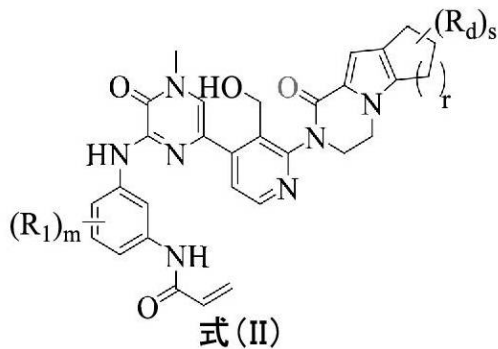
R_d 基のうち2つは、それらが結合している原子と共に、1つ以上の R_e で任意選択
的に置換されたシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを任意選択的に形成してもよく

、
m及びnはそれぞれ独立して、0、1、2、3、又は4である)
の化合物又はそのN-オキシド、式(I)の前記化合物又はそのN-オキシドの溶媒和物
、多形形態、互変異性体、立体異性体、同位体形態、又はプロドラッグとを(例えば、物
理的混合物で)含む、錠剤組成物。

【請求項2】

前記化合物が式(II)：

【化2】



10

20

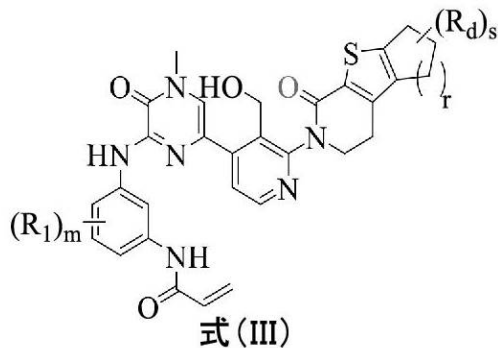
(式中、

r及びsはそれぞれ独立して、0、1、2、3、又は4である)
によって表される、請求項1に記載の錠剤組成物。

【請求項3】

前記化合物が式(III)：

【化3】



30

40

(式中、

r及びsはそれぞれ独立して、0、1、2、3、又は4である)
によって表される、請求項1に記載の錠剤組成物

【請求項4】

前記化合物が、

(S)-N-(5-(6-(2-(7,7-ジメチル-1-オキソ-1,3,4,6,
7,8-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-
2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-4-メチル-3-オキソ

50

5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 (1 H) - イル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アクリルアミド、
(S) - N - (5 - ((6 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (1 - オキソ - 3, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 (1 H) - イル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アクリルアミド

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の錠剤組成物。

10

【請求項 5】

有機酸がクエン酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、又は酒石酸である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の錠剤組成物。

【請求項 6】

有機酸がフマル酸である、請求項 5 に記載の錠剤組成物。

【請求項 7】

式 (I) の化合物とフマル酸との重量比が、約 1 : 5 ~ 約 5 : 1、約 1 : 4 ~ 約 4 : 1、約 1 : 3 ~ 約 3 : 1、約 1 : 2 ~ 約 2 : 1、約 1 : 1.5 ~ 約 1.5 : 1、約 1 : 1、約 1 : 1.1、約 1 : 1.2、約 1 : 1.25、約 1 : 1.3、約 1 : 1.4、又は約 1 : 1.5 である、請求項 6 に記載の錠剤組成物。

20

【請求項 8】

錠剤中での、式 (I) の化合物の遊離塩基の含有量が、約 5 mg ~ 約 500 mg、約 10 mg ~ 約 250 mg、約 20 mg ~ 約 100 mg である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の錠剤組成物。

【請求項 9】

錠剤組成物中でのフマル酸の含有量が、約 5 重量% ~ 約 50 重量%、約 5 重量% ~ 約 40 重量%、約 5 重量% ~ 約 30 重量%、約 10 重量% ~ 約 30 重量%、約 20 重量% ~ 約 25 重量%、約 5 重量% ~ 約 15 重量%、又は、約 10 重量% ~ 約 15 重量% である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の錠剤組成物。

【請求項 10】

錠剤の重量が、約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、又は約 1100 mg、又は約 1200 mg である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の錠剤組成物。

30

【請求項 11】

ラクトース及び微結晶セルロースをさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の錠剤組成物。

【請求項 12】

充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、及び滑剤から選択される、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の錠剤組成物。

40

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の錠剤組成物の有効量を、必要とする対象に投与することを含む、腫瘍性疾患、自己免疫疾患、及び炎症性疾患の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2021年8月14日に出願された、米国仮特許出願第63/066,105号に対する優先権を主張し、その内容全体が参照により、本明細書に組み込まれている。

【背景技術】

50

【0002】

ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) は、B細胞、肥満細胞、及びマクロファージなどの、大部分の造血細胞で発現するが、T細胞、ナチュラルキラー細胞、及び形質細胞では発現しない、Tecファミリーの非受容体型プロテインキナーゼである [Smith, C. I. ら、Journal of Immunology (1994), 152 (2), 557 - 65]。BTKは、BCR及びFcRシグナル伝達経路の非常に重要な一部であり、BTKの標的化された阻害は、B細胞悪性腫瘍、自己免疫疾患、及び炎症性疾患などの、多くの異なるヒト疾患を治療するための新規のアプローチである [Uckun, Fatih M. ら、Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (2007), Shinohara ら、Cell 132 (2008) pp 794 - 806; Pan, Zhengying, Drug News & Perspectives (2008), 21 (7); 7 (6), 624 - 632; Gilfillan ら、Immunological Reviews 288 (2009) pp 149 - 169; Davis ら、Nature, 463 (2010) pp 88 - 94]。

【0003】

イブルチニブ及びアカラブルチニブを含む、共有結合型ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤は、慢性リンパ性白血病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、マンツル細胞リンパ腫、及び辺縁帯リンパ腫を含む、幾つかのBTK依存性B細胞悪性腫瘍の治療状況を転換させた。B細胞悪性腫瘍における、イブルチニブの印象深い臨床応答にも関わらず、一次及び二次耐性の症例が、不十分な転帰、及び限定的な治療選択肢と共に出現している。イブルチニブなどの不可逆性BTK阻害剤に対して耐性を獲得したCLL患者の大部分は、BTK-C481S変異を発症する。CLLを再発する患者の80%は、C481S変異を有することが報告された [Maddocks KJ ら、JAMA Oncol. 2015; 1: 80 - 87]。オハイオ州立大学の別の研究グループは、Journal of Clinical Oncology [Vol 35, number 13, 2017, 1437ページ]において、4年の時点で、イブルチニブが投与された患者の約20%において、臨床的な進行があったことを報告した。再発したこれらの患者のうち、85%はC481S変異を獲得した。更に、これらの変異は、平均して、再発前の9ヶ月にわたって検出された。

【0004】

国際特許出願第PCT/US2019/018139 (WO2019/161152)号、及び同第PCT/US2020/019478号は、野生型BTKを不可逆的に阻害することができるだけでなく、C481S変異BTKを可逆的に阻害することができる、非常に新規のクラスのBTK阻害剤について開示している。報告されたこれらの化合物の分子量は、極めて大きい (通常、700 g/molを超える)。残念なことに、これらの化合物の中には、遊離塩基形態における水溶性が極めて低いものがある可能性がある。加えて、これらの化合物のうちの幾つかの、対応する塩形態は、増加した溶解度を示すものの、塩の中には残念ながら、十分に安定していないものもあり、故に、さらなる製剤開発に適していない場合がある。そのため、これらの化合物の少なくとも幾つかの製剤は、許容される経口バイオアベイラビリティの保証において、大いなる課題に直面し得、これは大きくは、胃腸管の水溶性媒体中での溶解度、及び/又は安定性に左右される。許容される小体積の製剤化された製品において、治療有効量を投与することができるように、製剤に十分な薬物負荷を付与する必要性を考慮すると、課題は、いっそう大きくなる。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、有機酸 (例えば、フマル酸) と本明細書で開示される遊離塩基形態のBTK阻害剤との物理的混合物が、遊離塩基形態のみの対応するBTK阻害剤、又は薬学的に許容される塩形態の対応するBTK阻害剤と比較して、満足のいく薬物動態 (PK) プロファイルを有する (実施例3及び4を参照) だけでなく、所望の安定性も有する (実施例2

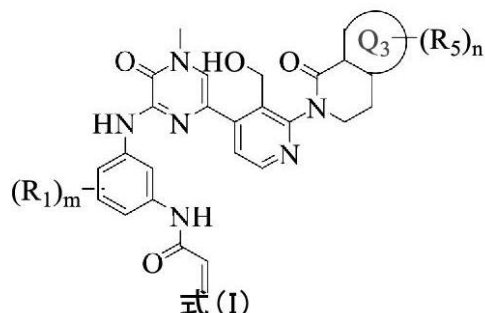
を参照) という発見に部分的に基づく。

【0006】

従って、本発明は、有機酸と、本明細書に記載する実施形態の何れか1つで定義される、式(I)

【0007】

【化1】



10

【0008】

の化合物又はそのN - オキシド、上記式(I)の化合物又はそのN - オキシドの、溶媒和物、多形形態、互変異性体、立体異性体、同位体形態、又はプロドラッグを含む錠剤組成物に関する。

20

【0009】

別の態様では、本発明は、上述した1種以上の化合物、改変物、並びに/又は、これらの塩及び組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することによる、腫瘍性疾患、特に、B細胞リンパ腫、リンパ腫(ホジキン及び非ホジキンリンパ腫を含む)、有毛リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLCL)、多発性骨髄腫、慢性及び急性骨髄性白血病並びに慢性及び急性リンパ性白血病を含むがこれらに限定されないB細胞悪性腫瘍の治療方法に関する。

【0010】

本発明に従った化合物及び組成物を使用することで影響を受けることが可能な自己免疫性疾患及び/又は炎症性疾患としては、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸症候群、シェーグレン症候群、移植片拒絶反応、及び、移植臓器の超急性期拒絶反応、喘息、全身性エリテマトーデス(及び、関連する糸球体腎炎)、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎(ANCA関連の脈管炎及び他の脈管炎)、自己免疫溶血性及び血小板減少性状態、グッドパスチャー症候群(並びに、関連する糸球体腎炎及び肺胞出血)、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、敗血症性ショック、及び重症筋無力症が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0011】

本発明における1つ以上の実施形態の詳細は、下記の説明に記載されている。本発明の他の特性、目的、及び利点は、明細書及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。実施例及び当初の特許請求の範囲に記載されているあらゆる具体的な特徴を含めて、本明細書に記載される本発明の全ての実施形態/特徴(化合物、医薬組成物、製造方法/使用方法など)は、適用可能でない場合、又は、明示的に否定される場合を除いて、互いに組み合わせることができるものと理解されるべきである。

40

【発明を実施するための形態】

【0012】

化合物

本明細書で開示する錠剤組成物で使用する化合物は、BTK阻害剤、例えば、共に参照により本明細書に組み込まれている、国際出願第PCT/US2019/018139号

50

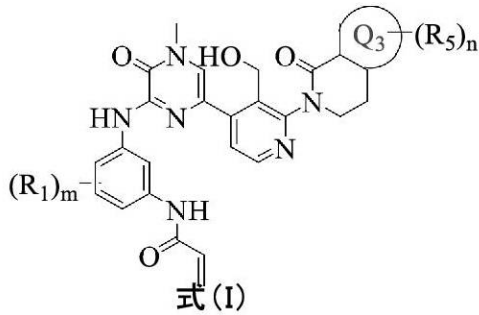
、及び同第 P C T / U S 2 0 2 0 / 0 1 9 4 7 8 号に開示されている B T K 阻害剤である。

【 0 0 1 3 】

一実施形態では、錠剤組成物で使用する化合物は、式 (I) の化合物又はその N - オキシド、上記式 (I) の化合物又はその N - オキシドの、溶媒和物、多形形態、互変異性体、立体異性体、同位体形態、又はプロドラッグであり、

【 0 0 1 4 】

【 化 2 】



10

20

【 0 0 1 5 】

式中、

Q_3 は 5 員のヘテロアリアルであり、

R_1 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、D、アルキル、スピロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリアル、ハロ、ニトロ、オキソ、シアノ、 OR_a 、 SR_a 、アルキル - R_a 、 $NH(CH_2)_p R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $S(O)R_a$ 、 $SO_2 R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $NR_b R_c$ 、 $C(O)N(R_b)R_c$ 、 $N(R_b)C(O)R_c$ 、 $-P(O)R_b R_c$ 、 $-$ アルキル - $P(O)R_b R_c$ 、 $-S(O)(=N(R_b))R_c$ 、 $-N=S(O)R_b R_c$ 、 $=NR_b$ 、 $SO_2 N(R_b)R_c$ 、又は、 $N(R_b)SO_2 R_c$ であり、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリアルは、任意選択的に、1つ以上の R_d で置換されていてよく、

30

R_1 基のうちの2つは、それらが結合している原子と共に、1つ以上の R_d で任意選択的に置換されたシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを任意選択的に形成することができ、

R_5 基のうちの2つは、それらが結合している原子と共に、1つ以上の R_d で任意選択的に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリアルを任意選択的に形成することができ、

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d はそれぞれ独立して、H、D、アルキル、スピロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、アミン、ニトロ、ヒドロキシ、 $=O$ 、 $-P(O)R_b R_c$ 、 $-$ アルキル - $P(O)R_b R_c$ 、 $-S(O)(=N(R_b))R_c$ 、 $-N=S(O)R_b R_c$ 、 $=NR_b$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ、オキソ、ハロ - アルキルアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、又はヘテロアリアルであり、ここで、上記アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリアルは、1つ以上の R_e で任意選択的に置換され、

40

50

R_e はそれぞれ独立して、H、D、アルキル、スピロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、アミン、ニトロ、ヒドロキシ、=O、C(O)NHOH、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ、オキソ、ハロ-アルキルアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、又はヘテロアリールであり、

R_d 基のうち2つは、それらが結合している原子と共に、1つ以上の R_e で任意選択的に置換されたシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを任意選択的に形成することができ、

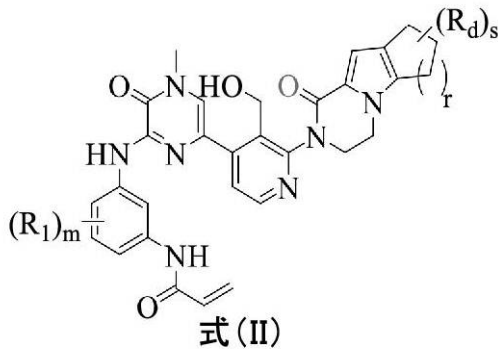
m 及び n はそれぞれ独立して、0、1、2、3、又は4である。

【0016】

別の実施形態では、錠剤組成物で使用する化合物は、式(II)で表され、

【0017】

【化3】



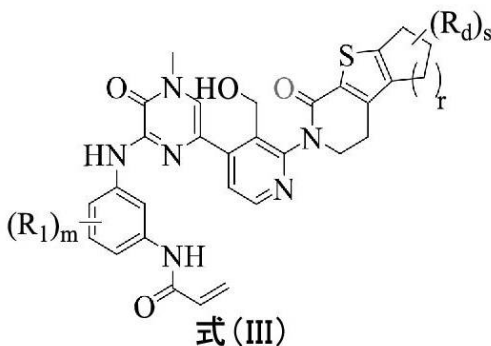
【0018】

式中、 r 及び s はそれぞれ独立して、0、1、2、3、又は4である。

別の実施形態では、錠剤組成物で使用する化合物は、式(III)で表される：

【0019】

【化4】



【0020】

特定の実施形態では、錠剤組成物で使用する化合物は、以下からなる群から選択される：

(S) - N - (5 - ((6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2H - シクロペンタ [4, 5] ピロロ [1, 2 - a] ピラジン -

10

20

30

40

50

2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ
 - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (2 - メチル - 4 - (オキセタン
 - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)アクリルアミド、

(S) - N - (5 - (6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6,
 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4, 5]ピロロ [1, 2 - a]ピラジン -
 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ
 - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (2 - メチル - 4 - (テトラヒ
 ドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)アクリルアミド、

(R) - N - (5 - (6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6,
 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4, 5]ピロロ [1, 2 - a]ピラジン -
 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ
 - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (4 - (オキセタン - 3 - イル
) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)アクリルアミド、

(S) - N - (5 - (6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6,
 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4, 5]ピロロ [1, 2 - a]ピラジン -
 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ
 - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (4 - (オキセタン - 3 - イル
) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)アクリルアミド、

(R) - N - (5 - (6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6,
 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4, 5]ピロロ [1, 2 - a]ピラジン -
 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ
 - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H -
 ピラン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)ア
 クリルアミド、

(S) - N - (5 - (6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6,
 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4, 5]ピロロ [1, 2 - a]ピラジン -
 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ
 - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H -
 ピラン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)ア
 クリルアミド、

(S) - N - (5 - (6 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (1 - オキソ - 3, 4,
 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロベンゾ [4, 5]チエノ [2, 3 - c]ピリジン - 2 (1
 H) - イル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジ
 ン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン
 - 1 - イル)フェニル)アクリルアミド、

(S) - N - (5 - (6 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (1 - オキソ - 3, 4,
 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロベンゾ [4, 5]チエノ [2, 3 - c]ピリジン - 2 (1
 H) - イル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジ
 ン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (2 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -
 イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)アクリルアミド、

(R) - N - (5 - (6 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (1 - オキソ - 3, 4,
 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロベンゾ [4, 5]チエノ [2, 3 - c]ピリジン - 2 (1
 H) - イル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジ
 ン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメ
 チル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)アクリルアミド、

(S) - N - (5 - (6 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (1 - オキソ - 3, 4,
 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロベンゾ [4, 5]チエノ [2, 3 - c]ピリジン - 2 (1
 H) - イル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジ
 ン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメ
 チル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)アクリルアミド、

10

20

30

40

50

(R) - N - (5 - ((6 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (1 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 (1 H) - イル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アクリルアミド、

(S) - N - (5 - ((6 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (1 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 (1 H) - イル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アクリルアミド、

(S) - N - (2 - (4 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - ((6 - (2 - (7 , 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド、

N - (5 - ((6 - (2 - (7 , 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - ((S) - 4 - ((2 R , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アクリルアミド、

N - (5 - ((6 - (2 - (7 , 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - ((S) - 4 - ((2 S , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アクリルアミド、

N - (5 - ((6 - (2 - (7 , 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - ((2 S) - 4 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アクリルアミド、

N - (5 - ((6 - (2 - (7 , 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - ((S) - 4 - ((2 R , 4 s , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アクリルアミド、

N - (5 - ((6 - (2 - (7 , 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - ((S) - 2 - メチル - 4 - ((2 S , 4 S) - 2 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アクリルアミド、

N - (5 - ((6 - (2 - (7 , 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [4 , 5] ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - ((S) - 2 - メチル - 4 - ((2 S , 4 R) - 2 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フ

10

20

30

40

50

フェニル)アクリルアミド、

(S) - N - (5 - ((6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2H - シクロペンタ[4, 5]ピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (2 - メチル - 4 - (1, 4 - ジチアスピロ[4.5]デカン - 8 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)アクリルアミド、

N - (2 - ((2S) - 4 - (2 - オキサビシクロ[2.2.2]オクタン - 5 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - ((6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2H - シクロペンタ[4, 5]ピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド、

N - (2 - ((2S) - 4 - ((1S, 4R) - 2 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - ((6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2H - シクロペンタ[4, 5]ピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド、

N - (5 - ((6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2H - シクロペンタ[4, 5]ピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)アクリルアミド。

化学合成

代表的な化合物の合成の説明を以下に示す。式(I)の他の化合物は、当業者に明らかであるように、国際出願第PCT/US2019/018139号、及び同第PCT/US2020/019478号に開示されているのと実質的に類似の方法により調製することができる。NMRデータが提示される場合、¹HスペクトルをXL400(400MHz)で入手し、プロトンの数、多重度、及び、挿入により示されるヘルツの結合定数と共に、Me₄Siからのppm低磁場として報告される。HPLCデータが提示される場合、分析は、Agilent 1100システムを使用して実施した。LC/MSデータが提示される場合、分析は、Applied BiosystemsのAPI-100質量分析計、及びShimadzuのSCL-10A LCカラムを使用して実施した。

【0021】

化合物1: (S) - N - (5 - ((6 - (2 - (7, 7 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2H - シクロペンタ[4, 5]ピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)アクリルアミドの調製

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した1000mLの丸底フラスコに、4 - フルオロ - 3 - ニトロアニリン(50g、320.28mmol、1.00当量)、CH₃CN(500mL)、NMM(64.7g、639.64mmol、2.00当量)、Cbz - Cl(87.4g、512.34mmol、1.60当量)を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、45g(48%)のベンジルN - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル)カルバメートが黄色固体として得られた。LC - MS: (ES, m/z): [M + H]⁺ = 291, ¹H - NMR: (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8.15(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.42 - 7.32(m, 5H), 7.22(m, 1H), 6.80(s,

2 H), 5.22 (s, 2 H)。

【0022】

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した250 mLの丸底フラスコに、ベンジルN-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)カルバメート(10 g、34.45 mmol、1.00当量)のDMSO(100 mL)溶液、tert-ブチル(3S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(7.58 g、37.85 mmol)、DIEA(6.67 g、51.61 mmol、1.50当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて110 で一晩攪拌した。得られた溶液を水で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、10 g(62%)のtert-ブチル(3S)-4-(4-[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-ニトロフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートが褐色油として得られた。LC-MS:(ES, m/z): [M+H]⁺ = 471。¹H-NMR:(300 MHz, CDCl₃, ppm): 7.86 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.44-7.31 (m, 7 H), 5.21 (s, 2 H), 3.90 (t, J = 11.4 Hz, 2 H), 3.21-3.02 (m, 3 H), 2.79-2.72 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3 H)。

10

【0023】

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した250 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル(3S)-4-(4-[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-ニトロフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(12.5 g、26.57 mmol、1.00当量)のジオキサン(100 mL)溶液、塩化水素ジオキサン(25 mL)を入れた。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、12.5 g(粗)のベンジルN-[4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-3-ニトロフェニル]カルバメートが褐色油として得られた。LC-MS:(ES, m/z): 371 [M+H]⁺。

20

【0024】

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した250 mLの丸底フラスコに、ベンジルN-[4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-3-ニトロフェニル]カルバメート(12.5 g、33.75 mmol、1.00当量)のエタノール(100 mL)溶液、オキセタン-3-オン(2.2 g、30.53 mmol、1.20当量)、NaBH₃CN(1.67 g、26.58 mmol、1.00当量)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、5 g(35%)のベンジルN-[4-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-3-ニトロフェニル]カルバメートが褐色油として得られた。LC-MS:(ES, m/z): 427 [M+H]⁺ ¹H-NMR(300 MHz, CD₃OD, ppm): 7.86 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.48-7.31 (m, 6 H), 5.21 (s, 2 H), 4.75-4.55 (m, 5 H), 3.55 (m, 1 H), 3.26-3.10 (m, 2 H), 2.97-2.72 (m, 3 H), 2.30-2.11 (m, 3 H), 1.80 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3 H)。

30

40

【0025】

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した100 mLの丸底フラスコに、ベンジルN-[4-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-3-ニトロフェニル]カルバメート(5.0 g、11.72 mmol、1.00当量)のエタノール(50 mL)溶液、AcOH(7.0 g、116.57 mmol、10.00当量)を入れた。この後に、ダストのZn(4.6 g、6.00当量)を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を真空下で濃縮して、シリカゲルカラムにアプライした。これにより、1.0 g(22%)のベン

50

ジルN - [3 - アミノ - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメートが褐色油として得られた。LC - MS : (ES , m / z) : 397 [M + H] ⁺。¹H - NMR (300 MHz , CD₃OD , ppm) : 7.46 - 7.31 (m , 5 H) , 7.02 (m , 2 H) , 6.75 (d , J = 8.4 , 1 H) , 5.20 (s , 2 H) , 4.85 - 4.64 (m , 4 H) , 3.67 - 3.55 (m , 3 H) , 3.17 (m , 1 H) , 2.92 - 2.78 (m , 4 H) , 2.25 (m , 1 H) , 1.95 (m , 1 H) , 0.80 (d , J = 6.0 Hz , 3 H)。

【 0026 】

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した25 mLの丸底フラスコに、ベンジルN - [3 - アミノ - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメート (1.0 g、2.52 mmol、1.00 当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液、NMM (510 mg、5.04 mmol、2.00 当量)、(Boc)₂O (820 mg、3.76 mmol、1.50 当量) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、0.9 g (72%) のベンジルN - (3 - [[(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ] - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) カルバメートが褐色油として得られた。LC - MS : (ES , m / z) : 497 [M + H] ⁺

H₂をパージし、H₂の不活性雰囲気を維持した50 mLの丸底フラスコに、ベンジルN - (3 - [[(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ] - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) カルバメート (900 mg、1.81 mmol、1.00 当量) のメタノール (10 mL) 溶液、パラジウム炭素 (0.1 g、0.10 当量) を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、0.6 g (91%) のtert - ブチルN - [5 - アミノ - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメートが褐色油として得られた。LC - MS : (ES , m / z) : 363 [M + H] ⁺ ¹H - NMR - PH - : (300 MHz , CD₃OD , ppm) : 7.46 - 7.31 (m , 5 H) , 7.02 (m , 2 H) , 6.75 (d , J = 8.4 , 1 H) , 4.78 - 4.64 (m , 4 H) , 3.60 (m , 1 H) , 3.10 - 2.70 (m , 5 H) , 2.22 (m , 1 H) , 1.95 (m , 1 H) , 0.77 (d , J = 6.0 Hz , 3 H)。

【 0027 】

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50 mLの丸底フラスコに、tert - ブチルN - [5 - アミノ - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメート (1.2 g、3.31 mmol、1.00 当量) のIPA (10 mL) 溶液、3,5 - ジブromo - 1 - メチル - 1,2 - ジヒドロピラジン - 2 - オン (980 mg、3.66 mmol、1.00 当量)、DIEA (640 mg、4.95 mmol、1.50 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中に80 で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、1.2 g (66%) のtert - ブチルN - [5 - [(6 - ブromo - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメートが褐色油として得られた。LC - MS : (ES , m / z) : 551 [M + H] ⁺ ¹H - NMR : (300 MHz , CDCl₃ , ppm) : 8.31 (s , 1 H) , 8.20 (s , 1 H) , 7.99 (s , 1 H) , 7.20 (d , J = 8.7 , 1 H) , 6.95 (d , J = 8.7 , 1 H) , 6.75 (s , 1 H) , 4.78 - 4.64 (m , 5 H) , 3.60 (m , 1 H) , 3.20 - 2.72 (m , 7 H) , 2.22 (m , 1 H) , 1.95 (m , 1 H) , 0.79 (d , J = 6.0 Hz , 3 H)。

10

20

30

40

50

【0028】

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50 mLの丸底フラスコに、tert-ブチルN-[5-[(6-ブromo-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)アミノ]-2-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]カルバメート(600 mg、1.09 mmol、1.00当量)のジクロロメタン(6 mL)溶液と、トリフルオロ酢酸(1.2 mL)を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、500 mg(粗)の3-([3-アミノ-4-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アミノ)-5-ブromo-1-メチル-1,2-ジヒドロピラジン-2-オンが褐色油として得られた。LC-MS:(ES, m/z): 451 [M+H]⁺。

10

【0029】

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した25 mLの丸底フラスコに、3-([3-アミノ-4-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アミノ)-5-ブromo-1-メチル-1,2-ジヒドロピラジン-2-オン(500 mg、1.11 mmol、1.00当量)のジオキサン(15 mL)/H₂O(1 mL)溶液、(2-[4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル]-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジン-4-イル)ボロン酸(431 mg、0.98 mmol、1.10当量)、Pd(dppf)Cl₂(50 mg、0.07 mmol、0.10当量)、炭酸カリウム(307 mg、2.22 mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて100 で1時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、H₂Oで希釈し、EAで抽出した。これにより、500 mg(59%)の10-[4-[6-([3-アミノ-4-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル]-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン(粗)が褐色油として得られた。LC-MS:(ES, m/z): 764 [M+H]⁺。

20

【0030】

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50 mLの丸底フラスコに、10-[4-[6-([3-アミノ-4-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル]-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン(500 mg、0.65 mmol、1.00当量)のジクロロメタン(5 mL)溶液、トリフルオロ酢酸(1 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて40 で15分間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCで精製した。これにより、80 mg(18%)の10-[4-[6-([3-アミノ-4-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^{2,6}]]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オンが褐色固体として得られた。LC-MS:(ES, m/z): 680 [M+H]⁺。

30

40

【0031】

窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した25 mLの丸底フラスコに、10-[4-[6-([3-アミノ-4-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル]-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-4,4

50

-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^[2,6]]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン(80mg、0.12mmol、1.00当量)のCH₃CN(1mL)溶液、プロパ-2-エン酸(10mg、0.14mmol、1.20当量)、HATU(49.2mg、0.13mmol、1.10当量)、NMM(17.7mg、0.17mmol、1.50当量)を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。粗生成物を分取HPLCで精製した。これにより、27mg(31%)のN-(5-[[6-(2-[4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^[2,6]]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル]-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル]アミノ]-2-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル)プロパ-2-エナミドがオフホワイト固体として得られた。LC-MS:(ES,m/z):734[M+H]⁺。¹H-NMR:(300MHz,d₆-DMSO,ppm):9.25(s,1H),9.19(s,1H),9.11(s,1H),8.49(d,J=5.1Hz,1H),7.95(d,J=5.1Hz,1H),7.77(s,1H),7.60(d,J=8.7,1H),7.25(d,J=8.7,1H),6.63-6.57(m,2H),6.30(m,1H),5.80(d,J=3.9Hz,1H),5.02(m,1H),4.65-4.41(m,6H),4.35-4.15(m,3H),3.85(m,1H),3.60-3.43(m,4H),3.10(m,1H),2.85-2.54(m,6H),2.45(m,2H),2.22(m,1H),1.95(t,J=6.6Hz,1H),1.25(s,6H),0.76(d,J=6.0Hz,3H)。

【0032】

化合物2:N-(5-[[6-(2-[4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^[2,6]]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル]-3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル]アミノ]-2-[(2S)-2-メチル-4-(オキサン-4-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル)プロパ-2-エナミドの調製

[(3,3-ジメチルシクロペンタ-1-エン-1-イル)オキシ]トリメチルシランの合成:窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した10Lの4ツ口丸底フラスコに、CuCl(20.60g、208.083mmol、0.05当量)、LiCl(17.64g、416.108mmol、0.10当量)、THF(2.50L)を入れた。この後に、2-シクロペンタ-1-オン、3-メチル-(400.00g、4161.075mmol、1.00当量)を、-5~5で添加した。-5~5で攪拌しながら、これに、TMSCl(474.67g、4369.129mmol、1.05当量)を滴加した。-5~10で攪拌しながら、混合物にMeMgCl(1670.00mL、14495.069mmol、3.48当量)を滴加した。氷/塩浴中で、得られた溶液を2時間、-5~10で攪拌した。次に、34gのMeOHを添加することで反応をクエンチした。得られた溶液を5LのNH₄Clで希釈した。固体を濾過した。得られた溶液を、3x5Lの石油エーテルで抽出して無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。これにより、780g(粗)の[(3,3-ジメチルシクロペンタ-1-エン-1-イル)オキシ]トリメチルシランが黄色油として得られた。GC-MS:(ES,m/z):M:184

3,3-ジメチルシクロペンタノンの合成:20Lの4ツ口丸底フラスコに、[(3,3-ジメチルシクロペンタ-1-エン-1-イル)オキシ]トリメチルシラン(780.00g、4230.990mmol、1.00当量)、DCM(7.8L)、H₂O(30.49g、1692.396mmol、0.4当量)を入れた。この後、25~30で攪拌しながら、POCl₃(214.09g、1396.251mmol、0.33当量)を滴加した。得られた溶液を0.5時間、25で攪拌した。本溶媒を次工程でそのまま使用した。GC-MS:(ES,m/z):M:112。

【0033】

10

20

30

40

50

3,3-ジメチルシクロペンタノンの合成：20 Lの4ツ口丸底フラスコに、3,3-ジメチルシクロペンタン-1-オンのDCM(7.80 L)溶液を入れた。この後に、25 で攪拌しながら、DMF(619 g、2.0当量)を滴加した。これに、40 で攪拌しながら、POCl₃(1362 g、2.1当量)を滴加した。得られた溶液を、油浴中にて40 で一晩攪拌した。次に、2000 gのK₃PO₄を添加することで、反応をクエンチした。得られた溶液を、3×10 Lのジクロロメタンで抽出して無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。これにより、530 g(4804.86%)の2-クロロ-4,4-ジメチルシクロペンタ-1-エン-1-カルバルデヒドが褐色固体として得られた。GC-MS:(ES,m/z):M:158

4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^[2,6]]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オンの合成：5 Lの4ツ口丸底フラスコに、2-クロロ-4,4-ジメチルシクロペンタ-1-エン-1-カルバルデヒド(474.00 g、2988.085 mmol、1.00当量)、DMF(3 L)、ピペラジン-2-オン(299.17 g、2988.084 mmol、1.00当量)、DIEA(463.43 g、3585.703 mmol、1.2当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて115 で一晩攪拌した。水/氷浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過により収集した。得られた混合物を3×2 LのH₂O、及び3×2 LのPEで洗浄した。固体を、減圧下にてオープン内で乾燥させた。これにより、230 g(37.68%)の4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^[2,6]]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オンが灰色固体として得られた。LC-MS:(ES,m/z):M+1:205

【0034】

2-[4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^[2,6]]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル]-4-ヨードピリジン-3-カルバルデヒドの合成：窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した2 Lの4ツ口丸底フラスコに、4,4-ジメチル-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^[2,6]]ドデカ-2(6),7-ジエン-9-オン(38.00 g、1.00当量)、THF(500.00 mL)を入れた。この後、0 で攪拌しながら、LiHMDS(558.80 mL、3.00当量)を滴加した。これに、2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-カルバルデヒド(93.50 g、2.00当量)を小分けにして添加した。得られた溶液を一晩室温で攪拌した。次に、1 Lの水を添加して反応をクエンチした。HCl(2 mol/L)で、溶液のpH値を7に調整した。固体を濾過した。得られた溶液を、3×1 Lの酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(2:3)で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、12 gの2-[4,4-ジメチル-9-オキソ-1,10-ジアザトリシクロ[6.4.0.0^[2,6]]ドデカ-2(6),7-ジエン-10-イル]-4-ヨードピリジン-3-カルバルデヒドが淡黄色固体として得られた。LC-MS:(ES,m/z):M+1:436

【0035】

tert-ブチル(3S)-4-[4-[(6-プロモ-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ]-2-ニトロフェニル]-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの合成：50 mLの丸底フラスコに、5-プロモ-3-[(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アミノ]-1-メチルピラジン-2-オン(2.00 g、5.829 mmol、1.00当量)、NMP(20.00 mL)、tert-ブチル(3S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.17 g、5.842 mmol、1.00当量)、DIEA(2.26 g、17.487 mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて110 で48時間攪拌した。得られた溶液を100 mLのH₂Oで希釈した。得られた溶液を、3×50 mLのジクロロメタン/メタノール(10:1)で抽出した。得られた混合物を、3×20 mLのNaClで洗浄した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(10:1)を用いてシリカゲルカ

ラムにアブライした。これにより、3 g (59.00%) の tert - ブチル (3S) - 4 - [4 - [(6 - プロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - ニトロフェニル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートが褐色固体として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 523

【0036】

5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オンの合成 : 100 mL の丸底フラスコに、tert - ブチル (3S) - 4 - [4 - [(6 - プロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - ニトロフェニル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3.00 g、1 当量、60%)、HCl (2M) の 1, 4 - ジオキサン (30.00 mL) 溶液を入れた。得られた溶液を室温で13時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を30 mL の H₂O で希釈した。NH₃ - H₂O で、溶液の pH 値を8に調整した。得られた溶液を、3 × 15 mL のジクロロメタンで抽出して濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) を用いてシリカゲルカラムにアブライした。これにより、700 mg (48.09%) の 5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オンが赤色固体として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 423

【0037】

5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オンの合成 : 50 mL の丸底フラスコに、5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オン (250 mg、0.591 mmol、1.00 当量)、4H - ピラン - 4 - オン、テトラヒドロ - (70.96 mg、0.709 mmol、1.20 当量)、THF (5 mL)、AcOH (5 滴)、NaBH(AcO)₃ (250.36 mg、1.181 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて30 で14時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) を用いてシリカゲルカラムにアブライした。これにより、220 mg (73.41%) の 5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オンが白色固体として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 507

【0038】

4 - メチル - 6 - ([4 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) - 5 - オキソピラジン - 2 - イルボロン酸の合成 : 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した25 mL の丸底フラスコに、5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オン (200.00 mg、0.394 mmol、1.00 当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン (200.19 mg、0.788 mmol、2.00 当量)、THF (5.00 mL、0.069 mmol、0.1 当量)、XPhosPdG3 (16.68 mg、0.020 mmol、0.05 当量)、KOAc (77.37 mg、0.788 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて70 で4時間攪拌した。固体を濾過した。これにより、150 mg (53.98%) の 4 - メチル - 6 - ([4 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) - 5 - オキソピラジン - 2 - イルボロン酸が黒色固体として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 473

【0039】

2 - [4, 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1, 10 - ジアザトリシクロ [6.4.0.0 ^ [2, 6]]] ドデカ - 2 (6), 7 - ジエン - 10 - イル] - 4 - [4 - メチル - 6 -

10

20

30

40

50

([4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) - 5 - オキソピラジン - 2 - イル] ピリジン - 3 - カルバルデヒドの合成：窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した 40 mL のバイアル瓶に、2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 10 - イル] - 4 - ヨードピリジン - 3 - カルバルデヒド (200 . 00 mg 、 0 . 459 mmol 、 1 . 00 当量) 、 4 - メチル - 6 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) - 5 - オキソピラジン - 2 - イルボロン酸 (651 . 07 mg 、 1 . 378 mmol 、 3 . 00 当量) 、 THF (8 . 00 mL) 、 H₂O (2 . 00 mL) 、 K₃PO₄ (292 . 60 mg 、 1 . 378 mmol 、 3 . 00 当量) 、 Pd (dppf) Cl₂ (33 . 62 mg 、 0 . 046 mmol 、 0 . 10 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 50 で 2 時間攪拌した。固体を濾過した。得られた溶液を 3 × 10 mL の酢酸エチルで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、130 mg (38 . 45 %) の 2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 10 - イル] - 4 - [4 - メチル - 6 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) - 5 - オキソピラジン - 2 - イル] ピリジン - 3 - カルバルデヒドが褐色固体として得られた。LC - MS : (ES , m / z) : M + 1 : 736

10

20

【 0040 】

10 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [4 - メチル - 6 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) - 5 - オキソピラジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 9 - オンの合成：8 mL のバイアル瓶に、2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 10 - イル] - 4 - [4 - メチル - 6 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) - 5 - オキソピラジン - 2 - イル] ピリジン - 3 - カルバルデヒド (100 . 00 mg 、 0 . 136 mmol 、 1 . 00 当量) 、 THF (2 . 00 mL) 、 H₂O (200 . 00 μL) 、 K₂HPO₄ (59 . 18 mg 、 0 . 340 mmol 、 2 . 50 当量) を入れた。この後、0 で攪拌しながら、NaOH (1 M) (300 . 00 μL 、 7 . 501 mmol 、 55 . 19 当量) を滴加した。これに、0 で、NaBH₄ (5 . 14 mg 、 0 . 136 mmol 、 1 . 00 当量) を小分けにして添加した。得られた溶液を室温で 20 分間攪拌した。次に、2 mL の水を加えて反応をクエンチした。得られた溶液を 3 × 5 mL の酢酸エチルで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、50 mg (49 . 86 %) の 10 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [4 - メチル - 6 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) - 5 - オキソピラジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 9 - オンが黄色固体として得られた。LC - MS : (ES , m / z) : M + 1 : 738

30

40

【 0041 】

10 - [4 - [6 - ([3 - アミノ - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 4 - メチル - 5 - オキソピラジン - 2 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 9 - オン：30 mL の圧力タンク反応器に、10 - [3 - (ヒドロキシメチル) -

50

4 - [4 - メチル - 6 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) - 5 - オキソピラジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 9 - オン (50 . 00 mg , 0 . 068 mmol , 1 . 00 当量) , THF (5 . 00 mL , 0 . 069 mmol , 1 . 02 当量) , PtO₂ (4 . 62 mg , 0 . 020 mmol , 0 . 30 当量) を入れた。上記のものに、室温でH₂ (g) を導入した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を濃縮した。これにより、30 mg (粗) の10 - [4 - [6 - ([3 - アミノ - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 4 - メチル - 5 - オキソピラジン - 2 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 9 - オンが黄色固体として得られた。LC - MS : (ES , m / z) : M + 1 : 708

10

【 0042 】

N - (5 - [[6 - (2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 10 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) プロパ - 2 - エナミドヒドロクロリドの合成 : 8 mL のバイアル瓶に、10 - [4 - [6 - ([3 - アミノ - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 4 - メチル - 5 - オキソピラジン - 2 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 9 - オン (20 . 00 mg , 0 . 028 mmol , 1 . 00 当量) , DCM (4 . 00 mL) , DIEA (7 . 30 mg , 0 . 057 mmol , 2 当量) を入れた。この後、0 で攪拌しながら、塩化アクリロイル (2 . 56 mg , 0 . 028 mmol , 1 . 00 e 当量) を滴加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。以下の条件 : カラム、X - bridge RP18 ; 移動相、水及びCH₃CN中に0 . 05 % FA (45 % CH₃CN、5分で最大60 %) ; 検出器、UV 254 nmで、分取HPLCにより粗生成物を精製した。収集した溶液を真空下で濃縮してCH₃CNを取り除き、得られた溶液を凍結乾燥により乾燥させた (濃塩酸 (1 滴) を添加した) 。これにより、3 . 3 mg (14 . 63 %) のN - (5 - [[6 - (2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 10 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) プロパ - 2 - エナミドヒドロクロリドが淡黄色固体として得られた。LC - MS : (ES , m / z) : M + 1 - HCl : 762。¹H NMR ((300 MHz , DMSO - d₆ , ppm)

20

30

10 . 38 (s , 1 H) , 9 . 32 (s , 1 H) , 9 . 19 (s , 2 H) , 8 . 49 (d , J = 5 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 95 (d , J = 5 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 78 (s , 1 H) , 7 . 69 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 21 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 6 . 75 (dd , J = 17 . 1 , 10 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 57 (s , 1 H) , 6 . 46 - 6 . 28 (m , 1 H) , 5 . 89 - 5 . 77 (m , 1 H) , 4 . 54 (d , J = 17 . 1 Hz , 2 H) , 4 . 22 (s , 3 H) , 4 . 02 (d , J = 11 . 4 Hz , 2 H) , 3 . 85 (s , 1 H) , 3 . 57 (s , 3 H) , 3 . 36 (t , J = 11 . 4 Hz , 2 H) , 3 . 16 (d , J = 12 . 9 Hz , 1 H) , 2 . 97 (t , J = 15 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 59 (d , J = 4 . 5 Hz , 3 H) , 2 . 44 (s , 2 H) , 2 . 09 (s , 2 H) , 1 . 77 (s , 2 H) , 1 . 23 (s , 6 H) , 0 . 80 (d , J = 6 . 0 Hz , 3 H) 。

40

【 0043 】

50

化合物 3 A 及び 3 B : N - (5 - [[6 - (2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 10 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - [(2 R) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) プロパ - 2 - エナミド (推定) 、 及び N - (5 - [[6 - (2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 10 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - [(2 S) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) プロパ - 2 - エナミド (推定) の調製 10

[(3 , 3 - ジメチルシクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) オキシ] トリメチルシランの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した 20 L の 4 ッ口丸底フラスコに、CuCl (49 . 5 g 、 500 mmol 、 0 . 05 当量) 、 LiCl (42 . 4 g 、 1000 mmol 、 0 . 10 当量) 、 THF (6 L) を入れた。この後に、2 - シクロペンタ - 1 - オン、3 - メチル - (960 . 00 g 、 10 mmol 、 1 . 00 当量) を、- 5 ~ 5 で添加した。- 5 ~ 5 で攪拌しながら、これに、TMSCl (1140 . 3 g 、 10 . 5 mmol 、 1 . 05 当量) を滴加した。- 5 ~ 10 で攪拌しながら、混合物に MeMgCl (4000 mL 、 12 mmol 、 1 . 2 当量) を添加した。氷 / 塩浴中で、得られた溶液を - 5 ~ 10 で 2 時間攪拌した。次に、82 g の MeOH を添加することで反応をクエンチした。得られた溶液を 10 L の NH₄Cl で希釈した。固体を濾過した。得られた溶液を、3 x 10 L の石油エーテルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。これにより、1730 g (粗) の [(3 , 3 - ジメチルシクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) オキシ] トリメチルシランが黄色油として得られた。GC - MS : (ES , m / z) : M : 184 20

3 , 3 - ジメチルシクロペンタ - 1 - オンの合成 20 L の 4 ッ口丸底フラスコに、[(3 , 3 - ジメチルシクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) オキシ] トリメチルシラン (1730 . 00 g 、 9 . 40 mol 、 1 . 00 当量) 、 DCM (7 . 0 L) 、 H₂O (67 . 69 g 、 3 . 76 mol 、 0 . 4 当量) を入れた。この後、25 ~ 30 で攪拌しながら、POCl₃ (474 . 71 g 、 3 . 10 mol 、 0 . 33 当量) を滴加した。得られた溶液を 25 で 0 . 5 時間攪拌した。この粗溶媒をそのまま、次工程に使用した。 30

【 0044 】

2 - クロロ - 4 , 4 - ジメチルシクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルバルデヒドの合成 : 20 L の 4 ッ口丸底フラスコに、以前の工程の溶液である、3 , 3 - ジメチルシクロペンタ - 1 - オンの DCM (7 . 0 L) 溶液を入れた。この後に、25 で攪拌しながら、DMF (1372 . 4 g 、 2 . 0 当量) を滴加した。これに、40 で攪拌しながら、POCl₃ (3020 . 22 g 、 2 . 1 当量) を滴加した。得られた溶液を、油浴中にて 40 で一晩攪拌した。次に、4000 g の K₃PO₄ の水溶液 (30 L) を添加することで、反応をクエンチした。得られた溶液を、3 x 20 L のジクロロメタンで抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。これにより、1700 g (粗) の 2 - クロロ - 4 , 4 - ジメチルシクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルバルデヒドが褐色固体として得られた。 40

【 0045 】

4 , 4 - ジメチル - 1 , 10 - ジアザトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 9 - オンの合成 10 L の 4 ッ口丸底フラスコに、2 - クロロ - 4 , 4 - ジメチルシクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルバルデヒド (1700 . 00 g 、 10 . 759 mol 、 1 . 00 当量) 、 DMF (6 L) 、 ピペラジン - 2 - オン (1075 . 95 g 、 10 . 759 mol 、 1 . 00 当量) 、 DIEA (1665 . 49 g 、 12 . 91 mol 、 1 . 2 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 115 で一晩攪拌した。水 / 氷浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過により収集した 50

。得られた混合物を 3 × 6 L の H₂O、及び 3 × 4 L の PE で洗浄した。固体を、減圧下にてオープン内で乾燥させた。これにより、720 g (32.81%) の 4,4 - ジメチル - 1,10 - ジアザトリシクロ [6.4.0.0[^][2,6]] ドデカ - 2 (6), 7 - ジエン - 9 - オンが灰色固体として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 205

2,4 - ジブロモピリジン - 3 - カルバルデヒドの合成 10000 mL の 4 ッ口丸底フラスコに、2,4 - ジブロモピリジン (500.00 g、2.11 mol、1.00 当量)、THF (5000.00 mL) を入れた。この後に、-78 で攪拌しながら、LDA (ヘキサン中に 2 M、1.58 L、1.5 当量) を滴加した。得られた溶液を、-78 で 1 時間攪拌した。次に、-78 で攪拌しながら、DMF (200 g、2.74 mol、1.3 当量) を滴加した。得られた溶液を、-78 で 1 時間攪拌した。次に、5000 mL の NH₄Cl / HOAc (1 : 1) 水溶液を添加して、反応をクエンチした。得られた溶液を 3 × 5000 mL の酢酸エチルで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル / 石油エーテル (0 : 1 ~ 1 : 1) で溶出させた。これにより、450 g (80%) の 2,4 - ジブロモピリジン - 3 - カルバルデヒドが白色固体として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 264

(2,4 - ジブロモピリジン - 3 - イル)メタノールの合成 10000 mL の 4 ッ口丸底フラスコに、2,4 - ジブロモピリジン - 3 - カルバルデヒド (450 g、1.7 mol、1.00 当量)、EtOH (4500.00 mL) を入れた。この後、0 で、NaBH₄ (65 g、1.7 mol、1 当量) を小分けにして添加した。得られた溶液を室温で 3 時間攪拌した。次に、3000 mL の水を加えて反応をクエンチした。得られた溶液を 3 × 3000 mL の酢酸エチルで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、500 g (粗、90%) の (2,4 - ジブロモピリジン - 3 - イル)メタノールを淡黄色固体として得た。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 266。

【0046】

2,4 - ジブロモ - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル]ピリジンの合成 10 L の 4 ッ口丸底フラスコに、(2,4 - ジブロモピリジン - 3 - イル)メタノール (500 g、1.89 mol、1.00 当量)、DCM (5 L)、PPTS (47.358 g、188.68 mmol、0.10 当量)、DHP (237.73 g、2.83 mol、1.50 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 45 で一晩攪拌した。次に、3 L の水を添加して反応をクエンチした。得られた溶液を 3 × 5 L のジクロロメタンで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、560 g (97.4%) の 2,4 - ジブロモ - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル]ピリジンが無色の油として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 350

10 - [4 - ブロモ - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル]ピリジン - 2 - イル] - 4,4 - ジメチル - 1,10 - ジアザトリシクロ [6.4.0.0[^][2,6]] ドデカ - 2 (6), 7 - ジエン - 9 - オンの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した 5 L の 4 ッ口丸底フラスコに、2,4 - ジブロモ - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル]ピリジン (200.00 g、569.739 mmol、1 当量)、DMA (2.60 L)、4,4 - ジメチル - 1,10 - ジアザトリシクロ [6.4.0.0[^][2,6]] ドデカ - 2 (6), 7 - ジエン - 9 - オン (128.02 g、626.713 mmol、1.10 当量)、K₂CO₃ (236.22 g、1709.194 mmol、3.00 当量)、CuI (65.10 g、341.843 mmol、0.60 当量)、1,10 - フェナントロリン (61.60 g、341.832 mmol、0.60 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 110 で一晩攪拌した。氷 / 塩浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過した。得られた溶液を 3 × 6 L の酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣を、ジクロロメタン / メタノール (10 : 1) を用いてシリ

カゲルカラムにアプライした。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、150 g (92%) 及び100 g (33%) の10 - [4 - ブロモ - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル]ピリジン - 2 - イル] - 4, 4 - ジメチル - 1, 10 - ジアザトリシクロ[6.4.0.0⁰[2,6]]ドデカ - 2(6), 7 - ジエン - 9 - オンが、褐色固体として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 474

【0047】

2 - [4, 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1, 10 - ジアザトリシクロ[6.4.0.0⁰[2,6]]ドデカ - 2(6), 7 - ジエン - 10 - イル] - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル]ピリジン - 4 - イルボロン酸の合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した3 Lの4ツ口丸底フラスコに、10 - [4 - ブロモ - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル]ピリジン - 2 - イル] - 4, 4 - ジメチル - 1, 10 - ジアザトリシクロ[6.4.0.0⁰[2,6]]ドデカ - 2(6), 7 - ジエン - 9 - オン(150 g、321.3 mmol、1.00当量)、ジオキサン(1.5 L)、ビス(ピナコラト)ジボロン(201.37 g、792.8 mmol、2.50当量)、KOAc(93.23 g、951.37 mmol、3.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(23.19 g、31.71 mmol、0.10当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて100 で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。次に、残渣にCH₃CN(300 mL)を添加し、固体を濾過した。これにより、70 g (94%) 及び120 g (30%) の2 - [4, 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1, 10 - ジアザトリシクロ[6.4.0.0⁰[2,6]]ドデカ - 2(6), 7 - ジエン - 10 - イル] - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル]ピリジン - 4 - イルボロン酸が、褐色油として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 440

10

20

【0048】

10 - [1 - ヒドロキシ - 3 H - [1, 2]オキサボロロ[4, 3 - c]ピリジン - 4 - イル] - 4, 4 - ジメチル - 1, 10 - ジアザトリシクロ[6.4.0.0⁰[2,6]]ドデカ - 2(6), 7 - ジエン - 9 - オンの合成 2 Lの丸底フラスコに、2 - [4, 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1, 10 - ジアザトリシクロ[6.4.0.0⁰[2,6]]ドデカ - 2(6), 7 - ジエン - 10 - イル] - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル]ピリジン - 4 - イルボロン酸(70 g、148 mmol、1.00当量)、ジオキサン(350 mL)、HCl/ジオキサン(4 N、350 mL)を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、Et₂Oからの再結晶により精製した。固体を濾過により収集した。これにより、45 g (95%) 及び24 g (33%) の10 - [1 - ヒドロキシ - 3 H - [1, 2]オキサボロロ[4, 3 - c]ピリジン - 4 - イル] - 4, 4 - ジメチル - 1, 10 - ジアザトリシクロ[6.4.0.0⁰[2,6]]ドデカ - 2(6), 7 - ジエン - 9 - オンが、淡黄色固体として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : M + 1 : 338

30

【0049】

2 - (トリフルオロメチル)ピラジンの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した1 Lの3ツ口丸底フラスコに、2 - ヨードピラジン(20.00 g、97.094 mmol、1.00当量)、DMSO(200.00 mL)、CuI(3.70 g、19.428 mmol、0.20当量)、1, 10 - フェナントロリン(3.50 g、19.419 mmol、0.2当量)、KF(16.92、291.239 mmol、3.00当量)、B(OMe)₃(30.27 g、291.282 mmol、3.00当量)、TMSCF₃(41.42 g、291.290 mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて60 で2時間攪拌した。得られた溶液を1 LのH₂Oで希釈した。得られた溶液を、3 x 150 mLの酢酸エチルで抽出した。得られた混合物を1 x 150 mLのH₂Oで洗浄した。得られた混合物を1 x 100 mLのNaClで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で精製した。これにより、40 mLのEAの中

40

50

に、粗の 2 - (トリフルオロメチル)ピラジンが得られた。生成物は揮発性である。LC - MS : (ES, m/z) : 149 [M+H]⁺

【0050】

2 - (トリフルオロメチル)ピペラジンの合成 1 L の圧力タンク反応器に、2 - (トリフルオロメチル)ピラジン (40 mL の EA 中に粗)、MeOH (200 mL)、Pd/C (2.00 g) を入れた。上記のものに、H₂ (g) を導入した。得られた溶液を、油浴中にて 60 で 14 時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を濃縮した。これにより、4.0 g の 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン (粗) が固体として得られた。LC - MS : (ES, m/z) : 155 [M+H]⁺

tert - ブチル 3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成 250 mL の丸底フラスコに、2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン (4.00 g、粗)、THF (100.00 mL)、Boc₂O (8.50 g、38.947 mmol、1.50 当量) を入れた。得られた溶液を室温で 14 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で精製した。これにより、3.2 g (48.50%) の tert - ブチル 3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートが白色固体として得られた。H - NMR : (300 MHz, クロロホルム - d) 4.13 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 1H), 3.24 (dtd, J = 10.2, 6.6, 3.0 Hz, 1H), 3.16 - 2.87 (m, 3H), 2.78 (td, J = 12.7, 11.7, 4.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.49 (s, 9H)。

10

20

【0051】

tert - ブチル 4 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した 250 mL の丸底フラスコに、tert - ブチル 3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3.20 g、12.586 mmol、1.00 当量)、4 - ブロモ - 1 - ニトロベンゼン (5.08 g、25.148 mmol、2.00 当量)、2 G - Ad₂n - BuP Pd (0.42 g、20.629 mmol)、Cs₂CO₃ (12.30 g、37.751 mmol、3.00 当量)、トルエン (100.00 mL) を入れた。得られた溶液を 105 で 14 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル (1:3) で精製した。これにより、4 g (84.67%) の tert - ブチル 4 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートが褐色固体として得られた。H - NMR : (300 MHz, クロロホルム - d) 8.29 - 8.07 (m, 2H), 7.07 - 6.78 (m, 2H), 4.63 - 4.24 (m, 3H), 3.74 - 2.95 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

30

【0052】

1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジンの合成 250 mL の丸底フラスコに、tert - ブチル 4 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4.00 g)、1,4 - ジオキサン (100.00 mL) の HCl 溶液 (2 M) を入れた。得られた溶液を室温で 14 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を、100 mL の DCM で希釈した。得られた混合物を、3 × 25 mL の NaHCO₃ で洗浄した。得られた混合物を 1 × 25 mL の NaCl で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。これにより、2.5 g の 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジンが褐色固体として得られた。

40

【0053】

1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジンの合成 50 mL の丸底フラスコに、1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン (1.50 g、5.450 mmol、1.00 当量)、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン (1.09 g、10.900 mmol、2.0

50

0 当量)、DCE (20.00 mL)、HOAc (0.10 mL、0.002 mmol)、NaBH(AcO)₃ (2.89 g、13.636 mmol、2.50 当量)を入れた。得られた溶液を室温で14時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1:3)で溶出させた。これにより、1.8 g (91.91%)の1-(4-ニトロフェニル)-4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジンが褐色固体として得られた。LC-MS:(ES, m/z): 360 [M+H]⁺

1-(2-ブromo-4-ニトロフェニル)-4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジンの合成 50 mLの丸底フラスコに、1-(4-ニトロフェニル)-4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン(1.80 g、5.009 mmol、1.00 当量)、TFA (20.00 mL)、NBS (1.78 g、10.018 mmol、2.00 当量)を入れた。得られた溶液を室温で4時間攪拌した。得られた溶液を、100 mLのDCMで希釈した。得られた混合物を、3×20 mLのNaHCO₃で洗浄した。得られた混合物を1×20 mLのNaClで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)で溶出させた。これにより、1.2 g (54.66%)の1-(2-ブromo-4-ニトロフェニル)-4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジンが黄色固体として得られた。H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.09 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.38 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.70 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.47 (q, J = 13.2, 12.0 Hz, 2H)。

【0054】

tert-ブチルN-[5-ニトロ-2-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]カルバメートの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50 mLの丸底フラスコに、1-(2-ブromo-4-ニトロフェニル)-4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン(1.20 g、2.738 mmol、1.00 当量)、BocNH₂ (0.96 g、8.215 mmol、3.00 当量)、トルエン(20.00 mL)、Xantphos Pd 2G (0.12 g、0.135 mmol、0.05 当量)、Cs₂CO₃ (2.68 g、8.225 mmol、3.00 当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて90で2時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶出させた。これにより、1.1 g (84.67%)のtert-ブチルN-[5-ニトロ-2-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]カルバメートが褐色固体として得られた。LC-MS:(ES, m/z): 475 [M+H]⁺

tert-ブチルN-[5-アミノ-2-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]カルバメートの合成 50 mLの丸底フラスコに、tert-ブチルN-[5-ニトロ-2-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]カルバメート(1.00 g、2.318 mmol、1.00 当量)、MeOH (20.00 mL、493.978 mmol、213.08 当量)、Pd/C (0.17 g、0.452 mmol、0.19 当量)を入れた。上記のものに、H₂ (g, 5 atm)を導入した。得られた溶液を室温で14時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を濃縮した。これにより、900 mg (87.34%)のtert-ブチルN-[5-アミノ-2-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]カルバメートが褐色固体として得られた。LC-MS:(ES, m/z): 445 [M+H]⁺

tert - ブチル (5 - ((6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)
 - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメートの合成
 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した 50 mL の丸底フラスコに、tert
 - ブチル N - [5 - アミノ - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメ
 チル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメート (900.00 mg、2.025
 mmol、1.00 当量)、3,5 - ジブromo - 1 - メチルピラジン - 2 - オン (813
 .67 mg、3.037 mmol、1.50 当量)、Pd - PEPPS (商標) - I Pe
 nt 触媒 (160.50 mg、0.202 mmol、0.10 当量)、Cs₂CO₃ (1
 .98 g、6.077 mmol、3.00 当量)、トルエン (15.00 mL) を入れた 10
 。得られた溶液を、油浴中にて 90 で 14 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。
 残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) で溶出させ
 た。これにより、450 mg の tert - ブチル (5 - ((6 - ブロモ - 4 - メチル - 3
 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (テトラヒドロ
 - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェ
 ニル) カルバメートが褐色固体として得られた。H - NMR (300 MHz , DMSO -
 d₆) 9.41 (s , 1 H) , 8.29 (d , J = 2.4 Hz , 1 H) , 7.97 (s , 1 H) , 7.62 (dd , J = 8.7 , 2.4 Hz , 1 H) , 7.39 - 7.29 (m , 2 H) , 3.91 (d , J = 12.1 Hz , 3 H) , 3.44 (s , 3 H) , 3.1
 1 - 2.96 (m , 3 H) , 2.82 (d , J = 12.4 Hz , 3 H) , 2.69 - 2. 20
 57 (m , 2 H) , 1.76 - 1.4 (m , 2 H) , 1.48 (s , 12 H) 。

【 0055 】

3 - ([3 - アミノ - 4 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)
) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 5 - ブロモ - 1 - メチルピラジン - 2 -
 オンの合成 25 mL の丸底フラスコに、tert - ブチル N - [5 - [(6 - ブロモ -
 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イ
 ル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメート (3
 50.00 mg、1 当量)、DCM (6.00 mL)、TFA (2.00 mL) を入れた
 。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液を、10 mL の DCM で希釈した
 。得られた混合物を、3 × 10 mL の NaHCO₃ で洗浄した。得られた混合物を 1 × 1
 0 mL の NaCl で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。こ
 れにより、250 mg の 3 - ([3 - アミノ - 4 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 -
 (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 5 - ブロモ - 1 -
 メチルピラジン - 2 - オンが褐色固体として得られた。LC - MS : (ES , m / z) :
 531 [M + H]⁺ 30

【 0056 】

N - [5 - [(6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] -
 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル
] フェニル] プロパ - 2 - エナミドの合成 8 mL のバイアル瓶に、3 - ([3 - アミノ
 - 4 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イ
 ル] フェニル] アミノ) - 5 - ブロモ - 1 - メチルピラジン - 2 - オン (240.00 m
 g、0.452 mmol、1.00 当量)、DCM (5.00 mL)、TEA (68.5
 5 mg、0.677 mmol、1.50 当量)、塩化アクリロイル (44.97 mg、0
 .497 mmol、1.10 当量) を入れた。得られた溶液を、水 / 氷浴中で 1 時間、0
 で攪拌した。次に 0.1 mL の MeOH を加えて反応をクエンチした。得られた混合物
 を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、ジクロロメタン / メタノール (10
 0 : 5) で溶出させた。これにより、220 mg (83.20%) の N - [5 - [(6 -
 ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - [4 - (オキサン
 - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ -
 2 - エナミドが褐色固体として得られた。LC - MS : (ES , m / z) : 585 [M + 40
 50

H] +

【 0 0 5 7 】

N - (5 - [[6 - (2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 1 0 - ジアザトリシク口 [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 1 0 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) プロパ - 2 - エナミドの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した 8 m L のバイアル瓶に、N - [5 - [(6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミド (8 0 . 0 0 m g 、 0 . 1 3 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 ジオキサン (3 . 0 0 m L) 、 H ₂ O (0 . 3 0 m L) 、 1 0 - [1 - ヒドロキシ - 3 H - [1 , 2] オキサボロ口 [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 1 0 - ジアザトリシク口 [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 9 - オン (5 5 . 2 9 m g 、 0 . 1 6 4 m m o l 、 1 . 2 0 当量) 、 P d (D t B P F) C l ₂ (8 . 9 1 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 K ₂ C O ₃ (5 6 . 6 6 m g 、 0 . 4 1 0 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 9 0 で 1 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、ジクロロメタン / メタノール (1 0 0 : 5) を用いて分取 T L C により精製した。これにより、7 0 m g (6 2 . 7 8 %) の N - (5 - [[6 - (2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 1 0 - ジアザトリシク口 [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 1 0 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) プロパ - 2 - エナミドが、褐色固体として得られた。L C M S (E S , m / z) : M + 1 : 8 1 6

【 0 0 5 8 】

N - (5 - [[6 - (2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 1 0 - ジアザトリシク口 [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 1 0 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - [(2 R) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) プロパ - 2 - エナミド (推定) の合成 以下の条件 (S H I M A D Z U L C - 2 0 A T) : カラム、C H I R A L P A K I D - 3 , 4 . 6 * 5 0 M M , 3 μ m ; 移動相 A : エタノール (0 . 1 % D E A) 、 移動相 B : A C N 、 流量 : 1 . 0 m L / 分、検出器 : 2 5 4 n m で、キラル - 分取 H P L C により、N - (5 - [[6 - (2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 1 0 - ジアザトリシク口 [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 1 0 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) プロパ - 2 - エナミドを精製した。これにより、1 7 m g の N - (5 - [[6 - (2 - [4 , 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1 , 1 0 - ジアザトリシク口 [6 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 6]] ドデカ - 2 (6) , 7 - ジエン - 1 0 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - [(2 R) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル) プロパ - 2 - エナミド (推定、R T = 3 . 2 分) が、黄色固体として得られた。L C M S (E S , m / z) : M + 1 : 8 1 6 。 H - N M R : (3 0 0 M H z , クロロホルム - d) 9 . 2 8 (d , J = 1 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 8 7 (s , 1 H) , 8 . 6 4 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 8 . 3 9 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (s , 2 H) , 7 . 5 1 (s , 1 H) , 6 . 8 6 (s , 1 H) , 6 . 4 4 (d , J = 1 6 . 8 H z , 1 H) , 6 . 2 8 (d d , J = 1 6 . 8 , 1 0 . 2 H z , 1 H) , 5 . 7 9 (d d , J = 1 0 . 2 , 1 . 5 H z , 1 H) , 5 . 1 8 (d , J = 1 2 . 6 H z ,

1 H), 4.73 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.63 - 4.32 (m, 2 H), 4.27 - 3.99 (m, 4 H), 3.88 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.74 - 3.69 (m, 4 H), 3.44 (t, J = 11.6 Hz, 2 H), 3.22 (s, 1 H), 3.07 - 2.85 (s, 3 H), 2.57 (d, J = 18.3 Hz, 6 H), 1.91 - 1.72 (m, 2 H), 1.75 - 1.62 (m, 2 H), 1.30 (s, 6 H)。

【0059】

N - (5 - [[6 - (2 - [4, 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1, 10 - ジアザトリシクロ [6.4.0.0[^][2, 6]]ドデカ - 2 (6), 7 - ジエン - 10 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル]アミノ] - 2 - [(2S) - 4 - (オキサ - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル]フェニル)プロパ - 2 - エナミド (推定) の合成 以下の条件 (SHIMADZU LC-20AT) : カラム、CHIRALPAK ID-3, 4.6 * 50 MM, 3 μm ; 移動相 A : エタノール (0.1% DEA)、移動相 B : ACN、流量 : 1.0 mL / 分、検出器 : 254 nm で、キラル - 分取 HPLC により、N - (5 - [[6 - (2 - [4, 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1, 10 - ジアザトリシクロ [6.4.0.0[^][2, 6]]ドデカ - 2 (6), 7 - ジエン - 10 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル]アミノ] - 2 - [4 - (オキサ - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル]フェニル)プロパ - 2 - エナミド (70.00 mg) を精製した。これにより、16 mg の N - (5 - [[6 - (2 - [4, 4 - ジメチル - 9 - オキソ - 1, 10 - ジアザトリシクロ [6.4.0.0[^][2, 6]]ドデカ - 2 (6), 7 - ジエン - 10 - イル] - 3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル]アミノ] - 2 - [(2S) - 4 - (オキサ - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル]フェニル)プロパ - 2 - エナミド (推定、RT = 2.0 分) が、白色固体として得られた。LCMS (ES, m/z) : M + 1 : 816。H - NMR : (300 MHz, クロロホルム - d) 9.28 (d, J = 18.3 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.19 (s, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.44 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 6.28 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1 H), 5.79 (dd, J = 10.2, 1.5 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.73 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.63 - 4.32 (m, 2 H), 4.27 - 3.99 (m, 4 H), 3.88 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.74 - 3.69 (m, 4 H), 3.44 (t, J = 11.6 Hz, 2 H), 3.22 (s, 1 H), 3.07 - 2.85 (s, 3 H), 2.57 (d, J = 18.3 Hz, 6 H), 1.91 - 1.72 (m, 2 H), 1.75 - 1.62 (m, 2 H), 1.30 (s, 6 H)。

【0060】

化合物 4 : N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7.4.0.0[^][2, 7]]トリデカ - 1 (9), 2 (7) - ジエン - 5 - イル]ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル]アミノ) - 2 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル]フェニル]プロパ - 2 - エナミドの調製

2, 4 - ジブプロモピリジン - 3 - カルバルデヒドの合成 : 1000 mL の 3 ッ口丸底フラスコに、2, 4 - ジブプロモピリジン (40.00 g、168.852 mmol、1.00 当量)、THF (400.00 mL) を入れた。この後に、-78 で攪拌しながら、LDA (ヘキサ - 2 - ン中に 2 M、126.00 mL、1.50 当量) を滴加した。得られた溶液を、-78 で 1 時間攪拌した。次に、-78 で攪拌しながら、DMF (16.04 mL、219.507 mmol、1.30 当量) を滴加した。得られた溶液を、-78 で 0.5 時間攪拌した。次に、500 mL の NH₄Cl を添加することにより反応をクエ

ンチした。得られた溶液を $3 \times 500 \text{ mL}$ の酢酸エチルで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル (0 : 1 ~ 1 : 1) で溶出させた。これにより、 24.4 g (54.55%) の 2,4-ジブロモピリジン-3-カルバルデヒドが白色固体として得られた。LCMS (ES, m/z) : M + 1 : 264

【0061】

(2,4-ジブロモピリジン-3-イル)メタノールの合成 : 100 mL の丸底フラスコに、2,4-ジブロモピリジン-3-カルバルデヒド (2.00 g 、 7.550 mmol 、1.00 当量)、EtOH (30.00 mL) を入れた。その後、0 で、 NaBH_4 (285.64 g 、 7.550 mol 、1 当量) を小分けにして添加した。得られた溶液を室温で3時間撹拌した。次に、 30 mL の水を加えて反応をクエンチした。得られた溶液を $3 \times 30 \text{ mL}$ の酢酸エチルで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、 1.4 g (69.47%) の (2,4-ジブロモピリジン-3-イル)メタノールが淡黄色固体として得られた。LCMS - 2 (ES, m/z) : M + 1 : 266

10

【0062】

2,4-ジブロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジンの合成 : 100 mL の丸底フラスコに、(2,4-ジブロモピリジン-3-イル)メタノール (1.40 g 、 5.245 mmol 、1.00 当量)、DCM (30.00 mL 、 0.353 mol 、0.07 当量)、PPTS (131.81 mg 、 0.525 mmol 、0.10 当量)、DHP (661.79 mg 、 7.868 mmol 、1.50 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 45 で一晩撹拌した。次に、 30 mL の水を加えて反応をクエンチした。得られた溶液を $3 \times 30 \text{ mL}$ のジクロロメタンで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、 1.5 g の 2,4-ジブロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジンが無色油として得られた。LCMS - 3 (ES, m/z) : M + 1 : 350

20

【0063】

5-ブロモ-3-[(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アミノ]-1-メチルピラジン-2-オンの合成 : 250 mL の丸底フラスコに、4-フルオロ-3-ニトロアニリン (10.00 g 、 64.055 mmol 、1.00 当量)、3,5-ジブロモ-1-メチルピラジン-2-オン (17.16 g 、 64.052 mmol 、1.00 当量)、NMP (30 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 140 で1時間撹拌した。得られた溶液を、 300 mL のEAで希釈した。固体を濾過により収集した。これにより、 13 g (59.15%) の 5-ブロモ-3-[(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アミノ]-1-メチルピラジン-2-オンが褐色固体として得られた。LCMS - 4 (ES, m/z) : M + 1 : 343 / 345

30

【0064】

tert-ブチル(3S)-4-[4-[(6-ブロモ-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ]-2-ニトロフェニル]-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (3S) の合成 : 50 mL の丸底フラスコに、5-ブロモ-3-[(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アミノ]-1-メチルピラジン-2-オン (10 g 、 29.2 mmol 、1.00 当量)、NMP (40.00 mL)、tert-ブチル(3S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (5.8 g 、 5.842 mmol 、1.00 当量)、DIEA (2.26 g 、 17.487 mmol 、3.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 120 で40時間撹拌した。得られた溶液を 100 mL の H_2O で希釈した。得られた溶液を、 $3 \times 50 \text{ mL}$ のジクロロメタン/メタノール (10 : 1) で抽出した。得られた混合物を、 $3 \times 20 \text{ mL}$ のNaClで洗浄した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、 10 g (57%) の tert-ブチル(3S)-4-[4-[

40

50

(6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - ニトロフェニル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートが褐色固体として得られた。LCMS - 5 (ES, m/z) : M + 1 : 523

【0065】

5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オンの合成 : 100 mL の丸底フラスコに、tert - ブチル (3S) - 4 - [4 - [(6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - ニトロフェニル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (10.00 g、1 当量、60%)、HCl (2M) の 1, 4 - ジオキサソ (100 mL) 溶液を入れた。得られた溶液を室温で 14 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を 30 mL の H₂O で希釈した。NH₃ - H₂O で、溶液の pH 値を 8 に調整した。得られた溶液を、3 × 15 mL のジクロロメタンで抽出して濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、5 g の 5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オンが赤色固体として得られた。LCMS - 6 (ES, m/z) : M + 1 : 423

10

【0066】

5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オンの合成 : 250 mL の丸底フラスコに、5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オン (4.00 g、9.450 mmol、1.00 当量)、3 - オキセタノン (0.89 g、12.350 mmol、1.31 当量)、THF (40.00 mL)、AcOH (0.80 mL) を入れた。この後、室温で攪拌しながら、NaBH(AcO)₃ (3.00 g、14.155 mmol、1.50 当量) を滴加した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。次に、10 mL の水を加えて反応をクエンチした。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を、40 mL の DCM で希釈した。得られた混合物を、1 × 10 mL の Na₂CO₃ (水溶液) で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) と共にシリカゲルカラムにアプライし、これを用いて溶出させた。これにより、3 g (66.23%) の 5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オンが褐色固体として得られた。LCMS - 7 (ES, m/z) : M + 1 : 479 / 481

20

30

【0067】

3 - ([3 - アミノ - 4 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 5 - ブロモ - 1 - メチルピラジン - 2 - オンの合成 : 250 mL の丸底フラスコに、5 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピラジン - 2 - オン (3.00 g、6.259 mmol、1.00 当量)、Fe (1.40 g、25.035 mmol、4.00 当量)、NH₄Cl (2.01 g、37.576 mmol、6.00 当量)、EtOH (30.00 mL)、H₂O (30.00 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 80 °C で 2 時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を、200 mL の DCM で希釈した。NH₃ - H₂O で、溶液の pH 値を 8 に調整した。得られた混合物を、1 × 20 mL の H₂O で洗浄した。得られた混合物を 1 × 20 mL の NaCl (水溶液) で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) で溶出させた。これにより、2.5 g (88.89%) の 3 - ([3 - アミノ - 4 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 5 - ブロモ - 1 - メチルピラジン - 2 - オンが褐色固体として得られた。LCMS - 8 (ES, m/z) : M + 1 : 449 / 45

40

50

1

【0068】

N - [5 - [(6 - プロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミドの合成：100 mL の丸底フラスコに、3 - ([3 - アミノ - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 5 - プロモ - 1 - メチルピラジン - 2 - オン (2.50 g、5.564 mmol、1.00 当量)、DCM (30.00 mL、471.901 mmol、84.82 当量)、DIEA (1.44 g、11.142 mmol、2.00 当量) を入れた。この後、0 で、塩化アクリロイル (0.65 g、7.182 mmol、1.29 当量) を小分けにして添加した。得られた溶液を、水 / 氷浴中で1時間、0 で攪拌した。次に、1 mL の MeOH を加えて反応をクエンチした。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、ジクロロメタン / メタノール (10 : 1) で溶出させた。これにより、2.8 g (80.98%) の N - [5 - [(6 - プロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミドが黄色固体として得られた。LCMS - 9 (ES, m/z) : M + 1 : 503 / 505

10

【0069】

N - (メトキシメチル) - N - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミドの合成：窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した250 mL の3口丸底フラスコに、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボン酸 (8.0 g、43.95 mmol、1.0 当量)、DMF (193 mg、2.197 mmol、0.05 当量)、DCM (150 mL) を入れた。この後、0 で攪拌しながら、塩化オキサリル (6.1 g、48.35 mmol、1.1 当量) を滴加した。得られた溶液を、水 / 氷浴中で1時間攪拌した。これに、0 で、TEA (13.3 g、131.85 mmol、3.0 当量) 及び N, O - ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (4.3 g、43.95 mmol、1.0 当量) を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、100 mL の水で希釈した。得られた溶液を 3 x 150 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を 2 x 100 mL の水、及び 1 x 100 mL のブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 10) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、9.0 g の N - (メトキシメチル) - N - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミドが白色固体として得られた。LCMS - 10 (ES, m/z) : M + 1 : 226

20

30

【0070】

3 - クロロ - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オンの合成：窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した250 mL の3口丸底フラスコに、N - メトキシ - N - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミド (8.00 g、35.560 mmol、1.00 当量)、THF (40.00 mL) を入れた。この後、-10 で攪拌しながら、プロモ (エチル) マグネシウム (THF 中に 1 M) (160.00 mL、142.220 mmol、4.00 当量) を滴加した。氷 / 塩浴中で、得られた溶液を 0 で4時間攪拌した。次に、40 mL の 2 M HCl を添加して、反応をクエンチした。得られた溶液を、2 x 100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を 2 x 100 mL の水、及び 1 x 100 mL のブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。得られた溶液を、80 mL の DCM で希釈した。残渣を、2 M の Et₂O (40 mL) 中に溶解させた。得られた混合物を濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 5) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、2.3 g の 3 - クロロ - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オンが黄色油として得られた。LCMS - 11 (ES, m /

40

50

z) : M + 1 : 2 2 9

【0071】

7 - チアトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^[2 , 6]] ドデカ - 1 (8) , 2 (6) - ジエン - 5 - オンの合成 : 1 0 0 m L の丸底フラスコに、3 - クロロ - 1 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフエン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン (2 . 3 0 g 、 1 0 . 0 9 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 H ₂ S O ₄ (2 0 . 0 0 m L) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 9 5 ° で 1 6 時間攪拌した。水 / 氷浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。得られた溶液を、5 0 m L の水で希釈した。得られた溶液を、2 × 5 0 m L の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、1 × 5 0 m L のブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 5) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、0 . 8 g の 7 - チアトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^[2 , 6]] ドデカ - 1 (8) , 2 (6) - ジエン - 5 - オンが褐色油として得られた。LCMS - 1 2 (ES , m / z) : M + 1 : 1 9 3

10

【0072】

N - [(5 E) - 7 - チアトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^[2 , 6]] ドデカ - 1 (8) , 2 (6) - ジエン - 5 - イリデン] ヒドロキシルアミンの合成 : 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した 1 0 0 m L の 3 ッ口丸底フラスコに、NH₂OH · HCl (1 . 4 1 g 、 2 0 . 3 1 3 m m o l 、 5 . 0 0 当量) 、 MeOH (3 0 . 0 0 m L) を入れた。この後、0 ° で、NaOAc (1 . 6 6 g 、 2 0 . 3 1 3 m m o l 、 5 . 0 0 当量) を添加し、溶液を 3 0 分間攪拌した。これに、0 ° で、7 - チアトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^[2 , 6]] ドデカ - 1 (8) , 2 (6) - ジエン - 5 - オン (7 8 0 . 0 0 m g 、 4 . 0 6 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) を添加した。得られた溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。これにより、3 0 0 m g の N - [(5 E) - 7 - チアトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^[2 , 6]] ドデカ - 1 (8) , 2 (6) - ジエン - 5 - イリデン] ヒドロキシルアミンが褐色油として得られた。LCMS - 1 3 (ES , m / z) : M + 1 : 2 0 8

20

【0073】

8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^[2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 6 - オンの合成 : 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した 5 0 m L の丸底フラスコに、N - [(5 E) - 7 - チアトリシクロ [6 . 4 . 0 . 0 ^[2 , 6]] ドデカ - 1 (8) , 2 (6) - ジエン - 5 - イリデン] ヒドロキシルアミン (2 9 5 . 0 0 m g 、 1 . 4 2 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 PPA (6 . 0 0 m L) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 8 0 ° で 1 8 時間攪拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。得られた溶液を、2 0 m L の水で希釈した。固体を濾過により収集した。これにより、2 6 0 m g の 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^[2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 6 - オンがオフホワイト固体として得られた。LCMS - 1 4 (ES , m / z) : M + 1 : 2 0 8

30

【0074】

5 - [4 - プロモ - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ) メチル] ピリジン - 2 - イル] - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^[2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 6 - オンの合成 : 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した 5 0 m L の丸底フラスコに、8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^[2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 6 - オン (2 6 0 . 0 0 m g 、 1 . 2 5 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 2 , 4 - ジプロモ - 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ) メチル] ピリジン (8 7 3 . 0 0 m g 、 1 . 8 7 5 m m o l 、 1 . 5 0 当量) 、 CuI (1 8 2 . 0 0 m g 、 0 . 7 5 1 m m o l 、 0 . 6 0 当量) 、 Cs₂CO₃ (1 . 0 1 g 、 2 . 5 0 2 m m o l 、 2 . 0 0 当量) 、 DMA (1 0 . 0 0 m L) 、 1 , 1 0 - フェナントリン (1 8 2 . 0 0 m g 、 0 . 7 5 1 m m o l 、 0 . 6 0 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 1 1 0 ° で 4 時間攪拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷

40

50

却した。固体を濾過した。得られた溶液を、20 mLの水で希釈した。得られた溶液を、2 × 20 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、3 × 20 mLの水で洗浄した。得られた混合物を1 × 20 mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(10 : 1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、360 mgの5-[4-プロモ-3-[(オキサ-2-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オンが暗褐色油として得られた。LCMS-15(ES, m/z) : M+1 : 477

【0075】

3-[(オキサ-2-イルオキシ)メチル]-2-[6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-5-イル]ピリジン-4-イルボロン酸の合成：窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50 mLの丸底フラスコに、5-[4-プロモ-3-[(オキサ-2-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オン(360.00 mg、0.756 mmol、1.00当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(102.00 mg、1.891 mmol、2.50当量)、KOAc(222.00 mg、2.268 mmol、3.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(56.00 mg、0.076 mmol、0.10当量)、ジオキサン(20.00 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて100 で2時間撹拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過した。得られた混合物を濃縮した。粗生成物を、以下の条件(CombiFlash-1)：カラム、C18シリカゲル；移動相、H₂O : ACN = 20%から、10分以内にH₂O : ACN = 65%まで増加；検出器、220 nmで、フラッシュ分取HPLCにより精製した。これにより、180 mgの3-[(オキサ-2-イルオキシ)メチル]-2-[6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-5-イル]ピリジン-4-イルボロン酸がオフホワイト固体として得られた。LCMS-16(ES, m/z) : M+1 : 443

【0076】

5-[1-ヒドロキシ-3H-[1,2]オキサボロロ[4,3-c]ピリジン-4-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オンの合成：50 mLの丸底フラスコに、3-[(オキサ-2-イルオキシ)メチル]-2-[6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-5-イル]ピリジン-4-イルボロン酸(160.00 mg、0.362 mmol、1.00当量)、4N HClのジオキサン(5.00 mL)溶液を入れた。得られた溶液を室温で1時間撹拌した。固体を濾過により収集した。固体を10 mLの水で洗浄した。これにより、100 mgの5-[1-ヒドロキシ-3H-[1,2]オキサボロロ[4,3-c]ピリジン-4-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オンがオフホワイト固体として得られた。LCMS-17(ES, m/z) : M+1 : 341

【0077】

N-[5-([6-[3-(ヒドロキシメチル)-2-[6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-5-イル]ピリジン-4-イル]-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル]アミノ)-2-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-2-エナミドの合成：窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50 mLの丸底フラスコに、5-[1-ヒドロキシ-3H-[1,2]オキサボロロ[4,3-c]ピリジン-4-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オン(80.00 mg

10

20

30

40

50

、0.235 mmol、1.00当量)、N-[5-[(6-ブromo-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ]-2-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-2-エナミド(100.00 mg、0.235 mmol、1.00当量)、 K_3PO_4 (100.00 mg、0.471 mmol、2.00当量)、トルエン(5.00 mL)、Brett Phos Pd G3(21.00 mg、0.024 mmol、0.10当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて90 で1時間攪拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(10:1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。粗生成物(100 mg)を、以下の条件:カラム、X-Bridge Prep C18 19*150 mm 5 μ m; 移動相、A:水(100 mMの NH_4HCO_3 、0.05% アンモニアを含有する); B:ACN; 勾配:8分で20~45%のB; 流量:20 mL/分; 検出器、UV 220 nmで分取HPLCにより精製した。収集した溶液を真空下で濃縮して CH_3CN を取り除き、得られた溶液を凍結乾燥により乾燥させた。これにより、12 mgのN-[5-([6-[3-(ヒドロキシメチル)-2-[6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル]ピリジン-4-イル]-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ)-2-[(2S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-2-エナミドが、白色固体として得られた。LCMS-18(ES, m/z):M+1:737, ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) 9.26(s, 1H), 9.19(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.47-8.49(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.91-7.93(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.59-7.61(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.25-7.27(d, J=6.0 Hz, 1H), 6.57-6.60(m, 1H), 6.29-6.31(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.78-5.81(d, J=9.0 Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 4.53(m, 6H), 4.18(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.46-3.48(m, 1H), 3.10(s, 1H), 3.01-2.87(m, 2H), 2.78-2.70(m, 6H), 2.68-2.73(m, 2H), 2.21-2.30(m, 1H), 1.92(t, J=10.0 Hz, 1H), 1.81(m, 4H), 0.72-0.74(d, J=6.0 Hz, 3H)。

10

20

30

【0078】

化合物5:N-[5-([6-[3-(ヒドロキシメチル)-2-[6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-5-イル]ピリジン-4-イル]-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ)-2-[(2S)-2-メチル-4-(オキサン-4-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-2-エナミドの調製

2,4-ジブromopiriジン-3-カルバルデヒドの合成 1000 mLの3ッ口丸底フラスコに、2,4-ジブromopiriジン(40.00 g、168.852 mmol、1.00当量)、THF(400.00 mL)を入れた。この後に、-78 で攪拌しながら、LDA(ヘキサン中に2 M、126.00 mL、1.50当量)を滴加した。得られた溶液を、-78 で1時間攪拌した。次に、-78 で攪拌しながら、DMF(16.04 mL、219.507 mmol、1.30当量)を滴加した。得られた溶液を、-78 で0.5時間攪拌した。次に、500 mLの NH_4Cl を添加することにより反応をクエンチした。得られた溶液を3x500 mLの酢酸エチルで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(0:1~1:1)で溶出させた。これにより、24.4 g(54.55%)の2,4-ジブromopiriジン-3-カルバルデヒドが白色固体として得られた。LC-MS-1(ES, m/z):M+1:264

40

【0079】

(2,4-ジブromopiriジン-3-イル)メタノールの合成 100 mLの丸底フラスコに、2,4-ジブromopiriジン-3-カルバルデヒド(2.00 g、7.550 mmol)

50

1、1.00当量)、EtOH(30.00mL)を入れた。この後、0 で、NaBH₄(285.64g、7.550mol、1当量)を小分けにして添加した。得られた溶液を室温で3時間撹拌した。次に、30mLの水を加えて反応をクエンチした。得られた溶液を3×30mLの酢酸エチルで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、1.4g(69.47%)の(2,4-ジブロモピリジン-3-イル)メタノールが淡黄色固体として得られた。LC-MS-2(ES, m/z): M+1: 266

【0080】

2,4-ジブロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジンの合成 10
 100mLの丸底フラスコに、(2,4-ジブロモピリジン-3-イル)メタノール(1.40g、5.245mmol、1.00当量)、DCM(30.00mL、0.353mmol、0.07当量)、PPTS(131.81mg、0.525mmol、0.10当量)、DHP(661.79mg、7.868mmol、1.50当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて45 で一晩撹拌した。次に、30mLの水を加えて反応をクエンチした。得られた溶液を3×30mLのジクロロメタンで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、1.5gの2,4-ジブロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジンが無色油として得られた。LC-MS-3(ES, m/z): M+1: 350

【0081】

5-プロモ-3-[(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アミノ]-1-メチルピラジン-2-オンの合成 10Lの丸底フラスコに、4-フルオロ-3-ニトロアニリン(586.47g、3.759mol、1.00当量)、3,5-ジブロモ-1-メチルピラジン-2-オン(1000g、3.759mol、1.00当量)、NMP(3000mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて135~140 で1時間撹拌した。得られた溶液を冷却し、3LのH₂Oで希釈した。固体を濾過により収集した。固体をEA(2×1L)により洗浄した。これにより、980g(90%純度)の5-プロモ-3-[(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アミノ]-1-メチルピラジン-2-オンが褐色固体として得られた。LC-MS-4(ES, m/z): M+1: 343/345

【0082】

tert-ブチル(3S)-4-[4-[(6-プロモ-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ]-2-ニトロフェニル]-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの合成 10Lの丸底フラスコに、5-プロモ-3-[(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)アミノ]-1-メチルピラジン-2-オン(1000g、2923.9mmol、1.00当量)、NMP(4000.00mL)、tert-ブチル(3S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(701.7g、3508.7mmol、1.20当量)、DIEA(1131.55g、8771.7mmol、3当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて120 で48時間撹拌した。得られた溶液を10000mLのH₂Oで希釈した。固体を濾過により収集した。これにより、1200gのtert-ブチル(3S)-4-[4-[(6-プロモ-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ]-2-ニトロフェニル]-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートが、褐色粗固体として得られた。LC-MS-5(ES, m/z): M+1: 523/525

【0083】

5-プロモ-1-メチル-3-([4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-3-ニトロフェニル]アミノ)ピラジン-2-オンの合成 10Lの丸底フラスコに、tert-ブチル(3S)-4-[4-[(6-プロモ-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ]-2-ニトロフェニル]-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(1200g、1当量)、ジオキサン(3000mL)、HCl(4M)の1 50

, 4 - ジオキサン (3 0 0 0 . 0 0 m L) 溶液を入れた。得られた溶液を室温で 1 3 時間攪拌した。固体を濾過により収集した。濾塊を E A により洗浄した。濾塊を 3 0 0 m L の H₂O で希釈した。N A H C O₃ で、溶液の p H 値を 8 に調整した。固体を濾過により収集した。これにより、9 0 0 g (8 7 . 8 % 純度) の 5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピペラジン - 2 - オンが赤色固体として得られた。L C - M S - 6 (E S , m / z) : M + 1 : 4 2 3 / 4 2 5

【 0 0 8 4 】

5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピペラジン - 2 - オンの合成 5 0 m L の丸底フラスコに、5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピペラジン - 2 - オン (2 5 0 m g 、 0 . 5 9 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 4 H - ピラン - 4 - オン、テトラヒドロ - (7 0 . 9 6 m g 、 0 . 7 0 9 m m o l 、 1 . 2 0 当量) 、 T H F (5 m L) 、 A c O H (5 滴) 、 N a B H (A c O)₃ (2 5 0 . 3 6 m g 、 1 . 1 8 1 m m o l 、 2 . 0 0 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 3 0 で 1 4 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、ジクロロメタン / メタノール (1 0 : 1) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、2 2 0 m g (7 3 . 4 1 %) の 5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピペラジン - 2 - オンが白色固体として得られた。L C - M S - 7 (E S , m / z) : M + 1 : 5 0 7 / 5 0 9

10

20

【 0 0 8 5 】

3 - ([3 - アミノ - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 5 - プロモ - 1 - メチルピペラジン - 2 - オンの合成 2 5 0 m L の丸底フラスコに、5 - プロモ - 1 - メチル - 3 - ([4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル] アミノ) ピペラジン - 2 - オン (1 0 . 0 0 g 、 1 9 . 7 0 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 E t O H (9 0 . 0 0 m L) 、 H₂O (3 0 . 0 0 m L) 、 F e (4 . 4 0 g 、 0 . 0 7 9 m m o l 、 4 . 0 0 当量) 、 N H₄ C l (8 . 4 3 g 、 0 . 1 5 8 m m o l 、 8 . 0 0 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 8 0 で 1 . 5 時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を濃縮した。これにより、7 . 7 g (8 1 . 8 4 %) の 3 - ([3 - アミノ - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 5 - プロモ - 1 - メチルピペラジン - 2 - オンが黄色固体として得られた。L C - M S - 8 (E S , m / z) : M + 1 : 4 7 7 / 4 7 9

30

【 0 0 8 6 】

N - [5 - [(6 - プロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミドの合成 2 5 0 m L の丸底フラスコに、3 - ([3 - アミノ - 4 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] アミノ) - 5 - プロモ - 1 - メチルピペラジン - 2 - オン (3 . 5 0 g 、 7 . 3 3 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 D C M (1 2 5 . 0 0 m L) 、 D I E A (1 . 9 0 g 、 0 . 0 1 5 m m o l 、 2 . 0 0 当量) を入れた。この後、0 で攪拌しながら、塩化アクリロイル (6 6 3 . 5 5 m g 、 7 . 3 3 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) を滴加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、ジクロロメタン / メタノール (1 0 : 1) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、4 . 3 g (1 1 0 . 3 6 %) の N - [5 - [(6 - プロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミドが黄色固体として得られた。L C - M S - 9 (E S , m / z) : M + 1 : 5 3 1 / 5 3 3

40

50

【0087】

N - (メトキシメチル) - N - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミドの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した250 mLの3ツ口丸底フラスコに、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボン酸 (8.0 g、43.95 mmol、1.0当量)、DMF (193 mg、2.197 mmol、0.05当量)、DCM (150 mL)を入れた。この後、0 で攪拌しながら、塩化オキサリル (6.1 g、48.35 mmol、1.1当量)を滴加した。得られた溶液を、水/氷浴中で1時間攪拌した。これに、0 で、TEA (13.3 g、131.85 mmol、3.0当量)及びN, O - ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (4.3 g、43.95 mmol、1.0当量)を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、100 mLの水で希釈した。得られた溶液を3 × 150 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を2 × 100 mLの水、及び1 × 100 mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 10)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、9.0 gのN - (メトキシメチル) - N - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミドが白色固体として得られた。LC - MS - 10 (ES, m/z) : M + 1 : 226

10

【0088】

3 - クロロ - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル)プロパン - 1 - オンの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した250 mLの3ツ口丸底フラスコに、N - メトキシ - N - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルボキサミド (8.00 g、35.560 mmol、1.00当量)、THF (40.00 mL)を入れた。この後、-10 で攪拌しながら、プロモ (エテニル) マグネシウム (THF中に1 M) (160.00 mL、142.220 mmol、4.00当量)を滴加した。氷/塩浴中で、得られた溶液を0 で3時間攪拌した。次に、40 mLの2 M HCl (水溶液)を添加して、反応をクエンチした。得られた溶液を、2 × 100 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を2 × 100 mLの水、及び1 × 100 mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。得られた溶液を、80 mLのDCMで希釈した。残渣を、2 Mの、Et₂OのHCl (気体) (40 mL)中に溶解させた。得られた混合物を3時間、室温で攪拌した。次に、溶液を濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 5)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、2.3 gの3 - クロロ - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル)プロパン - 1 - オンが黄色油として得られた。LC - MS - 11 (ES, m/z) : M + 1 : 229

20

30

【0089】

1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [d] チオフェン - 3 - オンの合成 100 mLの丸底フラスコに、3 - クロロ - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル)プロパン - 1 - オン (2.30 g、10.090 mmol、1.00当量)、H₂SO₄ (20.00 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて95 で16時間攪拌した。水/氷浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。得られた溶液を、50 mLの水で希釈した。得られた溶液を、2 × 50 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、1 × 50 mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 5)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、0.8 gの1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [d] チオフェン - 3 - オンが褐色油として得られた。LC - MS - 12 (ES, m/z) : M + 1 : 193

40

【0090】

(Z) - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] シクロペンタ [

50

d]チオフェン-3-オンオキシムの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した100mLの3口丸底フラスコに、NH₂OH・HCl(1.41g、20.313mmol、5.00当量)、MeOH(30.00mL)を入れた。この後、0で、NaOAc(1.66g、20.313mmol、5.00当量)を添加し、溶液を30分間、0で撹拌した。これに、1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3-オン(780.00mg、4.063mmol、1.00当量)を0で添加した。得られた溶液を室温で18時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。混合物をDCM(60mL)で希釈した後、水(2×30mL)及びブライン(1×50mL)で洗浄した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、300mgの(Z)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3-オンオキシムが褐色油として得られた。LCMS-19:M+1:208。

10

【0091】

3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1(2H)-オンの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50mLの丸底フラスコに、(Z)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3-オンオキシム(295.00mg、1.425mmol、1.00当量)、PPA(6.00mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて80で18時間撹拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。得られた溶液を、20mLの水で希釈した。混合物を、2×50mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、1×50mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(5:1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、260mgの3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1(2H)-オンがオフホワイト固体として得られた。LCMS-20:M+1:208。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) 3.37-3.43(m,2H),2.73-2.76(m,2H),2.61-2.65(m,2H),2.44-2.48(m,2H),1.74-1.80(m,4H)。

20

【0092】

5-[4-プロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オンの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50mLの丸底フラスコに、8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オン(260.00mg、1.251mmol、1.00当量)、2,4-ジプロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジン(873.00mg、1.875mmol、1.50当量)、CuI(182.00mg、0.751mmol、0.60当量)、Cs₂CO₃(1.01g、2.502mmol、2.00当量)、DMA(10.00mL)、1,10-フェナントロリン(182.00mg、0.751mmol、0.60当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて110で4時間撹拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過した。得られた溶液を、20mLの水で希釈した。得られた溶液を、2×20mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、3×20mLの水で洗浄した。得られた混合物を1×20mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(10:1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、360mgの5-[4-プロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9),2(7)-ジエン-6-オンが暗褐色油として得られた。LC-MS-15(ES,m/z):M+1:477

30

40

50

【0093】

3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル] - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 [^] [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル]ピリジン - 4 - イルボロン酸の合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気
を維持した 50 mL の丸底フラスコに、5 - [4 - ブロモ - 3 - [(オキサン - 2 - イル
オキシ)メチル]ピリジン - 2 - イル] - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 .
0 [^] [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 6 - オン (360 . 00 mg
、 0 . 756 mmol、 1 . 00 当量)、ビス (ピナコラト)ジボロン (102 . 00 mg
、 1 . 891 mmol、 2 . 50 当量)、K O A c (222 . 00 mg、 2 . 268 m
mol、 3 . 00 当量)、Pd (d p p f) C l ₂ (56 . 00 mg、 0 . 076 mmol、 0 . 10 当量)、ジオキサン (20 . 00 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中
にて 100 で 2 時間攪拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。固体を
濾過した。得られた混合物を濃縮した。粗生成物を、以下の条件 (C o m b i F l a s h
- 1) : カラム、C 18 シリカゲル ; 移動相、H₂O : A C N = 20 % から、10 分以内
に H₂O : A C N = 65 % まで増加 ; 検出器、220 nm で、フラッシュ - 分取 H P L C
により精製した。これにより、180 mg の 3 - [(オキサン - 2 - イルオキシ)メチル]
] - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 [^] [2 , 7]]
トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル]ピリジン - 4 - イルボロン酸がオフ
ホワイト固体として得られた。LC - M S - 16 (E S , m / z) : M + 1 : 443

5 - [1 - ヒドロキシ - 3 H - [1 , 2] オキサボロロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 -
イル] - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 [^] [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 6 - オンの合成 50 mL の丸底フラスコに、3 - [(オキサ
ン - 2 - イルオキシ)メチル] - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7
. 4 . 0 . 0 [^] [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル]ピリジ
ン - 4 - イルボロン酸 (160 . 00 mg、 0 . 362 mmol、 1 . 00 当量)、H C
l のジオキサン (5 . 00 mL) 溶液 (4 N) を入れた。得られた溶液を室温で 1 時間攪
拌した。固体を濾過により収集した。固体を 10 mL の水で洗浄した。これにより、10
0 mg の 5 - [1 - ヒドロキシ - 3 H - [1 , 2] オキサボロロ [4 , 3 - c] ピリジン
- 4 - イル] - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 [^] [2 , 7]] トリデカ
- 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 6 - オンがオフホワイト固体として得られた。LC - M
S - 17 (E S , m / z) : M + 1 : 341

【0094】

N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 -
アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 [^] [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン
- 5 - イル]ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル]アミ
ノ) - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル
]フェニル]プロパ - 2 - エナミドの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰
囲気を維持した 50 mL の丸底フラスコに、N - [5 - [(6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソ
ピラジン - 2 - イル)アミノ] - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イ
ル)ピペラジン - 1 - イル]フェニル]プロパ - 2 - エナミド (75 . 00 mg、 0 . 1
42 mmol、 1 . 00 当量)、5 - [1 - ヒドロキシ - 3 H - [1 , 2] オキサボロロ
[4 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル] - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0
[^] [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 6 - オン (90 . 00 mg、 0
. 283 mmol、 2 . 00 当量)、K₃P O₄ (130 . 00 mg、 0 . 425 mmol
、 3 . 00 当量)、トルエン (8 . 00 mL)、H₂O (0 . 80 mL)、B r e t t
P h o s Pd G 3 (8 . 00 mg、 0 . 028 mmol、 0 . 20 当量) を入れた。
得られた溶液を、油浴中にて 90 で 2 時間攪拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温
まで冷却した。得られた溶液を、50 mL の E t O A c で希釈した。固体を濾過した。得
られた混合物を 2 x 20 mL の水、及び 1 x 20 mL のブラインで洗浄した。混合物を無
水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、ジクロロメタン / メタノール (15

： 1) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。粗生成物を、以下の条件：カラム、X - Bridge Prep C18 19 * 150 mm 5 μm ; 移動相、A : 水 (100 mM の NH₄HCO₃、0.05% アンモニアを含有する) ; B : ACN ; 勾配 : 8 分で 20 ~ 45 % の B ; 流量 : 20 mL / 分 ; 検出器、UV 220 nm で分取 HPLC により精製した。収集した溶液を真空下で濃縮して CH₃CN を取り除き、得られた溶液を凍結乾燥により乾燥させた。これにより、3.6 mg の N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7.4.0.0 ^ [2, 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (オキサン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミドが、白色固体として得られた。LC - MS - 18 (ES , m / z) : M + 1 : 765。¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆ , ppm) 9.21 - 9.26 (d , J = 15.0 Hz , 2 H) , 9.11 (s , 1 H) , 8.47 - 8.49 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 7.91 - 7.93 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 7.72 (s , 1 H) , 7.58 - 7.61 (d , J = 9.0 Hz , 1 H) , 7.24 - 7.26 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 6.56 - 6.66 (m , 1 H) , 6.27 - 6.32 (d , J = 15.0 Hz , 1 H) , 5.79 - 5.83 (d , J = 12.0 Hz , 1 H) , 4.93 - 4.95 (m , 1 H) , 4.50 - 4.60 (m , 1 H) , 4.03 - 4.21 (m , 1 H) , 3.86 - 3.97 (m , 2 H) , 3.56 (s , 3 H) , 3.29 - 3.30 (m , 4 H) , 3.16 - 3.18 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 2.90 - 3.02 (m , 4 H) , 2.73 - 2.80 (m , 4 H) , 2.51 - 2.73 (m , 4 H) , 1.71 - 1.90 (m , 6 H) , 1.45 - 1.47 (m , 2 H) , 1.24 (s , 1 H) , 0.73 - 0.75 (m , 3 H) 。

【 0095 】

化合物 6 A 及び 6 B : N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7.4.0.0 ^ [2, 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [(2 R) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミド (推定)、及び、N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7.4.0.0 ^ [2, 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [(2 S) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミド (推定) の調製

【 0096 】

2 - (トリフルオロメチル) ピラジンの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気 を維持した 1 L の 3 ッ口丸底フラスコに、2 - ヨードピラジン (20.00 g、97.094 mmol、1.00 当量)、DMSO (200.00 mL)、CuI (3.70 g、19.428 mmol、0.20 当量)、1,10 - フェナントリン (3.50 g、19.419 mmol、0.2 当量)、KF (16.92、291.239 mmol、3.00 当量)、B (OMe)₃ (30.27 g、291.282 mmol、3.00 当量)、TMSCF₃ (41.42 g、291.290 mmol、3.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 60 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を 1 L の H₂O で希釈した。得られた溶液を、3 × 150 mL の酢酸エチルで抽出した。得られた混合物を 1 × 150 の H₂O で洗浄した。得られた混合物を 1 × 100 mL の NaCl で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、注意深く濃縮した。残渣をシリカゲルカラム にアプライし、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) で精製した。これにより、40 mL の EA の中に、粗の 2 - (トリフルオロメチル) ピラジンが得られた。LCMS - 1 : M + 1 : 149

【 0097 】

2 - (トリフルオロメチル)ピペラジンの合成 1 Lの圧力タンク反応器に、2 - (トリフルオロメチル)ピラジン(40 mLのEA中に粗)、MeOH(200 mL)、PD/C(2.00 g)を入れた。上記のものに、H₂(g)を導入した。得られた溶液を、油浴中にて60 で14時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を濃縮した。これにより、4.0 gの2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン(粗)が固体として得られた。LCMS - 2 : M + 1 : 155

tert - ブチル3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成 250 mLの丸底フラスコに、2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン(4.00 g、粗)、THF(100.00 mL)、Boc₂O(8.50 g、38.947 mmol、1.50当量)を入れた。得られた溶液を室温で14時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1 : 1)で精製した。これにより、3.2 g(48.50%)のtert - ブチル3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートが白色固体として得られた。LCMS - 3 : M + 1 : 254

10

【0098】

tert - ブチル4 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した250 mLの丸底フラスコに、tert - ブチル3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(3.20 g、12.586 mmol、1.00当量)、4 - ブロモ - 1 - ニトロベンゼン(5.08 g、25.148 mmol、2.00当量)、2 G - Ad₂n - BuP Pd(0.42 g、20.629 mmol)、Cs₂CO₃(12.30 g、37.751 mmol、3.00当量)、トルエン(100.00 mL)を入れた。得られた溶液を105 で14時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1 : 3)で精製した。これにより、4 g(84.67%)のtert - ブチル4 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートが褐色固体として得られた。LCMS - 4 : M + 1 : 375

20

【0099】

1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジンの合成 250 mLの丸底フラスコに、tert - ブチル4 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(4.00 g)、1,4 - ジオキサン(100.00 mL)のHCl溶液(2 M)を入れた。得られた溶液を室温で14時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を、100 mLのDCMで希釈した。得られた混合物を、3 x 25 mLのNaHCO₃で洗浄した。得られた混合物を1 x 25 mLのNaClで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。これにより、2.5 gの1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジンが褐色固体として得られた。LCMS - 5 : M + 1 : 275

30

【0100】

1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジンの合成 50 mLの丸底フラスコに、1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン(1.50 g、5.450 mmol、1.00当量)、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン(1.09 g、10.900 mmol、2.00当量)、DCE(20.00 mL)、HOAc(0.10 mL、0.002 mmol)、NaBH(AcO)₃(2.89 g、13.636 mmol、2.50当量)を入れた。得られた溶液を室温で14時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1 : 3)で溶出させた。これにより、1.8 g(91.91%)の1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジンが褐色固体として得られた。LCMS - 6 : M + 1 : 360

40

【0101】

50

1 - (2 - ブロモ - 4 - ニトロフェニル) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジンの合成 50 mL の丸底フラスコに、1 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン (1.80 g、5.009 mmol、1.00 当量)、TFA (20.00 mL)、NBS (1.78 g、10.018 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を室温で4時間攪拌した。得られた溶液を、100 mL のDCMで希釈した。得られた混合物を、3 × 20 mL のNaHCO₃で洗浄した。得られた混合物を1 × 20 mL のNaClで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 5) で溶出させた。これにより、1.2 g (54.66%) の1 - (2 - ブロモ - 4 - ニトロフェニル) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジンが黄色固体として得られた。LCMS - 7 : M + 1 : 438, 440

10

【0102】

tert - ブチル N - [5 - ニトロ - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメートの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50 mL の丸底フラスコに、1 - (2 - ブロモ - 4 - ニトロフェニル) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン (1.20 g、2.738 mmol、1.00 当量)、BocNH₂ (0.96 g、8.215 mmol、3.00 当量)、トルエン (20.00 mL)、Xantphos Pd 2G (0.12 g、0.135 mmol、0.05 当量)、Cs₂CO₃ (2.68 g、8.225 mmol、3.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて90 で2時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) で溶出させた。これにより、1.1 g (84.67%) のtert - ブチル N - [5 - ニトロ - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメートが褐色固体として得られた。LCMS - 8 : M + 1 : 475

20

【0103】

tert - ブチル N - [5 - アミノ - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメートの合成 50 mL の丸底フラスコに、tert - ブチル N - [5 - ニトロ - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメート (1.00 g、2.318 mmol、1.00 当量)、MeOH (20.00 mL、493.978 mmol、213.08 当量)、Pd/C (0.17 g、0.452 mmol、0.19 当量) を入れた。上記のものに、H₂ (g、5 atm) を導入した。得られた溶液を14時間、室温で攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を濃縮した。これにより、900 mg (87.34%) のtert - ブチル N - [5 - アミノ - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメートが褐色固体として得られた。LCMS - 9 : M + 1 : 445

30

【0104】

tert - ブチル (5 - ((6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメートの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50 mL の丸底フラスコに、tert - ブチル N - [5 - アミノ - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] カルバメート (900.00 mg、2.025 mmol、1.00 当量)、3, 5 - ジブロモ - 1 - メチルピラジン - 2 - オン (813.67 mg、3.037 mmol、1.50 当量)、Pd - PEPPS (商標) - IPent 触媒 (160.50 mg、0.202 mmol、0.10 当量)、Cs₂CO₃ (1.98 g、6.077 mmol、3.00 当量)、トルエン (15.00 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて90 で14時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。

40

50

残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶出させた。これにより、450 mgのtert-ブチル(5-(6-ブromo-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)アミノ)-2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)カルバメートが褐色固体として得られた。LCMS-10:M+1:631,633

【0105】

3-(3-アミノ-4-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アミノ)-5-ブromo-1-メチルピラジン-2-オンの合成 25 mLの丸底フラスコに、tert-ブチルN-[5-[6-ブromo-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ]-2-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]カルバメート(350.00 mg、1当量)、DCM(6.00 mL)、TFA(2.00 mL)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、10 mLのDCMで希釈した。得られた混合物を、3×10 mLのNaHCO₃で洗浄した。得られた混合物を1×10 mLのNaClで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。これにより、250 mgの3-(3-アミノ-4-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アミノ)-5-ブromo-1-メチルピラジン-2-オンが褐色固体として得られた。LCMS-11:M+1:531,533

10

20

【0106】

N-[5-[6-ブromo-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ]-2-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-2-エナミドの合成 8 mLのバイアル瓶に、3-(3-アミノ-4-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アミノ)-5-ブromo-1-メチルピラジン-2-オン(240.00 mg、0.452 mmol、1.00当量)、DCM(5.00 mL)、TEA(68.55 mg、0.677 mmol、1.50当量)、塩化アクリロイル(44.97 mg、0.497 mmol、1.10当量)を入れた。得られた溶液を、水/氷浴中で1時間、0で攪拌した。次に0.1 mLのMeOHを加えて反応をクエンチした。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、ジクロロメタン/メタノール(100:5)で溶出させた。これにより、220 mg(83.20%)のN-[5-[6-ブromo-4-メチル-3-オキソピラジン-2-イル)アミノ]-2-[4-(オキサン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]プロパ-2-エナミドが褐色固体として得られた。LCMS-12:M+1:585,587

30

【0107】

2,4-ジブromoピリジン-3-カルバルデヒドの合成 1000 mLの3ッ口丸底フラスコに、2,4-ジブromoピリジン(40.00 g、168.852 mmol、1.00当量)、THF(400.00 mL)を入れた。この後に、-78で攪拌しながら、LDA(ヘキサン中に2M、126.00 mL、1.50当量)を滴加した。得られた溶液を、-78で1時間攪拌した。次に、-78で攪拌しながら、DMF(16.04 mL、219.507 mmol、1.30当量)を滴加した。得られた溶液を、-78で0.5時間攪拌した。次に、500 mLのNH₄Clを添加することにより反応をクエンチした。得られた溶液を3×500 mLの酢酸エチルで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(0:1~1:1)で溶出させた。これにより、24.4 g(54.55%)の2,4-ジブromoピリジン-3-カルバルデヒドが白色固体として得られた。LCMS-13:M+1:264。

40

【0108】

(2,4-ジブromoピリジン-3-イル)メタノールの合成 100 mLの丸底フラスコに、2,4-ジブromoピリジン-3-カルバルデヒド(2.00 g、7.550 mmol)

50

1、1.00当量)、EtOH(30.00mL)を入れた。この後、0で、NaBH₄(285.64g、7.550mol、1当量)を小分けにして添加した。得られた溶液を室温で3時間撹拌した。次に、30mLの水を加えて反応をクエンチした。得られた溶液を3×30mLの酢酸エチルで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、1.4g(69.47%)の(2,4-ジブロモピリジン-3-イル)メタノールが淡黄色固体として得られた。LCMS-14:M+1:266。

【0109】

2,4-ジブロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジンの合成 10
 100mLの丸底フラスコに、(2,4-ジブロモピリジン-3-イル)メタノール(1.40g、5.245mmol、1.00当量)、DCM(30.00mL、0.353mmol、0.07当量)、PPTS(131.81mg、0.525mmol、0.10当量)、DHP(661.79mg、7.868mmol、1.50当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて45で一晩撹拌した。次に、30mLの水を加えて反応をクエンチした。得られた溶液を3×30mLのジクロロメタンで抽出して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶出させた。収集したフラクションを合わせて濃縮した。これにより、1.5gの2,4-ジブロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジンが無色油として得られた。LCMS-15:M+1:350。

【0110】

N-(メトキシメチル)-N-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミドの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した250mLの3ッ口丸底フラスコに、4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(8.0g、43.95mmol、1.0当量)、DMF(193mg、2.197mmol、0.05当量)、DCM(150mL)を入れた。この後、0で撹拌しながら、塩化オキサリル(6.1g、48.35mmol、1.1当量)を滴加した。得られた溶液を、水/氷浴中で1時間撹拌した。混合物を濃縮した。粗生成物をDCM(5mL)に溶解した。これに、0で、TEA(13.3g、131.85mmol、3.0当量)及びN,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(4.3g、43.95mmol、1.0当量)を添加した。得られた溶液を室温で2時間撹拌した。得られた溶液を、100mLの水で希釈した。得られた溶液を3×150mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を2×100mLの水、及び1×100mLのラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:10)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、9.0gのN-(メトキシメチル)-N-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミドが白色固体として得られた。LCMS-16:M+1:226。

【0111】

3-クロロ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)プロパン-1-オンの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した250mLの3ッ口丸底フラスコに、N-メトキシ-N-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド(8.00g、35.560mmol、1.00当量)、THF(40.00mL)を入れた。この後、-10で撹拌しながら、プロモ(エテニル)マグネシウム(THF中に1M)(160.00mL、142.220mmol、4.00当量)を滴加した。氷/塩浴中で、得られた溶液を0で3時間撹拌した。次に、40mLの2MHCl(水溶液)を添加して、反応をクエンチした。得られた溶液を、2×100mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を2×100mLの水、及び1×100mLのラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。得られた溶液を、80mLのDCMで希釈した。残渣を、2Mの、Et₂OのHCl(気体)(40mL)中に溶解させた。得られた混合 40

物を3時間、室温で撹拌した。次に、溶液を濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、2.3gの3-クロロ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)プロパン-1-オンが黄色油として得られた。LCMS-17:M+1:229。

【0112】

1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3-オンの合成 100mLの丸底フラスコに、3-クロロ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)プロパン-1-オン(2.30g、10.090mmol、1.00当量)、H₂SO₄(20.00mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて95℃で16時間撹拌した。水/氷浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。得られた溶液を、50mLの水で希釈した。得られた溶液を、2×50mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、1×50mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、0.8gの1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3-オンが褐色油として得られた。LCMS-18:M+1:193。

10

【0113】

(Z)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3-オンオキシムの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した100mLの3口丸底フラスコに、NH₂OH·HCl(1.41g、20.313mmol、5.00当量)、MeOH(30.00mL)を入れた。この後、0℃で、NaOAc(1.66g、20.313mmol、5.00当量)を添加し、溶液を30分間、0℃で撹拌した。これに、1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3-オン(780.00mg、4.063mmol、1.00当量)を0℃で添加した。得られた溶液を室温で18時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。混合物をDCM(60mL)で希釈した後、水(2×30mL)及びブライン(1×50mL)で洗浄した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、300mgの(Z)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3-オンオキシムが褐色油として得られた。LCMS-19:M+1:208。

20

30

【0114】

3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1(2H)-オンの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50mLの丸底フラスコに、(Z)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3H-ベンゾ[b]シクロペンタ[d]チオフェン-3-オンオキシム(295.00mg、1.425mmol、1.00当量)、PPA(6.00mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて80℃で18時間撹拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。得られた溶液を、20mLの水で希釈した。混合物を、2×50mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、1×50mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(5:1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、260mgの3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン-1(2H)-オンがオフホワイト固体として得られた。LCMS-20:M+1:208。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) 3.37-3.43(m, 2H), 2.73-2.76(m, 2H), 2.61-2.65(m, 2H), 2.44-2.48(m, 2H), 1.74-1.80(m, 4H)。

40

【0115】

5-[4-プロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル

50

]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オンの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50mLの丸底フラスコに、8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オン(260.00mg、1.251mmol、1.00当量)、2,4-ジプロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジン(873.00mg、1.875mmol、1.50当量)、CuI(182.00mg、0.751mmol、0.60当量)、Cs₂CO₃(1.01g、2.502mmol、2.00当量)、DMA(10.00mL)、1,10-フェナントロリン(182.00mg、0.751mmol、0.60当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて110 で4時間撹拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過した。得られた溶液を、20mLの水で希釈した。得られた溶液を、2×20mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、3×20mLの水で洗浄した。得られた混合物を1×20mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(10:1)を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、360mgの5-[4-プロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オンが暗褐色油として得られた。LCMS-21:M+1:477/479。
【0116】

3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]-2-[6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-5-イル]ピリジン-4-イルボロン酸の合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気を維持した50mLの丸底フラスコに、5-[4-プロモ-3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オン(360.00mg、0.756mmol、1.00当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(102.00mg、1.891mmol、2.50当量)、KOAc(222.00mg、2.268mmol、3.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(56.00mg、0.076mmol、0.10当量)、ジオキサン(20.00mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中にて100 で2時間撹拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過した。得られた混合物を濃縮した。粗生成物を、以下の条件(Combiflash-1):カラム、C18シリカゲル;移動相、H₂O:ACN=20%から、10分以内にH₂O:ACN=65%まで増加;検出器、220nmで、フラッシュ-分取HPLCにより精製した。これにより、180mgの3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]-2-[6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-5-イル]ピリジン-4-イルボロン酸がオフホワイト固体として得られた。LCMS-22:M+1:443。
【0117】

5-[1-ヒドロキシ-3H-[1,2]オキサボロロ[4,3-c]ピリジン-4-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オンの合成 50mLの丸底フラスコに、3-[(オキサン-2-イルオキシ)メチル]-2-[6-オキソ-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-5-イル]ピリジン-4-イルボロン酸(160.00mg、0.362mmol、1.00当量)、HClのジオキサン(5.00mL)溶液(4N)を入れた。得られた溶液を室温で1時間撹拌した。固体を濾過により収集した。固体を10mLの水で洗浄した。これにより、100mgの5-[1-ヒドロキシ-3H-[1,2]オキサボロロ[4,3-c]ピリジン-4-イル]-8-チア-5-アザトリシクロ[7.4.0.0[^][2,7]]トリデカ-1(9), 2(7)-ジエン-6-オンがオフホワイト固体として得られた。LCMS-23:M+1:341。

【0118】

N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミドの合成 窒素をパージして、窒素の不活性雰囲気
 10
 10
 20
 20
 を維持した 50 mL の丸底フラスコに、N - [5 - [(6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミド (150 . 00 mg 、 1 . 00 当量) 、 5 - [1 - ヒドロキシ - 3 H - [1 , 2] オキサボロロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル] - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 6 - オン (176 . 00 mg 、 2 . 00 当量) 、 K₃PO₄ (180 . 00 mg 、 3 . 00 当量) 、 トルエン (10 . 00 mL) 、 H₂O (1 . 00 mL) 、 Brett Phos Pd G3 (15 . 00 mg 、 0 . 20 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中にて 90 で 1 時間攪拌した。水浴を用いて、反応混合物を室温まで冷却した。得られた溶液を、50 mL の EtOAc で希釈した。固体を濾過した。混合物を水 (20 mL * 2) 、及びブライン (20 mL) で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール (20 : 1) を用いてシリカゲルカラムにアプライした。これにより、60 mg の N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミドが、淡褐色固体として得られた。LCMS - 24 : M + 1 : 819。

【0119】

N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [(2 R) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミド (推定) の合成 N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミド (58 . 00 mg 、 0 . 071 mmol 、 1 . 00 当量、85%) を、以下の条件：カラム、CHIRALPAK ID - 3 , 4 . 6 * 50 mm 、 3 μm 、 ID30CC - TE003 ; 移動相 A : エタノール (0 . 1 % DEA) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 流量 : 1 . 0 mL / 分 ; 勾配 : 6 分で 0 % B ~ 30 % B ; 検出器、220 nm で、キラル分取 HPLC により精製した。これにより、5 mg の N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [(2 R) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミド (推定、RT = CHIRALPAK ID - 3 で 2 . 47 分) が、白色固体として得られた。LCMS - 0 : M + 1 : 819 ; ee = 99 . 99% 。
 1H NMR (300 MHz , CD₃OD - d₄ , ppm) 8 . 94 (s , 1 H) , 8 . 52 - 8 . 54 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 92 (s , 1 H) , 7 . 69 (s , 1 H) , 7 . 58 - 7 . 62 (dd , J = 9 . 0 , 6 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 39 - 7 . 42 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 45 - 6 . 53 (m , 1 H) , 6 . 32 - 6
 30
 40
 50

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

【 0 1 2 0 】

N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [(2 S) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミド (推定) の合成 N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミド (5 8 . 0 0 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量 、 8 5 %) を、以下の条件：カラム、CHIRALPAK ID - 3 , 4 . 6 * 5 0 m m 、 3 μ m 、 ID 3 0 C C - T E 0 0 3 ; 移動相 A : エタノール (0 . 1 % D E A) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 流量 : 1 . 0 m L / 分 ; 勾配 : 6 分 で 0 % B ~ 3 0 % B ; 検出器、2 2 0 n m で、キラル分取 H P L C により精製した。これにより、5 . 1 m g の N - [5 - ([6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [6 - オキソ - 8 - チア - 5 - アザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ^ [2 , 7]] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) - ジエン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 3 - オキソピラジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - [(2 S) - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] プロパ - 2 - エナミド (推定、R T = H I R A L P A K I D - 3 で 4 . 2 2 分) が、白色固体として得られた。LCMS - 0 : M + 1 : 8 1 9 ; e e = 9 9 . 9 3 % 。 ¹H NMR (3 0 0 M H z , C D ₃ O D - d ₄ , p p m) 8 . 9 4 (s , 1 H) , 8 . 5 2 - 8 . 5 4 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 6 2 (d d , J = 9 . 0 , 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 4 2 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 4 5 - 6 . 5 3 (m , 1 H) , 6 . 3 2 - 6 . 3 8 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 5 . 8 0 - 5 . 8 4 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 7 7 - 4 . 7 9 (m , 2 H) , 4 . 6 1 - 4 . 6 5 (m , 2 H) , 4 . 2 7 - 4 . 2 9 (m , 1 H) , 3 . 9 7 - 4 . 0 5 (m , 3 H) , 3 . 8 5 (s , 1 H) , 3 . 6 6 (s , 3 H) , 3 . 4 1 - 3 . 4 9 (m , 2 H) , 3 . 0 9 - 3 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 8 7 - 3 . 0 4 (m , 6 H) , 2 . 5 9 - 2 . 6 7 (m , 6 H) , 1 . 8 5 - 1 . 9 0 (m , 6 H) , 1 . 5 9 - 1 . 6 5 (m , 2 H) 。

【 0 1 2 1 】

一実施形態では、本明細書で開示する B T K 阻害剤は、遊離塩基形態で存在する。

有機酸

有機酸は、酸性の性質を有する有機化合物である。一実施形態では、本明細書で開示する錠剤組成物で使用する有機酸は、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、及び酒石酸から選択される。

【 0 1 2 2 】

特定の一実施形態では、有機酸はフマル酸である。特定の一実施形態では、有機酸はクエン酸である。特定の一実施形態では、有機酸はマレイン酸である。特定の一実施形態では、有機酸は酢酸である。特定の一実施形態では、有機酸はコハク酸である。特定の一実施形態では、有機酸は酒石酸である。

【 0 1 2 3 】

特定の実施形態では、有機酸は、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、

10

20

30

40

50

及び酒石酸のうちの1つ以上の混合物である。

錠剤

錠剤組成物中における、本明細書で開示する化合物（例えば、式（I）、（II）、又は（III））の遊離塩基含有量は、約5mg～約500mg、約10mg～約250mg、約20mg～約100mgである。

【0124】

幾つかの実施形態では、錠剤組成物中における、本明細書で開示する化合物の遊離塩基含有量は、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、及びこれらの範囲、例えば、約25mg～約300mg、約25mg～約200mg、約25mg～約100mg、約50mg～約150mg、約100mg～約200mg、約100mg～約300mg、又は、約150mg～約250mgである。

10

【0125】

錠剤の重量を基準にすると、錠剤組成物中における、化合物の遊離塩基含有量は、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、又は約40重量%、及びこれらの範囲、例えば、約5重量%～約40重量%、約10重量%～約40重量%、約15重量%～約25重量%、約15重量%～約30重量%、又は、約20重量%～約25重量%である。

【0126】

錠剤組成物中における、有機酸（例えば、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、又は酒石酸）含有量は、約5重量%～約50重量%、約5重量%～約40重量%、約5重量%～約30重量%、約10重量%～約30重量%、約20重量%～約25重量%、約5重量%～約15重量%、又は、約10重量%～約15重量%である。

20

【0127】

幾つかの実施形態では、錠剤組成物中における有機酸（例えば、フマル酸）含有量は、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、又は約50重量%、及びこれらの範囲、例えば、約5重量%～約50重量%、約5重量%～約40重量%、約5重量%～約30重量%、約5重量%～約20重量%、約10重量%～約30重量%、約15重量%～約25重量%、約20重量%～約25重量%、約5重量%～約15重量%、又は、約10重量%～約15重量%である。幾つかの他の態様では、フマル酸は、錠剤中に顆粒外成分として存在する。幾つかの他の態様では、フマル酸は、錠剤中に顆粒内成分として存在する。幾つかの他の態様では、フマル酸は、顆粒内成分、及び顆粒外成分の両方として存在することができる。

30

【0128】

錠剤組成物中では、本明細書で開示する化合物（例えば、式（I）、（II）、又は（III）の化合物）と、有機酸（例えば、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、又は酒石酸）の重量比は、約1：5～約5：1、約1：4～約4：1、約1：3～約3：1、約1：2～約2：1、約1：1.5～約1.5：1、約1：1、約1：1.1、約1：1.2、約1：1.25、約1：1.3、約1：1.4、又は約1：1.5である。

40

【0129】

錠剤の重量は、約50mg、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、又は1100mg、又は約1200mgである。

【0130】

本開示の錠剤組成物は更に好適には、限定されるものではないが、充填剤（希釈剤）、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、及び滑剤から選択される、1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。

50

【0131】

充填剤（又は希釈剤）を使用して、錠剤を構成する粉末化薬物のかさ体積を増加させることができる。結合剤を使用することで確実に、顆粒及び錠剤が、必要とされる機械的強度を備えて形成され、圧縮後に錠剤をまとまらせることが可能になり、包装、出荷、及び日常的な取扱いの間に、錠剤が崩壊してその構成成分の粉末にならないようにする。崩壊剤を使用することで、錠剤が摂取されたときに、錠剤が崩壊して小さな断片になり、理想的には個別の薬物粒子になることを促進することができる。これにより、薬物の急速な溶解及び吸収を促進させることができる。潤滑剤を使用することで確実に、錠剤化粉末が、製造中に錠剤を圧縮するために使用する機器に接着しないようにすることができ、混合及び圧縮の間に粉末の流れを改善することができ、仕上がった錠剤が機器から押し出される際の摩擦及び破壊を最小限に抑えることができる。滑剤を使用することで、製造中に、錠剤を構成する粉末の流動性を改善することができる。

10

【0132】

充填剤及び結合剤としては、リン酸水素カルシウム、微結晶セルロース（Avicel（登録商標））、ラクトース、又は、任意の他の好適な充填剤を挙げることができる。好適な充填剤の例としては、微結晶セルロース、例えば、Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 200、Avicel PH 105、Avicel DG、Ceolus KG 802、Ceolus KG 1000、SMCCSO、及びVivapur 200；ラクトース一水和物、例えばLactose FastFlow；他の賦形剤と共処理された微結晶セルロース、例えば、ラクトース一水和物と共処理された微結晶セルロース（Microcelac 100）、並びに、コロイド状二酸化ケイ素と共処理された微結晶セルロース（SMCCSO、Prosolv 50、及びProsolv HD 90）；イソマルツロース誘導体の混合物、例えばgalenIQ；並びに他の好適な充填剤、及びこれらの組み合わせが挙げられる。充填剤は、顆粒内成分、及び/又は、顆粒外成分として存在することができる。

20

【0133】

幾つかの特定の実施形態では、本開示の錠剤組成物は、ラクトース及び微結晶セルロースを含む。

崩壊剤は、開示された製剤に含まれることができ、成形体内で、顆粒が互いに分離するのを促進し、遊離した顆粒が互いに分離した状態を維持することができる。崩壊剤は、顆粒内成分、及び/又は、顆粒外成分として存在することができる。崩壊剤としては、任意の好適な崩壊剤、例えば、架橋型ポリビニルピロリドン及び架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム又はクロスカルメロースナトリウムなどの架橋型ポリマーなどを挙げることができる。幾つかの特定の態様では、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。崩壊剤の含有量は、好適には、約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%、約4重量%、約4.5重量%、又は約5重量%、及びこれらの範囲、例えば、約1重量%～約5重量%、又は、約2重量%～約4重量%である。

30

【0134】

潤滑剤は、顆粒を医薬組成物に詰めるために使用することができる。潤滑剤としては、例えば、ポリエチレングリコール（例えば、約1000～約6000の分子量を有するもの）、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、又は、任意の他の好適な潤滑剤を挙げることができる。幾つかの特定の態様では、潤滑剤はステアリン酸マグネシウム、及び/又は、フマル酸ステアリルナトリウムである。潤滑剤は、顆粒内成分、及び/又は、顆粒外成分として存在することができる。潤滑剤の含有量は、好適には、約0.5重量%、約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%、約4重量%、約4.5重量%、又は約5重量%、及びこれらの範囲、例えば、約0.5重量%～約5重量%、約1重量%～約4重量%、約1重量%～約3重量%、又は、約1重量%～約2重量%である。

40

【0135】

50

滑剤としては、例えば、高分散シリカ（Aerossil（登録商標））を含むコロイド状二酸化ケイ素、又は、動物若しくは植物性脂肪若しくはワックスなどの、任意の他の好適な滑剤を挙げることができる。幾つかの特定の態様では、滑剤はヒュームドシリカである。滑剤の含有量は、好適には、0.1重量%、約0.5重量%、約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、又は約3重量%、及びこれらの範囲、例えば、約0.1重量%～約3重量%、約0.5重量%～約2重量%、約0.5重量%～約1.5重量%である。

【0136】

フィルムコーティングなどのコーティングを、本開示の錠剤に塗布することができる。フィルムコートを使用すると、例えば、錠剤が嚥下されることができる容易さに寄与することができる。また、フィルムコートを使用することで、味及び外観を改善することができる。所望する場合、フィルムコートは、腸溶性コートであることができる。フィルムコートは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アクリレート又はメタクリレートコポリマー、並びに、Opadry及びKollicoat IRなどのポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーなどの、高分子フィルム形成材料を含むことができる。フィルム形成ポリマーに加えて、フィルムコートは、可塑剤（例えば、ポリエチレングリコール）、界面活性剤（例えば、Tween（登録商標）型）、及び、任意選択的に色素（例えば、二酸化チタン又は酸化鉄）を更に含むことができる。フィルムコーティングは、付着防止剤としてタルクもまた含むことができる。フィルムコートは通常、剤形の重量に対して、約5%未満を占める。

10

20

【0137】

本開示の幾つかの態様では、錠剤は、プレブレンディング、直接錠剤圧縮、及びコーティングを含むプロセスにより調製することができる。幾つかの他の態様では、錠剤は、(i)プレブレンディング、(ii)例えば、ローラーコンパクション及びミリングによる、又は、乾燥造粒による、造粒及び整粒、(iii)ブレンディング/潤滑化、(iv)錠剤圧縮、並びに(v)コーティングを含むプロセスにより調製することができる。

【0138】

プレブレンディングは、ローラーコンパクションの前に、顆粒内成分の実質的な均質性を付与するために設計されている。本質的に均質なブレンドをもたらす、プレブレンディング装置、及び関連するプロセスパラメータは、当業者に既知である。好適なブレンダーは、当該技術分野において既知であり、V字型ブレンダー、ダブルコンブレンダー、ピン（容器）ブレンダー、及び回転式ドラムブレンダーを含む、2種以上の構成成分を均一に混合するための、薬学業界で通常用いられる任意の装置が挙げられる。配合するブレンダー容積、ブレンダーのフィル、回転速度、及び回転時間は、構成成分の本質的に均質な混合物を実現するために、当業者により好適に決定することができる。ブレンダー容積は、好適には、約2L、約50L、約100L、約200L、約250L、約500L、約650L、又は約1000Lである。ブレンダーフィルを選択することにより、対流、及び、3次元での材料の移動が可能になり、好適には、約25%、約30%、約35%、約40%、約50%、約60%、又は約70%、及びこれらの範囲、例えば、約30%～約60%、約45%～約65%、32%～53%、又は32%～40%である。ブレンド時間は、好適には、5分、10分、15分、20分、30分、40分、50分、60分、又はそれ以上である。回転速度は、好適には、例えば、2rpm、3rpm、4rpm、5rpm、6rpm、7rpm、8rpm、9rpm、又は10rpmである。

30

40

【0139】

造粒及び整粒は、当業者に既知の、任意の好適な方法を使用して実現することができる。本開示の幾つかの特定の態様では、造粒及び整粒は、乾燥造粒、ミリング、及びスクリーニング（篩い分け）を含む。本開示の幾つかの他の態様では、乾燥造粒はローラーコンパクションである。造粒及び整粒によって、活性薬物と賦形剤の混合物の、流れ及び圧縮特性が改善される。ローラーコンパクションは、プレブレンドされた粉末粒子が互いに付着し、より大きな、顆粒の多粒子実体をもたらすプロセスである。ローラーコンパクシ

50

ンは一般に、供給システム、圧縮ユニット、及びミリング/篩い分けユニットを含む、3つのユニット操作を含む。圧縮ユニット内では、プレブレンドは、ローラーコンパクションの力（ kN/cm で表される）の印加により、逆回転ロールの間で圧縮され、リボン又はシートなどの、圧縮材料の形成塊を形成する。ロール間の距離は、ギャップ幅として定義される。圧縮材料の、形成されたリボンは、ミリングにより、サイズ低下ユニット内で加工され、スクリーニングされた顆粒を形成し、所望の粒径分布を有する複数の顆粒を作り出す。

【0140】

ローラーコンパクション及びミリング装置は、Gerteis、Fitzpatrick（登録商標）、及びFreund-Vectorを含む、多数のメーカーから市販されている。このような装置は一般に、ローラーコンパクションの力、ギャップ幅、ローラー速度、及び供給速度の制御をもたらす。ローラーの表面は、滑らか、ギザギザであることができ、又は、一方のローラー表面が滑らかであり、他方のローラー表面がギザギザであることができる。様々な態様の何れかにおいて、プレブレンドは、ローラーコンパクター供給ホッパーに充填される。ローラーコンパクションは、特定の力及びギャップサイズにて行われ、プロセスは、ギャップの制御下で実行されるのが好ましい。本開示の様々な態様の何れかにおいて、ギャップサイズは、約2mm、約3mm、約4mm、若しくは約5mm、又はそれ以上、及びこれらの範囲、例えば、約2mm～約5mm、約2mm～約4mm、約3mm～約5mm、又は、約4mm～約5mmである。ローラーコンパクションの力は、約1kN/cm、約2kN/cm、約3kN/cm、約4kN/cm、約5kN/cm、約6kN/cm、約7kN/cm、若しくは約8kN/cm、又はそれ以上、及びこれらの範囲、例えば、約1kN/cm～約8kN/cm、約2kN/cm～約5kN/cm、又は、約2kN/cm～約4kN/cmである。形成されたリボン又はシートを、スクリーンを介してミルし、顆粒を作り出すことができる。本開示の幾つかの態様では、スクリーンは、ミルと一体化している。本開示の様々な態様の何れかにおいて、ミリングスクリーンのサイズは、0.5mm、0.75mm、1.0mm、1.25mm、1.5mm、1.75mm、2.0mm、2.25mm、又は2.5mm、及びこれらの範囲、例えば、約0.5mm～約2.5mm、約0.5mm～約2.0mm、約0.5mm～約1.5mm、約0.5mm～約1.25mm、約0.75mm～約2.5mm、約0.75mm～約2.0mm、約0.75mm～約1.5mm、又は、約0.75mm～約1.25mmである。

【0141】

最終のブレンド工程において、ローラーコンパクション及びミリングにより形成された顆粒がブレンダーに充填され、崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）及び潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム又はフマル酸ステアリルナトリウム）、並びに、任意選択的に、有機酸（例えば、フマル酸）などの、任意の顆粒外成分をブレンダーに添加し、混合物を形成する。最終のブレンド工程により、任意の外部崩壊剤及び潤滑剤の、本質的に均質な分布がもたらされ、錠剤圧縮の間に、許容される加工性が付与される。好適なブレンダー、及び、関連するプロセス変数は、上述されている。

【0142】

充填剤、潤滑剤、及び崩壊剤は通常、ブレンディングの前にスクリーニングにより解砕される。スクリーニング法は、当業者に既知である。本開示のある特定の、プレブレンドの態様の一実施例では、充填剤（例えば、ラクトース水和物及びMCC）、並びに崩壊剤（例えば、クロスカルメロースナトリウム）はスクリーニングにより解砕され、ブレンダー内で化合物（I）と合わされ、ブレンダーの内容物が、固定の回転速度（例えば、6rpm）でブレンド時間（例えば、30分）の間ブレンドされる。潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）はスクリーニングにより解砕され、混合された充填剤、崩壊剤、及び化合物（I）を含有するブレンダーに添加される。ブレンダーの内容物を、固定の回転速度（例えば、5rpm～10rpm）で、ブレンド時間（例えば、2分～30分）の間ブレンドし、プレブレンドを形成する。

10

20

30

40

50

【0143】

錠剤化工程において、錠剤化ダイモールドに、最終ブレンド材料を充填し、混合物を圧縮して、射出された錠剤コアを形成する。好適な錠剤プレスは、当該技術分野において既知であり、例えば、Riva-Piccola、Carver、Fette、Bosch Packaging Technology、GEA、及びNatoli Engineering Companyから市販されている。一般に、各錠剤は、硬化鋼製のダイの中で顆粒を加圧成形することにより製造される。ダイは通常、その中心を通過して切断されたホールを備えたディスク形状である。粉末は、ダイの上部及び下部にぴったり合った2つの硬化鋼パンチにより、ダイの中心で圧縮されることにより、錠剤を形成する。錠剤圧縮は2つの段階で実施することができ、最初の予圧縮段階は、粉末を押し固め、錠剤形成のための主たる圧縮力を印加する前に、僅かにブレンドを圧縮することを伴う。錠剤は、圧縮後にダイから射出される。

10

【0144】

主たる圧縮力は、硬度及び概観などの錠剤特性に影響を及ぼす。主たる圧縮力は更に、圧縮中に、最終ブレンドを錠剤工具に固着させる影響を有しており、力が増えるにつれ固着の低下がもたらされ、故に、外観上の欠陥を有する錠剤はほとんどない。更に、最終ブレンドの圧縮性は、得られた錠剤コアの品質（欠陥の有無など）に影響を及ぼす可能性がある。圧縮力及び実行時間などの、圧縮加工パラメータもまた、影響を及ぼす可能性がある。本開示の幾つかの態様では、圧縮力は、約5 kN、約6 kN、約7 kN、約8 kN、約9 kN、約10 kN、約11 kN、約12 kN、約13 kN、約14 kN、約15 kN、約16 kN、約17 kN、約18 kN、約19 kN、約20 kN、又はそれ以上、及びこれらの範囲、例えば、約5 kN～約20 kN、約14 kN～約19 kN、約14 kN～約18 kN、又は、約8 kN～約13 kNである。

20

【0145】

錠剤コアをフィルムコートして、錠剤が本質的に無味無臭となり、嚥下が容易となることを確実にすることができる。フィルムコーティングによってまた、包装中のダスト形成が防止され、運搬中の頑丈さが確保される。フィルムコーティングは好適には、パンコーティングなどの、当該技術分野において既知の方法により実施することができる。好適なコーティング装置としては、限定されるものではないが、Glatt GC1000Sが挙げられる。

30

【0146】

本開示の幾つかの態様では、錠剤コアをコーティングパンに充填し、目標温度まで温める。コーティング懸濁液を、目標固形分含有率まで調製する。錠剤が目標温度範囲内となったら、ドラム回転及び吹付けを、約3重量%、約4重量%、又は約5重量%の、所定の重量増加を実現するように設計された目標速度で実施する。目標製品温度が、コーティングを通して確実に得られる範囲に、外気温度を維持する。吹付けが完了したら、コーティングされた錠剤を乾燥させて冷却した後、フィルムコートされた錠剤を放出する。コーティング懸濁液の固形物含有率は、好適には、約10重量%～約20重量%、又は、約15重量%～約20重量%である。錠剤コア1 kg当たりのコーティング吹付け速度は、好適には、約0.5 g/分～約2.5 g/分、又は、約1 g/分～約2 g/分である。コーティング温度は、好適には、約30～約60、又は、約40～約50である。パンの回転速度は、好適には、約2～約20 rpm、約4～約15 rpm、又は、約8～約12 rpmである。吸気体積はパッチサイズに応じて変化し、好適には、約300～約1500 m³/h、約450～約1200 m³/h、又は、約1000～約1250 m³/hである。

40

治療方法

本開示は、腫瘍性疾患、自己免疫性疾患及び/又は炎症性疾患の予防又は治療方法を更に提供する。一実施形態では、本発明は、治療を必要とする対象における、腫瘍性疾患、自己免疫性及び/又は炎症性疾患の治療方法であって、上記対象に、治療に有効な量の本発明の化合物を投与することを含む、上記方法に関する。一実施形態では、本発明は、腫

50

瘍性疾患、自己免疫性及び／又は炎症性疾患を治癒又は軽減するための薬剤の製造における、本発明の化合物の使用を更に提供する。

【0147】

一実施形態では、腫瘍性疾患は、B細胞リンパ腫、リンパ腫（ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫を含む）、毛様細胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、多発性骨髄腫、慢性及び急性骨髄性白血病並びに慢性及び急性リンパ性白血病が挙げられるがこれらに限定されない、B細胞悪性腫瘍である。

【0148】

本発明に従った化合物及び組成物を使用することで影響を受ける可能性がある自己免疫性及び／又は炎症性疾患としては、アレルギー、アルツハイマー病、急性散在性脳脊髄、アジソン病、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫溶血性貧血、自己免疫溶血性及び血小板減少性状態、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、水疱性類天疱瘡、セリアック病、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患、慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、チャージ・ストラウス症候群、クローン病、皮膚筋炎、1型真性糖尿病、子宮内膜症、グッドパスチャー症候群（並びに、関連する糸球体腎炎及び肺胞出血）、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、化膿性汗腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群、紅斑性狼瘡、斑状強皮症、多発性硬化症、重症筋無力症、ナルコレプシー、神経性筋強直症、パーキンソン病、尋常天疱瘡、悪性貧血、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、統合失調症、敗血症性ショック、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス（及び、関連する糸球体腎炎）、側頭動脈炎、移植片拒絶及び移植臓器の超急性期拒絶反応、血管炎（ANCA-関連、及び他の脈管炎）、白斑、並びに、ウェゲナー肉芽腫症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0149】

炎症又は増殖過剰疾患（例えば、癌）などの、本明細書に記載する疾患又は障害の治療のために、本開示の剤形組成物を単独で、又は、追加の若しくは第2の治療剤と組み合わせて使用することができる。さらなる治療薬は、抗炎症剤、免疫賦活剤、化学療法剤、アポトーシス向上剤、向神経因子、心臓血管疾患治療剤、肝疾患治療剤、抗ウイルス剤、血液疾患治療剤、糖尿病治療剤、及び、免疫不全疾患治療剤であることができる。第2の治療剤は、NSAID抗炎症剤であることができる。第2の治療剤は、化学療法剤であることができる。第2の、又は追加の治療剤は、好ましくは、これらが互いに悪影響を及ぼさないように、本発明の化合物に対する相補活性を有する。このような化合物は、好適には、意図される目的に対して効果的な量で、組み合わせて存在する。

【0150】

併用療法は、同時又は逐次レジメンで投与することができる。逐次的に投与される場合、組み合わせは、2回以上の投与において投薬することができる。併用投与としては、別個の製剤又は単一の薬学的製剤を使用する共投与、及び何れかの順番での連続投与が挙げられ、好ましくは、両方の（又は全ての）活性剤が同時にその生物学的活性を発揮する時間があることが好ましい。上記の同時投与される剤の何れかに対する好適な用量が、現在用いられているものであり、追加の治療剤の組み合わせの作用（相乗作用）に因り、下げることができる。

【0151】

併用療法は、活性成分を共に使用する場合に実現される効果が、個別に化合物を用いることでもたらされる効果の合計より大きくなるように、相乗的であることができる。相乗効果は、活性成分が、（1）同時に投与若しくは送達され、（2）交互に若しくは並行して投与され、又は、（3）幾つかの他のレジメンによるものであるときに得られ得る。交互療法で送達される場合、相乗効果は、化合物が逐次的に投与又は送達されるときに得られ得る。一般に、交互療法の間、各活性成分の有効な投薬量は、逐次的に、すなわち、連続的に投与され、一方、併用療法においては、2つ以上の活性成分の有効な投薬量は、一

10

20

30

40

50

緒に投与される。

【 0 1 5 2 】

併用療法では、キットは、(a) 本開示の剤形組成物を含む第 1 の容器と、任意選択的に、(b) 本開示の剤形組成物と同時投与するための、中に第 2 の薬学製剤が含有される第 2 の容器と、を含むことができる。このような態様では、キットは、分割されたボトル、又は分割されたホイルパッケージなどの、別個の組成物を含有するための容器を含むことができるが、個別の組成物は、単一の、分割されていない容器内にも含有されることができる。典型的には、キットは、別個の構成成分の投与のための指示書を備える。キット形態は、別個の構成成分が、好ましくは異なる剤形（例えば、経口及び非経口）で投与される場合、異なる投薬間隔で投与される場合、又は組み合わせの個々の構成成分の滴定が処方医師によって望まれる場合に、特に有利である。

10

【 0 1 5 3 】

特定の実施形態では、治療方法は、癌を治療するのに効果的な第 2 の治療剤を投与することを更に含む。第 2 の治療剤は、化学療法剤、免疫療法剤、放射線療法、及び / 又は手術を含むことができる。

【 0 1 5 4 】

特定の実施形態では、化学療法剤は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞毒性 / 抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、光増感剤、キナーゼ阻害剤、又はこれらの組み合わせを含む。

【 0 1 5 5 】

特定の実施形態では、化学療法剤は、「標的療法」、及び従来の化学療法で使用される化合物を含むことができる。化学療法剤の例としては、エルロチニブ、ドセタキセル、5 - F U (フルオロウラシル、5 - フルオロウラシル、C A S 番号：5 1 - 2 1 - 8)、ゲムシタピン、P D - 0 3 2 5 9 0 1 (C A S 番号：3 9 1 2 1 0 - 1 0 - 9)、シスプラチン (c i s - ジアミン、ジクロロ白金 (I I)、C A S 番号：1 5 6 6 3 - 2 7 - 1)、カルボプラチン (C A S 番号：4 1 5 7 5 - 9 4 - 4)、パクリタキセル、トラスツズマブ、テモゾロミド (4 - メチル - 5 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 6 , 8 - ペンタアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 2 , 7 , 9 - トリエン - 9 - カルボキサミド、C A S 番号：8 5 6 2 2 - 9 3 - 1)、タモキシフェン ((Z) - 2 - [4 - (1 , 2 - ジフェニルブタ - 1 - エニル) フェノキシ] - N , N - ジメチルエタンアミン)、及びドキシソルピシン、A k t i - 1 / 2、H P P D、及びラパマイシンが挙げられる。

20

30

【 0 1 5 6 】

特定の実施形態では、化学療法剤としては、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、スーテント、レトロゾール、イマチニブメシラート、X L - 5 1 8 (M e k 阻害剤、国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 4 5 1 5 号を参照)、A R R Y - 8 8 6 (M e k 阻害剤、A Z D 6 2 4 4)、S F - 1 1 2 6 (P I 3 K 阻害剤)、B E Z - 2 3 5 (P I 3 K 阻害剤)、X L - 1 4 7 (P I 3 K 阻害剤)、P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4、フルベストラント、ロイコボリン (フォリン酸)、ラパマイシン (シロリムス)、ラパチニブ、ロナファルニブ、ソラフェニブ、ゲフィチニブ、イリノテカン、チピファルニブ、アブラキサン (商標) (クレモフォア非含有)、パクリタキセルのアルブミン組換えナノ粒子製剤、バンデタニブ、クロラムブシル、A G 1 4 7 8、A G 1 5 7 1 (S U 5 2 7 1)、テムシロリムス、パゾパニブ、カンホスファミド、チオテパ、及びシクロホスファミド；ブスルファン、インプロスルファン、及びピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン及びメチラメラミン；アセトゲニン (特にプラタシン及びプラタシノン)；カンプトテシン (合成類似体トポテカンを含む)；プリオスタチン；カリスタチン；C C - 1 0 6 5 (そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成類似体を含む)；クリプトフィシン (特にクリプトフィシン 1 及びクリプトフィシン 8)；ドラスタチン；デュオカルマイシン (合成類似体、K W - 2 1 8 9 及び C B 1 - T M 1 を

40

50

含む) ; エリユテロピン ; パンクラチスタチン ; サルコジクチイン ; スポンギスタチン ; クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニマスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード等のナイトロジェンマスタード ; カルマスティン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチンなどのニトロソウレア ; エンジン抗生物質などの抗生物質 (例えば、カリケアマイシン、カリケアマイシン 1 I、カリケアマイシン 1 I (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) 33 : 183 - 186)) ; ジネミシン、ジネミシン A ; クロドロネートなどのビスホスホネート ; エスペラミシン ; 加えて、ネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパク質エンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、モルホリノ - ドキソルピシン、シアノモルホリノ - ドキソルピシン、2 - ピロリノ - ドキソルピシン及びデオキシドクソルピシン、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、ネモルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン C などのマイトマイシン、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン ; メトトレキサート及び 5 - フルオロウラシル (5 - F U) などの代謝拮抗薬 ; デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸類似体 ; フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体 ; アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジネン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジンなどのピリミジン類似体 ; カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン ; アミノグルテチミド、マイトテイン、トリロスタンなどの抗副腎剤 ; フォリン酸などの葉酸補充剤 ; アセグラトン ; アルドホスファミドグリコシド ; アミノレプリン酸 ; エニルウラシル ; アムサクリン ; ベストラブシル ; ビサントレン ; エダトラキセート ; デフォファミン ; デメコルチン ; ジアジクオン ; エフロルニチン ; エリプチニウムアセテート ; エポチロン ; エトグルシド ; 硝酸ガリウム ; ヒドロキシ尿素 ; レンチナン ; ロニダイニン ; メイタンシン及びアンサマイトシンなどのメイタンシノイド ; ミトグアゾン ; マイトキサントロン ; モピダンモール ; ニトラエリン ; ペントスタチン ; フェナメット ; ピラルピシン ; ロソキサントロン ; ポドフィリン酸 ; 2 - エチルヒドラジド ; プロカルバジン ; P S K (登録商標) 多糖類複合体 (*J H S Natural Products, Eugene, Oreg.*) ; ラゾキサラン ; リゾキシシン ; シゾフラン ; スピロゲルマニウム ; テヌアゾン酸 ; トリアジクオン ; 2 , 2 ' , 2 " - トリクロロトリエチルアミン ; トリコテセン (特に T - 2 毒素、ベラキュリン A、ロリジン A 及びアングイジン) ; ウレタン ; ピンデシン ; ダカルバジン ; マンノムスチン ; ミトプロニトール ; ミトラクトール ; ピボプロマン ; ガシトシン ; アラビノシド (「 A r a - C 」) ; シクロホスファミド ; チオテパ ; 6 - チオグアニン ; メルカプトプリン ; メトトレキサート ; シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金類似体 ; ピンブラスチン ; エトポシド (V P - 16) ; イホスファミド ; マイトキサントロン ; ピンクリスチン ; ビノレルピン ; ノバントロン ; テニポシド ; エダトレキサート ; ダウノマイシン ; アミノプテリン ; カペシタピン ; イバンドロネート ; C P T - 11 ; トポイソメラーゼ阻害剤 R F S 2000 ; ジフルオロメチルオルニチン (D M F O) ; レチノイン酸などのレチノイド ; 並びに、上記の何れかの薬学的に許容される塩、酸、及び誘導体を挙げることができる。

【 0 1 5 7 】

特定の実施形態では、化学療法剤としては、(i) 例えば、タモキシフェン (タモキシフェンシトレートを含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY 117018、オナプリストン、及

びトレミフェンシトレートを含む、抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）などの、腫瘍におけるホルモン作用を制御又は阻害する作用を持つ、抗ホルモン剤；（ii）例えば、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エクセメスタン、ホルメスタイン、ファドロゾール、ポロゾール、レトロゾール、アナストロゾールなどの、副腎にてエストロゲン産生を制御する、酵素アロマトラーゼを阻害するアロマトラーゼ阻害剤；（iii）フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン剤；加えて、トロキサシタピン（1,3-ジオキサランヌクレオシドシトシン類似体）；（iv）MEK阻害剤（国際公開第2007/044515号）などのプロテインキナーゼ阻害剤；（v）脂質キナーゼ阻害剤；（vi）アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異所性細胞増殖で示唆されるシグナル伝達経路における、遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC-、Raf、及びH-Ras、例えば、オプリメルセン；（vii）VEGF発現阻害剤（例えば、ANGIOZYME（登録商標））及びHER2発現阻害剤などのリボザイム；（viii）遺伝子療法ワクチンなどのワクチン、例えば、ALLOVECTIN（登録商標）、LEUVECTIN（登録商標）、及びVAXID（登録商標）；PROLEUKIN（登録商標）rIL-2；LURTOTECAN（登録商標）などのトポイソメラーゼ1阻害剤；ABARELIX（登録商標）rmRH；（ix）ペバシズマブなどの抗血管新生剤；並びに、上記の何れかの薬学的に許容される塩、酸、及び誘導体が挙げられる。

10

【0158】

特定の実施形態では、化学療法剤は、アレムツズマブ（Campath）、ペバシズマブ；セツキシマブ；パニツムマブ、リツキシマブ、ベルツズマブ、トラスツズマブ、トシツモマブなどの治療用抗体、及び、抗体薬物複合体のゲムツズマブオゾガマイシンを含む。

20

【実施例】

【0159】

以下の実施例は単に例示のためのものであり、本開示を何ら限定するものではない。例えば、本明細書で参照される実験室規模の組成物若しくは製剤、又は押出成形ブレンドは一般的に、本出願の意図する範囲から逸脱することなく、提供される詳細の観点でスケールアップ可能であることが理解されよう。

【0160】

本実施例では、「API」（活性薬剤成分）は、本質的に無水の親化合物（即ち、非塩）形態で添加される、式Aの任意の化合物であることができる。

30

実施例1：遊離塩基化合物の溶解とpH

遊離塩基形態における、典型的なAPI（即ち、本明細書で開示する化合物2）の溶解性を、様々なpHの緩衝液中で評価した。結果を下表に報告する。

【0161】

【表1】

| 試料ID | 平均濃度 (mg/mL) |
|-----------|--------------|
| 0.01N HCl | 55.52 |
| pH2.0 | 9.67 |
| pH3.0 | 2.07 |
| pH4.5 | 1.81 |
| pH6.8 | 0.02 |
| 水 | 0.09 |

40

50

【 0 1 6 2 】

実施例 2 : 安定性調査

8 時間にわたる、異なる温度における化合物 2 の塩酸塩の安定性を以下に示す。T 0 における初期純度は、96.5%である。溶解度が向上したにも関わらず、化合物 2 の塩酸塩は十分安定しておらず、それ故に、さらなる製剤開発に向いていないことを、データは示唆している。同様の観察を、本発明の幾つかの他の化合物に対しても行った。

【 0 1 6 3 】

【表 2】

| 化合物 2 HC 1 | 8 時間における純度 (%) |
|------------|----------------|
| 50°C | 95.7% |
| 80°C | 90.1% |
| 100°C | 84.7% |

10

【 0 1 6 4 】

一方で、40% 及び 75% RH (相対湿度) で 2 週間の条件下での、有機酸 (フマル酸) との遊離塩基形態の化合物 2 の物理的混合物の安定性を以下に示す。混合物が驚くほど安定しており、製剤開発に好適であることを、データは示唆している。

20

【 0 1 6 5 】

【表 3】

| 化合物 2 とフマル酸の混合物 | 純度 (%) |
|-----------------|--------|
| 0 | 99.1 |
| 2 週間 | 98.9 |

30

【 0 1 6 6 】

本発明の化合物との有機酸混合物が驚くほど安定しているという観察結果もまた、40% 及び 75% RH で 2 週間の条件下での、クエン酸一水和物との遊離塩基形態の化合物 2 の、物理的混合物の安定性により示される。以下を参照されたい。クエン酸混合物もまた十分安定しており、製剤開発に好適であることを、データは示唆している。

【 0 1 6 7 】

【表 4】

| 化合物 2 とクエン酸一水和物の混合物 | 純度 (%) |
|---------------------|--------|
| 0 | 99.2 |
| 2 週間 | 99.7 |

40

【 0 1 6 8 】

40% 及び 75% RH で 2 週間の条件下での、化合物 2 のコハク酸との物理的混合物の安定性もまた以下に示す。混合物が製剤開発に向いていることを、データは示唆している。

50

【 0 1 6 9 】

【 表 5 】

| 化合物 2 とコハク酸の混合物 | 純度 (%) |
|-----------------|--------|
| 0 | 99.8 |
| 2週間 | 100.4 |

【 0 1 7 0 】

10

実施例 3 : F 4 7 の調製、溶解、及びイヌにおける P K 試験

錠剤 F 4 7 の構成成分を下表に列挙する。ここで、A P I は化合物 2 である :

【 0 1 7 1 】

【 表 6 】

| 構成成分 | | 供給元 | 錠剤 (mg) | % |
|-----------|---------------------------------------|--------------|---------|--------|
| 顆粒内 成分 | 遊離塩基形態の A P I | In House | 100.00 | 20.00 |
| | フマル酸 | Sigma | 100.00 | 20.00 |
| | 微結晶セルロース、 Avicel (登録商標) PH-102 | Dupont | 210.00 | 42.00 |
| | クロスカルメロースナトリウム、 Ac-Di-Sol (登録商標) | Dupont | 15.00 | 3.00 |
| | ステアリン酸マグネシウム Ligamed (登録商標) MF-2-V | Peter Greven | 5.00 | 1.00 |
| | 小計 | | | 430.00 |
| 顆粒外 成分 | 微結晶セルロース Avicel (登録商標) PH-102 | Dupont | 50.00 | 10.00 |
| | クロスカルメロースナトリウム、 Ac-Di-Sol (登録商標) | Dupont | 15.00 | 3.00 |
| | ステアリン酸マグネシウム Ligamed (登録商標) MF-2-V | Peter Greven | 5.00 | 1.00 |
| | 合計 | | | 500.00 |

20

30

40

【 0 1 7 2 】

錠剤 F 4 7 を以下のとおりに調製した :

【 0 1 7 3 】

50

【表 7】

| | | |
|---|---|----|
| 1 | 所定量の微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸、及びAPIを秤量し、30メッシュの篩に通した後に、混合容器に移して5分間混合する； | |
| 2 | Φ12mmの丸形モールド、500ポンドの圧力、4kgの硬度を用いて錠剤をプレスする； | |
| 3 | Comilを用いて工程2の錠剤を破碎し、整粒のために30メッシュ及び80メッシュのスクリーンを用いて、80メッシュ未満の粉末を再造粒する； | 10 |
| 4 | 歩留まりに従い、さらなる量の副原料を再計算する。微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムを秤量し、30メッシュの篩に通す； | |
| 5 | 微結晶セルロース及びクロスカルメロースナトリウムを、工程3の顆粒化粒子に添加し、5分間混合した後、ステアリン酸マグネシウムを添加し、その後更に2分間混合する； | 20 |
| 6 | 錠剤の圧縮：15.3*8mmの、圧縮用の楕円型浅凹状モールド（硬度12kg）を使用する。 | 20 |

【0174】

溶出試験：溶解媒体は0.1NのHCl、pH2の塩酸溶液、及び、pH3のクエン酸緩衝液である。下表(1)、(2)、及び(3)は、溶出試験の結果を示す。

【0175】

【表 8】

(1) 0.1NのHCl媒体

| 時間 (分) | 平均% | RSD%* |
|--------|-----|-------|
| 0 | 0 | 0 |
| 5 | 83 | 15.7 |
| 10 | 86 | 13.3 |
| 15 | 88 | 10.8 |
| 20 | 88 | 10.5 |
| 30 | 89 | 9.5 |
| 45 | 89 | 8.4 |
| 60 | 94 | 1.3 |

RSD：相対標準偏差

【0176】

10

20

30

40

50

【表 9】

(2) pH 2.0 の HCl

| 時間 (分) | 平均% | RSD% |
|--------|-----|------|
| 0 | 0 | 0 |
| 5 | 89 | 3.0 |
| 10 | 92 | 2.4 |
| 15 | 92 | 1.8 |
| 20 | 92 | 1.8 |
| 30 | 91 | 1.8 |
| 45 | 92 | 2.2 |
| 60 | 92 | 1.9 |

10

【0177】

【表 10】

(1) pH 3.0 のクエン酸緩衝液

| 時間 (分) | 平均% | RSD% |
|--------|-----|------|
| 0 | 0 | 0 |
| 5 | 67 | 4.4 |
| 10 | 79 | 0.8 |
| 15 | 85 | 1.9 |
| 20 | 88 | 2.9 |
| 30 | 90 | 2.5 |
| 45 | 90 | 3.0 |
| 60 | 90 | 4.0 |

20

30

【0178】

錠剤の薬物動態を、経口投与により、ビーグル犬で評価した。経口用量を強制給餌により投与した。PO群のPK時点は、投与後15分、30分、1、2、4、6、8、12、24時間であった。各時点において、約1.5mLの血液を収集した。各試料の血液を、EDTA-K2を含有する、プラスチック製微小遠心管に移し、4の遠心分離機内で、4000gで5分間の遠心分離により、15分以内で、血漿を収集した。血漿試料をポリプロピレン管の中でソートした。分析前に、試料を -75 ± 15 で、冷凍室内で保管した。血漿試料中での化合物の濃度を、LC-MS/MS法を用いて分析した。WinNonlin (Phoenix (商標)、バージョン6.1)、又は他の同様のソフトウェアを、薬物動態の計算に用いた。血漿濃度と時間データから可能な場合はいつでも、以下の薬物動態パラメーターを計算した：IV投与： C_0 、 CL 、 V_d 、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、MRT、回帰点の数；PO投与： C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、 $F\%$ 、回帰点の数。薬物動態データを、平均、標準偏差などの記述統計を用いて記述した。貢献した科学者の指示によって、さらなる薬物動態又は統計分析を行い、データの一覧に文書化した。

40

50

【 0 1 7 9 】

錠剤 F 4 7 のイヌ P K (錠剤内に、1 0 0 m g の活性 A P I) を以下に示す。この錠剤は、満足のいく薬物動態プロファイルを示すことを、結果は示す。

【 0 1 8 0 】

【 表 1 1 】

| | $T^{1/2}$ (h) | T_{max} (h) | C_{max} (ng/mL) | $UC_{(0-t)}$ (h*ng/mL) |
|-----------------|---------------|---------------|-------------------|------------------------|
| F 4 7、1 0 0 m g | 2. 7 | 1. 2 | 4, 4 2 0 | 2 2, 4 0 0 |

10

【 0 1 8 1 】

実施例 4 : F 4 8 の調製、溶解、及びイヌにおける P K 調査

錠剤 F 4 8 の構成成分を下表に列挙する。ここで、A P I は化合物 2 である :

【 0 1 8 2 】

20

30

40

50

【表 1 2】

| 構成成分 | | 供給元 | 錠剤 (mg) | % |
|-------|---------------------------------------|------------------|---------|--------|
| 顆粒内成分 | 遊離塩基形態のAPI | In House | 100.00 | 20.00 |
| | フマル酸 | Sigma | 100.00 | 20.00 |
| | 微結晶セルロース、 Avicel (登録商標) PH-102 | Dupont | 200.00 | 40.00 |
| | クロスカルメロースナトリウム、 Ac-Di-Sol (登録商標) | Dupont | 15.00 | 3.00 |
| | ステアリン酸マグネシウム Ligamed (登録商標) MF-2-V | Peter Grev en | 5.00 | 1.00 |
| | ドデシル硫酸ナトリウム Kolliphor SLS Fine | BASF | 10.00 | 2.00 |
| | 小計 | | | 430.00 |
| 顆粒外成分 | 微結晶セルロース Avicel (登録商標) PH-102 | Dupont | 50.00 | 10.00 |
| | クロスカルメロースナトリウム、 Ac-Di-Sol (登録商標) | Dupont | 15.00 | 3.00 |
| | ステアリン酸マグネシウム Ligamed (登録商標) MF-2-V | Peter Grev en | 5.00 | 1.00 |
| 合計 | | | 500.00 | 100.00 |

10

20

30

【0183】

錠剤F48を以下のとおりに調製した：

【0184】

40

50

【表 1 3】

| | | |
|---|---|----|
| 1 | 所定量の微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸、API、及びドデシル硫酸ナトリウムを秤量し、30メッシュの篩を通した後に、混合容器に移して5分間混合する； | |
| 2 | Φ12mmの丸形モールド、500ポンドの圧力、4kgの硬度を用いて錠剤をプレスする； | |
| 3 | Comilを用いて工程2の錠剤を破碎し、整粒のために30メッシュ及び80メッシュのスクリーンを用いて、80メッシュ未満の粉末を再造粒する； | 10 |
| 4 | 歩留まりに従い、さらなる量の副原料を再計算する。微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムを秤量し、30メッシュの篩に通す； | |
| 5 | 微結晶セルロース及びクロスカルメロースナトリウムを、工程3の顆粒化粒子に添加し、5分間混合した後、ステアリン酸マグネシウムを添加し、その後更に2分間混合する； | |
| 6 | 錠剤の圧縮：15.3*8mmの、圧縮用の楕円型浅凹状モールド（硬度12kg）を使用する。 | 20 |

【0185】

溶出試験：溶解媒体は0.1NのHCl、pH2の塩酸溶液、及び、pH3のクエン酸緩衝液である。下表(1)、(2)、及び(3)は、溶出試験の結果を示す。

【0186】

【表 1 4】

(3) 0.1NのHCl媒体

| 時間 (分) | 平均% | RSD% |
|--------|-----|------|
| 0 | 0 | 0 |
| 5 | 5.3 | 4.2 |
| 10 | 6.3 | 3.7 |
| 15 | 6.7 | 3.5 |
| 20 | 6.9 | 3.3 |
| 30 | 7.1 | 3.5 |
| 45 | 7.3 | 2.5 |
| 60 | 8.2 | 1.3 |

【0187】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

(4) pH 2.0 の HCl

| 時間 (分) | 平均% | RSD% |
|--------|-----|------|
| 0 | 0 | 0 |
| 5 | 3.7 | 4.5 |
| 10 | 4.6 | 3.2 |
| 15 | 5.1 | 4.0 |
| 20 | 5.6 | 2.1 |
| 30 | 6.2 | 2.8 |
| 45 | 6.7 | 3.1 |
| 60 | 7.1 | 3.0 |

10

【0188】

【表 1 6】

(2) pH 3.0 のクエン酸緩衝液

| 時間 (分) | 平均% | RSD% |
|--------|-----|------|
| 0 | 0 | 0 |
| 5 | 1.7 | 1.0 |
| 10 | 2.6 | 5.5 |
| 15 | 3.2 | 6.1 |
| 20 | 4.3 | 26.6 |
| 30 | 4.4 | 9.1 |
| 45 | 5.0 | 6.9 |
| 60 | 5.5 | 5.5 |

20

30

【0189】

錠剤の薬物動態を、経口投与により、ビーグル犬で評価した。経口用量を強制給餌により投与した。PO群のPK時点は、投与後15分、30分、1、2、4、6、8、12、24時間であった。各時点において、約1.5mLの血液を収集した。各試料の血液を、EDTA-K2を含有する、プラスチック製微小遠心管に移し、4の遠心分離機内で、4000gで5分間の遠心分離により、15分以内で、血漿を収集した。血漿試料をポリプロピレン管の中でソートした。分析前に、試料を -75 ± 15 で、冷凍室内で保管した。血漿試料中での化合物の濃度を、LC-MS/MS法を用いて分析した。WinNonlin (Phoenix (商標)、バージョン6.1)、又は他の同様のソフトウェアを、薬物動態の計算に用いた。血漿濃度と時間データから可能な場合はいつでも、以下の薬物動態パラメーターを計算した：IV投与： C_0 、 CL 、 V_d 、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、MRT、回帰点の数；PO投与： C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、 $F\%$ 、回帰点の数。薬物動態データを、平均、標準偏差などの記述統計を用いて記述した。貢献した科学者の指示によって、さらなる薬物動態又は統計分析を行い、データの一覧に文書化した。

40

50

【 0 1 9 0 】

錠剤 F 4 8 のイヌ P K (錠剤内に、1 0 0 m g の活性 A P I) を以下に示す。F 4 8 薬物動態プロファイルは、F 4 7 の薬物動態プロファイルほど良好ではないことを、結果は示す。

【 0 1 9 1 】

【 表 1 7 】

| | $T^{1/2}$ (h) | T_{max} (h) | C_{max} (ng/mL) | $AUC_{(0-t)}$ (h*ng/mL) |
|-----------------|------------------|------------------|----------------------|----------------------------|
| F 4 8、1 0 0 m g | 3. 8 | 0. 8 | 1, 6 5 0 | 5, 6 8 0 |

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/US2021/045867 |
|---|

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4985 A61P35/00 C07D487/04 C07D495/04 ADD. | | |
|--|---|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P C07D A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 2019/161152 A1 (NEWAVE PHARMACEUTICAL INC [US]) 22 August 2019 (2019-08-22) claims 1-11; examples A-1-A-15 ----- | 1-13 |
| A | WO 2013/067274 A1 (GENENTECH INC [US]; CRAWFORD JAMES JOHN [US] ET AL.) 10 May 2013 (2013-05-10) cited in the application claims 1-29; example 219 ----- | 1-13 |
| A,P | WO 2020/176403 A1 (NEWAVE PHARMACEUTICAL INC [US]) 3 September 2020 (2020-09-03) claims 1-7 ----- | 1-13 |
| A,P | WO 2021/066958 A1 (NEWAVE PHARMACEUTICAL INC [US]) 8 April 2021 (2021-04-08) claims 1-16 ----- | 1-13 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents : | | |
| *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 16 November 2021 | | Date of mailing of the international search report 25/11/2021 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Sáez Díaz, R |

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/045867

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2019161152 A1 | 22-08-2019 | AU 2019222475 A1 | 30-07-2020 |
| | | CA 3088796 A1 | 22-08-2019 |
| | | CN 111741959 A | 02-10-2020 |
| | | EP 3755702 A1 | 30-12-2020 |
| | | JP 2021514390 A | 10-06-2021 |
| | | KR 20200122348 A | 27-10-2020 |
| | | MA 51899 A | 30-12-2020 |
| | | SG 11202006274X A | 29-07-2020 |
| | | US 2020286074 A1 | 10-09-2020 |
| | | US 2020377478 A1 | 03-12-2020 |
| WO 2019161152 A1 | 22-08-2019 | | |
| WO 2013067274 A1 | 10-05-2013 | AR 088641 A1 | 25-06-2014 |
| | | AR 117501 A2 | 11-08-2021 |
| | | AU 2012332365 A1 | 01-05-2014 |
| | | AU 2016273930 A1 | 12-01-2017 |
| | | AU 2018201557 A1 | 22-03-2018 |
| | | AU 2019216728 A1 | 05-09-2019 |
| | | AU 2020202707 A1 | 14-05-2020 |
| | | BR 112014010459 A2 | 18-04-2017 |
| | | CA 2853975 A1 | 10-05-2013 |
| | | CL 2014001103 A1 | 03-10-2014 |
| | | CN 104125959 A | 29-10-2014 |
| | | CN 107011348 A | 04-08-2017 |
| | | CO 6950472 A2 | 20-05-2014 |
| | | CR 20140194 A | 03-06-2014 |
| | | CY 1117097 T1 | 05-04-2017 |
| | | DK 2773638 T3 | 19-10-2015 |
| | | DK 3002284 T3 | 29-07-2019 |
| | | EA 201490858 A1 | 29-08-2014 |
| | | EP 2773638 A1 | 10-09-2014 |
| | | EP 3002284 A1 | 06-04-2016 |
| | | EP 3521288 A1 | 07-08-2019 |
| | | ES 2555168 T3 | 29-12-2015 |
| | | ES 2738329 T3 | 22-01-2020 |
| | | HK 1201265 A1 | 28-08-2015 |
| | | HR P20151442 T1 | 29-01-2016 |
| | | HR P20191307 T1 | 18-10-2019 |
| | | HU E028019 T2 | 28-11-2016 |
| | | HU E044959 T2 | 30-12-2019 |
| | | IL 232060 A | 29-02-2016 |
| | | JP 5976827 B2 | 24-08-2016 |
| | | JP 6571215 B2 | 04-09-2019 |
| | | JP 2014532762 A | 08-12-2014 |
| | | JP 2016028046 A | 25-02-2016 |
| | | JP 2018080193 A | 24-05-2018 |
| | | JP 2019108342 A | 04-07-2019 |
| JP 2020183397 A | 12-11-2020 | | |
| KR 20140096097 A | 04-08-2014 | | |
| KR 20160003328 A | 08-01-2016 | | |
| LT 3002284 T | 12-08-2019 | | |
| MA 35819 B1 | 01-12-2014 | | |
| MX 361807 B | 17-12-2018 | | |
| NZ 624021 A | 30-09-2016 | | |
| PE 20141586 A1 | 25-10-2014 | | |
| PL 2773638 T3 | 31-03-2016 | | |
| PL 3002284 T3 | 29-11-2019 | | |
| PT 2773638 E | 12-01-2016 | | |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/045867

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date | |
|--|------------------|-------------------------|------------------|------------|
| | | PT 3002284 T | 17-07-2019 | |
| | | SG 11201401992Y A | 29-05-2014 | |
| | | SI 2773638 T1 | 31-12-2015 | |
| | | SI 3002284 T1 | 30-08-2019 | |
| | | TR 201909849 T4 | 22-07-2019 | |
| | | TW 201326175 A | 01-07-2013 | |
| | | TW 201741315 A | 01-12-2017 | |
| | | TW 201906845 A | 16-02-2019 | |
| | | TW 202124384 A | 01-07-2021 | |
| | | UA 111756 C2 | 10-06-2016 | |
| | | US RE48239 E | 06-10-2020 | |
| | | US 2013116235 A1 | 09-05-2013 | |
| | | US 2014194408 A1 | 10-07-2014 | |
| | | US 2014378432 A1 | 25-12-2014 | |
| | | US 2016228432 A1 | 11-08-2016 | |
| | | US 2018071286 A1 | 15-03-2018 | |
| | | US 2019194203 A1 | 27-06-2019 | |
| | | US 2020062769 A1 | 27-02-2020 | |
| | | US 2021079002 A1 | 18-03-2021 | |
| | | WO 2013067274 A1 | 10-05-2013 | |
| ----- | | | | |
| WO 2020176403 | A1 | 03-09-2020 | CA 3131517 A1 | 03-09-2020 |
| | | | WO 2020176403 A1 | 03-09-2020 |
| ----- | | | | |
| WO 2021066958 | A1 | 08-04-2021 | NONE | |
| ----- | | | | |

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

| | | | |
|----------------|-------------------------|---------|---------|
| A 6 1 K | 31/4365(2006.01) | A 6 1 K | 31/4365 |
| A 6 1 K | 31/4375(2006.01) | A 6 1 K | 31/4375 |
| A 6 1 P | 35/00 (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 |
| A 6 1 P | 29/00 (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 |
| A 6 1 P | 37/02 (2006.01) | A 6 1 P | 37/02 |

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,
RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

(74)代理人 100163784

弁理士 武田 健志

(72)発明者 チェン, イ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 5 6 6 , プレザントン, グラピナ・プレイス 3 4 4 7

F ターム (参考) 4C076 AA36 CC04 CC07 CC27 DD41 DD42 DD67 EE31 FF04 FF05
FF06 FF094C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB29 MA02 MA03 MA05 MA35
NA14 ZB07 ZB11 ZB26