

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-514782

(P2023-514782A)

(43)公表日 令和5年4月10日(2023.4.10)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 7 Z 4 C 0 6 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P 4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
		審査請求 有	予備審査請求 未請求 (全300頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-550791(P2022-550791)	(71)出願人	521285230
(86)(22)出願日	令和3年2月23日(2021.2.23)		上海 テツ ギョウ 生物科技有限公司
(85)翻訳文提出日	令和4年8月23日(2022.8.23)		中華人民共和国201800上海市嘉定区南翔鎮徳園路1259弄17号102室
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/077516	(74)代理人	110000338
(87)国際公開番号	WO2021/169963		弁理士法人 HARAKENZO WORLD PATENT & TRADE MARK
(87)国際公開日	令和3年9月2日(2021.9.2)	(72)発明者	杜鋒田
(31)優先権主張番号	202010113349.1		中華人民共和国201800上海市嘉定区南翔鎮徳園路1259弄17号102室
(32)優先日	令和2年2月24日(2020.2.24)	(72)発明者	王海波
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(31)優先権主張番号	202010136460.2		
(32)優先日	令和2年3月2日(2020.3.2)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(31)優先権主張番号	202010168356.1		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 芳香族化合物および抗腫瘍薬物の調製におけるその使用

(57)【要約】

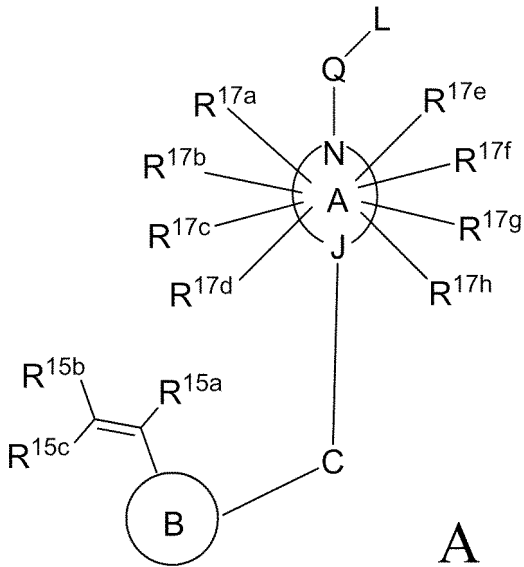
芳香族基を含む化合物、ならびにその化合物の立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩が提供される。さらに、化合物の調製および使用に関する方法が提供される。化合物を含む医薬組成物および関連するがん治療方法が含まれる。開示された芳香族基含有化合物は、タンパク質に対して顕著な阻害活性を有し、腫瘍治療の分野において、広い適用が期待される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化 1】

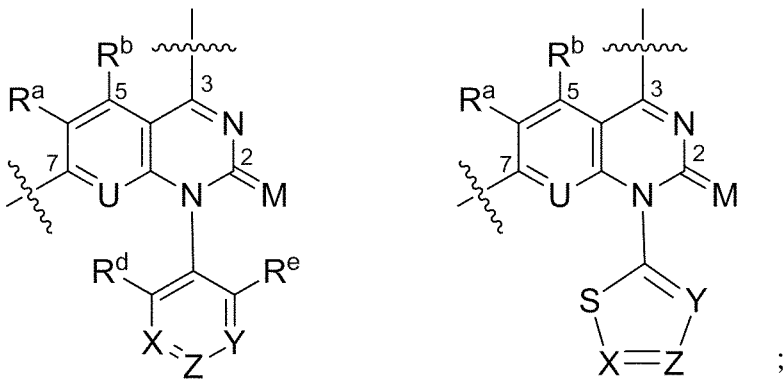


10

20

ここで、J は、窒素原子または CH であり；
環 B は、アリール、ヘテロアリールであり；
C は、以下の群であり；

【化 2】



30

ここで、「3」位の炭素原子は、環 A に結合され、「7」位の炭素原子は、環 B に結合され；

U は、窒素原子または CR^U であり、ここで、R^U は、水素または重水素であり；

M は、酸素原子または硫黄原子であり；

X は、窒素原子または CR¹ であり、Y は、窒素原子または CR² であり、Z は、窒素原子または CR³ であり；

R^a、R^b は、独立して、水素、重水素、ハロゲンであり；

R^d、R^e は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、アミド、アルケニル、アルキニルであり；

環 A は、窒素含有ヘテロシクリルであり；

R¹、R²、R³、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c}、R^{17d}、R^{17e}、R^{17f}、R^{17g}、R^{17h} は、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルからなる群から独立して選択

40

50

され；

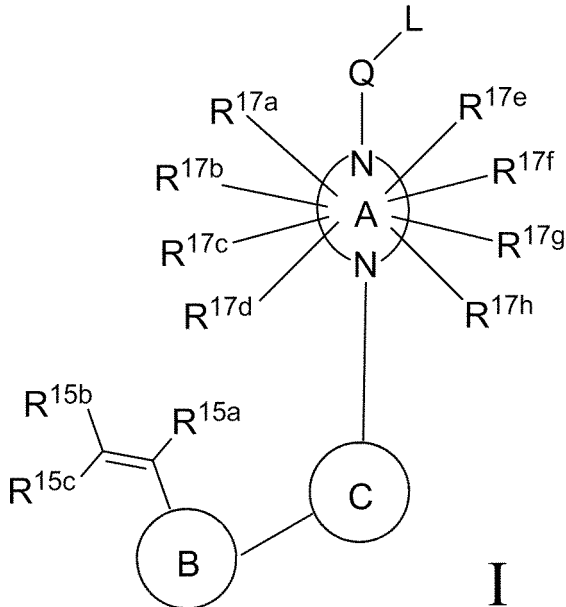
Qは、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(18O)-$ であり；

Lは、アルキニル、アルケニル、ハロアルキルである。

【請求項2】

式(I)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化3】



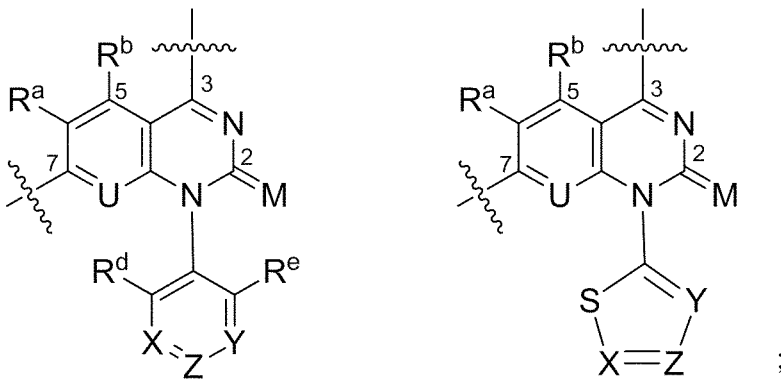
10

20

ここで、環Bはアリール、ヘテロアリールであり；

Cは以下の群であり；

【化4】



30

ここで、「3」位の炭素原子は、環Aに結合され、「7」位の炭素原子は、環Bに結合され；

40

Uは、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；

Mは、酸素原子または硫黄原子であり；

Xは、窒素原子または CR^1 であり、Yは、窒素原子または CR^2 であり、Zは、窒素原子または CR^3 であり；

R^a 、 R^b は、独立して、水素、重水素、ハロゲンであり；

R^d 、 R^e は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、アミド、アルケニル、アルキニルであり；

環Aは、5～7員の窒素含有ヘテロシクリルであり；

50

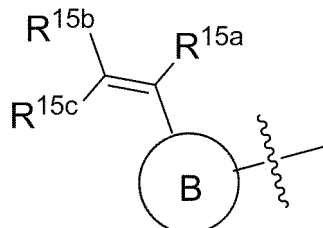
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{17g} 、 R^{17h} は、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルからなる群から独立して選択され；

Qは、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ であり；

Lは、アルキニル、アルケニル、ハロアルキルであり；

以下の構造断片：

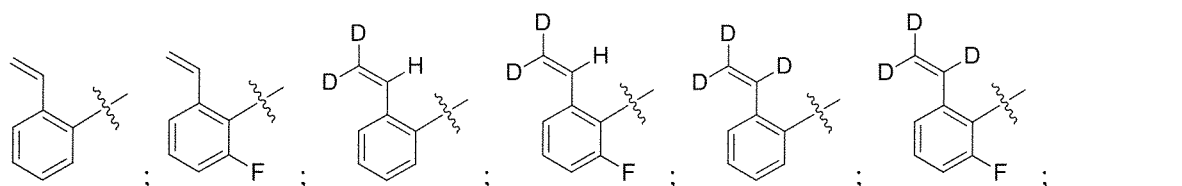
【化5】



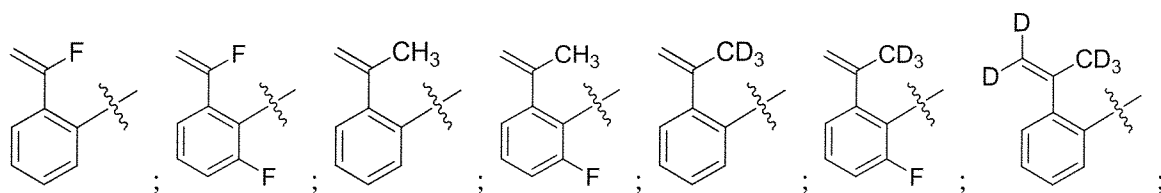
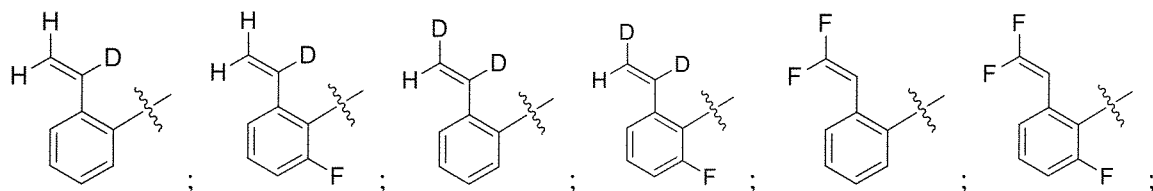
10

は、以下の群から選択され：

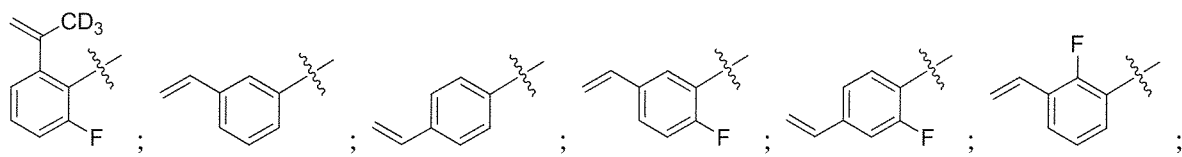
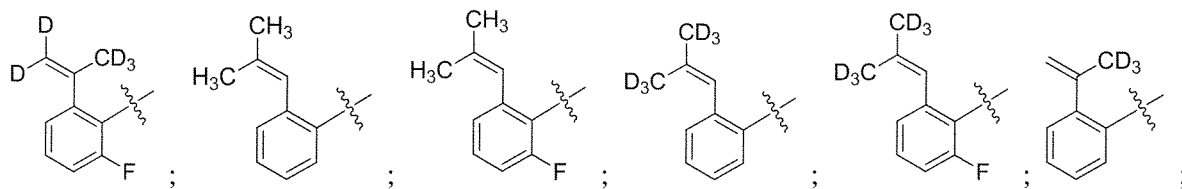
【化6】



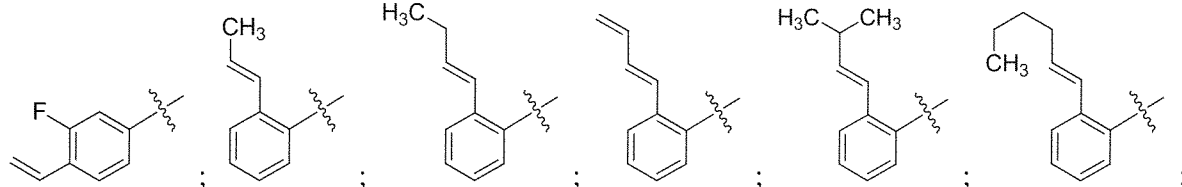
20



30



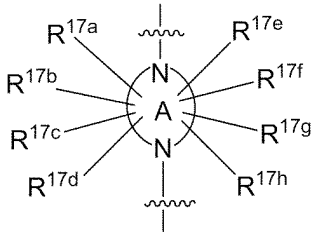
40



以下の構造断片：

50

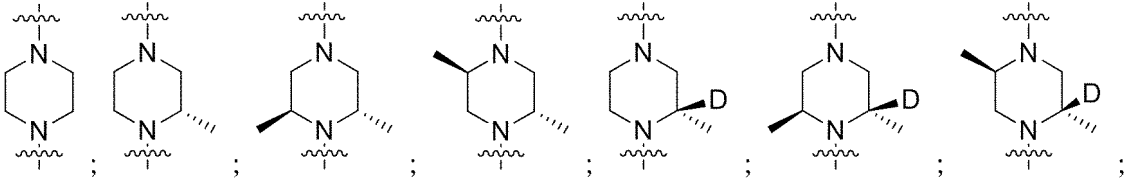
【化 7】



は、次の群から選択され：

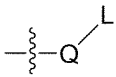
10

【化 8】



以下の構造断片：

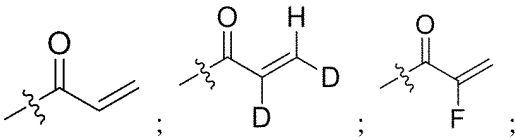
【化 9】



20

は、以下の群から選択され：

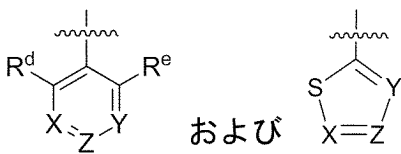
【化 10】



以下の構造断片：

30

【化 11】

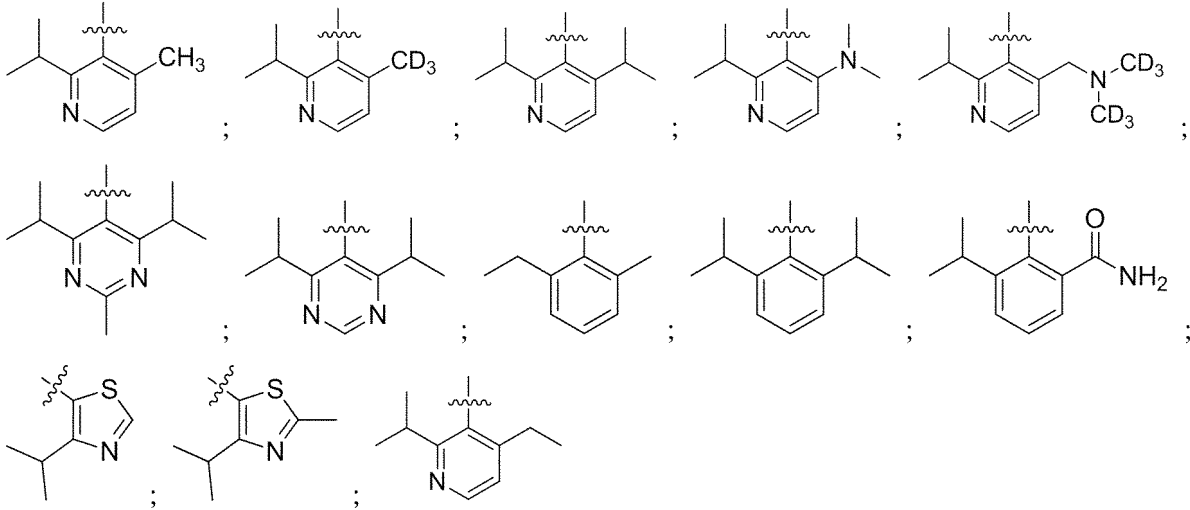


は、以下の群から選択される。

40

50

【化 1 2】



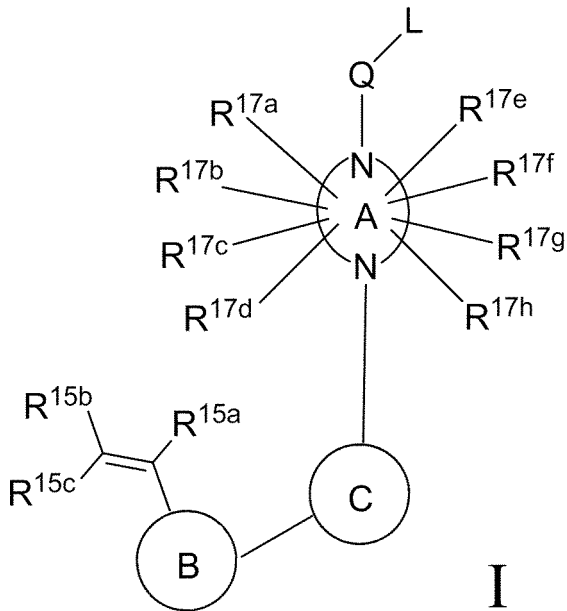
10

【請求項 3】

式 (I) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化 1 3】

20



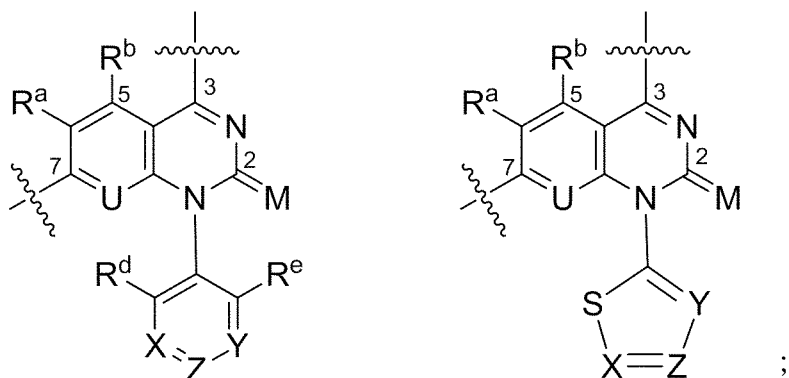
30

ここで、環 B は、アリール、ヘテロアリールであり；
C は、以下の群であり：

40

50

【化 1 4】



10

ここで、「3」位の炭素原子は、環 A に結合され、「7」位の炭素原子は、環 B に結合され；

U は、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；

M は、酸素原子または硫黄原子であり；

X は、窒素原子または CR^1 であり、Y は、窒素原子または CR^2 であり、Z は、窒素原子または CR^3 であり；

R^a 、 R^b は、独立して、水素、重水素、ハロゲンであり；

R^d 、 R^e は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、アミド、アルケニル、アルキニルであり；

20

環 A は、5 ~ 7 員の窒素含有ヘテロシクリルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{17g} 、 R^{17h} は、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルからなる群から独立して選択され；

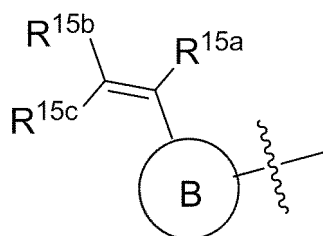
Q は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ であり；

L は、アルキニル、アルケニル、ハロアルキルであり；

以下の構造断片：

30

【化 1 5】

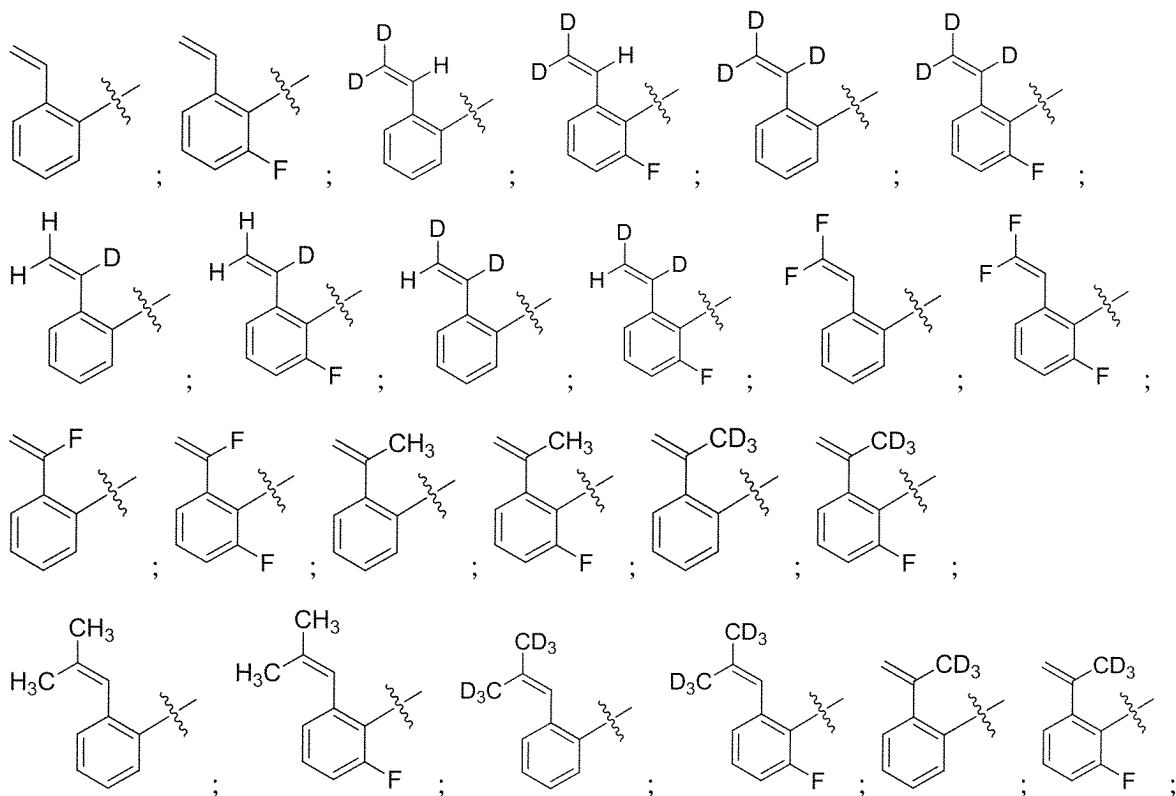


は、以下の群から選択され：

40

50

【化 1 6】

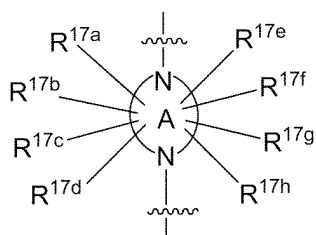


10

20

以下の構造断片：

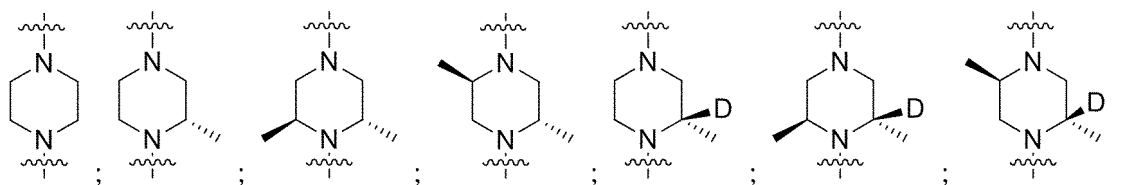
【化 1 7】



30

は、以下の群から選択され：

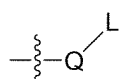
【化 1 8】



40

以下の構造断片：

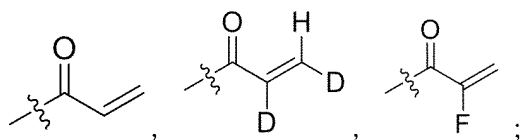
【化 1 9】



は、以下の群から選択され：

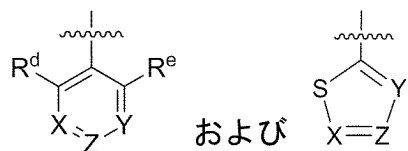
50

【化 2 0】



以下の構造断片：

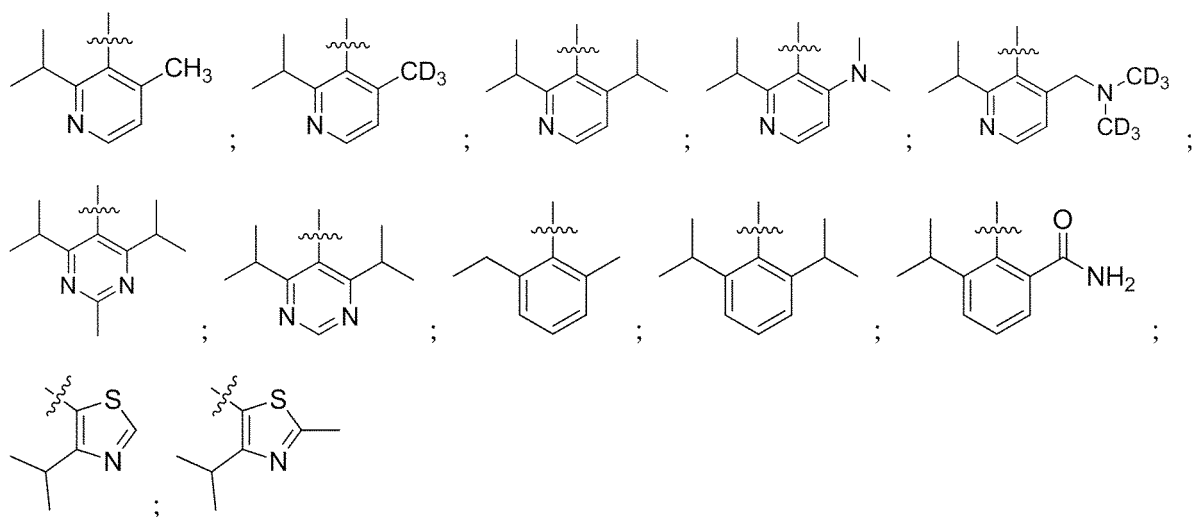
【化 2 1】



10

は、以下の群から選択される。

【化 2 2】



20

30

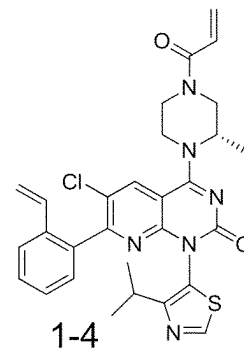
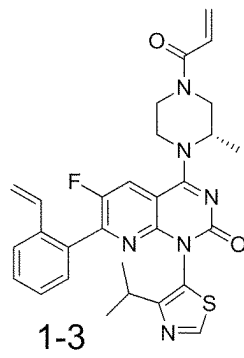
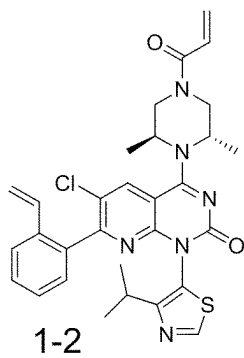
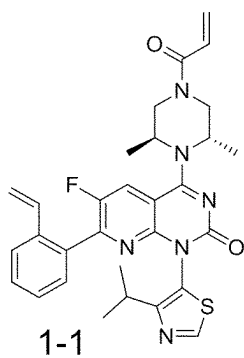
【請求項 4】

以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

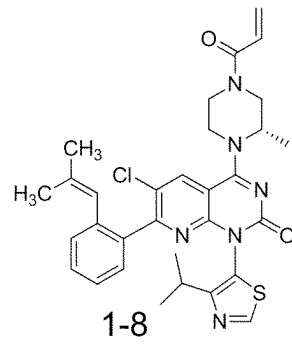
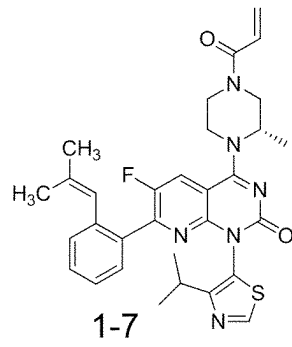
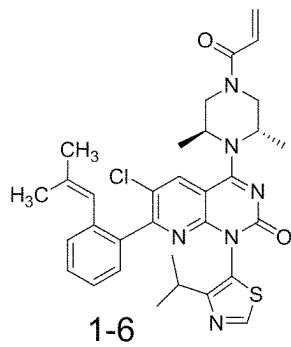
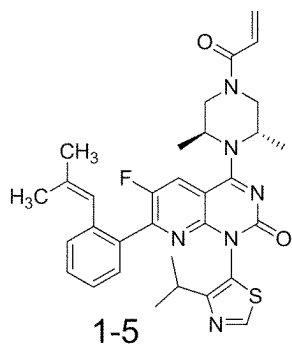
40

50

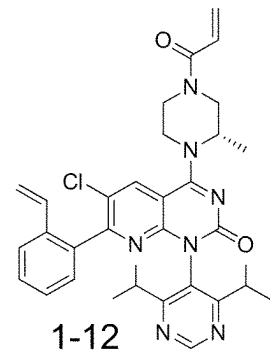
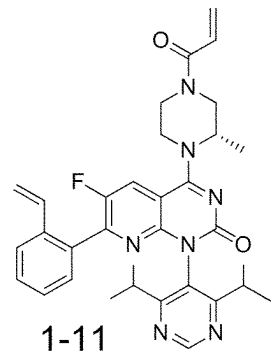
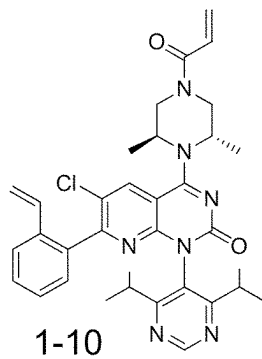
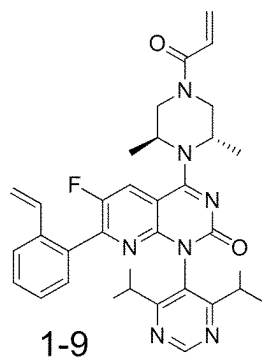
【化 2 3】



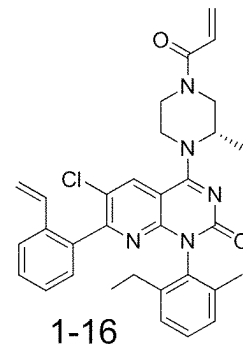
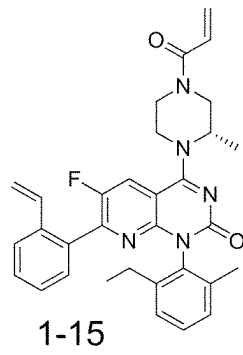
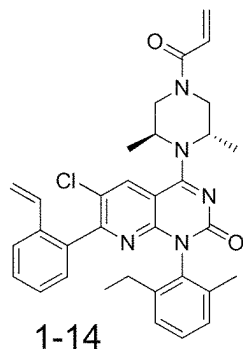
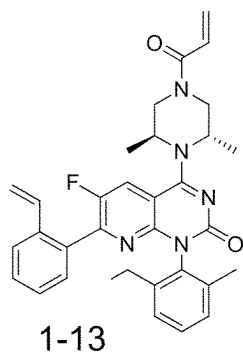
10



20

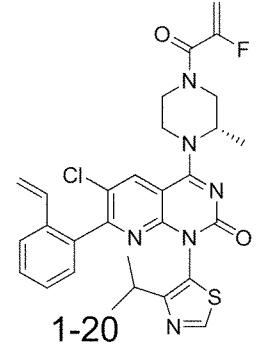
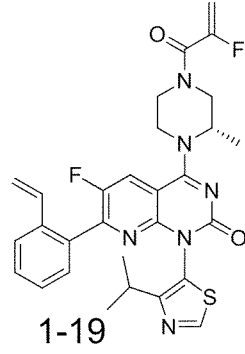
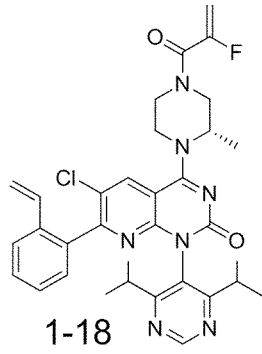
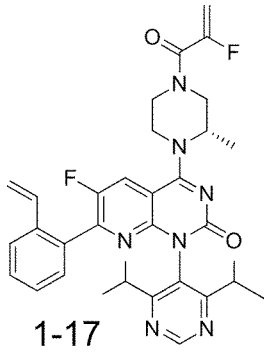


30

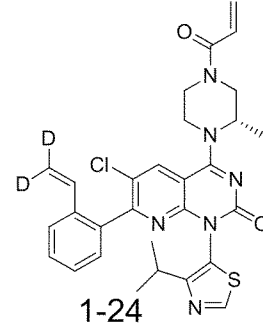
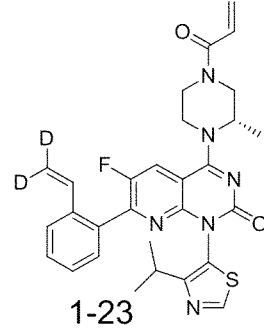
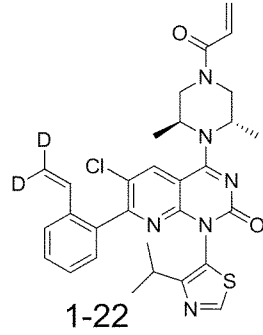
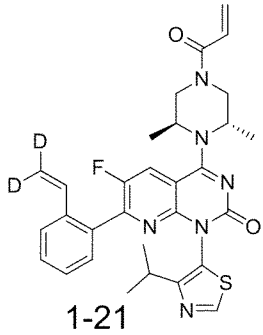


40

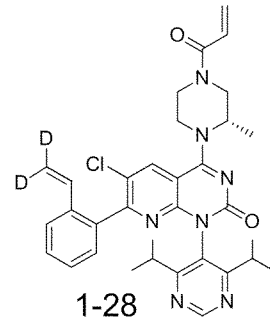
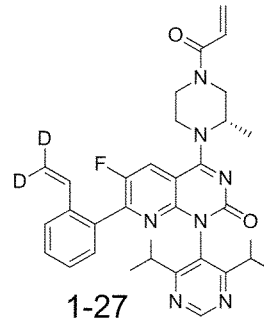
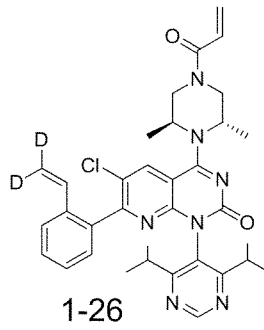
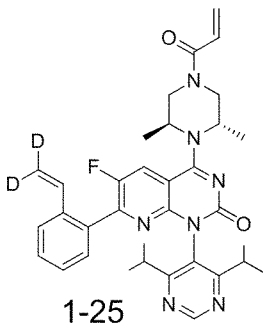
【化 2 4】



10



20



30

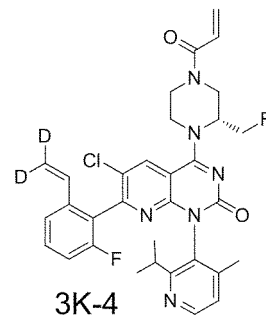
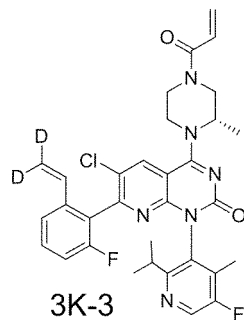
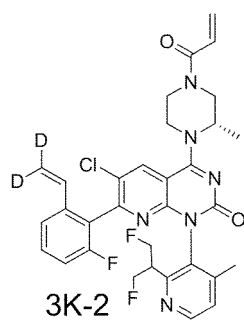
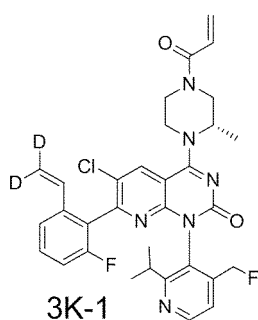
【請求項 5】

以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

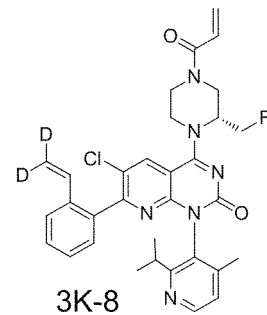
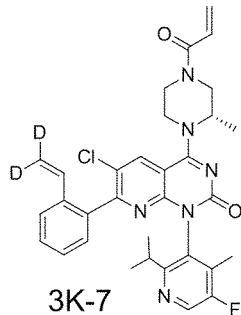
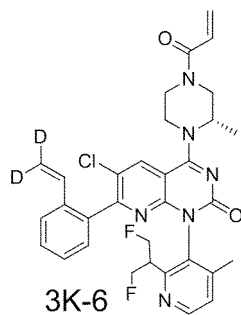
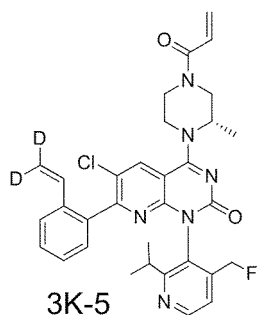
40

50

【化 2 5】



10

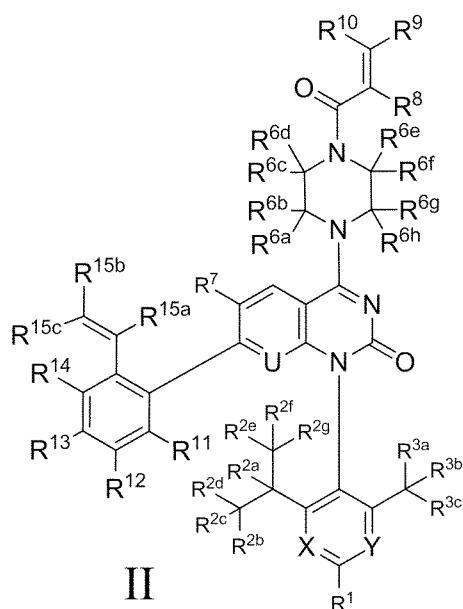


20

【請求項 6】

式 (I I) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化 2 6】



30

40

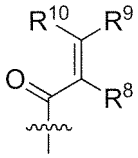
ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 Uは、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フッ素、塩素であり；
 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択さ

50

れ；

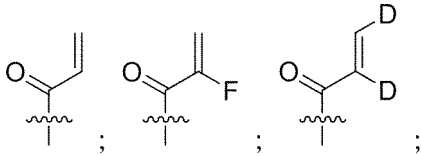
構造断片

【化 2 7】



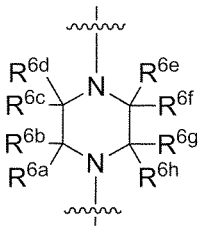
は、以下の構造から選択され：

【化 2 8】



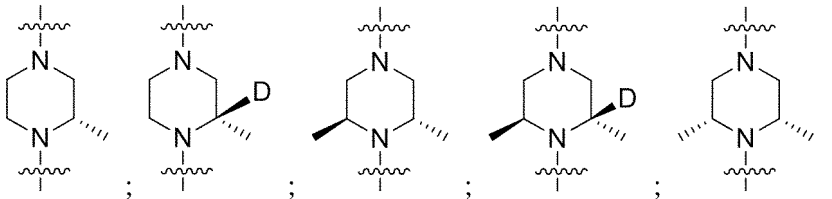
構造断片

【化 2 9】



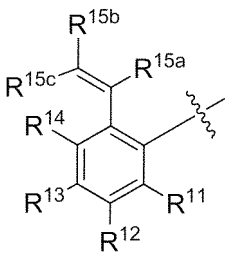
は、以下の構造から選択され：

【化 3 0】



構造断片

【化 3 1】



は、以下の構造から選択され：

10

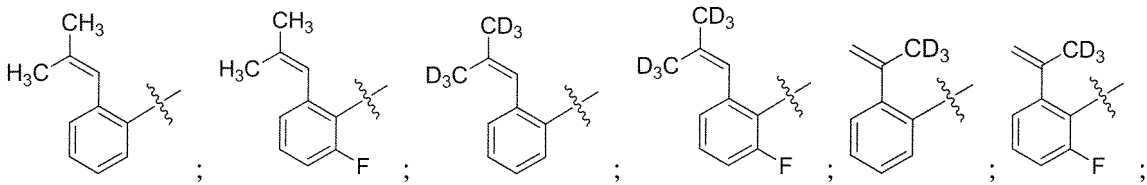
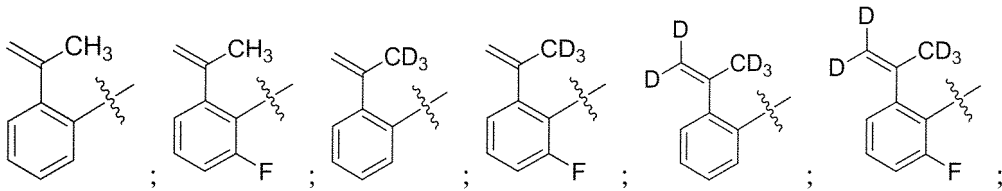
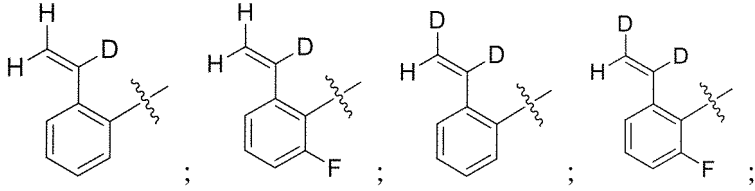
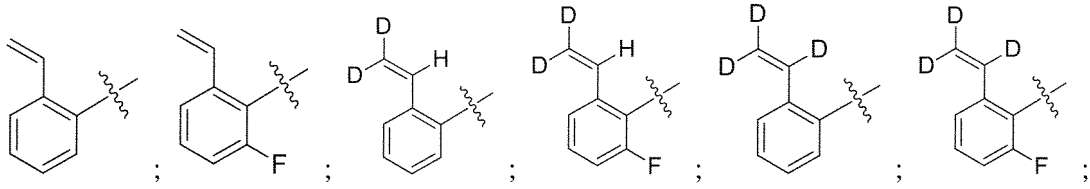
20

30

40

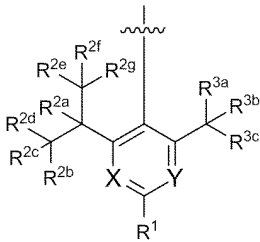
50

【化 3 2】



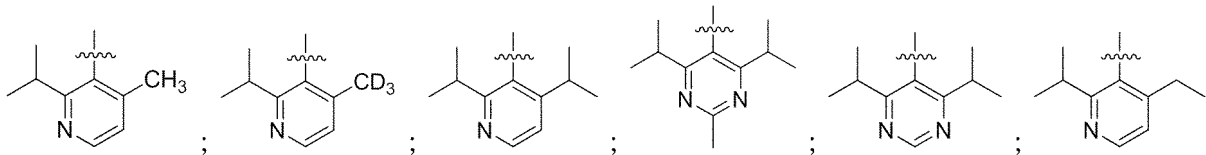
構造断片

【化 3 3】



は、以下の構造から選択される。

【化 3 4】



【請求項 7】

式 (II - 1) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

10

20

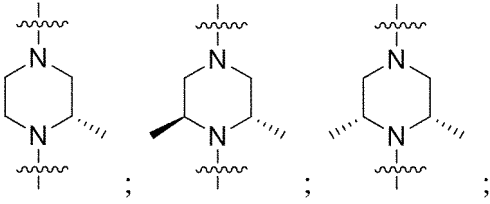
30

40

50

は、以下の構造から選択され：

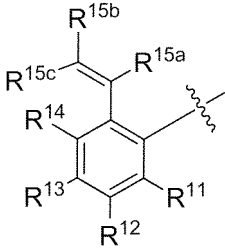
【化 3 9】



構造断片

10

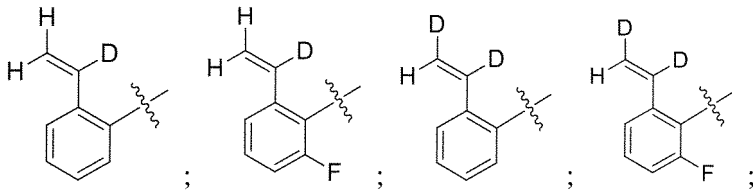
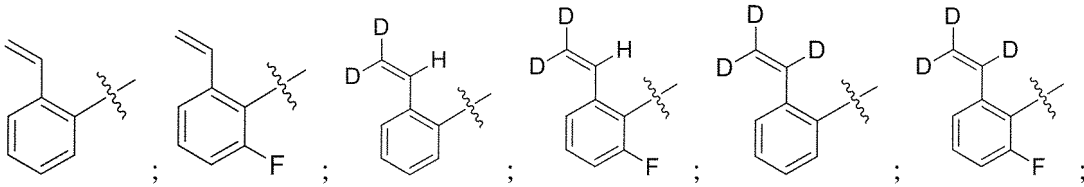
【化 4 0】



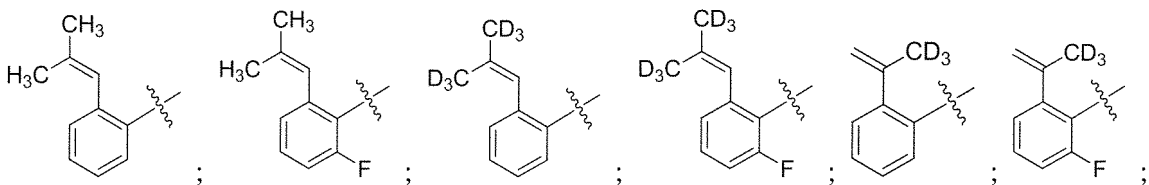
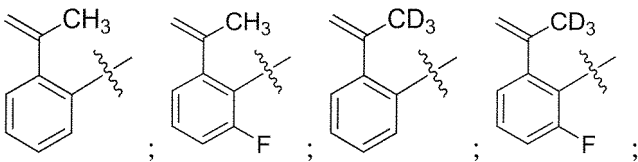
は、以下の構造から選択され：

20

【化 4 1】



30

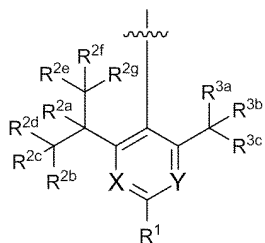


40

構造断片

50

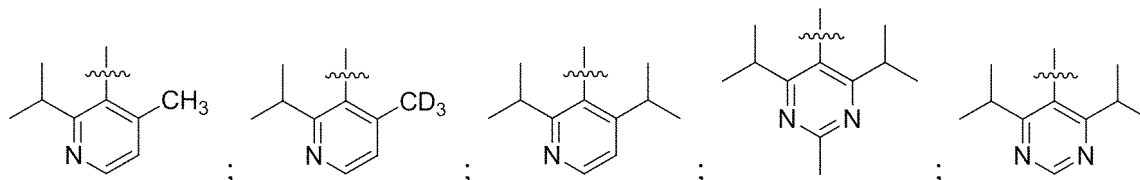
【化 4 2】



は、以下の構造から選択される。

10

【化 4 3】



【請求項 8】

以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

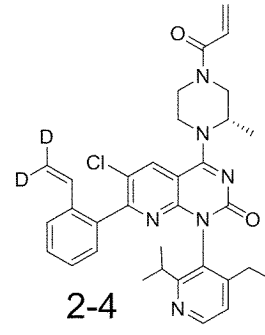
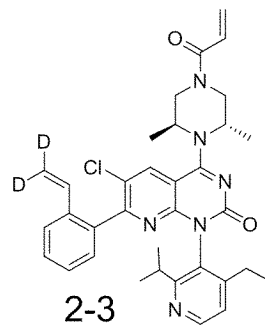
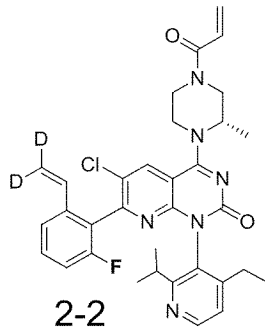
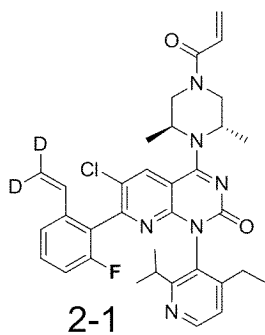
20

30

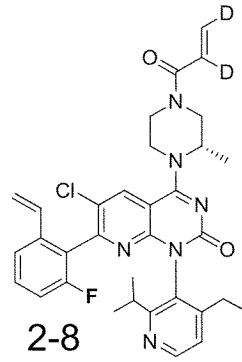
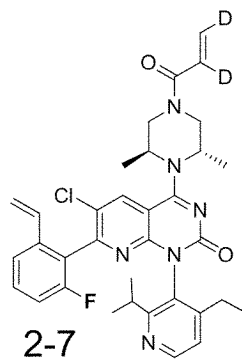
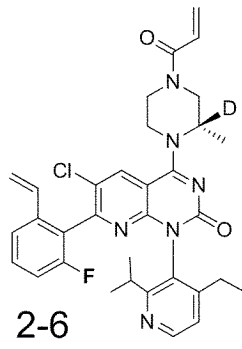
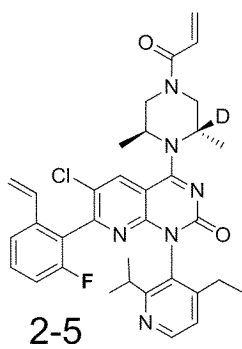
40

50

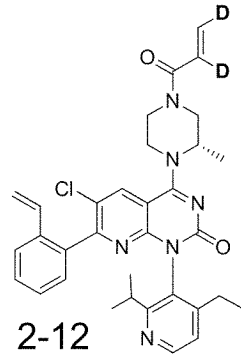
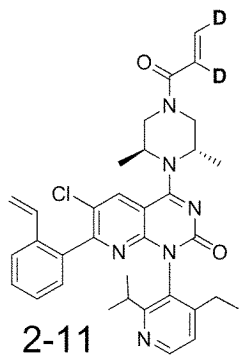
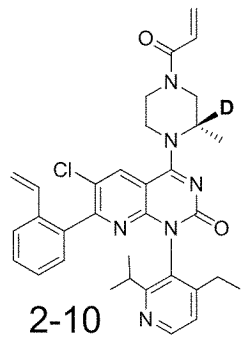
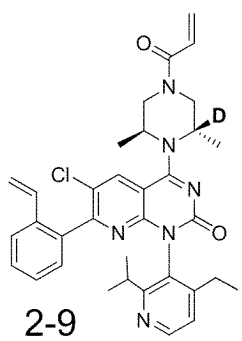
【化 4 4】



10



20

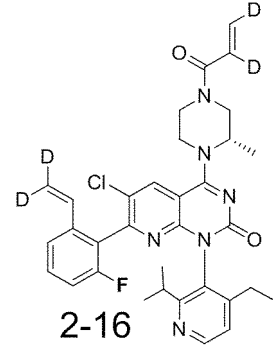
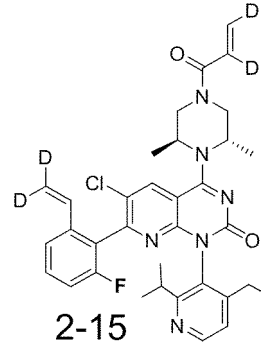
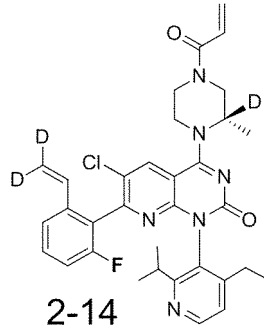
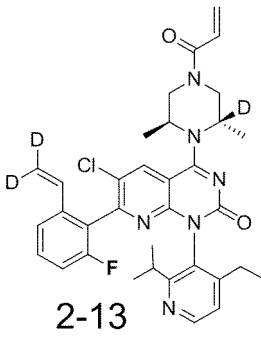


30

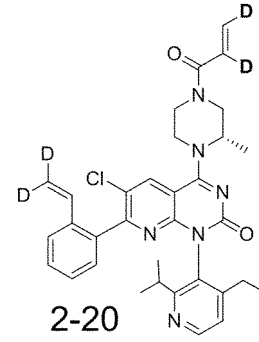
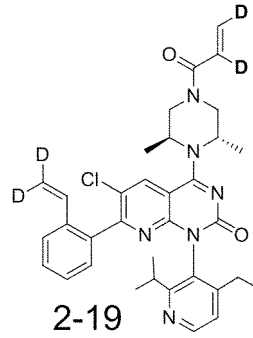
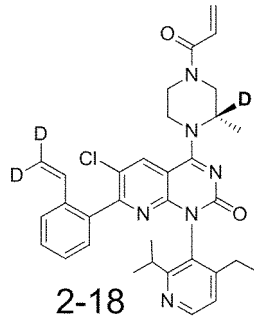
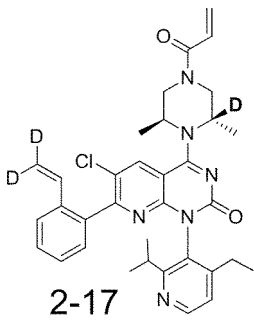
40

50

【化 4 5】



10



20

【請求項 9】

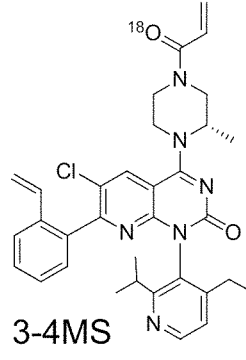
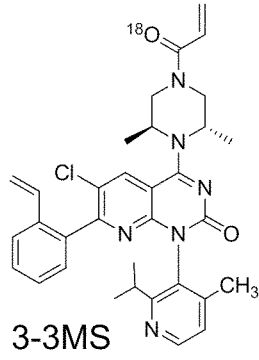
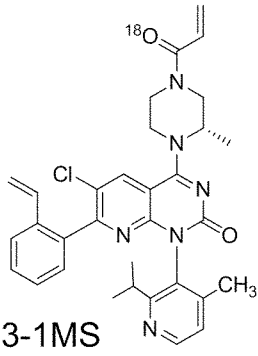
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

30

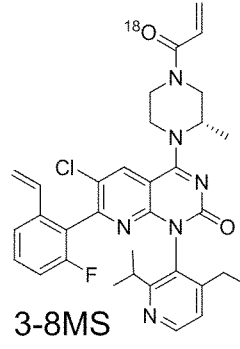
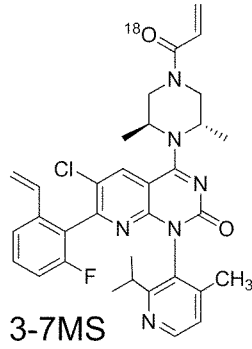
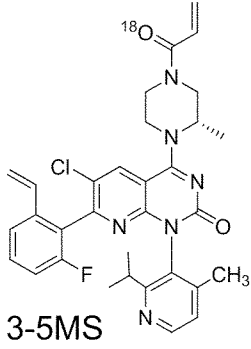
40

50

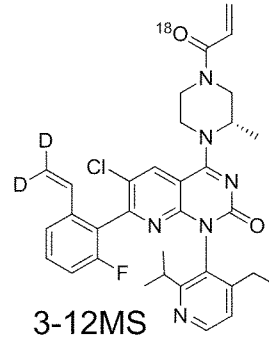
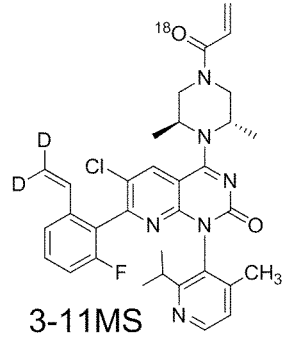
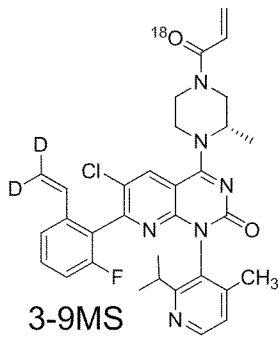
【化 4 6】



10



20



30

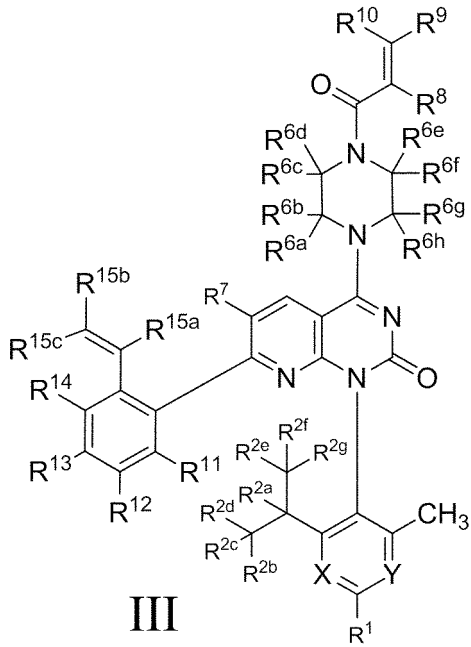
【請求項 10】

式 (I I I) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

40

50

【化 4 7】



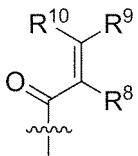
10

ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、
 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル- d_3 からなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フッ素、塩素であり；
 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

20

構造断片

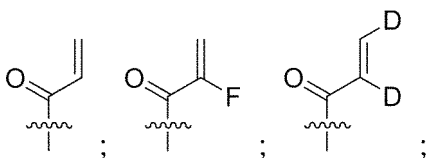
【化 4 8】



30

は、以下の構造から選択され：

【化 4 9】

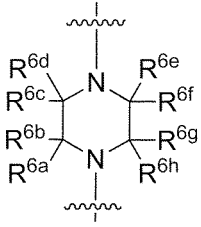


40

構造断片

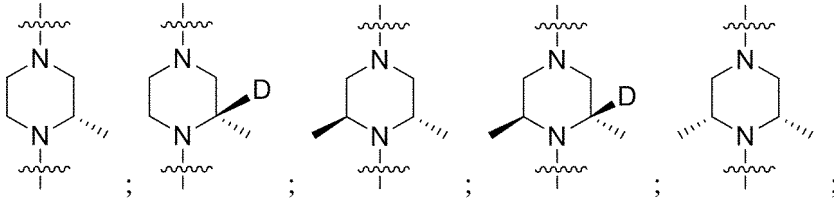
50

【化 5 0】



は、以下の構造から選択され：

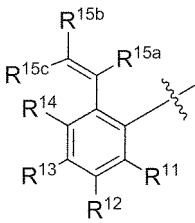
【化 5 1】



10

構造断片

【化 5 2】



20

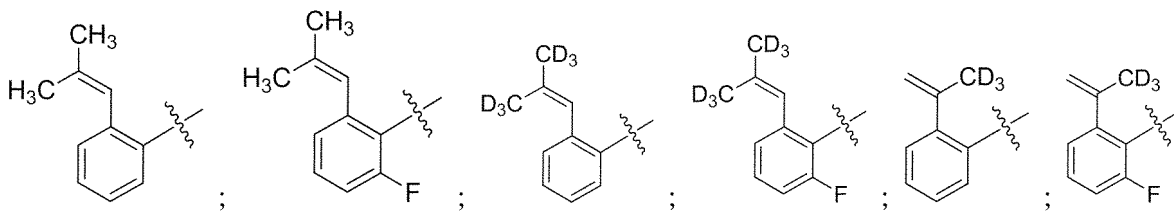
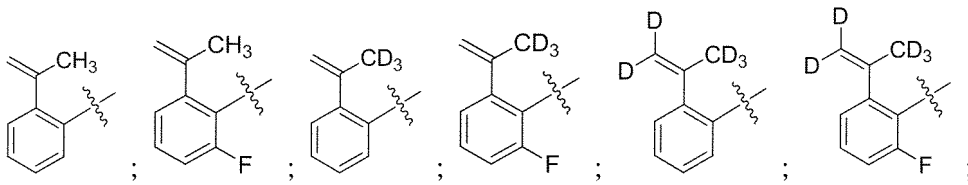
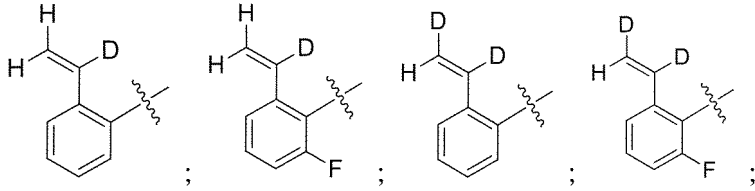
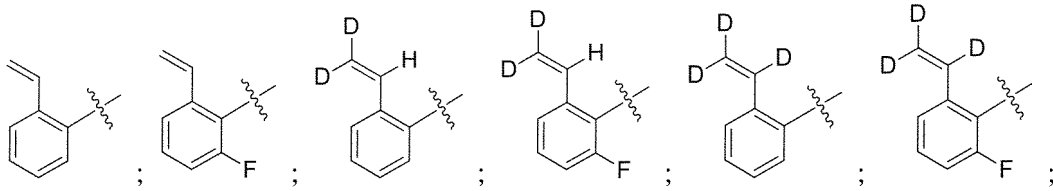
は、以下の構造から選択される。

30

40

50

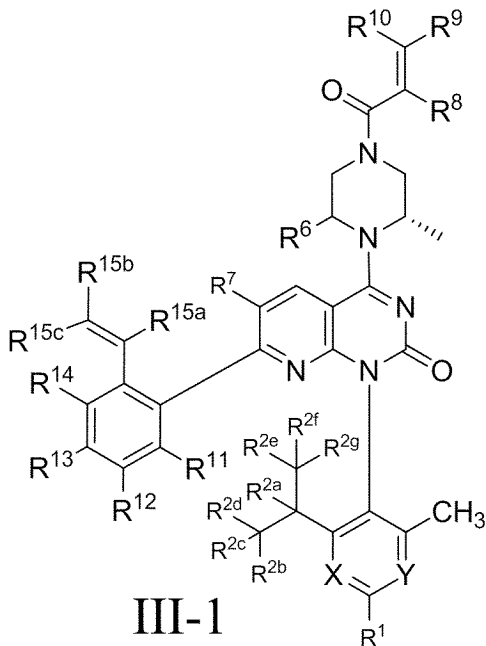
【化 5 3】



【請求項 1 1】

式 (III-1) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化 5 4】



ここで、X は、窒素原子または CR^4 であり、Y は、窒素原子または CR^5 であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、
 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

10

20

30

40

50

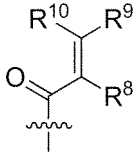
R⁶ は、水素、重水素、メチル、メチル - d₃ からなる群から独立して選択され；

R⁷ は、フッ素、塩素であり；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

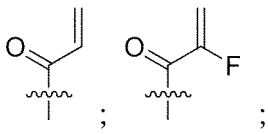
【化 5 5】



10

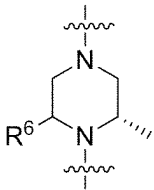
は、以下の構造から選択され：

【化 5 6】



構造断片

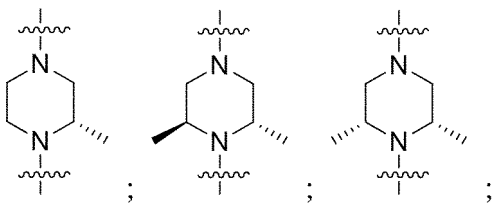
【化 5 7】



20

は、以下の構造から選択され：

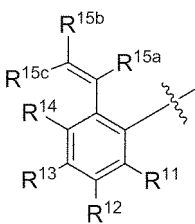
【化 5 8】



30

構造断片

【化 5 9】

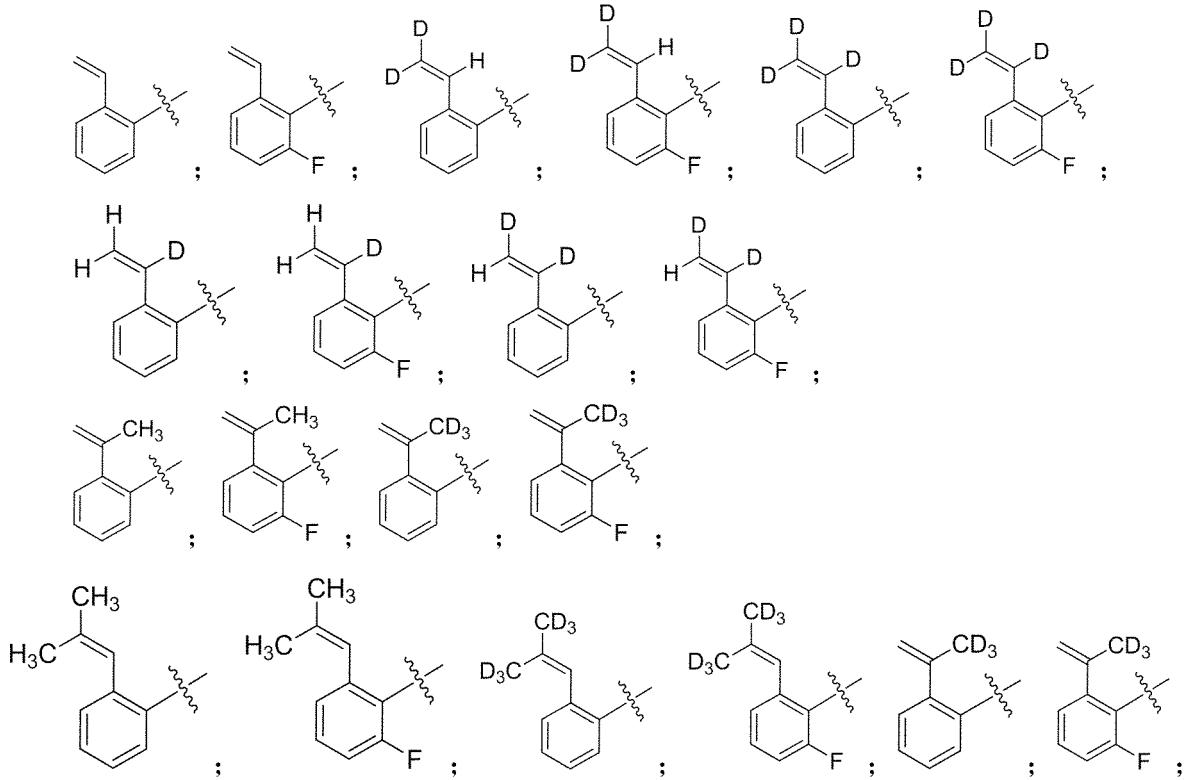


40

は、以下の構造から選択され：

50

【化 6 0】

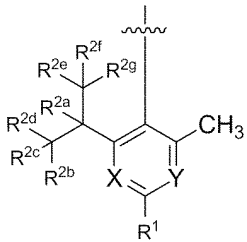


10

20

構造断片

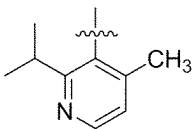
【化 6 1】



30

は、以下の構造から選択される。

【化 6 2】



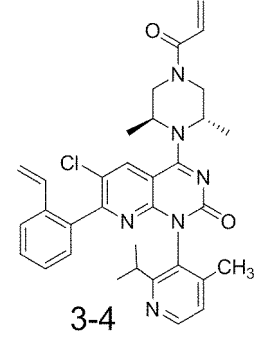
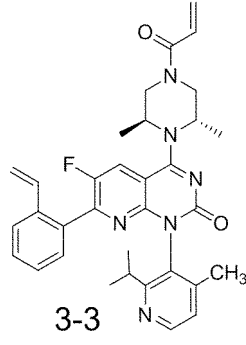
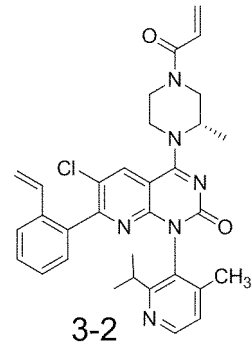
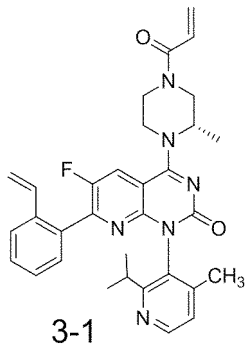
40

【請求項 1 2】

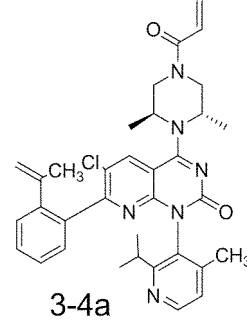
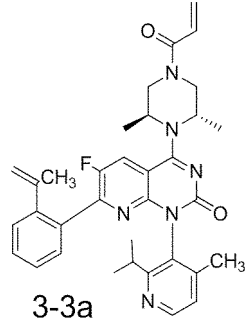
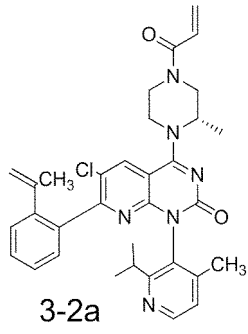
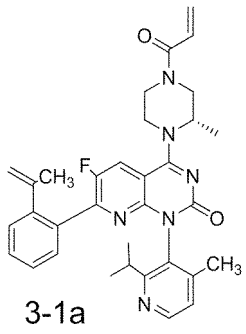
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

50

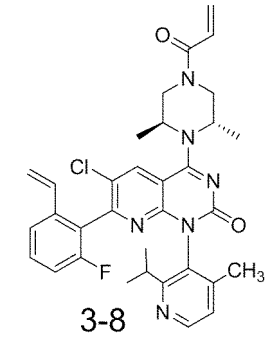
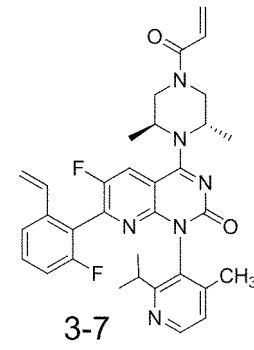
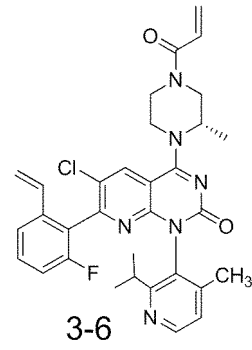
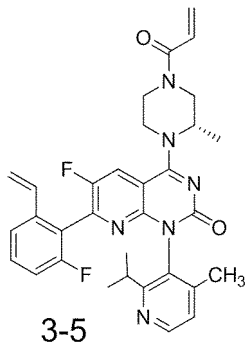
【化 6 3】



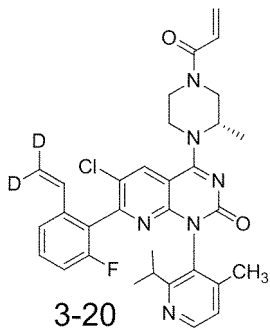
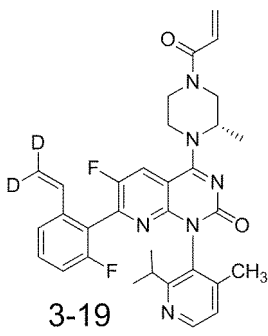
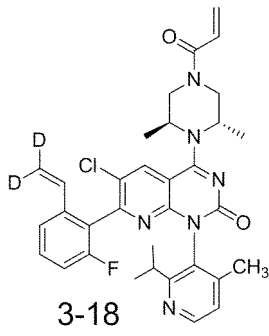
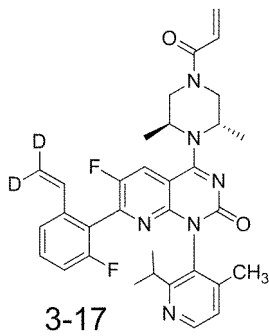
10



20



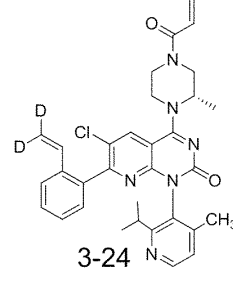
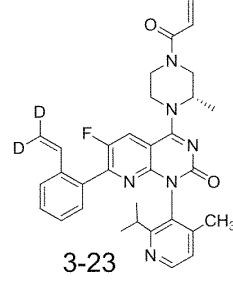
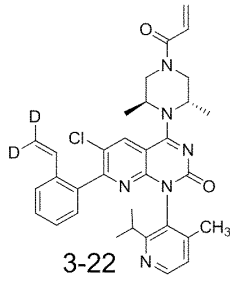
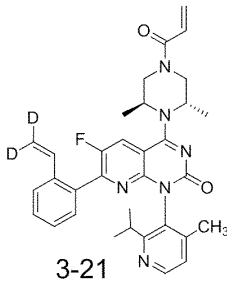
30



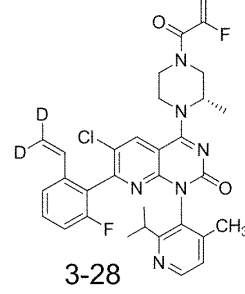
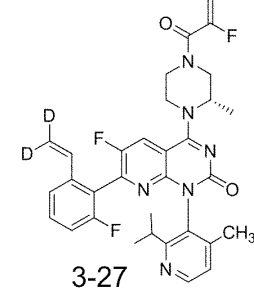
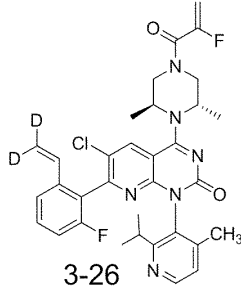
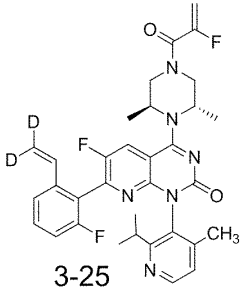
40

50

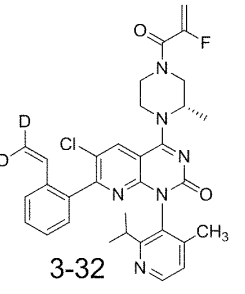
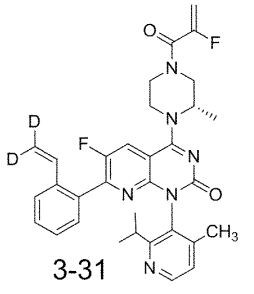
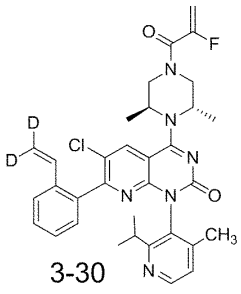
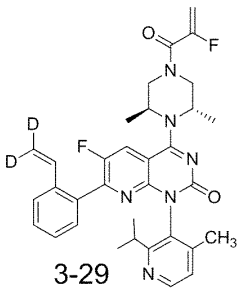
【化 6 4】



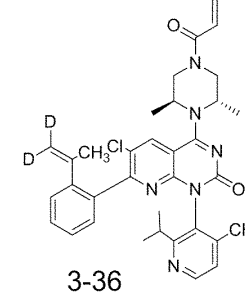
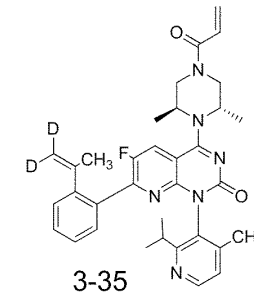
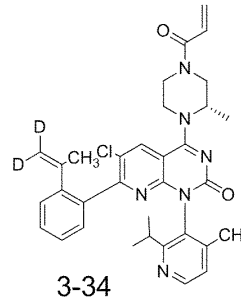
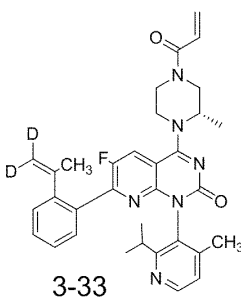
10



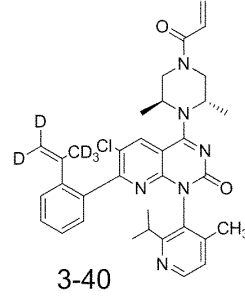
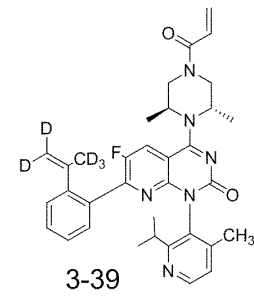
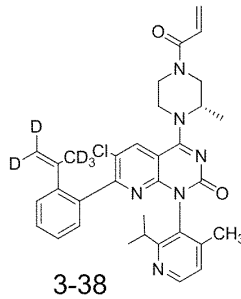
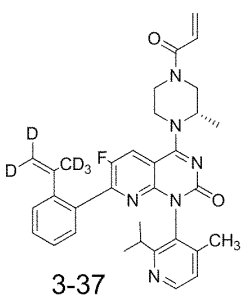
20



30

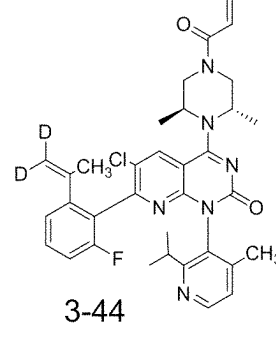
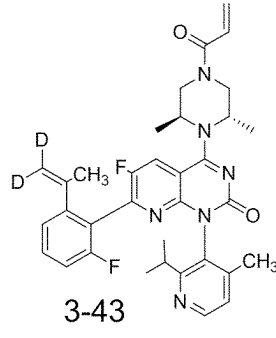
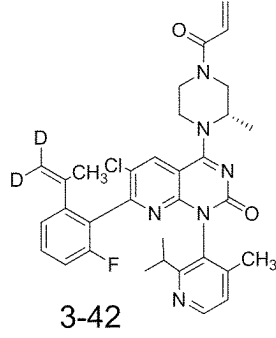
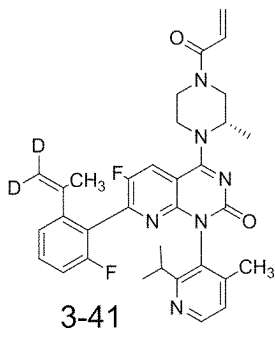


40

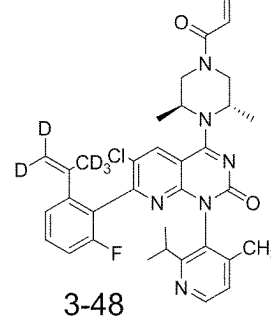
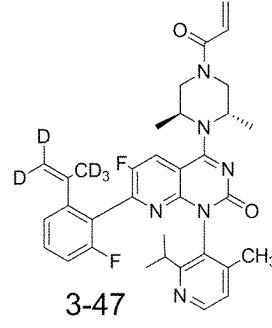
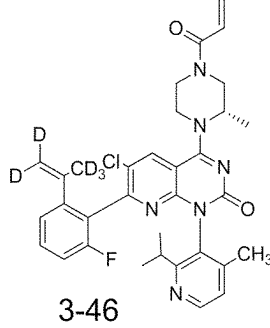
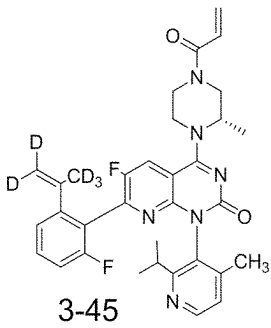


50

【化 6 5】



10

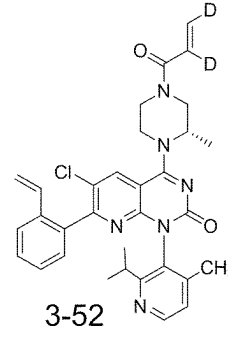
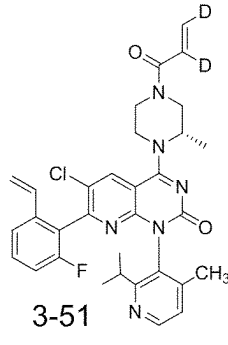
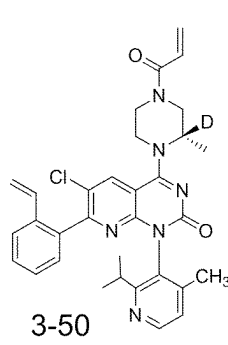
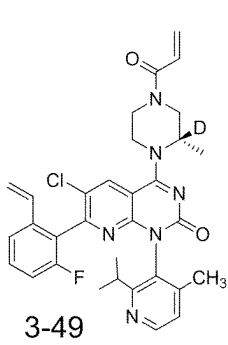


20

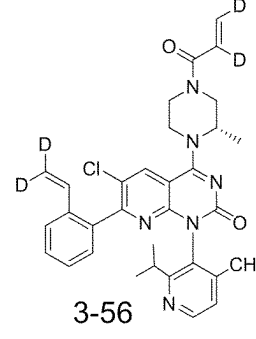
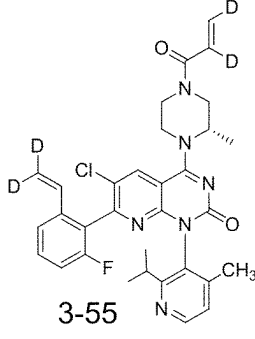
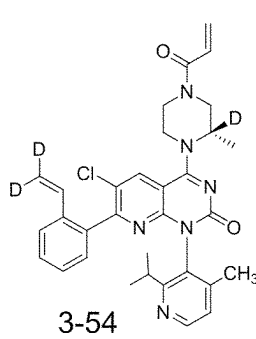
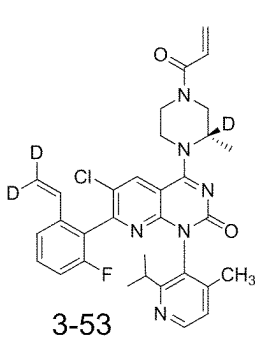
【請求項 1 3】

以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

【化 6 6】



30



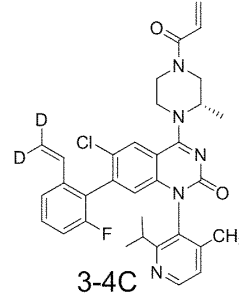
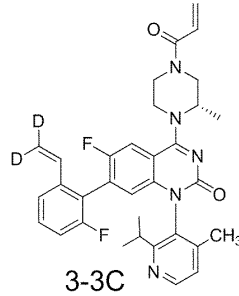
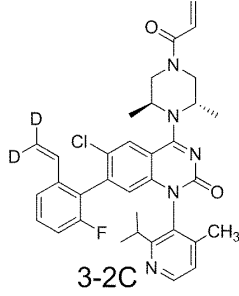
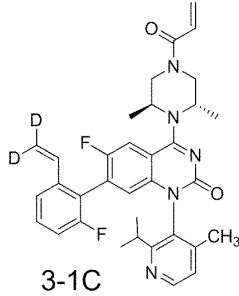
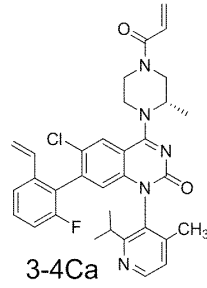
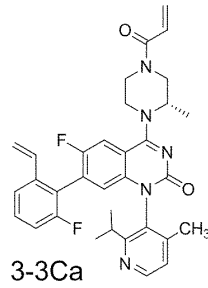
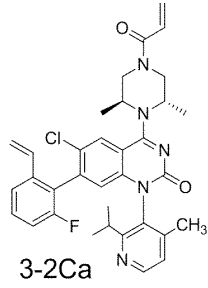
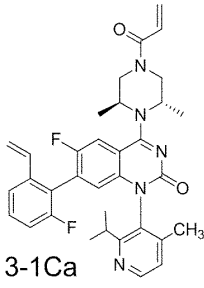
40

【請求項 1 4】

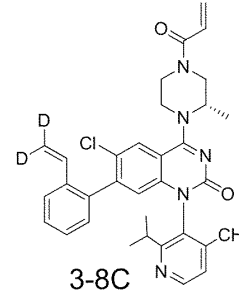
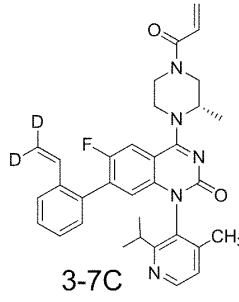
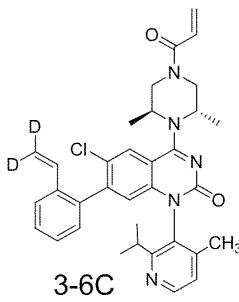
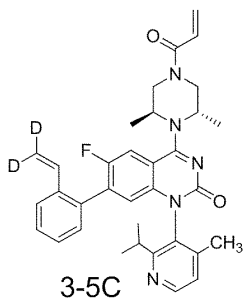
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

50

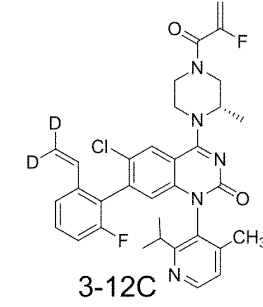
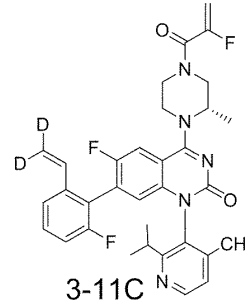
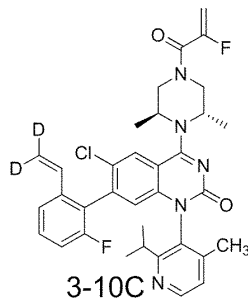
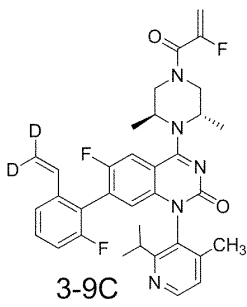
【化 6 7】



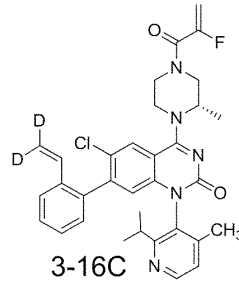
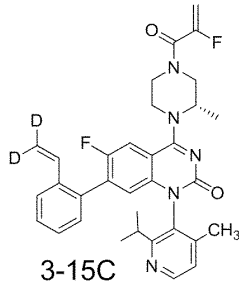
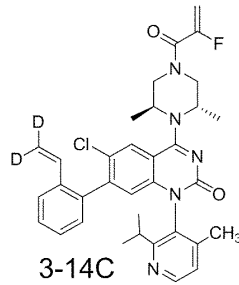
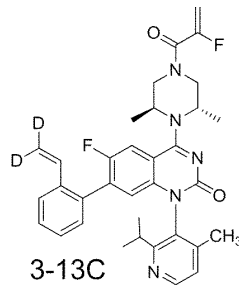
10



20



30

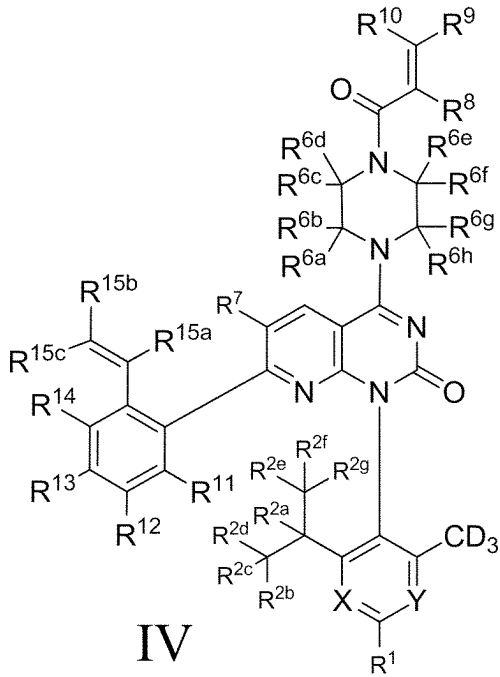


40

【請求項 15】

式 (IV) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化 6 8】



10

20

ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、
 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；

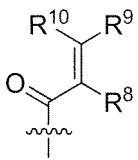
R^7 は、フッ素、塩素であり；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

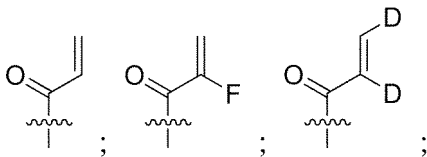
30

【化 6 9】



は、以下の構造から選択され：

【化 7 0】

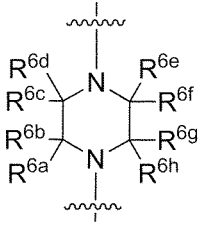


40

構造断片

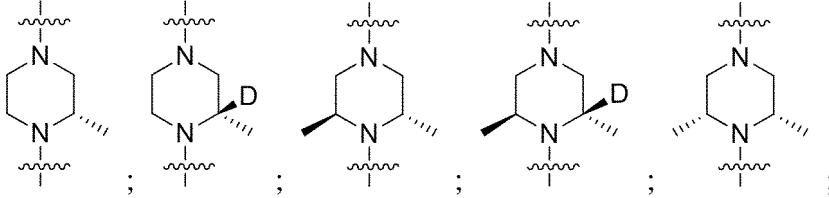
50

【化 7 1】



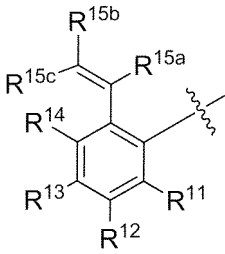
は、以下の構造から選択され：

【化 7 2】



構造断片

【化 7 3】



は、以下の構造から選択される。

10

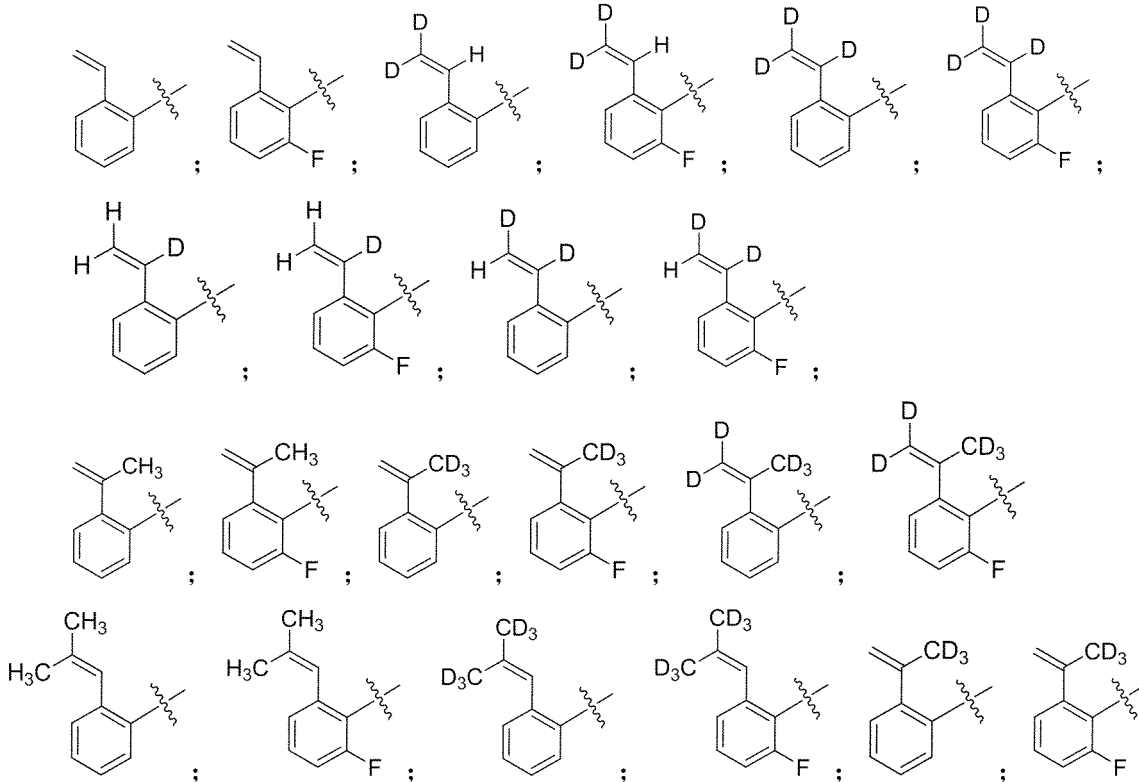
20

30

40

50

【化 7 4】



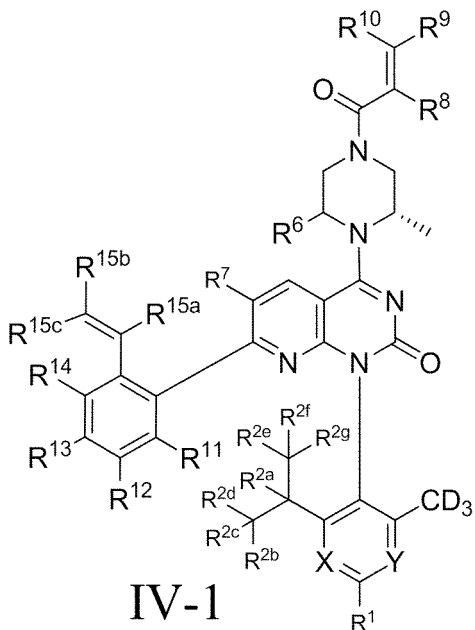
10

20

【請求項 16】

式 (IV-1) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化 7 5】



IV-1

30

40

ここで、Xは、窒素原子またはCR⁴であり、Yは、窒素原子またはCR⁵であり；
R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}、R⁴、R⁵、R¹²、
R¹³、R¹⁴、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}は、独立して、水素、重水素、アルキル、
重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R⁶は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃であり；

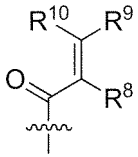
50

R⁷ は、フッ素、塩素であり；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

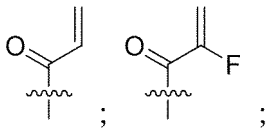
【化 7 6】



10

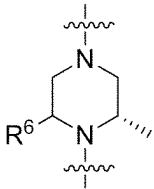
は、以下の構造から選択され：

【化 7 7】



構造断片

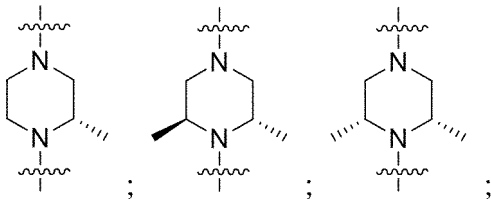
【化 7 8】



20

は、以下の構造から選択され：

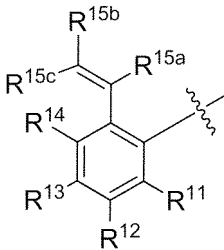
【化 7 9】



30

構造断片

【化 8 0】

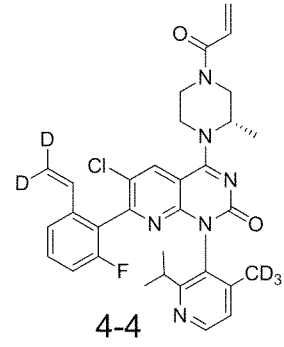
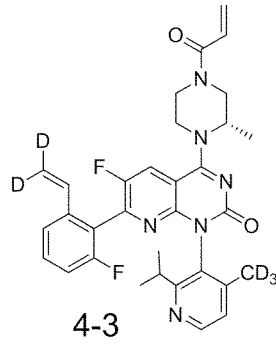
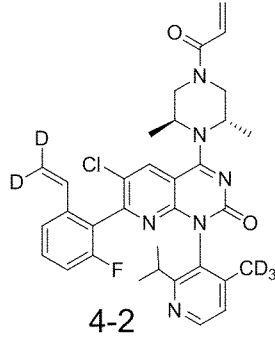
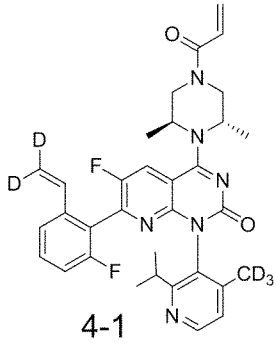


40

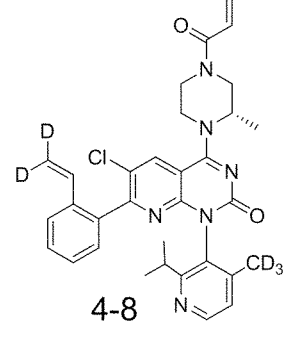
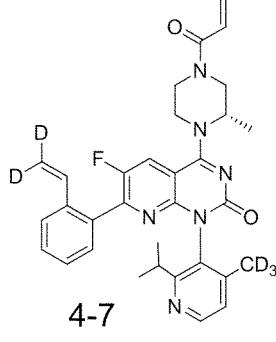
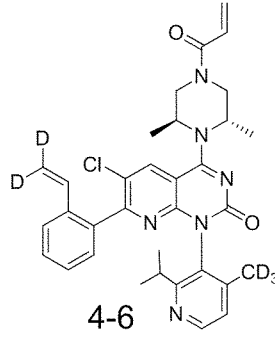
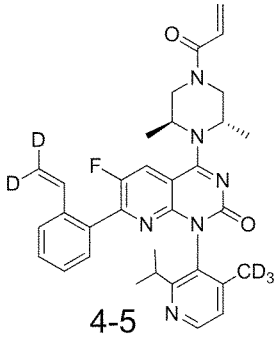
は、以下の構造から選択され：

50

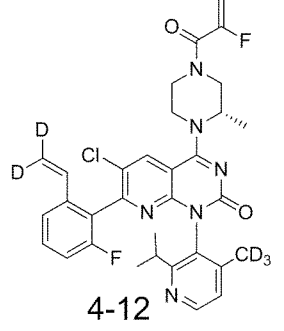
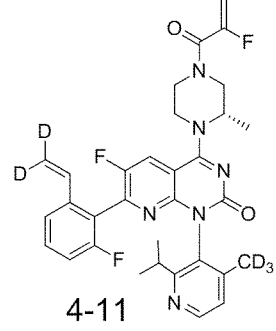
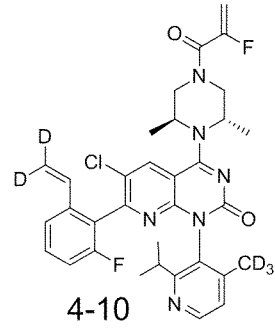
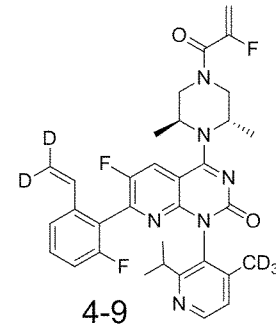
【化 8 4】



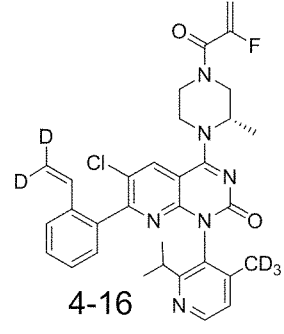
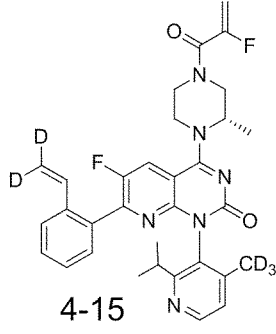
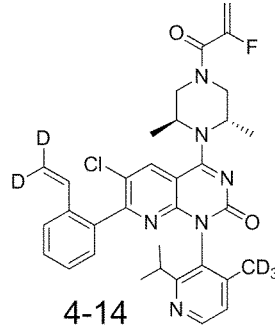
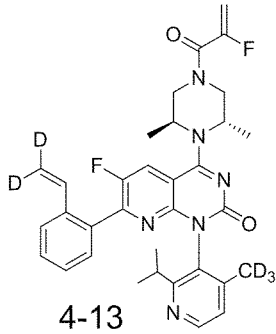
10



20



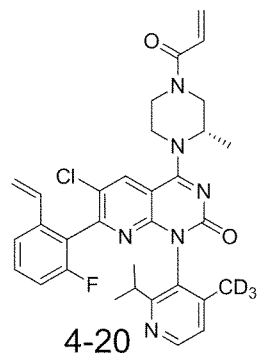
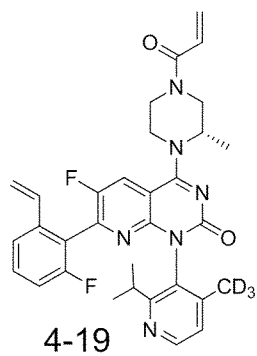
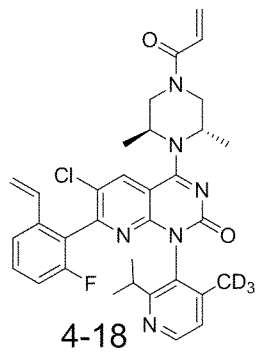
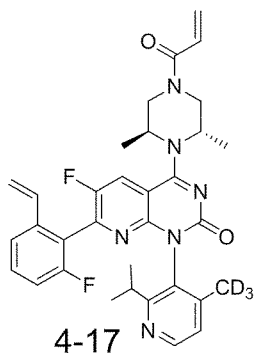
30



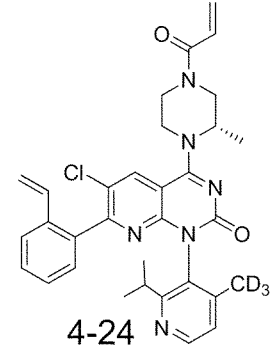
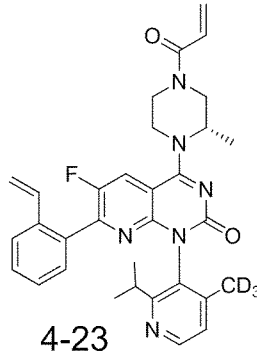
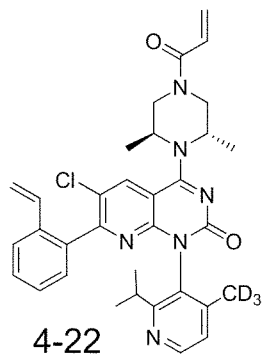
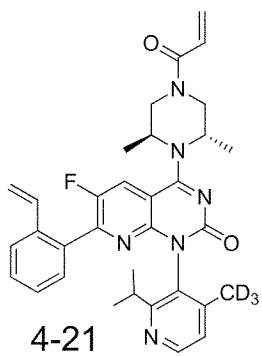
40

50

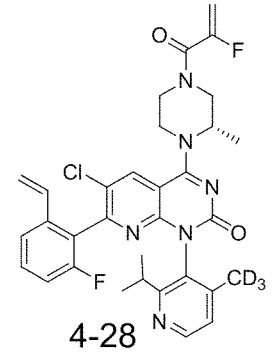
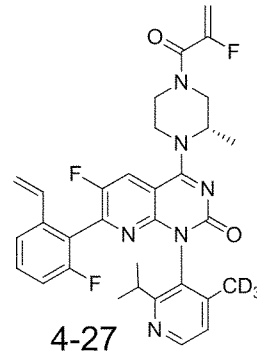
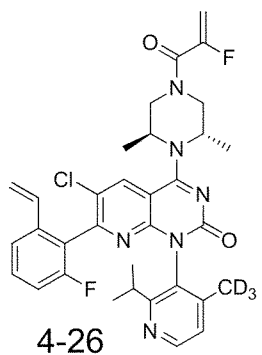
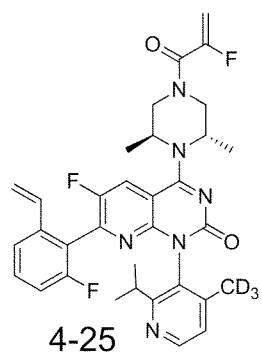
【化 8 5】



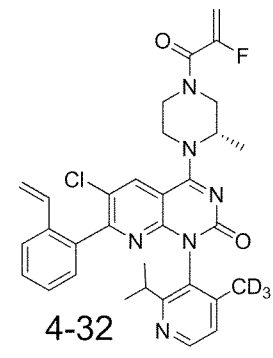
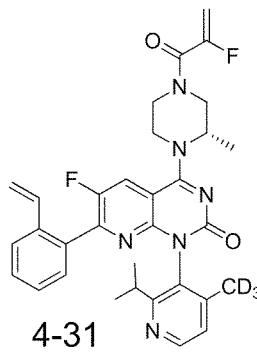
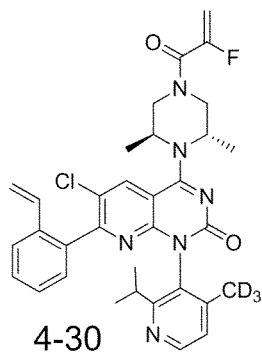
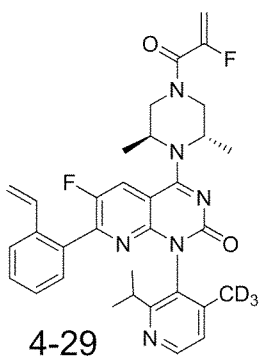
10



20



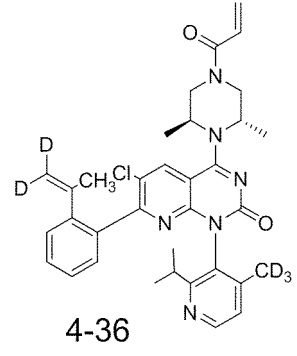
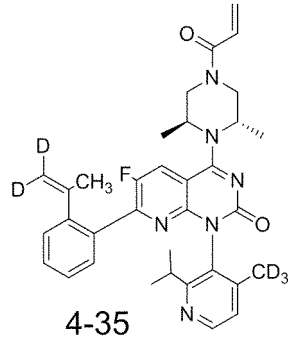
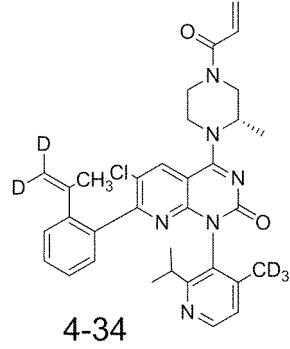
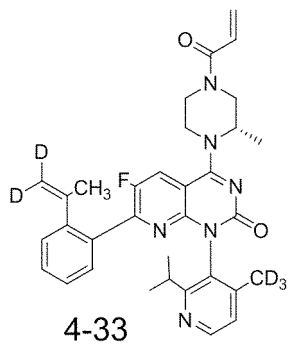
30



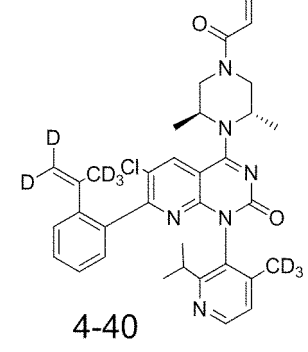
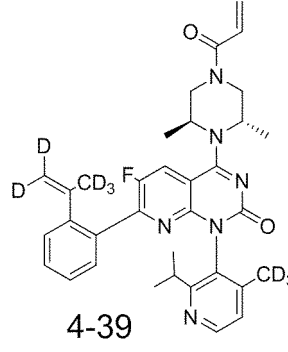
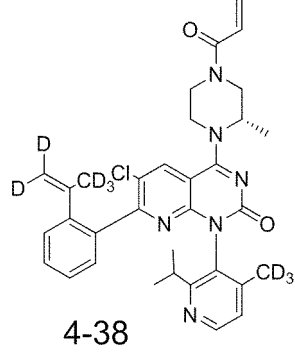
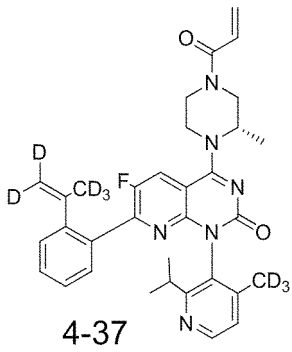
40

50

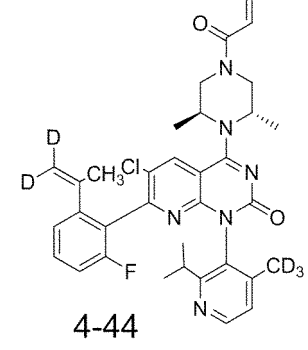
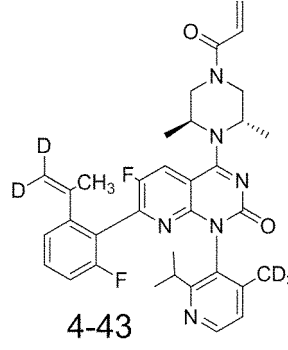
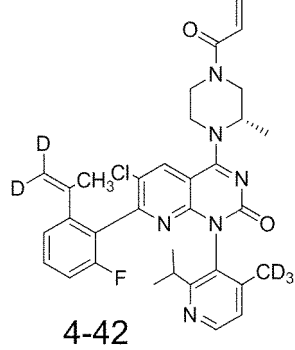
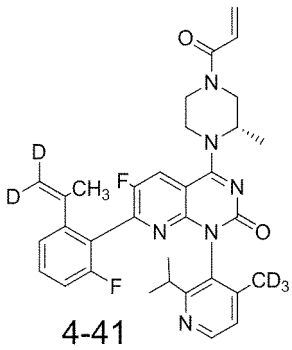
【化 8 6】



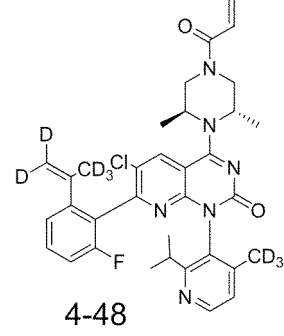
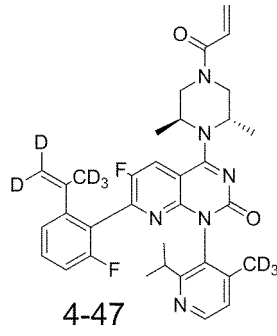
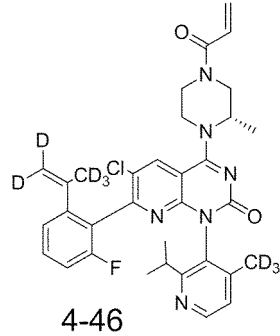
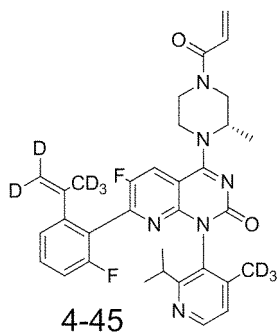
10



20



30

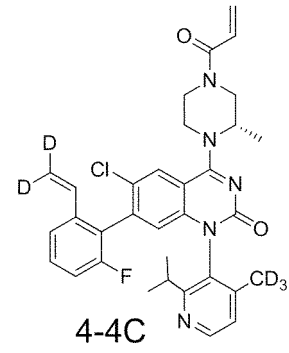
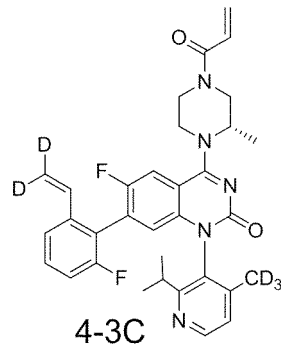
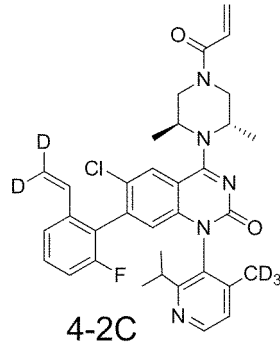
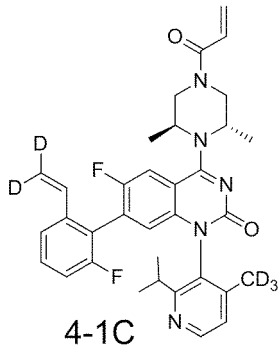


【請求項 1 8】

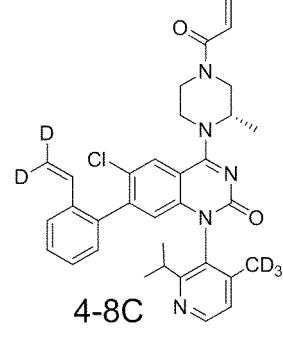
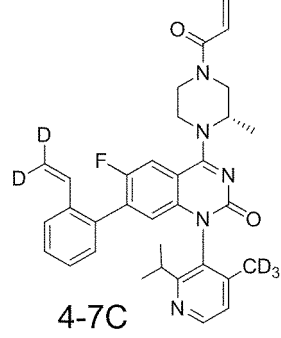
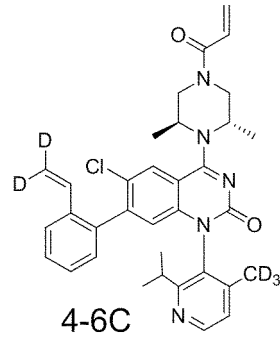
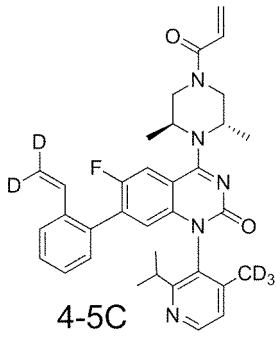
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

40

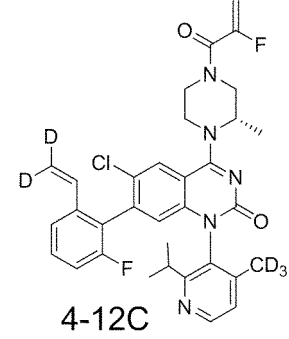
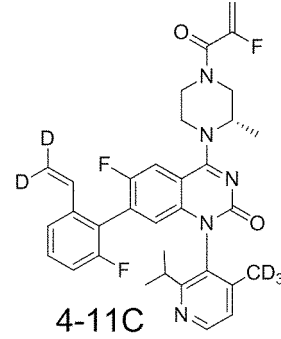
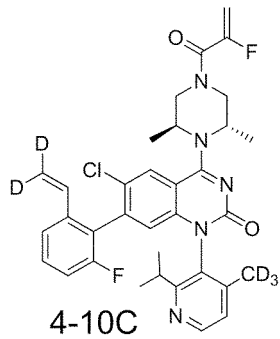
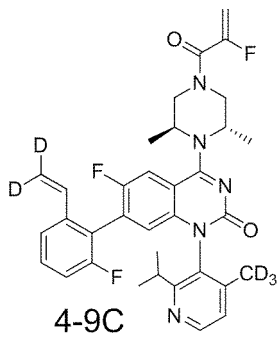
【化 8 7】



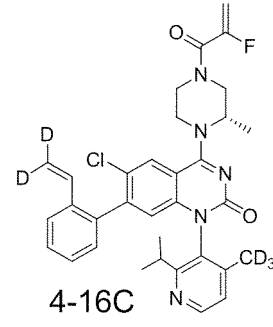
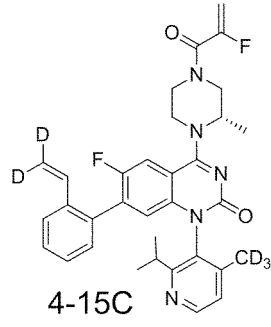
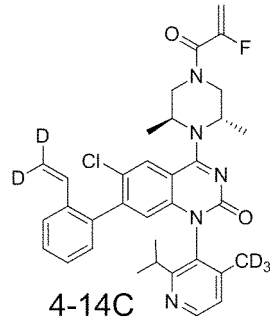
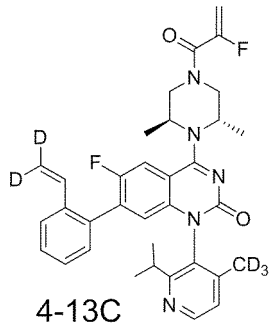
10



20



30

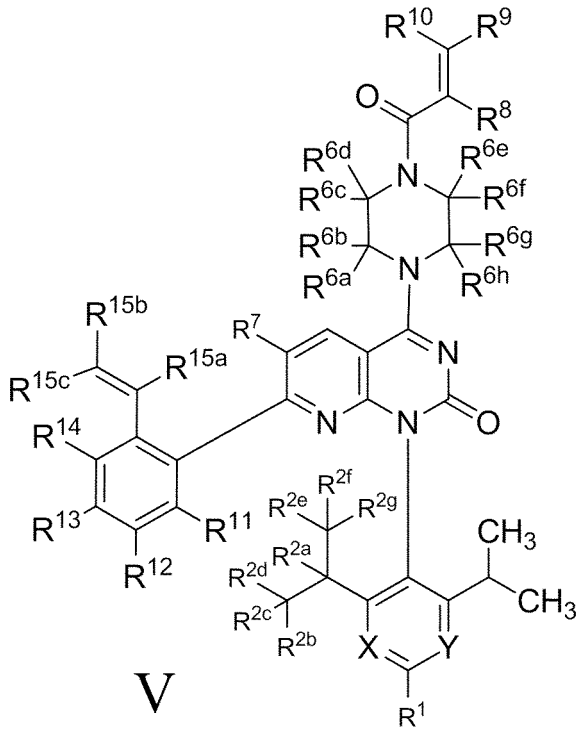


【請求項 19】

式(V)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

40

【化 8 8】



10

20

ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、
 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル- d_3 からなる群から独立して選択され；

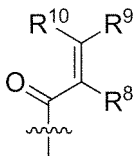
R^7 は、フッ素、塩素であり；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

30

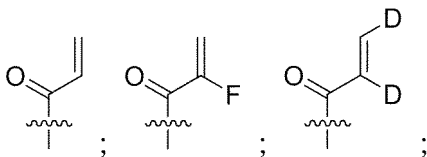
構造断片

【化 8 9】



は、以下の構造から選択され：

【化 9 0】

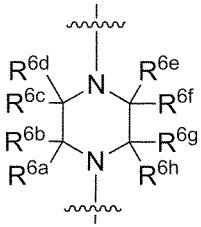


40

構造断片

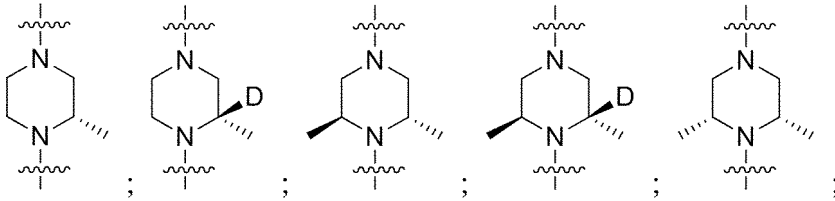
50

【化 9 1】



は、以下の構造から選択され：

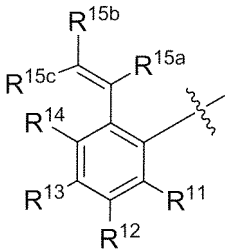
【化 9 2】



10

構造断片

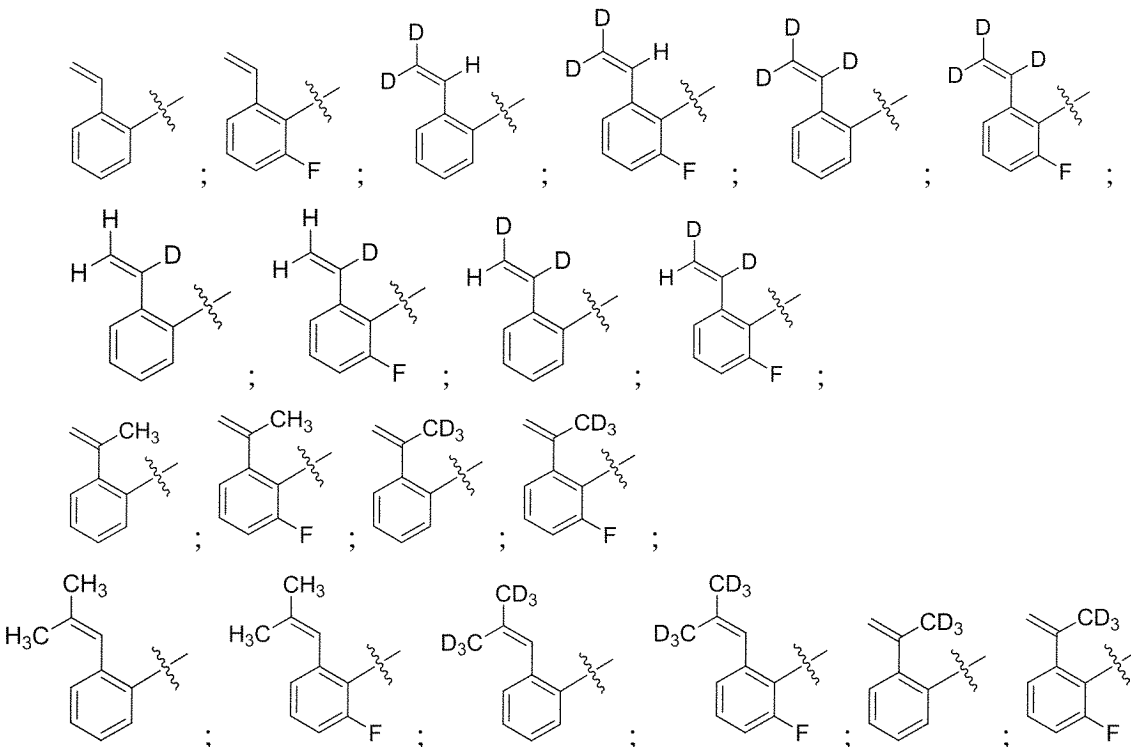
【化 9 3】



20

は、以下の構造から選択される。

【化 9 4】



30

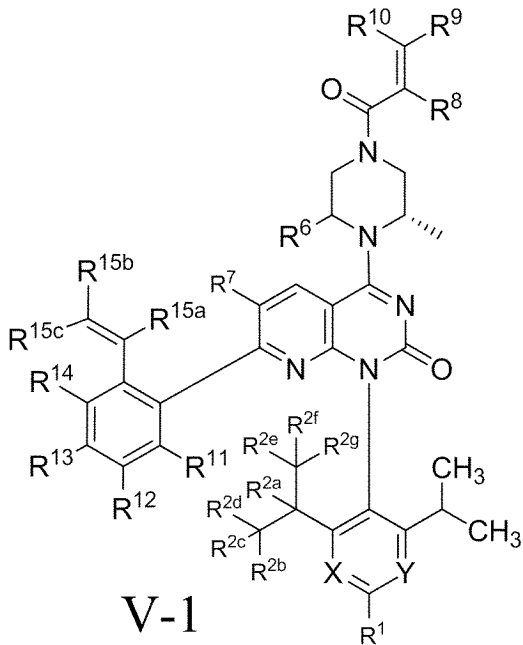
40

50

【請求項 20】

式(V-1)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化95】



10

20

ここで、Xは窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R^6 は、水素、重水素、メチル、メチル- d_3 であり；

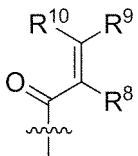
R^7 は、フッ素、塩素であり；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

30

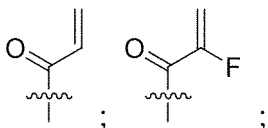
構造断片

【化96】



は、以下の構造から選択され：

【化97】

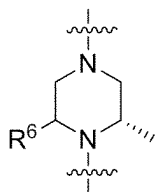


40

構造断片

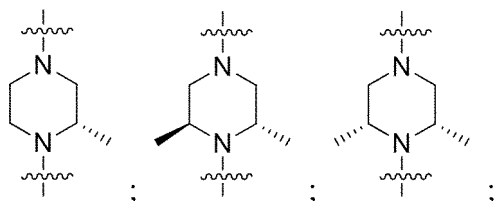
50

【化 9 8】



は、以下の構造から選択され：

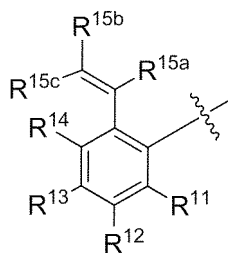
【化 9 9】



10

構造断片

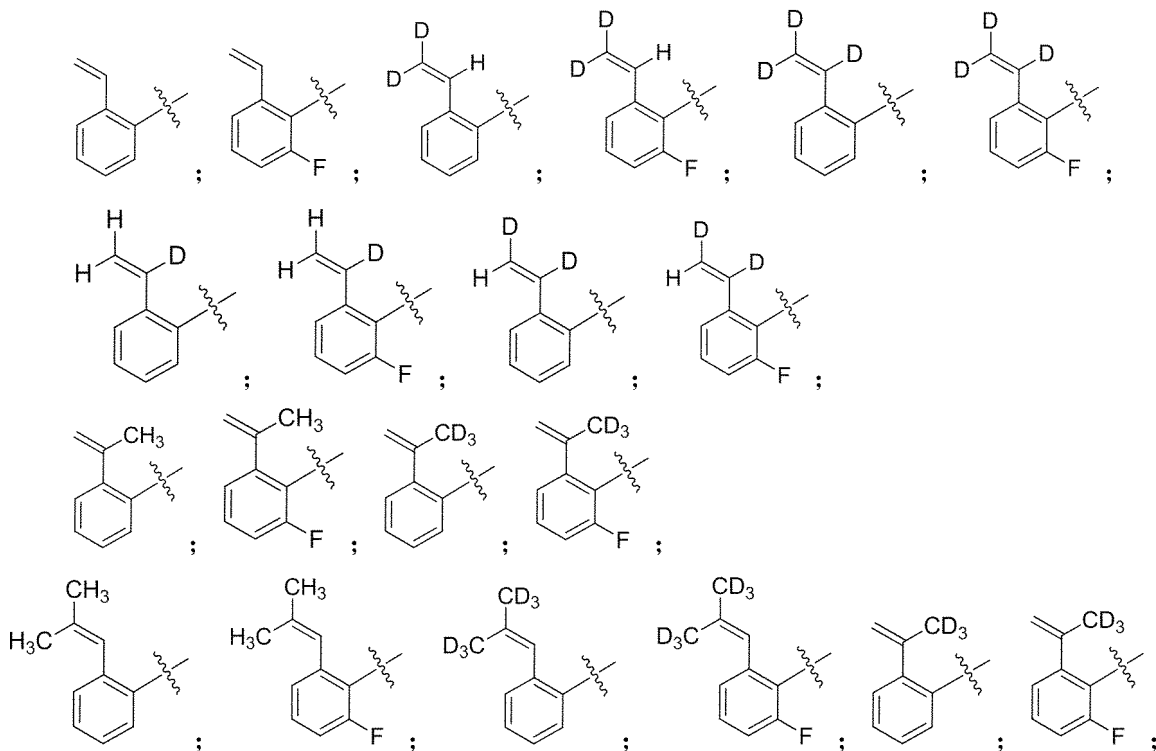
【化 1 0 0】



20

は、以下の構造から選択され：

【化 1 0 1】



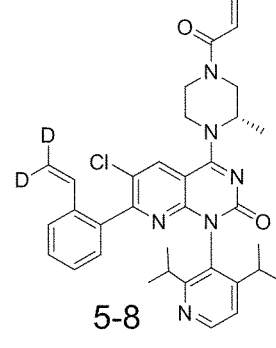
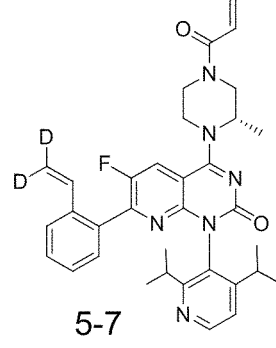
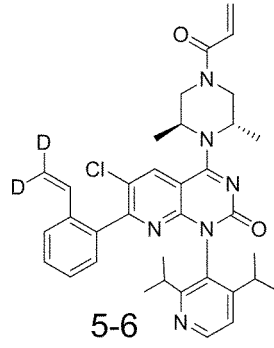
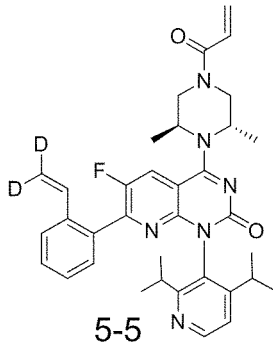
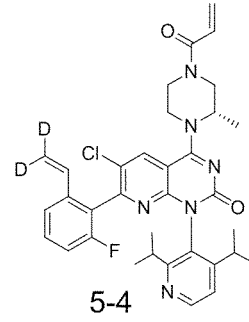
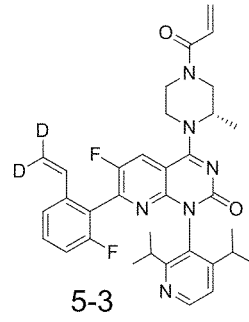
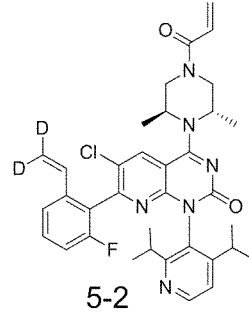
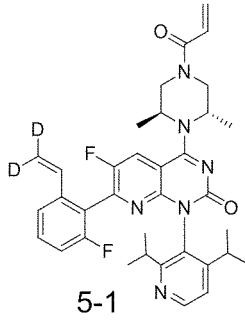
30

40

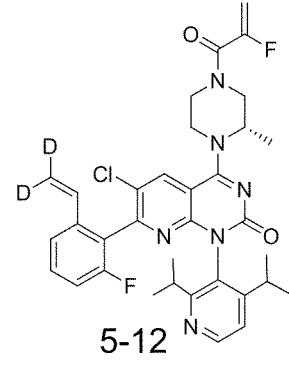
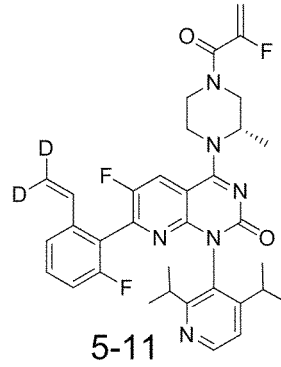
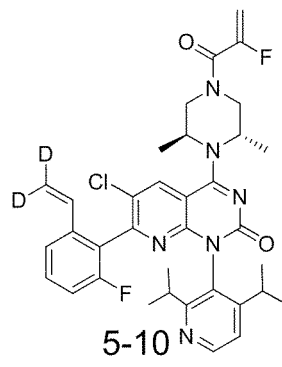
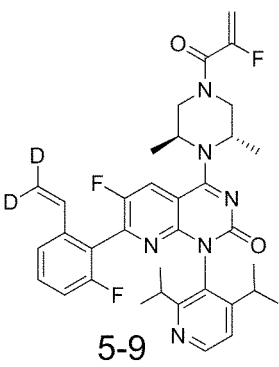
構造断片

50

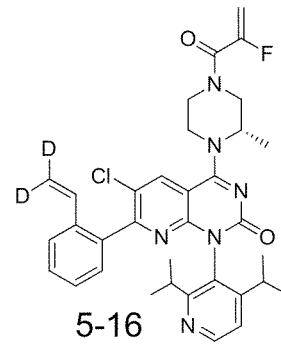
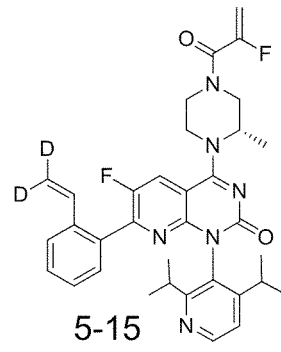
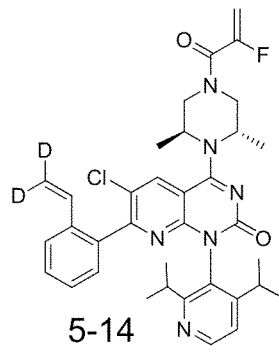
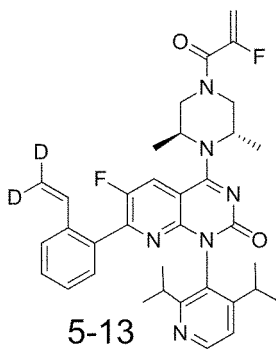
【化 1 0 4】



10



20

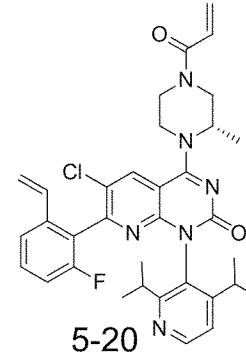
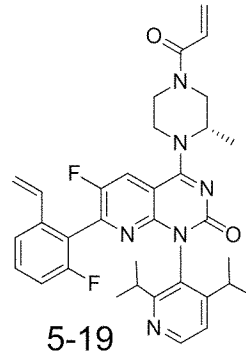
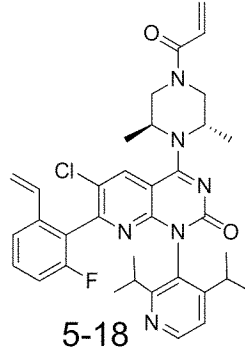
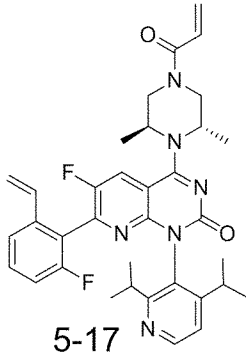


30

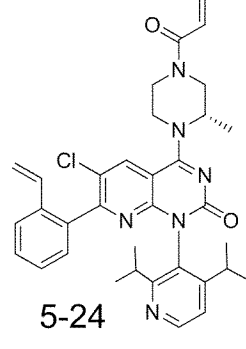
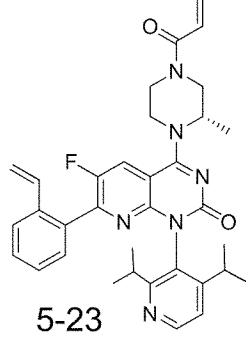
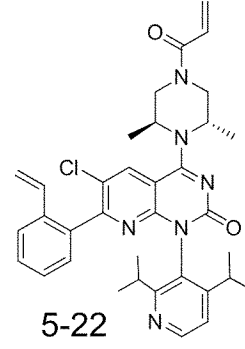
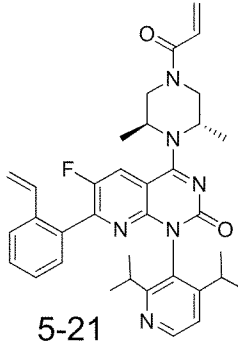
40

50

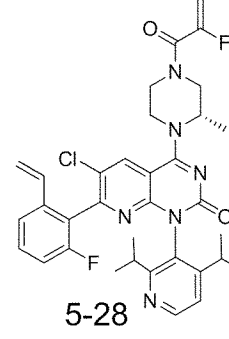
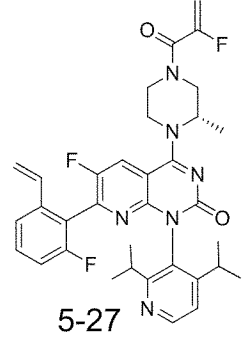
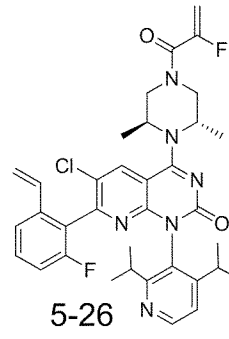
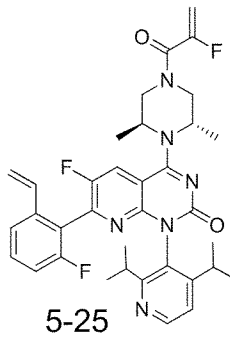
【化 1 0 5】



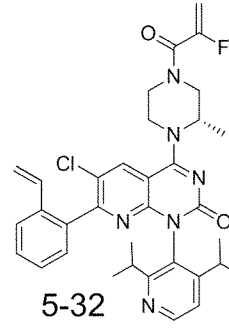
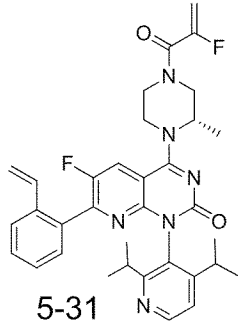
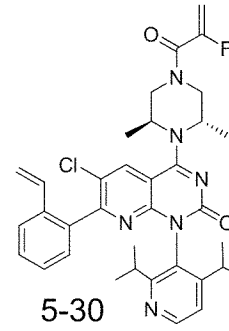
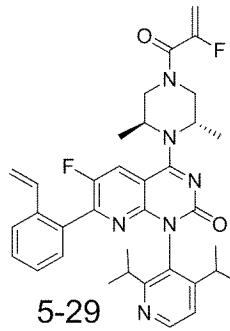
10



20



30

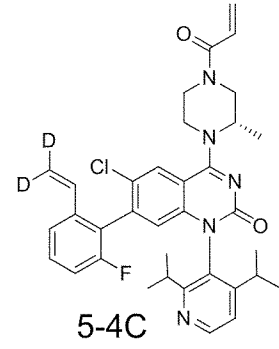
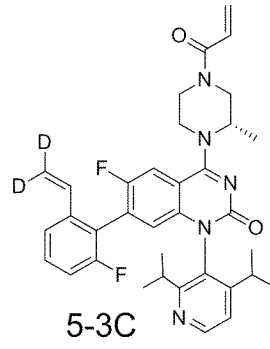
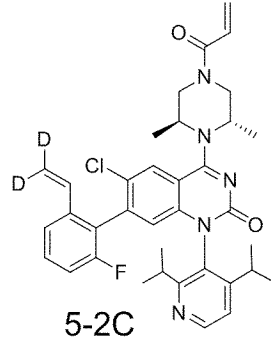
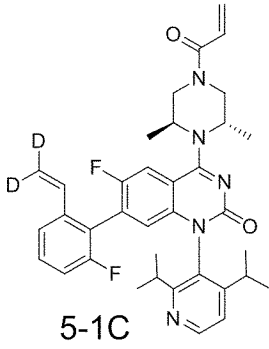


【請求項 2 2】

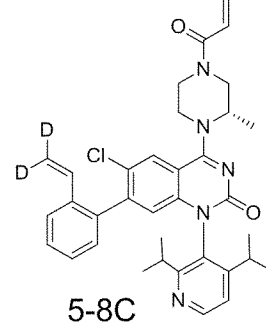
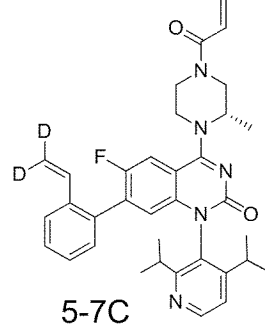
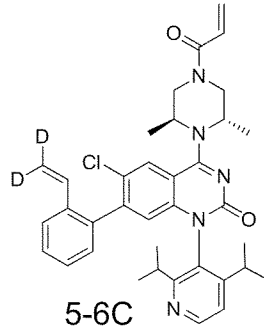
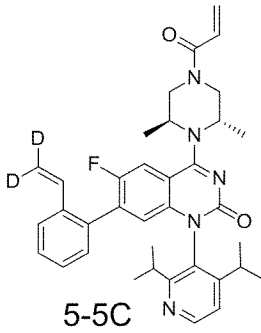
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

40

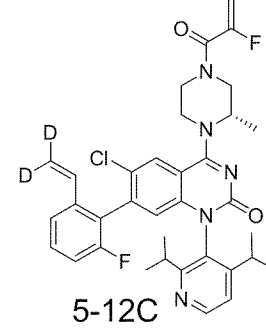
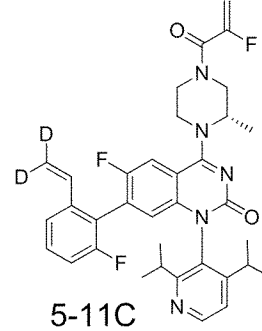
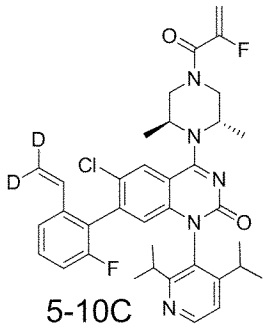
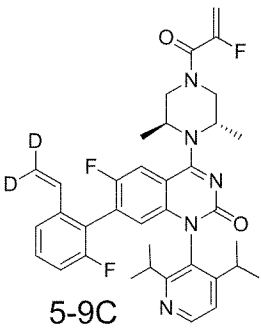
【化 1 0 6】



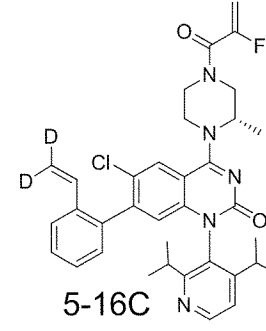
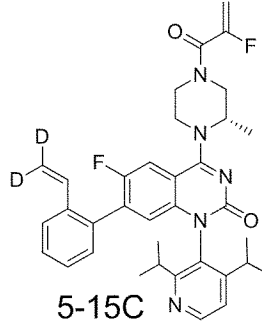
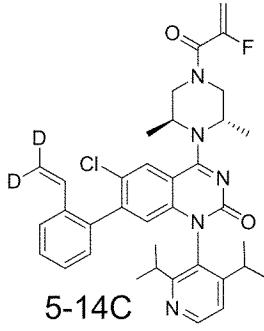
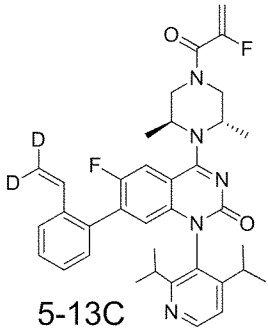
10



20



30

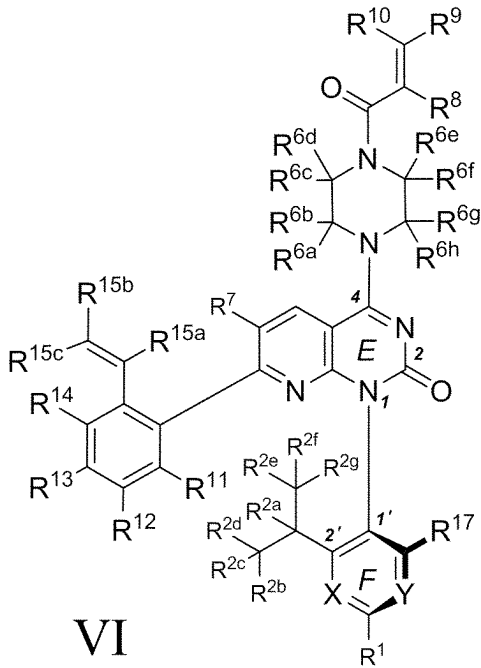


【請求項 2 3】

式 (VI) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

40

【化 1 0 7】



10

20

ここで、環 E の 1 位の窒素原子と環 F の 1' 位の炭素原子との結合によって形成される軸方向キラル立体配置は、光学的に純粋であり；

X は、窒素原子または CR^4 であり、Y は、窒素原子または CR^5 であり；

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃ からなる群から独立して選択され；

R^7 は、フッ素、塩素であり；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

30

R^{17} は、水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、重水素化メチル、重水素化エチル、重水素化プロピル、重水素化シクロプロピルである。

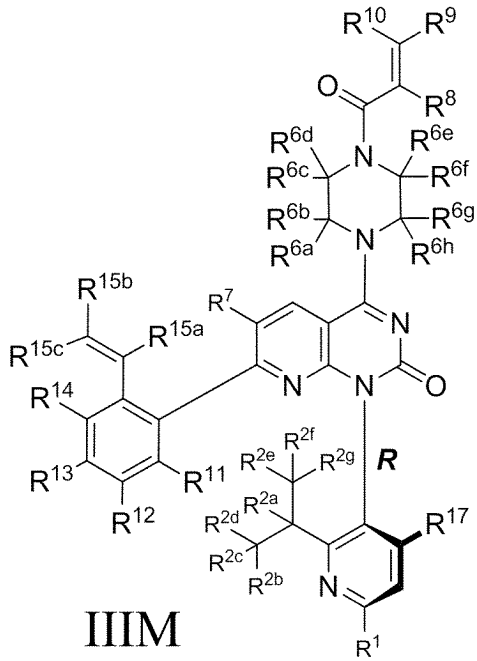
【請求項 24】

R 軸方向キラル立体配置を有する式 (I I I M) の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

40

50

【化 1 0 8】



10

ここで、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、重水素化アルケニルアルキル、重水素化アルキニルアルキル、ハロゲンからなる群から独立して選択され；

20

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；

R^7 は、水素、フッ素、塩素であり；

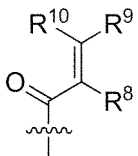
R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

R^{17} は、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、重水素化メチル、重水素化エチルであり；

30

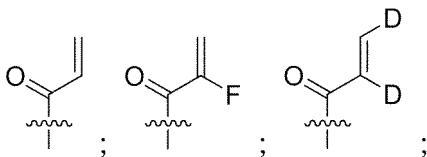
構造断片

【化 1 0 9】



は、以下の構造から選択され：

【化 1 1 0】

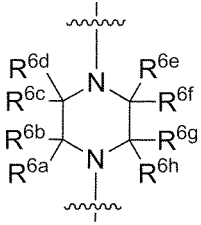


40

構造断片

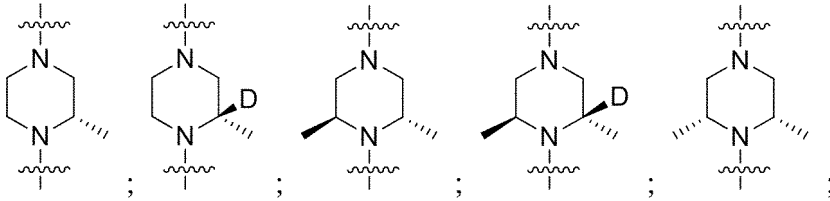
50

【化 1 1 1】



は、以下の構造から選択され：

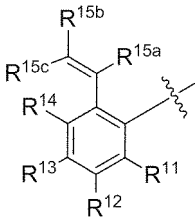
【化 1 1 2】



10

構造断片

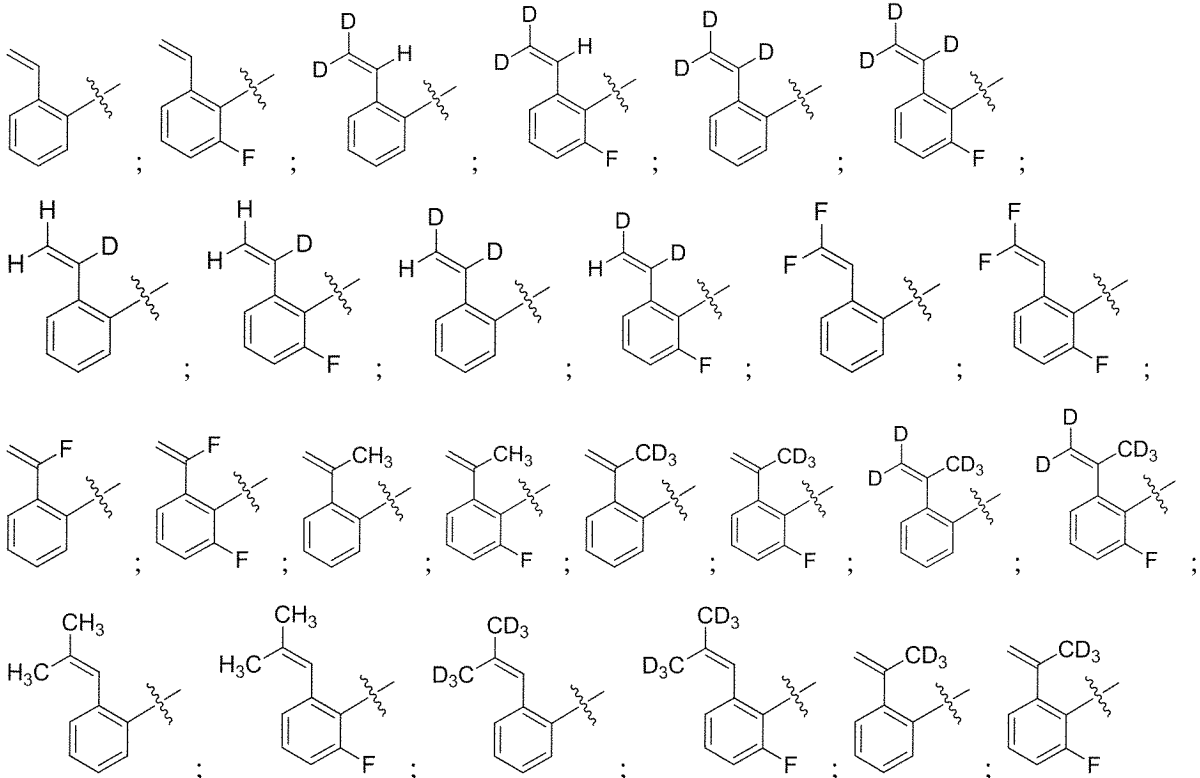
【化 1 1 3】



20

は、以下の構造から選択される。

【化 1 1 4】



30

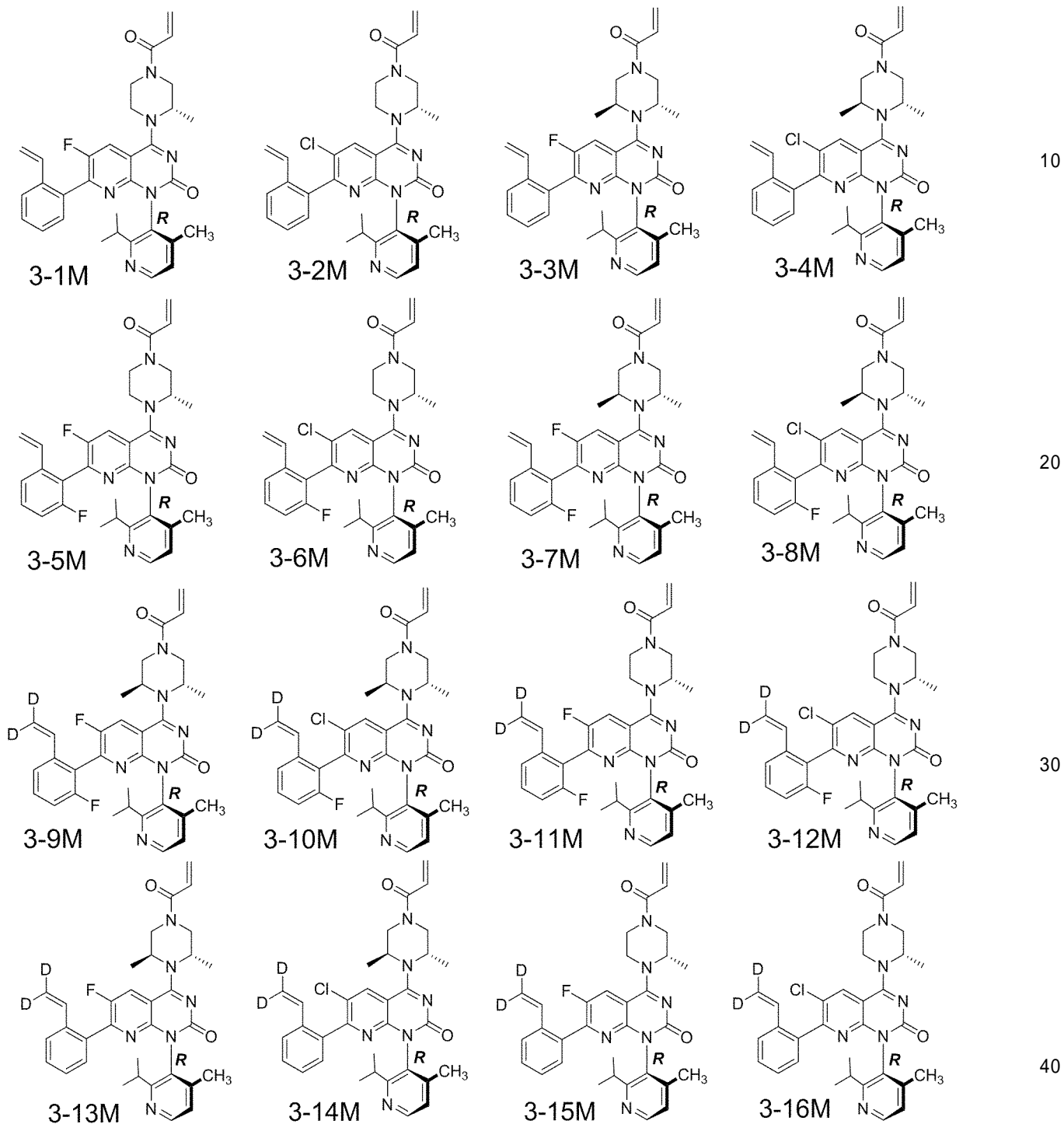
40

50

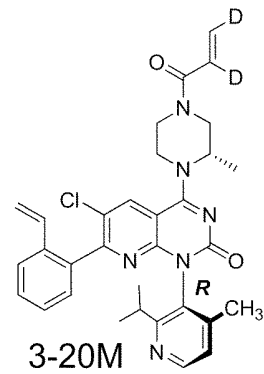
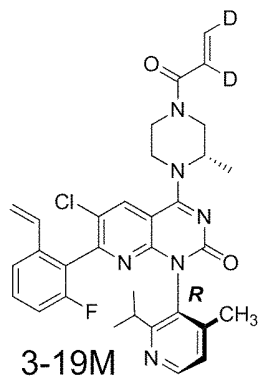
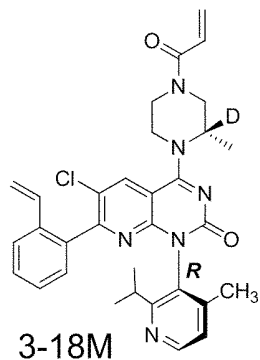
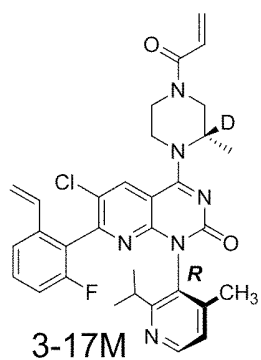
【請求項 25】

R 軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

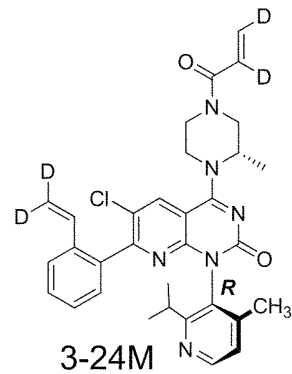
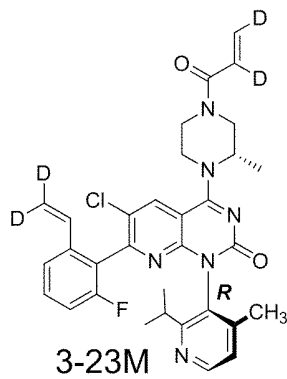
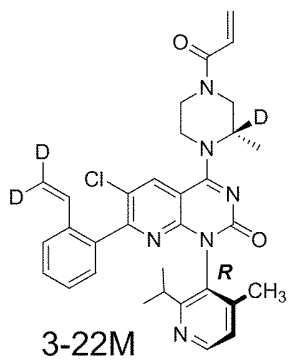
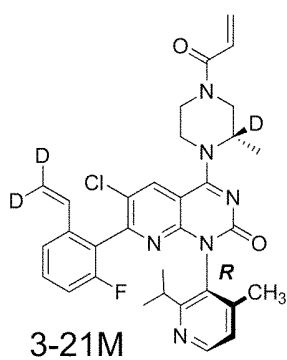
【化 115】



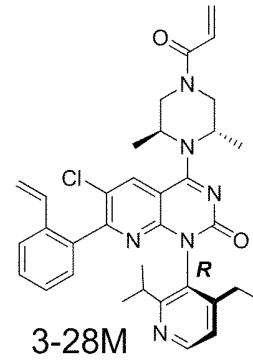
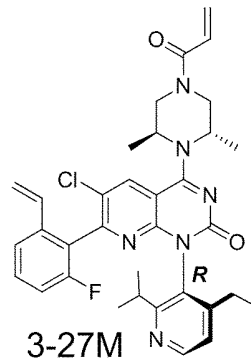
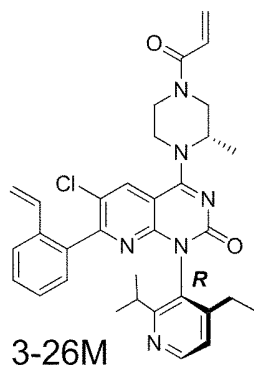
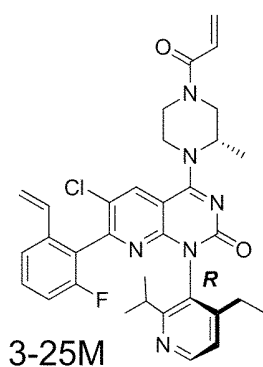
【化 1 1 6】



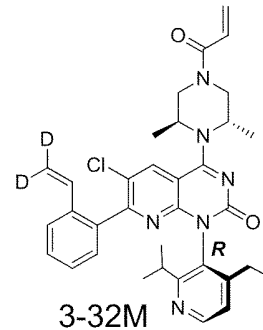
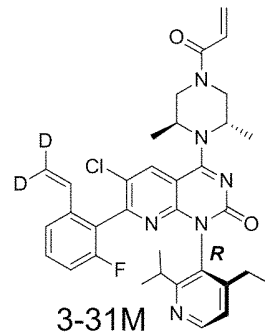
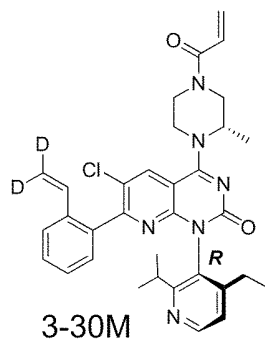
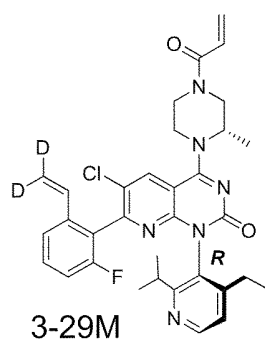
10



20



30

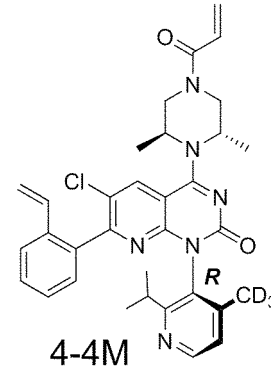
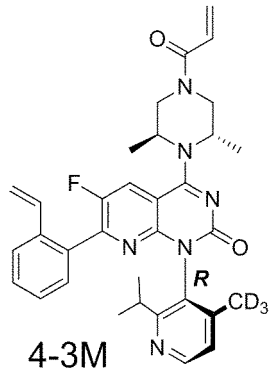
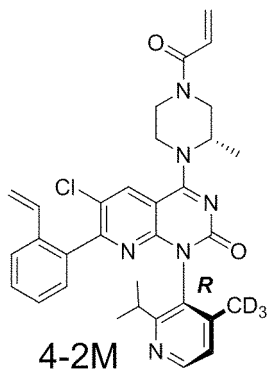
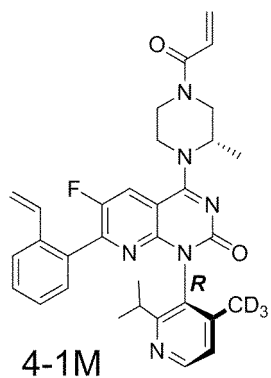


40

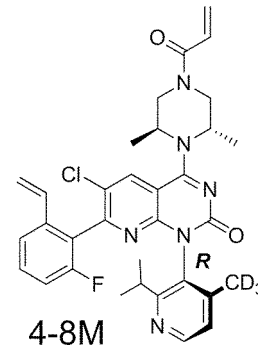
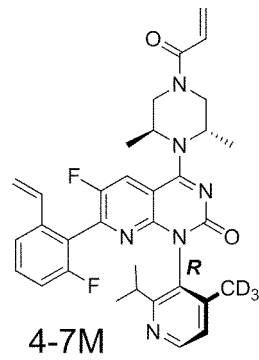
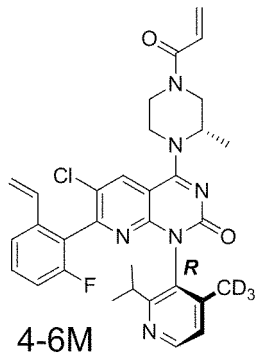
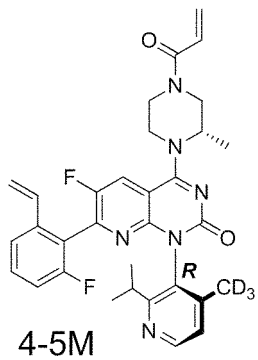
【請求項 2 6】

R 軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

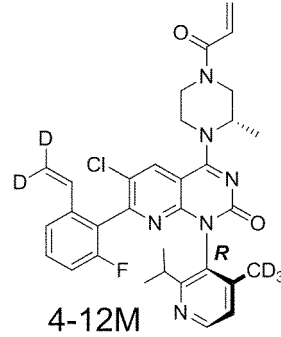
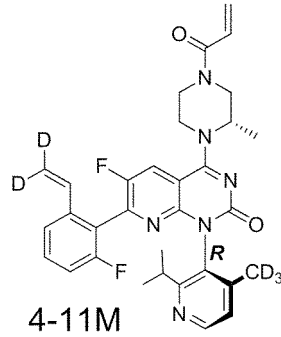
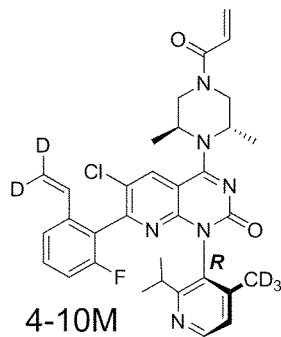
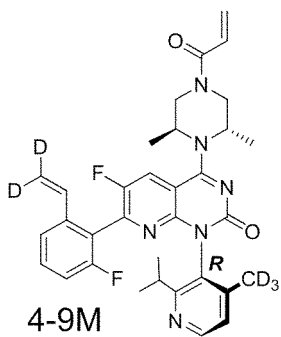
【化 1 1 7】



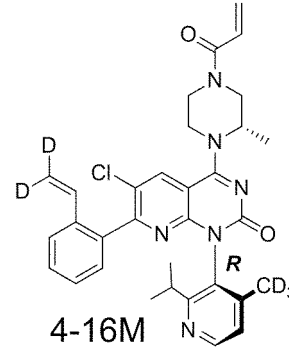
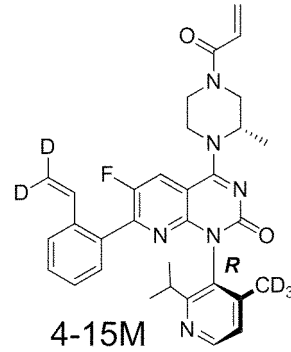
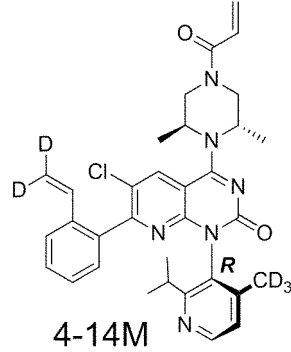
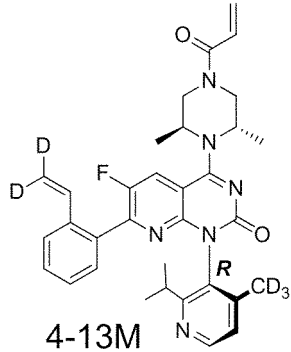
10



20



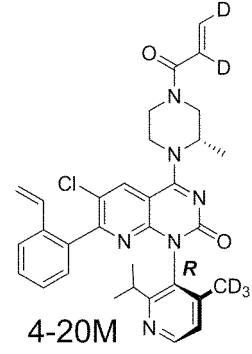
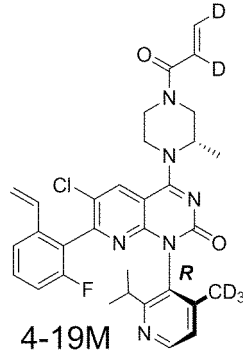
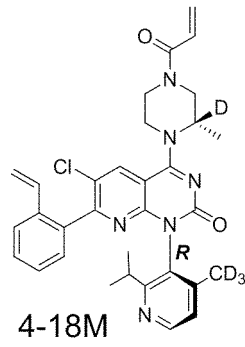
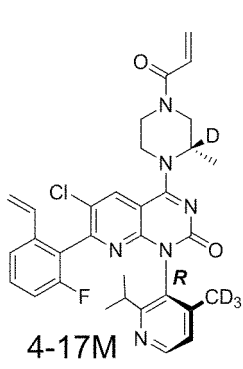
30



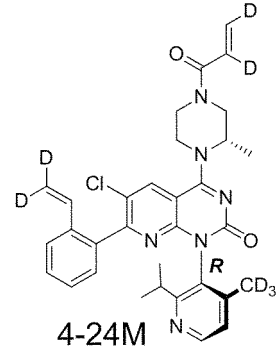
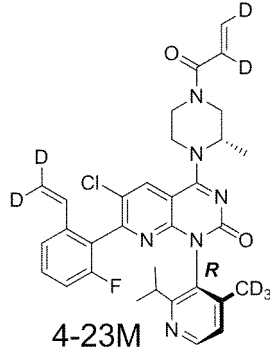
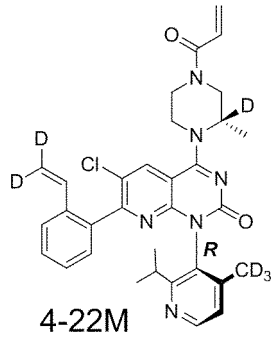
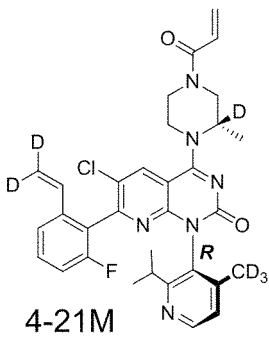
40

50

【化 1 1 8】



10



20

【請求項 2 7】

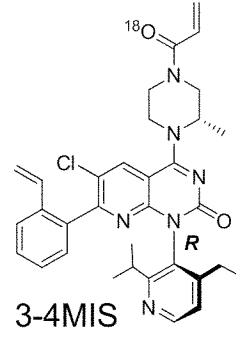
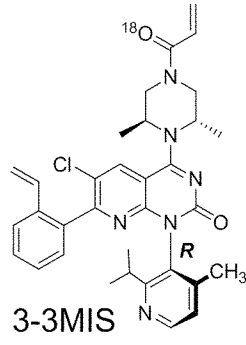
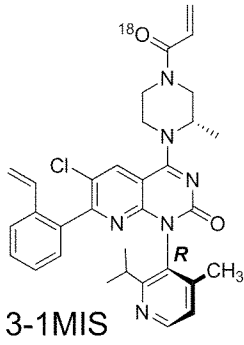
R 軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

30

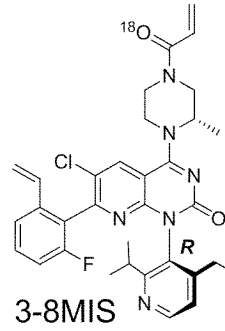
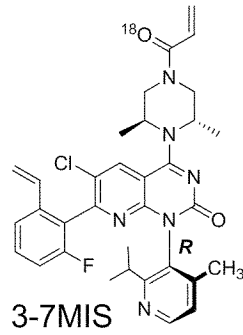
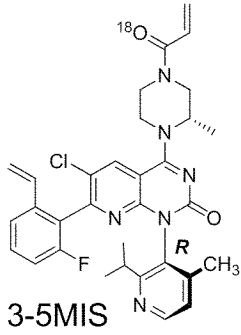
40

50

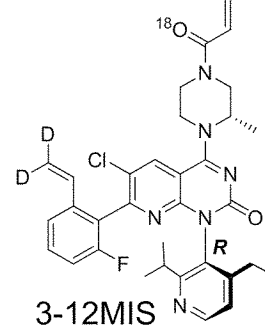
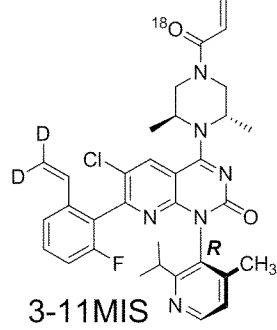
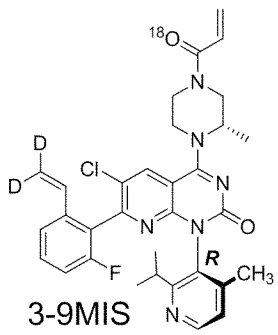
【化 1 1 9】



10



20



【請求項 2 8】

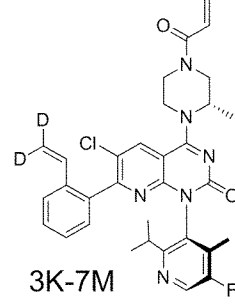
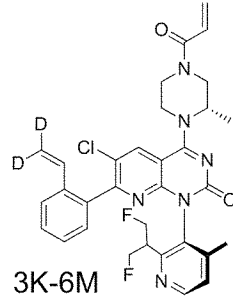
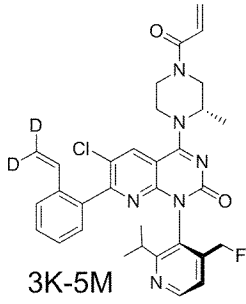
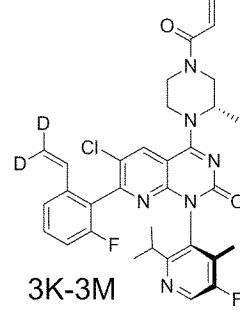
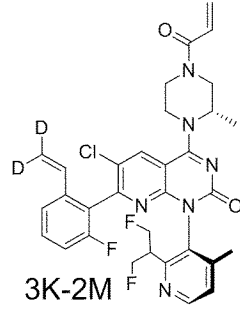
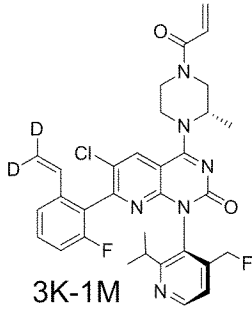
30

R 軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

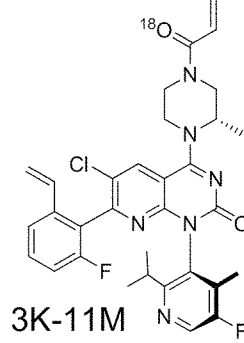
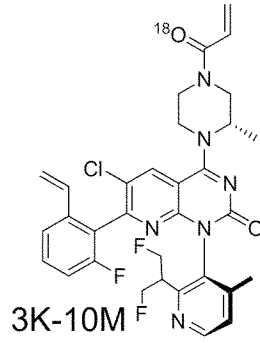
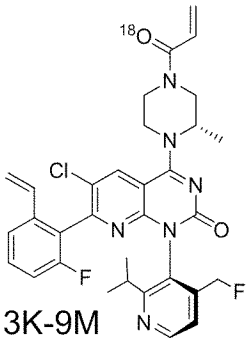
40

50

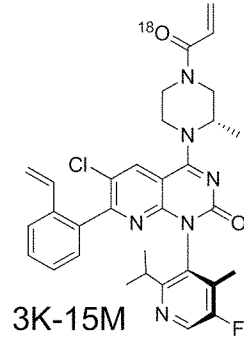
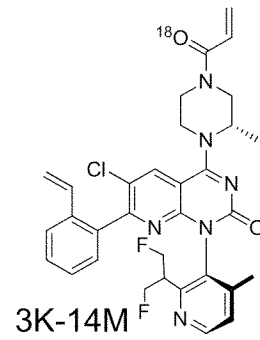
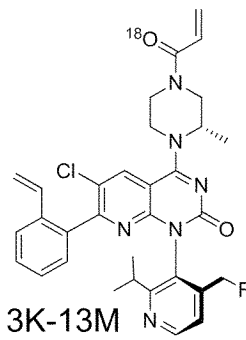
【化 1 2 0】



10



20



30

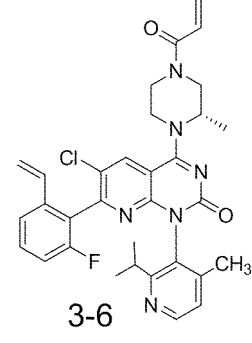
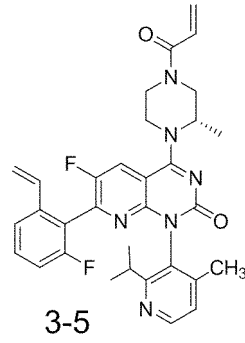
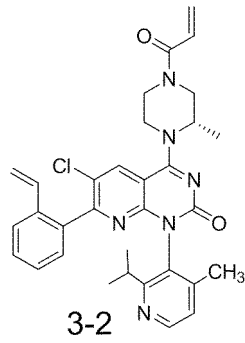
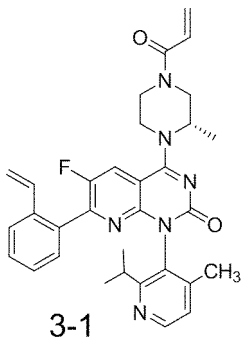
【請求項 2 9】

以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

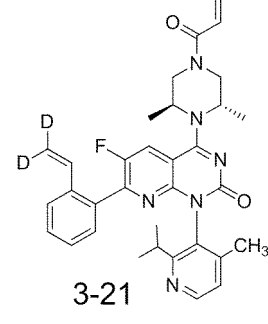
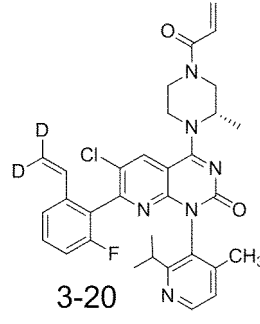
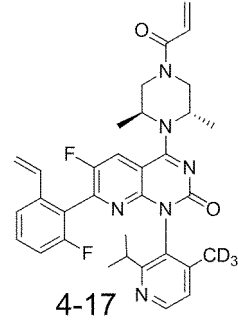
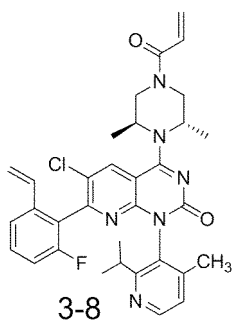
40

50

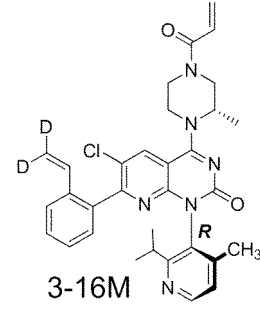
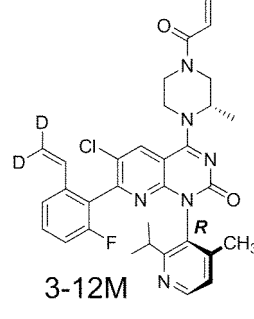
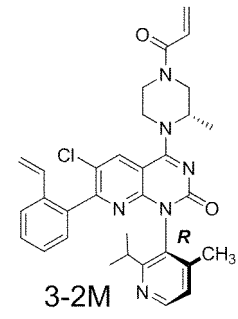
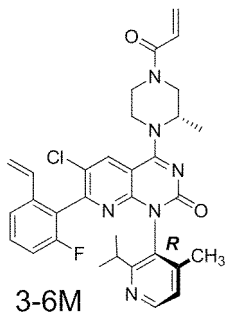
【化 1 2 1】



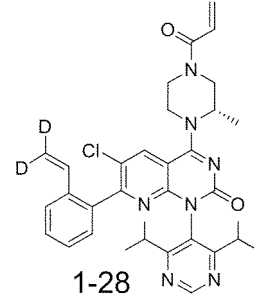
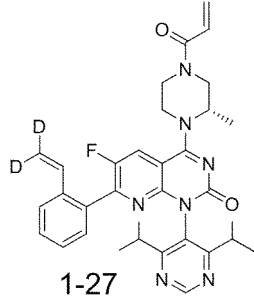
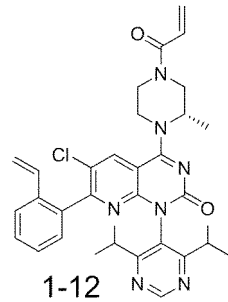
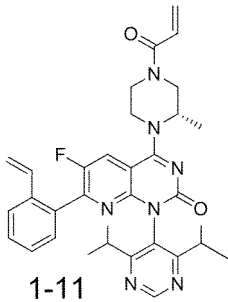
10



20



30



【請求項 3 0】

治療有効量の請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくは、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に利用される担体を含む、医薬組成物。

40

【請求項 3 1】

単独で使用されるか、または K R A S 突然変異媒介がんに関連する疾患を予防および / または治療するための免疫療法を含む他の治療方法と組み合わせて使用される、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、請求項 3 0 に記載の医薬組成物の、使用を含む、

K R A S 突然変異媒介がんに関連する疾患の予防および / または治療用の薬剤を調製するための、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、請求項 3 0 に記載の医薬組成物の、使用。

【請求項 3 2】

50

単独で使用されるか、または K R A S G 1 2 C 突然変異媒介がんに関連する疾患を予防および / または治療するための免疫療法を含む他の治療方法と組み合わせて使用される、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、請求項 3 0 に記載の医薬組成物の、使用を含む、

K R A S G 1 2 C 突然変異媒介がんに関連する疾患の予防および / または治療用の薬剤を調製するための、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、請求項 3 0 に記載の医薬組成物の、使用。

【請求項 3 3】

K R A S 機能に関連する前記様々ながん疾患が、肝臓がん、食道がん、胃がん、腎細胞がん、肉腫、胆管がん、結腸がん、前立腺がん、卵巣がん、乳がん、血液がん、膵がん、M Y H 関連ポリープ症、結腸直腸がん、肺がん、子宮がん、中皮腫、子宮頸がん、および膀胱がんである、請求項 3 1 および請求項 3 2 に記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔技術分野〕

本発明は、芳香族基含有化合物およびその調製方法、ならびに疾患の治療におけるそのような化合物の使用に関する。

【0002】

〔背景技術〕

医薬成分設計における一般的な構造単位として、芳香環は、薬物分子構築物において広く提示され、薬物特性を改善する際に重要な役割を果たす。薬物分子設計に関して、芳香環上に共役作用を生じることができる他の官能基の導入は、芳香環と薬物標的との間の相互作用に影響を与え、薬物分子の効力を改善し、標的タンパク質を攪拌または阻害するための薬物分子の能力を調節および制御することができる。

20

【0003】

カルボニル化合物（アルデヒド、ケトン、スルホン、スルホキシド、カルボン酸、およびカルボン酸誘導体など）、不飽和アルカン（オレフィン、アルキンなど）を含む、芳香環上に共役作用を生じることができる他の官能基の導入は、一般的である。例えば、臨床段階における以下の市販されている薬物または薬物候補の分子構造において、芳香環上への他の官能基（例えば、カルボニル基、不飽和アルカン、オレフィン、アルキンなど）の導入は、薬物分子の薬物類似性を改善し、薬物有効性を増加し、有毒な副作用を減少するという望ましい結果を達成した。中でも、多くの薬物分子中に存在するスチレン構造断片は、広範囲の標的および経路に關与する。

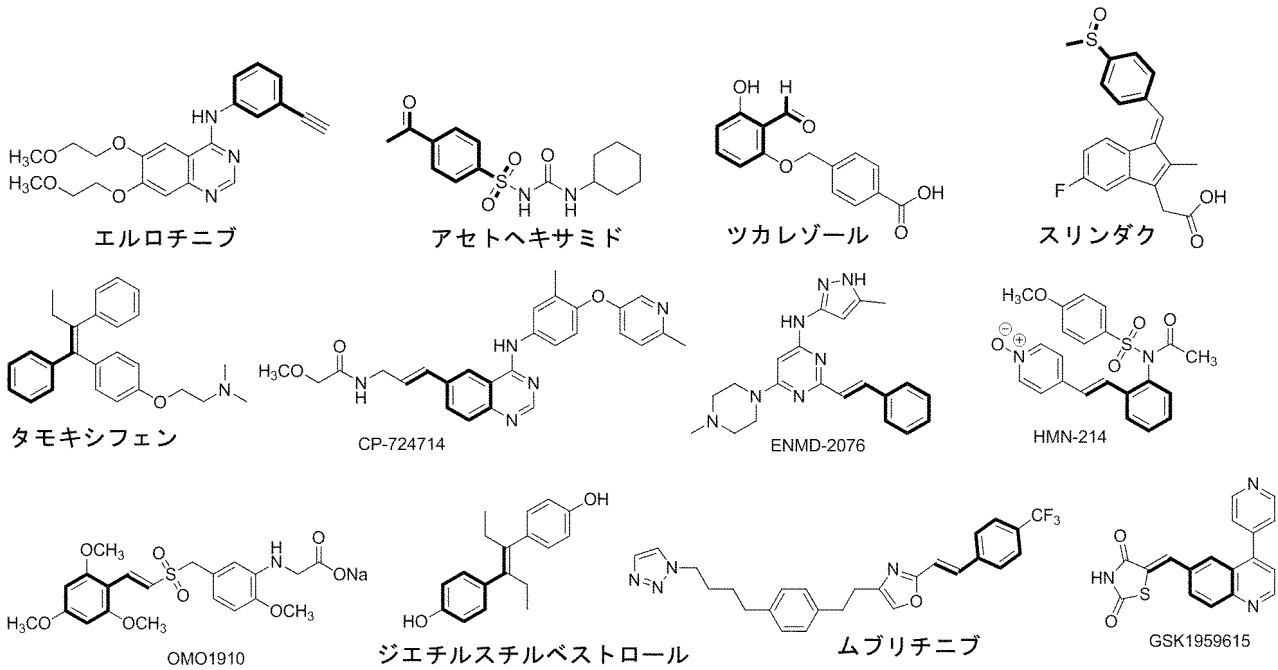
30

【0004】

40

50

【化1】



10

20

【0005】

RASタンパク質は、グアノシン三リン酸（GTP）結合タンパク質であり、活性型GTP結合コンホメーションおよび不活性型GDP結合コンホメーションを含む。これらの2つのコンホメーションは、特定の状況下で互に変換され得、RAS循環を構成し、複数の下流シグナル伝達経路の活性化を調節する。RASは、細胞シグナルネットワーク伝達における「分子スイッチ」として知られている。臨床データは、RASがヒト腫瘍に関して最も高い突然変異率を有する遺伝子であることを示す。全腫瘍のうち、約20～30%にRAS突然変異が関与し、膵がんの約98%、結腸がんの約52%、多発性骨髄腫の約43%、および肺腺がんの約32%にRAS突然変異が存在する。RASの最も一般的な突然変異形態は、点突然変異であり、その中でコドン12突然変異が最も一般的なものである。KRAS-G12C突然変異は、KRAS突然変異の約10～20%および非小細胞肺がんの14%を占める。

30

【0006】

RASを標的とする薬物を見出すことは、非常に困難である。近年、KRAS-G12Cの創薬性が見出されて以来、KRAS-G12C阻害剤は、薬物研究開発における昨今の注目領域の一つとなっている。現在、急速に進歩している研究下のKRAS-G12C阻害剤は、主にAMG510およびMRTX849を含んでいる。

【0007】

本発明は、一般式(A)、(I)の構造を有する化合物を設計し、スチレン構造を含むそのような化合物が優れた効果を示すことを見出す。

40

【0008】

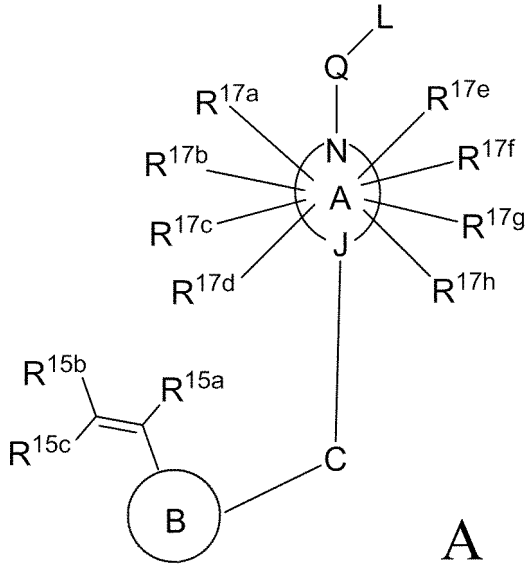
〔発明の概要〕

本発明は、式(A)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【0009】

50

【化 2】



10

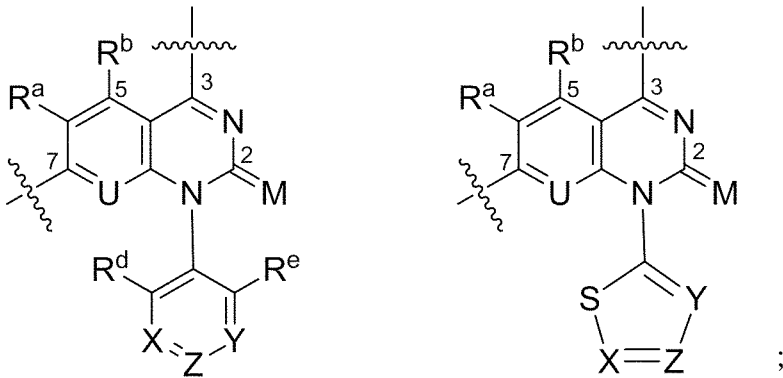
【0010】

ここで、Jは、窒素原子またはCHであり；
 環Bは、アリール、ヘテロアリールであり；
 Cは、以下の群であり；

20

【0011】

【化 3】



30

【0012】

ここで、「3」位の炭素原子は、環Aに結合され、「7」位の炭素原子は、環Bに結合され；

Uは、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；

Mは、酸素原子または硫黄原子であり；

Xは、窒素原子または CR^1 であり、Yは、窒素原子または CR^2 であり、Zは、窒素原子または CR^3 であり；

40

R^a 、 R^b は、独立して、水素、重水素、ハロゲンであり；

R^d 、 R^e は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、アミド、アルケニル、アルキニルであり；

環Aは、窒素含有ヘテロシクリルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{17g} 、 R^{17h} は、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルからなる群から独立して選択され；

50

Qは、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(^{18}O)-$ であり；

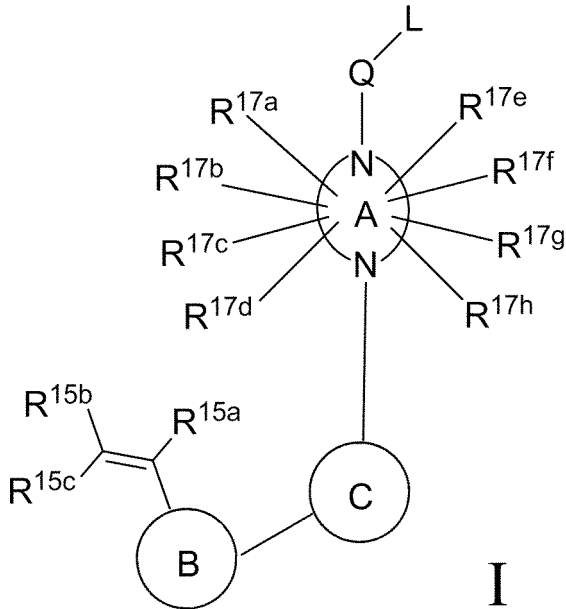
Lは、アルキニル、アルケニル、ハロアルキルである。

【0013】

本発明は、式(I)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【0014】

【化4】



10

20

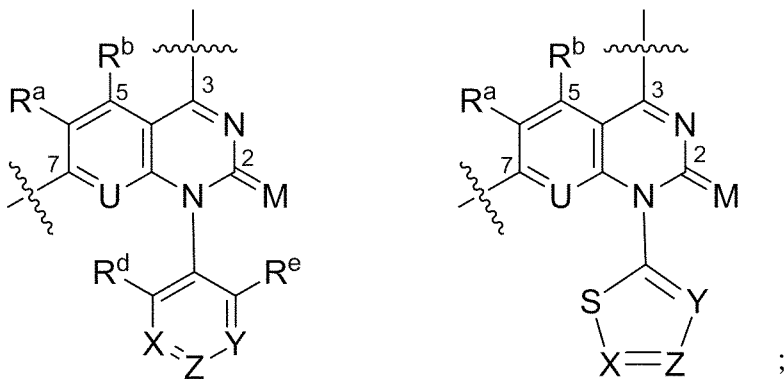
【0015】

ここで、環Bはアリール、ヘテロアリールであり；

Cは以下の群であり；

【0016】

【化5】



30

40

【0017】

ここで、「3」位の炭素原子は、環Aに結合され、「7」位の炭素原子は、環Bに結合され；

Uは、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；

Mは、酸素原子または硫黄原子であり；

Xは、窒素原子または CR^1 であり、Yは、窒素原子または CR^2 であり、Zは、窒素原子または CR^3 であり；

R^a 、 R^b は、独立して、水素、重水素、ハロゲンであり；

R^d 、 R^e は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハ

50

ロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、アミド、アルケニル、アルキニルであり；

環 A は、5 ~ 7 員の窒素含有ヘテロシクリルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{17g} 、 R^{17h} は、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルからなる群から独立して選択され；

Q は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ であり；

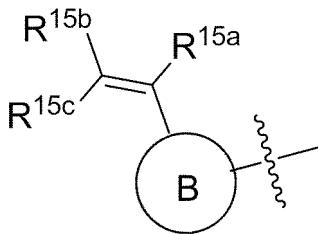
L は、アルキニル、アルケニル、ハロアルキルであり；

以下の構造断片：

10

【0018】

【化6】



20

【0019】

は、以下の群から選択され：

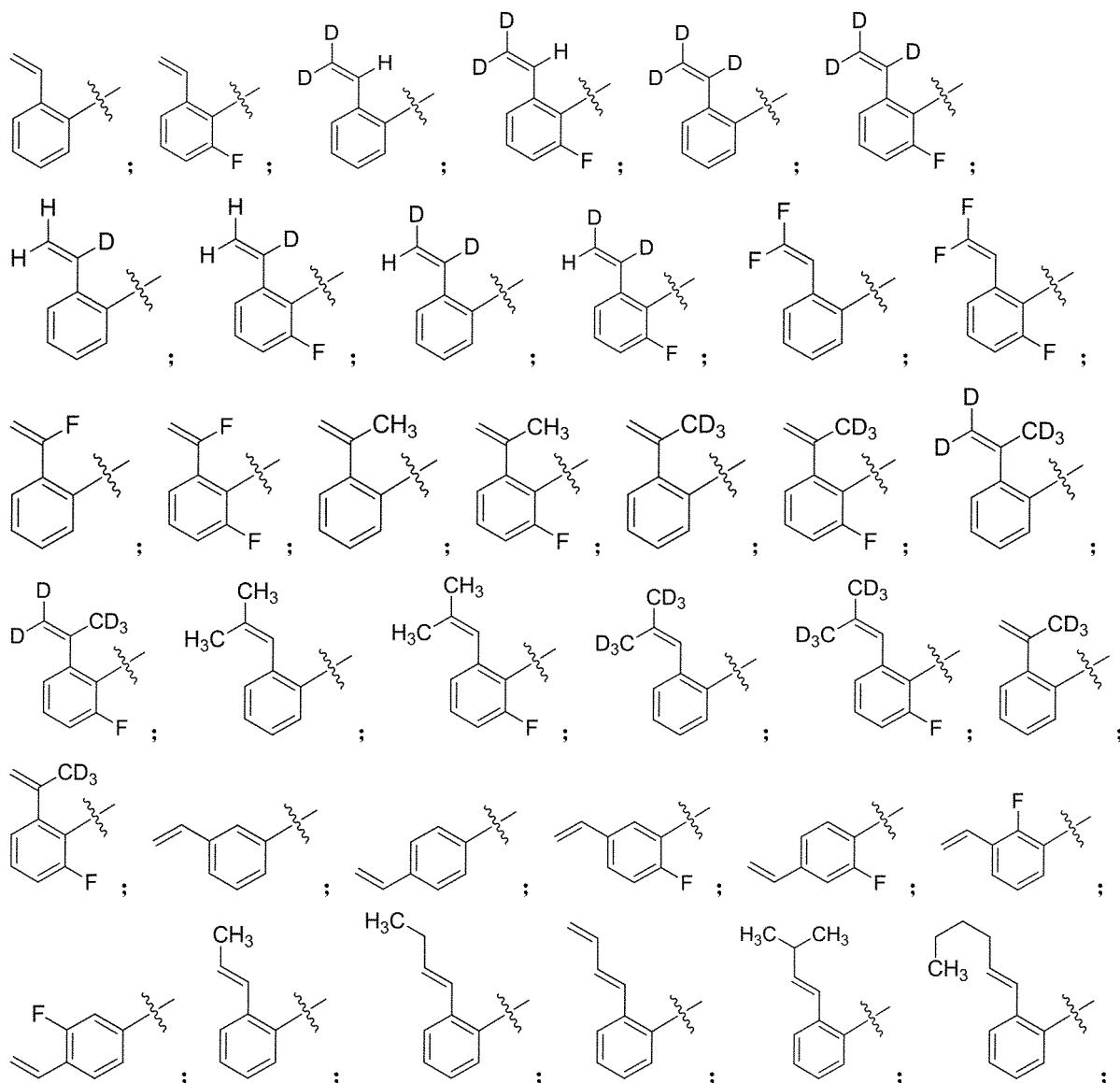
【0020】

30

40

50

【化 7】



10

20

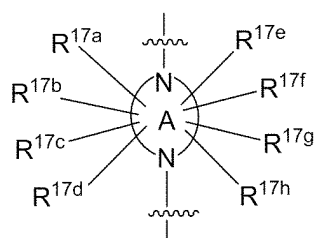
30

【 0 0 2 1 】

以下の構造断片：

【 0 0 2 2 】

【化 8】



40

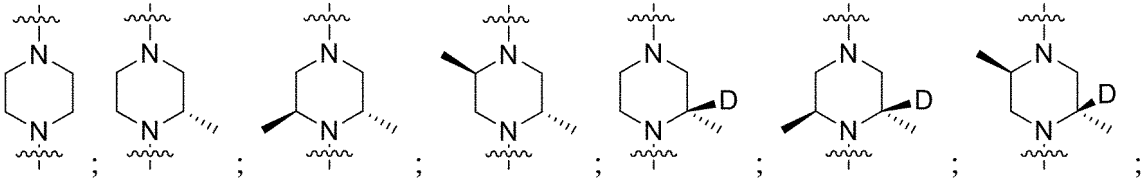
【 0 0 2 3 】

は、次の群から選択され：

【 0 0 2 4 】

50

【化9】



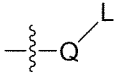
【0025】

以下の構造断片：

【0026】

10

【化10】

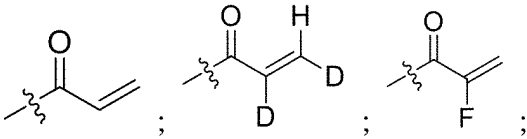


【0027】

は、以下の群から選択され：

【0028】

【化11】



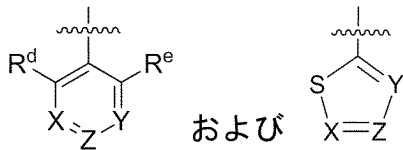
20

【0029】

以下の構造断片：

【0030】

【化12】



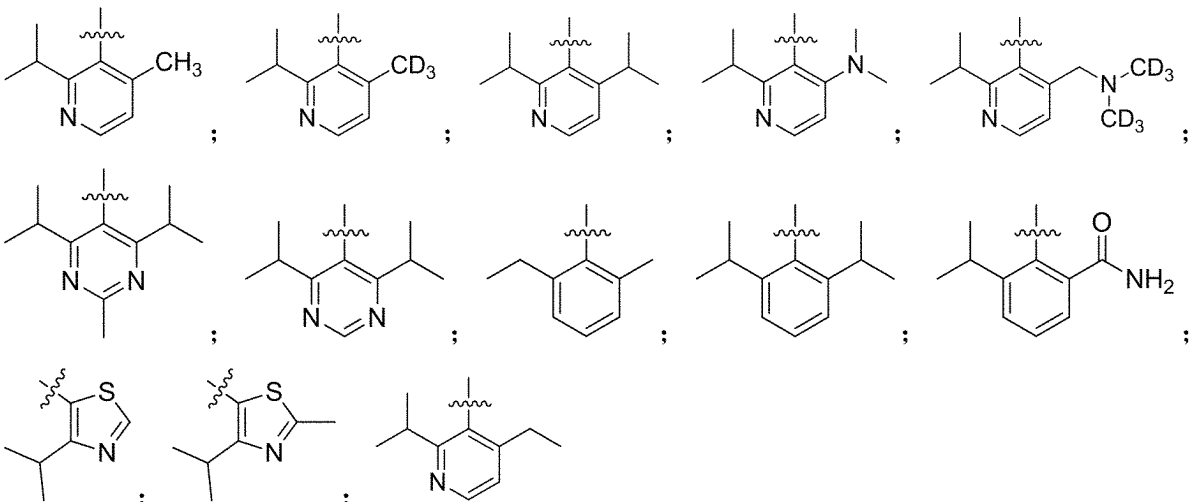
30

【0031】

は、以下の群から選択される。

【0032】

【化13】



40

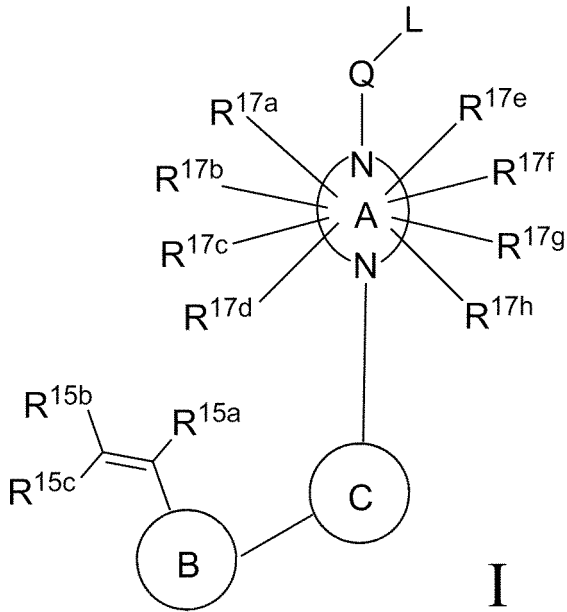
50

【 0 0 3 3 】

本発明は、式 (I) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【 0 0 3 4 】

【 化 1 4 】



10

20

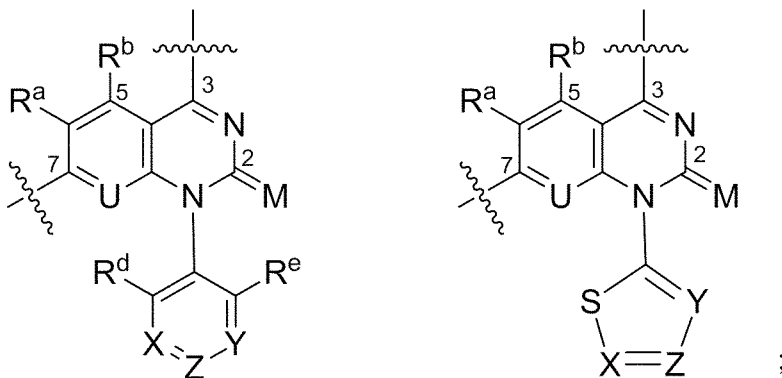
【 0 0 3 5 】

ここで、環 B は、アリール、ヘテロアリールであり；

C は、以下の群であり；

【 0 0 3 6 】

【 化 1 5 】



30

【 0 0 3 7 】

ここで、「 3 」位の炭素原子は、環 A に結合され、「 7 」位の炭素原子は、環 B に結合され；

40

U は、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；

M は、酸素原子または硫黄原子であり；

X は、窒素原子または CR^1 であり、Y は、窒素原子または CR^2 であり、Z は、窒素原子または CR^3 であり；

R^a 、 R^b は、独立して、水素、重水素、ハロゲンであり；

R^d 、 R^e は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、アミド、アルケニル、アルキニルであり；

環 A は、5 ~ 7 員の窒素含有ヘテロシクリルであり；

50

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{17g} 、 R^{17h} は、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルからなる群から独立して選択され；

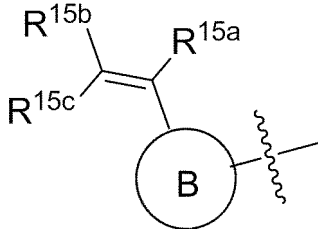
Qは、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ であり；

Lは、アルキニル、アルケニル、ハロアルキルであり；

以下の構造断片：

【0038】

【化16】



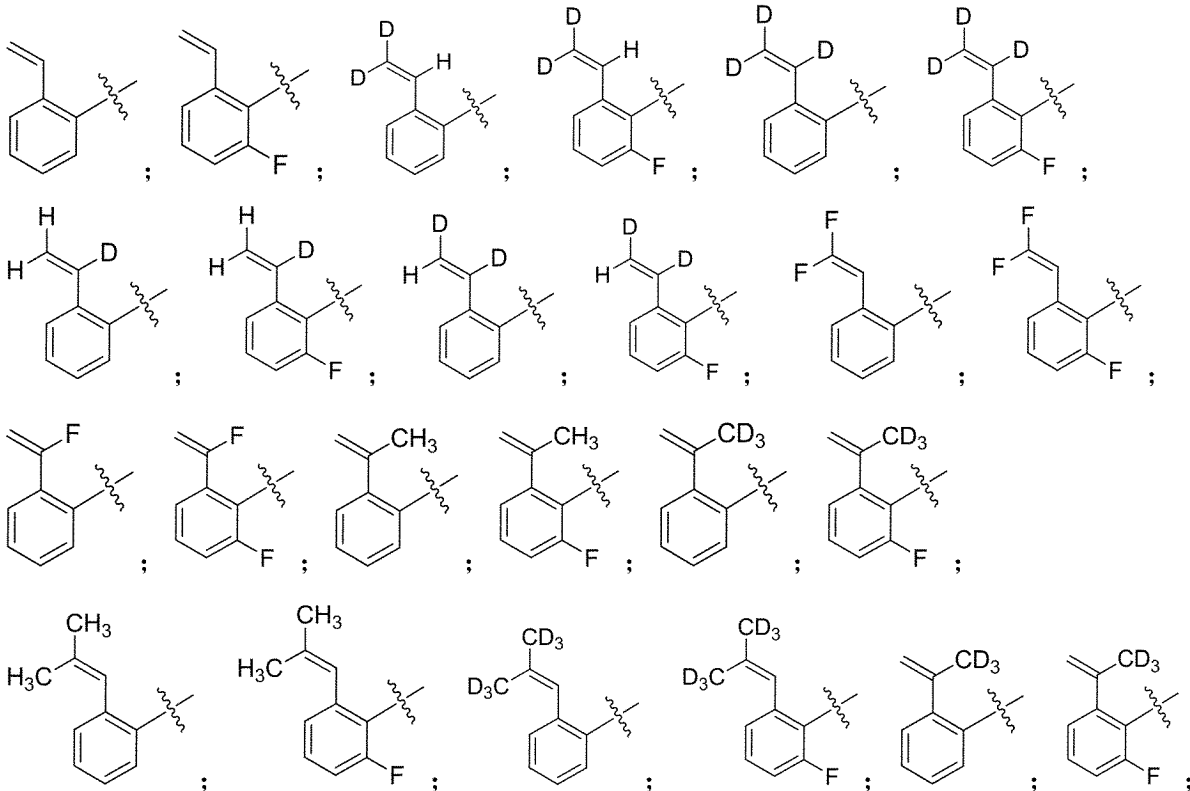
10

【0039】

は、以下の群から選択され：

【0040】

【化17】



20

30

40

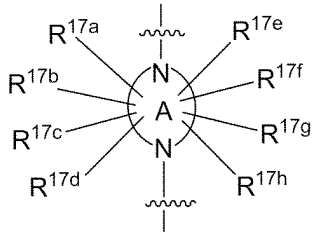
【0041】

以下の構造断片：

【0042】

50

【化18】



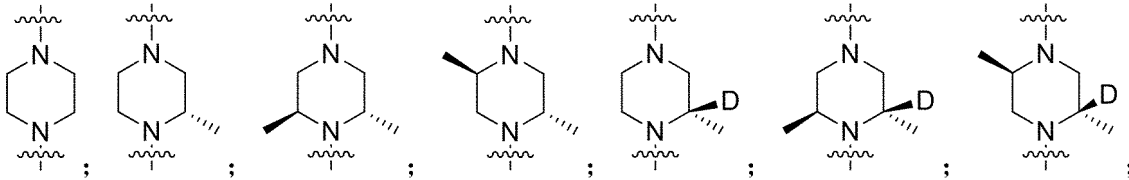
【0043】

10

は、以下の群から選択され：

【0044】

【化19】



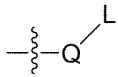
【0045】

20

以下の構造断片：

【0046】

【化20】



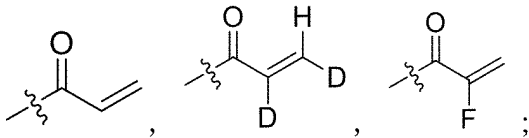
【0047】

は、以下の群から選択され：

【0048】

【化21】

30



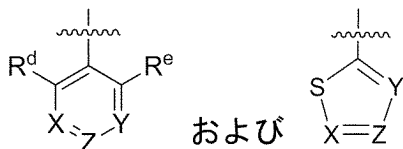
【0049】

以下の構造断片：

【0050】

【化22】

40



および

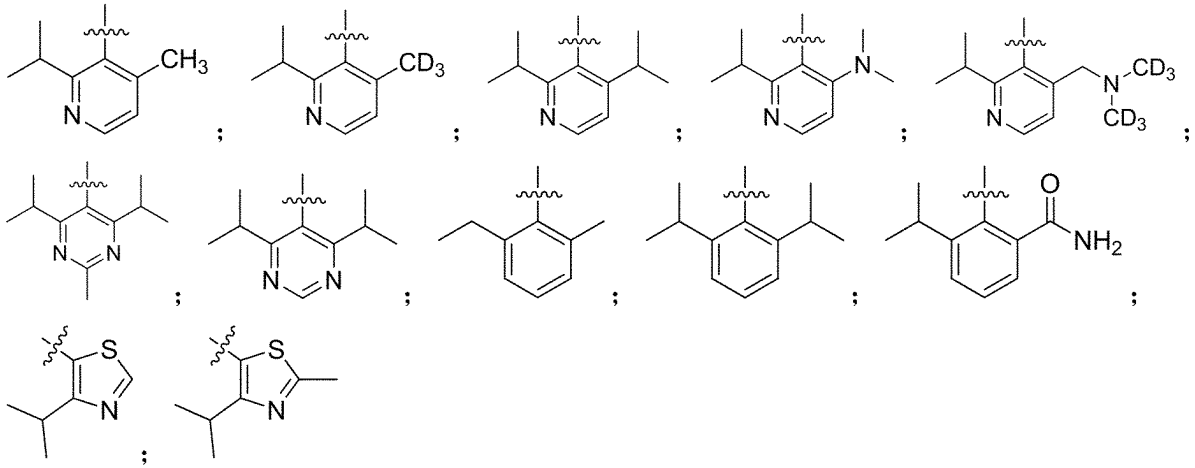
【0051】

は、以下の群から選択される。

【0052】

50

【化 2 3】



10

【0053】

本発明は、以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0054】

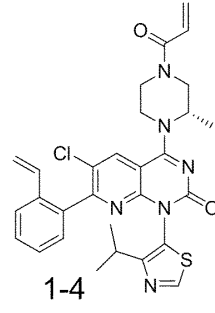
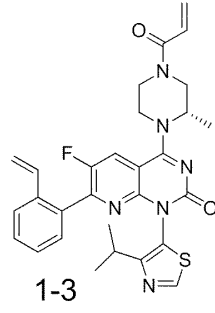
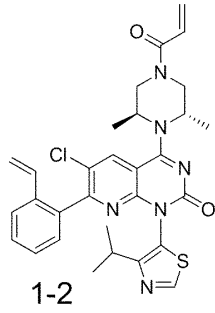
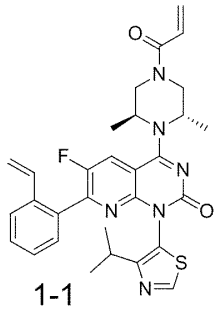
20

30

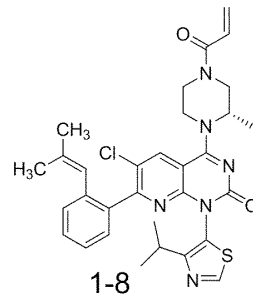
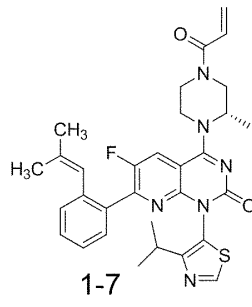
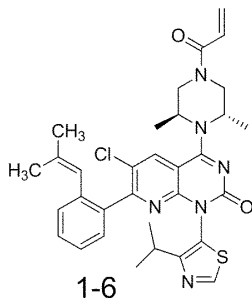
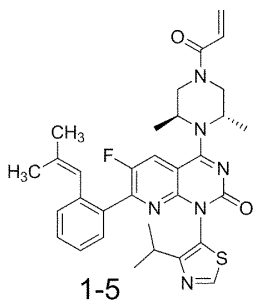
40

50

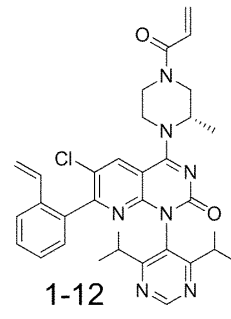
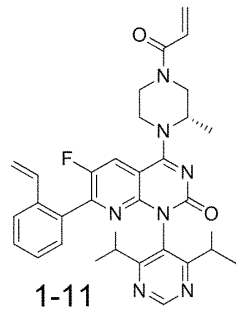
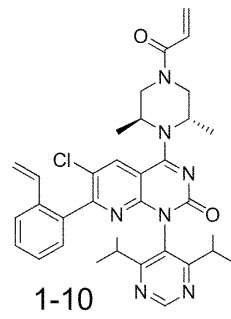
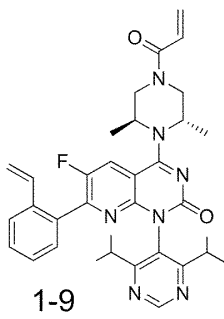
【化 2 4】



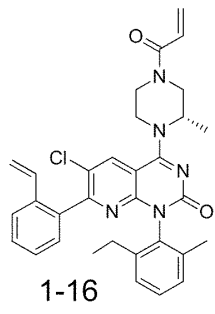
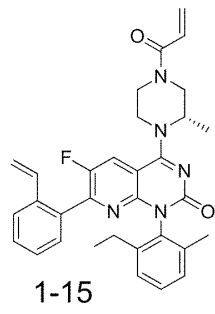
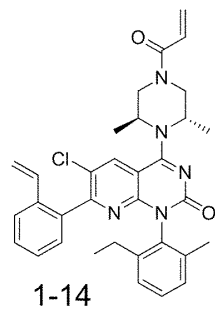
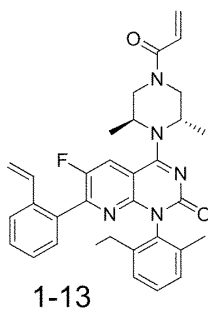
10



20



30

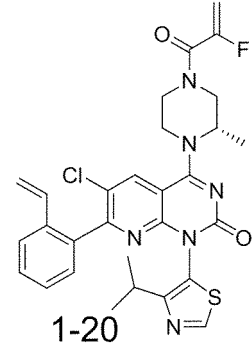
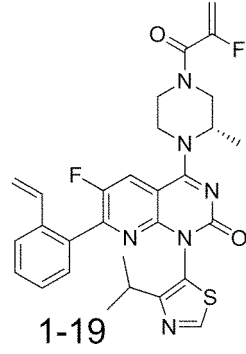
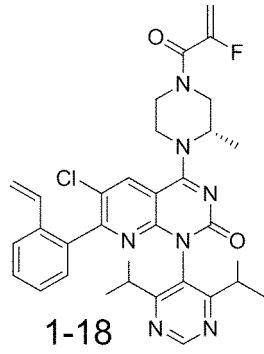
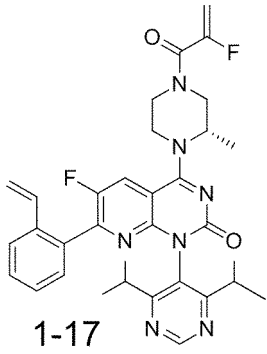


40

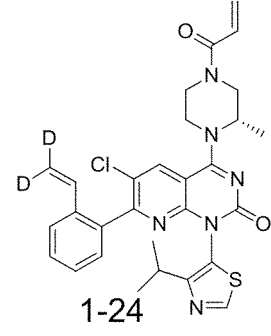
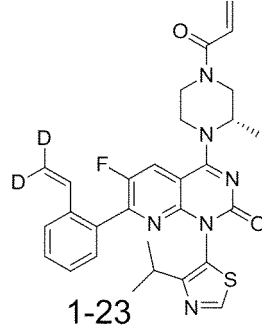
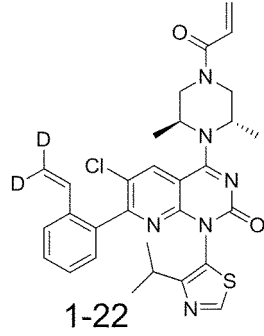
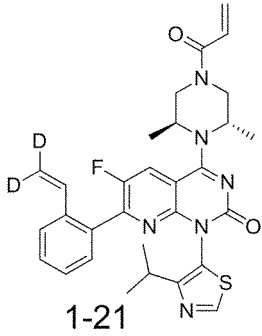
【 0 0 5 5】

50

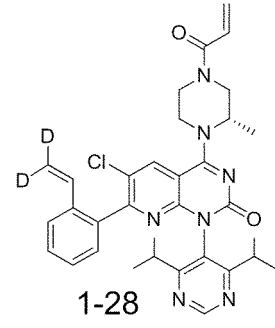
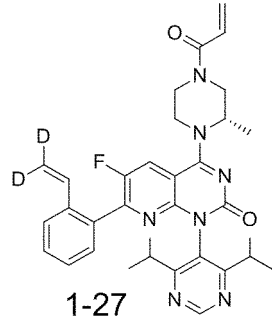
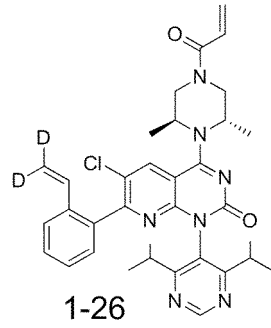
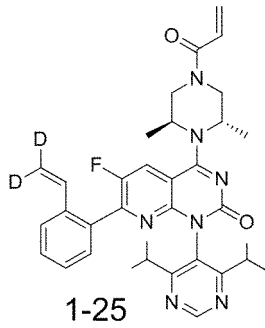
【化 2 5】



10



20



【0056】

30

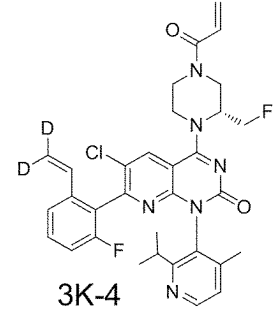
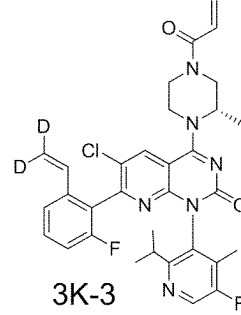
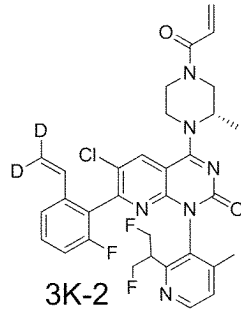
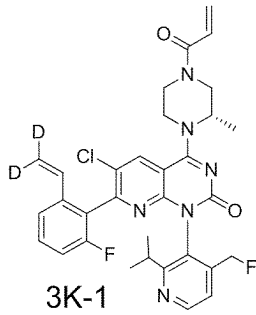
本発明は、以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0057】

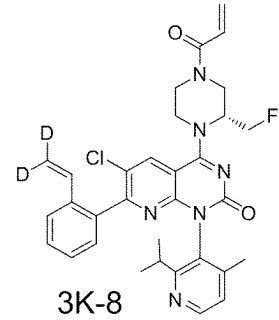
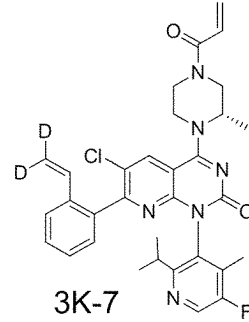
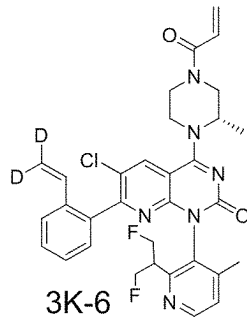
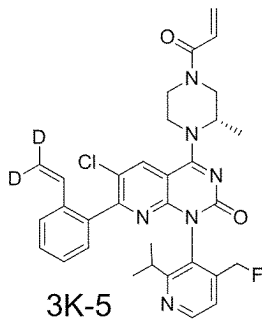
40

50

【化 2 6】



10



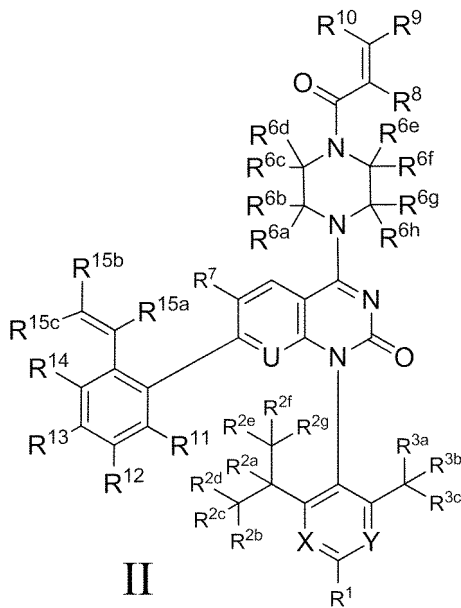
20

【 0 0 5 8 】

本発明は、式 (I I) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【 0 0 5 9 】

【化 2 7】



30

40

【 0 0 6 0 】

ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 Uは、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

50

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}、R^{6h}は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；

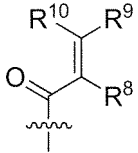
R⁷は、フッ素、塩素であり；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

【0061】

【化28】



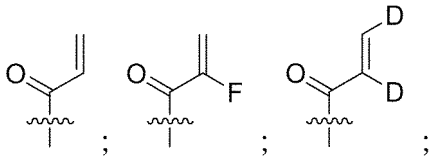
10

【0062】

は、以下の構造から選択され：

【0063】

【化29】



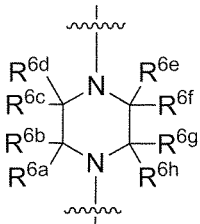
20

【0064】

構造断片

【0065】

【化30】



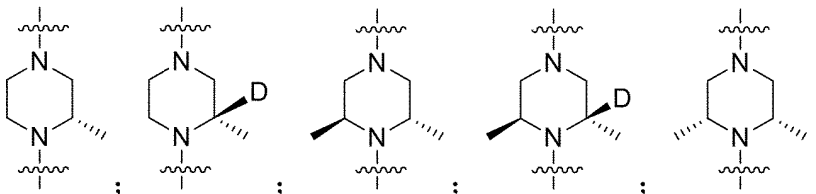
30

【0066】

は、以下の構造から選択され：

【0067】

【化31】



40

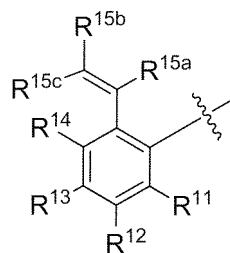
【0068】

構造断片

【0069】

50

【化32】



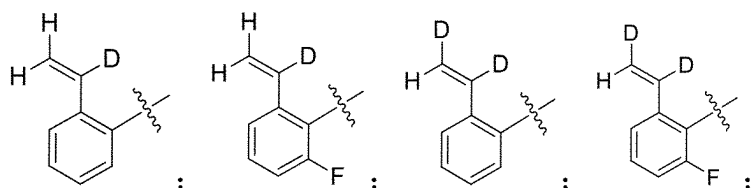
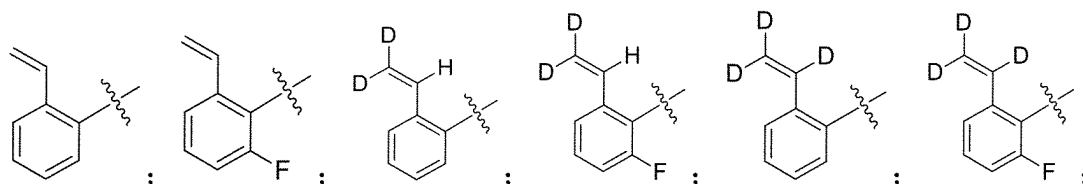
【0070】

10

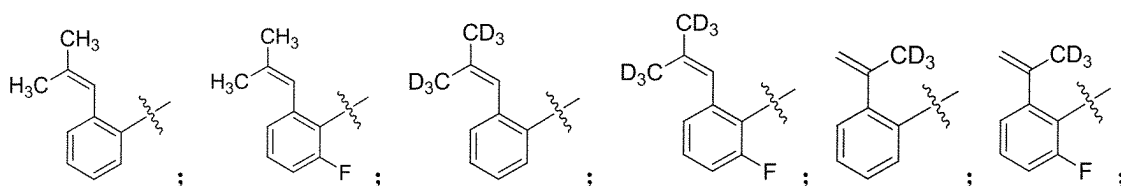
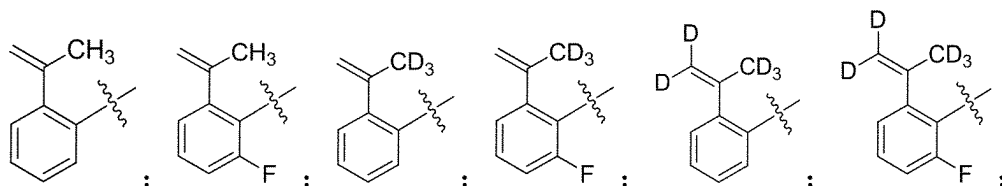
は、以下の構造から選択され：

【0071】

【化33】



20



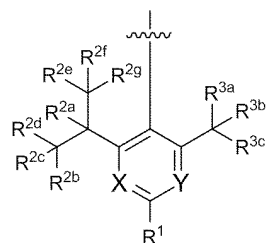
30

【0072】

構造断片

【0073】

【化34】



40

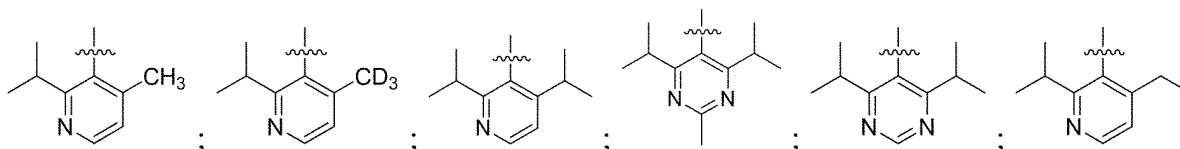
【0074】

は、以下の構造から選択される。

【0075】

50

【化 3 5】



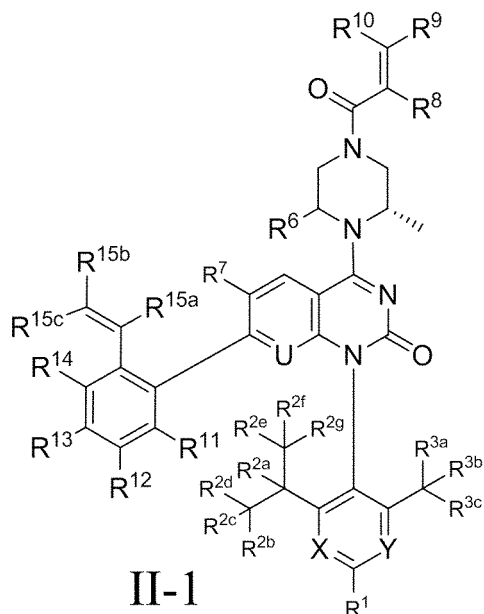
【0076】

本発明は、式 (II-1) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【0077】

10

【化 3 6】



20

【0078】

30

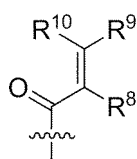
ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 Uは、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^6 は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フッ素、塩素であり；
 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

【0079】

40

【化 3 7】



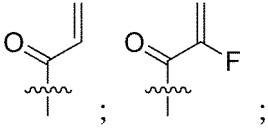
【0080】

は、以下の構造から選択され；

【0081】

50

【化 3 8】



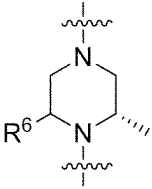
【 0 0 8 2】

構造断片

【 0 0 8 3】

【化 3 9】

10



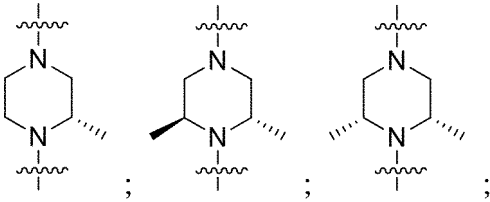
【 0 0 8 4】

は、以下の構造から選択され：

【 0 0 8 5】

【化 4 0】

20



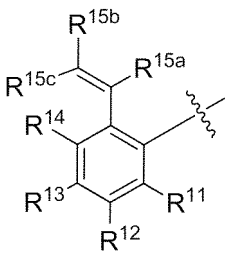
【 0 0 8 6】

構造断片

【 0 0 8 7】

【化 4 1】

30



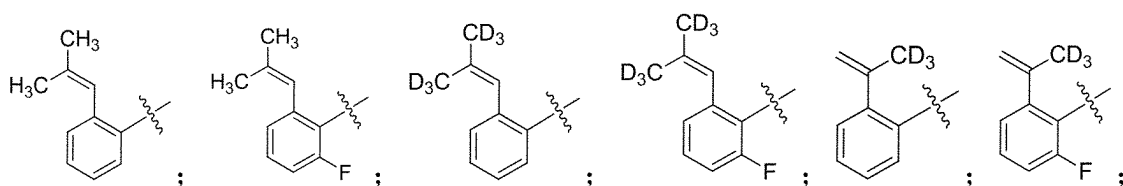
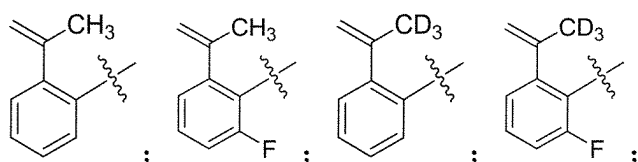
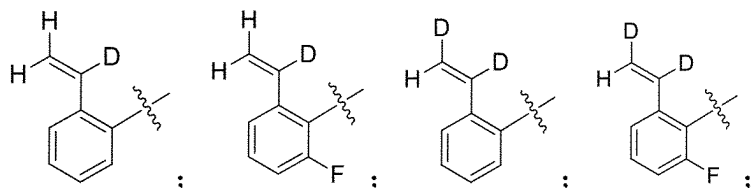
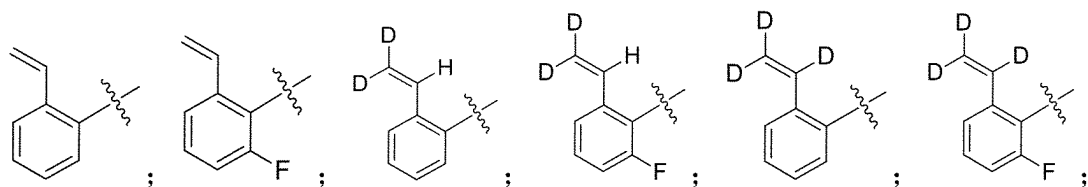
【 0 0 8 8】

は、以下の構造から選択され：

【 0 0 8 9】

40

【化 4 2】



10

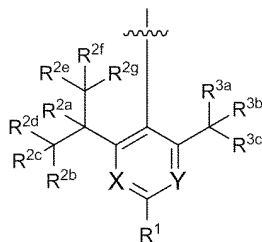
20

【0090】

構造断片

【0091】

【化 4 3】



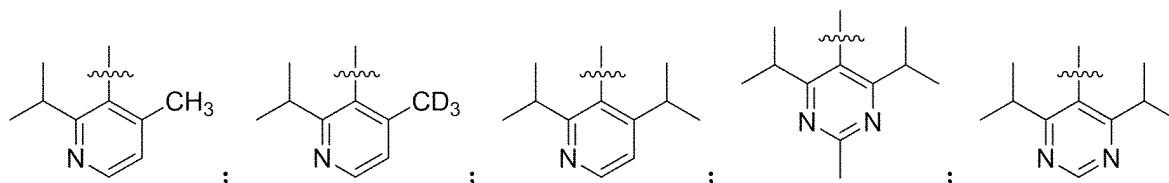
30

【0092】

は、以下の構造から選択される。

【0093】

【化 4 4】



40

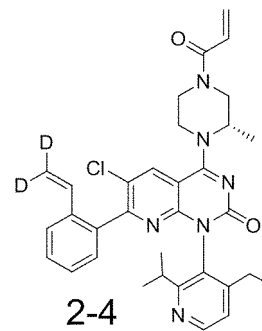
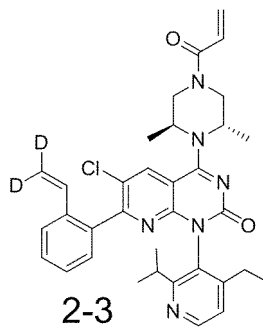
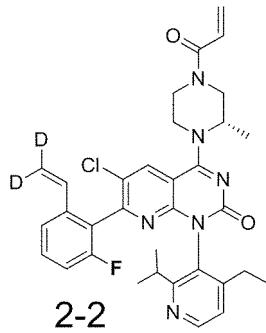
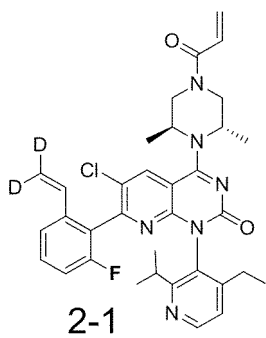
【0094】

本発明は、以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

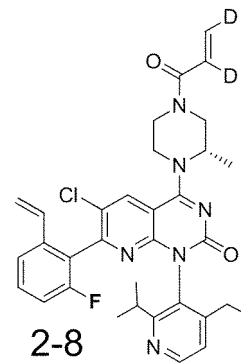
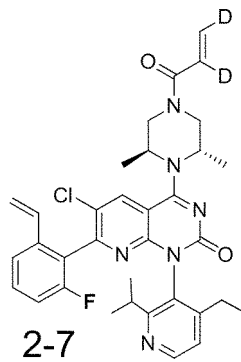
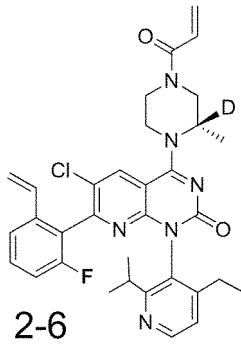
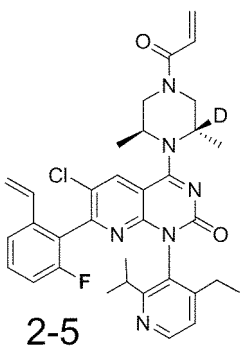
【0095】

50

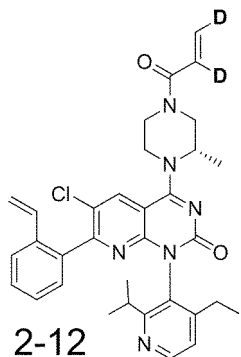
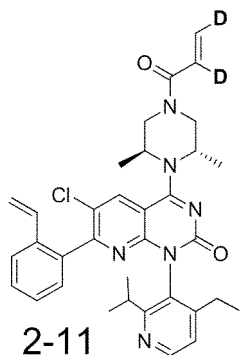
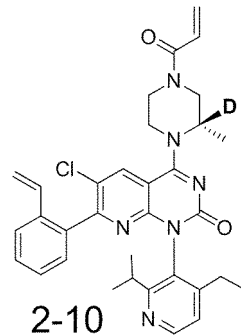
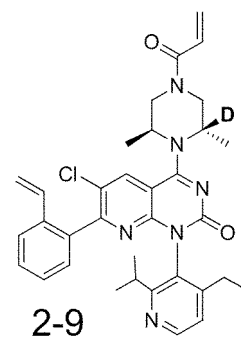
【化 4 5】



10



20



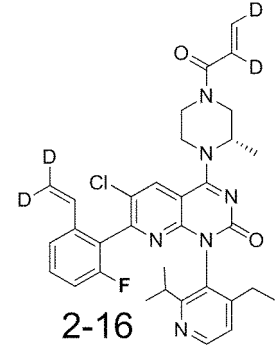
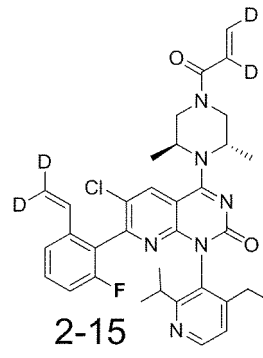
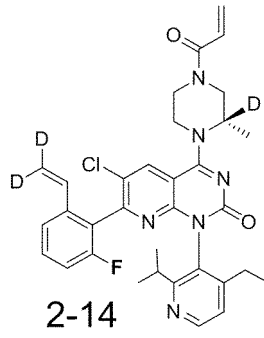
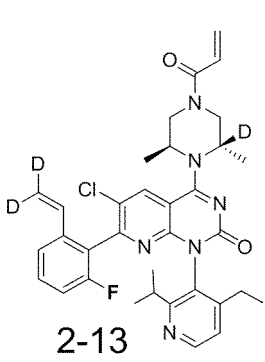
30

【 0 0 9 6 】

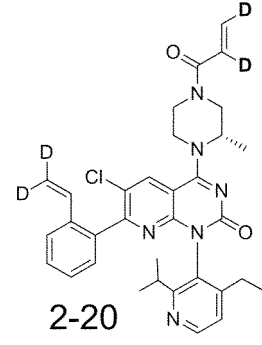
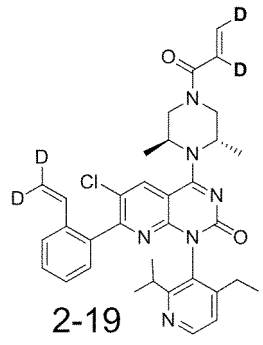
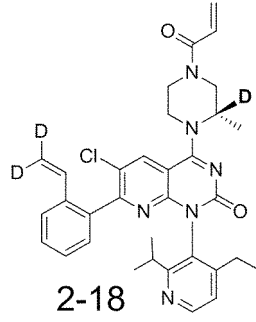
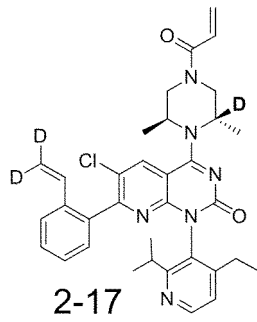
40

50

【化 4 6】



10



20

【0097】

本発明は、以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

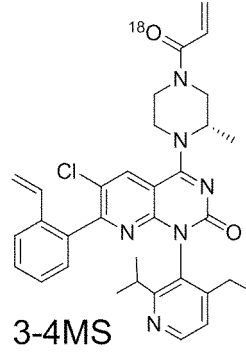
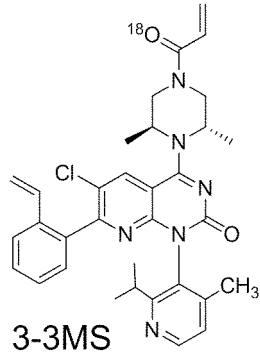
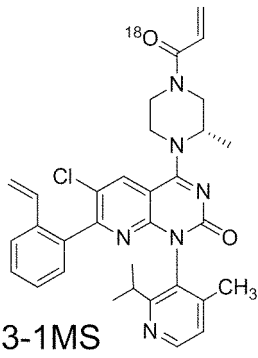
【0098】

30

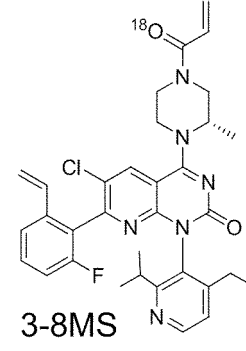
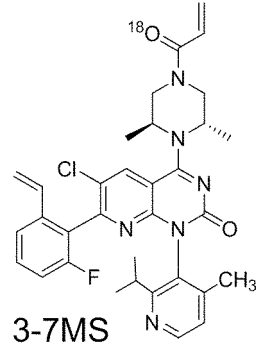
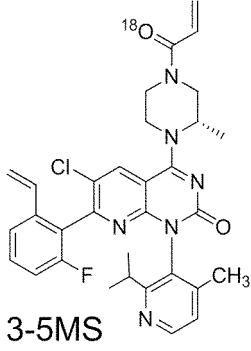
40

50

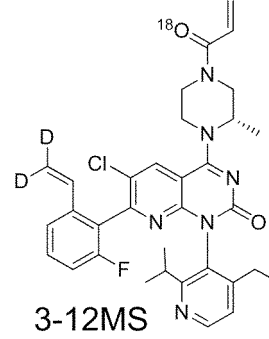
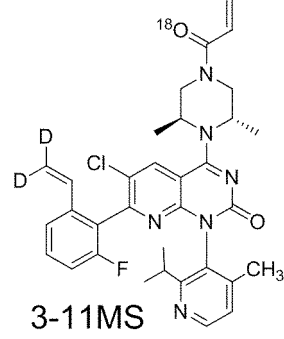
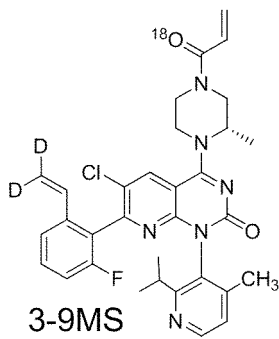
【化 4 7】



10



20



30

【 0 0 9 9 】

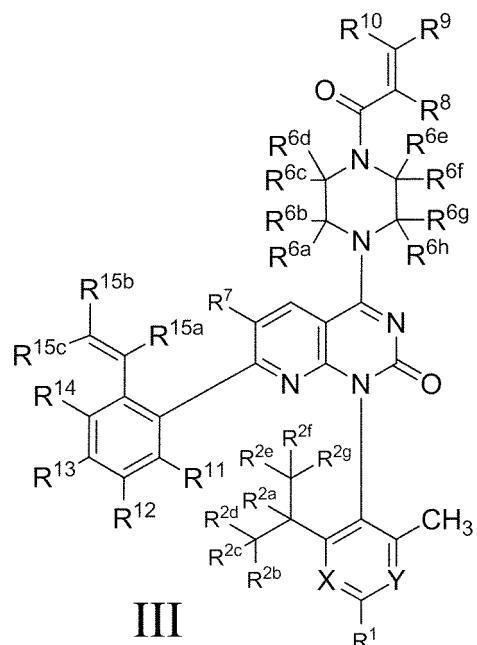
本発明は、式 (I I I) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【 0 1 0 0 】

40

50

【化 4 8】



10

【0101】

20

ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル- d_3 からなる群から独立して選択され；

R^7 は、フッ素、塩素であり；

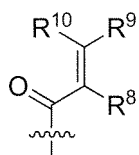
R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

30

【0102】

【化 4 9】



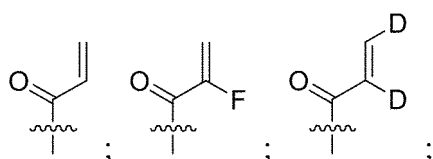
【0103】

は、以下の構造から選択され；

40

【0104】

【化 5 0】



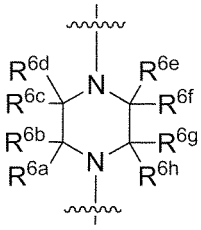
【0105】

構造断片

50

【 0 1 0 6 】

【 化 5 1 】

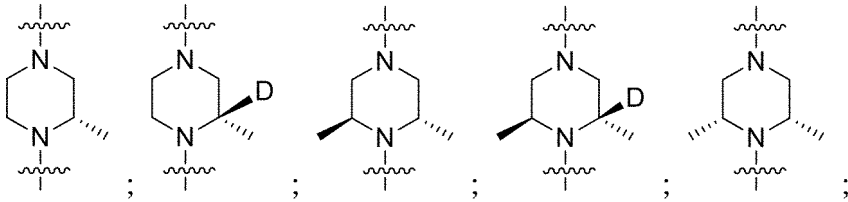


【 0 1 0 7 】

は、以下の構造から選択され：

【 0 1 0 8 】

【 化 5 2 】



10

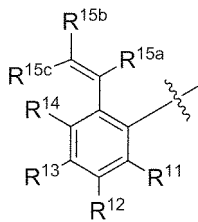
20

【 0 1 0 9 】

構造断片

【 0 1 1 0 】

【 化 5 3 】



30

【 0 1 1 1 】

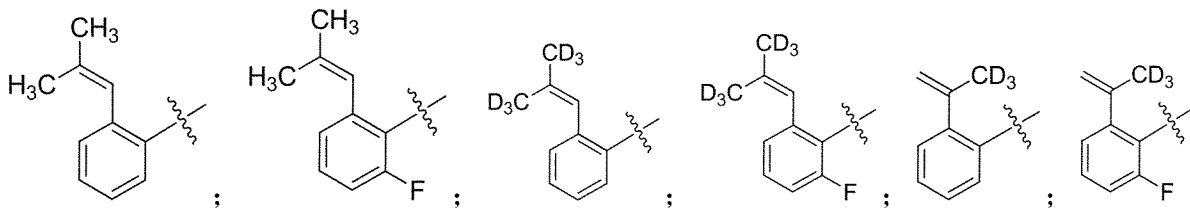
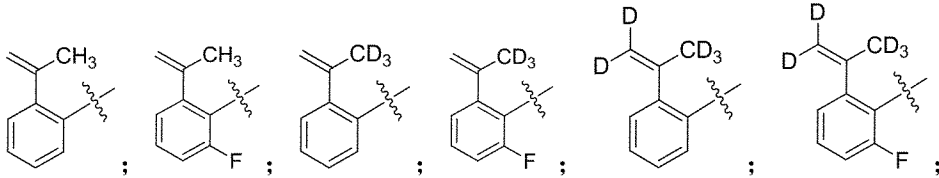
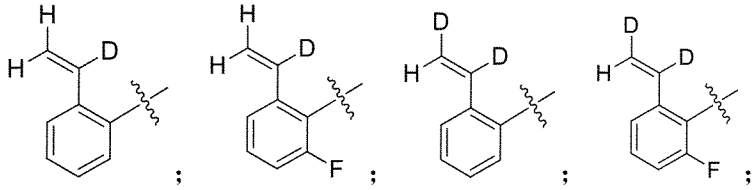
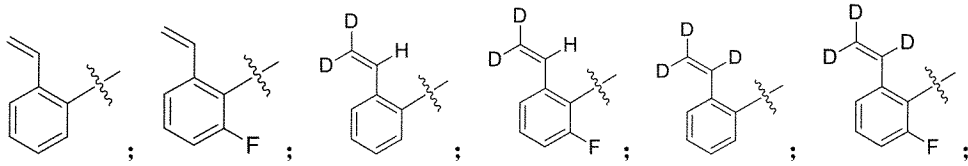
は、以下の構造から選択される。

【 0 1 1 2 】

40

50

【化54】

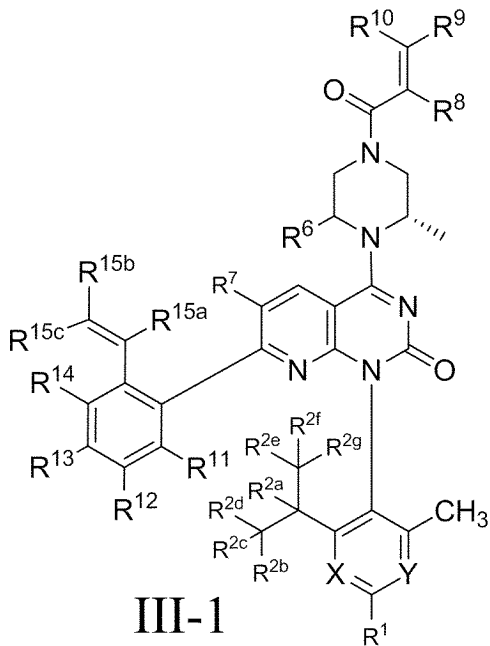


【0113】

本発明は、式(III-1)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【0114】

【化55】



III-1

【0115】

ここで、Xは、窒素原子またはC R⁴であり、Yは、窒素原子またはC R⁵であり；
R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}、R⁴、R⁵、R¹²、
R¹³、R¹⁴、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}は、水素、重水素、アルキル、重水素化ア

10

20

30

40

50

ルキルからなる群から独立して選択され；

R⁶ は、水素、重水素、メチル、メチル - d₃ からなる群から独立して選択され；

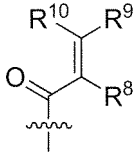
R⁷ は、フッ素、塩素であり；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

【0116】

【化56】



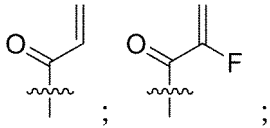
10

【0117】

は、以下の構造から選択され；

【0118】

【化57】



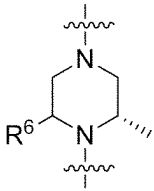
20

【0119】

構造断片

【0120】

【化58】



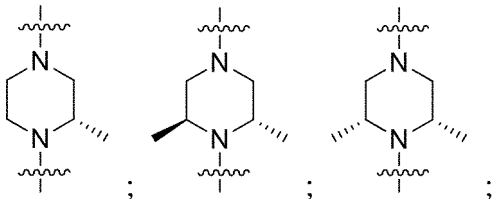
30

【0121】

は、以下の構造から選択され；

【0122】

【化59】



40

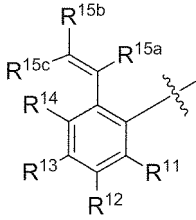
【0123】

構造断片

【0124】

50

【化60】



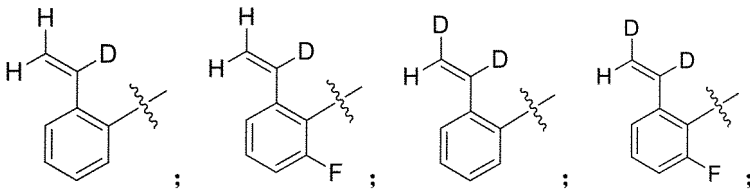
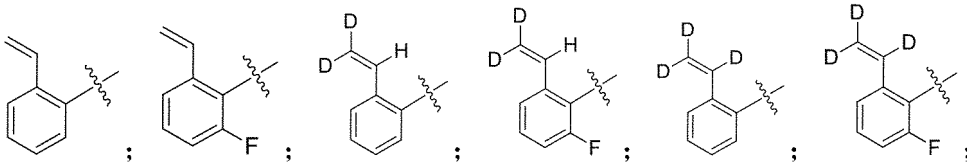
【0125】

は、以下の構造から選択され：

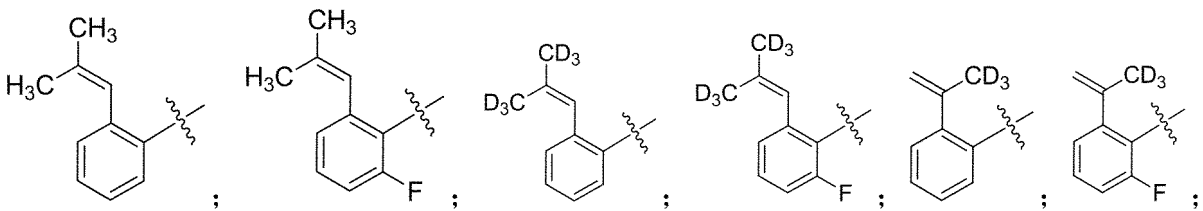
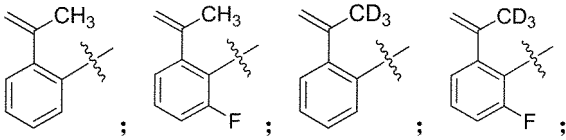
10

【0126】

【化61】



20



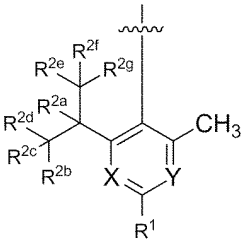
30

【0127】

構造断片

【0128】

【化62】



40

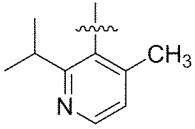
【0129】

は、以下の構造から選択される。

【0130】

50

【化63】

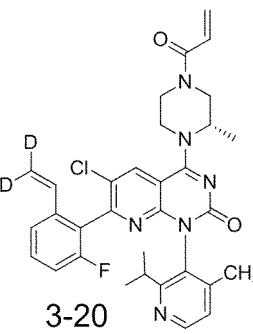
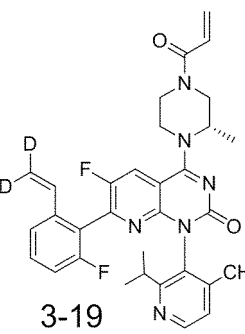
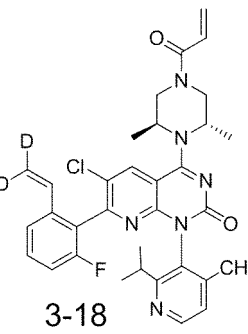
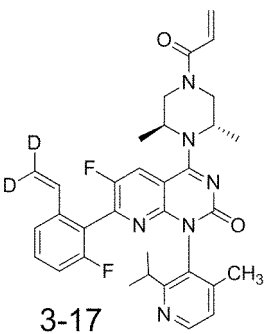
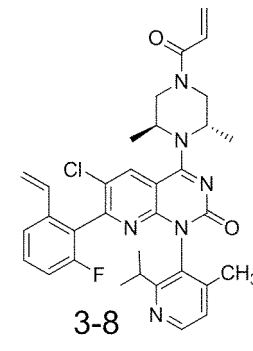
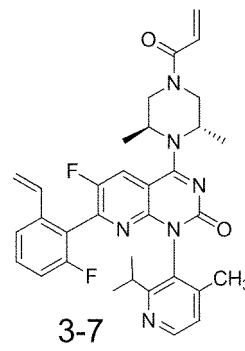
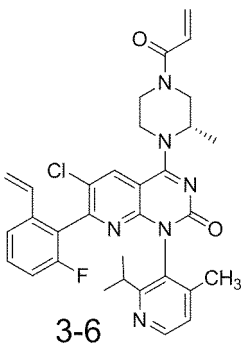
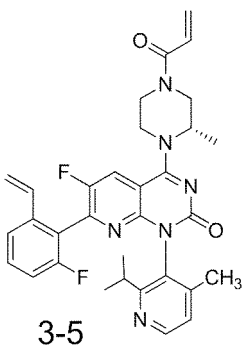
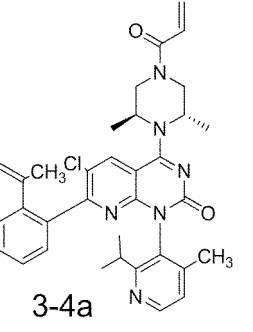
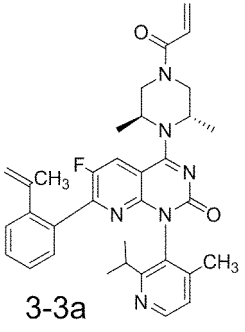
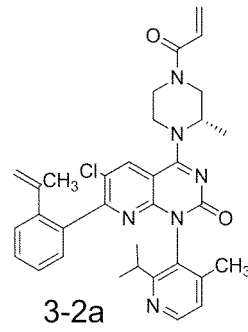
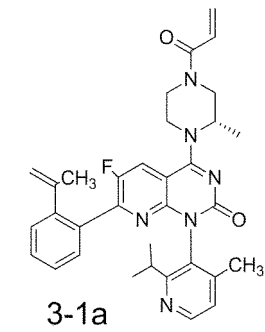
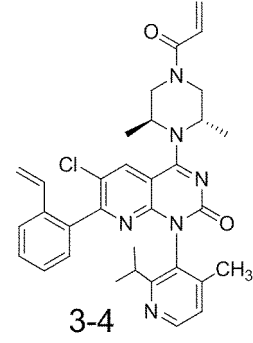
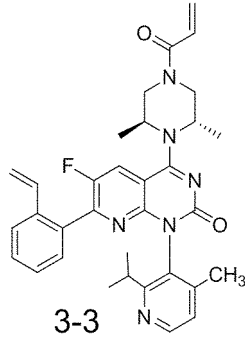
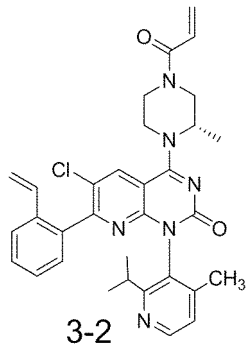
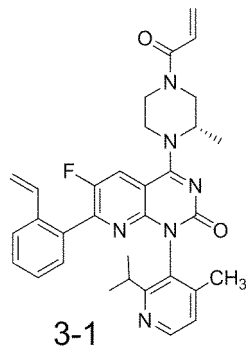


【0131】

本発明は、以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0132】

【化64】



【0133】

10

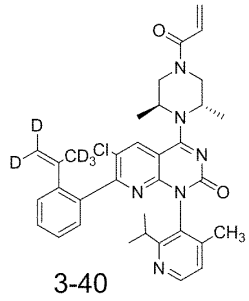
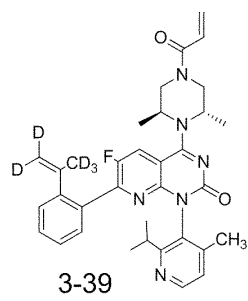
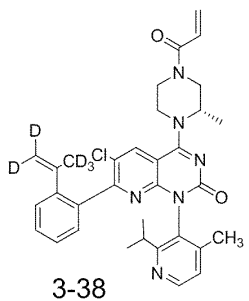
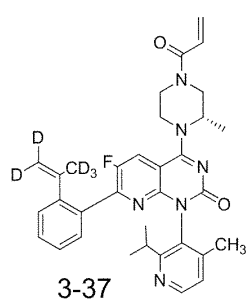
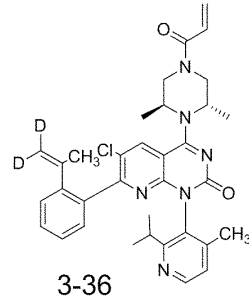
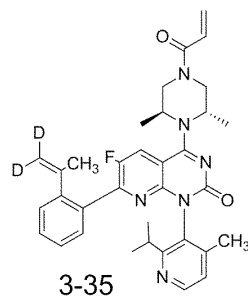
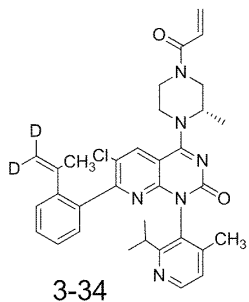
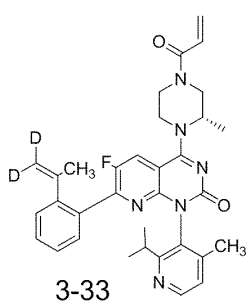
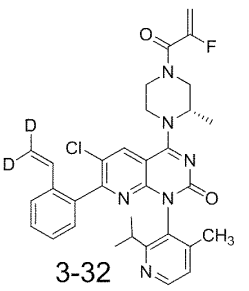
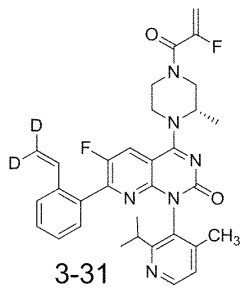
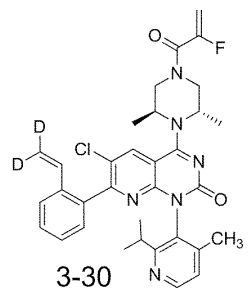
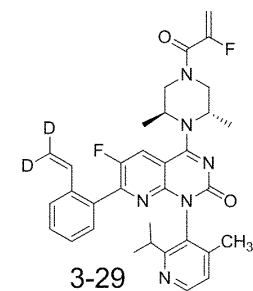
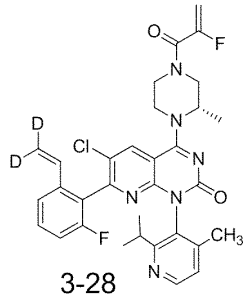
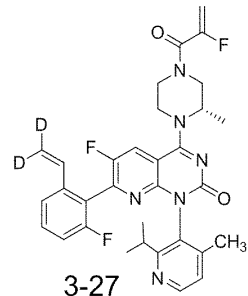
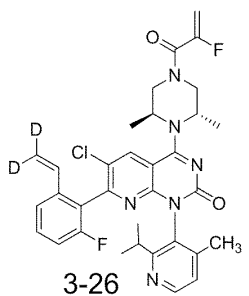
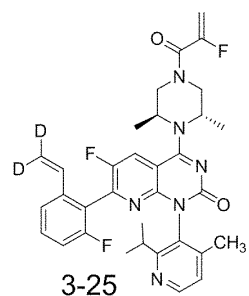
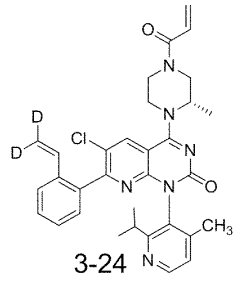
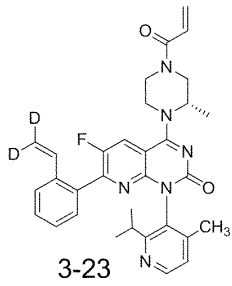
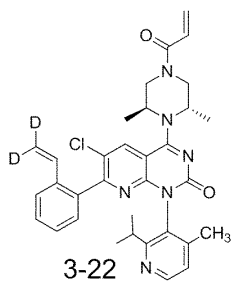
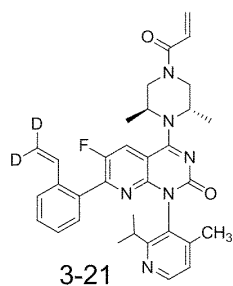
20

30

40

50

【化 6 5】



【 0 1 3 4】

10

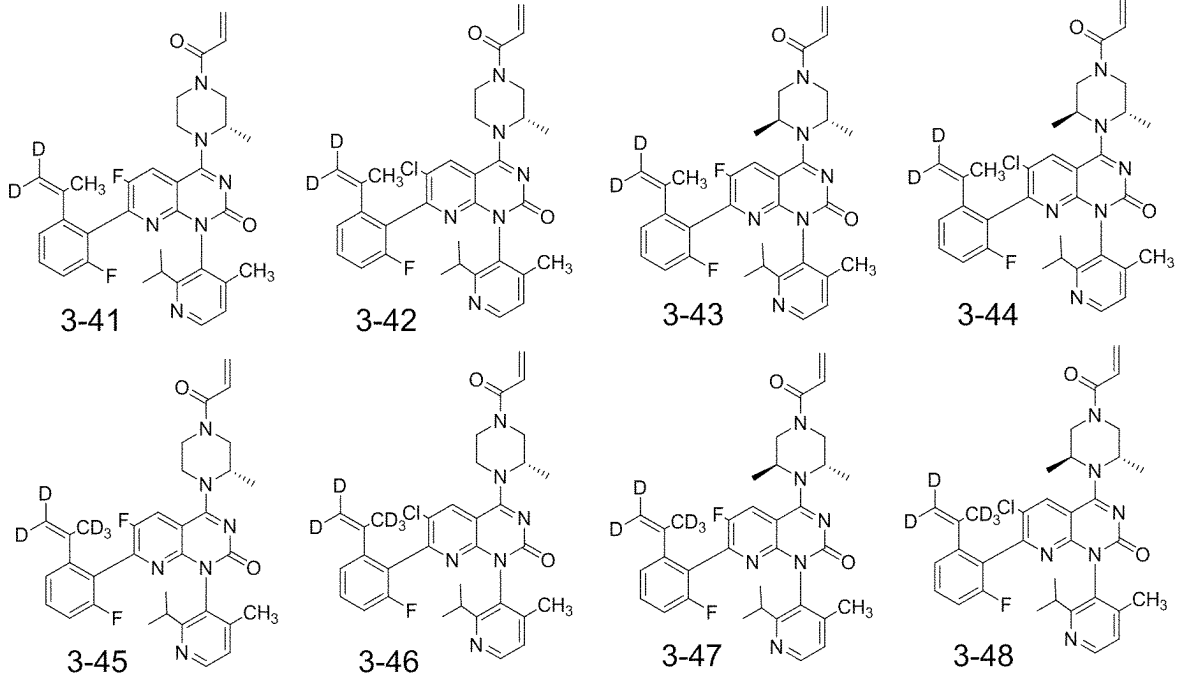
20

30

40

50

【化66】



10

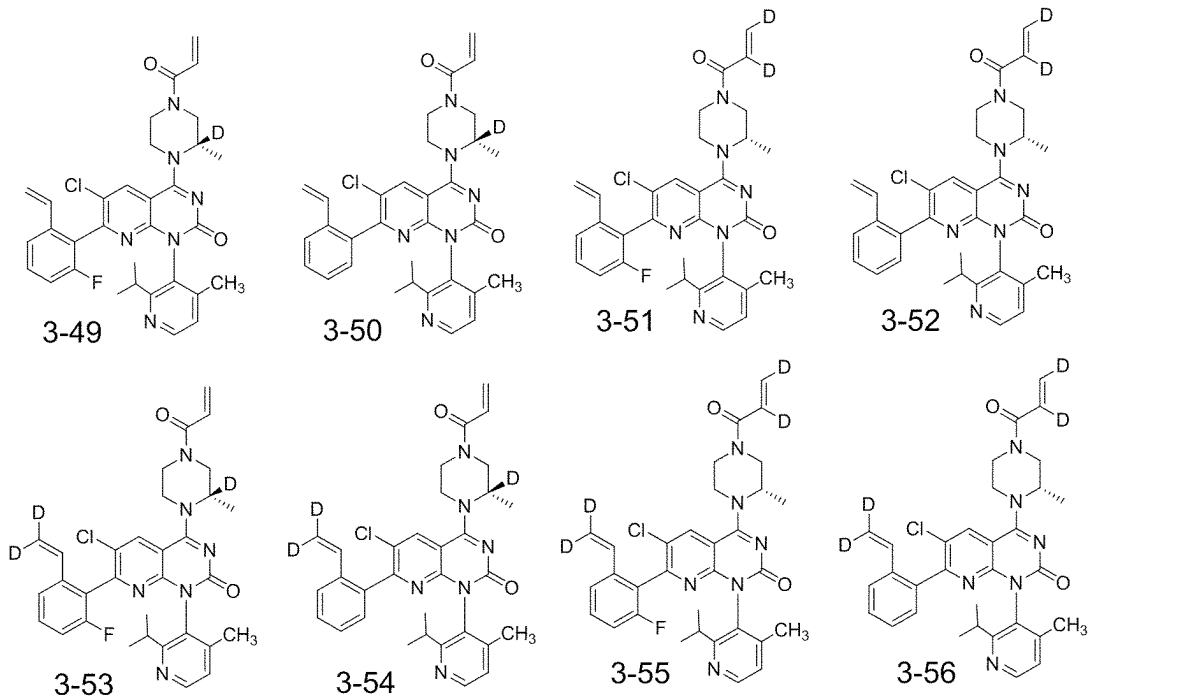
20

【0135】

本発明は、以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0136】

【化67】



30

40

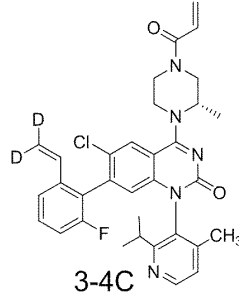
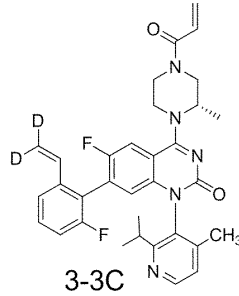
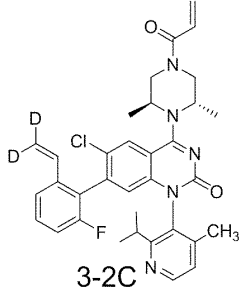
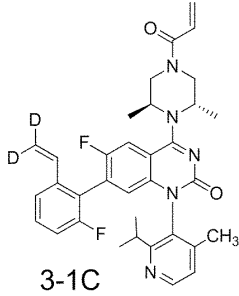
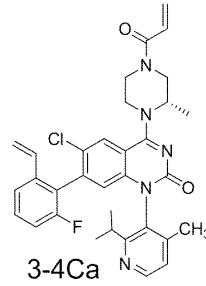
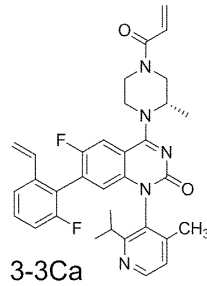
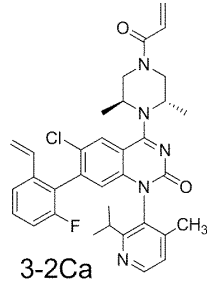
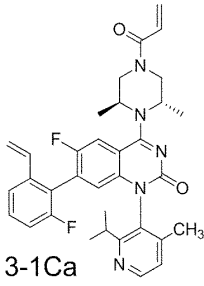
【0137】

本発明は、以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

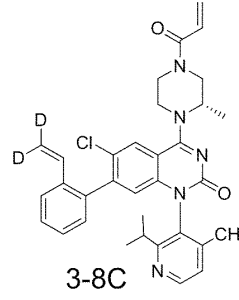
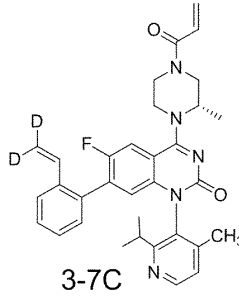
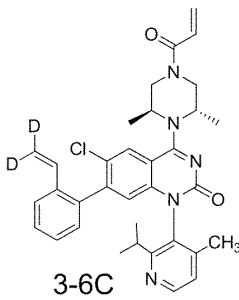
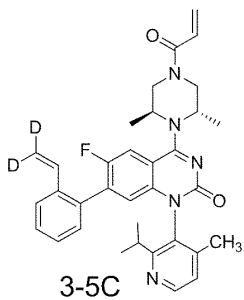
【0138】

50

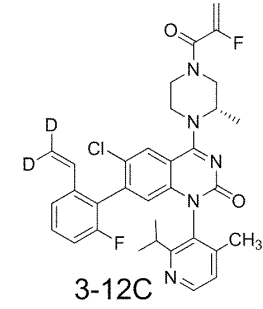
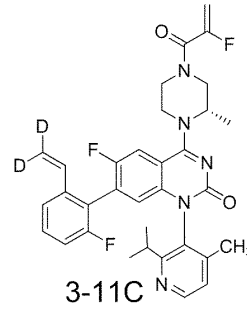
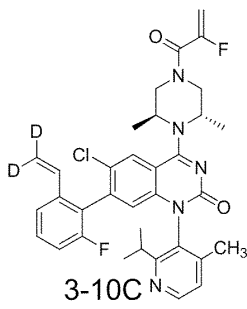
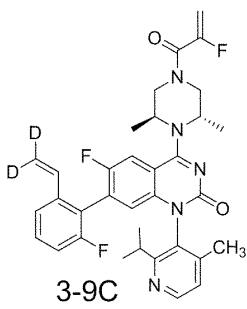
【化 6 8】



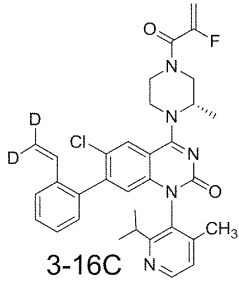
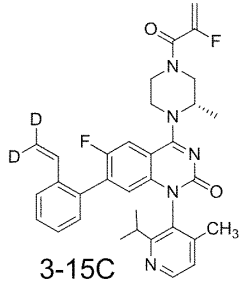
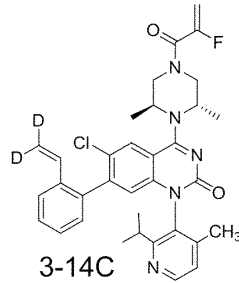
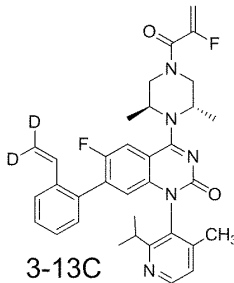
10



20



30



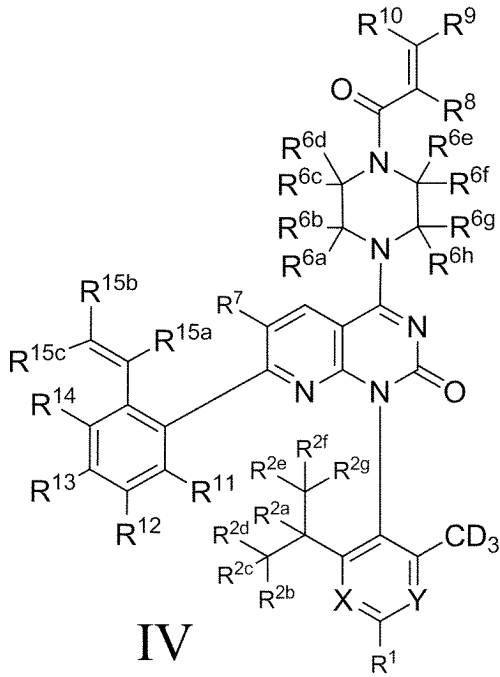
40

【0139】

本発明は、式(IV)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【0140】

【化 6 9】



10

20

【0141】

ここで、Xは、窒素原子またはCR⁴であり、Yは、窒素原子またはCR⁵であり；
R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}、R⁴、R⁵、R¹²、
R¹³、R¹⁴、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}、R^{6h}は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；

R⁷は、フッ素、塩素であり；

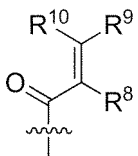
R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

30

構造断片

【0142】

【化 7 0】

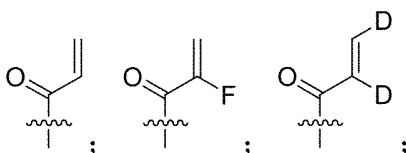


【0143】

は、以下の構造から選択され：

【0144】

【化 7 1】



40

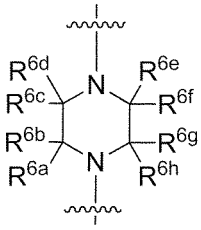
【0145】

構造断片

50

【 0 1 4 6 】

【 化 7 2 】

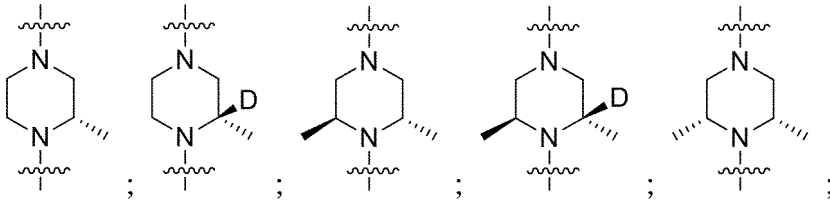


【 0 1 4 7 】

は、以下の構造から選択され：

【 0 1 4 8 】

【 化 7 3 】



10

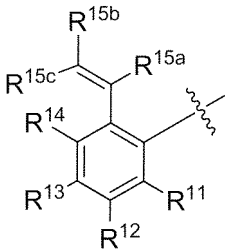
20

【 0 1 4 9 】

構造断片

【 0 1 5 0 】

【 化 7 4 】



30

【 0 1 5 1 】

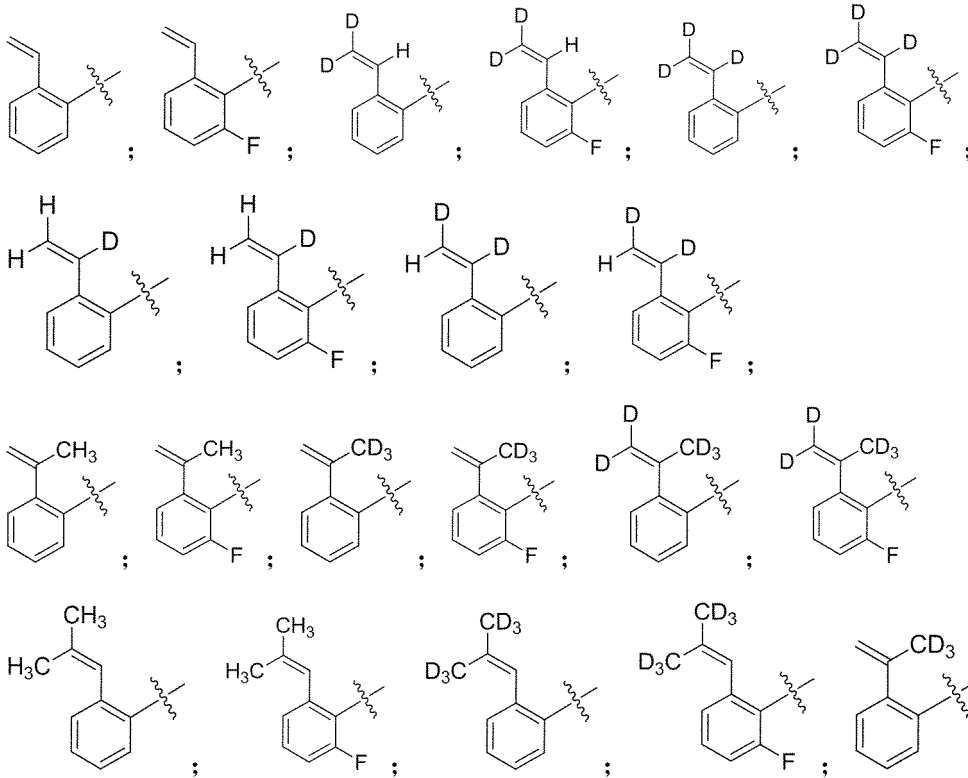
は、以下の構造から選択される。

【 0 1 5 2 】

40

50

【化 7 5】



10

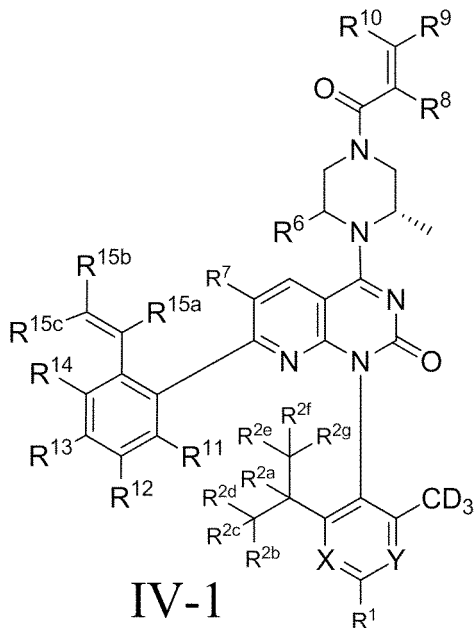
20

【0153】

本発明は、式 (IV-1) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【0154】

【化 7 6】



IV-1

30

40

【0155】

ここで、Xは、窒素原子またはC R⁴であり、Yは、窒素原子またはC R⁵であり；
R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}、R⁴、R⁵、R¹²、
R¹³、R¹⁴、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}は、独立して、水素、重水素、アルキル、

50

重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R⁶ は、水素、重水素、メチル、メチル - d₃ であり；

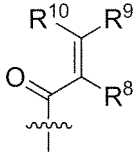
R⁷ は、フッ素、塩素であり；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

【0156】

【化77】



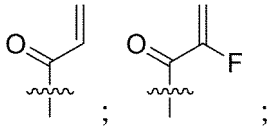
10

【0157】

は、以下の構造から選択され；

【0158】

【化78】



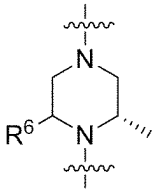
20

【0159】

構造断片

【0160】

【化79】



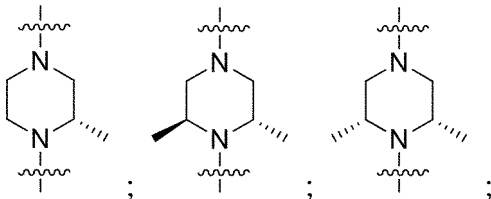
30

【0161】

は、以下の構造から選択され；

【0162】

【化80】



40

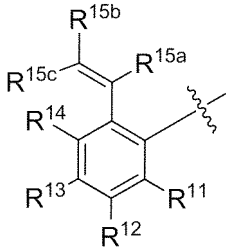
【0163】

構造断片

【0164】

50

【化 8 1】



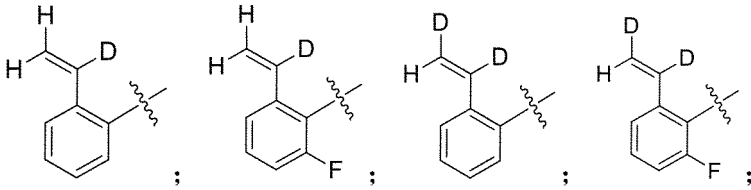
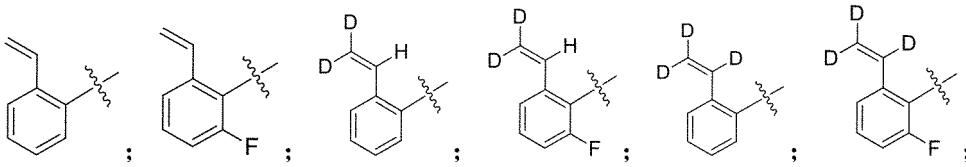
【0165】

10

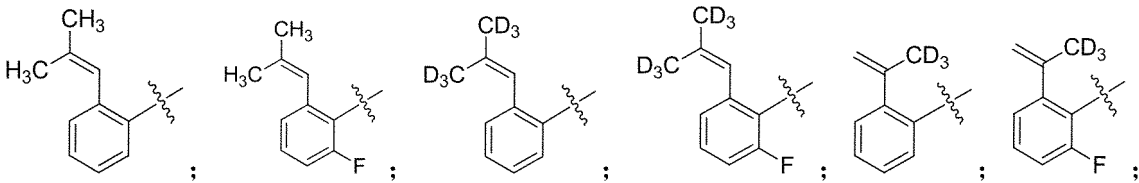
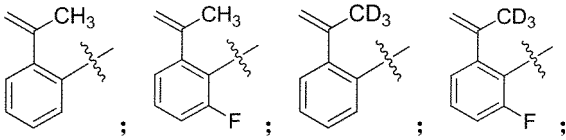
は、以下の構造から選択され：

【0166】

【化 8 2】



20



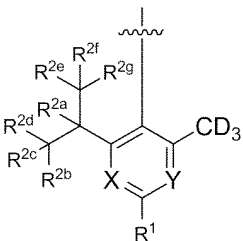
30

【0167】

構造断片

【0168】

【化 8 3】



40

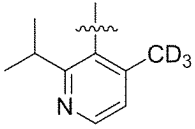
【0169】

は、以下の構造から選択される。

【0170】

50

【化 8 4】

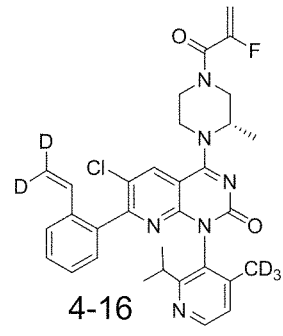
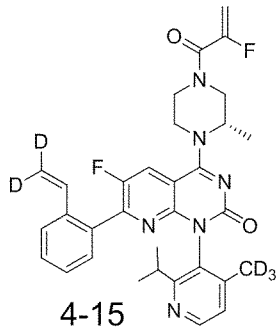
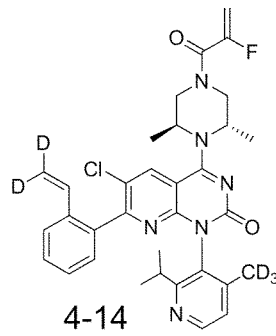
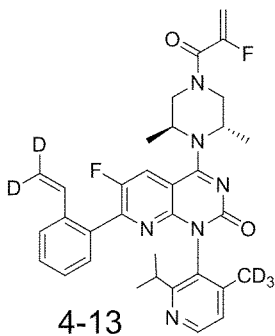
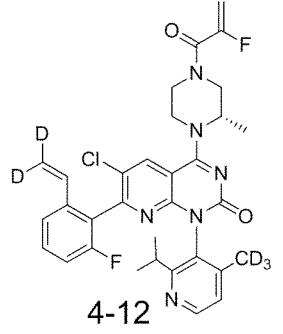
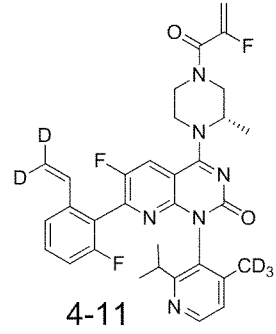
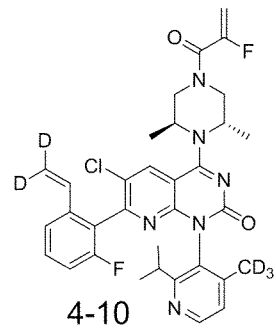
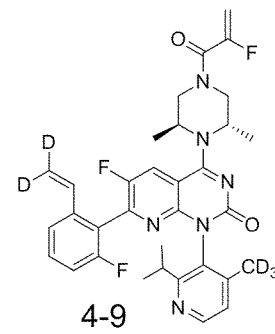
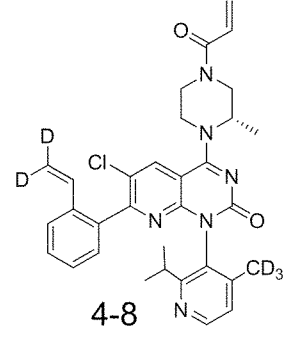
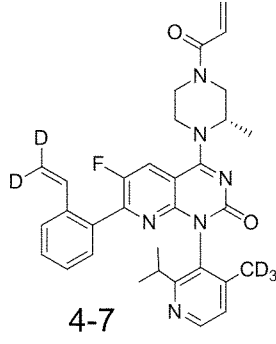
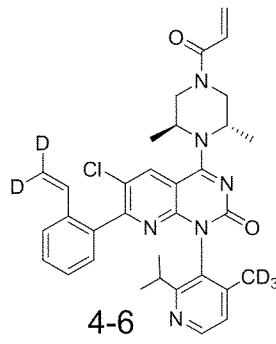
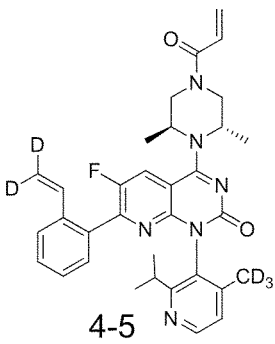
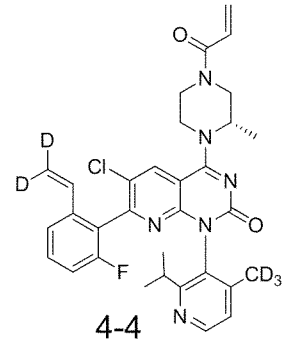
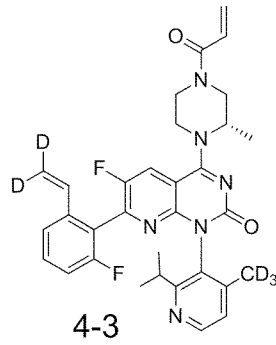
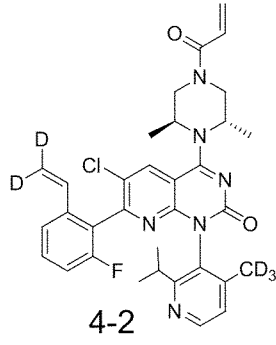
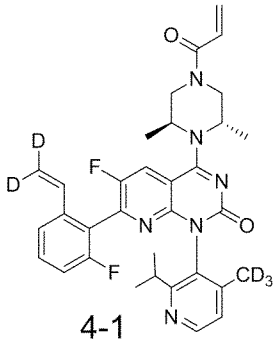


【 0 1 7 1】

本発明は、以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 1 7 2】

【化 8 5】



【 0 1 7 3】

10

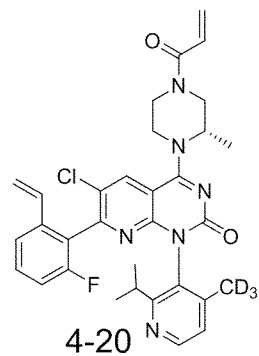
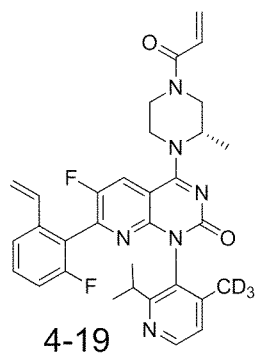
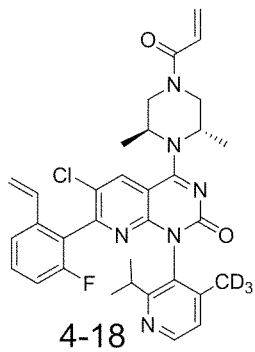
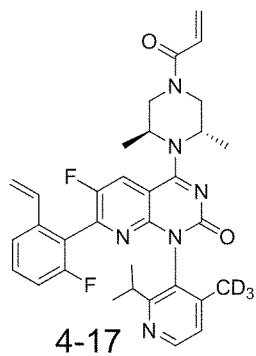
20

30

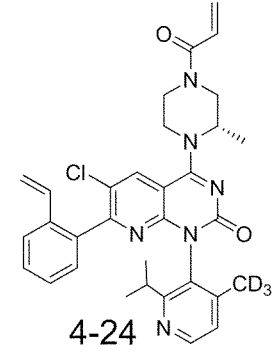
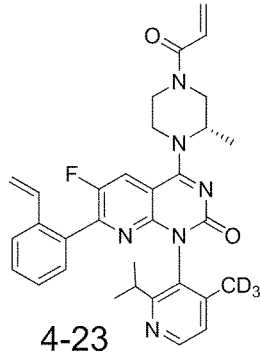
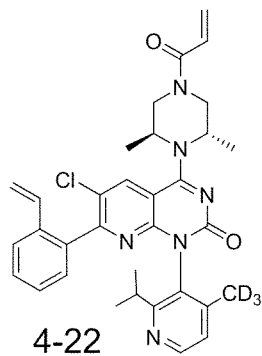
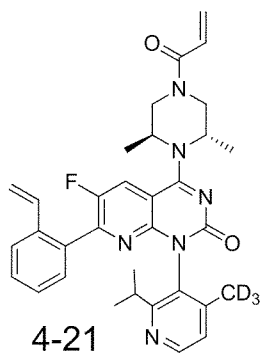
40

50

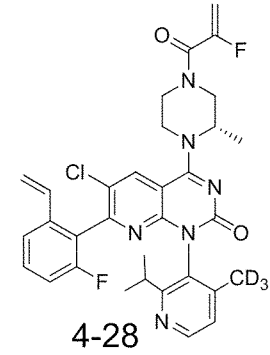
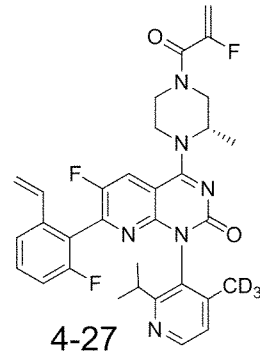
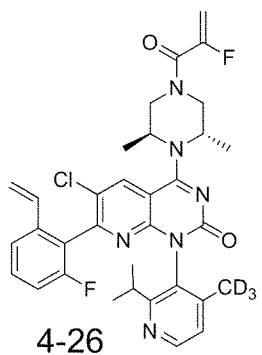
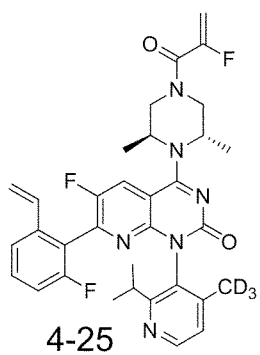
【化 8 6】



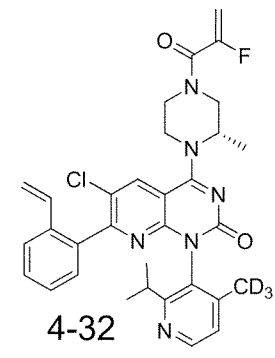
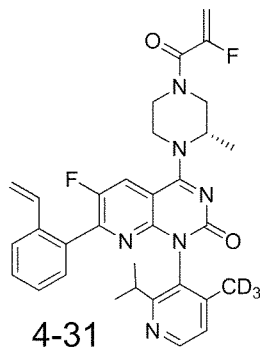
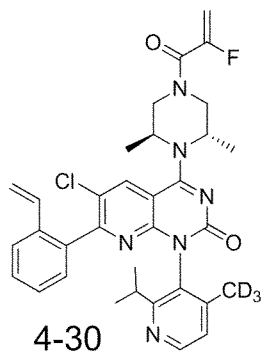
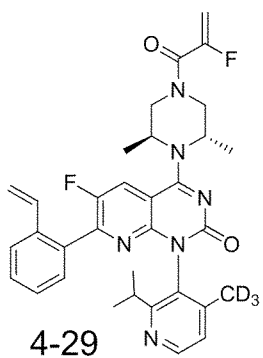
10



20



30

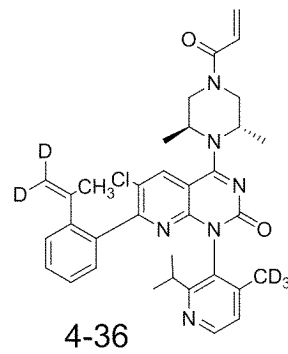
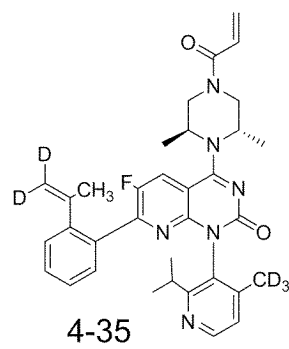
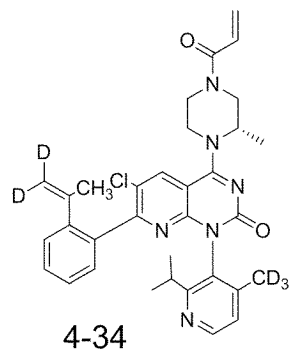
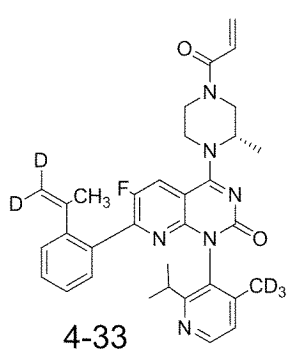


40

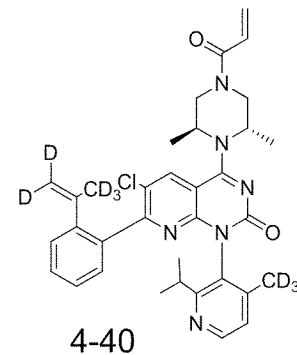
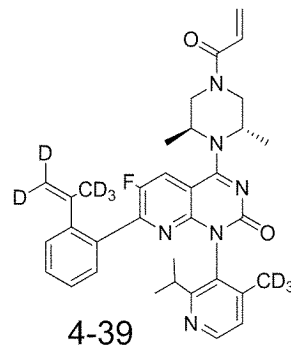
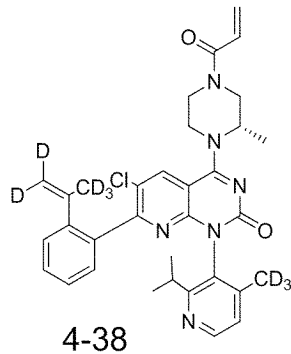
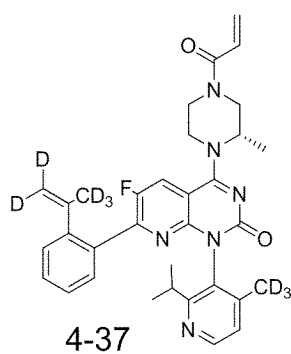
【 0 1 7 4 】

50

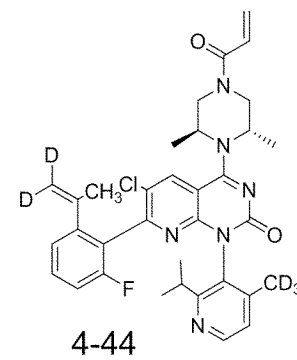
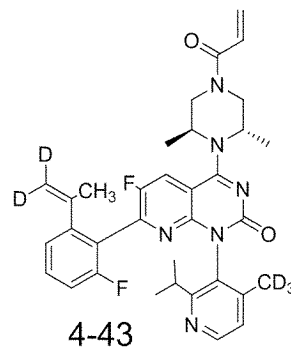
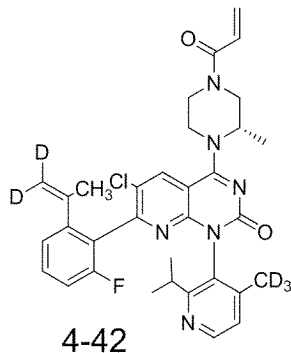
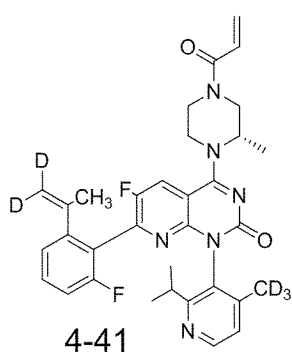
【化 8 7】



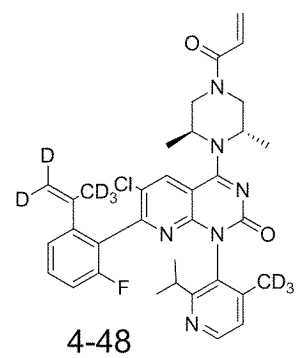
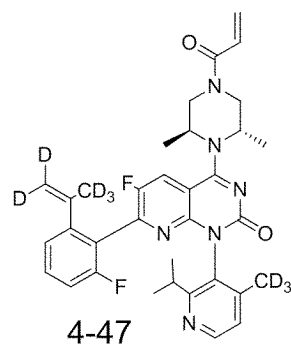
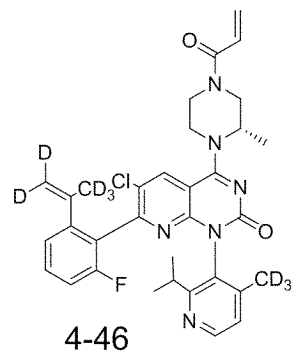
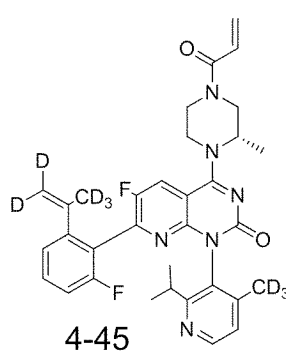
10



20



30



40

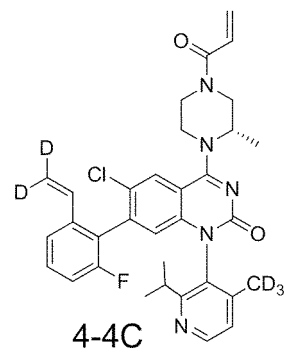
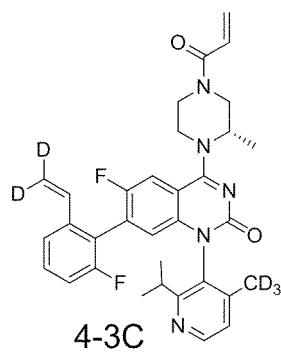
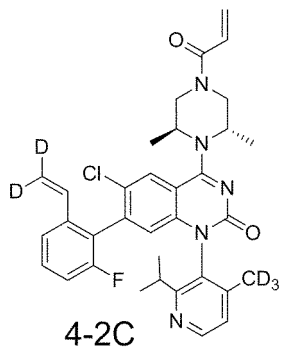
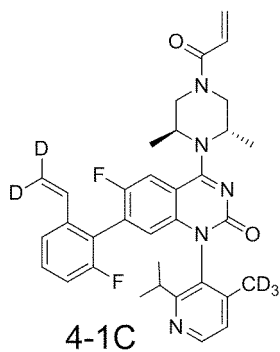
【 0 1 7 5 】

本発明は、以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

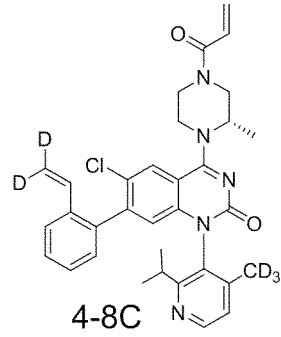
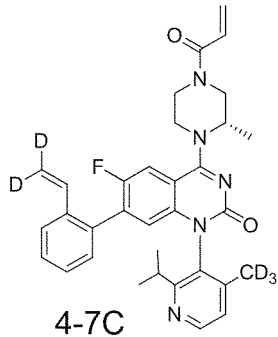
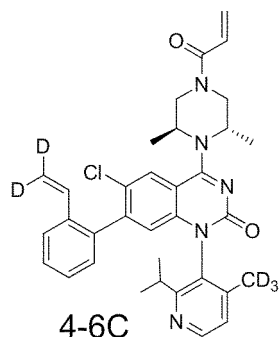
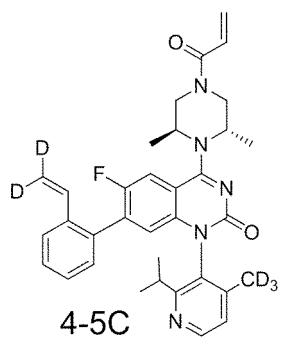
【 0 1 7 6 】

50

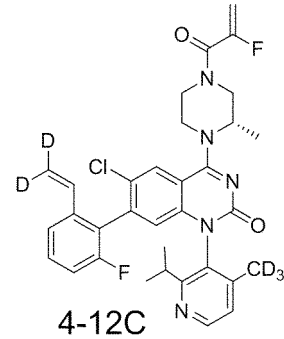
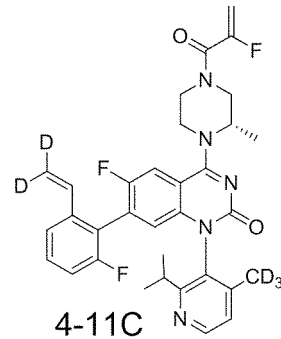
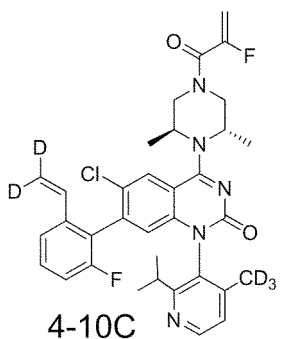
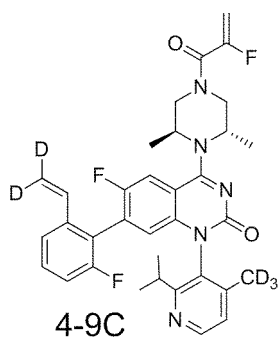
【化 8 8】



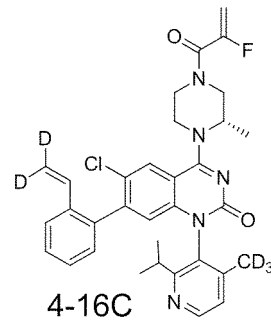
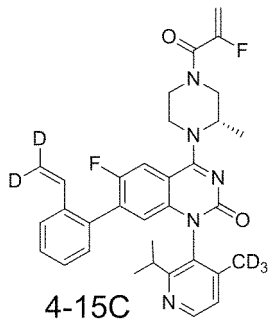
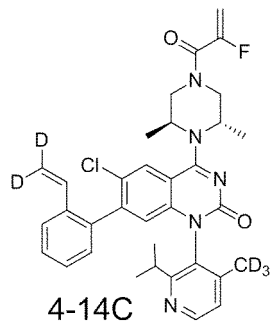
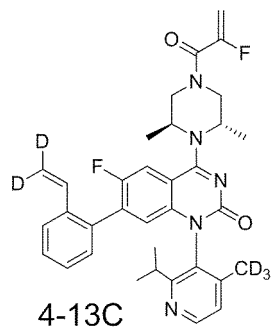
10



20



30



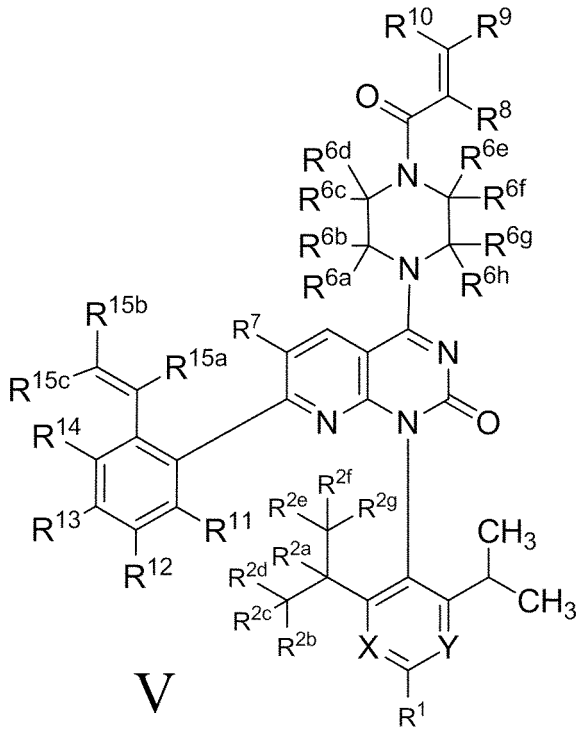
【0177】

本発明は、式(V)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

40

【0178】

【化 8 9】



10

20

【0179】

ここで、Xは、窒素原子またはCR⁴であり、Yは、窒素原子またはCR⁵であり；
R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}、R⁴、R⁵、R¹²、
R¹³、R¹⁴、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}、R^{6h}は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；

R⁷は、フッ素、塩素であり；

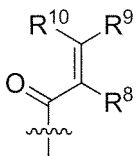
R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

30

構造断片

【0180】

【化90】



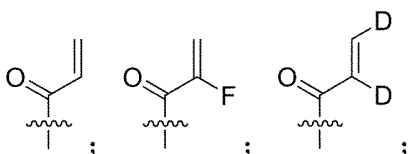
40

【0181】

は、以下の構造から選択され：

【0182】

【化91】



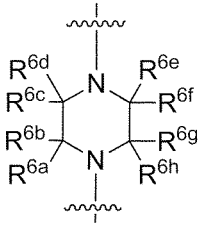
【0183】

50

構造断片

【 0 1 8 4 】

【 化 9 2 】



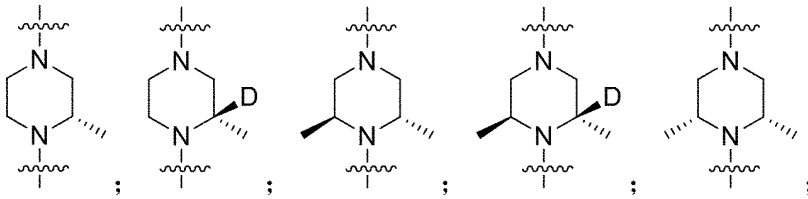
10

【 0 1 8 5 】

は、以下の構造から選択され：

【 0 1 8 6 】

【 化 9 3 】



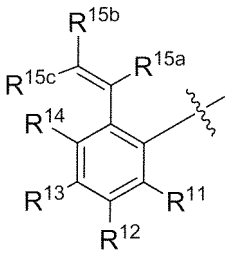
20

【 0 1 8 7 】

構造断片

【 0 1 8 8 】

【 化 9 4 】



30

【 0 1 8 9 】

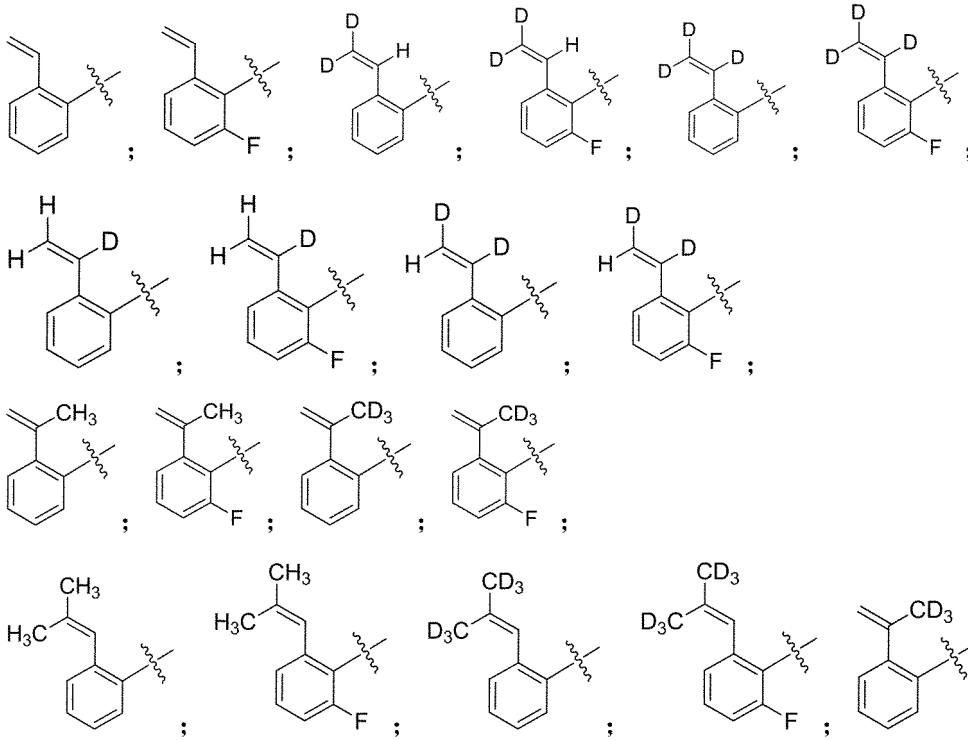
は、以下の構造から選択される。

【 0 1 9 0 】

40

50

【化 9 5】



10

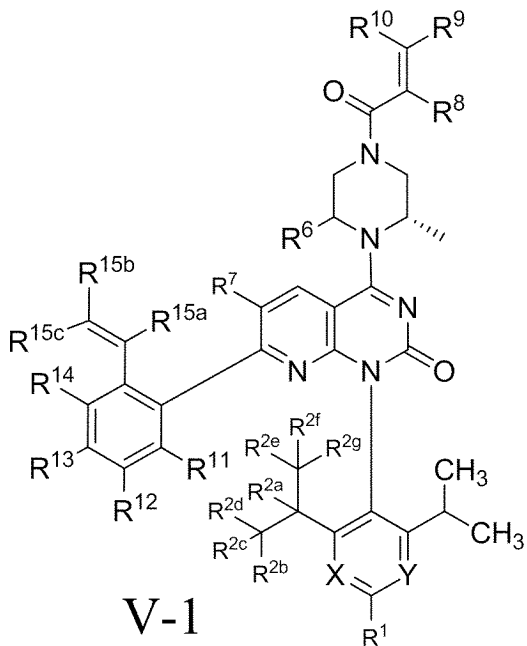
20

【0191】

本発明は、式(V-1)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【0192】

【化 9 6】



30

40

【0193】

ここで、Xは窒素原子またはC R⁴であり、Yは、窒素原子またはC R⁵であり；
R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}、R⁴、R⁵、R¹²、R¹³、R¹⁴、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

50

R⁶ は、水素、重水素、メチル、メチル - d₃ であり；

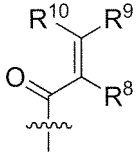
R⁷ は、フッ素、塩素であり；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

【0194】

【化97】



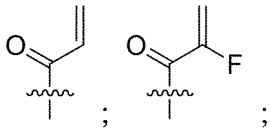
10

【0195】

は、以下の構造から選択され：

【0196】

【化98】



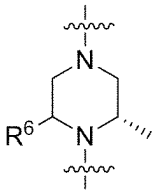
20

【0197】

構造断片

【0198】

【化99】



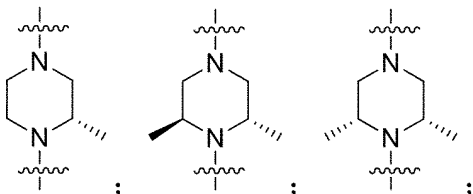
30

【0199】

は、以下の構造から選択され：

【0200】

【化100】



40

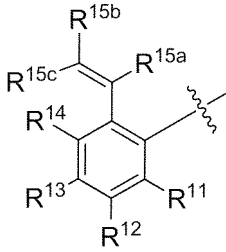
【0201】

構造断片

【0202】

50

【化101】



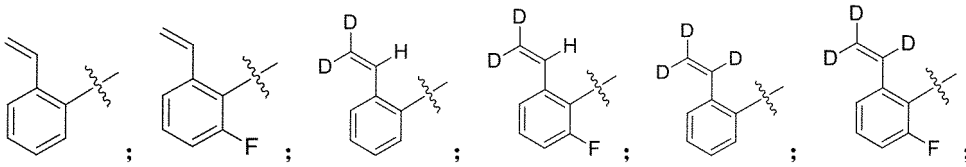
【0203】

10

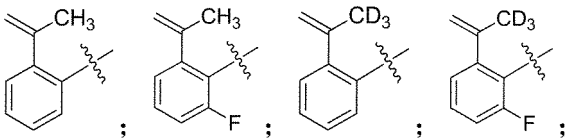
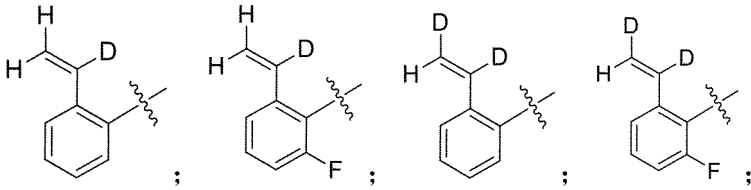
は、以下の構造から選択され：

【0204】

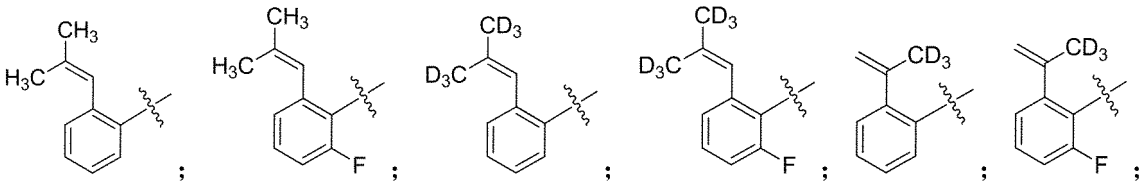
【化102】



20



30

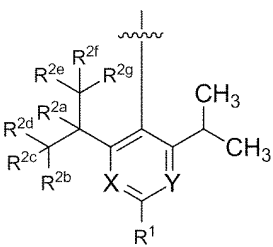


【0205】

構造断片

【0206】

【化103】



40

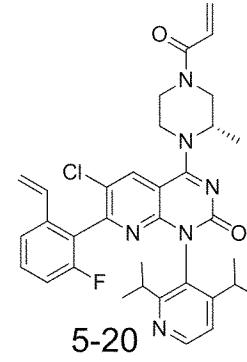
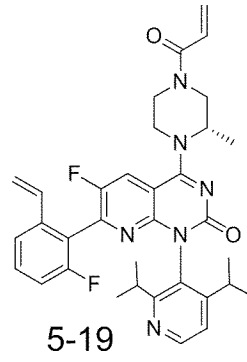
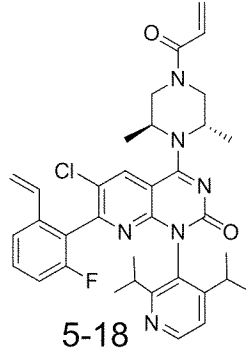
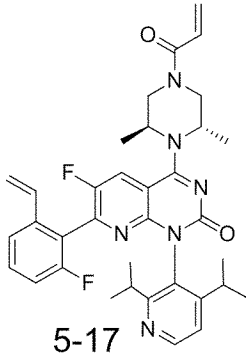
【0207】

は、以下の構造から選択される。

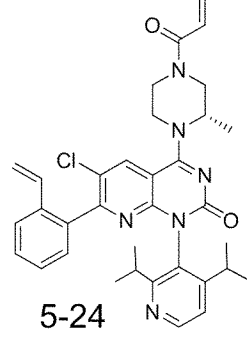
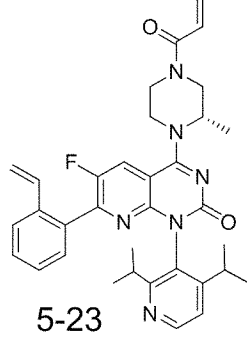
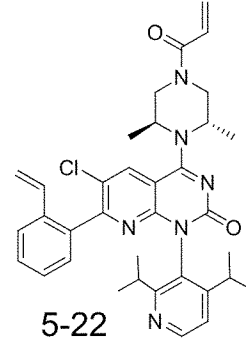
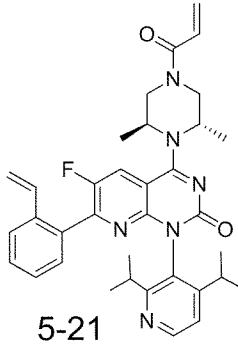
【0208】

50

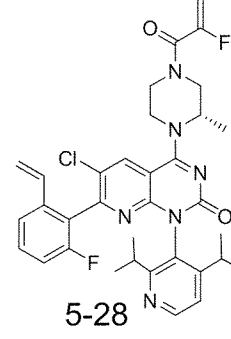
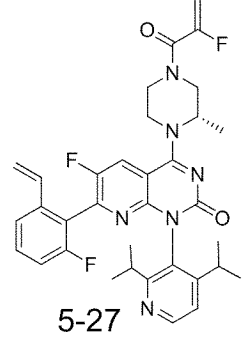
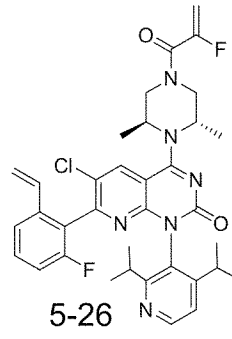
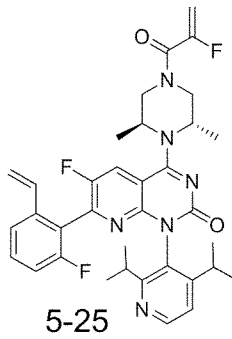
【化106】



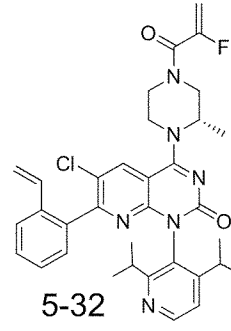
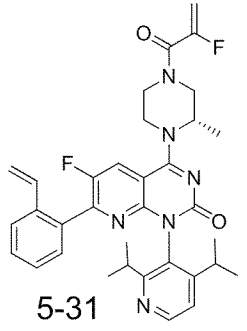
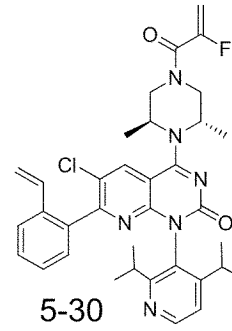
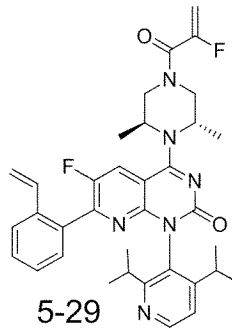
10



20



30



【0212】

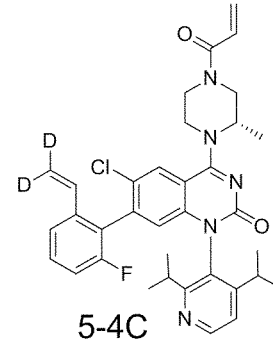
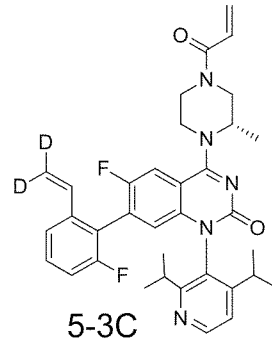
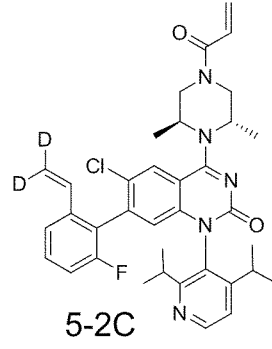
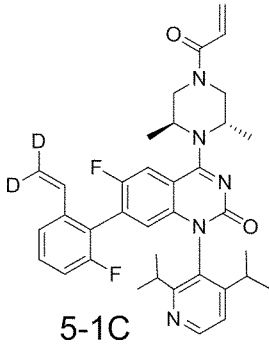
本発明は、以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0213】

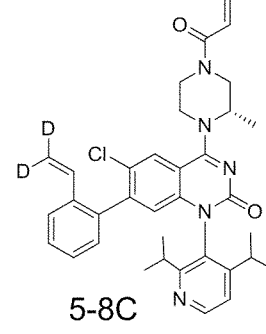
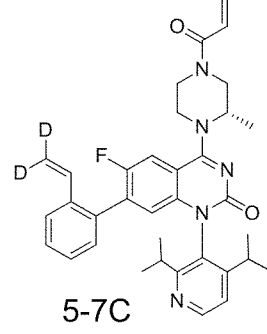
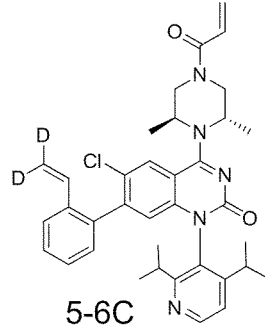
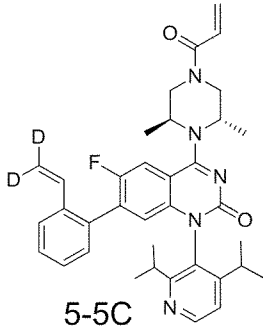
40

50

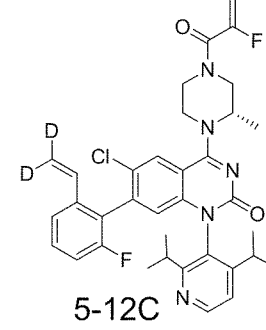
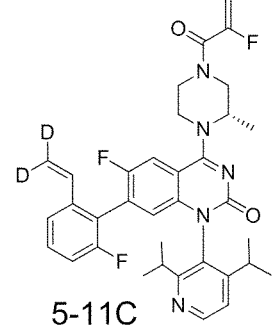
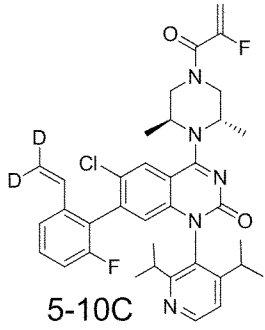
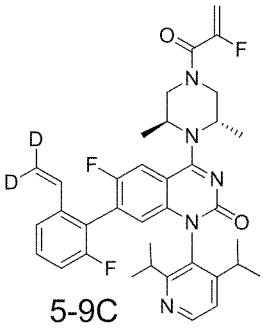
【化 1 0 7】



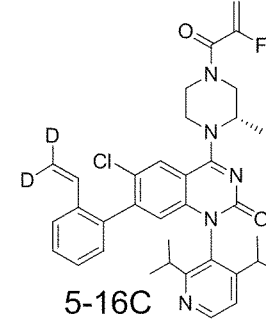
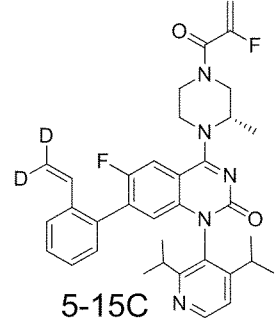
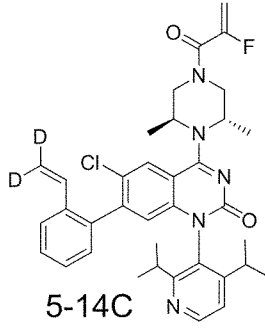
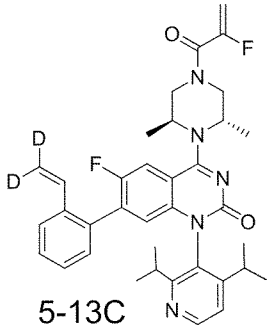
10



20



30



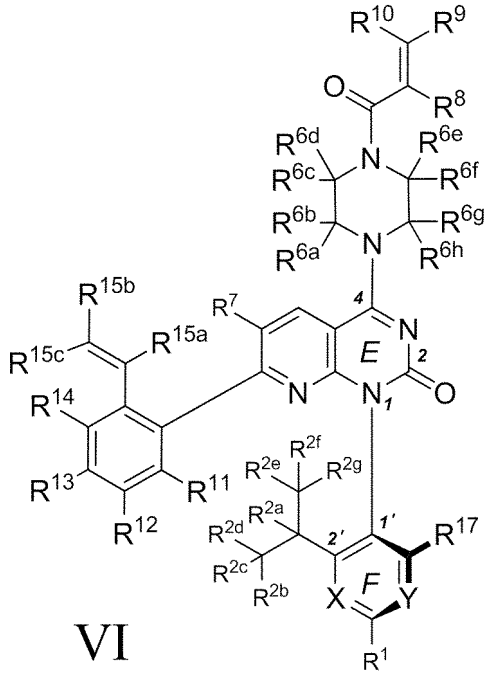
【0 2 1 4】

本発明は、式(VI)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

40

【0 2 1 5】

【化 1 0 8】



10

20

【 0 2 1 6】

ここで、環 E の 1 位の窒素原子と環 F の 1' 位の炭素原子との結合によって形成される軸方向キラル立体配置は、光学的に純粋であり；

X は、窒素原子または C R⁴ であり、Y は、窒素原子または C R⁵ であり；

R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}、R⁴、R⁵、R¹²、R¹³、R¹⁴、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}、R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル - d₃ からなる群から独立して選択され；

R⁷ は、フッ素、塩素であり；

30

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

R¹⁷ は、水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、重水素化メチル、重水素化エチル、重水素化プロピル、重水素化シクロプロピルである。

【 0 2 1 7】

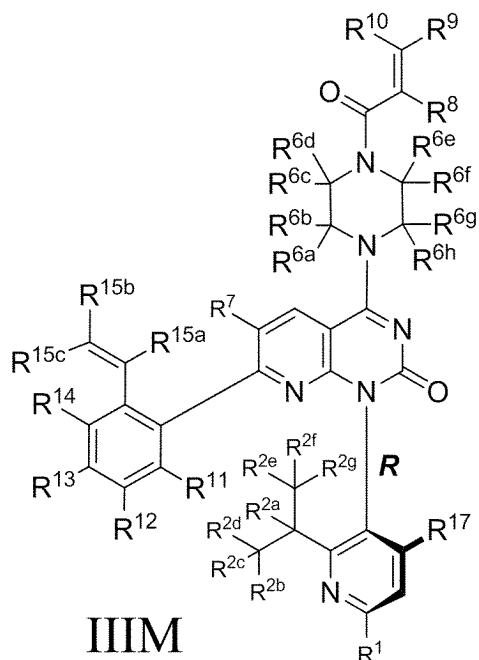
本発明は、R 軸方向キラル立体配置を有する式 (I I I M) の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する；

【 0 2 1 8】

40

50

【化109】



10

【0219】

20

ここで、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、重水素化アルケニルアルキル、重水素化アルキニルアルキル、ハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル- d_3 からなる群から独立して選択され；

R^7 は、水素、フッ素、塩素であり；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

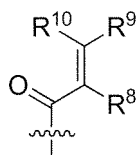
R^{17} は、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、重水素化メチル、重水素化エチルであり；

30

構造断片

【0220】

【化110】



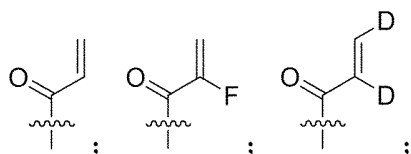
40

【0221】

は、以下の構造から選択され；

【0222】

【化111】



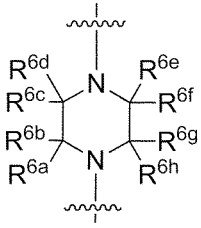
【0223】

50

構造断片

【 0 2 2 4 】

【 化 1 1 2 】



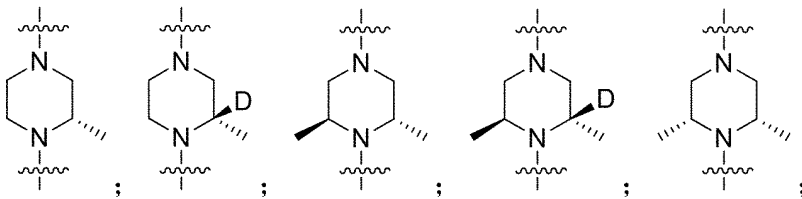
10

【 0 2 2 5 】

は、以下の構造から選択され：

【 0 2 2 6 】

【 化 1 1 3 】



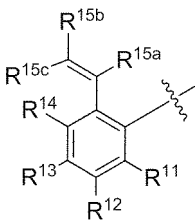
20

【 0 2 2 7 】

構造断片

【 0 2 2 8 】

【 化 1 1 4 】



30

【 0 2 2 9 】

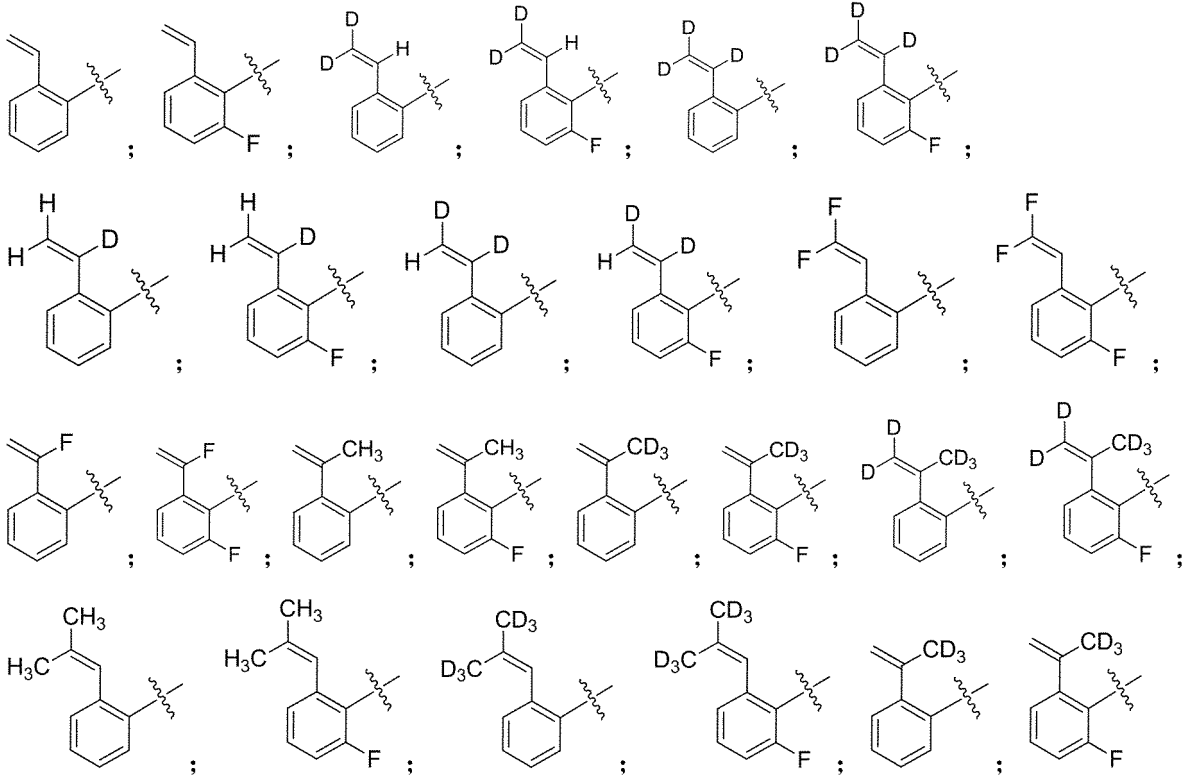
は、以下の構造から選択される。

【 0 2 3 0 】

40

50

【化 1 1 5】



10

20

【0 2 3 1】

本発明は、R軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

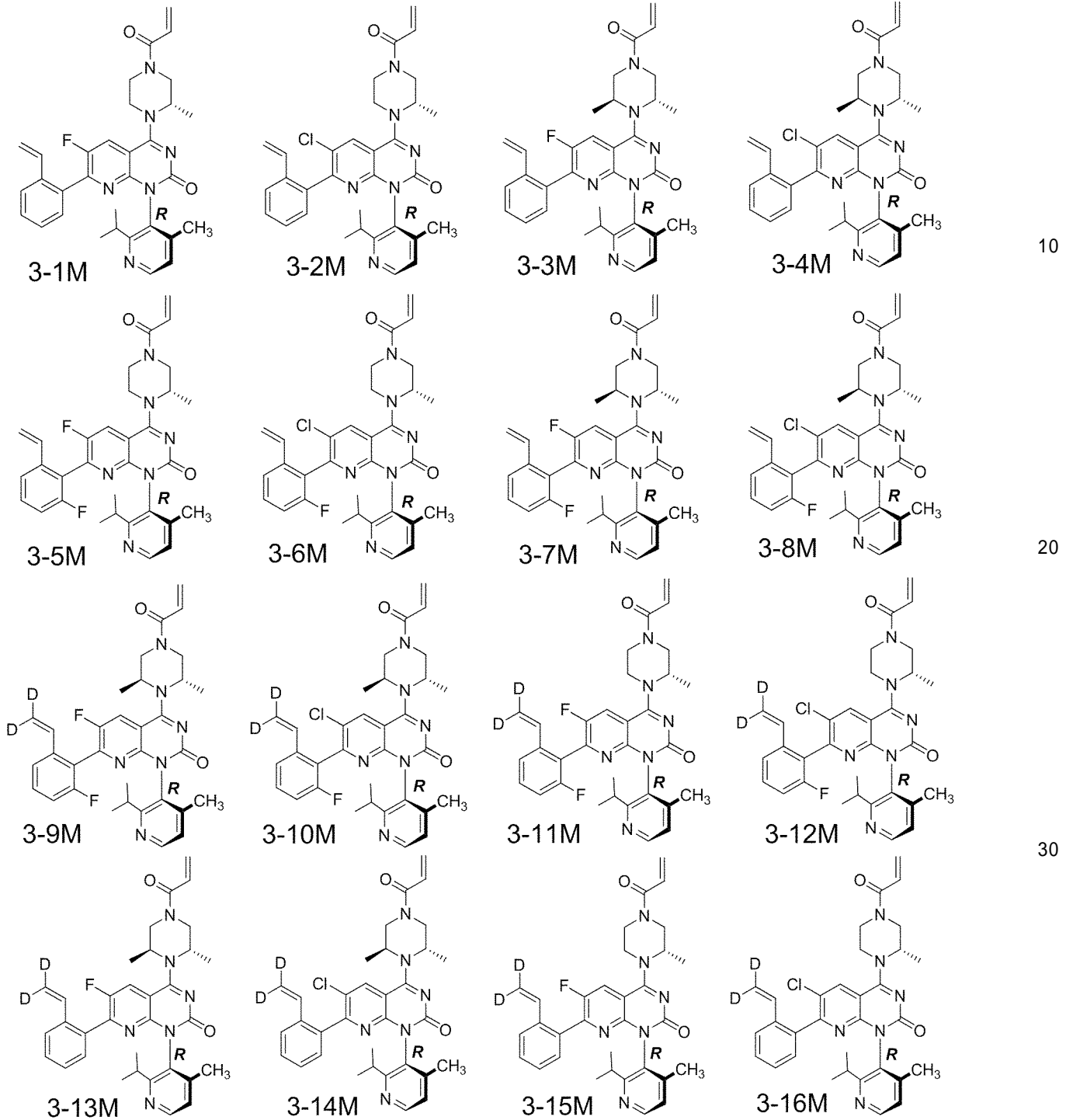
【0 2 3 2】

30

40

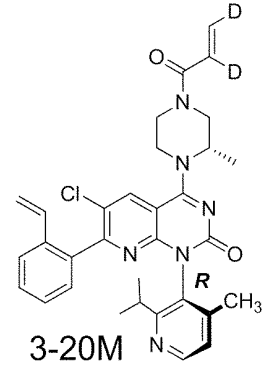
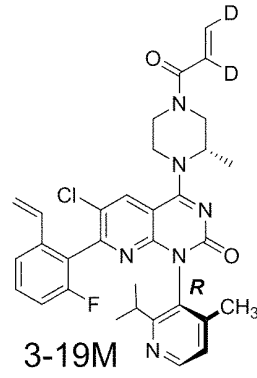
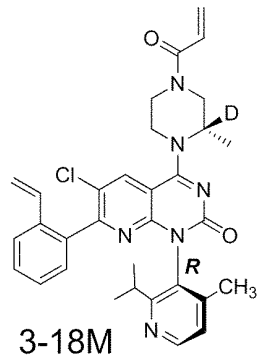
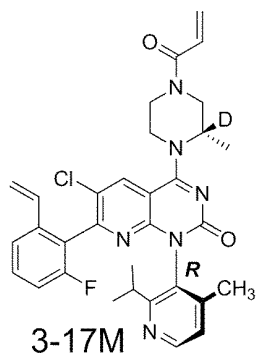
50

【化 1 1 6】

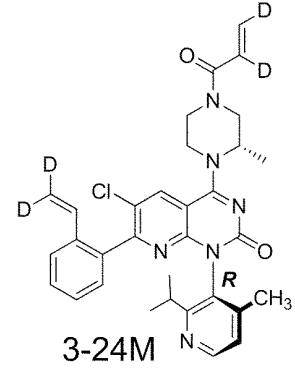
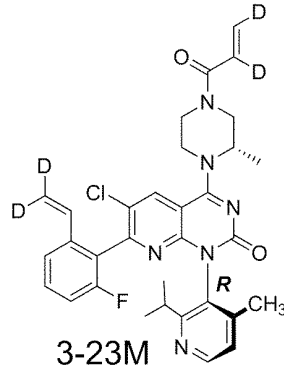
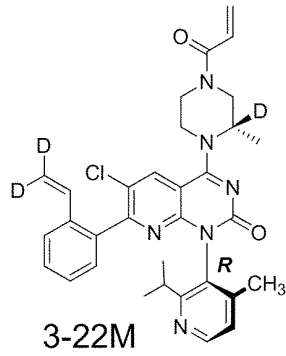
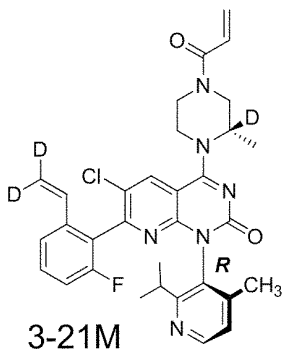


【 0 2 3 3 】

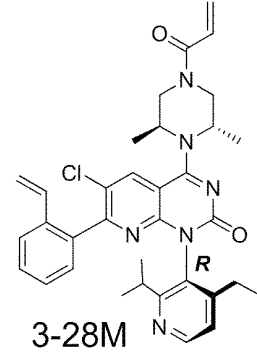
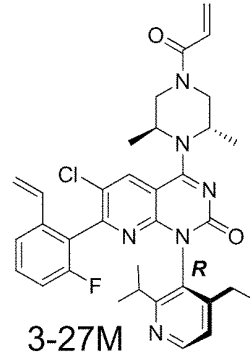
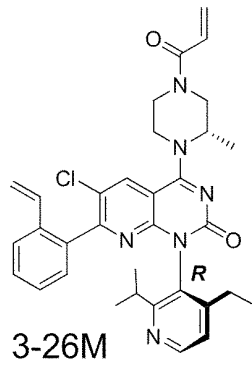
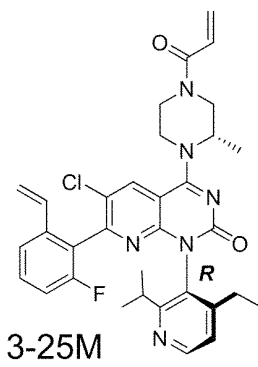
【化 1 1 7】



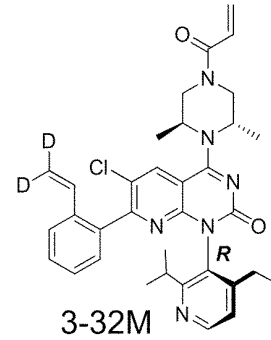
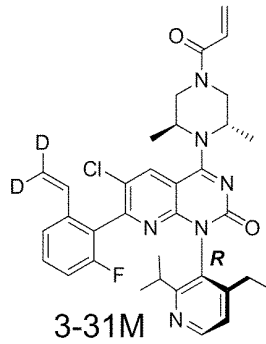
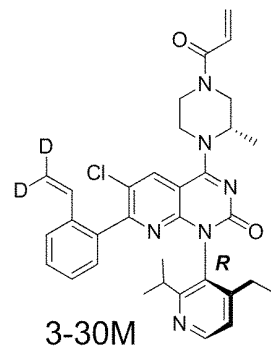
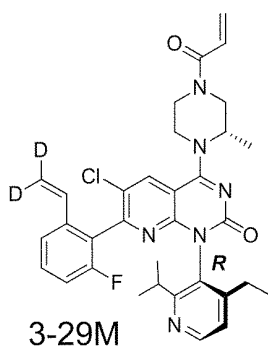
10



20



30



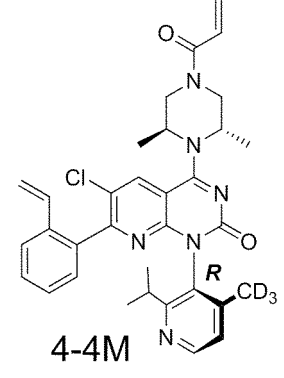
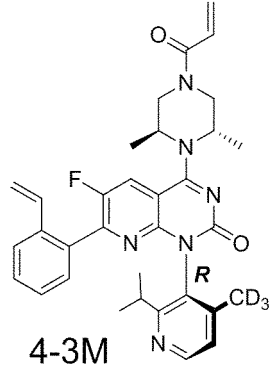
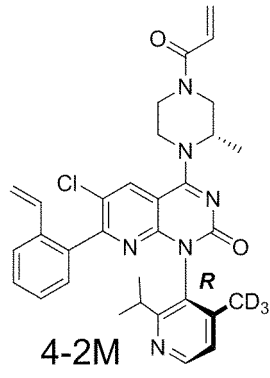
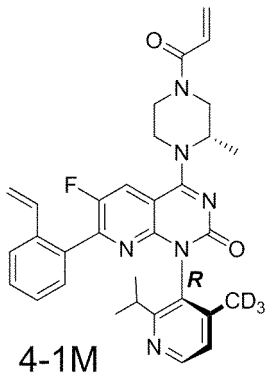
40

【 0 2 3 4】

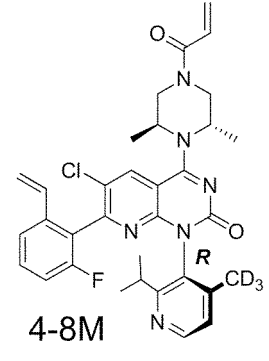
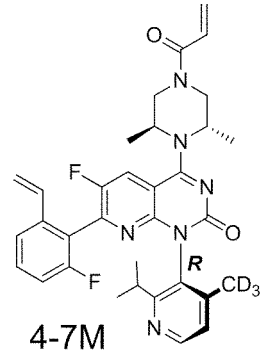
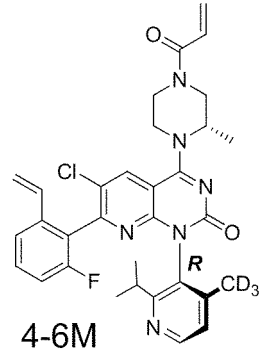
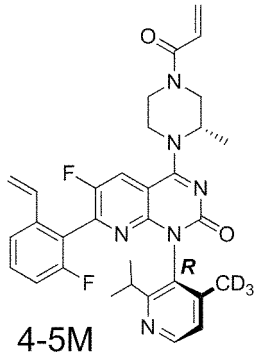
本発明は、R軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 2 3 5】

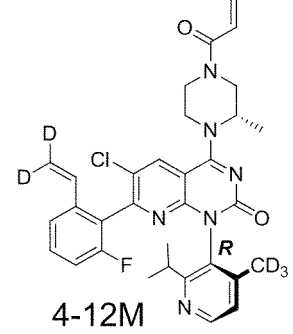
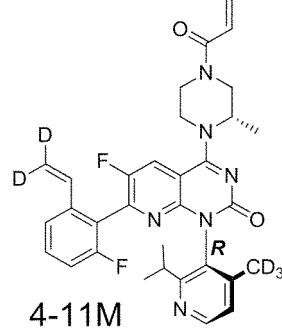
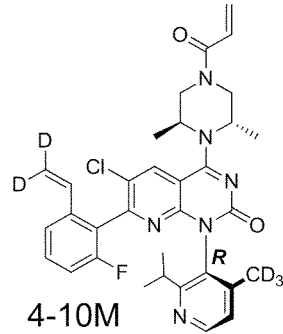
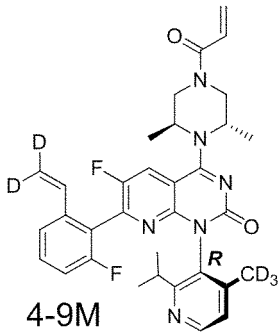
【化 1 1 8】



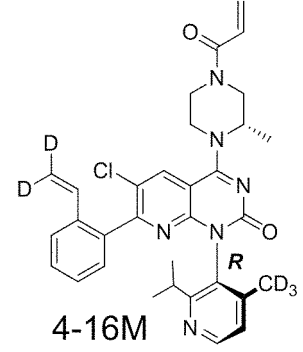
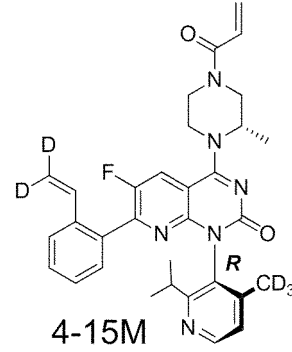
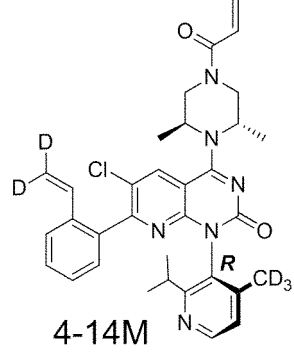
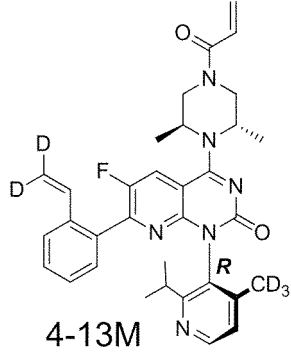
10



20



30

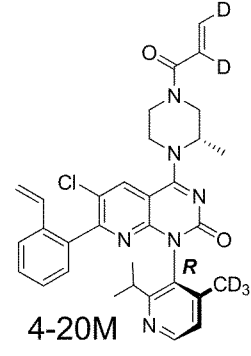
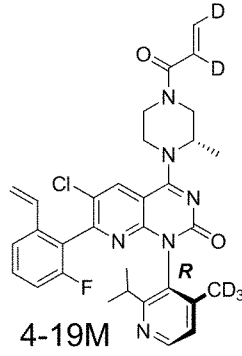
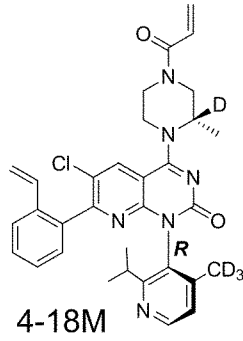
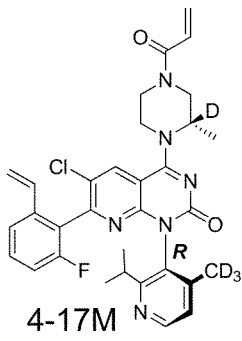


40

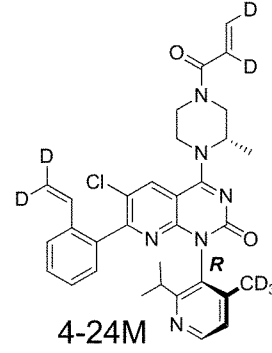
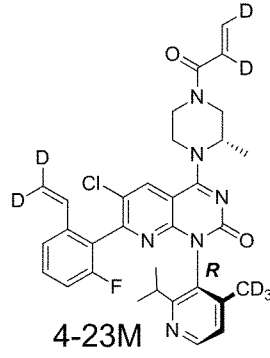
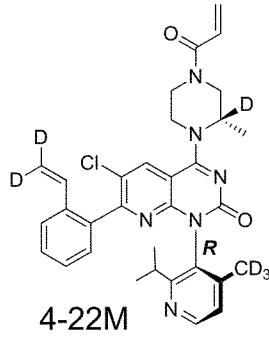
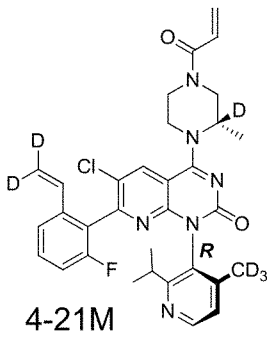
【 0 2 3 6】

50

【化 1 1 9】



10



20

【 0 2 3 7 】

本発明は、R軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

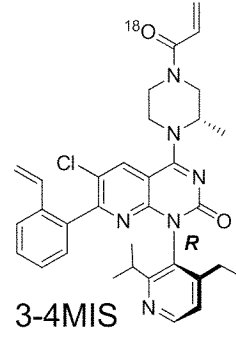
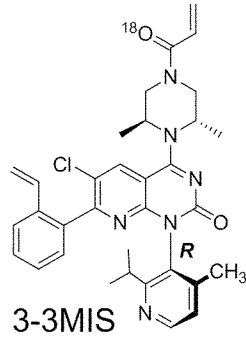
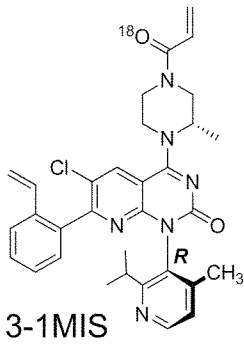
【 0 2 3 8 】

30

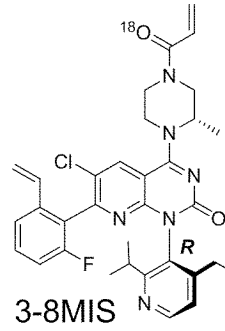
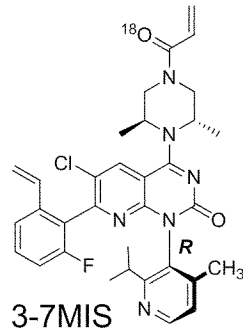
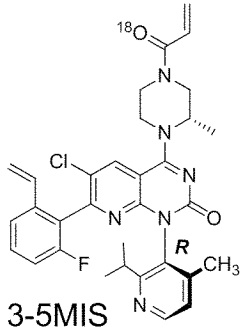
40

50

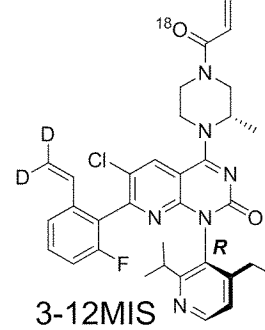
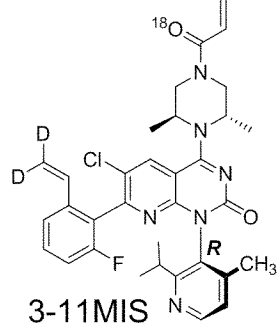
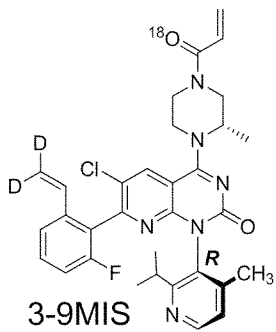
【化 1 2 0】



10



20



【 0 2 3 9】

本発明は、R軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

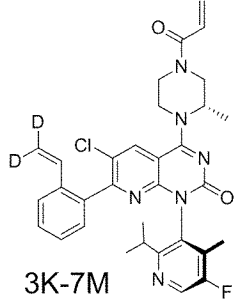
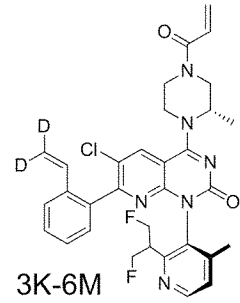
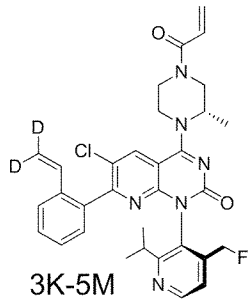
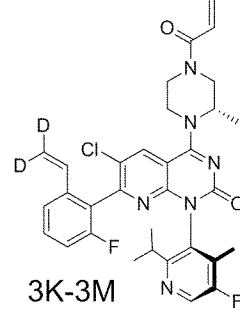
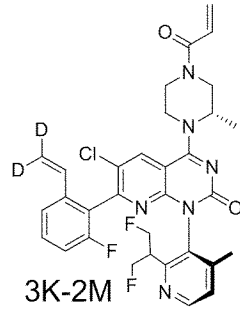
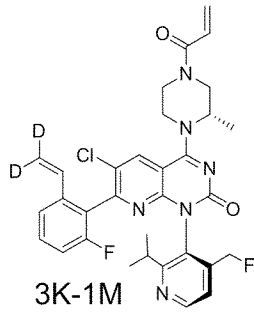
30

【 0 2 4 0】

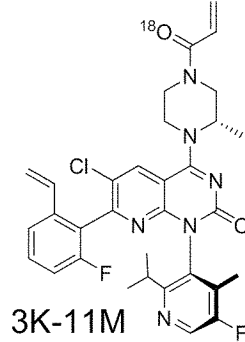
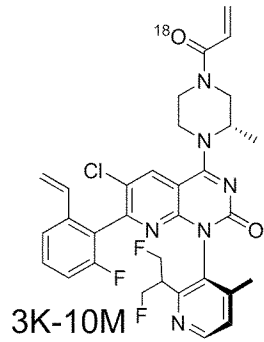
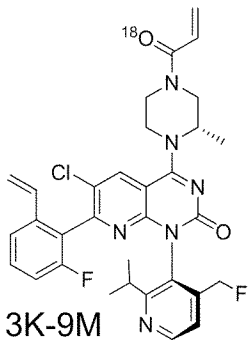
40

50

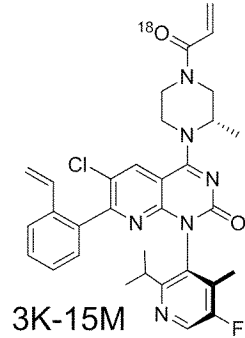
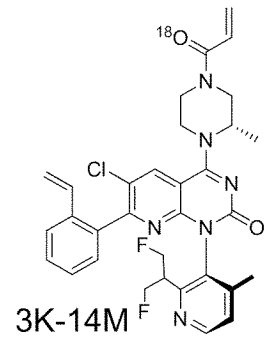
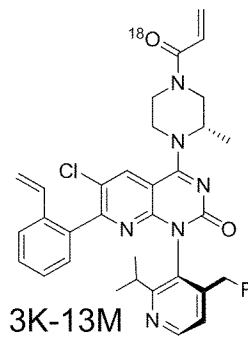
【化 1 2 1】



10



20



30

【 0 2 4 1 】

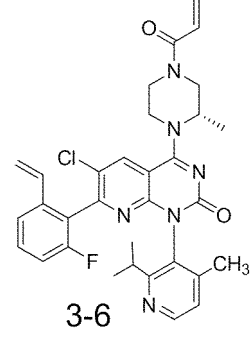
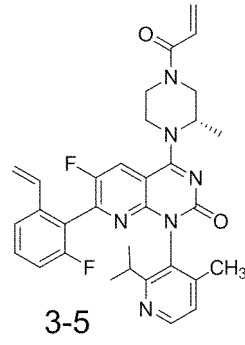
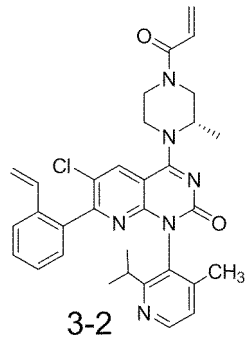
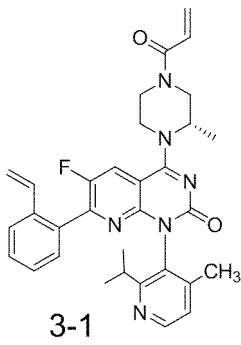
本発明は、以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 2 4 2 】

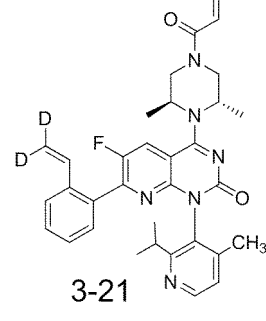
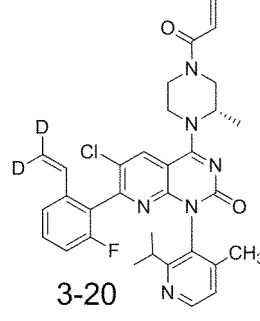
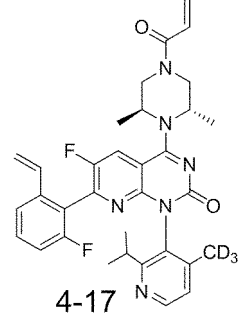
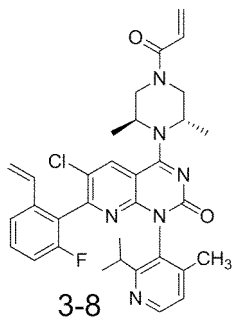
40

50

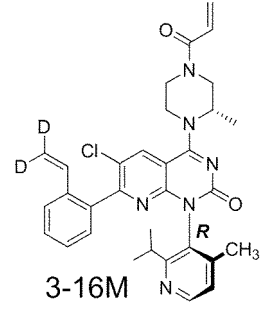
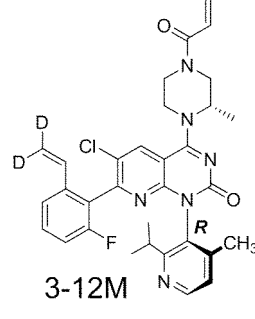
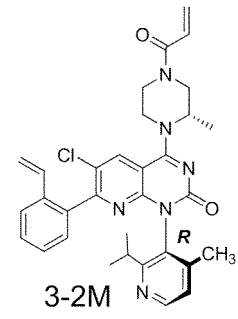
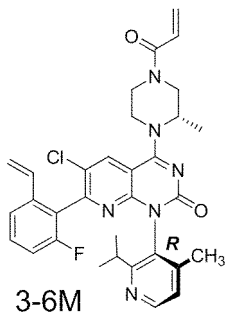
【化 1 2 2】



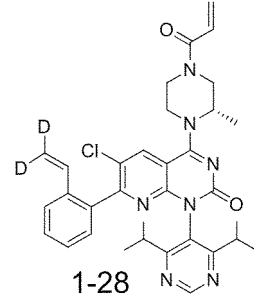
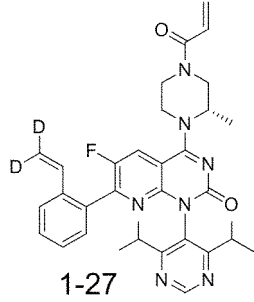
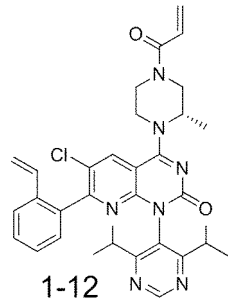
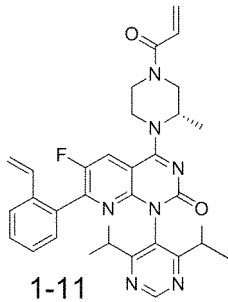
10



20



30



【0 2 4 3】

本発明は、治療有効量の本発明のいずれか1つの化合物、もしくは、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

40

【0 2 4 4】

さらに、KRAS突然変異媒介がんに関連する疾患の予防および/または治療用の薬剤を調製するための、本発明のいずれか1つの化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、本発明の医薬組成物の使用が提供される。単独で使用されるか、またはKRAS突然変異媒介がんに関連する疾患を予防および/または処置するための免疫療法を含む他の治療方法と組合せて使用される、本発明のいずれか1つの化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、本発明の医薬組成物の使用が、含まれる。

【0 2 4 5】

さらに、KRAS G12C突然変異媒介がんに関連する疾患を予防および/または治

50

療するための薬剤を調製するための、本発明のいずれか1つの化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、本発明の医薬組成物の使用が提供される。単独で使用されるか、またはKRAS G12C突然変異媒介がんに関連する疾患を予防および/または治療するための免疫療法を含む他の治療方法と組み合わせて使用される、本発明のいずれか1つの化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは本発明の医薬組成物の使用が、含まれる。

【0246】

本発明における使用による、KRAS機能に関連する前記様々ながん疾患は、肝臓がん、食道がん、胃がん、腎細胞がん、肉腫、胆管がん、結腸がん、前立腺がん、卵巣がん、乳がん、血液がん、膵がん、MYH関連ポリープ症、結腸直腸がん、肺がん、子宮がん、中皮腫、子宮頸がん、および膀胱がんである。

10

【0247】

〔定義〕

本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般に理解される意味を有する。

【0248】

本明細書で使用される「水素」という用語は、-Hを指す。

【0249】

本明細書で使用される「重水素」という用語は、-Dを指す。

【0250】

本明細書で使用される「ハロゲン」という用語は、-F、-Cl、-Br、および-Iを指す。

20

【0251】

本明細書で使用される「フッ素」という用語は、-Fを指す。

【0252】

本明細書で使用される「塩素」という用語は、-Clを指す。

【0253】

本明細書で使用される「臭素」という用語は、-Brを指す。

【0254】

本明細書で使用される「ヨウ素」という用語は、-Iを指す。

30

【0255】

本明細書で使用される「シアノ」という用語は、-CNを指す。

【0256】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、-NH₂を指す。

【0257】

本明細書で使用される「ヒドロキシル」という用語は、-OHを指す。

【0258】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、1~10個の炭素原子を有する飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指し、この用語は、直鎖および分枝鎖炭化水素基の両方を含む。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシルなどが挙げられる。本明細書中に記載されるアルキル基は、1つ以上の以下の置換基で任意に置換され得る：重水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アルキル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、オキシ、アミド、エステル、アミン、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、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリール、またはヘテロアリール。

40

【0259】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、6~10員の全炭素単環式または縮

50

合多環式（すなわち、隣接する炭素原子対を共有する環）基、および共役電子系を有する多環式（すなわち、隣接する炭素原子対を有する環）基を指す。アリール基は、安定した構造をもたらす任意の炭素原子で、定義された化学構造に共有結合することができる。本明細書中に記載されるアリール基は、1つ以上の以下の置換基で任意に置換され得る：重水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アルキル、アルコキシル、アシル、アミド、エステル、アミン、スルホニル、スルフィニル、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、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルコキシル。

【0260】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、5～10個の原子からなり、且つ、N、O、またはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む芳香族基を指す。この用語は、単環（非限定的な例としては、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、オキサゾール、チアゾールなどが挙げられる）または複数の縮合環（非限定的な例としては、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、イソインドールなどが挙げられる）を有していてもよく、結合点が芳香族ヘテロアリール基を介する原子であると仮定して、縮合環はヘテロ原子を含む芳香族基であってもなくてもよい。本明細書中に記載されるヘテロアリール基は、1つ以上の以下の置換基で任意に置換され得る：重水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、アルコキシル、アシル、アシルオキシ、アミド、エステル、アミン、スルホニル、スルフィニル、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、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルコキシル。

【0261】

アルケニルは、炭素-炭素二重結合を含む不飽和ヒドロカルビル基である。本明細書中で使用される「アルケニル」という用語は、その分子中に炭素-炭素二重結合を含むアルキル基を指し、ここで、該アルキル基は、本明細書中で先に定義された通りである。本明細書に記載のアルケニル基は、1つ以上の以下の置換基で任意に置換され得る：重水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アルキル、アルコキシル、アシル、アミド、エステル、アミン、スルホニル、スルフィニル、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、シクロアルコキシ、メルカプト、アルキルメルカプト、重水素化アルキルメルカプト、スルホニル、スルフィニル、アミノ、シリル、ホスホニル、重水素化アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキニル、アルケニル、アリールアルキル、エステル。アルケニル基の非限定的な例としては、ビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルなどが挙げられる。

【0262】

アルキニルは、炭素-炭素三重結合を含む不飽和ヒドロカルビル基である。本明細書中で使用される「アルキニル」という用語は、その分子中に炭素-炭素三重結合を含むアルキル基を指し、ここで、該アルキル基は、本明細書中で先に定義された通りである。アルキニル基は、置換されていても置換されていなくてもよい。置換されている場合、置換基は、好ましくは以下からなる群から独立して選択される1つ以上の以下の基であり得る：重水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、アルキル、アルコキシル、アシル、アミド、エステル、アミン、スルホニル、スルフィニル、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、シクロアルコキシ、メルカプト、アルキルメルカプト、重水素化アルキルメルカプト、スルホニル、スルフィニル、アミノ、シリル、ホスホニル、重水素化アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキニル、アルケニル、アリールアルキル、エステル。アルキニル基の非限定的な例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-、2-、または3-ブチニルなどが挙げられる。

【0263】

「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、またはSから選択される少なくとも1～5

10

20

30

40

50

個のヘテロ原子を含む置換されているあるいは置換されていない、飽和または不飽和の芳香環および非芳香環を指す。芳香環および非芳香環は、3～10員の単環、4～20員のスピロ環、縮合環、または架橋環であり得る。ヘテロシクリル環中の任意に置換されているN、Sは、様々な酸化状態に酸化され得る。3～12員の複素環が好ましい。非限定的な例としては、オキサシクロプロピル、オキサシクロブチル、オキサシクロペンチル、オキサシクロヘキシル、オキサシクロヘキシル、オキサシクロオクチル、アザシクロプロピル、アザシクロブチル、アザシクロペンチル、アザシクロヘキシル、アザシクロプロペニル、1,3-ジオキソシクロペンチル、1,4-ジオキソシクロペンチル、1,3-ジオキソシクロペンチル、1,3-ジオキサシクロヘキシル、1,3-ジチオシクロヘキシル、アザシクロヘプテニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、フリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、N-アルキルピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、1,4-ジオキサシクロヘキサジエニルなどが挙げられる。

10

【0264】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書中で先に定義された「アルキル」をハロゲンで置換することによって得られるアルキル基を指し、ここで、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などを含む。

【0265】

「アルケニルアルキル」という用語は、本明細書中で先に定義した「アルキル」を本明細書中で先に定義した「アルケニル」で置換することによって得られるアルキル基を指す。

20

【0266】

「アルキニルアルキル」という用語は、本明細書中で先に定義した「アルキル」を本明細書中で先に定義した「アルキニル」で置換することによって得られるアルキル基を指す。

【0267】

「窒素含有ヘテロシクリル」という用語は、窒素原子を含む環系を指し、そのような環系は、芳香族および非芳香族環系を「組み合わせる」ことができ、あるいは「スピロ炭素原子」を介して他の環系を連結することができ、例えば、環系は以下の構造である。

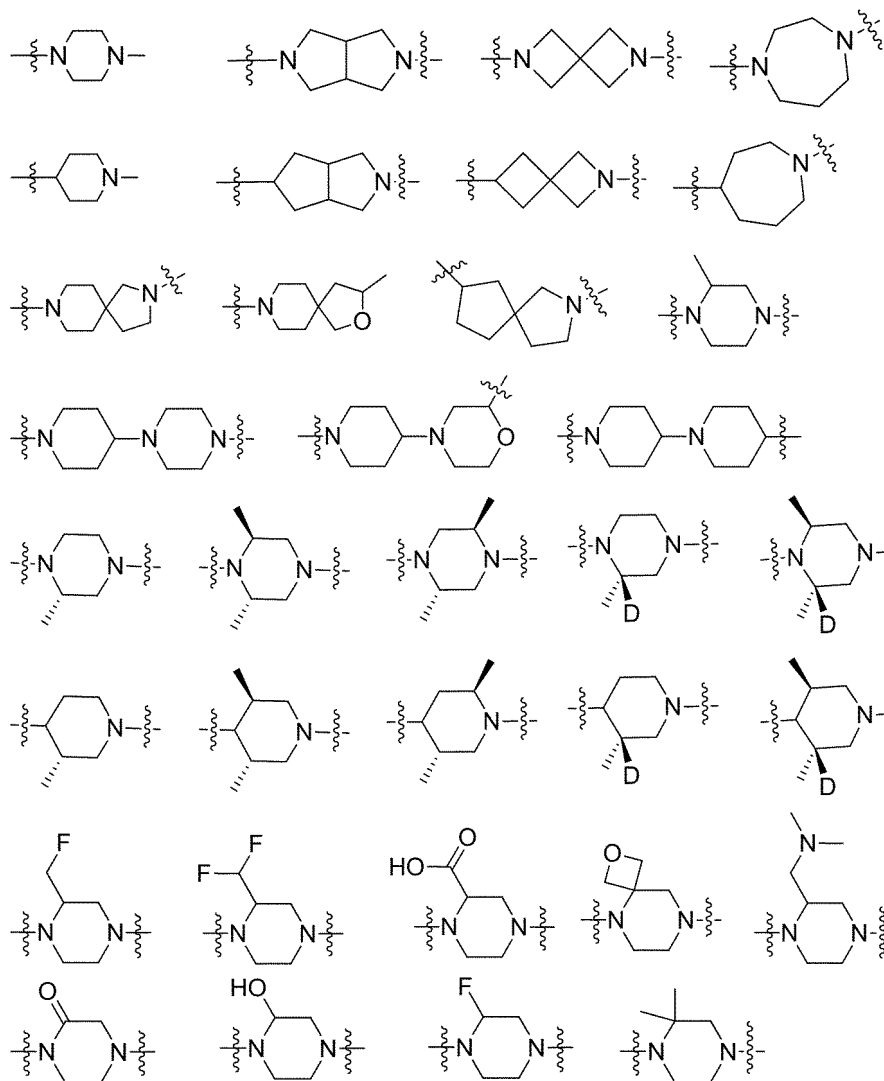
30

【0268】

40

50

【化 1 2 3】



10

20

30

【0 2 6 9】

「アミド」(又は「アミド基」)という用語は、C - アミド基及びN - アミド基、すなわち、 $-C(O)NR^A R^B$ 基および $-NR^A C(O)R^B$ 基をそれぞれ含む。 R^A および R^B は、独立して、水素、または置換されているもしくは置換されていないアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは本明細書で定義されるヘテロシクリルである。このように、アミド基は、カルバモイル($-C(O)NH_2$)およびホルムアミド($-NHC(O)H$)を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アミド基が、「カルボニルアミノ」基と呼ばれる $-NR^A C(O)-(C_{1-5}$ アルキル)であり、別の実施形態では、アミド基が、「アルキルアシルアミノ」基と呼ばれる $-NHC(O)-$ アルキルである。

40

【0 2 7 0】

「スルホンアミド」という用語は、S - スルホンアミド基およびN - スルホンアミド基、すなわち、 $-SO_2 NR^C R^D$ 基および $-NR^C SO_2 R^D$ 基をそれぞれ含む。 R^C および R^D は、独立して、水素、または、置換されているもしくは置換されていないアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、または本明細書で定義されるヘテロシクリルである。このように、スルホンアミド基は、スルホニル($-SO_2 NH_2$)を含むが、これらに限定されない。本明細書のいくつかの実施形態では、スルホンアミド基が、「アルキルスルホニルアミノ」基と呼ばれる $-NH SO_2 -$ アルキルである。

【0 2 7 1】

50

本発明はまた、同位体標識された本発明の化合物を含み、これは、構造において上記で開示されたものと同じであるが、1つ以上の原子が、同じ数の陽子を有するが、異なった数の中性子を有する原子によって置換される。本発明の化合物に組み込まれる同位体の例としては、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、および ^{131}I などといった水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体が挙げられる。本発明の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩、および、上記の同位体および/または他の原子の同位体を含む上記の形式の化合物は、本発明の範囲内である。例えば ^3H または ^{14}C で標識されたものといった本発明の特定の同位体標識化合物は、薬物組織分配試験において使用され得る。したがって、これらの ^3H または ^{14}C 同位体は、容易に調製および検出することができるため、特に好ましい。

10

【0272】

例えば ^2H 、 ^{18}O といった、より重い同位体によって置換される本発明の特定の化合物は、より良好な代謝安定性、例えば、インビボでの半減期の増加およびより低い用量などのために、特定の治療的利点を有する。したがって、場合によっては、 ^2H 、 ^{18}O も好ましい。

【0273】

〔図面の説明〕

図1は、中間体3MのX線単結晶ディフラクトグラムを示す。

【0274】

図2は、化合物3-12MおよびARS1620についてのインビボでのNCI-H358腫瘍細胞異種移植片腫瘍モデルの腫瘍体積成長曲線を示す。

20

【0275】

〔発明の詳細な説明〕

以下の例は、本発明をさらに説明するために使用されるが、本発明はそれらによって限定されない。本出願全体を通して、本発明の化合物および方法の様々な例が本明細書で言及される。本発明はこれらの例に限定されず、以下の例は単に、本発明を実施するための方法を提供することを意図したものであり、いかなる方法によっても本発明の範囲を限定することを意図したものではない。

【0276】

本発明によって提供される化合物は、当技術分野で周知の標準的な合成方法によって調製することができ、本記載は、本発明の化合物を調製するための一般的な方法を提供する。出発物質は、通常、商業的に入手可能であるか、あるいは当業者に周知の方法によって調製することができる。

30

【0277】

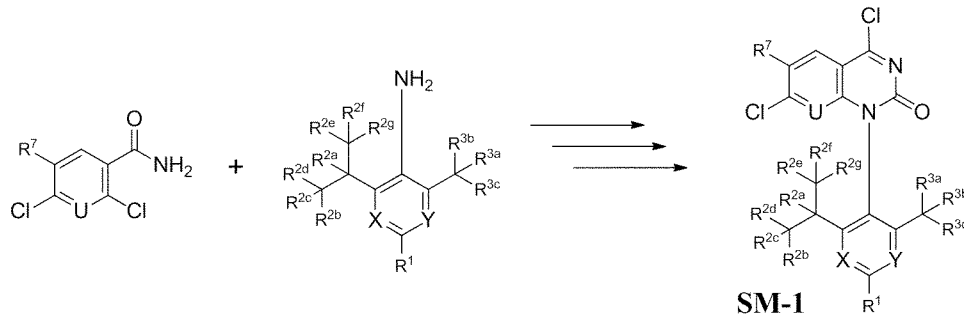
工程1は以下の通りである：

【0278】

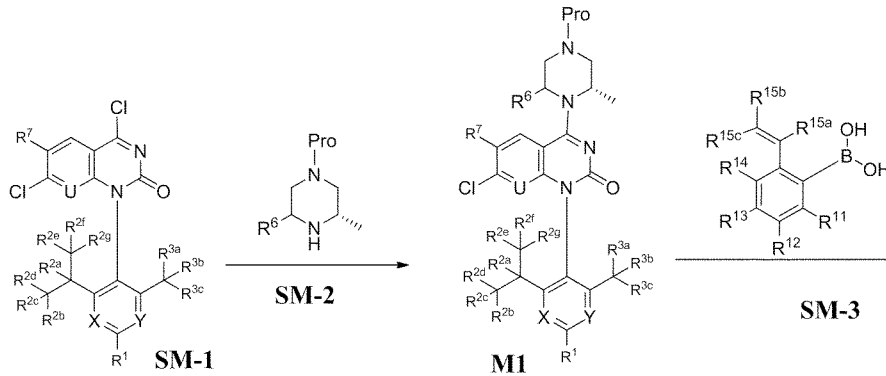
40

50

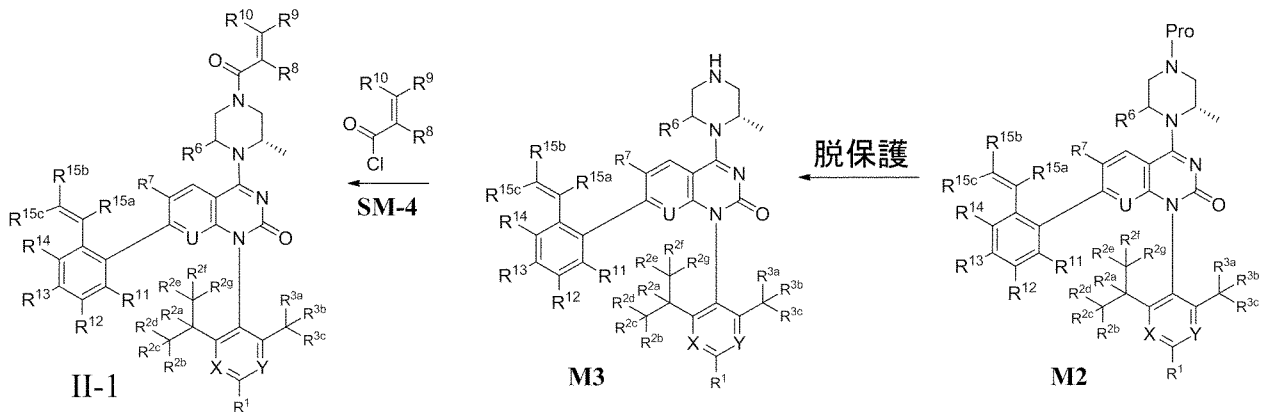
【化 1 2 4】



10



20



30

【0 2 7 9】

まず、出発原料として用いたSM-1をSM2と反応させることにより求核置換反応を行って、M1を得、次いでSM-3と反応させてM2を得る。保護基を除去した後、M3が得られ、次いで、さらなる反応を経て、化合物II-1が得られる。

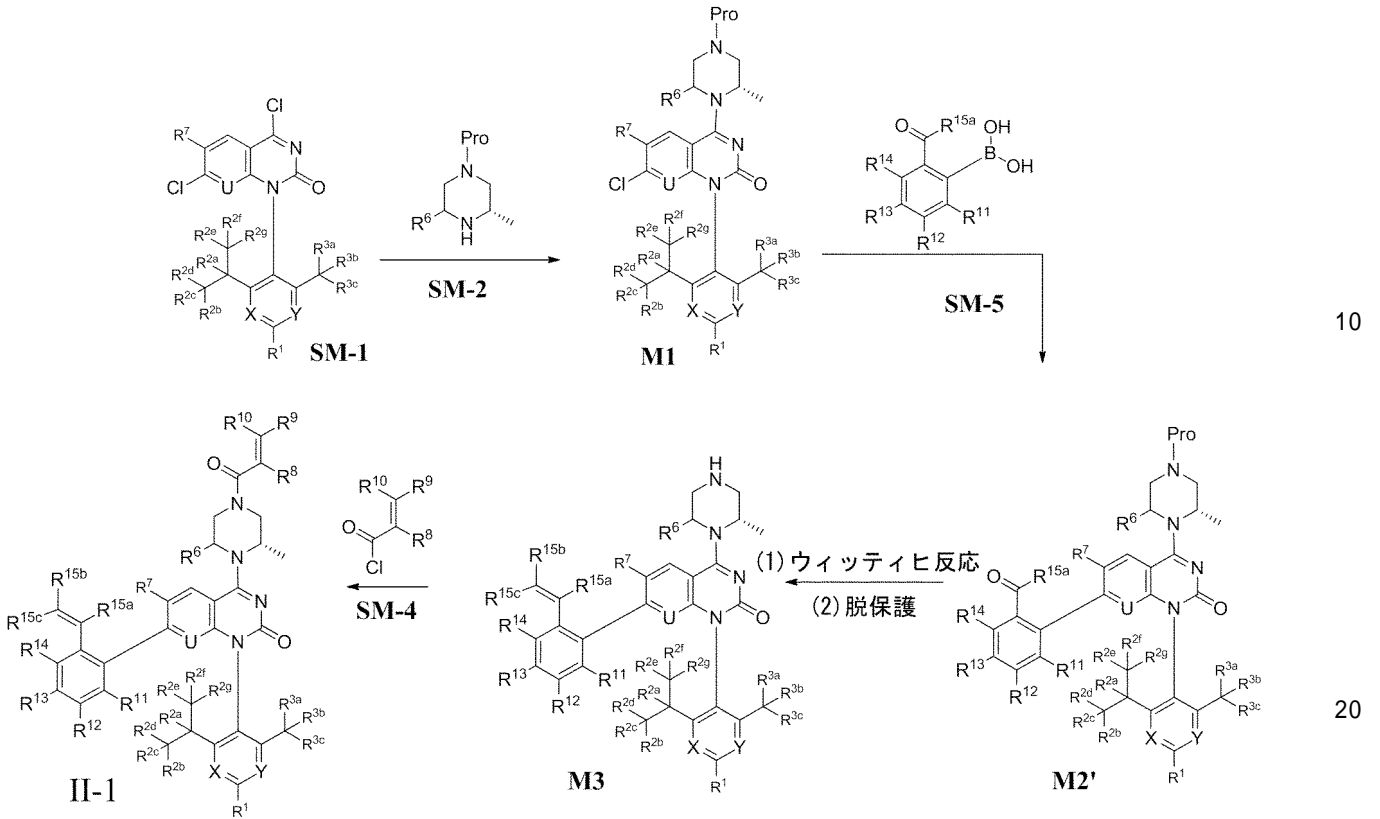
【0 2 8 0】

工程2は、以下の通りである：

【0 2 8 1】

40

【化 1 2 5】



10

20

【 0 2 8 2 】

まず、出発原料として用いたSM-1をSM2と反応させることにより求核置換反応を行って、M1を得、次いでSM-3と反応させてM2'を得る。次いで、M2'をウィッティヒ(Wittig)反応および保護基の除去に供し、M3を得、次いで、さらなる反応を経て、化合物II-1が得られる。

30

【 0 2 8 3 】

例および調製の方法によって、本発明の化合物および対応する調製方法を以下にさらに説明し、列挙する。典型的なまたは好ましい反応条件が具体的な例で与えられるが、他の反応条件が当業者によって使用され得ることが、理解されるべきである。最適な反応条件は、使用される特定の反応基質または溶媒によって変化し得るが、該条件は、当業者による一般的な最適化を通して決定され得る。

【 0 2 8 4 】

< 中間体の製造 >

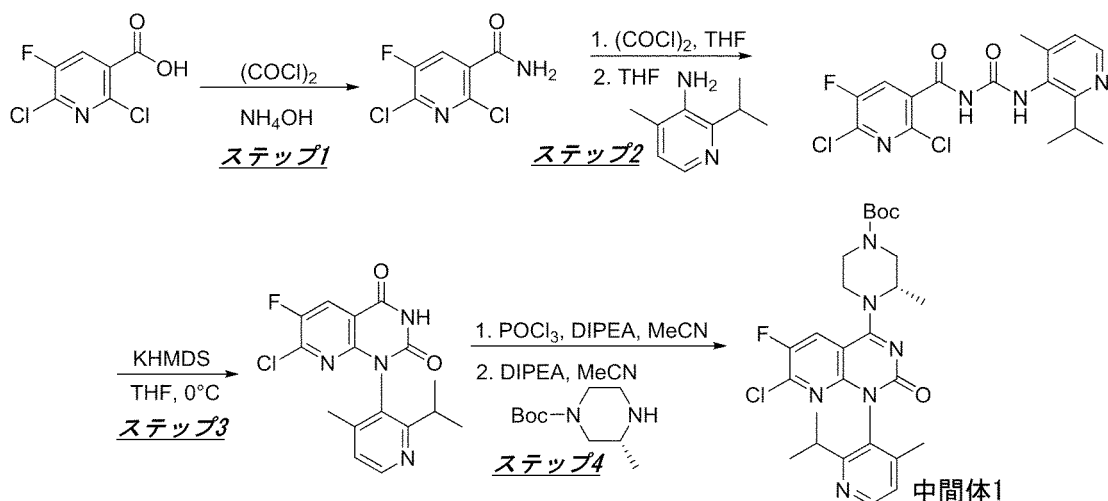
中間体 1 :

【 0 2 8 5 】

40

50

【化 1 2 6】



10

【0 2 8 6】

(ステップ 1)

2000 ml の一口フラスコに、2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸 (61.0 g)、ジクロロメタン (600 ml)、および N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) を添加し、0 に冷却し、塩化オキサリル (36.9 ml) のジクロロメタン溶液 (30 ml) を滴下し、添加後、徐々に室温に温め、16 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固し、0 に冷却し、1,4-ジオキサン (600 ml) を添加した。次いで、アンモニア水 (120 ml) を滴下し、添加後 0 でさらに 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固した。濃縮物を、酢酸エチルおよび n-ヘキサンと共に粉碎し、静置し、濾過した。濾過ケーキを n-ヘキサンで洗浄し、乾燥させた。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、合計 38 g の白色固体を得た。

20

【0 2 8 7】

(ステップ 2)

0 で、塩化オキサリル (18.5 ml) のジクロロメタン溶液 (20 ml) を滴下し、添加後 75 に加温し、1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固し、0 に冷却し、テトラヒドロフラン (300 ml) を加え、2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-アミン (28.7 g) のテトラヒドロフラン溶液 (150 ml) を滴下し、0 でさらに 1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、固体が沈殿するまで減圧下で濃縮した。得られた混合物を 0 に冷却し、15 分間保持し、濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、乾燥させた。次いで、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、合計 51 g の白色固体を得た。

30

【0 2 8 8】

(ステップ 3)

1000 ml の一口フラスコに、2,6-ジクロロ-5-フルオロ-N-((2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)アミノカルボニル)ニコチンアミド (51.0 g) およびテトラヒドロフラン (500 ml) を添加し、0 に冷却し、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (278 ml) を滴下し、添加後、徐々に室温に温め、1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、固体が沈殿するまで減圧下で濃縮した。得られた混合物を 0 に冷却し、30 分間保持し、濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、乾燥させた。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。合計 38 g の淡黄色固体を得た。

40

【0 2 8 9】

50

(ステップ4)

500 mlの一口フラスコに、前工程からの生成物(24.0 g)、アセトニトリル(240 ml)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(68.2 ml)を添加し、0 に冷却し、オキシ塩化リン(38.5 ml)を滴下し、添加後、80 に加温し、2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固し、トルエンとの共沸を2回行った。アセトニトリル(240 ml)を残渣に添加し、0 に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(68.2 ml)を添加し、次いで、(S)-4-N-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペラジン(20.7 g)をバッチ処理にて添加し、添加後、1時間室温で攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくり注ぎ、反応をクエンチした。反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、固体が沈殿するまで減圧下で濃縮した。得られた混合物を0 に冷却し、15分間保持し、濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルおよび石油エーテルで洗浄し、乾燥させた。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。合計18 gの黄色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.50(d, J=4.9 Hz, 1H), 8.38(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.30(d, J=4.8 Hz, 1H), 4.84(s, 1H), 4.27-4.10(m, 1H), 4.03-3.88(m, 1H), 3.88-3.76(m, 1H), 3.75-3.58(m, 2H), 3.38-3.24(m, 1H), 2.70-2.56(m, 1H), 1.96(s, 3H), 1.45(s, 9H), 1.36-1.29(m, 3H), 1.07(d, J=6.7 Hz, 3H), 1.04-0.97(m, 3H); MS: m/z 531.2, [M+H]⁺.

10

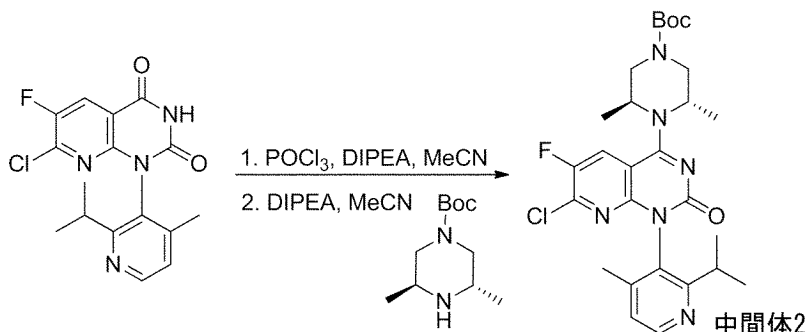
20

【0290】

中間体2:

【0291】

【化127】



30

【0292】

50 mlの一口フラスコに、7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(2.0 g)、アセトニトリル(20 ml)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.8 ml)を添加し、0 に冷却し、オキシ塩化リン(3.2 ml)を滴下し、添加後、80 に加温し、2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固し、トルエンとの共沸を2回行った。アセトニトリル(20 ml)を残渣に添加し、0 に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.8 ml)を添加した。次いで、tert-ブチル-(3S,5S)-3,5-ジメチル-1-ピペラジincarboxylate(1.3 g)をバッチ処理にて添加し、添加後、徐々に室温に温め、1時間攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくり注ぎ、反応をクエンチした。反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。2 gの黄色固体が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.50(dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.45(dd, J=8.6, 6.4 Hz, 1

40

50

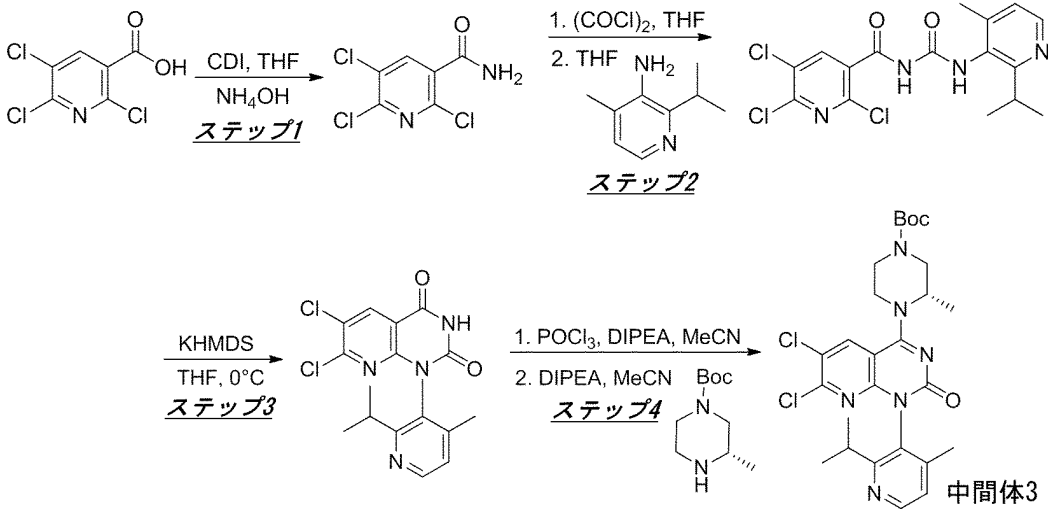
H), 7.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 2H), 3.74 (br s, 2H), 3.48 (br s, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 1.94 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.30 - 1.21 (m, 6H), 1.08 - 1.04 (m, 3H), 1.02 (t, J = 6.4 Hz, 3H); MS: m/z 545.3, [M+H]⁺.

【0293】

中間体3:

【0294】

【化128】



10

20

【0295】

(ステップ1)

2000 mlの一口フラスコに、2,5,6-トリクロロニコチン酸(50.0 g)およびテトラヒドロフラン(500 ml)を添加し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(39.4 g)をバッチ処理にて添加し、添加後、徐々に50 に温め、2時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却し、トルエン(100 ml)を添加し、溶媒の半分が除去されるまで減圧蒸留を行った。次いで、得られた混合物を0 に冷却し、アンモニア水(60 ml)を滴下し、添加後、0 でさらに1時間攪拌した。得られた混合物に水を添加した後、分離した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。36 gの白色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.36 (s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.47 (br s, 1H)。

30

【0296】

(ステップ2)

500 mlの一口フラスコに、2,5,6-トリクロロニコチンアミド(15.4 g)およびテトラヒドロフラン(150 ml)を添加し、0 に冷却し、塩化オキサリル(7.0 ml)のジクロロメタン溶液(7 ml)を滴下し、添加後、75 に加温し、2時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、0 に冷却し、テトラヒドロフラン(150 ml)を添加し、2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-アミン(10.8 g)のテトラヒドロフラン溶液(70 ml)を滴下し、添加後、0 でさらに1時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、12 gの白色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 11.34 (s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.

40

50

8 Hz, 1 H), 3.33 - 3.23 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)。

【0297】

(ステップ3)

500 mlの一口フラスコに、前工程からの生成物(12.0 g、29.9 mmol)およびテトラヒドロフラン(150 ml)を添加し、0 に冷却し、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(74.8 ml、74.8 mmol)を滴下し、添加後、1時間室温で攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、9.6 gの淡黄色固体を得た。

10

【0298】

(ステップ4)

500 mlの一口フラスコに、前工程からの生成物(26.0 g)、アセトニトリル(250 ml)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(16.4 g)を添加し、0 に冷却し、オキシ塩化リン(11.9 ml)を滴下し、添加後、80 に加温し、2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固し、トルエンとの共沸を2回行った。アセトニトリル(250 ml)を残渣に添加し、0 に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(16.4 g)を添加し、次いで、(S)-4-N-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペラジン(15.0 g)をバッチ処理にて添加し、添加後、1時間室温で攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくり注いで、反応をクエンチした。反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、23.5 gの黄色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 - 8.43 (m, 2 H), 7.26 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 4.88 (br s, 1 H), 4.26 - 4.09 (m, 1 H), 4.02 - 3.88 (m, 1 H), 3.88 - 3.77 (m, 1 H), 3.77 - 3.61 (m, 1 H), 3.33 - 2.92 (m, 2 H), 2.72 - 2.55 (m, 1 H), 1.98 - 1.90 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.36 - 1.28 (m, 3 H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS: m/z 547.2, [M + H]⁺。

20

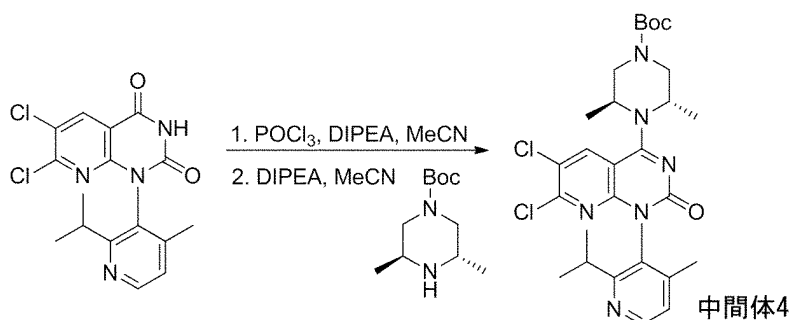
30

【0299】

中間体4:

【0300】

【化129】



40

【0301】

100 mlの一口フラスコに、6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(3.0 g)、アセトニトリル(30 ml)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.1 ml)を添加し、0 に冷却し、オキシ塩化リン(4.6 ml)を滴下し、

50

添加後、80 に加温し、2時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固し、トルエンとの共沸を2回行った。アセトニトリル(30 ml)を残渣に添加し、0 に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.8 ml)を添加し、次いで、tert-ブチル-(3S,5S)-3,5-ジメチル-1-ピペラジンカルボキシレート(1.8 g)をバッチ処理にて添加し、添加後、室温で1時間撹拌した。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくり注いで、反応をクエンチした。反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。2.2 gの黄色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.53(d, J=7.2 Hz, 1H), 8.50(dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28(d, J=4.8 Hz, 1H), 4.47-4.31(m, 2H), 3.73(br s, 2H), 3.52(br s, 2H), 2.71-2.54(m, 1H), 1.95(d, J=7.3 Hz, 3H), 1.45(s, 9H), 1.31-1.24(m, 6H), 1.08-0.99(m, 6H); MS: m/z 561.2, [M+H]⁺。

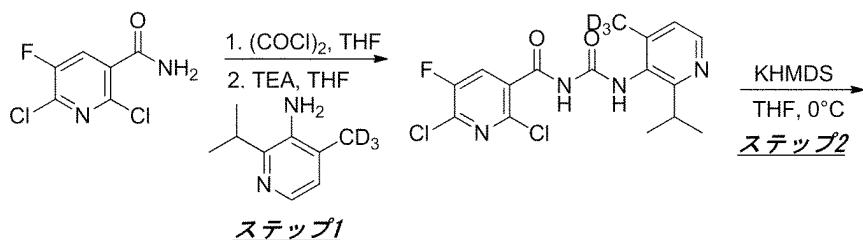
10

【0302】

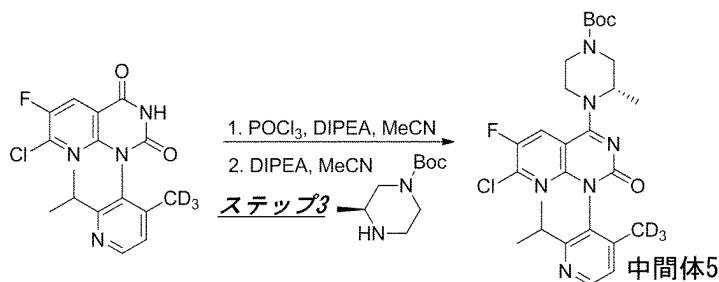
中間体5:

【0303】

【化130】



20



30

【0304】

(ステップ1)

250 mlの一口フラスコに、2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチンアミド(1.2 g)およびテトラヒドロフラン(40 ml)を添加し、0 に冷却し、塩化オキサリル(860 mg)を滴下し、添加後、70 に加温し、1時間撹拌した。反応溶液を濃縮乾固し、0 に冷却し、テトラヒドロフラン(40 ml)を添加し、2-イソプロピル-4-(メチル-d₃)ピリジン-3-アミン(783 mg)のテトラヒドロフラン溶液(10 ml)を滴下し、5分後にトリエチルアミン(580 mg)を滴下し、添加後、さらに30分間撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.45 gのオフホワイトの固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 10.38(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.45(d, J=4.9 Hz, 1H), 7.85(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.07(d, J=4.9 Hz, 1H), 3.33-3.19(m, 1H), 1.25(d, J=6.8 Hz, 6H); MS: m/z 388.1, [M+H]⁺。

40

【0305】

50

(ステップ2)

250 mlの一口フラスコに、前工程からの生成物(1.45 g)およびテトラヒドロフラン(20 ml)を添加し、0 に冷却し、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(8.3 ml)を滴下し、徐々に室温に温め、添加後、1時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.15 gのオフホワイトの固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.64(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.28(d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.19(d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.64(br s, 1H), 2.80-2.65(m, 1H), 1.24(d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.15(d, J = 6.7 Hz, 3H); MS: m/z 352.1, [M+H]⁺.

10

【0306】

(ステップ3)

250 mlの一口フラスコに、前工程からの生成物(1.1 g)、アセトニトリル(20 ml)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0 g)を添加し、0 に冷却し、オキシ塩化リン(970 mg)を滴下し、次いで、2滴のN-メチルモルホリンを滴下し、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固し、トルエンとの共沸を2回行った。アセトニトリル(20 ml)を残渣に添加し、0 に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0 g)を添加し、次いで、(S)-4-N-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペラジン(632 mg)を添加し、添加後、1時間室温で攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくり注いで、反応をクエンチした。反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.2 gの黄色固体を得た。MS: m/z 534.2, [M+H]⁺.

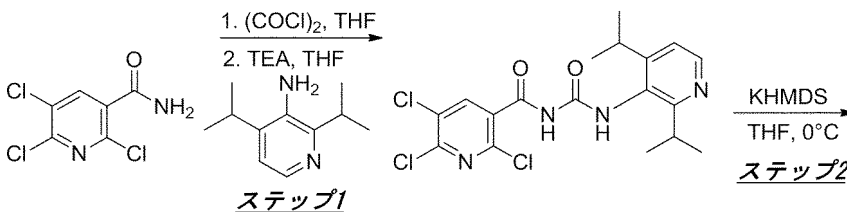
20

【0307】

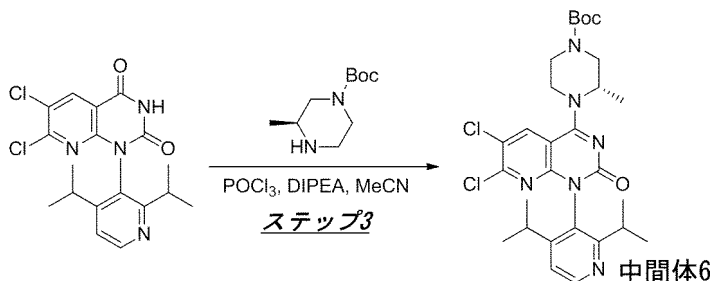
中間体6:

【0308】

【化131】



30



40

【0309】

(ステップ1)

乾燥テトラヒドロフラン(100 ml)および塩化オキサリル(3.0 g)を250 mlのフラスコに添加し、2,5,6-トリクロロニコチンアミド(4.6 g)を攪拌下でバッチ処理にて添加し、室温で10分間攪拌し、次いで75 で1時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮乾固し、乾燥テトラヒドロフラン(50 ml)および2,4-ジイソプロピル-3-アミノピリジン(3.0 g)を添加し、次いでトリエチルアミン(2.1 g

50

)を滴下し、添加後、20分間攪拌した。反応溶液に水を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6.8gの白色固体を得た。MS: m/z 429.1, [M+H]⁺。

【0310】

(ステップ2)

前工程からの生成物(6.7g)および乾燥テトラヒドロフラン(50ml)を250mlの一口フラスコに添加し、氷浴の状況下で1Mのカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(39ml)をゆっくりと滴下し、添加後、室温で40分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液100mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4.58gのオフホワイトの固体を得た。MS: m/z 393.1, [M+H]⁺。

【0311】

(ステップ3)

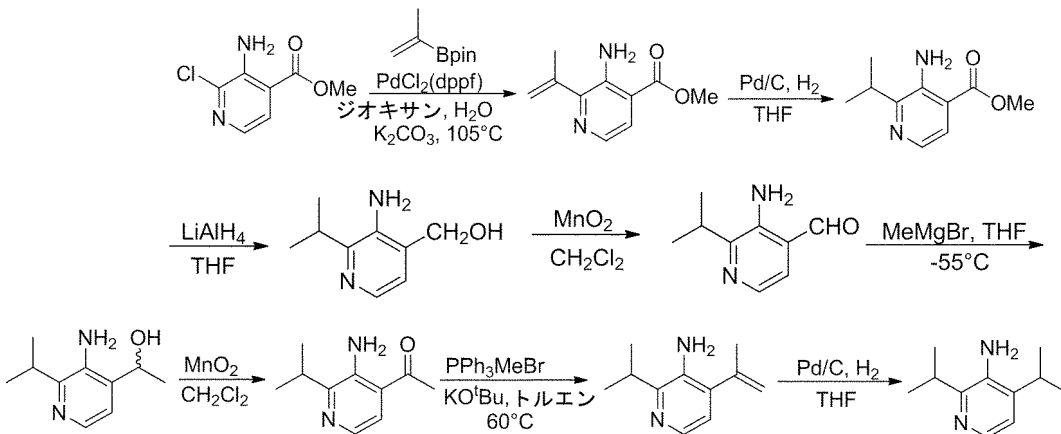
100mlの一口フラスコに、前工程からの生成物(2.0g)、アセトニトリル(30ml)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.5ml)、および(S)-tert-ブチル-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.1g)を添加し、オキシ塩化リン(0.94ml)を滴下し、添加後、さらに1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.7gの黄色固体を得た。MS: m/z 575.2, [M+H]⁺。

【0312】

中間体7:

【0313】

【化132】



【0314】

メチル-3-アミノ-2-クロロ-ピリジン-4-カルボキシレート(9.2g)、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル(11.9g)、炭酸カリウム(7.6g)、PdCl₂(dppf)(5.5g)、1,4-ジオキサン(85ml)、および水(17ml)を、順にフラスコに添加し、添加後、その中で十分な窒素ガス置換を行った。次いで、フラスコを105の油浴に入れ、攪拌し、3時間還流した。セライトパッドを通して、反応溶液を濾過した。濾液に水300mlを添加し、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を合わせ、飽和塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、9.3gの橙黄色固体を得た。MS: m/z 193.2, [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

【0315】

メチル - 3 - アミノ - 2 - イソプロペニル - ピリジン - 4 - カルボキシレート (9 . 3 g)、炭素上の 5 % パラジウム (1 . 8 6 g)、およびテトラヒドロフラン (1 2 0 m l) をフラスコに添加し、添加後、その中で十分な水素ガス置換を行った。フラスコ中の混合物を、水素バルーンの雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。反応溶液を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して 9 . 5 g の油を得、これを次の反応工程に直接使用した。

【0316】

メチル - 3 - アミノ - 2 - イソプロピル - ピリジン - 4 - カルボキシレート (1 9 g) および乾燥テトラヒドロフラン (1 5 0 m l) をフラスコに加え、水素化アルミニウムリチウム (1 7 g) をバッチ処理にて添加した。添加後、フラスコ内の雰囲気窒素ガスで置換した。フラスコ中の混合物を 8 0 で 3 時間還流した。塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくり滴下して反応をクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して生成物を得、これを次の反応工程に直接使用した。MS : m / z 1 6 7 . 1 , [M + H] ⁺。

10

【0317】

前工程からの生成物に、ジクロロメタン (3 0 0 m l) および活性化二酸化マンガン (8 6 g) を添加し、添加後、室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応溶液を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1 2 g の生成物を得た。

20

【0318】

3 - アミノ - 2 - イソプロピルイソニコチンアルデヒド (8 . 8 g) およびテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) をフラスコに添加し、その中で窒素ガス置換を行った。フラスコ中の混合物を - 5 5 に冷却し、臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (1 M、1 6 2 m l) を滴下し、添加後、- 5 5 で 1 . 5 時間反応させた。塩化アンモニウム水溶液をゆっくり滴下して反応をクエンチした。次いで、水 4 0 0 m l を添加し、室温に温め、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮乾固した。得られた生成物を次の反応工程に直接使用した。MS : m / z 1 8 1 . 1 , [M + H] ⁺。

30

【0319】

ジクロロメタン (2 0 0 m l) および活性化二酸化マンガン (4 7 g) を、前工程からの生成物に添加し、添加後、室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応溶液を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、7 . 0 g の黄色油を得た。MS : m / z 1 7 9 . 1 , [M + H] ⁺。

【0320】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1 5 . 4 g)、カリウム tert - ブトキシド (4 . 8 g、4 2 . 8 m m o l)、およびトルエン (2 0 0 m l) を三口フラスコに添加し、窒素ガス置換後、6 0 で 2 時間攪拌した。反応溶液を 4 0 に冷却し、前工程からの生成物 (7 . 0 g) のトルエン溶液 (2 0 m l) を滴下し、添加後、さらに 3 0 分間攪拌した。塩化アンモニウム溶液を添加することによって反応をクエンチし、次いで水を添加し、トルエンで 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4 . 7 g の淡黄色液体を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 0 1 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 6 . 8 1 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 5 . 3 7 (t , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 5 . 1 2 (s , 1 H) , 3 . 8 5 (s , 2 H) , 3 . 1 1 - 3 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) , 1 . 3 3 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) ; MS : m / z 1 7 7 . 1 , [M + H] ⁺。

40

【0321】

2 - イソプロピル - 3 - アミノ - 4 - イソプロペニルピリジン (3 . 0 g)、テトラヒ

50

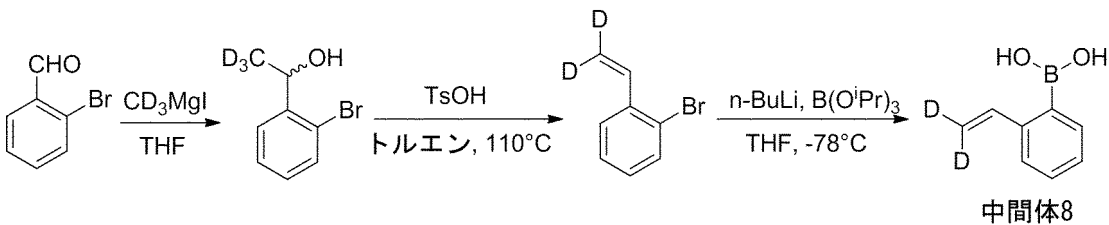
ドロフラン (30 ml)、および炭素上の5%パラジウム (0.6 g) をフラスコに添加した。添加後、フラスコ内の雰囲気をも十分に水素ガスに置換した。フラスコ中の混合物を、水素バルーン圧下で、室温で一晩攪拌した。反応溶液を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3.0 gの黄色油を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.70 (br s, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0322】

中間体8:

【0323】

【化133】



【0324】

(ステップ1)

o-ブロモベンズアルデヒド (10.0 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) を三口フラスコに添加し、窒素ガス保護下で -45 に冷却し、重水素化ヨウ化メチルマグネシウム (エーテル溶液中 1 M、108.6 ml) を滴下し、添加後、さらに1時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、少量の液体残渣とし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、7.5 gの無色液体を得た。

【0325】

(ステップ2)

50 mlの三口フラスコに、前工程からの生成物 (500 mg)、p-トルエンスルホン酸 (105 mg)、およびトルエン (5 ml) を添加し、窒素ガス置換後、90 に加温し、2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、シリカゲルを添加して室温で攪拌乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、200 mgの無色液体を生産した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H)。

【0326】

(ステップ3)

100 mlの三口フラスコに、1-ブロモ-2-(ビニル-2,2-d₂)ベンゼン (1.0 g)、乾燥テトラヒドロフラン (20 ml)、およびトリイソプロピルホウ酸 (3.0 g) を添加し、窒素ガス置換で保護し、-80 に冷却し、n-ブチルリチウム (2.3 ml) をゆっくり滴下し、添加後、さらに30分間反応させた。反応溶液を室温に温め、水を添加してクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して固体粗生成物を得た。次いで、固体をn-ヘキサン中で粉砕して、300 mgの白色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.17 (s, 2H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H)。

10

20

30

40

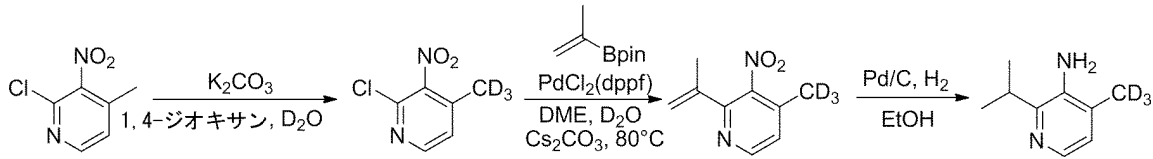
50

【 0 3 2 7 】

中間体 1 1 :

【 0 3 2 8 】

【 化 1 3 4 】



10

【 0 3 2 9 】

(ステップ 1)

2 - クロロ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (1 9 g)、炭酸カリウム (1 4 g)、1, 4 - ジオキサン (1 0 0 m l)、および重水 (6 0 m l) を反応フラスコに添加し、添加後、1 0 0 で 2 4 時間還流した。反応溶液を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。上記の手順を 3 回繰り返すことによって、生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 0 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) 。 M S : m / z 1 7 6 . 0 , [M + H] ⁺ 。

【 0 3 3 0 】

(ステップ 2)

5 0 0 m l の一口フラスコに、前工程からの生成物 (1 5 g)、炭酸セシウム (8 5 . 3 g)、1, 2 - ジメトキシエタン (2 4 0 m l)、重水 (6 0 m l)、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (1 7 . 6 g)、および [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] - パラジウムジクロリド (6 . 2 g) を添加し、その中で窒素ガス置換を行った。フラスコ中の混合物を 8 0 に加温し、3 時間還流した。反応溶液を冷却し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム 2 0 0 m l を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1 4 g の淡黄色油を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 5 4 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 7 . 1 8 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 7 - 5 . 3 1 (m , 1 H) , 5 . 2 0 (s , 1 H) , 2 . 2 0 (t , J = 1 . 2 H z , 3 H) 。

20

30

【 0 3 3 1 】

(ステップ 3)

5 0 0 m l の一口フラスコに、前工程からの生成物 (1 4 g)、無水エタノール (2 0 0 m l)、および炭素上の 5 % パラジウム (7 g) を添加し、その中で水素ガス置換を行った。フラスコ中の混合物を、水素袋の圧力下にて室温で一晩攪拌した。反応溶液を、セライトパッドを通して濾過し、炭素上のパラジウムを除去した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、8 . 0 g の淡黄色油を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 9 6 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 5 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 3 . 6 3 (b r s , 2 H) , 3 . 1 2 - 2 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 3 1 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) 。

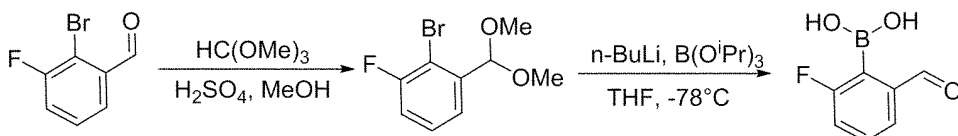
40

【 0 3 3 2 】

中間体 1 2 :

【 0 3 3 3 】

【 化 1 3 5 】



50

【0334】

(ステップ1)

100 ml の一口フラスコに、2 - ブロモ - 3 - フルオロベンズアルデヒド (20.0 g)、メタノール (40 ml)、および濃硫酸 (0.5 ml) を添加し、次いで、オルトギ酸トリメチル (13.6 g) を滴下し、添加後、70 に加温し、2時間攪拌した。反応後、反応溶液を0 に冷却し、ナトリウムメタノールをゆっくり添加し、pHを8~9に調整した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2.1 gの白色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.12 (td, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.40 (s, 6H)。

10

【0335】

(ステップ2)

前工程からの生成物 (10.0 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) を、500 ml の三口フラスコに添加し、-78 に冷却し、n - ブチルリチウムの n - ヘキサン溶液 (2.5 M、24 ml) を滴下し、添加後、さらに1時間攪拌した。次いで、トリイソプロピルホウ酸 (9.8 g) を滴下し、添加後、さらに2時間攪拌した。反応後、反応溶液に3 Nの希塩酸をゆっくり添加してpHを2~3に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5.3 gの白色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆): 10.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.38 (td, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H)。

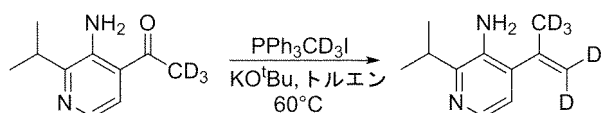
20

【0336】

中間体13:

【0337】

【化136】



30

【0338】

メチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨード (169 mg)、カリウム tert - ブトキシド (46 mg)、および乾燥トルエン (10 mL) を反応フラスコに添加し、添加後、その中で窒素ガス置換を行った。反応を60 で1時間行った。1 - (3 - アミノ - 2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オン - 2, 2, 2 - d₃ (50 mg) のトルエン溶液 (4 mL) をゆっくり添加し、さらに30分間反応を続けた。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を滴下して反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、32 mgの淡黄色液体を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.84 (br s, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS: m/z 182.2, [M + H]⁺。

40

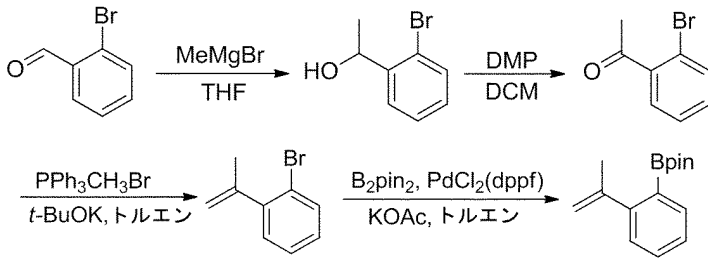
【0339】

中間体14:

【0340】

50

【化 1 3 7】



【0 3 4 1】

10

(ステップ 1)

2 - ブロモベンズアルデヒド (3.2 g) および乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) を 100 ml の反応フラスコに添加し、氷浴により 0 に冷却し、臭化メチルマグネシウム溶液 (19.1 ml) を滴下し、添加後、さらに 1 時間反応させた。塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくり添加して反応をクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2.1 g の無色油を得た。

【0 3 4 2】

(ステップ 2)

前工程からの生成物 (2.1 g) およびジクロロメタン (30 ml) を 100 ml の反応フラスコに添加し、室温で攪拌しながら、バッチ処理にてデスマーチン酸化剤 (6.7 g) を添加し、添加後、室温で 1 時間攪拌した。反応後、水を添加して反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.8 g の無色油を得た。

20

【0 3 4 3】

(ステップ 3)

250 ml の一口フラスコに、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (6.5 g)、トルエン (100 ml)、およびカリウム *tert*-ブトキシド (2.1 g) を添加し、60 に加温して 1 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、前工程からの生成物 (1.8 g) を添加し、室温で 30 分間攪拌して反応させた。塩化アンモニウムの飽和溶液を添加して反応をクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.34 g の生成物を得た。

30

【0 3 4 4】

(ステップ 4)

100 ml の一口フラスコに、前工程からの生成物 (1.34 g)、ビボロン酸ピナコールエステル (3.45 g)、酢酸カリウム (1.33 g)、および [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] - パラジウムジクロリド (512 mg) を添加し、その中で、保護のために窒素ガス置換を行った。フラスコ中の混合物を 80 に加温し、36 時間反応させた。反応溶液を室温まで冷却した後、水を添加して分離した。次いで、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.2 g の淡黄色油を生産した。

40

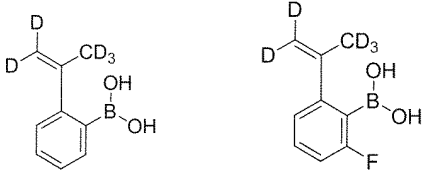
【0 3 4 5】

上記の調製スキームを参照すると、以下の中間体を得られた：

【0 3 4 6】

50

【化 1 3 8】

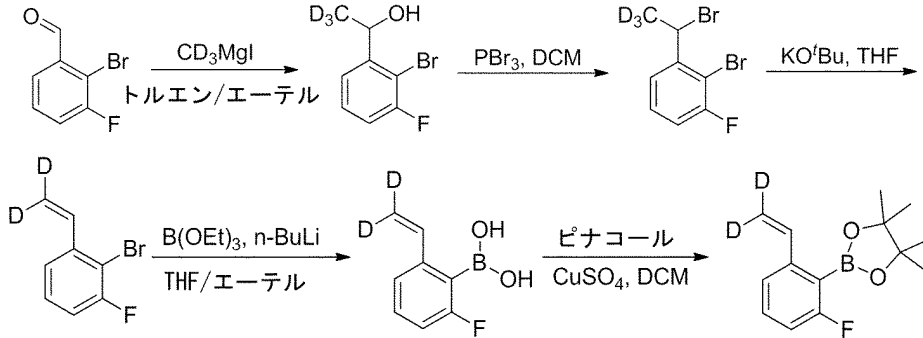


【0 3 4 7】

中間体 1 5 :

【0 3 4 8】

【化 1 3 9】



【0 3 4 9】

(ステップ 1)

2000 ml の三口フラスコに、2 - ブロモ - 3 - フルオロベンズアルデヒド (50 g)、トルエン (500 ml)、およびエーテル (165 ml) を添加し、窒素ガス置換後、内部の温度を 0 に冷却し、メチル - d₃ - マグネシウムヨード (394 ml) を滴下した。添加後、15 ~ 30 分間撹拌を続けた。氷浴を除去して、温度を自然に室温に戻し、TLC が原料の反応が完了したことを示すまで撹拌を 1 時間続けた。反応溶液を、内部の温度が 5 未満になるまで冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液 (150 ml) を滴下した後、水 (50 ml) を添加し、5 分間撹拌し、2 層に分離した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、56.7 g の淡黄色液体を得、これを次の反応工程に直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.06 (s, 1H)。

(ステップ 2)

2000 ml の三口フラスコに、前工程からの原料 (56.7 g、前工程からの 100% 収率に基づいて計算して 246 mmol) およびジクロロメタン (547 ml) を添加し、窒素ガス置換後、内部温度を 5 未満に冷却し、三臭化リン (11.5 ml) を滴下した。添加後、撹拌を 15 分間続けた。次いで、氷浴を除去して、温度を自然に室温に戻し、TLC が、原料消費が完了したことを示すまで、2 時間撹拌を続けた。反応溶液を、内部温度が 5 未満になるまで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (約 300 ml) を滴下して、pH を 8 ~ 9 に調整し、静置し、二層に分離した。水相をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで 30 分間乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸留して、溶媒を除去した。58.5 g の黄色液体を得、これを精製せずに次の反応工程に直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.47 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.08 (td, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H)。

【0 3 5 0】

(ステップ 3)

10

20

30

40

50

2000 ml の三口フラスコに、前工程からの原料 (58.5 g) およびテトラヒドロフラン (600 ml) を添加し、窒素ガス置換後、内部温度を 5 未満に冷却し、カリウム tert - ブトキシド (37 g) をバッチ処理にて添加した。添加後、攪拌を 15 分間続けた。次いで、氷浴を除去して、温度を自然に室温に戻し、攪拌を 1.5 時間続けた。過剰の原料を TLC によって示した。次いで、フラスコ中の得られた混合物を、内部温度が 5 未満になるまで冷却し、カリウム tert - ブトキシド (5 g) を補充した。添加後、氷浴を除去して、温度を自然に室温に戻し、攪拌を 0.5 時間続けた。TLC は、原料の変換が完了したことを示した。反応溶液を、内部温度が 5 未満になるまで冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液 (約 100 ml) を滴下した。次いで、水 (50 ml) およびエーテル (200 ml) を添加し、5 分間攪拌し、静置し、二層に分離した。水相をエーテルで 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで一晩乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸留して、大部分のエーテルを除去し、177 g の黄色液体を得、これを次の反応工程に直接使用した。

10

【0351】

(ステップ4)

2000 ml の三口フラスコに、前工程からの原料、テトラヒドロフラン (60 ml)、エーテル (600 ml)、およびトリエチルホウ酸 (44 ml、257 mmol) を添加し、窒素ガス置換後、内部温度を -70 未満に冷却し、n - ブチルリチウム (119 ml) を滴下し、添加後、自然に再加温し、30 分間攪拌した。大きく過剰の原料が TLC によって示された。次いで、フラスコ中の得られた混合物を、内部温度が -70 未満になるまで再び冷却し、トリエチルホウ酸 (44 ml) および n - ブチルリチウム (119 ml) を補充し、添加後、自然に再加温し、30 分間攪拌した。原料の完全な変換が TLC によって示された。約 400 ml の塩化アンモニウム飽和水溶液中に、反応溶液をゆっくり添加して反応をクエンチし、6 N の塩酸で pH 3 ~ 4 に調整し、静置し、二層に分離した。水相をメチル tert - ブチルエーテルで 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、セライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮乾固し、石油エーテルを用いて希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、18 g の淡黄色液体を得た。MS : m / z 191.1, [M + Na]⁺。

20

【0352】

(ステップ5)

500 ml の一口フラスコに、前工程からの原料 (12.5 g)、無水ジクロロメタン (250 ml)、およびピナコール (10.5 g) を添加し、無水硫酸銅 (35.6 g) をバッチ処理にて添加し、添加後、室温で 2 時間攪拌し、次いで、無水硫酸銅 (11.8 g) を補充し、添加後、さらに 1 時間攪拌した。反応後、反応溶液を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、9.7 g の黄色液体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 1.32 (s, 12H)。MS : m / z 273.1, [M + Na]⁺。

30

【0353】

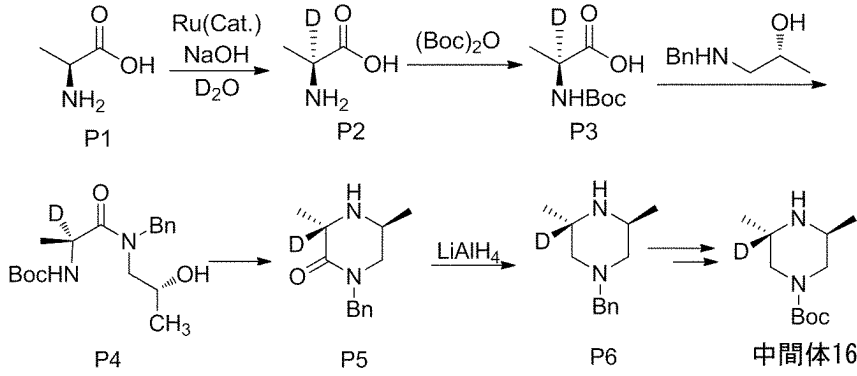
中間体 16 :

40

【0354】

50

【化 1 4 0】



10

【 0 3 5 5】

原料として P 1 を用いて、重水素化置換を行って P 2 を得、最終的に中間体 1 6 を調製した（参考文献：Organic Process Research & Development (2017), 21(11), 1741-1744, CN103265498 等）。

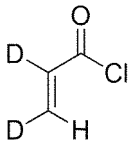
【 0 3 5 6】

特許 US 2 0 1 3 0 7 9 5 5 4 A 1 等を参照して、対応するアルキニル化合物を、L i n d l a r 触媒を使用することによって接触水素化に供し、次いで、アシル化塩素処理に供し、以下の中間体 1 7 を得た：

20

【 0 3 5 7】

【化 1 4 1】



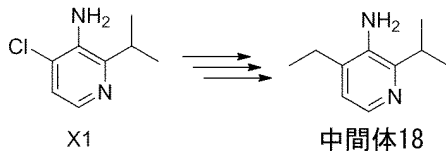
中間体17

【 0 3 5 8】

中間体 1 8 :

【 0 3 5 9】

【化 1 4 2】



30

【 0 3 6 0】

原料として X 1 を用い、これを化学反応変換して中間体 1 8 を得た（参考文献：U S 2 0 1 9 0 3 7 4 5 4 2 等）。

40

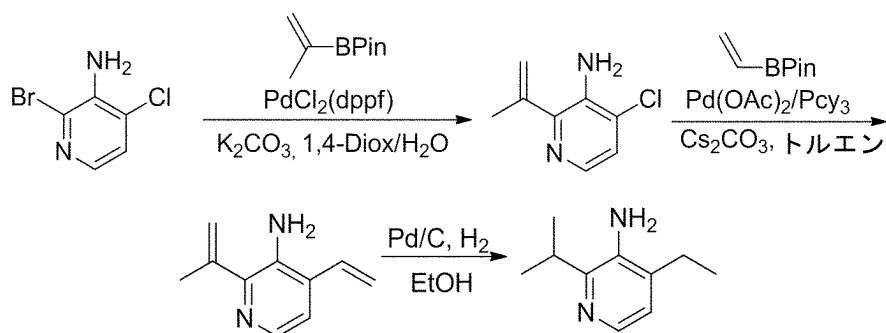
【 0 3 6 1】

あるいは、別の調製方法を採用した。具体的な調製方法は以下の通りであった：

【 0 3 6 2】

50

【化 1 4 3】



10

【0 3 6 3】

(ステップ 1)

2 - ブロモ - 4 - クロロ - ピリジン - 3 - アミン (9 . 2 g)、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (1 1 . 9 g)、炭酸カリウム (7 . 6 g)、PdCl₂(dppf) (5 . 5 g)、1, 4 - ジオキサン (8 5 m l)、および水 (1 7 m l) を 2 5 0 m l のフラスコに添加し、窒素ガス置換に供し、1 0 5 に加温し、3 時間攪拌した。反応後、反応溶液を室温まで冷却し、濾過した。濾液に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。得られた濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、橙黄色固体 9 . 3 g を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 9 2 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 5 . 5 4 - 5 . 5 1 (m , 1 H) , 5 . 3 6 - 5 . 3 4 (m , 1 H) , 4 . 3 7 (s , 2 H) , 2 . 1 8 (t , J = 1 . 3 H z , 3 H) 。

20

【0 3 6 4】

(ステップ 2)

前工程からの生成物 (1 0 . 0 g)、ビニルボロン酸ピナコールエステル (1 3 . 8 g)、Pcy₃ (1 . 0 g)、酢酸パラジウム (0 . 5 g)、炭酸セシウム (3 8 . 8 g)、およびトルエン (2 0 0 m l) を 5 0 0 m l のフラスコに添加し、窒素ガス置換に供し、1 2 0 に加温し、1 2 時間攪拌した。反応後、反応溶液を室温に冷却し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。得られた濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、7 . 1 g の茶色油を生産した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 0 1 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 6 . 7 6 (d d , J = 1 7 . 4 , 1 1 . 1 H z , 1 H) , 5 . 8 0 (d d , J = 1 7 . 4 , 1 . 2 H z , 1 H) , 5 . 5 4 - 5 . 4 8 (m , 2 H) , 5 . 3 0 - 5 . 2 8 (m , 1 H) , 4 . 0 5 (s , 2 H) , 2 . 1 8 (t , J = 1 . 2 H z , 3 H) 。 M S : m / z 1 6 1 . 1 , [M + H] ⁺ 。

30

【0 3 6 5】

(ステップ 3)

2 5 0 m l の一口フラスコに、前工程からの生成物 (7 . 1 g)、エタノール (1 5 0 m l)、および炭素上のパラジウム (0 . 7 g) を添加し、水素ガス置換に供し、室温で一晩攪拌した。反応後、反応溶液を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5 . 5 g の紫がかった赤色油を生産した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 0 2 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 6 . 8 8 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 3 . 6 6 (s , 2 H) , 3 . 1 2 - 3 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 5 2 (q , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 1 . 3 2 (d , J = 6 . 7 H z , 6 H) , 1 . 2 8 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) 。 M S : m / z 1 6 5 . 1 , [M + H] ⁺ 。

40

【0 3 6 6】

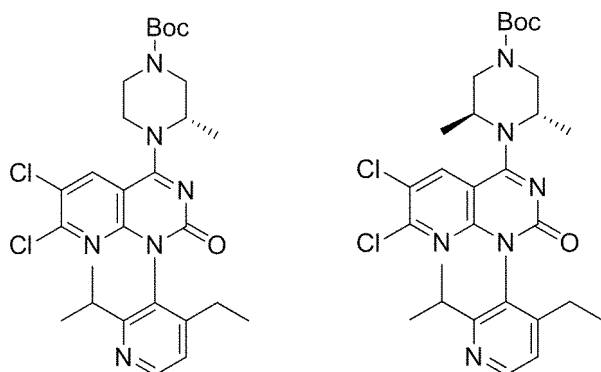
次に、中間体 1、中間体 2、中間体 3、および中間体 4 の調製スキームを参照して、以

50

下の中間体を調製した：

【 0 3 6 7 】

【 化 1 4 4 】



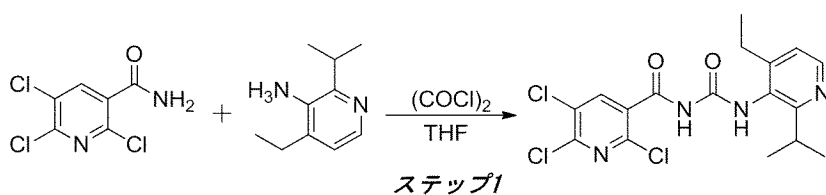
10

【 0 3 6 8 】

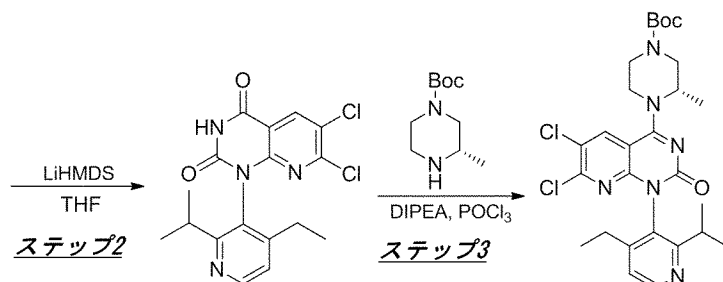
具体的な調製方法は、以下の通りであった：

【 0 3 6 9 】

【 化 1 4 5 】



20



30

【 0 3 7 0 】

(ステップ 1)

テトラヒドロフラン (50 ml) を 250 ml の三口フラスコに添加し、窒素ガス置換に供し、-5 に冷却し、塩化オキサリル (2.9 g) をゆっくり滴下し、10 分間攪拌し、2, 5, 6 - トリクロロニコチンアミド (4.4 g) をバッチ処理にて添加し、45 に加温し、1 時間攪拌した。反応後、反応溶液を濃縮乾固し、テトラヒドロフラン (25 ml) を添加し、窒素ガス置換に供し、-5 に冷却し、2 - イソプロピル - 4 - エチルピリジン - 3 - アミン (2.1 g) のテトラヒドロフラン溶液 (18 ml) をゆっくり滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応後、得られた溶液を濃縮乾固し、水及び適正量の炭酸ナトリウム飽和水溶液を添加して pH 7 ~ 8 とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮して、ピンク色固体として粗生成物を得た。混合溶媒 (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1、110 ml) に粗生成物を添加し、室温で 1 時間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを乾燥し、6.3 g のオフホワイトの固体を得た。MS : m / z 415.1, [M + H]⁺。

40

【 0 3 7 1 】

(ステップ 2)

500 ml の三口フラスコに、前工程からの生成物 (6.3 g) およびテトラヒドロ

50

フラン (160 ml) を添加し、窒素ガス置換に供し、10 ~ 15 に冷却し、LiHMDS (THF中1 M、33.5 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応後、反応溶液に塩化アンモニウム飽和水溶液を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を大量の固体が沈殿するまで濃縮し、MTBE (10 ml) を添加し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、3.8 gの白色固体を得た。MS: m/z 379.1, [M+H]⁺。

【0372】

(ステップ3)

前工程からの生成物 (3.8 g)、テトラヒドロフラン (95 ml)、DIPEA (7.8 g)、および(S)-4-N-tert-ブチルカルボニル-2-メチルピペラジン (2.0 g) を250 mlの三口フラスコに添加し、窒素ガス置換に供し、氷浴により冷却しながら三塩化リン (3.1 g) をゆっくり滴下し、30 に加温し、15分間攪拌し、(S)-4-N-tert-ブチルカルボニル-2-メチルピペラジン (1.0 g) を添加し、30分間攪拌した。反応後、反応溶液に塩化アンモニウム飽和水溶液を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、5.7 gの茶色固体を得た。MS: m/z 561.2, [M+H]⁺。

10

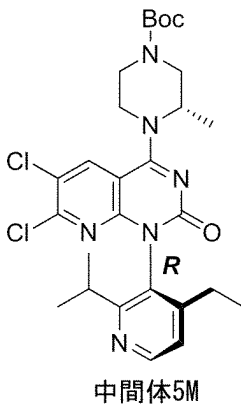
【0373】

特許WO2019051291に記載されている超臨界液体クロマトグラフィー (SFC) 分離法を参照して、以下の中間体を調製し、分離した。

20

【0374】

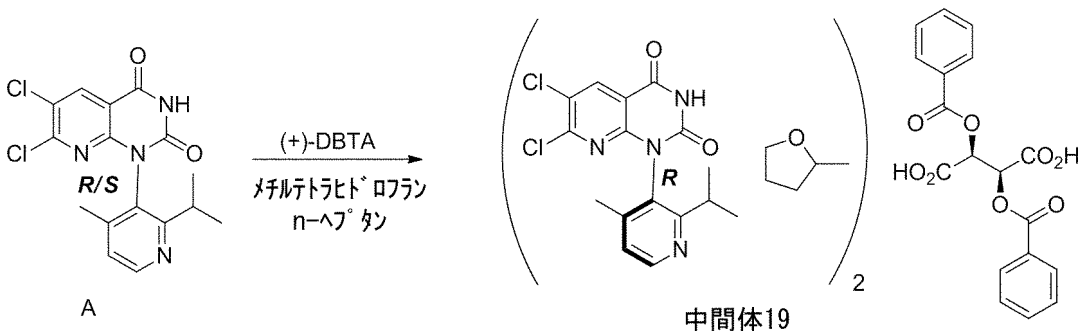
【化146】



30

【0375】

【化147】



40

【0376】

5.00 gの化合物A (WO2020050890、WO2019051291に従って調製) を秤量し、250 ml丸底フラスコに添加し、50 mlのメチルテトラヒドロフ

50

ランを加え、溶解が完了し、透明な溶液が得られるまで、窒素保護下にて75℃で30分間攪拌した。20mlのメチルテトラヒドロフランに溶解した10gの(+)-DBTAの溶液を透明な溶液に添加した。上記の2つのメチルテトラヒドロフラン溶液を混合した後、50mlのn-ヘプタンを75℃でさらに滴下し、次いで、上記混合物を25℃でさらに8時間攪拌した。固体を濾過し、50℃で5時間強制風乾して、4gの標的化合物(>99% ee)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.31 (br. s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 - 8.52 (m, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.13 - 1.12 (m, 3H), 1.09 - 1.07 (m, 3H), 1.02 - 1.00 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) 168.0, 165.2, 164.6, 160.5, 151.7, 150.1, 149.9, 149.7, 146.3, 139.7, 134.1, 129.8, 129.6, 129.3, 128.7, 124.4, 124.1, 112.8, 74.8, 72.0, 67.2, 33.2, 30.0, 25.9, 22.7, 22.3, 21.4, 17.5。

10

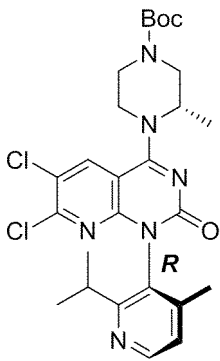
【0377】

次に、中間体3の調製スキームを参照して、以下の中間体3Mを調製した(その単結晶構造については、明細書の図1を参照)：

20

【0378】

【化148】



中間体3M

30

【0379】

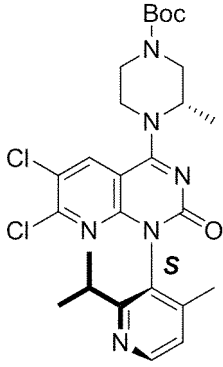
中間体3Mの構造特性データ(¹H NMR (400 MHz, CDCl₃))

【0380】

40

50

【化 1 5 0】



中間体3P

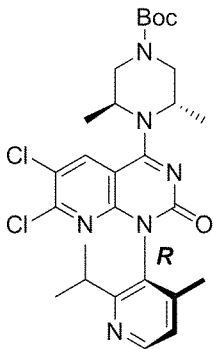
10

【0 3 8 5】

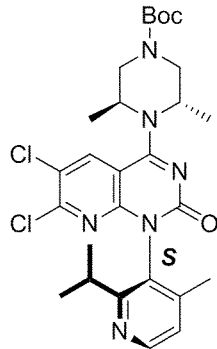
中間体 4 の調製スキームを参照することにより、中間体 1 9 および中間体 2 0 を用いて以下の中間体を調製した：

【0 3 8 6】

【化 1 5 1】



中間体4M



中間体4P

20

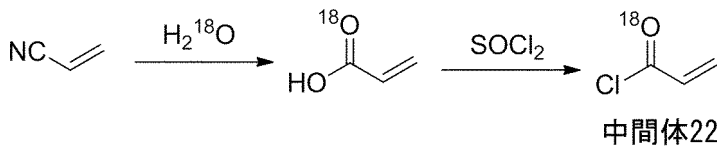
30

【0 3 8 7】

中間体 2 2 :

【0 3 8 8】

【化 1 5 2】



【0 3 8 9】

文献の方法を参照することにより、原料としてシアン化ビニルを、同位体源として重酸素水を用いて、中間体 2 2 を調製した（参考文献：Journal of Biosciences (Bangalore, India) (2009), 34(1), 21-26, JP61282089, US20030148480等）。

【0 3 9 0】

具体的な調製方法は以下の通りであった：

2 5 m l の p H 7 . 2 の H ₂ ^{1 8} O、約 2 m l のアクリロニトリル、および 1 0 m g のニトリラーゼを反応フラスコに添加し、添加後、2 8 ℃で一晩反応させた。反応溶液に塩酸のジオキサン溶液をゆっくり加えて p H 2 ~ 3 に調整した後、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、黄色油を得た。次いで、油をジクロロメタン溶液に溶解し、塩化チオニルを加え、2 時間還流した。得

50

られた溶液を減圧下で濃縮して塩化アシル生成物を得、これを反応に直接使用した。

【0391】

中間体23：

【0392】

【化153】



10

【0393】

(ステップ1)

tert-ブチル-(R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(12g)、N,N-ジメチルホルムアミド(120ml)、および炭酸カリウム(23g)を250mlの三口フラスコに添加し、窒素ガス置換に供し、氷浴により冷却しながら臭化ベンジル(14.2g)をゆっくり滴下し、0で2時間撹拌した。反応後、得られた溶液を吸引濾過した。濾液に飽和塩溶液を加え、メチルtert-ブチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固した。残渣に適量のn-ヘキサンを加えて結晶化し、室温で撹拌し、濾過し、乾燥させ、13.8gの白色固体を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.37-7.26(m, 5H), 4.05(d, J=13.3Hz, 1H), 3.88(dd, J=11.4, 5.4Hz, 1H), 3.76-3.50(m, 3H), 3.49-3.05(m, 3H), 2.86-2.42(m, 3H), 2.33-2.24(m, 1H), 1.47(s, 9H)。MS:m/z 307.2, [M+H]⁺。

20

【0394】

(ステップ2)

前工程からの生成物(6.2g)およびジクロロメタン(150ml)を250mlの三口フラスコに添加し、窒素ガス置換に供し、-20に冷却し、デオキシ-F(9.0g)のジクロロメタン溶液(81ml)をゆっくりと滴下し、-20に保ち、2時間撹拌し、次いで室温に再加温し、2時間撹拌した。反応後、得られた溶液に重炭酸ナトリウムの飽和水溶液を加えて水相のpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5.9gの無色油性液体を得た。MS:m/z 309.2, [M+H]⁺。

30

【0395】

(ステップ3)

前工程からの生成物(2.8g、9.1mmol)、メタノール(40ml)、ギ酸(3g)、および5% Pd/C(3.5g)を100mlの一口フラスコに加え、水素ガス置換に供し、室温で10時間撹拌して反応を完了させた。反応溶液を、セライトパッドを通して濾過した。濾液に重炭酸ナトリウム水溶液を加えて水相のpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.1gの無色油性液体を生産した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 4.52-4.24(m, 2H), 4.05-3.76(m, 2H), 3.07-2.83(m, 3H), 2.82-2.48(m, 2H), 2.03(s, 1H), 1.47(s, 9H)。MS:m/z 219.2, [M+H]⁺。

40

【0396】

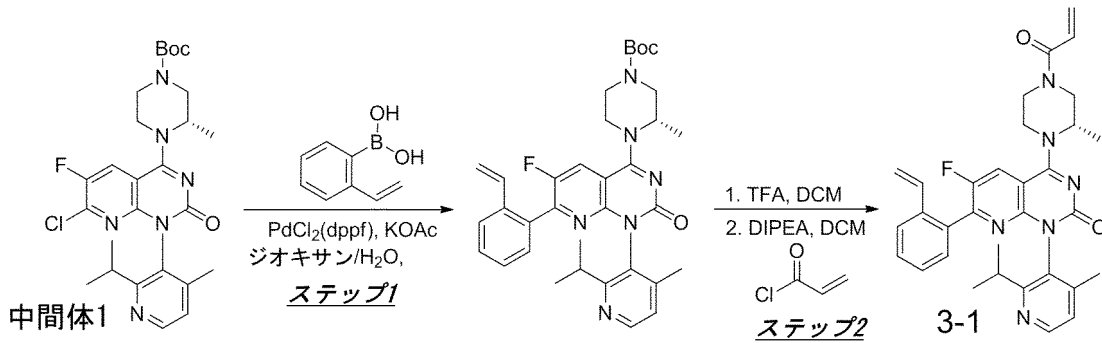
<化合物の調製>

実施例1：

50

【 0 3 9 7 】

【 化 1 5 4 】



10

【 0 3 9 8 】

(ステップ1)

tert - ブチル - (S) - 4 - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 . 0 g)、2 - ビニルフェニルボロン酸 (4 2 9 m g)、酢酸カリウム (5 6 0 m g)、1 , 4 - ジオキササン (2 0 m l)、水 (4 m l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] パラジウムジクロリド (1 3 9 m g) を 5 0 m l の一口フラスコに加え、窒素ガス置換後 9 5 に加温し、一晚攪拌した。反応後、反応溶液を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、0 . 9 8 g の淡黄色固体を得た。MS : m / z 5 9 9 . 3、[M + H] ⁺。

20

【 0 3 9 9 】

(ステップ2)

前工程からの生成物 (9 8 0 m g) およびジクロロメタン (1 5 m l) を 5 0 m l の一口フラスコに加え、1 0 ~ 1 5 でトリフルオロ酢酸 (9 m l) を滴下し、滴下後さらに 1 . 5 時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、残渣にジクロロメタン (1 0 m l) を加え、0 に冷却し、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 1 g) を加え、次いでアクリロイルクロリド (1 7 9 m g) のジクロロメタン溶液 (1 m l) をゆっくり滴下し、滴下後 3 0 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6 2 7 m g の淡黄色固体を得た。R_f : 0 . 5 8 (D C M : M e O H = 1 0 : 1)。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 9 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (d d , J = 9 . 0 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 2 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (t , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 4 - 6 . 5 6 (m , 1 H) , 6 . 5 6 - 6 . 3 7 (m , 2 H) , 5 . 8 3 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 5 . 5 5 (d , J = 1 7 . 3 H z , 1 H) , 5 . 1 1 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) , 5 . 2 3 - 4 . 2 4 (m , 3 H) , 4 . 0 9 - 3 . 4 8 (m , 3 H) , 3 . 4 3 - 2 . 9 9 (m , 1 H) , 2 . 8 6 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 0 6 (s , 3 H) , 1 . 6 2 - 1 . 4 3 (m , 3 H) , 1 . 2 4 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) , 1 . 0 5 (d , J = 6 . 3 H z , 3 H) ; MS : m / z 5 5 3 . 2 7 3 9 , [M + H] ⁺。

30

40

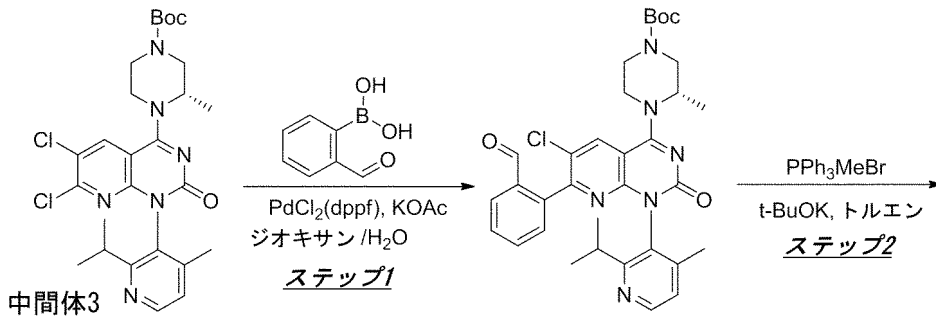
【 0 4 0 0 】

実施例 2 :

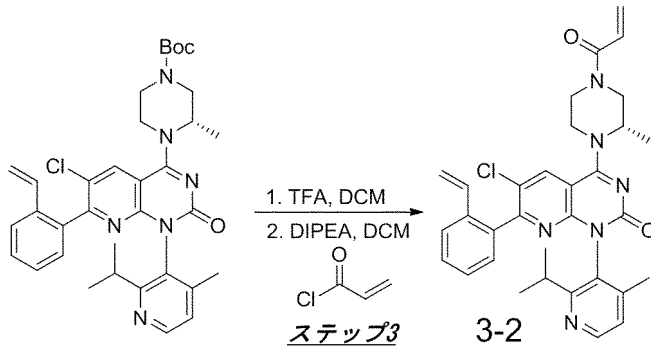
【 0 4 0 1 】

50

【化 1 5 5】



10



20

【0 4 0 2】

(ステップ 1)

tert-ブチル-(5)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(2.0 g)、2-ホルミルフェニルボロン酸(769 mg)、酢酸カリウム(1.0 g)、1,4-ジオキササン(40 ml)、水(8 ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(263 mg)を50 mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換後105に加熱し、2時間撹拌した。反応後、得られた溶液を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.8 gの黄色固体を得た。

30

【0 4 0 3】

(ステップ 2)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(1.4 g)、tert-ブトキシドカリウム(454 mg)およびトルエン(20 ml)を100 mlの三口フラスコに加え、窒素ガス置換後65に加熱し、1時間撹拌した。前工程からの生成物(1.0 g)のトルエン溶液(30 ml)をフラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに30分間撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、750 mgの淡黄色固体を得た。

40

【0 4 0 4】

(ステップ 3)

前工程からの生成物(750 mg)およびジクロロメタン(10 ml)を50 mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸(10 ml)を10~15で滴下し、滴下後さらに1時間撹拌した。反応溶液を濃縮乾固し、残渣にジクロロメタン(10 ml)を加え、0に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.2 ml)を加え、次いでアクリロイルクロリド(166 mg)のジクロロメタン溶液(1 ml)をゆっくり滴下し、滴下後30分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水

50

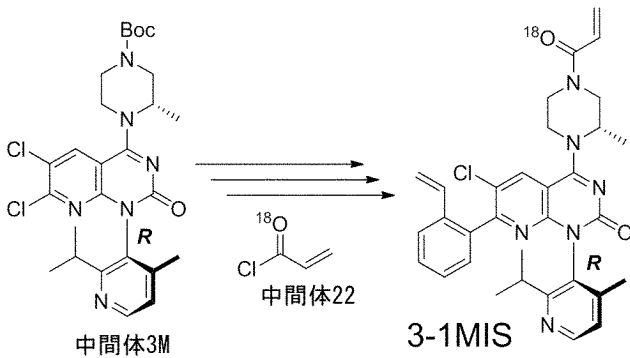
硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、400 mgの白色固体を得た。R_f: 0.57 (DCM: MeOH = 10:1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 1H), 6.35 - 6.13 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.48 - 4.23 (m, 2H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 3.91 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.04 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS: m/z 569.2477, [M+H]⁺.

【0405】

実施例 2 - 1 :

【0406】

【化156】

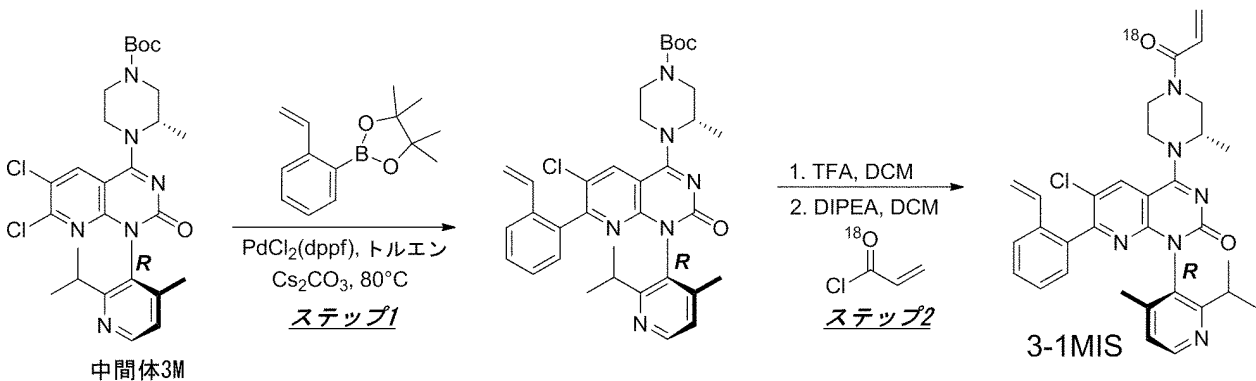


【0407】

実施例 2 の方法を参考にして、中間体 3 M および中間体 2 2 を原料として用いて、化合物 3 - 1 M I S を調製した。R_f: 0.56 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【0408】

【化157】



【0409】

(ステップ 1)

tert-ブチル-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-

10

20

30

40

50

4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 3 M)、炭酸セシウム、トルエン、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドおよび 2 - (6 - ビニルフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボリナンを一口フラスコに添加し、添加後に内部を窒素ガス置換した。フラスコ内の混合物を 80 に加温し、反応させた。反応溶液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

【0410】

(ステップ 2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを 50 ml の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸を室温で滴下し、滴下後室温で反応させた。反応後、反応溶液を 0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えて pH を 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよび N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、O - 18 標識アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、滴下後も反応させ続けた。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで濾液を濃縮および精製し、オフホワイトの固体を得た。

10

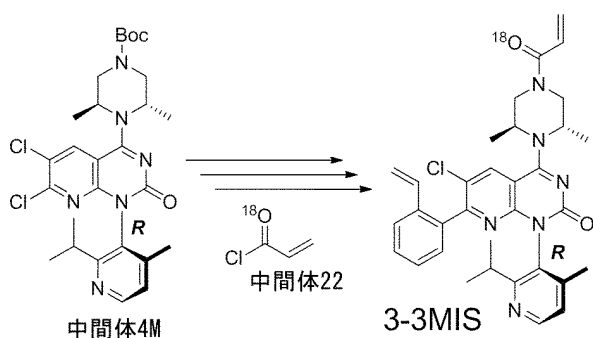
20

【0411】

実施例 2 - 2 :

【0412】

【化158】



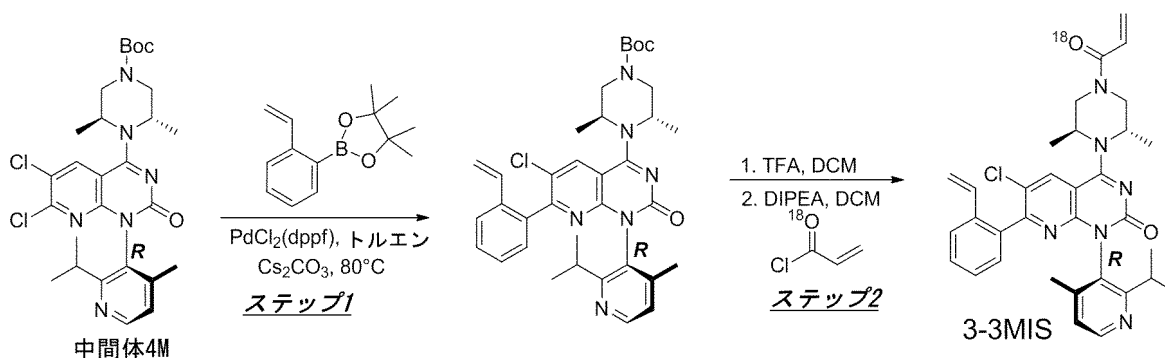
30

【0413】

実施例 2 の方法を参考にして、中間体 4 M および中間体 2 2 を原料として用いて、化合物 3 - 3 M I S を調製した。R_f : 0 . 5 5 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった :

【0414】

【化159】



40

50

【0415】

(ステップ1)

tert - ブチル - 4 - (6 , 7 - ジクロロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 M)、炭酸セシウム、トルエン、[1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドおよび 2 - (6 - ビニルフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナンを一口フラスコに添加し、添加後に内部を窒素ガス置換した。フラスコ内の混合物を加熱し、反応させた。反応溶液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

10

【0416】

(ステップ2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを 50 ml の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸を室温で滴下し、滴下後室温で反応させた。反応後、反応溶液を 0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えて pH を 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよび N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、O - 18 標識アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、滴下後も反応させ続けた。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで濾液を濃縮および精製し、オフホワイトの固体を得た。

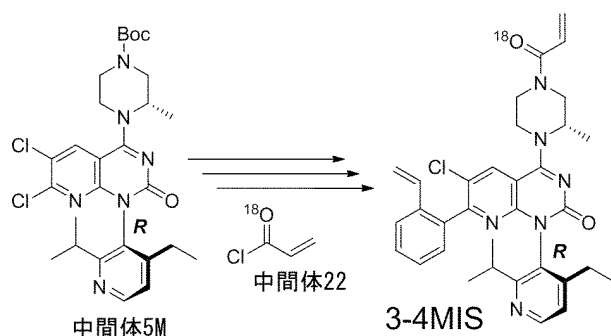
20

【0417】

実施例 2 - 3 :

【0418】

【化160】



30

【0419】

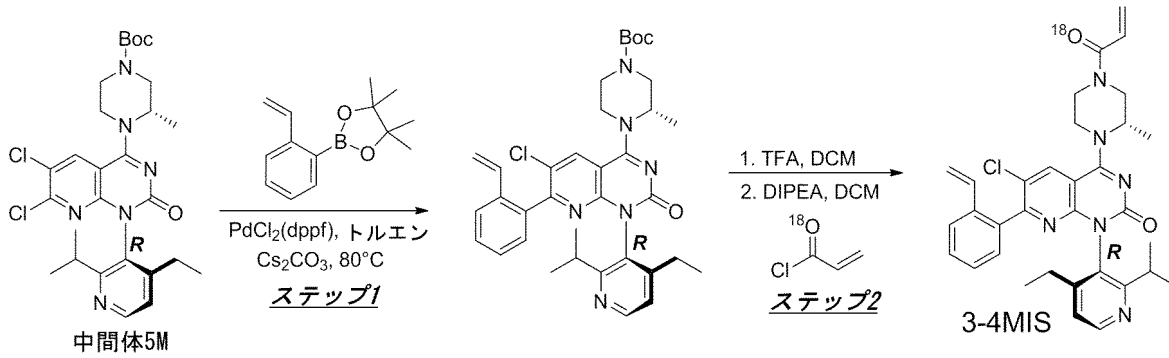
実施例 2 の方法を参考にして、中間体 5 M および中間体 2 2 を原料として用いて、化合物 3 - 4 M I S を調製した。R_f : 0 . 5 7 (D C M : M e O H = 1 0 : 1)。具体的な調製方法は以下の通りであった :

40

【0420】

50

【化 1 6 1】



10

【0 4 2 1】

(ステップ1)

tert-ブチル-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-エチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(中間体5M)、炭酸セシウム、トルエン、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロリドおよび2-(6-ビニルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボリナンを一口フラスコに添加し、添加後に内部を窒素ガス置換した。フラスコ内の混合物を加熱し、反応させた。反応溶液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

20

【0 4 2 2】

(ステップ2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを50mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸を室温で滴下し、滴下後室温で反応させた。反応後、反応溶液を0に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、O-18標識アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、滴下後も反応させ続けた。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで濾液を濃縮および精製し、オフホワイトの固体を得た。

30

【0 4 2 3】

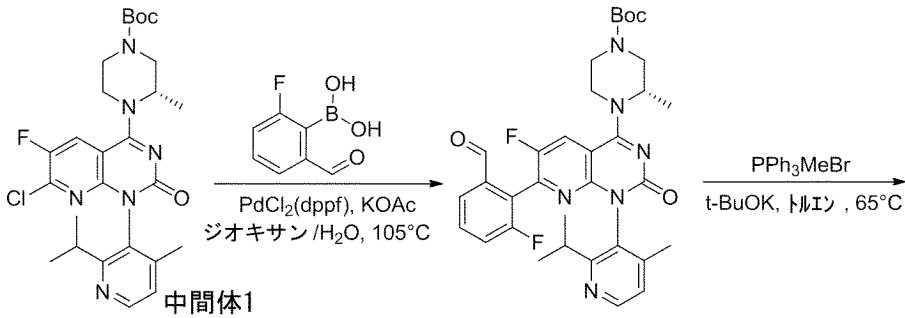
実施例3:

【0 4 2 4】

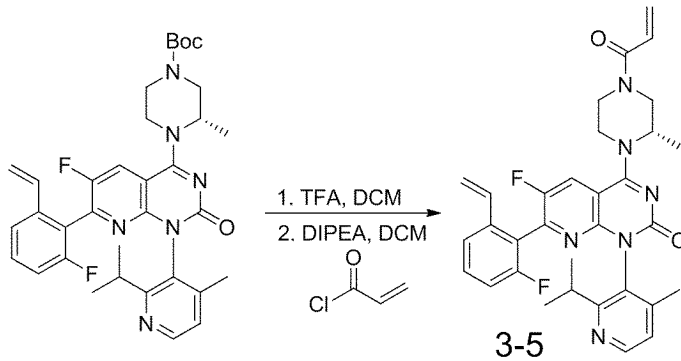
40

50

【化 1 6 2】



10



20

【0 4 2 5】

(ステップ 1)

tert-ブチル-(S)-4-(7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(2.0 g)、2-フルオロ-6-ホルミルフェニルボロン酸(949 mg)、酢酸カリウム(1.1 g)、1,4-ジオキサン(20 ml)、水(4 ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(270 mg)を50 mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換後105 に加温し、2時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.5 gの黄色固体を得た。

30

【0 4 2 6】

(ステップ 2)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(2.2 g)、tert-ブトキシドカリウム(678 mg)およびトルエン(20 ml)を100 mlの三口フラスコに加え、窒素ガス置換後65 に加温し、1時間攪拌した。前工程からの生成物(1.5 g)のトルエン溶液(30 ml)をフラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに30分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.2 gの淡黄色固体を得た。

40

【0 4 2 7】

(ステップ 3)

前工程からの生成物(630 mg)およびジクロロメタン(10 ml)を50 mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸(10 ml)を10 ~ 15 で滴下し、滴下後室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、残渣にジクロロメタン(10 ml)を加え、0 に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1 ml)を加え、次いでアクリロイルクロリド(138 mg)のジクロロメタン溶液(1 ml)をゆっくり滴下し、滴下後30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水

50

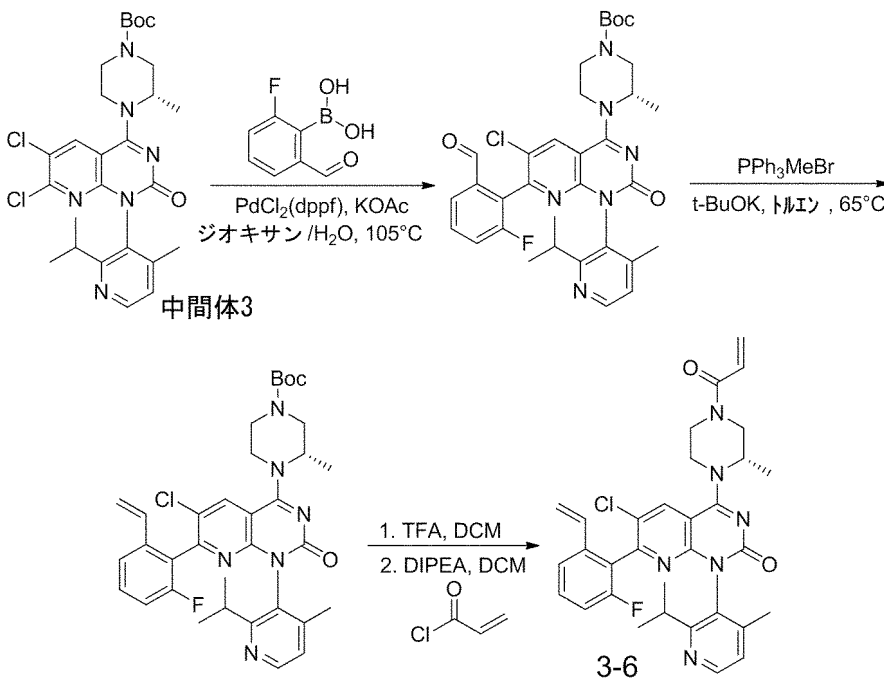
硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、313 mgの白色固体を得た。R_f: 0.54 (DCM: MeOH = 10:1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.76 - 6.52 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 16.7, 1.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.28 - 4.20 (m, 3H), 5.14 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.10 - 3.49 (m, 3H), 3.44 - 3.00 (m, 1H), 2.89 - 2.58 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.64 - 1.45 (m, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 3H), 1.13 - 0.96 (m, 3H); MS: m/z 571.2656, [M + H]⁺.

【0428】

実施例4:

【0429】

【化163】



【0430】

(ステップ1)

tert-ブチル-(S)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(2.0 g)、2-フルオロ-6-ホルミルフェニルボロン酸(920 mg)、酢酸カリウム(1.1 g)、1,4-ジオキサン(20 ml)、水(4 ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(270 mg)を50 mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換後105 に加温し、2時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.7 gの黄色固体を得た。

【0431】

(ステップ2)

10

20

30

40

50

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.4 g)、tert-ブトキシドカリウム (751 mg) およびトルエン (20 ml) を 100 ml の三口フラスコに加え、窒素ガス置換後 65 に加温し、1時間撹拌した。前工程からの生成物 (1.7 g) のトルエン溶液 (30 ml) をフラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに 30 分間撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.3 g の淡黄色固体を得た。

【0432】

(ステップ3)

前工程からの生成物 (600 mg) およびジクロロメタン (10 ml) を 50 ml の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を 10 ~ 15 で滴下し、滴下後室温で 1 時間撹拌した。反応溶液を濃縮乾固し、残渣にジクロロメタン (10 ml) を加え、0 に冷却し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.9 ml) を加え、次いでアクリロイルクロリド (129 mg) のジクロロメタン溶液 (1 ml) をゆっくり滴下し、滴下後 30 分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、355 mg の白色固体を得た。R_f: 0.55 (DCM: MeOH = 10:1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.47 (dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 6.95 (m, 2H), 6.74 - 6.53 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 16.7, 1.6 Hz, 1H), 6.24 - 6.09 (m, 1H), 5.84 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 5.67 - 5.50 (m, 1H), 5.30 - 4.22 (m, 4H), 4.10 - 3.49 (m, 3H), 3.46 - 2.99 (m, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 3H), 1.04 (dd, J = 12.8, 6.7 Hz, 3H); MS: m/z 587.2364, [M+H]⁺。

10

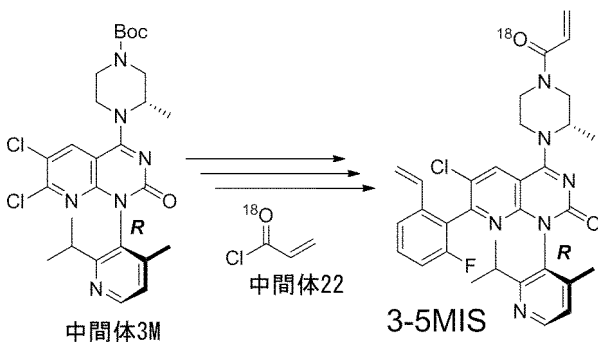
20

【0433】

実施例 4 - 1 :

【0434】

【化164】



40

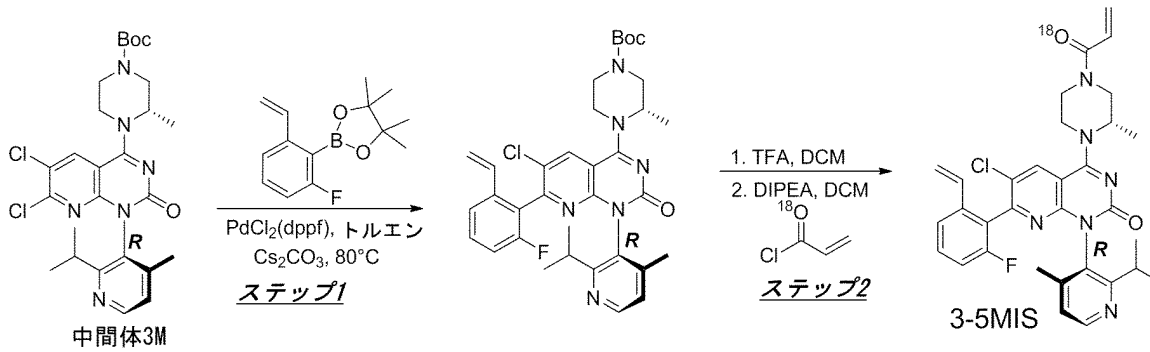
【0435】

実施例 2 の方法を参考にして、中間体 3 M および中間体 2 2 を原料として用いて、化合物 3 - 5 M I S を調製した。R_f: 0.55 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった :

【0436】

50

【化 1 6 5】



10

【0 4 3 7】

(ステップ1)

tert-ブチル-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(中間体3M)、炭酸セシウム、トルエン、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドおよび2-(2-フルオロ-6-ビニルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボリナンを一口フラスコに添加し、添加後に内部を窒素ガス置換した。フラスコ内の混合物を80 に加温し、反応させた。反応溶液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

20

【0 4 3 8】

(ステップ2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを50 mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸を室温で滴下し、滴下後室温で反応させた。反応後、反応溶液を0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、O-18標識アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、滴下後も反応させ続けた。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで濾液を濃縮および精製し、オフホワイトの固体を得た。

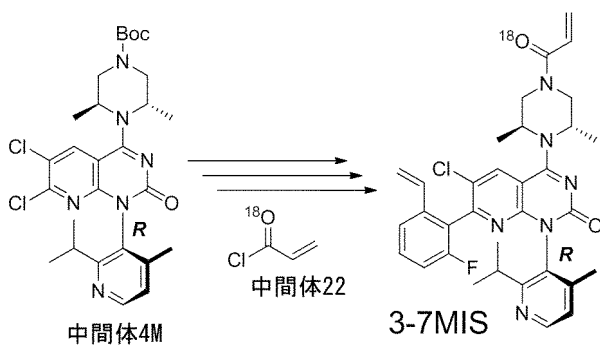
30

【0 4 3 9】

実施例4-2:

【0 4 4 0】

【化 1 6 6】



40

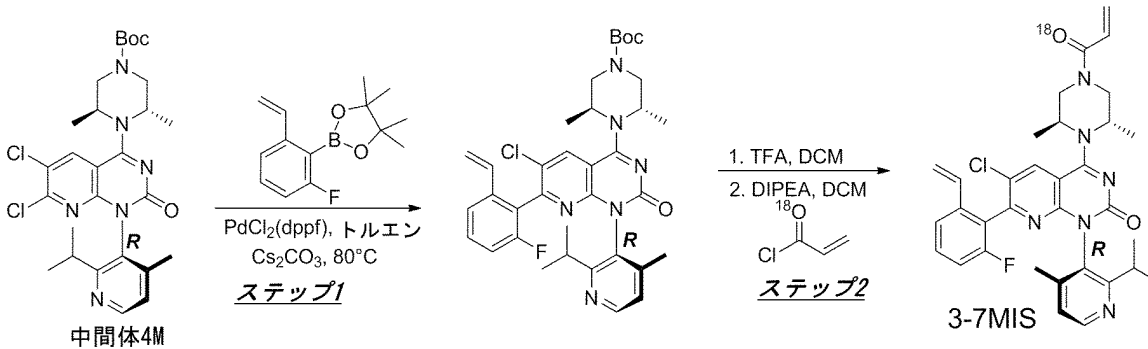
【0 4 4 1】

50

実施例 2 の方法を参考にして、中間体 4 M および中間体 2 2 を原料として用いて、化合物 3 - 7 M I S を調製した。R_f : 0 . 5 6 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった :

【 0 4 4 2 】

【 化 1 6 7 】



10

【 0 4 4 3 】

(ステップ 1)

tert - ブチル - 4 - (6 , 7 - ジクロロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 M) 、炭酸セシウム、トルエン、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドおよび 2 - (2 - フルオロ - 6 - ビニルフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナンを一口フラスコに添加し、添加後に内部を窒素ガス置換した。フラスコ内の混合物を 8 0 に加温し、反応させた。反応溶液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

20

【 0 4 4 4 】

(ステップ 2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを 5 0 m l の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸を室温で滴下し、滴下後室温で反応させた。反応後、反応溶液を 0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えて pH を 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよび N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、O - 1 8 標識アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、滴下後も反応させ続けた。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで濾液を濃縮および精製し、オフホワイトの固体を得た。

30

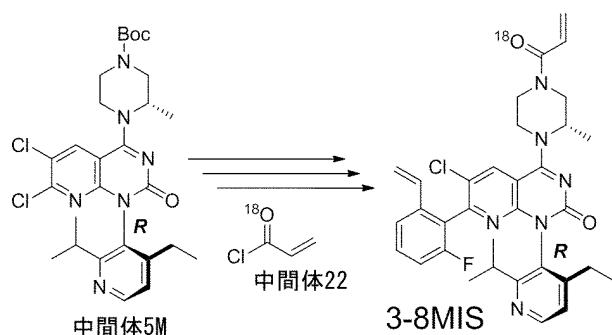
【 0 4 4 5 】

実施例 4 - 3 :

【 0 4 4 6 】

40

【化168】



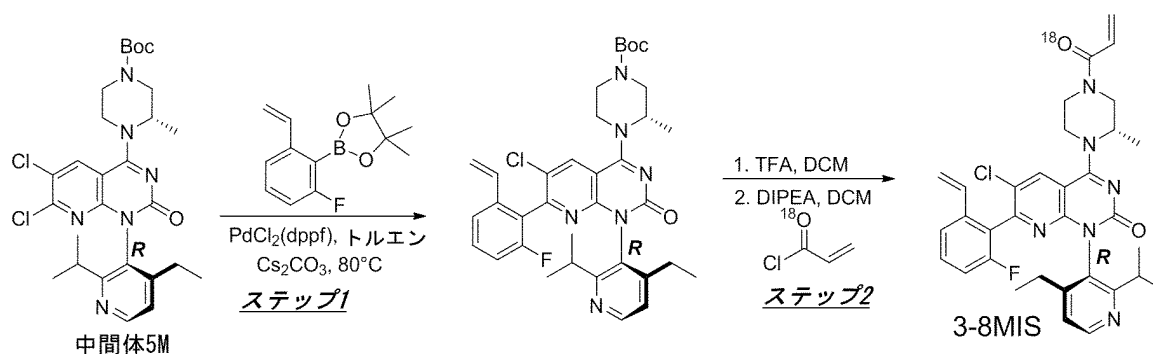
10

【0447】

実施例2の方法を参考にして、中間体5Mおよび中間体22を原料として用いて、化合物3-8MISを調製した。R_f: 0.55 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【0448】

【化169】



20

【0449】

(ステップ1)

tert-ブチル-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-エチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(中間体5M)、炭酸セシウム、トルエン、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロリドおよび2-(2-フルオロ-6-ビニルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボリナンを一口フラスコに添加し、添加後に内部を窒素ガス置換した。フラスコ内の混合物を80に加熱し、反応させた。反応溶液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

30

【0450】

(ステップ2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを50mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸を室温で滴下し、滴下後室温で反応させた。反応後、反応溶液を0に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、O-18標識アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、滴下後も反応させ続けた。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー

40

50

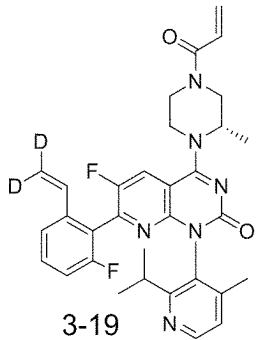
で濾液を濃縮および精製し、オフホワイトの固体を得た。

【 0 4 5 1 】

実施例 5 :

【 0 4 5 2 】

【 化 1 7 0 】



10

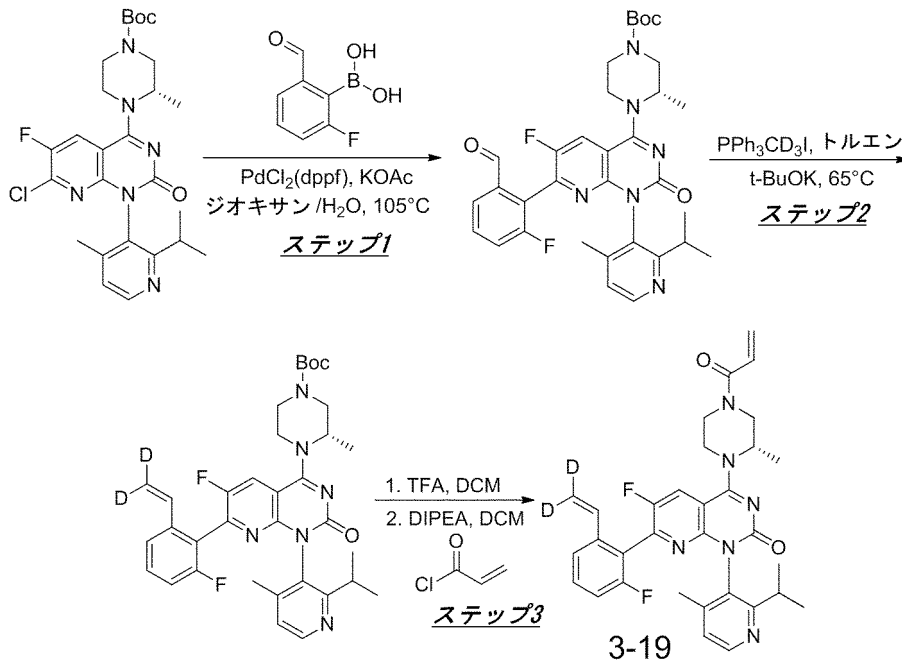
【 0 4 5 3 】

実施例 3 の調製方法を参考にして、中間体 1 を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムブロミドに置き換えて化合物 3 - 19 を調製した。R_f : 0 . 5 5 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。 具 体 的 な 調 製 方 法 は 以 下 の 通 り で あ っ た :

20

【 0 4 5 4 】

【 化 1 7 1 】



30

40

【 0 4 5 5 】

(ステップ 1)

tert - ブチル - (S) - 4 - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 . 5 g) 、 2 - フルオロ - 6 - ホルミルフェニルボロン酸 (7 1 2 m g) 、 酢酸カリウム (8 2 9 g) 、 1 , 4 - ジオキサソ (2 0 m l) 、 水 (4 m l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (2 0 5 m g) を 5 0 m l の 一 口 フラスコに加え、窒素ガス置換後 1 0 5 に加温し、2時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、

50

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.2 gの黄色固体を得た。MS: m/z 619.3、 $[M+H]^+$ 。

【0456】

(ステップ2)

メチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨージド(1.97 g)、tert-ブトキシドカリウム(543 mg)およびトルエン(40 ml)を100 mlの反応フラスコに加え、窒素ガス保護下で65 に加温し、1時間攪拌した。前工程からの生成物(1.2 g)のトルエン溶液(30 ml)を反応フラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに30分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、700 mgの淡黄色固体を得た。MS: m/z 619.3、 $[M+H]^+$ 。

10

【0457】

(ステップ3)

前工程からの生成物(600 mg)およびジクロロメタン(15 ml)を50 mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸(15 ml)を10 ~ 15 で滴下し、滴下後室温で1時間攪拌した。反応後、反応溶液を0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、503 mgの黄色固体を得た。MS: m/z 519.3、 $[M+H]^+$ 。

20

【0458】

前工程からの生成物(120 mg)、ジクロロメタン(10 ml)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(60 mg)を50 mlの三口フラスコに加え、窒素ガス保護下で0 に冷却し、次いでアクリロイルクロリド(32 mg)をゆっくり滴下し、滴下後30分間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、78 mgのオフホワイトの固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.48(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 7.43-7.32(m, 2H), 7.08(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.07-7.00(m, 1H), 6.75-6.53(m, 1H), 6.43(dd, J = 16.7, 1.4 Hz, 1H), 6.36-6.23(m, 1H), 5.84(dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 5.28-4.24(m, 3H), 4.10-3.49(m, 3H), 3.44-3.00(m, 1H), 2.88-2.60(m, 1H), 2.09-1.93(m, 3H), 1.65-1.44(m, 3H), 1.27-1.19(m, 3H), 1.12-0.97(m, 3H); MS: m/z 573.2821、 $[M+H]^+$ 。

30

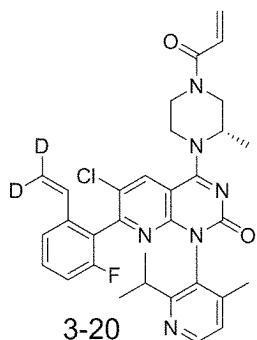
【0459】

実施例6:

【0460】

40

【化 1 7 2】



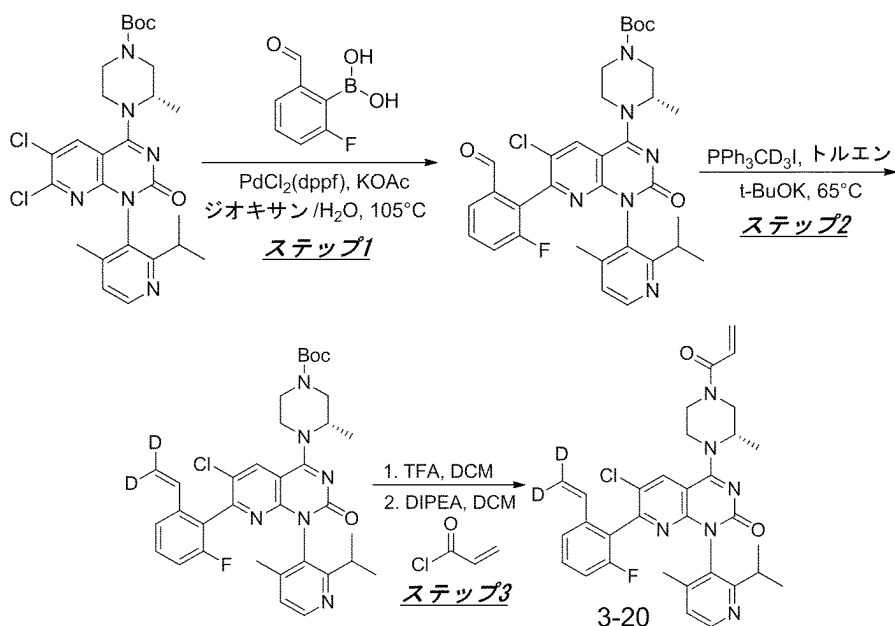
10

【 0 4 6 1】

実施例 4 の調製方法を参考にして、中間体 3 を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムプロミドをメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムプロミドに置き換えて化合物 3-20 を調製した。R_f : 0.56 (DCM : MeOH = 10 : 1)。具体的な調製方法は以下の通りであった：

【 0 4 6 2】

【化 1 7 3】



20

30

【 0 4 6 3】

(ステップ 1)

tert-ブチル-(S)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(2.0 g)、2-フルオロ-6-ホルミルフェニルボロン酸(920 mg)、酢酸カリウム(1.1 g)、1,4-ジオキサソ(20 ml)、水(4 ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(270 mg)を50 mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換後105 に加温し、2時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.7 gの黄色固体を得た。MS : m/z 635.3, [M+H]⁺。

40

【 0 4 6 4】

(ステップ 2)

メチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨード(730 mg)、tert-ブトキ

50

シドカリウム (200 mg) およびトルエン (20 ml) を 50 ml の三口フラスコに加え、窒素ガス置換後 65 に加温し、1 時間攪拌した。前工程からの生成物 (450 mg) のトルエン溶液 (10 ml) をフラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに 30 分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、210 mg の淡黄色固体を得た。MS: m/z 635.3, [M + H]⁺。

【0465】

(ステップ3)

前工程からの生成物 (210 mg) およびジクロロメタン (10 ml) を 50 ml の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を 10 ~ 15 で滴下し、滴下後室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、残渣にジクロロメタン (10 ml) を加え、0 に冷却し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (213 mg) を加え、次いでアクリロイルクロリド (36 mg) のジクロロメタン溶液 (1 ml) をゆっくり滴下し、滴下後 10 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、110 mg のオフホワイトの固体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 - 8.43 (m, 1H), 8.36 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 1H), 6.28 - 6.07 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.11 - 4.85 (m, 1H), 4.48 - 4.24 (m, 2H), 4.23 - 4.03 (m, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.02 (m, 1H), 2.86 - 2.60 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 3H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.96 - 0.83 (m, 3H); MS: m/z 589.2457, [M + H]⁺。

【0466】

実施例7:

【0467】

10

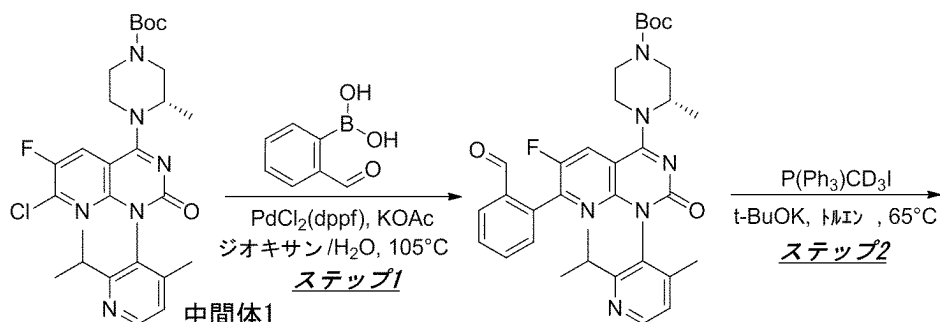
20

30

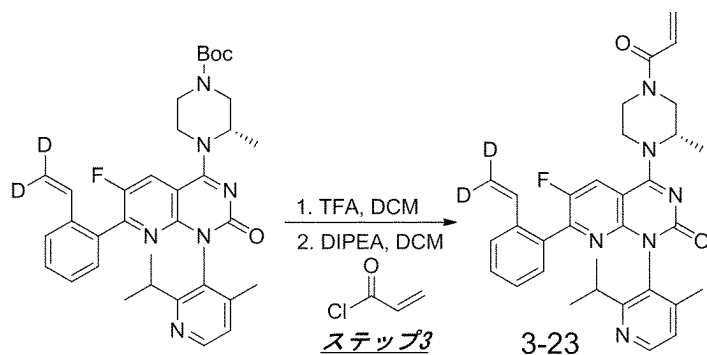
40

50

【化174】



10



20

【0468】

(ステップ1)

tert-ブチル-(S)-4-(7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(2.0g)、2-ホルミルフェニルボロン酸(848mg)、酢酸カリウム(1.1g)、1,4-ジオキササン(20ml)、水(4ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(271mg)を50mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換後105に加熱し、2時間撹拌した。反応後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.4gの黄色固体を得た。

30

【0469】

(ステップ2)

メチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨージド(2.4g)、tert-ブトキシドカリウム(652mg)およびトルエン(20ml)を100mlの三口フラスコに加え、窒素ガス置換後65に加熱し、1時間撹拌した。前工程からの生成物(1.4g)のトルエン溶液(30ml)をフラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに30分間撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、750mgの淡黄色固体を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.38(d, J=4.8Hz, 1H), 8.29(t, J=10.1Hz, 1H), 7.70(d, J=7.7Hz, 1H), 7.46(td, J=7.6, 1.0Hz, 1H), 7.35(td, J=7.5, 1.0Hz, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 6.53-6.40(m, 1H), 4.99-4.79(m, 1H), 4.34-4.18(m, 1H), 4.11-3.90(m, 1H), 3.85(d, J=13.3Hz, 1H), 3.77-3.59(m, 1H), 3.32-3.00(m, 2H), 2.77-2.64(m, 1H), 1.96-1.86(m, 3H), 1.46(s, 9H), 1.36(t, J=7.2Hz, 3H), 1.07(dd, J=6.7, 1.8Hz, 3H), 0.92(dd, J=

40

50

6.9, 1.6 Hz, 3 H)。

【0470】

(ステップ3)

前工程からの生成物(200 mg)およびジクロロメタン(5 ml)を50 mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸(5 ml)を0 で滴下し、滴下後、ゆっくり10~15 に加温し、1時間攪拌した。反応後、反応溶液を0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを8~9に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、120 mgの黄色油を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.38(d, J=4.8 Hz, 1H), 8.24(dd, J=16.0, 9.6 Hz, 1H), 7.69(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.35(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24-7.14(m, 2H), 6.53-6.41(m, 1H), 4.91-4.71(m, 1H), 4.26-4.08(m, 1H), 3.68-3.48(m, 1H), 3.04-2.90(m, 2H), 2.87-2.64(m, 3H), 1.97-1.87(m, 3H), 1.52-1.42(m, 3H), 1.07(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.93(d, J=6.6 Hz, 3H)。

10

【0471】

(ステップ4)

前工程からの生成物(120 mg)、ジクロロメタン(10 ml)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(47 mg)を50 mlの一口フラスコに加え、0 に冷却し、アクリロイルクロリド(26 mg)をゆっくり滴下し、滴下後さらに30分間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、38 mgの淡黄色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.49(d, J=4.9 Hz, 1H), 7.83(dd, J=9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.57(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.41(td, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.29(td, J=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.09(d, J=5.0 Hz, 1H), 6.75-6.47(m, 2H), 6.42(d, J=16.1 Hz, 1H), 5.82(dd, J=10.4, 1.8 Hz, 1H), 5.23-4.22(m, 3H), 4.09-3.48(m, 3H), 3.43-2.99(m, 1H), 2.86-2.58(m, 1H), 2.10-1.97(m, 3H), 1.63-1.43(m, 3H), 1.24(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.05(d, J=6.5 Hz, 3H); MS: m/z 555.2873, [M+H]⁺。

20

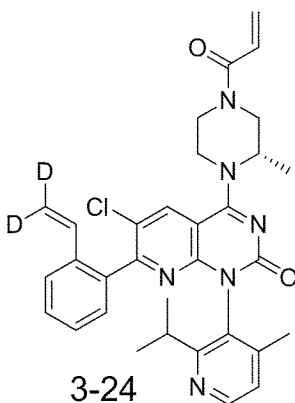
30

【0472】

実施例8:

【0473】

【化175】



40

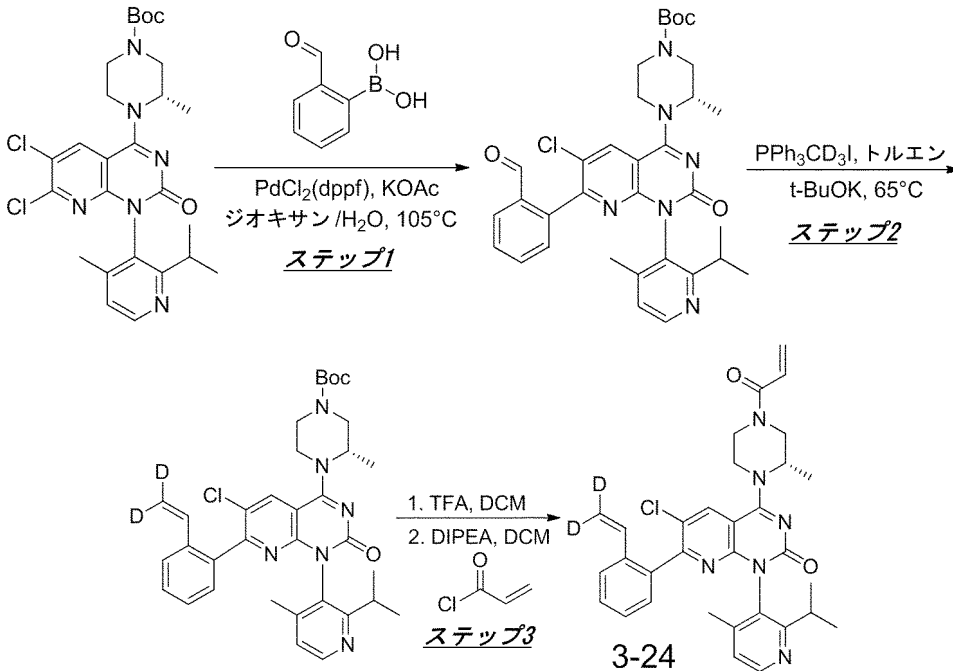
50

【0474】

実施例2の調製方法を参考にして、中間体3を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムブロミドに置き換えて化合物3-24を調製した。R_f: 0.52 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【0475】

【化176】



【0476】

(ステップ1)

tert-ブチル-(S)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(2.0g)、2-ホルミルフェニルボロン酸(769mg)、酢酸カリウム(1.0g)、1,4-ジオキササン(40ml)、水(8ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(263mg)を50mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換後105に加熱し、2時間撹拌した。反応後、得られた溶液を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.8gの黄色固体を得た。MS:m/z 617.3, [M+H]⁺。

【0477】

(ステップ2)

メチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨード(800mg)、tert-ブトキシドカリウム(220mg)およびトルエン(20ml)を50mlの三口フラスコに加え、窒素ガス置換後65に加熱し、1時間撹拌した。前工程からの生成物(480mg)のトルエン溶液(10ml)をフラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに30分間撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、320mgの淡黄色固体を得た。MS:m/z 617.3, [M+H]⁺。

【0478】

(ステップ3)

10

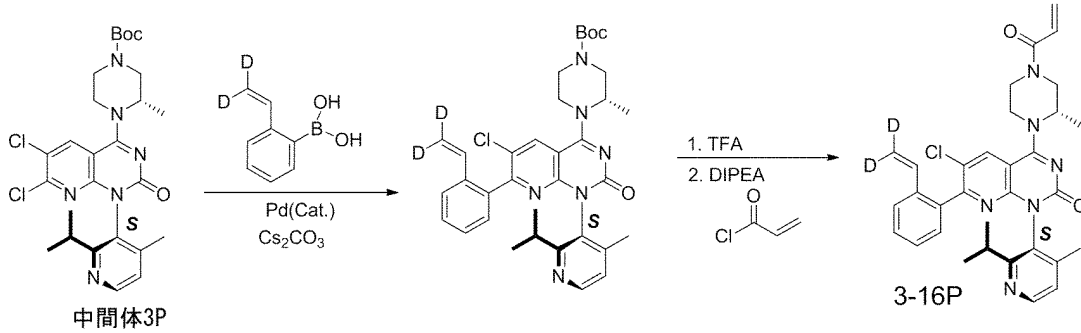
20

30

40

50

【化 1 7 8】



10

【 0 4 8 4】

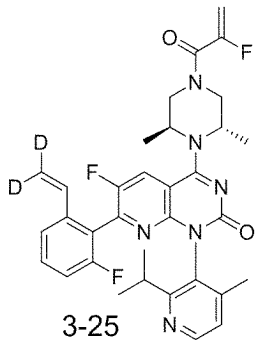
実施例 28 の調製スキームを参考にして、中間体 3 P を原料として用いて、化合物 3 - 1 6 P を調製した。R_f : 0 . 5 2 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。

【 0 4 8 5】

実施例 9 :

【 0 4 8 6】

【化 1 7 9】



20

【 0 4 8 7】

実施例 3 の調製方法を参考にして、中間体 2 を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムブロミドに置き換えて、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 3 - 2 5 を調製した。R_f : 0 . 5 4 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった :

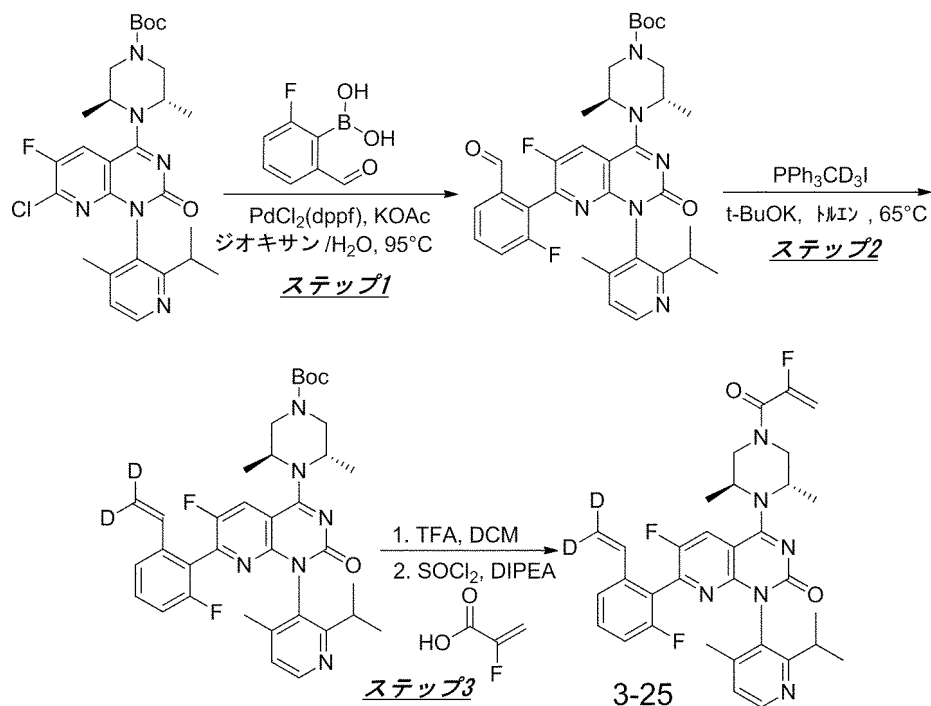
30

【 0 4 8 8】

40

50

【化180】



10

20

【0489】

(ステップ1)

tert-ブチル-(3S, 5S)-4-(7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(545mg)、2-フルオロ-6-ホルミルフェニルボロン酸(252mg)、酢酸カリウム(441mg、4.5mmol)、1,4-ジオキサン(15ml)、水(3ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(73mg)を50mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換後95に加熱し、3時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、600mgの黄色固体を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.75(s, 1H), 8.51-8.40(m, 1H), 8.37(dd, J=4.8, 1.8Hz, 1H), 7.85-7.73(m, 2H), 7.69(td, J=8.9, 1.5Hz, 1H), 7.17(d, J=4.7Hz, 1H), 4.52-4.30(m, 2H), 3.89-3.66(m, 2H), 3.61-3.42(m, 2H), 2.73-2.57(m, 1H), 1.91(d, J=6.2Hz, 3H), 1.46(s, 9H), 1.33(d, J=6.4Hz, 3H), 1.28(d, J=6.3Hz, 3H), 1.05(dd, J=6.7, 2.4Hz, 3H), 0.87(dd, J=6.6, 4.3Hz, 3H)。MS:m/z 633.3, [M+H]⁺。

30

40

【0490】

(ステップ2)

メチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨード(869mg)、tert-ブトキシドカリウム(240mg)およびトルエン(20ml)を100mlの反応フラスコに加え、窒素ガス保護下で65に加熱し、1時間攪拌した。前工程からの生成物(540mg)のトルエン溶液(10ml)を反応フラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに30分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し

50

、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、400 mg の淡黄色固体を得た。MS : m / z 633.3、[M + H]⁺。

【0491】

(ステップ3)

前工程からの生成物(120 mg)およびジクロロメタン(5 ml)を50 mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸(5 ml)を0 で滴下し、滴下後室温で1時間撹拌した。反応後、反応溶液を0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、101 mgの淡黄色固体を得た。2-フルオロ

10

アクリル酸(25 mg)およびジクロロメタン(5 ml)を別のフラスコに加え、スルホキシドクロリド(36 mg)をゆっくり滴下し、滴下後30分間室温で撹拌した。

【0492】

Bocを除去した後の生成物(101 mg)をジクロロメタン(10 ml)に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(139 mg)を加え、窒素ガス保護下で0 に冷却し、次いで上記で調製した2-フルオロアクリロイルクロリドをゆっくり滴下し、滴下後30分間撹拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、45 mgの黄色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.48(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.32(m, 2H), 7.08(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.98(m, 1H), 6.36 - 6.21(m, 1H), 5.41(dd, J = 47.4, 3.5 Hz, 1H), 5.24(dd, J = 16.8, 3.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.24(m, 2H), 4.07 - 3.50(m, 4H), 2.68(br s, 1H), 2.10 - 1.97(m, 3H), 1.48 - 1.35(m, 6H), 1.25 - 1.16(m, 3H), 1.11 - 0.96(m, 3H)。MS : m / z 605.2823, [M + H]⁺。

20

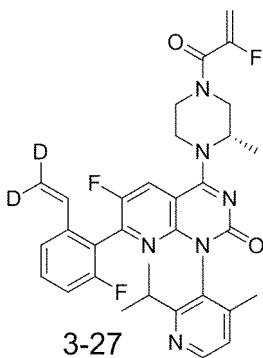
【0493】

実施例10:

【0494】

【化181】

30



40

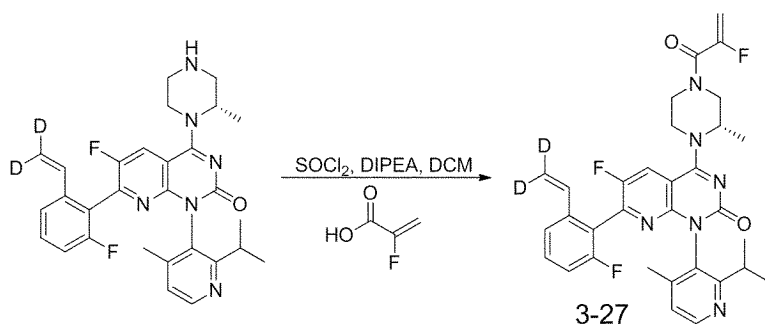
【0495】

実施例3の調製方法を参考にして、中間体1を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムブロミドに置き換えて、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物3-27を調製した。R_f: 0.54(DCM:MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【0496】

50

【化182】



10

【0497】

2-フルオロアクリル酸 (65 mg) およびジクロロメタン (10 ml) を 25 ml の一口フラスコに加え、スルホキシドクロリド (95 mg) をゆっくり滴下し、滴下後 30 分間室温で撹拌した。6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-(ビニル-2,2-d₂)フェニル)-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-4-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (250 mg)、ジクロロメタン (10 ml) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (310 mg) を別の 50 ml の反応フラスコに加え、窒素ガス保護下で 0 に冷却し、次いで上記で調製した 2-フルオロアクリロイルクロリドをゆっくり滴下し、添加後 30 分間撹拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、115 mg のオフホワイトの固体を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.36 - 6.23 (m, 1H), 5.43 (dd, J = 47.4, 3.5 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 16.8, 3.6 Hz, 1H), 5.10 - 4.79 (m, 1H), 4.72 - 4.26 (m, 2H), 4.17 - 3.48 (m, 3H), 3.48 - 3.02 (m, 1H), 2.85 - 2.62 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.62 - 1.46 (m, 3H), 1.27 - 1.16 (m, 3H), 1.12 - 0.96 (br s, 3H); MS: m/z 591.2730, [M+H]⁺.

20

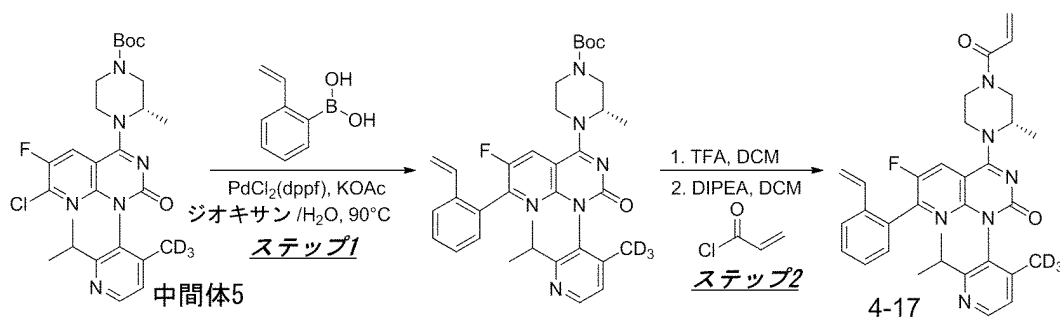
30

【0498】

実施例 11:

【0499】

【化183】



40

【0500】

(ステップ 1)

前工程からの生成物 (1.15 g)、2-ビニルフェニルボロン酸 (482 mg)、酢酸カリウム (1.1 g)、1,4-ジオキサン (20 ml)、水 (1 ml) および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (159 mg)

50

を 50 ml の一口フラスコに加え、窒素ガス置換後 90 に加温し、4 時間攪拌した。反応後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.15 g の黄色固体を得た。MS : m / z 602.3、[M + H]⁺。

【0501】

(ステップ 2)

前工程からの生成物 (1.1 g) およびジクロロメタン (20 ml) を 50 ml の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を 10 ~ 15 で滴下し、滴下後室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、残渣にジクロロメタン (20 ml) を加え、0 に冷却し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2 ml) を加え、次いでアクリロイルクロリド (151 mg) のジクロロメタン溶液 (2 ml) をゆっくり滴下し、滴下後 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、515 mg のオフホワイトの固体を得た。R_f : 0.57 (DCM : MeOH = 10 : 1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.50 (dd, J = 4.9, 0.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.75 - 6.35 (m, 3H), 5.83 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.24 - 4.23 (m, 3H), 5.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.48 (m, 3H), 3.44 - 2.99 (m, 1H), 2.85 - 2.60 (m, 1H), 1.62 - 1.43 (m, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS : m / z 556.2936, [M + H]⁺。

10

20

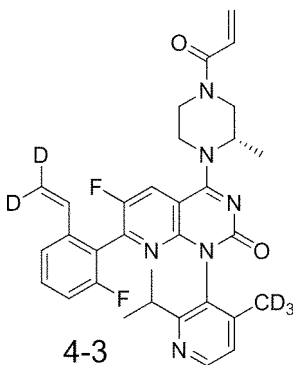
【0502】

実施例 12 :

【0503】

【化 184】

30



40

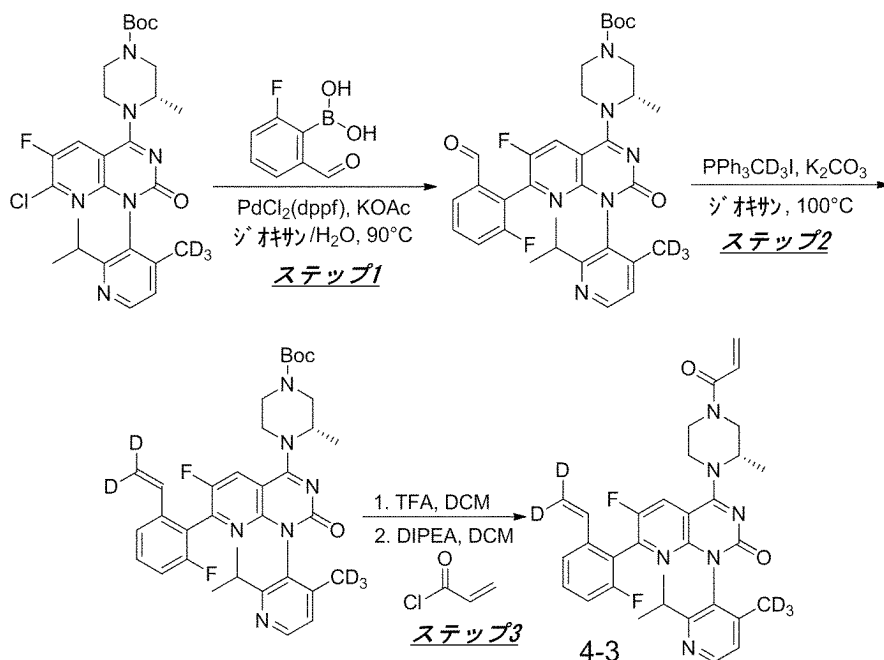
【0504】

実施例 3 の調製方法を参考にして、中間体 5 を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムブロミドに置き換えて化合物 4 - 3 を調製した。R_f : 0.53 (DCM : MeOH = 10 : 1)。具体的な調製方法は以下の通りであった :

【0505】

50

【化 1 8 5】



10

【0506】

(ステップ1)

tert - ブチル - (S) - 4 - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - (メチル - d₃) ピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 . 2 g)、2 - フルオロ - 6 - ホルミルフェニルボロン酸 (570 mg)、酢酸カリウム (668 mg、6 . 8 mmol)、1 , 4 - ジオキサン (25 ml)、水 (1 . 2 ml) および [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (220 mg) を 50 ml の一口フラスコに加え、窒素ガス置換後 90 に加温し、4 時間撹拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1 . 0 g の黄色固体を得た。MS : m / z 622 . 3、[M + H]⁺。

30

【0507】

(ステップ2)

前工程からの生成物 (1 . 0 g)、メチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムヨージド (788 mg)、炭酸カリウム (334 mg) および 1 , 4 - ジオキサン (20 ml) を 50 ml の反応フラスコに加え、窒素ガス保護下で 100 に加温し、3 時間撹拌した。反応後、得られた溶液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、780 mg の黄色固体を得た。MS : m / z 622 . 3、[M + H]⁺。

40

【0508】

(ステップ3)

前工程からの生成物 (780 mg) およびジクロロメタン (40 ml) を 50 ml の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を 0 で滴下し、滴下後室温で 1 時間撹拌した。反応後、反応溶液を 0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えて pH を 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。650 mg のオフホワイトの固体を得た。

【0509】

50

Bocを除去した後の生成物(325 mg)をジクロロメタン(20 ml)に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(243 mg)を加え、窒素ガス保護下で0℃に冷却し、アクリロイルクロリド(63 mg)のジクロロメタン溶液(2 ml)を滴下し、滴下後さらに30分間撹拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、260 mgのオフホワイトの固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.46(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.41-7.30(m, 2H), 7.09-6.95(m, 2H), 6.74-6.50(m, 1H), 6.41(d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.35-6.22(m, 1H), 5.81(d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.25-4.20(m, 3H), 4.09-3.49(m, 3H), 3.43-2.98(m, 1H), 2.89-2.55(m, 1H), 1.64-1.39(m, 3H), 1.27-1.17(m, 3H), 1.02(br s, 3H)。MS: m/z 576.2938, [M+H]⁺。

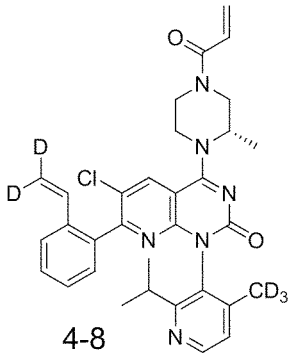
10

【0510】

実施例13:

【0511】

【化186】



20

【0512】

30

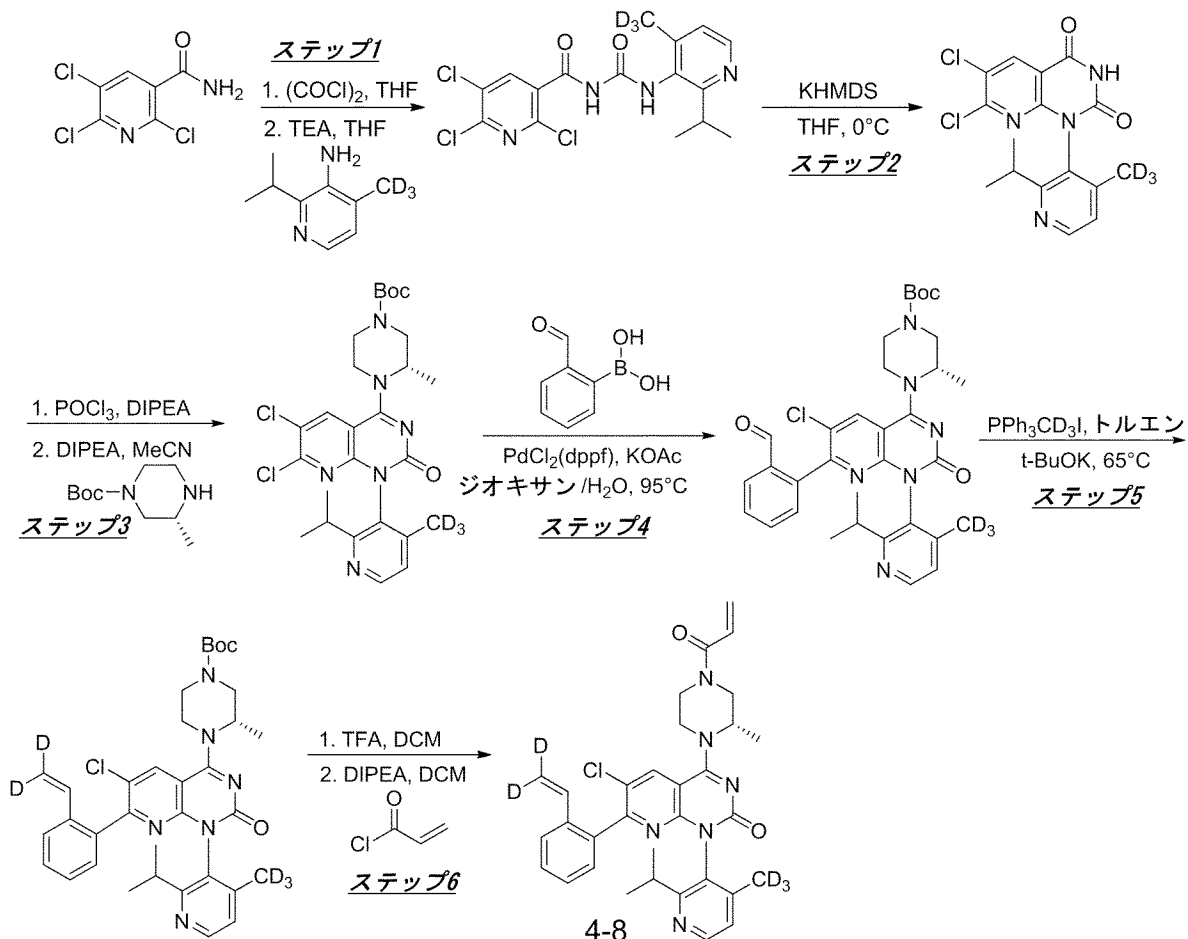
実施例2の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムブロミドに置き換えて、化合物4-8を調製した。R_f: 0.55(DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【0513】

40

50

【化 1 8 7】



10

20

【0514】

(ステップ1)

2, 5, 6 - トリクロロニコチンアミド (1.9 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) を 100 ml の反応フラスコに加え、0 に冷却し、塩化オキサリル (1.3 g) を滴下し、滴下後 70 に加温し、1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、0 に冷却し、テトラヒドロフラン (50 ml) を加え、2 - イソプロピル - 4 - (メチル - d_3) ピリジン - 3 - アミン (1.2 g) を滴下し、次いでトリエチルアミン (0.87 g) を加え、15 ~ 20 でさらに 0.5 時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.56 g の白色固体を得た。MS : m/z 404.1, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【0515】

(ステップ2)

前工程からの生成物 (1.5 g) およびテトラヒドロフラン (45 ml) を 100 ml 反応フラスコに加え、0 に冷却し、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (8.2 ml) を滴下し、滴下後室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.2 g の白色固体を得た。MS : m/z 368.1, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【0516】

(ステップ3)

前工程からの生成物 (1.2 g)、アセトニトリル (30 ml) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.85 g) を 100 ml の一口フラスコに加え、10 未満に

50

冷却し、ホスホリルトリクロリド (0 . 7 6 g) を滴下し、次いで 2 滴の N - メチルモルホリンを加え、滴下後 1 0 ~ 2 0 で 1 時間攪拌して反応させた。反応溶液を減圧下で濃縮乾固し、アセトニトリル (3 0 m l)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 8 5 g) および tert - ブチル - (S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 6 6 g) を順番に加え、添加後室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1 . 1 g の黄色固体を得た。MS : m / z 5 5 0 . 2、[M + H]⁺。

【 0 5 1 7 】

(ステップ 4)

前工程からの生成物 (5 2 0 m g)、2 - ホルミルフェニルボロン酸 (2 2 0 m g)、酢酸カリウム (2 8 0 m g)、1 , 4 - ジオキサン (2 0 m l)、水 (4 m l) および [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (1 3 9 m g) を 5 0 m l の一口フラスコに加え、窒素ガス置換後 9 5 に加温し、5 時間攪拌した。反応後、得られた溶液を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4 8 0 m g の黄色固体を得た。MS : m / z 6 2 0 . 3、[M + H]⁺。

【 0 5 1 8 】

(ステップ 5)

メチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムヨード (8 0 0 m g)、tert - ブトキシドカリウム (2 2 0 m g) およびトルエン (2 0 m l) を 1 0 0 m l の三口フラスコに加え、窒素ガス置換後 6 5 に加温し、1 時間攪拌した。前工程からの生成物 (4 8 0 m g) のトルエン溶液 (3 0 m l) をフラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに 3 0 分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3 2 0 m g の淡黄色固体を得た。

【 0 5 1 9 】

(ステップ 6)

前工程からの生成物 (3 2 0 m g) およびジクロロメタン (1 0 m l) を 5 0 m l の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸 (1 0 m l) を 0 で滴下し、滴下後 1 0 ~ 1 5 で 1 時間攪拌した。反応後、反応溶液を 0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えて pH を 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。淡黄色の固体を得た。濃縮物にジクロロメタン (1 0 m l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 3 4 m g) を加え、窒素ガス保護下で 0 に冷却し、次いでアクリロイルクロリド (7 1 m g) のジクロロメタン溶液 (3 m l) をゆっくり滴下し、滴下後 3 0 分間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1 5 0 m g の白色固体を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 8 . 4 6 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 8 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 0 (t d , J = 7 . 6 , 0 . 9 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (t d , J = 7 . 5 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 1 - 7 . 0 4 (m , 2 H) , 6 . 7 5 - 6 . 5 4 (m , 1 H) , 6 . 5 0 - 6 . 2 9 (m , 2 H) , 5 . 8 3 (d d , J = 1 0 . 4 , 1 . 8 H z , 1 H) , 5 . 2 9 - 4 . 2 2 (m , 3 H) , 4 . 1 0 - 3 . 5 2 (m , 3 H) , 3 . 4 4 - 3 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 8 4 - 2 . 6 0 (m , 1 H) , 1 . 6 3 - 1 . 4 4 (m , 3 H) , 1 . 2 4 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) , 1 . 0 5 (d , J = 6 . 7 H z , 3 H) 。 MS : m / z 5 7 4 . 2 7 7 6 , [M + H]⁺。

10

20

30

40

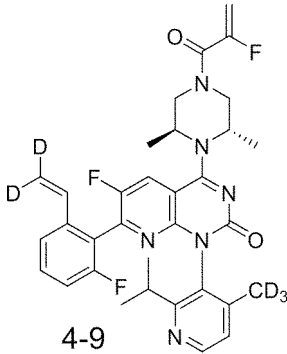
50

【 0 5 2 0 】

実施例 1 4 :

【 0 5 2 1 】

【 化 1 8 8 】



10

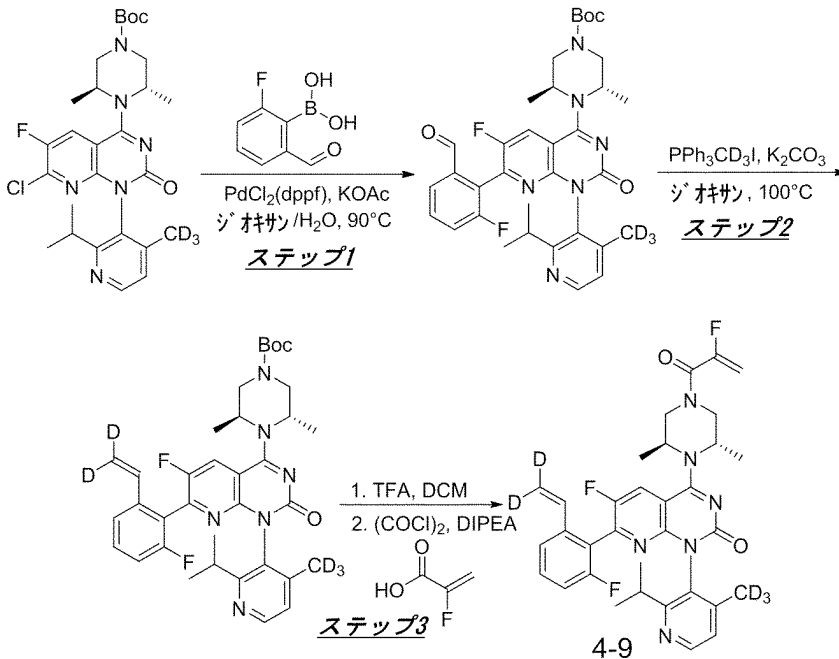
【 0 5 2 2 】

実施例 3 の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムブロミドを使用し、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 4 - 9 を調製した。R_f : 0 . 5 3 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。 具 体 的 な 調 製 方 法 は 以 下 の 通 り で あ っ た :

20

【 0 5 2 3 】

【 化 1 8 9 】



30

40

【 0 5 2 4 】

(ステップ 1)

tert - ブチル - (3 S , 5 S) - 4 - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - (メチル - d₃)ピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 0 0 m g) 、 2 - フルオロ - 6 - ホルミルフェニルボロン酸 (1 8 4 m g) 、 酢酸カリウム (2 1 5 m g) 、 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m l) 、 水 (0 . 5 m l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウムジクロリド (5 3 m g) を 5 0 m l の 一 口 フ ラ ス コ に 加 え 、 窒 素 ガ ス 置 換 後 9 0 に 加 温 し 、 4 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 後 、 得 ら れ た 溶 液 を 水 で 希 釈 し 、 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 合 わ

50

せ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、350 mgの黄色固体を得た。MS : m / z 636 . 3、[M + H]⁺。

【0525】

(ステップ2)

前工程からの生成物(350 mg)、メチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨード(269 mg)、炭酸カリウム(114 mg)および1,4-ジオキサン(10 mL)を50 mLの反応フラスコに加え、窒素ガス保護下で100 に加温し、3時間撹拌した。反応後、得られた溶液を直接減圧下で濃縮し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、308 mgの淡黄色固体を得た。MS : m / z 636 . 4、[M + H]⁺。

10

【0526】

(ステップ3)

前工程からの生成物(150 mg)およびジクロロメタン(15 mL)を50 mLの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸(4 mL)を0 で滴下し、滴下後室温で1時間撹拌した。反応後、反応溶液を0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、130 mgの黄色固体を得た。2-フルオロアクリル酸(44 mg)およびジクロロメタン(5 mL)を別のフラスコに加え、塩化オキサリル(64 mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド2滴をゆっくり滴下し、滴下後室温で30分間撹拌した。

20

【0527】

Bocを除去した後の生成物(130 mg)をジクロロメタン(10 mL)に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(93 mg)を加え、窒素ガス保護下で0 に冷却し、次いで上記で調製した2-フルオロアクリロイルクロリドをゆっくり滴下し、滴下後30分間撹拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、91 mgの白色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.51(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45-7.34(m, 2H), 7.12(d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.09-7.00(m, 1H), 6.37-6.21(m, 1H), 5.44(dt, J = 47.4, 3.4 Hz, 1H), 5.26(dd, J = 16.8, 3.6 Hz, 1H), 4.46-4.26(m, 2H), 4.10-3.51(m, 4H), 2.71(br s, 1H), 1.47(d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.41(d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.30-1.19(m, 3H), 1.13-0.97(m, 3H)。MS : m / z 608 . 2981, [M + H]⁺。

30

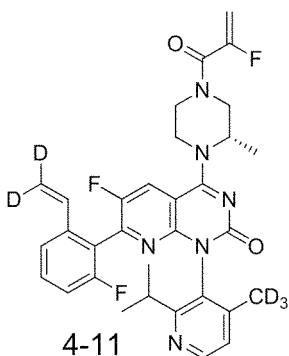
【0528】

実施例15:

【0529】

【化190】

40



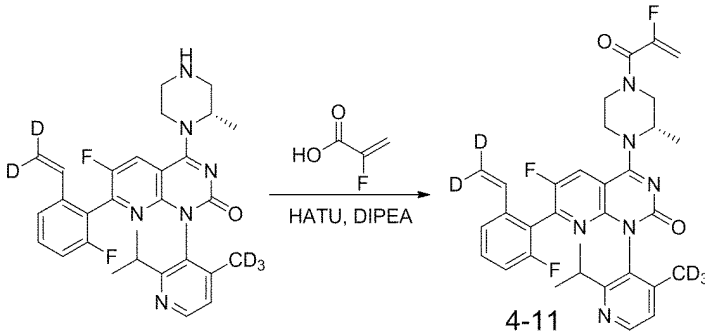
50

【0530】

実施例3の調製方法を参考にして、中間体5を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムブロミドに置き換え、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物4-11を調製した。R_f: 0.52 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【0531】

【化191】



10

【0532】

6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-(ビニル-2,2-d₂)フェニル)-1-(2-イソプロピル-4-(メチル-d₃)ピリジン-3-イル)-4-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン(325mg)、ジクロロメタン(20ml)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(243mg)、2-フルオロアクリル酸(85mg)および2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(256mg)を反応フラスコに添加し、添加後室温で30分間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、240mgの黄色固体を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 8.48(d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.97-7.79(m, 1H), 7.49-7.31(m, 2H), 7.16-6.95(m, 2H), 6.40-6.20(m, 1H), 5.51-4.80(m, 3H), 4.74-4.23(m, 2H), 4.11-3.01(m, 4H), 2.76(br s, 1H), 1.67-1.46(m, 3H), 1.28-1.16(m, 3H), 1.03(br s, 3H)。MS: m/z 594.2843, [M+H]⁺。

20

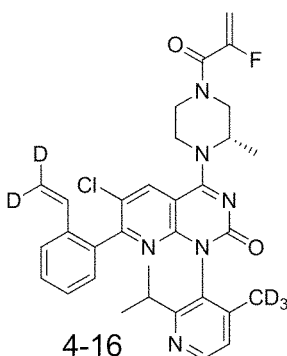
30

【0533】

実施例16:

【0534】

【化192】



40

50

【 0 5 3 5 】

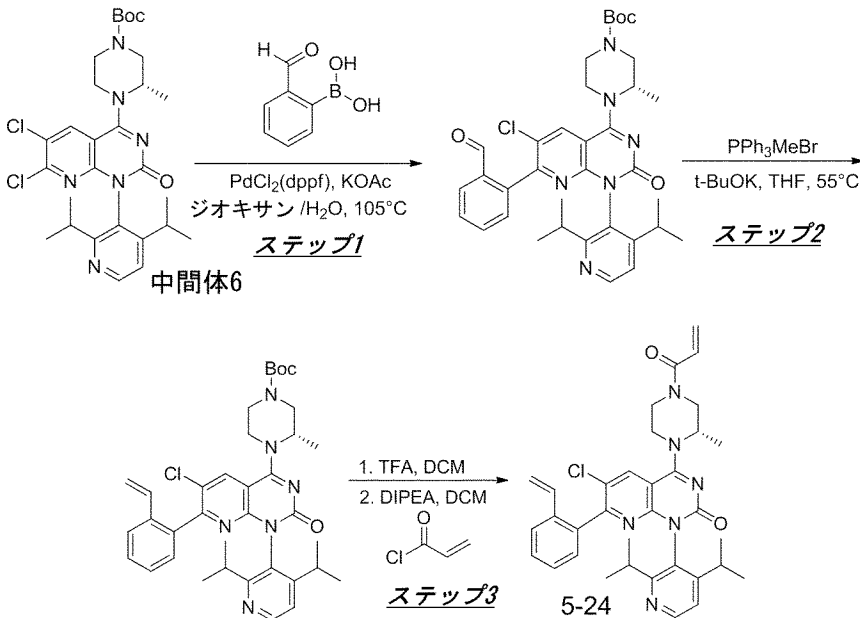
実施例 2 の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムブロミドを使用し、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 4 - 1 6 を調製した。R_f : 0 . 5 3 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。

【 0 5 3 6 】

実施例 1 7 :

【 0 5 3 7 】

【 化 1 9 3 】



【 0 5 3 8 】

(ステップ 1)

前工程からの生成物 (1 . 6 5 g)、2 - ホルミルフェニルボロン酸 (6 5 0 m g)、酢酸カリウム (8 4 3 m g)、1 , 4 - ジオキサソ (5 0 m l)、水 (5 m l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (2 1 2 m g) を 1 0 0 m l の一口フラスコに加え、窒素ガス置換後 1 0 5 に加温し、2 . 5 時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1 . 6 6 g の黄色固体を得た。MS : m / z 6 4 5 . 3、[M + H]⁺。

【 0 5 3 9 】

(ステップ 2)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (7 1 4 m g)、tert - ブトキシドカリウム (2 2 4 m g) および乾燥テトラヒドロフラン (2 0 m l) を 1 0 0 m l の三口フラスコに加え、窒素ガス置換後 5 5 に加温し、1 時間攪拌した。前工程からの生成物 (6 4 4 m g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 m l) をフラスコに滴下し、滴下後得られた混合物をさらに 2 0 分間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6 4 0 m g の淡黄色固体を得た。MS : m / z 6 4 3 . 3、[M + H]⁺。

【 0 5 4 0 】

(ステップ 3)

前工程からの生成物 (6 4 0 m g) およびジクロロメタン (1 5 m l) を 5 0 m l の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸 (1 0 m l) を 1 0 ~ 1 5 で滴下し、滴下後室

10

20

30

40

50

温で1時間撹拌した。反応溶液を濃縮乾固し、残渣にジクロロメタン(15 ml)を加え、0 に冷却し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(646 mg)を加え、次いでアクリロイルクロリド(109 mg)のジクロロメタン溶液(1 ml)をゆっくり滴下し、滴下後10分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、300 mgのオフホワイトの固体を得た。R_f: 0.55 (DCM: MeOH = 10:1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 - 6.51 (m, 1H), 6.43 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.36 - 6.22 (m, 1H), 5.83 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.25 - 4.20 (m, 3H), 4.11 - 3.51 (m, 3H), 3.47 - 2.96 (m, 1H), 2.80 - 2.35 (m, 2H), 1.63 - 1.44 (m, 3H), 1.30 - 1.15 (m, 6H), 1.09 - 0.93 (m, 6H); MS: m/z 597.2760, [M + H]⁺。

10

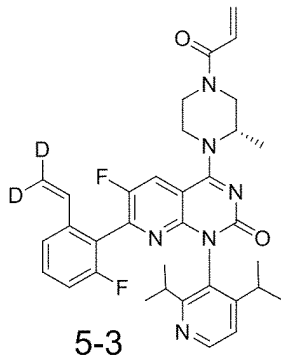
【0541】

実施例18:

20

【0542】

【化194】



30

【0543】

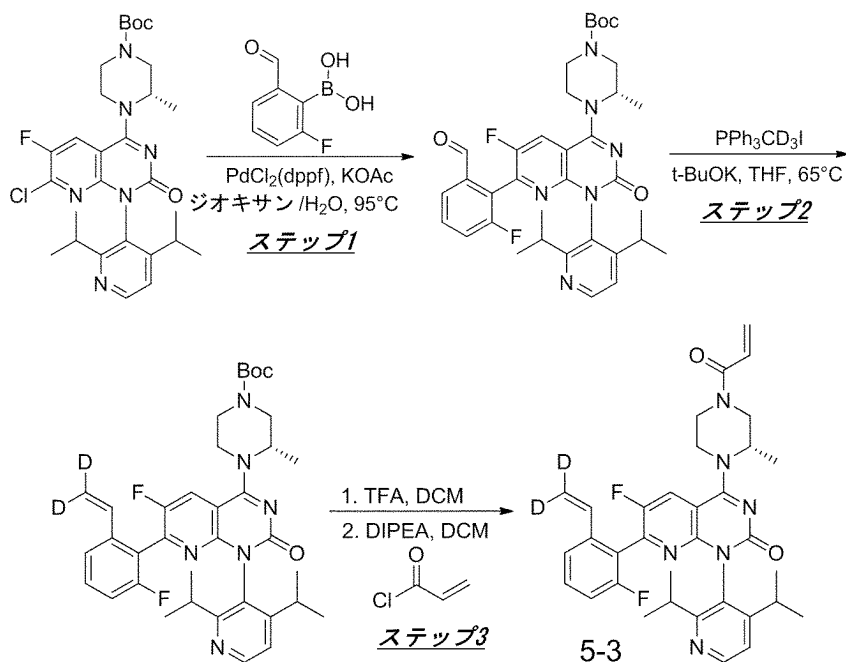
実施例3の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムブロミドを使用して、化合物5-3を調製した。R_f: 0.54 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【0544】

40

50

【化 1 9 5】



10

【0 5 4 5】

(ステップ 1)

tert - ブチル - (S) - 4 - (7 - クロロ - 1 - (2 , 4 - ジイソプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 . 0 g)、2 - フルオロ - 6 - ホルミルフェニルボロン酸 (4 5 4 m g)、酢酸カリウム (5 2 7 m g)、1 , 4 - ジオキサソ (2 0 m l)、水 (4 m l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (1 2 4 m g) を 1 0 0 m l の一口フラスコに加え、窒素ガス置換後 9 5 に加温し、4 時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6 9 2 m g の黄色固体を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 9 . 7 9 (d , J = 1 . 3 H z , 1 H) , 8 . 5 4 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 7 2 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 8 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (t d , J = 8 . 6 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 5 . 0 7 - 4 . 7 7 (m , 1 H) , 4 . 4 8 - 3 . 8 8 (m , 3 H) , 3 . 7 8 - 3 . 5 6 (m , 1 H) , 3 . 4 7 - 3 . 0 7 (m , 2 H) , 2 . 7 6 - 2 . 4 8 (m , 2 H) , 1 . 5 4 (s , 1 2 H) , 1 . 2 5 - 1 . 1 8 (m , 6 H) , 1 . 0 1 - 0 . 9 1 (m , 6 H) 。 M S : m / z 6 4 7 . 3 , [M + H] ⁺。

30

【0 5 4 6】

(ステップ 2)

メチル - d ₃ - トリフェニルホスホニウムヨージド (1 . 3 5 g)、tert - ブトキシドカリウム (3 6 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) を 5 0 m l の三口フラスコに加え、窒素ガス置換後 6 0 に加温し、2 時間攪拌した。前工程からの生成物 (6 9 2 m g) のテトラヒドロフラン溶液 (1 0 m l) をフラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物を 6 5 に加温し、3 0 分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6 0 0 m g の淡黄色固体を得た。M S : m / z 6 4 7 . 4 、 [M + H] ⁺。

40

【0 5 4 7】

50

(ステップ3)

前工程からの生成物(460mg)、ジクロロメタン(10ml)およびトリフルオロ酢酸(10ml)を50mlの一口フラスコに添加し、添加後室温で1時間撹拌した。反応後、反応溶液を0℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを弱アルカリ性に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。濃縮物(150mg)をジクロロメタン(10ml)に溶かし、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(70mg)を加え、窒素ガス保護下で0℃に冷却し、アクリロイルクロリド(37mg)をゆっくり滴下し、滴下後30分間撹拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、110mgの白色固体を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 8.57(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.33(m, 2H), 7.17(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.00(m, 1H), 6.75 - 6.53(m, 1H), 6.43(d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.31 - 6.17(m, 1H), 5.84(dd, J = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 5.24 - 4.22(m, 3H), 4.10 - 3.51(m, 3H), 3.44 - 3.01(m, 1H), 2.85 - 2.36(m, 2H), 1.64 - 1.45(m, 3H), 1.28 - 1.14(m, 6H), 1.12 - 0.90(m, 6H)。MS: m/z 601.2771, [M + H]⁺。

10

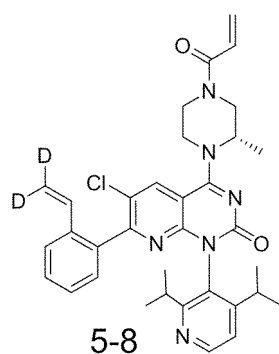
20

【0548】

実施例19:

【0549】

【化196】



30

【0550】

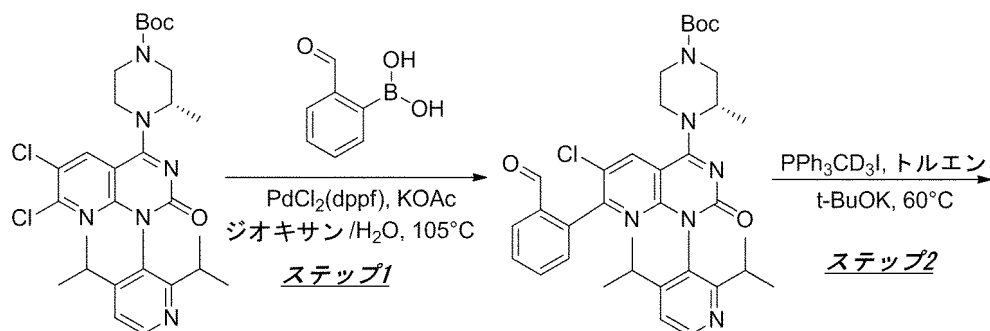
実施例17の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムブロミドを使用して、化合物5-8を調製した。R_f: 0.56(DCM:MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【0551】

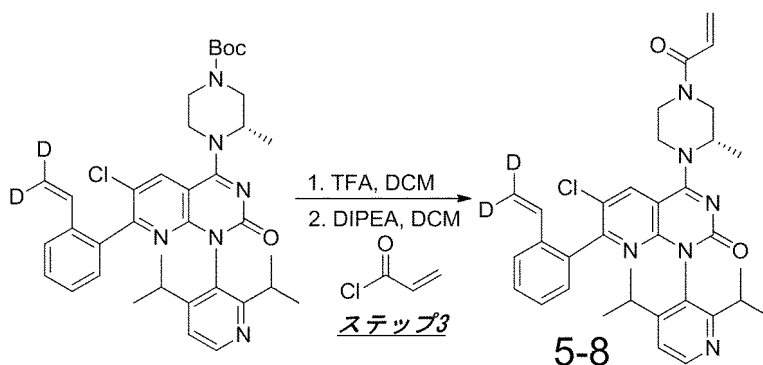
40

50

【化 1 9 7】



10



20

【 0 5 5 2】

(ステップ 1)

tert-ブチル-(S)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2,4-ジイソプロピルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.65 g)、2-ホルミルフェニルボロン酸(650 mg)、酢酸カリウム(843 mg)、1,4-ジオキサソ(50 ml)、水(5 ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(212 mg)を100 mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換後105 に加温し、2.5時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.66 gの黄色固体を得た。MS: m/z 645.3、 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【 0 5 5 3】

(ステップ 2)

メチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨード(568 mg)、tert-ブトキシドカリウム(146 mg)およびトルエン(20 ml)を50 mlの三口フラスコに加え、窒素ガス置換後60 に加温し、1.5時間攪拌した。前工程からの生成物(300 mg)のトルエン溶液(5 ml)をフラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに30分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、256 mgの淡黄色固体を得た。MS: m/z 645.3、 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

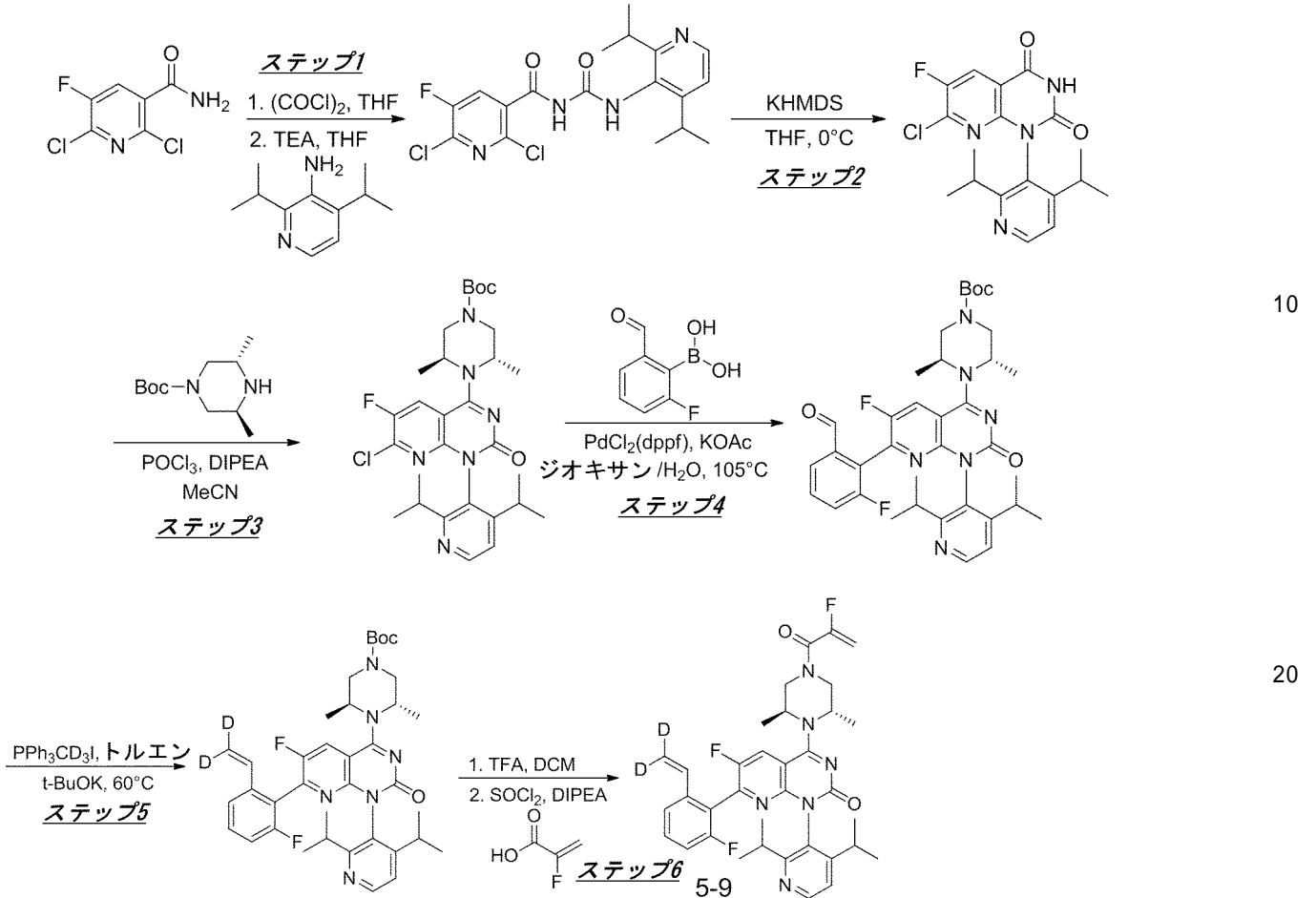
【 0 5 5 4】

(ステップ 3)

前工程からの生成物(256 mg)およびジクロロメタン(15 ml)を50 mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸(6 ml)を10 ~ 15 で滴下し、滴下後室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、残渣にジクロロメタン(15 ml)を加え、0 に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(258 mg)を加え、次いでアクリロイルクロリド(38 mg)のジクロロメタン溶液(1 ml)をゆっくり滴下し、滴下

50

【化 1 9 9】



【 0 5 5 9】

(ステップ 1)

2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチンアミド (4.3 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) を 250 ml の反応フラスコに加え、0 に冷却し、塩化オキサリル (3.0 g) を滴下し、滴下後 70 に加温し、1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮乾固し、0 に冷却し、テトラヒドロフラン (30 ml) を加え、2, 4 - ジイソプロピル - 3 - アミノピリジン (3.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を滴下し、次いでトリエチルアミン (2.1 g) を添加し、添加後室温でさらに 0.5 時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6.8 g の白色固体を得た。MS : m / z 413.1, [M + H]⁺。

【 0 5 6 0】

(ステップ 2)

前工程からの生成物 (6.8 g) およびテトラヒドロフラン (60 ml) を 250 ml 反応フラスコに加え、0 に冷却し、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (33 ml) を滴下し、滴下後室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3.1 g の黄色固体を得た。MS : m / z 377.1, [M + H]⁺。

【 0 5 6 1】

(ステップ 3)

前工程からの生成物 (700 mg)、tert - ブチル - (3S, 5S) - 3, 5 - ジ 50

メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 1 8 m g)、アセトニトリル (2 0 m l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 4 5 g) を、1 0 0 m l の一口フラスコに加え、室温でホスホリルトリクロリド (5 7 0 m g) を滴下し、滴下後さらに 3 0 分間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5 4 0 m g の黄色固体を得た。MS : m / z 5 7 3 . 3、[M + H] ⁺。

【 0 5 6 2 】

(ステップ 4)

前工程からの生成物 (2 0 0 m g)、2 - フルオロ - 6 - ホルミルフェニルボロン酸 (8 8 m g)、酢酸カリウム (1 0 3 m g)、1 , 4 - ジオキサン (1 0 m l)、水 (1 m l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (5 1 m g) を 5 0 m l の一口フラスコに加え、窒素ガス置換後 1 0 5 ° に加温し、2 . 5 時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1 9 3 m g の黄色固体を得た。MS : m / z 6 6 1 . 3、[M + H] ⁺。

10

【 0 5 6 3 】

(ステップ 5)

メチル - d ₃ - トリフェニルホスホニウムヨージド (3 5 7 m g)、tert - ブトキシドカリウム (9 9 m g) およびトルエン (1 0 m l) を 5 0 m l の三口フラスコに加え、窒素ガス置換後 6 0 ° に加温し、1 時間攪拌した。前工程からの生成物 (1 9 3 m g) のトルエン溶液 (5 m l) をフラスコに滴下し、滴下後、得られた混合物をさらに 3 0 分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1 3 4 m g の淡黄色固体を得た。MS : m / z 6 6 1 . 4、[M + H] ⁺。

20

【 0 5 6 4 】

(ステップ 6)

前工程からの生成物 (1 3 4 m g) およびジクロロメタン (5 m l) を 5 0 m l の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸 (3 m l) を室温で滴下し、滴下後室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応後、反応溶液を 0 ° に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えて pH を弱アルカリ性に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。淡黄色の固体を得た。2 - フルオロアクリル酸 (2 8 m g) およびジクロロメタン (1 0 m l) を別のフラスコに加え、スルホキシドクロリド (4 4 m g) をゆっくり滴下し、滴下後室温で 3 0 分間攪拌した。

30

【 0 5 6 5 】

濃縮物にジクロロメタン (1 0 m l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 2 9 m g) を加え、窒素ガス保護下で 0 ° に冷却し、次いで上記で調製した 2 - フルオロアクリロイルクロリドをゆっくり滴下し、滴下後 3 0 分間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4 4 m g のオフホワイトの固体を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 5 7 (d d , J = 5 . 0 , 0 . 9 H z , 1 H) , 7 . 9 8 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 1 6 (d d , J = 5 . 1 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 0 7 - 6 . 9 8 (m , 1 H) , 6 . 3 3 - 6 . 1 4 (m , 1 H) , 5 . 4 2 (d d , J = 4 7 . 4 , 3 . 5 H z , 1 H) , 5 . 2 4 (d d , J = 1 6 . 8 , 3 . 5 H z , 1 H) , 4 . 4 4 - 4 . 2 6 (m , 2 H) , 4 . 0 6 - 3 . 5 5 (m , 4 H) , 2 . 7 4 - 2 . 4 2 (m , 2 H) , 1 . 4 7 - 1 . 3 8 (m , 6 H) , 1 . 2 5 - 1 . 1 4 (m , 6 H) , 1 . 0 8 - 0 . 9 2 (m , 6 H) 。 MS : m / z 6

40

50

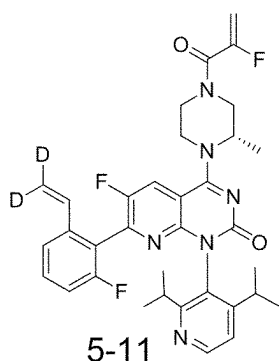
33.3132, [M + H]⁺.

【0566】

実施例 21:

【0567】

【化200】



10

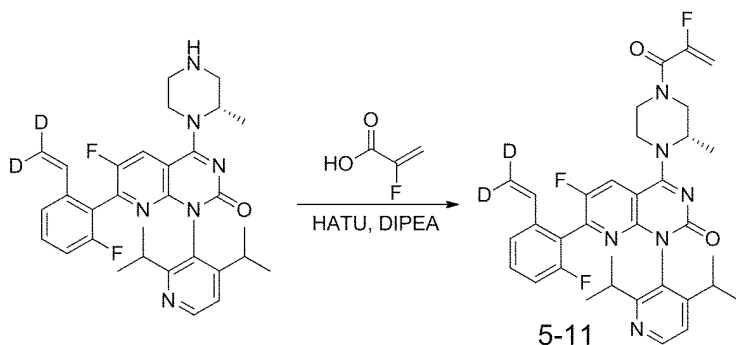
【0568】

実施例 3 の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムブロミドを使用し、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 5-11 を調製した。R_f: 0.53 (DCM:MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

20

【0569】

【化201】



30

【0570】

1-(2,4-ジイソプロピルピリジン-3-イル)-6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-(ビニル-2,2-d₂)フェニル)-4-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン(200mg)、ジクロロメタン(10ml)、2-フルオロアクリル酸(50mg、0.56mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(143mg)を50mlの三口フラスコに加え、室温で10分間攪拌し、次いで2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(156mg)をゆっくり添加し、添加後、室温で1時間反応させた。反応溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、154mgの白色固体を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 8.57(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42-7.32(m, 2H), 7.15(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07-6.97(m, 1H), 6.32-6.20(m, 1H), 5.42(dd, J = 47.4, 3.5 Hz, 1H), 5.26(dd, J = 16.8, 3.6 Hz, 1H), 5.09-4.81(m, 1H), 4.71-4.24(m, 2H), 4.24-3.90(m, 1H), 3.8

40

50

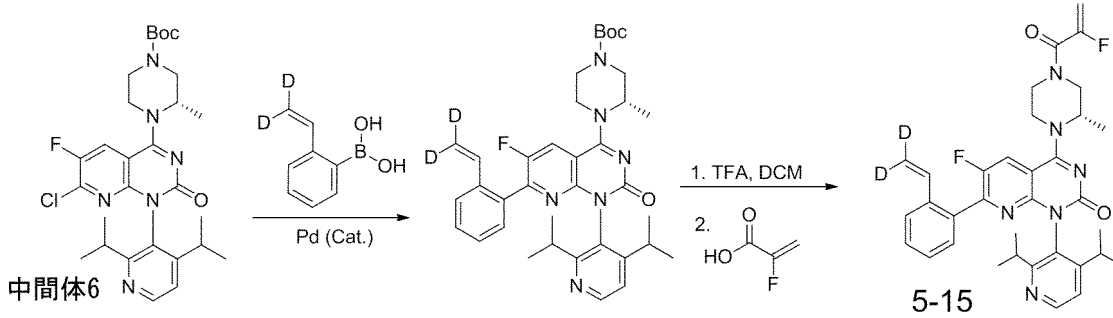
7 - 3 . 5 0 (m , 2 H) , 3 . 4 9 - 3 . 0 5 (m , 1 H) , 2 . 8 2 - 2 . 3 3 (m , 2 H) , 1 . 5 5 (d , J = 5 . 6 H z , 3 H) , 1 . 2 9 - 1 . 1 3 (m , 6 H) , 1 . 1 0 - 0 . 9 0 (m , 6 H) 。 M S : m / z 6 1 9 . 3 0 0 6 , [M + H] ⁺ 。

【 0 5 7 1 】

実施例 2 2 :

【 0 5 7 2 】

【 化 2 0 2 】



10

【 0 5 7 3 】

実施例 1 の調製方法を参考にして、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 5 - 1 5 を調製した。R_f : 0 . 5 4 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。

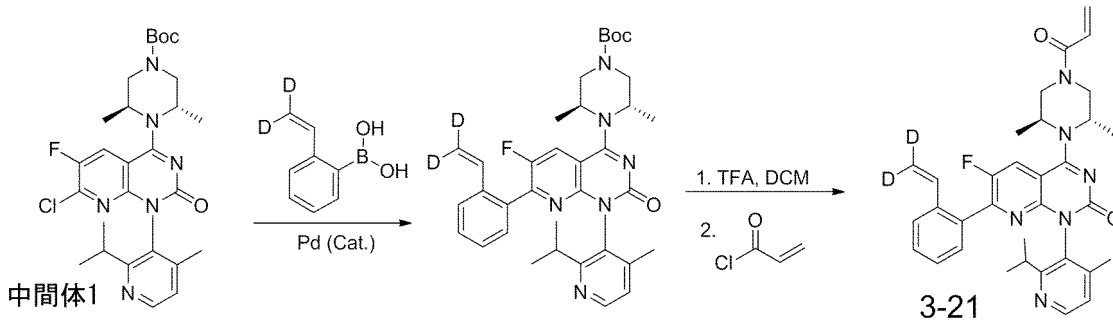
20

【 0 5 7 4 】

実施例 2 3 :

【 0 5 7 5 】

【 化 2 0 3 】



30

【 0 5 7 6 】

実施例 1 の調製方法を参考にして、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 3 - 2 1 を調製した。R_f : 0 . 5 6 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった :

(ステップ 1)

t e r t - プチル - 4 - (6 - フルオロ - 7 - クロロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 1) 、炭酸セシウム、トルエン、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドおよび 2 - (6 - ビニル - d₂ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナンを一口フラスコに添加し、添加後に内部を窒素ガス置換した。フラスコ内の混合物を 8 0 に加温し、反応させた。反応溶液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

40

50

【0577】

(ステップ2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを、50mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸を室温で滴下し、滴下後室温で反応させた。反応後、反応溶液を0に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、O-18標識アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、滴下後も反応させ続けた。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で10

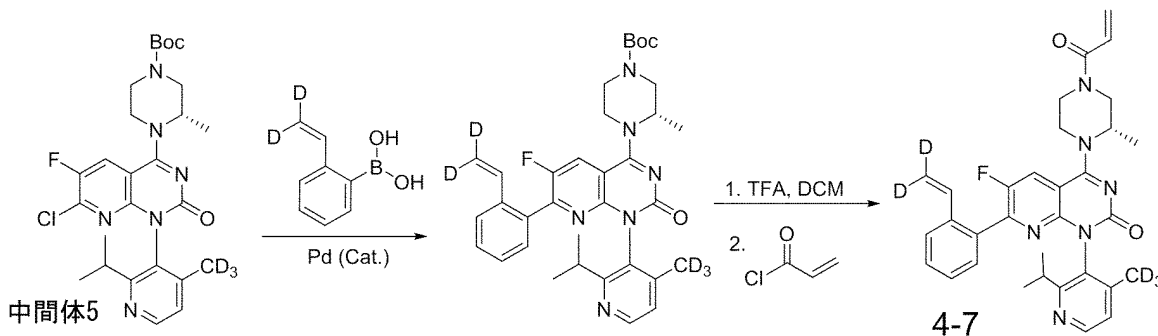
10

【0578】

実施例24:

【0579】

【化204】



20

【0580】

実施例1の調製方法を参考にして、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物4-7を調製した。R_f: 0.57 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

30

(ステップ1)

tert-ブチル-4-(6-フルオロ-7-クロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチル-d₃-ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(中間体1)、炭酸セシウム、トルエン、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドおよび2-(6-ビニル-d₂-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボリナンを一口フラスコに添加し、添加後に内部を窒素ガス置換した。フラスコ内の混合物を80に加温し、反応させた。反応溶液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

40

【0581】

(ステップ2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを、50mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸を室温で滴下し、滴下後室温で反応させた。反応後、反応溶液を0に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、O-18標識アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、滴下後も反応させ続けた。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をク

50

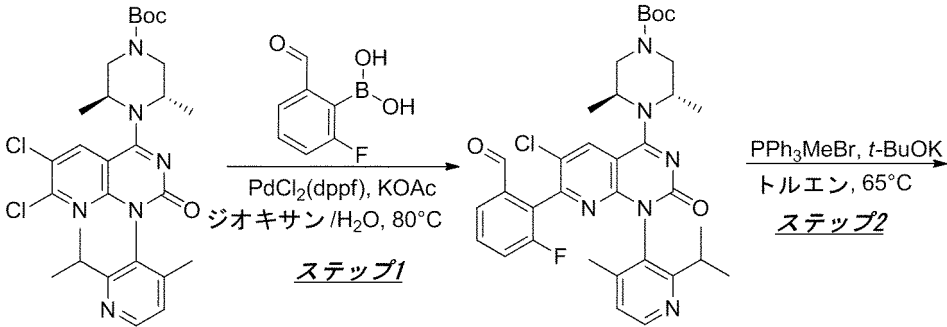
エンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで濾液を濃縮および精製し、オフホワイトの固体を得た。

【0582】

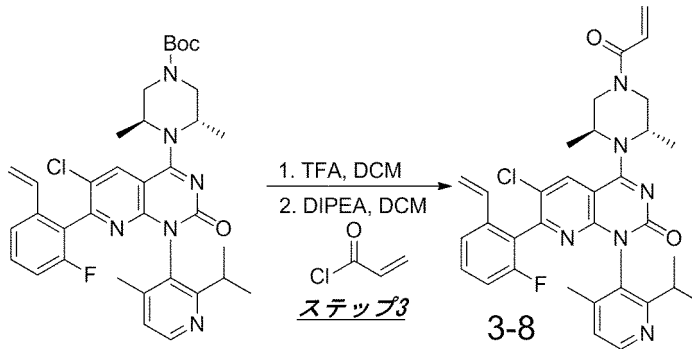
実施例25：

【0583】

【化205】



10



20

【0584】

(ステップ1)

tert-ブチル-(3S, 5S)-4-(6, 7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.9 g)、2-フルオロ-6-ホルミルフェニルボロン酸(405 mg)、酢酸カリウム(473 mg)、1, 4-ジオキサン(25 ml)、水(4 ml)、および[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(117 mg)を、100 mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換後80 に加温し、3時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、800 mgの黄色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.77(t d, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 8.43(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24(dd, J = 5.9, 1.7 Hz, 1H), 7.72-7.65(m, 1H), 7.65-7.57(m, 1H), 7.38(t d, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.09-6.99(m, 1H), 4.43-4.22(m, 2H), 3.92-3.74(m, 2H), 3.74-3.40(m, 2H)、2.78-2.61(m, 1H), 2.02-1.92(m, 3H), 1.52(s, 9H), 1.46-1.40(m, 3H), 1.40-1.34(m, 3H), 1.23-1.17(m, 3H), 1.04-0.92(m, 3H)。MS: m/z 649.3, [M + H]⁺。

30

40

【0585】

(ステップ2)

50

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.1 g)、カリウム *tert*-ブトキシド (344 mg)、およびトルエン (30 ml) を 50 ml の三口フラスコに加え、窒素ガス置換後 65 に加温し、1時間撹拌した。前工程からの生成物 (800 mg) のトルエン溶液 (10 ml) をフラスコに滴下し、得られた混合物を添加後さらに 30分間撹拌した。反応液を塩化アンモニウムの飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、600 mg の淡黄色固体を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.26 - 6.09 (m, 1H), 5.60 (dd, $J = 2.7$ Hz, 1.7.4 Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 11.0$, 5.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H), 3.92 - 3.44 (m, 4H), 2.79 - 2.61 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.26 - 1.20 (m, 3H), 1.04 (dd, $J = 12.9$, 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 647.3, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

【0586】

(ステップ3)

前工程からの生成物 (600 mg) およびジクロロメタン (10 ml) を 50 ml の一口フラスコに加え、0 でトリフルオロ酢酸 (10 ml) を滴下し、添加後 1時間室温で撹拌した。反応後、反応液を 0 に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくりと加え、pH を弱アルカリ性に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で乾固するまで濃縮した。濃縮物にジクロロメタン (30 ml) および *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.8 ml) を加え、窒素ガス保護下で 0 に冷却し、アクリロイルクロリド (168 mg) をゆっくりと滴下し、添加後 30分間撹拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、430 mg の黄色固体を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 6.94 (m, 2H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 6.48 - 6.34 (m, 1H), 6.25 - 6.09 (m, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.4$, 1.6 Hz, 1H), 5.67 - 5.51 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.50 - 4.27 (m, 2H), 4.08 - 3.54 (m, 4H), 2.77 - 2.57 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.50 - 1.34 (m, 6H), 1.26 - 1.16 (m, 3H), 1.07 - 0.97 (m, 3H)。MS: m/z 601.2556, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

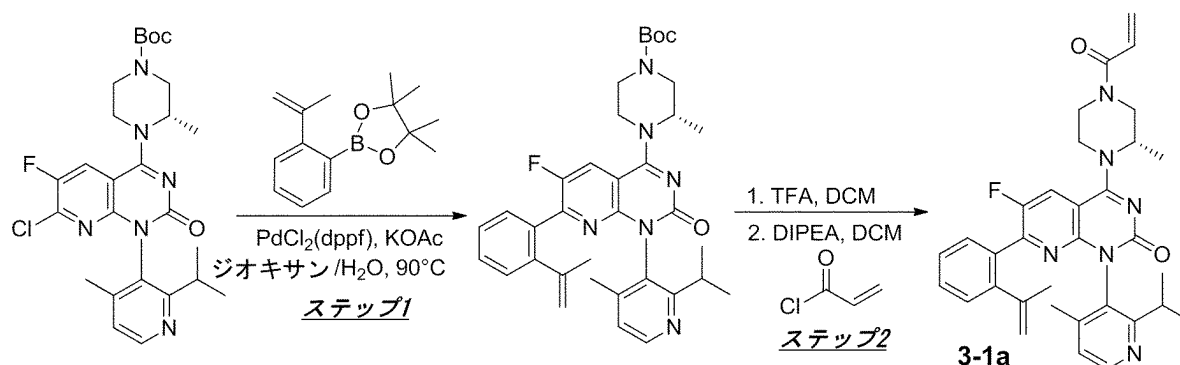
【0587】

実施例 26:

【0588】

【化206】

40



50

【0589】

(ステップ1)

tert - ブチル - (S) - 4 - (7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 . 2 3 g)、2 - イソプロペニルフェニルボロン酸ピナコールエステル (1 . 2 g)、酢酸カリウム (2 . 3 g)、1 , 4 - ジオキサソ (5 0 m l)、水 (2 . 5 m l)、および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (3 0 7 m g) を 1 0 0 m l の一口フラスコに加え、窒素ガス置換後 9 0 に加温し、3 時間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、8 3 0 m g の淡色固体を得た。MS : m / z 6 1 3 . 3 , [M + H] ⁺。

10

【0590】

(ステップ2)

前の工程からの生成物 (8 3 0 m g)、ジクロロメタン (2 0 m l)、およびトリフルオロ酢酸 (5 m l) を 5 0 m l の一口フラスコに加え、添加後 1 時間室温で攪拌した。反応後、反応液を 0 に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくりと加えて pH を弱アルカリ性に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で乾固するまで濃縮した。濃縮物にジクロロメタン (3 0 m l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 7 6 m g) を加え、窒素ガス保護下で 0 に冷却し、アクリロイルクロリド (1 2 1 m g) のジクロロメタン溶液 (5 m l) をゆっくりと滴下し、添加後 3 0 分間攪拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5 2 0 m g の淡黄色固体を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 8 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 1 7 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 4 - 7 . 0 8 (m , 2 H) , 6 . 9 8 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 6 . 9 2 - 6 . 8 4 (m , 2 H) , 6 . 7 3 - 6 . 5 1 (m , 1 H) , 6 . 4 8 - 6 . 3 5 (m , 2 H) , 5 . 8 0 (d d , J = 1 0 . 4 , 1 . 8 H z , 1 H) , 5 . 2 0 - 4 . 3 4 (m , 2 H) , 4 . 2 0 - 3 . 4 0 (m , 4 H) , 3 . 3 4 - 2 . 8 9 (m , 1 H) , 2 . 6 0 - 2 . 3 6 (m , 1 H) , 2 . 2 0 (d , J = 1 . 2 H z , 3 H) , 1 . 8 6 - 1 . 7 9 (m , 3 H) , 1 . 3 5 - 1 . 2 2 (m , 3 H) , 1 . 1 9 - 1 . 1 1 (m , 3 H) , 1 . 1 0 - 1 . 0 1 (m , 3 H) 。 MS : m / z 5 6 7 . 2 9 2 9 , [M + H] ⁺。

20

30

【0591】

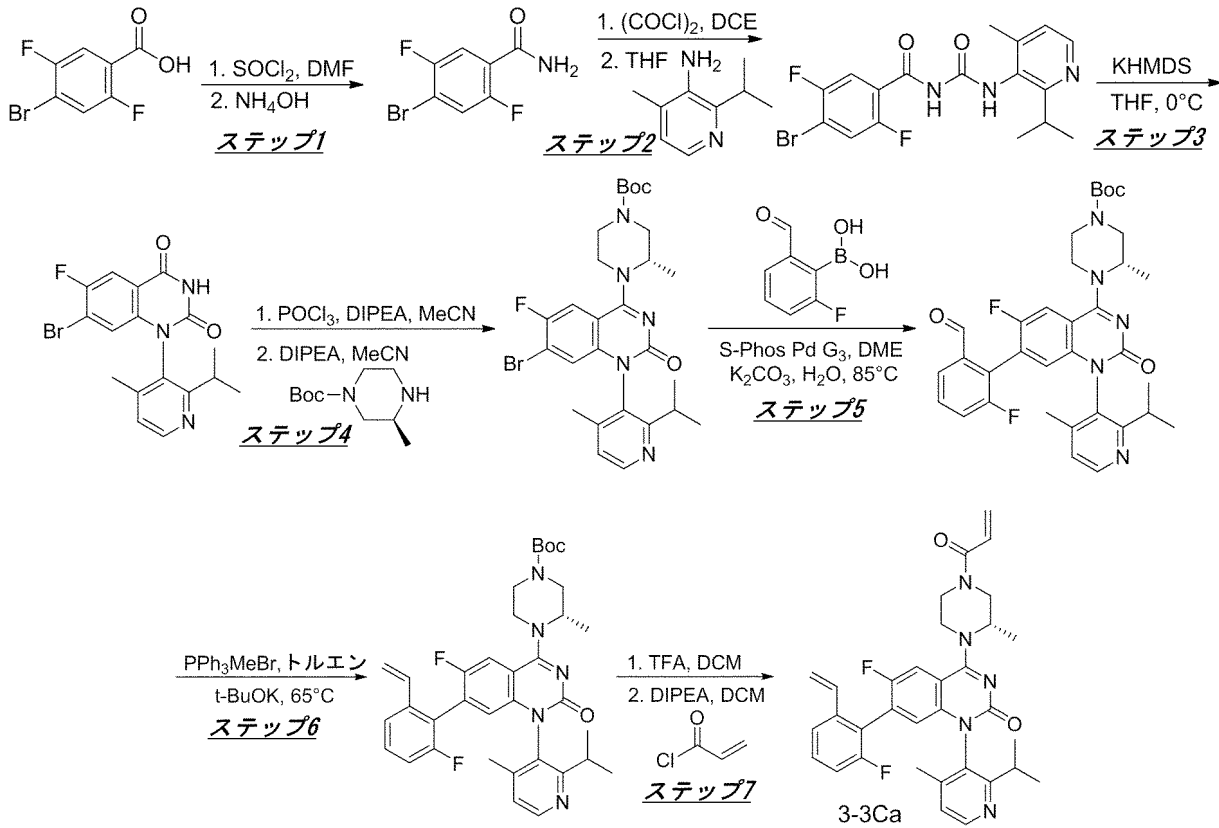
実施例 27 :

【0592】

40

50

【化 2 0 7】



10

20

【0593】

(ステップ1)

4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロ安息香酸 (5 0 . 0 g) 、 塩化チオニル (1 5 0 m l) 、 および N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 m l) を 1 0 0 0 m l の 反応フラスコに加え、添加後 7 0 に加温し、1 時間 攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと 2 回 共沸させた。残渣に 1 , 4 - ジオキサン (5 0 0 m l) を加え、0 ~ 5 に冷却し、アンモニア水 (2 0 0 m l) を滴下し、温度を 0 に保ったまま、さらに 1 時間 攪拌した。反応後、反応液に塩化アンモニウム飽和水溶液 (2 0 0 m l) を加え、1 0 分間 攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4 8 . 5 g のオフホワイトの固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。MS : m / z 2 3 6 . 0 , [M + H] ⁺。

30

【0594】

(ステップ2)

前工程からの生成物 (4 8 . 5 g) および 1 , 2 - ジクロロエタン (8 0 0 m l) を 2 0 0 0 m l の 反応フラスコに加え、0 に冷却し、塩化オキサリル (3 1 . 3 g) のジクロロメタン溶液 (2 0 0 m l) を滴下し、添加後 4 5 に加温し、1 時間 攪拌した。反応液を乾固するまで濃縮し、トルエンと 2 回 共沸させた。残渣にテトラヒドロフラン (4 0 0 m l) を加え、0 に冷却し、2 - イソプロピル - 4 - メチルピリジン - 3 - アミン (3 2 . 4 g) のテトラヒドロフラン溶液 (1 5 0 m l) を滴下し、添加後さらに 1 6 時間 攪拌した。反応後、反応液を減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体を得て、これに酢酸エチル (2 5 0 m l) を加えて再結晶化させ、白色固体 3 8 . 0 g を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 1 . 1 9 (s , 1 H) , 9 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 6 (d d , J = 9 . 2 , 5 . 5 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (d d , J = 8 . 4 , 5 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 7 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 3 . 3 5 - 3 . 2 3 (m , 1 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) , 1 . 1 7 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) 。 MS : m / z 4 1 2 . 1 , [M + H] ⁺。

40

50

【0595】

(ステップ3)

前工程からの生成物(33.3g)およびテトラヒドロフラン(1000ml)を2000mlの一口フラスコに加え、0に冷却し、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(202.0ml)を滴下し、添加後に10~15に再加温し、2時間撹拌した。反応後、反応液を塩化アンモニウムの飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣に酢酸エチル(400ml)を加え、30分間加熱して還流し、室温まで自然冷却し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、16.0gの白色固体を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 8.94(br s, 1H), 8.70(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26(d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.90-2.73(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.24(d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.17(d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS: m/z 392.0, [M+H]⁺。

10

【0596】

(ステップ4)

前工程からの生成物(10.0g)、アセトニトリル(300ml)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(19.8g)を1000mlの一口フラスコに加え、0に冷却し、オキシ塩化リン(23.5g)を滴下し、添加後80に加温し、1時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣にアセトニトリル(300ml)を加え、0に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(40.0g)を加え、次いで(S)-4-N-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペラジン(5.4g, 27mmol)のジクロロメタン溶液(60ml)を滴下し、添加後撹拌した。反応後、反応液を塩化アンモニウムの飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、13.0gのオフホワイトの固体を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.58(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.36(d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.56(dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 4.76(s, 1H), 4.18-3.89(m, 2H), 3.82(d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.66-3.52(m, 1H), 3.38-2.97(m, 2H), 2.66-2.54(m, 1H), 1.96(d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.45(s, 9H), 1.30(dd, J = 6.5, 2.4 Hz, 3H), 1.06(dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 3H), 1.02(dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 3H)。MS: m/z 574.2, [M+H]⁺。

20

30

【0597】

(ステップ5)

前の工程からの生成物(2.6g)、2-フルオロ-6-ホルミルベンゼンボロン酸(907mg)、炭酸カリウム(1.9g, 13.7mmol)、エチレングリコールジメチルエーテル(30ml)、水(6ml)、SPhosPdG3(390mg)、およびS-Phos(185mg)を100mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換後85に加温し、16時間撹拌した。反応後、得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.9gの黄色固体を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 9.84(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.58(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.78(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66-7.53(m, 2H), 7.42(t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18(dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 6.37(t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.05-4.76(m, 1H), 4.46-3.86(m, 3H), 3.85-3.57(m, 1H), 3.48-3.03(m, 2H), 2.91-2.73(m, 2H)

40

50

1 H), 2.12 - 2.05 (m, 3 H), 1.57 - 1.46 (m, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.29 - 1.22 (m, 3 H), 1.18 - 1.03 (m, 3 H)。MS: m/z 618.3, [M+H]⁺。

【0598】

(ステップ6)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(2.0g)、カリウムtert-ブトキシド(620mg)、およびトルエン(60ml)を100mlの三口フラスコに加え、窒素ガス保護下で65℃に加熱し、攪拌し、次いで前工程からの生成物(1.9g)のトルエン溶液(20ml)を滴下し、添加後さらに30分間攪拌した。反応後、反応液を塩化アンモニウムの飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.6gの淡黄色固体を得た。MS: m/z 616.3, [M+H]⁺。

10

【0599】

(ステップ7)

前工程の生成物(1.6g)およびジクロロメタン(20ml)を50mlの一口フラスコに加え、0℃~5℃でトリフルオロ酢酸(20ml)を滴下し、添加後、攪拌のために15℃~20℃に再加温した。反応後、反応液を濃縮乾固した。残渣にジクロロメタン(20ml)を加え、0℃に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.6ml)を加え、次いでアクリロイルクロリド(353mg)のジクロロメタン溶液(3ml)をゆっくりと滴下し、添加後30分間攪拌した。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくりと注ぐことによって反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、280mgの白色固体を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 8.56 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.45 - 7.33 (m, 2 H), 7.15 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.09 - 7.00 (m, 1 H), 6.75 - 6.52 (m, 1 H), 6.42 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 6.37 - 6.21 (m, 2 H), 5.82 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1 H), 5.66 (dd, J = 17.3, 10.0 Hz, 1 H), 5.21 (dd, J = 11.0, 5.0 Hz, 1 H), 5.16 - 4.23 (m, 3 H), 4.10 - 3.48 (m, 3 H), 3.41 - 2.99 (m, 1 H), 2.82 (br s, 1 H), 2.11 - 2.00 (m, 3 H), 1.61 - 1.40 (m, 3 H), 1.28 - 1.19 (m, 3 H), 1.14 - 1.04 (m, 3 H)。MS: m/z 570.2669, [M+H]⁺。

20

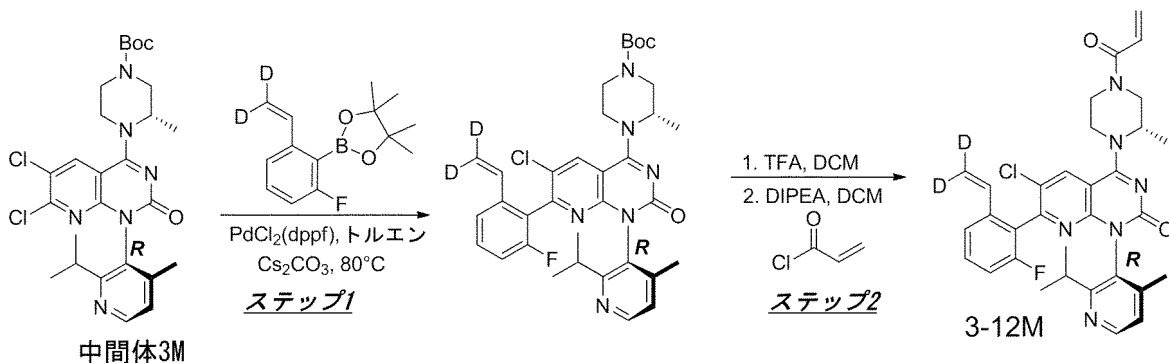
30

【0600】

実施例28:

【0601】

【化208】



40

【0602】

50

(ステップ1)

tert-ブチル-(S)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(中間体3M)(824mg)、炭酸セシウム(1.5g)、トルエン(30ml)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(110mg)、および2-(2-フルオロ-6-(ビニル-2,2-d₂)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボリナン(45mg)を100mlの一口フラスコに加え、添加後に窒素ガス置換を行った。得られた混合物を80 に加温して8時間反応させた。反応液を水50mlに注ぎ、得られた溶液を50mlの酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、340mgの黄色固体340mgを得た。MS:m/z635.3, [M+H]⁺。

10

【0603】

(ステップ2)

前工程からの生成物(340mg)およびジクロロメタン(15ml)を50mlの一口フラスコに加え、室温でトリフルオロ酢酸(3.75ml)を滴下し、添加後2時間室温で反応させた。反応後、反応液を0 に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくりと加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタン(10ml)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(138mg)を加え、氷浴で冷却し、アクリロイルクロリド(50mg)のジクロロメタン溶液(5ml)をゆっくりと滴下し、添加後30分間反応させ続けた。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくりと注ぐことによって反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、170mgの黄色固体を得て、次いでこれを調製し、精製して、100mgのオフホワイトの固体を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 8.48(d, J=4.9Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.43-7.32(m, 2H), 7.06(t, J=5.2Hz, 1H), 7.05-6.97(m, 1H), 6.75-6.54(m, 1H), 6.44(d, J=16.6Hz, 1H), 6.17(d, J=5.6Hz, 1H), 5.84(dd, J=10.4, 1.8Hz, 1H), 5.33-4.22(m, 3H), 4.12-3.52(m, 3H), 3.46-2.99(m, 1H), 2.91-2.60(m, 1H), 2.06-1.93(m, 3H), 1.59-1.41(m, 3H), 1.27-1.18(m, 3H), 1.10-0.97(m, 3H)。MS:m/z589.2511, [M+H]⁺。比旋光度は+94.20°(中国薬局方、2020年版、第IV巻、一般章0621にしたがって測定)であった。HPLC保持時間(RT)は13.6分であった(カラム:CHIRALPAK IC(4.6×250mm、5μm)、移動相:エタノールtert-ブチルメチルエーテル(70:30)、カラム温度:35、流速:0.5ml/分)。

20

30

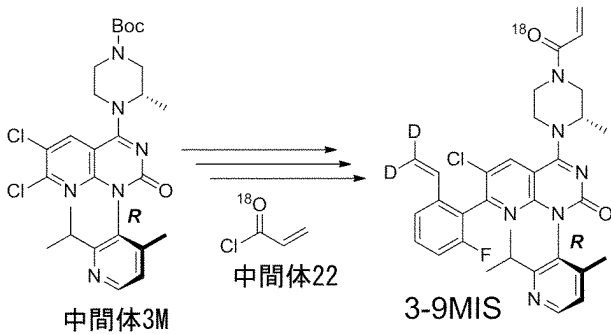
40

【0604】

実施例28-2:

【0605】

【化209】



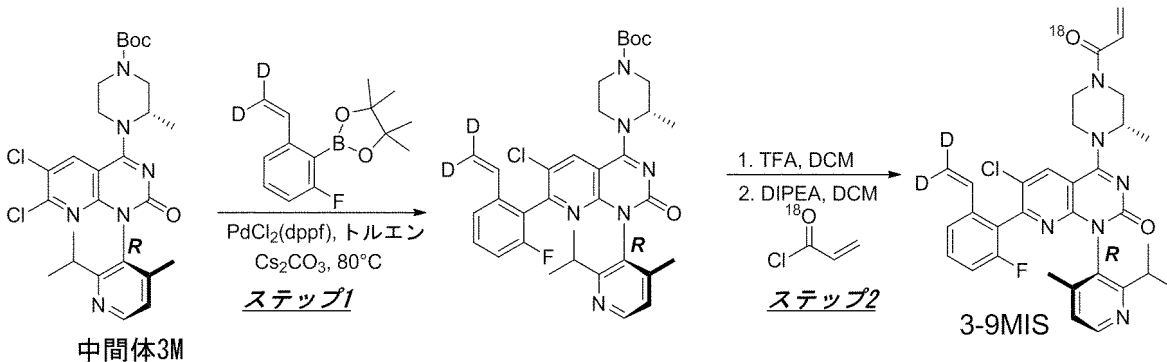
10

【0606】

実施例28の方法を参照して、中間体3Mおよび中間体22を原料として用いることによって、化合物3-9MISを調製した。R_f: 0.56 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった：

【0607】

【化210】



20

【0608】

(ステップ1)

tert-ブチル-(S)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(中間体3M)(500mg)、炭酸セシウム(1.0g)、トルエン(30mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(100mg)および2-(2-フルオロ-6-(ビニル-2,2-d₂)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボリナン(50mg)を一口フラスコに加え、添加後に内部の窒素ガス置換を行った。得られた混合物を80に加熱して反応させた。反応液を水50mlに注ぎ、得られた溶液を50mlの酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、240mgの黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

40

【0609】

(ステップ2)

前工程からの生成物(240mg)およびジクロロメタン(15ml)を50mlの一口フラスコに加え、室温でトリフルオロ酢酸(2.5ml)を滴下し、添加後室温で反応させた。反応後、反応液を0に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくりと加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタン(10ml)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(150mg)を加え、氷浴で冷却し、O-18標識アクリロイルクロリド(60mg)のジクロロメタン溶液(5ml)をゆっくり

50

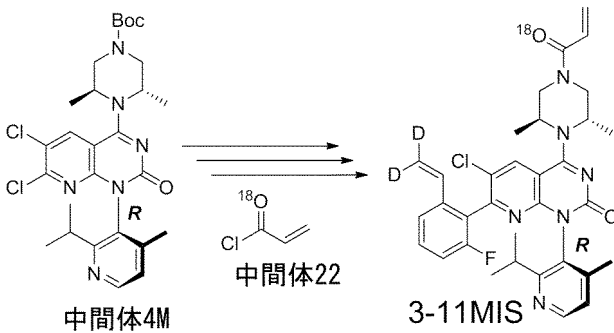
と滴下し、添加後も反応を続けた。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくりと注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、87mgのオフホワイトの固体を得た。MS: m/z 591.2515, [M+H]⁺。

【0610】

実施例28-3:

【0611】

【化211】



10

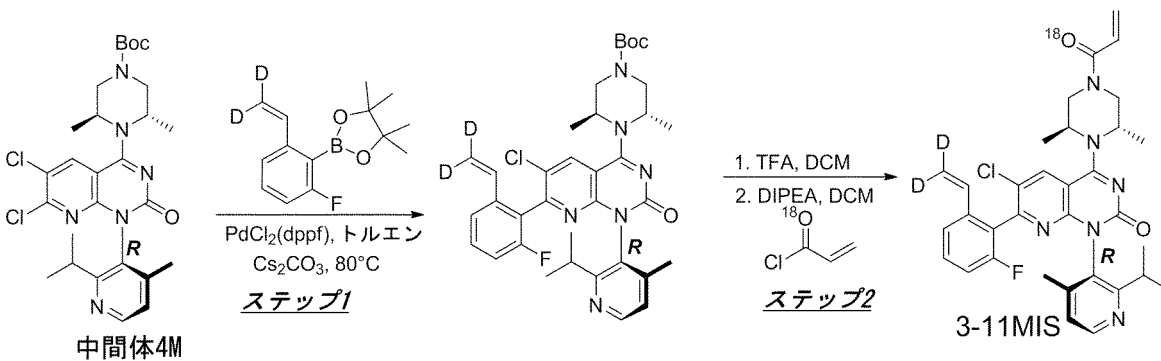
【0612】

実施例28の方法を参照して、中間体4Mおよび中間体22を原料として用いることによって、化合物3-11MISを調製した。R_f: 0.57 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

20

【0613】

【化212】



30

【0614】

(ステップ1)

tert-ブチル-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(中間体4M)、炭酸セシウム、トルエン、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド、および2-(2-フルオロ-6-(ビニル-2,2-d₂)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボリナンを一口フラスコに加え、添加後に内部の窒素ガス置換を行った。フラスコ内の混合物を80℃に加熱して反応させた。反応液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

40

【0615】

(ステップ2)

50

前工程からの生成物およびジクロロメタンを50mlの一口フラスコに加え、室温でトリフルオロ酢酸を滴下し、添加後室温で反応させた。反応後、反応液を0℃に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくりと加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣にジクロロメタンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、O-18標識アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくりと滴下し、添加後も反応を続けた。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくりと注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、オフホワイトの固体を得た。

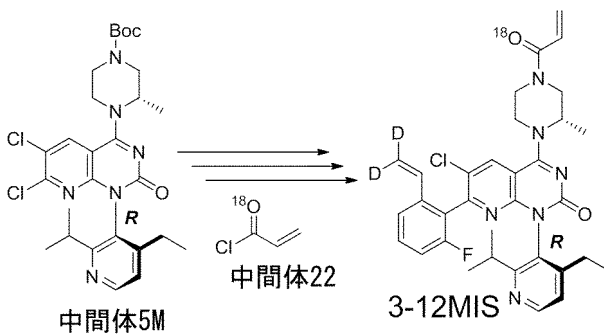
10

【0616】

実施例28-4:

【0617】

【化213】



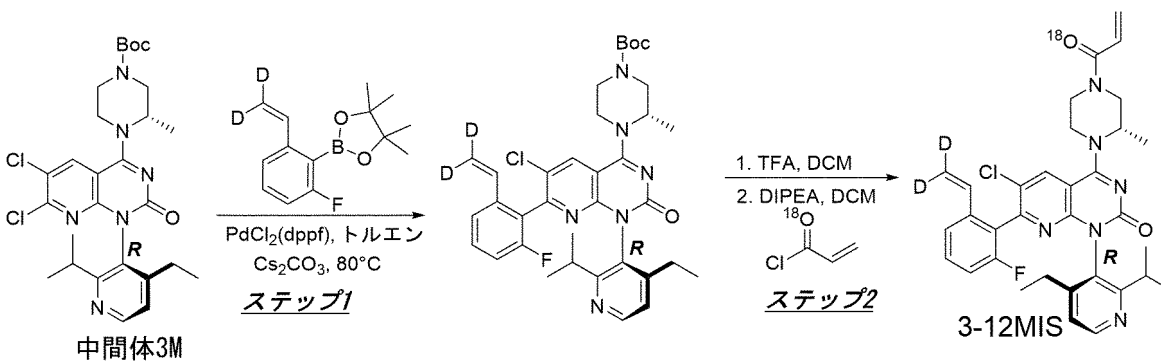
20

【0618】

実施例28の方法を参照して、中間体5Mおよび中間体22を原料として用いることによって、化合物3-12MISを調製した。R_f: 0.55 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【0619】

【化214】



40

【0620】

(ステップ1)

tert-ブチル-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-エチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(中間体3M)、炭酸セシウム、トルエン、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロリド、および2-(2-フルオロ-6-(ビニル-2,2-d₂)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボリナン)を一口フラスコに加え、添加後に内部の窒素ガス置換を行った。フラスコ内の混合物を80℃に加温して反応させた。

50

反応液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

【0621】

(ステップ2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを一口フラスコに加え、室温でトリフルオロ酢酸を滴下し、添加後室温で反応させた。反応後、反応液を0 に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくりと加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、O-18標識アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくりと滴下し、添加後も反応を続けた。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくりと注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、オフホワイトの固体を得た。

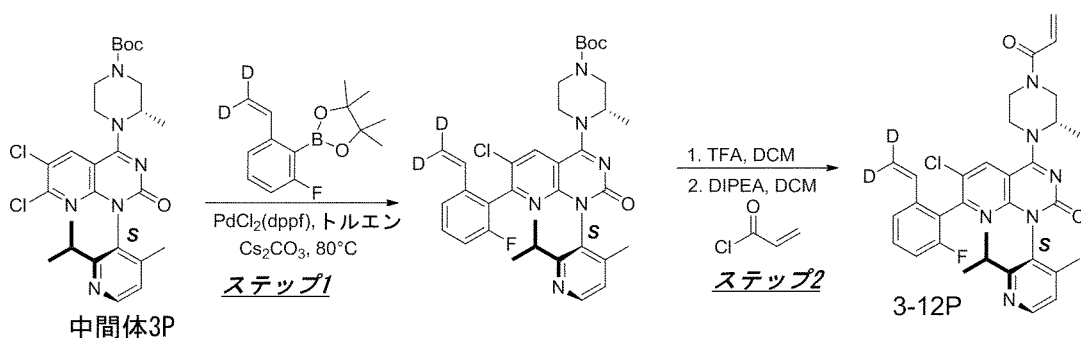
10

【0622】

実施例28-1P:

【0623】

【化215】



20

【0624】

(ステップ1)

tert-ブチル-(S)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(6.1g)、トリフルオロ-(2-フルオロ-6-(ビニル-2,2-d₂)フェニル)ホウ酸カリウム(3.84g)、トルエン(300ml)および水(15ml)を500mlの反応フラスコに加え、窒素ガス置換後、水酸化バリウム八水和物(14.1g)および1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリドジクロロメタン複合体(906mg)を加え、次いで3回の窒素ガス置換後50 に加温して反応させた。反応後、反応液を亜飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチルで1回再抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて4.3gの生成物を得た。

30

40

【0625】

(ステップ2)

tert-ブチル-(3S)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロ-6-(ビニル-2,2-d₂)フェニル)-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(4.3g)、およびジクロロメタン(56ml)を100mlの反応フラスコに加え、窒素ガス保護下で0 に冷却し、トリフルオロ酢酸(15ml)を滴下し、添加後、室温に戻して反応させた。反応液に重炭酸ナトリウ

50

ムの飽和水溶液を加えてpHを約9に調整し、攪拌してジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。

【0626】

残渣にジクロロメタン(40ml)およびDIPEA(10ml)を加え、窒素ガス保護下で0℃に冷却し、アクリロイルクロリド(871mg)を滴下し、添加後、熱保存反応に供した。塩化アンモニウムの飽和水溶液(30ml)を加えて反応をクエンチし、得られた溶液を室温で攪拌し、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーションを行って、溶媒を除去し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて、2.46gの生成物を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.43(dd, J=5.0, 2.2Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.32(tt, J=6.1, 3.7Hz, 2H), 7.06-6.94(m, 2H), 6.71-6.54(m, 1H), 6.40(d, J=16.7Hz, 1H), 6.14(d, J=6.0Hz, 1H), 5.80(dd, J=10.5, 1.9Hz, 1H), 4.96-4.69(m, 1H), 4.56-4.25(m, 2H), 3.78(dt, J=80.4, 17.6Hz, 3H), 3.40-3.01(m, 1H), 2.84-2.63(m, 1H), 1.99(t, J=9.0Hz, 3H), 1.54-1.40(m, 3H), 1.21(dd, J=9.1, 4.1Hz, 3H), 1.01(dt, J=11.3, 5.5Hz, 3H)。MS:m/z 589.2515[M+H]⁺。

10

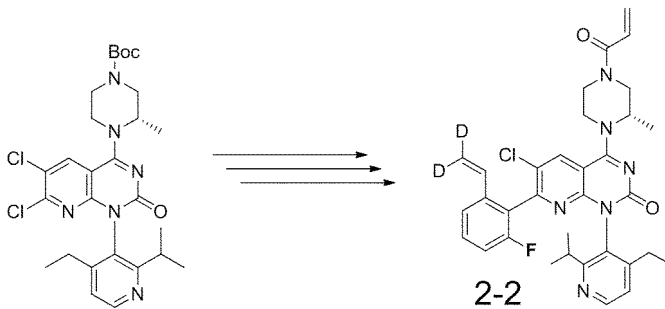
20

【0627】

実施例29:

【0628】

【化216】



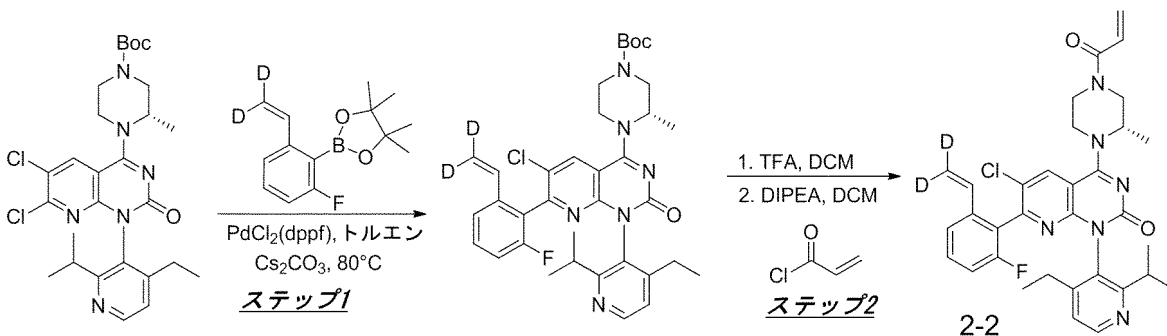
30

【0629】

実施例28の調製スキームを参照して、化合物2-2を調製した。R_f: 0.53(C₁₈H₂Cl₂:MeOH=10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【0630】

【化217】



40

【0631】

(ステップ1)

50

tert - ブチル - 4 - (6 , 7 - ジクロロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - エチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、炭酸セシウム、トルエン、[1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド、および 2 - (2 - フルオロ - 6 - (ビニル - 2 , 2 - d₂) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナン) を一口フラスコに加え、添加後に内部の窒素ガス置換を行った。フラスコ内の混合物を 80 に加温して反応させた。反応液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

10

【 0 6 3 2 】

(ステップ 2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを 50 ml の一口フラスコに加え、室温でトリフルオロ酢酸を滴下し、添加後室温で反応させた。反応後、反応液を 0 に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくりと加えて pH を 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよび N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくりと滴下し、添加後も反応を続けた。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくりと注ぐことによって反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、オフホワイトの固体を得た。

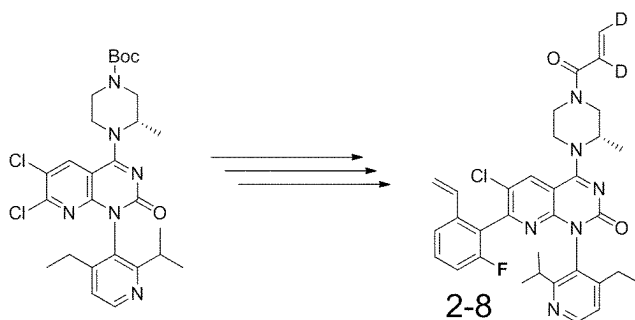
20

【 0 6 3 3 】

実施例 30 :

【 0 6 3 4 】

【 化 2 1 8 】



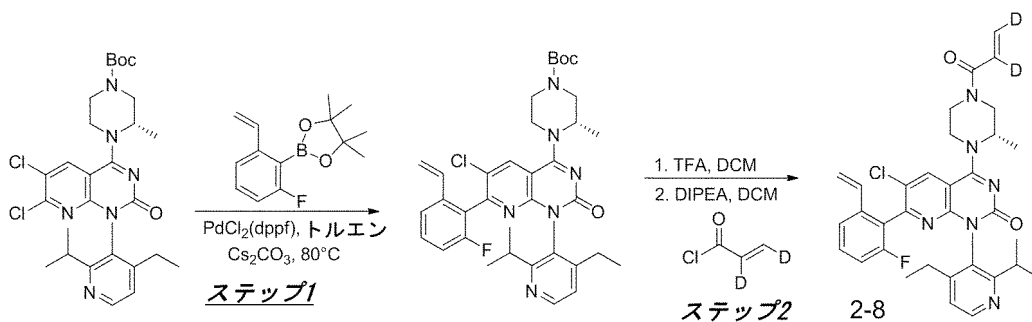
30

【 0 6 3 5 】

実施例 28 の調製スキームを参照して、化合物 2 - 8 を調製した。R_f : 0 . 5 4 (C H₂ C l₂ : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった :

【 0 6 3 6 】

【 化 2 1 9 】



50

【0637】

(ステップ1)

tert - ブチル - 4 - (6 , 7 - ジクロロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - エチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、炭酸セシウム、トルエン、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド、および 2 - (2 - フルオロ - 6 - (ビニル) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナンを一口フラスコに加え、添加後に内部の窒素ガス置換を行った。フラスコ内の混合物を 80 に加温して反応させた。反応液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

10

【0638】

(ステップ2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを 50 ml の一口フラスコに加え、室温でトリフルオロ酢酸を滴下し、添加後室温で反応させた。反応後、反応液を 0 に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくりと加えて pH を 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾燥した。残渣にジクロロメタンおよび N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、重水素標識されたアクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくりと滴下し、添加後も反応を続けた。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくりと注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、オフホワイトの固体を得た。

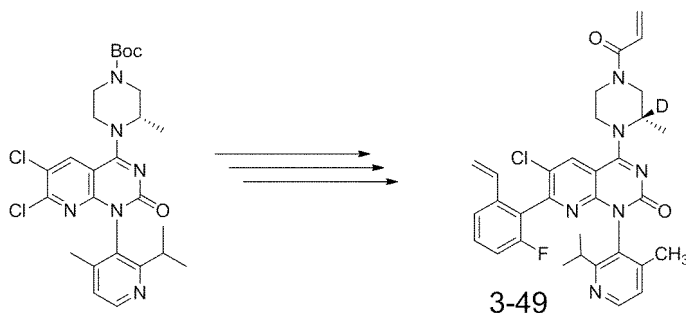
20

【0639】

実施例 31 :

【0640】

【化220】



30

【0641】

実施例 28 の調製スキームを参照して、化合物 3 - 49 を調製した。R_f : 0 . 53 (CH₂Cl₂ : MeOH = 10 : 1)。

40

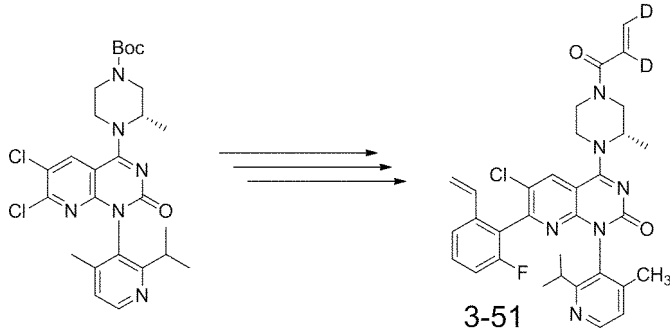
【0642】

実施例 32 :

【0643】

50

【化 2 2 1】



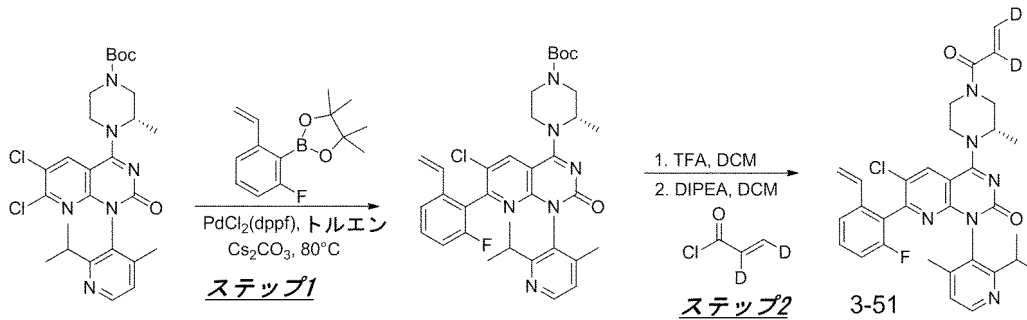
10

【 0 6 4 4 】

実施例 28 の調製スキームを参照して、化合物 3 - 5 1 を調製した。R_f : 0 . 5 5 (C H₂ C l₂ : M e O H = 1 0 : 1) 。 具 体 的 な 調 製 方 法 は 以 下 の 通 り で あ っ た :

【 0 6 4 5 】

【化 2 2 2】



20

【 0 6 4 6 】

(ステップ 1)

tert - ブチル - 4 - (6 , 7 - ジクロロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - エチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、炭酸セシウム、トルエン、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド、および 2 - (2 - フルオロ - 6 - (ビニル) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナンを一口フラスコに加え、添加後に内部の窒素ガス置換を行った。フラスコ中の混合物を 80 に加温して反応させた。反応液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

30

【 0 6 4 7 】

(ステップ 2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを 5 0 m l の一口フラスコに加え、室温でトリフルオロ酢酸を滴下し、添加後室温で反応させた。反応後、反応液を 0 に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液をゆっくりと加えて pH を 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾燥した。残渣にジクロロメタンおよび N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、重水素標識されたアクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくりと滴下し、添加後も反応を続けた。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくりと注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、オフホワイトの固体を得た。

40

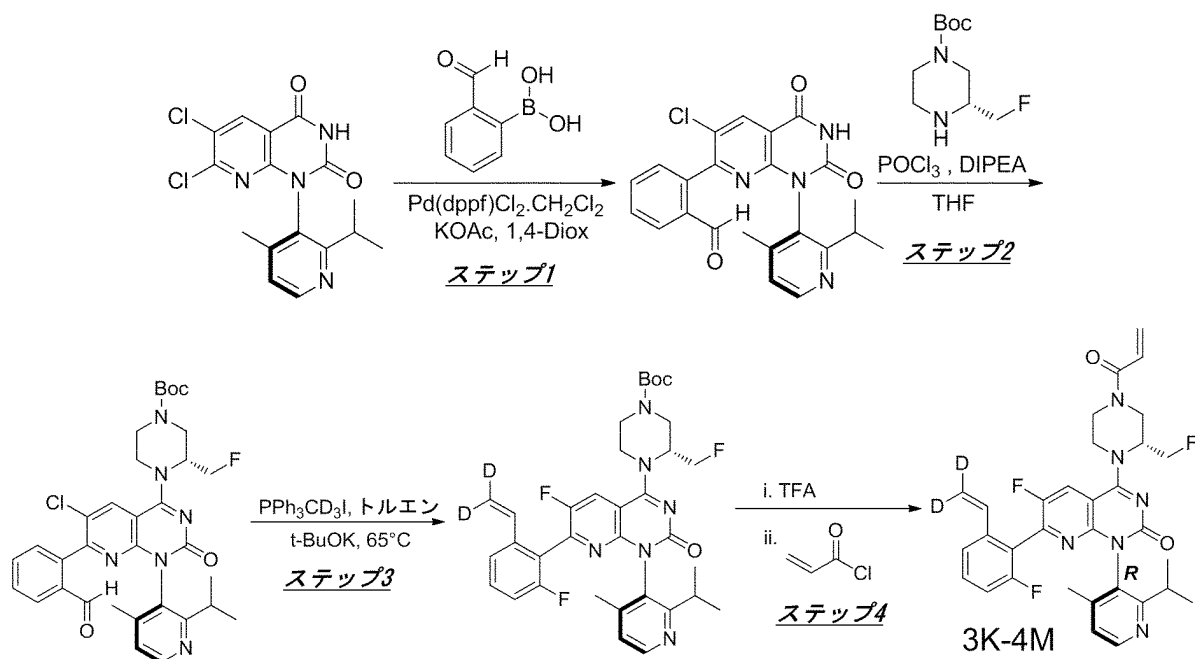
50

【 0 6 4 8 】

実施例 3 3 :

【 0 6 4 9 】

【 化 2 2 3 】



10

20

【 0 6 5 0 】

(ステップ 1)

(R) - 6, 7 - ジクロロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - ピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (3g)、2 - ホルミルフェニルボロン酸 (1.9g)、酢酸カリウム (2.4g)、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (709mg)、およびジオキサン (30ml) を 100ml の一口フラスコに加え、添加後に内部の窒素ガス置換を行った。得られた混合物を 85 に加温し、4 時間攪拌した。反応後、反応液を濾過し、濾液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3.6g の白色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.81 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.91 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS: m/z 435.1, [M + H]⁺。

30

【 0 6 5 1 】

(ステップ 2)

前工程からの生成物 (1.0g)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.4g)、tert - ブチル - (R) - 3 - (フルオロメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (753mg)、およびテトラヒドロフラン (40ml) を 100ml の三口フラスコに加え、その中で窒素ガス置換を行った。得られた混合物に、氷浴の条件下でホスホリルトリクロリド (705mg) をゆっくりと滴下し、次いで室温に戻し、攪拌した。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくりと加えることによって反応をクエンチさせ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、340mg の白色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.82 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (b

40

50

r s , 1 H) , 7 . 9 3 - 7 . 8 4 (m , 1 H) , 7 . 6 8 - 7 . 5 9 (m , 2 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 9 (m , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 5 . 2 5 - 4 . 6 5 (m , 3 H) , 4 . 4 5 - 4 . 1 8 (m , 3 H) , 3 . 9 1 - 3 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 1 2 (m , 2 H) , 2 . 7 8 - 2 . 6 4 (m , 1 H) , 2 . 0 5 (s , 3 H) , 1 . 5 3 (s , 9 H) , 1 . 2 4 (d , J = 6 . 7 H z , 3 H) , 1 . 0 3 (d , J = 6 . 7 H z , 3 H) 。 MS : m / z 6 3 5 . 3 , [M + H] ⁺ 。

【 0 6 5 2 】

(ステップ 3)

メチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムヨージド (1 . 9 7 g) 、カリウム t e r t - ブトキシド (5 4 3 m g) 、およびトルエン (4 0 m l) を 1 0 0 m l の反応フラスコに加え、窒素ガス保護下で 6 5 に加温し、1 時間攪拌した。前工程からの生成物 (1 . 2 g) のトルエン溶液 (3 0 m l) を反応フラスコに滴下し、得られた混合物を添加後さらに 3 0 分間攪拌した。反応液を塩化アンモニウムの飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、7 0 0 m g の淡黄色固体を得た。MS : m / z 6 3 7 . 3 , [M + H] ⁺ 。

10

【 0 6 5 3 】

(ステップ 4)

前工程からの生成物 (3 0 0 m g) およびジクロロメタン (5 m l) を 5 0 m l の一口フラスコに加え、窒素ガス置換し、氷浴の条件下でトリフルオロ酢酸 (1 . 2 m l) をゆっくりと滴下し、室温で攪拌した。反応後、反応液を濃縮乾固した。濃縮物にジクロロメタン (2 0 m l) を加え、窒素ガス置換し、氷浴条件下、適正量の D I P E A をゆっくりと滴下し、得られた溶液の pH を 7 ~ 8 に調整しおよびアクリロイルクロリド (5 4 m g) 、 0 で攪拌した。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えることによって反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2 0 3 m g の白色固体を得た。MS : m / z 5 9 1 . 2 , [M + H] ⁺ 。

20

【 0 6 5 4 】

実施例 3 4 :

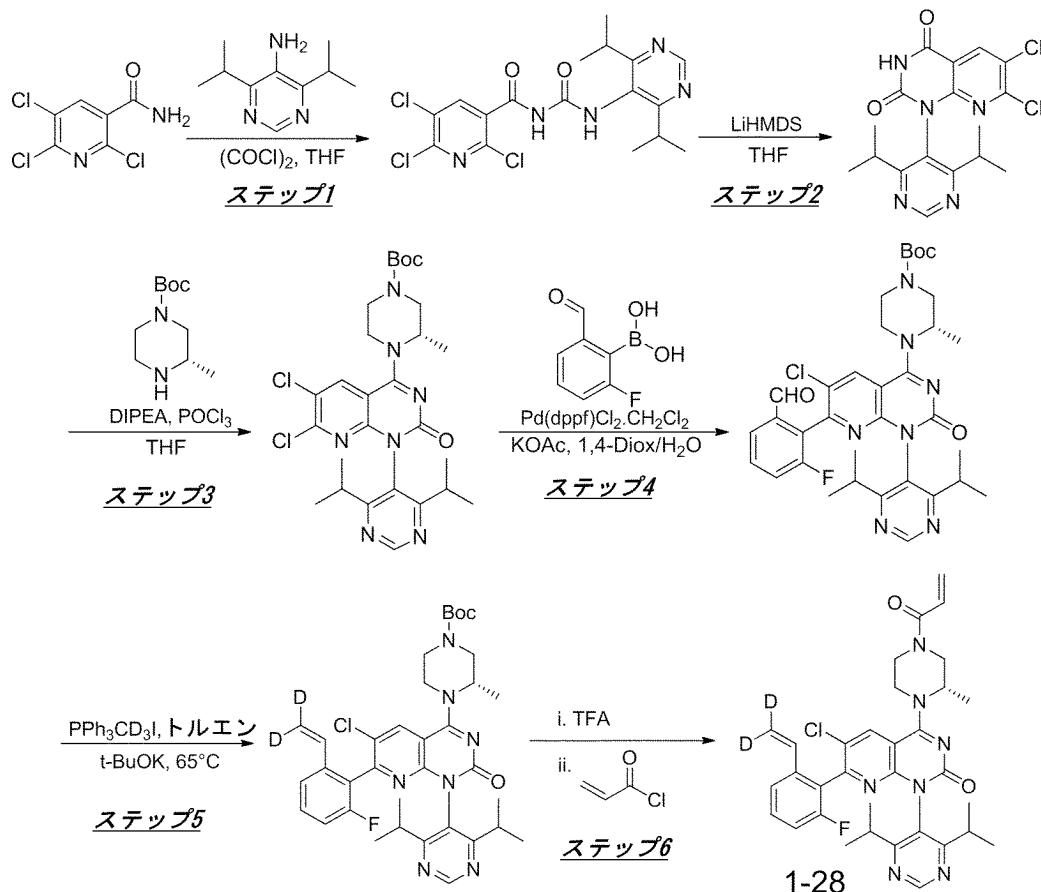
30

【 0 6 5 5 】

40

50

【化 2 2 4】



10

20

【0 6 5 6】

(ステップ1)

テトラヒドロフラン (20 ml) を 50 ml の三口フラスコに加え、窒素ガス置換し、 -5°C に冷却し、塩化オキサリル (1.3 g) をゆっくりと滴下し、10 分間攪拌し、2, 5, 6 - トリクロロニコチンアミド (2.0 g) をバッチで加え、 45°C に加温し、1 時間攪拌した。反応後、反応液を乾固するまで濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (15 ml) を加え、窒素ガス置換し、 -5°C に冷却し、4, 6 - ジイソプロピルピリジン - 5 - アミン (1.1 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) をゆっくりと滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応後、反応液に水を加えて反応をクエンチし、濃縮してテトラヒドロフランを除去し、炭酸ナトリウムの飽和水溶液を加えて、水相の pH を 7 ~ 8 に調整し、室温で 10 分間攪拌し、次いで濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、2.6 g のオフホワイトの固体を得た。MS : m/z 430.1, [M+H]⁺。

30

【0 6 5 7】

(ステップ2)

前工程からの生成物 (2.6 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) を 250 ml の三口フラスコに加え、窒素ガス置換し、 $10 \sim 15^{\circ}\text{C}$ に冷却し、LiHMDS (THF 中 1 M、13.6 ml) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えることによって反応をクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を大量の固体が沈殿するまで濃縮し、次いでメチルターシャリーブチルエーテル (3 ml) を加え、室温で 10 分間攪拌し、次いで濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、1.7 g の白色固体を得た。MS : m/z 394.1, [M+H]⁺。

40

【0 6 5 8】

(ステップ3)

前工程からの生成物 (1.7 g)、テトラヒドロフラン (45 ml)、DIPEA (3

50

・ 3 g)、および (S) - 4 - N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - メチルピペラジン (861 mg) を 100 ml の三口フラスコに加え、窒素ガス置換し、氷浴の条件下でオキシ塩化リン (1.3 g) をゆっくりと滴下し、室温で 30 分間攪拌し、次いで (S) - 4 - N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - メチルピペラジン (430 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えることによって反応をクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、2.5 g の茶色固体を得た。MS : m / z 576.2, [M + H]⁺。

【 0659 】

(ステップ 4)

前工程からの生成物 (1.5 g)、2 - ホルミルベンゼンボロン酸 (435 mg)、炭酸カリウム (765 mg)、Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (245 mg)、1, 4 - ジオキサン (15 ml)、および水 (1.5 ml) を 50 ml の一口フラスコに加え、窒素ガス置換し、80 に加温し、攪拌した。反応後、反応液を濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.3 g の茶色固体を得た。MS : m / z 664.3, [M + H]⁺。

【 0660 】

(ステップ 5)

メチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムヨード (1.34 g)、カリウム tert - ブトキシド (513 mg)、およびトルエン (40 ml) を 100 ml の反応フラスコに加え、窒素ガス保護下で 65 に加温し、1 時間攪拌した。前工程からの生成物 (1.0 g) のトルエン溶液 (30 ml) を反応フラスコに滴下し、得られた混合物を添加後さらに 30 分間攪拌した。反応液を塩化アンモニウムの飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、453 mg の淡黄色固体を得た。MS : m / z 664.3, [M + H]⁺。

【 0661 】

(ステップ 6)

前工程からの生成物 (800 mg) およびジクロロメタン (10 ml) を 50 ml の一口フラスコに加え、窒素ガス置換し、氷浴の条件下でトリフルオロ酢酸 (4.1 g) をゆっくりと滴下し、30 に加温し、30 分間攪拌した。反応後、反応液を濃縮乾固した。濃縮物に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、水相の pH を 7 ~ 8 に調整し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を大量の固体が沈殿するまで濃縮し、次いで MTBE (5 ml) を加え、室温で攪拌し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させた。乾燥させた濾過ケーキおよびジクロロメタン (10 ml) を 50 ml の一口フラスコに加え、氷浴の条件下で DIPEA (930 mg) およびアクリロイルクロリド (163 mg) をゆっくりと滴下し、30 に加温し、攪拌した。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えることによって反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、420 mg の茶色固体を得た。MS : m / z 618.3, [M + H]⁺。

【 0662 】

本発明の化合物の一部について、合成および調製における利点を以下のように要約する：

WO 2018217651 A 1 は、スズキ反応によって「炭素 - 炭素結合」を構築するための 2 つの戦略を開示しており、これらは以下のように要約される：

【 0663 】

10

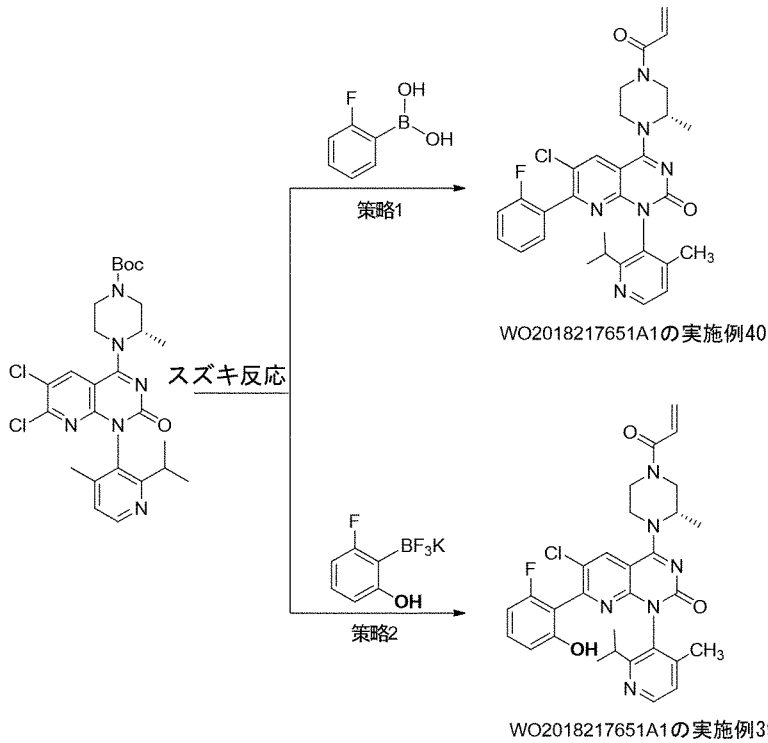
20

30

40

50

【化 2 2 5】



10

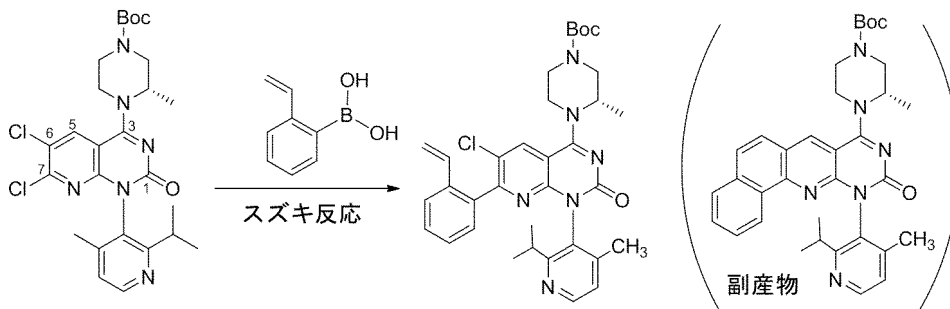
20

【0 6 6 4】

一方、策略1で行われたスズキ反応では「炭素 - 炭素結合の構築」の原料として「遊離ホウ酸」が用いられている。策略2では「炭素 - 炭素結合の構築」の中間体として「ホウフッ化カリウム」が用いられている。参照のWO2018217651A1に記載されている方法を単に本発明の化合物に適用した場合、「塩素置換」が親核分子構造の6位に存在する場合、スズキ反応中に以下の副反応が起こる：

【0 6 6 5】

【化 2 2 6】



30

40

【0 6 6 6】

上記の副反応を回避するために、「親核分子構造中の6位に存在する塩素置換」を有する分子の構築のための以下の2つの合成スキームが本発明に適用される：

スキーム1：本発明のアルケン置換を有する分子は、「スズキ反応」の策略を「ウィッティヒ」反応と組み合わせて用いることによって構築される。例えば、実施例2の化合物3-6の調製について、第1工程では、まずウィッティヒ反応のための前駆体化合物、すなわち、「アルデヒド官能基」を有するホウ酸中間体を用いることによってスズキ反応を行い、次いで第2工程では、副反応の発生を回避するために、「ウィッティヒ反応」を用いることによって、「アルケン官能基」を構築した。

【0 6 6 7】

50

を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.0 gの淡黄色固体を得た。

【0673】

(ステップ3)

前工程からの生成物(1.0 g)およびジクロロメタン(10 ml)を50 mlの一口フラスコに加え、10 ~ 15 でトリフルオロ酢酸(10 ml)を滴下し、添加後さらに1時間攪拌した。反応液を濃縮乾固した。残渣にジクロロメタン(10 ml)を加え、0 に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.6 ml)を加え、次いでアクリロイルクロリド(214 mg)のジクロロメタン溶液(1 ml)をゆっくりと滴下し、添加後30分間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液をゆっくりと注いで反応をクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、800 mgの淡黄色固体(すなわち、化合物TM-1)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.56 - 8.45 (m, 2H), 7.75 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.75 (m, 2H), 6.22 (dd, J = 16.6, 5.4 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 17.7, 0.7 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.50 - 4.24 (m, 2H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.41 (m, 1H), 3.34 - 3.04 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 1H), 2.02 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆): 165.4, 163.0, 162.8, 162.5, 161.8, 158.9, 158.5, 158.2, 157.8, 155.3, 155.1, 153.9, 152.0, 151.9, 147.3, 137.5, 131.6, 130.2, 129.3, 128.6, 128.5, 128.33, 128.29, 128.2, 125.7, 125.58, 125.56, 125.4, 125.2, 125.1, 124.6, 123.9, 119.1, 119.0, 106.8, 51.5, 51.3, 49.2, 45.7, 45.2, 42.1, 30.0, 22.10, 22.08, 21.91, 21.88, 17.95, 17.90, 16.2, 15.5。MS: m/z 587.2, [M+H]⁺。

【0674】

比較化合物TM-2の調製:

【0675】

10

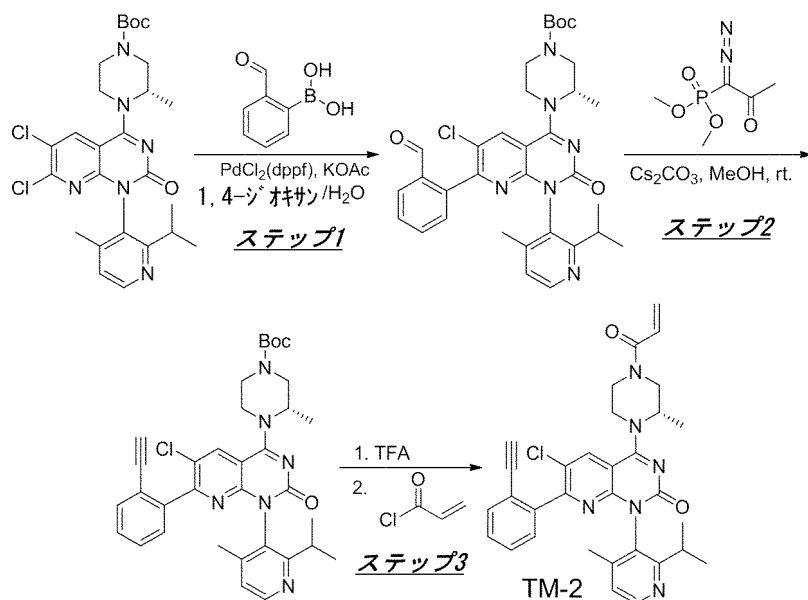
20

30

40

50

【化 2 2 8】



10

【0 6 7 6】

(ステップ1)

tert-ブチル-(S)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(2.0 g)、2-ホルミルフェニルボロン酸(1.1 g)、酢酸カリウム(1.1 g)、1,4-ジオキサン(20 ml)、水(2 ml)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドジクロロメタン複合体(132 mg)を三口フラスコに加え、その中で窒素ガス置換を行った。フラスコ中の混合物を80 に加温し、2時間撹拌した。反応後、得られた溶液を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.6 gの黄色固体を得た。

20

【0 6 7 7】

(ステップ2)

前工程からの生成物(1.6 g)および炭酸セシウム(1.7 g)を500 mlの乾燥した一口フラスコに加え、溶解のためにメタノール(25 ml)を加え、窒素ガス置換後、室温でジメチル-(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(1.0 g)を滴下し、添加後、室温で2時間反応させた。反応液に食塩水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル(20 ml x 3)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.3 gの発光性の黄色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.47(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.57-7.50(m, 1H), 7.42-7.33(m, 2H), 7.13-7.08(m, 1H), 7.06(dd, J = 4.9, 0.6 Hz, 1H), 4.92(m, 1H), 4.53-3.89(m, 3H), 3.81-3.56(m, 1H), 3.44-3.04(m, 2H), 2.94(s, 1H), 2.84-2.69(m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.59-1.49(m, 12H), 1.24(d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.05(d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS: m/z 613.3, [M+H]⁺。

30

40

【0 6 7 8】

(ステップ3)

前工程からの生成物(1.3 g)、ジクロロメタン(10 ml)、およびトリフルオロ酢酸(1.8 g)を500 mlの乾燥した一口フラスコに加え、添加後室温で2時間撹拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタン

50

(20 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。濃縮物に DIPEA (415 mg、3.2 mmol) およびジクロロメタン (15 ml) を加え、10 分間攪拌し、次いで氷浴の条件下でアクリロイルクロリド (226 mg) をゆっくりと滴下し、攪拌し、30 分間反応させた。反応液に水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタン (20 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、910 mg の淡黄色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.74 - 6.54 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 16.7, 1.4 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 5.21 - 4.24 (m, 3H), 4.14 - 3.53 (m, 3H), 3.41 - 3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS: m/z 567.2, [M + H]⁺。

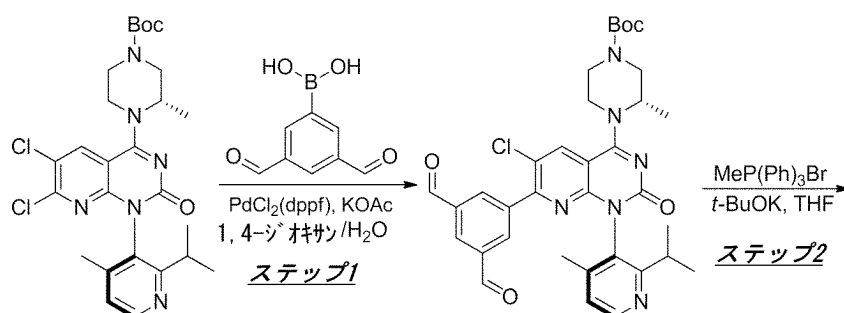
10

【0679】

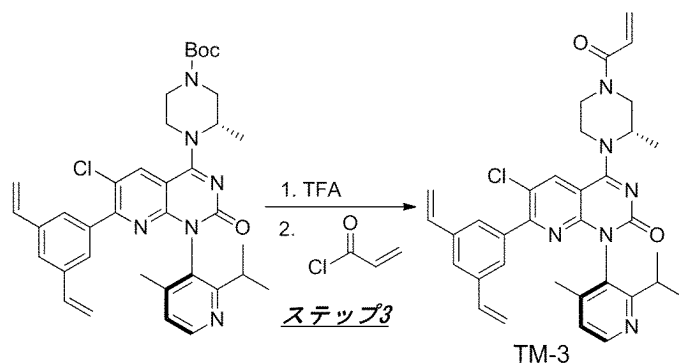
比較化合物 TM-3 の調製:

【0680】

【化229】



20



30

【0681】

(ステップ1)

tert-ブチル-(R)-(S)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(7.1 g)、(3,5-ジホルミルフェニル)ボロン酸(2.8 g)、Pd(dppf)Cl₂(0.95 g)、酢酸カリウム(3.8 g)、1,4-ジオキサン(80 ml)、および水(20 ml)を250 mlの一口フラスコに加え、内部の窒素ガス交換を行った。得られた混合物を90 に加温し、2.5時間反応させた。反応後、反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4.0 gの淡黄白色固体を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

40

50

: 10.05 (s, 2H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.06 - 4.78 (m, 1H), 4.57 - 3.55 (m, 4H), 3.45 - 3.01 (m, 2H), 2.86 - 2.69 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0682】

(ステップ2)

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (8.9 g)、カリウム *tert*-ブトキシド (3.5 g)、およびテトラヒドロフラン (100 ml) を 250 ml の三口フラスコに加え、窒素ガス置換し、室温で1時間攪拌した。得られた混合物に、前工程からの生成物 (2.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。反応後、反応液に塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1.9 g の淡黄色固体を得た。

10

【0683】

(ステップ3)

前工程からの生成物 (1.9 g) およびジクロロメタン (20 ml) を 100 ml の一口フラスコに加え、窒素ガス置換し、氷浴の条件下でトリフルオロ酢酸 (10 ml) をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。反応後、反応液を濃縮乾固した。濃縮物にジクロロメタン (20 ml) を加えて溶解し、窒素ガス置換し、氷浴の条件下で DIPEA (2.3 g) およびアクリロイルクロリド (402 mg) をゆっくりと滴下し、室温で0.5時間攪拌した。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えることによって反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、500 mg の淡黄色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.27 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.99 - 6.82 (m, 1H), 6.81 - 6.65 (m, 2H), 6.32 - 6.19 (m, 1H), 5.85 - 5.73 (m, 3H), 5.36 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 5.00 (br s, 1H), 4.51 - 4.04 (m, 3H), 3.92 - 3.44 (m, 2H), 3.35 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 - 0.98 (m, 3H)。MS: m/z 595.2676, [M+H]⁺。

20

30

【0684】

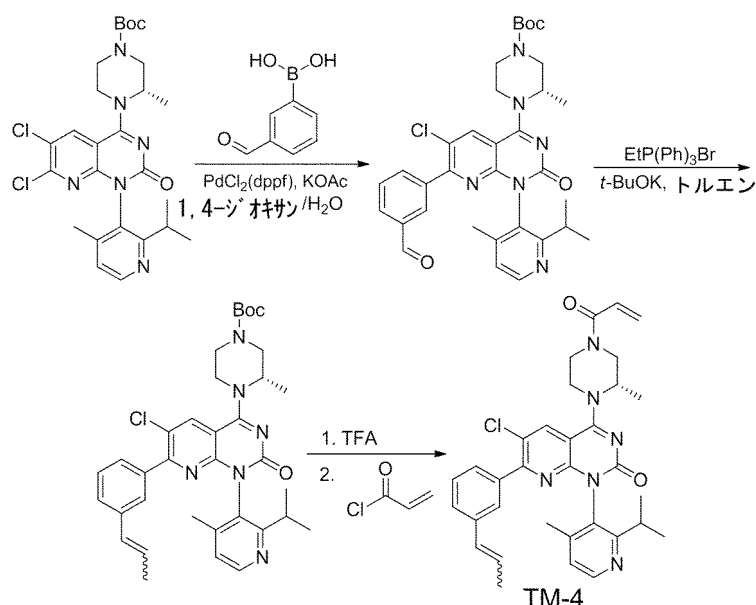
比較化合物 TM - 4 の調製:

【0685】

40

50

【化 2 3 0】



10

【0 6 8 6】

(ステップ 1)

tert-ブチル-(S)-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(10.0g)、酢酸カリウム(8.8g)、Pd(dppf)Cl₂(1.3g)、3-ホルミルフェニルボロン酸(4.1g)、1,4-ジオキサン(180ml)、および水(20ml)を500mlの一口フラスコに加え、内部の窒素ガス置換を行った。得られた混合物を90に加温し、2時間撹拌した。反応後、反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、9.0gの淡黄色固体を得た。MS:m/z 617.2671, [M+H]⁺。

30

【0 6 8 7】

(ステップ 2)

エチルトリフェニルホスホニウムブロミド(2.3g)、カリウムtert-ブトキシド(685mg)、およびトルエン(30ml)を250mlの三口フラスコに加え、窒素ガス置換し、65に加温し、2時間撹拌した。得られた混合物に、前工程からの生成物(1.5g)のトルエン溶液(10ml)をゆっくりと滴下し、100に加温し、2時間反応させた。反応後、反応液を室温まで冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、600mgの淡黄色固体を得た。

40

【0 6 8 8】

(ステップ 3)

前工程からの生成物(600mg)およびジクロロメタン(6ml)を50mlの一口フラスコに加え、窒素ガス置換し、氷浴の条件下でトリフルオロ酢酸(3ml)をゆっくりと滴下し、室温で1時間撹拌した。反応後、反応液を濃縮乾固した。濃縮物にジクロロメタン(6ml)を加え、窒素ガス置換し、氷浴の条件下でDIPEA(740mg)およびアクリロイルクロリド(173mg)をゆっくりと滴下し、室温で0.5時間撹拌した。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えることによって反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラ

50

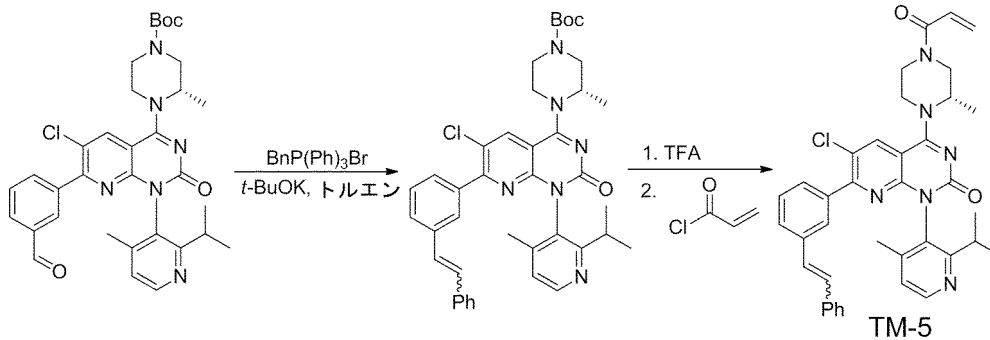
フィーで精製し、250 mg の淡黄色固体を得た。MS : m / z 583 . 2686 , [M + H] ⁺。

【0689】

比較化合物 TM - 5 の調製 :

【0690】

【化231】



10

【0691】

(ステップ1)

ベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.6 g)、カリウム tert - ブトキシド (682 mg)、およびトルエン (15 ml) を 250 ml の三口フラスコに加え、窒素ガス置換し、65 に加温し、2時間攪拌した。得られた混合物に、tert - ブチル - (S) - 4 - (6 - クロロ - 7 - (3 - ホルミルフェニル) - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.5 g) のトルエン溶液をゆっくりと滴下し、100 に加温し、2時間反応させた。反応後、反応液を室温まで冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、800 mg の淡黄色固体を得た。

20

【0692】

(ステップ2)

前工程からの生成物 (800 mg) およびジクロロメタン (10 ml) を 50 ml の一口フラスコに加え、窒素ガス置換し、氷浴の条件下でトリフルオロ酢酸 (5 ml) をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。反応後、反応液を濃縮乾固した。濃縮物にジクロロメタン (10 ml) を加え、窒素ガス置換し、氷浴の条件下で DIPEA (897 mg) およびアクリロイルクロリド (209 mg) をゆっくりと滴下し、室温で0.5時間攪拌した。反応後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えることによって反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、278 mg の淡黄色固体を得た。MS : m / z 645 . 2856 , [M + H] ⁺。

30

40

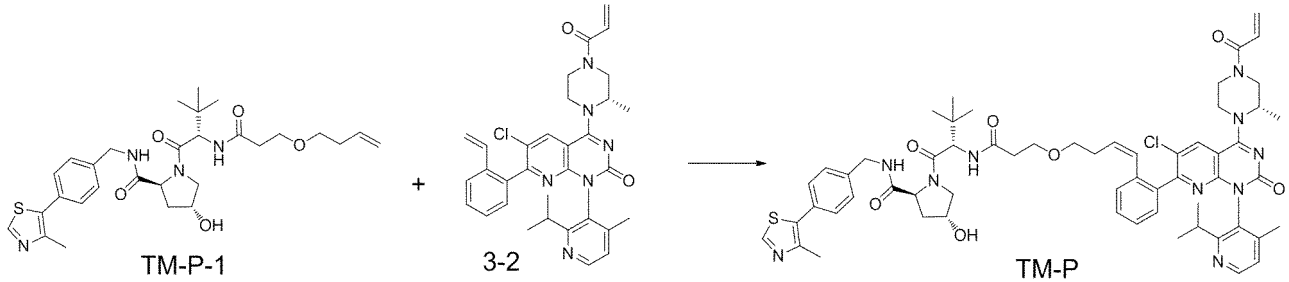
【0693】

「アルケンメタセシス反応」を用いることによる PROTAC (タンパク質分解標的キメラ) 分子の調製における化合物 3 - 2 の適用 :

【0694】

50

【化 2 3 2】



10

【0695】

TM-P-1は参考文献(Targeted Degradation of Oncogenic KRASG12C by VHL-Recruiting PROTACs; ACS Cent. Sci. 2020, 6, 1367-1375)を参照することによって調製し、次いでこれを化合物3-2とのアルケンメタセシス反応に供し(参考文献: J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 17160-17161; Org. Lett., 2007, 9, 1203-1206; J. Am. Chem. Soc., 2013, 135, 1276-1279; J. Am. Chem. Soc., 2019, 141, 6791-6796; J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 13652-13653; Org. Lett., 2007, 9, 769-771; J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 4079-4089)、続いて精製して化合物TM-Pを得た。

【0696】

〔生物学的試験〕

(1. NCI-H358における細胞増殖阻害活性のIC₅₀値[3Dモデル試験])

100 μlの高濃度のアガロースゲルを、底部アガロースゲル層として96ウェルプレートに広げた。低濃度のアガロースと細胞を含む増殖培地とを混合し、次いで底部アガロース層に広げ、冷却し、固化させ、次いで37℃で一晩インキュベートした。DMSOを用いることによって試験化合物から母液を調製し、次いでRPMI 1640増殖培地での勾配溶出に供した。勾配溶出後の異なる濃度を有する試験化合物の溶液を、アガロース-細胞の上層を含む96ウェルプレートに加えた。溶媒コントロールウェルを設定し、CO₂インキュベータ中でプレートをインキュベートした。インキュベーション期間中に薬剤含有培地を交換し、細胞増殖状況を観察した。インキュベーション後、細胞をNBTで染色し、細胞コロニー形成の数を計数し、細胞増殖を阻害する化合物のIC₅₀値を求めた。

30

【0697】

本発明の代表的な化合物の一部の活性データは以下の通りである：

ここで、「A」は<50のIC₅₀値(nM)を表す；

「B」は50~150(150は含まない)のIC₅₀値(nM)を表す；

「C」は150~300のIC₅₀値(nM)を表す；

「D」は>300のIC₅₀値(nM)を表す。

【0698】

40

50

【表 2】

化合物番号	NCI-H358 [3D モデル試験] に対する 細胞増殖阻害活性のIC ₅₀ 値
3-1	A
3-2	A
3-5	A
3-6	A
3-19	A
3-20	A
3-23	A
3-24	A
3-25	A
3-27	A
4-3	A
4-8	A
4-9	A
4-11	A
4-16	A
4-23	A
5-3	A
5-8	A
5-9	A
5-11	A
5-24	A

10

20

30

【0699】

化合物 3 - 1、化合物 3 - 2、化合物 3 - 5、化合物 3 - 6、化合物 3 - 19、および化合物 3 - 20 などの化合物は、K R A S G 1 2 C 変異体型細胞 N C I - H 3 5 8 に対して有意な抗細胞増殖活性を示す。

40

【0700】

(2 . C e l l T i t e r - G l o 試薬による M I A P a C a - 2 の細胞増殖活性の試験)

指数増殖期の M I A P a C a - 2 細胞をトリプシン - E D T A で消化し、ウェル当たり 2 0 0 0 ~ 3 0 0 0 細胞を有する 9 6 ウェルプレートにプレーティングし、37、5% C O₂ で一晩インキュベートした。D M S O を用いることによって試験化合物から母液を調製し、D M E M 増殖培地で勾配溶出に供し、次いで 9 6 ウェルプレートに加え、37

50

、5% CO₂のインキュベータ中で72時間インキュベートした。インキュベーション後、等体積のCell Titer - Glo試験試薬を各ウェルに加え、得られた96ウェルプレート振盪後インキュベートした。化学ルミネセンス値をマイクロプレートリーダーによって測定し、MIA PaCa-2細胞の増殖を阻害する試験化合物のIC₅₀値をフィッティングし、GraphPad Prismソフトウェアによって計算した。

【0701】

ここで、「A」は<50のIC₅₀値(nM)を表し、「B」は50~150(150は含まない)のIC₅₀値(nM)を表し、「C」は150~300のIC₅₀値(nM)を表し、「D」は>300のIC₅₀値(nM)を表す。

【0702】

【表3】

化合物番号	MIA PaCa-2 に対する化合物の細胞増殖阻害活性のIC ₅₀ 値
3-1	A
3-2	A
3-5	A
3-6	A
3-8	A
3-19	A
3-20	A
3-23	A
3-24	A
4-3	A
4-8	A
4-23	A
5-3	A
5-8	A
5-24	A

【0703】

化合物3-1、化合物3-2、化合物3-5、化合物3-6、化合物3-19、および化合物3-20などの化合物は、KRAS G12C変異体型細胞MIA PaCa-2に対して有意な抗細胞増殖活性を示す。

【0704】

(3. Cell Titer - Glo試験によるNCI-H358の細胞増殖活性の試験)

指数増殖期のNCI-H358細胞をトリプシン-EDTAで消化し、ウェル当たり2000~3000細胞を有する96ウェルプレートにプレートし、37℃、5% CO₂で一晩インキュベートした。試験化合物から、DMSOを用いることによって母液を調製し、RPMI 1640増殖培地で勾配溶出に供し、次いで96ウェルプレートに加え、37

10

20

30

40

50

、5% CO₂のインキュベータ中で72時間インキュベートした。インキュベーション後、等体積のCell Titer - Glo試験試薬を各ウェルに加え、得られた96ウェルプレート振盪後インキュベートした。化学ルミネセンス値をマイクロプレートリーダーにより測定し、NCI-H358細胞の増殖を阻害する試験化合物のIC₅₀値をフィッティングし、GraphPad Prismソフトウェアにより計算した。

【0705】

ここで、「A」は50以下のIC₅₀値(nM)を表し、「B」は50超のIC₅₀値(nM)を表す。

【0706】

【表4】

10

化合物番号	NCI-H358 の細胞増殖阻害活性の IC ₅₀ 値
2-3	A
2-8	A
3-49	A
3-51	A
3-12M	A
3-12P	B
3-16M	A
3-16P	B

20

【0707】

試験結果は、化合物2-3、化合物2-8、化合物3-49、化合物3-51、化合物3-12M、および化合物3-16Mが、KRAS G12C変異体細胞NCI-H358に対して有意な抗細胞増殖活性を示すことを実証している。

30

【0708】

軸不斉R配置を有する化合物3-12Mは、軸不斉S配置を有する対応する化合物3-12Pよりも、NCI-H358における有意に良好な細胞増殖阻害活性を示す。R配置を有する化合物3-12Mの細胞増殖阻害活性は、軸不斉S配置を有する対応する化合物3-12Pの細胞増殖阻害活性の5倍以上である。

【0709】

軸不斉R配置を有する化合物3-16Mは、軸不斉S配置を有する対応する化合物3-16Pよりも、NCI-H358における有意に良好な細胞増殖阻害活性を示す。

【0710】

40

(4. NCI-H358の細胞増殖活性における化合物の阻害試験)

NCI-H358細胞の増殖活性における化合物の阻害効果を、バイオアッセイ試験3の方法を参照して試験した。試験結果は以下の通りである。

【0711】

ここで、「A」は50以下のIC₅₀値(nM)を表し、「B」は50超のIC₅₀値(nM)を表す。

【0712】

50

【表 5】

化合物番号	NCI-H358 の細胞増殖 阻害活性のIC ₅₀ 値
3-1MIS	A
3-3MIS	A
3-4MIS	A
3-5MIS	A
3-7MIS	A
3-8MIS	A
3-9MIS	A
3-11MIS	A
3-12MIS	A

10

20

【0713】

試験結果は、化合物3-1MIS、化合物3-3MIS、化合物3-4MIS、化合物3-5MIS、化合物3-7MIS、化合物3-8MIS、化合物3-9MIS、化合物3-11MIS、および化合物3-12MISがKRAS G12C変異体型細胞NCI-H358に対して有意な抗細胞増殖活性を示すことを実証している。

【0714】

(5. 化合物の予備安全性試験)

試験試料：化合物3-2、化合物3-6、化合物3-12M、化合物3-20、および化合物4-8。

【0715】

動物種および動物数：Balb/c；1群当たり6匹（雄半数および雌半数）。

30

【0716】

投与様式：強制経口投与。

【0717】

動物のグループ分けおよび投与用量：ビヒクルブランク群、化合物3-2群（200mg/kg、400mg/kg、800mg/kg）、化合物3-6群（200mg/kg、400mg/kg、800mg/kg）、化合物3-12M群（200mg/kg、400mg/kg、800mg/kg）、化合物3-20群（200mg/kg、400mg/kg、800mg/kg）、化合物4-8群（200mg/kg、400mg/kg、800mg/kg）。

40

【0718】

投与頻度：1日1回、5日間。

【0719】

試験手順：

投与後、ケージ側で4時間急性毒性反応を観察し、明らかな異常を示した動物について詳細な臨床観察を行った。全体的な臨床観察は、試験期間中1日2回（朝1回および午後1回）行った。死亡、病的状態、呼吸、分泌物、糞、および飼料、飲水状況などを観察し、投与期間中のマウスの体重変化を記録した。各群の動物は投与後に安楽死させ、全動物を解剖して総括的観察に供した。

【0720】

50

【表 6】

群	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
ビヒクル群	/	/	/	/	/
化合物 3-2 群	200mg/kg	200mg/kg	400mg/kg	400mg/kg	800mg/kg
化合物 3-6 群	200mg/kg	200mg/kg	400mg/kg	400mg/kg	800mg/kg
化合物 3-12M 群	200mg/kg	200mg/kg	400mg/kg	400mg/kg	800mg/kg
化合物 3-20 群	200mg/kg	200mg/kg	400mg/kg	400mg/kg	800mg/kg
化合物 4-8 群	200mg/kg	200mg/kg	400mg/kg	400mg/kg	800mg/kg

10

【0721】

試験結果：投与期間中、化合物 3 - 2、化合物 3 - 6、化合物 3 - 12 M、化合物 3 - 20、および化合物 4 - 8 について、投与群の全ての動物は水および食物摂取量、活動および体重が正常であり、有意な異常は示されなかった。化合物 3 - 2、化合物 3 - 6、化合物 3 - 12 M、化合物 3 - 20、および化合物 4 - 8 の最大耐量は、最初は 800 mg / kg を超えることが示唆される。

20

【0722】

(6. ノードマウスを用いた腫瘍細胞 M I A P a C a - 2 由来の異種移植腫瘍モデルの薬力学試験)

モデルの確立および投与レジメン：

動物種および動物数：B a l b / c ノード；1 群当たり 6 匹。

【0723】

試験試料：化合物 3 - 2、化合物 3 - 6、化合物 3 - 20、化合物 3 - 12 M。

【0724】

試験群：ブランク溶媒コントロール群；化合物 3 - 2 (10 mg / kg、Q D × 15 日)、化合物 3 - 6 (10 mg / kg、Q D × 15 日)、化合物 3 - 20 (10 mg / kg、Q D × 15 日)、化合物 3 - 12 M (10 mg / kg、Q D × 15 日)。

30

【0725】

動物モデル確立：対数増殖期の M I A p a c a - 2 腫瘍細胞をインビトロで培養し、回収し、ノードマウスの右背に 5×10^6 細胞 / 各の量で皮下接種した。腫瘍体積が $150 \sim 300 \text{ mm}^3$ に達した時点で、腫瘍保有ノードマウスを無作為にグループ分けした。その後、各群の動物に投与し、初回投与の日を試験 1 日目とした。

【0726】

投与経路および頻度：強制経口投与；1 日 1 回。

【0727】

全体的な状態観察：観察時間および頻度：1 日 1 回；観察の指標または内容：投与部位、外観および徴候、全体的な行動の活動、精神状態、死亡およびその他の動物の異常動作を含むが、これらに限定されない。試験終了時に動物を安楽死させた。

40

【0728】

腫瘍体積計算： $V = 1 / 2 \times \text{長径} \times \text{短径}^2 (\text{mm}^3)$ 。腫瘍増殖阻害率 T G I (%) を用いて、化合物の腫瘍阻害の有効性を評価する。 $T G I (\%) = [1 - (\text{投与終了時の治療群の平均腫瘍体積} - \text{投与開始時の治療群の平均腫瘍体積}) / (\text{投与終了時のコントロール群の平均腫瘍体積} - \text{投与開始時のコントロール群の平均腫瘍体積})] \times 100 \%$ 。

【0729】

「+」は < 60% の腫瘍阻害率を表し、「++」は 60% ~ 80% の腫瘍阻害率を表し、「+++」は > 80% の腫瘍阻害率を表す。

50

【 0 7 3 0 】

【 表 7 】

化合物	腫瘍阻害率 (%)
3-2	+++
3-6	+++
3-12M	+++
3-20	+++

10

【 0 7 3 1 】

試験結果：

(1) 化合物 3 - 2、化合物 3 - 6、化合物 3 - 1 2 M、および化合物 3 - 2 0 は、ヌードマウスにおける腭癌 M I A p a c a - 2 細胞由来の皮下移植腫瘍の増殖に対する有意な阻害効果を示し、化合物 3 - 1 2 M の腫瘍阻害率は化合物 3 - 2 0 の腫瘍阻害率よりも高い。

【 0 7 3 2 】

(2) 投与期間中、全ての試験動物は水および食物摂取量、活動および体重において正常であり、毒性は示されなかった。

20

【 0 7 3 3 】

(7. K R A S (G 1 2 C) 酵素活性に対する化合物の効果)

試験原則：E u タグ G S T 抗体は、G S T タグを有する K R A S ^{G 1 2 C} タンパク質に結合する。d 2 タグ 6 H I S 抗体は、6 H I S タグで c - R a f タンパク質に結合する。K R A S ^{G 1 2 C} タンパク質が G T P に結合することによって活性化されると、K R A S ^{G 1 2 C} タンパク質は c - R a f タンパク質に結合し、次いで E u と d 2 とを引き寄せる。ドナーである E u が光源 (3 2 0 n m) によって励起された後、共鳴伝達により、エネルギーは隣接するアクセプター d 2 に移動し、6 6 5 n m の発光を発する。6 6 5 n m の波長でのシグナル強度は、c - R a f タンパク質に結合する K R A S ^{G 1 2 C} タンパク質の量に正比例する。阻害剤を加えると、K R A S ^{G 1 2 C} と c - R a f との結合が阻害される。このようにして、K R A S ^{G 1 2 C} 酵素活性を阻害する化合物のレベルを評価する。

30

【 0 7 3 4 】

ここで、化合物 A M G 5 1 0 は、文献の方法 (J o u r n a l . M e d i c i n a l . C h e m i s t r y . 2 0 2 0 , 6 3 , 5 2 - 6 5) にしたがって調製した。

【 0 7 3 5 】

化合物希釈：

化合物のストック溶液を採取し、試験化合物を D M S O 中で勾配溶出に供した。上記希釈化合物を定量的な量の酵素反応緩衝液に加え、マイクロプレートオシレータ上で 2 0 分間振動させた。

40

【 0 7 3 6 】

化合物試験：

4 μ L の酵素を 3 8 4 ウェルの反応プレートに移し、1 μ L の試験化合物を 3 8 4 ウェルの反応プレートに加えた。プレートをシーリングフィルムでシールし、化合物との反応プレートを 1 0 0 0 r p m で 1 分間遠心分離し、6 0 分間インキュベートした。基質と抗体との 5 μ L の混合物を 3 8 4 ウェルの反応プレートに移した。プレートをシーリングフィルムでシールし、次いで 1 0 0 0 r p m で 1 分間遠心分離し、室温で 1 2 0 分間インキュベートした。励起光を 3 2 0 n m に設定し、発光光を 6 1 5 n m および 6 6 5 n m に設定した多機能マイクロプレートリーダーを用いることによって、6 1 5 n m (E u) および

50

665 nm (d2) での蛍光シグナルを読み取った。

【0737】

データ解析：

【0738】

【数1】

$$\%阻害率 = 100 - \left[\frac{\overline{\text{Ratio}}_{\text{試験化合物}} - \overline{\text{Ratio}}_{\text{ポジティブコントロール}}}{\overline{\text{Ratio}}_{\text{ネガティブコントロール}} - \overline{\text{Ratio}}_{\text{ポジティブコントロール}}} \right] * 100$$

10

$\overline{\text{Ratio}}_{\text{ポジティブコントロール}}$ ：10個のポジティブコントロールウエルの比率の平均値

$\overline{\text{Ratio}}_{\text{ネガティブコントロール}}$ ：10個のネガティブコントロールウエルの比率の平均値

【0739】

試験結果：

【0740】

【表8】

化合物	KRAS G12C 酵素活性 に対する化合物のIC ₅₀ 値 (nM)
3-12M	9.7
3-20	19.0
AMG510	42.1

20

【0741】

試験結果は、化合物3-12Mおよび化合物3-20の両方がAMG510よりもKRAS G12C 酵素に対して著しく良好な阻害活性を有することを示す。

【0742】

(8. 腫瘍細胞NCI-H358に対する化合物の増殖阻害の試験)

試験試料：化合物3-2、化合物3-6、化合物3-20、および化合物3-12M。

【0743】

阻害活性の試験方法は、「生物学的試験」の項の試験3と同じであった。

【0744】

試験結果：

【0745】

40

50

【表 9】

化合物	NCI-H358 細胞株に対する化合物の増殖阻害活性のIC ₅₀ (nM)
3-2	10
3-6	11
3-20	10
3-12M	8
AMG510	41

10

【0746】

試験結果は、化合物3-12Mおよび化合物3-20の両方がNCI-H358の細胞増殖阻害活性においてAMG510よりも良好であることを示す。

【0747】

(9. 腫瘍細胞H358由来の異種移植腫瘍モデルの薬力学的検討)

モデルの確立および投与レジメン:

動物種および動物数: Balb/cヌード; 1群当たり10匹。

20

【0748】

試験試料: 化合物ARS1620 (KRAS G12C腫瘍標的を標的とする代表的な阻害剤、購入により取得) および化合物3-12M。

【0749】

試験群: ブランク溶媒コントロール群;

化合物ARS1620 (100mg/kg、i.g.、QD×28日);

化合物3-12M (20mg/kg、i.g.、QD×28日);

化合物3-12M (100mg/kg、i.g.、QD×28日)。

【0750】

動物モデル確立:

対数増殖期のNCI-H358の腫瘍細胞をインビトロで培養し、回収し、ヌードマウスの右背に 5×10^6 細胞/各の量で皮下接種した。腫瘍体積が $150 \sim 300 \text{ mm}^3$ に達した時点で、腫瘍保有ヌードマウスを無作為にグループ分けした。その後、各群の動物に投与し、初回投与の日を試験1日目とした。

30

【0751】

投与経路および頻度: 強制経口投与; 1日1回。

【0752】

全体的な状態観察: 観察時間および頻度: 1日1回; 観察の指標または内容: 投与部位、外観および徴候、全体的な行動の活動、精神状態、死亡およびその他の動物の異常動作を含むが、これらに限定されない。試験終了時に動物を安楽死させた。

40

【0753】

腫瘍体積計算: $V = 1/2 \times \text{長径} \times \text{短径}^2 (\text{mm}^3)$ 。

【0754】

試験結果:

化合物は、ヌードマウスの肺癌NCI-H358細胞に由来する皮下移植腫瘍に対し、有意な増殖阻害効果を示した(図2を参照のこと)。化合物3-12Mのインビボにおける腫瘍増殖の阻害作用は、ARS1620の阻害作用よりも有意に優れている。

【0755】

(10. 腫瘍細胞NCI-H358由来の異種移植腫瘍モデルの薬力学的研究)

モデルの確立および投与レジメン:

50

動物種および動物数：B a l b / c ヌード；1群当たり6匹。

【0756】

試験試料：化合物3-2、アファチニブ（購入により取得）、トラメチニブ（購入により取得）。

【0757】

試験群：ブランク溶媒コントロール群；

化合物3-2（10mg/kg、i.g.、QD×21日）；

アファチニブ（10mg/kg、i.g.、QD×21日）；

トラメチニブ（0.1mg/kg、i.g.、QD×21日）；

化合物3-2（10mg/kg）とアファチニブ（10mg/kg）との組み合わせ、1日1回、21日間連続； 10

化合物3-2（10mg/kg）とトラメチニブ（0.1mg/kg）との組み合わせ、1日1回、21日間連続。

【0758】

動物モデル確立：

対数増殖期のNCI-H358腫瘍細胞をインビトロで培養し、回収し、ヌードマウスの右背に 5×10^6 細胞/各の量で皮下接種した。腫瘍体積が $150 \sim 300 \text{ mm}^3$ に達した時点で、腫瘍保有ヌードマウスを無作為にグループ分けした。その後、各群の動物に投与し、初回投与の日を試験1日目とした。

【0759】

投与頻度：1日1回。

【0760】

全体的な状態観察：観察時間および頻度：1日1回；観察の指標または内容：投与部位、外観および徴候、全体的な行動の活動、精神状態、死亡およびその他の動物の異常動作を含むが、これらに限定されない。試験終了時に動物を安楽死させた。

【0761】

腫瘍体積計算： $V = 1/2 \times \text{長径} \times \text{短径}^2 \text{ (mm}^3\text{)}。$

【0762】

試験結果：

「+」は<130%の腫瘍阻害率を表し；「++」は130%～200%の腫瘍阻害率を表し；「+++」は>200%の腫瘍阻害率を表す。 30

【0763】

【表10】

化合物	腫瘍阻害率 (%)
3-2	++
アファチニブ	+
3-2+アファチニブ	+++
トラメチニブ	+
3-2+トラメチニブ	+++

40

【0764】

NCI-H358由来の異種移植腫瘍モデルに関しては、市販薬であるアファチニブおよびトラメチニブをそれぞれ組み合わせた化合物3-2が用いられ、腫瘍増殖に対する有意な相乗的阻害効果が達成される。

【0765】

（11.腫瘍細胞MIA PaCa-2由来の異種移植腫瘍モデルの薬力学的効果研究） 50

モデルの確立および投与レジメン：

動物種および動物数：B a l b / c ヌード；1群当たり6匹。

【0766】

試験試料：化合物3-2および化合物TM-1。

【0767】

試験群：ブランク溶媒コントロール群；

化合物3-2（20mg/kg、i.g.、QD×21日）；

化合物TM-1（20mg/kg、i.g.、QD×21日）。

【0768】

動物モデル確立：対数増殖期のM I A P a c a - 2腫瘍細胞をインビトロで培養し、回収し、ヌードマウスの右背に 5×10^6 細胞/各の量で皮下接種した。腫瘍体積が $150 \sim 300 \text{ mm}^3$ に達した時点で、腫瘍保有ヌードマウスを無作為にグループ分けした。その後、各群の動物に投与し、初回投与の日を試験1日目とした。

10

【0769】

投与頻度：1日1回。

【0770】

全体的な状態観察：観察時間および頻度：1日1回；観察の指標または内容：投与部位、外観および徴候、全体的な行動の活動、精神状態、死亡およびその他の動物の異常動作を含むが、これらに限定されない。試験終了時に動物を安楽死させた。

【0771】

腫瘍体積計算： $V = 1/2 \times \text{長径} \times \text{短径}^2 \text{ (mm}^3\text{)}。$

20

【0772】

試験結果：

以下の表において、「+」は<100%の腫瘍阻害率を表し；「++」は100%~140%の腫瘍阻害率を表し；「+++」は>140%の腫瘍阻害率を表す。

【0773】

【表11】

化合物	腫瘍阻害率 (%)
3-2	+++
TM-1	+

30

【0774】

（12.M I A P a c a - 2細胞に対する化合物の増殖阻害活性の試験）

試験試料：化合物3-2および化合物TM-2。

【0775】

阻害活性の試験方法は、「生物学的試験」の項の試験2と同じであった。

【0776】

試験結果：

以下の表において、「A」は15のIC₅₀値(nM)を表し；「B」は15~45のIC₅₀値(nM)を表し；「C」は45のIC₅₀値(nM)を表している。

40

【0777】

50

【表 1 2】

化合物	MIA Paca-2 細胞株に対する化合物の 増殖阻害活性のIC ₅₀
3-2	A
TM-2	C

【0778】

化合物 3 - 2 は、化合物 TM - 2 よりも M I A P a c a - 2 細胞株に対して著しく良好な増殖阻害活性を有する。

【0779】

(1 3 . 治療安全域に関する分析)

連続投与安全性試験では、化合物 3 - 2、化合物 3 - 6、化合物 3 - 1 2 M、化合物 3 - 2 0、および化合物 4 - 8 について、投与量が 5 日間の連続投与試験で 2 0 0 m g / k g から 8 0 0 m g / k g に漸進的に増量され、投与群の全ての動物で水および食物摂取量、活動および体重が正常であり、有意な異常は示されなかったことを明らかにしている。

【0780】

一方、インビボでの薬力学的試験では、腫瘍阻害のための化合物 3 - 2、化合物 3 - 6、および化合物 3 - 1 2 M の有効用量が 1 0 m g / k g 未満であり、これらの化合物が広い治療安全域（有効用量に対する毒性用量の比率が 8 0 より大きい）を有するため、適用の大きな可能性を有することを明らかにしている。

【0781】

(1 4 . 遺伝毒性研究 - チャイニーズハムスター肺線維芽細胞における染色体異常の効果の試験)

試験目的：本発明の化合物 3 - 1 2 M の潜在的な遺伝毒性を評価すること、および試験試料がラット肝 S 9 代謝活性化系の存在下または非存在下でチャイニーズハムスター肺線維芽細胞における染色体異常を誘発することができるかどうかを評価することを目的とした。

【0782】

細胞株：A T C C から得られたチャイニーズハムスター肺線維芽細胞（C H L 細胞）。

【0783】

試験レジメン：試験化合物群に加えて、ビヒクルコントロール群（D M S O）およびポジティブコントロール群（0 . 1 μ g / m L の直接作用型変異原マイトマイシン C、1 0 μ g / m L の間接作用型変異原シクロホスファミド）もこの試験に設定した。3 - 1 2 M またはコントロール物質の添加後、細胞を、非代謝活性化の条件下（化合物 3 - 1 2 M の濃度は 0 . 7 5 ~ 1 0 μ g / m l であった）で 2 4 時間、または非代謝活性化もしくは代謝活性化の条件下（化合物 3 - 1 2 M の濃度は 3 ~ 4 0 μ g / m l であった）で 4 時間インキュベートし、次いで新鮮な正常培養溶液の交換後、さらに 2 0 時間インキュベートした。細胞の回収の 4 時間前に、コルヒチン（0 . 0 1 m g / m L、0 . 1 m L）を各バイアルの細胞に加えてインキュベーションした。インキュベーション後、各バイアルの細胞を回収して計数し、低張液（0 . 0 7 5 m o l / L の K C l）で処理した。細胞を固定し、次いでギムザ染色で染色体スプレッドに調製した。代謝活性化の条件下でマイトマイシン群およびシクロホスファミド群において 1 0 0 個の細胞が観察され、残りの各試験部位において 3 0 0 個の細胞が観察され、各試験部位の染色体異常率を算出した。

【0784】

試験結果：化合物 3 - 1 2 M はチャイニーズハムスター肺線維芽細胞において染色体に催奇性作用を有しておらず、化合物 3 - 1 2 M は潜在的な遺伝毒性リスクを有していないことを示している。

10

20

30

40

50

【0785】

しかしながら、参考文献 (The New England Journal of Medicine, 2020; 383:1207-1217; DOI: 10.1056/NEJMoa1917239) の付録 (23頁) におけるサポート情報では、AMG510の染色体異常効果試験は陽性結果を示しており、AMG510は潜在的な遺伝毒性を有していることを示していることを明らかにしている。

【0786】

(15. 化合物に対するトランスポーターMDR1の輸送効果の研究)

化合物がP-gpの基質であるかどうかは、ヒト由来のMDR1 (P-gpをコードするMDR1) トランスポータータンパク質を発現する小胞における化合物の取り込み比を試験することによって評価した。この試験のために、フルオレセインおよびN-メチルキニジンをポジティブコントロール群のプローブ基質として用いた。ATP含有試験試料またはポジティブコントロール試料を調製し、37℃でMDR1小胞とプレインキュベートした。プレインキュベーション後、2種類の試料を混合し、37℃で共インキュベートした。次いでサンプルを96ウェルのフィルタープレートに移し、吸引濾過によって洗浄した。フィルタープレート上の小胞を、80%のメタノールを用いることによって溶解し、次いで遠心分離して、濾液を回収した。濾液に、内部標準を含む予め冷却したメタノールを加えた。遠心分離後、得られた上清を採取し、試験試料またはポジティブコントロール試料を検出した。試験結果は、化合物3-12MがP-gpの基質ではないことを示している。レポート (参考文献: The New England Journal of Medicine, 2020; 383:1207-1217; DOI: 10.1056/NEJMoa1917239の付録におけるサポート情報) によると、AMG510は耐性メカニズム輸送タンパク質P-gpの基質であり、AMG510は多剤耐性タンパク質P-糖タンパク質 (P-gp) による薬剤排出によって引き起こされる腫瘍細胞に対する薬剤耐性を有し得る。対照的に、化合物3-12Mは、そのような排出効果を有さない。

【0787】

(16. 化合物3-2および化合物3-6の急性毒性試験)

試験試料: 化合物3-2、および化合物3-6。

【0788】

動物種および動物数: SDラット; 1群当たり6匹 (雄半数および雌半数)。

【0789】

投与様式: 強制経口投与。

【0790】

動物のグループ分けおよび投与用量: ビヒクルブランク群、化合物3-2群 (500 mg/kg、1000 mg/kg、2000 mg/kg)、化合物3-6群 (500 mg/kg、1000 mg/kg、2000 mg/kg)。

【0791】

投与頻度: 1回。

【0792】

試験手順:

投与日 (D1) における投与後のケージ側による観察: 観察の頻度および時間: 各群の動物について、投与後4時間にわたりケージ側により急性毒性反応を観察し、明らかな異常を示した動物について詳細な臨床観察を行った。死亡、病的状態、呼吸、分泌物、糞、および飼料、飲水状況などを観察し、投与期間中のラットの体重変化を記録した。詳細な臨床観察の内容は、行動の活動、皮膚、毛、眼、耳、鼻、腹部、外性器、肛門、四肢、足、呼吸を含んでいたが、これらに限定されたものではなかった。各群の動物は観察期間終了時に安楽死させ、全動物を解剖して総括的観察に供した。

【0793】

試験結果: 化合物3-2および化合物3-6を、500 mg/kg、1000 mg/kg、および2000 mg/kgの用量で1回強制経口投与によりSDラットに投与した。各群とも死亡または死亡に近い動物はいなかった。各用量群の動物の総括的観察において

、試験試料に関連した変化は見られなかった。本試験条件下で、化合物 3 - 2 および化合物 3 - 6 の最大耐量 (M T D) は、それぞれ 2 0 0 0 m g / k g 以上である。

【 0 7 9 4 】

(1 7 . 化合物 3 - 2 および化合物 3 - 6 の 1 4 日間の反復投与についての安全性試験)

試験試料：化合物 3 - 2、および化合物 3 - 6。

【 0 7 9 5 】

動物種および動物数：S D ラット；1 群当たり 6 匹 (雄半数および雌半数) 。

【 0 7 9 6 】

投与様式：強制経口投与。

【 0 7 9 7 】

動物のグループ分けおよび投与用量：ビヒクルブランク群、化合物 3 - 2 群 (5 0 m g / k g、1 5 0 m g / k g、4 0 0 m g / k g)、化合物 3 - 6 群 (5 0 m g / k g、1 5 0 m g / k g、4 0 0 m g / k g) 。

【 0 7 9 8 】

投与頻度：1 日 1 回 1 4 日間。

【 0 7 9 9 】

試験手順：

投与後、ケージ側で 4 時間急性毒性反応を観察し、明らかな異常を示した動物について詳細な臨床観察を行った。全体的な臨床観察は、試験期間中 1 日 2 回 (朝 1 回および午後 1 回) 行った。死亡、病的状態、呼吸、分泌物、糞、および飼料、飲水状況などを観察し、投与期間中のラットの体重変化を記録した。詳細な臨床観察の内容は、行動の活動、皮膚、毛、眼、耳、鼻、腹部、外性器、肛門、四肢、足、呼吸を含んでいたが、これらに限定されたものではなかった。各群の動物は投与期間終了時に安楽死させ、全動物を解剖して総括的観察に供した。

【 0 8 0 0 】

試験結果：投与期間 (1 4 日間) 中、化合物 3 - 2 および化合物 3 - 6 について、投与群の全ての動物は水および食物摂取、活動および体重が正常であり、有意な異常は示されなかった。

【 0 8 0 1 】

(1 8 . 化合物 3 - 6 のカプセル製品の予備研究)

配合：

【 0 8 0 2 】

【 表 1 3 】

成分	機能	カプセル当たりの用量 (mg)
化合物 3-6	主成分	100
デンプン	希釈剤	50
デンプンスラリー	粘着剤	適量
カルボキシメチルデンプンナトリウム	崩壊剤	10
ステアリン酸マグネシウム	滑剤	2
ゼラチン中空カプセル	カプセルシェル	1 カプセル

【 0 8 0 3 】

カプセルの調製方法：

混合：秤量した化合物 3 - 6、デンプンおよびカルボキシメチルデンプンナトリウムを湿式混合造粒機に加えて混合した。

【 0 8 0 4 】

接着剤溶液調製：精製水を秤量し、攪拌条件下で適正量のデンプンをゆっくりと加え、攪拌して均一に分散させ、接着剤 - デンプンスラリーを調製した。

【 0 8 0 5 】

軟質材料調製：湿式混合造粒機を用い、攪拌速度および剪断速度を制御することによって、デンプンスラリーをゆっくりと加え、攪拌し、剪断して軟質材料を調製した。

【 0 8 0 6 】

造粒：調製した軟質材料を、24メッシュの篩を有する振動造粒機を用いることによって造粒し、湿潤顆粒を得た。

【 0 8 0 7 】

乾燥：湿潤顆粒を流動層造粒機に加え、乾燥顆粒を得た。

【 0 8 0 8 】

篩い分け：乾燥した顆粒を振動造粒機の篩により篩い分けし、篩い分けした顆粒を得て、次いでこれを秤量した。

【 0 8 0 9 】

混合：篩い分けした顆粒にステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、3次元多方向運動ミキサーに加え、次いで最終混合に供して、最終混合顆粒を得た。

【 0 8 1 0 】

充填：充填機を用いることによって、最終混合顆粒を1#ゼラチン中空カプセルに充填し、適格なカプセルをスクリーニングして、充填されたカプセルを得た。次いで、整った外観を有するカプセル試料を得た。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 8 1 1 】

【 図 1 】 中間体 3 M の X 線単結晶ディフラクトグラムを示す。

【 図 2 】 化合物 3 - 1 2 M および A R S 1 6 2 0 についてのインビボでの N C I - H 3 5 8 腫瘍細胞異種移植片腫瘍モデルの腫瘍体積成長曲線を示す。

【 図面 】

【 図 1 】

【 図 2 】

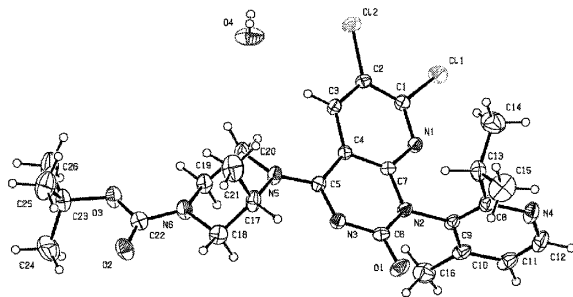


図 1

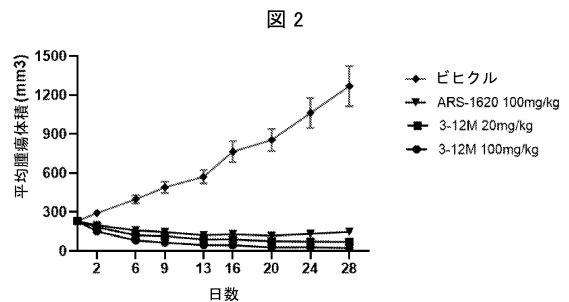


図 2

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和4年8月23日(2022.8.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

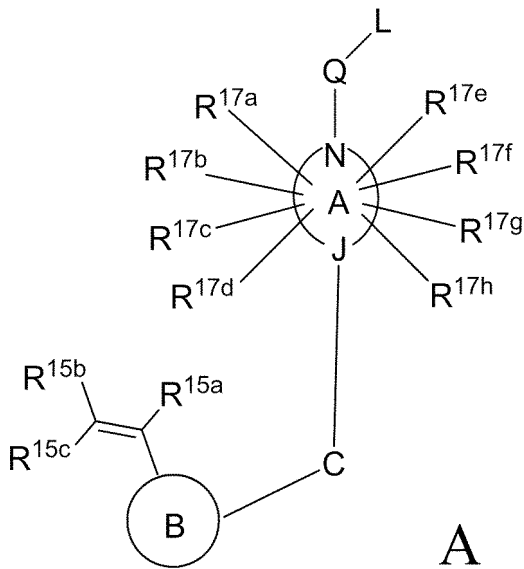
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(A)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化1】



20

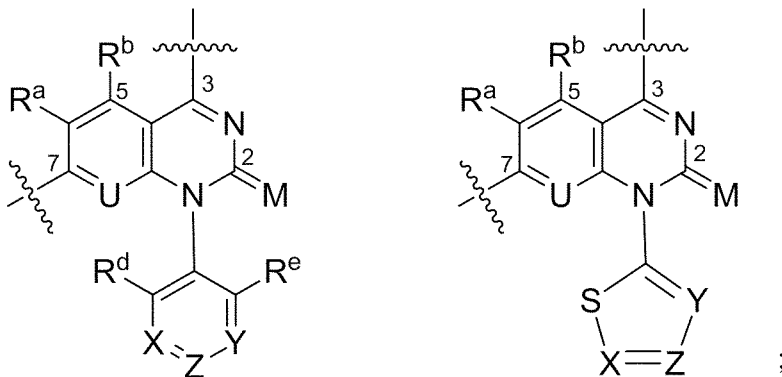
ここで、Jは、窒素原子またはCHであり；

環Bは、アリール、ヘテロアリールであり；

Cは、以下の群であり；

30

【化2】



40

ここで、「3」位の炭素原子は、環Aに結合され、「7」位の炭素原子は、環Bに結合され；

Uは、窒素原子またはCR^Uであり、ここで、R^Uは、水素または重水素であり；

Mは、酸素原子または硫黄原子であり；

Xは、窒素原子またはCR¹であり、Yは、窒素原子またはCR²であり、Zは、窒素原子またはCR³であり；

R^a、R^bは、独立して、水素、重水素、ハロゲンであり；

50

Xは、窒素原子または CR^1 であり、Yは、窒素原子または CR^2 であり、Zは、窒素原子または CR^3 であり；

R^a 、 R^b は、独立して、水素、重水素、ハロゲンであり；

R^d 、 R^e は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、アミド、アルケニル、アルキニルであり；

環Aは、5～7員の窒素含有ヘテロシクリルであり；

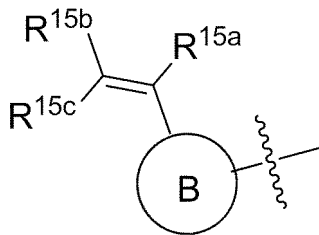
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{17g} 、 R^{17h} は、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルからなる群から独立して選択され；

Qは、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ であり；

Lは、アルキニル、アルケニル、ハロアルキルであり；

以下の構造断片：

【化5】



は、以下の群から選択され：

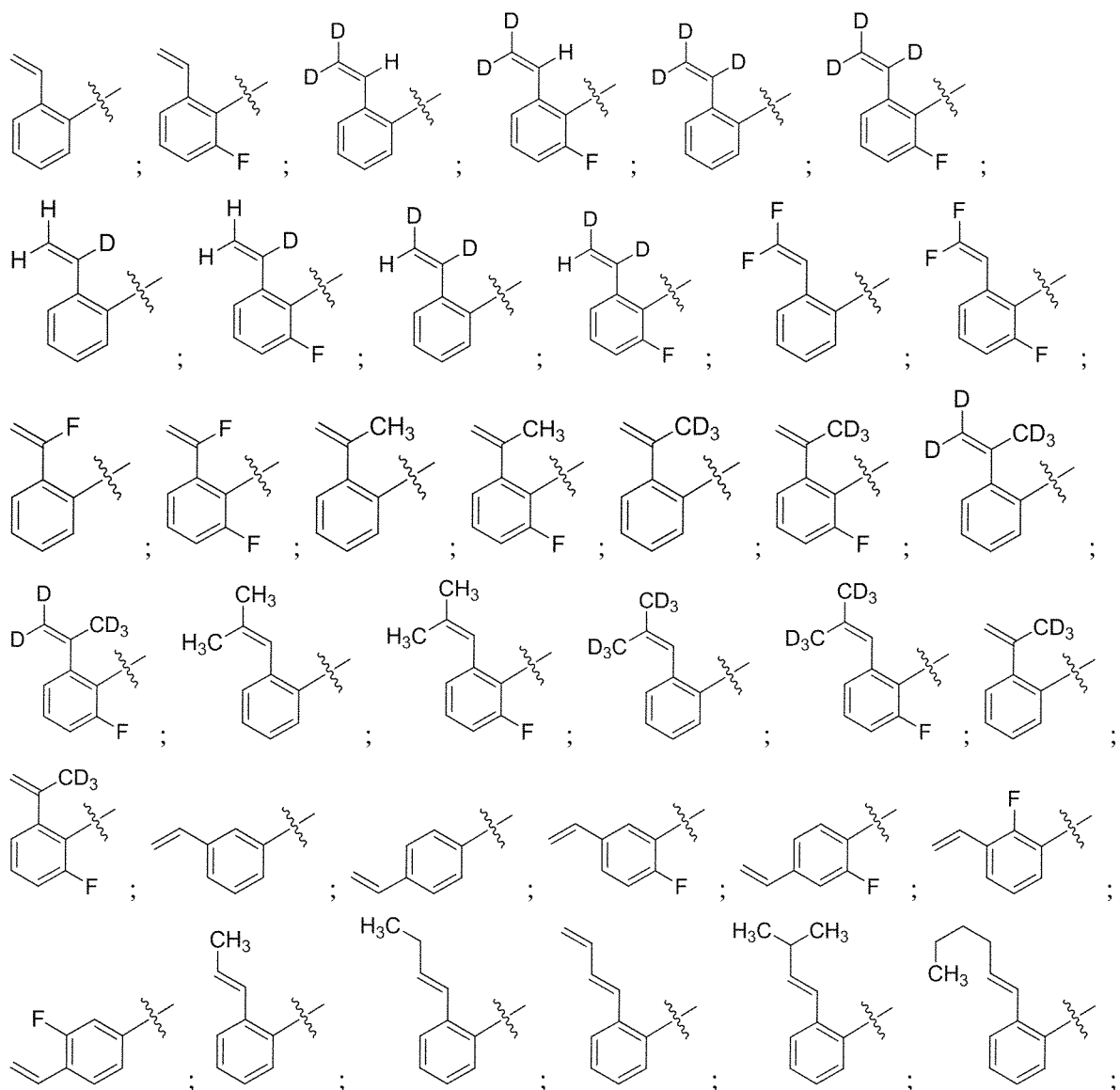
20

30

40

50

【化6】



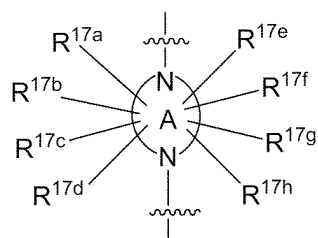
10

20

30

以下の構造断片：

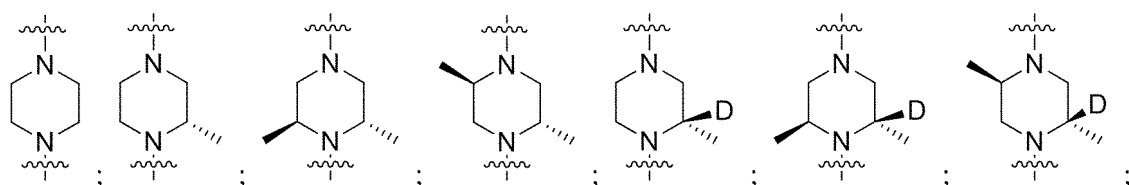
【化7】



40

は、次の群から選択され：

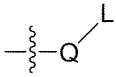
【化8】



50

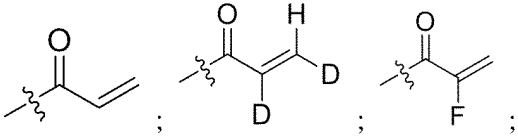
以下の構造断片：

【化 9】



は、以下の群から選択され：

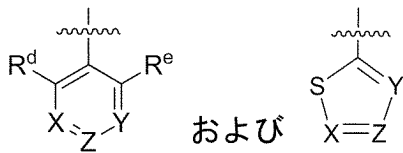
【化 10】



10

以下の構造断片：

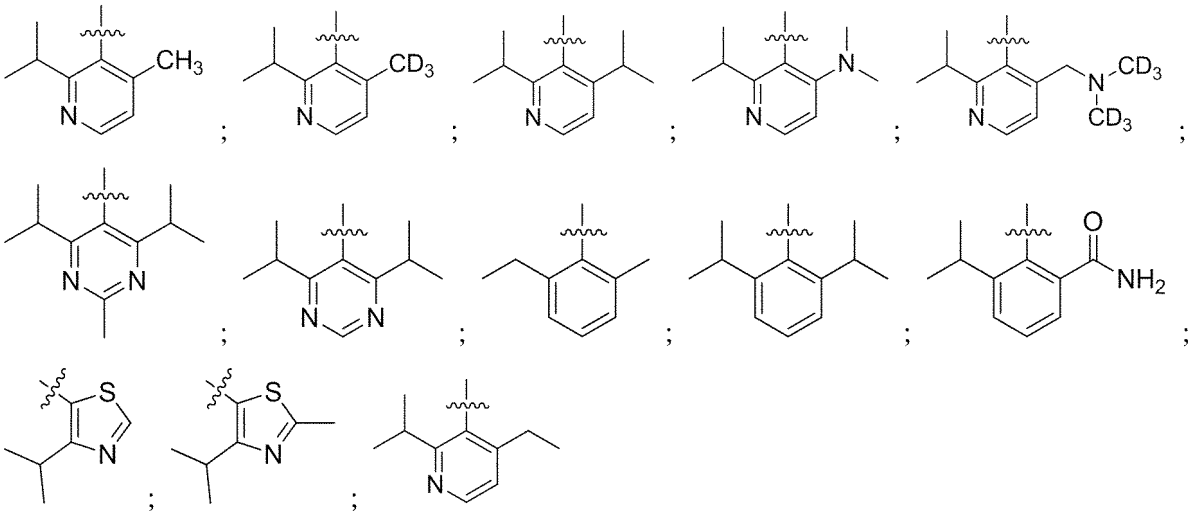
【化 11】



は、以下の群から選択される。

20

【化 12】



30

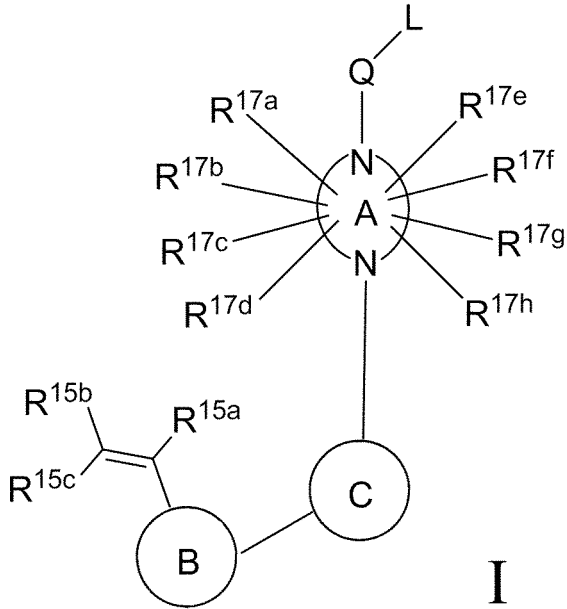
【請求項 3】

式 (I) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

40

50

【化 1 3】

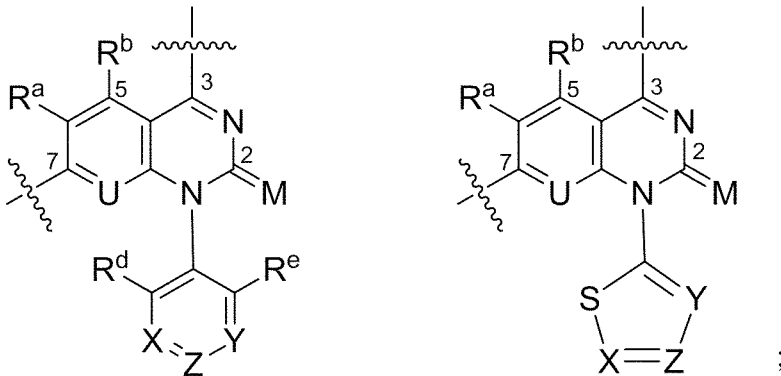


10

ここで、環 B は、アリール、ヘテロアリールであり；
C は、以下の群であり；

20

【化 1 4】



30

ここで、「3」位の炭素原子は、環 A に結合され、「7」位の炭素原子は、環 B に結合され；

U は、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；

M は、酸素原子または硫黄原子であり；

X は、窒素原子または CR^1 であり、Y は、窒素原子または CR^2 であり、Z は、窒素原子または CR^3 であり；

R^a 、 R^b は、独立して、水素、重水素、ハロゲンであり；

R^d 、 R^e は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、スルホニル、スルホンアミド、アミド、アルケニル、アルキニルであり；

40

環 A は、5 ~ 7 員の窒素含有ヘテロシクリルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{17g} 、 R^{17h} は、水素、重水素、ハロゲン、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルからなる群から独立して選択され；

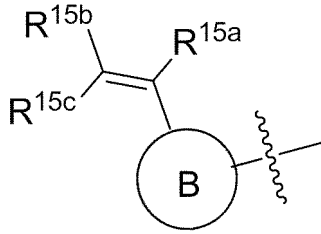
Q は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ であり；

L は、アルキニル、アルケニル、ハロアルキルであり；

以下の構造断片：

50

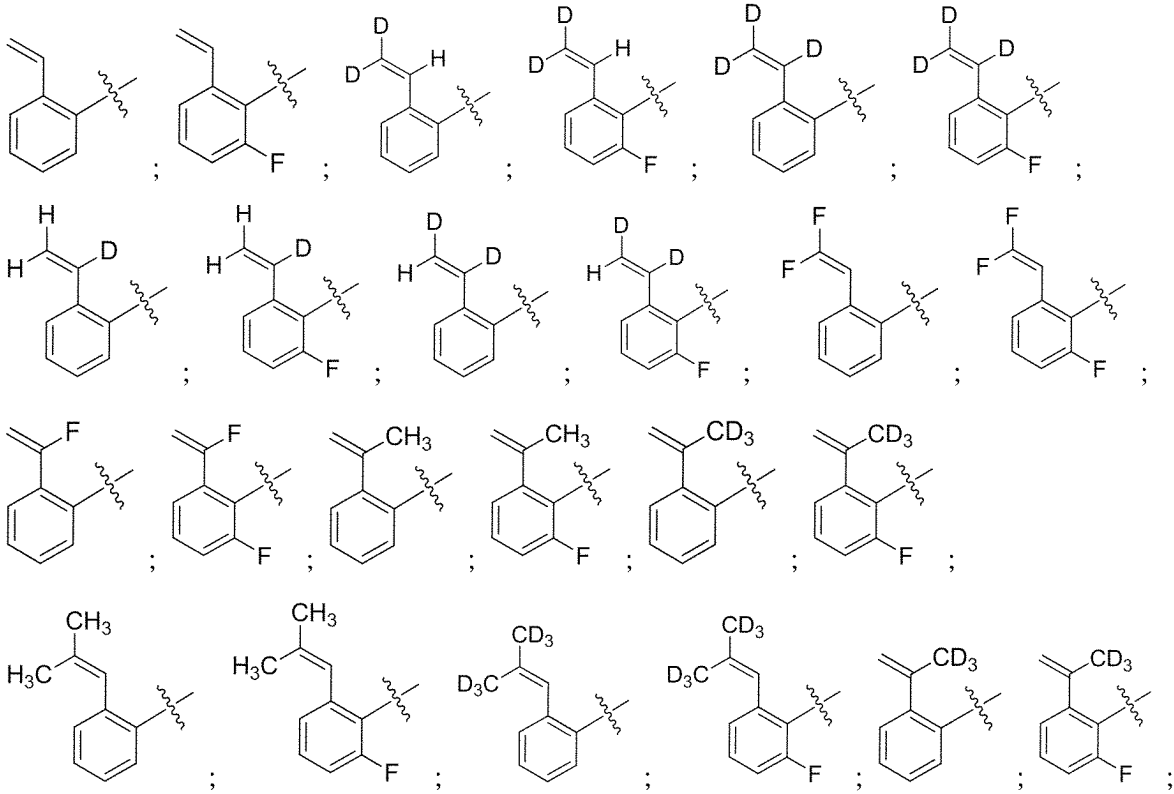
【化 1 5】



は、以下の群から選択され：

10

【化 1 6】

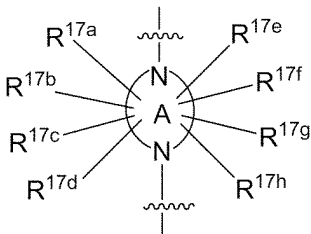


20

30

以下の構造断片：

【化 1 7】

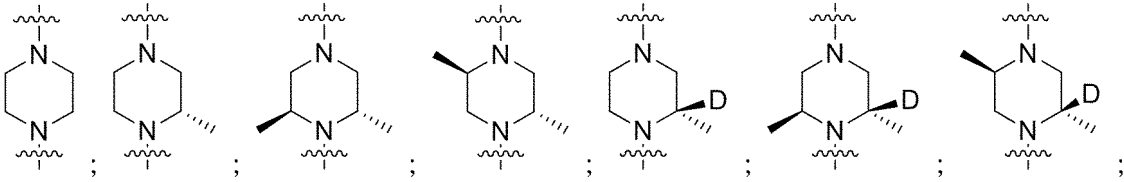


40

は、以下の群から選択され：

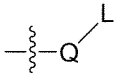
50

【化 1 8】



以下の構造断片：

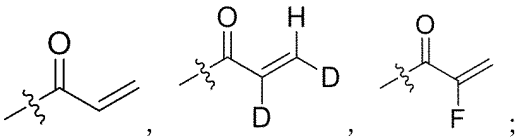
【化 1 9】



10

は、以下の群から選択され：

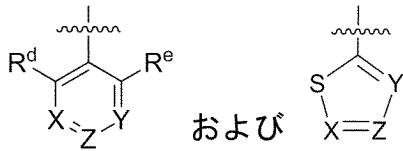
【化 2 0】



以下の構造断片：

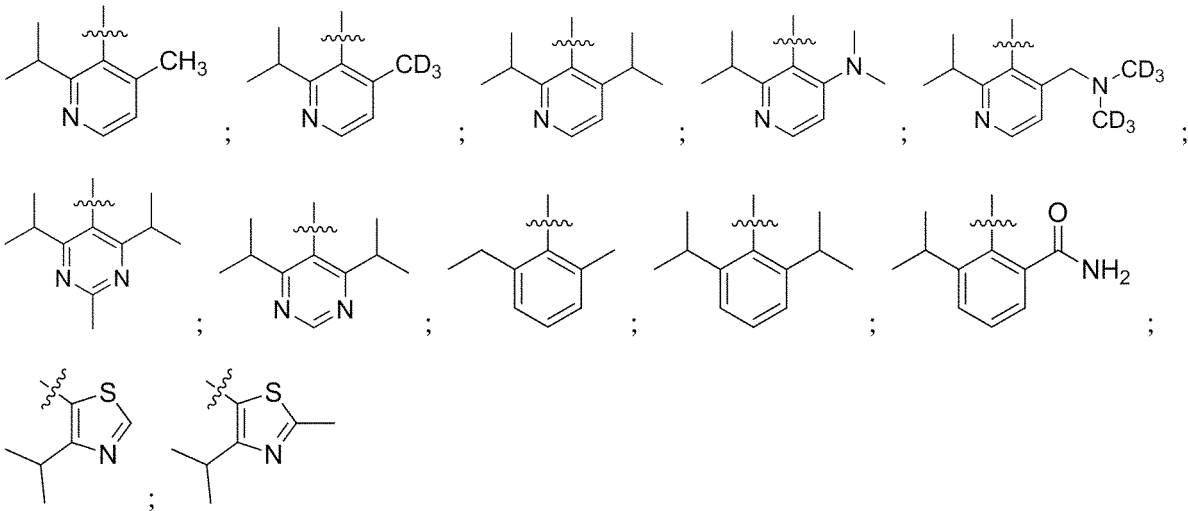
20

【化 2 1】



は、以下の群から選択される。

【化 2 2】



30

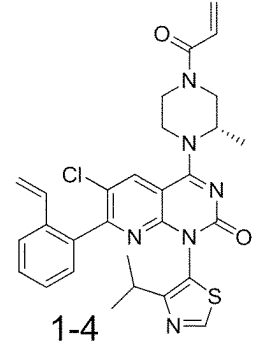
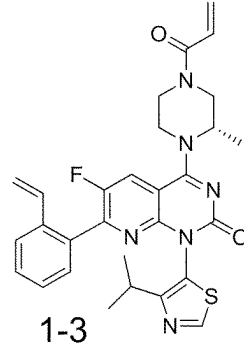
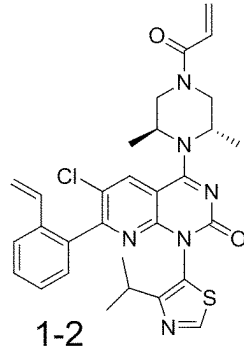
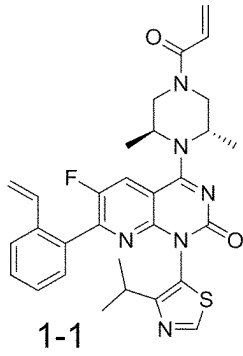
40

【請求項 4】

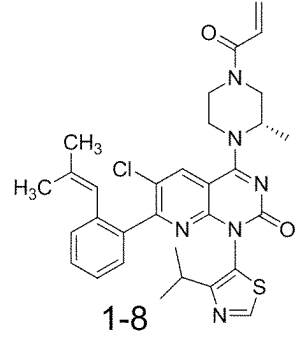
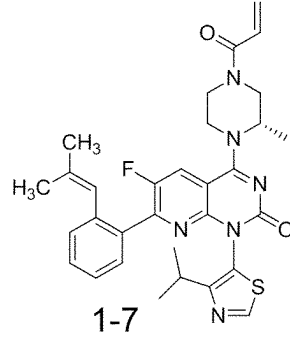
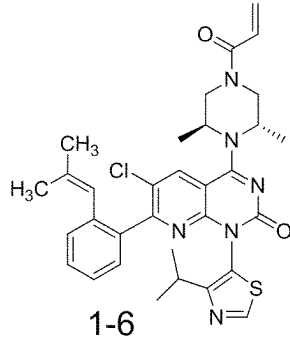
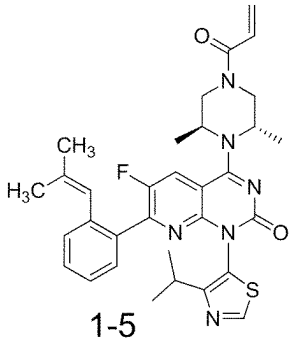
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

50

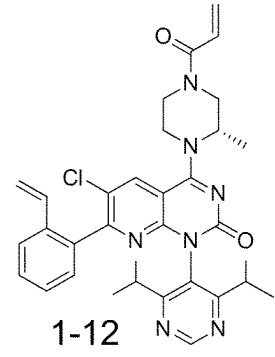
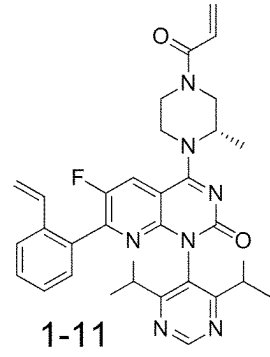
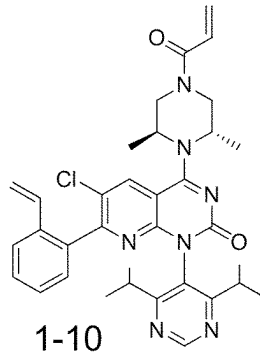
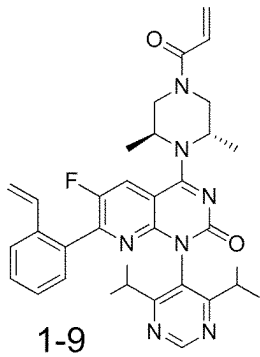
【化 2 3】



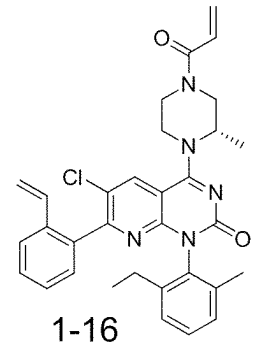
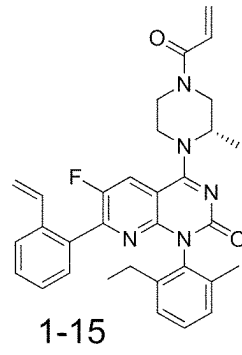
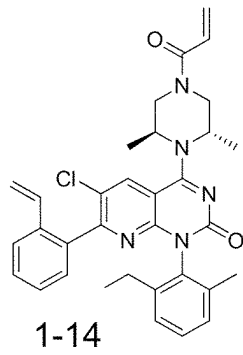
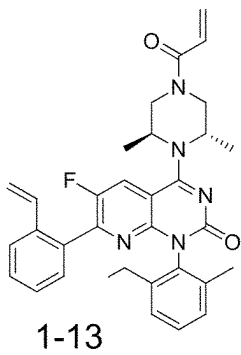
10



20

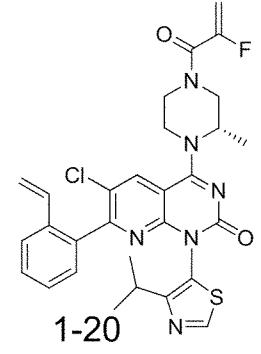
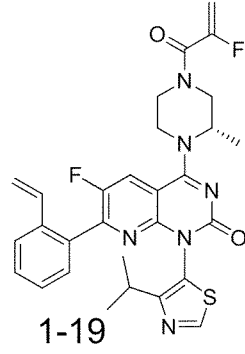
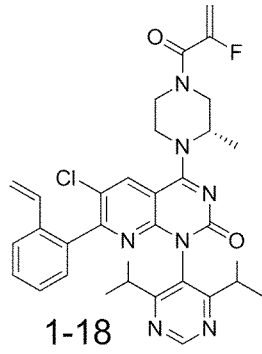
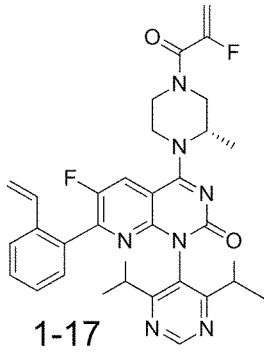


30

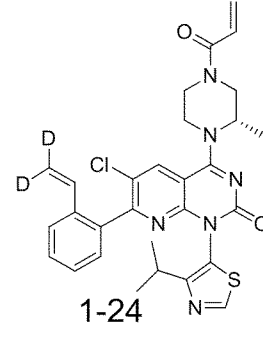
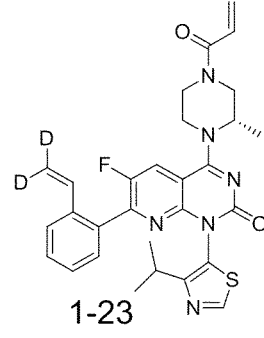
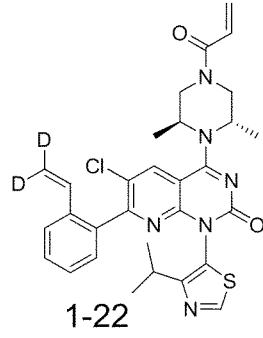
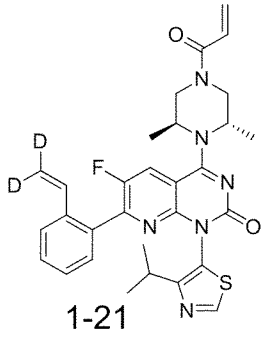


40

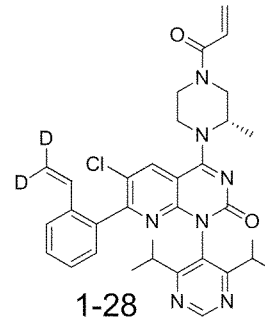
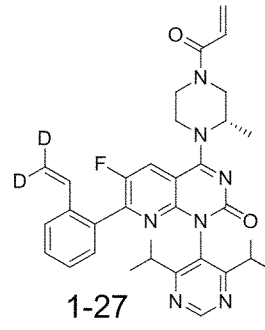
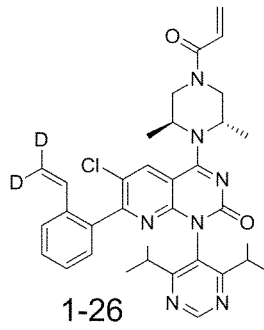
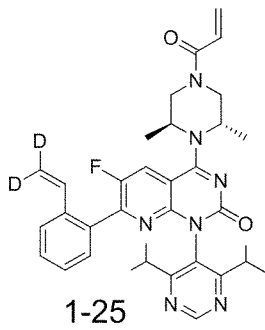
【化 2 4】



10



20



30

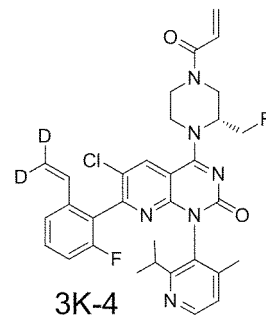
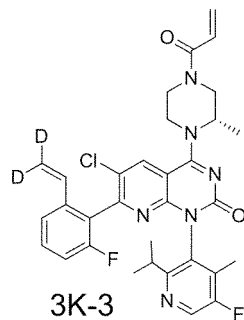
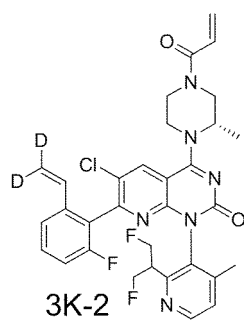
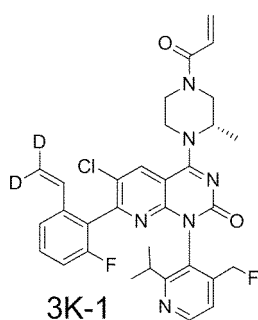
【請求項 5】

以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

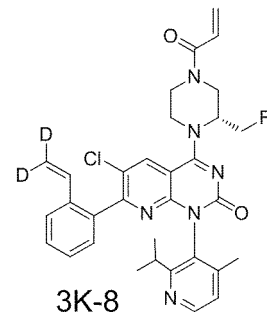
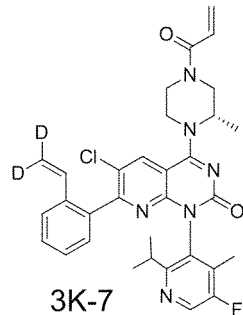
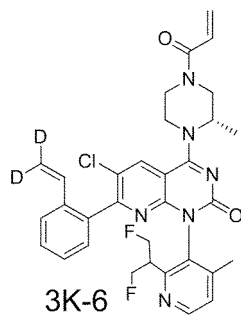
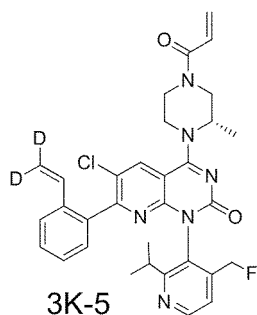
40

50

【化 2 5】



10

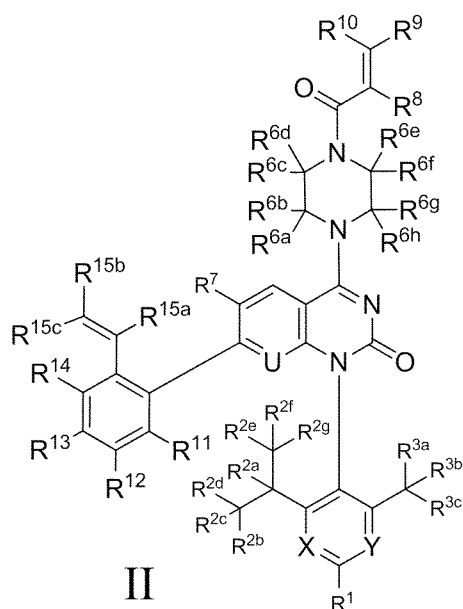


20

【請求項 6】

式 (I I) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化 2 6】



30

40

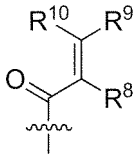
ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 Uは、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フッ素、塩素であり；
 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択さ

50

れ；

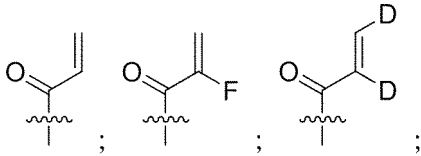
構造断片

【化 2 7】



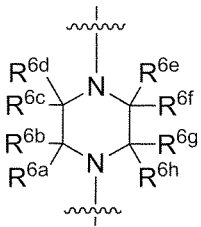
は、以下の構造から選択され：

【化 2 8】



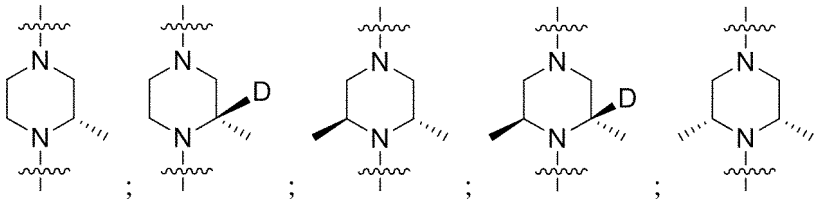
構造断片

【化 2 9】



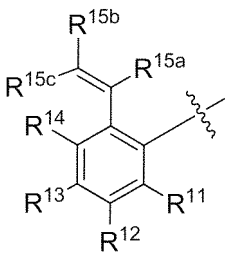
は、以下の構造から選択され：

【化 3 0】



構造断片

【化 3 1】



は、以下の構造から選択され：

10

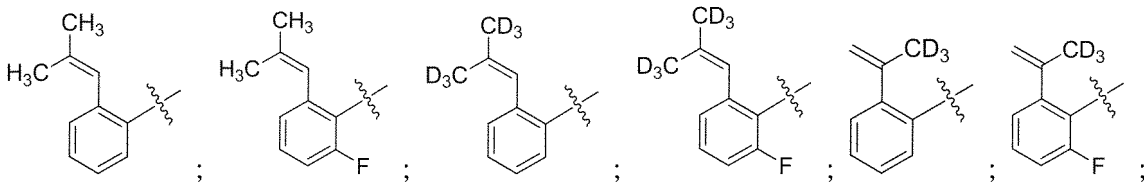
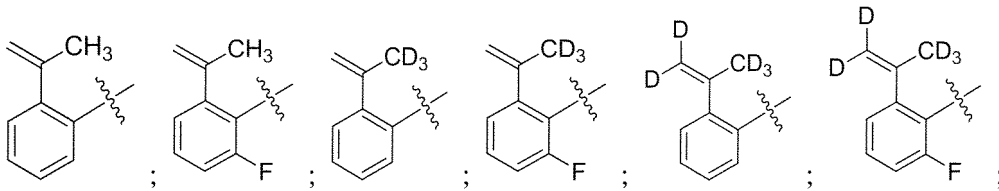
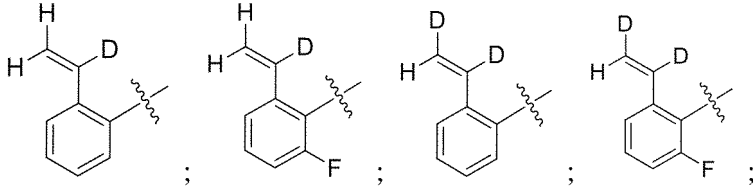
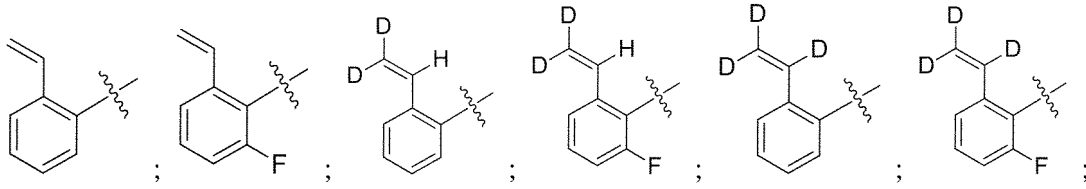
20

30

40

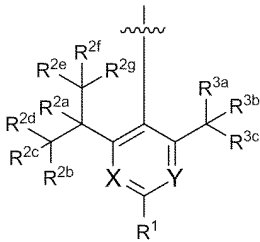
50

【化 3 2】



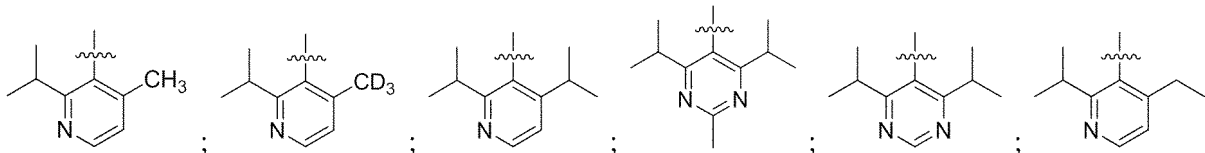
構造断片

【化 3 3】



は、以下の構造から選択される。

【化 3 4】



【請求項 7】

式 (II - 1) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

10

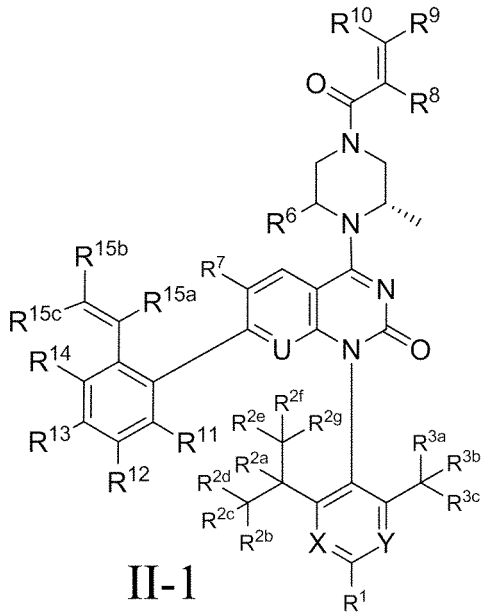
20

30

40

50

【化 3 5】



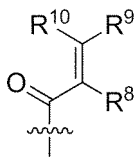
10

ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 Uは、窒素原子または CR^U であり、ここで、 R^U は、水素または重水素であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^6 は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フッ素、塩素であり；
 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

20

構造断片

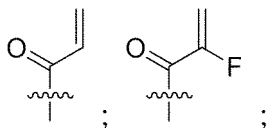
【化 3 6】



30

は、以下の構造から選択され：

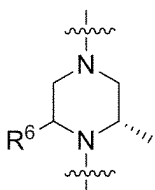
【化 3 7】



40

構造断片

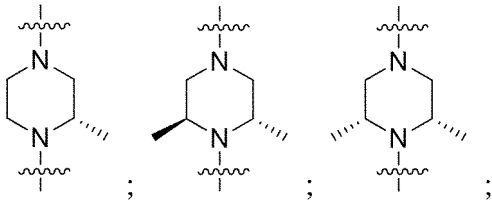
【化 3 8】



50

は、以下の構造から選択され：

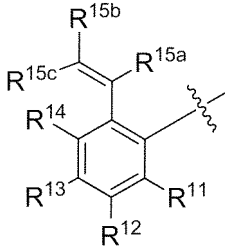
【化 3 9】



構造断片

10

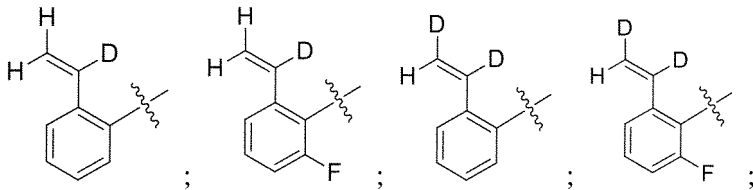
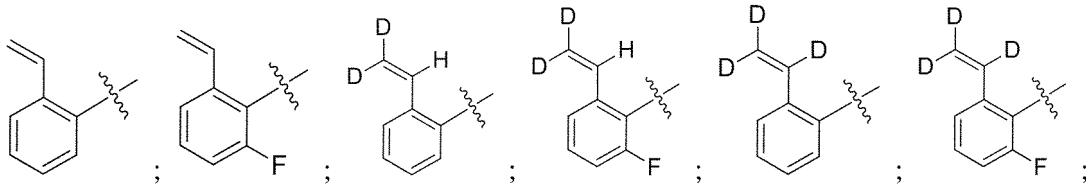
【化 4 0】



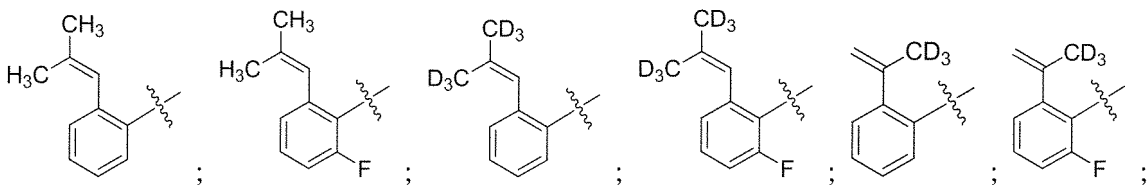
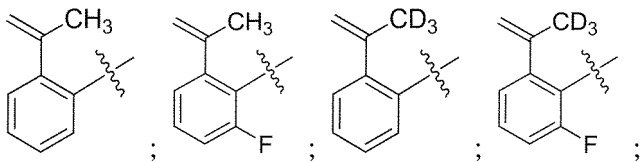
は、以下の構造から選択され：

20

【化 4 1】



30

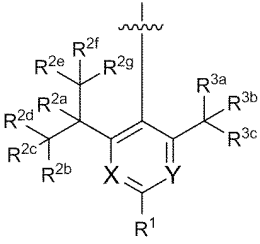


40

構造断片

50

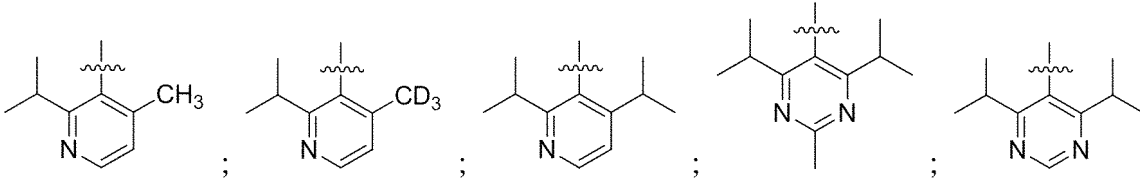
【化 4 2】



は、以下の構造から選択される。

10

【化 4 3】



【請求項 8】

以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

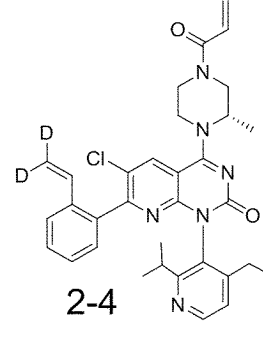
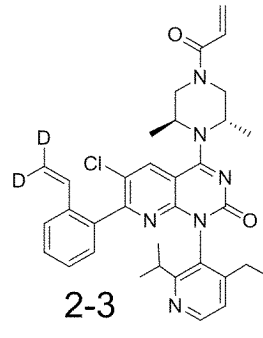
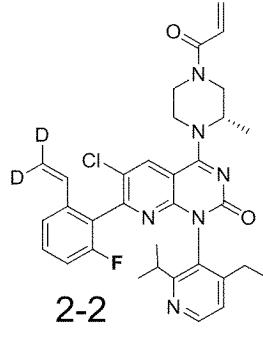
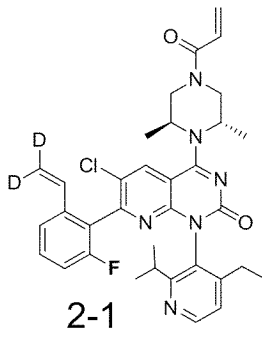
20

30

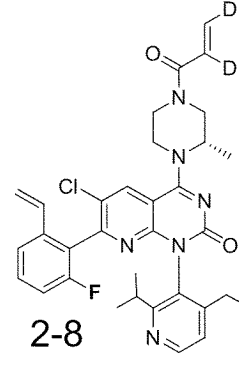
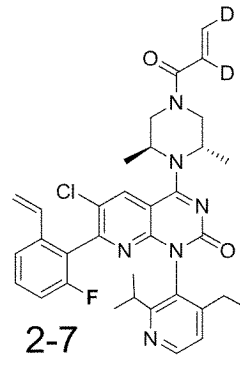
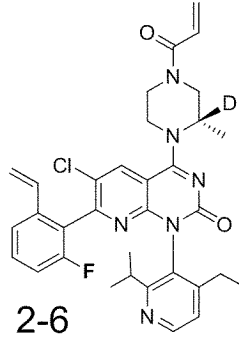
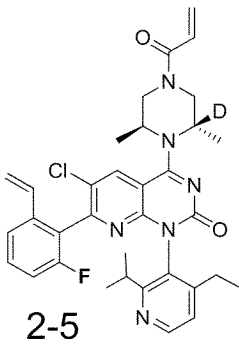
40

50

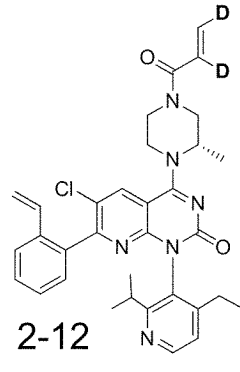
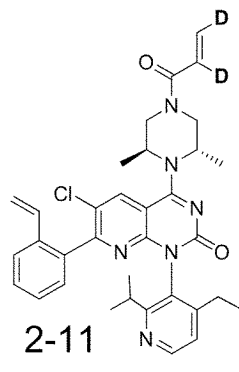
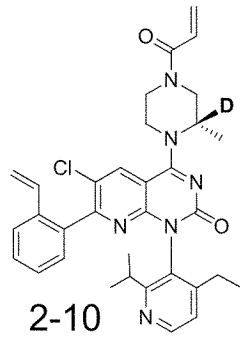
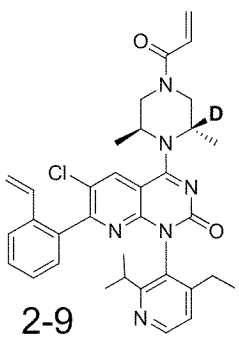
【化 4 4】



10



20

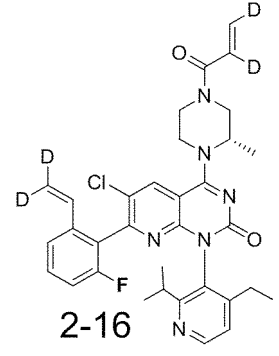
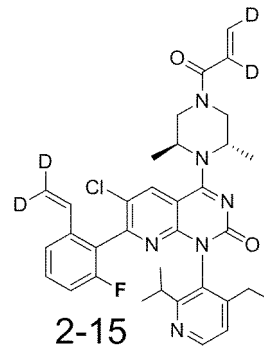
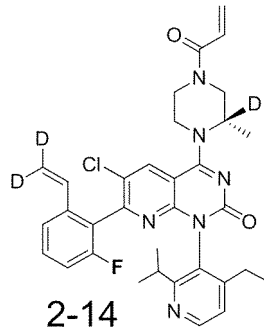
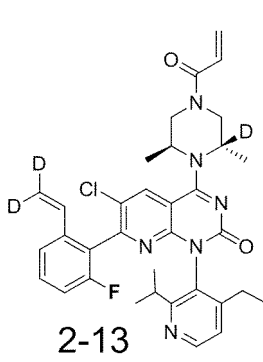


30

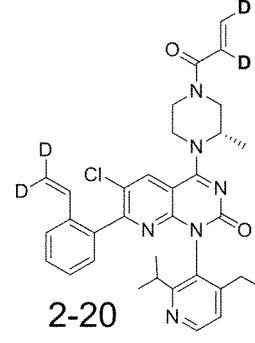
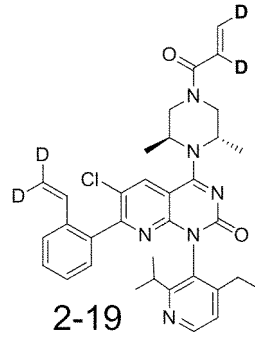
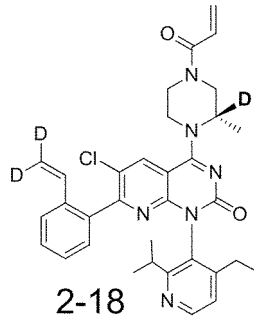
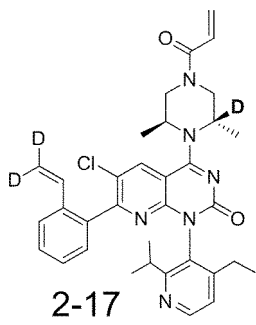
40

50

【化 4 5】



10



20

【請求項 9】

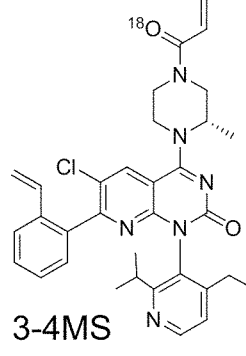
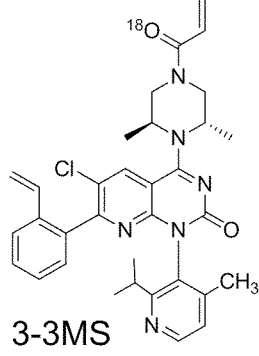
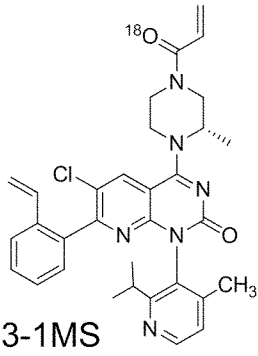
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

30

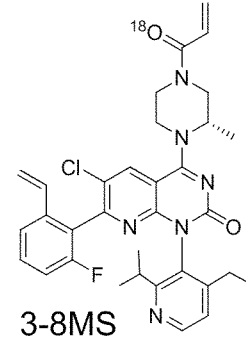
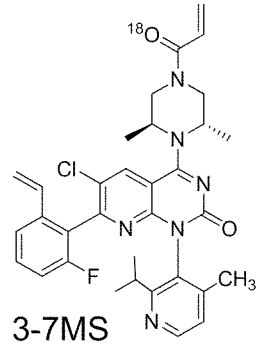
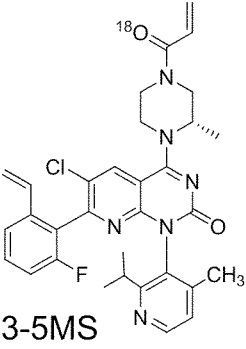
40

50

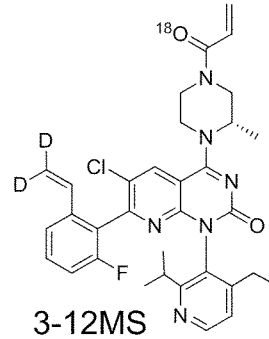
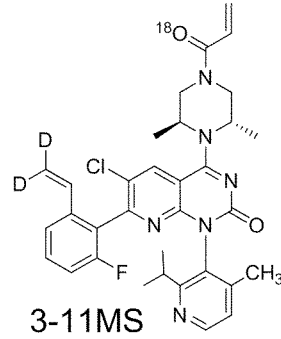
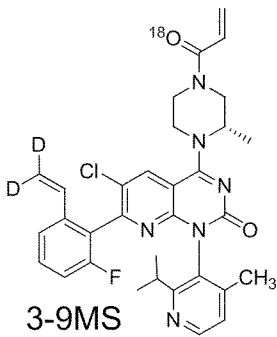
【化 4 6】



10



20



30

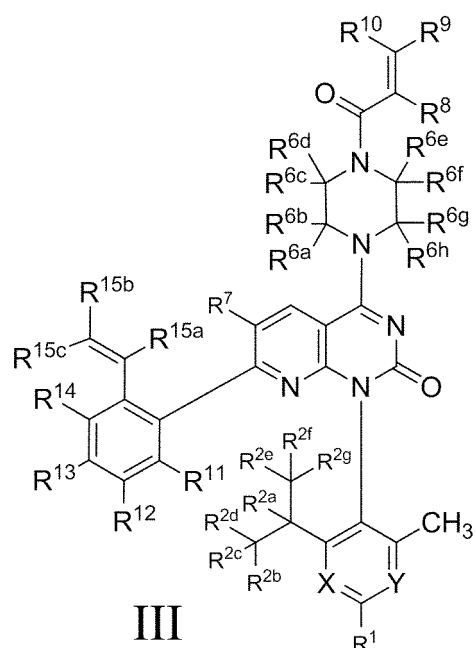
【請求項 10】

式 (I I I) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

40

50

【化 4 7】



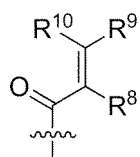
10

ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、
 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル- d_3 からなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フッ素、塩素であり；
 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

20

構造断片

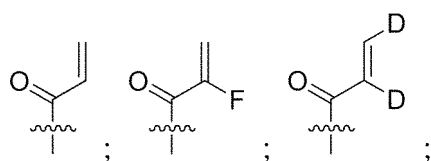
【化 4 8】



30

は、以下の構造から選択され：

【化 4 9】

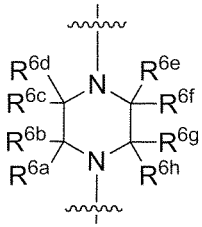


40

構造断片

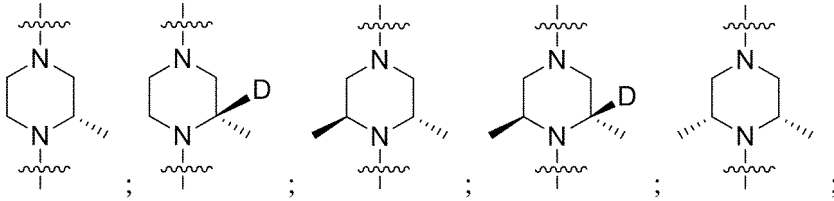
50

【化 5 0】



は、以下の構造から選択され：

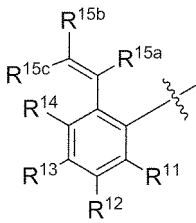
【化 5 1】



10

構造断片

【化 5 2】



20

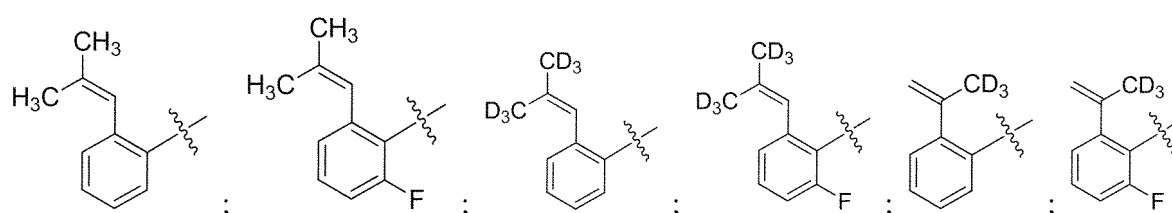
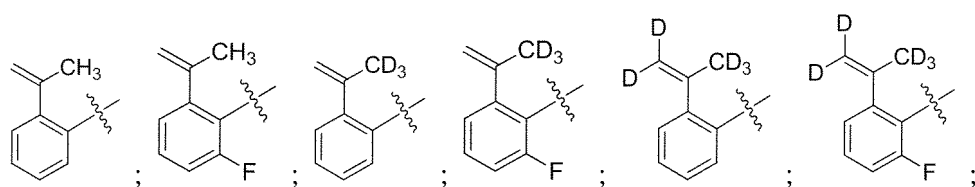
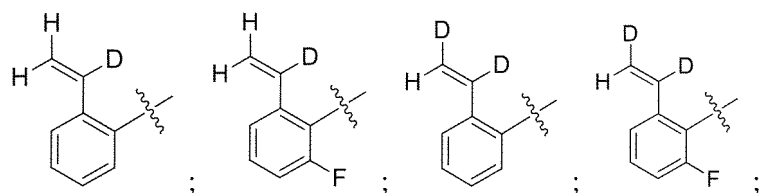
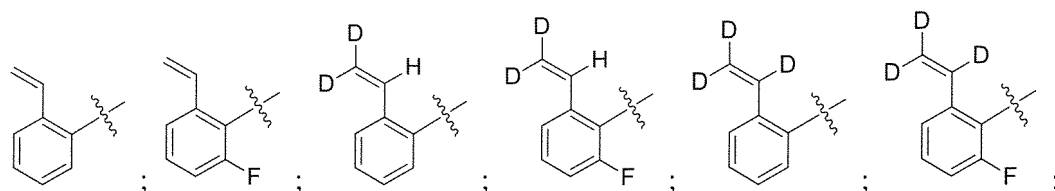
は、以下の構造から選択される。

30

40

50

【化 5 3】



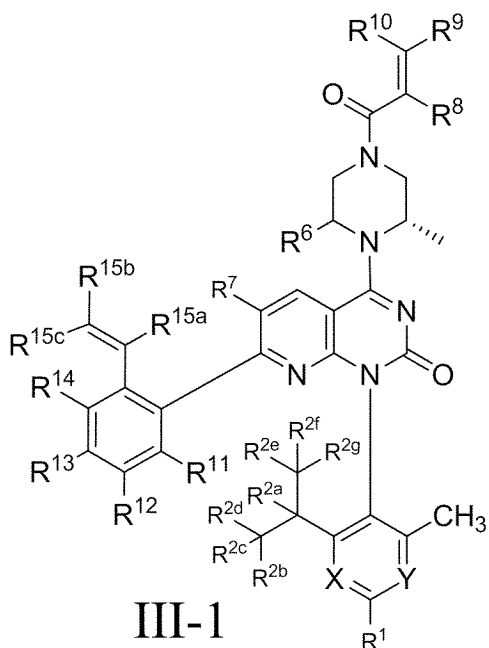
10

20

【請求項 1 1】

式 (III-1) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化 5 4】



III-1

30

40

ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、
 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

50

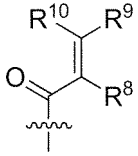
R⁶ は、水素、重水素、メチル、メチル - d₃ からなる群から独立して選択され；

R⁷ は、フッ素、塩素であり；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

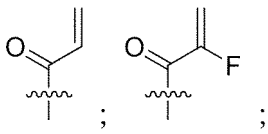
【化 5 5】



10

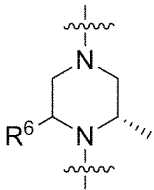
は、以下の構造から選択され：

【化 5 6】



構造断片

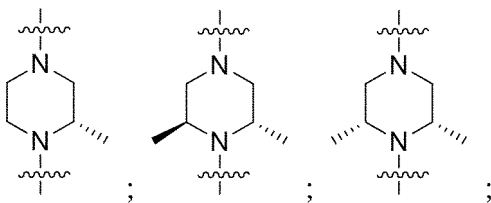
【化 5 7】



20

は、以下の構造から選択され：

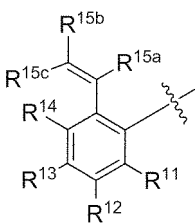
【化 5 8】



30

構造断片

【化 5 9】

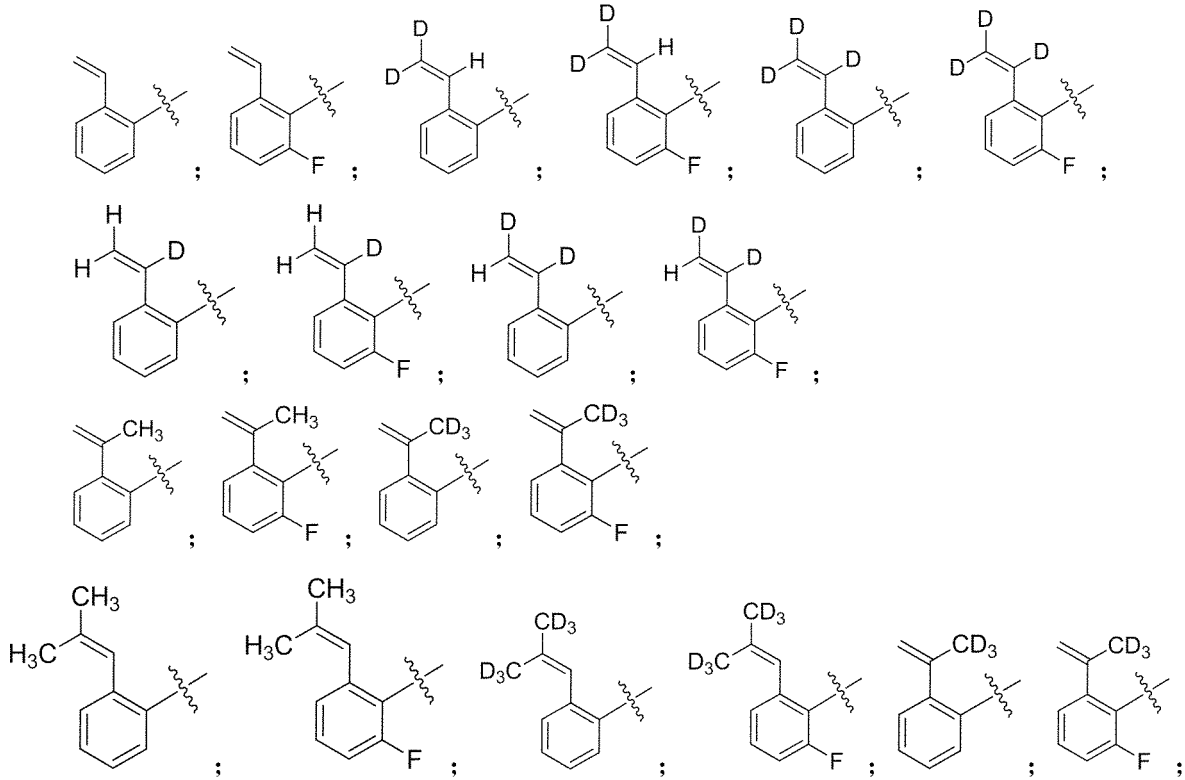


40

は、以下の構造から選択され：

50

【化 6 0】

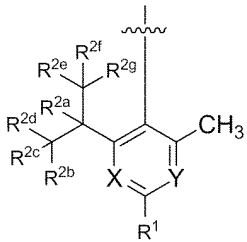


10

20

構造断片

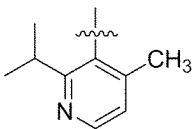
【化 6 1】



30

は、以下の構造から選択される。

【化 6 2】



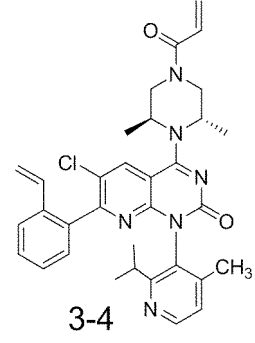
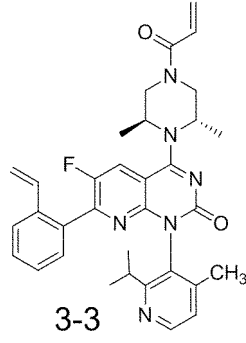
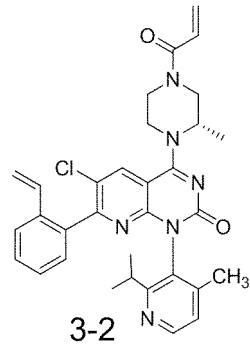
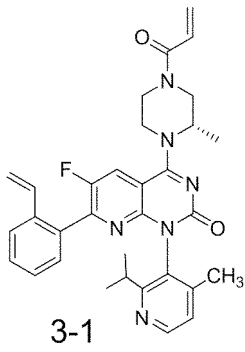
40

【請求項 1 2】

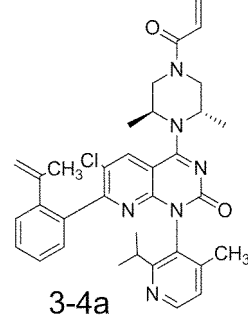
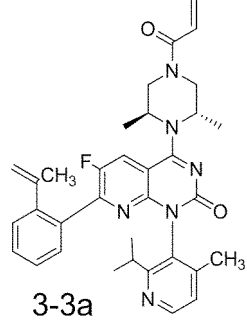
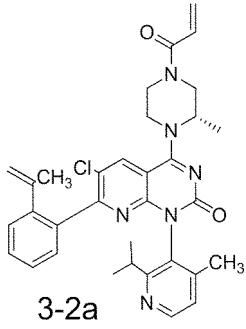
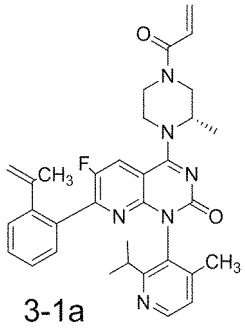
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

50

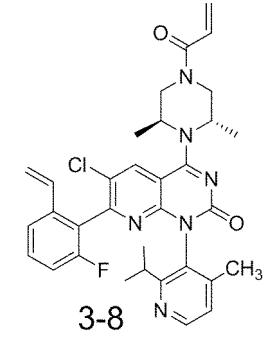
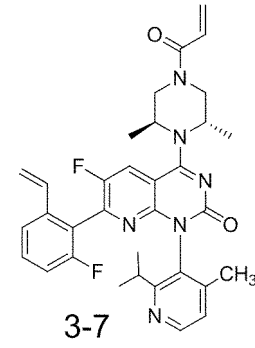
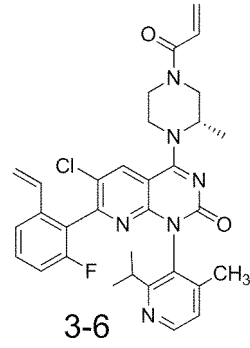
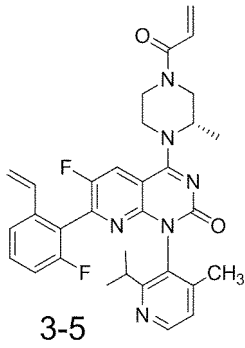
【化 6 3】



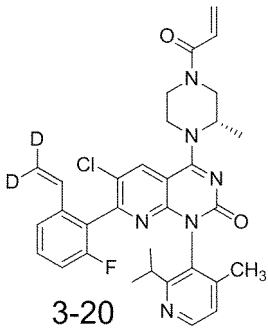
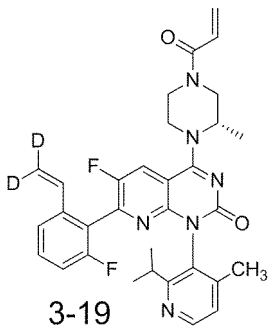
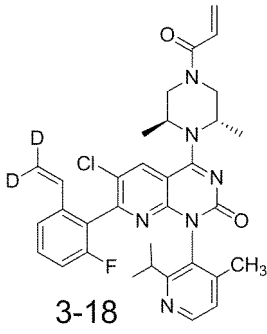
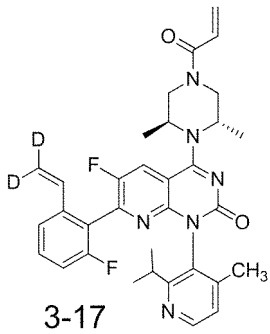
10



20



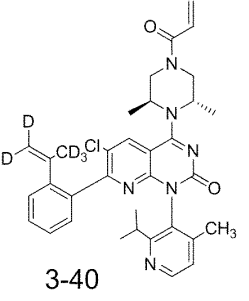
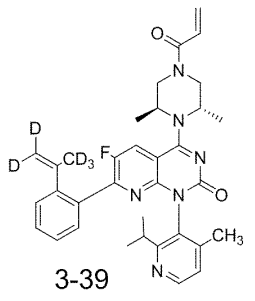
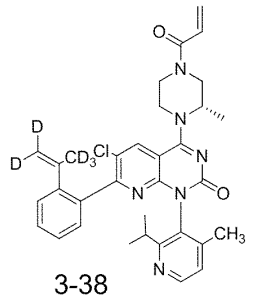
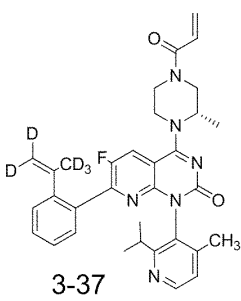
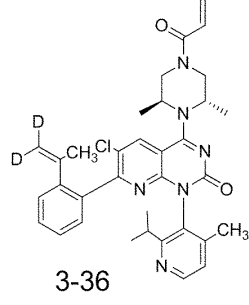
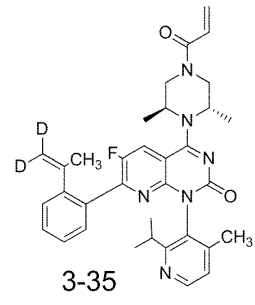
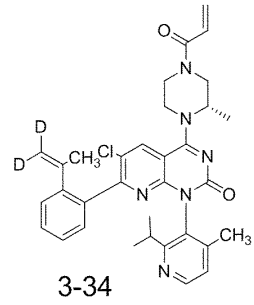
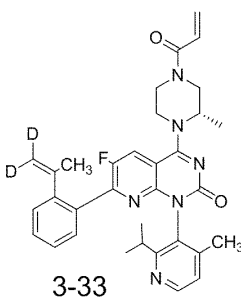
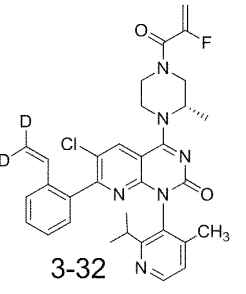
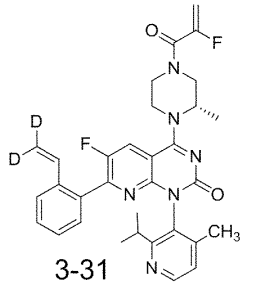
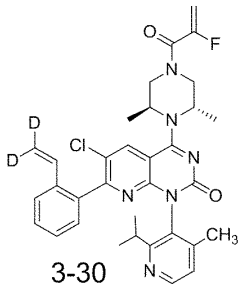
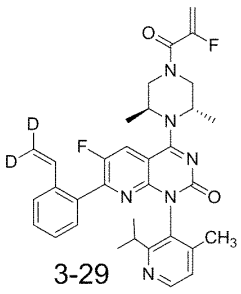
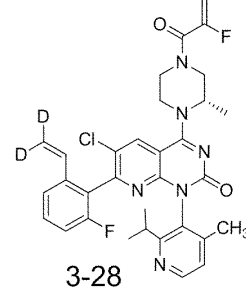
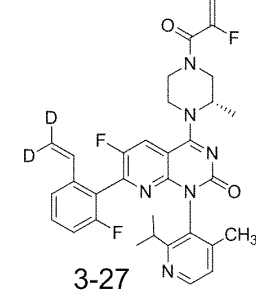
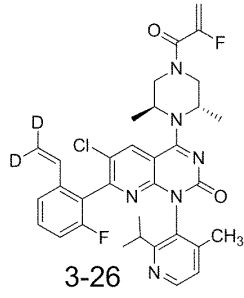
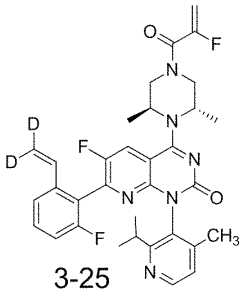
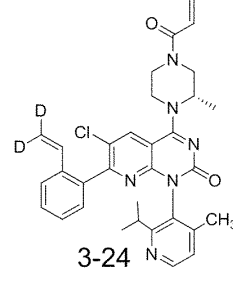
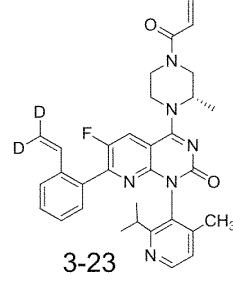
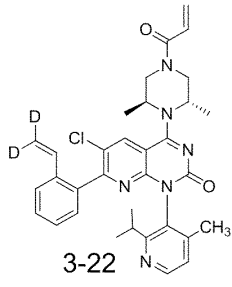
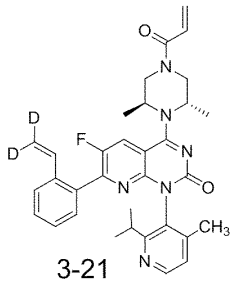
30



40

50

【化 6 4】



10

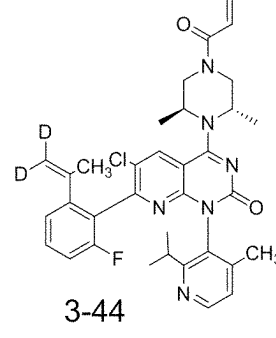
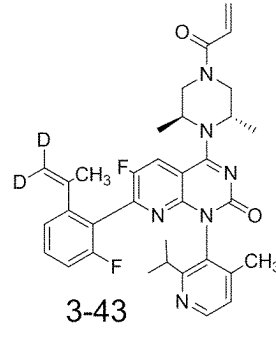
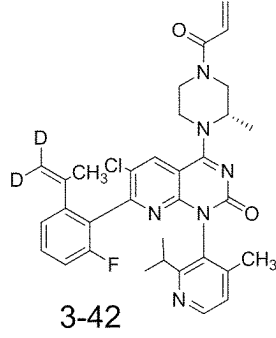
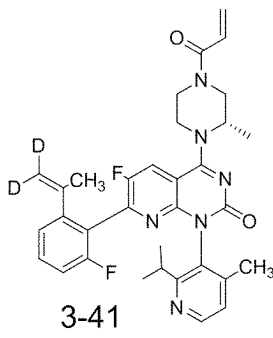
20

30

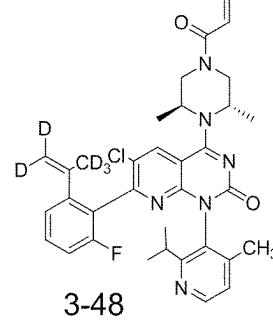
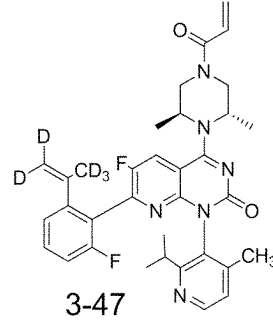
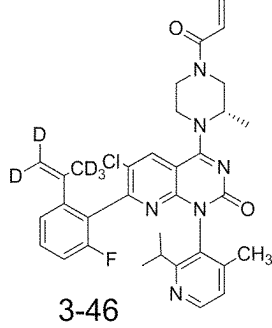
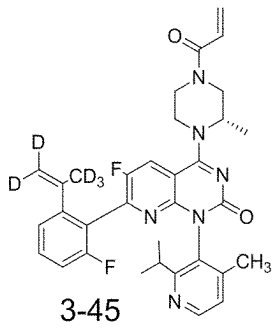
40

50

【化 6 5】



10

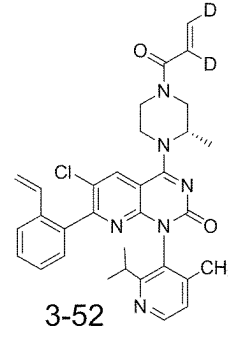
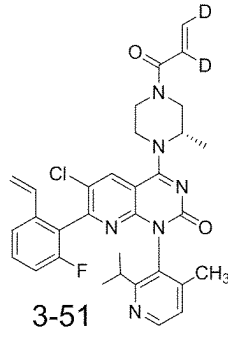
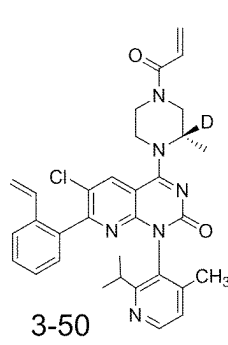
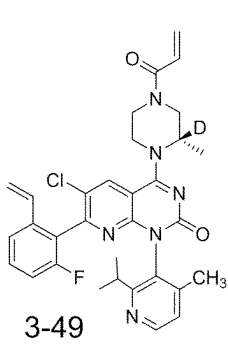


20

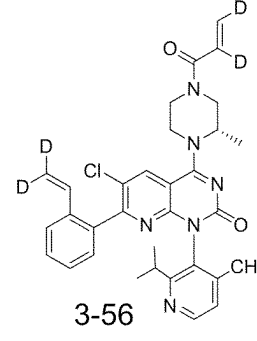
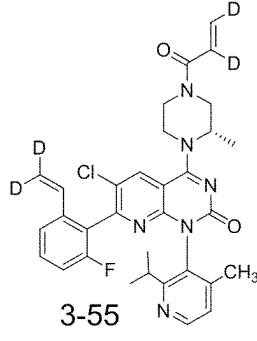
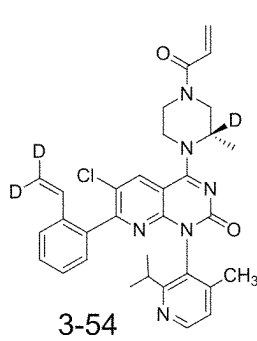
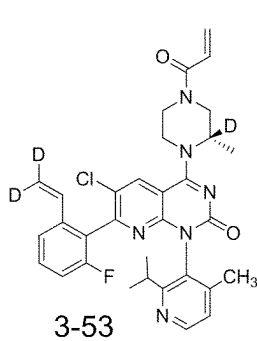
【請求項 1 3】

以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

【化 6 6】



30



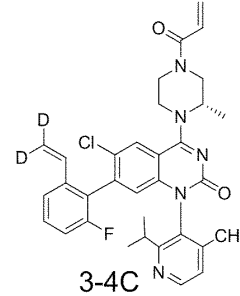
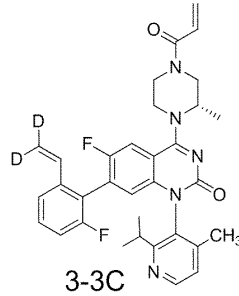
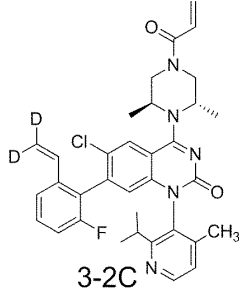
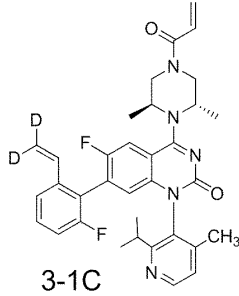
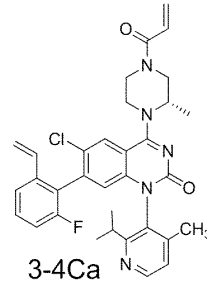
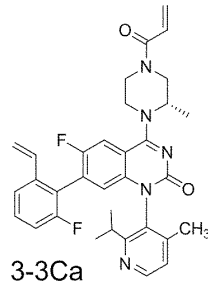
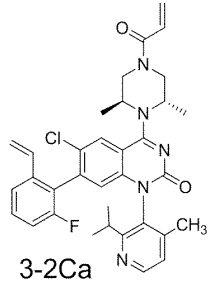
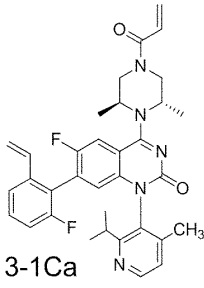
40

【請求項 1 4】

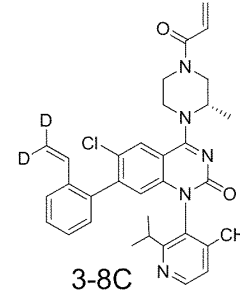
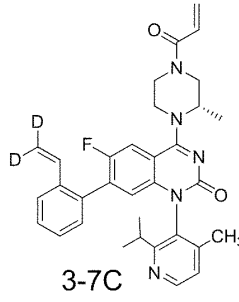
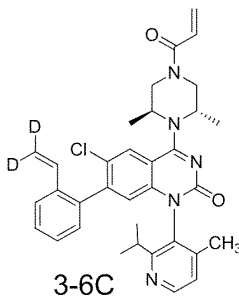
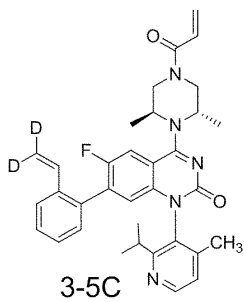
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

50

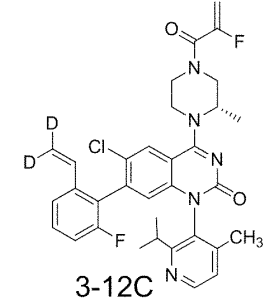
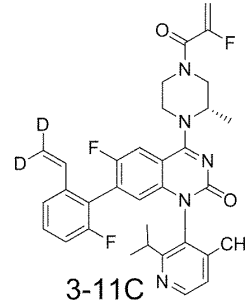
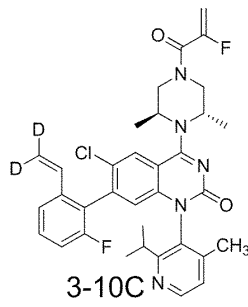
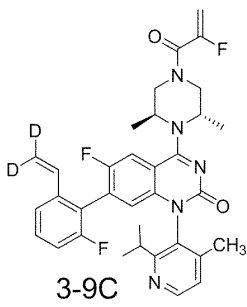
【化 6 7】



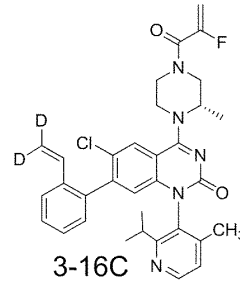
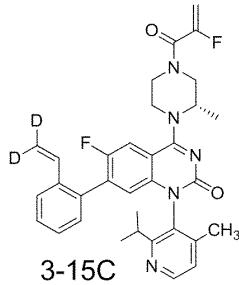
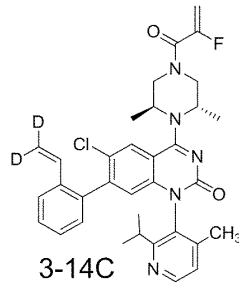
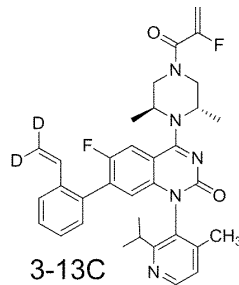
10



20



30

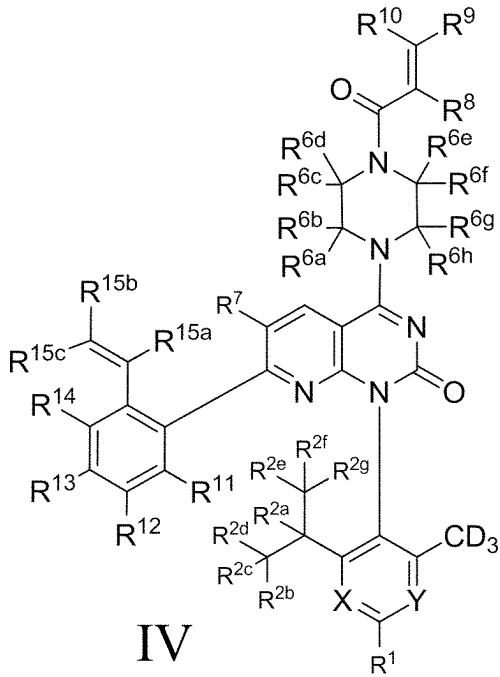


40

【請求項 15】

式 (IV) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化 6 8】



10

20

ここで、Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；
 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、
 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；

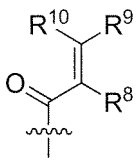
R^7 は、フッ素、塩素であり；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

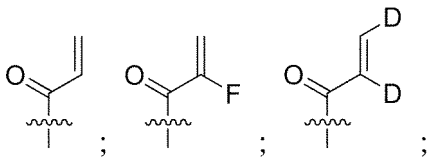
30

【化 6 9】



は、以下の構造から選択され：

【化 7 0】

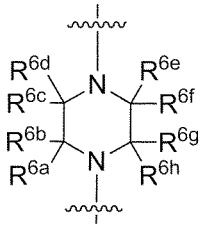


40

構造断片

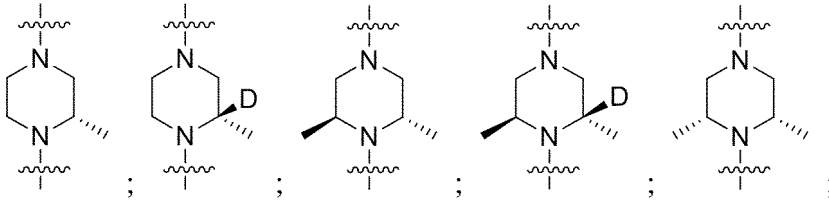
50

【化 7 1】



は、以下の構造から選択され：

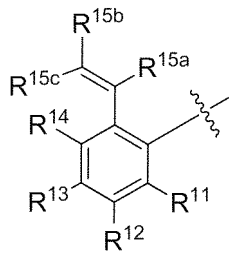
【化 7 2】



10

構造断片

【化 7 3】



20

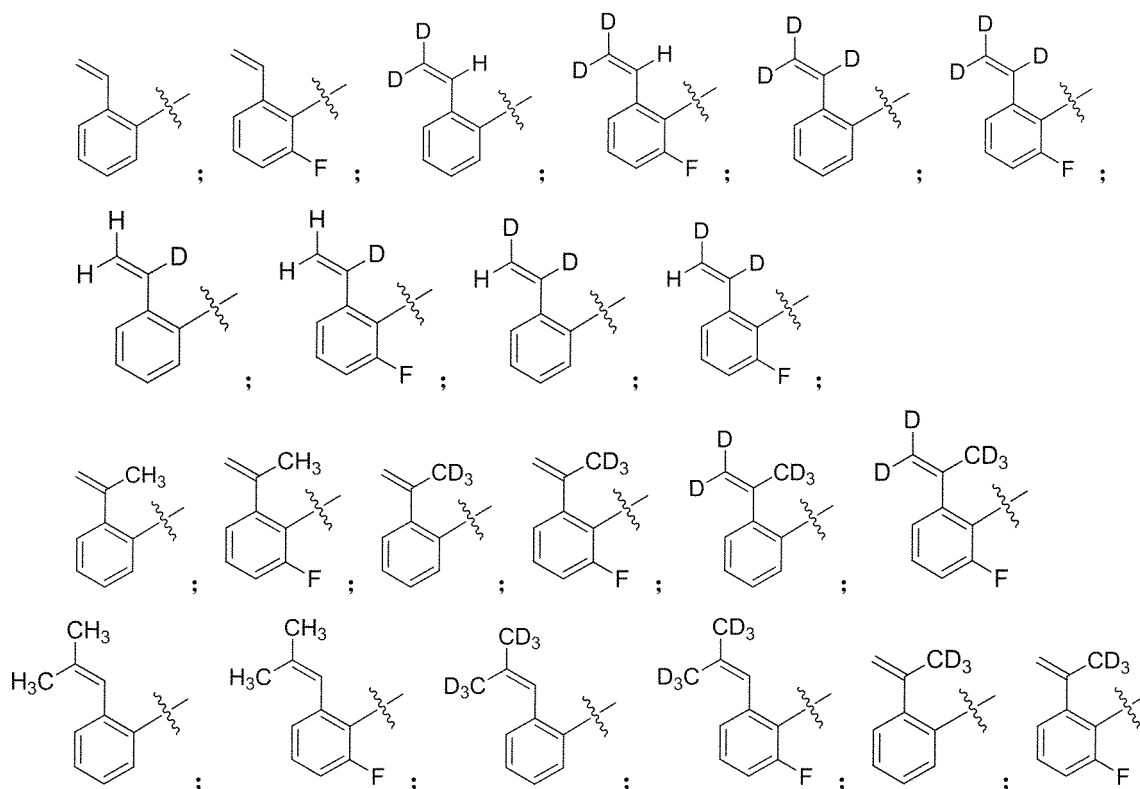
は、以下の構造から選択される。

30

40

50

【化 7 4】



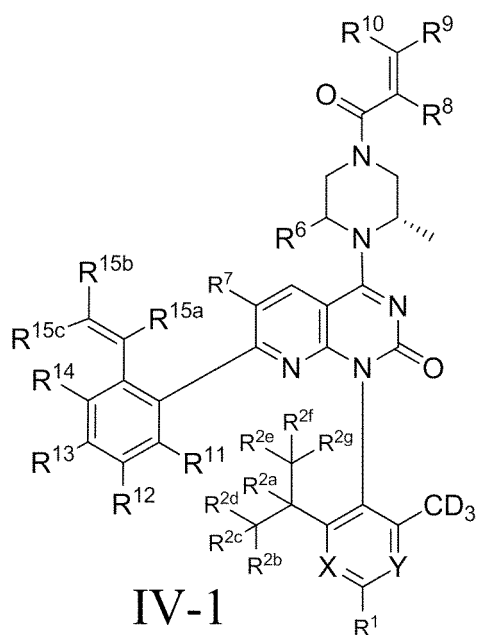
10

20

【請求項 16】

式 (IV - 1) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化 7 5】



IV-1

30

40

ここで、Xは、窒素原子またはC R⁴であり、Yは、窒素原子またはC R⁵であり；
 R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}、R⁴、R⁵、R¹²、
 R¹³、R¹⁴、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}は、独立して、水素、重水素、アルキル、
 重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R⁶は、水素、重水素、メチル、メチル - d₃であり；

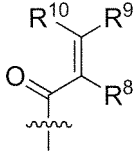
50

R⁷ は、フッ素、塩素であり；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

構造断片

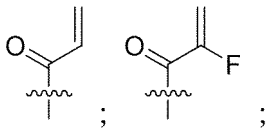
【化 7 6】



10

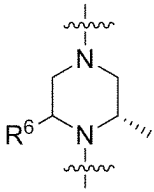
は、以下の構造から選択され：

【化 7 7】



構造断片

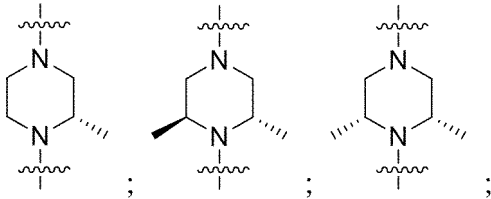
【化 7 8】



20

は、以下の構造から選択され：

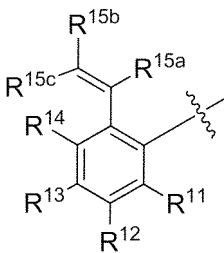
【化 7 9】



30

構造断片

【化 8 0】

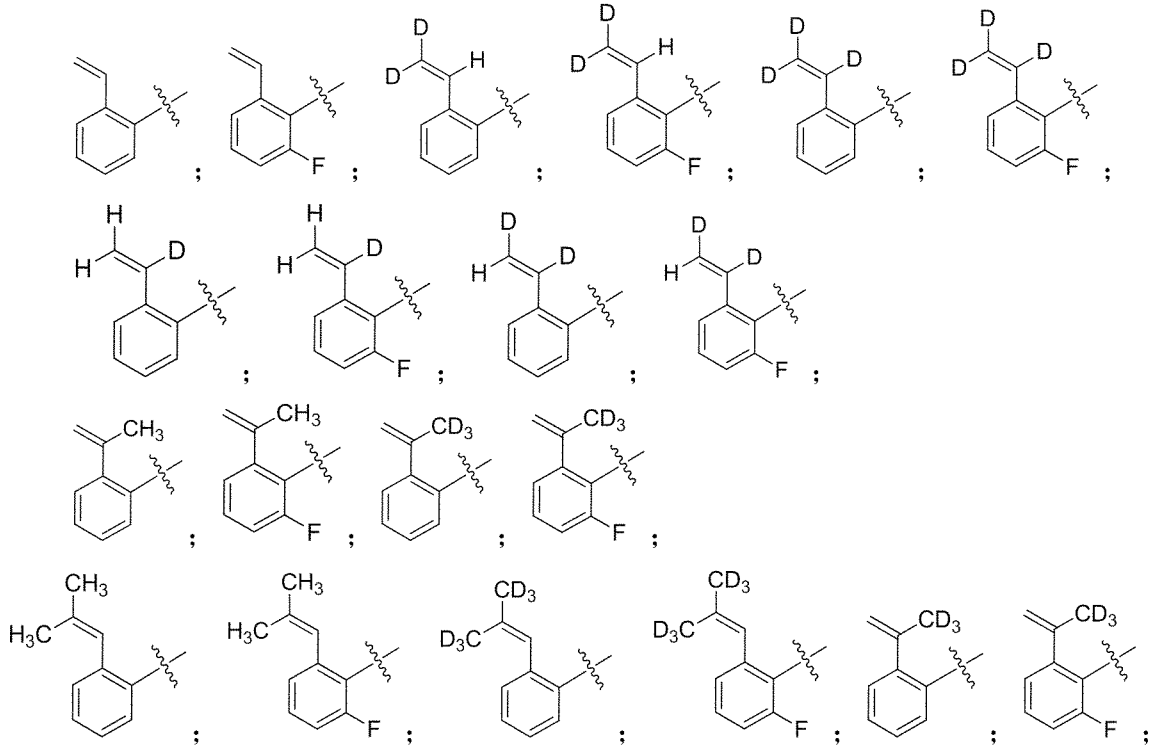


40

は、以下の構造から選択され：

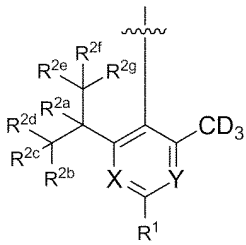
50

【化 8 1】



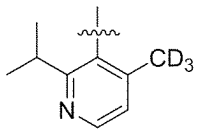
構造断片

【化 8 2】



は、以下の構造から選択される。

【化 8 3】



【請求項 17】

以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

10

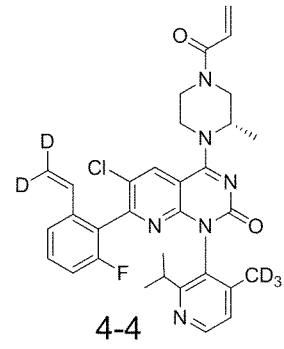
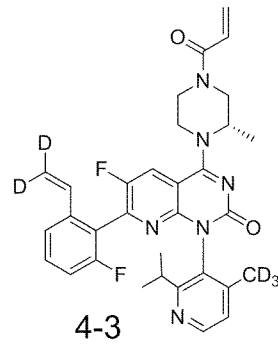
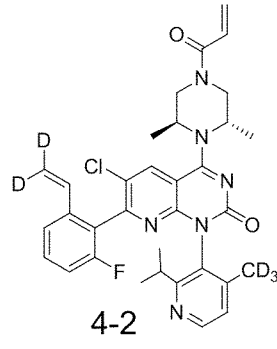
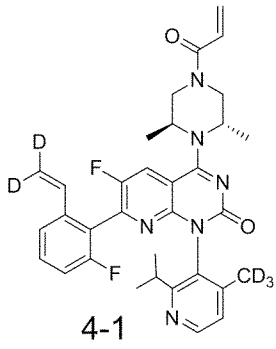
20

30

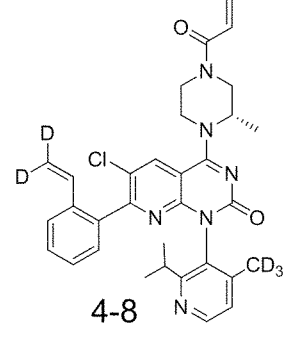
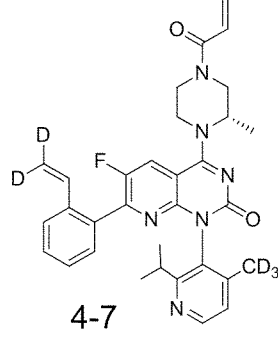
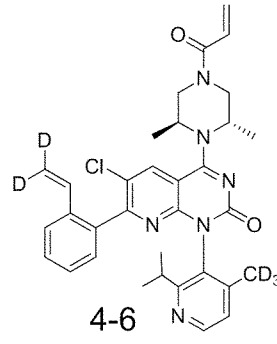
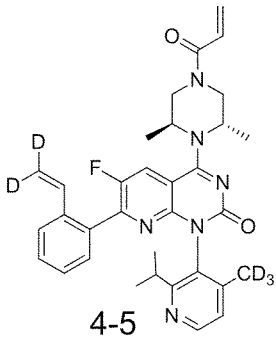
40

50

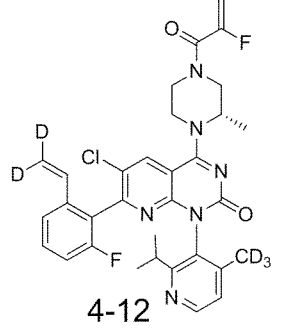
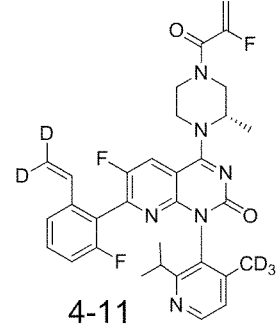
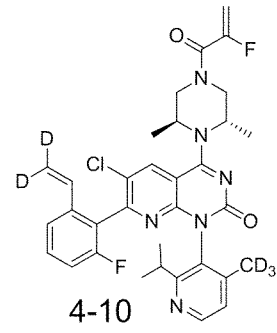
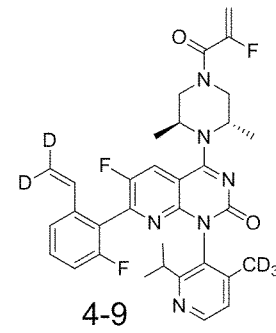
【化 8 4】



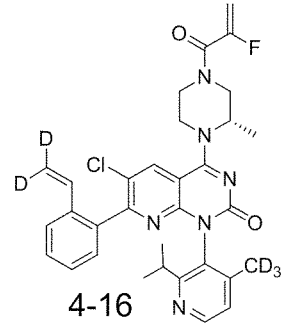
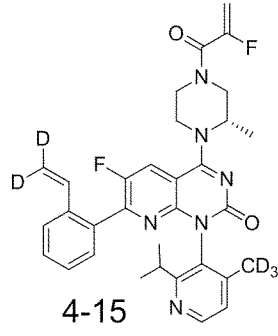
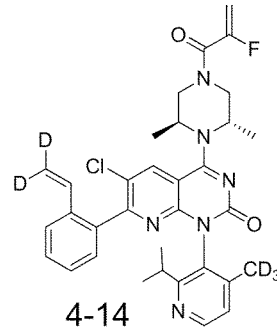
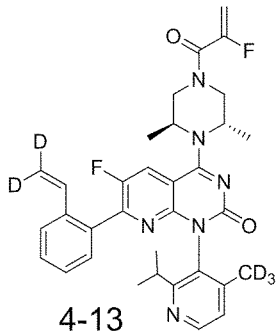
10



20



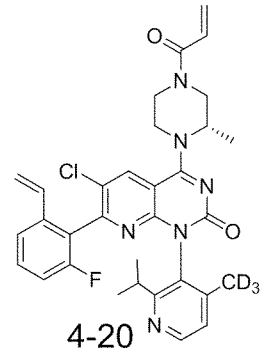
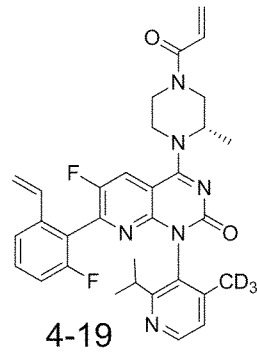
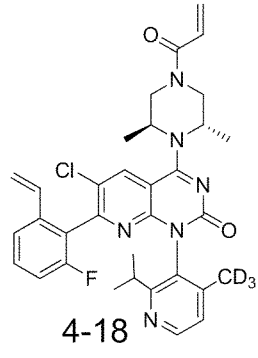
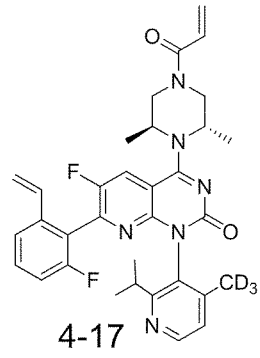
30



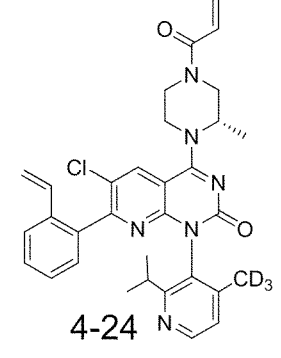
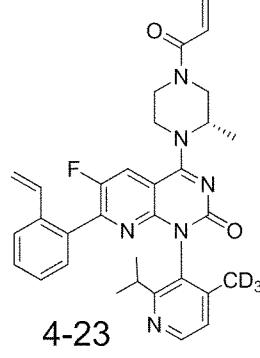
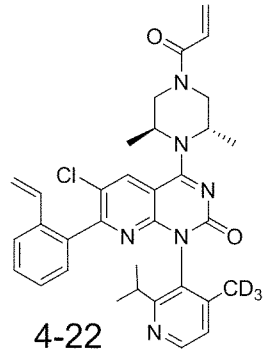
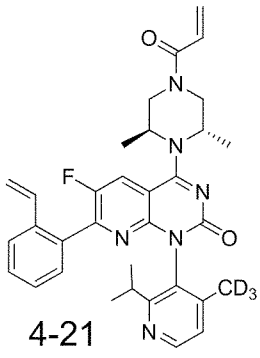
40

50

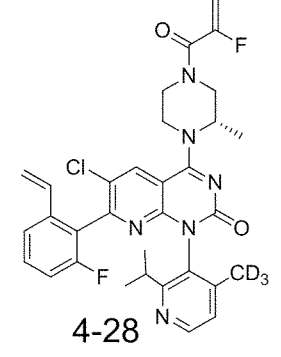
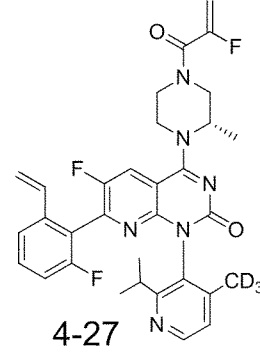
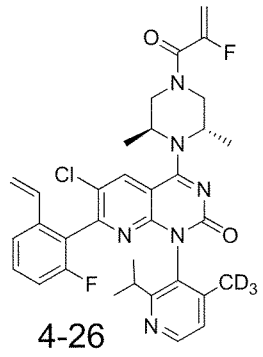
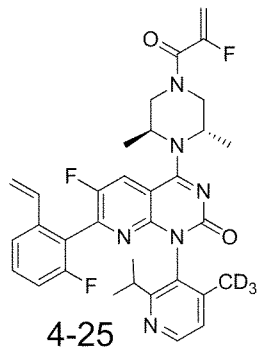
【化 8 5】



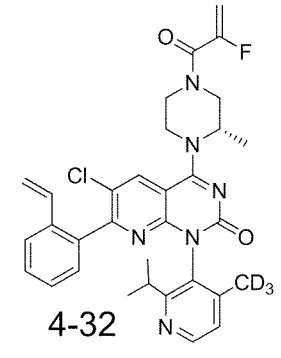
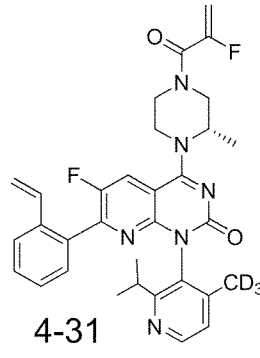
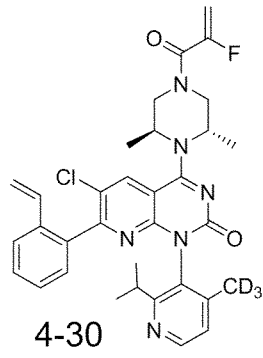
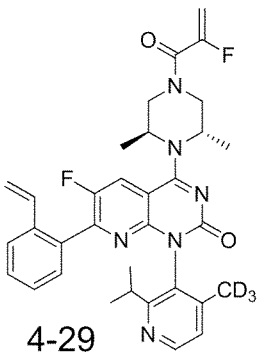
10



20



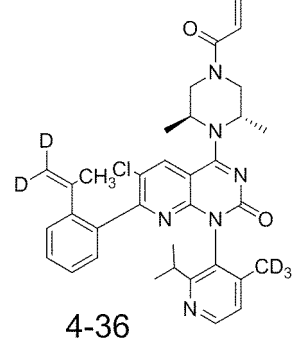
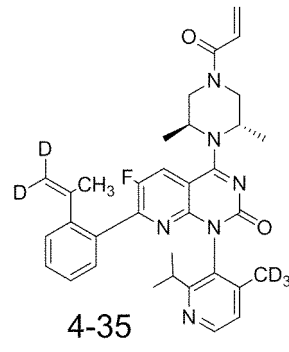
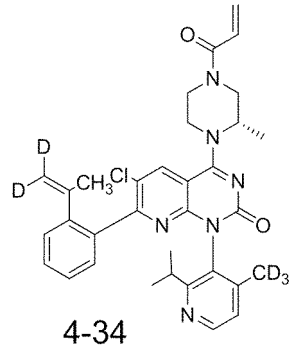
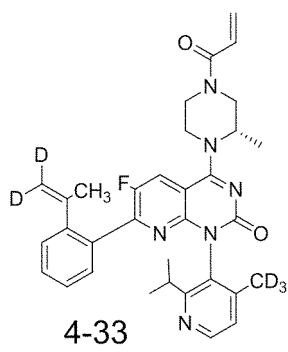
30



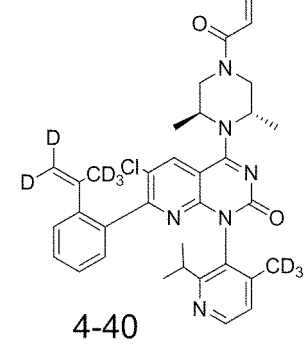
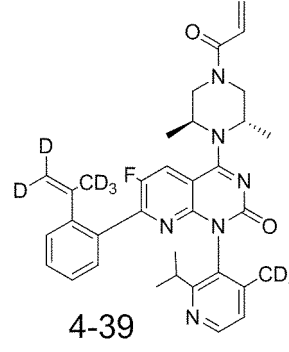
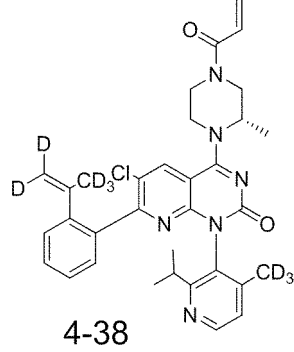
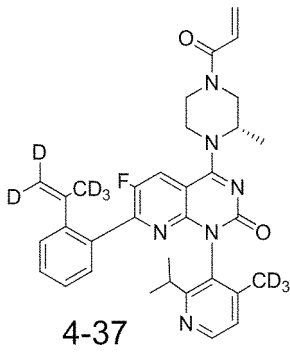
40

50

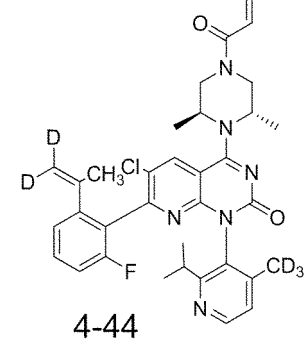
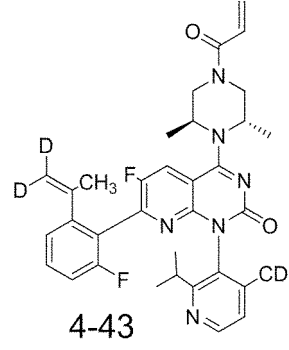
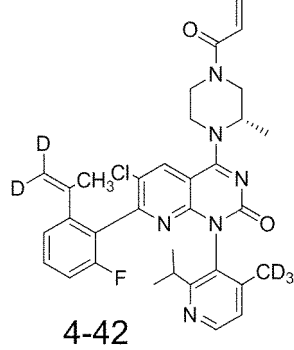
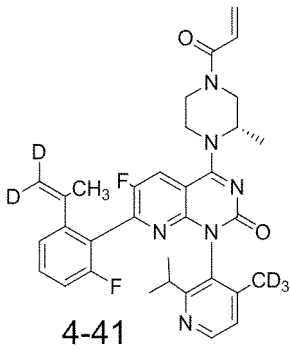
【化 8 6】



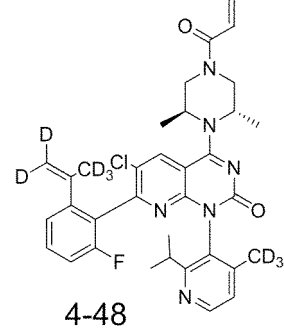
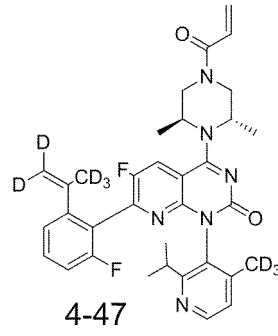
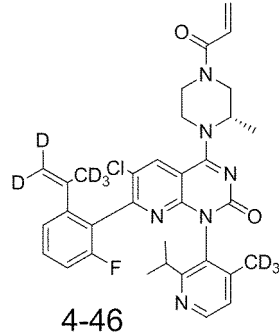
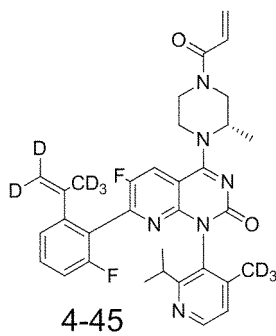
10



20



30

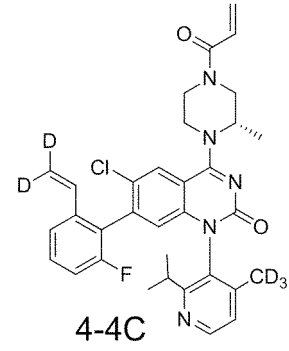
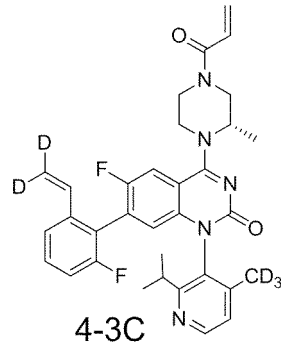
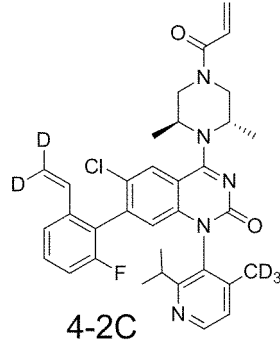
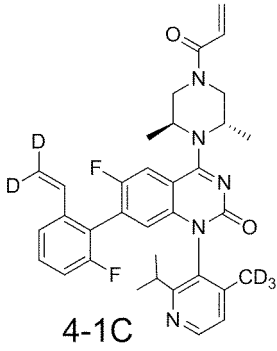


【請求項 1 8】

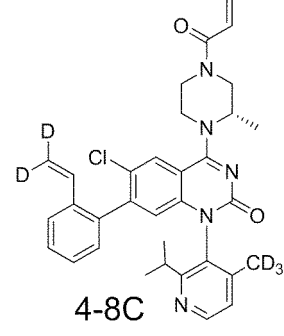
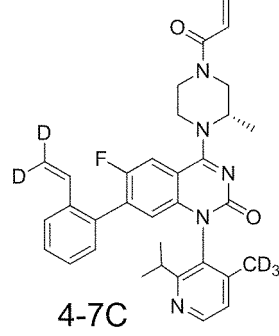
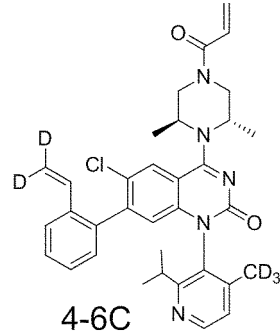
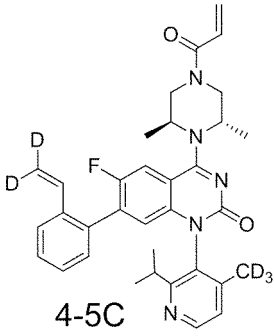
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

40

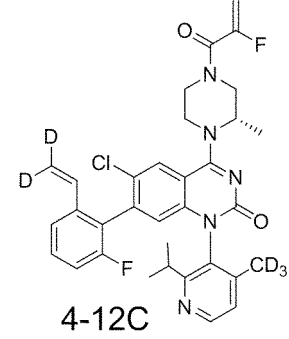
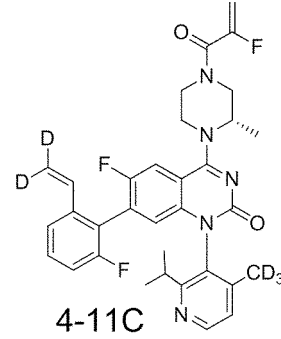
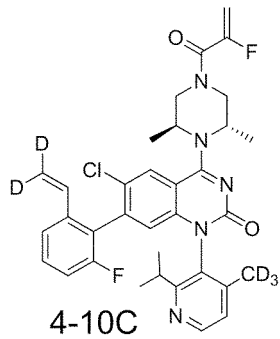
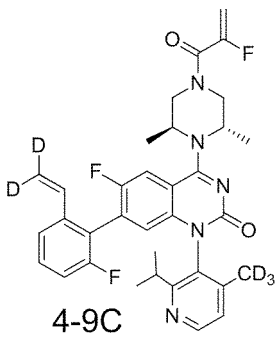
【化 8 7】



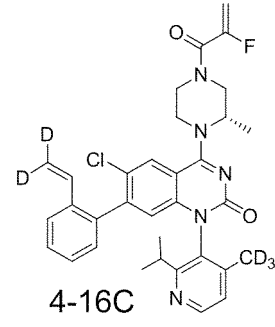
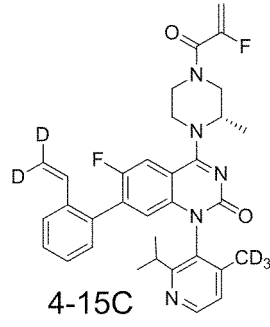
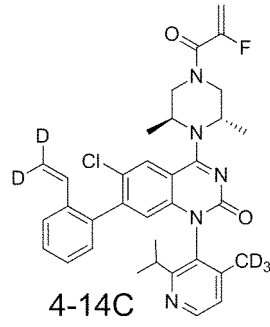
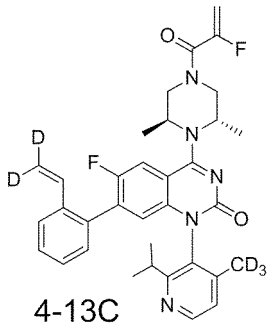
10



20



30

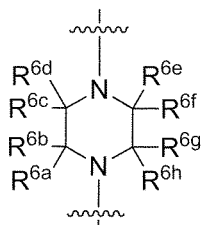


【請求項 19】

式(V)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

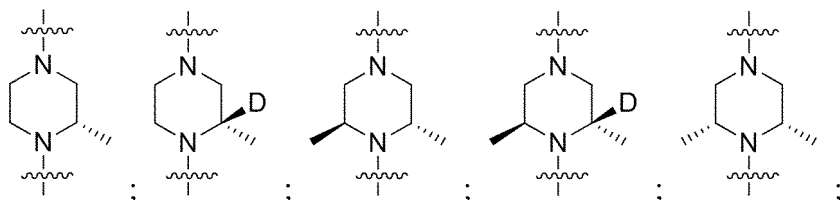
40

【化 9 1】



は、以下の構造から選択され：

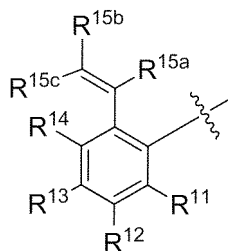
【化 9 2】



10

構造断片

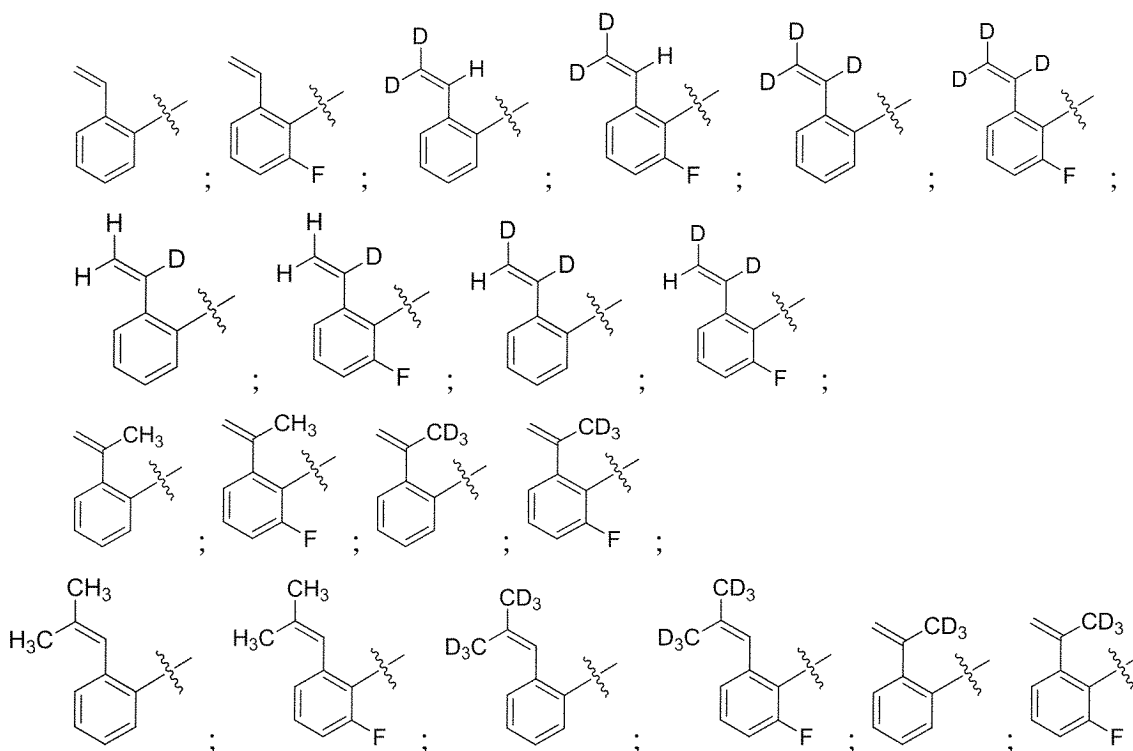
【化 9 3】



20

は、以下の構造から選択される。

【化 9 4】



30

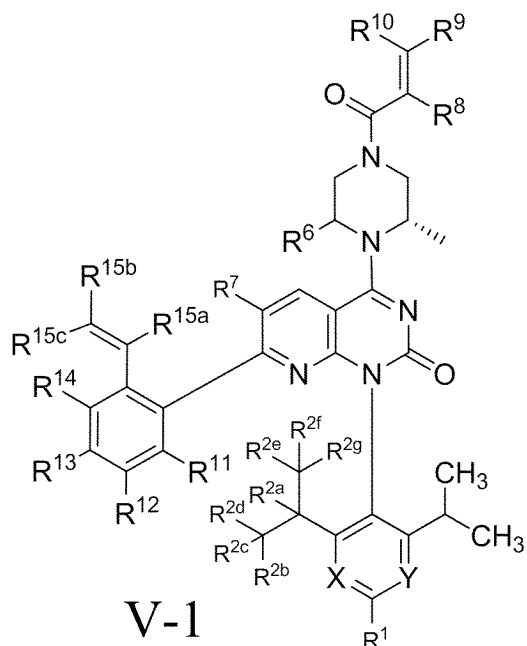
40

50

【請求項 20】

式(V-1)の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

【化95】



10

20

ここで、Xは窒素原子またはCR⁴であり、Yは、窒素原子またはCR⁵であり；

R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}、R⁴、R⁵、R¹²、R¹³、R¹⁴、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキルからなる群から独立して選択され；

R⁶は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃であり；

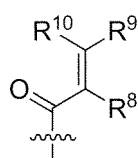
R⁷は、フッ素、塩素であり；

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

30

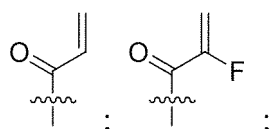
構造断片

【化96】



は、以下の構造から選択され：

【化97】

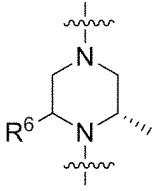


40

構造断片

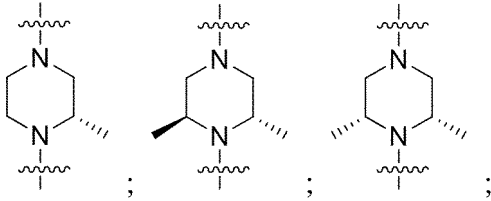
50

【化 9 8】



は、以下の構造から選択され：

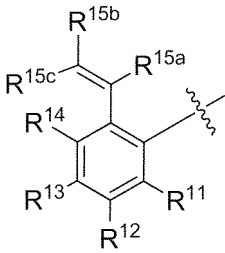
【化 9 9】



10

構造断片

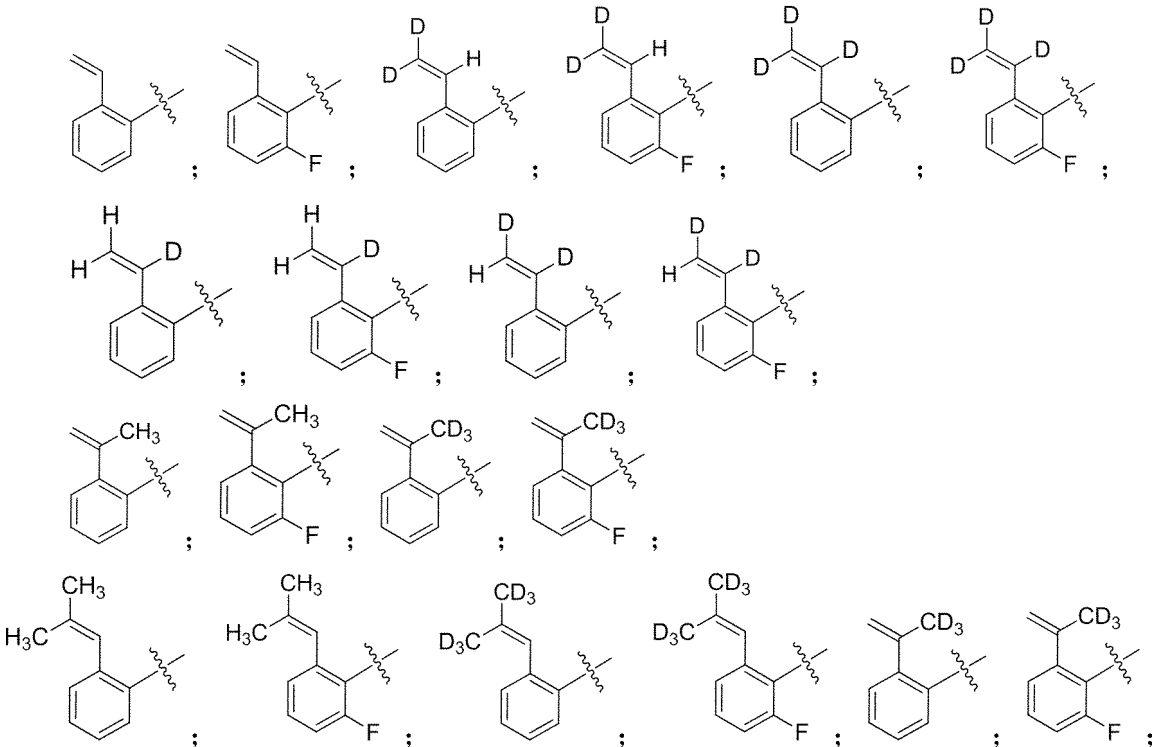
【化 1 0 0】



20

は、以下の構造から選択され：

【化 1 0 1】



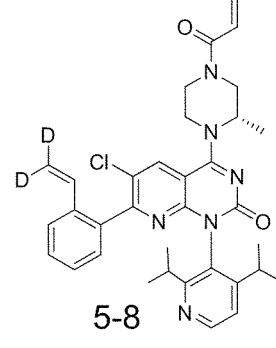
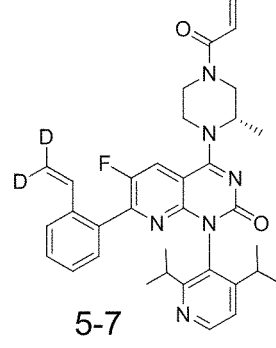
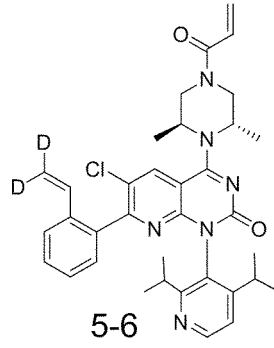
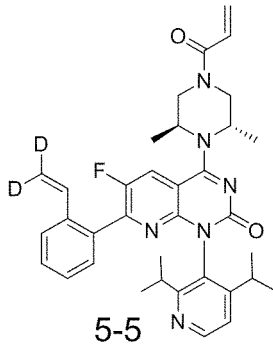
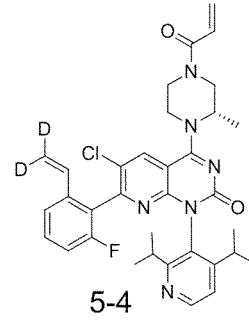
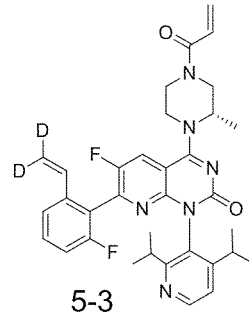
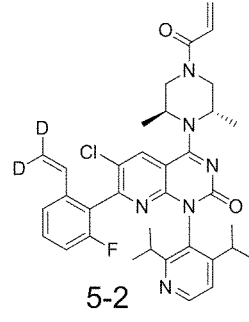
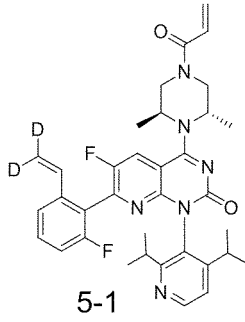
30

40

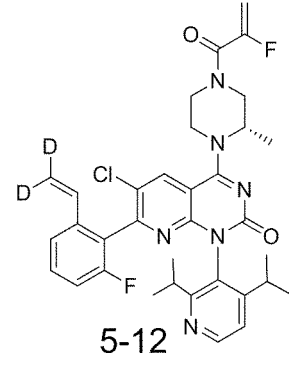
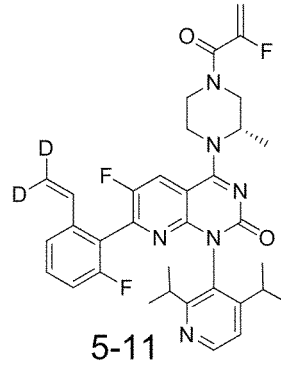
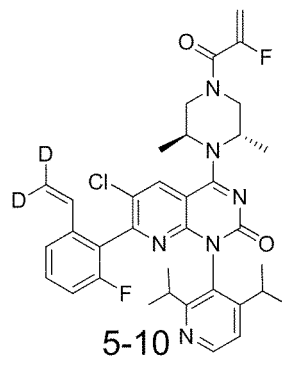
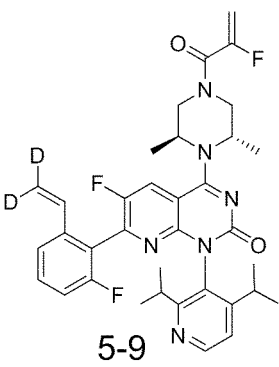
構造断片

50

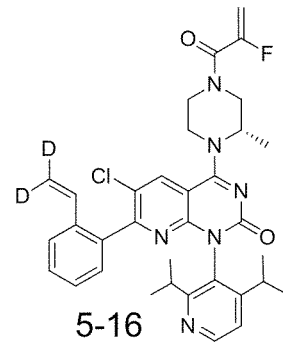
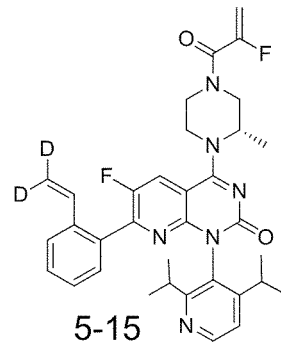
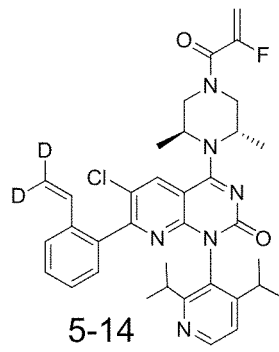
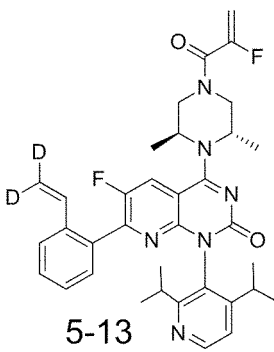
【化 1 0 4】



10



20

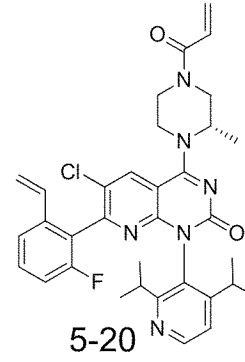
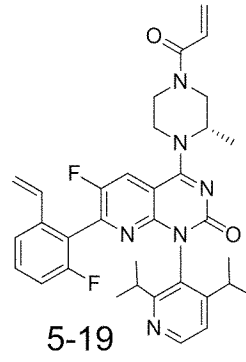
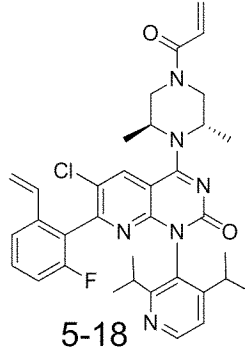
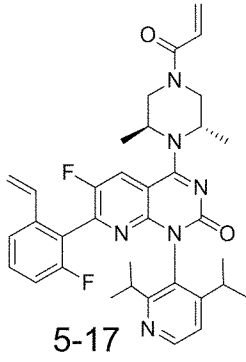


30

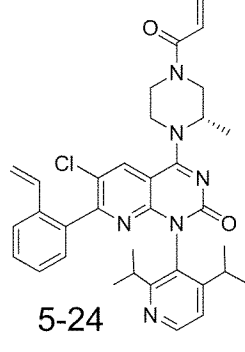
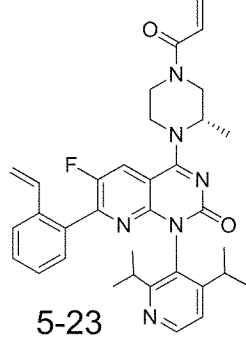
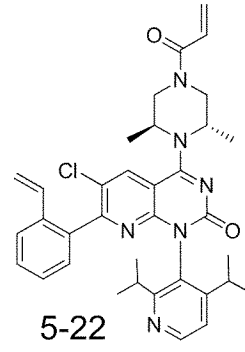
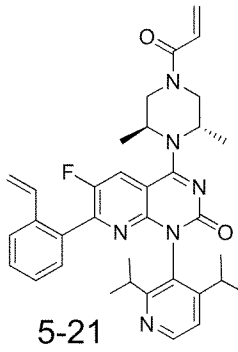
40

50

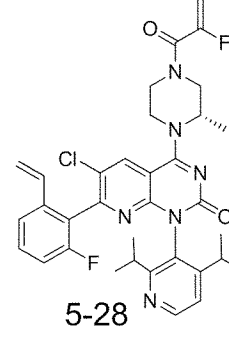
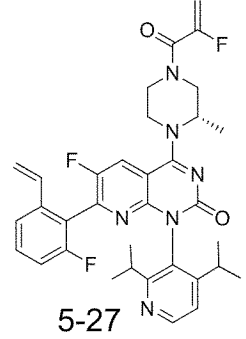
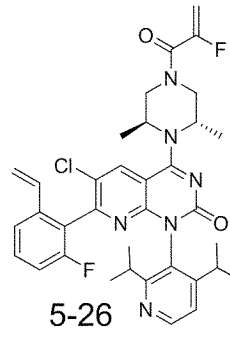
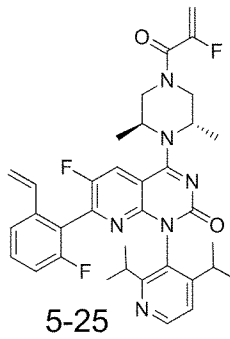
【化 1 0 5】



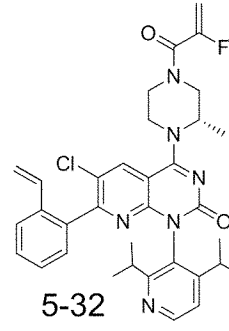
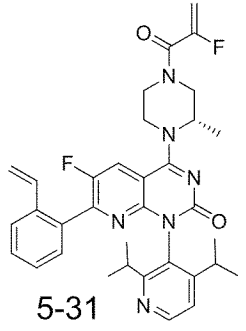
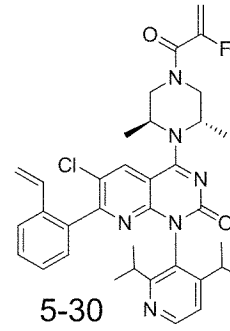
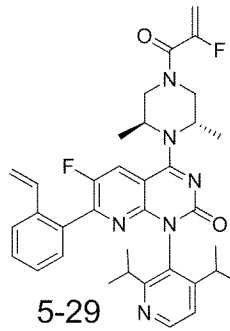
10



20



30

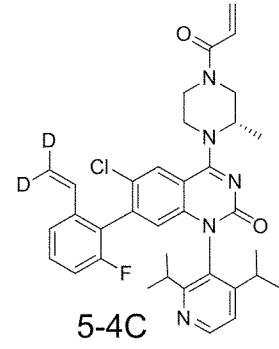
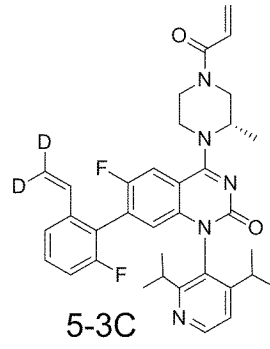
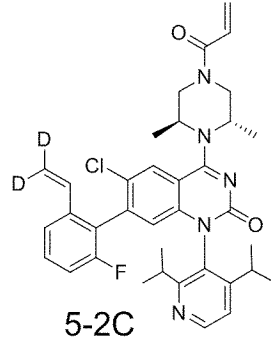
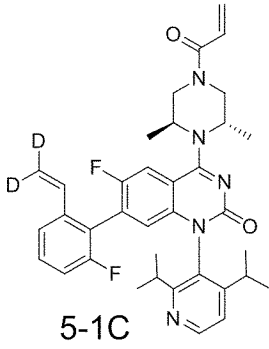


【請求項 2 2】

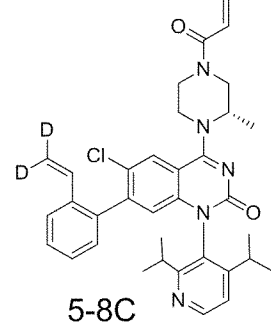
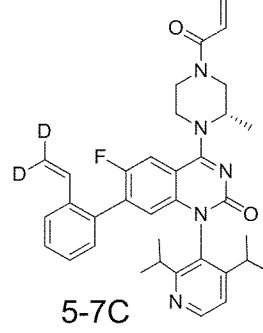
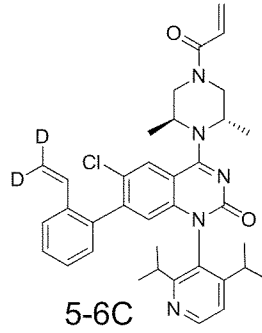
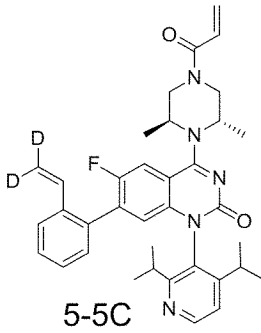
以下の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

40

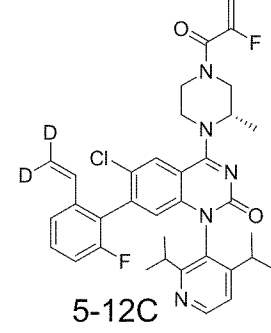
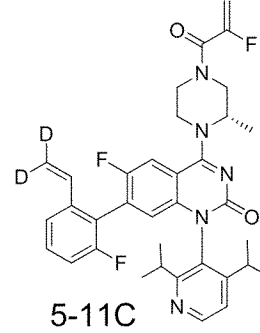
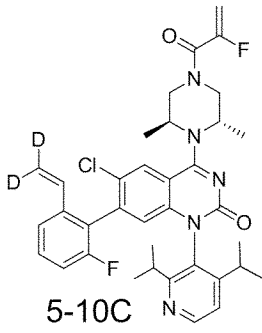
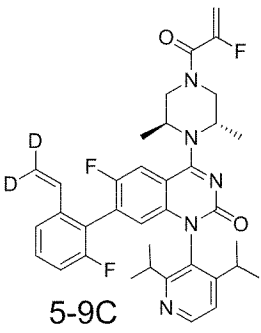
【化 1 0 6】



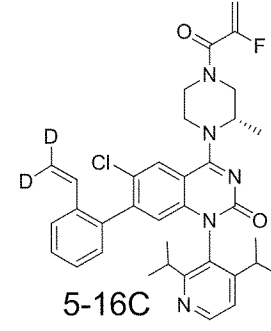
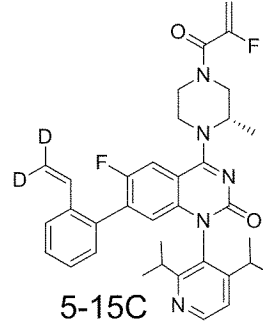
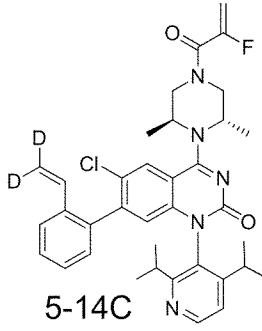
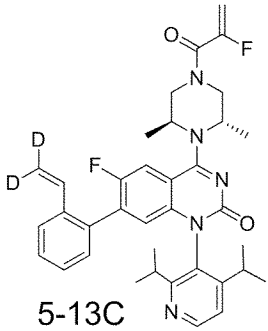
10



20



30

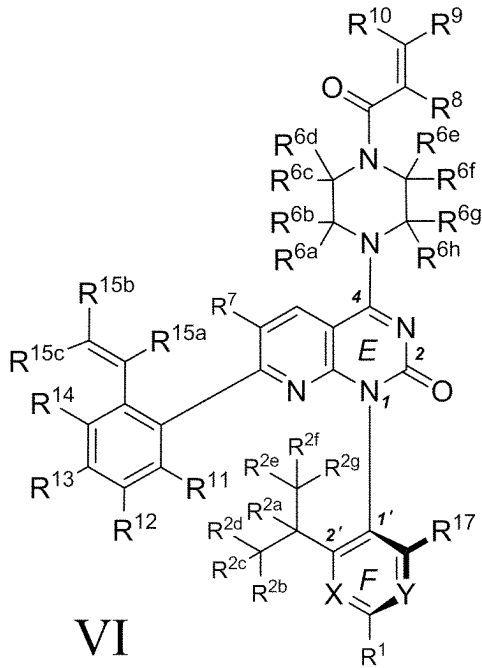


【請求項 2 3】

式 (VI) の化合物、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

40

【化 1 0 7】



10

20

ここで、環Eの1位の窒素原子と環Fの1'位の炭素原子との結合によって形成される軸方向キラル立体配置は、光学的に純粋であり；

Xは、窒素原子または CR^4 であり、Yは、窒素原子または CR^5 であり；

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；

R^7 は、フッ素、塩素であり；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

30

R^{17} は、水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、重水素化メチル、重水素化エチル、重水素化プロピル、重水素化シクロプロピルである。

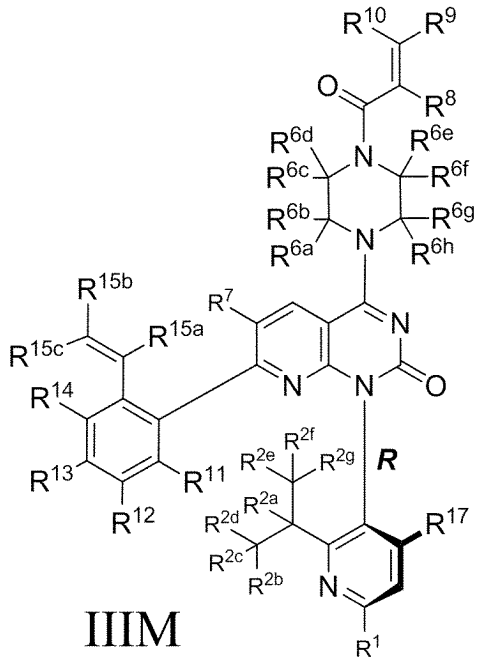
【請求項 2 4】

R軸方向キラル立体配置を有する式(I I I M)の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩；

40

50

【化 1 0 8】



10

ここで、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、重水素化アルケニルアルキル、重水素化アルキニルアルキル、ハロゲンからなる群から独立して選択され；

20

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} は、水素、重水素、メチル、メチル-d₃からなる群から独立して選択され；

R^7 は、水素、フッ素、塩素であり；

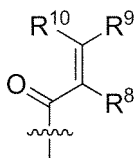
R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

R^{17} は、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、重水素化メチル、重水素化エチルであり；

30

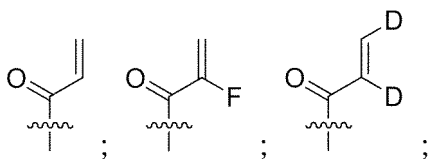
構造断片

【化 1 0 9】



は、以下の構造から選択され：

【化 1 1 0】

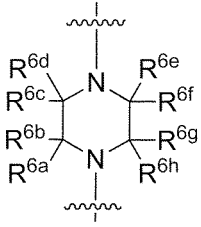


40

構造断片

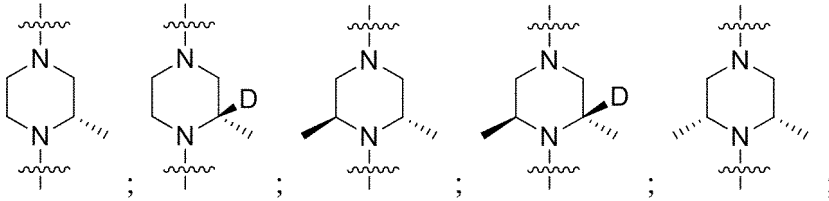
50

【化 1 1 1】



は、以下の構造から選択され：

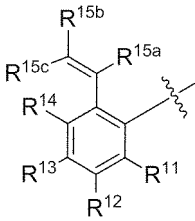
【化 1 1 2】



10

構造断片

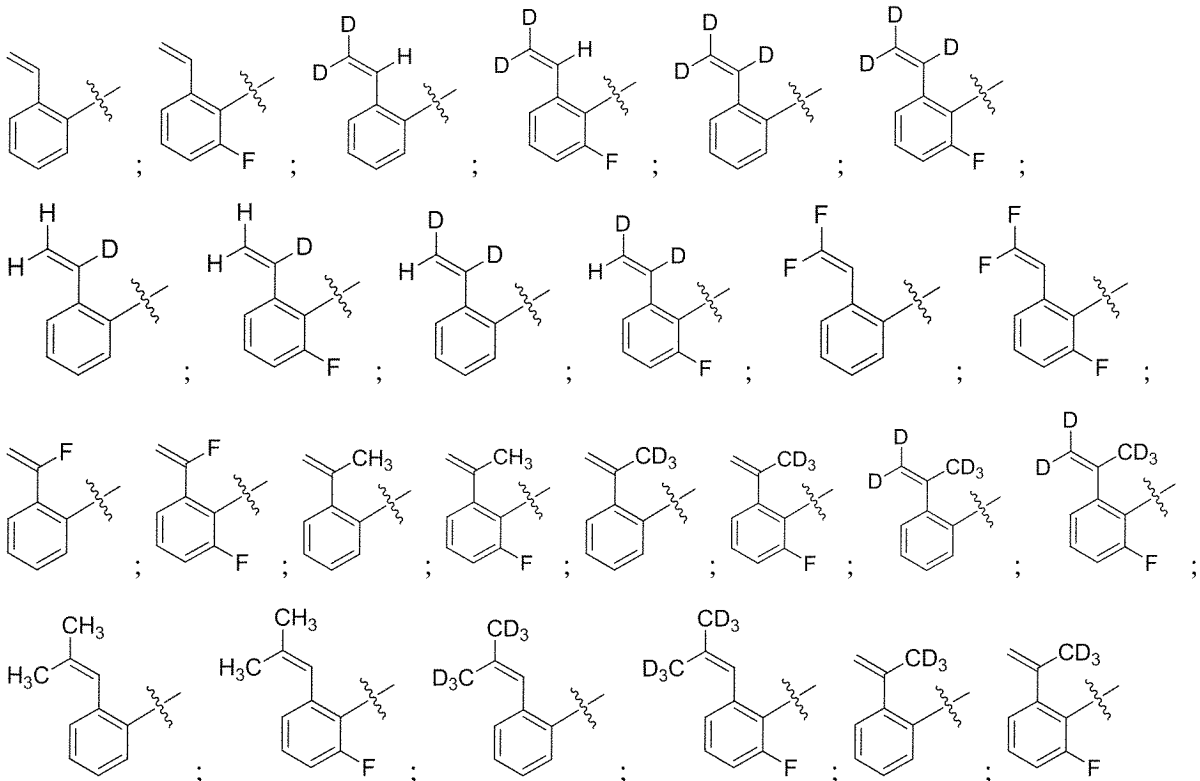
【化 1 1 3】



20

は、以下の構造から選択される。

【化 1 1 4】



30

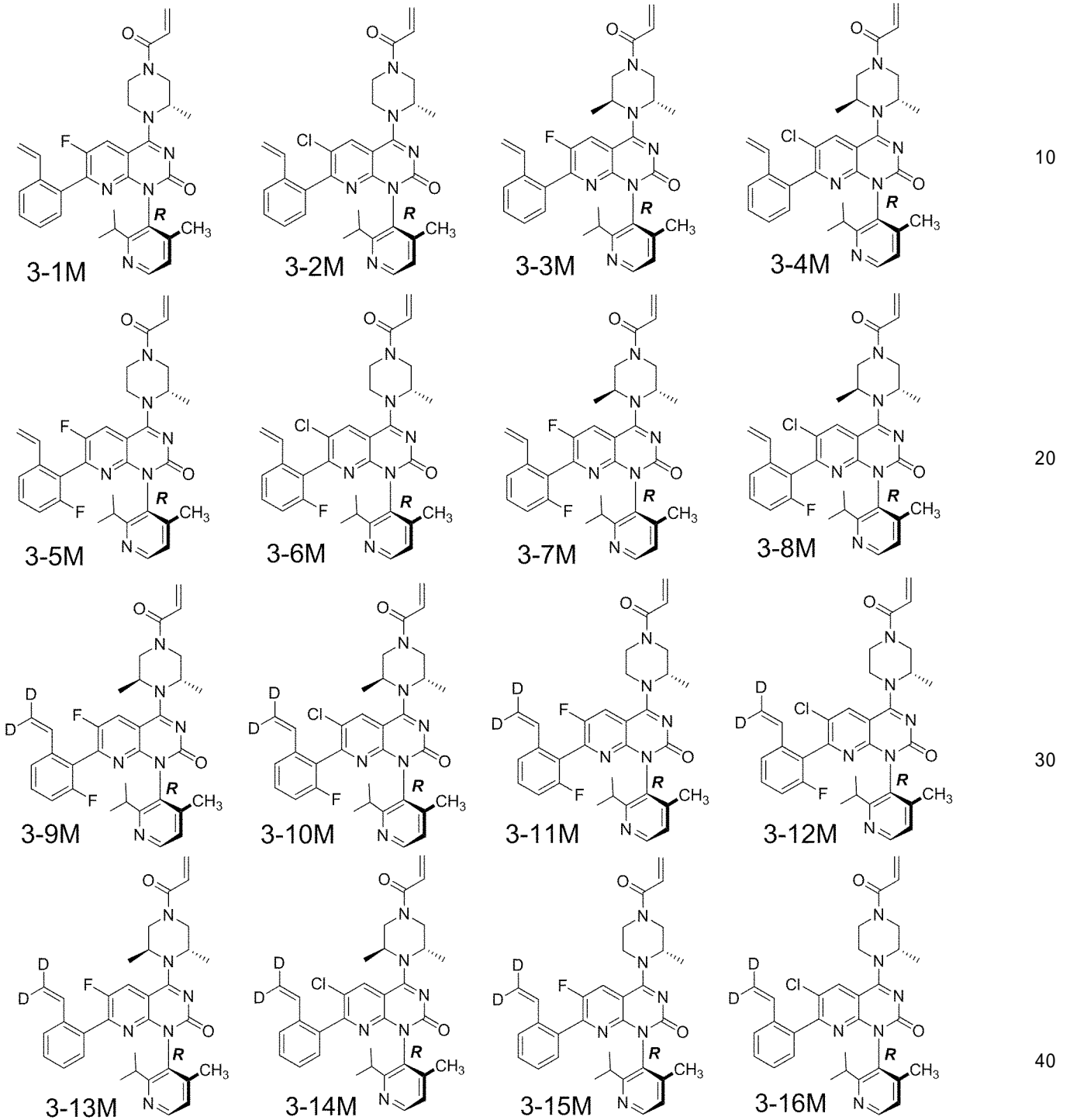
40

50

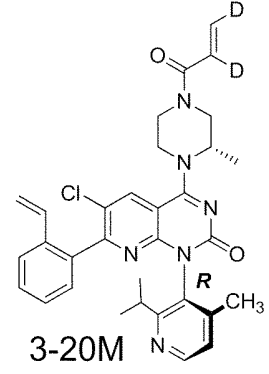
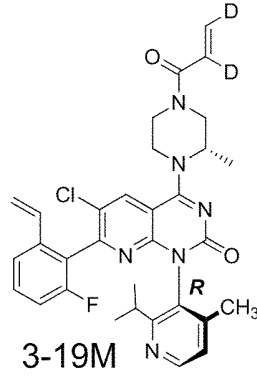
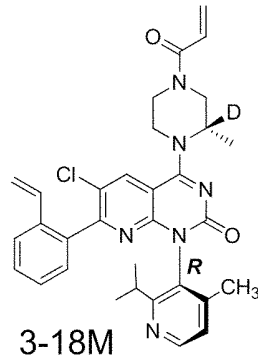
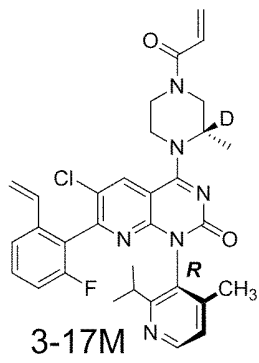
【請求項 25】

R 軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

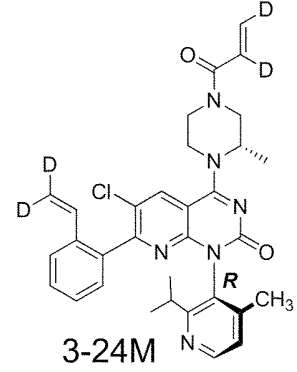
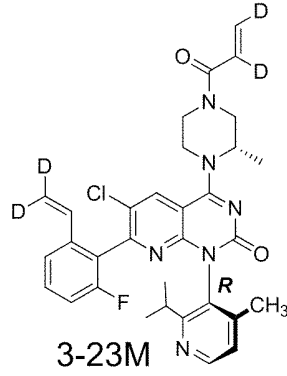
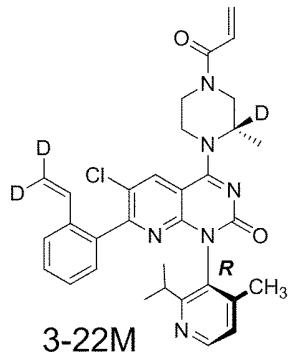
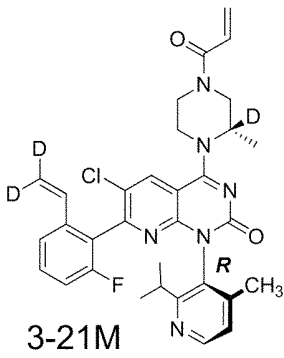
【化 115】



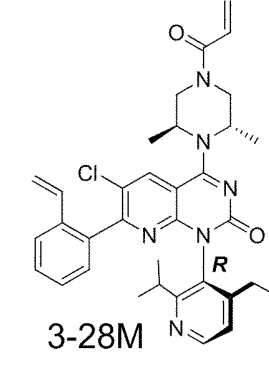
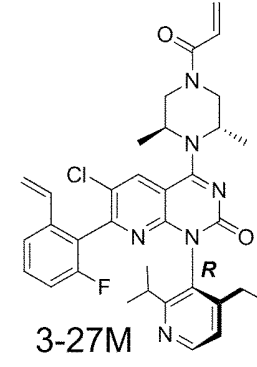
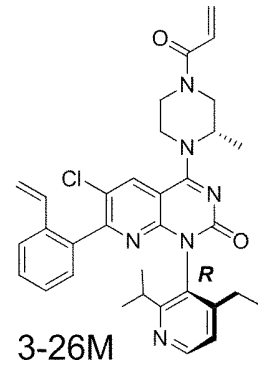
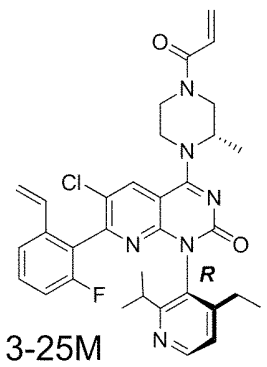
【化 1 1 6】



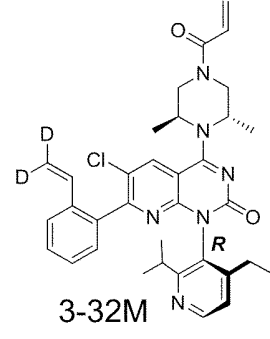
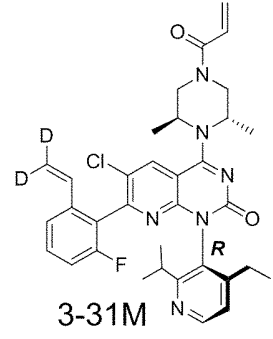
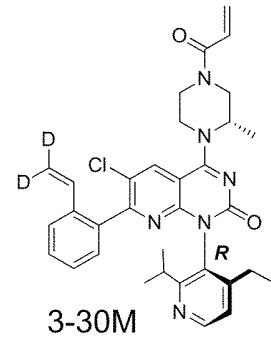
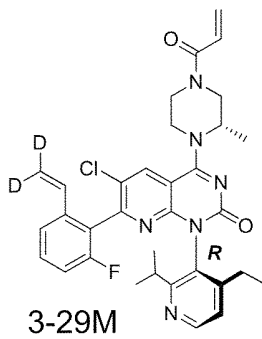
10



20



30

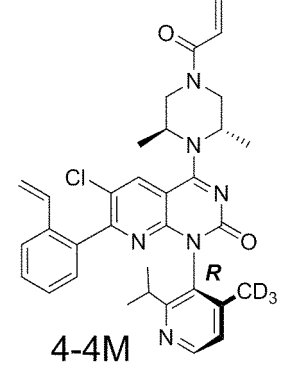
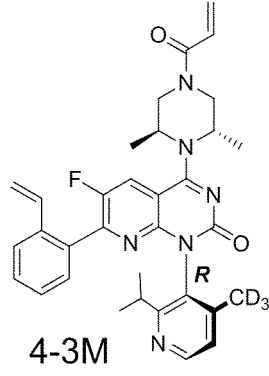
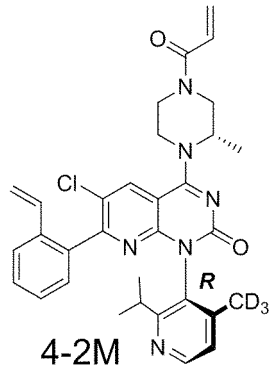
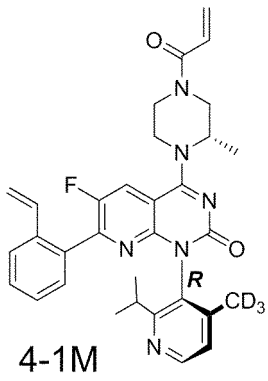


40

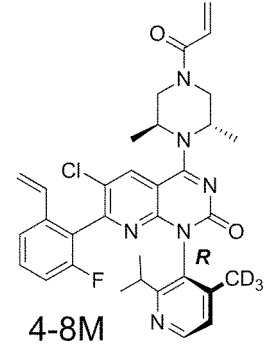
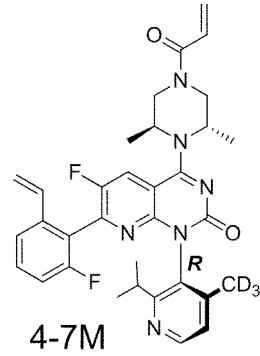
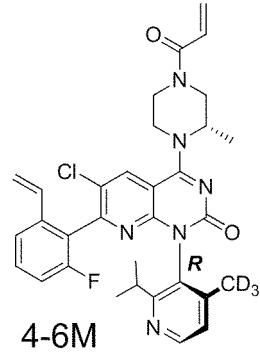
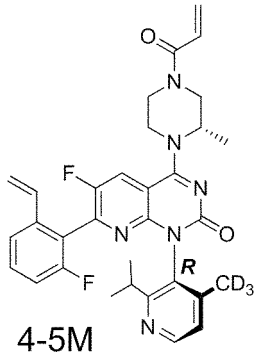
【請求項 2 6】

R 軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

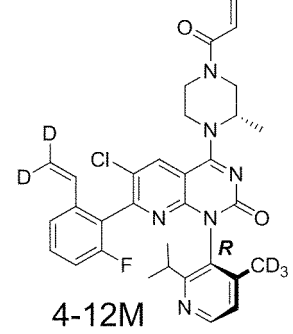
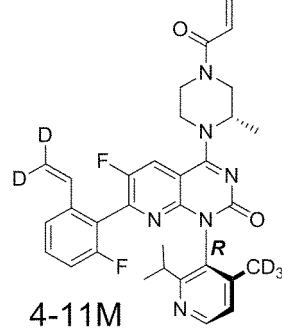
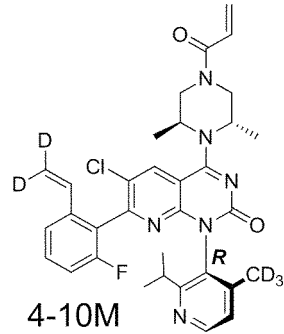
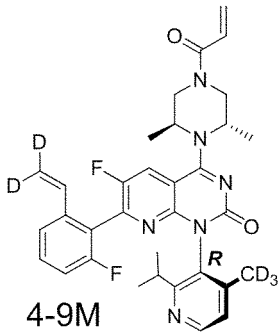
【化 1 1 7】



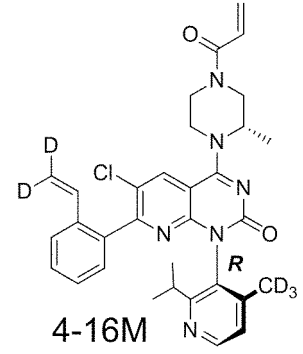
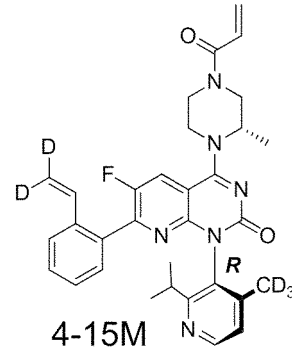
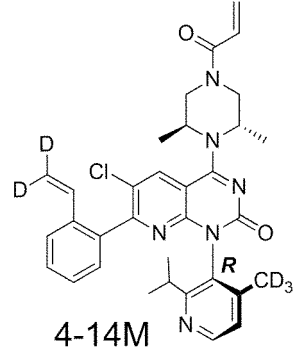
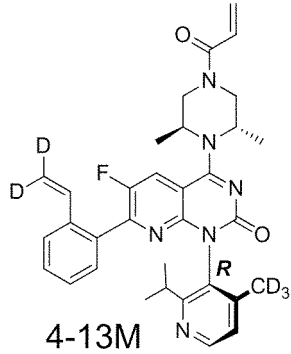
10



20



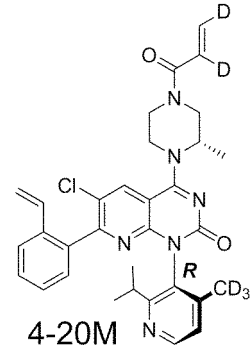
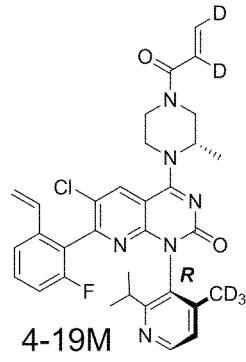
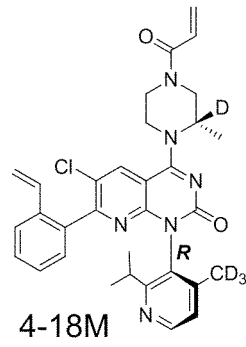
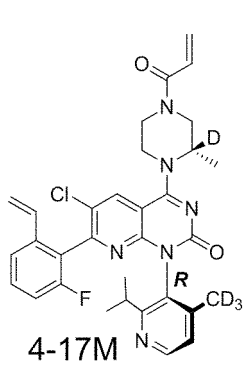
30



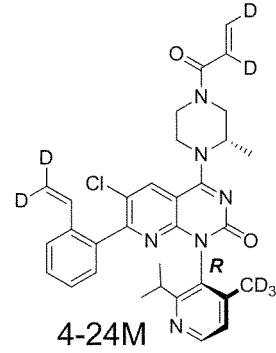
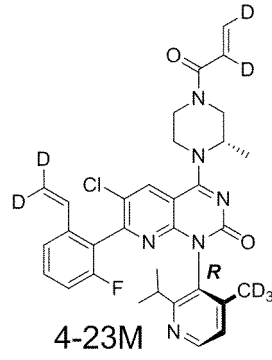
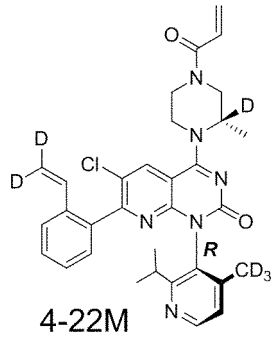
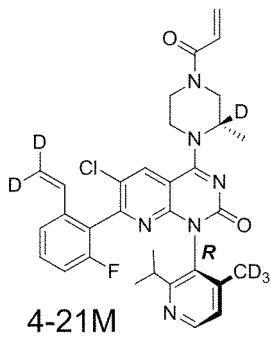
40

50

【化 1 1 8】



10



20

【請求項 2 7】

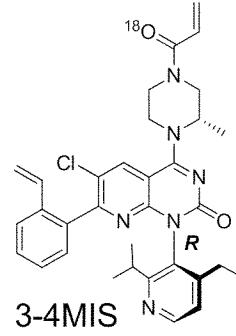
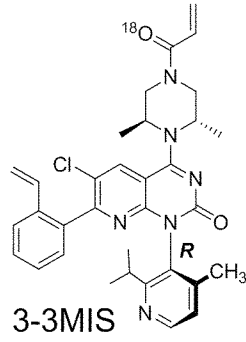
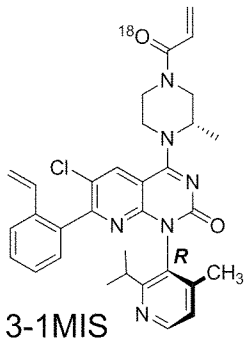
R 軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

30

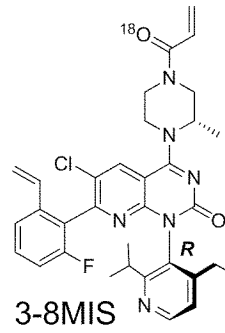
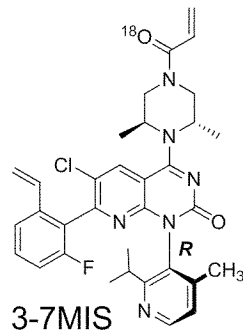
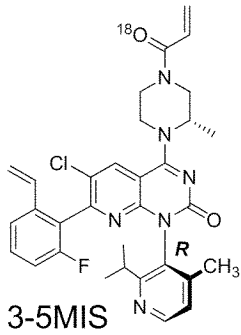
40

50

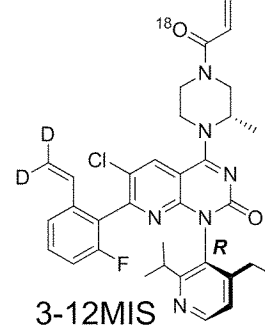
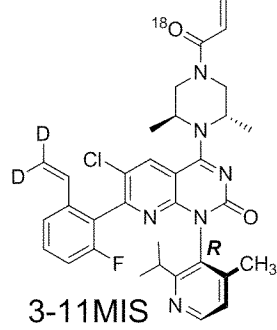
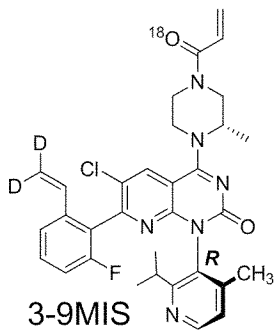
【化 1 1 9】



10



20



【請求項 2 8】

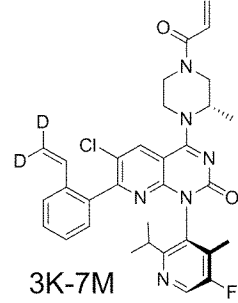
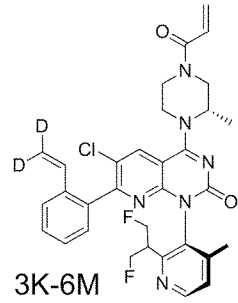
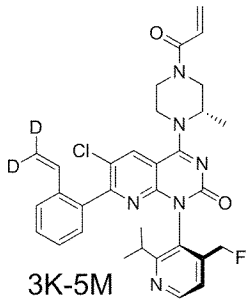
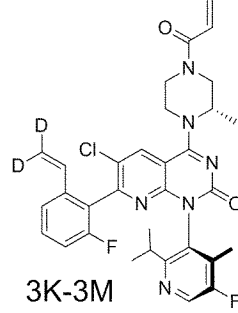
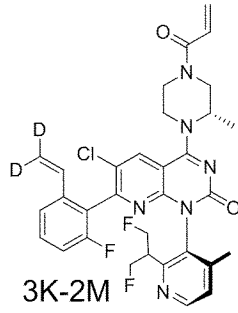
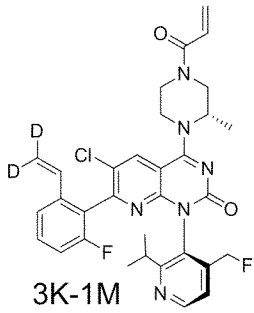
30

R 軸方向キラル立体配置を有する以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

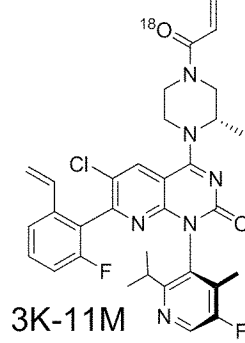
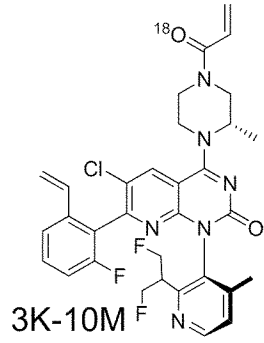
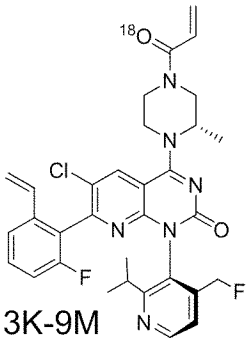
40

50

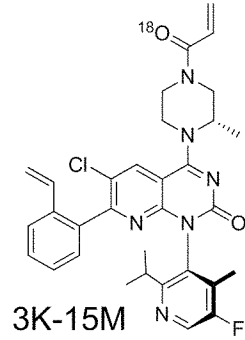
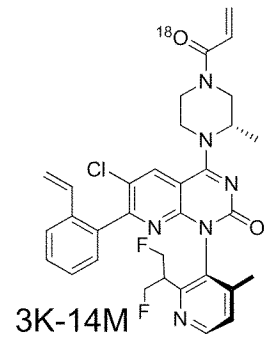
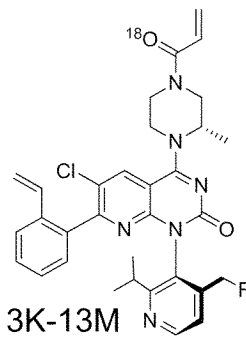
【化 1 2 0】



10



20



30

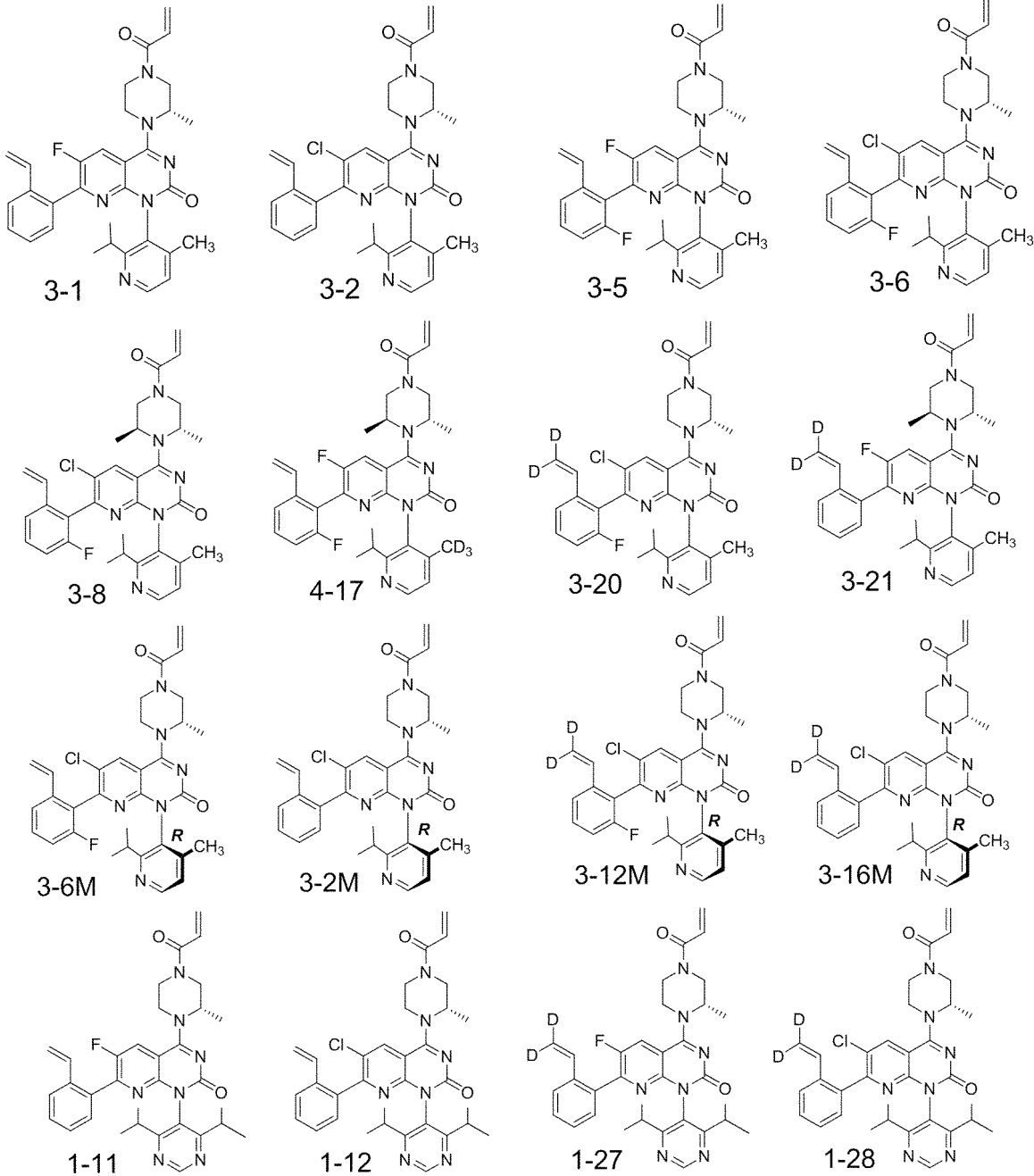
【請求項 2 9】

以下の化合物、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩。

40

50

【化 1 2 1】



10

20

30

【請求項 3 0】

治療有効量の請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくは、その立体異性体、その互変異性体、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に利用される担体を含む、医薬組成物。

40

【請求項 3 1】

単独で使用されるか、または K R A S 突然変異媒介がんに関連する疾患を予防および / または治療するための免疫療法を含む他の治療方法と組み合わせて使用される、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、請求項 3 0 に記載の医薬組成物の、使用を含む、

K R A S 突然変異媒介がんに関連する疾患の予防および / または治療用の薬剤を調製するための、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、請求項 3 0 に記載の医薬組成物の、使用。

【請求項 3 2】

50

単独で使用されるか、または K R A S G 1 2 C 突然変異媒介がんに関連する疾患を予防および / または治療するための免疫療法を含む他の治療方法と組み合わせて使用される、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、請求項 3 0 に記載の医薬組成物の、使用を含む、

K R A S G 1 2 C 突然変異媒介がんに関連する疾患の予防および / または治療用の薬剤を調製するための、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に利用される塩、もしくは、請求項 3 0 に記載の医薬組成物の、使用。

【請求項 3 3】

K R A S 機能に関連する前記様々ながん疾患が、肝臓がん、食道がん、胃がん、腎細胞がん、肉腫、胆管がん、結腸がん、前立腺がん、卵巣がん、乳がん、血液がん、膵がん、M Y H 関連ポリープ症、結腸直腸がん、肺がん、子宮がん、中皮腫、子宮頸がん、および膀胱がんである、請求項 3 1 および請求項 3 2 に記載の使用。

10

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 1 9】

ここで、R¹、R^{2 a}、R^{2 b}、R^{2 c}、R^{2 d}、R^{2 e}、R^{2 f}、R^{2 g}、R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 5 a}、R^{1 5 b}、R^{1 5 c}は、水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、重水素化アルケニルアルキル、重水素化アルキニルアルキル、ハロゲンからなる群から独立して選択され；

20

R^{6 a}、R^{6 b}、R^{6 c}、R^{6 d}、R^{6 e}、R^{6 f}、R^{6 g}、R^{6 h}は、水素、重水素、メチル、メチル - d₃ からなる群から独立して選択され；

R⁷は、水素、フッ素、塩素であり；

R⁸、R⁹、R^{1 0}、R^{1 1}は、水素、重水素、フッ素からなる群から独立して選択され；

R^{1 7}は、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、重水素化メチル、重水素化エチルであり；

構造断片

30

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 5 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 5 3】

実施例 3 の調製方法を参考にして、中間体 1 を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムプロミドをメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウム ヨージド に置き換えて化合物 3 - 1 9 を調製した。R_f : 0 . 5 5 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった；

40

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 6 1】

実施例 4 の調製方法を参考にして、中間体 3 を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムプロミドをメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウム ヨージド に置き換えて化合物 3 - 2 0 を調製した。R_f : 0 . 5 6 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった；

50

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0474

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0474】

実施例 2 の調製方法を参考にして、中間体 3 を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムヨージドに置き換えて化合物 3 - 24 を調製した。R_f: 0.52 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

10

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0487

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0487】

実施例 3 の調製方法を参考にして、中間体 2 を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムヨージドに置き換えて、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 3 - 25 を調製した。R_f: 0.54 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

20

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0495

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0495】

実施例 3 の調製方法を参考にして、中間体 1 を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウムヨージドに置き換えて、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 3 - 27 を調製した。R_f: 0.54 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

30

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0499

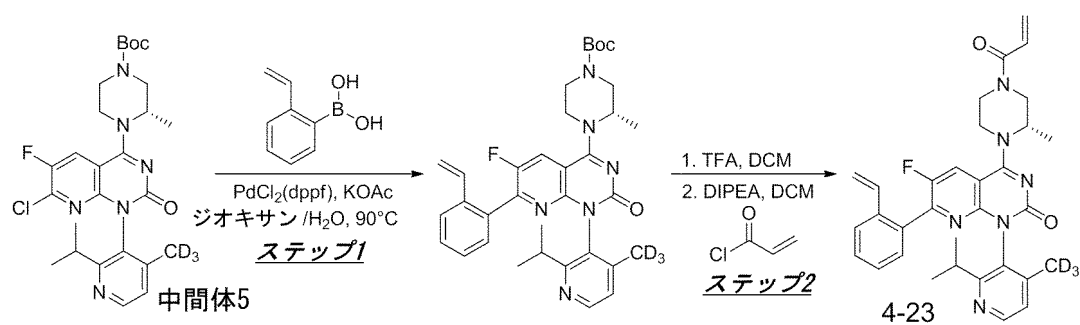
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0499】

【化 183】

40



【手続補正 9】

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0504

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0504】

実施例3の調製方法を参考にして、中間体5を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨージドに置き換えて化合物4-3を調製した。R_f: 0.53 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【手続補正10】

10

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0512

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0512】

実施例2の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨージドに置き換えて、化合物4-8を調製した。R_f: 0.55 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【手続補正11】

20

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0522

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0522】

実施例3の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨージドを使用し、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物4-9を調製した。R_f: 0.53 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

【手続補正12】

30

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0530

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0530】

実施例3の調製方法を参考にして、中間体5を原料として用いて、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドをメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨージドに置き換え、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物4-11を調製した。R_f: 0.52 (DCM: MeOH = 10:1)。具体的な調製方法は以下の通りであった:

40

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0535

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0535】

実施例2の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル-d₃-トリフェニルホスホニウムヨージドを使用し、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物4-16を調製した。R_f: 0.53 (DCM: MeOH = 10:1)。

50

【手続補正 14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0543

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0543】

実施例 3 の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウム ヨージド を使用して、化合物 5 - 3 を調製した。R_f : 0 . 54 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった：

10

【手続補正 15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0550

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0550】

実施例 17 の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウム ヨージド を使用して、化合物 5 - 8 を調製した。R_f : 0 . 56 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった：

20

【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0557

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0557】

実施例 3 の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウム ヨージド を使用し、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 5 - 9 を調製した。R_f : 0 . 54 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった：

30

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0568

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0568】

実施例 3 の調製方法を参考にして、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代わりにメチル - d₃ - トリフェニルホスホニウム ヨージド を使用し、フッ化アクリル酸を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 5 - 11 を調製した。R_f : 0 . 53 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった：

40

【手続補正 18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0576

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0576】

実施例 1 の調製方法を参考にして、アクリロイルクロリド を最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 3 - 21 を調製した。R_f : 0 . 56 (D C M : M e O H = 1 0 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった：

(ステップ 1)

50

tert - ブチル - 4 - (6 - フルオロ - 7 - クロロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 1) 、炭酸セシウム、トルエン、[1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドおよび 2 - (6 - ビニル - d₂ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナンを一口フラスコに添加し、添加後に内部を窒素ガス置換した。フラスコ内の混合物を 80 に加温し、反応させた。反応溶液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

10

【手続補正 19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0577

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0577】

(ステップ 2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを、50 ml の一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸を室温で滴下し、滴下後室温で反応させた。反応後、反応溶液を 0 に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えて pH を 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよび N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、滴下後も反応させ続けた。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで濾液を濃縮および精製し、オフホワイトの固体を得た。

20

【手続補正 20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0580

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0580】

実施例 1 の調製方法を参考にして、アクリロイルクロリドを最終的なアミド結合構築のために使用して、化合物 4 - 7 を調製した。R_f : 0 . 57 (DCM : MeOH = 10 : 1) 。具体的な調製方法は以下の通りであった：

30

(ステップ 1)

tert - ブチル - 4 - (6 - フルオロ - 7 - クロロ - 1 - (2 - イソプロピル - 4 - メチル - d₃ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 5) 、炭酸セシウム、トルエン、[1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドおよび 2 - (6 - ビニル - d₂ - フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナンを一口フラスコに添加し、添加後に内部を窒素ガス置換した。フラスコ内の混合物を 80 に加温し、反応させた。反応溶液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

40

【手続補正 21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0581

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0581】

(ステップ2)

前工程からの生成物およびジクロロメタンを、50mlの一口フラスコに加え、トリフルオロ酢酸を室温で滴下し、滴下後室温で反応させた。反応後、反応溶液を0℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣にジクロロメタンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、氷浴で冷却し、アクリロイルクロリドのジクロロメタン溶液をゆっくり滴下し、滴下後も反応させ続けた。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり注いで反応をクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで濾液を濃縮および精製し、オフホワイトの固体を得た。

10

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0619

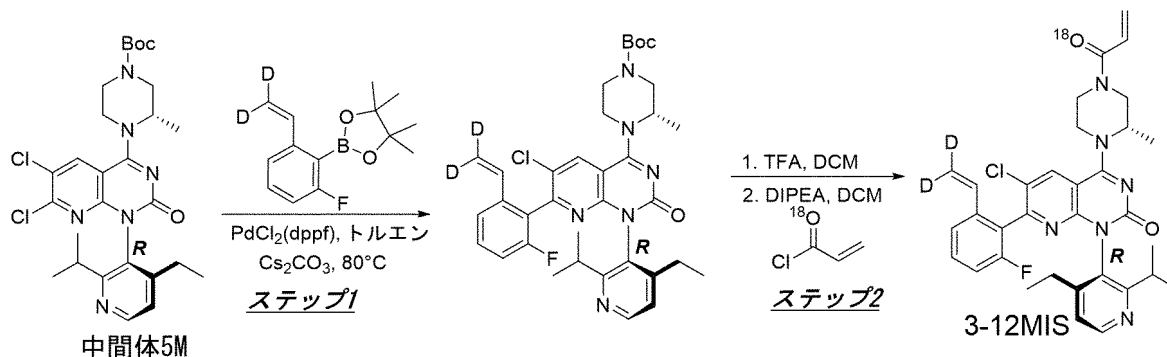
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0619】

20

【化214】



30

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0620

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0620】

(ステップ1)

tert-ブチル-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-エチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(中間体5M)、炭酸セシウム、トルエン、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド、および2-(2-フルオロ-6-(ビニル-2,2-d₂)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボリナン)を一口フラスコに加え、添加後に内部の窒素ガス置換を行った。フラスコ内の混合物を80℃に加温して反応させた。反応液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

40

【手続補正24】

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0646

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0646】

(ステップ1)

tert-ブチル-4-(6,7-ジクロロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、炭酸セシウム、トルエン、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド、および2-(2-フルオロ-6-(ビニル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボリナンを一口フラスコに加え、添加後に内部の窒素ガス置換を行った。フラスコ中の混合物を80℃に加熱して反応させた。反応液を水に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色固体を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

10

【手続補正25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0649

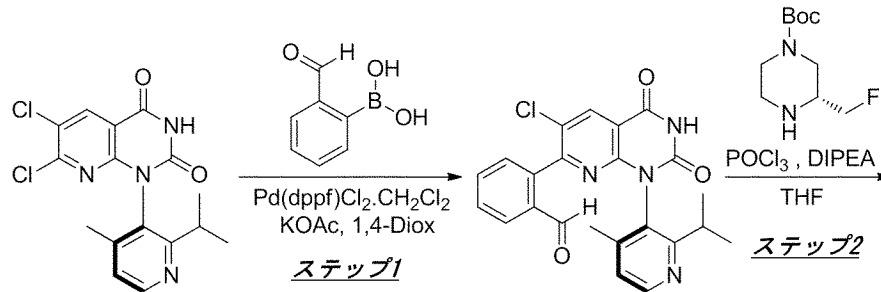
【補正方法】変更

【補正の内容】

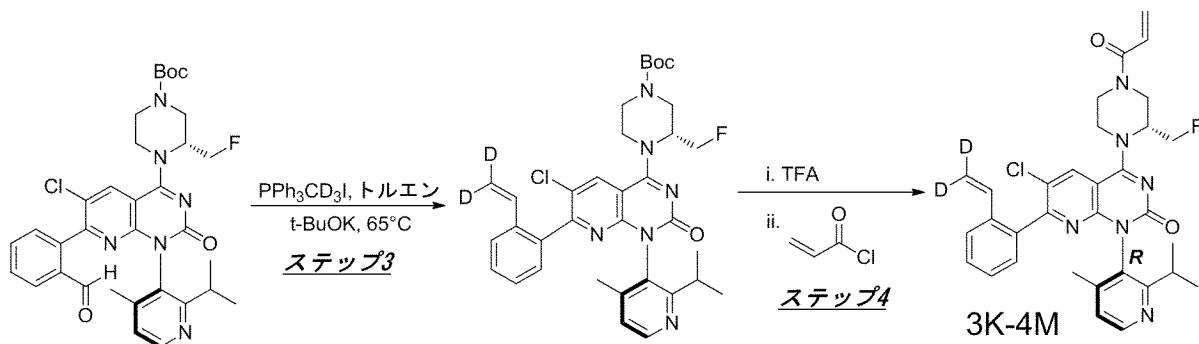
【0649】

【化223】

20



30



40

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/077516

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 243/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/18(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 498/18(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61K 31/551(2006.01)i		
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) C07D; A61K; A61P		
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) DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science: 鼠类肉瘤病毒癌基因, 突变, 苯乙烯, 吡啶并嘧啶, 癌症, 肿瘤, 上海茆邱生物科技, kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS, Ras, G12C, mutant, styrene, pyridopyrimidine, cancer, tumor, Shanghai Zheyue Biotechnology		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2019374542 A1 (AMGEN INC.) 12 December 2019 (2019-12-12) abstract, description page 235, table 125, description page 484, claims 4.7	1-33
Y	WO 2018143315 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 09 August 2018 (2018-08-09) abstract, description, paragraph [0311]	1-33
A	WO 2017087528 A1 (ARAXES PHARMA LLC.) 26 May 2017 (2017-05-26) entire document	1-33
A	WO 2018217651 A1 (AMGEN INC.) 29 November 2018 (2018-11-29) entire document	1-33
A	WO 2019051291 A1 (AMGEN INC.) 14 March 2019 (2019-03-14) entire document	1-33
A	WO 2019213516 A1 (AMGEN INC.) 07 November 2019 (2019-11-07) entire document	1-33
<input checked="" 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 27 April 2021	Date of mailing of the international search report 02 June 2021	
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China	Authorized officer	
Facsimile No. (86-10)62019451	Telephone No.	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/077516

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2019374542	A1	12 December 2019	WO	2020050890	A2	12 March 2020
				AU	2019336588	A1	03 December 2020
				WO	2020050890	A3	25 June 2020
				CA	3100390	A1	12 March 2020
WO	2018143315	A1	09 August 2018	EP	3578560	A4	21 October 2020
WO	2018143315	A1	09 August 2018	US	2020140437	A1	07 May 2020
				IL	268190	D0	31 October 2019
				KR	20190113799	A	08 October 2019
				BR	112019015364	A2	10 March 2020
				CN	110267957	A	20 September 2019
				TW	201838996	A	01 November 2018
				CO	2019008487	A2	20 August 2019
				US	10556906	B2	11 February 2020
				JP	6587116	B2	09 October 2019
				US	2019292182	A1	26 September 2019
				CA	3052125	A1	09 August 2018
				PH	12019501685	A1	01 June 2020
				EP	3578560	A1	11 December 2019
				MX	2019009187	A	26 September 2019
				AU	2018216411	A1	15 August 2019
				SG	11201907038W	A	27 August 2019
JP	WO2018143315	A1	08 August 2019				
US	10774082	B2	15 September 2020				
WO	2017087528	A1	26 May 2017	KR	20180081596	A	16 July 2018
WO	2017087528	A1	26 May 2017	EA	201891191	A1	28 December 2018
				CA	3005089	A1	26 May 2017
				US	10414757	B2	17 September 2019
				TW	201726656	A	01 August 2017
				EP	3377481	A1	26 September 2018
				US	2020181123	A1	11 June 2020
				CN	108779097	A	09 November 2018
				AU	2016355433	A1	28 June 2018
				MX	2018005967	A	29 August 2018
				US	2017197945	A1	13 July 2017
JP	2018533611	A	15 November 2018				
WO	2018217651	A1	29 November 2018	JP	6785819	B2	18 November 2020
WO	2018217651	A1	29 November 2018	KR	20200010384	A	30 January 2020
				US	2021009577	A1	14 January 2021
				CA	3063469	A1	29 November 2018
				BR	112019024525	A2	09 June 2020
				CR	20190534	A	20 March 2020
				US	2020055845	A1	20 February 2020
				JP	2021020948	A	18 February 2021
				AU	2018273356	A1	21 November 2019
				EA	201992781	A1	01 April 2020
				MX	2019013858	A	20 January 2020
				CO	2019013010	A2	01 April 2020
				PE	20200733	A1	23 July 2020
				EP	3630761	A1	08 April 2020
				US	2018334454	A1	22 November 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/077516

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)			Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)		
							CL	2019003394	A1		13 April 2020	
							AR	111882	A1		28 August 2019	
							CN	110997668	A		10 April 2020	
							CL	2020002405	A1		28 December 2020	
							JP	2019031476	A		28 February 2019	
							UY	37744	A		02 January 2019	
							PH	12019502579	A1		13 July 2020	
							TW	201906821	A		16 February 2019	
							US	10519146	B2		31 December 2019	
							SG	10201913195R	A		27 February 2020	
WO	2019051291	A1	14 March 2019	US	10640504	B2					05 May 2020	
				AR	112797	A1					11 December 2019	
				EP	3679040	A1					15 July 2020	
				UY	37870	A					29 March 2019	
				CN	111051306	A					21 April 2020	
				CA	3075046	A1					14 March 2019	
				IL	272512	D0					31 March 2020	
				US	2020207766	A1					02 July 2020	
				SG	11202001499 W	A					30 March 2020	
				AU	2018329920	A1					27 February 2020	
				JP	2020533277	A					19 November 2020	
				TW	201922739	A					16 June 2019	
				US	2019077801	A1					14 March 2019	
WO	2019213516	A1	07 November 2019	EP	3788038	A1					10 March 2021	
				CA	3098574	A1					07 November 2019	
				AU	2019262589	A1					29 October 2020	
				US	2019343838	A1					14 November 2019	

10

20

30

40

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/077516

A. 主题的分类		10	
C07D 243/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/18(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 498/18(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61K 31/551(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类			
B. 检索领域		10	
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)			
C07D; A61K; A61P			
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		20	
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))			
DWPI, SIPOABS, WOJKT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science: 鼠 类肉瘤病毒癌基因, 突变, 苯乙烯, 吡啶并嘧啶, 癌症, 肿瘤, 上海喆郸生物科技, kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS, Ras, G12C, mutant, styrene, pyridopyrimidine, cancer, tumor, Shanghai Zheye Biotechnology			
C. 相关文件		30	
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落		相关的权利要求
Y	US 2019374542 A1 (AMGEN INC.) 2019年 12月 12日 (2019 - 12 - 12) 摘要; 说明书第235页表125; 说明书第484页; 权利要求4, 7		1-33
Y	WO 2018143315 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 2018年 8月 9日 (2018 - 08 - 09) 摘要; 说明书第[0311]段		1-33
A	WO 2017087528 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 2017年 5月 26日 (2017 - 05 - 26) 全文		1-33
A	WO 2018217651 A1 (AMGEN INC.) 2018年 11月 29日 (2018 - 11 - 29) 全文		1-33
A	WO 2019051291 A1 (AMGEN INC.) 2019年 3月 14日 (2019 - 03 - 14) 全文		1-33
A	WO 2019213516 A1 (AMGEN INC.) 2019年 11月 7日 (2019 - 11 - 07) 全文	1-33	
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。		<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。	
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的 公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体 说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解 发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是 新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并 且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发 明不具有创造性 "&" 同族专利的文件	
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期	
2021年 4月 27日		2021年 6月 2日	
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员	
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		崔义文	
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)53961855	

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/077516

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	LANMAN, B. A. 等. "Discovery of a Covalent Inhibitor of KRASG12C (AMG 510) for the Treatment of Solid Tumors." J. Med. Chem., 第63卷, 第1期, 2019年 12月 10日 (2019 - 12 - 10), 第52-65页	1-33

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/077516

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2019374542	A1	2019年 12月 12日	WO	2020050890	A2	2020年 3月 12日
				AU	2019336588	A1	2020年 12月 3日
				WO	2020050890	A3	2020年 6月 25日
				CA	3100390	A1	2020年 3月 12日
WO	2018143315	A1	2018年 8月 9日	EP	3578560	A4	2020年 10月 21日
				US	2020140437	A1	2020年 5月 7日
				IL	268190	DO	2019年 10月 31日
				KR	20190113799	A	2019年 10月 8日
				BR	112019015364	A2	2020年 3月 10日
				CN	110267957	A	2019年 9月 20日
				TW	201838996	A	2018年 11月 1日
				CO	2019008487	A2	2019年 8月 20日
				US	10556906	B2	2020年 2月 11日
				JP	6587116	B2	2019年 10月 9日
				US	2019292182	A1	2019年 9月 26日
				CA	3052125	A1	2018年 8月 9日
				PH	12019501685	A1	2020年 6月 1日
				EP	3578560	A1	2019年 12月 11日
				MX	2019009187	A	2019年 9月 26日
				AU	2018216411	A1	2019年 8月 15日
				SG	11201907038W	A	2019年 8月 27日
				JP	WO2018143315	A1	2019年 8月 8日
				US	10774082	B2	2020年 9月 15日
WO	2017087528	A1	2017年 5月 26日	KR	20180081596	A	2018年 7月 16日
				EA	201891191	A1	2018年 12月 28日
				CA	3005089	A1	2017年 5月 26日
				US	10414757	B2	2019年 9月 17日
				TW	201726656	A	2017年 8月 1日
				EP	3377481	A1	2018年 9月 26日
				US	2020181123	A1	2020年 6月 11日
				CN	108779097	A	2018年 11月 9日
				AU	2016355433	A1	2018年 6月 28日
				MX	2018005967	A	2018年 8月 29日
				US	2017197945	A1	2017年 7月 13日
				JP	2018533611	A	2018年 11月 15日
WO	2018217651	A1	2018年 11月 29日	JP	6785819	B2	2020年 11月 18日
				KR	20200010384	A	2020年 1月 30日
				US	2021009577	A1	2021年 1月 14日
				CA	3063469	A1	2018年 11月 29日
				BR	112019024525	A2	2020年 6月 9日
				CR	20190534	A	2020年 3月 20日
				US	2020055845	A1	2020年 2月 20日
				JP	2021020948	A	2021年 2月 18日
				AU	2018273356	A1	2019年 11月 21日
				EA	201992781	A1	2020年 4月 1日
				MX	2019013858	A	2020年 1月 20日
				CO	2019013010	A2	2020年 4月 1日
				PE	20200733	A1	2020年 7月 23日
				EP	3630761	A1	2020年 4月 8日
				US	2018334454	A1	2018年 11月 22日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/077516

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
				CL	2019003394	A1		2020年	4月 13日
				AR	111882	A1		2019年	8月 28日
				CN	110997668	A		2020年	4月 10日
				CL	2020002405	A1		2020年	12月 28日
				JP	2019031476	A		2019年	2月 28日
				UY	37744	A		2019年	1月 2日
				PH	12019502579	A1		2020年	7月 13日
				TW	201906821	A		2019年	2月 16日
				US	10519146	B2		2019年	12月 31日
				SG	10201913195R	A		2020年	2月 27日
WO	2019051291	A1	2019年 3月 14日	US	10640504	B2		2020年	5月 5日
				AR	112797	A1		2019年	12月 11日
				EP	3679040	A1		2020年	7月 15日
				UY	37870	A		2019年	3月 29日
				CN	111051306	A		2020年	4月 21日
				CA	3075046	A1		2019年	3月 14日
				IL	272512	DO		2020年	3月 31日
				US	2020207766	A1		2020年	7月 2日
				SG	11202001499W	A		2020年	3月 30日
				AU	2018329920	A1		2020年	2月 27日
				JP	2020533277	A		2020年	11月 19日
				TW	201922739	A		2019年	6月 16日
				US	2019077801	A1		2019年	3月 14日
WO	2019213516	A1	2019年 11月 7日	EP	3788038	A1		2021年	3月 10日
				CA	3098574	A1		2019年	11月 7日
				AU	2019262589	A1		2020年	10月 29日
				US	2019343838	A1		2019年	11月 14日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
A 6 1 P 43/00 1 2 1

テーマコード (参考)

(32)優先日 令和2年3月12日(2020.3.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 202010204502.1

(32)優先日 令和2年3月21日(2020.3.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 202010370560.1

(32)優先日 令和2年5月6日(2020.5.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 202011080316.8

(32)優先日 令和2年10月11日(2020.10.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 202011114333.9

(32)優先日 令和2年10月19日(2020.10.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 202011418298.X

(32)優先日 令和2年12月6日(2020.12.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,T
J,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,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),OA(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,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,D
J,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,T
T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

中華人民共和国 2 0 1 8 0 0 上海市嘉定区南翔鎮徳園路 1 2 5 9 弄 1 7 号 1 0 2 室

(72)発明者 張強

中華人民共和国 2 0 1 8 0 0 上海市嘉定区南翔鎮徳園路 1 2 5 9 弄 1 7 号 1 0 2 室

F ターム (参考) 4C065 AA04 BB10 CC01 DD03 EE02 HH02 JJ02 KK09 LL04 PP03
PP12 PP15 PP17

4C084 AA19 NA14 ZB26 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZC75