

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-543967

(P2024-543967A)

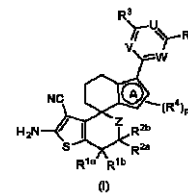
(43)公表日 令和6年11月26日(2024.11.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 498/10 (2006.01)		C 0 7 D 498/10		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02			
A 6 1 K 31/506(2006.01)		A 6 1 K 31/506			
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全325頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-532457(P2024-532457)	(71)出願人	503385923		
(86)(22)出願日	令和4年11月30日(2022.11.30)		ベーリンガー インゲルハイム インター		
(85)翻訳文提出日	令和6年7月26日(2024.7.26)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ		
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/083954		シュレンクテル ハフツング		
(87)国際公開番号	WO2023/099624		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル		
(87)国際公開日	令和5年6月8日(2023.6.8)		ハイム アム ライン ビンガー シュトラ		
(31)優先権主張番号	63/284,754		ーセ 1 7 3		
(32)優先日	令和3年12月1日(2021.12.1)	(71)出願人	511183973		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ヴァンダービルト ユニバーシティー		
(31)優先権主張番号	63/284,778		VANDERBILT UNIVERS		
(32)優先日	令和3年12月1日(2021.12.1)		ITY		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国、テネシー 3 7 2 4 0		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		、ナッシュビル、ウエスト エンド アベ		
	最終頁に続く		ニュー 2 2 0 1、カーランド ホール		
			3 0 5		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ガン処置のための環化2-アミノ-3-シアノチオフェン及び誘導体

(57)【要約】

本発明は、式 (I) [式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 Z 、 $R^3 \sim R^5$ 、 A 、 p 、 U 、 V 及び W は、特許請求の範囲及び明細書で与えられた意味を有する]で示される化合物、KRASの阻害剤としてのその使用、このような化合物を含有する医薬組成物及び調製物並びに医薬／医療用途としての使用、特に、ガン疾患を治療しかつ／又は予防するための薬剤としての使用を包含する。

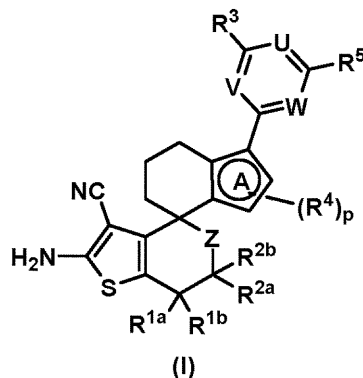


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 194】



10

〔式中、

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_{1-4} アルキル)、 $-N$ (C_{1-4} アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3～5 員のヘテロシクリルからなる群より選択され、

20

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_{1-4} アルキル)、 $-N$ (C_{1-4} アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3～5 員のヘテロシクリルからなる群より選択されかつ／又は

場合により、 R^{1a} 又は R^{1b} のうちの 1 つ及び R^{2a} 又は R^{2b} のうちの 1 つは、それらが付着している炭素原子とまとめて、シクロプロパン環を形成しており、

Z は、 $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$ であり、

各 R^{6a} 及び R^{6b} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_{1-4} アルキル)、 $-N$ (C_{1-4} アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3～5 員のヘテロシクリルからなる群より独立して選択され又は

30

R^{6a} 及び R^{6b} は、それらが付着している炭素原子とまとめて、シクロプロパン環を形成しており、

n は、0、1 及び 2 からなる群より選択され、

R^3 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-N_3$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び 5～10 員のヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び 5～10 員のヘテロアリールは全て、1 つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、

40

各 R^7 は、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、

各 R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び 5～10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び 5～10 員のヘテロアリールは全て、1 つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、

各 R^9 は、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 及び $-C(O)NR^{10}R^{10}$ からなる群より

50

独立して選択され、

各 R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、 C_{1-6} アルキルにより場合により置換されている C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル及び3～11員のヘテロシクリルからなる群より選択される置換基により場合により置換されており、

Wは、窒素 ($-N=$) 又は $-CH=$ であり、

Vは、窒素 ($-N=$) 又は $-CH=$ であり、

Uは、窒素 ($-N=$) 又は $-C(R^{11})=$ であり、

R^{11} は、水素、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択され、

環Aは、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール及びトリアゾールからなる群より選択される環であり、

R^4 が存在する場合、各 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び3～5員のヘテロシクリルからなる群より独立して選択され、

pは、0、1、2及び3からなる群より選択され、

R^5 は、1つ以上の同一又は異なる C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ又は5～6員のヘテロシクリルにより場合により置換されている3～11員のヘテロシクリルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルは、シクロプロピルにより場合により置換されており又は

R^5 は、3～11員のヘテロシクリルにより置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、3～11員のヘテロシクリルは、1つ以上の同一又は異なる R^{12} により場合により置換されており、

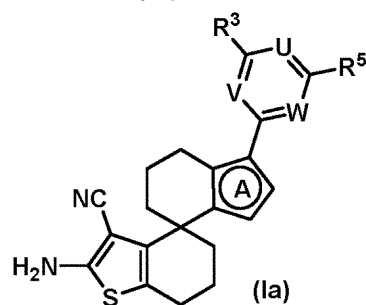
各 R^{12} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン及び3～11員のヘテロシクリルからなる群より選択される]

で示される化合物又はその塩。

【請求項2】

式(Ia)

【化195】



[式中、A、V、U、W、 R^3 及び R^5 は、請求項1で定義されたとおりである]

で示される化合物又はその塩。

【請求項3】

式(Ib)

10

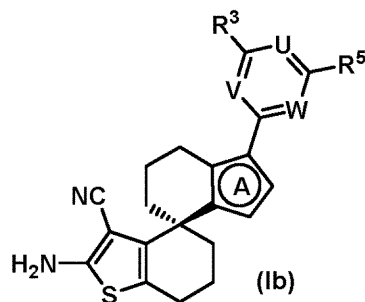
20

30

40

50

【化 1 9 6】



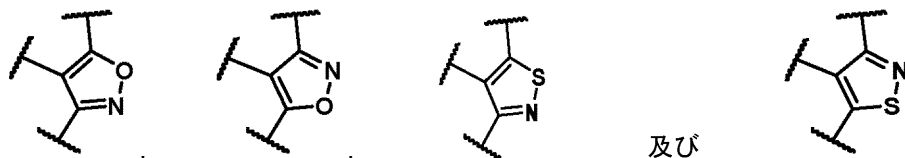
10

【式中、A、V、U、W、 R^3 及び R^5 は、請求項 1 で定義されたとおりである】
 で示される化合物又はその塩。

【請求項 4】

環 A が、

【化 1 9 7】



20

から選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】

R^3 が、3 ～ 11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び 5 ～ 10 員のヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、3 ～ 11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び 5 ～ 10 員のヘテロアリールが全て、1 つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、

各 R^7 が、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^8R^8$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、

30

各 R^8 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3 ～ 11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び 5 ～ 10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3 ～ 11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び 5 ～ 10 員のヘテロアリールが全て、1 つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、

各 R^9 が、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 及び $-C(O)NR^{10}R^{10}$ からなる群より独立して選択され、

各 R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3 ～ 11 員のヘテロシクリル及び 5 ～ 10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、 C_{1-6} アルキルにより場合により置換されている C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル及び 3 ～ 11 員のヘテロシクリルからなる群より選択される置換基により場合により置換されている、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

40

【請求項 6】

R^3 が、3 ～ 11 員のヘテロシクリル及び 5 ～ 10 員のヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、3 ～ 11 員のヘテロシクリル及び 5 ～ 10 員のヘテロアリールが全て、1 つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、

各 R^7 が、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=$

50

O) OR^8 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 = O からなる群より独立して選択され、

各 R^8 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールが全て、1つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、

各 R^9 が、 $-OH$ 又は C_{1-6} アルコキシであり、

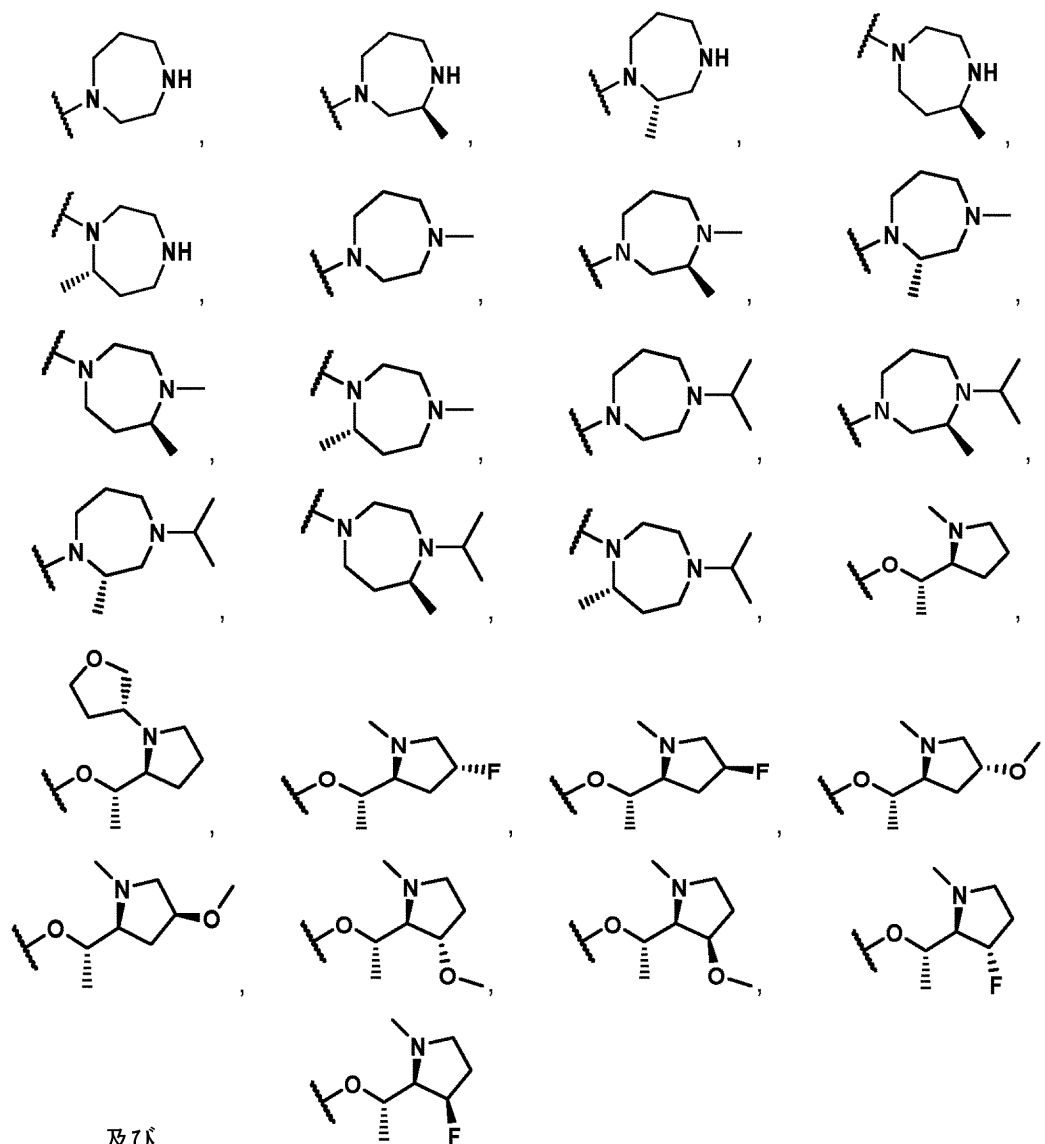
各 R^{10} が、 C_{1-6} アルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

10

【請求項7】

R^5 が、

【化198】



20

30

40

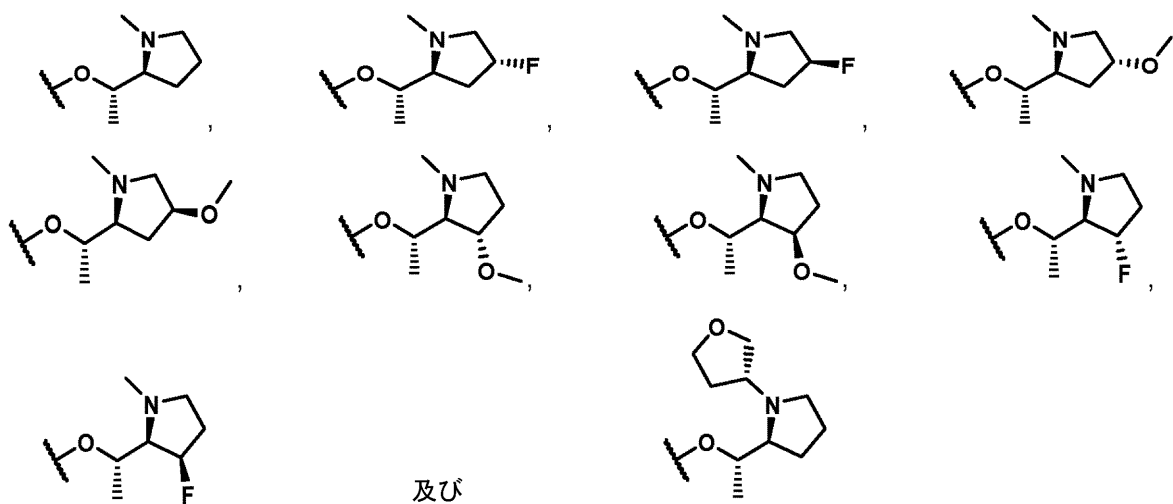
からなる群より選択される、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項8】

R^5 が、

50

【化 1 9 9】



10

からなる群より選択される、請求項 7 記載の化合物又はその塩。

【請求項 9】

W が、窒素 ($-N=$) であり、

V が、窒素 ($-N=$) であり、

U が、 $-C(R^{11})=$ であり、

R^{11} が、水素、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

20

【請求項 10】

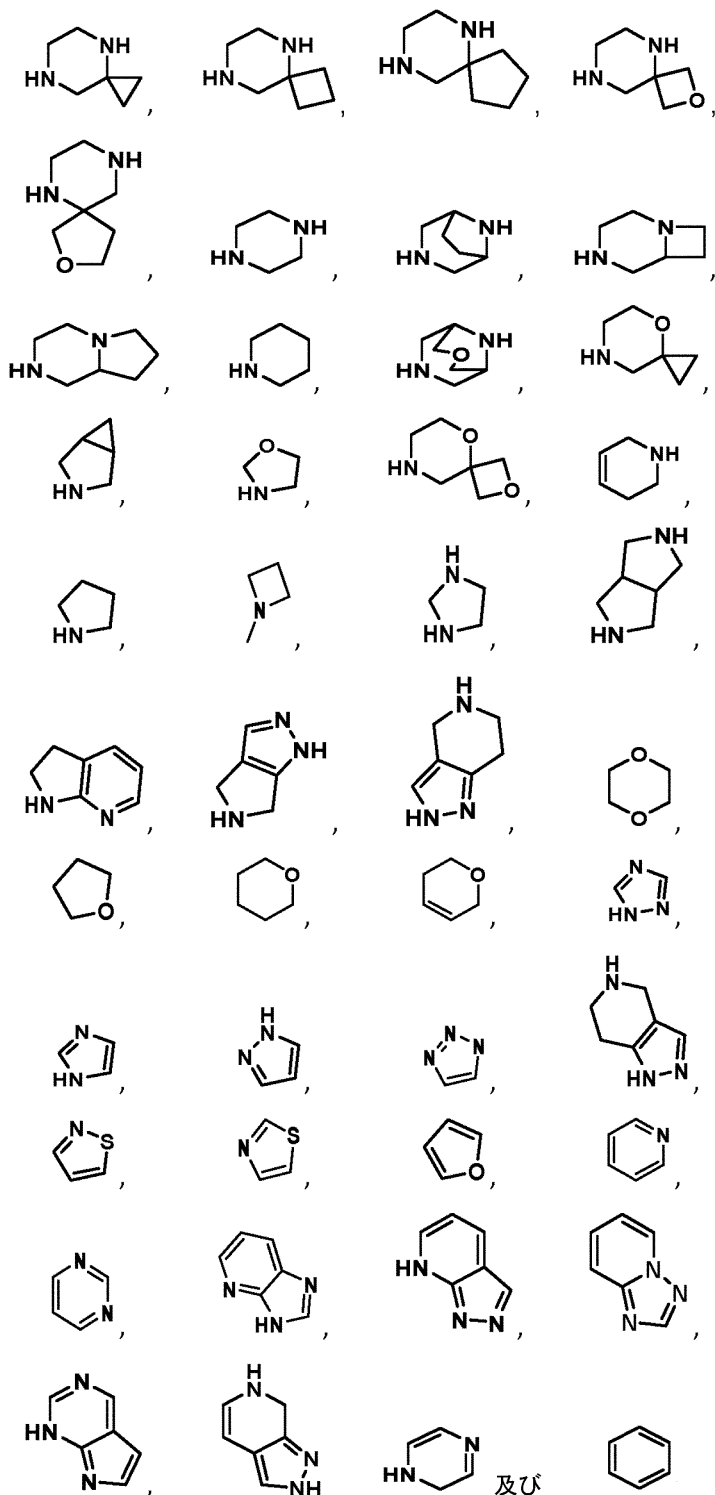
R^3 が、

30

40

50

【化 2 0 0】



10

20

30

40

からなる群より選択され、

該基がそれぞれ、水素原子の除去により任意の環位置で式 (I) に結合しており、1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、ここで、

各 R^7 が、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、

各 R^8 が、水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-10 シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_6-10 アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選

50

択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールが全て、1つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、

各 R^9 が、 $-OH$ 又は C_{1-6} アルコキシであり、

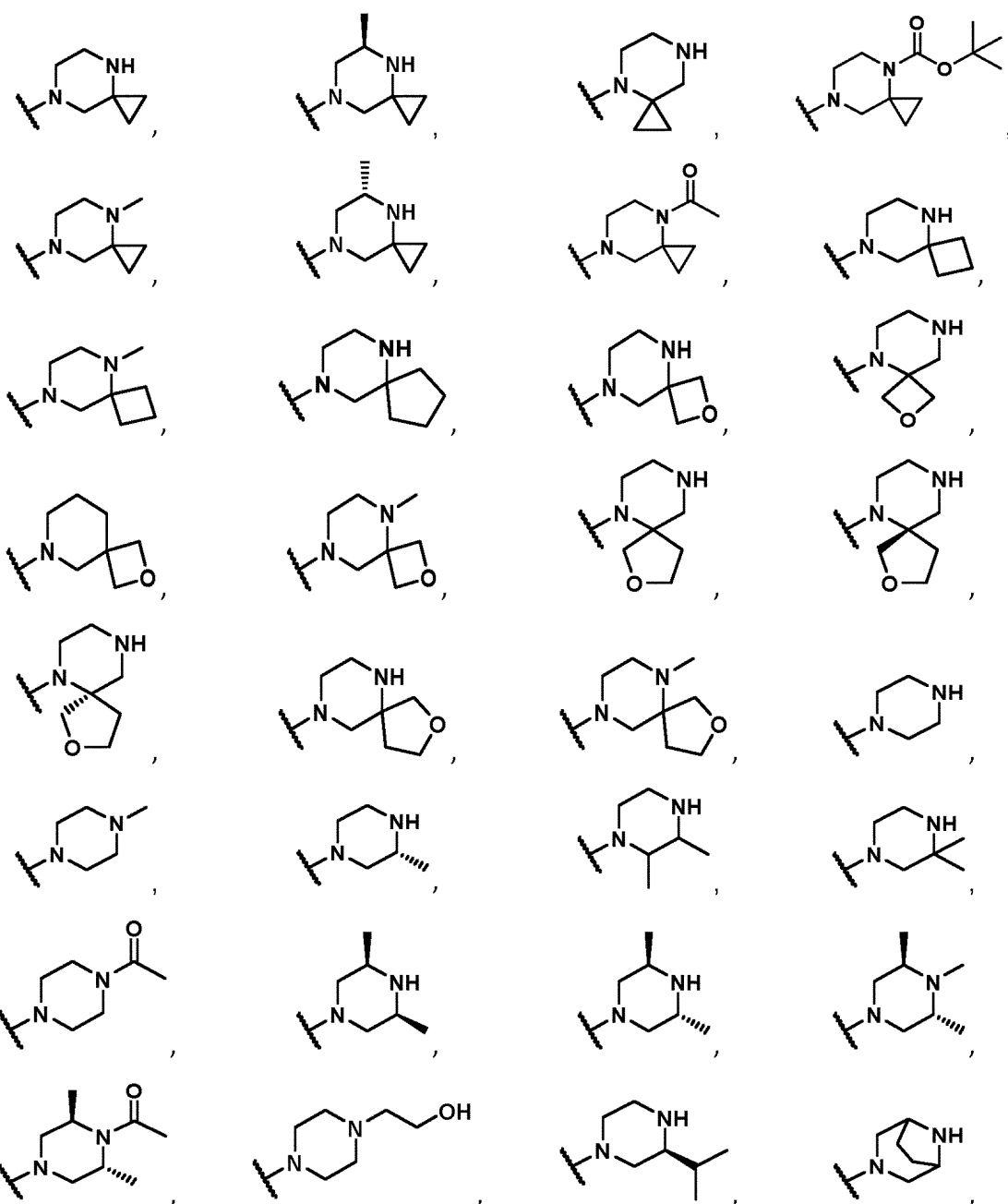
各 R^{10} が、 C_{1-6} アルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項11】

R^3 が、

【化201】

10

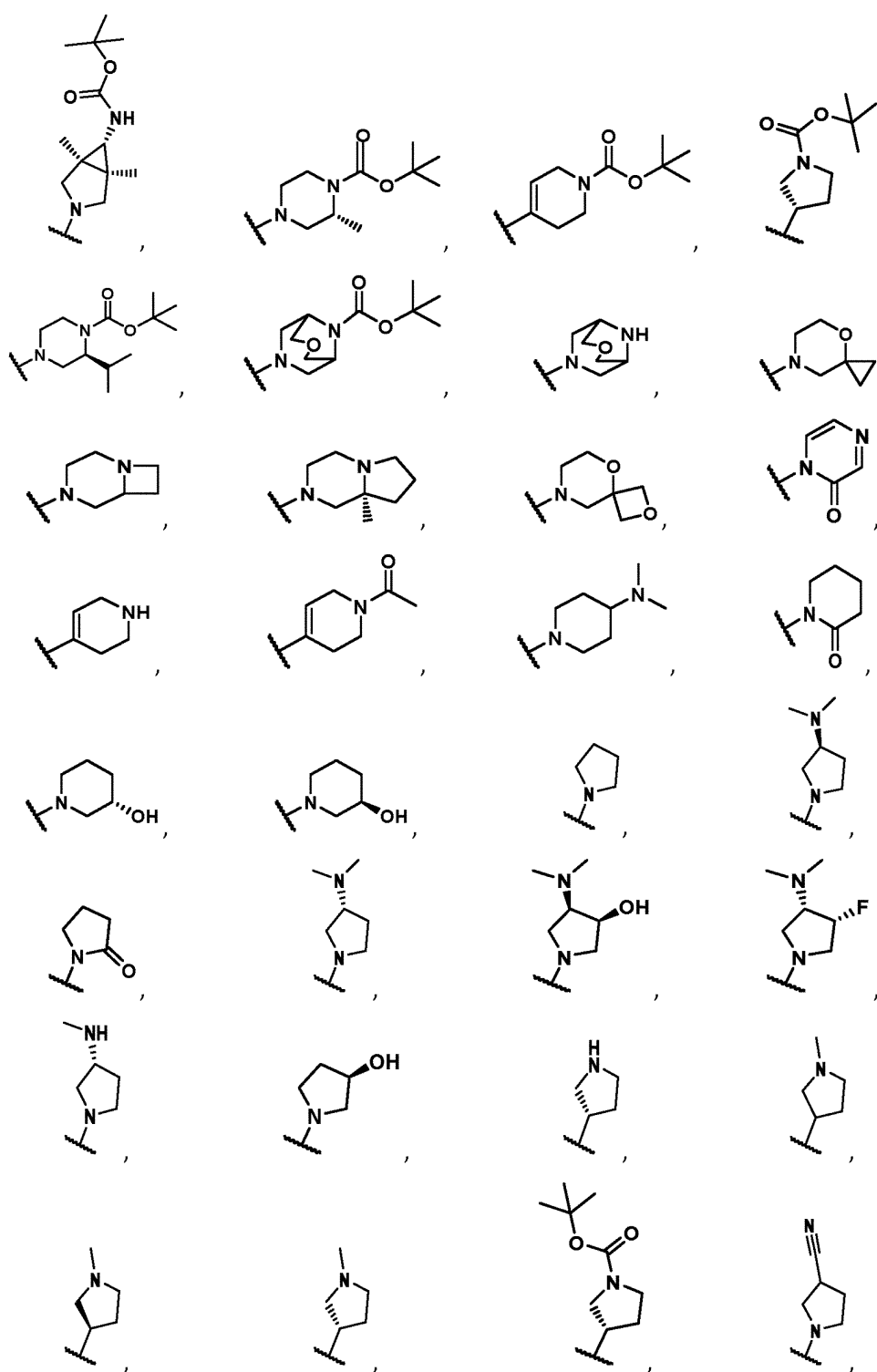


20

30

40

50



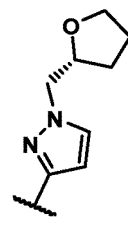
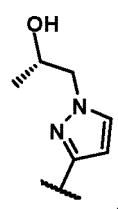
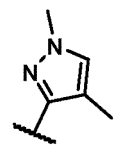
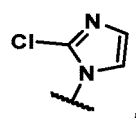
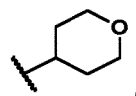
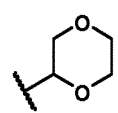
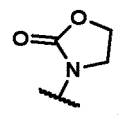
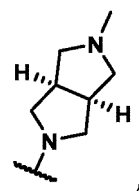
10

20

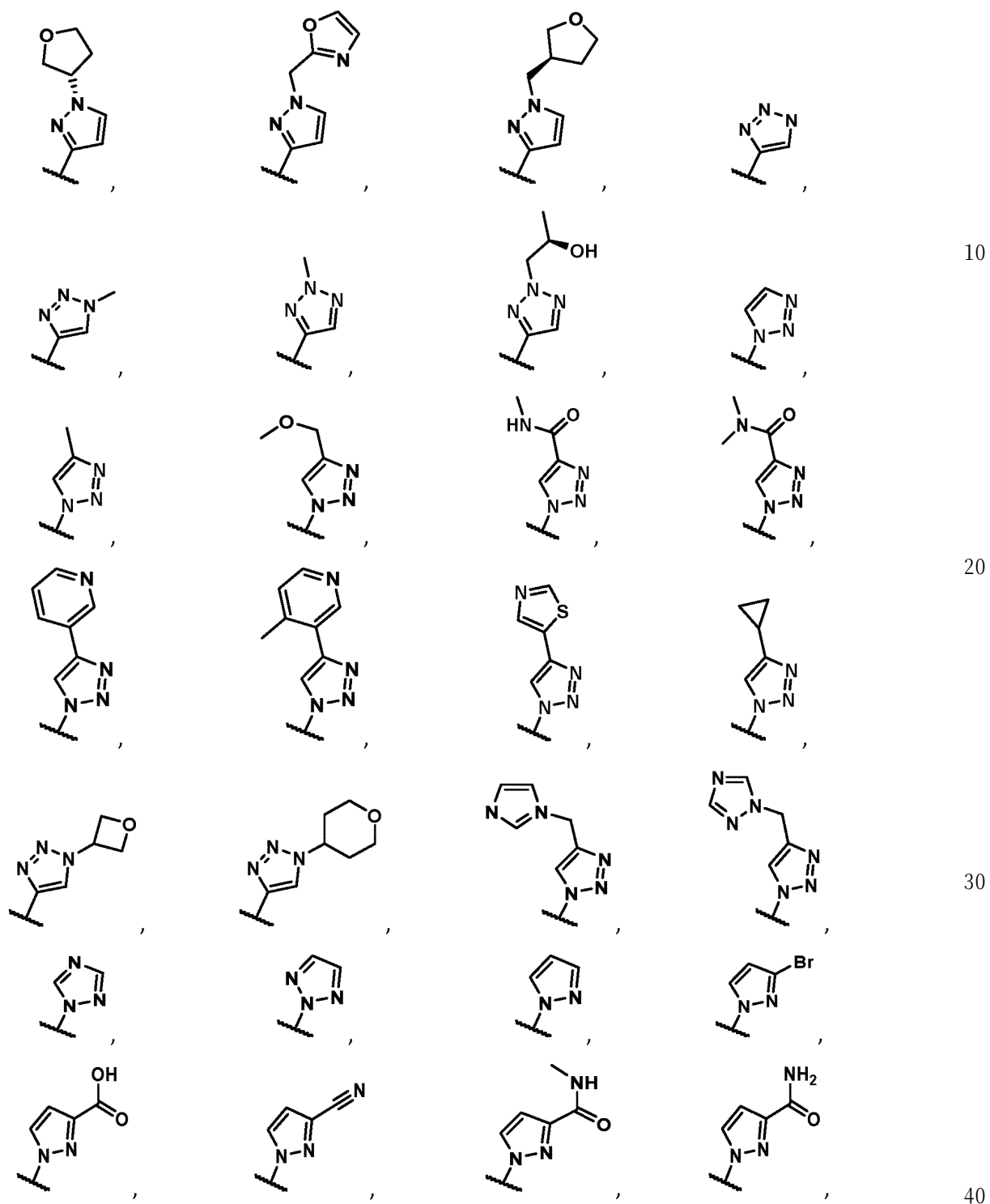
30

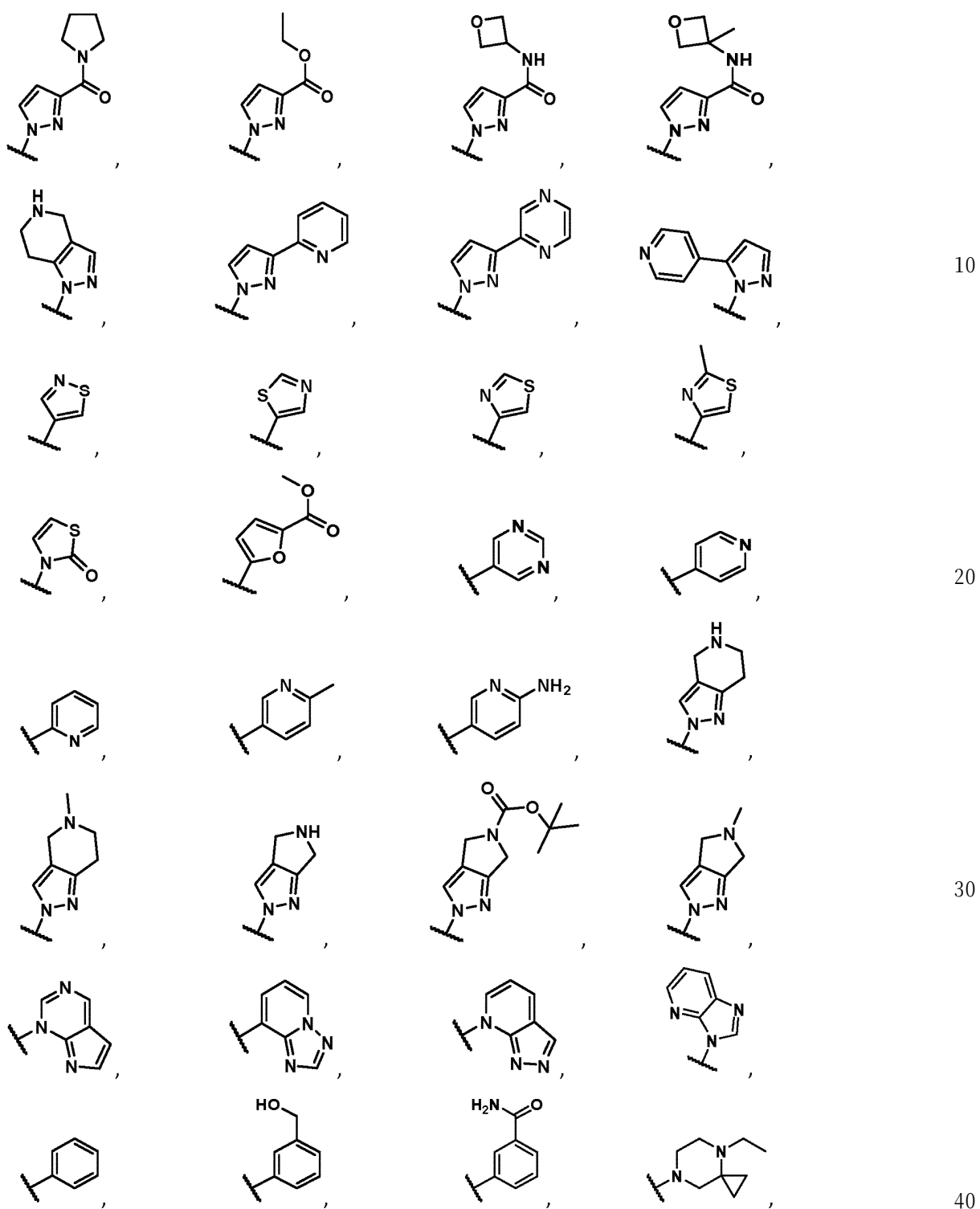
40

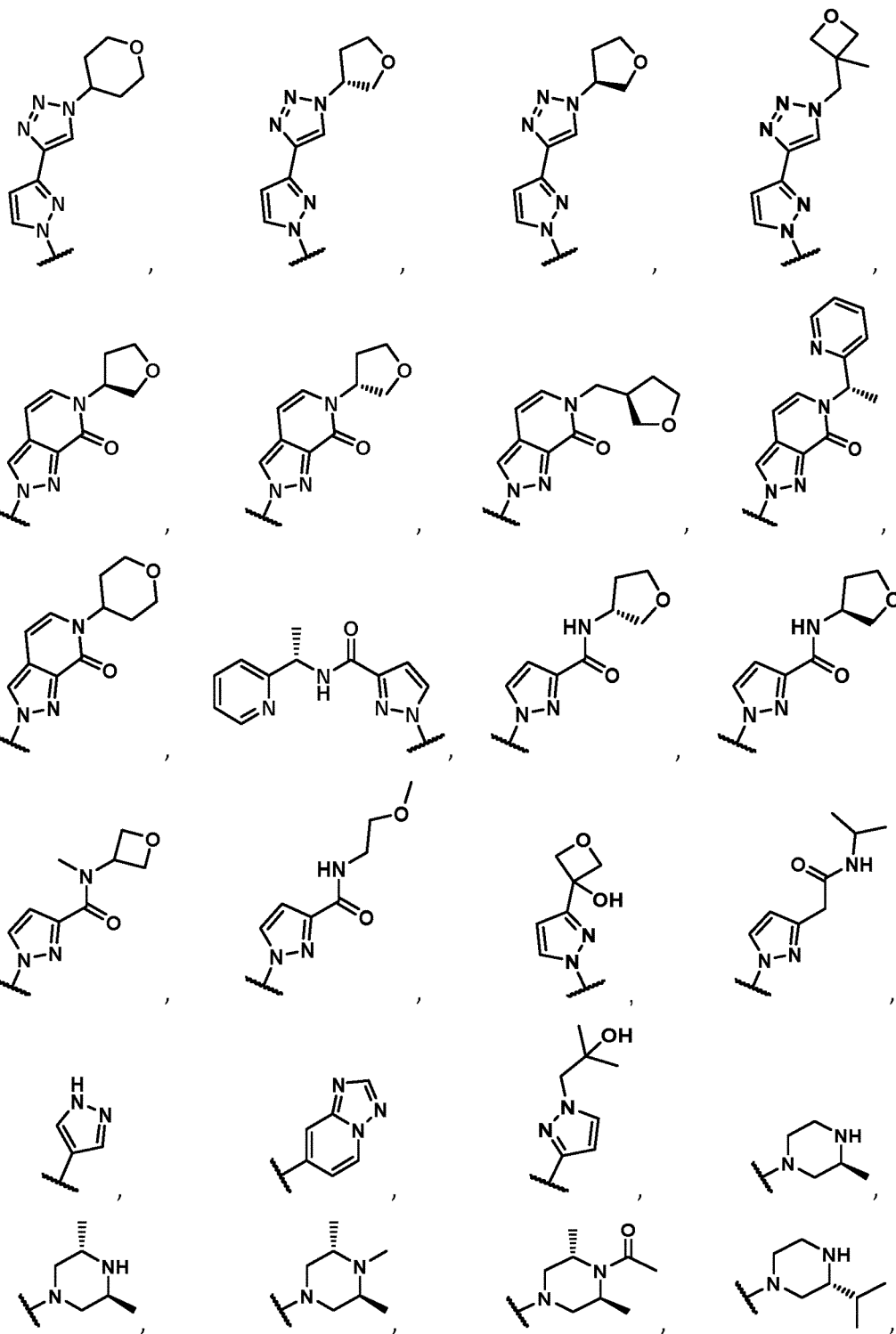
50



40







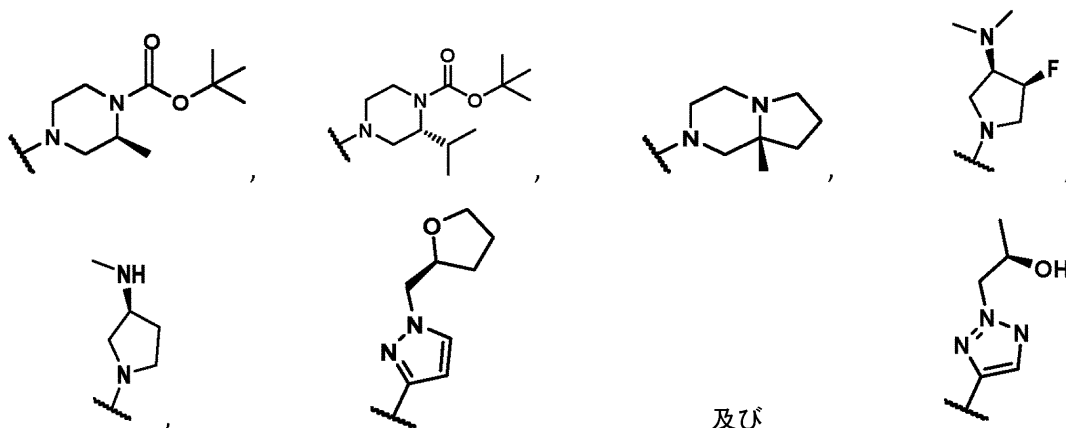
10

20

30

40

50



10

からなる群より選択される、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項 12】

医薬として使用するための、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するための、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

20

【請求項 14】

前記化合物又は塩が、1 種以上の他の薬理学的に活性な物質と組み合わせて投与される、請求項 13 記載の使用のための、化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 15】

ガンが、膀胱ガン、肺ガン、大腸ガン、胆管ガン、虫垂ガン、多発性骨髄腫、メラノーマ、子宮ガン、子宮内膜ガン、甲状腺ガン、急性骨髄性白血病、膀胱ガン、尿路上皮ガン、胃ガン、子宮頸ガン、頭頸部扁平上皮ガン、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、食道ガン、胃食道ガン、慢性リンパ性白血病、肝細胞ガン、乳ガン、卵巣ガン、前立腺ガン、神経膠芽腫、腎臓ガン及び肉腫からなる群より選択される、請求項 13 又は 14 記載の使用のための、化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項 16】

ガンが、K R A S 突然変異又は K R A S 野生型の増幅を有する腫瘍細胞を含む、請求項 13 ～ 15 のいずれか一項記載の使用のための、化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 17】

K R A S 突然変異が、K R A S G 12 C、K R A S G 12 D、K R A S G 12 V 及び K R A S G 13 D からなる群より選択される、請求項 16 記載の使用のための、化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 11 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、1 種以上の他の薬理学的に活性な物質とを含む、医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

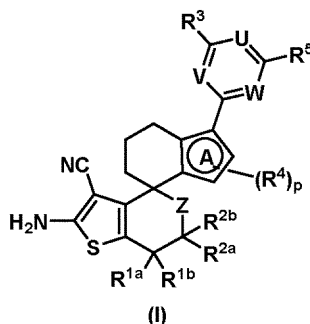
【0001】

発明の分野

本発明は、式 (I)

50

【化 1】



10

【式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 Z 、 $R^3 \sim R^5$ 、 A 、 p 、 U 、 V 及び W は、特許請求の範囲及び明細書で与えられた意味を有する】

で示される環化2-アミノ-3-シアノチオフェン及び誘導体、KRASの阻害剤としてのその使用、このような化合物を含有する医薬組成物及び調製物並びに医薬／医療用途としての使用、特に、ガン疾患、例えば、ガンを治療しかつ／又は予防するための薬剤としての使用に関する。

【0002】

発明の背景

V-Ki-ras2 Kirstenラット肉腫ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ (KRAS) は、Rasファミリーの低分子GTPaseであり、このタンパク質は、細胞内ではGTP結合状態又はGDP結合状態のいずれかで存在する (McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl.), 2016, 94(3):253-8; Nimnual et al., Sci. STKE., 2002, 2002(145):pe36)。GTPase活性化タンパク質 (GAP)、例えば、NF1の結合により、Rasファミリータンパク質のGTPase活性が向上する。グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF)、例えば、SOS1 (Son of Sevenless1) の結合により、Rasファミリータンパク質からのGDPの遊離が促進され、GTPの結合が可能となる (Chardin et al., Science, 1993, 260(5112):1338-43)。GTP結合状態にある場合、Rasファミリータンパク質は活性であり、C-RAF及びホスホイノシチド 3-キナーゼ (PI3K) を含むエフェクタータンパク質と関与して、RAF/マイトジェン又は細胞外シグナルレギュレーションキナーゼ (MEK/ERK) 経路、PI3K/AKT/ほ乳類ラパマイシンターゲット (mTOR) 経路及びRALGDS (Ralグアニンヌクレオチド解離刺激因子) 経路を促進する (McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl.), 2016, 94(3):253-8; Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6)。これらの経路は、多様な細胞プロセス、例えば、増殖、生存、代謝、運動、血管新生、免疫及び成長に影響を及ぼす (Young et al., Adv. Cancer Res., 2009, 102:1-17; Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6)。

20

30

【0003】

Rasファミリータンパク質におけるガン関連突然変異により、その内因性GTPase活性及びGAP誘引性GTPase活性がサプレッションされ、GTPに結合した／活性な突然変異型Rasファミリータンパク質の集団が増加する (McCormick et al., Expert Opin. Ther. Targets., 2015, 19(4):451-4; Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-35)。次に、これにより、突然変異型Rasファミリータンパク質の下流にあるエフェクター経路 (例えば、RAF/MEK/ERK、PI3K/AKT/mTOR、RALGDS経路) が持続的に活性化される。

40

【0004】

KRAS突然変異 (例えば、アミノ酸G12、G13、Q61、A146) は、肺ガン、大腸ガン及び膵臓ガンを含む各種のヒトのガンに見出される (Cox et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13(11):828-51)。また、Rasファミリータンパク質/R

50

a s 遺伝子の変化（例えば、突然変異、過剰発現、遺伝子増幅）は、抗ガン剤、例えば、EGFR抗体であるセツキシマブ及びパニツムマブ（Leto et al., J. Mol. Med. (Berl). 2014 Jul;92(7):709-22）並びにEGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるオシメルチニブ／AZD9291（Ortiz-Cuaran et al., Clin. Cancer Res., 2016, 22(19):4837-47; Eberlein et al., Cancer Res., 2015, 75(12):2489-500）に対する抵抗性メカニズムとしても報告されている。

【0005】

腫瘍の適応症、例えば、胃ガン、胃食道接合部ガン及び食道ガンのサブセットでは、野生型（WT）KRASガン原遺伝子の著しい増幅が、駆動（driver）変化として機能し、この遺伝子型を有する腫瘍モデルは、in vitro及びin vivoにおいて、KRAS中毒（addicted）になる（Wong et al. Nat Med., 2018, 24(7):968-977）。対照的に、KRASが増幅されていないWT細胞系統は、KRASの活性化を間接的に引き起こす遺伝子における二次的变化を有さない限り、KRAS非依存性である（Meyers et al., Nat Genet., 2017, 49:1779-1784）。これらのデータに基づいて、KRAS WTをターゲットとする活性を有するKRASターゲット剤には、治療ウィンドウが期待される。

【0006】

例えば、KRASのコドン12に影響を及ぼす遺伝子変化により、この位置に本来存在するグリシン残基は、異なるアミノ酸、例えば、アスパラギン酸（G12D突然変異又はKRAS G12D）、システイン（G12C突然変異又はKRAS G12C）、バリン（G12V突然変異又はKRAS G12V）等に置き換えられる。同様に、KRASのコドン13、61及び146内の突然変異は、KRAS遺伝子において一般的に見出される。KRAS突然変異は、肺ガンの35%、大腸ガンの45%、膵臓ガンの最大90%で検出可能である（Herdeis et al., Curr Opin Struct Biol., 2021, 71:136-147）。

【0007】

まとめると、野生型又は突然変異型KRAS（例えば、G12D、G12V及びG12C）の分解剤／阻害剤により、抗ガン作用がもたらされると期待される。

【0008】

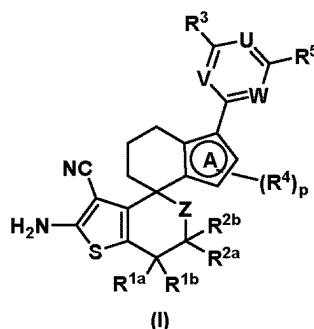
このため、KRAS、特に、12位もしくは13位で突然変異したKRASにより媒介されるガン及び／又は野生型KRASの増幅により媒介されるガンの処置に有効な、新規な化合物を開発する必要がある。また、該化合物は、代謝安定性、血漿タンパク質結合性、溶解性及び浸透性を含む（が、これらに限定されない）所望の薬理学的特性も有する。

【0009】

発明の詳細な説明

現在、驚くべきことに、式（I）

【化2】



〔式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、Z、R³～R⁵、A、p、U、V及びWは、上記言及された意味を有する〕

で示される化合物は、KRASの阻害剤として作用し、細胞増殖の制御に関与することが

見出されている。このため、本発明の化合物を例えば、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の処置に使用することができる。

【0010】

驚くべきことに、本明細書に記載された化合物は、抗腫瘍活性を有し、悪性疾患により生じる制御不能な細胞増殖を阻害するのに有用であることが見出されている。この抗腫瘍活性は、特に、12位もしくは13位で突然変異したKRAS、好ましくは、G12D、G12VもしくはG13D突然変異型KRASの阻害又はWT KRAS、特に、増幅型KRAS WTの阻害によりもたらされると考えられている。有利には、該化合物は、特定のKRAS突然変異体、好ましくは、KRAS G12Dに対して選択的である場合があり又はKRAS野生型の増幅を含むKRAS突然変異体のパネルに対して有効である場合がある。

10

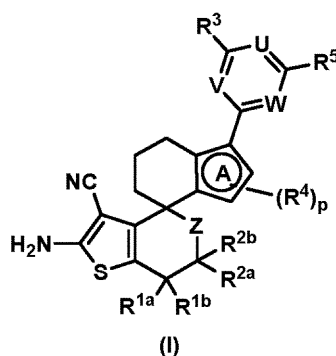
【0011】

加えて、本発明の化合物は、有利には、代謝安定性、血漿タンパク質結合性、溶解性及び浸透性を含む（が、これらに限定されない）望ましい薬理学的特性を有する。

【0012】

このため、第1の態様では、本発明は、式（I）

【化3】



20

【式中、

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び3～5員のヘテロシクリルからなる群より選択され、

30

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び3～5員のヘテロシクリルからなる群より選択されかつ／又は

場合により、 R^{1a} 又は R^{1b} のうちの1つ及び R^{2a} 又は R^{2b} のうちの1つは、それらが付着している炭素原子とまとまって、シクロプロパン環を形成しており、

Z は、 $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$ であり、

40

各 R^{6a} 及び R^{6b} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び3～5員のヘテロシクリルからなる群より独立して選択され又は

R^{6a} 及び R^{6b} は、それらが付着している炭素原子とまとまって、シクロプロパン環を形成しており、

n は、0、1 及び 2 からなる群より選択され、

R^3 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-N_3$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、

50

C₃₋₁₀シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール及び5～10員のヘテロアリールは全て、1つ以上の同一又は異なるR⁷及び／又はR⁸により場合によりかつ独立して置換されており、

各R⁷は、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-NR⁸R⁸、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁸R⁸、-NHC(=O)OR⁸及び二価の置換基=Oからなる群より独立して選択され、

各R⁸は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール及び5～10員のヘテロアリールは全て、1つ以上の同一又は異なるR⁹及び／又はR¹⁰により場合により置換されており、

各R⁹は、-OR¹⁰、-NR¹⁰R¹⁰及び-C(O)NR¹⁰R¹⁰からなる群より独立して選択され、

各R¹⁰は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、C₁₋₆アルキルは、C₁₋₆アルキルにより場合により置換されているC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキル及び3～11員のヘテロシクリルからなる群より選択される置換基により場合により置換されており、

Wは、窒素(-N=)又は-CH=であり、

Vは、窒素(-N=)又は-CH=であり、

Uは、窒素(-N=)又は-C(R¹¹)=であり、

R¹¹は、水素、ハロゲン及びC₁₋₄アルコキシから選択され、

環Aは、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール及びトリアゾールからなる群より選択される環であり、

R⁴が存在する場合、各R⁴は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、シアノ-C₁₋₆アルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-CN、C₃₋₅シクロアルキル及び3～5員のヘテロシクリルからなる群より独立して選択され、

pは、0、1、2及び3からなる群より選択され、

R⁵は、1つ以上の同一又は異なるC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ又は5～6員のヘテロシクリルにより場合により置換されている3～11員のヘテロシクリルであり、ここで、C₁₋₆アルキルは、シクロプロピルにより場合により置換されており又は

R⁵は、3～11員のヘテロシクリルにより置換されている-O-C₁₋₆アルキルであり、ここで、3～11員のヘテロシクリルは、1つ以上の同一又は異なるR¹²により場合により置換されており、

各R¹²は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン及び3～11員のヘテロシクリルからなる群より選択される]

で示される化合物又はその塩に関する。

【0013】

別の態様では、本発明は、R^{1a}及びR^{1b}がそれぞれ独立して、水素及びC₁₋₄アルキルからなる群より選択される、式(I)で示される化合物又はその塩に関する。

【0014】

別の態様では、本発明は、R^{2a}及びR^{2b}がそれぞれ独立して、水素及びハロゲンからなる群より選択される、式(I)で示される化合物又はその塩に関する。

【0015】

別の態様では、本発明は、R^{1a}及びR^{1b}がそれぞれ独立して、水素及びメチルからなる群より選択される、式(I)で示される化合物又はその塩に関する。

【0016】

別の態様では、本発明は、R^{2a}及びR^{2b}がそれぞれ独立して、水素及びフッ素から

なる群より選択される、式 (I) で示される化合物又はその塩に関する。

【0017】

別の態様では、本発明は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 及び R^{2b} が水素である、式 (I) で示される化合物又はその塩に関する。

【0018】

別の態様では、本発明は、 n が 0 である、式 (I) で示される化合物又はその塩に関する。

【0019】

別の態様では、本発明は、 n が 1 であり、各 R^{6a} 及び R^{6b} が水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3～5 員のヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、式 (I) で示される化合物又はその塩に関する。

10

【0020】

別の態様では、本発明は、 Z が $-CH_2-$ である、式 (I) で示される化合物又はその塩に関する。

【0021】

別の態様では、本発明は、 n が 2 であり、各 R^{6a} 及び R^{6b} が水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3～5 員のヘテロシクリルからなる群から独立して選択される、式 (I) で示される化合物又はその塩に関する。

20

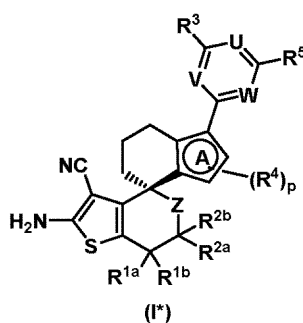
【0022】

別の態様では、本発明は、 p が 0 である、式 (I) で示される化合物又はその塩に関する。

【0023】

別の態様では、本発明は、
式 (I*)

【化 4】



30

[式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 U 、 V 、 W 、環 A 及び p が、本明細書において上記又は以下に定義されたとおりである]
で示される化合物又はその塩に関する。

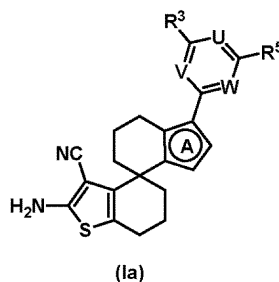
40

【0024】

別の態様では、本発明は、式 (Ia)

50

【化 5】



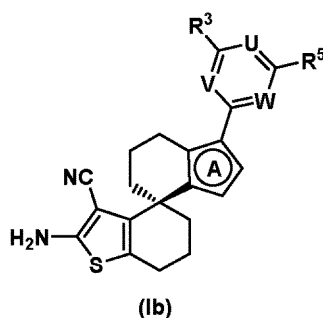
10

〔式中、A、V、U、W、R³及びR⁵が、本明細書で定義される〕
 で示される化合物又はその塩に関する。

【0025】

別の態様では、本発明は、式 (I b)

【化 6】



20

〔式中、A、V、U、W、R³及びR⁵が、本明細書で定義される〕
 で示される化合物又はその塩に関する。

【0026】

別の態様では、本発明は、環 A がイミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール及びトリアゾールからなる群より選択される環である、本発明の化合物又はその塩に関する。

30

【0027】

別の態様では、本発明は、環 A がピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール及びトリアゾールからなる群より選択される環である、本発明の化合物又はその塩に関する。

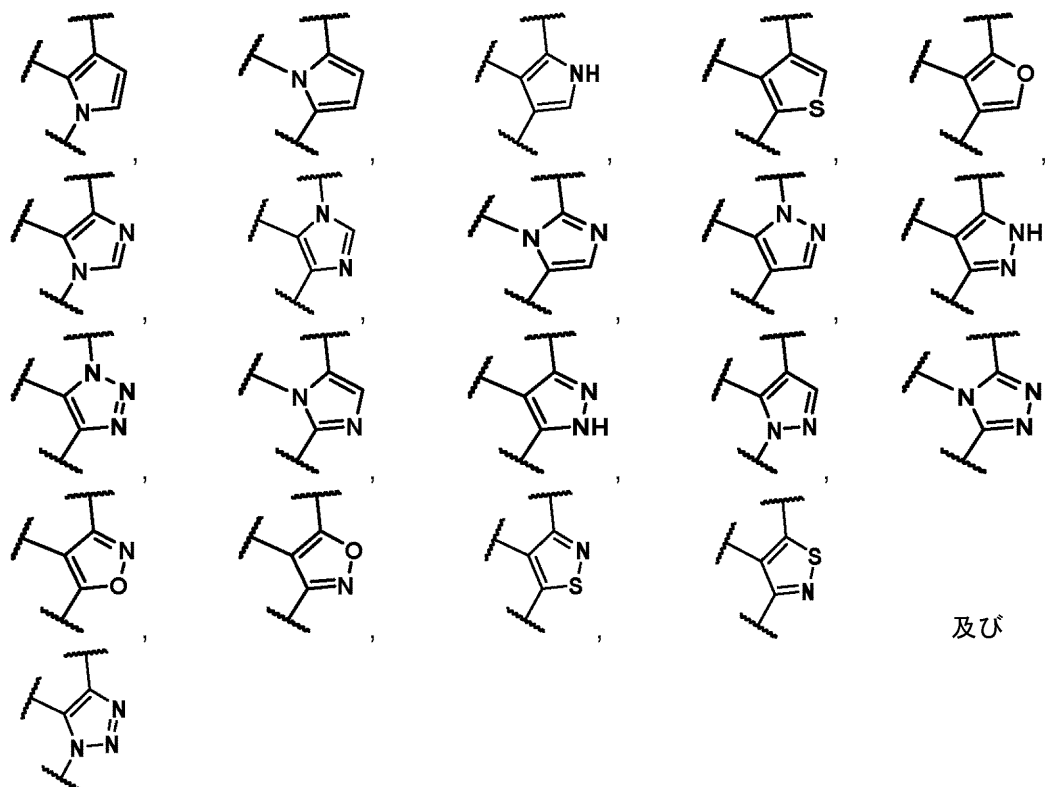
【0028】

別の態様では、本発明は、環 A が

40

50

【化 7】



及び

からなる群より選択される、本発明の化合物又はその塩に関する。

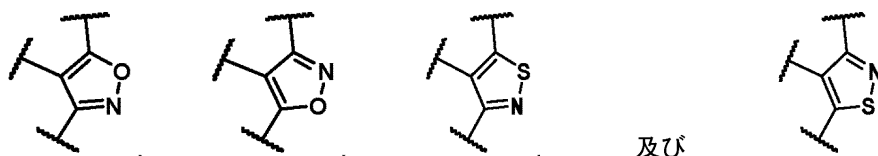
【0029】

別の態様では、本発明は、環 A がイソキサゾール又はイソチアゾールである、本発明の化合物又はその塩に関する。

【0030】

別の態様では、本発明は、環 A が

【化 8】



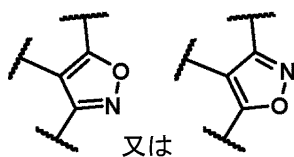
及び

から選択される、本発明の化合物又はその塩に関する。

【0031】

別の態様では、本発明は、環 A が

【化 9】



又は

である、本発明の化合物又はその塩に関する。

【0032】

別の態様では、本発明は、式 (I c)

10

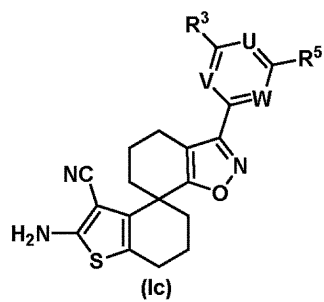
20

30

40

50

【化 1 0】



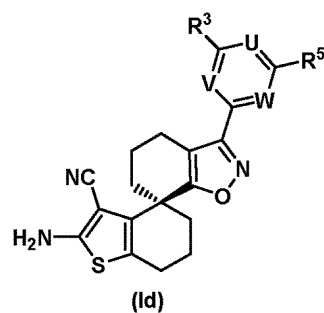
10

〔式中、V、U、W、R³及びR⁵が、本明細書で定義される〕
で示される化合物又はその塩に関する。

【0033】

別の態様では、本発明は、式 (I d)

【化 1 1】



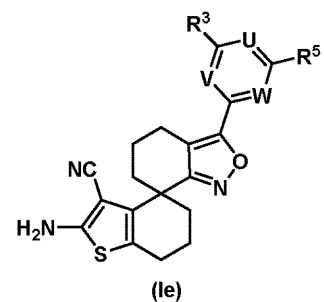
20

〔式中、V、U、W、R³及びR⁵が、本明細書で定義される〕
で示される化合物又はその塩に関する。

【0034】

別の態様では、本発明は、式 (I e)

【化 1 2】



30

〔式中、V、U、W、R³及びR⁵が、本明細書で定義される〕
で示される化合物又はその塩に関する。

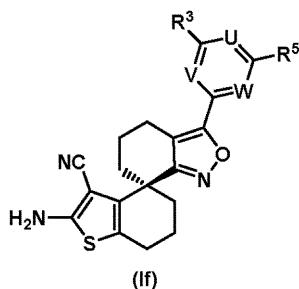
【0035】

別の態様では、本発明は、式 (I f)

40

50

【化 1 3】



10

〔式中、V、U、W、 R^3 及び R^5 が、本明細書で定義される〕
で示される化合物又はその塩に関する。

【0036】

別の態様では、本発明は、W、V 及び U のうちの少なくとも 1 つが窒素である、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0037】

別の態様では、本発明は、W が窒素 ($-N=$) であり、V が窒素 ($-N=$) であり、U が $C(R^{11})-$ であり、 R^{11} が水素、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

20

【0038】

別の態様では、本発明は、W が $-CH=$ であり、V が窒素 ($-N=$) であり、U が $C(R^{11})-$ であり、 R^{11} が水素、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0039】

別の態様では、本発明は、V が $-CH=$ であり、W が窒素 ($-N=$) であり、U が $C(R^{11})-$ であり、 R^{11} が水素、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

30

【0040】

別の態様では、本発明は、 R^{11} が水素、フッ素、塩素及び $-O-CH_3$ から選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0041】

別の態様では、本発明は、V が窒素 ($-N=$) であり、W が $-CH=$ であり、U が窒素 ($-N=$) である、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0042】

別の態様では、本発明は、W が窒素 ($-N=$) であり、V が $-CH=$ であり、U が窒素 ($-N=$) である、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

40

【0043】

別の態様では、本発明は、W が $-CH=$ であり、V が $-CH=$ であり、U が窒素 ($-N=$) である、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0044】

別の態様では、本発明は、W が窒素 ($-N=$) であり、V が窒素 ($-N=$) であり、U が窒素 ($-N=$) である、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)

50

)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0045】

別の態様では、本発明は、Wが窒素(−N=)であり、Vが窒素(−N=)であり、UがC(R¹¹)−であり、R¹¹が水素、ハロゲン及びC₁−4アルコキシから選択されるか又はここで、Vが窒素(−N=)であり、Wが−CH=であり、Uが窒素(−N=)である、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0046】

別の態様では、本発明は、R⁵が1つ以上の同一又は異なるC₁−6アルキル、C₁−6アルコキシ又は5〜6員のヘテロシクリルにより場合により置換されている6〜11員のヘテロシクリルであり、ここで、C₁−6アルキルがシクロプロピルにより場合により置換されている、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

10

【0047】

別の態様では、本発明は、R⁵が1つ以上の同一又は異なるC₁−4アルキルにより場合により置換されている7員のヘテロシクリルである、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0048】

別の態様では、本発明は、R⁵が5〜8員のヘテロシクリルにより置換されている−O−C₁−6アルキルであり、ここで、5〜8員のヘテロシクリルが1つ以上の同一又は異なるR¹²により場合により置換されており、各R¹²がC₁−6アルキル、C₁−6アルコキシ、ハロゲン及び5員のヘテロシクリルからなる群より選択される、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

20

【0049】

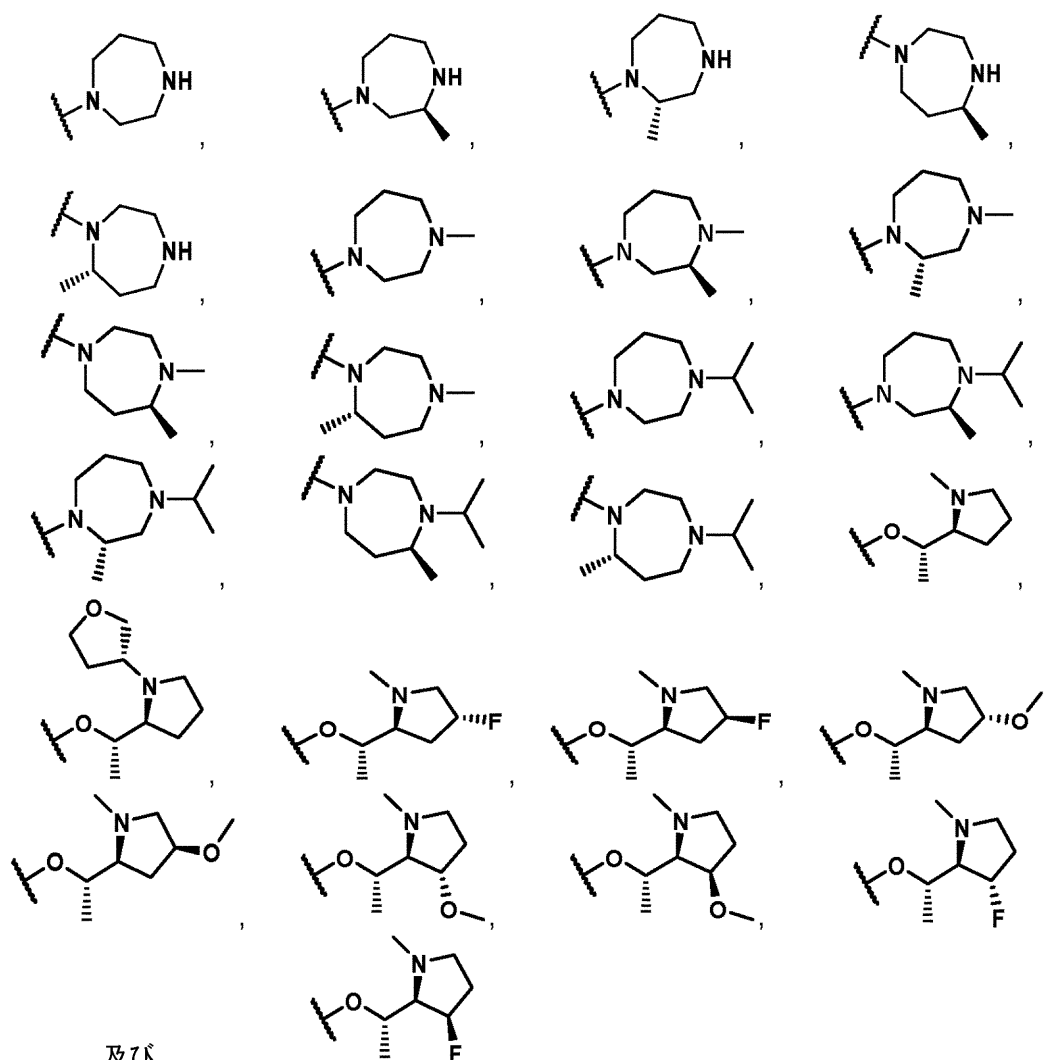
別の態様では、本発明は、R⁵が

30

40

50

【化 1 4】



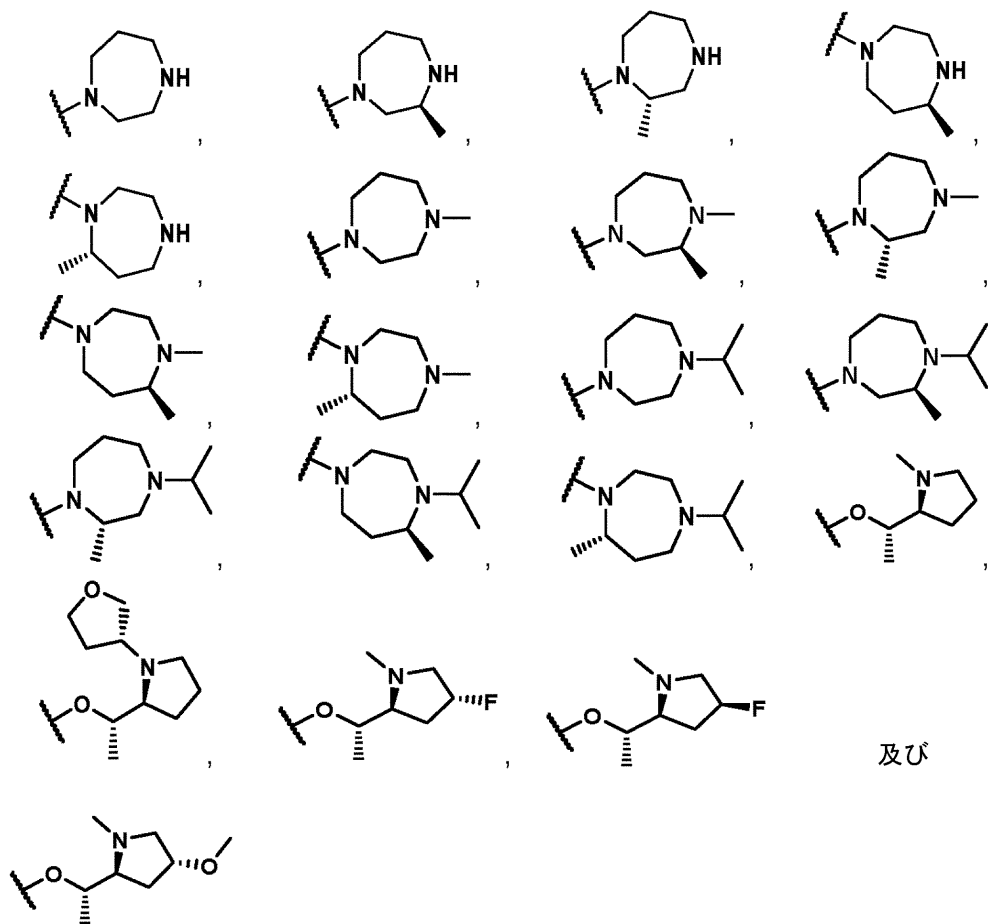
及び

からなる群より選択される、式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【 0 0 5 0 】

別の態様では、本発明は、 R^5 が

【化 1 5】



10

20

及び

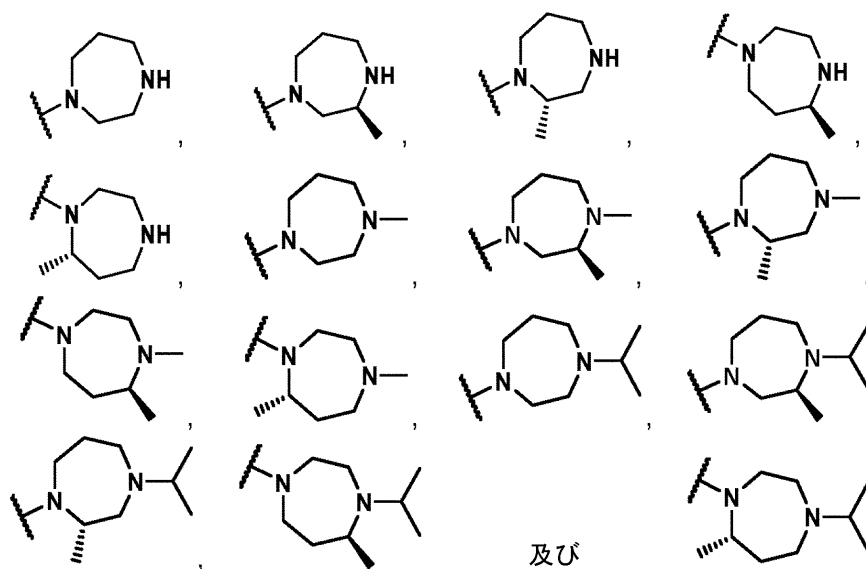
からなる群より選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0051】

別の態様では、本発明は、R⁵が

30

【化 1 6】



40

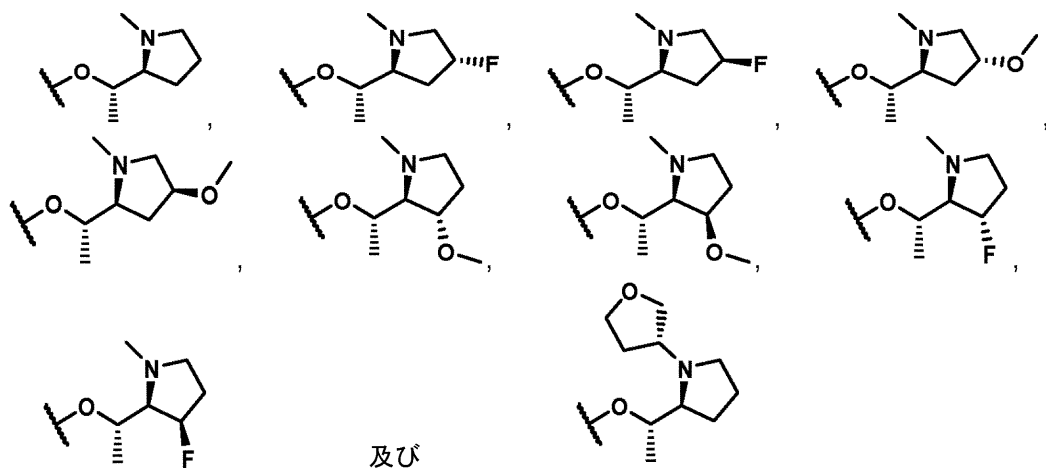
及び

からなる群より選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0052】

50

別の態様では、本発明は、 R^5 が
【化 17】

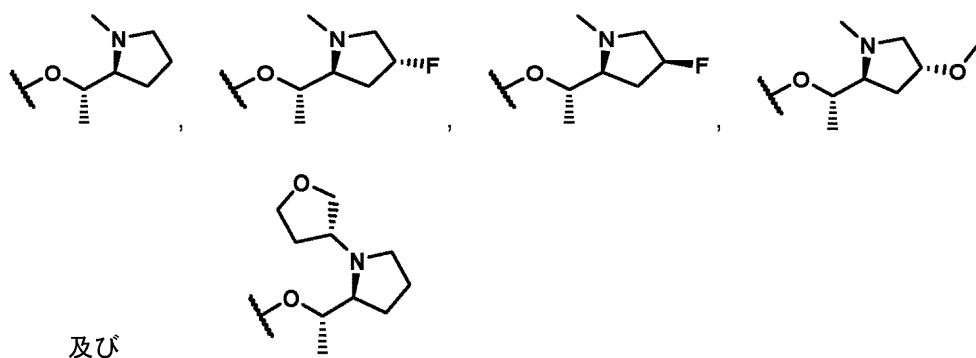


10

からなる群より選択される、式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0053】

別の態様では、本発明は、 R^5 が
【化 18】

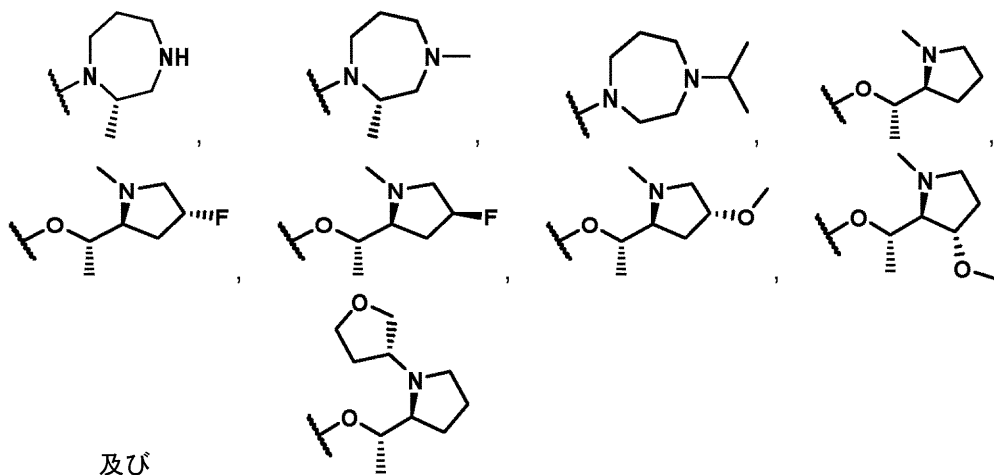


30

からなる群より選択される、式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0054】

別の態様では、本発明は、 R^5 が
【化 19】



40

50

からなる群より選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0055】

別の態様では、本発明は、 R^3 がハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-N_3$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10 員のヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10 員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、各 R^7 がハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^8R^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 = O からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、フェニル及び5～10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、3～11 員のヘテロシクリル及び5～10 員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、各 R^9 が $-OR^{10}$ からなる群より独立して選択され、各 R^{10} が水素、 C_{1-6} アルキル、3～11 員のヘテロシクリル及び5～10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

10

【0056】

別の態様では、本発明は、 R^3 がハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-N_3$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10 員のヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10 員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、各 R^7 が $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 = O からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10 員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、各 R^9 が $-OR^{10}$ からなる群より独立して選択され、各 R^{10} が水素、 C_{1-6} アルキル、3～11 員のヘテロシクリル及び5～10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

20

30

【0057】

別の態様では、本発明は、 R^3 がハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル及び $-N_3$ からなる群より選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

40

【0058】

別の態様では、本発明は、 R^3 が塩素、メチル、 $-CF_3$ 及び $-N_3$ からなる群より選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0059】

別の態様では、本発明は、 R^3 が3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10 員のヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10 員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、各 R^7 がハロ

50

ゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^8$ 及び二価の置換基 $=\text{O}$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、各 R^9 が $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ からなる群より独立して選択され、各 R^{10} が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルが C_{1-6} アルキルにより場合により置換されている C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル及び3～11員のヘテロシクリルからなる群より選択される置換基により場合により置換されている、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はそれらの塩に関する。

10

【0060】

別の態様では、本発明は、 R^3 が3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、各 R^7 がハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^8$ 及び二価の置換基 $=\text{O}$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、各 R^9 が OR^{10} からなる群より独立して選択され、各 R^{10} が水素、 C_{1-6} アルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はそれらの塩に関する。

20

30

【0061】

別の態様では、本発明は、 R^3 が3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、各 R^7 がハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^8$ 及び二価の置換基 $=\text{O}$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、各 R^9 が $-\text{OH}$ 又は C_{1-6} アルコキシであり、各 R^{10} が C_{1-6} アルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はそれらの塩に関する。

40

【0062】

別の態様では、本発明は、 R^3 が3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合により

50

かつ独立して置換されており、各 R^7 がハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^8R^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、各 R^9 が $-OH$ 又は C_{1-6} アルコキシであり、各 R^{10} が C_{1-6} アルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

10

【0063】

別の態様では、本発明は、 R^3 が

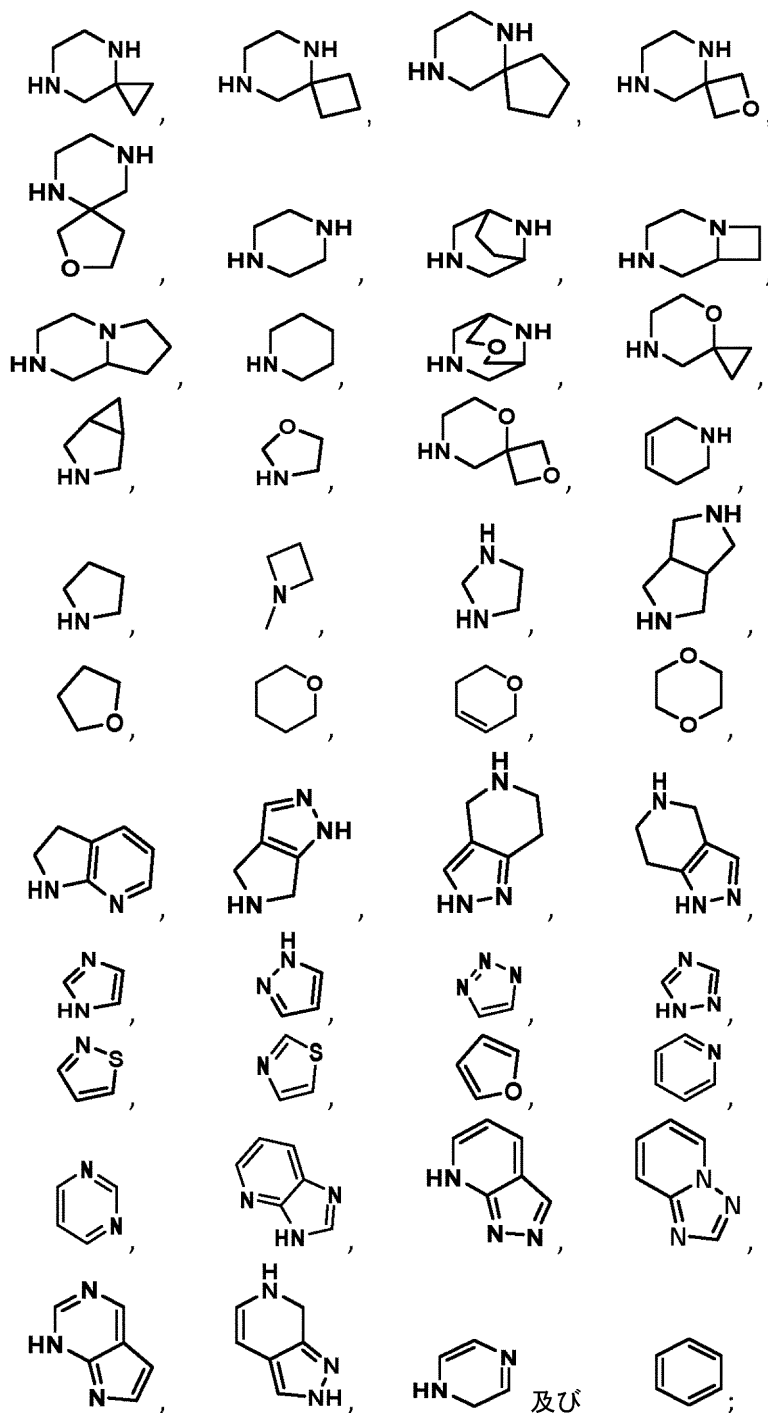
20

30

40

50

【化 20】



10

20

30

からなる群より選択され、該基がそれぞれ、水素原子の除去により任意の環位置で式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) に結合しており、1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、ここで、各 R^7 がハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び5～10員のヘテロアリールが全て、1つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、各 R^9 が $-OH$ 又は C_{1-6} アルコキシであり、各 R^{10} が C

40

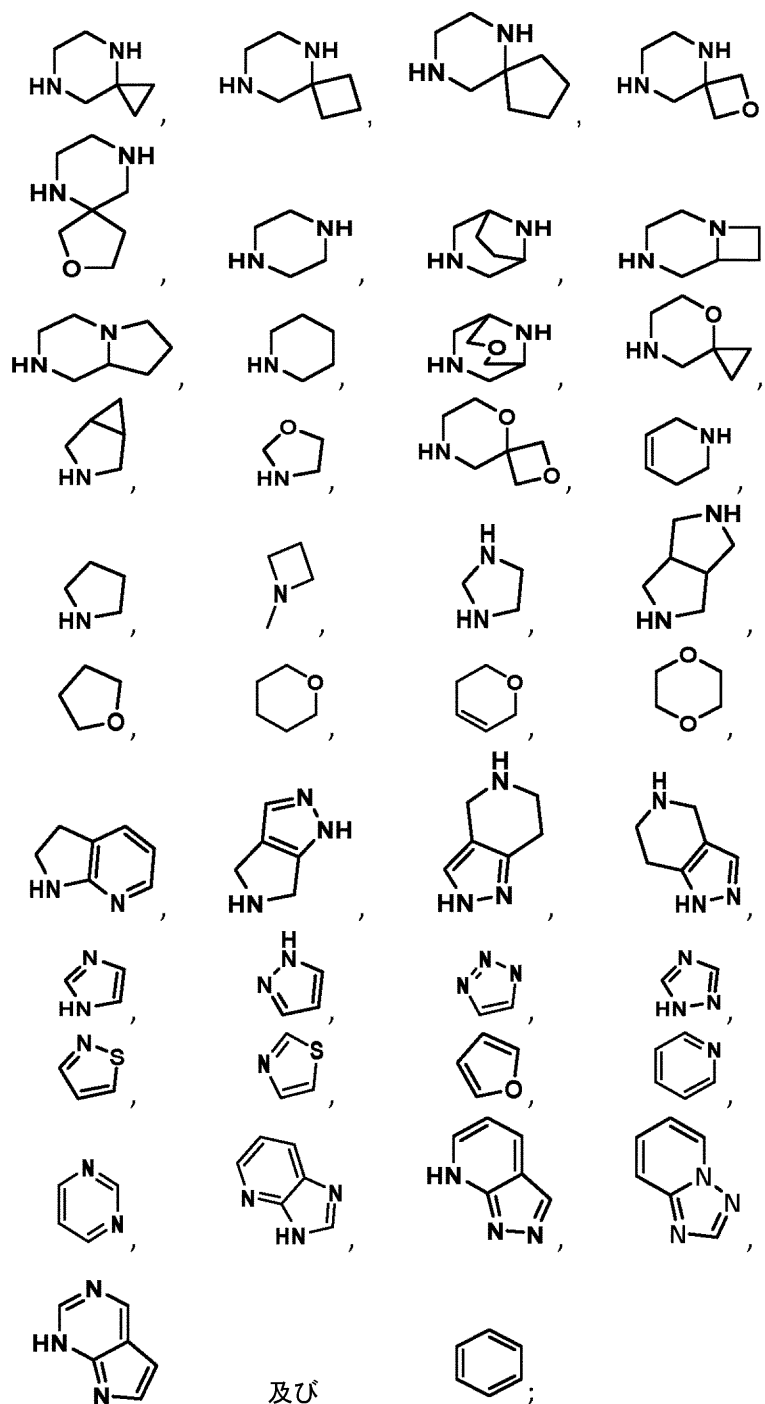
50

1-6アルキル、3~11員のヘテロシクリル及び5~10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0064】

別の態様では、本発明は、 R^3 が

【化21】

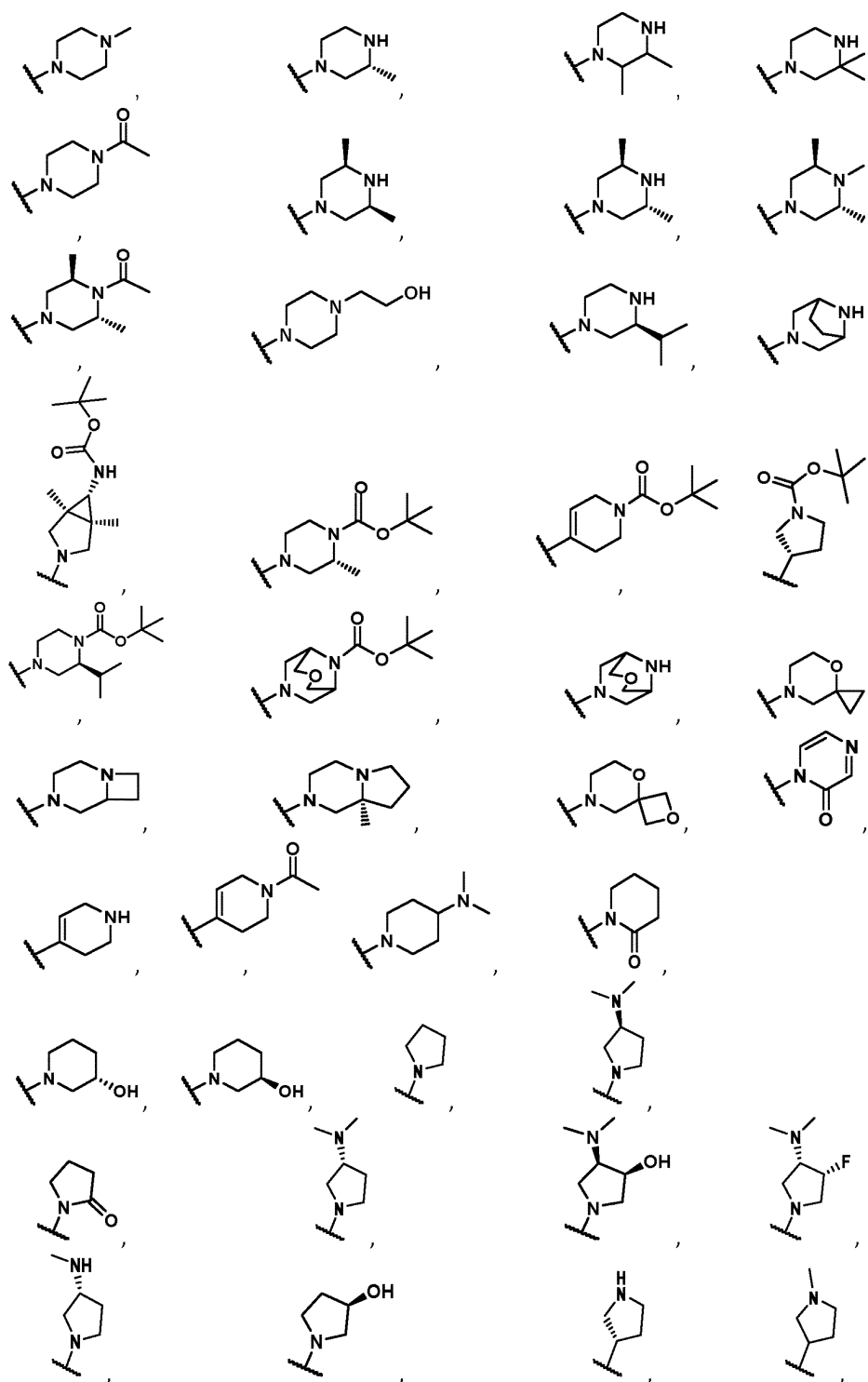


からなる群より選択され、該基がそれぞれ、1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、ここで、各 R^7 がハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-10 シクロアルキル、3~11員のヘテロシクリル、 C_6-10 アリール及び5~10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択さ

【 0 0 6 5 】

【化 2 2】





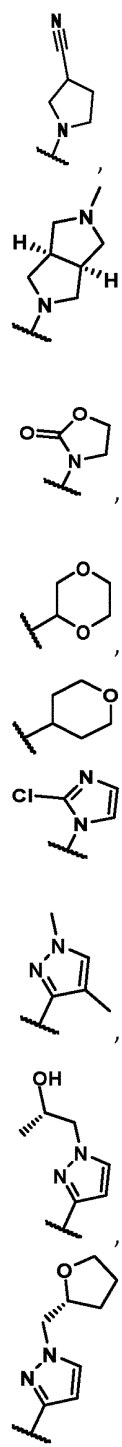
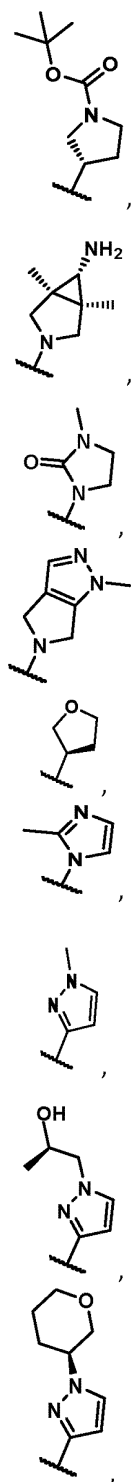
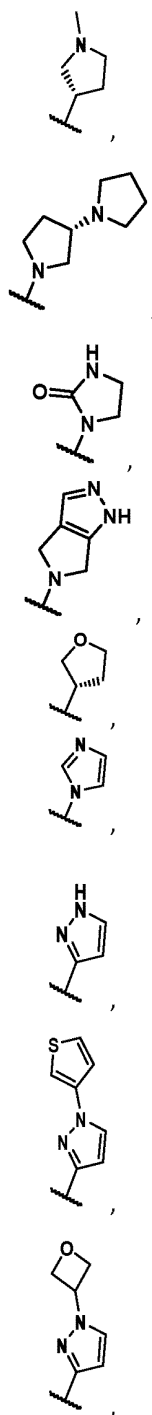
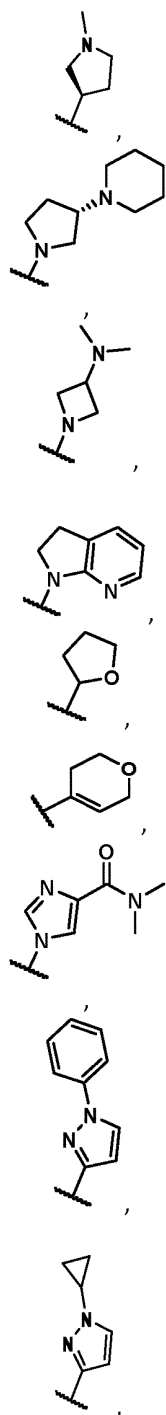
10

20

30

40

50



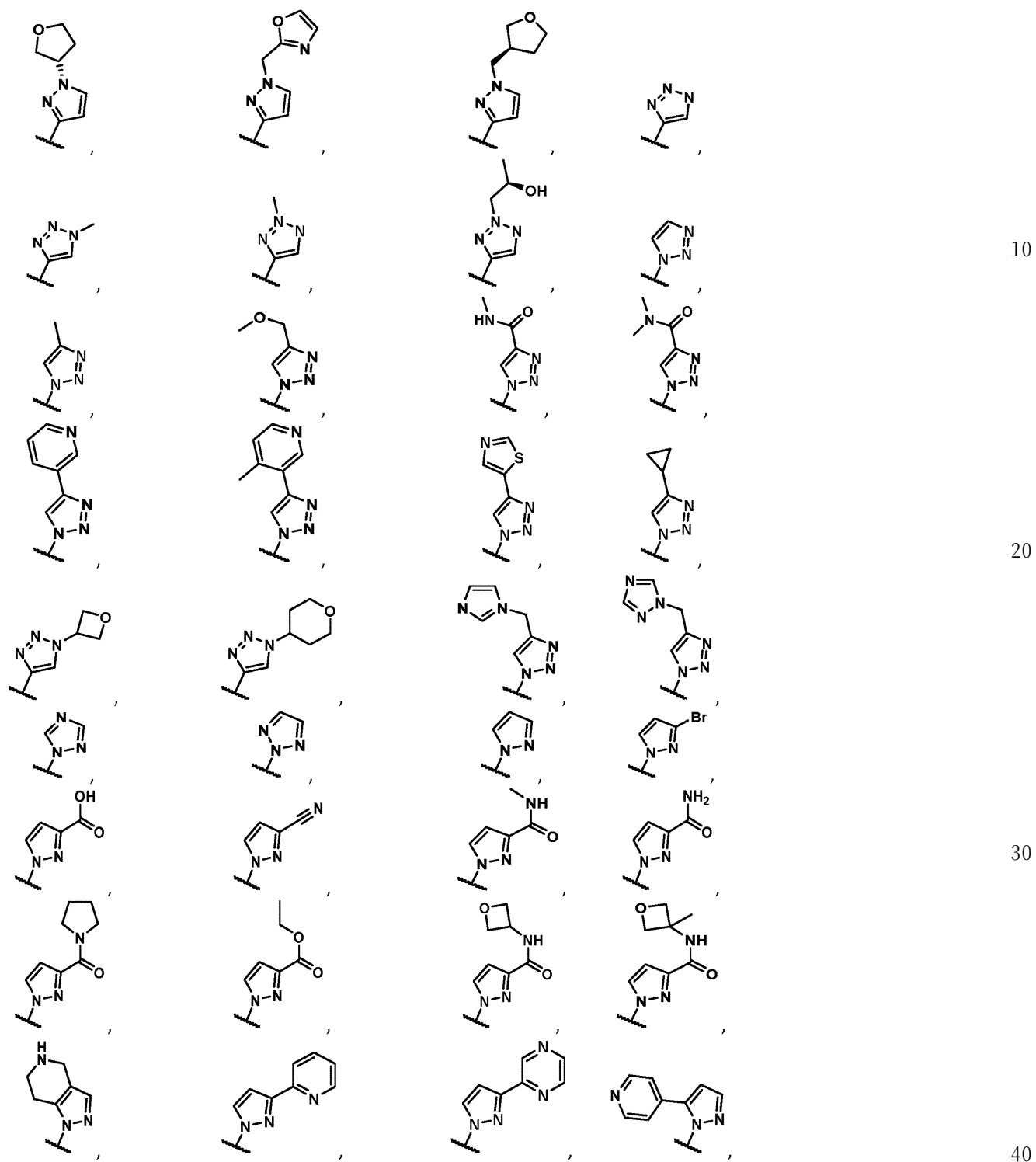
10

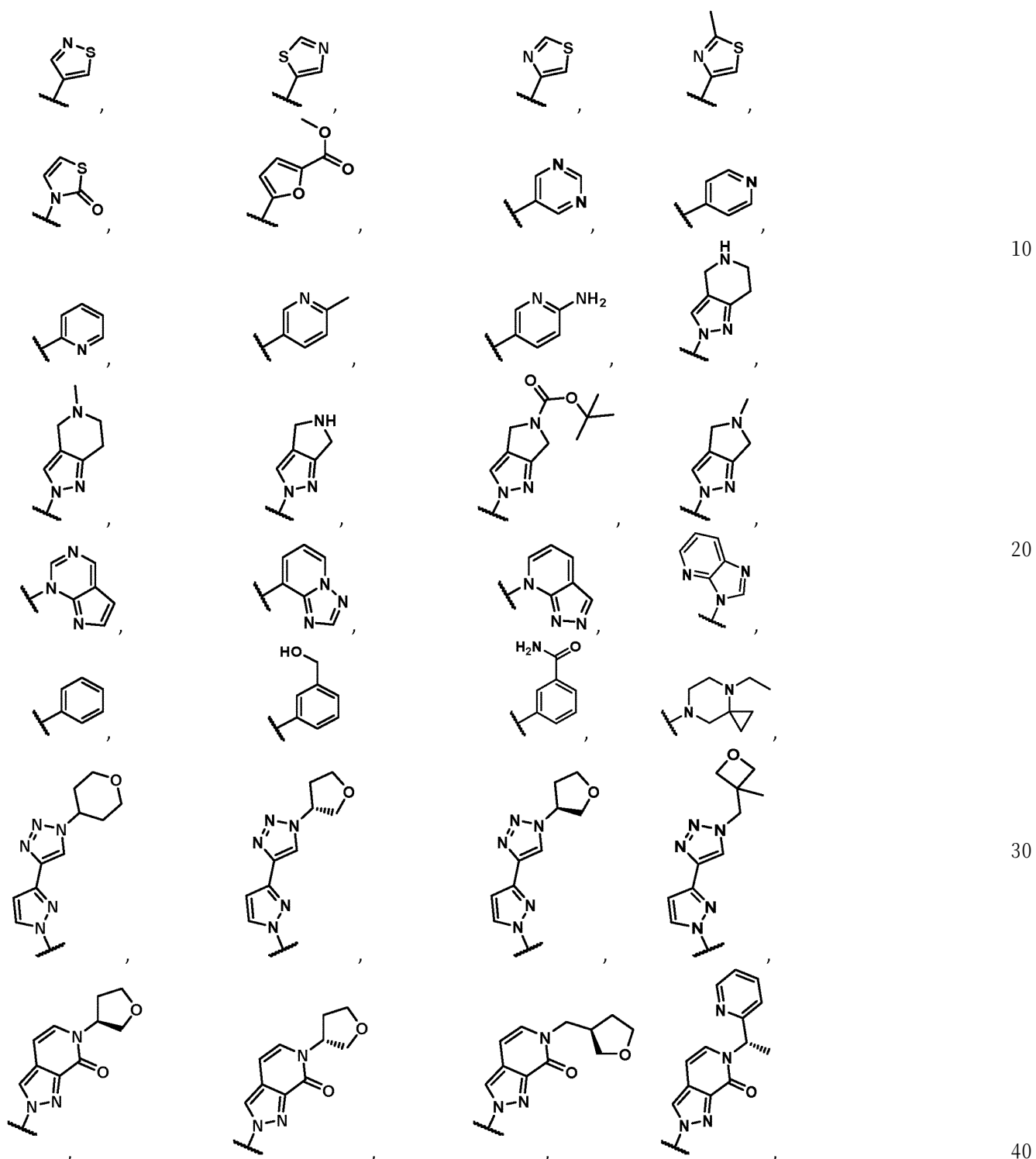
20

30

40

50







30

40

50

別の態様では、本発明は、 R^3 が1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合により置換されている3～11員のヘテロシクリルであり、各 R^7 が $-OH$ 、 C_1-

$_6$ アルコキシ、 $-C(=O)R^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0068】

別の態様では、本発明は、 R^3 が1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されている5員の窒素含有ヘテロシクリルであり、各 R^7 が $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^8R^8$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル及び3～11員のヘテロシクリルからなる群より独立して選択される、式(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はそれらの塩に関する。

10

【0069】

別の態様では、本発明は、 R^3 が3～11員の酸素含有ヘテロシクリルである、式(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0070】

別の態様では、本発明は、 R^3 が1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合により置換されている5～10員のヘテロアリールからなる群より選択され、各 R^7 がハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^{10} により場合により置換されており、各 R^{10} が C_{1-6} アルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はそれらの塩に関する。

20

【0071】

別の態様では、本発明は、 R^3 が1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合により置換されている5～10員のヘテロアリールからなる群より選択され、各 R^7 がハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールが全て1つ以上の同一又は異なる R^{10} により場合により置換されており、各 R^{10} が水素、 C_{1-6} アルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はそれらの塩に関する。

30

【0072】

別の態様では、本発明は、 R^3 が $-C(=O)NR^8R^8$ より場合により置換されている5～10員のヘテロアリールであり、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル及び3～11員のヘテロシクリルからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルが3～11員のヘテロシクリルにより場合により置換されている、式(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はそれらの塩に関する。

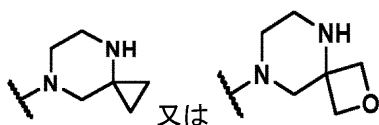
40

【0073】

別の態様では、本発明は、 R^3 が

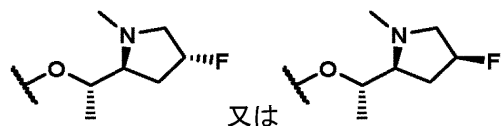
50

【化 2 3】



であり、両方とも C_{1-6} アルキルより場合によりかつ独立して置換されており、Wが窒素 ($-N=$) であり、Vが窒素 ($-N=$) であり、Uが $-C(R^{11})=$ であり、ここで、 R^{11} が水素又はフッ素であり、 R^5 が

【化 2 4】

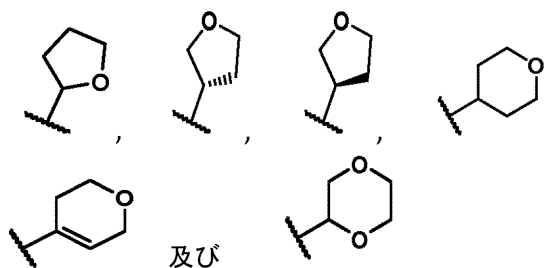


である、式 (I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0074】

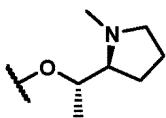
別の態様では、本発明は、 R^3 が

【化 2 5】



からなる群より選択され、Wが窒素 ($-N=$) であり、Vが窒素 ($-N=$) であり、Uが $-CH=$ であり、 R^5 が

【化 2 6】



である、式 (I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0075】

別の態様では、本発明は、 R^3 が

10

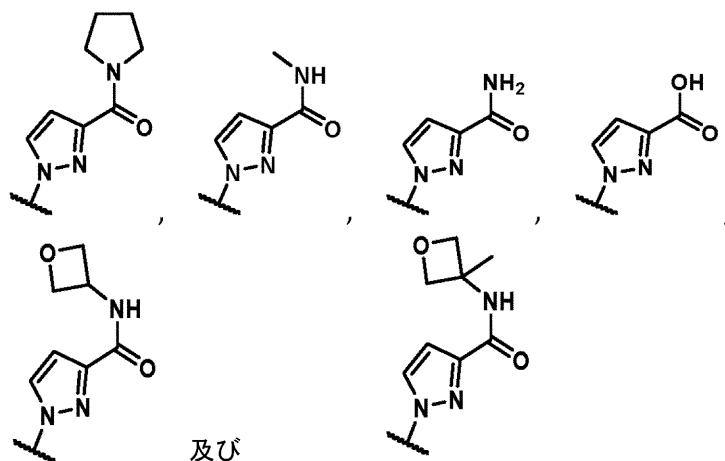
20

30

40

50

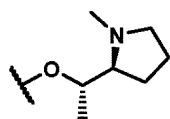
【化 2 7】



10

からなる群より選択され、Wが $-N=$ であり、Vが $-N=$ であり、Uが $-CH=$ であり、 R^5 が

【化 2 8】



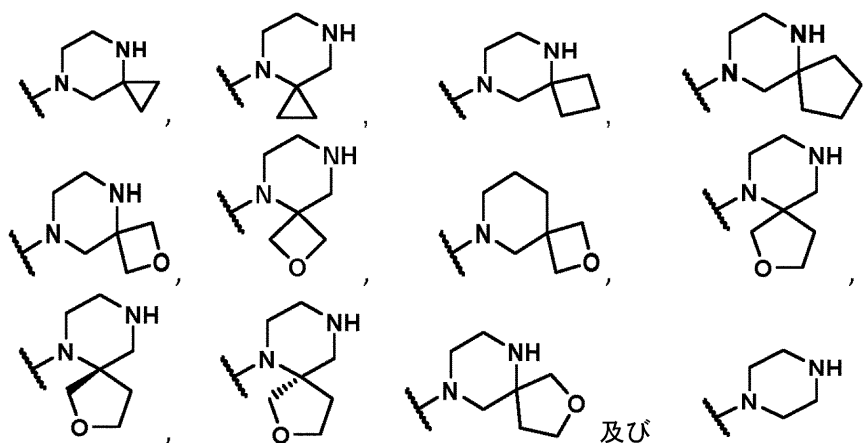
20

である、式 (I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0076】

別の態様では、本発明は、 R^3 が

【化 2 9】



30

からなる群より選択される3～11員のヘテロシクリルであり、3～11員のヘテロシクリルがそれぞれ、1つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、各 R^7 が $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(=O)R^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11員のヘテロシクリル及び5～10員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式 (I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

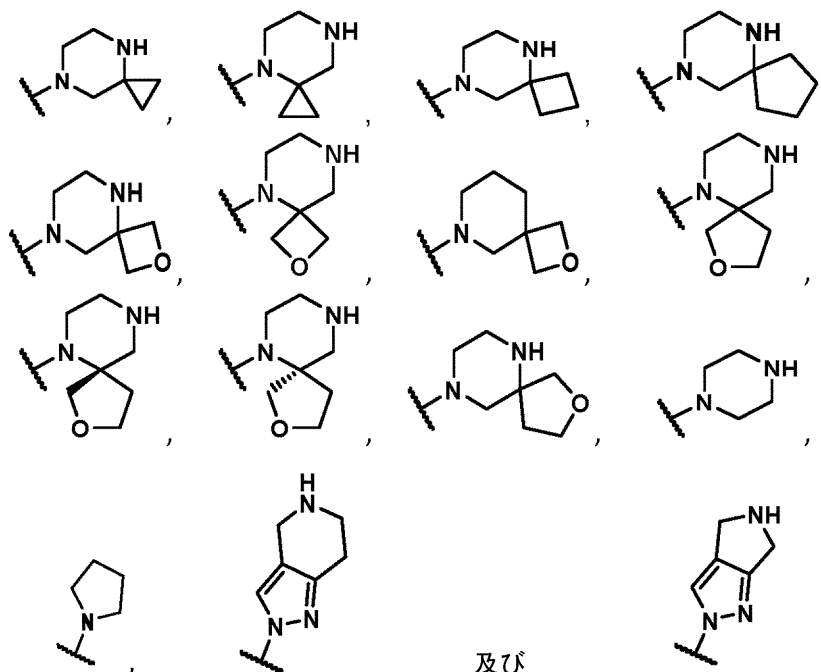
40

【0077】

別の態様では、本発明は、 R^3 が

50

【化 3 0】



からなる群より選択される 3～11 員のヘテロシクリル又は 8～9 員のヘテロアリールであり、3～11 員のヘテロシクリル又は 8～9 員のヘテロアリールがそれぞれ、1 つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、各 R^7 が $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 、 $-NHC(=O)OR^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び 5～10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、3～11 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び 5～10 員のヘテロアリールが全て 1 つ以上の同一又は異なる R^9 及び／又は R^{10} により場合により置換されており、各 R^9 が $-OH$ 又は C_{1-6} アルコキシであり、各 R^{10} が C_{1-6} アルキル、3～11 員のヘテロシクリル及び 5～10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式 (I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0078】

別の態様では、本発明は、 R^3 が

10

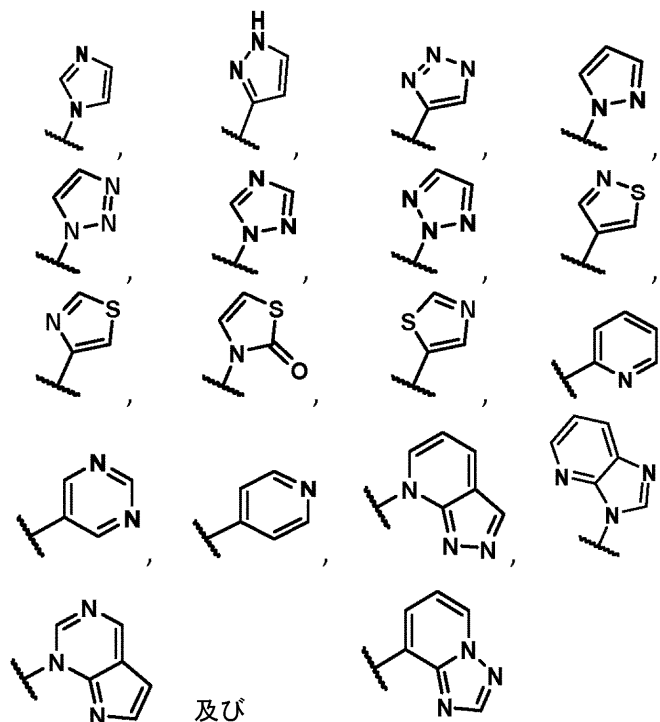
20

30

40

50

【化 3 1】



10

20

からなる群より選択される 5 ～ 10 員のヘテロシクリルであり、5 ～ 10 員のヘテロシクリルがそれぞれ、1 つ以上の同一又は異なる R^7 及び／又は R^8 により場合によりかつ独立して置換されており、各 R^7 がハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^8$ 及び二価の置換基 $=O$ からなる群より独立して選択され、各 R^8 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3 ～ 11 員のヘテロシクリル及び 5 ～ 10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、3 ～ 11 員のヘテロシクリル及び 5 ～ 10 員のヘテロアリールが全て 1 つ以上の同一又は異なる R^9 により場合により置換されており、各 R^9 が C_{1-6} アルキル並びに 3 ～ 11 員のヘテロシクリル及び 5 ～ 10 員のヘテロアリールからなる群より独立して選択される、式 (I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

30

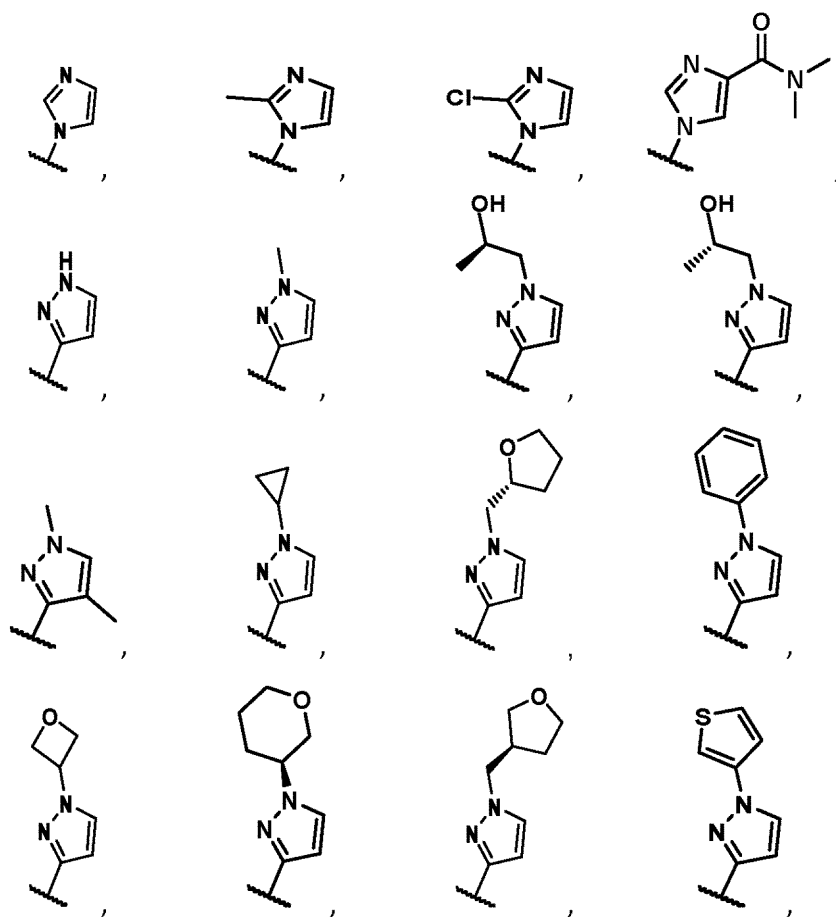
【0079】

別の態様では、本発明は、 R^3 が

40

50

【化 3 2】



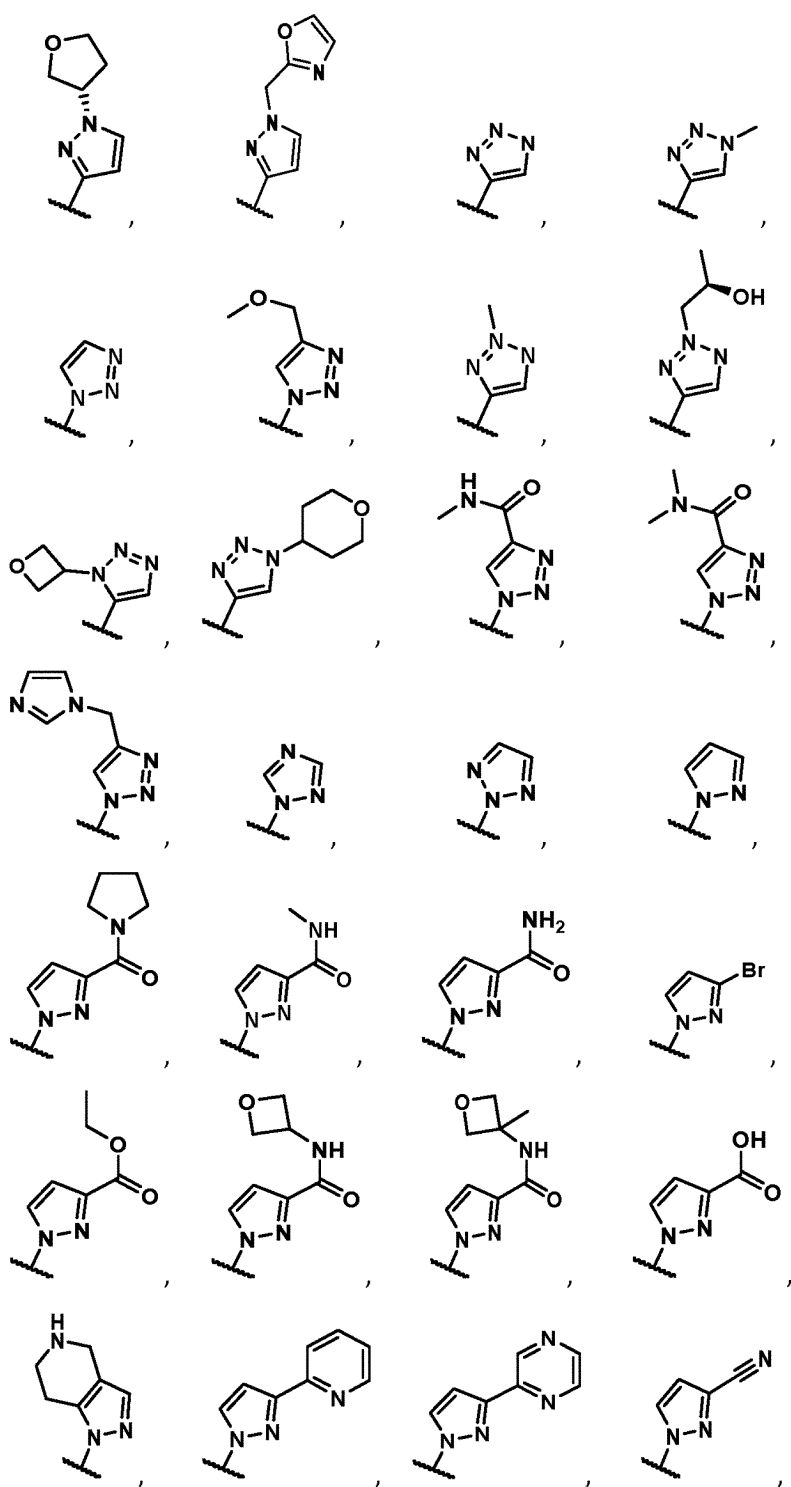
10

20

30

40

50



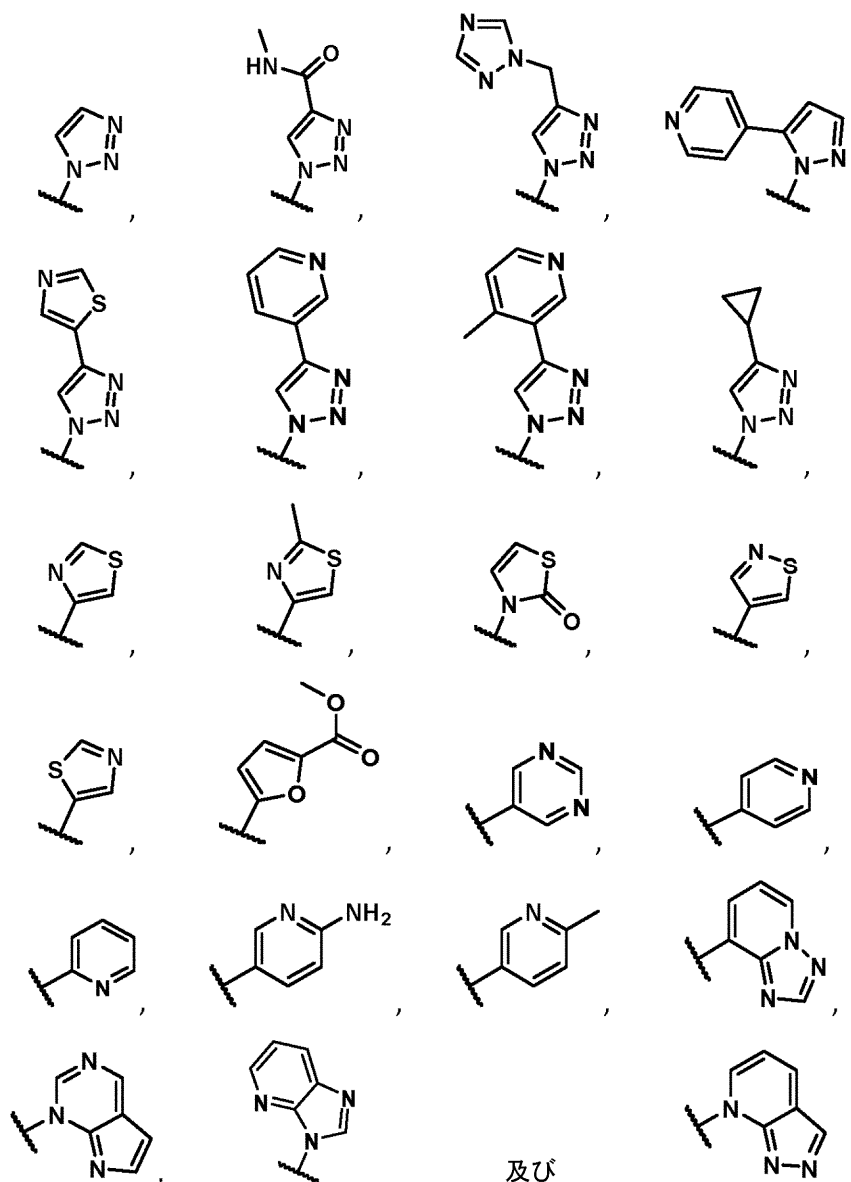
10

20

30

40

50



10

20

30

からなる群より選択される、式 (I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はそれらの塩に関する。

【0080】

本発明の好ましい実施態様は、実施例の化合物 I-1 ~ I 61、II-1 ~ II-214 及びそれらの任意のサブセットである。

【0081】

特に、本発明の好ましい実施態様は、実施例の化合物 I-1 ~ I-45、II-1 ~ II-178 及びそれらの任意のサブセットである。

40

【0082】

式 (I) 又はその部分式で示される任意の 2 つ以上の態様及び／又は好ましい実施態様を、化学的に安定な構造をもたらす任意の方法で組み合わせて、式 (I) 又はその部分式で示される更なる態様及び／又は好ましい実施態様を得ることができると理解されたい。

【0083】

さらに、本発明は、式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) 又は (I f) で示される化合物 (その全ての実施態様を含む) の水和物、溶媒和物、多形体、代謝物、誘導体、立体異性体及びプロドラッグに関する。

【0084】

50

さらに、本発明は、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物 (その全ての実施態様を含む) の水和物に関する。

【0085】

さらに、本発明は、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物 (その全ての実施態様を含む) の溶媒和物に関する。

【0086】

例えば、エステル基を有する式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物 (その全ての実施態様を含む) は、生理的条件下でエステルが開裂される潜在的なプロドラッグであり、これも、本発明の一部である。

【0087】

さらに、本発明は、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物 (その全ての実施態様を含む) の薬学的に許容し得る塩に関する。

【0088】

さらに、本発明は、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物 (その全ての実施態様を含む) と無機又は有機の酸又は塩基との薬学的に許容し得る塩に関する。

【0089】

医薬組成物

本発明の更なる目的は、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、1 種以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、医薬組成物である。

【0090】

一態様では、前記医薬組成物は、場合により、1 種以上の他の薬理学的に活性な物質を含む。前記 1 種以上の他の薬理学的に活性な物質は、本明細書で定義された薬理学的に活性な物質又は組み合わせパートナーである場合がある。

【0091】

本発明の式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物を投与するのに適した医薬組成物は、当業者に明らかであろうし、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、懸濁剤、特に、液剤、懸濁剤又は注射 (s.c.、i.v.、i.m.) 及び注入 (注射可能) 用の他の混合物、エリキシル剤、シロップ剤、サシェ剤、乳剤、吸入剤又は分散性散剤を含む。式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物の含量は、組成物全体に対して 0.1~90 wt%、好ましくは、0.5~50 wt% の範囲、すなわち、以下で指定される用量範囲を達成するのに十分な量であるべきである。指定された用量を必要に応じて、1 日に数回与えることができる。

【0092】

適切な錠剤を例えば、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物を公知の薬学的に許容し得る賦形剤、例えば、不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、バインダー及び／又は滑沢剤と混合することにより得ることができる。また、錠剤は、複数の層を含む場合もある。

【0093】

被覆錠剤は、錠剤と同様に製造されたコアを錠剤被覆に通常使用される賦形剤、例えば、コリドン又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖類で被覆することにより適宜調製することができる。遅延放出を達成し又は不適合を防止するために、コアも、多数の層からなる場合がある。同様に、錠剤被覆は、遅延放出を達成するために、

多数の層からなる場合があり、錠剤用に上記言及された賦形剤を使用する場合がある。

【0094】

式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される1種以上の化合物又は1種以上の他の薬学的に活性な物質との組み合わせを含有するシロップ剤又はエリキシル剤は、甘味剤、例えば、サッカリン、シクラマート、グリセロール又は糖類及び風味増強剤、例えば、香味剤、例えば、バニリン又はオレンジ抽出物等の賦形剤をさらに含有する場合がある。また、シロップ剤又はエリキシル剤は、懸濁アジュバント又は増粘剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物等又は保存剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾアート等の賦形剤も含有する場合がある。

10

【0095】

注射及び注入用の液剤は、例えば、等張化剤、保存剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾアート又は安定剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩等の賦形剤を加え、場合により、乳化剤及び／又は分散剤を使用し、希釈剤として水を使用する場合、例えば、有機溶媒を溶媒和剤又は溶解補助剤として場合により使用することができるという通常の方法で調製され、注射用バイアルもしくはアンプル又は注入ボトルに移される。

【0096】

式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される1種以上の化合物又は1種以上の他の薬学的に活性な物質との組み合わせを含有するカプセル剤を例えば、該化合物／活性物質を不活性な賦形剤、例えば、ラク

20

トース又はソルビトールと混合し、それらをゼラチンカプセルに充填することにより調製することができる。

【0097】

適切な坐剤を例えば、この目的のために提供される賦形剤、例えば、中性脂肪又はポリエチレングリコールもしくはその誘導体と混合することにより調製することができる。

【0098】

使用することができる賦形剤は、例えば、水、薬学的に許容し得る有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油又はゴマ油）、単官能又は多官能アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、クレイ、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高分散ケイ酸及びシリカート）等、糖類（例えば、ショ糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、使用済み亜硫酸液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン）及び滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）を含む。

30

【0099】

該医薬組成物は、通常の方法により、好ましくは、経口又は経皮経路により、最も好ましくは、経口経路により投与される。経口投与の場合、錠剤は、当然、上記言及された賦形剤とは別に、追加の賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸ニカルシウムを種々の賦形剤、例えば、デンプン、好ましくは、ジャガイモデンプン、ゼラチン等と共に含有する場合がある。さらに、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクを打錠プロセスのために、同時に使用することができる。水性懸濁剤の場合、活性物質を上記言及された賦形剤に加えて、種々の風味増強剤又は着色剤と組み合わせることができる。

40

【0100】

非経口用途の場合、活性物質と適切な液体賦形剤との液剤を使用することができる。

【0101】

1日当たりに適用可能な式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物の用量範囲は、通常、1 mg～2000 mg、好ましくは、250 mg～1250 mgである。

【0102】

50

ただし、体重、年齢、投与経路、疾患の重症度、薬剤に対する個々の反応、その製剤の性質及び薬剤が投与されるタイミング又は間隔（1日当たりに1回又は複数回の投与による連続的又は断続的な処置）に応じて、指定された量から逸脱する必要がある場合もある。このため、一部の場合には、上記与えられた最少用量未満で使用するのでも十分な場合がある。一方、他の場合には、上限を超えなければならない場合がある。大量に投与する場合、それらを1日にわたって、何回かに分けて少量ずつ投与することが望ましい場合がある。

【0103】

このため、更なる態様では、本発明は、少なくとも1種の（好ましくは、1種の）式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、1種以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、医薬組成物に関する。

10

【0104】

式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩並びにこのような化合物及び塩を含む医薬組成物を他の薬理学的に活性な物質、例えば、他の抗新生物化合物（例えば、化学療法）と同時投与することもできる、すなわち、併用することもできる（以下の併用処置をさらに参照のこと）。

【0105】

このような組み合わせの要素を当業者に慣用的な方法により、単剤療法で使用される場合、例えば、経口、経腸、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、経皮もしくは皮下注射又はインプラント）、鼻腔、腔、直腸又は局所投与経路により、（従属又は独立に関わらず）投与することができ、単独で又は共に、各投与経路に適した従来の非毒性の薬学的に許容し得る賦形剤を含有する適切な投与単位製剤に配合することができる。

20

【0106】

組み合わせを治療上有効な1日1回又は分割用量で投与することができる。組み合わせの有効成分を単剤療法において治療上有効な用量又は単剤療法で使用される用量より低用量であるが、組み合わせると所望の（共同した）治療上有効な量になるような用量で投与することができる。

【0107】

ただし、2種以上の活性物質又は原理の併用により相乗効果がもたらされる場合、所望の治療作用を依然として達成しながら、投与される物質又は原理のうちの1つ、それ以上又は全ての量を減らすことも可能である場合がある。これは、例えば、それらが通常の場合で使用された場合、所望の薬理学的又は治療的効果を依然として得ながら、1種以上の物質又は原理の使用に関連する任意の望ましくない副作用を回避し、制限し又は低減するのに有用である場合がある。

30

【0108】

またこのため、更なる態様では、本発明は、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、1種以上（好ましくは、1種又は2種、最も好ましくは、1種）の他の薬理学的に活性な物質とを含む、医薬組成物に関する。

40

【0109】

また、更なる態様では、本発明は、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、1種以上（好ましくは、1種又は2種、最も好ましくは、1種）の他の薬理学的に活性な物質とを含む、医薬調製物に関する。

【0110】

同時投与され又は併用される医薬組成物をキットの形態で提供することもできる。

【0111】

またこのため、更なる態様では、本発明は、

50

・式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物及び場合により、1 種以上の薬学的に許容し得る賦形剤を含む第 1 の医薬組成物又は剤形と、

・別の薬理的に活性な物質及び場合により、1 種以上の薬学的に許容し得る賦形剤を含む第 2 の医薬組成物又は剤形とを含む、キットに関する。

【0112】

一態様では、このようなキットは、さらに別の薬理的に活性な物質及び場合により、1 種以上の薬学的に許容し得る賦形剤を含む第 3 の医薬組成物又は剤形を含む。

【0113】

医療用途－処置方法

適応症－患者集団

本発明は、KRAS、好ましくは、残基 12 で突然変異した KRAS を阻害する化合物、例えば、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A 及び KRAS G12R 阻害剤、好ましくは、KRAS G12C 及び／もしくは KRAS G12D の阻害剤又は KRAS G12D に対して選択的な阻害剤並びに KRAS 野生型、好ましくは、増幅型、残基 13 で突然変異した KRAS、例えば、KRAS G13D もしくは残基 61 で突然変異した KRAS、例えば、KRAS Q61H を阻害する化合物を対象とする。特に、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (If) で示される化合物（その全ての実施態様を含む）は、KRAS、好ましくは、残基 12 で突然変異した KRAS、例えば、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、より好ましくは、G12D 又は KRAS 野生型の増幅又は残基 13 で突然変異した KRAS、例えば、KRAS G13D もしくは残基 61 で突然変異した KRAS、例えば、KRAS Q61H より媒介される疾患及び／又は状態の治療及び／又は予防に有用である場合がある。

【0114】

このため、更なる態様では、本発明は、医薬として使用するための、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0115】

更なる態様では、本発明は、ヒト又は動物の身体の処置方法に使用するための、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0116】

更なる態様では、本発明は、KRAS により、好ましくは、残基 12 で突然変異した KRAS、例えば、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、より好ましくは、G12D により又は KRAS 野生型の増幅により又は残基 13 で突然変異した KRAS、例えば、KRAS G13D により媒介される疾患及び／又は状態を治療し、かつ／又は予防するのに使用するための、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0117】

更なる態様では、本発明は、KRAS により、好ましくは、残基 12 で突然変異した KRAS、例えば、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、より好ましくは、G12D により又は KRAS 野生型の増幅により又は残基 13 で突然変異した KRAS、例えば、KRAS G13D により媒介される疾患及び／又は状態を治療し、かつ／又は予防するための医薬の製造における、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用に関する。

【0118】

10

20

30

40

50

更なる態様では、本発明は、K R A Sにより、好ましくは、残基 1 2 で突然変異した K R A S、例えば、K R A S G 1 2 C、K R A S G 1 2 D、K R A S G 1 2 V、より好ましくは、G 1 2 Dにより又はK R A S野生型の増幅により又は残基 1 3 で突然変異したK R A S、例えば、K R A S G 1 3 Dにより媒介される疾患及び／又は状態を治療しかつ／又は予防するための方法であって、治療上有効量の式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩をヒトに投与することを含む、方法に関する。

【0119】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するための、式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

10

【0120】

更なる態様では、本発明は、ヒト又は動物の身体におけるガンを治療しかつ／又は予防する方法において使用するための、式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0121】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するための医薬の製造における、式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用に関する。

20

【0122】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するための方法であって、治療上有効量の式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩をヒトに投与することを含む、方法に関する。

【0123】

好ましくは、本明細書（上記又は下記）で定義されたガンは、K R A S突然変異を含む。特に、K R A S突然変異は、例えば、K R A S遺伝子及びK R A Sタンパク質の突然変異、例えば、K R A Sの過剰発現、K R A Sの増幅又はK R A S、残基 1 2 で突然変異したK R A S、残基 1 3 で突然変異したK R A S、残基 6 1 で突然変異したK R A S、残基 1 4 6 で突然変異したK R A S、特に、K R A S G 1 2 A、K R A S G 1 2 C、K R A S G 1 2 D、K R A S G 1 2 V、K R A S G 1 2 S、K R A S G 1 3 C、K R A S G 1 3 D、K R A S G 1 3 V、K R A S Q 6 1 H、K R A S Q 6 1 E、K R A S Q 6 1 P、K R A S A 1 4 6 P、K R A S A 1 4 6 T、K R A S A 1 4 6 Vを含む。K R A Sは、これらの突然変異／変化のうちの1つ以上を示す場合がある。

30

【0124】

好ましくは、本明細書（上記又は下記）で定義されたガンは、K R A S突然変異に加えて又は代替的に、B R A F突然変異を含む。前記B R A F突然変異は、特に、例えば、Z. Yao, Nature, 2017, 548, 234-238に定義されたクラスI I I B R A F突然変異である。

40

【0125】

好ましくは、本明細書（上記又は下記）で定義されたガンは、K R A S突然変異に加えて又は代替的に、E G F R、M E T及びE R B B 2突然変異を含むレセプターチロシンキナーゼ (R T K) における突然変異を含む。

【0126】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するためのものであり、ここで、該ガンがK R A S突然変異を含み、前記K R A S突然変異が好ましくは、K R A S G 1 2 C、K R A S G 1 2 D、K R A S G 1 2 V、K R A S G 1 3 D又はK R A S野生型の増幅、K R A S遺伝子の増幅もしくはK R A Sの過剰発現からなる群より選択される、式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(

50

I e) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0127】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するための医薬の製造におけるものであり、ここで、該ガンがKRAS突然変異を含み、前記KRAS突然変異が好ましくは、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G13D又はKRAS野生型の増幅、KRAS遺伝子の増幅もしくはKRASの過剰発現からなる群より選択される、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用に関する。

【0128】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するための方法であって、治療上有効量の式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩をヒトに投与することを含み、ここで、該ガンがKRAS突然変異を含み、前記KRAS突然変異が好ましくは、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G13D又はKRAS野生型の増幅、KRAS遺伝子の増幅もしくはKRASの過剰発現からなる群より選択される、方法に関する。

【0129】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するものであり、ここで、該ガンがKRAS G12D突然変異を含む、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0130】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するものであり、ここで、該ガンがKRAS G12V突然変異を含む、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0131】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するものであり、ここで、該ガンがKRAS G13D突然変異を含む、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0132】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するものであり、ここで、該ガンがKRAS野生型の増幅を含む、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0133】

別の態様は、患者のKRASの状態と、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (I f) で示される化合物による処置に対する潜在的感受性との間の関連性を特定することに基づいている。ついで、KRAS阻害剤、例えば、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (I f) で示される化合物を有利には、他の治療に抵抗性である場合があるKRASに依存する疾患を有する患者を処置するのに使用することができる。したがって、これにより、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 又は (I f) で示される化合物による処置のための患者、特に、ガン患者を選択するための機会、方法及びツールが提供される。この選択は、処置される腫瘍細胞が野生型、好ましくは、増幅型又は残基12で突然変異したKRAS、好ましくは、G12C、G12DもしくはG12V遺伝子又は残基13で突然変異したKRAS、好ましくは、G13D遺伝子を有するかどうかに基づいている。したがって、KRAS遺伝子の状態を式(I)、(I*)、(Ia)、

10

20

30

40

50

(I b)、(I c)、(I d)、(I e)又は(I f)で示される化合物による処置を選択することが有利である場合があることを示すバイオマーカーとして使用することができる。

【0134】

一態様によれば、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)又は(I f)で示される化合物による処置のための患者を選択する方法が提供される。該方法は、

- ・患者からの腫瘍細胞含有サンプルを提供することと、
- ・患者の腫瘍細胞含有サンプル中のK R A S遺伝子が野生型(12位にグリシン)又は突然変異型(12位にシステイン、アスパラギン酸、バリン、アラニンもしくはアルギニン、13位にアスパラギン酸、増幅型及び／又は過剰発現型)のK R A Sタンパク質をコードしているかどうかを決定することと、
- ・それに基づいて、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)又は(I f)で示される化合物による処置のための患者を選択することを含む。

10

【0135】

該方法は、実際の患者サンプルを単離する工程を含む場合があり又は除外する場合がある。

【0136】

別の態様によれば、K R A S突然変異又はK R A S野生型の増幅を有する腫瘍細胞を有するガンを処置するのに使用するための、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

20

【0137】

別の態様によれば、G 1 2 C突然変異型、G 1 2 D突然変異型、G 1 2 V突然変異型、G 1 2 A突然変異型、G 1 3 D突然変異型もしくはG 1 2 R突然変異型K R A S遺伝子又はK R A S野生型の増幅を有する腫瘍細胞を有するガンを処置するのに使用するための、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0138】

別の態様によれば、G 1 2 C突然変異型、G 1 2 D突然変異型、G 1 2 V突然変異型もしくはG 1 3 D突然変異型K R A S遺伝子又はK R A S野生型の増幅を有する腫瘍細胞を有するガンを処置するのに使用するための、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

30

【0139】

別の態様によれば、G 1 2 D突然変異型K R A S遺伝子を有する腫瘍細胞を有するガンを処置するのに使用するための、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

40

【0140】

別の態様によれば、G 1 2 V突然変異型K R A S遺伝子を有する腫瘍細胞を有するガンを処置するのに使用するための、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0141】

別の態様によれば、G 1 3 D突然変異型K R A S遺伝子を有する腫瘍細胞を有するガンを処置するのに使用するための、式(I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

50

【0142】

別の態様によれば、K R A S 野生型の増幅又はK R A S の過剰発現を有する腫瘍細胞を有するガンを処置するのに使用するための、式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0143】

別の態様によれば、G 1 2 C 突然変異型、G 1 2 D 突然変異型、G 1 2 V 突然変異型、G 1 2 A 突然変異型、G 1 3 D 突然変異型もしくはG 1 2 R 突然変異型K R A S 遺伝子又はK R A S 野生型遺伝子の増幅を有する腫瘍細胞を有するガンを処置する方法であって、有効量の式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩をヒトに投与することを含む、方法が提供される。

10

【0144】

別の態様によれば、G 1 2 C 突然変異型、G 1 2 D 突然変異型、G 1 2 V 突然変異型、G 1 2 A 突然変異型もしくはG 1 2 R 突然変異型K R A S 遺伝子又はK R A S 野生型遺伝子の増幅を有する腫瘍細胞を有するガンを処置する方法であって、有効量の式 (I)、(I*)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) もしくは (I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0145】

腫瘍又はガンがG 1 2 C K R A S 突然変異を含んでいるかどうかの決定を、K R A S タンパク質をコードするヌクレオチド配列を評価することにより、K R A S タンパク質のアミノ酸配列を評価することにより又は推定K R A S 突然変異タンパク質の特徴を評価することにより行うことができる。野生型ヒトK R A S の配列は、当技術分野において公知である。K R A S ヌクレオチド配列における突然変異を検出するための方法は、当業者に公知である。これらの方法は、ポリメラーゼ連鎖反応—制限フラグメント長多型 (P C R —R F L P) アッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応—一本鎖コンホメーション多型 (P C R —S S C P) アッセイ、リアルタイムP C R アッセイ、P C R 配列決定、突然変異アレル特異的P C R 増幅 (M A S A) アッセイ、直接配列決定、プライマー伸長反応、電気泳動、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、ハイブリダイゼーションアッセイ、Taq M a n アッセイ、S N P 遺伝子型決定アッセイ、高分解能融解アッセイ及びマイクロアレイ分析を含むが、これらに限定されない。一部の実施態様では、サンプルは、リアルタイムP C R により、G 1 2 C K R A S 突然変異について評価される。リアルタイムP C R では、K R A S G 1 2 C 突然変異に特異的な蛍光プローブが使用される。突然変異が存在すると、プローブが結合し、蛍光が検出される。一部の実施態様では、K R A S 遺伝子における特定の領域 (例えば、エクソン2及び／又はエクソン3) の直接配列決定法を使用して、K R A S G 1 2 C 突然変異が特定される。この技術により、配列決定された領域において可能性のある全ての突然変異が特定されるであろう。K R A S タンパク質における突然変異を検出するための方法は、当業者に公知である。これらの方法は、突然変異型タンパク質に特異的な結合剤 (例えば、抗体) を使用した突然変異型K R A S の検出、タンパク質電気泳動、ウェスタンブロットティング及び直接ペプチド配列決定を含むが、これらに限定されない。

20

30

40

【0146】

腫瘍又はガンがG 1 2 C K R A S 突然変異を含むかどうかを決定するための方法では、各種のサンプルを使用することができる。一部の実施態様では、サンプルは、腫瘍又はガンを有する対象から採取される。一部の実施態様では、サンプルは、新鮮な腫瘍／ガンのサンプルである。一部の実施態様では、サンプルは、凍結させた腫瘍／ガンのサンプルである。一部の実施態様では、サンプルは、ホルマリン固定パラフィン包埋サンプルである。一部の実施態様では、サンプルは、細胞ライゼートに処理される。一部の実施態様では、サンプルは、D N A 又はR N A に処理される。一部の実施態様では、サンプルは、リキッドバイオプシーであり、検査は、血液サンプルに対して行われ、血液中を循環してい

50

る腫瘍からのガン細胞を探すか又は血液中にある腫瘍細胞からのDNAの断片を探す。

【0147】

同様に、腫瘍又はガンがKRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A、KRAS G13D及びKRAS G12R突然変異を含むかどうか又はKRAS野生型、好ましくは、増幅型であるかどうかを決定することができる。

【0148】

好ましくは、本明細書（上記及び下記）で定義され、開示された方法及び使用に従って、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩により治療される／予防される疾患／状態／ガン／腫瘍／ガン細胞は、膵臓ガン、肺ガン、大腸ガン、胆管ガン、虫垂ガン、多発性骨髄腫、メラノーマ、子宮ガン、子宮内膜ガン、甲状腺ガン、急性骨髄性白血病、膀胱ガン、尿路上皮ガン、胃ガン、子宮頸ガン、頭頸部扁平上皮ガン、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、食道ガン、胃食道ガン、慢性リンパ性白血病、肝細胞ガン、乳ガン、卵巣ガン、前立腺ガン、神経膠芽腫、腎ガン及び肉腫からなる群より選択される。

10

【0149】

好ましくは、本明細書（上記及び下記）で定義され、開示された方法及び使用に従って、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩により治療される／予防される疾患／状態／ガン／腫瘍／ガン細胞は、膵臓ガン、肺ガン、卵巣ガン、大腸ガン（CRC）、胃ガン、胃食道接合部ガン（GEJC）及び食道ガンからなる群より選択される。

20

【0150】

別の態様では、本明細書（上記及び下記）で定義され、開示された方法及び使用に従って、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩により治療される／予防される疾患／状態／ガン／腫瘍／ガン細胞は、膵臓ガン（好ましくは、膵管腺ガン（PDAC））、肺ガン（好ましくは、非小細胞肺ガン（NSCLC））、胃ガン、胆管ガン及び大腸ガン（好ましくは、大腸腺ガン）からなる群より選択される。好ましくは、前記膵臓ガン、肺ガン、胆管ガン、大腸ガン（CRC）、膵管腺ガン（PDAC）、非小細胞肺ガン（NSCLC）又は大腸腺ガンは、KRAS突然変異、特に、KRAS G12D又はKRAS G12V突然変異を含む。好ましくは（先の好ましい実施態様と代替的に又は組み合わせで）、前記非小細胞肺ガン（NSCLC）は、NF1遺伝子における突然変異（特に、機能喪失突然変異）を含む。

30

【0151】

別の態様では、本明細書（上記及び下記）で定義され、開示された方法及び使用に従って、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩により治療される／予防される疾患／状態／ガン／腫瘍／ガン細胞は、胃ガン、卵巣ガン又は食道ガンであり、前記胃ガン又は食道ガンは、好ましくは、胃腺ガン（GAC）、食道腺ガン（EAC）及び胃食道接合部ガン（GEJC）からなる群より選択される。好ましくは、前記胃ガン、卵巣ガン、食道ガン、胃腺ガン（GAC）、食道腺ガン（EAC）又は胃食道接合部ガン（GEJC）は、KRAS突然変異又は野生型KRASの増幅を含む。

40

【0152】

特に好ましくは、本明細書（上記及び下記）で定義され、開示された方法及び使用に従って、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩により治療される／予防されるガンは、

- ・12位でのKRAS突然変異（好ましくは、G12C、G12D、G12V、G12A、G12R突然変異）、13位でのKRAS突然変異（好ましくは、G13D）又はKRAS野生型の増幅を有する肺腺ガン（好ましくは、非小細胞肺ガン（NSCLC））、
- ・12位でのKRAS突然変異（好ましくは、G12C、G12D、G12V、G12A

50

、G 1 2 R 突然変異）、1 3 位でのK R A S 突然変異（好ましくは、G 1 3 D）又はK R A S 野生型の増幅を有する大腸腺ガン、
・1 2 位でのR A S 突然変異（好ましくは、K R A S、好ましくは、G 1 2 C、G 1 2 D、G 1 2 V、G 1 2 A、G 1 2 R 突然変異）、1 3 位でのR A S 突然変異（好ましくは、G 1 3 D）又はK R A S 野生型の増幅を有する膵臓腺ガン（好ましくは、膵管腺ガン（P D A C））

からなる群より選択される。

【0 1 5 3】

好ましくは、本明細書（上記又は下記）で使用する場合、「ガン」は、薬剤抵抗性ガン及び1 種以上の抗ガン剤による単剤療法又は併用療法が1 ライン、2 ライン又はそれ以上で失敗したガンを含む。特に、「ガン」（及びその任意の実施態様）は、K R A S G 1 2 C 阻害剤による処置に抵抗性の任意のガン（特に、上記又は下記で定義されたガン種）を指す。

10

【0 1 5 4】

種々の抵抗性メカニズムが既に報告されている。例えば、下記論文には、K R A S G 1 2 C 阻害剤による処置後の患者における抵抗性が記載されている。（i）Awad MM, Liu S, Rybkin, II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition in cancer. N Engl J Med 2021;384:2382-93 及び（ii）Tanaka N, Lin JJ, Li C, Ryan MB, Zhang J, Kiedrowski LA, et al. Clinical acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation. Cancer Discov 2021;11:1913-22。

20

【0 1 5 5】

別の態様では、本明細書（上記及び下記）で定義され、開示された方法及び使用に従って、式（I）、（I*）、（I a）、（I b）、（I c）、（I d）、（I e）もしくは（I f）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩により治療される／予防される疾患／状態／ガン／腫瘍／ガン細胞は、好ましくは、神経線維腫症1 型（N F 1）、ヌーナン症候群（N S）、多発性黒子を伴うヌーナン症候群（N S M L）（L E O P A R D 症候群とも呼ばれる）、毛細血管奇形－動静脈奇形症候群（C M－A V M）、コステロ症候群（C S）、心臓－顔面－皮膚症候群（C F C）、L e g i u s 症候群（N F 1 様症候群としても公知）及び遺伝性歯肉線維腫症からなる群より選択されるR A S 症である。

30

【0 1 5 6】

さらに、下記ガン、腫瘍及び他の増殖性疾患（それらに制限されない）を式（I）、（I*）、（I a）、（I b）、（I c）、（I d）、（I e）もしくは（I f）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩により処置することができる。好ましくは、本明細書（上記及び下記）に開示された処置方法、方法、使用、使用のための化合物及び使用のための医薬組成物は、1 2 位でのK R A S 突然変異（好ましくは、G 1 2 C、G 1 2 D、G 1 2 V、G 1 2 A、G 1 2 R 突然変異）又はK R A S 野生型の増幅を有する疾患／状態／ガン／腫瘍（すなわち、各細胞）の処置に適用される。代替的には、それらは、本明細書に記載されかつ／もしくは言及された1 2 位でのK R A S 突然変異（好ましくは、G 1 2 C、G 1 2 D、G 1 2 V、G 1 2 A、G 1 2 R 突然変異）又はK R A S 野生型の増幅を有することが特定されている。

40

【0 1 5 7】

頭頸部のガン／腫瘍／ガン腫：例えば、鼻腔、副鼻腔、上咽頭、口腔（口唇、歯肉、歯槽堤、反回峰、口腔底、舌、硬口蓋、頬粘膜を含む）、中咽頭（舌底、扁桃、扁桃孔、軟口蓋、扁桃窩、咽頭壁を含む）、中耳、喉頭（声門上、声門、声門下、声帯を含む）、下咽頭、唾液腺（小唾液腺を含む）の腫瘍／ガン腫／ガン；

【0 1 5 8】

肺のガン／腫瘍／ガン腫：例えば、非小細胞肺ガン（N S C L C）（扁平上皮ガン、紡錘細胞ガン、腺ガン、大細胞ガン、明細胞ガン、気管支肺胞）、小細胞肺ガン（S C L C）

50

(燕麦細胞ガン、中間細胞ガン、混合型燕麦細胞ガン)；

【0159】

縦隔の新生物：例えば、神経原性腫瘍（神経線維腫、神経鞘腫、悪性シュワン腫、神経肉腫、神経節神経芽細胞腫、神経節神経腫、神経芽細胞腫、褐色細胞腫、傍神経節腫を含む）、胚細胞腫瘍（セミノーマ、奇形腫、非セミノーマを含む）、胸腺腫瘍（胸腺腫、胸腺脂肪腫、胸腺ガン腫、胸腺カルチノイドを含む）、間葉系腫瘍（線維腫、線維肉腫、脂肪腫、脂肪肉腫、粘液腫、中皮腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、黄色肉芽腫、間葉腫、血管腫、血管内皮腫、血管外皮腫、リンパ管腫、リンパ管外皮腫、リンパ管筋腫を含む）；

【0160】

消化管（GI）のガン／腫瘍／ガン腫：例えば、食道の腫瘍／ガン腫／ガン、胃（胃ガン）、胃食道接合部ガン、膵臓、肝臓及び胆道（肝細胞ガン（HCC）、例えば、小児性HCC、線維層状HCC、混合型HCC、紡錘細胞性HCC、明細胞性HCC、巨細胞性HCC、ガン肉腫性HCC、硬化性HCC、肝芽腫、胆管ガン、胆管細胞ガン、肝嚢胞腺ガン、血管肉腫、血管内皮腫、平滑筋肉腫、悪性シュワン腫、線維肉腫、クラツキン腫瘍を含む）、胆嚢、肝外胆管、小腸（十二指腸、空腸、回腸を含む）、大腸（盲腸、結腸、直腸、肛門を含む；大腸ガン、消化管間質腫瘍（GIST））、泌尿生殖器系（腎臓、例えば、腎盂を含む、腎細胞ガン（RCC）、腎芽細胞腫（ウィルムス腫瘍）、腎上皮腫、グラウィッツ腫瘍、尿管、膀胱、例えば、尿膜ガン、尿路上皮ガン、尿道、例えば、遠位性、球膜性、前立腺性、前立腺（アンドロゲン依存性、アンドロゲン非依存性、去勢抵抗性、ホルモン非依存性、ホルモン不応性）、陰茎）胃ガン；

【0161】

精巣のガン／腫瘍／ガン腫：例えば、セミノーマ、非セミノーマ、

【0162】

婦人科のガン／腫瘍／ガン腫：例えば、卵巣、卵管、腹膜、子宮頸部、外陰部、膣、子宮体部（子宮内膜、子宮底を含む）の腫瘍／ガン腫／ガン；

【0163】

乳房のガン／腫瘍／ガン腫：例えば、乳ガン（浸潤性乳管ガン、コロイドガン、小葉浸潤ガン、管状ガン、腺嚢胞ガン、乳頭ガン、髄様ガン、粘液ガン）、ホルモンレセプター陽性乳ガン（エストロゲンレセプター陽性乳ガン、プロゲステロンレセプター陽性乳ガン）、Her2陽性乳ガン、トリプルネガティブ乳ガン、乳房のパジェット病；

【0164】

内分泌系のガン／腫瘍／ガン腫：例えば、内分泌腺の腫瘍／ガン腫／ガン、甲状腺（甲状腺のガン腫／腫瘍；乳頭状、濾胞状、退形成性、髄様）、副甲状腺（副甲状腺のガン腫／腫瘍）、副腎皮質（副腎皮質のガン腫／腫瘍）、下垂体（プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫を含む）、胸腺、副腎、松果体、頸動脈小体、膵島細胞腫瘍、傍神経節、膵内分泌腫瘍（PET；非機能性PET、PPoma、ガストリノーマ、インスリノーマ、VIPoma、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、GRFoma、ACTHoma）、カルチノイド腫瘍；

【0165】

軟部組織の肉腫：例えば、線維肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、カポジ肉腫、グロムス腫瘍、血管外皮腫、滑膜肉腫、腱鞘の巨細胞腫瘍、胸膜及び腹膜の孤立性線維性腫瘍、びまん性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、顆粒細胞腫瘍、明細胞肉腫、メラノサイト性シュワン腫、叢肉腫、神経芽細胞腫、神経節神経芽細胞腫、神経上皮腫、骨格外ユーイング肉腫、傍神経節腫、骨格外軟骨肉腫、骨格外骨肉腫、間葉腫、肺胞軟部肉腫、類上皮肉腫、腎外ラブドイド腫瘍、脱形成性小細胞腫瘍；

【0166】

骨の肉腫：例えば、骨髓腫、細網細胞肉腫、軟骨肉腫（中心性、末梢性、明細胞性、間葉性軟骨肉腫を含む）、骨肉腫（傍骨、骨膜、高悪性度表層、小細胞、放射線誘発骨肉腫、

10

20

30

40

50

パジェット肉腫を含む）、ユーイング腫瘍、悪性巨細胞腫瘍、アダマンチノーマ、（線維性）組織球腫、線維肉腫、脊索腫、小円形細胞肉腫、血管内皮腫、血管外皮腫、骨軟骨腫、骨様骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、軟骨芽細胞腫；

【0167】

中皮腫：例えば、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫；

【0168】

皮膚のガン：例えば、基底細胞ガン、扁平上皮ガン、メルケル細胞ガン、メラノーマ（皮膚、表在拡大型、悪性黒子型、尖圭黒子型、結節性、眼内メラノーマを含む）、光線性角化症、眼瞼ガン；

【0169】

中枢神経系及び脳の新生物：例えば、星細胞腫（大脳、小脳、びまん性、線維性、退形成性、毛様細胞性、原形質性、胚細胞性）、膠芽腫、神経膠腫、乏突起膠腫、乏突起星細胞腫、上衣腫、上衣芽細胞腫、脈絡叢腫瘍、髄芽腫、髄膜腫、シュワン腫、血管芽腫、血管腫、血管外皮腫、神経鞘腫、神経節腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、神経鞘腫（例えば、音響性）、脊髄軸腫瘍；

【0170】

リンパ腫及び白血病：例えば、B細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）（小リンパ球性リンパ腫（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞リンパ腫（DLCL）、バーキットリンパ腫（BL）を含む）、T細胞非ホジキンリンパ腫（退形成性大細胞リンパ腫（ALCL）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、末梢T細胞リンパ腫（PTCL）を含む）、リンパ芽球性T細胞リンパ腫（T-LBL）、成人T細胞リンパ腫、リンパ芽球性B細胞リンパ腫（B-LBL）、免疫細胞腫、慢性B細胞リンパ球性白血病（B-CLL）、慢性T細胞リンパ球性白血病（T-CLL）、B細胞小リンパ球性リンパ腫（B-SLL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTL）、原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）、免疫芽細胞腫、ホジキン病（HD）（結節性リンパ球優位型HD（NLPHD）、結節性硬化型HD（NSHD）、混合細胞性HD（MCHD）、リンパ球優位型HD、リンパ球欠乏型HD（LDHD）を含む）、大顆粒リンパ球性白血病（LGL）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性（myelogenous）／骨髄性（myeloid）白血病（AML）、急性リンパ性／リンパ芽球性白血病（ALL）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性／リンパ性白血病（CLL）、前リンパ球性白血病（PLL）、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性／骨髄性白血病（CML）、骨髄腫、形質細胞腫、多発性骨髄腫（MM）、形質細胞腫、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）；

【0171】

原発部位不明のガン（CUP）；

【0172】

体内の特定の場所／起源を特徴とする上記言及された全てのガン／腫瘍／ガン腫は、原発性腫瘍と、それに由来する転移性腫瘍との両方を含むことを意味する。

【0173】

上記言及された全てのガン／腫瘍／ガン腫を病理組織学的分類によりさらに識別することができる。

【0174】

上皮性ガン、例えば、扁平上皮ガン（SCC）（in situガン、表在性浸潤ガン、いぼ状ガン、偽肉腫、退形成、移行細胞、リンパ上皮）、腺ガン（AC）（高分化、粘液性、乳頭、多形巨細胞、管状、小細胞、印環細胞、紡錘細胞、明細胞、燕麦細胞、コロイド、腺扁平上皮、粘表皮、腺様嚢胞性）、粘液性嚢胞腺ガン、針状細胞ガン、大細胞ガン、小細胞ガン、神経内分泌腫瘍（小細胞ガン、傍神経節腫、カルチノイド）、オンコサイトガン；

【0175】

非上皮ガン、例えば、肉腫（線維肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、巨細胞肉腫、リンパ肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、神経線維肉腫）、リンパ腫、メラノーマ、胚細胞腫瘍、血液新生物、混合及び未分化ガン。

【0176】

本発明の化合物を第1選択、第2選択又は任意の更なる選択処置に関する治療計画に使用することができる。

【0177】

本発明の化合物を上記言及された疾患／状態／ガン／腫瘍の予防、短期治療又は長期治療に使用することができ、場合により、放射線療法及び／又は外科手術と併用することもできる。

10

【0178】

本明細書（上記及び下記）に開示された処置方法、方法、使用及び使用のための化合物を本明細書に開示又は定義された式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される任意の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩（それぞれ、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）又は（If）で示される化合物の全ての個々の実施態様又は一般的なサブセットを含む）を含む任意の医薬組成物又はキットを使用して実施することができる。

20

【0179】

併用処置

また、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びこのような化合物もしくは塩を含む医薬組成物を他の薬理学的に活性な物質、例えば、他の抗新生物化合物（例えば、化学療法）と同時投与することもでき又は他の処置、例えば、放射線もしくは外科的介入と組み合わせ、手術前もしくは手術後のいずれかにおけるアジュバントとして使用することもできる。好ましくは、同時投与のための薬理学的に活性な物質は、抗新生物化合物である。

【0180】

このため、更なる態様では、本発明は、上記定義された使用のための、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関し、ここで、前記化合物は、1種以上の他の薬理学的に活性な物質の前、後又はこれと共に投与される。

30

【0181】

更なる態様では、本発明は、上記定義された使用のための、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関し、ここで、前記化合物は、1種以上の他の薬理学的に活性な物質と組み合わせ、投与される。

【0182】

更なる態様では、本発明は、上記定義された式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用に関し、ここで、前記化合物は、1種以上の他の薬理学的に活性な物質の前、後又はこれと共に投与される。

40

【0183】

更なる態様では、本発明は、上記定義された方法（例えば、治療及び／又は予防のための方法）に関し、ここで、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、治療上有効量の1種以上の他の薬理学的に活性な物質の前、後又はこれと共に投与される。

【0184】

更なる態様では、本発明は、上記定義された方法（例えば、治療及び／又は予防のため

50

の方法)に関し、ここで、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、治療上有効量の1種以上の他の薬理学的に活性な物質と組み合わせて投与される。

【0185】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するための方法であって、該治療及び／又は予防を必要とする患者に、治療上有効量の式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び治療上有効量の1種以上の他の薬理学的に活性な物質を投与することを含み、ここで、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が1種以上の他の薬理学的に活性な物質と同時に(simultaneously)、同時(currently)、順次、連続、交互又は別々に投与される、方法に関する。

10

【0186】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するための方法であって、該治療及び／又は予防を必要とする患者に、治療上有効量の、残基12又は13で突然変異したKRASの阻害剤、例えば、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A、KRAS G13D及び／もしくはKRAS G12R阻害剤、好ましくは、KRAS G12C、KRAS G12Dもしくは選択的KRAS G12D阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩並びに治療上有効量の1種以上の他の薬理学的に活性な物質を投与することを含み、ここで、該阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩が1種以上の他の薬理学的に活性な物質と組み合わせて投与される、方法に関する。

20

【0187】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するための方法であって、該治療及び／又は予防を必要とする患者に、治療上有効量のKRAS野生型の増幅もしくは過剰発現の阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩並びに治療上有効量の1種以上の他の薬理学的に活性な物質を投与することを含み、ここで、該阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩が1種以上の他の薬理学的に活性な物質と組み合わせて投与される、方法に関する。

【0188】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するものであり、ここで、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が1種以上の他の薬理学的に活性な物質と同時に、同時、順次、連続、交互又は別々に投与される、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

30

【0189】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するものの、残基12又は13で突然変異したKRASの阻害剤、例えば、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A、KRAS G13D及び／もしくはKRAS G12R阻害剤、好ましくは、KRAS G12C、KRAS G12Dもしくは選択的KRAS G12D阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩であって、該阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩が1種以上の他の薬理学的に活性な物質と組み合わせて投与される、阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

40

【0190】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するものの、KRAS野生型の増幅もしくは過剰発現の阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩であって、該阻害剤はその薬学的に許容し得る塩が1種以上の他の薬理学的に活性な物質と組み合わせて投与される、阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0191】

更なる態様では、本発明は、ガンを治療しかつ／又は予防するのに使用するものの、式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)もしくは(I f)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩が1種以上の他の薬理学的に活性な物質と組み合わせて投与される、阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

50

I f) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び場合により、1種以上の薬学的に許容し得る賦形剤を含む第1の医薬組成物又は剤形と、

・別の薬理学的に活性な物質及び場合により、1種以上の薬学的に許容し得る賦形剤を含む第2の医薬組成物又は剤形と

を含み、ここで、第1の医薬組成物が第2及び／又は追加の医薬組成物又は剤形と同時、同時、順次、連続、交互又は別々に投与される、キットに関する。

【0192】

一態様では、前記使用のためのこのようなキットは、さらに別の薬理学的に活性な物質及び場合により、1種以上の薬学的に許容し得る賦形剤を含む第3の医薬組成物又は剤形を含む第3の医薬組成物又は剤形を含む。

10

【0193】

本発明の更なる実施態様では、本発明（全ての実施態様を含む）の組み合わせ、キット、使用、方法の成分（すなわち、組み合わせパートナー）及び使用のための化合物は、同時に（*simultaneously*）投与される。

【0194】

本発明の更なる実施態様では、本発明（全ての実施態様を含む）の組み合わせ、キット、使用、方法の成分（すなわち、組み合わせパートナー）及び使用のための化合物は、同時に（*concurrently*）投与される。

【0195】

本発明の更なる実施態様では、本発明（全ての実施態様を含む）の組み合わせ、キット、使用、方法の成分（すなわち、組み合わせパートナー）及び使用のための化合物は、順次投与される。

20

【0196】

本発明の更なる実施態様では、本発明（全ての実施態様を含む）の組み合わせ、キット、使用、方法の成分（すなわち、組み合わせパートナー）及び使用のための化合物は、連続で投与される。

【0197】

本発明の更なる実施態様では、本発明（全ての実施態様を含む）の組み合わせ、キット、使用、方法の成分（すなわち、組み合わせパートナー）及び使用のための化合物は、交互に投与される。

30

【0198】

本発明の更なる実施態様では、本発明（全ての実施態様を含む）の組み合わせ、キット、使用、方法の成分（すなわち、組み合わせパートナー）及び使用のための化合物は、別々に投与される。

【0199】

式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物もしくはその薬学的に許容し得る塩（化合物の全ての個々の実施態様又は一般的なサブセットを含む）と共に／組み合わせて又は本明細書（上記及び下記）で定義された医療用途、使用、治療方法及び／もしくは予防方法、医薬組成物において使用される薬理学的に活性な物質を以下のうちのいずれか1種以上から選択することができる（好ましくは、これらの全ての実施態様において使用される1種又は2種の追加の薬理学的に活性な物質が存在する）。

40

【0200】

1. EGFR及び／もしくはErbb2（HER2）及び／もしくはErbb3（HER3）及び／もしくはErbb4（HER4）又はそれらの任意の突然変異体の阻害剤

a. 不可逆的阻害剤：例えば、アフマチニブ、ダコミチニブ、カナーチニブ、ネラチニブ、アビチニブ、ボジオチニブ、AV412、PF-6274484、HKI357、オルムチニブ、オシメルチニブ、アルモナーチニブ、ナザルチニブ、ラゼルチニブ、ペリチニブ；

b. 可逆的阻害剤：例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブ、サピチニブ、ラ

50

パチニブ、バルリチニブ、バンデタニブ、TAK-285、AEE788、BMS599626 / AC-480、GW583340；

c. 抗EGFR抗体：例えば、ネシツムマブ、パニツムマブ、セツキシマブ、アミバンタマブ；

d. 抗HER2抗体：例えば、ベルツズマブ、トラスツズマブ、トラスツズマブ エムタンシン；

e. 突然変異型EGFRの阻害剤；

f. エクソン20突然変異を有するHER2の阻害剤；

g. 好ましい不可逆的阻害剤であるアフアチニブ；

h. 好ましい抗EGFR抗体であるセツキシマブ。

10

【0201】

2. MEK及び／又はその突然変異体の阻害剤

a. 例えば、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、リファメチニブ；

b. 好ましくは、トラメチニブ

c. WO第2013 / 136249号に開示されているMEK阻害剤；

d. WO第2013 / 136254号に開示されているMEK阻害剤。

【0202】

3. SOS1及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤（すなわち、例えば、SOS1に結合し、SOS1と（突然変異型）Rasタンパク質、例えば、KRASとの間のタンパク質-タンパク質相互作用を妨げることにより、SOS1のGEF機能をモデュレーションする／阻害する化合物）

20

a. 例えば、BAY-293；

b. WO第2018 / 115380号に開示されているSOS1阻害剤；

c. WO第2019 / 122129号に開示されているSOS1阻害剤；

d. WO第2020 / 180768号、同第2020 / 180770号、同第2018 / 172250号及び同第2019 / 201848号に開示されるSOS1阻害剤。

【0203】

4. YAP1、WWTR1、TEAD1、TEAD2、TEAD3及び／又はTEAD4の阻害剤

30

a. TEAD転写因子の可逆的阻害剤（例えば、WO第2018 / 204532号に開示されているもの）；

b. TEAD転写因子の不可逆的阻害剤（例えば、WO第2020 / 243423号に開示されているもの）；

c. YAP / TAZ：：TEAD相互作用のタンパク質-タンパク質相互作用阻害剤（例えば、WO第2021 / 186324号に開示されているもの）；

d. TEADのPALMITOYL化阻害剤。

【0204】

5. 腫瘍溶解性ウイルス

【0205】

40

6. RASワクチン

a. 例えば、TGO2 (Targovax)。

【0206】

7. 細胞周期阻害剤

a. 例えば、CDK4 / 6及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤

i. 例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、トリラシクリブ、PF-06873600；

ii. 好ましくは、パルボシクリブ及びアベマシクリブ；

iii. 最も好ましくは、アベマシクリブ

b. 例えば、ピンカアルカロイド

50

- i. 例えば、ビノレルビン
- c. 例えば、オーロラキナーゼ及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤
 - i. 例えば、アリセルチブ、バラセルチブ。
【0207】
- 8. PTK2 (=FAK) 及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤
 - a. 例えば、TAE226、BI853520。
【0208】
- 9. SHP2 及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤
 - a. 例えば、SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、IACS-13909。
【0209】
- 10. PI3キナーゼ (=PI3K) 及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤
 - a. 例えば、PI3K α 及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤
 - i. 例えば、アルペリシブ、セラペリシブ、GDC-0077、HH-CYH33、AMG511、ブバリシブ、ダクトリシブ、ピクチリシブ、タセリシブ。
【0210】
- 11. FGFR1 及び／もしくはFGFR2 及び／もしくはFGFR3 並びに／又はその任意の突然変異体の阻害剤
 - a. 例えば、ボナチニブ、インフィグラチニブ、ニンテダニブ。
【0211】
- 12. AXL 及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤
 - a. 13. タキサン
 - a. 例えば、パクリタキセル、ナブパクリタキセル、ドセタキセル；
 - b. 好ましくは、パクリタキセル。
【0213】
- 14. 白金含有化合物
 - a. 例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン
 - b. 好ましくは、オキサリプラチン。
【0214】
- 15. 代謝拮抗剤
 - a. 例えば、5-フルオロウラシル、カペシタビン、フロクスリジン、シタラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、トリフルリジンとチピラシルとの併用 (=TAS102)；
 - b. 好ましくは、5-フルオロウラシル。
【0215】
- 16. 免疫療法剤
 - a. 例えば、免疫チェックポイント阻害剤
 - i. 例えば、抗CTLA4 mAb、抗PD1 mAb、抗PD-L1 mAb、抗PD-L2 mAb、抗LAG3 mAb、抗TIM3 mAb；
 - ii. 好ましくは、抗PD1 mAb；
 - iii. 例えば、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、チスレリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ピジリズマブ、PDR-001 (=スパルタリズマブ)、AMG-404、エザベンリマブ；
 - iv. 好ましくは、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、エザベンリマブ及びPDR-001 (=スパルタリズマブ)；
 - v. 最も好ましくは、エザベンリマブ、ペムブロリズマブ及びニボルマブ。
【0216】
- 17. トポイソメラーゼ阻害剤
 - a. 例えば、イリノテカン、リボソームイリノテカン (nal-IRI)、トポテカン、エトポシド；

10

20

30

40

50

b. 最も好ましくは、イリノテカン及びリポソームイリノテカン (nal-IRI)。

【0217】

18. A-Raf及び／もしくはB-Raf及び／もしくはC-Raf並びに／又はそれらの任意の突然変異体の阻害剤

a. 例えば、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、PLX-8394、RAF-709 (=WO第2014/151616号における実施例131)、LXH254、ソラフェニブ、LY-3009120 (=WO第2013/134243号における実施例1)、リフィラフェニブ、TAK-632、アゲラフェニブ、CCT196969、RO5126766、RAF265。

【0218】

19. mTOR阻害剤

a. 例えば、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、リダフォロリムス、ゾタロリムス、サパニセルチブ、トーリン1、ダクトリシブ、GDC-0349、VS-5584、ピストセルチブ、AZD8055。

【0219】

20. エピジェネティックレギュレーター

a. 例えば、BET阻害剤

i. 例えば、JQ-1、GSK525762、OTX-015、CPI-0610、TEN-010、OTX-015、PLX51107、ABBV-075、ABBV-744、BMS986158、TGI-1601、CC-90010、AZD5153、IBET151、BI894999。

【0220】

21. IGF1/2及び／もしくはIGF1-R並びに／又はその任意の突然変異体の阻害剤

a. 例えば、キセンツズマブ (WO第2010/066868号における抗体60833)、MEDI-573 (=デュシギツマブ)、リンシチニブ。

【0221】

22. Srcファミリーキナーゼ及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤

a. 例えば、SrcAサブファミリーのキナーゼ及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤、すなわち、Src、Yes、Fyn、Fgr及び／又はそれらの任意の突然変異体の阻害剤；

b. 例えば、SrcBサブファミリーのキナーゼ及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤、すなわち、Lck、Hck、Blk、Lyn及び／又はそれらの任意の突然変異体の阻害剤；

c. 例えば、Frkサブファミリーのキナーゼ及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤、すなわち、Frk及び／又はその任意の突然変異体の阻害剤；

d. 例えば、ダサチニブ、ボナチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、KX-01、サラカチニブ、KX2-391、SU6656、WH-4-023。

【0222】

23. アポトーシスレギュレーター

a. 例えば、MDM2阻害剤、例えば、p53 (好ましくは、機能的p53、最も好ましくは、wt p53) とMDM2及び／又はその任意の突然変異体との間の相互作用の阻害剤；

i. 例えば、HDM-201、NVP-CGM097、RG-7112、MK-8242、RG-7388、SAR405838、AMG-232、DS-3032、RG-7775、APG-115；

ii. 好ましくは、HDM-201、RG-7388及びAMG-232；

iii. WO第2015/155332号に開示されているMDM2阻害剤；

iv. WO第2016/001376号に開示されているMDM2阻害剤；

v. WO第2016/026937号に開示されているMDM2阻害剤；

10

20

30

40

50

- v i . WO 第 2 0 1 7 / 0 6 0 4 3 1 号に開示されている M D M 2 阻 害 剤 ;
- b . 例 えば、P A R P 阻 害 剤 ;
- c . 例 えば、M C L - 1 阻 害 剤 ;
- i . 例 えば、A Z D - 5 9 9 1、A M G - 1 7 6、A M G - 3 9 7、S 6 4 3 1 5、S 6 3 8 4 5、A - 1 2 1 0 4 7 7。

【 0 2 2 3 】

- 2 4 . c - M E T 及 び / 又 は そ の 任 意 の 突 然 変 異 体 の 阻 害 剤
- a . 例 えば、サボリチニブ、カボザンチニブ、フォレチニブ ;
- b . M E T 抗 体、例 えば、エミベツズマブ、アミバンタマブ。

【 0 2 2 4 】

- 2 5 . E R K 及 び / 又 は そ の 任 意 の 突 然 変 異 体 の 阻 害 剤
- a . 例 えば、ウリクセルチニブ、L T T 4 6 2。

【 0 2 2 5 】

- 2 6 . ファルネシルトランスフェラーゼ 及 び / 又 は そ の 任 意 の 突 然 変 異 体 の 阻 害 剤
- a . 例 えば、チピファルニブ。

【 0 2 2 6 】

上記された（組み合わせた）使用及び方法（例えば、治療及び／又は予防のための方法）の更なる実施態様では、1 種の他の薬理学的に活性な物質は、式（I）、（I*）、（I a）、（I b）、（I c）、（I d）、（I e）もしくは（I f）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の前、後又はこれと共に投与され、ここで、前記 1 種の他の薬理学的に活性な物質は、

- ・ S O S 1 阻 害 剤 又 は
- ・ M E K 阻 害 剤 又 は
- ・ トラメチニブ 又 は
- ・ 抗 P D - 1 抗 体 又 は
- ・ エザベンリマブ 又 は
- ・ セツキシマブ 又 は
- ・ アファチニブ 又 は
- ・ 所定の適応症における標準治療（S o C） 又 は
- ・ P I 3 キナーゼ阻 害 剤 又 は
- ・ T E A D パルミトイル化の阻 害 剤 又 は
- ・ Y A P / T A Z : : T E A D 阻 害 剤 である。

【 0 2 2 7 】

上記された（組み合わせた）使用及び方法（例えば、治療及び／又は予防のための方法）の更なる実施態様では、1 種の他の薬理学的に活性な物質は、式（I）、（I*）、（I a）、（I b）、（I c）、（I d）、（I e）もしくは（I f）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて投与され、ここで、前記 1 種の他の薬理学的に活性な物質は、

- ・ S O S 1 阻 害 剤 又 は
- ・ M E K 阻 害 剤 又 は
- ・ トラメチニブ 又 は
- ・ 抗 P D - 1 抗 体 又 は
- ・ エザベンリマブ 又 は
- ・ セツキシマブ 又 は
- ・ アファチニブ 又 は
- ・ 所定の適応症における標準治療（S o C） 又 は
- ・ P I 3 キナーゼ阻 害 剤 又 は
- ・ T E A D パルミトイル化の阻 害 剤 又 は
- ・ Y A P / T A Z : : T E A D 阻 害 剤 である。

【 0 2 2 8 】

上記された（組み合わせた）使用及び方法（例えば、治療及び／又は予防のための方法）の更なる態様では、2種の他の薬理学的に活性な物質は、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の前、後又はこれと共に投与され、ここで、前記2種の他の薬理学的に活性な物質は、

- ・MEK阻害剤及びSOS1阻害剤又は
- ・トラメチニブ及びSOS1阻害剤又は
- ・抗PD-1抗体（好ましくは、エザベンリマブ）及び抗LAG-3抗体又は
- ・抗PD-1抗体（好ましくは、エザベンリマブ）及びSOS1阻害剤又は
- ・MEK阻害剤並びにEGFR阻害剤及び／もしくはErbbB2（HER2）阻害剤及び／もしくはそれらの任意の突然変異体の阻害剤からなる群より選択される阻害剤又は
- ・SOS1阻害剤並びにEGFR阻害剤及び／もしくはErbbB2（HER2）阻害剤及び／もしくはそれらの任意の突然変異体の阻害剤からなる群より選択される阻害剤又は
- ・MEK阻害剤及びアファチニブ又は
- ・MEK阻害剤及びセツキシマブ又は
- ・トラメチニブ及びアファチニブ又は
- ・トラメチニブ及びセツキシマブ又は
- ・SOS1阻害剤及びアファチニブ又は
- ・SOS1阻害剤及びセツキシマブ又は
- ・SOS1阻害剤及びTEADパルミトイル化の阻害剤又は
- ・SOS1阻害剤及びYAP／TAZ：：TEAD阻害剤である。

10

20

【0229】

上記された（組み合わせた）使用及び方法（例えば、治療及び／又は予防のための方法）の更なる態様では、2種の他の薬理学的に活性な物質は、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて投与され、ここで、前記2種の他の薬理学的に活性な物質は、

- ・MEK阻害剤及びSOS1阻害剤又は
- ・トラメチニブ及びSOS1阻害剤又は
- ・抗PD-1抗体（好ましくは、エザベンリマブ）及び抗LAG-3抗体又は
- ・抗PD-1抗体（好ましくは、エザベンリマブ）及びSOS1阻害剤又は
- ・MEK阻害剤並びにEGFR阻害剤及び／もしくはErbbB2（HER2）阻害剤及び／もしくはそれらの任意の突然変異体の阻害剤からなる群より選択される阻害剤又は
- ・SOS1阻害剤並びにEGFR阻害剤及び／もしくはErbbB2（HER2）阻害剤及び／もしくはそれらの任意の突然変異体の阻害剤からなる群より選択される阻害剤又は
- ・MEK阻害剤及びアファチニブ又は
- ・MEK阻害剤及びセツキシマブ又は
- ・トラメチニブ及びアファチニブ又は
- ・トラメチニブ及びセツキシマブ又は
- ・SOS1阻害剤及びアファチニブ又は
- ・SOS1阻害剤及びセツキシマブ又は
- ・SOS1阻害剤及びTEADパルミトイル化の阻害剤又は
- ・SOS1阻害剤及びYAP／TAZ：：TEAD阻害剤である。

30

40

【0230】

式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）もしくは（If）で示される化合物もしくはその薬学的に許容し得る塩（式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）又は（If）で示される化合物の全ての個々の実施態様又は一般的なサブセットを含む）と共に／組み合わせ又は本明細書（上記及び下記）で定義された医療用途、使用、治療方法及び／もしくは予防方法、医薬組成物、キットにおいて使用することもできる追加の薬理学的に活性な物質は、ホルモン、ホ

50

ルモンアナログ及び抗ホルモン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、酢酸ブセレリン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタン）、LHRHアゴニスト及びアンタゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、リュープロリド）、成長因子及び／又はその対応するレセプター（成長因子、例えば、血小板由来成長因子（PDGF）、線維芽細胞成長因子（FGF）、血管内皮成長因子（VEGF）、上皮成長因子（EGF）、インスリン様成長因子（IGF）、ヒト上皮成長因子（HER、例えば、HER2、HER3、HER4）並びに肝細胞成長因子（HGF）及び／又はそれらの対応するレセプター等）の阻害剤（例えば、（抗）成長因子抗体、（抗）成長因子レセプター抗体及びチロシンキナーゼ阻害剤、例えば、セツキシマブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ニンテダニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ボスチニブ、ベバシズマブ及びトラスツズマブ等）、代謝拮抗剤（例えば、葉酸拮抗剤、例えば、メトトレキサート、ラルティトレキセド、ピリミジンアナログ、例えば、5-フルオロウラシル（5-FU）、リボヌクレオシド及びデオキシリボヌクレオシドアナログ、カペシタビン及びゲムシタビン、プリン及びアデノシンアナログ、例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリビン及びペントスタチン、シタラビン（araC）、フルダラビン）、抗腫瘍抗生物質（例えば、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン、ドキシル（ペグ化リボソームドキソルビシン塩酸塩、マイオセット（非ペグ化リボソームドキソルビシン）、ダウノルビシン、エピルビシン及びイダルビシン、マイトマイシン-C、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン）、白金誘導体（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン）、アルキル化剤（例えば、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソウレア、例えば、カルムスチン及びロムスチン、チオテパ等）、抗有糸分裂剤（例えば、ビンカルカロイド、例えば、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン及びビンクリスチン等並びにタキサン、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル）、血管新生阻害剤（例えば、タスキニモド）、チューブリン阻害剤、DNA合成阻害剤、PARP阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エピボドフィロトキシン、例えば、エトポシド及びエトポホス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン等）、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤（例えば、PDK1阻害剤、Raf阻害剤、A-Raf阻害剤、B-Raf阻害剤、C-Raf阻害剤、mTOR阻害剤、mTORC1／2阻害剤、PI3K阻害剤、PI3K α 阻害剤、二重mTOR／PI3K阻害剤、STK33阻害剤、AKT阻害剤、PLK1阻害剤、CDK阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤）、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、PTK2／FAK阻害剤）、タンパク質-タンパク質相互作用阻害剤（例えば、IAP阻害剤／SMAC模倣剤、Mcl-1、MDM2／MDMX）、MEK阻害剤、ERK阻害剤、FLT3阻害剤、BRD4阻害剤、IGF-1R阻害剤、TRAILR2アゴニスト、Bcl-xL阻害剤、Bcl-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、Bcl-2／Bcl-xL阻害剤、ErbbBレセプター阻害剤、BCR-ABL阻害剤、ABL阻害剤、Src阻害剤、ラパマイシンアナログ（例えば、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス）、アンドロゲン合成阻害剤、アンドロゲンレセプター阻害剤、DNMT阻害剤、HDAC阻害剤、ANG1／2阻害剤、CYP17阻害剤、放射性医薬品、プロテアソーム阻害剤（例えば、カルフィルゾミブ）、免疫療法剤、例えば、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、CTLA4、PD1、PD-L1、PD-L2、LAG3、TIM3結合分子／免疫グロブリン、例えば、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ等）、ADCC（抗体依存性細胞媒介性細胞傷害）増強剤（例えば、抗CD33抗体、抗CD37抗体、抗CD20抗体）、T細胞エンゲイジャー（例えば、二重特異性T細胞エンゲイジャー（BiTE（登録商標）、例えば、CD3 $\times$ BCMA、CD3 $\times$ CD33、CD3 $\times$ CD19、PSMA $\times$ CD3等）、腫瘍ワ

10

20

30

40

50

クチン、免疫モデュレーター、例えば、S T I N G アゴニスト並びに種々の化学療法剤、例えば、アミホスチン、アナグレリド、クロドロナット、フィルグラスチン、インターフェロン、インターフェロンアルファ、ロイコボリン、プロカルバジン、レバミゾール、メスナ、ミトタン、パミドロナート及びポルフィマーを含むが、これらに限定されない。

【0231】

本発明の組み合わせ、組成物、キット、方法、使用、使用のための医薬組成物又は化合物は、有効成分 (i n g r e d i e n t) 又は成分 (c o m p o n e n t) の同時 (s i m u l t a n e o u s)、同時 (c o n c u r r e n t)、順次、連続、交互又は別個の投与を想定することができると理解されたい。式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び1種以上の他の薬理学的に活性な物質を従属して又は従属せずのいずれかで配合されて投与することができる。例えば、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び1種以上の他の薬理学的に活性な物質を同じ医薬組成物／剤形の一部として又は好ましくは、別々の医薬組成物／剤形のいずれかで投与することができると理解されるであろう。

10

【0232】

この文脈において、本発明の意味における「組み合わせ」又は「組み合わせられた」は、限定されるものではないが、2種以上の有効成分の混合又は組み合わせにより生じる製品を含み、固定及び非固定（例えば、自由）の組み合わせ（キットを含む）及び使用、例えば、該成分又は成分の同時、同時、順次、連続、交互又は別々の使用等の両方を含む。

20

「固定の組み合わせ」という用語は、有効成分が単一の実体又は用量の形で、患者に同時に投与されることを意味する。「非固定の組み合わせ」という用語は、有効成分が同時、同時又は順次のいずれかで、別個の実体として、特定の時間制限なしに、患者に投与されることを意味する。ここで、このような投与により、患者の体内に治療上有効レベルの化合物が提供される。

【0233】

式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び1種以上の他の薬理学的に活性な物質の投与を、有効成分又は成分を同時投与することにより、例えば、単一又は2つ以上の別個の製剤又は剤形において、それらを同時又は同時に投与すること等により行うことができる。代替的には、式 (I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) もしくは (If) で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び1種以上の他の薬理学的に活性な物質の投与を、有効成分又は成分を順次又は交互に、例えば、2つ以上の別個の製剤又は剤形で投与すること等により行うことができる。

30

【0234】

例えば、同時投与は、実質的に同時に投与することを含む。このような投与形態を「同時」投与と呼ぶこともできる。同時投与は、同じ一般的な期間内、例えば、同じ日に活性薬剤を投与することを含むが、必ずしも同時である必要はない。交互投与は、ある期間、例えば、数日又は1週間にわたって一方の薬剤を投与し、続けて、後続の期間、例えば、数日又は1週間にわたって他方の薬剤を投与し、ついで、このパターンを1サイクル以上繰り返すことを含む。順次投与又は連続投与は、1つ以上の用量を使用して第1の期間中に（例えば、数日又は1週間にわたって）一方の薬剤を投与し、続けて、1つ以上の用量を使用して第2及び／又は追加の期間中に（例えば、数日又は1週間にわたって）他方の薬剤の投与することを含む。重複スケジュールも利用することができ、これは、必ずしも規則的な順序に従う必要はなく、処置期間にわたって異なる日に活性薬剤を投与することを含む。例えば、使用される薬剤及び対象の状態に応じて、これらの一般的なガイドラインを変更して利用することもできる。

40

【0235】

定義

50

本明細書において具体的に定義されていない用語は、本開示及び文脈に照らして、当業者によりそれらに与えられるであろう意味を与えられるべきである。ただし、本明細書で使用する場合、反対の指定がない限り、下記用語は、示された意味を有し、下記慣例が遵守される。

【0236】

接頭辞 $C_x - y$ （ここで、 x 及び y はそれぞれ、正の整数（ $x < y$ ）を表わす）の使用は、直接関連して指定され、言及される鎖もしくは環構造又は鎖と環構造との全体としての組み合わせが最大 y 個かつ最少 x 個の炭素原子からなる場合があることを表わす。

【0237】

1つ以上のヘテロ原子を含有する基（例えば、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル）の員数表示は、全ての環員の原子数の合計又は全ての環員と炭素鎖員との合計に関する。

10

【0238】

炭素鎖と炭素環構造との組み合わせからなる基（例えば、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル）における炭素原子数の表示は、全ての炭素環と炭素鎖員との炭素原子数の合計に関する。明らかに、環構造は、少なくとも3つの員を有する。

【0239】

一般的には、2つ以上のサブ基を含む基（例えば、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル）について、名称の最後のサブ基が、基付着点であり、例えば、置換基アリール- C_{1-6} アルキルは、 C_{1-6} アルキル基に結合しているアリール基を意味し、その後者は、置換基が付着しているコア又は基に結合している。

20

【0240】

HO 、 H_2N 、 $(O)S$ 、 $(O)_2S$ 、 NC （シアノ）、 $HOOC$ 、 F_3C 等の基において、当業者であれば、基自体の自由原子価から、分子への基付着点に分かる場合がある。

【0241】

「本発明の化合物」という表現及びその文法的変形例は、式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）及び（If）で示される化合物を含み、本明細書で定義されたその全ての塩、態様及び好ましい実施態様を含む。本発明の化合物又は式（I）、（I*）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）及び（If）で示される化合物への何らかの言及は、それぞれの（サブ）態様及び実施態様への言及を含むことを意図している。

30

【0242】

アルキルは、一価の飽和炭化水素鎖を示し、直鎖（非分枝鎖）形態と分枝鎖形態との両方で存在する場合がある。アルキルが置換されている場合、その置換は、それぞれ独立して、水素を保持する全ての炭素原子それぞれで、一置換又は多置換により生じる場合がある。

【0243】

「 C_{1-5} アルキル」という用語は、例えば、 H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 及び $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ を含む。

40

【0244】

アルキルの更なる例は、メチル（Me； $-CH_3$ ）、エチル（Et； $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-プロピル；n-Pr； $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-プロピル（i

50

$-Pr$; イソプロピル ; $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n -ブチル ; $n-Bu$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (イソブチル ; $i-Bu$; $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル (sec -ブチル ; $sec-Bu$; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル ($tert$ -ブチル ; $t-Bu$; $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n -ペンチル ; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル (イソペンチル ; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,2-ジメチル-1-プロピル (ネオペンチル ; $-CH_2C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル (n -ヘキシル ; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、2,3-ジメチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$)、2,2-ジメチル-1-ブチル ($-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3,3-ジメチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ペンチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ペンチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘプチル (n -ヘプチル)、2-メチル-1-ヘキシル、3-メチル-1-ヘキシル、2,2-ジメチル-1-ペンチル、2,3-ジメチル-1-ペンチル、2,4-ジメチル-1-ペンチル、3,3-ジメチル-1-ペンチル、2,2,3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル (n -オクチル)、1-ノニル (n -ノニル)、1-デシル (n -デシル) 等である。

10

20

30

40

50

【0245】

プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の用語は、更に定義することなく、対応する炭素原子数を有する飽和炭化水素基を意味し、ここで、全ての異性体が含まれる。

【0246】

また、アルキルについての上記定義は、アルキルが別の(結合した)基の一部、例えば、 C_{x-y} アルキルアミノ又は C_{x-y} アルキルオキシ等である場合にも適用される。

【0247】

また、アルキレンという用語は、アルキルから派生する場合もある。アルキレンは、アルキルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、アルキルにおける水素原子を除去することにより、二価になる。対応する基は、例えば、 $-CH_3$ と $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_3$ と $-CH_2CH_2-$ 又は $>CHCH_3$ 等である。

【0248】

「 C_{1-4} アルキレン」という用語は、例えば、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH(CH_3))_2)-$ 及び $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ を含む。

【0249】

アルキレンの他の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、ペンチレン、1, 1-ジメチルプロピレン、2, 2-ジメチルプロピレン、1, 2-ジメチルプロピレン、1, 3-ジメチルプロピレン、ヘキシレン等である。

【0250】

プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等の総称は、更に定義することなく、対応する炭素原子数を有する、考えられる全ての異性体を意味する、すなわち、プロピレンは、1-メチルエチレンを含み、ブチレンは、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1, 1-ジメチルエチレン及び1, 2-ジメチルエチレンを含む。

10

【0251】

アルキレンについての上記定義は、アルキレンが別の（結合した）基の一部、例えば、 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ アルキレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ アルキレンオキシ等である場合にも適用される。

【0252】

アルキルとは異なり、アルケニルは、少なくとも2つの炭素原子からなり、ここで、少なくとも2つの隣接する炭素原子同士は、 $\text{C}-\text{C}$ 二重結合により結合しており、炭素原子は、1つの $\text{C}-\text{C}$ 二重結合の一部でしかない場合がある。少なくとも2つの炭素原子を有する上記定義されたアルキルにおいて、隣接する炭素原子上の2つの水素原子が形式的に除去され、自由原子価が飽和して、第2の結合を形成する場合、対応するアルケニルが形成される。

20

【0253】

アルケニルの例は、ビニル（エテニル）、プロパー-1-エニル、アリル（プロパー-2-エニル）、イソプロペニル、ブター-1-エニル、ブター-2-エニル、ブター-3-エニル、2-メチル-プロパー-2-エニル、2-メチル-プロパー-1-エニル、1-メチル-プロパー-2-エニル、1-メチル-プロパー-1-エニル、1-メチリデンプロピル、ペンター-1-エニル、ペンター-2-エニル、ペンター-3-エニル、ペンター-4-エニル、3-メチル-ブター-3-エニル、3-メチル-ブター-2-エニル、3-メチル-ブター-1-エニル、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、ヘキサ-5-エニル、2, 3-ジメチル-ブター-3-エニル、2, 3-ジメチル-ブター-2-エニル、2-メチリデン-3-メチルブチル、2, 3-ジメチル-ブター-1-エニル、ヘキサ-1, 3-ジエニル、ヘキサ-1, 4-ジエニル、ペンター-1, 4-ジエニル、ペンター-1, 3-ジエニル、ブター-1, 3-ジエニル、2, 3-ジメチルブター-1, 3-ジエン等である。

30

【0254】

プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル等の総称は、更に定義することなく、対応する炭素原子数を有する、考えられる全ての異性体を意味する、すなわち、プロペニルは、プロパー-1-エニル及びプロパー-2-エニルを含み、ブテニルは、ブター-1-エニル、ブター-2-エニル、ブター-3-エニル、1-メチル-プロパー-1-エニル、1-メチル-プロパー-2-エニルを含む、等である。

40

【0255】

アルケニルは、場合により、二重結合に関して、cisもしくはtrans又はEもしくはZ配向で存在する場合がある。

【0256】

また、アルケニルについての上記定義は、アルケニルが別の（結合した）基の一部、例えば、 C_{x-y} アルケニルアミノ又は C_{x-y} アルケニルオキシ等である場合にも適用される。

【0257】

アルキルとは異なり、アルキニルは、少なくとも2つの炭素原子からなり、ここで、少

50

なくとも2つの隣接する炭素原子同士は、C-C三重結合により結合しており、少なくとも2つの炭素原子を有する上記定義されたアルキルにおいて、隣接する炭素原子それぞれにおける2つの水素原子が形式的に除去され、自由原子価が飽和して、2つの更なる結合を形成する場合、対応するアルキニルが形成される。

【0258】

アルキニルの例は、エチニル、プロパー1-イニル、プロパー2-イニル、ブター1-イニル、ブター2-イニル、ブター3-イニル、1-メチルプロパー2-イニル、ペンター1-イニル、ペンター2-イニル、ペンター3-イニル、ペンター4-イニル、3-メチルブター1-イニル、ヘキサ1-イニル、ヘキサ2-イニル、ヘキサ3-イニル、ヘキサ4-イニル、ヘキサ5-イニル等である。

10

【0259】

プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等の総称は、更に定義することなく、対応する炭素原子数を有する、考えられる全ての異性体を意味する、すなわち、プロピニルは、プロパー1-イニル及びプロパー2-イニルを含み、ブチニルは、ブター1-イニル、ブター2-イニル、ブター3-イニル、1-メチルプロパー1-イニル、1-メチルプロパー2-イニルを含む、等である。

【0260】

炭化水素鎖が、少なくとも1つの二重結合と少なくとも1つの三重結合との両方を有する場合、定義上、それは、アルキニルサブ基に属する。

20

【0261】

また、アルキニルについての上記定義は、アルキニルが別の（結合した）基の一部、例えば、 C_{x-y} アルキニルアミノ又は C_{x-y} アルキニルオキシである場合にも適用される。

【0262】

アルキレンとは異なり、アルキニレンは、少なくとも2つの炭素原子からなり、ここで、少なくとも2つの隣接する炭素原子同士は、C-C三重結合により結合している。少なくとも2つの炭素原子を有する上記定義されたアルキレンにおいて、隣接する炭素原子それぞれにおける2つの水素原子が形式的に除去され、自由原子価が飽和して、2つの更なる結合を形成する場合、対応するアルキニレンが形成される。

30

【0263】

アルキニレンの例は、エチニレン、プロピニレン、1-メチルエチニレン、ブチニレン、1-メチルプロピニレン、1, 1-ジメチルエチニレン、1, 2-ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1, 1-ジメチルプロピニレン、2, 2-ジメチルプロピニレン、1, 2-ジメチルプロピニレン、1, 3-ジメチルプロピニレン、ヘキシニレン等である。

【0264】

プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等の総称は、更に定義することなく、対応する炭素原子数を有する、考えられる全ての異性体を意味する、すなわち、プロピニレンは、1-メチルエチニレンを含み、ブチニレンは、1-メチルプロピニレン、2-メチルプロピニレン、1, 1-ジメチルエチニレン及び1, 2-ジメチルエチニレンを含む。

40

【0265】

また、アルキニレンについての上記定義は、アルキニレンが別の（結合した）基の一部、例えば、 $HO-C_{x-y}$ アルキニレンアミノ又は H_2N-C_{x-y} アルキニレンオキシである場合にも適用される。

【0266】

ヘテロ原子は、酸素、窒素及び硫黄原子を意味する。

【0267】

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、先に定義されたアルキル（アルケニル、アルキニル）から、炭化水素鎖の1つ以上の水素原子をそれぞれ独立して、同一

50

又は異なる場合があるハロゲン原子により置き換えることにより派生される。ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）が、さらに置換されている場合、その置換は、それぞれ独立して、水素を保持する全ての炭素原子それぞれで、一置換又は多置換の形で生じる場合がある。

【0268】

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHF CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHF CH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-C\equiv C-CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 、 $-CHFCH_2CF_3$ 等である。

10

【0269】

また、先に定義されたハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から、ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）という用語も派生される。ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）は、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）とは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から水素原子を除去することにより、二価が形成される。

【0270】

対応する基は、例えば、 $-CH_2F$ と $-CHF-$ 、 $-CHFCH_2F$ と $-CHFCHF-$ 又は $>CFCH_2F$ 等である。

20

【0271】

また、上記定義は、対応するハロゲン含有基が別の（結合した）基の一部である場合にも適用される。

【0272】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及び／又はヨウ素原子を示す。

【0273】

シクロアルキルは、単環式シクロアルキル、二環式シクロアルキル及びスピロシクロアルキルのサブ基で構成される。環系は飽和であり、連結した炭素原子により形成されている。二環式シクロアルキルでは、2つの環同士が、少なくとも2つの炭素原子を共有するように結合している。スピロシクロアルキルでは、1つの炭素原子（スピロ原子）が、2つの環両方に属している。

30

【0274】

シクロアルキルが置換されている場合、その置換は、それぞれ独立して、水素を保持する全ての炭素原子それぞれで、一置換又は多置換の形で生じる場合がある。シクロアルキル自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結している場合がある。

【0275】

シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロ[2.2.0]ヘキシル、ビスシクロ[3.2.0]ヘプチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[4.3.0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビスシクロ[4.4.0]デシル（デカヒドロナフチル）、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビスシクロ[4.1.0]ヘプチル（ノルカラニル）、ビスシクロ[3.1.1]ヘプチル（ピナニル）、スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチル等である。

40

【0276】

また、シクロアルキルについての上記定義は、シクロアルキルが別の（結合した）基の一部、例えば、 C_x-y シクロアルキルアミノ、 C_x-y シクロアルキルオキシ又は C_x-y シクロアルキルアルキルである場合にも適用される。

【0277】

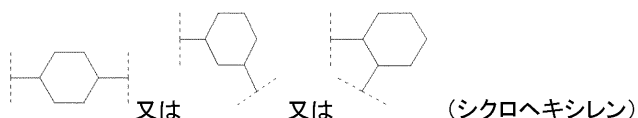
シクロアルキルの自由原子価が飽和している場合には、脂環式が得られる。

50

【0278】

このため、シクロアルキレンという用語は、先に定義されたシクロアルキルから派生される場合がある。シクロアルキレンは、シクロアルキルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、シクロアルキルから水素原子を除去することにより、二価が得られる。対応する基は、例えば、シクロヘキシル及び

【化33】



10

である。

【0279】

また、シクロアルキレンについての上記定義は、シクロアルキレンが別の（結合した）基の一部、例えば、 $\text{HO}-\text{C}_x-\text{y}$ シクロアルキレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_x-\text{y}$ シクロアルキレンオキシ等である場合にも適用される。

【0280】

シクロアルケニルは、単環式シクロアルケニル、二環式シクロアルケニル及びスピロシクロアルケニルのサブ基で構成される。ただし、環系は不飽和であり、すなわち、少なくとも1つのC-C二重結合が存在するが、芳香系は存在しない。上記定義されたシクロアルキルにおいて、隣接する環炭素原子における2つの水素原子が、形式的に除去され、自由原子価が飽和して、第2の結合が形成されると、対応するシクロアルケニルが得られる。

20

【0281】

シクロアルケニルが置換されている場合、その置換は、それぞれ独立して、水素を保持する全ての炭素原子それぞれで、一置換又は多置換の形で生じる場合がある。シクロアルケニル自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結している場合がある。

【0282】

シクロアルケニルの例は、シクロプロパー-1-エニル、シクロプロパー-2-エニル、シクロブター-1-エニル、シクロブター-2-エニル、シクロペンター-1-エニル、シクロペンター-2-エニル、シクロペンター-3-エニル、シクロヘキサ-1-エニル、シクロヘキサ-2-エニル、シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘプター-1-エニル、シクロヘプター-2-エニル、シクロヘプター-3-エニル、シクロヘプター-4-エニル、シクロブター-1,3-ジエニル、シクロペンター-1,4-ジエニル、シクロペンター-1,3-ジエニル、シクロペンター-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,3-ジエニル、シクロヘキサ-1,5-ジエニル、シクロヘキサ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,4-ジエニル、シクロヘキサ-2,5-ジエニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプター-2,5-ジエニル（ノルボルナ-2,5-ジエニル）、ビスシクロ[2.2.1]ヘプター-2-エニル（ノルボルネニル）、スピロ[4,5]デカー-2-エニル等である。

30

40

【0283】

また、シクロアルケニルについての上記定義は、シクロアルケニルが別の（結合した）基の一部、例えば、 C_x-y シクロアルケニルアミノ、 C_x-y シクロアルケニルオキシ又は C_x-y シクロアルケニルアルキル等である場合にも適用される。

【0284】

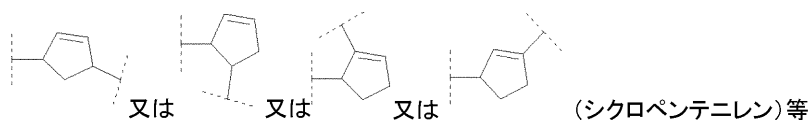
シクロアルケニルの自由原子価が飽和している場合には、不飽和脂環式が得られる。

【0285】

このため、シクロアルケニレンという用語は、先に定義されたシクロアルケニルから派生される場合がある。シクロアルケニレンは、シクロアルケニルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、シクロアルケニルから水素原子を除

50

去することにより、二価が得られる。対応する基は、例えば、シクロペンテニル及び【化 3 4】



である。

【0286】

また、シクロアルケニレンについての上記定義は、シクロアルケニレンが別の（結合した）基の一部、例えば、 $\text{HO}-\text{C}_x-\text{y}$ シクロアルケニレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_x-\text{y}$ シクロアルケニレンオキシ等である場合にも適用される。

10

【0287】

アリールは、少なくとも1つの芳香族炭素環を有する単環式、二環式又は三環式炭素環を示す。好ましくは、6つの炭素原子を有する単環式基（フェニル）又は9つもしくは10個の炭素原子を有する二環式基（2つの6員環又は5員環を有する1つの6員環）を示す。ここで、第2の環も芳香族である場合もあり又は一方、部分的に飽和している場合もある。

【0288】

アリールが置換されている場合、その置換は、それぞれ独立して、水素を保持する全ての炭素原子それぞれで、一置換又は多置換の形で生じる場合がある。アリール自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結している場合がある。

20

【0289】

アリールの例は、フェニル、ナフチル、インダニル（2,3-ジヒドロインデニル）、インデニル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル（1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、テトラリニル）、ジヒドロナフチル（1,2-ジヒドロナフチル）、フルオレニル等である。フェニルが最も好ましい。

【0290】

また、アリールについての上記定義は、アリールが別の（結合した）基の一部、例えば、アリールアミノ、アリールオキシ又はアリールアルキル等である場合にも適用される。

30

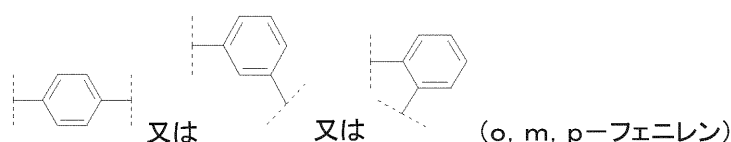
【0291】

アリールの自由原子価が飽和している場合には、芳香族基が得られる。

【0292】

また、アリーレンという用語は、先に定義されたアリールから派生される場合もある。アリーレンは、アリールとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、アリールから水素原子を除去することにより、二価が形成される。対応する基は、例えば、フェニル及び

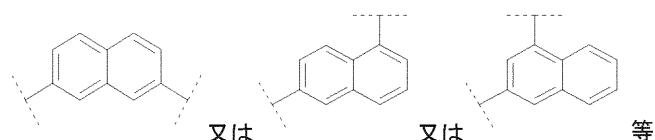
【化 3 5】



40

、ナフチル及び

【化 3 6】



50

である。

【0293】

また、アリーレンについての上記定義は、アリーレンが別の（結合した）基の一部、例えば、 $\text{HO}-\text{アリーレンアミノ}$ 又は $\text{H}_2\text{N}-\text{アリーレンオキシ}$ 等である場合にも適用される。

【0294】

ヘテロシクリルは、先に定義されたシクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールから、炭化水素環中の基 $-\text{CH}_2-$ のうちの1つ以上をそれぞれ独立して、基 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ もしくは $-\text{NH}-$ により置き換えることにより又は基 $=\text{CH}-$ のうちの1つ以上を基 $=\text{N}-$ により置き換えることにより派生される環系を示す。ここで、合計5つ以下のヘテロ原子が存在する場合があります、少なくとも1つの炭素原子が、2つの酸素原子間及び2つの硫黄原子間又は酸素原子と硫黄原子との間に存在しなければならず、環全体として化学的安定性を有していなければならない。ヘテロ原子は、場合により、可能のある全ての酸化段階（硫黄 $\rightarrow$ スルホキシド $-\text{SO}-$ 、スルホン $-\text{SO}_2-$ ；窒素 $\rightarrow$ $\text{N}-\text{オキシド}$ ）で存在する場合がある。ヘテロシクリルでは、ヘテロ芳香環は存在しない、すなわち、ヘテロ原子は、芳香族系の一部ではない。

10

【0295】

シクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールから派生された直接的な結果は、ヘテロシクリルが単環式ヘテロシクリル、二環式ヘテロシクリル、三環式ヘテロシクリル及びスピロヘテロシクリルのサブ基板で構成され、飽和又は不飽和の形態で存在する場合があることである。

20

【0296】

不飽和は、当該環系に少なくとも1つの二重結合が存在するが、ヘテロ芳香族系が形成されていないことを意味する。二環式ヘテロシクリルでは、2つの環同士が、少なくとも2つの（ヘテロ）原子を共有するように結合している。スピロヘテロシクリルでは、1つの炭素原子（スピロ原子）が、2つの環の両方に属している。

【0297】

ヘテロシクリルが置換されている場合、その置換は、それぞれ独立して、水素を保持する炭素原子及び／又は窒素原子全てのそれぞれで、一置換又は多置換の形で生じる場合がある。ヘテロシクリル自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結している場合がある。ヘテロシクリル上の置換基は、ヘテロシクリルの員数にはカウントされない。

30

【0298】

ヘテロシクリルの例は、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル $-\text{S}-\text{オキシド}$ 、チオモルホリニル $-\text{S}$ 、 $\text{S}-\text{ジオキシド}$ 、1,3-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1,4]-オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル $-\text{S}$ 、 $\text{S}-\text{ジオキシド}$ 、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル $-\text{S}-\text{オキシド}$ 、テトラヒドロチエニル $-\text{S}$ 、 $\text{S}-\text{ジオキシド}$ 、ホモチオモルホリニル $-\text{S}-\text{オキシド}$ 、2,3-ジヒドロアゼット、2H-ピロリル、4H-ピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザ-ビシクロ[5.1.0]オクチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクチル、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3,9-ジアザ-ビシク

40

50

ロ [4 . 2 . 1] ノニル、 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 2 . 2] ノニル、 1 , 4 - ジ
オキサスピロ [4 . 5] デシル、 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デシ
ル、 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプチル、 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノ
ニル、 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクチル、 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5]
ウンデシル、 2 . 8 - ジアザスピロ [4 , 5] デシル等である。

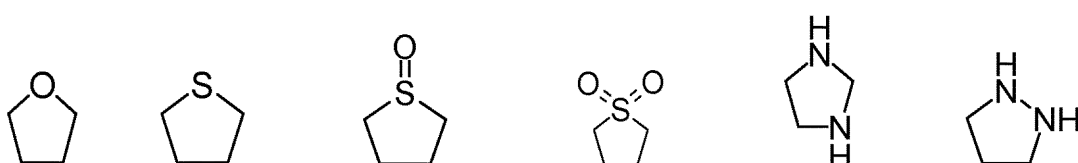
【 0 2 9 9 】

更なる例は、以下に例証される構造があり、これらは、各水素保有原子を介して（水素
と交換されて）付着している場合がある。

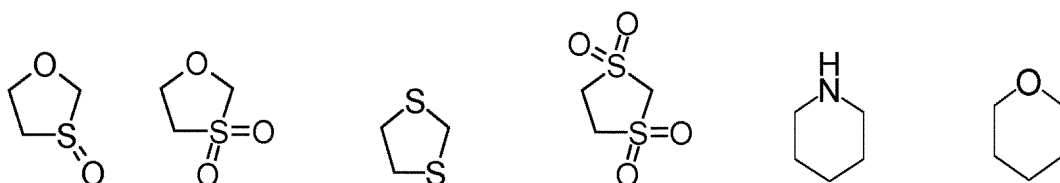
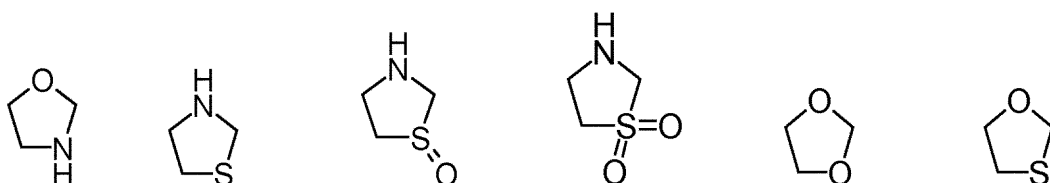
【 0 3 0 0 】

【 化 3 7 】

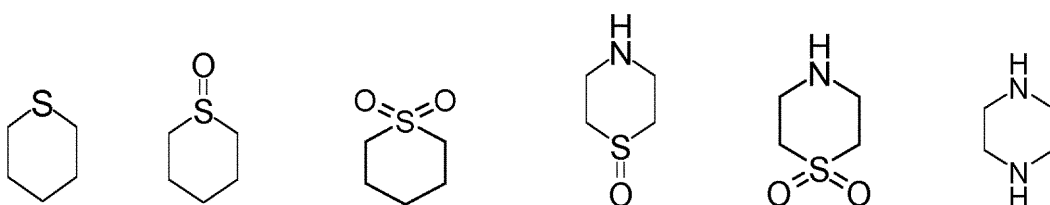
10



20

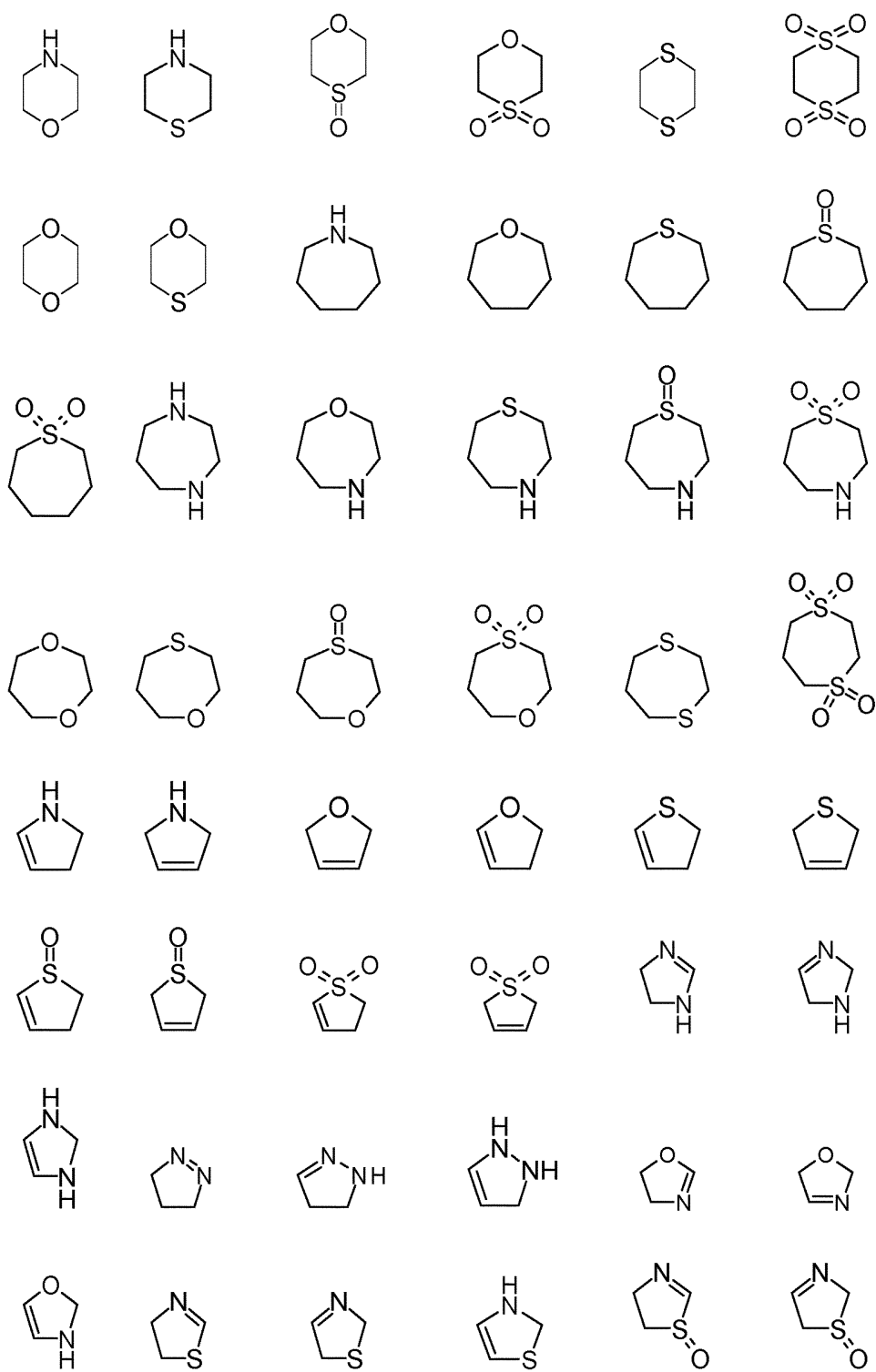


30



40

50



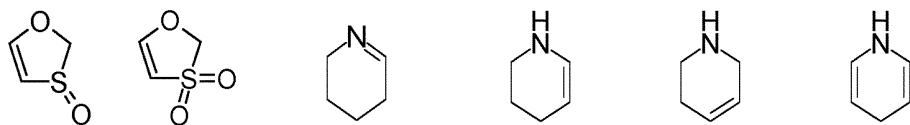
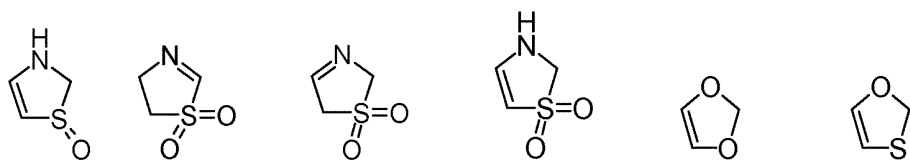
10

20

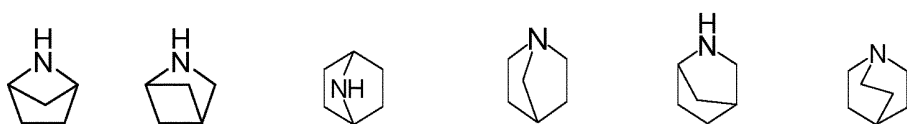
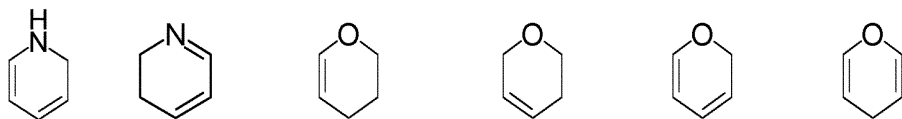
30

40

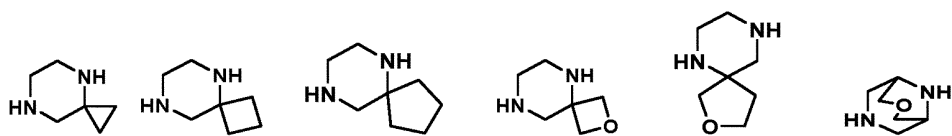
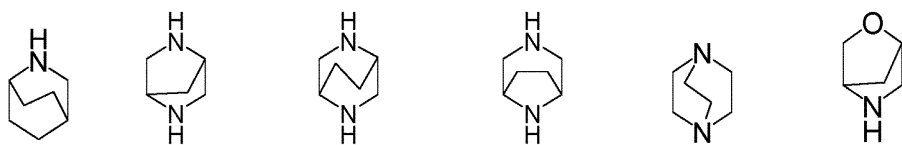
50



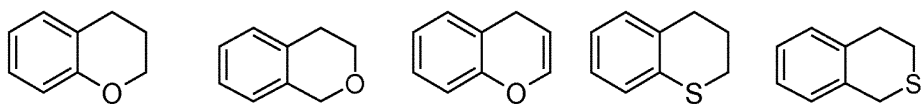
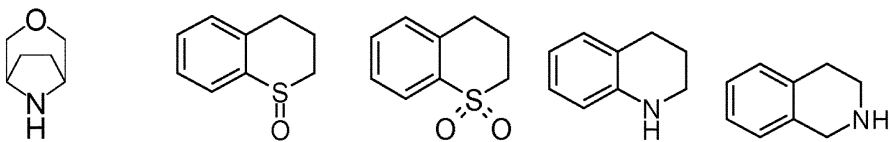
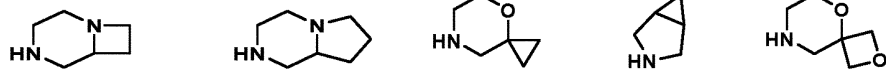
10



20

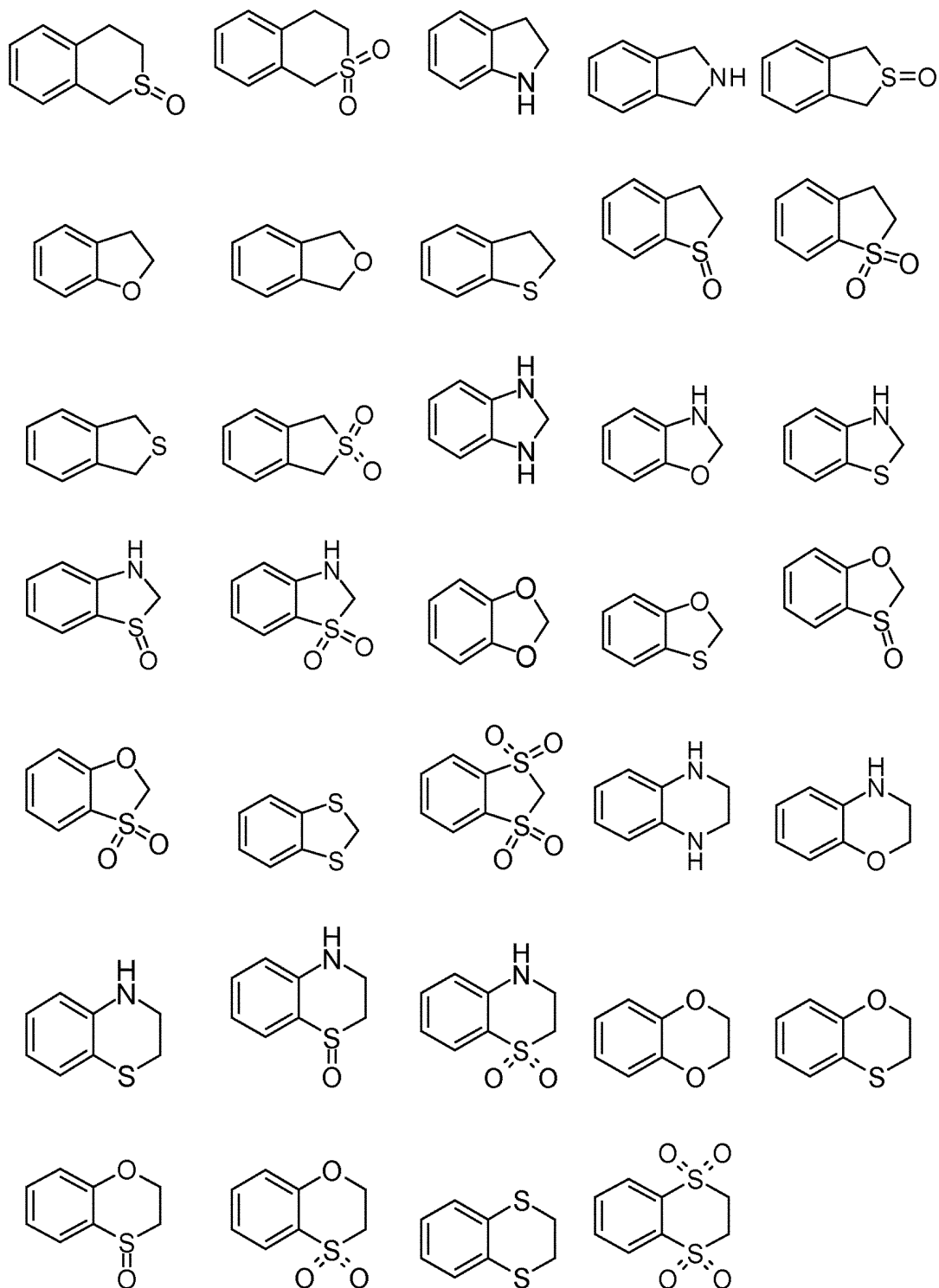


30



40

50



10

20

30

40

【0301】

好ましい単環式ヘテロシクリルは、4～7員であり、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を有する。

【0302】

好ましい単環式ヘテロシクリルは、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル及びアゼチジニルである。

【0303】

好ましい二環式ヘテロシクリルは、6～10員であり、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を有する。

50

【0304】

好ましい三環式ヘテロシクリルは、9員であり、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を有する。

【0305】

好ましいスピロヘテロシクリルは、7～11員であり、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1つ又は2つのヘテロ原子を有する。

【0306】

また、ヘテロシクリルの上記定義は、ヘテロシクリルが別の（結合した）基の一部、例えば、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシ又はヘテロシクリルアルキル等である場合にも適用される。

10

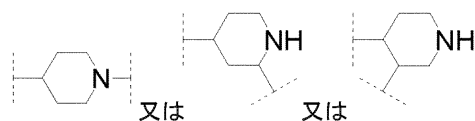
【0307】

ヘテロシクリルの自由原子価が飽和している場合には、複素環が得られる。

【0308】

また、ヘテロシクリレンという用語は、先に定義されたヘテロシクリルから派生されるヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、ヘテロシクリルから水素原子を除去することにより、二価が得られる。対応する基は、例えば、ピペリジニル及び

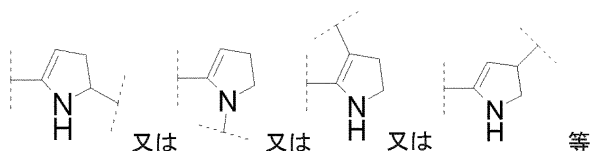
【化38】



20

、2,3-ジヒドロ-1H-ピロリル及び

【化39】



30

である。

【0309】

また、ヘテロシクリレンの上記定義は、ヘテロシクリレンが別の（結合した）基の一部、例えば、HO-ヘテロシクリレンアミノ又はH₂N-ヘテロシクリレンオキシ等である場合にも適用される。

【0310】

ヘテロアリールは、単環式ヘテロ芳香環又は少なくとも1つのヘテロ芳香環を有する多環式環を示し、対応するアリール又はシクロアルキル（シクロアルケニル）と比較して、1つ以上の炭素原子の代わりに、窒素、硫黄及び酸素の中からそれぞれ独立して選択される1つ以上の同一又は異なるヘテロ原子を含有し、ここで、得られる基は、化学的に安定でなければならない。ヘテロアリールが存在するための前提条件は、ヘテロ原子及びヘテロ芳香族系である。

40

【0311】

ヘテロアリールが置換されている場合、その置換は、それぞれ独立して、水素を保持す炭素原子及び／又は窒素原子全てのそれぞれで、一置換又は多置換の形で生じる場合がある。ヘテロアリール自体は、環系のあらゆる適切な位置の炭素及び窒素の両方を介して、置換基として分子に連結している場合がある。ヘテロアリール上の置換基は、ヘテロアリールの員数にはカウントされない。

【0312】

ヘテロアリールの例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イ

50

ソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、ベンゾキサゾリル、ピリドピリジル、ピリミドピリジル、プリニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド等である。

10

【0313】

更なる例は、以下に例証される構造があり、これらは、各水素保有原子を介して（水素と交換されて）付着している場合がある。

20

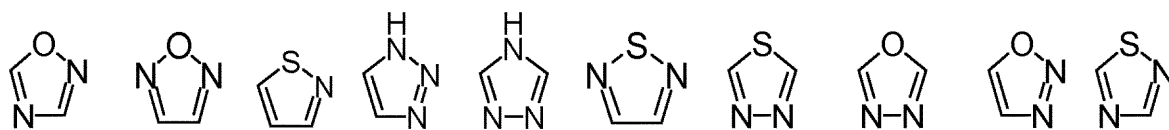
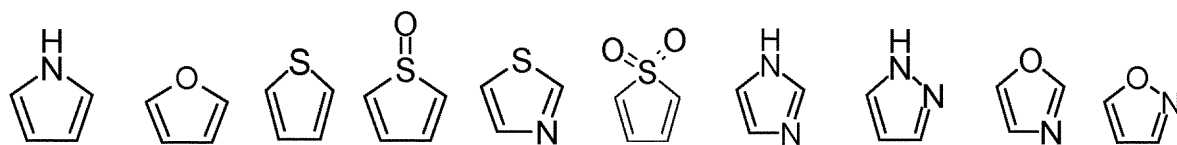
【0314】

30

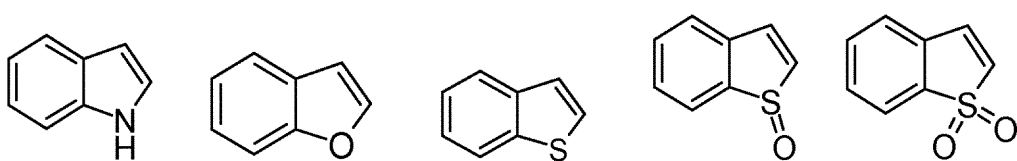
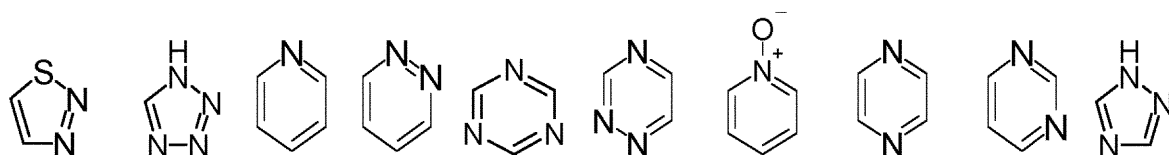
40

50

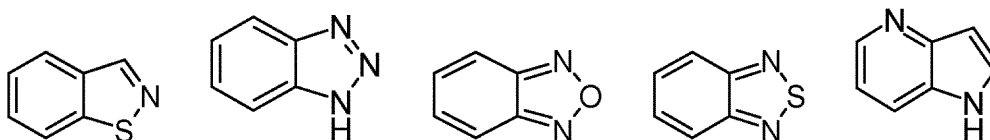
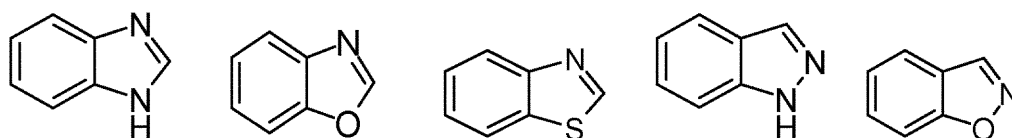
【化 4 0】



10



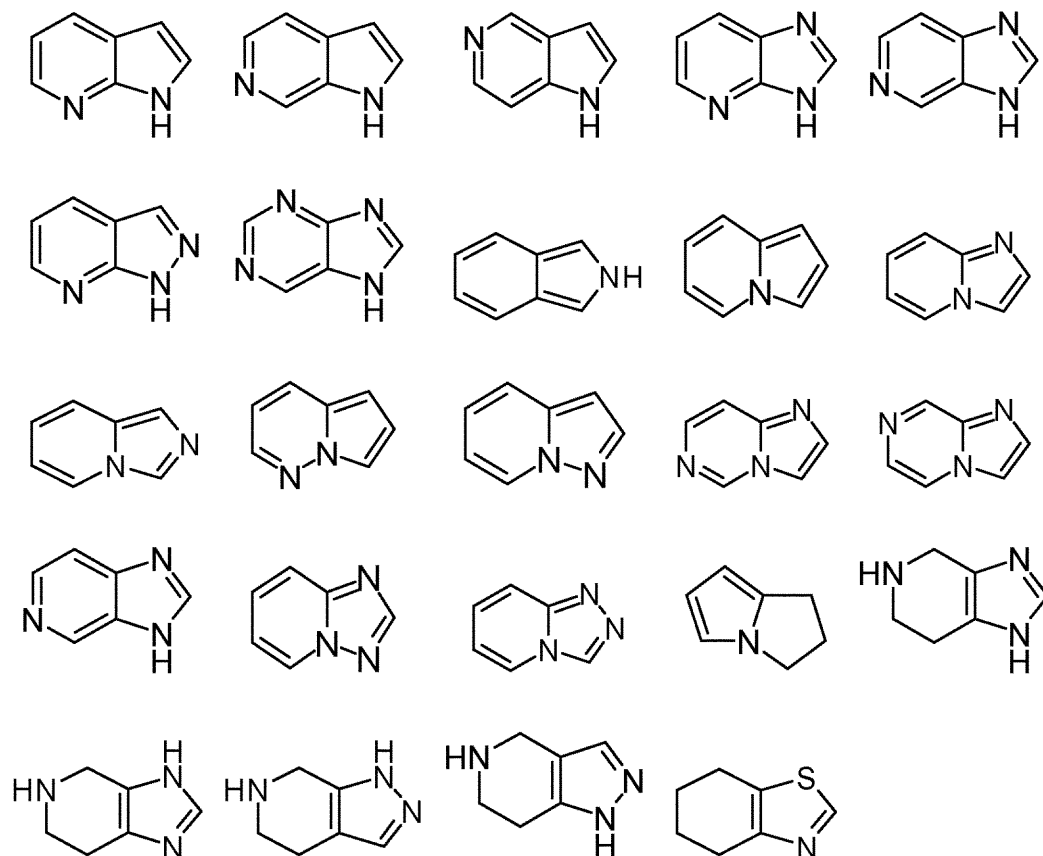
20



30

40

50



10

20

【0315】

好ましくは、ヘテロアリールは、5～6員の単環式又は9～10員の二環式であり、それぞれ、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を有する。

【0316】

また、ヘテロアリールの上記定義は、ヘテロアリールが別の（結合した）基の一部、例えば、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ又はヘテロアリールアルキル等である場合にも適用される。

30

【0317】

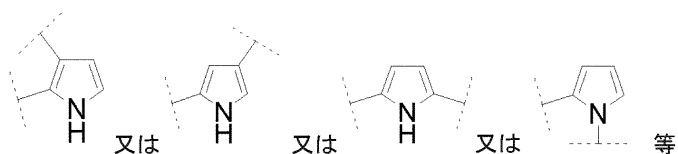
ヘテロアリールの自由原子価が飽和している場合、ヘテロ芳香族基が得られる。

【0318】

また、ヘテロアリーレンという用語も、先に定義されたヘテロアリールから派生される。ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、ヘテロアリールから水素原子を除去することにより、二価が得られる。対応する基は、例えば、ピロリル及び

【化41】

40



である。

【0319】

また、ヘテロアリーレンの上記定義は、ヘテロアリーレンが別の（結合した）基の一部、例えば、HO-ヘテロアリーレンアミノ又はH₂N-ヘテロアリーレンオキシ等である

50

場合にも適用される。

【0320】

置換されているは、対象となる原子に直接結合している水素原子が別の原子又は別の原子群（置換基）により置き換えられていることを意味する。開始条件（水素原子の数）に応じて、1つの原子上で、一置換又は多置換が生じる場合がある。特定の置換基による置換は、置換基と置換される原子との許容原子価が互に対応し、置換により安定な化合物（すなわち、例えば、転位、環化又は脱離より、自発的に変換しない化合物）がもたらされる場合にのみ可能である。

【0321】

二価の置換基、例えば、 $=S$ 、 $=NR$ 、 $=NOR$ 、 $=NNRR$ 、 $=NN(R)C(O)NR$ 、 $=N_2$ 等は、炭素原子のみに対する置換基である場合があり、一方、二価の置換基 $=O$ 及び $=NR$ は、硫黄に対する置換基である場合もある。一般的には、二価の置換基による置換は、環系においてのみ生じる場合があり、2つのジェミナル水素原子、すなわち、置換前に飽和している同じ炭素原子に結合している水素原子の置き換えを必要とする。したがって、2価の置換基による置換は、環系の基 $-CH_2-$ 又は硫黄原子（ $=O$ 基もしくは $=NR$ 基のみ、1つもしくは2つの $=O$ 基が可能又は例えば、1つの $=O$ 基及び1つの $=NR$ 基が可能であり、各基が自由電子対を置き換える）においてのみ可能である。

10

【0322】

同位体は、本発明の原子又は化合物の全ての開示が全ての適切な同位体バリエーションを含むと理解されたい。特に、水素への言及は、重水素も含む。

20

【0323】

立体化学／溶媒和物／水和物：特に断らない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲全体をとおして、所定の化学式又は名称は、互変異体並びに全ての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、 E/Z 異性体等）並びにそれらのラセミ体及び別々のエナンチオマーの異なる割合での混合物、ジアステレオマーの混合物又は前述の形態のいずれかの混合物を包含するものとし、このような異性体及びエナンチオマーが存在する場合、その薬学的に許容し得る塩を含む塩及びその溶媒和物、例えば、遊離化合物の溶媒和物を含む水和物及び水和物又は該化合物の塩の溶媒和物及び水和物も包含するものとする。

【0324】

一般的には、実質的に純粋な立体異性体を当業者に公知の合成原理に従って、例えば、対応する混合物の分離により、立体化学的に純粋な出発物質を使用することによりかつ／又は立体選択的合成により得ることができる。光学活性体を調製する方法は、当技術分野において公知であり、例えば、ラセミ体の分離又は例えば、光学活性な出発物質から出発する合成及び／又はキラル試薬の使用による。

30

【0325】

本発明のエナンチオマー的に純粋な化合物又は中間体を例えば、公知の方法により（例えば、クロマトグラフィー分離又は結晶化により）分離することができる適切なジアステレオマー化合物又は中間体の調製及び後続の分離によるかつ／又はキラル試薬、例えば、キラル出発物質、キラル触媒又はキラル補助剤を使用することによる、不斉合成により調製することができる。

40

【0326】

さらに、対応するラセミ混合物からエナンチオマー的に純粋な化合物を調製する方法は、当業者に公知であり、例えば、キラル固定相上での対応するラセミ混合物のクロマトグラフィー分離又は適切な分割剤を使用するラセミ混合物の分割、例えば、ラセミ化合物を光学活性な酸もしくは塩基でジアステレオマー塩を形成し、続けて、この塩を分割し、この塩から所望の化合物を放出する手段又は対応するラセミ化合物を光学活性なキラル補助試薬で誘導体化し、続けて、ジアステレオマーを分離し、キラル補助基を除去すること又はラセミ体の動的分割（例えば、酵素的分割による）、適切な条件下での鏡像結晶の集合体からのエナンチオ選択的結晶化又は光学活性キラル補助剤の存在下で適切な溶媒からの

50

(部分)結晶化による。

【0327】

塩：本明細書において、「薬学的に許容し得る」という語句は、健全な医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題もしくは合併症なしに、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な利益／リスク比に見合った化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指すのに利用される。

【0328】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容し得る塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩を形成することにより修飾されている、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容し得る塩の例は、塩基性残基、例えば、アミンの鉱酸塩又は有機酸塩、酸性残基、例えば、カルボン酸のアルカリ塩又は有機塩等を含むが、これらに限定されない。

10

【0329】

例えば、このような塩は、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ゲンチジン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、リン酸、サリチル酸、コハク酸、硫酸及び酒石酸からの塩を含む。

【0330】

更なる薬学的に許容し得る塩をアンモニア、L-アルギニン、カルシウム、2,2'-イミノビスエタノール、L-リシン、マグネシウム、N-メチル-D-グルカミン、カリウム、ナトリウム及びトリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタンからのカチオンにより形成することができる。

20

【0331】

本発明の薬学的に許容し得る塩を塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から、従来の化学的方法により合成することができる。一般的には、このような塩を、これらの化合物の遊離の酸又は塩基の形態を水中又は有機希釈剤、例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールもしくはアセトニトリル中又はこれらの混合物中で、十分な量の適切な塩基又は酸と反応させることにより調製することができる。

【0332】

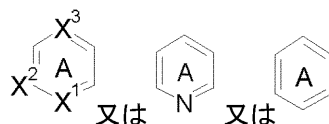
例えば、本発明の化合物の精製し又は単離するのに有用な上記言及されたもの以外の酸の塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）も本発明の一部を構成する。

30

【0333】

例えば、

【化42】



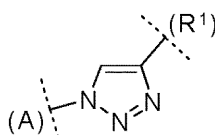
等の表現では、文字Aは、例えば、当該環と他の環との付着をより容易に示すために、環指定の機能を有する。

40

【0334】

どの隣接基とどの価数で結合するかを決定するのが重要である二価の基について、明確化のために必要な場合には、下記表現：

【化43】



又は (R²) - C (=O) NH - もしくは (R²) - NH C (=O) - のように、対応す

50

る結合パートナーが括弧内に示される。

【0335】

このような明確化がない場合には、二価の基を両方向に結合させることができる。すなわち、例えば、 $-C(=O)NH-$ は、 $-NHC(=O)-$ も含む（逆もまた同様）。

【0336】

基又は置換基は、多くの場合、対応する基の指定（例えば、 R^a 、 R^b 等）を有する多数の代替基／置換基の中から選択される。このような基が、分子の異なる部分で、本発明の化合物を規定するのに繰り返し使用される場合、種々の使用は、互いに全く独立しているとみなされることが指摘される。

【0337】

本発明の目的で、治療上有効量は、病気の症状を回避し又はこれらの症状を予防もしくは緩和し又は処置された患者の生存期間を延長することが可能な物質の量を意味する。

【0338】

略語リスト

10

20

30

40

50

【表 1】

Ac	アセチル
ACN	アセトニトリル
aq.	水性
ATP	アデノシン三リン酸
Bn	ベンジル
Boc	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル
Bu	ブチル
c	濃縮
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール
d	日
TLC	薄層クロマトグラフィー
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	<i>N</i> -エチル- <i>N,N</i> -ジイソプロピルアミン(ヒューニツヒ塩基)
DMAP	4- <i>N,N</i> -ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
equiv.	当量
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- <i>N,N,N',N'</i> -テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
<i>i</i>	イソ

10

20

30

40

50

conc.	濃
LC	液体クロマトグラフィー
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
m-CPBA	メタ-クロロパーオキシ安息香酸
Me	メチル
MeOH	メタノール
min	分
MS	質量分光法
NP	順相
n.a.	使用不能
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
Ph	フェニル
Pr	プロピル
Py	ピリジン
rac	ラセミ体
red.	還元
R _f (R _f)	保持係数
RP	逆相
rt	周囲温度
s	秒
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
S _N	求核置換
tBu	<i>tert</i> -ブチル
TEA	トリエチルアミン
temp.	温度
<i>tert</i>	第三級
Tf	トリフラート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー

10

20

30

40

t _{Ret.}	保持時間(HPLC)
Ts	トシラート
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー
UV	紫外線
Wt	重量

50

【0339】

実施例

本発明の特徴及び利点は、本発明の範囲を限定することなく、本発明の原理を例として例証する下記の詳細な実施例から明らかになるであろう。

【0340】

本発明の化合物の調製

全般

特に断らない限り、全ての反応を、化学実験室で一般的に使用されている方法を使用して、商業的に入手可能な装置で行う。空気及び／又は湿気に敏感な出発物質を保護ガス下で保存し、それらについての対応する反応及び操作を保護ガス（窒素又はアルゴン）下で行う。

10

【0341】

化合物が構造式とその命名法との両方により表わされる場合、矛盾があれば、構造式が優先される。

【0342】

マイクロ波反応をBiotage製のイニシエーター／リアクター又はCEM製のExplorer又はAnton Paar製のSynthos 3000もしくはMonowave 3000で、密閉容器（好ましくは、2、5又は20 mL）中において、好ましくは、攪拌しながら行う。

【0343】

クロマトグラフィー

20

薄層クロマトグラフィーをMerck製の既製のガラス上シリカゲル60 TLCプレート（蛍光インジケーターF-254付き）で行う。

【0344】

本発明の実施例化合物の分取高速クロマトグラフィー（RPHPLC）を、Waters製カラム（名称：SunFire（商標）Prep C18、OBD（商標）10 μ m、50×150 mmもしくはSunFire（商標）Prep C18、OBD（商標）5 μ m、30×50 mm又はXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）10 μ m、50×150 mmもしくはXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）5 μ m、30×150 mmもしくはXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）5 μ m、30×50 mm）及びYMC製カラム（名称：Actus-Triart Prep C18、5 μ m、30×50 mm）を備えたAgilent又はGilsonシステムで行う。

30

【0345】

化合物の溶出には、H₂O／ACNの種々の勾配を使用し、一方、Agilentシステムでは、水に5%酸性調整剤（H₂O／ACN（1／1）1 Lに対してHCOOH 20 mL）を加える（酸性条件）。Gilsonシステムでは、水に0.1% HCOOHを加える。

【0346】

Agilentシステムについての塩基性条件下でのクロマトグラフィーには、H₂O／ACN勾配も使用し、一方、5%塩基性調整剤を加えることにより、水をアルカリ性にする（50 g NH₄HCO₃ + NH₃（H₂O中の25%）50 mLをH₂Oと共に、1 Lにする）。Gilsonシステムでは、下記のように水をアルカリ性にする：NH₄HCO₃溶液（H₂O 1 L中の158 g）5 mL及びNH₃（H₂O中の28%）2 mLを補充し、H₂Oで1 Lにする。

40

【0347】

本発明の中間体及び実施例化合物の超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）をJASCO SFCシステムで、下記カラム：Chiralcel OJ（250×20 mm、5 μ m）、Chiralpak AD（250×20 mm、5 μ m）、Chiralpak AS（250×20 mm、5 μ m）、Chiralpak IC（250×20 mm、5 μ m）、Chiralpak IA（250×20 mm、5 μ m）、Chiralcel OJ（250×20 mm、5 μ m）、Chiralcel OD（250×20 mm、5 μ m）、Phenomenex Lux C2（250×20 mm、5 μ m）を使用して行う。

50

【0348】

中間体及び最終化合物の分析用HPLC（反応制御）を、Waters製カラム（名称：X Bridge（商標）C18、2.5 μ m、2.1×20mmもしくはXBridge（商標）C18、2.5 μ m、2.1×30mm又はAquity UPLC BEH C18、1.7 μ m、2.1×50mm）及びYMC製カラム（名称：Triart C18、3.0 μ m、2.0×30mm）及びPhenomenex製カラム（名称：Luna C18、5.0 μ m、2.0×30mm）を使用し
て行う。分析装置はそれぞれ、質量検出器も備えている。

【0349】

HPLC－質量分光分析／UV分光法

本発明の実施例化合物を特徴決定するための保持時間／MS－ESI⁺を、HPLC－MS装置（質量検出器付き高速液体クロマトグラフィー）を使用して生成する。注入ピークで溶出する化合物には、保持時間 $t_{Ret} = 0.00$ を与える。

10

【0350】

方法A

HPLC Agilent1100システム

MS 1200シリーズLC／MSD（API－ESI⁺／－3000V、四重極、G6140）

MSD信号設定 スキャン ポジティブ／ネガティブ 120～900m/z

検出信号 315nm（バンド幅170nm、リファレンスオフ）

スペクトル範囲 230～400nm

20

ピーク幅 <0.01分

カラム Waters、XBridge C18、2.5 μ m、2.1×20mmカラム

カラム温度 60℃

溶媒 A：20mM NH₄HCO₃／NH₃水溶液 pH9

B：ACN HPLCグレード

流量 1.00mL/分

勾配 0.00～1.50分 10%から95% B

1.50～2.00分 95% B

2.00～2.10分 95%から10% B

【0351】

30

方法B

HPLC Agilent1260シリーズ

MS 1200シリーズLC／MSD（MM－ESI⁺＋API－ESI⁺／－3000V、四重極、G6130）

検出 UV：254nm（バンド幅8、リファレンスオフ）

UV：230nm（バンド幅8、リファレンスオフ）

UVスペクトル範囲：190～400nm、ステップ：4nm

MS：ポジティブ及びネガティブモード

質量範囲 100～800m/z

カラム Waters；品番186003389；XBridge BEH C18、2.5 μ m、30×2.1mm

40

カラム温度 45℃

溶媒 A：H₂O中の5mM NH₄HCO₃／19mM NH₃；B：ACN（HPLCグレード）

流量 1.40mL/分

勾配 0.00～1.00分：5% Bから100% B

1.00～1.37分：100% B

1.37～1.40分：100% Bから5% B

【0352】

方法C

50

HPLC Agilent1260シリーズ
MS Agilent LC/MSD四重極
検出 MS：ポジティブ及びネガティブモード
質量範囲 100～750m/z
カラム Waters X-Bridge BEH C18、2.5 μm、2.1×30mm X P
カラム温度 45℃
溶媒 A：H2O中の20mM NH4HCO3／30mM NH3；B：ACN（HPLCグレード）
流量 1.40mL/分
勾配 0.0～1.00分 15%から95% B
1.0～1.30分 95% B

10

【0353】

方法D
HPLC Agilent1100/1200システム
MS 1200シリーズLC/MSD（MM-ES+APCI +／-3000V、四重極、G6130B）
MSD信号設定 スキャン ポジティブ 150～750
検出信号 UV254nm、230nm、214nm（バンド幅8、リファレンスオフ）
スペクトル 範囲：190～400nm；スリット：4nm
ピーク幅 >0.0031分（応答時間0.063秒、80Hz）
カラム Waters、品番186003389、XBridge BEH C18、2.5 μm、2.1×30mm）カラム
カラム温度 45℃
溶媒 A：H2O中の5mM NH4HCO3／18mM NH3（pH=9.2）
B：ACN（HPLCグレード）
流量 1.4mL/分
勾配 0.0～1.0分 15%から95% B
1.0～1.1分 95% B
停止時間：1.3分

20

【0354】

方法E
HPLC Agilent1100/1200システム
MS 1200シリーズLC/MSD（MM-ES+APCI +／-3000V、四重極、G6130B）
MSD信号設定 スキャン ポジティブ／ネガティブ 150～750
検出信号 UV254nm、230nm、214nm（バンド幅8、リファレンスオフ）
スペクトル 範囲：190～400nm；スリット：4nm
ピーク幅 >0.0031分（応答時間0.063秒、80Hz）
カラム Waters、品番186003389、XBridge BEH C18、2.5 μm、2.1×30mm）カラム
カラム温度 45℃
溶媒 A：H2O中の5mM NH4HCO3／18mM NH3（pH=9.2）
B：ACN（HPLCグレード）
流量 1.4mL/分
勾配 0.0～1.0分 15%から95% B
1.0～1.1分 95% B
停止時間：1.3分

30

40

【0355】

方法F
HPLC Agilent1100/1200システム

50

MS	1200シリーズLC/MSD (API-ES + / - 3000 / 3500 V、四重極、G6140A)	
MSD信号設定	スキャン ポジティブ/ネガティブ 150~750	
検出信号	UV 254 nm、230 nm、214 nm (バンド幅10、リファレンスオフ)	
スペクトル	範囲：190~400 nm; スリット：4 nm	
ピーク幅	> 0.0031分 (応答時間0.063秒、80 Hz)	
カラム	YMC; 品番TA12S03-0302WT; Triart C18、3 μm、12 nm; 30 × 2.0 mmカラム	
カラム温度	45 °C	
溶媒	A : H2O + 0.11% ギ酸 B : ACN + 0.1% ギ酸 (HPLCグレード)	10
流量	1.4 mL/分	
勾配	0.0~1.0分 15%から95% B 1.0~1.1分 95% B	
停止時間	1.23分	
【0356】		
方法G		
UPLC-MS	Waters Acquity-UPLC-SQ検出器-2	
MSD信号設定	スキャン ポジティブ/ネガティブ 100~1500、 ソース電圧：キャピラリー電圧 (kV) -3.50、コーン (V	20
) : 50		
	ソースTemp : 脱溶媒和Temp (°C) : 350 ソースガス流量 : 脱溶媒和 (L/Hr) : 750、コーン (L/Hr)	
: 50		
検出信号	ダイオードアレイ	
スペクトル	範囲：200~400 nm; 分解能：1.2 nm	
サンプリングレート	10ポイント/秒	
カラム	AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 × 50 mm	
カラム温度	35 °C	
溶媒	A : ACN中の0.07% ギ酸 B : 水中の0.07% ギ酸	30
流量	0.6 mL/分	
勾配	0.0~0.30分 97% B 0.30~2.20分 97%から2% B 2.20~3.30分 2% B 3.30~4.50分 2%から97% B 4.50~4.51分 97% B	
【0357】		
方法H		
UPLC-MS	Waters Acquity-バイナリソルベントマネージャー-UPLC-S	40
Q検出器-2		
MSD信号設定	スキャン ポジティブ&ネガティブ 100~1500 ソース電圧：キャピラリー電圧 (kV) -3.50、コーン (V	
) : 50		
	ソースTemp : 脱溶媒和Temp (°C) : 350 ソースガス流量 : 脱溶媒和 (L/Hr) : 750、コーン (L/Hr)	
: 50		
検出信号	ダイオードアレイ	
スペクトル	範囲：200~400 nm; 分解能：1.2 nm	
サンプリングレート	10ポイント/秒	50

カラム AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm
カラム温度 35 $^{\circ}$ C
溶媒 A : A C N 中の 0.07 % ギ酸
B : 水中の 0.07 % ギ酸
流量 0.6 mL/分
勾配 0.0 ~ 0.40 分 97 % B
0.40 ~ 2.50 分 97 % から 2 % B
2.50 ~ 3.40 分 2 % B
3.40 ~ 3.50 分 2 % から 97 % B
3.50 ~ 4.0 分 97 % B

10

【0358】

方法 I
L C - M S Waters Arc-H P L C - S Q 検出器 - 2
M S D 信号設定 E S I スキャン ポジティブ & ネガティブ
キャピラリー電圧 3.50 kV コーン電圧 30 V 脱溶媒
和ガス 750 L/Hr 脱溶媒和 Temp 350 $^{\circ}$ C
カラム X-Bridge C18、4.6 $\times$ 75 mm、3.5 μ
カラム温度 35 $^{\circ}$ C
溶媒 A : 水中の 10 mM 酢酸アンモニウム
B : A C N
流量 1.0 mL/分
勾配 0.0 ~ 0.75 分 5 % B
0.75 ~ 1.50 分 5 % から 40 % B
1.50 ~ 5.0 分 40 % から 98 % B
5.0 ~ 7.0 分 98 % B

20

【0359】

方法 J
L C - M S Waters Acquity-U P L C - S Q 検出器 - 2
M S D 信号設定 E S I スキャン ポジティブ & ネガティブ
キャピラリー電圧 3.50 kV コーン電圧 50 V 脱溶媒
和ガス 750 L/Hr 脱溶媒和 Temp 350 $^{\circ}$ C
カラム Waters Acquity-U P L C - S Q 検出器 - 2
カラム温度 35 $^{\circ}$ C
溶媒 A : A C N 中の 0.05 % T F A
B : 水中の 0.05 % T F A
流量 0.6 mL/分
勾配 0.0 ~ 0.3 分 97 % B
0.3 ~ 2.2 分 97 % から 2 % B
2.2 ~ 3.3 分 2 % B

30

【0360】

方法 K
L C - M S Waters Arc-H P L C - S Q 検出器 - 2
M S D 信号設定 E S I スキャン ポジティブ & ネガティブ
キャピラリー電圧 3.50 kV コーン電圧 30 V 脱溶媒
和ガス 750 L/Hr 脱溶媒和 Temp 350 $^{\circ}$ C
カラム X-Bridge C18、4.6 $\times$ 75 mm、3.5 μ
カラム温度 35 $^{\circ}$ C
溶媒 A : 水中の 10 mM 酢酸アンモニウム
B : A C N
流量 2.0 mL/分

40

50

勾配 0.0~0.2分 10% B
0.2~2.50分 10%から75% B
2.50~3.0分 75%から100% B
3.0~4.8分 100% B

【0361】

方法L

HPLC Agilent1260シリーズ
MS Agilent LC/MSD四重極
検出 MS：ポジティブ及びネガティブモード
質量範囲 550~1200m/z
カラム Waters X-Bridge BEH C18、2.5µm、2.1×30mm XP
カラム温度 45℃
溶媒 A：H₂O中の20mM NH₄HCO₃/30mM NH₃；B：ACN（HPLCグレード）
流量 1.40mL/分
勾配 0.00~1.50分：50% Bから95% B
1.50~2.00分：95% B

10

【0362】

方法M

HPLC Agilent1260シリーズ
MS Agilent LC/MSD四重極
検出 MS：ポジティブ及びネガティブモード
質量範囲 550~1200m/z
カラム Waters X-Bridge BEH C18、2.5µm、2.1×30mm XP
カラム温度 45℃
溶媒 A：H₂O中の20mM NH₄HCO₃/30mM NH₃；B：ACN（HPLCグレード）
流量 1.40mL/分
勾配 0.00~1.00分：50% Bから95% B
1.00~1.30分：95% B

20

30

【0363】

方法N

HPLC Agilent1260シリーズ
MS Agilent LC/MSD四重極
検出 MS：ポジティブ及びネガティブモード
質量範囲 100~750m/z
カラム YMC-Triart C18、3µm、12nm、2.0×30mm
カラム温度 45℃
溶媒 A：H₂O+0.11%ギ酸、B：ACN（HPLCグレード）+0.1%ギ酸
流量 1.40mL/分
勾配 0.00~1.00分：15% Bから95% B
1.00~1.30分：95% B

40

【0364】

方法O

HPLC Waters-Alliance 2996
検出信号 PDA検出器
スペクトル 範囲：200~400nm；分解能：1.2nm
サンプリングレート 1ポイント/秒
ELSDパラメータ ガス圧：50PSI、ドリフトチューブTemp：50℃、ゲイン：500

50

カラム Atlantis T3 (4.6 × 250 mm) 5.0 μm
カラム温度 周囲温度
溶媒 A : 10 mM 酢酸アンモニウム
B : A C N
流量 0.7 mL/分
勾配 0.0 ~ 1.20分 2% B
1.2 ~ 10.0分 2% から 98% B
10.0 ~ 12.0分 98% B
12.0 ~ 14.0分 97 から 2% B
14.0 ~ 16.0分 2% B

10

【0365】

方法P
UPLC-MS Waters Acquity-UPLC-SQ検出器-2
MSD信号設定 スキャン ポジティブ/ネガティブ 100~1500
ソース電圧:キャピラリー電圧 (kV) -3.50、コーン (V)
) : 50

ソースTemp:脱溶媒和Temp (°C) : 350
ソースガス流量:脱溶媒和 (L/Hr) : 650

検出信号 ダイオードアレイ
スペクトル 範囲:200~400nm;分解能:1.2nm
サンプリングレート 10ポイント/秒
ELSDパラメータ ガス:2.0SLM、ネブライザーTemp:40°C、蒸発Temp:45°C

20

カラム AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 × 50 mm
カラム温度 50°C
溶媒 A : 水中の0.05% ギ酸
B : A C N中の0.05% ギ酸

流量 0.6 mL/分
勾配 0.0 ~ 2.20分 3% から 98% B
2.20 ~ 3.20分 98% B
3.20 ~ 3.50分 98% から 3% B
3.50 ~ 4.20分 2% B

30

【0366】

方法Q
HPLC-MS 2998PDA検出器及びSQ検出器-2を備えたWaters Arc-HPLC
MSD信号設定 スキャン ポジティブ&ネガティブ 100~1500
ソース電圧:キャピラリー電圧 (kV) -3.50、コーン (V)
) : 30

ソースTemp:脱溶媒和Temp (°C) : 350
ソースガス流量:脱溶媒和 (L/Hr) : 750

40

検出信号 PDA検出器
スペクトル 範囲:200~400nm;分解能:1.2nm
サンプリングレート 10ポイント/秒
カラム X-Bridge C18、4.6 × 50 mm、3.5 μm
カラム温度 35°C
溶媒 A : 水中10 mM 酢酸アンモニウム
B : A C N

流量 1.0 mL/分
勾配 0.0 ~ 0.75分 5% B

50

0.75～1.50分 5%から40% B
1.50～5.0分 40%から98% B
5.0～7.0分 98% B
7.0～9.0分 98%から5% B
9.0～10.01分 5% B

【0367】

方法R

HPLC Agilent1200システム

カラム Chiralpak IE、5.0 μm、2.1×150mmカラム

カラム温度 40℃

溶媒 EtOH／ヘプタン 1：1＋0.1% ジエチルアミン（均一濃度）

流量 0.60 mL/分

10

【0368】

GCMS

方法U

GC 7693オートサンプラー及び5977A MSDを備えた

Agilent Technologies-7890B GCシステム

注入温度 230℃

カラム流量 2.0 mL/分

溶媒遅延 1.5分

分割比 10：01

カラムオープン温度プログラム 100℃／1分、20℃／分／310℃／5分

総実行時間 16分

インターフェース温度 150℃

イオンソース温度 230℃

ガス He

カラム及びカラム寸法 ZB-5MS（30m×0.32mm；1 μm）

MSDスキャン範囲 50～900

20

【0369】

方法V

GC 7693オートサンプラー及び5977A MSDを備えた

Agilent Technologies-7890B GCシステム

注入温度 230℃

カラム流量 2.0 mL/分

溶媒遅延 1.5分

分割比 10：01

カラムオープン温度プログラム 40℃／2分、15℃／分／200℃／1分、25℃／分／310℃／0分

総実行時間 18分

インターフェース温度 150℃

イオンソース温度 230℃

ガス He

カラム及びカラム寸法 ZB-5MS（30m×0.32mm；1 μm）

MSDスキャン範囲 50～900

30

40

【0370】

方法W

GC 7693オートサンプラー及び5977A MSDを備えた

Agilent Technologies-7890B GCシステム

注入温度 230℃

カラム流量 2.0 mL/分

50

溶媒遅延 1.5 分
分割比 10 : 0.1
カラムオープン温度プログラム 60℃ / 3 分、20℃ / 分 / 310℃ / 2 分
総実行時間 18 分
インターフェース温度 150℃
イオンソース温度 230℃
ガス He
カラム及びカラム寸法 ZB-5MS (30m × 0.32mm ; 1 μm)
【0371】

方法 SFC-1

メイク Waters UPC²-MS
ソフト Empower3
MS QDa
カラム CHIRALCEL OX-3 (4.6 × 150mm) 3 μm
A-溶媒 CO₂
B-溶媒 ACN
総流量 3 g/分
% 共溶媒 15
ABPR 1500 psi
カラム temp 30℃
PDA 範囲 200nm ~ 400nm
分解能 1.2 nm
MS パラメータ -
QDa MS スキャン範囲 100 Da ~ 1000 Da
コーン電圧

ポジティブスキャン 20 V
ネガティブスキャン 15 V

【0372】

方法 SFC-2

メイク Waters UPC²-MS
ソフト Empower3
MS QDa
カラム (R,R)WHELK-01 (4.6 × 150mm) 3.5 μm
A-溶媒 CO₂
B-溶媒 イソプロパノール中の 0.5% イソプロピルアミン
総流量 3 g/分
% 共溶媒 40
ABPR 1500 psi
カラム temp 30℃
PDA 範囲 200nm ~ 400nm
分解能 1.2 nm
MS パラメータ -
QDa MS スキャン範囲 100 Da ~ 1000 Da
コーン電圧

ポジティブスキャン 20 V
ネガティブスキャン 15 V

【0373】

本発明の化合物及び中間体を以下に記載される合成方法により調製する。同合成方法において、一般式の置換基は、上記与えられた意味を有する。これらの方法は、本発明の主題及び特許請求される化合物の範囲をこれらの実施例に限定することなく、本発明の例証

であると意図される。出発化合物の調製が記載されていない場合、それらは、商業的に入手可能であるか又はそれらの合成が、先行技術に記載されているか又はそれらを本明細書に記載された公知の先行技術の化合物もしくは方法と同様に調製することができる、すなわち、これらの化合物を合成することは、有機化学者の技能の範囲内にある。文献に記載されている物質を公表されている合成方法に従って調製することができる。以下の化学構造が、例えば、不斉置換炭素原子の立体中心の正確な配置なしに示される場合には、両方の配置がこのような表現に含まれ、開示されているとみなされるものとする。ラセミ体における立体中心の表現は、常に、両方のエナンチオマー（他に定義された立体中心が存在しない場合）又は可能性のある他の全てのジアステレオマー及びエナンチオマー（定義された又は定義されていない立体中心が追加で存在する場合）を含み、開示しているものとみなすものとする。

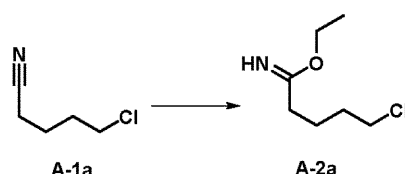
10

【0374】

スピロケトン中間体の合成 A

A-2aの合成に関する実験手順

【化44】



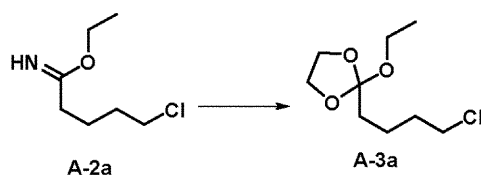
20

EtOH (136 mL) 中の5-クロロペンタンニトリル (22.9 g、195 mmol、1.00 当量) の懸濁液に、塩化アセチル (111 mL、1.56 mol、8.00 当量) を 0℃ で滴下した。反応混合物を室温まで放温し、12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、Et₂O で洗浄し、粗生成物 A-2a を、更に精製することなく次の工程で HCl 塩としてそのまま使用した (HPLC 法: A; $t_{ret} = 1.03$ 分; $[M+H]^+ = 164$)。

【0375】

A-3aの合成に関する実験手順

【化45】



30

粗 A-2a (HCl 塩) (28.0 g、140 mmol、1.00 当量) 及びエチレングリコール (7.38 g、119 mmol、0.90 当量) を、DCM (300 mL) に溶解し、室温で 6 日間攪拌した。得られた懸濁液を減圧下で濃縮し、Et₂O (200 mL) で希釈し、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、DCM (200 mL) に溶解し、KOH 溶液 (水中 2 M、150 mL) で処理した。相を完全に保持しながら、混合物を室温で一晩攪拌した。相を分離し、水相を DCM (2×) で抽出し、そして合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗オルソエステル A-3a を、更に精製することなく次の工程に使用した (HPLC 法: A; $t_{ret} = 1.37$ 分; $[M+H]^+ = 163$)。

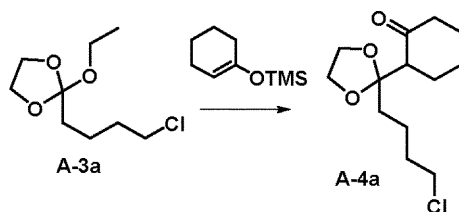
40

【0376】

A-4aの合成に関する実験手順

50

【化 4 6】

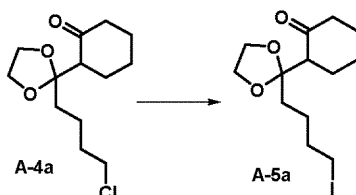


粗 A-3a (22.3 g、107 mmol、1.00 当量)、1-シクロヘキセニルオキシトリメチルシラン (16.4 mL、82.3 mmol、0.80 当量) 及び塩化亜鉛 (10.2 g、74.8 mmol、0.70 当量) を、DCM (120 mL) に溶解し、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加により処理した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を N P-クロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 A-4a を与えた (HPLC 法: A; $t_{ret} = 1.25$ 分; $[M+H]^+ = 283$)。

【0377】

A-5a の合成に関する実験手順

【化 4 7】

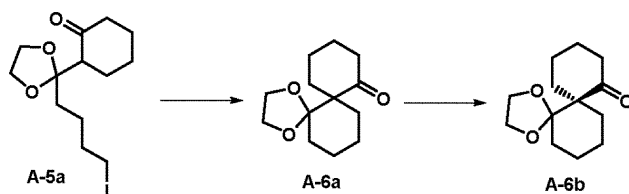


A-4a (14.9 g、57.1 mmol、1.00 当量) 及びヨウ化ナトリウム (25.9 g、171 mmol、3.00 当量) を、アセトン (120 mL) に溶解し、還流下で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM で希釈し、そして飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物 A-5a を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【0378】

A-6b の合成に関する実験手順

【化 4 8】



A-5a (30.0 g、85.0 mmol、1.00 当量) を、THF に溶解した。混合物をカリウム tert-ブトキシド (28.7 g、256 mmol、3.0 当量) を用いて 0 °C で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (2 mL) の添加によりクエンチし、Et₂O 及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により希釈した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を N P-クロマトグラフィーにより精製して、(ラセミ) 化合物 A-6a を与えた (HPLC 法: A; $t_{ret} = 1.17$ 分; $[M+H]^+ = 225$)。

【0379】

反応シーケンス A-1a → A-6a は、Marko et al., THL 2003, 44, 3333-3336 及び Maulide et al., Eur. J. Org. Chem. 2004, 19:3962-3967 に基づいている。

【0380】

次に、エナンチオマー A-6b は、別のエナンチオマーの後、第 2 のピークとして溶出

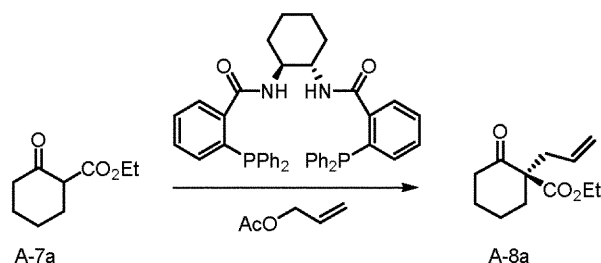
しているエナンチオマー A-6b (HPLC法: A; $t_{ret}=1.17$ 分; $[M+H]^+=225$ / SFC方法: SFC-1; $t_{ret}=2.99$ 分) を用いる SFC (Lux Cellulose-4 カラム (250×30mm、5 μ m)、30℃ カラム温度、共溶媒として 90% CO₂、10% ACN を用いて) によるキラル分離の後、得ることができる。

【0381】

A-6b の合成に関する代替手順

工程 1

【化 49】



乾燥した清潔な反応器に、窒素下でトルエン (234 L) を入れた (注: この反応には合計 2.5 V のトルエン)。水 (1.56 kg、85.5 mol、H₂O: Pd = 160:1 を保持) を加え、続いて窒素下で 1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (175.5 kg、1527.6 mol、2.0 当量)、次にトルエン (13 L) で供給配管 (the charging line) をすすいだ。A-7a (130.0 kg、763.8 mol) を窒素下に加え、続いてトルエン (13 L) ですすいだ。酢酸アリル (98.8 kg、992.9 mol、1.3 当量) を窒素下に加え、トルエン (13 L) ですすいだ。攪拌しながら、混合物を 0.5 時間で 10℃ に冷却した。溶液に窒素を約 30 分間散布することにより、バッチを脱気した。脱気したトルエンの (S, S)-DACH-Ph Trost リガンド (0.429 kg、0.619 mol、0.081 mol%) (13 L) (注: Pd: リガンド = 1: 1.15 を保持) を加え、続いて脱気したトルエン (13 L) ですすいだ。脱気したトルエン (13 L) のアリルパラジウム (II) クロリド二量体 (97.5 g、267 mol、0.035 mol%) を加え、続いて脱気したトルエン (13 L) ですすいだ。バッチを 10~15℃ で少なくとも 8 時間保持した。HPLC により反応が完了した後、25℃ 未満の水 (260 L) 中の N-アセチル-L-システイン (3.9 kg、22.9 mol、0.03 当量) の溶液を加えた。得られた溶液を 20~25℃ に温め、20~25℃ で少なくとも 1 時間保持した。相をカットして水層の底部を廃棄した後、10 重量% NH₄Cl 水溶液 (260 L) を加えた。混合物を 10 分間攪拌した後、水層の底部を排出した。さらに、有機相を水 (130 L) で洗浄した。有機層を、非常に短いセライトパッドを通して濾過し、反応器及びセライトベッドをトルエン (65 L) ですすいだ。濾液を清潔な反応器に入れ、次にトルエンを真空下、40~50℃ で留去する。粗生成物を次の工程にそのまま使用するか、又は生成物をトルエン (65 L) の最少量の助けにより容器に排出し、そして 20~23℃ で保存した。通常、150 kg の A-8a を、 $\geq 90:10$ のエナンチオマー比により収率 96% で淡黄色の油状物として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.75 (ddt, J = 14.8, 9.4, 7.5 Hz, 1H), 5.06-5.00 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.51-2.43 (m, 3H), 2.33 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 207.7, 171.6, 133.5, 118.4, 61.3, 61.0, 41.3, 39.4, 35.9, 27.7, 22.6, 14.3。ESI-MS: m/z 211 [M+H]⁺。

【0382】

工程 2

10

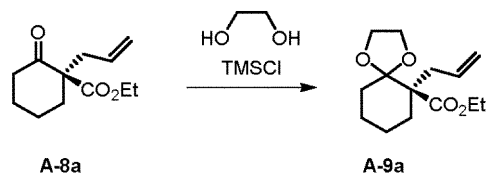
20

30

40

50

【化 5 0】



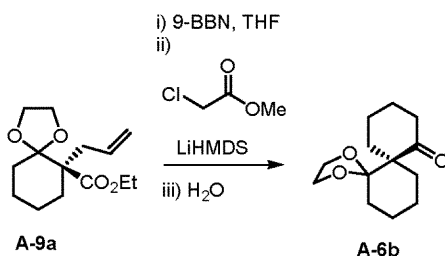
工程 1 からの A-8a (150 kg、713.4 mol) を含む反応器に (使用する場合は 1V 未満のトルエン)、エチレングリコールを加えて、黄色の二相性混合物を与えた。混合物を 10～15℃ に冷却した後、20～30℃ の間の内部温度を維持する速度で、TMSCl (193.5 kg、1783.5 mol、2.5 当量) を少なくとも 15 分にわたって加えた (橙色の二相性混合物を得た)。混合を達成するには十分な攪拌が必要である。バッチを 20～25℃ で 2 時間保持した後、攪拌を停止し、そして 20～25℃ で少なくとも 15 分間保持した。バッチを 0～5℃ に冷却した。水 (600 L) 中の NaOH (96 kg、1854.8 mol、2.6 当量) を、20℃ 未満の内部温度に維持する速度で加えた (淡黄色の濁った二相性混合物を得た)。トルエン (300 L) を加え、次にバッチを 10 分間攪拌した。相をカットして底部の水層を除去した後 (注: 沈殿物は中間期 (interphase) で形成する可能性がある)、有機層を水 (300 L) で 2 回洗浄した。有機相を、短いセライトパッドを通して濾過して、不溶性固体 / 中間期を除去した。有機溶液を清潔で乾燥した反応器に入れ、次に溶媒を 40～50℃ で攪拌可能な最小量まで留去した。粗生成物 A-9a (189 kg、95.2 重量%、収率 100%) を、最小量のトルエンの助けで容器に排出した。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.65 (ddt, $J = 14.7, 8.1, 6.6$ Hz, 1H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 4H), 2.81 (dd, $J = 13.9, 6.6$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 13.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.75-1.35 (m, 7H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.7, 134.3, 117.6, 110.9, 65.0, 64.7, 60.5, 54.6, 36.2, 32.3, 30.3, 23.3, 20.9, 14.4. ESI-MS: m/z 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0383】

工程 3

【化 5 1】



乾燥した清潔な反応器に、9-BBN (688.5 kg、401 mol、1.2 当量) を窒素下で加えた。溶液を 0～5℃ に冷却して、スラリーを得た。工程 2 からの A-9a (85.0 kg、334.2 mol) を、0～5℃ で加え、THF (40 L) ですすいだ。混合物を 1 時間で 20～23℃ まで温め、20～23℃ で少なくとも 1 時間保持した。その混合物を -45～-40℃ に冷却した後、クロロ酢酸メチル (69.6 kg、1.3 当量) を一度に加え、続いて温度を -35℃ 未満に保持しながら LiHMDS (909.5 kg、1102.9 mol) を滴下した。次に、バッチを 1 時間で 20～23℃ まで温め、次に 20～23℃ で少なくとも 18 時間保持した。約 12～13V の溶媒を、加熱 (35℃) しながら真空下で蒸留により除去した。EtOH (255 kg) を加え、続いて H_2O (212.5 L) 中の NaOH (13.4 kg) の溶液を加えた。混合物を還流 (66～70℃) で少なくとも 14 時間加熱した。

【0384】

その後、約5～6Vの溶媒を還流下での蒸留により除去し、バッチを20～25℃に冷却し、次に短いセライトパッドを通して濾過して不溶性物質を除去し、そしてヘプタン（160L）ですすいだ。約5～6Vの溶媒（又は残留THFとエタノールの大部分）を、減圧下、40～50℃で蒸留する。バッチを20～25℃に冷却した。その後、水（255L）を加え、粗生成物をヘプタン（2364.8kg）で2回抽出した。合わせたヘプタン層を水（85L）で1度洗浄した。40～50℃で真空下での蒸留による溶媒の除去後、粗生成物（52.7kg、87.5重量%）を、分析収率52.6%で黄色の油状物として得た。粗生成物A-6bを次の工程にそのまま使用した。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.01-3.82 (m, 4H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.382.34 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 6H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.27-1.18 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

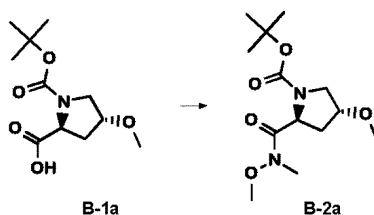
10

【0385】

アルコールー、ピラゾルー、及びトシラートー中間体の合成B

B-2aの合成に関する実験手順

【化52】



20

B-1a（4.92g、19.1mmol、1.00当量）、N,N'-カルボニルジイミダゾール（5.14g、28.6mmol、1.50当量）及びモレキュラーシーブ（3A、500mg）を、DCM（29.5mL）に溶解し、室温で40分間攪拌した。完全な活性化の後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（2.79g、28.6mmol、1.50当量）を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。完全な変換の後、水（1000mL）及びDCM（150mL）を加え、そして相を分離し、水相をDCMで抽出した（2×）。合わせた有機相をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をNPクロマトグラフィーにより精製して、生成物B-2aを与えた。

30

【0386】

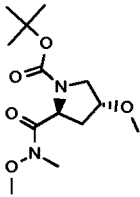
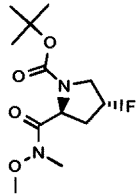
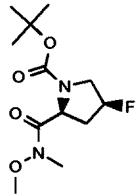
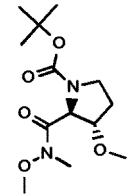
以下の中間体B-2（表1）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 2】

表 1

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
B-2a		0.43	189 ([M+H-Boc] ⁺)	C
B-2b		0.47	177 ([M+H-Boc] ⁺)	C
B-2c		1.47	177 ([M+H-Boc] ⁺)	H
B-2d		0.44	189 ([M+H-Boc] ⁺)	C

10

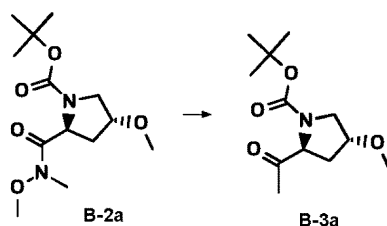
20

【0387】

B-3aの合成に関する実験手順

【化53】

30



B-2a (4.88 g、16.9 mmol、1.00 当量) を、アルゴン雰囲気下、THF (15 mL) に溶解し、-10℃に冷却した。ブロモ(メチル)マグネシウム (MeT H F 中 3.4 M、6.46 mL、22.0 mmol、1.3 当量) を加え、-10℃で1時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を-20℃に冷却し、ブラインの添加によりクエンチした。得られた混合物をDCMで抽出した(3×)。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、B-3aを得た。

40

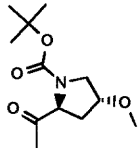
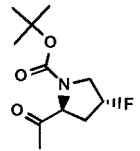
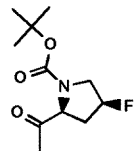
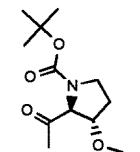
【0388】

以下の中間体B-3(表2)は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 3】

表2

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
B-3a		0.97	144 ([M+H-Boc] ⁺)	A
B-3b		0.50	132 ([M+H-Boc] ⁺)	C
B-3c		1.56	132 ([M+H-Boc] ⁺)	H
B-3d		0.48	144 ([M+H-Boc] ⁺)	C

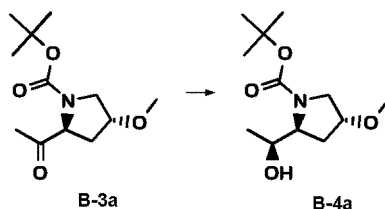
10

20

【0389】

B-4aの合成に関する実験手順

【化54】



30

(R)-メチル オキサザボロリジン (0.99 g、3.3 mmol、0.20 当量) を、アルゴン雰囲気下で THF (2 mL) に溶解し、-5 °C に冷却した。ボラン-ジメチルスルフィド錯体 (1.0 M、2.2 mL 2.2 mmol、1.3 当量) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を -5 °C に冷却し、B-3a (4.1 g、17 mmol、1 当量) をゆっくりと滴下した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。出発物質の完全な変換の後、反応物を -10 °C に冷却し、そして MeOH の添加によりクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、水 (150 mL) 及びギ酸 (0.5 mL) に溶解し、DCM で抽出した (3 ×)。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、NP クロマトグラフィーにより精製して、生成物 B-4a を与えた。

40

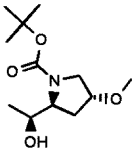
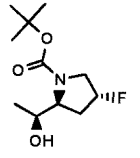
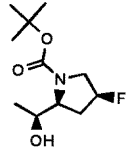
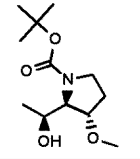
【0390】

以下の中間体 B-4 (表 3) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 4】

表3

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
B-4a		0.44	190 ([M+H-tBu] ⁺)	C
B-4b		0.46	178 ([M+H- tBu] ⁺)	C
B-4c		1.96	178 ([M+H- tBu] ⁺)	H
B-4d		0.44	190 ([M+H- tBu] ⁺)	C

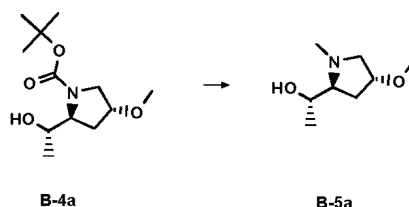
10

20

【0391】

B-5aの合成に関する実験手順

【化55】



30

B-4a (306 mg、12.5 mmol、1.00 当量) を、アルゴン雰囲気下で THF (30.6 mL) に溶解した。水素化アルミニウムリチウム (THF 中 1 M、24.9 mL、25.0 mmol、2.00 当量) をゆっくりと加えた。反応物を 60 °C で 1 時間攪拌した。完全な変換の後、反応物を室温に冷やし、Rochelle 塩溶液及び KOH を加え、そして 1 時間攪拌した。既存の懸濁液を DCM で抽出し (3 ×)、合わせた有機相を減圧下で濃縮して、B-5a を生成した。

【0392】

以下の中間体 B-5 (表 4) は、類似の方法で利用可能である。重水素化中間体 B-5 は同様にして得られたが、水素化アルミニウムリチウムは重水素化アルミニウムリチウムにより交換される。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 5】

表4

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
B-5a		0.92	160	A
B-5b		0.92	148	A
B-5c		0.24	148	H
B-5d		0.07	160	C
B-5e		5.34	149	V

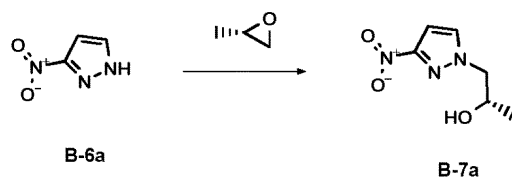
10

【0393】

20

B-7aの合成に関する実験手順

【化56】



B-6a (502 mg、4.22 mmol、1.00 当量) を、ACN (6 mL)、炭酸セシウム (2.04 g、6.24 mmol、1.49 当量) に溶解し、(2S)-2-メチルオキシラン (420 μ L、5.93 mmol、1.41 当量) を加えた。反応物を、窒素雰囲気下、80℃で18時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を濾過し、ACNで洗浄し、そして濾液を減圧下で濃縮した。混合物をRPクロマトグラフィーにより精製して、B-7aを生成した。

30

【0394】

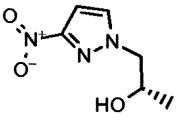
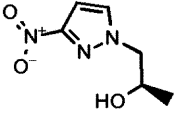
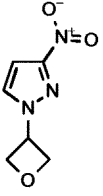
中間体B-7 (表5) は、対応するエポキシド又はハロゲン化アルキルを用いて類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 6】

表5

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
B-7a		0.14	172	C
B-7b		0.15	172	C
B-7c		0.31	170	C

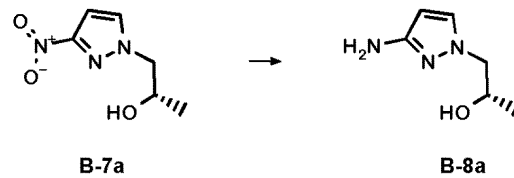
10

【0395】

B-8aの合成に関する実験手順

20

【化57】



B-7a (545 mg、3.18 mmol、1.00 当量) を、EtOH (40 mL) に溶解し、パラジウム (10%担持炭、40.0 mg、0.04 mmol、0.01 当量) を加えた。反応物を、水素雰囲気 (3 bar) 下、室温で4時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を濾過し、EtOHで洗浄し、減圧下で濃縮してB-8aを与え、これを精製することなく次の工程に使用した。

30

【0396】

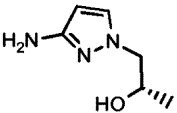
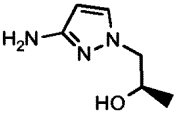
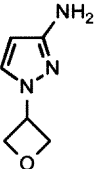
中間体B-8 (表6) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 7】

表6

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
B-8a		0.08	142	C
B-8b		0.08	142	C
B-8c		0.14	140	A

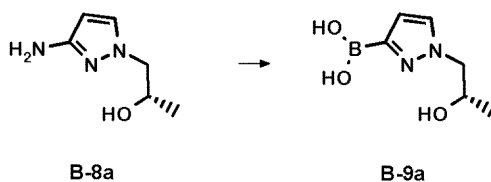
10

【0397】

B-9aの合成に関する実験手順

【化58】

20



B-8a (222 mg、1.57 mmol、1.00 当量) 及びビス(ピナコラト)ジボロン(450 mg、1.73 mmol、1.10 当量)を、ACN (5 mL)に溶解した。亜硝酸tert-ブチル(504 μ L、4.25 mmol、2.70 当量)を加え、反応物を窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮してB-9aを生成し、これを精製することなく次の工程に使用した。

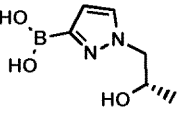
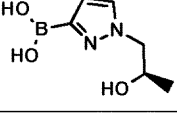
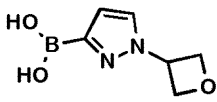
30

【0398】

中間体B-9(表7)は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 8】

表7

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
B-9a		0.08	170	C
B-9b		0.07	170	C
B-9c		0.07	168	C

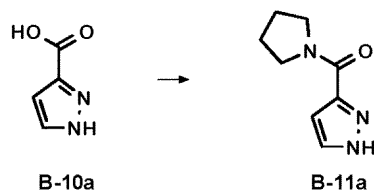
40

【0399】

B-11aの合成に関する実験手順

50

【化 5 9】



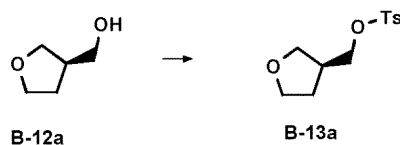
1H-ピラゾール-3-カルボン酸（500mg、4.46mmol、1.00当量）を、ACN（4.5mL）に溶解した。ピロリジン（745 μ L、8.92mmol、2.00当量）、DIPEA（1.50mL、8.92mmol、2.00当量）及び1-プロパンホスホン酸無水物（2.00mL、6.69mmol、1.50当量）を加え、完全な変換まで反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃で希釈し、DCMで抽出し、有機相を乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をNPクロマトグラフィーにより精製して、B-11aを得た（HPLC法：C、t_{ret} = 0.14分；[M+H]⁺ = 166）。

10

【0400】

B-13aの合成に関する実験手順

【化 6 0】



20

DCM（50mL）中のB-12a（5.00g、4.90mmol、1.00当量）及びピリジン（7.75g、9.79mmol、2.00当量）の溶液に、p-トルエンシルホニルクロリド（14.0g、73.4mmol、1.5当量）を0℃で加えた。反応混合物を室温まで放温した。16時間後、反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した（2×）。合わせた有機層をHCl（1M）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次に減圧下で濃縮して、生成物B-13aを与えた。

【0401】

30

中間体B-13（表8）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 9】

表8

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
B-13a		2.37	257	G
B-13b		0.63	257	C
B-13c		1.08	260	A
B-13d		1.14	274	A
B-13e		1.18	274	A
B-13f		0.96	231	A
B-13g		1.09	260	A
B-13h		0.60	278	C

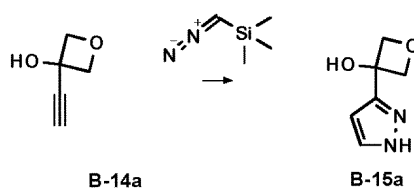
10

20

【0402】

B-15aの合成に関する実験手順

【化61】



30

3-エチニルオキシタン-3-オール（120 mg、1.16 mmol、1.00 当量）と（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中 2 M 溶液、2.00 mL、4.00 mmol、3.46 当量）を合わせ、完全な変換まで密閉バイアル中、50℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温に冷やし、MeOHで希釈し、溶媒を減圧下で除去して、粗 B-15a を得た（HPLC 法：C、 $t_{\text{ret}} = 0.08$ 分； $[M+H]^+ = 141$ ）。粗生成物を精製することなく次の工程に使用した。

40

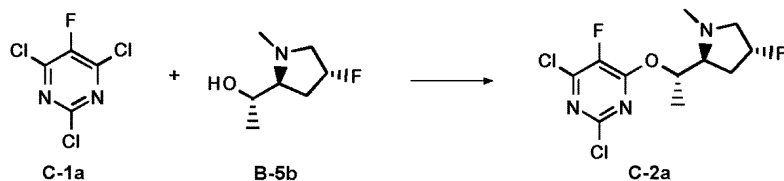
【0403】

ピリジン誘導体の合成 C

中間体 C-2aの合成に関する実験手順：

50

【化 6 2】



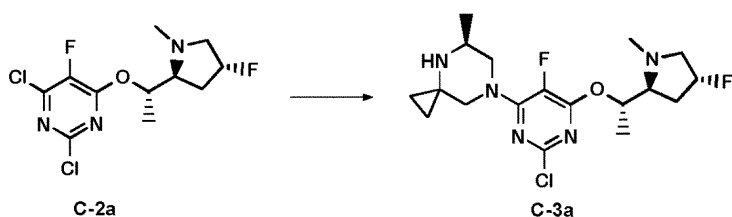
−78℃で、THF（10 mL）中の2,4,6-トリクロロ-5-フルオロピリミジン（1.00 g、4.87 mmol、1.00 当量）及びB-5b（739 mg、4.87 mmol、1.00 当量）の溶液に、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（1 M、5.00 mL、5.00 mmol、1.03 当量）を滴下し、混合物を10分間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、そして有機相を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物をNPクロマトグラフィーにより精製して、C-2aを生成した（HPLC法：B、 $t_{ret} = 1.00$ 分； $[M+H]^+ = 312$ ）。

10

【0404】

中間体C-3aの合成に関する実験手順：

【化 6 3】



20

DMSO（1 mL）中のC-2a（445 mg、1.43 mmol、1.00 当量）の溶液に、DIPEA（996 μ L、5.70 mmol、4.00 当量）及び（S）-5-メチル、4-7-ジアザスピロ〔2.5〕オクタンニ塩酸塩（300 mg、1.43 mmol、1.00 当量）を加えた。室温で72時間後、完全な変換が観察された。粗生成物をRPクロマトグラフィーにより精製して、C-3aを生成した。

30

【0405】

以下の中間体C-3（表9）は、対応するアミンを用いて類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 10】

表9

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
C-3a		0.99	402	B
C-3b		0.99	402	B
C-3c		1.20	488	B

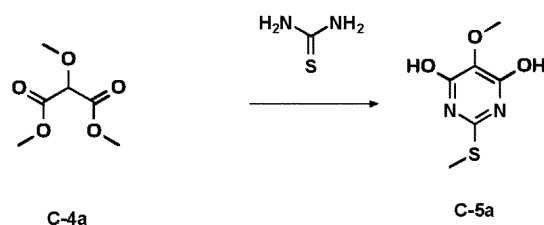
10

20

【0406】

C-5aの合成に関する実験手順：

【化64】



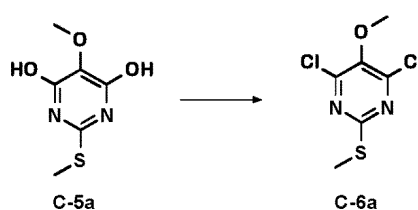
30

MeOH (360 mL) 中の 2-メトキシマロン酸ジメチルエステル (36.0 g、222 mmol、1.00 当量) 及びチオ尿素 (25.4 g、333 mmol、1.50 当量) の攪拌した溶液に、ナトリウムメトキシド (27.8 g、555 mmol、2.5 当量) を室温に加え、混合物を 80℃ で 24 時間攪拌した。完全な変換の後、ヨードメタン (41.0 g、289 mmol、1.30 当量) を室温でゆっくりとに加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を濃縮し、水を加え、そして反応混合物を 30 分間攪拌した。生成物を濾過により収集し、水で洗浄し、そして真空中で乾燥した。粗生成物 C-5a を、精製することなく次の工程に使用した (HPLC 法: H、t_{ret} = 0.89 分; [M+H]⁺ = 189)。

【0407】

中間体 C-6a の合成に関する実験手順：

【化65】



40

0℃で、C-5a (3.1 g、16 mmol、1.0 当量) と N,N-ジエチルアニリン

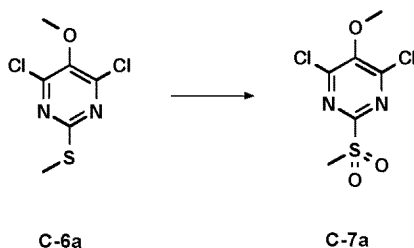
50

(0.4 mL) との攪拌した混合物に、 POCl_3 (13 g、81 mmol、5.0 当量) をゆっくりと加え、得られた混合物を 90°C で 16 時間攪拌した。完全な変換の後、混合物を室温に冷やし、過剰な POCl_3 を蒸発させ、水を加え、そして生成物を EtOAc での抽出により単離した。粗生成物を NP クロマトグラフィーにより精製して、 C-6a を得た (HPLC 法: H 、 $t_{\text{ret}} = 2.12$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 225$)。

【0408】

中間体 C-7a の合成に関する実験手順:

【化66】



10

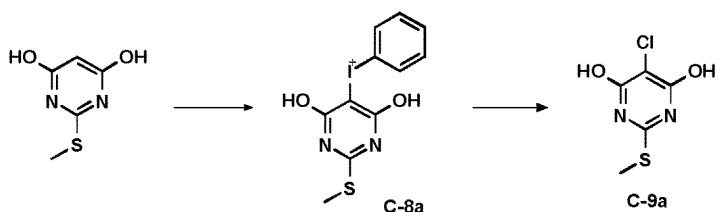
0°C で、 DCM (240 mL) 中の C-6a (24.0 g、107 mmol、1.00 当量) の攪拌した溶液に、 $m\text{-CPBA}$ (55.0 g、321 mmol、3.0 当量) を加え、混合物を室温にし、そして更に 16 時間攪拌した。完全な変換の後、混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、そして有機層を乾燥し、濾過し、濃縮して C-7a を生成し、これを精製することなく次の工程に使用した (HPLC 法: H 、 $t_{\text{ret}} = 1.68$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 257$)。

20

【0409】

C-9a の合成に関する実験手順:

【化67】



30

6-ヒドロキシ-2-メチルスルファニル-3H-ピリミジン-4-オン (120 g、0.759 mol、1.00 当量) 及び炭酸ナトリウム (80.4 g、0.759 mol、1.00 当量) を、水 (1898 mL) に溶解した。(ジアセトキシヨード) ベンゼン (244.3 g、0.759 mol、1.00 当量) 及び炭酸ナトリウム (80.4 g、0.759 mol、1.00 当量) を、水 (1898 mL) に溶解した。2つの溶液を合わせ、 40°C で 2 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて C-8a を得、これを精製することなく次の工程に使用した。

【0410】

40

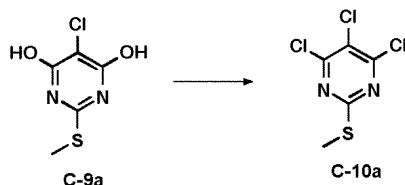
HCl (2.8 M、140 mL、0.389 mol、0.70 当量) を、エタノール (1000 mL) 中の粗 C-8a (200 g、0.555 mol、1.00 当量) の懸濁液に加えた。反応混合物を 20 分間加熱還流し、減圧下で濃縮し、得られた残留物を石油エーテルで洗浄して、 C-9a (HPLC 法: H 、 $t_{\text{ret}} = 0.98$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 193$) を得、これを精製することなく次の工程に使用した。

【0411】

中間体 C-10a の合成に関する実験手順:

50

【化 6 8】



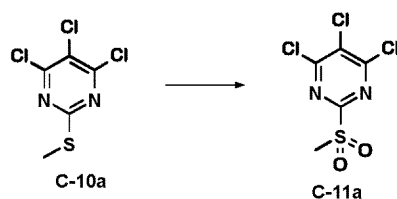
粗 C-9a (98.0 g、0.509 mol、1.00 当量) を、新たに蒸留した POC_l₃ (356 mL、3.816 mol、7.50 当量) の溶液に加えた。得られた混合物を 16 時間加熱還流した。完全な変換の後、混合物を室温にした。混合物を氷冷水にゆっくりと加え、EtOAc で抽出し、有機層を乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を NP クロマトグラフィーにより精製して、C-10a を得た (HPLC 法: G、t_{ret} = 2.49 分; [M+H]⁺ = 229)。

10

【0412】

中間体 C-11a の合成に関する実験手順:

【化 6 9】



20

0℃で、DCM (1200 mL) 中の C-10a (60.0 g、261 mmol、1.00 当量) の攪拌した溶液に、m-CPBA (157.4 g、915 mmol、3.50 当量) を加え、混合物を室温にし、そして更に 16 時間攪拌した。完全な変換の後、混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、有機層を乾燥し、濾過し、濃縮して C-11a を生成し、これを精製することなく次の工程に使用した (HPLC 法: V、t_{ret} = 10.91 分; [M+H]⁺ = 260)。

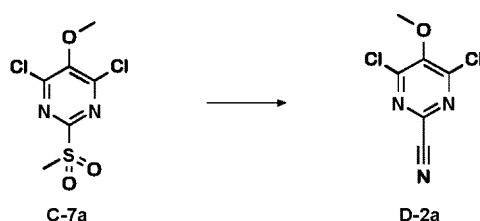
【0413】

ニトリル-中間体の合成 D

30

D-2a の合成に関する実験手順:

【化 7 0】



窒素下、0℃で、ACN (216 mL) 及び水 (24 mL) 中の C-7a (24.0 g、93.4 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、NaCN (5.49 g、112 mmol、1.2 当量) を加え、混合物を室温にし、そして更に 1 時間攪拌した。完全な変換の後、水及び EtOAc を加え、有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を NP クロマトグラフィーにより精製して、D-2a を生成した。

40

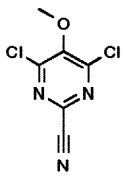
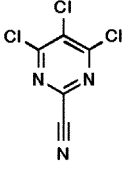
【0414】

以下の中間体 D-2 (表 10) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 1 1】

表10

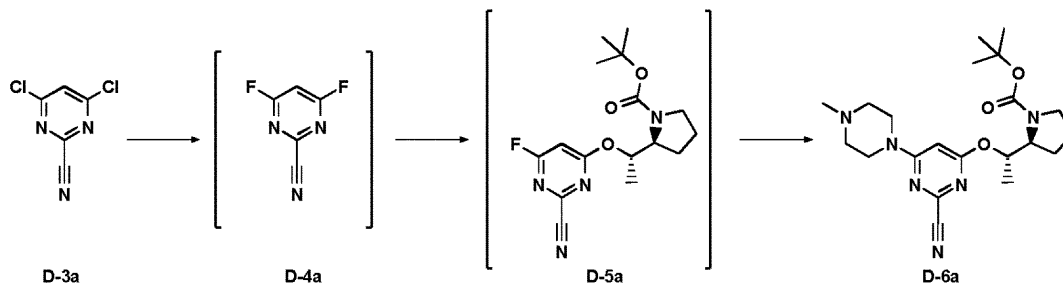
#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
D-2a		1.85	204	H
D-2b		6.78	207	V

10

【0415】

D-6aの合成に関する実験手順

【化71】



20

無水DMSO（5 mL）中の4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボニトリル D-3a（2000 mg、10.356 mmol、純度90%、1.0当量）の溶液に、フッ化セシウム（6.286 g、41.382 mmol、4当量）を加え、出発物質の完全な変換まで、得られた混合物を60℃で1時間攪拌して、4,6-ジフルオロピリミジン-2-カルボニトリル D-4a が観察された。得られた懸濁液を濾過し、残りの固体を無水ACN（2 mL）で洗浄した。次に、tert-ブチル-（2S）-2-〔（1S）-1-ヒドロキシエチル〕ピロリジン-1-カルボキシレート（2449 mg、11.376 mmol、1.1当量）及びDIPEA（3.517 mL、20.684 mmol、2当量）を、濾液（8 mL）に加え、これを60℃で1時間攪拌し、出発物質の完全な変換が観察された後、N-メチルピペラジン（1.262 mL、11.376 mmol、1.1当量）も混合物に加えた。次に、混合物を60℃で30分間攪拌した。D-5aへの完全な変換が観察された後、反応物を濾過し、粗生成物をRPクロマトグラフィーにより精製して、D-6aを生成した。

30

【0416】

以下の中間体D-6（表11）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 1 2】

表 11

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
D-6a		1.46	417	A
D-6b		1.63	443	A
D-6c		0.91	445.2	B
D-6d		1.15	331	A
D-6e		0.83	417	C

10

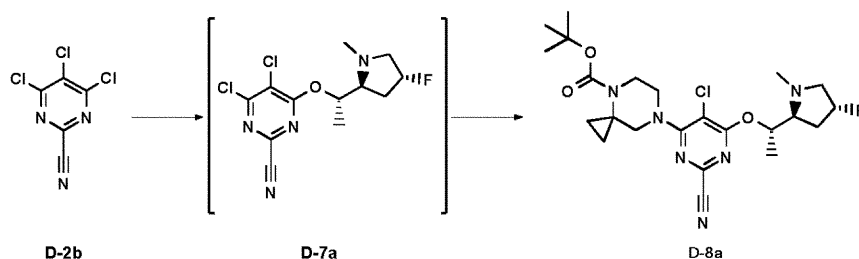
20

30

【 0 4 1 7 】

D-8aの合成に関する実験手順

【化 7 2】



40

無水THF（0.5 mL）中のD-2b（100 mg、0.478 mmol、1.00 当量）の溶液に、B-5b（80 mg、0.527 mmol、1.10 当量）及びDIPEA（0.10 mL、0.569 mmol、1.19 当量）を加え、混合物を70℃で2時間攪拌した。中間体D-7aへの完全な変換が観察された後、4-Boc-4,7-ジアザスピロ〔2.5〕オクタン（115 mg、0.525 mmol、1.10 当量）及び更なるDIPEA（0.10 mL、0.569 mmol、1.19 当量）を混合物に加えた。次に、混合物を70℃で12時間攪拌した。完全な変換が観察された後、反応混合物を濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物D-8aを与えた（HPLC法：A、

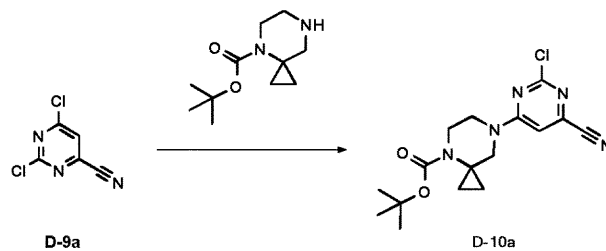
50

$t_{ret} = 1.74$ 分； $[M+H]^+ = 495$ ）。

【0418】

D-10aの合成に関する実験手順

【化73】



10

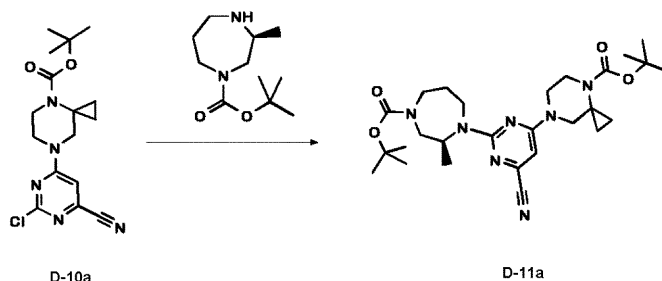
2,6-ジクロロピリミジン-4-カルボニトリル D-9a (3.0 g、0.02 mol、1.00 当量) を、DCM (21.4 mL) に溶解し、DIPEA (5.69 mL、33.5 mmol、2.00 当量) を加え、そして 0℃ で冷却し、4-Boc-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン (3.55 g、0.02 mol、1.00 当量) を滴下した。出発物質の完全な変換が観察されるまで、反応物を室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、NPクロマトグラフィーにより精製して、D-10a を与えた (HPLC 法：A、 $t_{ret} = 1.47$ 分； $[M+H]^+ = 350$)。

【0419】

20

D-11aの合成に関する実験手順

【化74】



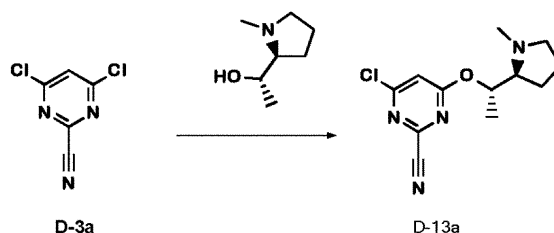
30

D-10a (4.7 g、0.01 mol、1.00 当量) を、DMSO (10 mL) に溶解し、(S)-tert-ブチル-3-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (6.30 g、0.03 mol、2.10 当量) 及び DIPEA (4.69 mL、0.03 mol、2.00 当量) を加えた。反応物を 80℃ で一晩攪拌した。出発物質の完全な変換が観察された後、反応物を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、D-11a を与えた (HPLC 法：A、 $t_{ret} = 1.72$ 分； $[M+H]^+ = 528$)。

【0420】

D-13aの合成に関する実験手順

【化75】



40

4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボニトリル D-3a (1.00 g、5.74 mmol、1.00 当量) 及び (1S)-1-[(2S)-1-メチルピロリン-2-イル

50

〕エタノール（656 mg、0.01 mol、1.10 当量）を、DMSO（1 mL）及び ACN（1 mL）に溶解した。DIPEA（1.62 mL、0.01 mol、2.00 当量）を加え、反応物を 60℃で 2 時間撹拌した。出発物質の完全な変換が観察された後、反応混合物を減圧下で濃縮し、そして DCM / NaHCO₃ で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、RP クロマトグラフィーにより精製して、D-13a を生成する（HPLC 法：A、 $t_{ret} = 1.31$ 分； $[M+H]^+ = 267$ ）。

【0421】

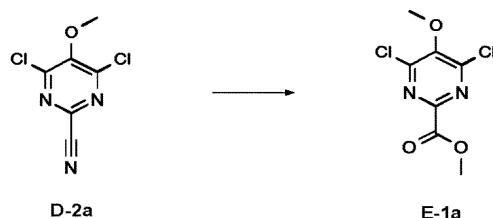
エステル及び酸の合成 E

【0422】

中間体 E-1a の合成に関する実験手順：

10

【化 7 6】



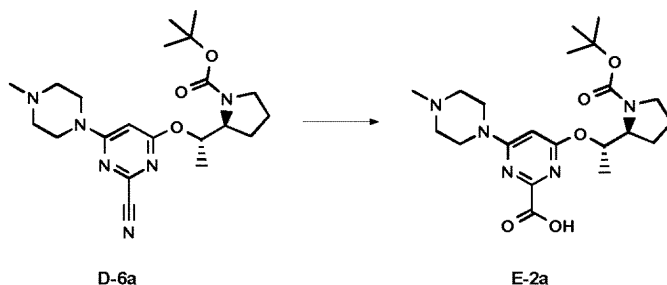
D-2a（7.00 g、34.3 mmol、1.0 当量）を、HCl（MeOH 中 4 M、105 mL、420 mmol、12.4 当量）の撹拌した溶液に 0℃で加えた。混合物を室温にし、更に 16 時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を濃縮し、粗生成物を NP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 E-1a を与えた（HPLC 法：H、 $t_{ret} = 1.48$ 分； $[M+H]^+ = 237$ ）。

20

【0423】

中間体 E-2a の合成に関する実験手順：

【化 7 7】



30

MeOH（5 mL）中の D-6a（1.37 g、3.29 mmol、1.00 当量）の溶液に、水酸化ナトリウム（水中 4 M、4.93 mL、19.7 mmol、6.00 当量）の溶液を加え、得られた混合物を 65℃で 2 時間撹拌した。完全な変換の後、溶媒を減圧下で除去し、混合物を中和し、RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 E-2a を与えた。

40

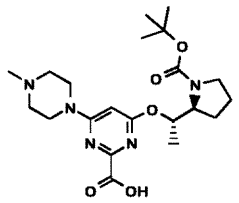
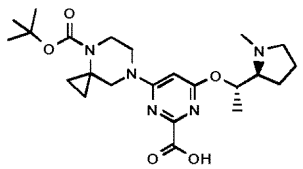
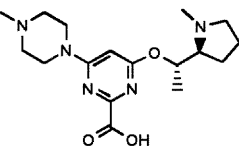
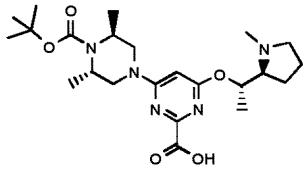
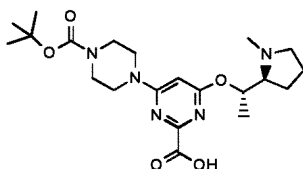
【0424】

以下の中間体 E-2（表 12）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 13】

表12

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
E-2a		0.41	436	C
E-2b		0.99	462	A
E-2c		0.16	350	C
E-2d		1.02	464	A
E-2e		0.43	436	C

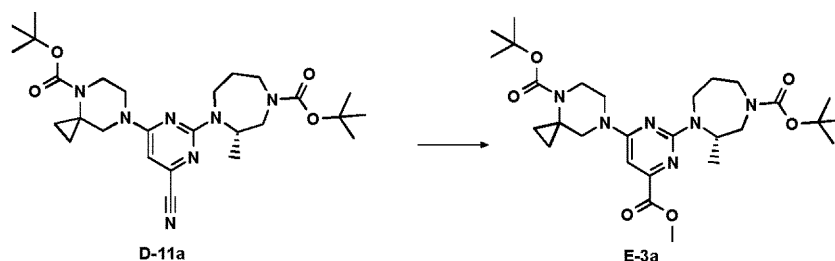
10

20

【0425】

中間体 E-3a の合成に関する実験手順：

【化78】



40

MeOH (15 mL) 中の D-11a (4.00 g、7.58 mmol、1.00 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (水中 10 M、0.758 mL、7.58 mmol、1.00 当量) の溶液を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。完全な変換の後、HCl (水中 8 M、3.79 mL、30.3 mmol、4.00 当量) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。エステルへの完全な変換の後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、そして DCM で抽出した (3×)。有機相を乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、E-3a を生成した。

【0426】

以下の中間体 E-3 (表 13) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 1 4】

表13

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
E-3a		0.96	561	C
E-3b		1.65	528	C

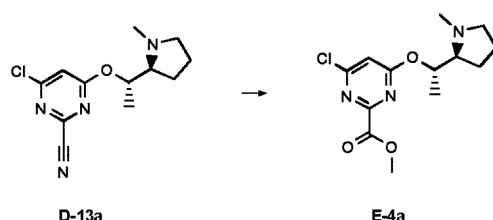
10

【0 4 2 7】

E-4aの合成に関する実験手順

20

【化 7 9】



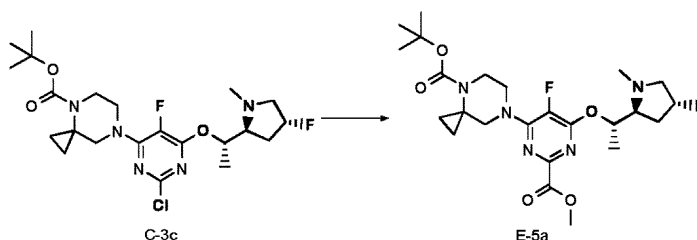
D-13a (400 mg、1.49 mmol、1.00 当量) を、MeOH (2 mL) に溶解し、0℃に冷却した。塩化チオニル (0.13 mL、0.2 mmol、1.20 当量) を滴下し、出発物質の完全な変換が観察されるまで室温で攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、NaHCO₃でクエンチし、次にEtOAcで抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、NPクロマトグラフィーにより精製して、E-4aを生成した (HPLC法: K、t_{ret} = 1.69 分; [M+H]⁺ = 300)。

30

【0 4 2 8】

E-5aの合成に関する実験手順:

【化 8 0】



40

MeOH (15 mL) 中のC-3c (980 mg、2.01 mmol、1.00 当量) の溶液に、TEA (0.835 mL、6.03 mmol、3.0 当量) 及びPd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (166 mg、0.201 mmol、0.10 当量) を加えた。混合物を圧力反応器中でCO圧力 (150 psi) 下、90℃で22時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、そしてDCMで抽出した。有機相を乾燥

50

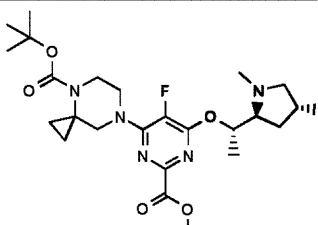
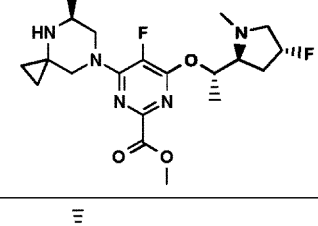
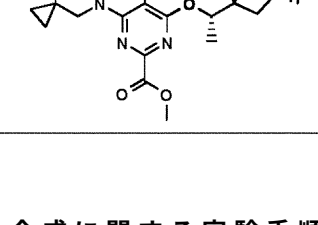
し、濾過し、濃縮し、粗生成物をＲＰクロマトグラフィーにより精製して、Ｅ－５ａを生成した。

【０４２９】

以下の中間体Ｅ－５（表１４）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表１５】

表14

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
E-5a		1.11	512	B
E-5b		0.86	426	B
E-5c		0.86	426	B

10

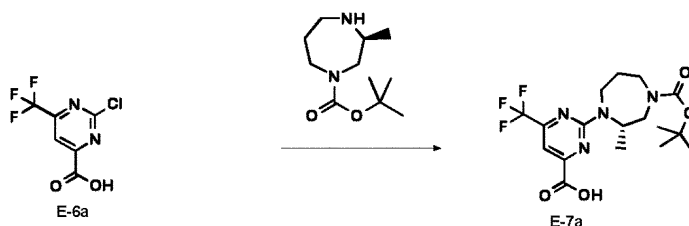
20

【０４３０】

中間体Ｅ－７ａの合成に関する実験手順：

【化８１】

30



２－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－カルボン酸 Ｅ－６ａ（１．００ｇ、４．１９ｍｍｏｌ、１．００当量）を、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）、（Ｓ）－tert－ブチル－３－メチル－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシラート（１．９７ｇ、８．８１ｍｍｏｌ、２．１当量）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（１．８３ｍＬ、０．０１ｍｍｏｌ、２．５０当量）を加えた。反応物を８０℃で一晩攪拌した。出発物質の完全な変換が観察された後、混合物をＲＰクロマトグラフィーにより精製した。

40

【０４３１】

以下の中間体Ｅ－７（表１５）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 16】

表15

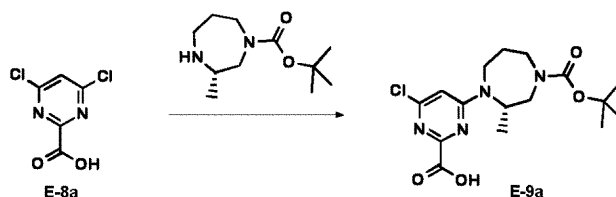
#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
E-7a		0.53	349	C
E-7b		0.84	365	C

10

【0432】

中間体 E-9a の合成に関する実験手順：

【化82】



20

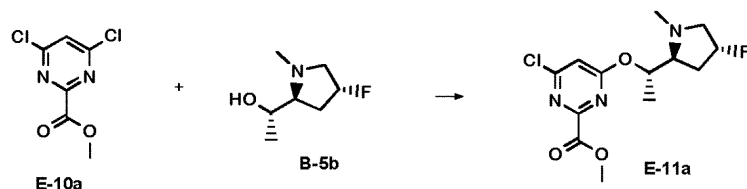
4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボン酸 E-8a (900 mg、4.66 mmol、1.00 当量) を、DMSO (2 mL) 及び DIPEA (1.5 mL、8.8 mmol、2.0 当量) に溶解し、(S)-tert-ブチル 3-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.04 g、4.896 mmol、純度 95%、1.05 当量) を滴下した。次に、反応混合物を 40℃ で 18 時間攪拌した。混合物を ACN で希釈し、RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 E-9a を与えた (HPLC 法：A、t_{ret} = 0.82 分；[M+H]⁺ = 371)。

30

【0433】

中間体 E-11a の合成に関する実験手順：

【化83】



40

E-10a (3.00 g、14.5 mmol、1.00 当量) を、DCM (30 mL) 及び DIPEA (5.34 mL、29 mmol、2.0 当量) に溶解し、B-5b (3.20 g、21.8 mmol、1.5 当量) を加えた。次に、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。完全な変換の後、混合物を濃縮し、水を加え、混合物を EtOAc で抽出し、そして有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を NP クロマトグラフィーにより精製して、E-11a を生成した。

【0434】

以下の中間体 E-11 (表 16) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物 E-11 は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 17】

表16

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
E-11a		1.13	318	A
E-11b		1.02	318	H
E-11c		0.67	207	A
E-11d		1.09	330	H

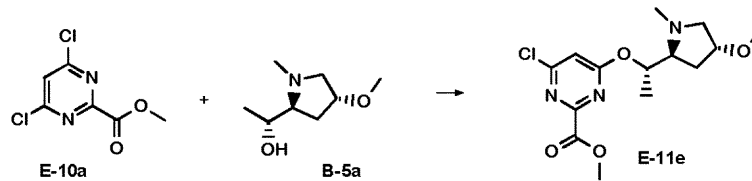
10

20

【0435】

E-11eの合成に関する実験手順：

【化84】



30

B-5a (100 mg、0.48 mmol、1.00 当量) を、THF (500 μ L) に溶解し、LiHMDS (591 μ L、0.59 mmol、1.10 当量) を加え、5 分間撹拌した。一方、メチル 4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボキシレート (170 mg、0.81 mmol、1.5 当量) を、THF (500 μ L) に溶解した。B-5a の溶液を、メチル 4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボキシレート溶液に 5 分にわたって滴下した。反応物を 25 分間撹拌した。出発物質の完全な変換が観察された後、反応物を

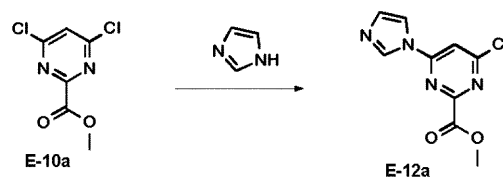
40

濾過し、RPクロマトグラフィーにより精製して、E-11eを与えた (HPLC法：A、t_{ret}=1.08 分；[M+H]⁺=330)。

【0436】

中間体 E-12aの合成に関する実験手順：

【化85】



50

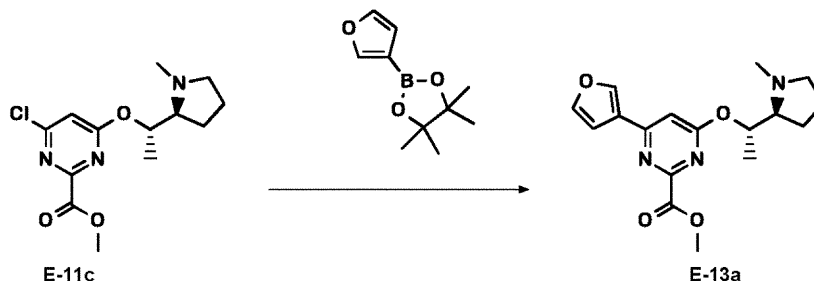
メチル 4, 6-ジクロロピリミジン-2-カルボキシレート (450 mg、21.4 mmol、1 当量) を、THF (18 mL) に溶解した。第 2 のフラスコでイミダゾール (1.42 mg、20.7 mmol、0.97 当量) を THF (18 mL) に溶解し、0 °C に冷却して、LiHMDS (20.1 mL、20.1 mmol、0.94 当量) を滴下した。-30 °C で、LiHMDS / イミダゾール 溶液を、E-10a の溶液に滴下した。反応物を室温で 30 分間攪拌した。完全な変換が観察された後、反応物を減圧下で濃縮し、NP クロマトグラフィーにより精製して、E-12a を与えた (HPLC 法: C、 $t_{ret} = 0.23$ 分; $[M+H]^+ = 239$)。

【0437】

E-13a の合成に関する実験手順

10

【化 86】



20

密閉管中、ジオキサン (4.5 mL) 中の E-11c (50.0 mg、0.166 mmol、1.00 当量)、2-フラン-3-イル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラニジオキサボロラニ (0.04 g、0.206 mmol、1.2 当量) 及び炭酸セシウム (81.5 mg、0.25 mmol、1.50 当量) の攪拌した混合物に; アルゴンガスを 10 分間パージし、次に Pd(dppf)Cl₂ (36.6 mg、0.05 mmol、0.30 当量) を室温に加え、そして反応物を 90 °C に 18 時間加熱した。出発物質の完全な変換が観察された後、混合物をセライトで濾過し、そして DCM で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、NP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 E-13a を与えた。

【0438】

30

中間体 E-13 (表 17) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 18】

表 17

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC 法
E-13a		1.56	332	G
E-13b		1.57	431	H

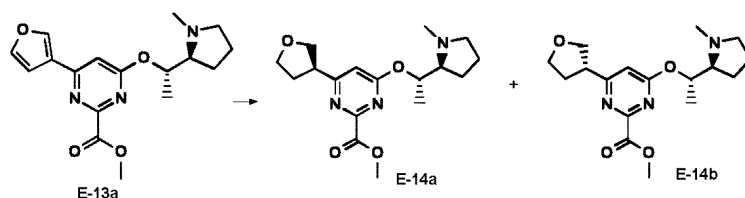
40

【0439】

E-14a 及び E-14b の合成に関する実験手順

50

【化 8 7】



E-13a (6.10 g、0.02 mol、1.00 当量) を、MeOH に溶解し、パラジウム (10% 担持炭、5.88 mg、0.06 mmol、3.00 当量) を加え、反応物を水素雰囲気下、室温で 48 時間攪拌した。出発物質の完全な変換が観察された後、混合物を濾過し、そして DCM 中の 10% MeOH で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を与えた。

10

【0440】

中間体 E-14 (表 18) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【0441】

ジアステレオマー混合物 E-14a/b を、キラル HPLC (カラム/寸法: Lux Am ylose-2 (250 × 30) mm、5 μm; 溶媒: n-ヘキサン/エタノール (75:25); カラム温度: 周囲温度) により精製して、ジアステレオマー E-14a と E-14b の両方を与えた (E-14a はピーク 1 として、その後 E-14b はピーク 2 として溶出する)。

20

【表 19】

表 18

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
E-14a		1.44	336	G
E-14b		1.48	336	G
E-14c		1.39	435	H

30

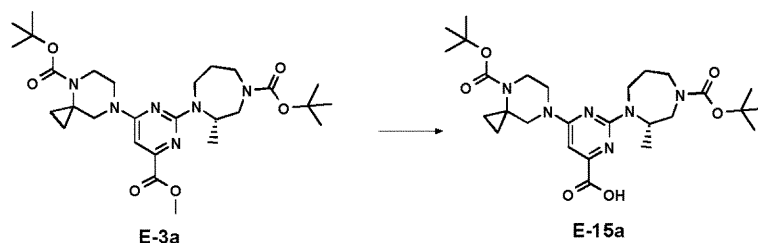
40

【0442】

中間体 E-15a の合成に関する実験手順

50

【化 8 8】



ACN (5 mL) 中の E-3a (4.20 g、7.49 mmol、1.00 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (水中 1 M、10.5 mL、10.5 mmol、1.40 当量) の溶液を加え、得られた反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。完全な変換の後、溶媒を減圧下で除去し、残りの水溶液を HCl 水溶液 (8 M) で注意深く中和した。混合物を ACN で希釈し、酸性 RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 E-15a を与えた。

10

【0 4 4 3】

以下の中間体 E-15 (表 19) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 2 0】

表 19

20

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
E-15a		1.22	547	A
E-15b		0.91	351	A
E-15c		0.08	386	C

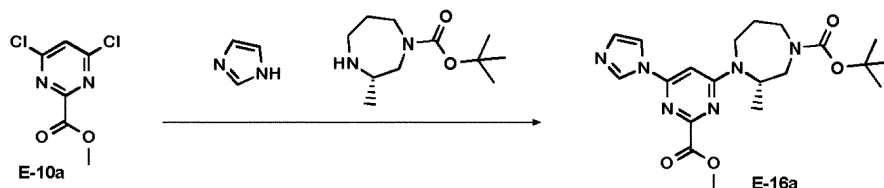
30

【0 4 4 4】

E-16a の合成に関する実験手順

【化 8 9】

40



DMSO (2.00 mL) 中のメチル 4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボキシレート E-10a (2.50、11.8 mmol、1.00 当量) の溶液に、DIPEA (4.02 mL、23.6 mmol、2.00 当量) 及び ACN (2.00 mL) 中のイミダゾール (885 mg、13.0 mmol、1.10 当量) の溶液を加えた。45 °C で 2 時間後

50

、完全な変換が観察され、(S)-tert-ブチル 3-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (2.90 g、13.0 mmol、1.10 当量) を加えた。得られた反応混合物を 45 °C で一晩攪拌した。反応混合物をブラインで希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 E-16a を与えた (HPLC 法: A、 $t_{ret} = 1.16$ 分; $[M+H]^+ = 417$)。

【0445】

ジケトンの合成 F

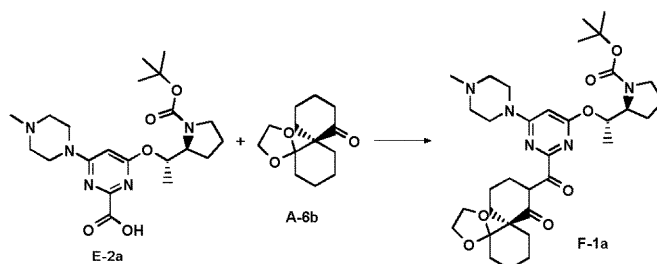
複数の HPLC 保持時間が報告されたとき、異なる互変異性体が存在していることを意味する。

10

【0446】

F-1a の合成に関する実験手順

【化90】



20

アルゴン雰囲気下で、E-2a (832 mg、1.91 mmol、1.0 当量) 及び 1-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-1H-イミダゾール (620 mg、3.82 mmol、2.0 当量) を、THF (5 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。酸を完全に活性化した後、A-6b (473 mg、2.01 mmol、1.1 当量) 及び LiHMDs (THF 中 1.0 M、4 mL、4.01 mmol、2.1 当量) の溶液を、反応混合物に加え、THF (5 mL) で洗浄した。得られた混合物を 60 °C で一晩攪拌した。完全な変換の後、反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、そして DCM で 3 回抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を与えた。粗生成物を ACN 及び水に溶解し、濾過し、塩基性 RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 F-1a を与えた。

30

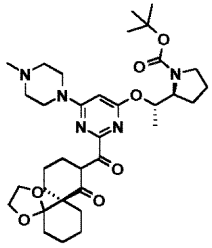
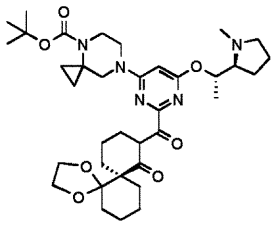
【0447】

中間体 F-1 (表 20) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物 F-1 は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 2 1】
表20

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
F-1a		0.89 0.92 1.02	642	C
F-1b		0.96 1.02 1.15	668	C

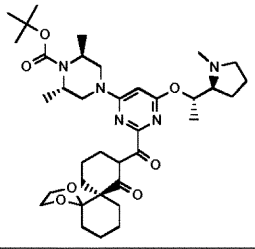
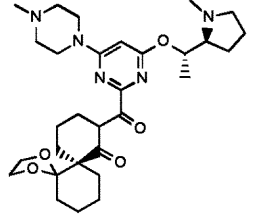
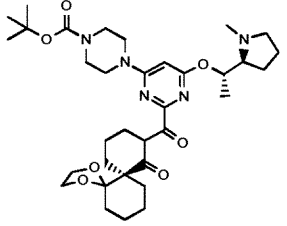
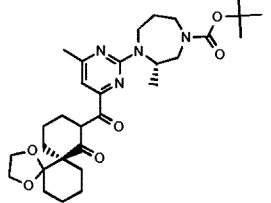
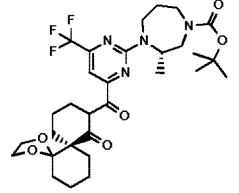
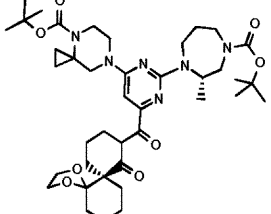
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
F-1c		1.74 1.80 1.94	670	A
F-1d		0.72 0.79 0.88	556	C
F-1e		0.92 0.99 1.05 1.08	642	C
F-1f		0.82 0.90 1.15	557	L
F-1g		1.03 1.09	611	C
F-1h		1.15 1.23 1.37	753	L

10

20

30

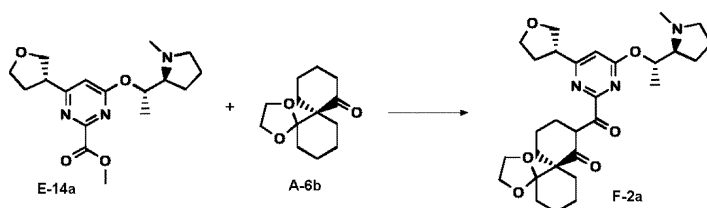
40

50

【 0 4 4 8 】

F - 2 a の合成に関する実験手順

【 化 9 1 】



E-14a (203 mg、0.58 mmol、1.00 当量) を、THF (10 mL) に溶解し、活性化モレキュラーシーブ 3 Å を加え、アルゴン雰囲気下、50 °C で 20 分間攪拌した。次に、マグネシウムブロミド エチルエーテラート (225 mg、0.87 mmol、1.5 当量) を加え、更に 50 °C で 30 分間攪拌した。

【0449】

一方、第 2 の溶液を A-6b (152 mg、0.67 mmol、1.17 当量) を用いて調製し、これも活性化モレキュラーシーブ 3 Å を用い、THF (5 mL) で 50 °C で 20 分間予備乾燥した。次に、LiHMDS (THF 中 1 M、1.6 mL、1.6 mmol、2.77 当量) を加え、15 分間攪拌した。その後、第 2 の溶液を第 1 の溶液に加え、生成物への完全な変換が観察されるまで 50 °C で 1 時間攪拌した。

【0450】

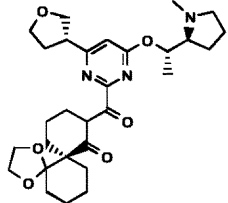
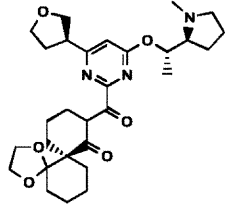
混合物を NaHCO₃ で注意深くクエンチし、減圧下で濃縮し、そして DCM / 水で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、RP クロマトグラフィーにより精製して、F-2a を与えた。

【0451】

以下の中間体 F-2 (表 21) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 22】

表21

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
F-2a		0.71 0.77 0.83 0.89	528	C
F-2b		0.76 0.83 0.86	528	C

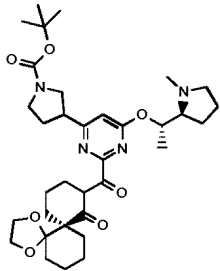
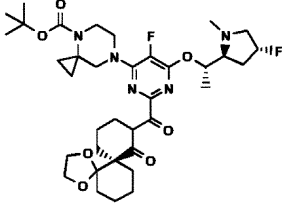
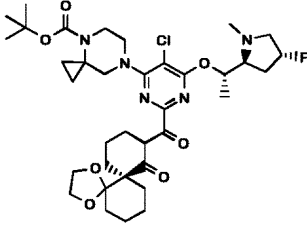
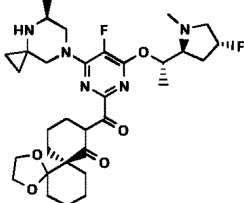
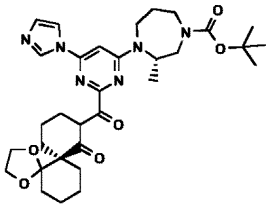
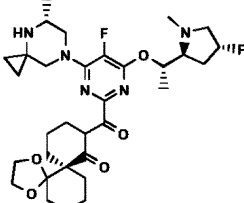
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
F-2c		2.13 2.21	627	G
F-2d		1.12 1.27 1.33	704	B
F-2e		1.27 1.31 1.36	721	B
F-2f		1.04 1.09 1.18	618	B
F-2g		0.74 0.81 0.89	609	C
F-2h		1.03 1.08 1.17	618	VAB

10

20

30

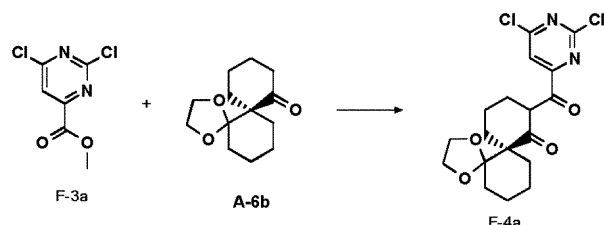
40

【 0 4 5 2 】

F - 4 a の合成に関する実験手順

50

【化 9 2】



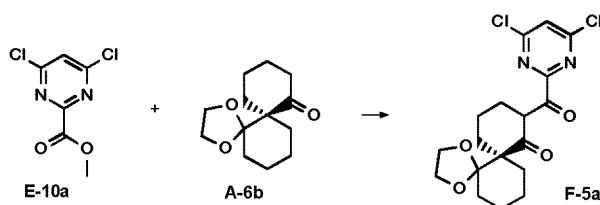
A-6b (1.4 g、5.31 mmol、1.1 当量) 及びマグネシウムブロミド ジエチルエーテラート (2.5 g、9.66 mmol、2.0 当量) を、DCM (10.0 mL) に溶解した。DCM (10 mL) に溶解した F-3a (1.0 g、4.83 mmol、1.0 当量) を滴下した。DIPEA (2.1 mL、12.08 mmol、2.5 当量) を加え、反応混合物を室温で 7 時間攪拌した。反応物を 1 M HCl でクエンチし、DCM 及び水で希釈した。有機相を分離し、蒸発させて、得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、F-4a を与えた (HPLC 法: C、 $t_{ret} = 0.633$ 分; $[M+H]^+ = 399$)。

10

【0453】

F-5a の合成に関する実験手順

【化 9 3】



20

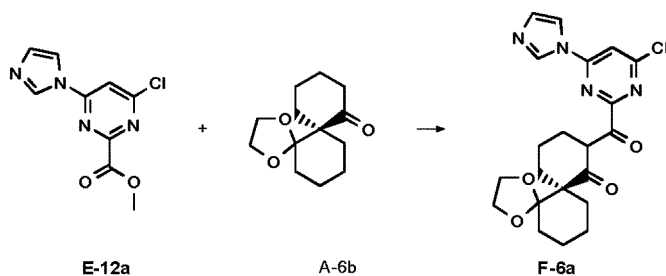
4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボン酸メチルエステル (2.00 g、9.67 mmol、1.00 当量) を、乾燥 ACN (5 mL) に窒素雰囲気下で溶解した。マグネシウムブロミド ジエチルエーテラート (2.99 g、11.6 mmol、1.20 当量)、ACN (5 mL) 中の A-6b (2.38 g、10.6 mmol、1.10 当量)、及び DIPEA (2.67 mL、14.5 mmol、1.50 当量) の溶液を加え、反応混合物を 50 °C で 20 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を HCl (1 M) で注意深くクエンチし、水で希釈し、DCM で抽出し、そして有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗 F-5a を得た。粗化合物を、順相クロマトグラフィー (HPLC-法: H、 $t_{ret} = 2.50$ 分; $[M+H] = 399 / 401$) により精製した。

30

【0454】

F-6a の合成に関する実験手順

【化 9 4】



40

A-6b (3.71 g、0.02 mol、1.05 当量) を、THF (10 mL) に溶解し、LiHMDS (THF 中 1 M、31.3 mL、31.3 mmol、2 当量) を室温で加え、10 分間攪拌した。E-12a (3.73 g、0.02 mol、1 当量) 及びマグネシ

50

ウムブロミド ジエチルエーテラート (1.63 g、6.25 mmol 0.4 当量) を、THF (40 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、50℃で攪拌した。A-6bからの溶液を50℃で加えた。

【0455】

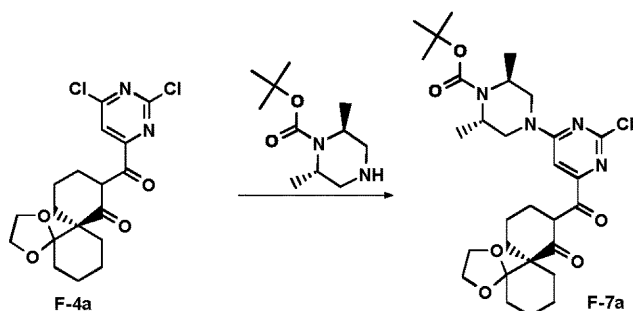
反応混合物を50℃で1時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮した。水を加え、ギ酸で酸性化し、セライトで濾過し、そしてDCMで抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、F-6aを与えた (HPLC法: C、 t_{ret} = 0.45、0.62、0.71分; $[M+H]^+ = 431$)。

【0456】

10

F-7aの合成に関する実験手順

【化95】



20

F-4a (2.8 g、7.01 mmol、1 当量) を、DMSO (10 mL) に溶解し、(2S, 6S)-tert-ブチル 2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.7 g、7.71 mmol、1.1 当量) 及びDIPEA (3.6 mL、21.0 mmol、3.0 当量) を加え、溶液を60℃で1時間攪拌した。室温に冷やした後、反応混合物をDCM及び水で希釈した。有機相を分離し、蒸発させ、得られた残留物をNPクロマトグラフィーにより精製して、F-7aを与えた。

【0457】

以下の中間体F-7 (表22) は、異なる出発物質を用いて類似の方法で利用可能である。

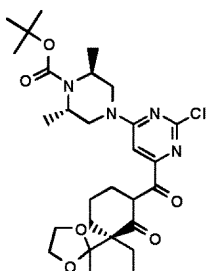
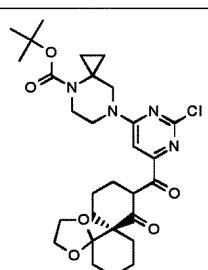
30

40

50

【表 2 3】

表22

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
F-7a		1.76 1.81	577	A
F-7b		1.04 1.08	575	C

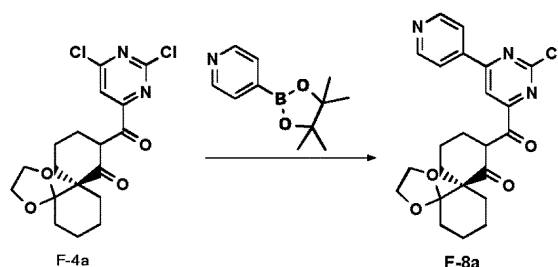
10

20

【0458】

F-8aの合成に関する実験手順

【化96】



30

F-4a (1.27 g、2.77 mmol、1.0 当量) を、ジオキサン (10 mL) に溶解し、炭酸セシウム水溶液 (2 M、3.46 mL、6.93 mmol、2.5 当量) を加え、80℃で15分間撹拌した。次に、ピリジン-4-ボロン酸 (357 mg、2.91 mmol、1.1 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (238 mg、0.28 mmol、0.1 当量) を、反応混合物に加え、出発物質の完全な変換が観察されるまで90℃で30分間撹拌した。反応混合物を濾過し、水で希釈し、そしてDCMで3回抽出した。有機相を蒸発させ、残留物をDMFに溶解し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 F-8a を与えた (HPLC-法: C、t_{ret} = 0.80 / 8.6 分; [M+H] = 440)。

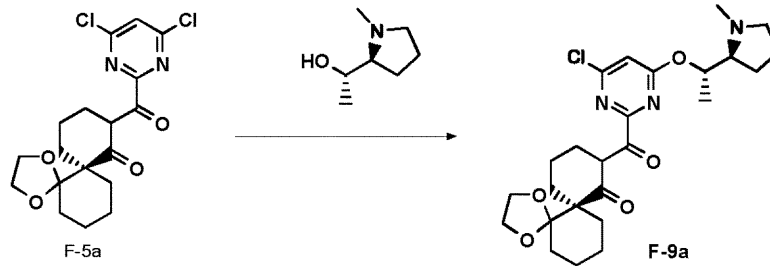
40

【0459】

F-9aの合成に関する実験手順

50

【化 9 7】

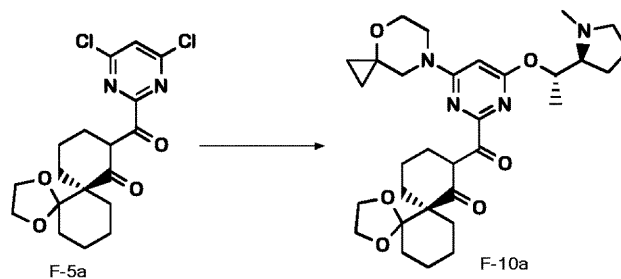


F-5a (10.0 g、19.4 mmol、1.00 当量) を、DMSO (10 mL) に溶解し、(1S)-1-[(2S)-1-メチルピロリジンpyrrolidin-2-イル]エタノール (2.76 g、21.4 mmol、1.10 当量) 及びDIPEA (6.78 mL、38.8 mmol、2.0 当量) を加え、溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をDCM及び水で希釈した。有機相を分離し、蒸発させ、得られた残留物をRPクロマトグラフィーにより精製して、F-9aを与えた (HPLC-法：A、 $t_{ret}=1.58/1.66$ 分； $[M+H]=492$)。

【0460】

F-10aの合成に関する実験手順

【化 9 8】



(1S)-1-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]エタノール (245 mg、1.71 mmol、1.10 当量) を、DMSO (2 mL) に溶解し、DIPEA (542 μ L、3.11 mmol、2.00 当量) を加えた。DMSO (2 mL) に溶解したF-5a (1.00 g、2.50 mmol、1.00 当量) を滴下した。反応混合物を一晩撹拌した。

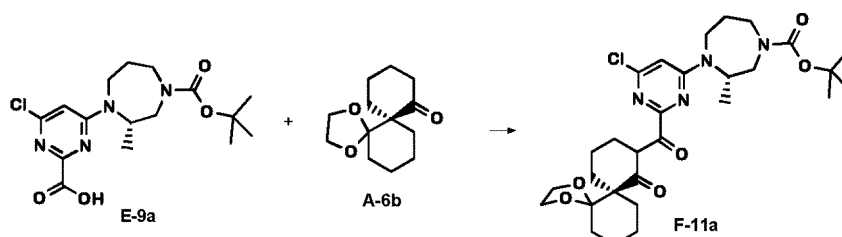
【0461】

4-オキソ-7-アザスピロ[2.5]オクタン (281 mg、2.48 mmol、1.60 当量) 及びDIPEA (271 μ L、1.55 mmol、1.00 当量) を加え、反応物を50℃で2日間撹拌した。出発物質の完全な変換が観察された後、混合物を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、F-10aを与えた (HPLC法：C、 $t_{ret}=0.82/0.89$ 分； $[M+H]=569$)。

【0462】

F-11aの合成に関する実験手順

【化 9 9】



10

20

30

40

50

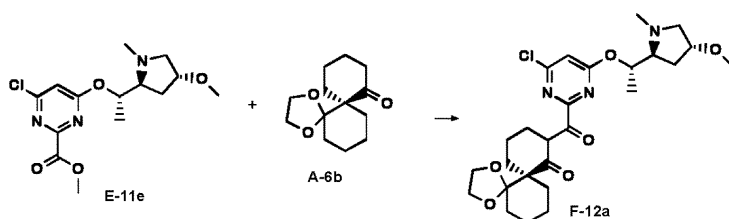
アルゴン雰囲気下で、E-9a (1.05 g、2.83 mmol、1.00 当量) 及び 1-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-1H-イミダゾール (918 mg、5.66 mmol、2.00 当量) を、THF (5 mL) に溶解し、室温で1時間攪拌した。酸を完全に活性化した後、A-6b (1.34 mg、5.98 mmol、2.00 当量) 及び LiHMDS (THF 中 1.0 M、5.95 mL、5.95 mmol、2.10 当量) の溶液を、反応混合物に加え、THF (5 mL) で洗浄した。得られた混合物を 60 °C で一晩攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、そして DCM で3回抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を ACN 及び水に溶解し、濾過し、塩基性 RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 F-11a を与えた (HPLC 法: C, $t_{ret} = 0.888 / 0.936 / 0.978$ 分; $[M+H] = 557$)。

10

【0463】

F-12a の合成に関する実験手順

【化100】



20

E-11e (1.80 g、0.01 mol、1 当量) を THF (18 mL) に溶解し、活性化モレキュラーシーブ 3 Å を加え (200 mg pro 1 ml 溶媒)、アルゴン雰囲気下、50 °C で20分間攪拌した。次に、マグネシウムプロミド エチルエーテラート (2.11 g、0.01 mol、1.5 当量) を加え、更に 50 °C で30分間攪拌した。一方、第2の溶液を A-6b (1.47 g、0.01 mol、1.5 当量) を用いて調製し、これも活性化モレキュラーシーブ 3 Å を用い、THF (8 mL) 中で 50 °C で20分間予備乾燥した。次に、LiHMDS (THF 中 1 M、13.7 mL、0.01 mol、2.5 当量) を加え、15分間攪拌した。その後、第2の溶液を第1の溶液に加え、50 °C で1時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を水で注意深くクエンチし、THF を減圧下で除去した。残留 pH を 1 N HCl を用いて 7 ~ 8 に調整し、DCM 中 5 % MeOH で抽出し (2 ×)、合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗 F-12a を得た。粗化合物を NP クロマトグラフィーにより精製した。

30

【0464】

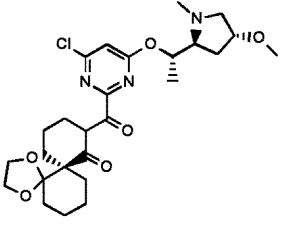
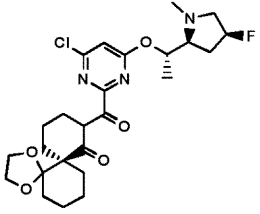
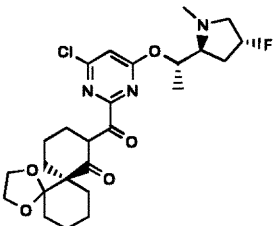
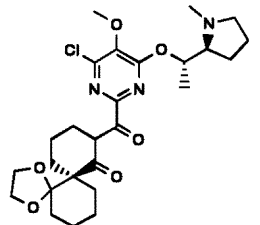
以下の中間体 F-12 (表 23) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 2 4】

表23

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
F-12a		5.69 6.00 6.13	522	I
F-12b		1.61 1.78	510	H
F-12c		1.62 1.75	510	H
F-12d		1.54 1.68	522	H

10

20

30

40

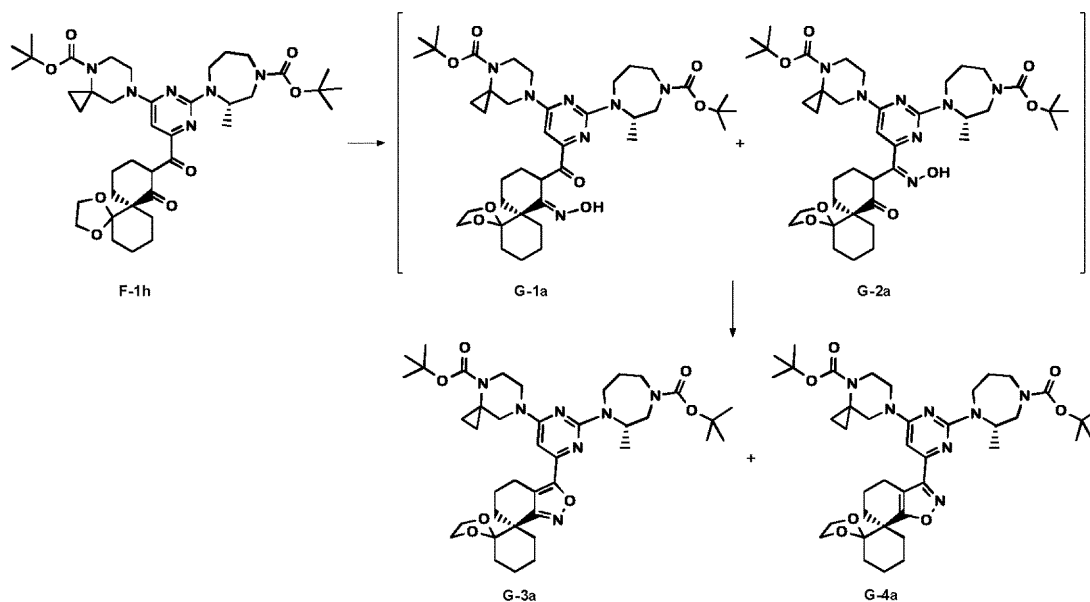
50

【0465】

イソオキサゾール-中間体の合成 G

G-4aの合成に関する実験手順

【化101】



F-1h (944 mg、1.25 mmol、1.00 当量) を、ジオキサン (5 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン溶液 (水中 50%、0.15 mL、2.51 mmol、2.00 当量) を加えた。反応物を N₂ 雰囲気下、80 °C で一晩撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、RP クロマトグラフィーにより精製して、G-1a と G-2a との混合物を与えた。

【0466】

G-1a と G-2a との混合物 (522 mg、0.679 mmol、1.00 当量) を、DCM (5 mL) に溶解し、DIPEA (260 μ L、1.5 mmol、2.20 当量) 及びメタンスルホニルクロリド (54.2 μ L、0.71 mmol、1.04 当量) を加えた。得られた溶液を、完全な変換が観察されるまで室温で撹拌した。反応物を蒸発させ、DCM/水で抽出した。有機溶媒を蒸発させ、得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、G-3a 及び G-4a を与えた。

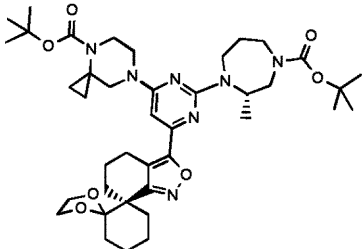
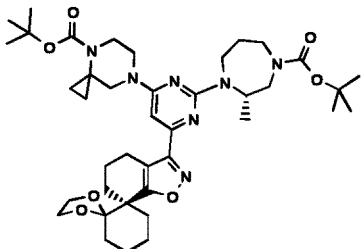
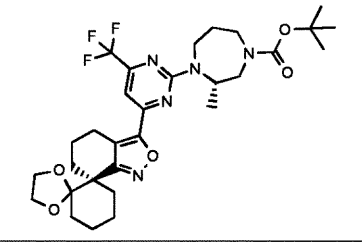
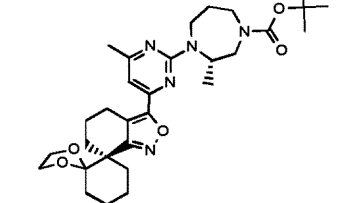
10

【0467】

以下の中間体 G-3 及び G-4 (表 24) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 25】

表24

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-3a		1.42	750	M
G-4a		1.36	750	M
G-3b		1.00	608	C
G-3c		1.10	554	C

20

30

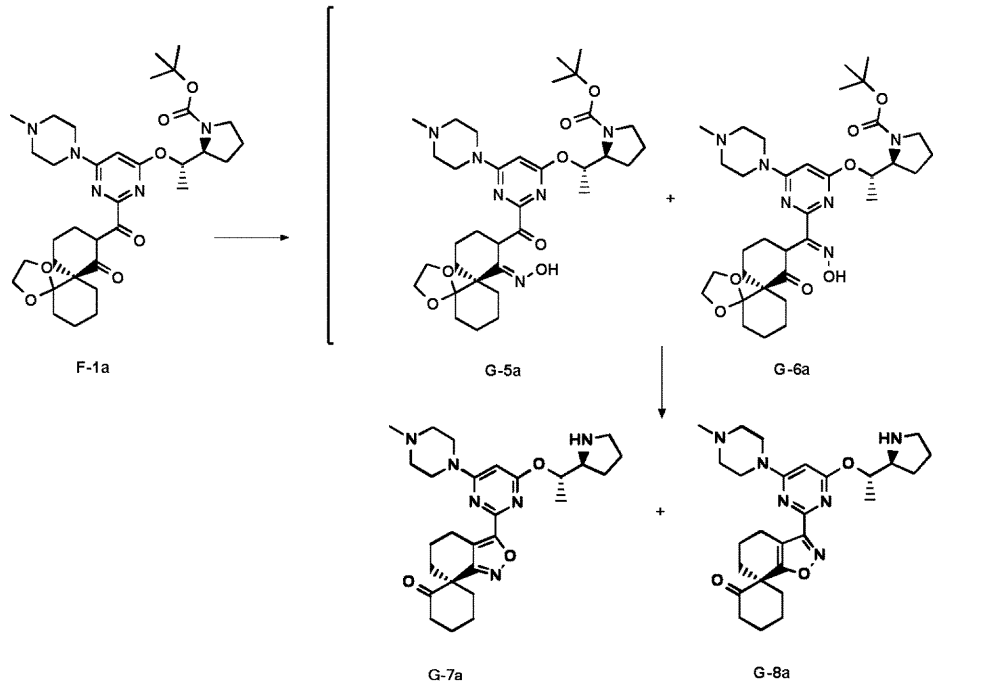
40

【0468】

G-7a 及び G-8a の合成に関する実験手順

50

【化 1 0 2】



10

20

F-1a (541 mg、0.843 mmol、1.0 当量) を、ジオキサン (5 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミンを加えた (水中 50%、103 μ L、1.69 mmol、2.0 当量)。反応混合物を 80 $^{\circ}$ C で一晚攪拌した。出発物質の完全な変換の後、反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、そして DCM で抽出した (3 $\times$)。有機相を合わせ、乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を与えた。

【0469】

粗 G-5a と G-6a との混合物 (116 mg、0.18 mmol、1 当量) を、ジオキサン (1.5 mL) に溶解し、HCl (ジオキサン中 4 M、177 μ L、0.71 mmol、4.00 当量) を加えた。反応物を 60 $^{\circ}$ C で 4 時間攪拌した。完全な変換の後、混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を与えた。粗生成物を RP クロマトグラフィーにより精製して、G-7a 及び G-8a を与えた。

30

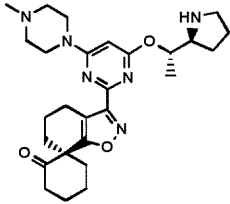
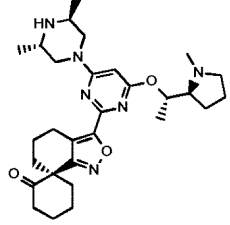
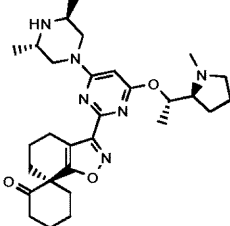
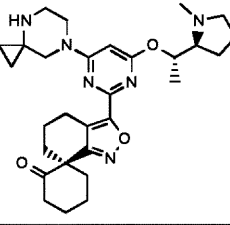
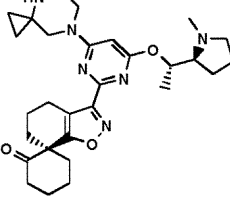
【0470】

以下の中間体 G-7 及び G-8 (表 25) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 2 6】
表25

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-8a		0.63	495	C
G-7b		0.75	523	C
G-8b		1.35	523	A
G-7c		1.42	521	A
G-8c		1.36	521	A

10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-8d		1.50	509	A
G-8e		0.81	522	C
G-8f		1.57	480	G

10

20

30

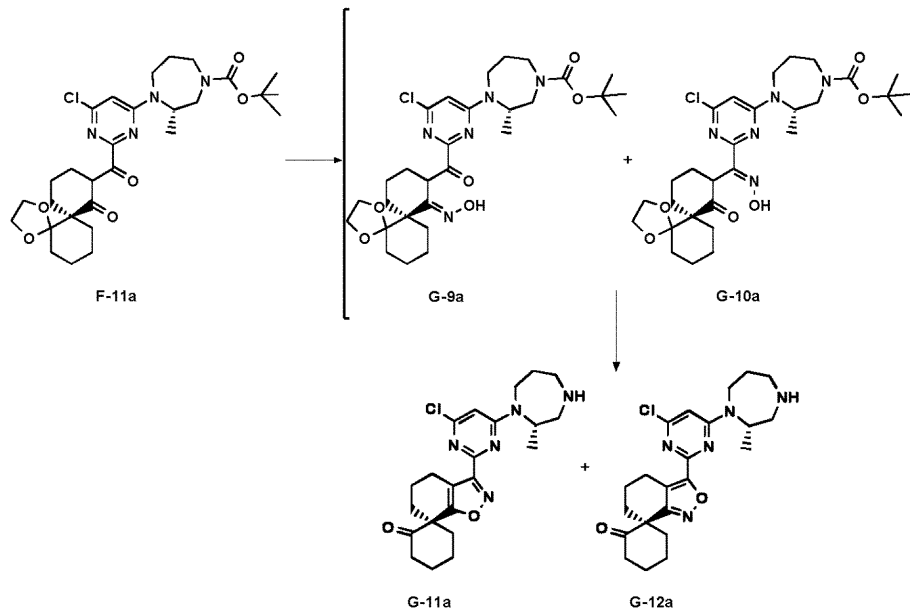
40

50

【0471】

G-9a及びG-10aの合成に関する実験手順

【化103】



F-11a (1.10 g、1.91 mmol、1.0 当量) を、1,4-ジオキサン (3 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミンを加えた (水中 50%、140 μ L、2.29 mmol、1.2 当量)。反応混合物を室温で一晩攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、そして DCM で 3 回抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を与えた。

【0472】

G-9a と G-10a との粗混合物 (1.0 g、1.68 mmol、1.0 当量) を、1,4-ジオキサン (6 mL) に溶解し、HCl (水中 4 M、2.11 mL、8.44 mmol

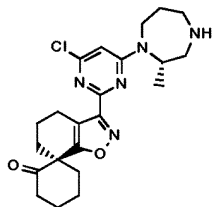
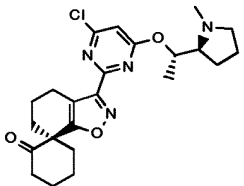
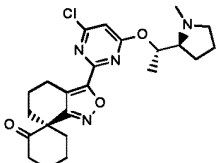
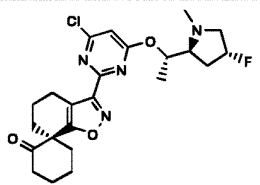
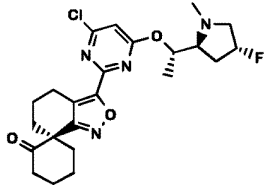
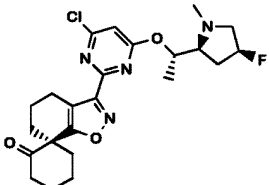
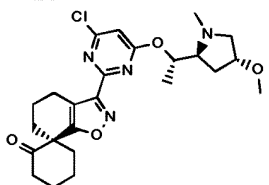
、 5 . 0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。完全な変換の後、反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、そして DCM で 3 回抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を与えた。粗生成物を ACN 及び水に溶解し、濾過し、塩基性 RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-11a 及び G-12a を与えた。

【 0 4 7 3 】

以下の中間体 G-11 及び G-12 (表 26) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 27】

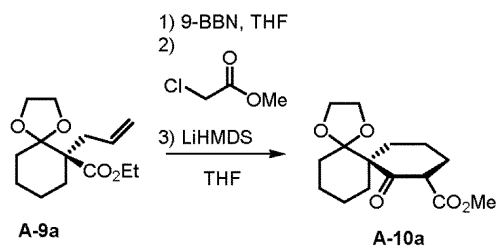
表26

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
G-11a		0.67	430	C
G-11b		1.57	445	A
G-12b		1.62	445	A
G-11c		1.52	463	A
G-12c		1.55	463	A
G-11d		1.65	463	H
G-11e		3.01	475	K

【 0 4 7 4 】

A-10aの合成に関する実験手順

【化104】



10

乾燥した清潔な反応器に、窒素下で9-BBN (387 mL、193.5 mmol、1.2当量、THF中0.5 M)を入れた。溶液を0～5℃に冷却して、スラリーを得た。A-9a (41.0 g、161.2 mmol)を0～5℃で加え、THF (20.5 mL)ですすいだ。混合物を1時間で20～23℃に温め、20～23℃で少なくとも1時間保持した。混合物を-45～-40℃に冷却した後、クロロ酢酸メチルを一度に加え、続いて温度を-35℃未満に保持しながらLiHMDS (355 mL、532.0 mmol、3.3当量)を滴下した。次に、バッチを1時間で20～23℃に温め、次に20～23℃で少なくとも18時間保持した。バッチを5～10℃に冷却し、AcOH (30.4 mL、3.3当量)を20℃未満で加え、続いて水 (41 mL)を20℃未満で加えた。AcOH (30.4 mL、3.3当量)を20℃未満で加えて、pH約6～7にした。約15～16 VのTHFを減圧下、35℃未満で除去した。MTBE (246 mL)及び水 (205 mL)を加えた。相をカットして底部の水層を除去した後、混合物を0～5℃に冷却し、水 (320 mL)中の過炭酸ナトリウム (37.2 g、322.4 mmol、2.0当量)の溶液を20℃未満で加えた。20～23℃で1時間後、20重量%の亜硫酸ナトリウム溶液 (31 mL)を加えた。20～23℃で15分後、底部の水層を分離し、そして廃棄した。有機層を5重量%の塩化アンモニウム溶液 (123 mL)及び水 (328 mL)で洗浄した。有機層を、濾過する前に5%活性炭素で30分間処理した。約4～5 Vの溶媒を、真空中、35℃未満で除去した後、粗生成物A-10a (収率80%、HPLC法: C, $t_{\text{ret}} = 0.84$ 分; $[M+H]^+ = 283$)を橙-赤色の油状物として得た。

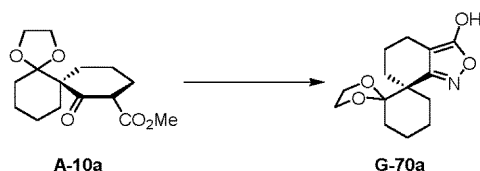
20

30

【0475】

G-70aの合成に関する実験手順

【化105】



反応器に、A-10a (45.5 g、161.2 mmol)、エタノール (91.0 mL)、NaOAc (39.7 g、483.6 mmol、3.0当量)、水 (45.5 mL)及びNH₂OH・HCl (33.6 g、483.6 mmol、3.0当量)を入れた。混合物を73～78℃で少なくとも16時間加熱した。バッチを20～23℃に冷却した後、水 (227.6 mL)を0.5時間にわたって加えた。次に、MTBE (136.5 mL)を0.5時間にわたって加え、続いてヘプタン (113.8 mL)を1時間にわたって加えた。20～23℃で0.5時間後、固体を濾過により収集する。固体をMTBE (45 mL)及び水 (91.0 mL)により連続して洗浄した。固体を真空中で乾燥させて、生成物G-70aをオフホワイトの固体 (18.27 g、93.2重量%)として収率40%で与えた。

40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.48 (br s, 1H), 4.04 (q, J = 6.0 Hz, 1

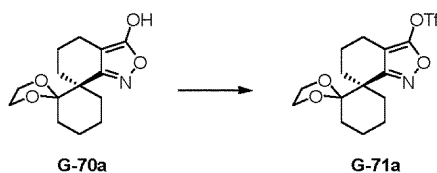
50

H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.60 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.69-1.39 (m, 8H)。ESI-MS: m/z 266 $[M+H]^+$ 。

【0476】

G-71aの合成に関する実験手順

【化106】



10

清潔な反応器を、G-70a (100.0 g、376.9 mmol、1.0 当量)、及び水 (499.0 g、500.0 mL) 中の K_3PO_4 (240.0 g、1130.8 mmol、3.0 当量) 及びトルエン (432.5 g、500.0 mL) を入れた。二相混合物を十分な混合まで攪拌した。混合物を0~5℃に冷却した後、 Tf_2O (186.0 g、110.9 mL、659.6 mmol、1.750 当量) を、シリンジポンプを用いて5℃未満で2時間にわたって加えた。相をカットした後、有機層を、 Na_2SO_4 を用いてセライトベッドで濾過した。トルエン (50 mL) ですすいだ後、粗生成物 G-71a (149.8 g、収率100%) を次の工程にそのまま使用した。

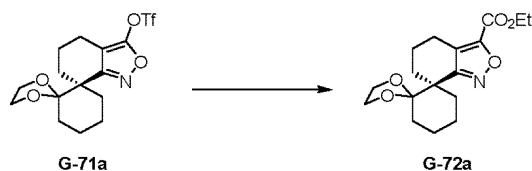
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.95-3.91 (m, 3H), 3.77-3.74 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.16-1.80 (m, 4H), 1.77-1.48 (m, 8H)。ESI-MS: m/z 398 $[M+H]^+$ 。

20

【0477】

G-72aの合成に関する実験手順

【化107】



30

乾燥した清潔なオートクレーブ反応器に、G-71a (750 g、1.89 mol、1 当量)、 $Pd(OAc)_2$ (8.48 g、37.7 mmol、0.02 当量)、 $rac-BINAP$ (23.5 g、37.7 mmol、0.02 当量)、2-MeTHF (3 L)、EtOH (870 g、18.9 mol、10 当量) 及びDIPEA (293 g、2.26 mol、1.2 当量) を入れた。反応器を窒素 (100 psi) で2回パージし、次にCO (100 psi) で2回パージした。反応器を200 psi COに加圧し、55~60℃で少なくとも12時間加熱した。混合物を反応器に移し、反応器内の2-MeTHF (0.75 L) でオートクレーブ反応器をすすいだ。混合物を水 (3.75 L) で洗浄した。短いセライトベッドを通して濾過した後、溶媒を真空蒸留により除去して、粗生成物 G-72a (531.9 g、収率87.7%) を与え、これを精製することなく次の工程に使用した。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 2.85 (dt, $J = 17.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 17.5, 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.78-1.45 (m, 8H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。ESI-MS: m/z 322 $[M+H]^+$ 。

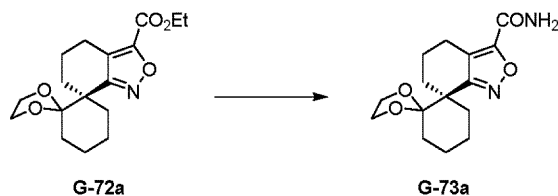
40

【0478】

G-73aの合成に関する実験手順

50

【化 1 0 8】



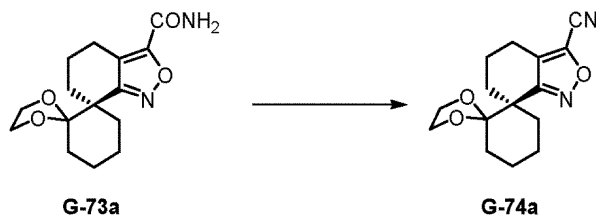
乾燥した清潔な反応器に、G-72a (482.0 g、1.5 mol、1当量) 及び EtOH (3 V) を入れ、約 3 V に真空蒸留して前カルボニル化工程からの残留 2-MeTHF を除去した。EtOH (1.45 L) 及び NH₄OH (1.93 L) を加えた。混合物を 20～25℃ で少なくとも 15 時間保持した。水 (1.69 L) を 30 分間にわたって加えた。20～25℃ で 30 分後に、固体を収集し、1:2 EtOH/水 (0.96 L) 及び水 (0.48 L) で洗浄した。固体を、1:1 MTBE/ヘキサン (0.96 L) 中で 1 時間スラリー化した。固体を濾過により収集し、減圧下、40～45℃ で一晩乾燥して、生成物 G-73a (332.4 g、収率 75.8%、Karl Fischer 滴定に基づく含水量 ≤ 0.5%) を黄褐色の固体として与えた。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.94-3.72 (m, 4H), 2.78 (dt, J = 17.1, 5.0 Hz, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.70-1.42 (m, 8H)。ESI-MS: m/z 293 [M+H]⁺。

【0479】

G-74a の合成に関する実験手順

【化 1 0 9】



乾燥した清潔な反応器に、G-73a (383 g、86.7 重量%、1.137 mol、1 当量)、MeCN (1.15 L) 及びピリジン (216 g、0.19 L、2.4 当量) を入れた。混合物を 0～5℃ に冷却した後、トリフルオロ無水酢酸 (287 g、1.36 mol、1.2 当量) を 5℃ 未満で加えた。0～5℃ で 5 分後、水 (1.54 L) を 15℃ 未満で加えた。生成物を MTBE (1.92 L) で抽出し、5% 重炭酸ナトリウム溶液 (1.15 L) で洗浄した。有機層をシリカゲルパッド (380 g) で濾過し、MTBE (0.58 L) ですすいだ。真空下での蒸留による溶解剤除去の後、生成物 G-74a (421.8 g、収率 97.8%) を橙-褐色の油状物として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.98-3.85 (m, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.72 (dt, J = 17.0, 5.2 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 17.0, 9.5, 5.8 Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.82-1.48 (m, 8H)。ESI-MS: m/z 275 [M+H]⁺。

【0480】

G-76a の合成に関する実験手順

10

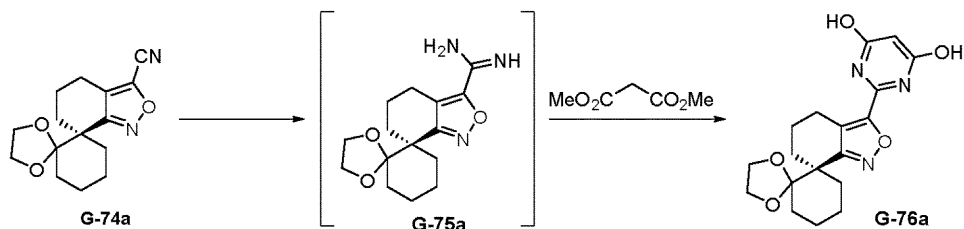
20

30

40

50

【化 1 1 0】



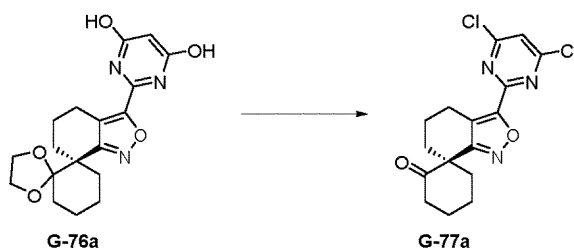
乾燥フラスコに、MeOH (1590 mL) 及び触媒 NaOMe (8.0 mL、MeOH 中 25%、34.9 mmol) 中の粗 G-74a (265 g、72.3 重量%、698.4 mmol) を入れた。混合物を、>99% の変換を達成するために室温で1時間攪拌した。固体の NH₄Cl (52.0 g、977.8 mmol、1.4 当量) を加えた後、得られた混合物を、>95% の変換を達成するために室温で攪拌した (そうでない場合は、更に NH₄Cl を加えた)。ジマロン酸ジメチル (168 g、1047.7 mmol、1.5 当量) を室温に加えた後、NaOMe (377 g、MeOH 中 25%、2.5 当量) を加えた。得られた混合物を、>95% の変換を達成するために4時間加熱還流した。混合物を 23℃ に冷却した後、水 (795 mL) を加え、続いて pH 約 3 に達するために 6N HCl (349 mL) を 20℃ 未満でゆっくりと加えた。スラリーに MTBE (530 mL) を加えた。室温で1時間後、固体を濾過により収集し、3V 水 (796 mL) 及び MTBE (530 mL) で洗浄して、生成物 G-76a (178 g) をオフホワイトの固体として 71% の粗収率で与えた。粗生成物を次の工程にそのまま使用した。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.82 (s, 1H), 3.96-3.74 (m, 4H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.80-1.48 (m, 8H)。ESI-MS: m/z 360 [M+H]⁺。

【0481】

G-77a の合成に関する実験手順

【化 1 1 1】



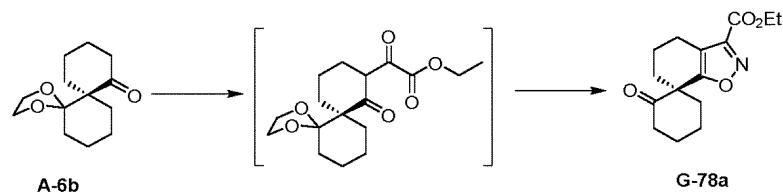
乾燥フラスコに、G-76a (80.0 g、253.7 mmol)、DMAP (4.0 g)、塩化テトラメチルアンモニウム (4.0 g)、及び POCl₃ (400 mL) を入れた。混合物を、>99% の変換を達成するために 80℃ で 1.5 時間加熱した。POCl₃ を減圧下で除去して、濃い淡黄色のスラリーを得た。MTBE (160 mL) を加えた。次に、混合物を 5℃ に冷却した。水 (800 mL) をゆっくりと加えた。得られた白色のスラリーを、23℃ で 1 時間攪拌した。固体を濾過により収集し、次に水 (480 mL) 及び MTBE (160 mL) で連続して洗浄した。減圧下、60℃ で一晩乾燥した後、84.3 g の生成物 G-77a を、白色固体として純度 >99% 及び収率約 93% で単離した。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.05 (s, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 1H), 1.97-1.96 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H)。¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 209.8, 164.3, 161.4, 157.3, 155.7, 120.8, 120.2, 50.3, 38.1, 37.5, 31.0, 26.6, 20.7, 19.9, 18.0。ESI-MS: m/z 353 [M+H]⁺。

【0482】

G-78aの合成に関する実験手順

【化112】



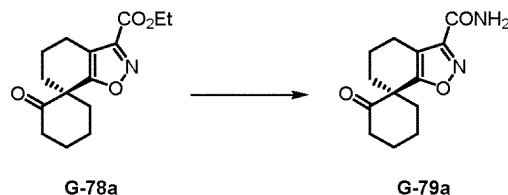
乾燥した清潔な反応器に、LiHMDS (THF中1M) (406.4 kg、456.1 mol、1.1当量)を入れた。溶液を0～5℃に冷却し、粗A-6b (93.0 kg、414.6 mol)を5℃未満で加え、移動を補助するためにTHF (46.5 kg)ですすいだ。0～5℃で30分後、シュウ酸ジエチル (72.5 kg、497.5 mol、1.2当量)を5℃未満で加えた。混合物を20～25℃に1時間温めた後、混合物を20～25℃で少なくとも3時間保持した。バッチを10～15℃に冷却した後、冷却したHCl溶液〔塩化アセチル (73.6 kg、932.9 mol、2.25当量)を0～5℃でEtOH (293.9 kg)に加えることにより調製〕を、黄色のスラリーの最終pHを約6～7に達するために25℃未満のバッチに加えた。固体のNH₂OH・HCl (28.8 kg、414.4 mol、1.05当量)を一度に加え、得られた混合物を66～70℃で6～10時間加熱還流した。その後、5Vの溶媒を還流66～70℃で蒸留により除去した。残留THFを除去するためにEtOH (73.5 kg)を使用した。水 (372.0 kg)及びEtOH (293.9 kg)を加えた。70～75℃で3～6時間後、混合物を30～35℃に冷却した。0.5～1%のG-78a結晶を播種した。30～35℃で2～4時間後、ヘプタン (63.2 kg)を少なくとも1時間加えた。20～25℃で60分後、水 (279.0 kg)を4～6時間にわたって加えた。20～25℃で1時間後、固体を収集し、1:2 EtOH/水 (51.2 kgのEtOH及び130.2 kgの水)、次にヘプタン (63.2 kg)で2回洗浄した。固体を窒素流下、真空下で乾燥して、生成物G-78a (93.0 kg)を収率65%で与えた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (dt, J = 16.8, 5.1 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.91-1.81 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。ESI-MS: m/z 278 [M+H]⁺。

【0483】

G-79aの合成に関する実験手順

【化113】



乾燥した清潔な反応器に、G-78a (72.0 kg、259.6 mol)、EtOH (56.9 kg)及びNH₄OH (水溶液) (280.8 kg)を入れた。混合物を、20～25℃で少なくとも16時間保持した。水 (144.0 kg)を30分にわたって加えた後、スラリーを20～25℃で30分間保持した。固体を濾過により収集し、1:3 EtOH/水 (28.5 kgのEtOH及び108 kgの水)、次にヘプタン (97.9 kg)で洗浄した。真空下、23℃で1時間にわたって乾燥した後、固体を真空下、50～55℃で一晩乾燥して、生成物G-79aを与えた (61.4 kg、収率87.2%、エナンチオマー比≥95:5 (254 nm)、Karl Fischer滴定に基づく含水量≤0.5%)。

【0484】

10

20

30

40

50

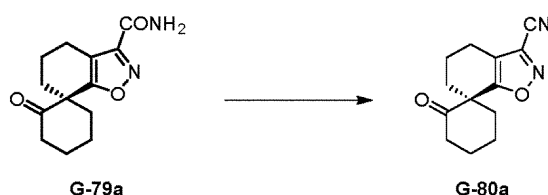
乾燥した清潔な反応器に、粗 G-79a (60.0 kg、1.0 当量)、1,4-ジオキサン (240.0 kg) 及び活性炭 (3.0 kg、5 重量%) を入れた。混合物を 55～65℃ で 2～4 時間攪拌した。高温 (55～65℃) で濾過した後、フィルターケーキを 1,4-ジオキサン (33.0 kg) で洗浄した。濾液を清潔な反応器内に移した。温度を 45～55℃ に調整し、45～55℃ で 1～2 時間攪拌した。水 (240.0 kg) を 2 時間にわたって加えた。温度を 45～55℃ に調整し、45～55℃ で 1～2 時間攪拌した。混合物を 35～45℃ に冷却し、35～45℃ で 2～4 時間攪拌した。水 (87.0 kg) を 4 時間にわたって加えた。混合物を 15～25℃ に冷却し、15～25℃ で 12～14 時間攪拌した。固体を遠心分離機により収集し、水 (120.0 kg) で洗浄し、真空下、50～55℃ で一晚乾燥させて、生成物 G-79a (44.8 kg、収率 71%) を淡黄色～オフホワイトの固体として与えた。望ましくない異性体は、0.5% 未満にしなければならない。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.05-1.70 (m, 7H), 1.48-1.39 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 249 [$M+H$] $^+$ 。

【0485】

G-80a の合成に関する実験手順

【化114】



乾燥した清潔な反応器に、G-79a (40.0 kg、161.1 mol)、MeCN (96.0 kg) 及びピリジン (30.8 kg、386.6 mol、2.4 当量) を入れた。混合物を 0～5℃ に冷却した後、TFAA (40.8 kg、193.3 mol、1.2 当量) を 5℃ 未満でゆっくりと加えた。0～5℃ で 5 分後、水 (120.0 kg) を 0～5℃ で 30 分にわたって加え、0.5% の G-80a 結晶で播種した。0～5℃ で 15 分後、水 (120.0 kg) を 30 分間にわたって加えた。30 分後、0～5℃ で 30 分間、固体を濾過により収集し、1:3 MeCN/水 (15.6 アセトニトリル及び 60.0 kg の水)、次に水 (80.0 kg) で洗浄した。固体を真空下で乾燥して、粗生成物 (33.0 kg、収率 93.6%) を黄褐色の固体として与えた。

【0486】

乾燥した清潔な反応器に、粗 G-80a (32.5 kg、1.0 当量) 及び MTBE (48.1 kg) を入れ、スラリーを 20～25℃ で 30 分間攪拌した。ヘプタン (132.6 kg) を 1 時間にわたって加えた。20～25℃ で 30 分後、固体を収集し、真空下で乾燥させて、生成物 G-80a (26.6 kg、収率 82.0%) を白色の固体として、>99:1 エナンチオマー比 (254 nm) 及び純度 >98% (220 nm) で与えた。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.83-2.73 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 3H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.06-1.75 (m, 7H), 1.53-1.43 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 231 [$M+H$] $^+$ 。

【0487】

G-82a の合成に関する実験手順

10

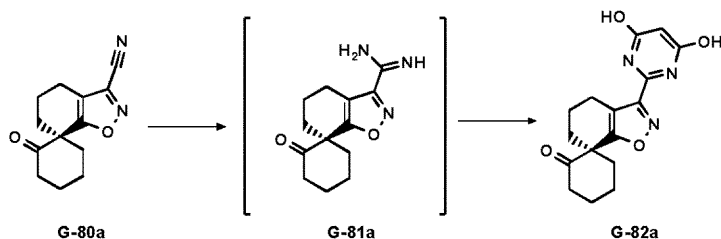
20

30

40

50

【化 1 1 5】

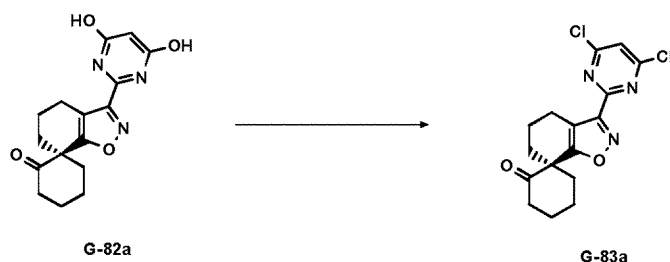


MeOH (150 mL) 中の G-80a (25.0 g、108.6 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、NaOMe (MeOH 中 30%、4.89 g、27.1 mmol、0.25 当量) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に、NH₄Cl (6.39 g、119.4 mmol、1.1 当量) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。所望のアミジンへの完全な変換の後、混合物をセライトベッドで濾過し、そして濃縮した。残留物を DMF (125 mL) に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン (32.3 g、212.3 mmol、2.1 当量) 及びマロン酸ジエチル (13.4 g、101.1 mmol、1.0 当量) を 0℃ で加え、そして得られた混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。完全な変換の後、氷冷水を加え、混合物を 1N HCl で酸性化し、沈殿物を濾過により収集した。沈殿物を減圧下で乾燥させて、粗 G-82a (HPLC 法: H、t_{ret} = 1.51 分; [M+H] = 316) を生成し、これを精製することなく次の工程に使用した。

【0488】

G-83a の合成に関する実験手順

【化 1 1 6】

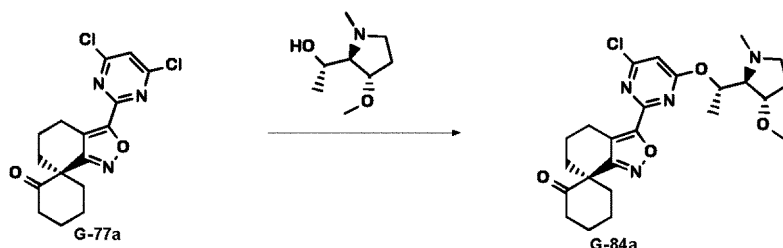


G-82a (10.0 g、30.1 mmol、1.0 当量) と POCl₃ (48.0 g、310.0 mmol、10.3 当量) を 0℃ で合わせ、5 分間攪拌した。DIPEA (8.2 g、63.2 mmol、2.1 当量) を加え、得られた混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。完全な変換の後、氷冷水 (1 L) を混合物に 0℃ でゆっくりと加え、その後、混合物を室温にし、1 時間攪拌した。沈殿物を濾過により収集し、水及びヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、G-83a を生成した (HPLC 法: H、t_{ret} = 2.22 分; [M+H] = 352 / 354)。粗生成物を、精製することなく次の工程に使用した。

【0489】

G-84a の合成に関する実験手順

【化 1 1 7】



10

20

30

40

50

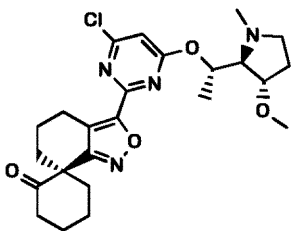
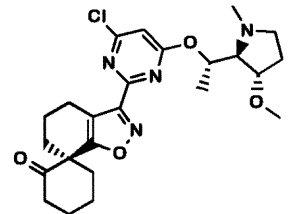
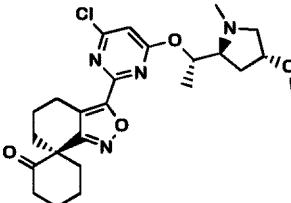
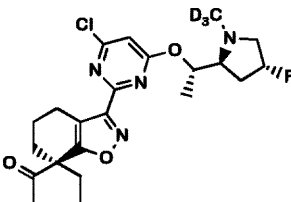
B-5d (694 mg、4.09 mmol、1.2 当量) を乾燥 THF (13 mL) に溶解し、0℃に冷却した。LiHMDS (THF 中 1.0 M、5.11 mL、5.11 mmol、1.5 当量) を 0℃で滴下し、混合物を更に 15 分間攪拌した。G-77a (1.20 g、3.41 mmol、1.0 当量) を乾燥 THF (13 mL) に溶解し、0℃で滴下した。混合物を 65℃で 1.5 時間攪拌した。完全な変換の後、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、そして DCM で 3 回抽出した。有機相を合わせ、濾過し、減圧下で濃縮して、G-84a を得た。粗生成物を次の工程に精製することなく使用した。

【0490】

以下の中間体 G-84 (表 27) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 28】

表 27

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-84a		0.89	475	C
G-84b		1.52	475	A
G-84c		1.52	475	A
G-84d		2.10	466	G

【0491】

G-15a の合成に関する実験手順

10

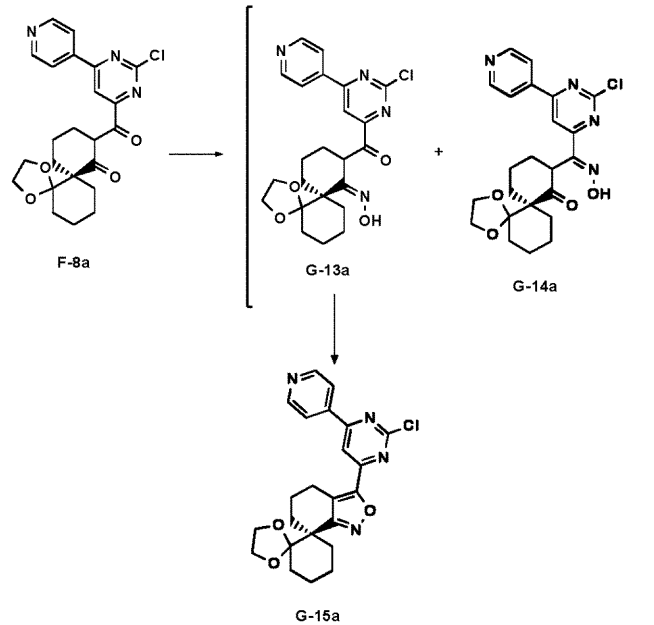
20

30

40

50

【化 1 1 8】



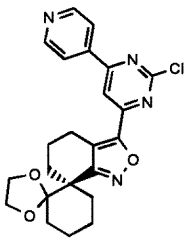
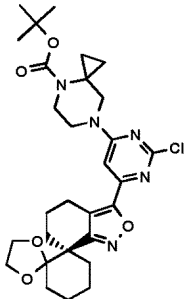
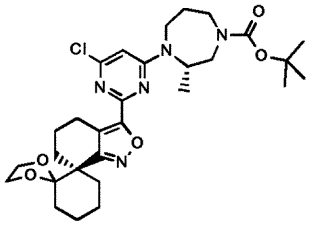
F-8a (356 mg、0.804 mmol、1.0 当量) をジオキサン (2 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン溶液 (水中 50%、98.6 μ L、1.61 mmol、2.0 当量) を加えた。得られた溶液を、完全な変換が観察されるまで 40 $^{\circ}$ C で攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、G-13a を与えた (G-14a を副生成物として観察し、クロマトグラフィーにより分離した)。G-13a (136.0 mg、0.29 mmol 1.0 当量) を DCM (2 mL) 及び DIPEA (114.38 μ L、0.65 mmol、2.2 当量) に溶解し、メタンスルホニルクロリド (34.2 μ L、0.45 mmol、1.5 当量) を加えた。得られた溶液を、完全な変換が観察されるまで室温で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM (3 $\times$) 及び水で抽出した。有機溶媒を蒸発させ、得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、G-15a を与えた。

【0 4 9 2】

以下の中間体 G-15 (表 28) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 2 9】

表28

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-15a		1.64	439	A
G-15b		1.89	572	A
G-15c		0.99	574	C

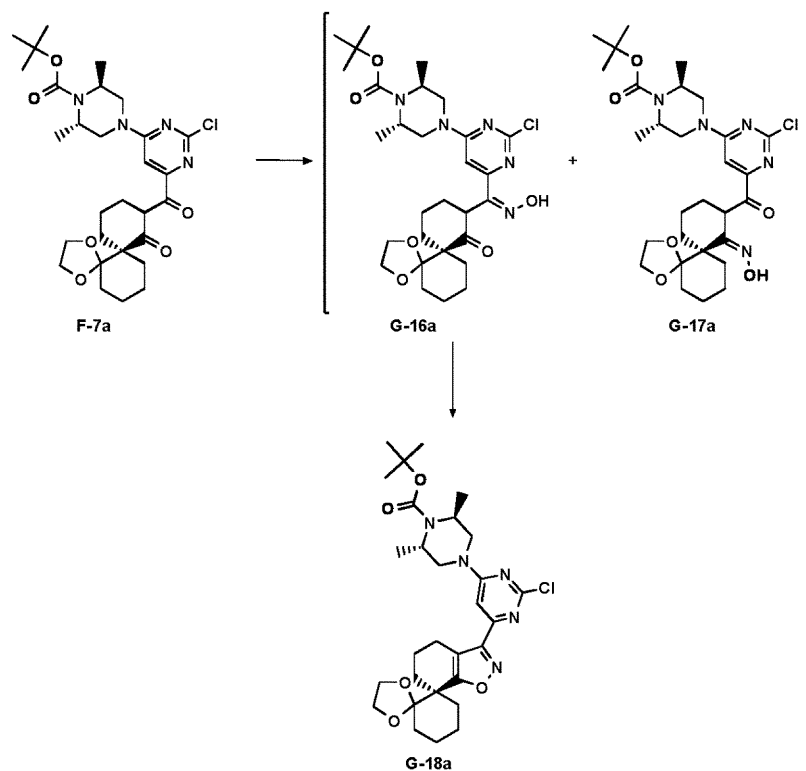
10

20

【 0 4 9 3】

G-18aの合成に関する実験手順

【化 1 1 9】



30

40

50

F-7a (740 mg、1.28 mmol、1.00 当量) をピリジン (5.0 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (135 mg、1.92 mmol、1.5 当量) を加え、溶液を 80 °C で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を 2 M HCl で酸性化し、DCM で抽出した (2 ×)。合わせた有機相を 1 M HCl で洗浄し、溶媒を蒸発させ、得られた残留物を NP クロマトグラフィーにより精製して、G-16a を与えた。G-17a は副生成物として観察されたが、単離しなかった。

【0494】

G-16a (425 mg、0.65 mmol、1.00 当量) を酢酸 (1.0 mL) に溶解し、50 °C で一晩攪拌した。反応混合物を飽和 Na₂CO₃ でクエンチした。懸濁液を DCM で抽出し、有機相を分離し、蒸発させ、得られた残留物を NP クロマトグラフィーにより精製して、G-18a を与えた。

10

【0495】

以下の中間体 G-18 (表 29) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

20

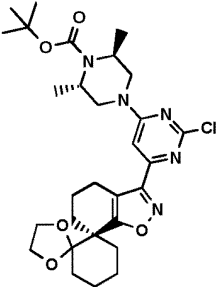
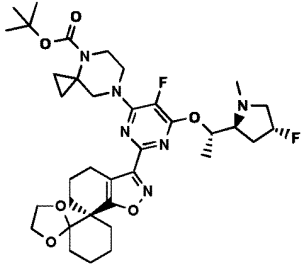
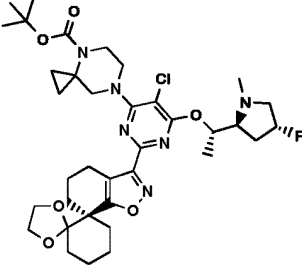
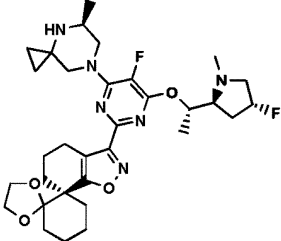
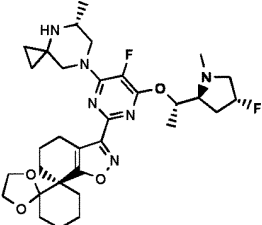
30

40

50

【表 3 0】

表29

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-18a		1.89	574	A
G-18b		1.32	701	B
G-18c		1.34	717	B
G-18d		1.15	615	B
G-18e		1.13	615	B

【 0 4 9 6 】

G - 2 1 a の 合 成 に 関 す る 実 験 手 順

10

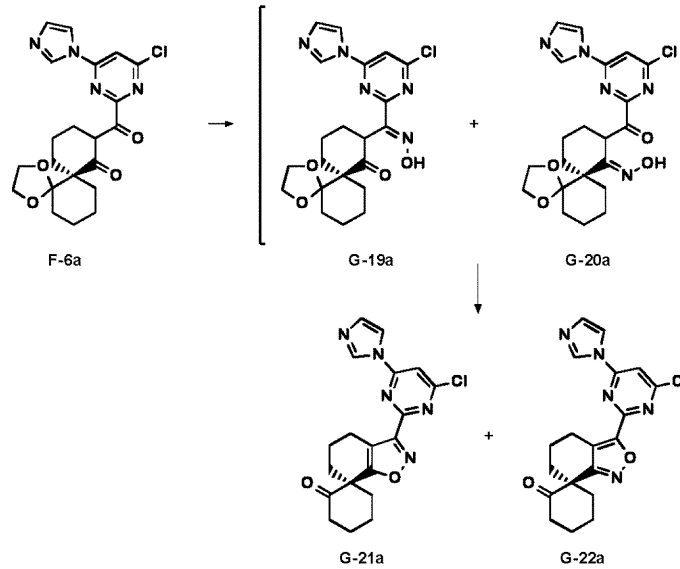
20

30

40

50

【化 1 2 0】



F-6a (1.98 g、4.60 mmol、1 当量) をジオキサン (40 mL) 及び MeOH (10 mL) に溶解し、ギ酸 (250 μ L、6.63 mmol、1.44 mmol) 及びヒドロキシルアミン溶液 (水中 50%、310 μ L、5.05 mmol、1.44 当量) を加え、一晩攪拌した。完全な変換の後、反応物を減圧下で濃縮し、NP クロマトグラフィーにより精製して、生成物 G-19a 及び G-20a を与えた。

【0497】

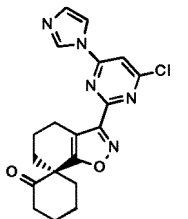
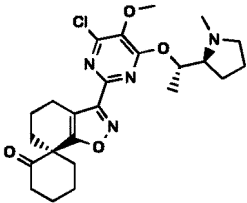
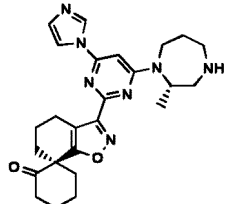
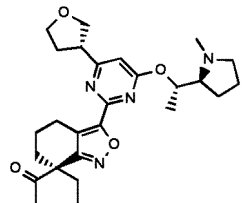
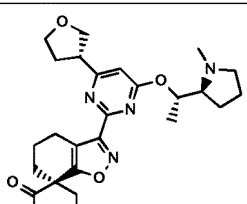
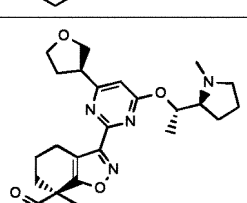
G-19a (350 mg、0.78 mmol、1.00 当量) を、HCl (ジオキサン中 4 M、2.5 mL) に溶解し、室温で 5 分間攪拌した。次に、HCl (4 M、2.5 mL) を加え、反応物を室温で 30 分間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を NaHCO₃ で塩基性化し、そして DCM で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、生成物 G-21a を与えた。

【0498】

以下の中間体 G-21 及び G-22 (表 30) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 3 1】

表30

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-21a		0.63	384	C
G-21b		1.59	537	H
G-21c		1.19	462	A
G-22d		1.54	481	A
G-21d		0.79	481	C
G-21e		0.76	481	C

【 0 4 9 9 】

G - 2 5 a の合成に関する実験手順

10

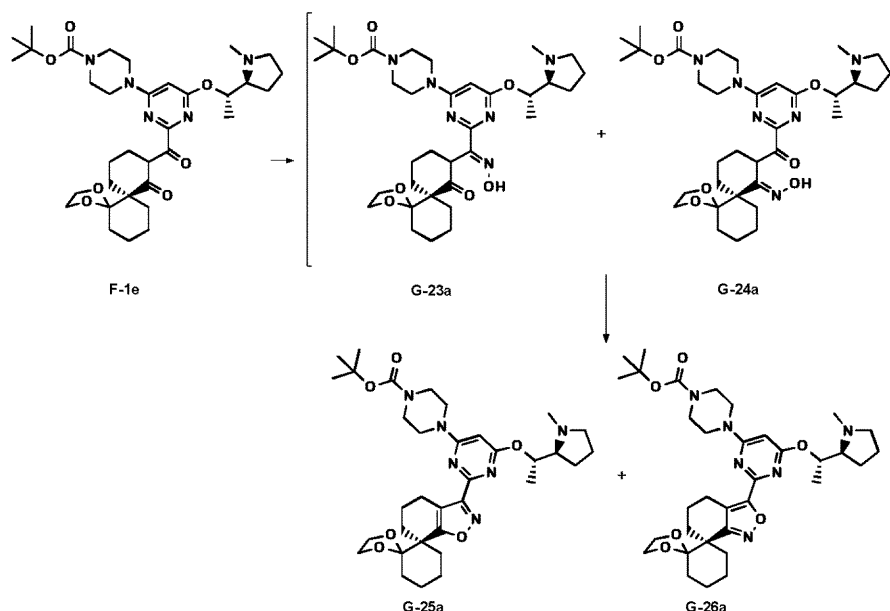
20

30

40

50

【化 1 2 1】



10

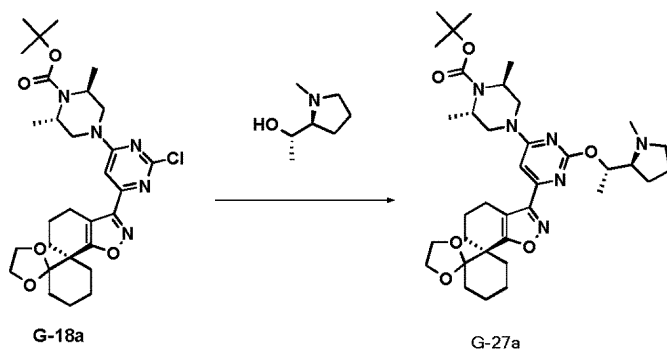
F-1e (350 mg、0.54 mmol、1.00 当量) を、ピリジン (3 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (56.9 mg、0.81 mmol、1.5 当量) を加えた。反応物を 90℃ で 3 日間攪拌した。出発物質の完全な変換が観察された後、反応物を減圧下で濃縮し、そして NaHCO₃ / DCM で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、RP クロマトグラフィーにより精製して、G-25a を与えた。G-26a は少量の副生成物として観察されたが、単離しなかった (HPLC 法: C、 $t_{ret} = 1.01$ 分; $[M+H] = 639$)。

20

【0500】

G-27a の合成に関する実験手順

【化 1 2 2】



30

(1S)-1-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]エタン-1-オール (1.78 g、10.5 mmol、3.0 当量) 及びカリウムtert-ブトキシド (1.17 g、10.5 mmol、3.0 当量) を、1-4 ジオキサン (500 mL) に溶解し、50℃ で 30 分間攪拌した。G-18a (2.0 g、3.48 mmol、1 当量) を加え、溶液を 85℃ で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残留物を NP クロマトグラフィーにより精製して、G-27a を与えた (HPLC 法: A、 $t_{ret} = 1.92$ 分; $[M+H] = 667$)。

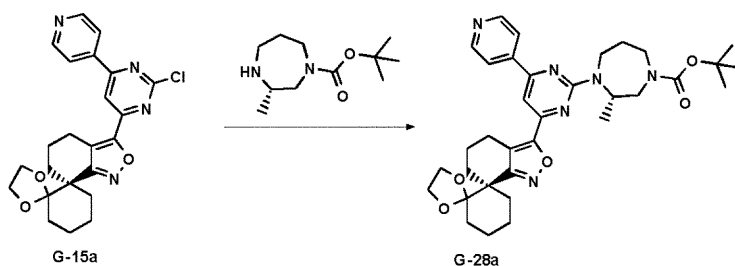
40

【0501】

G-28a の合成に関する実験手順

50

【化 1 2 3】

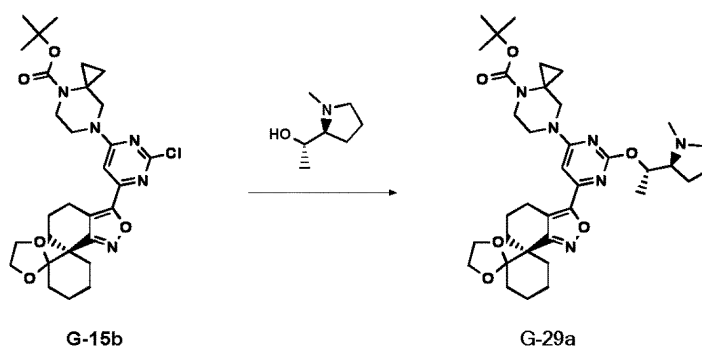


G-15a (114 mg、0.260 mmol、1.0 当量) を、DMSO (1 mL) に溶解し、DIPEA (90.4 μ L、0.519 mmol、2.0 当量) を加えた。次に、(S)-tert-ブチル 3-メチル-1,4-ジアゼパネン-1-カルボキシレート (121 mg、0.545 mmol、2.1 当量) を反応混合物に加え、出発物質の完全な変換が観察されるまで 70℃ で 17 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM で 3 回抽出した。有機溶媒を蒸発させ、得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、G-28a を与えた (HPLC 法: C、 t_{ret} = 1.06 分; [M+H] = 617)。

【0502】

G-29a の合成に関する実験手順

【化 1 2 4】

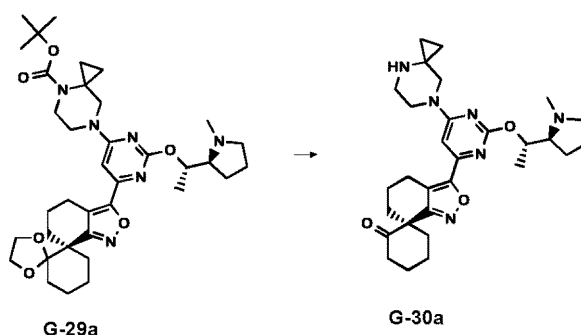


(1S)-1-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]エタン-1-オール (122 μ Lmg、0.865 mmol、3.0 当量) 及びカリウム tert-ブトキシド (97.0 mg、0.865 mmol、3.0 当量) を、THF (2 mL) に溶解し、50℃ で 30 分間撹拌した。G-15b (165 mg、0.28 mmol、1 当量) を加え、溶液を 85℃ で 3 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、G-29a を与えた (HPLC 法: C、 t_{ret} = 1.12 分; [M+H] = 665)。

【0503】

G-30a の合成に関する実験手順

【化 1 2 5】



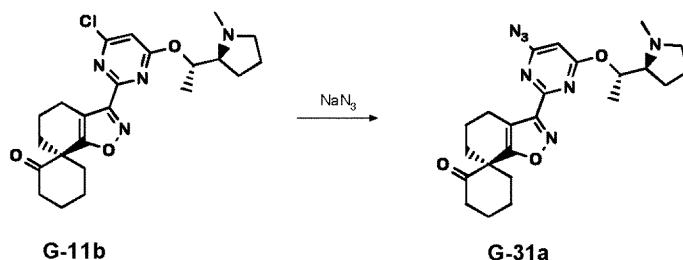
G-29a (183 mg、275 μ mol、1.0 当量) 及び HCl (8 M、172 μ L

、1.38 mmol、5.0 当量) を、MeOH (2.0 mL) に溶解し、完全な変換まで 60℃で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc / NaHCO₃ で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、G-30a を与えた (HPLC 法: A、 t_{ret} = 1.41 分; [M+H] = 521)。

【0504】

G-31a の合成に関する実験手順

【化126】



10

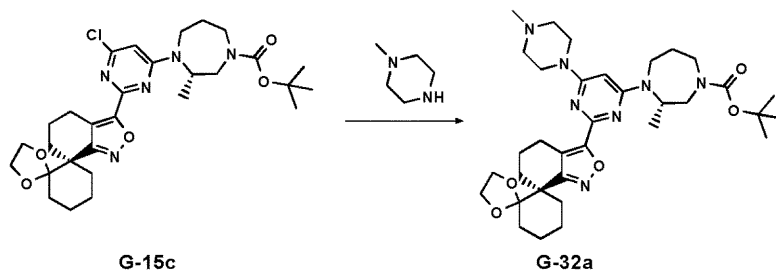
G-11b (3.00 g、6.45 mmol、1.0 当量) を、DMF (7 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (504 mg、7.74 mmol、1.2 当量) を加え、反応物を 50℃で 18 時間撹拌した。出発物質の完全な変換の後、反応物を室温まで冷却し、そして DCM / 水で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、G-31a を与えた (HPLC 法: C、 t_{ret} = 0.88 分; [M+H] = 452)。

20

【0505】

G-32a の合成に関する実験手順

【化127】



30

G-15c (80.0 mg、0.139 mmol、1.0 当量) を、DMSO (1 mL) 及び DIPEA (47.4 μL、0.279 mmol、2.0 当量) に溶解し、N-メチルピペラジン (20.9 mg、0.209 mmol、1.5 当量) を加えた。完全な変換が観察されるまで、反応混合物を 90℃で撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、DCM で 3 回抽出した。有機相を合わせ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残留物を ACN に溶解し、塩基性 RP クロマトグラフィー (勾配溶出: 水中 40% ~ 98% ACN) により精製して、所望の生成物 32a を与えた (HPLC 法: C、 t_{ret} = 0.953 分; [M+H]⁺ = 638)。

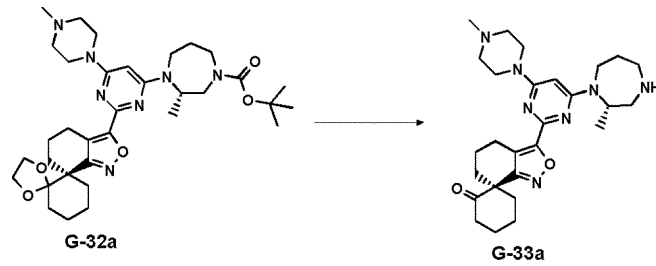
40

【0506】

G-33a の合成に関する実験手順

50

【化 1 2 8】



G-32a (139 mg、0.225 mmol、1.0 当量) を、ジオキサン (1 mL) に溶解し、HCl 溶液 (水中 2 M、0.79 mL、1.58 mmol、7.0 当量) を加えた。出発物質の完全な変換が観察されるまで、得られた溶液を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、DCM で 3 回抽出した。有機溶媒を蒸発させ、得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、G-33a を与えた。

【0507】

以下の中間体 G-33 (表 3 1) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 3 2】

表 31

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-33a		1.46	494	A
G-33b		1.42	410	A
G-33c		0.88	464	C
G-33d		1.60	523	A

【0508】

G-34a の合成に関する実験手順

10

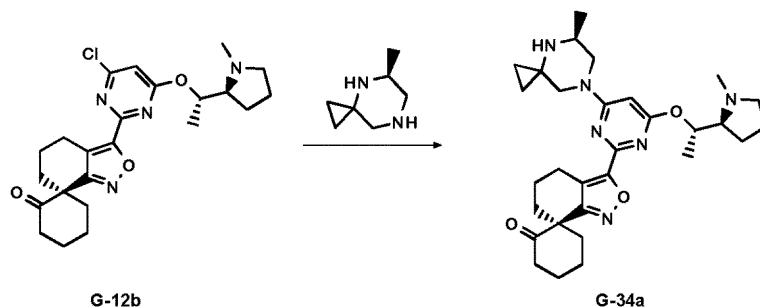
20

30

40

50

【化 1 2 9】



10

G-12b (100 mg、0.22 mmol、1.0 当量)、(S)-5-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン 2HCl (141 mg、0.67 mmol、3.0 当量) 及び DIPEA (230 μ L、0.67 mmol、6.0 当量) を、DMSO (1 mL) に溶解した。反応物を 90 $^{\circ}$ C で 18 時間攪拌した。反応を完了した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を塩基性 RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-34a を与えた。

【0509】

以下の中間体 G-34 (表 3 2) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

20

【0510】

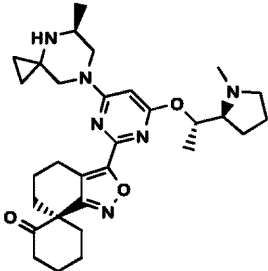
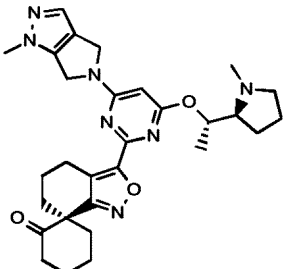
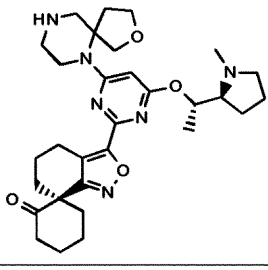
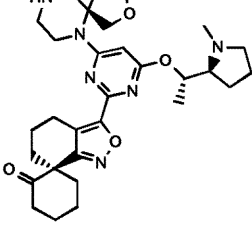
ジアステレオマー混合物 G-34c を、キラル HPLC (Chiralpack IE、250 $\times$ 20 mm、5 μ ；溶媒：エタノール／ヘプタン 60：40 + 0.1% ジエチルアミン) により分離することができ、G-34c1 (ピーク 1 として第 1 に溶出する) 及び G-34c2 (ピーク 2 としてその後に溶出する) を得た。

30

40

50

【表 3 3】
表32

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-34a		1.51	535	A
G-34b		0.81	532	C
G-34c		1.33	551	A
G-34c1		2.12		R

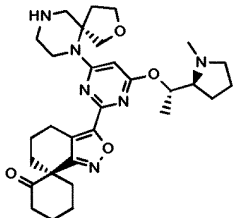
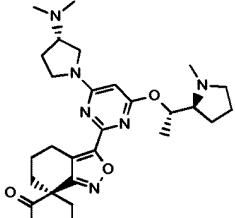
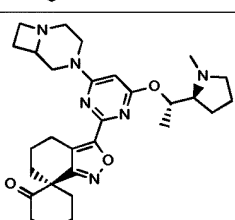
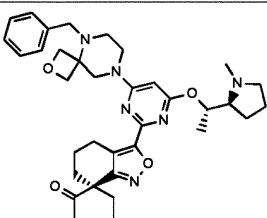
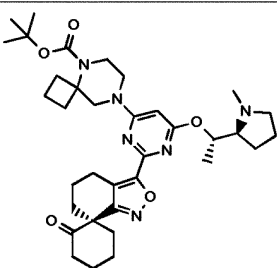
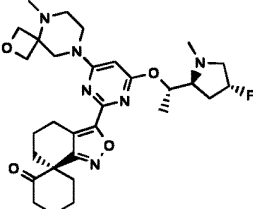
10

20

30

40

50

G-34c2		2.82		R
G-34d		1.53	523	A
G-34e		0.71	521	C
G-34f		0.99	627	C
G-34g		1.08	635	C
G-34h		1.01	569	B

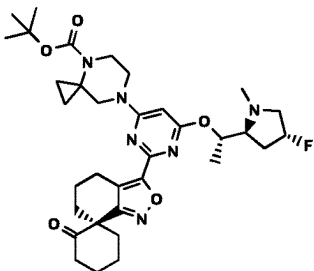
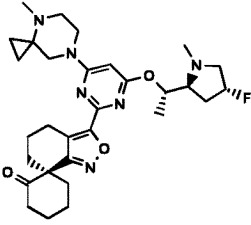
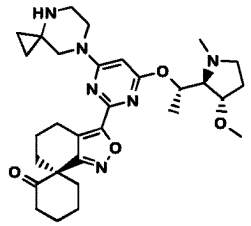
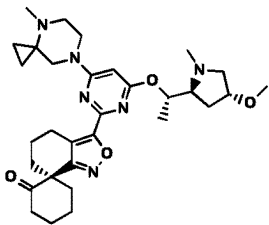
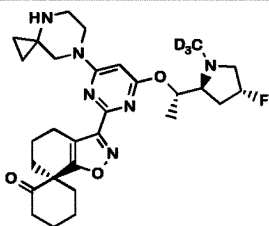
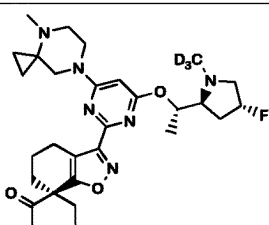
10

20

30

40

50

G-34i		1.24	639	B
G-34j		1.10	553	B
G-34k		1.02	551	B
G-34l		1.06	565	B
G-34m		0.99	542	B
G-34n		1.05	556	B

10

20

30

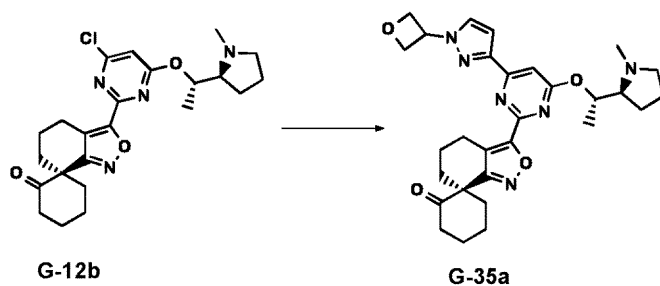
40

【 0 5 1 1 】

G - 3 5 a の合成に関する実験手順

50

【化 1 3 0】



10

G-12b (140 mg、0.31 mmol、1.0 当量) を、ジオキサン (2 mL) に溶解した。[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル] ボロン酸 (B-9c) (66.3 mg、0.38 mmol、1.19 当量)、XPHOS PDG3 (29.9 mg、0.03 mmol、0.1 当量) 及び炭酸セシウム (400 μ l、0.80 mmol、2.54 当量) を加えた。反応物をアルゴン雰囲気下、80℃で10分間撹拌した。完全な変換が観察された後、反応物をDCM/水で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、ACN/水に溶解し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物G-35aを与えた。

【0512】

以下の中間体G-35 (表33) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

20

【表 3 4】

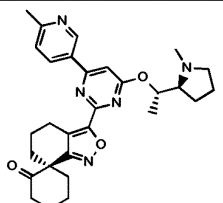
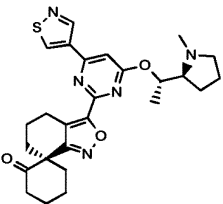
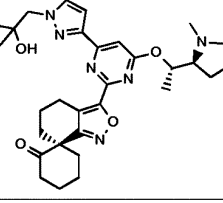
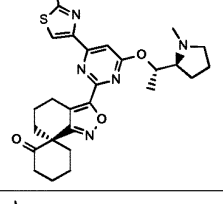
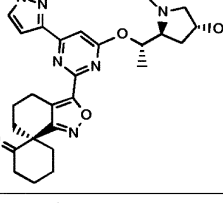
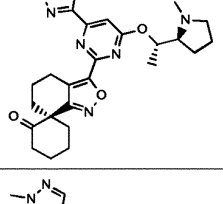
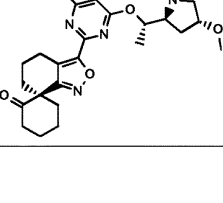
表33

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-35a		0.81	533	C
G-35b		1.45	528	A
G-35c		0.74	535	C

30

40

50

G-35d		1.55	502	A
G-35e		0.86	494	C
G-35f		0.81	549	C
G-35g		1.70	508	A
G-35h		0.78	521	C
G-35i		1.51	491	A
G-35j		0.81	522	C

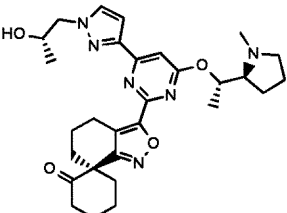
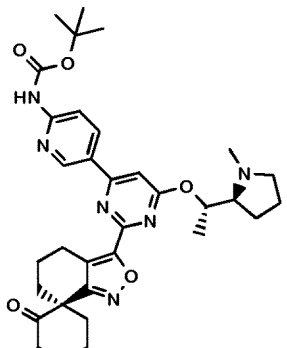
10

20

30

40

50

G-35k		0.76	535	C
G-35l		1.02	603	C

10

20

30

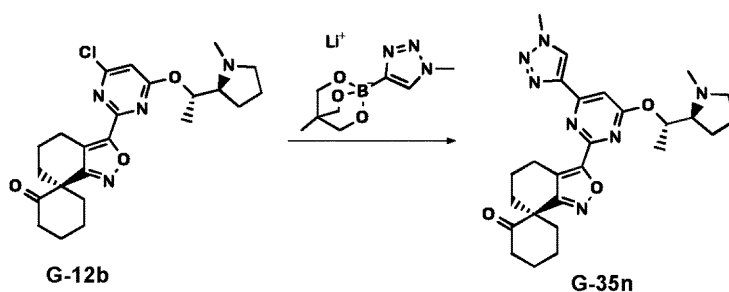
40

50

【0513】

G-35nの合成に関する実験手順

【化131】

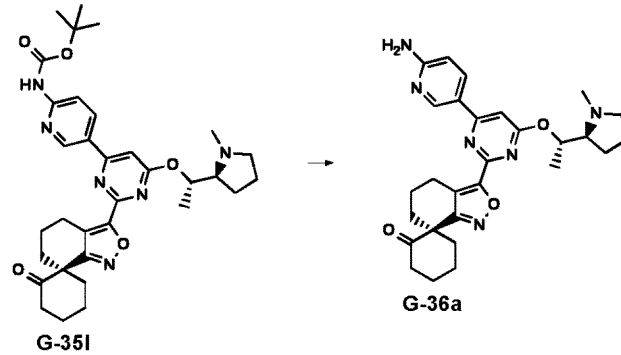


G-12b (118 mg、0.27 mmol、1.0 当量)、1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-ボロン酸、ate 錯体 with 1,1,1-トリス(ヒドロキシメチル)エタンリチウム塩 (69.0 mg、0.32 mmol、1.20 当量)。Pd(dppf)Cl₂DCM (45.6 mg、0.05 mol、0.20 当量)をジオキサン(1.5 ml)に溶解し、水(165 μl)に溶解した炭酸セシウム(190 mg、0.58 mol、2.2 当量)を反応物に加えた。反応物を90℃で18時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を濾過し、そしてDCMで抽出した(3×)。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、G-35nを与えた(HPLC法：A、t_{ret}=1.41分；[M+H]=492)。

【0514】

G-36aの合成に関する実験手順

【化 1 3 2】



10

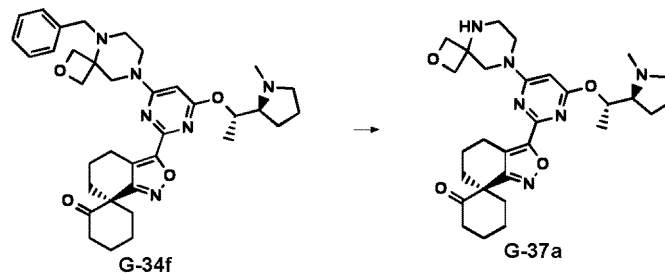
G-35l (61.0 mg、0.1 mmol、1.0 当量) を、ジオキサン (1 mL) に溶解し、HCl (4 M、101 μ L、0.4 mmol、4.0 当量) を加えた。反応物を 50 $^{\circ}$ C で 3 時間撹拌した。出発物質の完全な消費の後、反応物を NaHCO₃ の添加によりクエンチし、そして DCM で抽出した (3 $\times$)。合わせた有機相を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を ACN に溶解し、RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-36a を与えた (HPLC 法: C、 t_{ret} = 0.72 分; [M+H] = 503)。

【0515】

G-37a の合成に関する実験手順

20

【化 1 3 3】



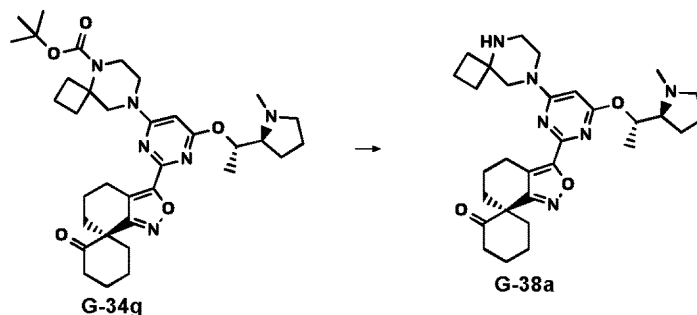
30

G-34f (157 mg、0.25 mmol、1.0 当量) を、MeOH (2 mL) に溶解し、パラジウム (10% 担持炭、26.7 mg、0.1 当量) を加えた。反応物を 5 bar の水素雰囲気、室温で 17 時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を DMF に溶解し、RP クロマトグラフィーにより精製して、生成物 G-37a を与えた (HPLC 法: C、 t_{ret} = 0.67 分; [M+H] = 537)。

【0516】

G-38a の合成に関する実験手順

【化 1 3 4】



40

G-34g (185 mg、0.29 mmol、1.0 当量) を、DCM (3 mL) に溶解し

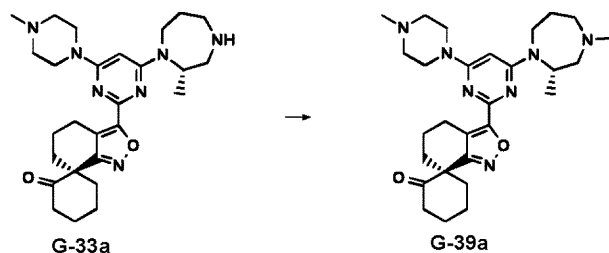
50

、TFA (110 μ L、1.48 mmol、5.07 当量)を加えた。反応物を40℃で20時間攪拌した。出発物質の完全な変換の後、反応物を減圧下で濃縮し、塩基性化し、DMSOに溶解し、RPクロマトグラフィーにより精製して、生成物G-38aを与えた(HPLC法 C、 t_{ret} =0.80分；[M+H]⁺=535)。

【0517】

G-39aの合成に関する実験手順

【化135】



10

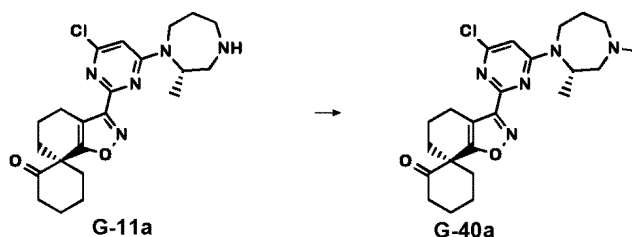
G-33a (52.0 mg、0.105 mmol、1.0 当量)を、DCM (2 mL)にアルゴン下で溶解し、0℃まで冷却した。ホルムアルデヒド (9.47 μ L、0.126 mmol、1.2 当量)を加え、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (94.0 mg、0.443 mmol、4 当量)を加えた。溶液を0℃で30分間攪拌した。出発物質の完全な消費の後、反応物を水の添加によりクエンチした。水相をDCMで抽出した(3×)。合わせた有機相を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をRPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物G-39aを与えた(HPLC法：C、 t_{ret} =0.72分；[M+H]⁺=508)。

20

【0518】

G-40aの合成に関する実験手順

【化136】



30

G-11a (500 mg、1.07 mmol、1.00 当量)を、MeOH (10 mL)及びホルムアルデヒド (403 μ L、5.36 mmol、5 当量)に溶解し、酢酸 (27 μ L、0.54 mmol、0.50 当量)を加え、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (142 mg、2.14 mmol、2.00 当量)を加えた。溶液を室温で1時間攪拌した。出発物質の完全な消費の後、反応物を水及び飽和NaHCO₃の添加によりクエンチした。水相をDCMで抽出した(3×)。合わせた有機相を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をACNに溶解し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物G-40aを与えた(HPLC法：A、 t_{ret} =1.39分；[M+H]⁺=444)。

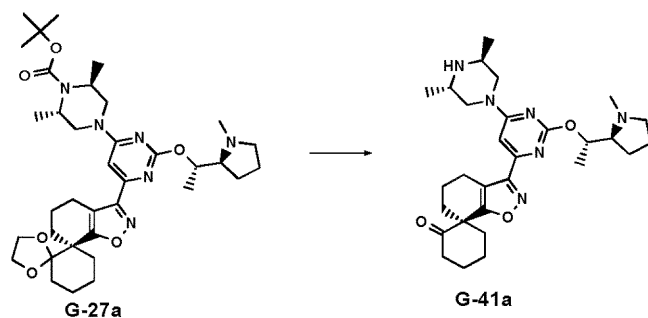
40

【0519】

G-41aの合成に関する実験手順

50

【化 1 3 7】



10

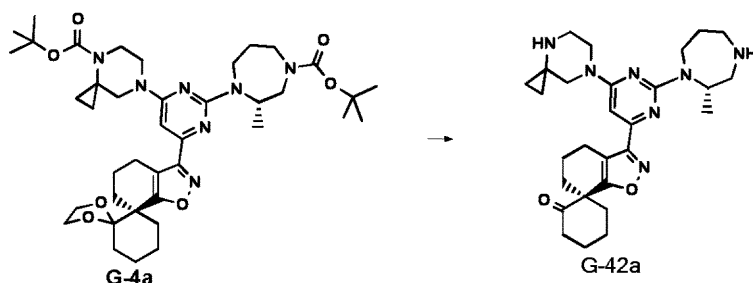
G-27a (1.00 g、1.50 mmol、1.00 当量) を、DCM (3.0 mL) に溶解し、TFA (500 μ L、6.48 mmol、4.32 当量) を加え、溶液を 50 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残留物を DCM 及び飽和 Na_2CO_3 水溶液に溶解した。有機相を分離し、残った水相を DCM で抽出した (2 $\times$)。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を蒸発させ、得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、G-41a を与えた (HPLC 法: A、 $t_{\text{ret}} = 1.34$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 523$)。

【0 5 2 0】

G-42a の合成に関する実験手順

20

【化 1 3 8】



30

G-4a (114 mg、0.152 mmol、1.0 当量) を、ジオキサン (2 mL) に溶解し、2 M HCl 水溶液 (0.38 mL、0.76 mmol、5.0 当量) を加えた。出発物質の完全な変換が観察されるまで、得られた溶液を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、DCM で 3 回抽出した。有機溶媒を蒸発させ、得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、G-42a を与えた。

【0 5 2 1】

以下の中間体 G-42 (表 3 4) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 3 5】

表34

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-42a		1.29	506	A
G-42b		1.28	495	A
G-42c		1.39	506	A

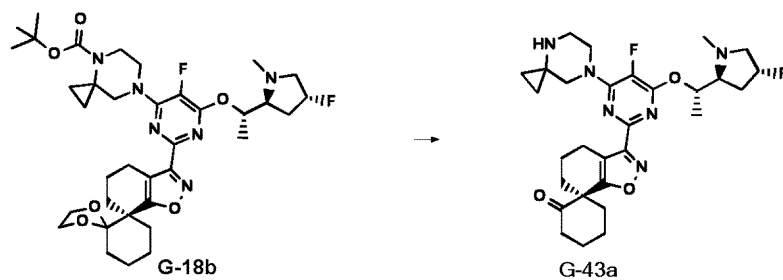
10

20

【0522】

G-43aの合成に関する実験手順

【化139】



30

G-18b (1.15 g、1.64 mmol、1.0当量)を、HCl (1,4-ジオキサン中4N、15 mL、60.0 mmol、36.6当量)で処理し、混合物を80℃で1時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、そしてDCMで3回抽出した。有機相を乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。得られた残留物をRPクロマトグラフィーにより精製して、G-43aを与えた。

40

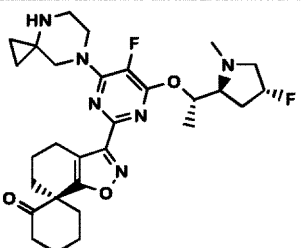
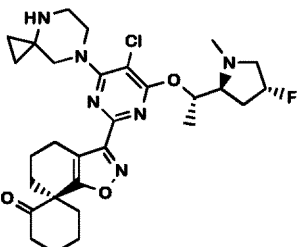
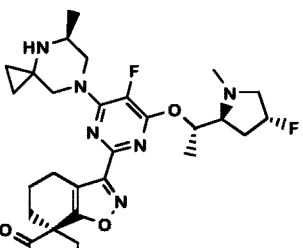
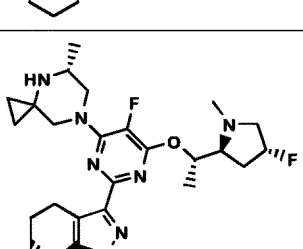
【0523】

以下の中間体G-43 (表35)は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 3 6】

表35

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-43a		1.01	557	B
G-43b		1.06	573	B
G-43c		1.04	571	B
G-43d		1.04	571	B

10

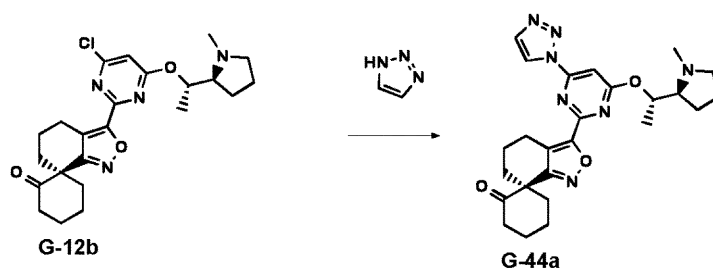
20

30

【0524】

G-44aの合成に関する実験手順

【化140】



40

G-12b (120 mg、0.269 mmol、1.0 当量)、1H-1,2,3-トリ
アゾール (37.3 mg、0.539 mmol、2.0 当量) 及び炭酸セシウム (220 mg
、0.67 mmol、2.5 当量) を、DMSO (1 mL) に溶解し、80 °C で1時間攪拌
した。完全な変換の後、DCMを加え、そして反応物を水で洗浄した。有機相を減圧下で
濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-44a を与えた。

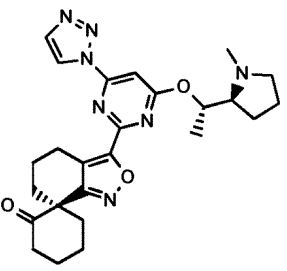
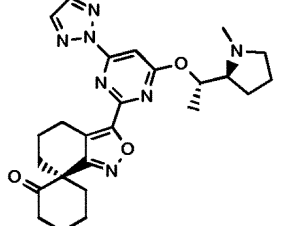
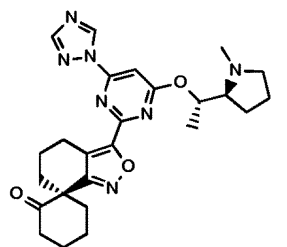
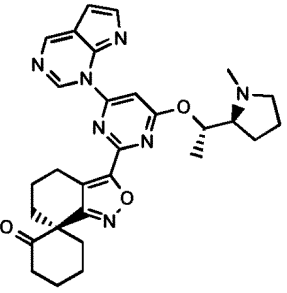
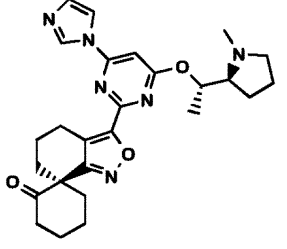
50

【 0 5 2 5 】

以下の中間体 G-44 (表 36) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 3 7】

表36

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-44a		1.50	478	A
G-44b		1.47	478	A
G-44c		1.47	478	A
G-44d		0.92	528	C
G-44e		1.40	477	A

10

20

30

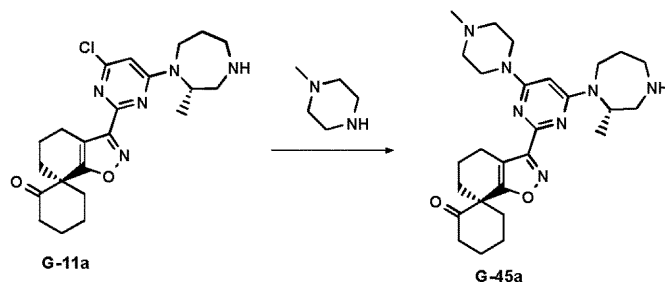
40

【 0 5 2 6 】

G-45aの合成に関する実験手順

50

【化 1 4 1】



10

G-11a (217 mg、0.505 mmol、1.0 当量) を、DMSO (2 mL) 及び DIPEA (172 μ L、1.01 mmol、2.0 当量) に溶解し、N-メチルピペラジン (75.8 mg、0.757 mmol、1.5 当量) を加えた。完全な変換が観察されるまで、反応混合物を 90℃ で撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、DCM で 3 回抽出した。有機相を合わせ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残留物を ACN に溶解し、塩基性 RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-45a を与えた。

【0527】

以下の中間体 G-45 (表 37) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

20

【0528】

ジアステレオマー混合物 G-45 I を、キラル HPLC (カラム: Chiralpack IE、250 × 20 mm、5 μ ; 溶媒: エタノール / ヘプタン 1 : 1 + 0.1% ジエチルアミン) により分離して、G-45 I 1 (ピーク 1 として第 1 に溶出する) 及び G-45 I 2 (ピーク 2 としてその後に溶出する) を得た。

【表 38】

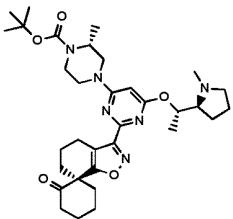
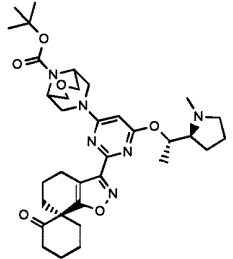
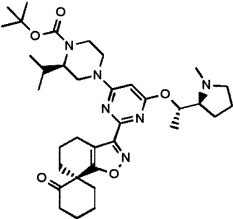
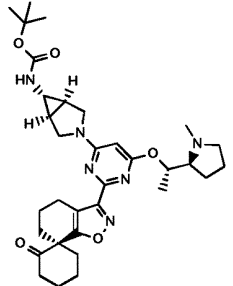
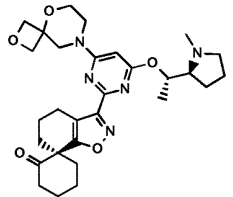
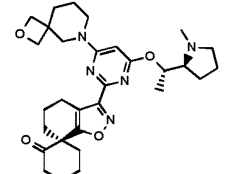
表37

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-45a		1.38	494	A
G-45b		0.76	609	A

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-45c		0.93	609	E
G-45d		0.88	637	E
G-45e		1.04	637	E
G-45f		0.88	607	E
G-45h		1.38	538	A
G-45i		1.46	536	A

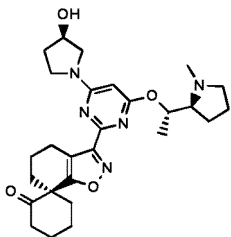
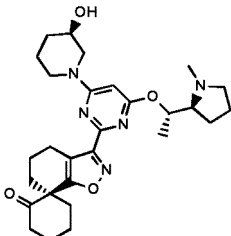
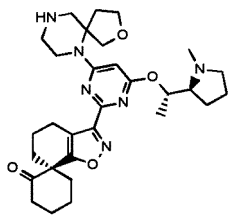
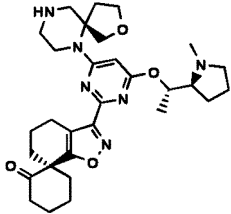
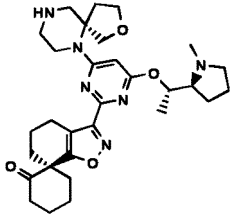
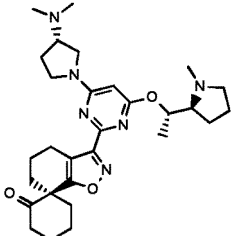
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-45j		0.64	496	C
G-45k		0.73	510	C
G-45l		1.28	551	A
G-45l1		2.84		R
G-45l2		3.25		R
G-45m		0.75	523	C

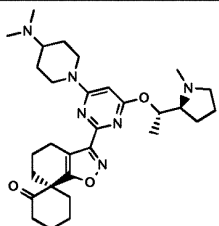
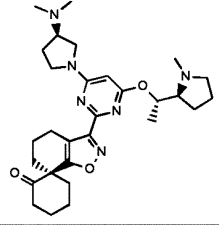
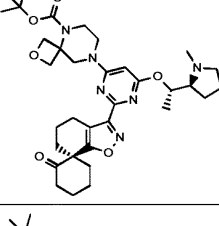
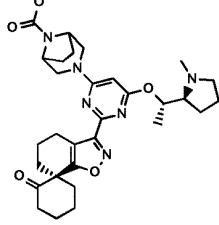
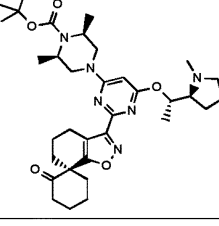
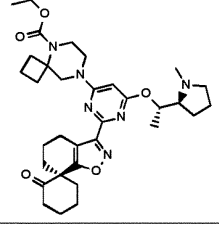
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-45n		0.74	537.4	C
G-45o		0.79	523	C
G-45p		0.91	637	C
G-45q		1.77	621	A
G-45r		1.77	623	A
G-45s		1.06	635	C

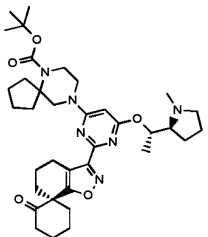
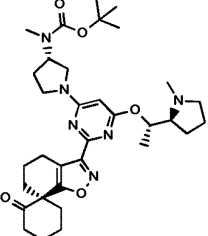
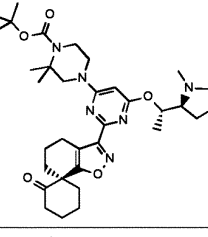
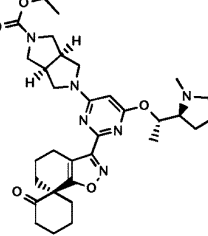
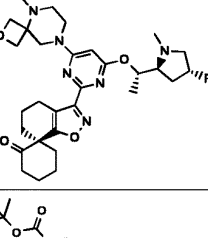
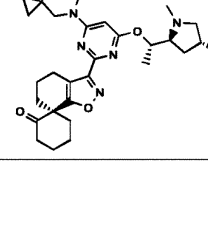
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-45t		2.02	649	A
G-45u		1.76	609	A
G-45v		1.05	623	E
G-45w		1.15	621	B
G-45x		0.97	569	B
G-45y		1.21	639	B

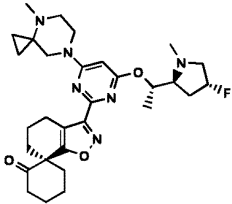
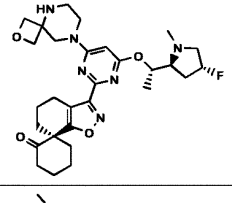
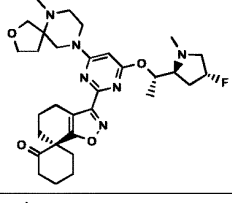
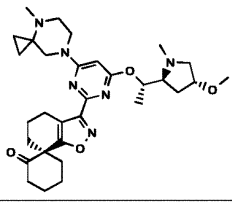
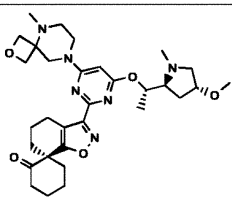
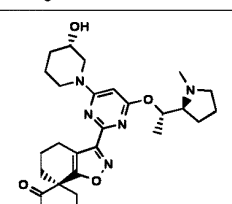
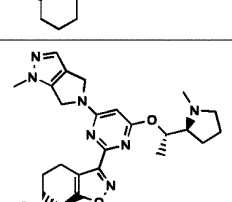
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-45z		1.04	553	B
G-45aa		0.91	555	B
G-45ab		0.98	583	B
G-45ac		1.02	565	B
G-45ad		0.91	581	B
G-45ae		0.72	510	C
G-45af		0.75	532	C

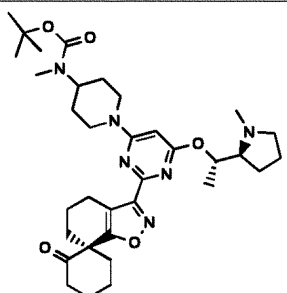
10

20

30

40

50

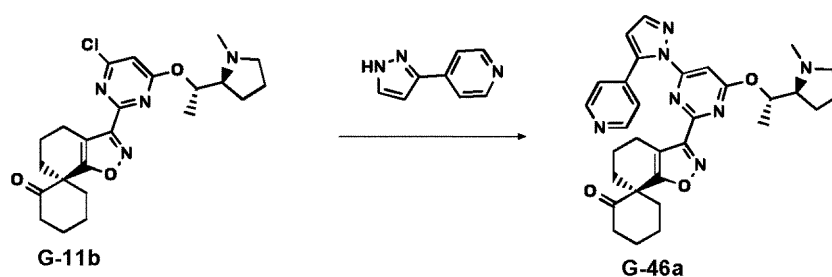
#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-45ag		0.98	623	C

10

【0529】

G-46aの合成に関する実験手順

【化142】



20

4-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (73.4 mg、0.51 mmol、1.50 当量) を、DMF (1 mL) に溶解し、NaH (51.7 mg、1.35 mmol、4.0 当量) を加え、室温で20分間攪拌した。G-11b (150 mg、0.34 mmol、1.0 当量) を加え、反応物を40℃で1時間攪拌した。完全な変換の後、反応物をEtOAc / 水で抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物G-46aを与えた。

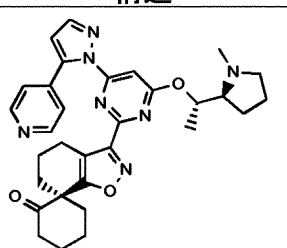
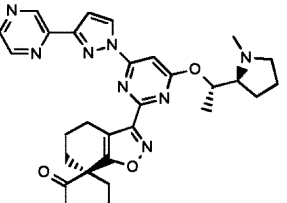
【0530】

30

以下の中間体G-46 (表38) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

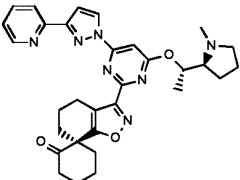
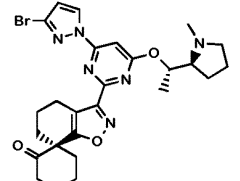
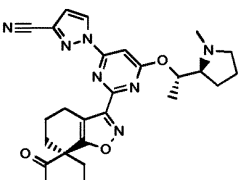
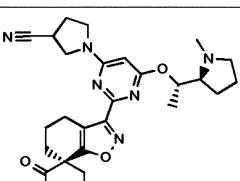
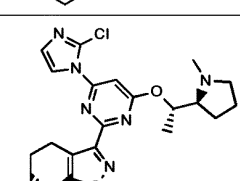
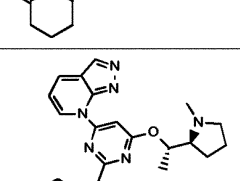
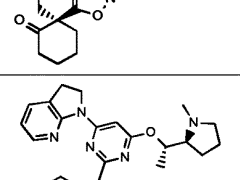
【表39】

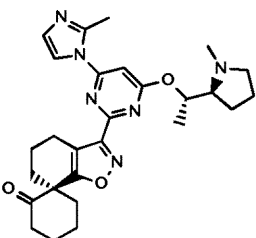
表38

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-46a		1.60	554	A
G-46b		1.59	555	A

40

50

G-46c		1.66	554	A
G-46d		1.74	555	A
G-46e		1.62	502	A
G-46f		1.42	505	A
G-46g		1.47	511	A
G-46h		1.59	608	A
G-46i		1.74	529	A

G-46j		0.72	491	C

10

20

30

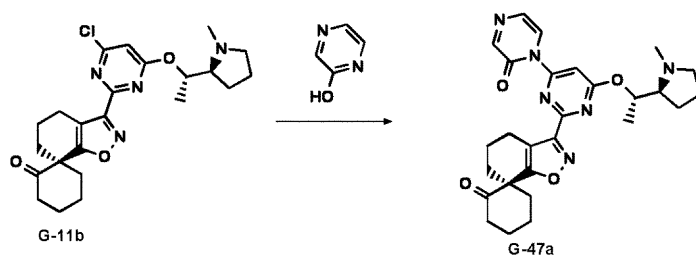
40

50

【0531】

G-47aの合成に関する実験手順

【化143】



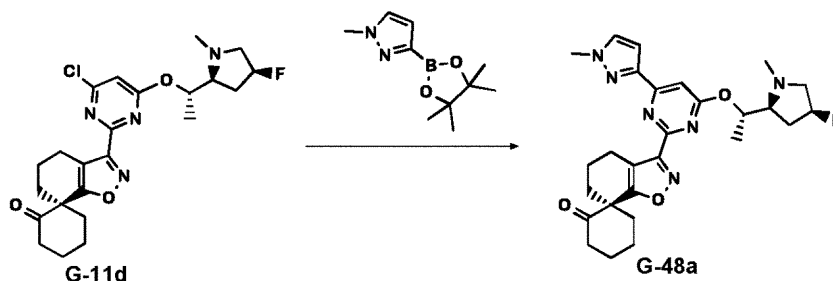
10

G-11b (150 mg、271.7 μmol 、1.0 当量)、2-ヒドロキシピラジン (31.3 mg、326.1 μmol 、1.2 当量) 及び $t\text{-BuONa}$ (THF 中 2 M、190.20 μL 、0.38 mmol、1.4 当量) を、THF (2 mL) に溶解し、65 $^{\circ}\text{C}$ で 18 時間攪拌した。完全な変換の後、反応物を DCM/水で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-47a を与えた (HPLC 法: A、 $t_{\text{ret}} = 1.39$ 分; $[M+H] = 505$)。

【0532】

G-48aの合成に関する実験手順

【化144】



20

G-11d (150 mg、0.32 mmol、1.0 当量) を、ジオキサン (1.5 mL) に溶解した。1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (82.7 mg、0.39 mmol、1.2 当量)、XPHOS PD G3 (26.0 mg、0.03 mmol、0.09 当量) 及び炭酸セシウム (0.4 mL、0.80 mmol、2.46 当量) を加えた。反応物を 80 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。完全な変換が観察された後、反応物を DCM/水で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、ACN/水に溶解し、RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-48a を与えた。

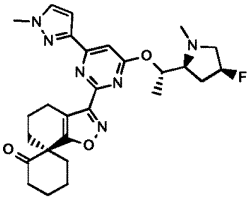
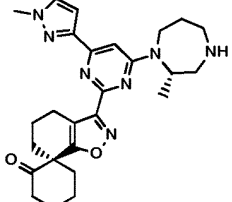
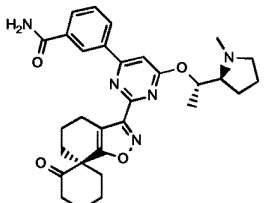
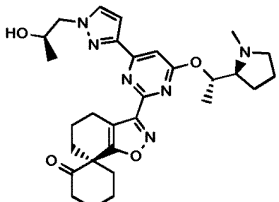
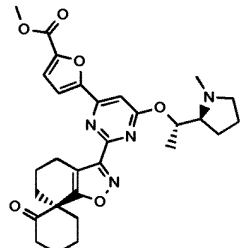
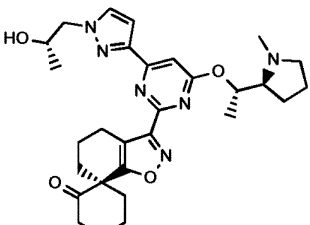
30

【0533】

以下の中間体 G-48 (表 39) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

【表 4 0】
表39

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-48a		0.75	509	C
G-48b		1.21	476	A
G-48c		1.37	530	A
G-48d		0.73	535	C
G-48e		1.60	535	A
G-48f		0.70	535	C

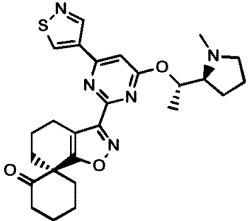
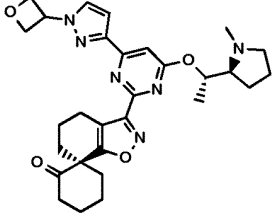
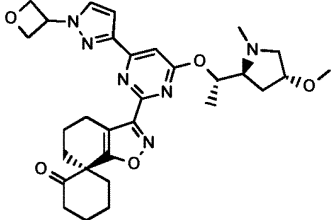
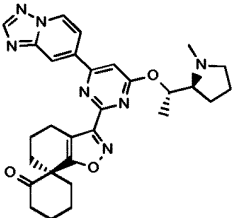
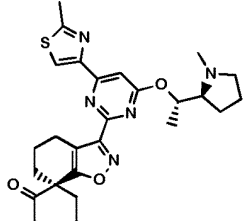
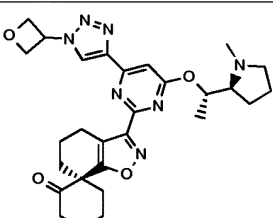
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-48g		1.54	494	A
G-48h		0.77	533	C
G-48i		0.73	563	C
G-48j		0.74	528	C
G-48k		1.61	508	A
G-48l		0.79	534	C

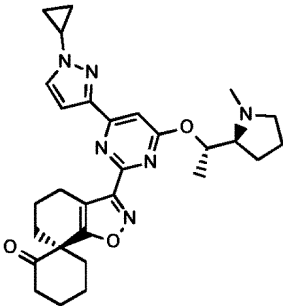
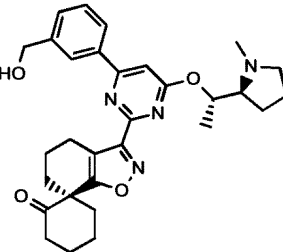
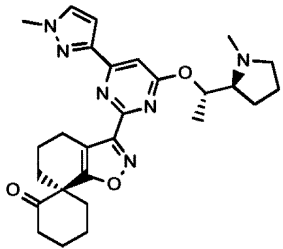
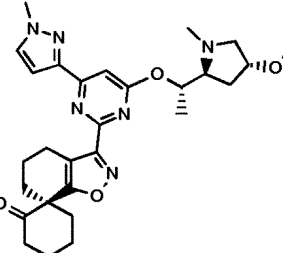
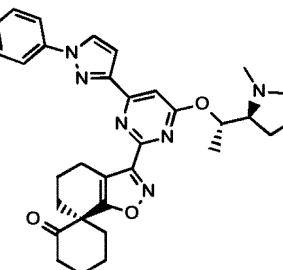
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-48m		1.58	517	A
G-48n		1.47	517	A
G-48o		1.44	491	A
G-48p		0.74	521	C
G-48q		1.78	553	A

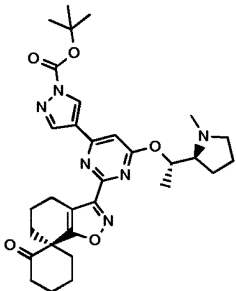
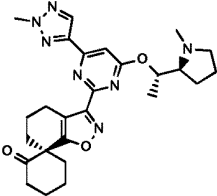
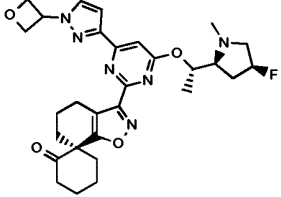
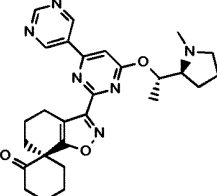
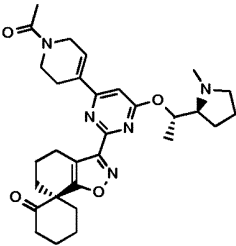
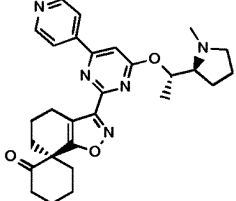
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-48r		1.63	577	A
G-48s		1.50	492	A
G-48t		0.74	551	C
G-48u		1.36	489	A
G-48v		1.36	534	A
G-48w		1.43	488	A

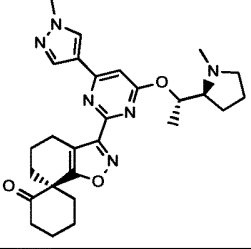
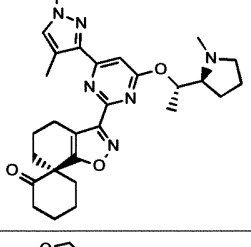
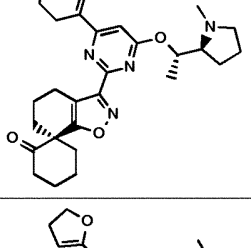
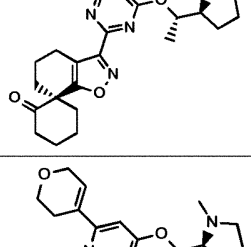
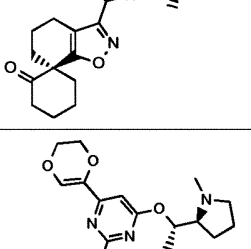
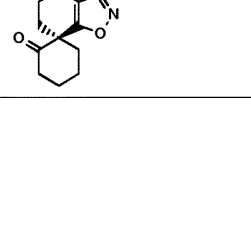
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-48x		1.39	491	A
G-48y		1.58	505	A
G-48z		1.51	493	A
G-48aa		0.91	479	C
G-48ab		1.51	493	A
G-48ac		0.85	495	C

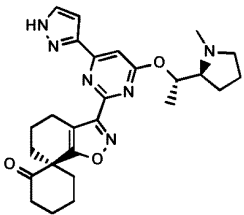
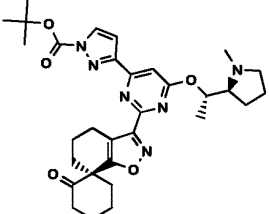
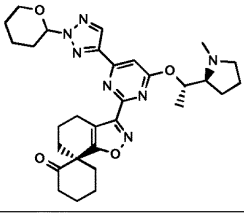
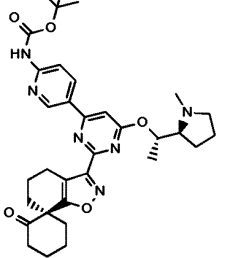
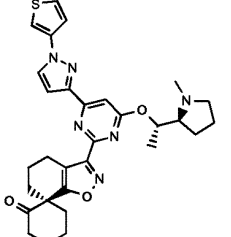
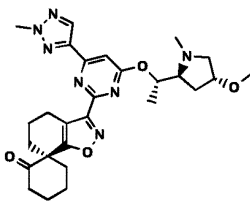
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-48ad		1.37	477	A
G-48ae		1.70	577	A
G-48af		0.94	562	C
G-48ag		0.94	603	C
G-48ah		1.71	559	A
G-48ai		1.44	522	A

10

20

30

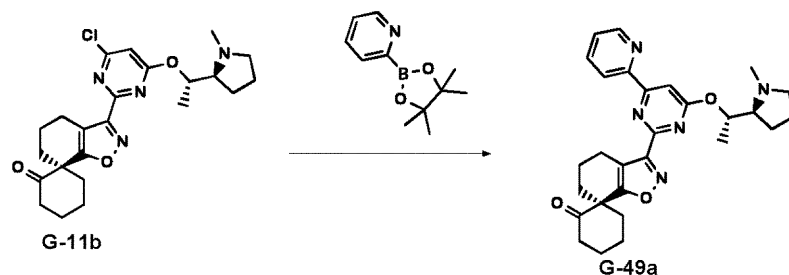
40

【 0 5 3 4 】

G-49aの合成に関する実験手順

50

【化 1 4 5】



10

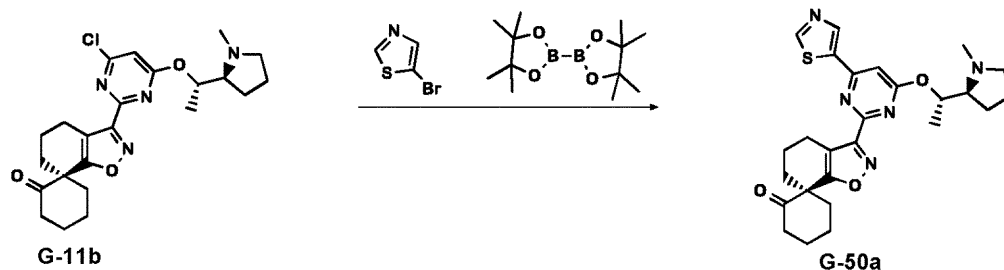
G-11b (50 mg、0.10 mmol、1.0 当量)、2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,4 ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (41.39 mg、0.19 mmol、2.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (7 mg、0.01 mmol、0.1 当量)、塩化銅 (I) (9.68 mg、0.10 mmol、1.0 当量)、及び炭酸セシウム (128 mg、0.38 mmol、4.0 当量)を、DMF (1 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、90℃で18時間撹拌した。反応物をDCM/水で抽出し、有機相を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物G-49aを与えた (HPLC法：A、t_{ret} = 1.56分；[M+H] = 488)。

【0535】

G-50aの合成に関する実験手順

20

【化 1 4 6】



30

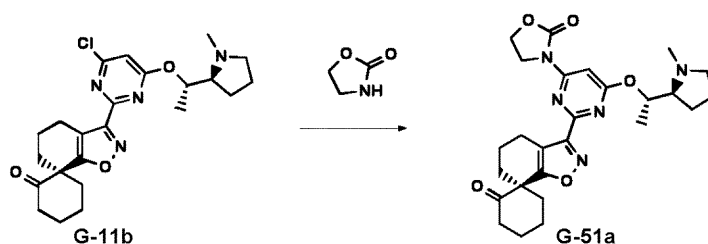
G-11b (148 mg 0.30 mmol、1 当量)、5-ブロモチアゾール (50 mg、0.30 mmol、1.0 当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン (163 mg、0.63 mmol、2.10 当量)、Aphos PD G3 メタンスルホナート (10.4 mg、0.02 mmol、0.06 当量)、酢酸カリウム (60.3 mg、0.61 mmol、2.06 当量) 及びトリリン酸カリウム (水中4 M、161 μL、0.64 mmol、2.15 当量)を、ジオキサン (1 mL)に溶解し、窒素下、90℃で18時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物をEtOAc/水で抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物G-50aを与えた (HPLC法：C、t_{ret} = 0.79分；[M+H] = 494)。

【0536】

G-51aの合成に関する実験手順

40

【化 1 4 7】



50

G-11b (150 mg、0.34 mmol、1.0 当量)を、ジオキサン (18 mL)に

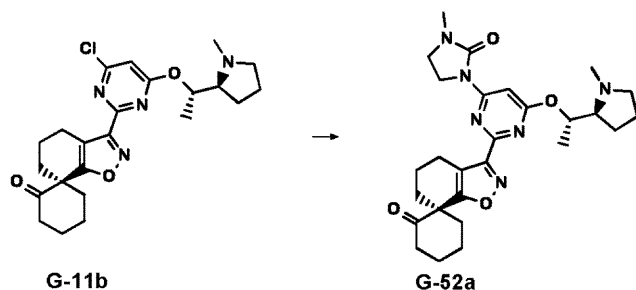
溶解し、2-オキサゾリドン (59.9 mg、0.67 mmol、2.0 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (24.7 mg、0.03 mmol、0.1 当量) 及び NaOtBu (THF 中 2.0 M、185 µL、0.37 mmol、1.1 当量) を加えた。反応物を 60 °C で 3 日撹拌した。完全な変換が観察された後、反応物を濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を DCM / 水で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、RP クロマトグラフィーにより精製して、G-51a を与えた (HPLC 法: C、t_{ret} = 0.78 分; [M + H] = 496)。

【0537】

G-52a の合成に関する実験手順

【化148】

10



G-11b (120 mg、0.27 mmol、1.0 当量)、1-メチルイミダゾリン-2-オン (81.0 mg、0.81 mmol、3.0 当量)、Xantphos PDG3 (16.15 mg、0.02 mmol、0.06 当量)、炭酸セシウム (131 mg、0.40 mmol、1.5 当量) を、ジオキサン (960 µL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、110 °C で 16 時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を濾過し、RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-52a を与えた。

【0538】

以下の中間体 G-52 (表 40) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

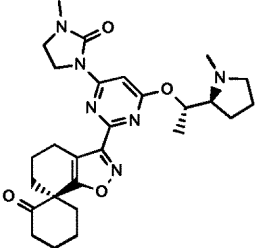
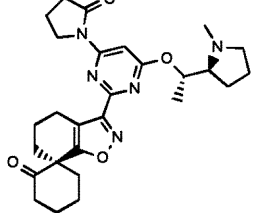
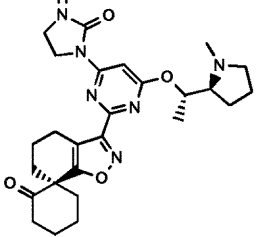
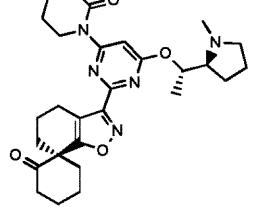
30

40

50

【表 4 1】

表40

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-52a		0.75	509	C
G-52b		0.78	494	C
G-52c		0.67	495	C
G-52d		0.79	508	C

10

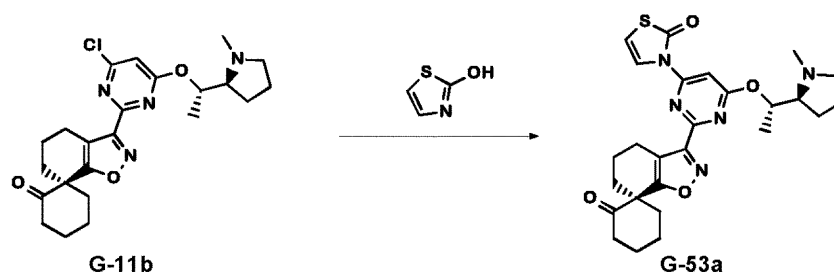
20

30

【0539】

G-53aの合成に関する実験手順

【化149】



40

G-11b (300 mg、617 μmol、1 当量)、2-ヒドロキシチアゾール (125 mg、1.23 mmol、2.0 当量) 及び炭酸セシウム (402. mg、1.23 mmol、2 当量) を、DMSO (3 mL) に溶解した。反応物を 85 °C で 2 時間攪拌した。完全な変換の後、DCMを加え、そして溶液を水で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、R P クロマトグラフィーにより精製して、G-53aを得た。

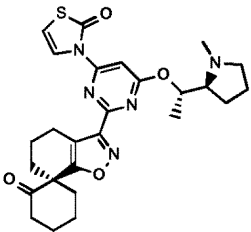
【0540】

以下の中間体 G-53 (表 4 1) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要

50

に応じてクロマトグラフィーにより精製する。
【表 4 2】

表41

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-53a		1.58	510	A

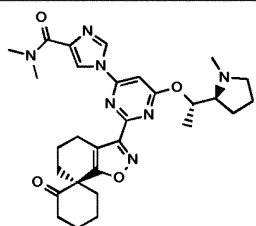
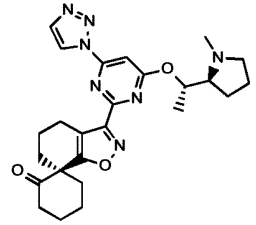
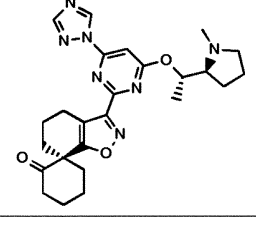
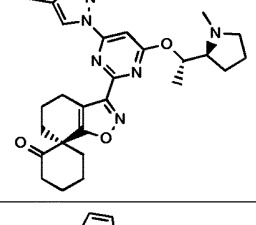
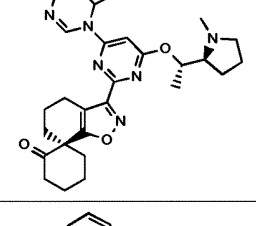
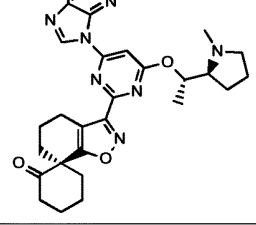
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-53b		0.71	547	C
G-53c		1.43	478	A
G-53d		1.41	478	A
G-53e		0.83	493	C
G-53f		1.59	528	A
G-53g		1.58	528	A

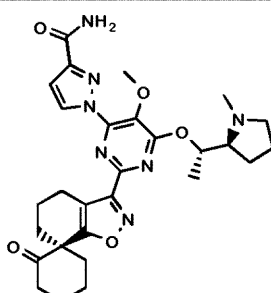
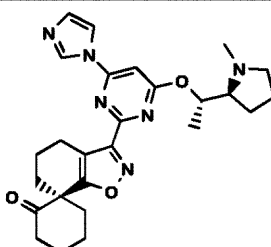
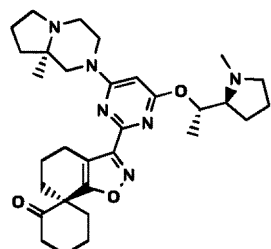
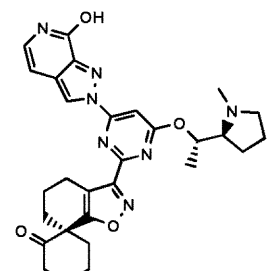
10

20

30

40

50

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
G-53h		1.34	550	A
G-53i		1.35	477	A
G-53j		1.79	549	A
G-53k		1.33	544	A

10

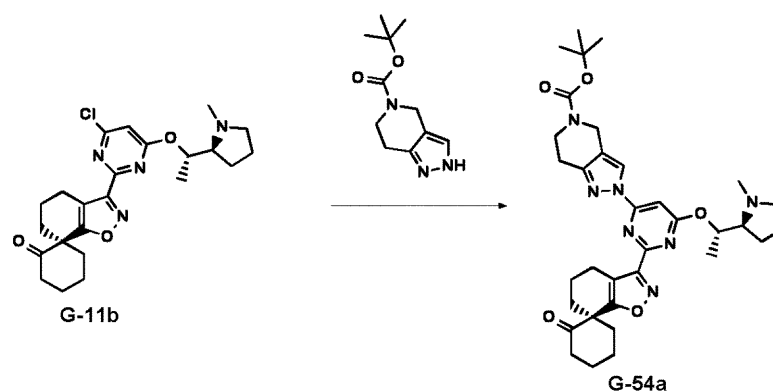
20

30

【 0 5 4 1 】

G-54aの合成に関する実験手順

【 化 1 5 0 】



40

G-11b (200 mg、449 μmol 、1.0 当量)、tert-ブチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (148 mg、629 μmol 、1.4 当量)、炭酸セシウム (293 mg、0.899 mmol、2.

50

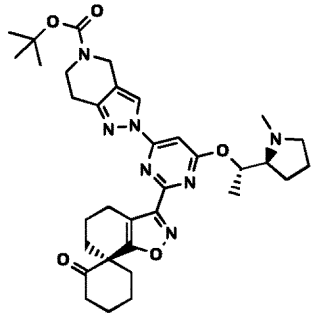
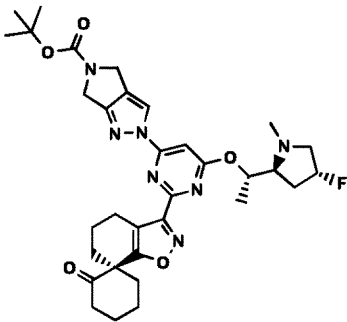
0 当量)、CuI (17.1 mg、90 μ mol、0.20 当量)、及び 4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントロリンを、DMF (1 mL) に溶解した。混合物をアルゴンでパージし、80 °C で 24 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を数滴のアンモニア水で処理し、生成物を RP クロマトグラフィーにより単離して、G-54a を得た。

【0542】

以下の中間体 G-54 (表 42) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 43】

表42

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-54a		1.01	632	D
G-54b		0.98	636	D

10

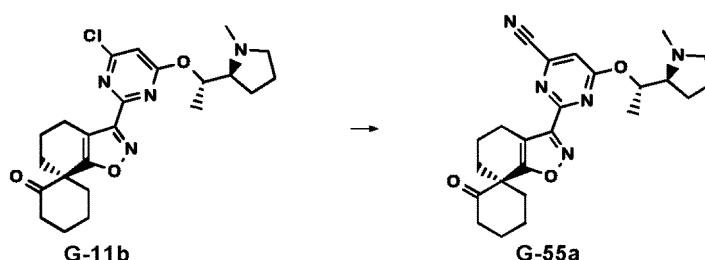
20

30

【0543】

G-55a の合成に関する実験手順

【化151】



40

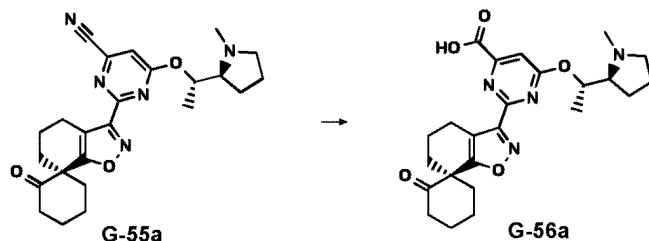
アルゴン下、0 °C で、ACN (14.0 mL) 中の G-11b (700 mg、1.57 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、テトラエチルアンモニウムシアニド (368.1 mg、2.36 mmol、1.50 当量) を加え、続いて 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (52.9 mg、0.47 mmol、0.3 当量) を加えた。TLC が完全な変換を示すまで、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を NP クロマトグラフィーにより精製して、G-55a を得た (HPLC 法: A; t_{ret} = 1.48 分; [M+H]⁺ = 436)。

【0544】

G-56a の合成に関する実験手順

50

【化 1 5 2】

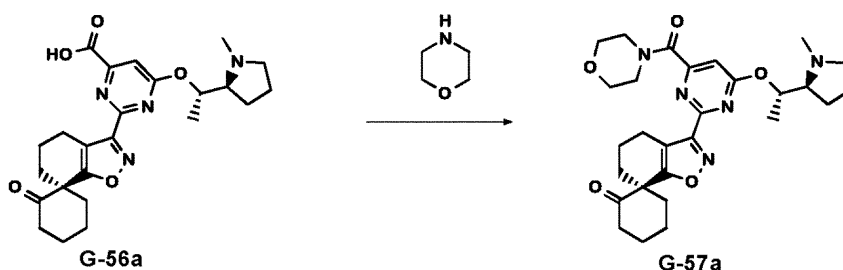


THF (2.0 mL) 及び水 (2.0 mL) 中の G-55a (300 mg、0.69 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、NaOH (83 mg、2.1 mmol、3.0 当量) を室温で加え、次に、TLC が完全な変換を示すまで、反応混合物を 50℃ で 90 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を NP クロマトグラフィーにより精製して、G-56a を得た (HPLC 法: A; $t_{ret} = 0.97$ 分; $[M+H]^+ = 455$)。【0545】

10

G-57a の合成に関する実験手順

【化 1 5 3】



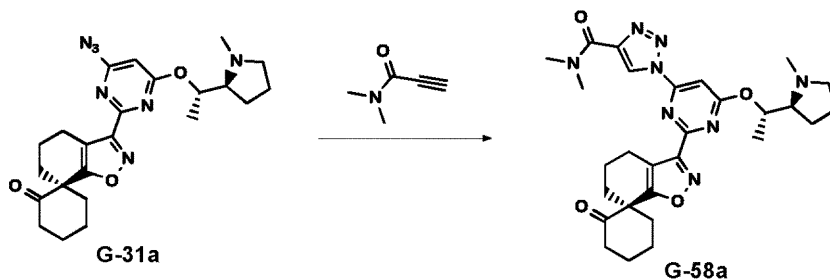
20

ジオキサン (2.0 mL) 中の G-56a (100 mg、0.22 mmol、1.0 当量)、及び HATU (126 mg、0.33 mmol、1.50 当量) の攪拌した混合物に、DIPEA (112 μ L、0.66 mmol、3.0 当量) を室温で加え、次に反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。モルホリン (21.1 μ L、0.242 mmol、1.10 当量) を加え、完全な変換まで混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を RP クロマトグラフィーにより精製して、生成物 G-57a を与えた (HPLC 法: D; $t_{ret} = 0.67$ 分; $[M+H]^+ = 524$)。【0546】

30

G-58a の合成に関する実験手順

【化 1 5 4】



40

G-31a (150 mg、0.28 mol、1.0 当量) を、DCM (2 mL) に溶解し、N,N-ジメチルプロパー-2-インアミド (30, 2 mg、0.31 mmol、1.1 当量)、ヨウ化銅 (I) (10.8 mg、0.06 mol、0.2 当量) 及び DIPEA (98.9 μ L、0.56 mmol、2 当量) を加えた。反応物を室温で 20 分間攪拌した。完全な変換の後、反応物を DCM / NaHCO₃ で抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、RP クロマトグラフィーにより精製して、G-58a を生成した。

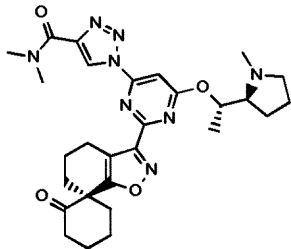
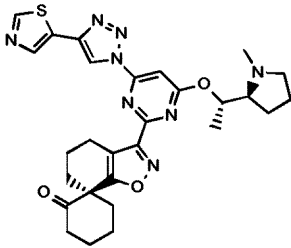
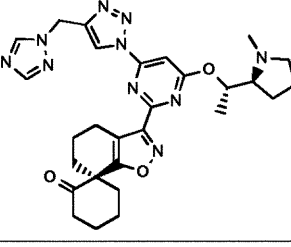
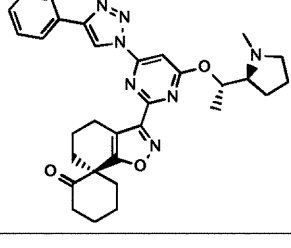
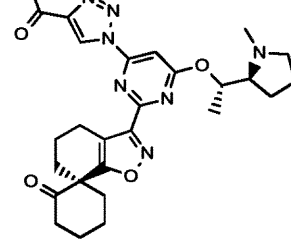
50

【 0 5 4 7 】

以下の中間体 G-58 (表 4 3) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【 表 4 4 】

表43

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-58a		1.42	549	A
G-58b		1.53	561	A
G-58c		1.32	559	A
G-58d		1.51	555	A
G-58e		1.37	535	A

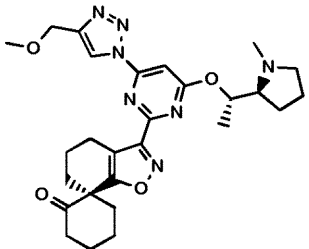
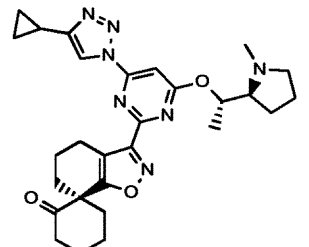
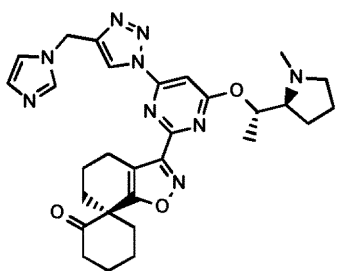
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-58f		1.46	522	A
G-58g		1.60	518	A
G-58h		1.35	558	A

10

20

30

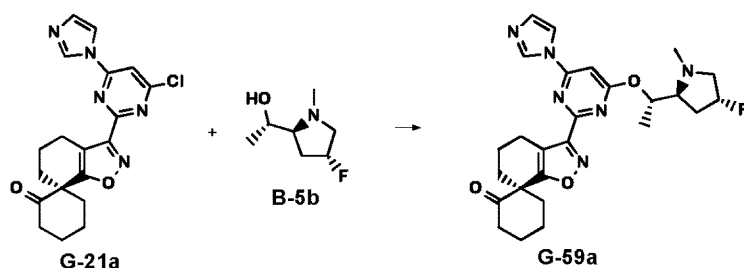
40

50

【 0 5 4 8 】

G-59aの合成に関する実験手順

【 化 1 5 5 】



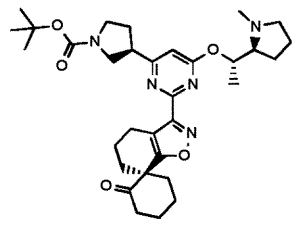
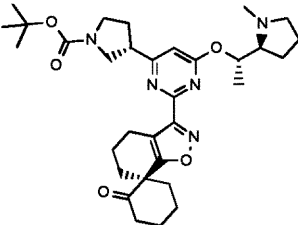
G-21a (144 mg、0.36 mmol、1.0 当量)、B-5b (80.0 mg、0.49 mmol、1.37 当量) を、ジオキサン (1.4 mL) に溶解し、アルゴンで脱気した。[BrettPhos Pd (クロチル)] OTf (24 mg、0.03 mmol、0.08 当量) を加え、NaOtBu (222 μ L、0.44 mmol、1.25 当量) を室温で加えた。反応物を 60℃ で 30 分間攪拌した。完全な変換の後、溶液を濾過し、RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-59a を与えた。

【 0 5 4 9 】

以下の中間体 G-59 (表 4 4) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 4 6】

表45

#	構造	[M+H] ⁺	t _{ret} [分]	HPLC法
G-60a1		580	2.20	J
			5.78	SFC-2
G-60a2		580	2.20	J
			7.10	SFC-2

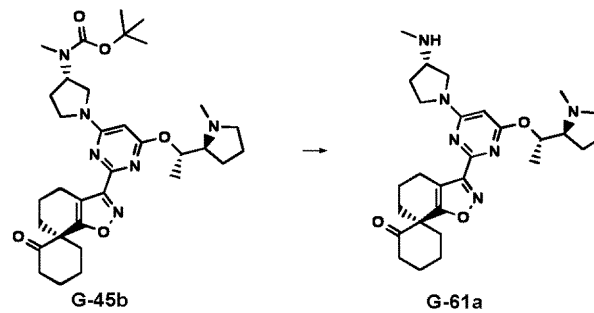
10

【0551】

G-61aの合成に関する実験手順

20

【化157】



30

G-45b (204 mg、0.335 mmol、1.0 当量) を、MeOH (1 mL) に溶解し、4 M HCl (0.42 mL、1.67 mmol、5.0 当量) を加えた。反応物を 60 °C で 3 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を NaHCO₃ の添加によりクエンチし、そして DCM で抽出した。合わせた有機相を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-61a を与えた。

【0552】

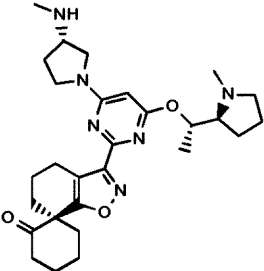
以下の中間体 G-61 (表 4 6) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 4 7】

表46

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-61a		1.34	509.0	A

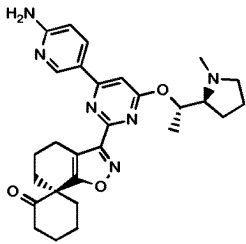
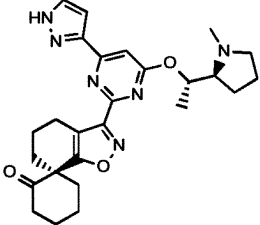
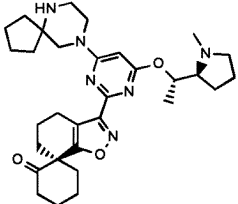
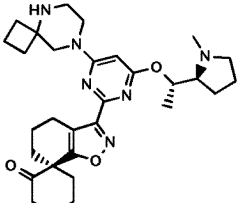
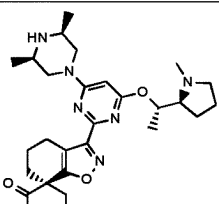
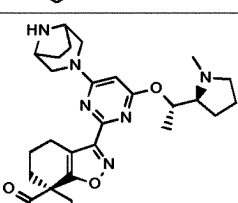
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-61b		0.72	503	C
G-61c		1.40	477	A
G-61d		1.46	549	A
G-61e		1.41	535	A
G-61f		1.39	523	A
G-61g		0.32	521	F

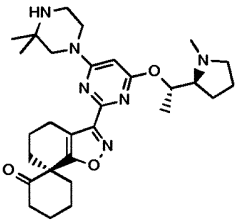
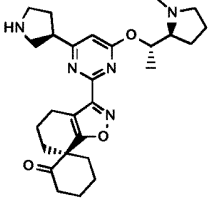
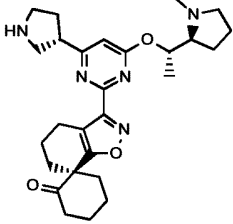
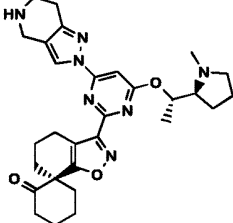
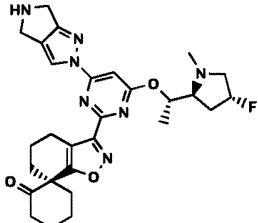
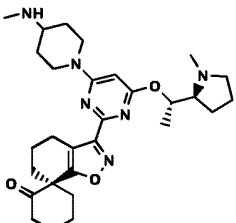
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-61h		0.70	523	E
G-61i		0.61	480	C
G-61j		0.67	480	C
G-61k		0.32	532	D
G-61l		1.32	536	A
G-61m		0.65	523	C

10

20

30

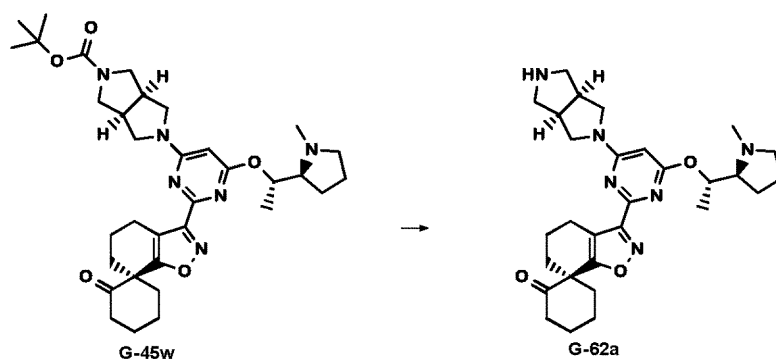
40

【 0 5 5 3 】

G - 6 2 a の合成に関する実験手順

50

【化 1 5 8】



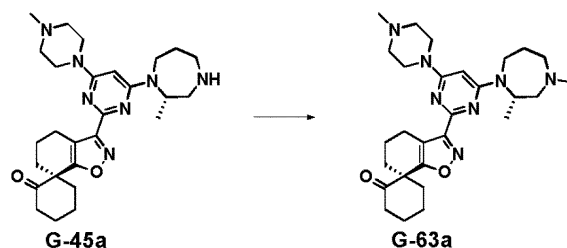
10

G-45w (135 mg、217 μ mol、1.0 当量) を、DCM (1.0 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.50 mL、6.49 mmol、30 当量) に溶解した。反応物を室温で1時間攪拌した。完全な変換の後、溶媒を減圧下で除去した。残留物をDCMに溶解し、飽和 Na_2CO_3 水溶液で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をRPクロマトグラフィーにより精製して、G-62aを与えた (HPLC法:B; $t_{\text{ret}} = 0.93$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 521$)。

【0554】

G-63aの合成に関する実験手順

【化 1 5 9】



20

G-45a (124 mg、0.251 mmol、1.0 当量) を、DCM (1 mL) にアルゴン下で溶解し、0℃に冷却した。ホルムアルデヒド (22.5 μ L、0.301 mmol、1.2 当量) を加え、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (224 mg、1.01 mmol、4.0 当量) を加えた。溶液を0℃で30分間攪拌した。出発物質の完全な消費の後、反応物を水の添加によりクエンチした。水相をDCMで抽出した。合わせた有機相を乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をRPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物G-63aを与えた。

30

【0555】

以下の中間体G-63 (表47) は、類似の方法で利用可能である。重水素化中間体G-63は、同様にして得られたが、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムはトリアセトキシ重水素化ホウ素ナトリウム sodium triacetoxymethylborodeuteride により交換される。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 4 8】

表47

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-63a		0.70	508	C
G-63b		1.40	494.0	A
G-63c		1.49	494	A
G-63d		1.03	535	B
G-63e		1.04	558	B

10

20

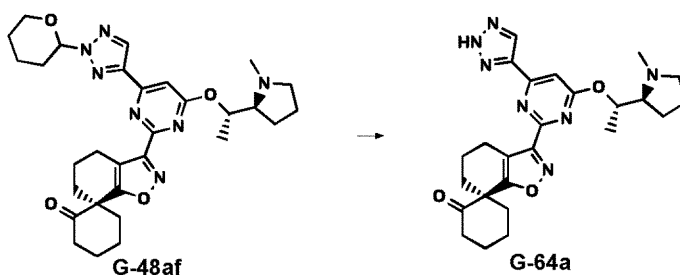
30

【0556】

G-64aの合成に関する実験手順

40

【化160】



G-48af (272 mg、0.48 mmol、1 当量) を、MeOH (2 mL) に溶解し

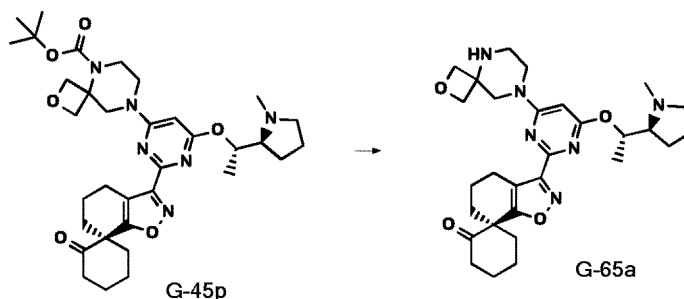
50

、HCl（ジオキサン中4M、363 μ L 1.45 mmol、3.0当量）を加えた。反応物を室温で1.5時間攪拌した。完全な変換の後、反応物を濾過し、そしてNaHCO₃/DCMで抽出した（3×）。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、生成物G-64aを与えた（HPLC法：A； t_{ret} =1.10分； $[M+H]^+=478$ ）。

【0557】

G-65aの合成に関する実験手順

【化161】



10

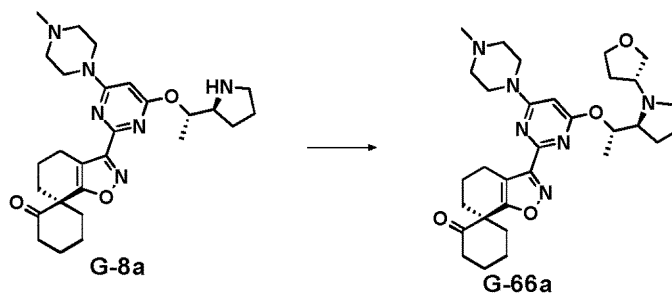
G-45p（150 mg、0.24 mmol、1当量）を、ACN（2 mL）に溶解した。反応物を、マイクロ波で150℃で4時間攪拌した。完全な変換の後、反応物を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物G-65aを与えた（HPLC法：C、 t_{ret} =0.659； $[M+H]^+=537$ ）。

20

【0558】

G-66aの合成に関する実験手順

【化162】



30

G-8a（87.0 mg、0.176 mmol、1.0当量）を、ACN（1 mL）及びDIPEA（121.0 μ L、0.704 mmol、4.0当量）に溶解し、[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル] 4-メチルベンゼンスルホナート（139 mg、0.528 mmol、3.0当量）を加えた。反応混合物を、完全な変換が観察されるまで70℃で攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、DCMで抽出した。有機相を合わせ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残留物をDMFに溶解し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物G-66aを与えた（HPLC法：A、 t_{ret} =1.48分； $[M+H]^+=565$ ）。

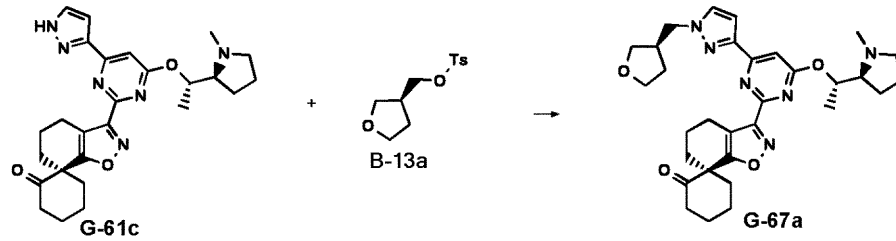
40

【0559】

G-67aの合成に関する実験手順

50

【化 1 6 3】



G-61c (60.0 mg、0.13 mmol、1.0 当量) を、ACN (0.5 mL) に溶解し、炭酸セシウム (82.0 mg、0.25 mmol、2.0 当量) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。B-13a (65.9 mg、0.25 mmol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を85℃で2時間攪拌した。完全な変換の後、反応物をDCM／水で抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物G-67aを与えた。

10

【0560】

以下の中間体G-67 (表48) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

20

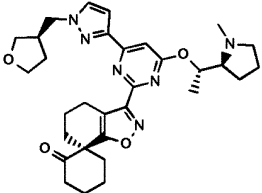
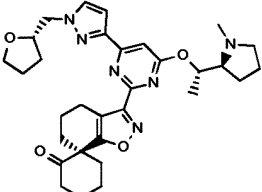
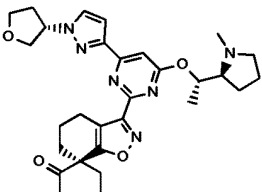
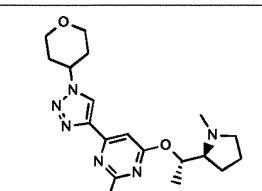
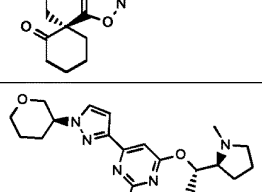
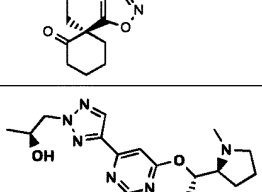
30

40

50

【表 4 9】

表48

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-67a		1.49	561	A
G-67b		1.54	561	A
G-67c		1.49	547	A
G-67d		1.42	562	A
G-67e		1.54	561	A
G-67f		1.40	536	A

【 0 5 6 1 】

G - 6 8 a の 合 成 に 関 す る 実 験 手 順

10

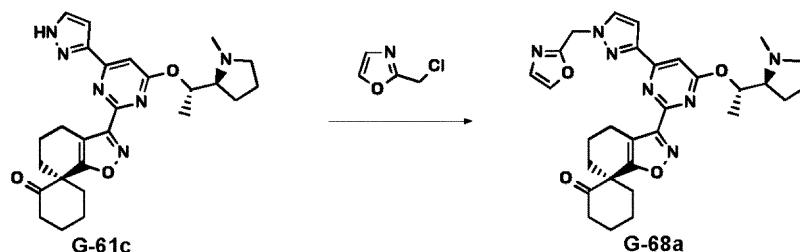
20

30

40

50

【化 1 6 4】



G-61c (60 mg、0.13 mmol、1 当量)、2-(クロロメチル)オキサゾール (23.4 mg、0.19 mmol、1.5 当量) 及び K_2CO_3 (34.8 mg、0.25 mmol、2.0 当量) を、DMF (0.5 mL) に溶解し、60℃で30分間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物をDCM／水で抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G-68a を与えた。

【0562】

以下の中間体 G-68 (表 49) は、適切なハロゲン化アルキルを用いて類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 50】

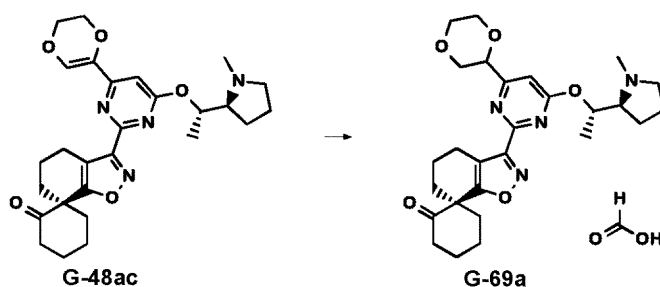
表49

#	構造	t_{ret} [分]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	HPLC法
G-68a		1.42	558	A
G-68b		0.85	546	D

【0563】

G-69aの合成に関する実験手順

【化 1 6 5】



G-48ac (152 mg、0.31 mmol、1.0 当量) を、DCM (6 mL) に溶解し、パラジウム (10%担持炭、60 mg) を加えた。反応物を7 barの H_2 下、室温で4時間撹拌した。完全な変換の後、反応物を濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を

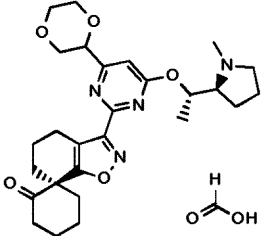
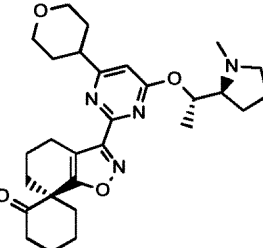
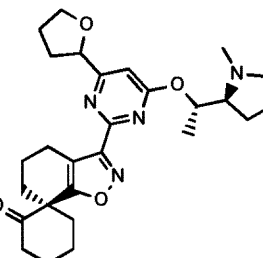
R P クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 G - 6 9 a を与えた。

【 0 5 6 4 】

以下の中間体 G - 6 9 (表 5 0) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 5 1】

表50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-69a		0.80	497	C
G-69b		0.83	495	C
G-69c		0.84	481	C

10

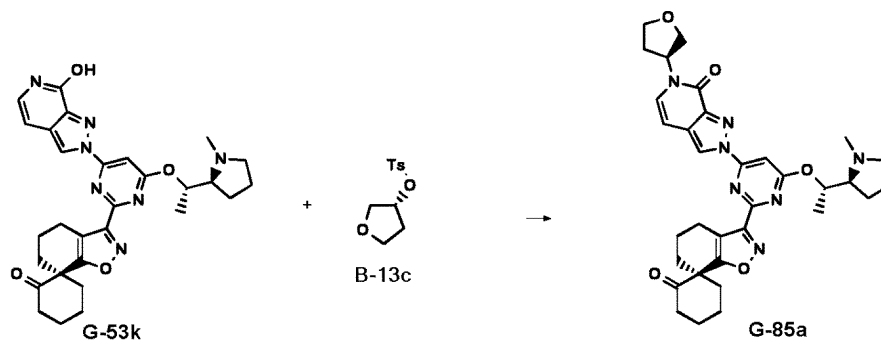
20

30

【 0 5 6 5 】

G - 8 5 a の合成に関する実験手順

【化 1 6 6】



40

G - 5 3 k (6 0 0 mg、1 . 1 0 mmol、1 . 0 当量) を、DMSO (4 . 0 mL)、炭酸セシウム (5 3 9 mg、1 . 6 6 mmol、1 . 5 当量) に溶解し、B - 1 3 c (2 6 9 mg、1 . 1 0 mmol、1 . 0 当量) を加え、そして反応混合物を 6 5 °C で 1 2 時間攪拌した。完全な変換の後、所望の生成物を R P クロマトグラフィーにより単離して、G - 8 5 a を得た。

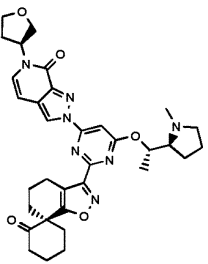
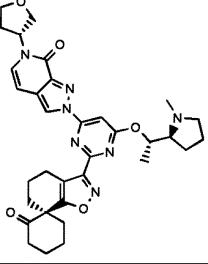
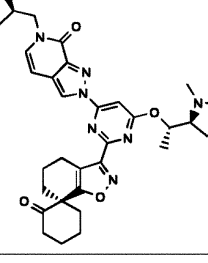
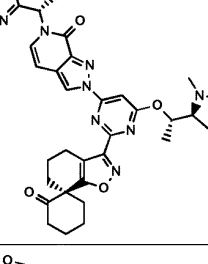
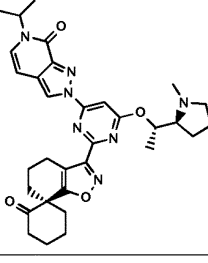
【 0 5 6 6 】

50

以下の中間体 G-85 (表 5 1) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 5 2】

表51

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-85a		1.48	614	A
G-85b		1.44	614	A
G-85c		1.43	628	A
G-85d		1.53	649	A
G-85e		1.46	628	A

10

20

30

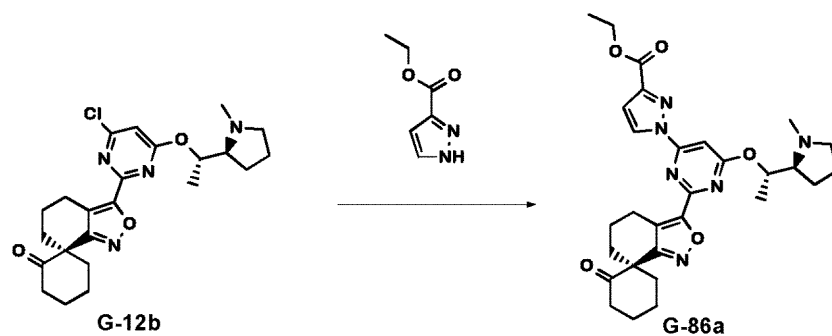
40

【 0 5 6 7 】

G-86aの合成に関する実験手順

50

【化 1 6 7】



10

G-12b (2.00 g、4.23 mmol、1 当量)、エチル 1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (936 mg、6.34 mmol、1.5 当量) 及び炭酸セシウム (4.59 g、8.46 mmol、2 当量) を、THF (20 mL) に溶解した。反応物を 70 °C で 2 時間攪拌した。完全な変換の後、DCM を加え、溶液を水で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、RP クロマトグラフィーにより精製して、G-86a を得た。

【0568】

以下の中間体 G-86 (表 5 2) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

20

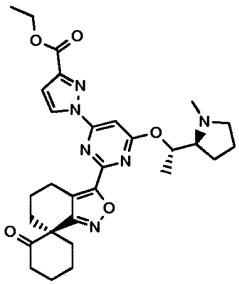
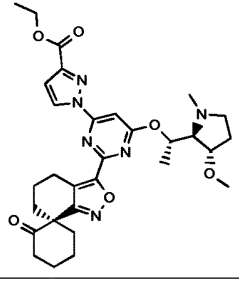
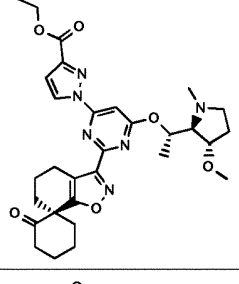
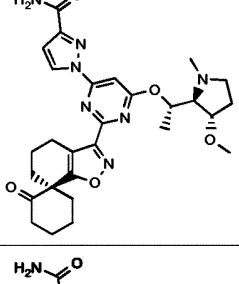
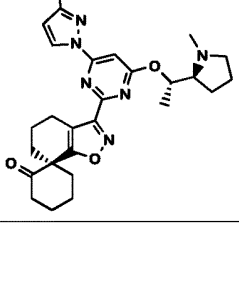
30

40

50

【表 5 3】

表52

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-86a		0.96	549	C
G-86b		0.92	579	C
G-86c		0.88	579	C
G-86d		0.69	550	C
G-86e		1.34	520	A

【 0 5 6 9 】

G - 8 8 a の 合 成 に 関 す る 実 験 手 順

10

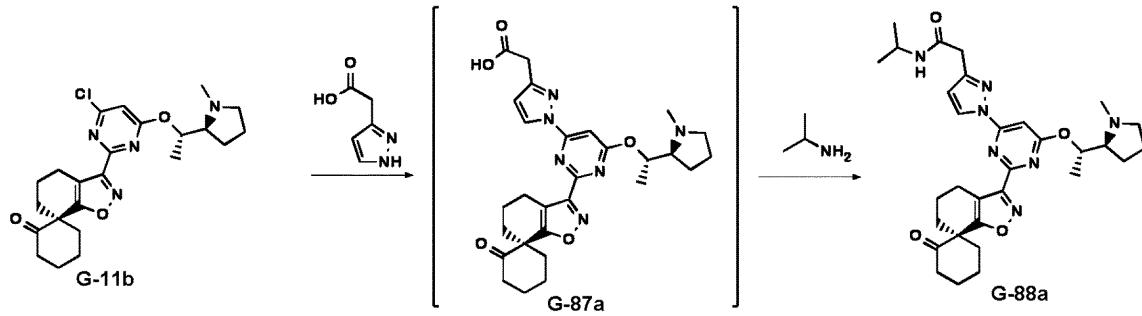
20

30

40

50

【化 1 6 8】



10

G-11b (4.00 g、8.99 mmol、1 当量)、2-(1H-ピラゾール-3-イル)酢酸塩酸塩 (1.73 g、10.34 mmol、1.15 当量) 及び炭酸セシウム (8.79 g、26.97 mmol、3 当量) を、DMSO (20 mL) に溶解した。反応物を 90℃ で 1.5 時間攪拌した。所望の中間体への完全な変換の後、反応混合物を室温に冷やし、イソプロピルアミン (1.55 mL、17.98 mmol、2.0 当量)、1-メチルイミダゾール (1.43 mL、17.98 mmol、2.0 当量)、及びクロロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート (5.15 g、17.98 mmol、2.0 当量) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。完全な変換の後、DCM を加え、溶液を水及びブラインで洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、RP クロマトグラフィーにより精製して、G-88a を得た。

20

【0570】

以下の中間体 G-88 (表 53) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

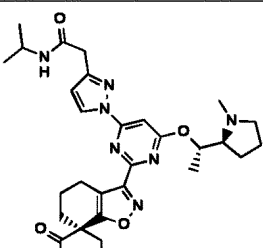
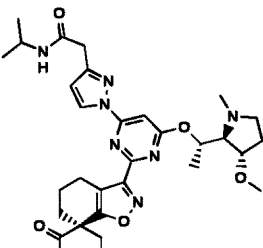
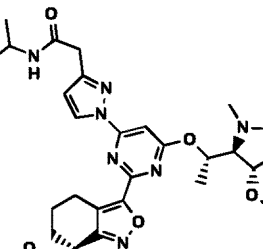
30

40

50

【表 5 4】

表53

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
G-88a		0.78	576	C
G-88b		0.76	606	C
G-88c		0.80	606	C

10

20

【0571】

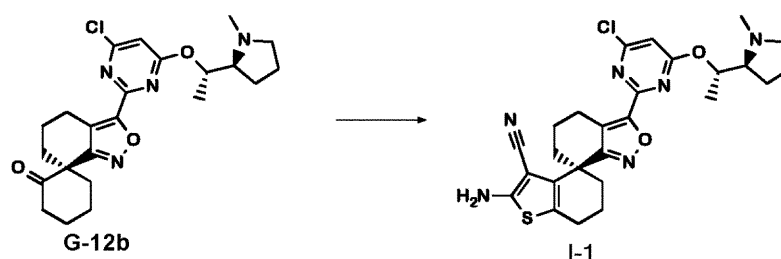
アミノシアノチオフェンの合成 I 及び II

30

【0572】

I-1の合成に関する実験手順

【化169】



40

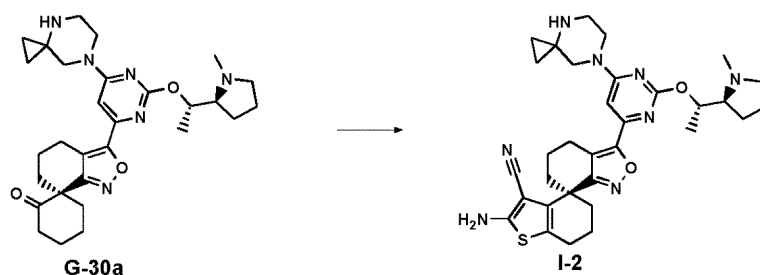
アルゴン雰囲気下、MeOH (2 mL) 中の G-12b (76.1 mg、0.157 mmol、1.00 当量) 及びモレキュラーシーブ (3 Å) の溶液に、マロノニトリル (14.5 mg、0.209 mmol、1.33 当量)、硫黄 (10.1 mg、0.312 mmol、2.00 当量) 及び β-アラニン (19.4 mg、0.218 mmol、1.40 当量) を加えた。反応混合物を 80 °C で一晩攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を室温に冷やし、濾過し、そして DCM 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で抽出した。有機相を合わせ、減圧下で濃縮した。残留物を ACN 及び水に溶解し、塩基性 RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 I-1 (HPLC 法: A、t_{ret} = 2.16 分; [M+H]⁺ = 525) を与えた。

50

【 0 5 7 3 】

I-2の合成に関する実験手順

【 化 1 7 0 】



10

G-30a (80.0 mg、154 μ mol、1.00 当量)、マロノニトリル (64.2 mg、953 μ mol、6.20 当量)、硫黄 (23.1 mg、791 μ mol、4.70 当量)、 β -アラニン (60.9 mg、684 μ mol、4.50 当量) 及び硫酸マグネシウム (23.5 mg、195 μ mol、1.30 当量) を、EtOH (2.0 mL) に懸濁し、80℃で18時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、そして飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相を分離し、残った水相をEtOAcで抽出した (2×)。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、得られた残留物をRPクロマトグラフィーにより精製して、I-2を与えた。

20

【 0 5 7 4 】

以下の最終化合物I (表54) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【 表 5 5 】

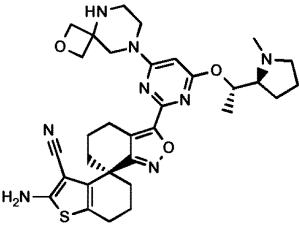
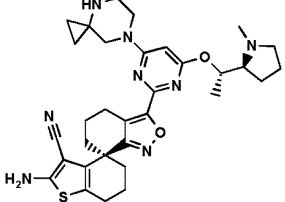
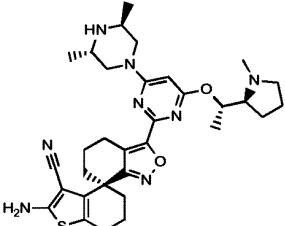
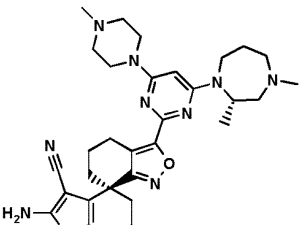
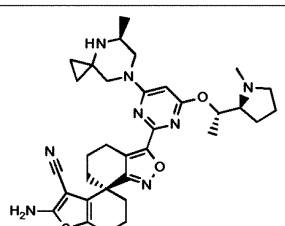
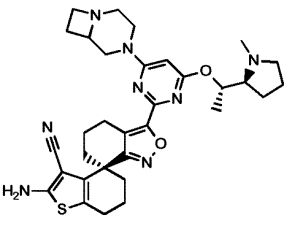
表54

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
I-2		1.41	601	A
I-3		1.58	615	A

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-4		1.34	617	A
I-5		1.43	601	A
I-6		1.45	603	A
I-7		1.42	588	A
I-8		1.51	615	A
I-9		1.43	601	A

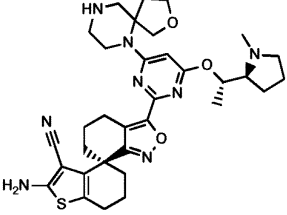
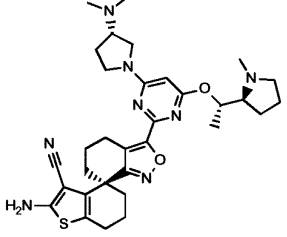
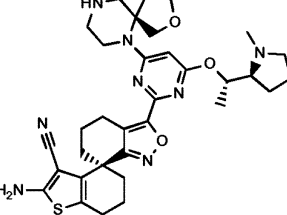
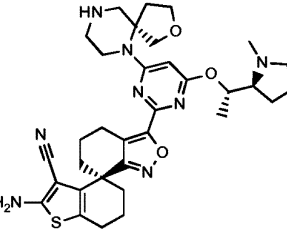
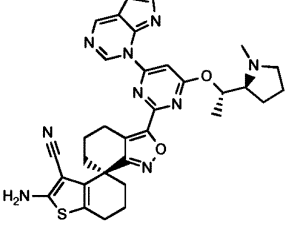
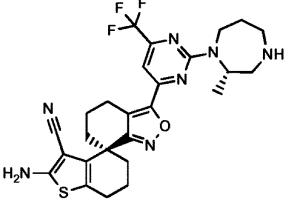
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-10		1.40	631	A
I-11		1.64	603	A
I-12		1.38	631	A
I-13		1.39	631	A
I-14		1.64	608	A
I-15		1.57	544	A

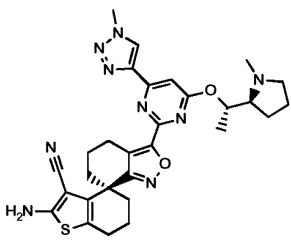
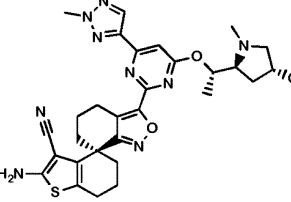
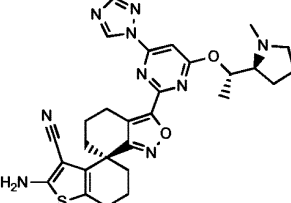
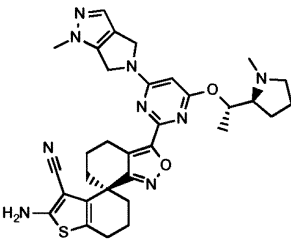
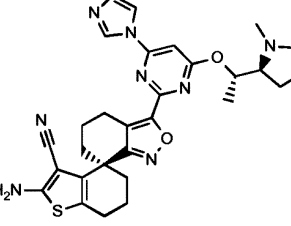
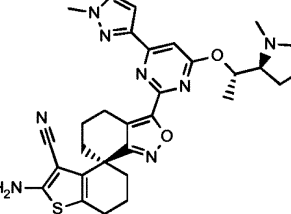
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-16		1.45	572	A
I-17		1.51	602	A
I-18		1.48	558	A
I-19		1.52	612	A
I-20		1.42	557	A
I-21		1.53	571	A

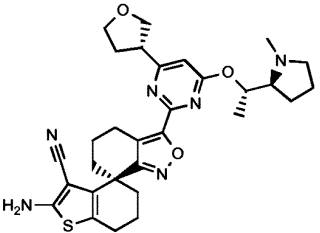
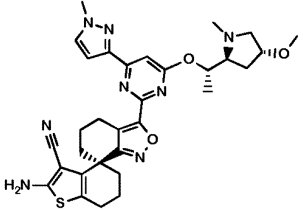
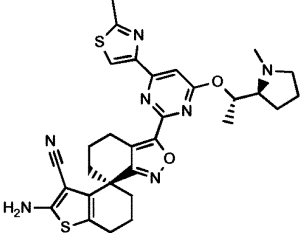
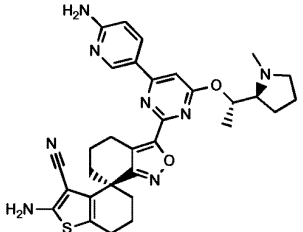
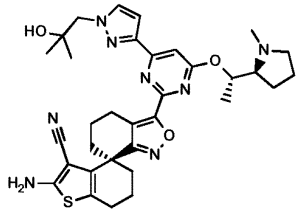
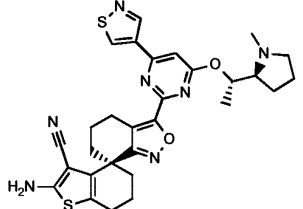
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-22		1.51	561	A
I-23		1.47	601	A
I-24		1.68	588	A
I-25		1.42	583	A
I-26		1.51	629	A
I-27		1.59	574	A

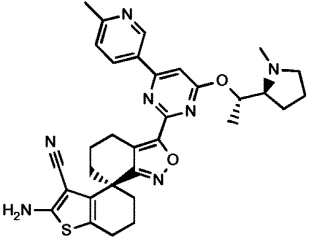
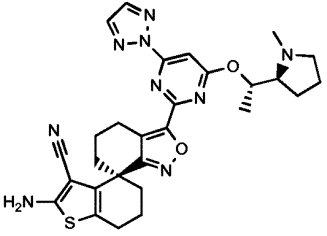
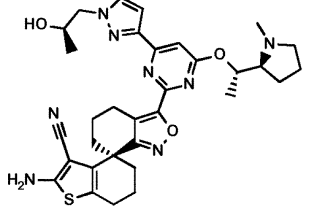
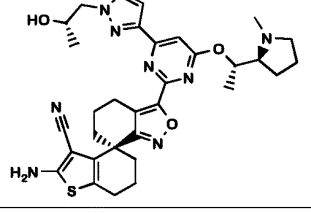
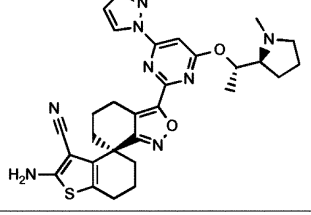
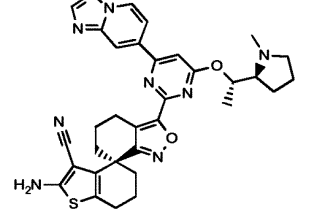
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-28		1.56	582	A
I-29		1.54	558	A
I-30		1.45	615	A
I-31		1.44	615	A
I-32		1.51	558	A
I-33		1.46	608	A

10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-34		1.51	613	A
I-35		1.42	490	A
I-36		1.42	490	A
I-61		1.46	603	A

10

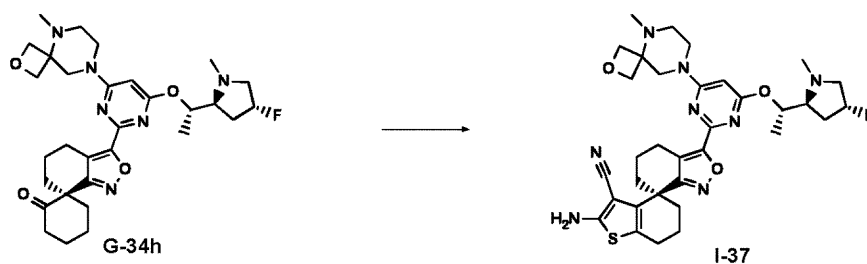
20

30

【 0 5 7 5 】

I-37の合成に関する実験手順

【 化 1 7 1 】



40

G-34h (91.0 mg、0.160 mmol、1.00 当量)、酢酸アンモニウム (26.3 mg、0.320 mmol、2.00 当量) 及び硫黄 (10.3 mg、0.320 mmol、2.00 当量) を、EtOH (1.0 mL) に懸濁し、60℃で15分間攪拌した。マロニトリル (22.3 mg、0.320 mmol、2.00 当量) を加えた。反応物を80℃で5時間攪拌した。完全な変換の後、混合物をDMSOで希釈し、濾過し、RPLCクロマトグラフィーで精製して、I-37を与えた。

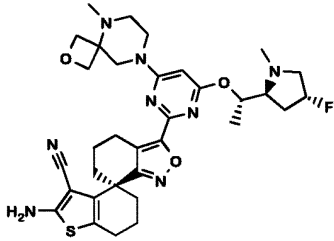
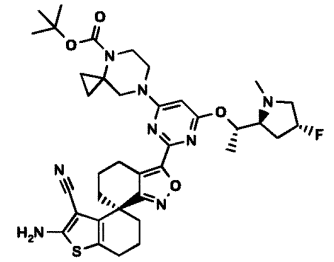
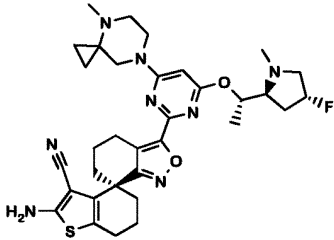
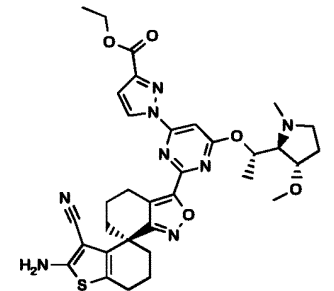
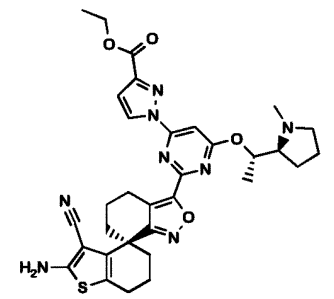
50

【 0 5 7 6 】

以下の最終化合物 I（表 5 5）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 5 6】

表55

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-37		1.44	649	A
I-38		1.23	719	B
I-39		1.57	633	A
I-46		0.92	659	C
I-47		0.94	629	C

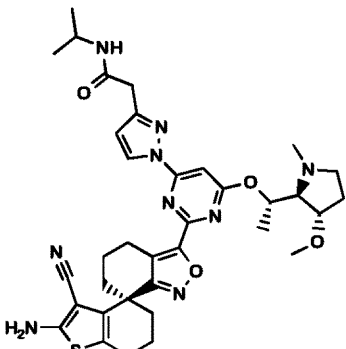
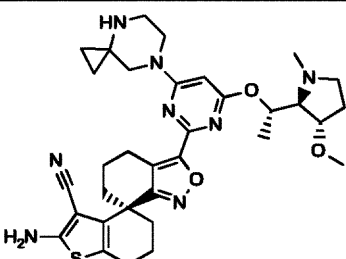
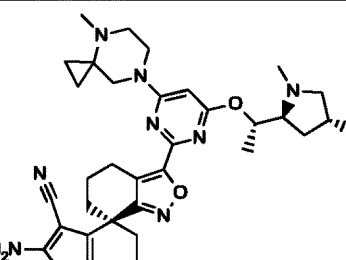
10

20

30

40

50

I-48		1.48	686	A
I-49		1.45	631	A
I-50		1.53	645	A

10

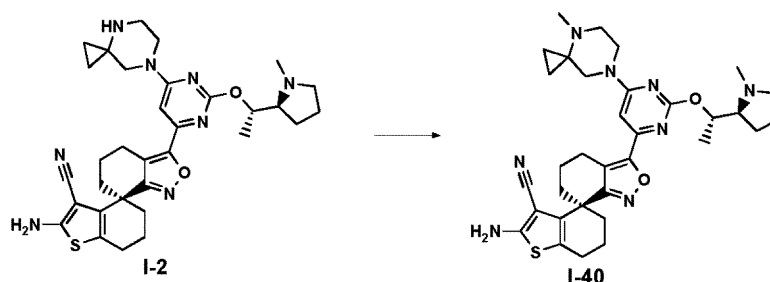
20

【 0 5 7 7 】

Ⅰ－４０の合成に関する実験手順

【 化 1 7 2 】

30



Ⅰ－２（５２ｍｇ、８７μｍｏｌ、１．０当量）を、ＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶解し、ホルムアルデヒド（６．２μＬ、８２μｍｏｌ、１．０当量）を加えた。溶液を室温で４時間攪拌し、次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１．２当量）を加え、そして懸濁液を２時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ＤＣＭで希釈し、そして水で洗浄した。有機相を分離し、残った水相をＤＣＭで抽出した（２×）。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、得られた残留物をＲＰクロマトグラフィーにより精製して、Ⅰ－４０を与えた。

40

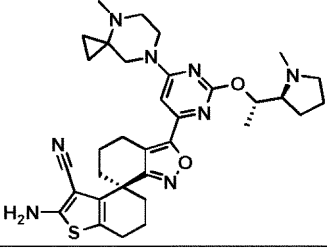
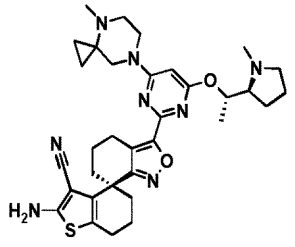
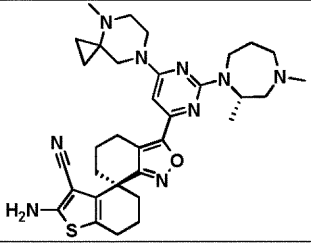
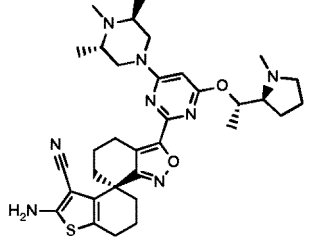
【 0 5 7 8 】

以下の最終化合物Ⅰ（表５６）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 5 7】

表56

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-40		1.51	615	A
I-41		1.55	615	A
I-42		1.58	614	A
I-43		1.60	617	A

10

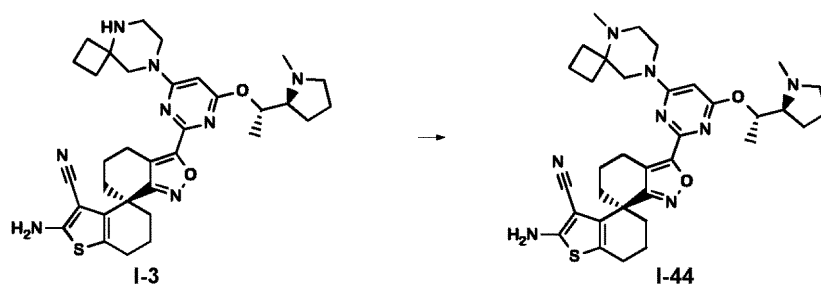
20

30

【 0 5 7 9】

Ⅰ－４４の合成に関する実験手順

【化 1 7 3】



40

Ⅰ－３（５１ｍｇ、８３μｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦに溶解し、氷／水浴で１５分間冷却し、次にＮａＨ（鉱油中６０％、６．５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、２．０当量）を加え、そして１０分間攪拌した。ヨウ化メチル（５．７μＬ、９．２μｍｏｌ、１．１当量）を加え、反応物を室温に温め、そして室温で１８時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（３×）。合わせた有機相を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をＤＭＳＯに溶解し、ＲＰクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物Ⅰ－４４

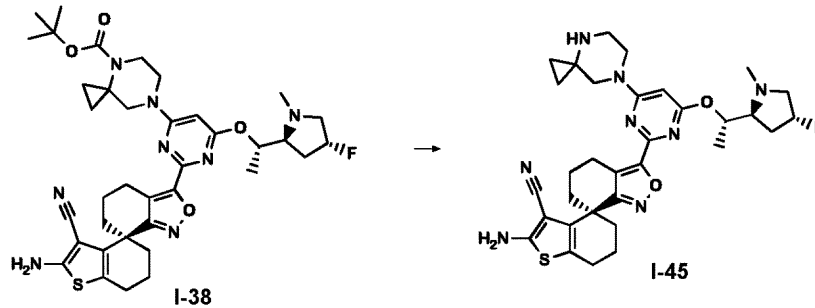
50

を与えた（HPLC法：A、 $t_{ret}=1.69$ 分； $[M+H]=629$ ）。

【0580】

I-45の合成に関する実験手順

【化174】



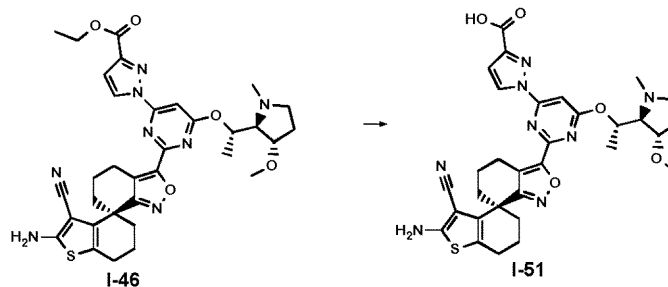
10

I-38（225mg、0.31mmol、1.0当量）を、DCM／TFA（1：1、2.0mL）に溶解し、反応物を室温で3時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーで精製して、I-45を生成した（HPLC法：A、 $t_{ret}=1.47$ 分； $[M+H]=619$ ）。

【0581】

I-51の合成に関する実験手順

【化175】



20

エタノール（47mL）中のI-46（2.73g、4.14mmol、1.0当量）の懸濁液に、水（53mL）に溶解した水酸化カリウム（1.91g、29.0mmol、7.0当量）を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。完全な変換の後、混合物をpH6に酸性化し、エタノールを減圧下で除去し、得られた沈殿物は遠心分離を繰り返して収集され、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、所望の生成物I-51を与えた。粗生成物を更に精製することなく使用した。

30

【0582】

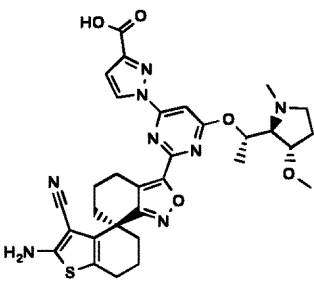
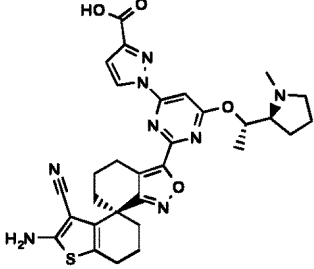
以下の最終化合物I（表57）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

【表 58】

表57

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-51		0.56	631	C
I-52		1.08	601	A

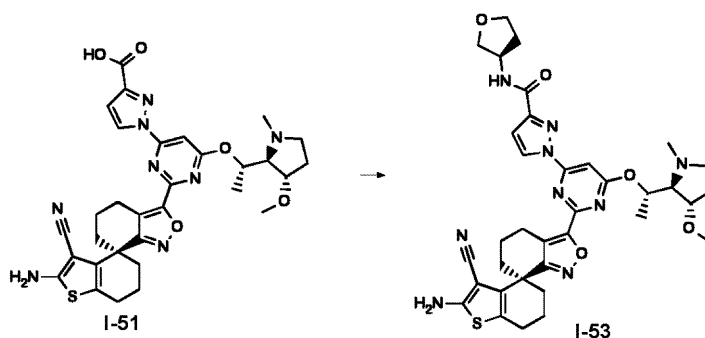
10

20

【0583】

I-53の合成に関する実験手順

【化176】



30

DMSO (0.7 mL) 中の I-51 (90.1 mg、0.14 mmol、1.0 当量) の溶液に、(R)-テトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩 (21.9 mg、0.17 mmol、1.2 当量)、1-メチルイミダゾール (45.6 μ L、0.57 mmol、4.0 当量) 及びクロル-N, N, N', N'-テトラメチルホルミジニウム-ヘキサフルオロホスファート (57.3 mg、0.20 mmol、1.4 当量) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。完全な変換の後、混合物をACNで希釈し、生成物をRPクロマトグラフィーにより単離して、所望の生成物 I-53 を与えた。

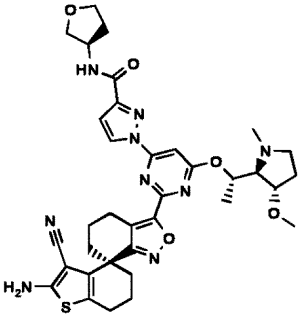
40

【0584】

以下の最終化合物 I (表 58) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 5 9】
表58

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-53		1.46	700	A

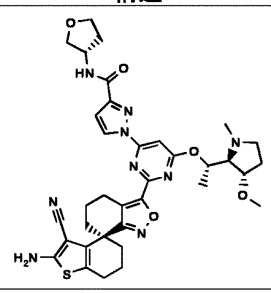
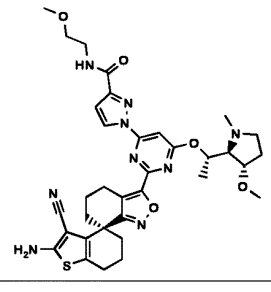
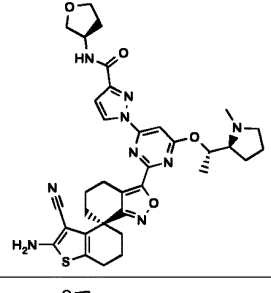
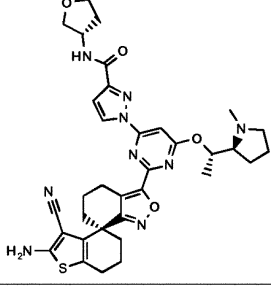
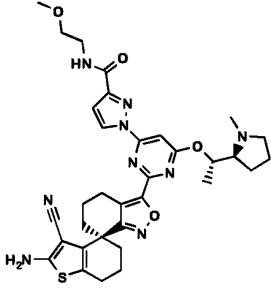
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-54		1.45	700	A
I-55		1.47	688	A
I-56		1.50	670	A
I-57		1.50	670	A
I-58		1.51	658	A

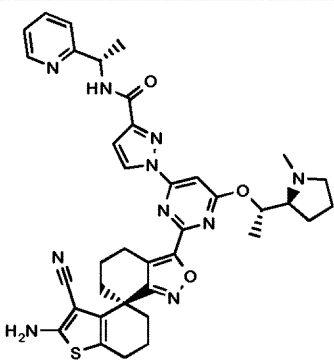
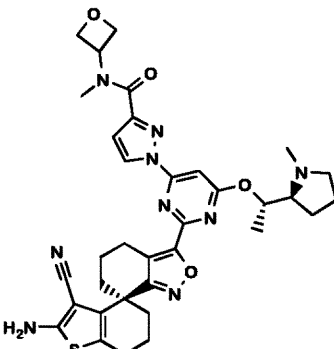
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
I-59		1.59	705	A
I-60		1.48	670	A

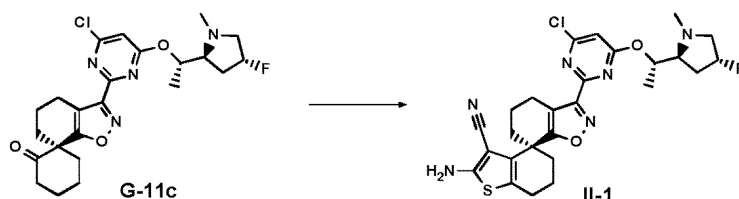
10

20

【0585】

II-1の合成に関する実験手順

【化177】



30

G-11c (1.20 g、2.59 mmol、1.00 当量)、酢酸アンモニウム (319 mg、4.15 mmol、1.60 当量)、硫黄 (133 mg、4.15 mmol、1.60 当量) を、EtOH (12 mL) に溶解し、60 °C で15 分間攪拌した。EtOH 中の溶液としてのマロニトリル (3.77 mL、4.28 mmol、1.65 当量) をゆっくりと滴下した (mL/h)。反応物を80 °C で5 時間攪拌した。完全な変換の後、反応を濃縮し、NP クロマトグラフィーにより精製した。生成物の画分を濃縮し、DCM 及び飽和 NaHCO₃ で抽出した。有機相を減圧下で濃縮して、II-1 を得た。

【0586】

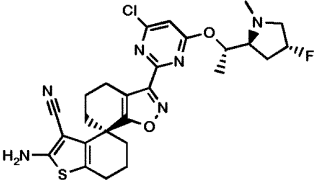
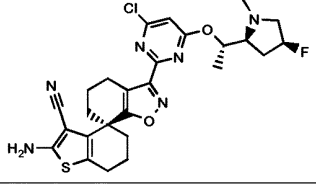
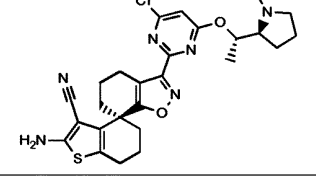
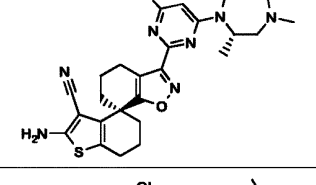
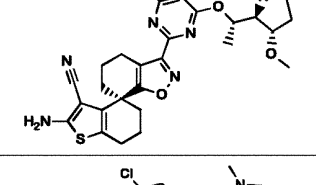
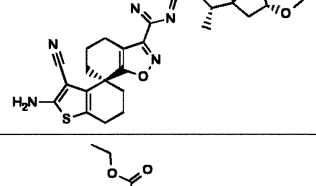
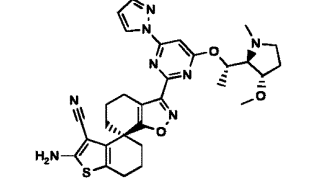
40

以下の最終化合物 II (表 59) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 6 0】

表59

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-1		1.59	543	A
II-2		1.55	543	A
II-3		0.83	525	E
II-4		0.89	525	E
II-179		1.11	556	B
II-180		1.54	556	A
II-181		0.91	659	C

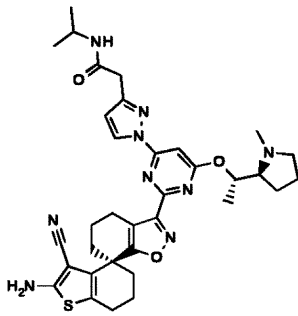
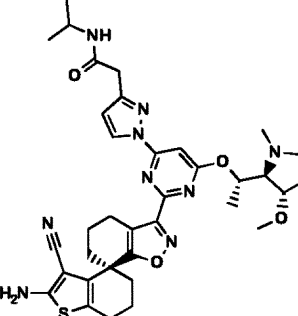
10

20

30

40

50

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
II-182		1.50	656	A
II-183		1.46	686	A

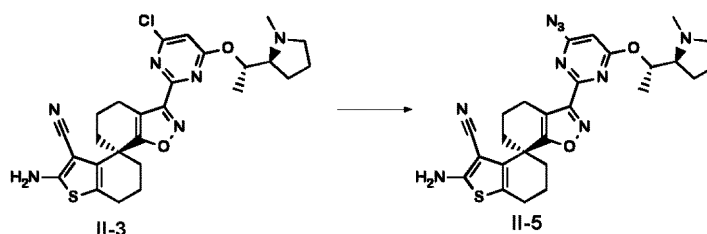
10

20

【0587】

II-5の合成に関する実験手順

【化178】



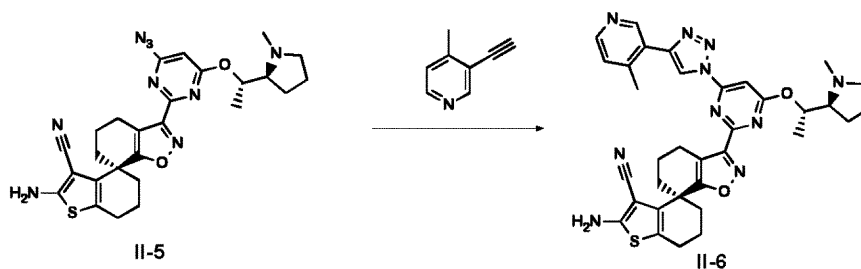
30

II-3 (100 mg、0.152 mmol、1.00 当量) を、DMF (1 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (17.8 mg 0.274 mmol、1.80 当量) を加え、反応物を 50 °C で 16 時間攪拌した。完全な変換の後、反応物を DCM / 水で抽出した。有機相を減圧下で濃縮して、II-5 (HPLC 法: A、 $t_{ret} = 1.63$ 分; $[M+H]^+ = 532$) を与えた。

【0588】

II-6の合成に関する実験手順

【化179】



40

II-5 (40 mg、0.068 mmol、1.0 当量)、3-エチニル-4-メチルピリジン (10 mg、0.088 mmol、1.3 当量) 及びヨウ化銅 (I) (2.6 mg、0

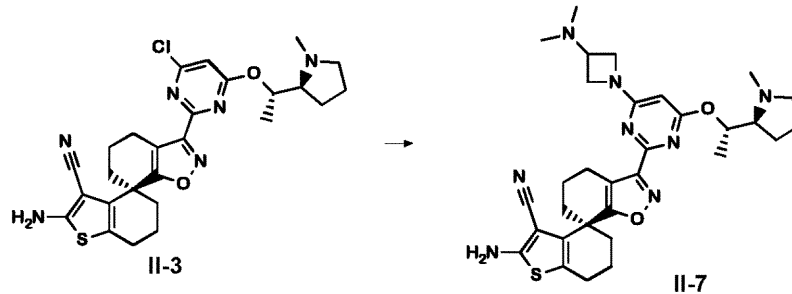
50

． 0.1 mmol、0.20 当量）を、DCM（500 μ L）に溶解し、DIPEA（24 μ L、0.14 mmol、2.0 当量）を加えた。褐色の溶液を室温で撹拌した。30 分後、更に 3-エチニル-4-メチルピリジン（10 mg、0.088 mmol、1.3 当量）を加えた。反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を DCM 及び塩化アンモニウム溶液で抽出し、乾燥し、濾過し、そして濃縮した。得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の最終生成物 II-6 を与えた（HPLC 法：A、 t_{ret} = 1.56 分； $[M+H]^+ = 649$ ）。

【0589】

II-7 の合成に関する実験手順

【化180】



II-3（100 mg、0.190 mmol、1.00 当量）を、EtOH（700 μ L）に懸濁した。DIPEA（116 μ L、0.667 mmol、3.00 当量）及び N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミン二塩酸塩（41.6 mg、0.229 mmol、1.20 当量）を加え、反応混合物を 80 °C で一晩撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を濾過し、RP クロマトグラフィーで精製して、所望の最終生成物 II-7 を与えた。

【0590】

以下の最終化合物 II（表 60）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 61】

表60

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
II-7		1.50	589	A
II-8		1.33	619	A

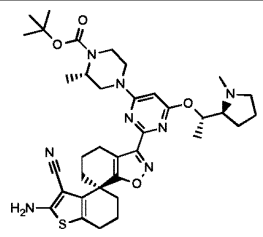
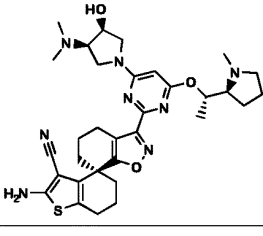
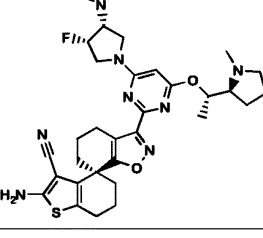
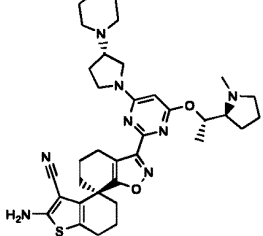
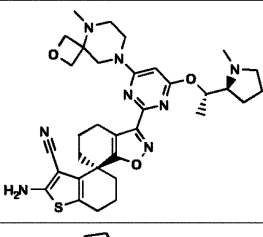
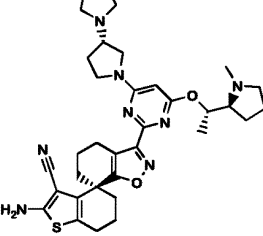
10

20

30

40

50

II-9		1.75	689	A
II-10		1.49	619	A
II-11		1.48	621	A
II-12		1.66	643	A
II-13		1.40	631	A
II-14		1.63	629	A

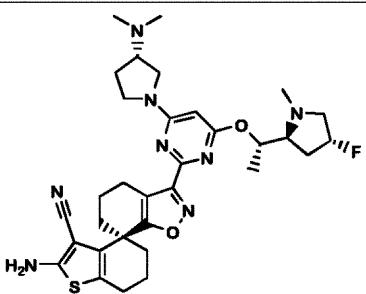
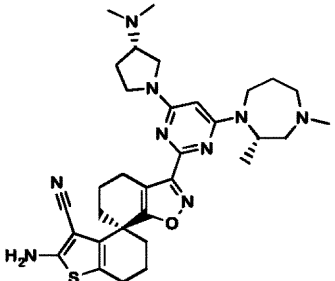
10

20

30

40

50

II-15		1.52	621	A
II-16		1.43	602	A

10

20

30

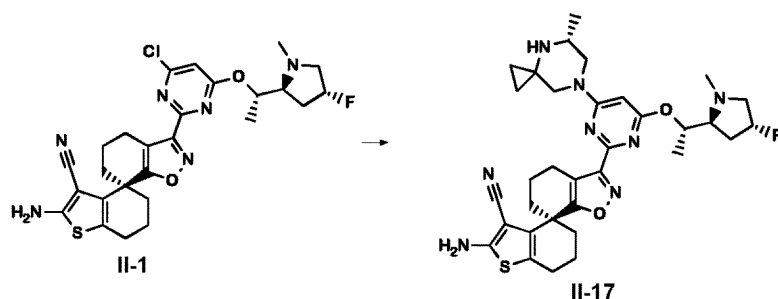
40

50

【0591】

II-17の合成に関する実験手順

【化181】



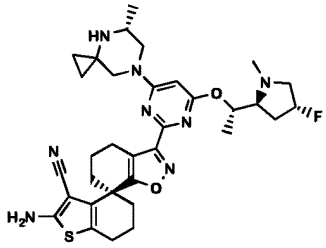
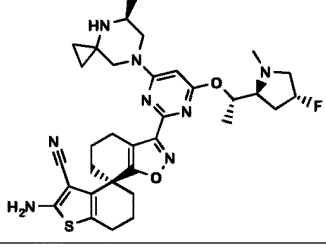
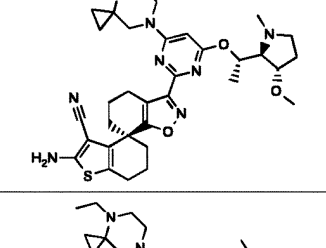
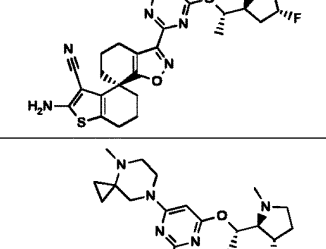
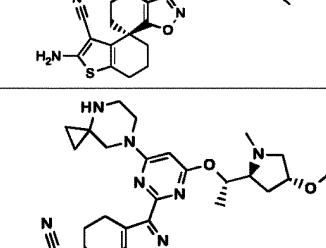
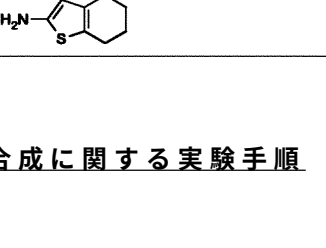
II-1 (0.10 g、0.18 mmol、1.0 当量) を、DMSO (0.50 mL) に懸濁した。DIPEA (0.11 mL、0.57 mmol、3.1 当量) 及び (R)-5-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン二塩酸塩 (42 mg、0.20 mmol、1.1 当量) を加え、反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を RP クロマトグラフィーで精製した。

【0592】

以下の最終化合物 II (表 61) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 6 2】

表61

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-17		1.50	633	A
II-18		1.50	633	A
II-184		1.43	631	A
II-185		1.63	647	A
II-186		1.54	645	A
II-187		1.41	631	A

10

20

30

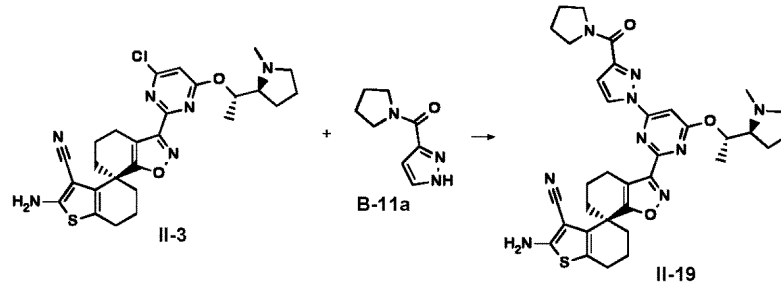
40

【0593】

II-19の合成に関する実験手順

50

【化 1 8 2】

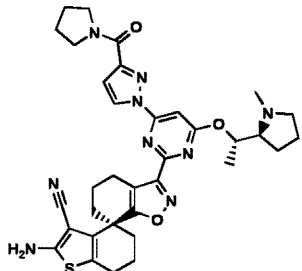
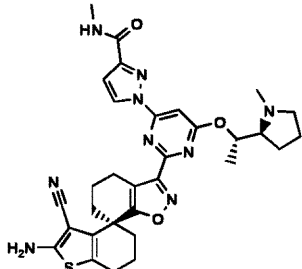
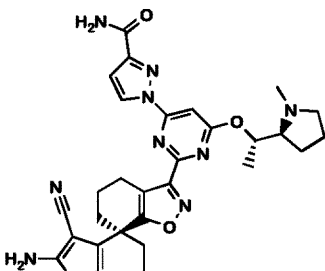
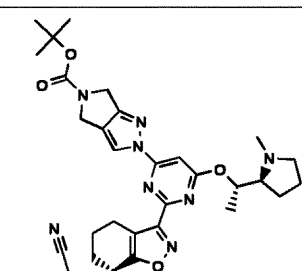


II-3 (80 mg、0.15 mmol、1.0 当量) 及び B-11a (50.3 mg、0.31 mmol、2.0 当量) を、THF (1.0 mL) に溶解し、炭酸セシウム (123 mg、0.38 mmol、2.5 当量) を加え、そして混合物を 65 °C で 3 時間攪拌した。完全な変換の後、飽和 NaHCO₃ 溶液を加え、そして生成物を DCM で抽出した。有機相を乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の最終生成物 II-19 を生成した。

【0594】

以下の最終化合物 II (表 6 2) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 6 3】
表62

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-19		1.58	654	A
II-20		1.46	614	A
II-21		1.39	600	A
II-22		1.77	698	A

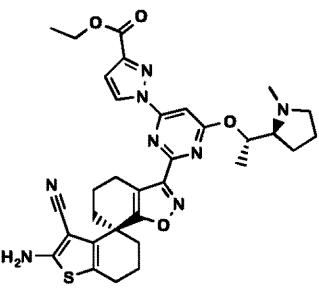
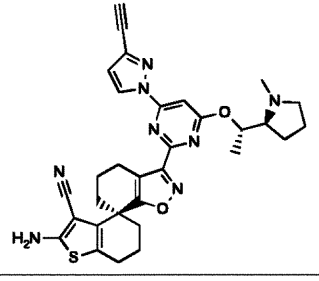
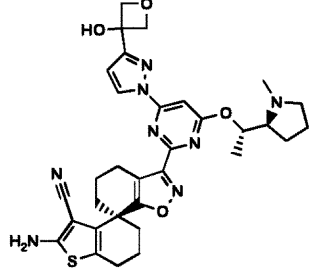
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-23		1.66	629	A
II-188		0.92	581	C
II-189		1.42	629	A

10

20

30

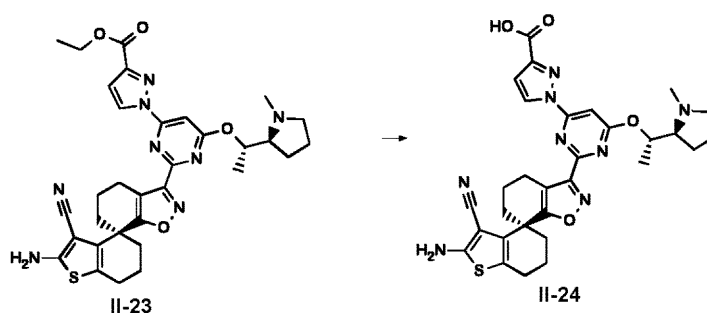
40

50

【 0 5 9 5 】

I I - 2 4 の 合 成 に 関 す る 実 験 手 順

【 化 1 8 3 】



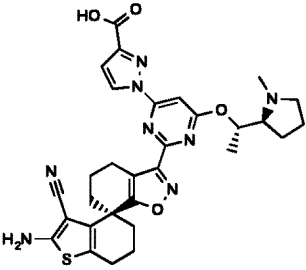
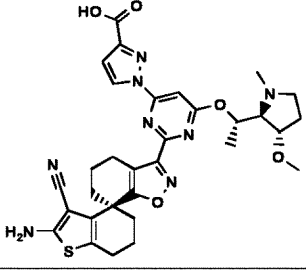
1-プロパノール (1 mL) 中の I I - 2 3 (100 mg、0.159 mmol、1.0 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (水中 4 M、99.4 μ L、0.40 mmol、2.5 当量) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。完全な変換の後、飽和 NaHCO₃ を加え、混合物を DCM で洗浄し、次に水相を HCl で酸性化し、そして DCM で抽出した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を RP クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 I I - 2 4 を与えた。

【 0 5 9 6 】

以下の最終化合物 I I (表 6 3) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 6 4】

表63

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
II-24		1.11	601	A
II-190		0.56	631	C

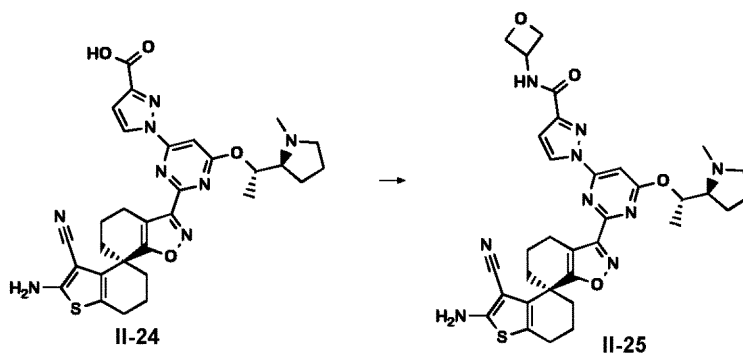
10

20

【0597】

II-25の合成に関する実験手順

【化184】



30

DMF (0.4 mL) 中の II-24 (40 mg、0.067 mmol、1.0 当量) の溶液に、オキセタン-3-アミン塩酸塩 (15 mg、0.133 mmol、2.0 当量)、DIPEA (22.3 μ L、0.166 mmol、2.5 当量) 及び1-プロパンホスホン酸無水物 (29.7 μ L、1.00 mmol、1.5 当量) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。完全な変換の後、飽和 NaHCO₃ を加え、そして混合物をDCMで抽出した。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物をRPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 II-25 を与えた。

40

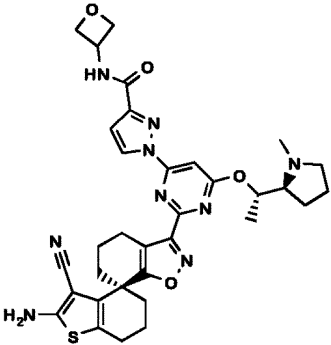
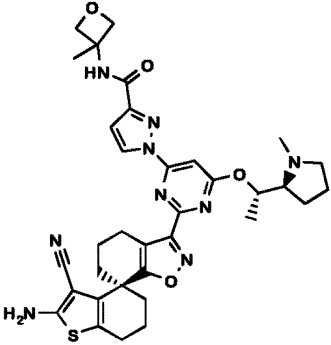
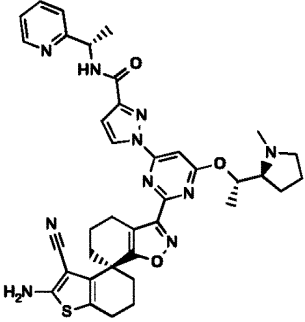
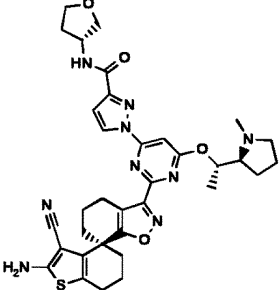
【0598】

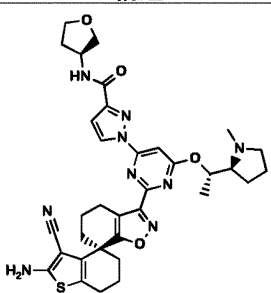
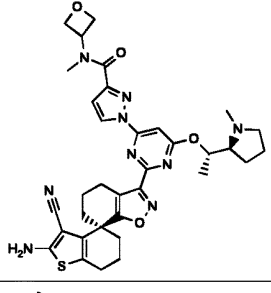
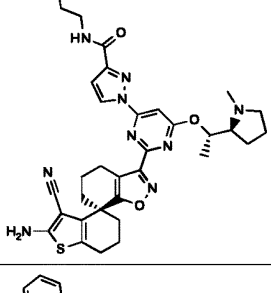
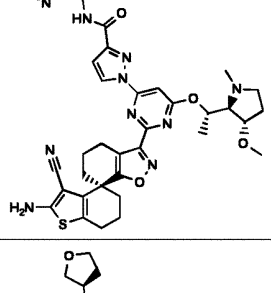
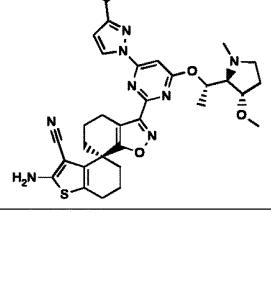
以下の最終化合物 II (表 6 4) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 6 5】

表64

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-25		1.44	656	A
II-26		1.49	670	A
II-191		1.57	705	A
II-192		1.48	670	A

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-193		1.47	670	A
II-194		1.46	670	A
II-195		1.50	658	A
II-196		1.53	735	A
II-197		1.44	700	A

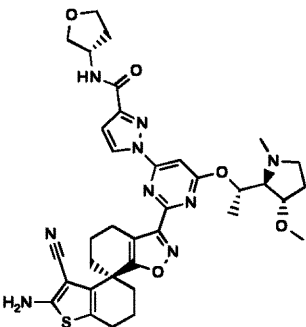
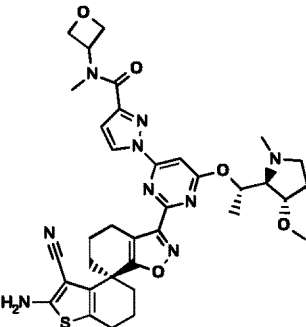
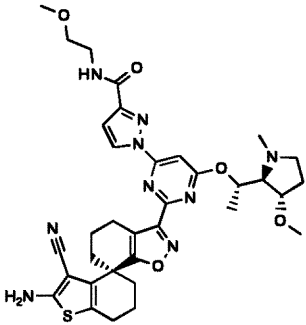
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-198		1.44	700	A
II-199		1.43	700	A
II-200		1.46	688	A

10

20

30

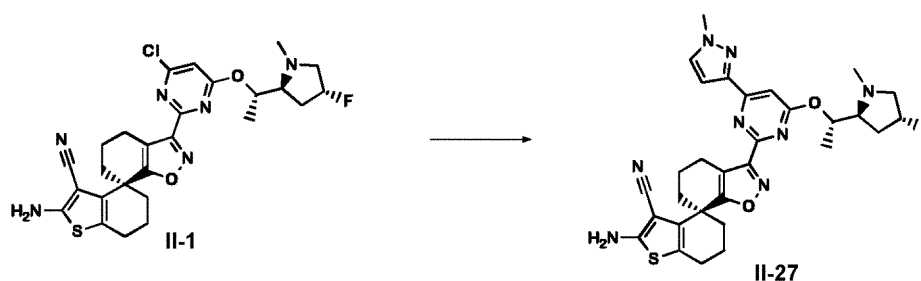
40

50

【 0 5 9 9 】

II-27の合成に関する実験手順

【 化 1 8 5 】



II-1 (70 mg、0.1 mmol、1.0 当量) を、ジオキサン (1 mL) に溶解し、炭酸セシウム (2 M、131 μ L、0.26 mmol、2.5 当量) を加え、そして得られた懸濁液を 80 °C で 10 分間攪拌した。1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (32.7 mg、0.16 mmol、1.5 当量) 及び XPhos-Pd-G3 (9.34 mg、0.01 mmol、0.1 当量) を加えた。反応物をアルゴン下で 10 分間攪拌し、その後、反応混合物を 80 °C で 18 時間加熱した。完全な変換の後、反応混合物を NaHCO₃ 及び DCM

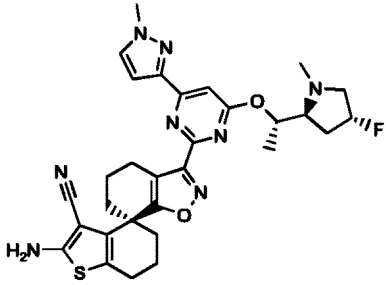
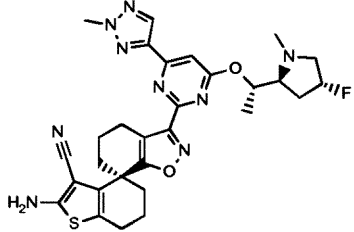
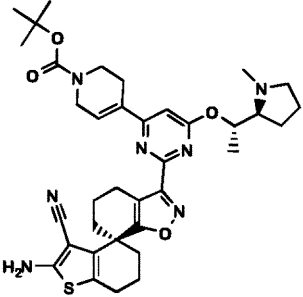
で抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、DMSOに溶解し、RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物II-27を与えた。

【0600】

以下の最終化合物II（表65）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表66】

表65

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-27		1.51	589	A
II-28		1.52	590	A
II-29		1.79	672	A

10

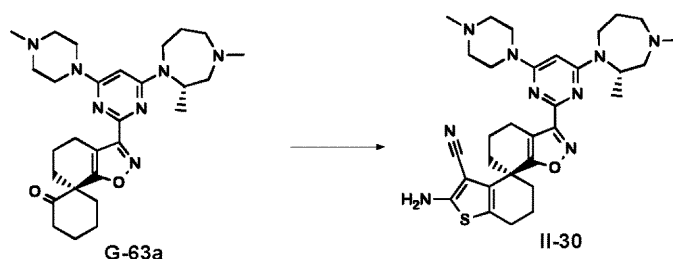
20

30

【0601】

II-30の合成に関する実験手順

【化186】



40

アルゴン雰囲気下、無水EtOH（2 mL）中のG-63a（94.0 mg、0.18 mmol、1.0当量）及びモレキュラーシーブ（3 Å）の溶液に、マロノニトリル（64.4 mg、0.97 mmol、5.0当量）、硫黄（23.8 mg、0.74 mmol、4.0当量）及びβ-アラニン（69.5 mg、0.78 mmol、4.0当量）を加えた。反応混合物を80℃で一晩攪拌した。完全な変換の後、混合物を室温に冷やし、濾過し、そしてDCM及び飽和NaHCO₃水溶液で抽出した。有機相を合わせ、減圧下で濃縮した。残留物をACN及び水に溶解し、塩基性RPクロマトグラフィーにより精製して、所望の生

50

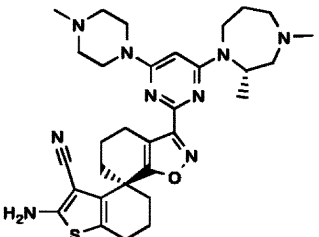
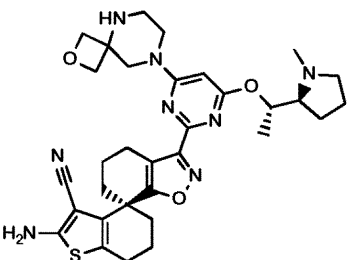
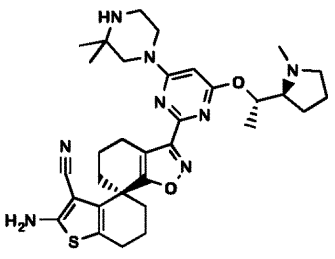
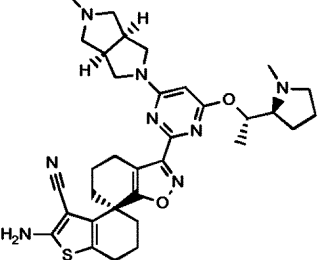
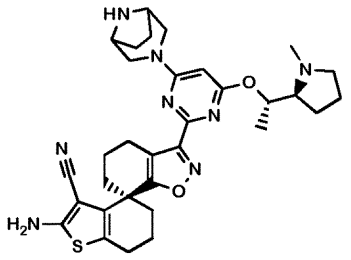
成物 **II-30** を与えた。

【0602】

以下の最終化合物 **II** (表66) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。**II-87** の場合には、出発物質として **G-48r** を使用した反応の間に、**Boc**-脱保護が観察された。

【表67】

表66

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
II-30		1.39	588	A
II-31		1.33	617	A
II-32		1.48	603	A
II-33		1.59	615	A
II-34		1.42	601	A

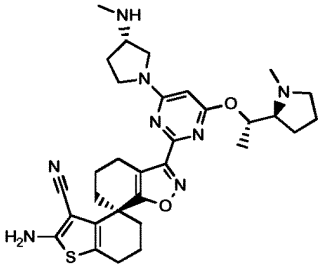
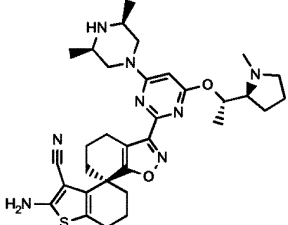
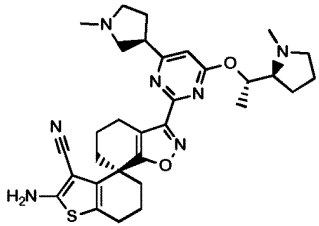
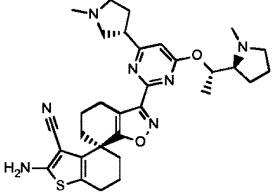
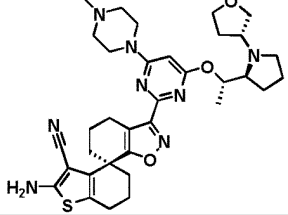
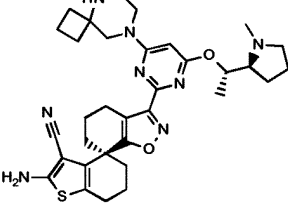
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-35		1.49	589	A
II-36		1.44	603	A
II-37		1.46	574	A
II-38		1.52	574	A
II-39		1.49	645	A
II-40		1.48	615	A

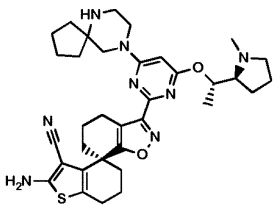
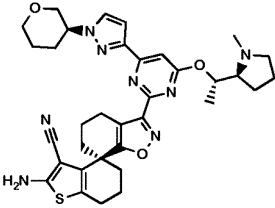
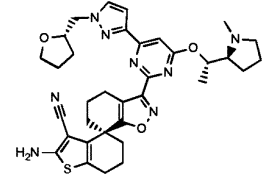
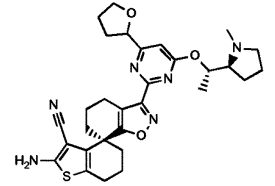
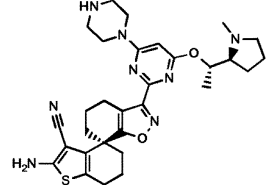
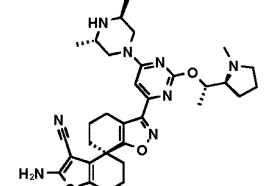
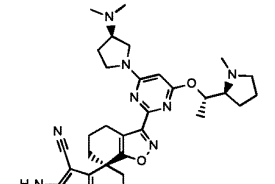
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-41		1.57	629	A
II-42		1.57	641	A
II-43		1.57	641	A
II-44		1.58	561	A
II-45		1.51	575	A
II-46		1.43	603	A
II-47		1.55	603.0	A

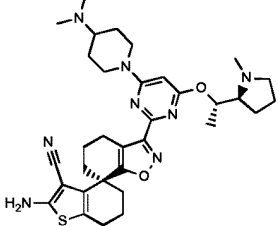
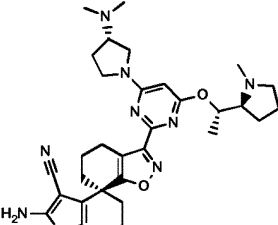
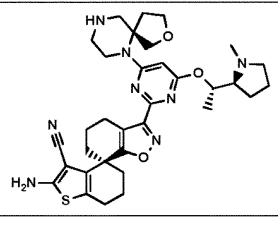
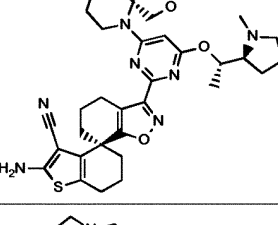
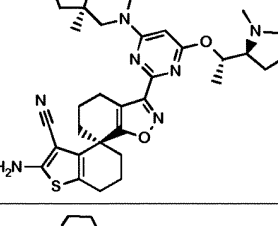
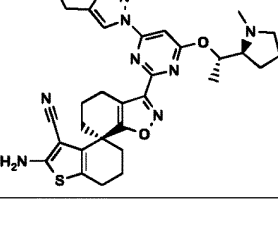
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-48		1.57	617	A
II-49		1.56	603	A
II-50		1.36	631.0	A
II-51		1.33	631.0	A
II-52		1.71	629.0	A
II-53		1.45	612	A

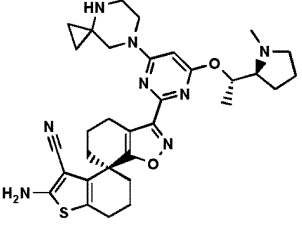
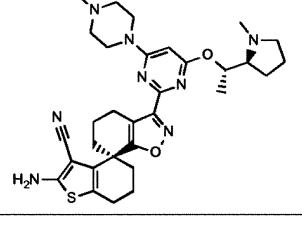
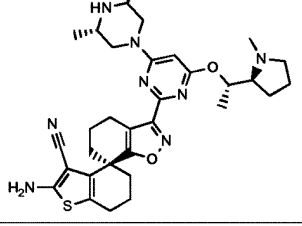
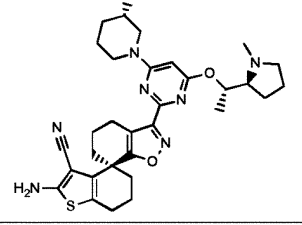
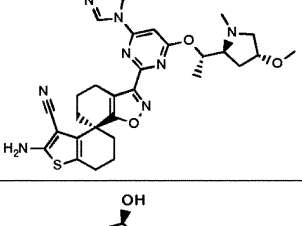
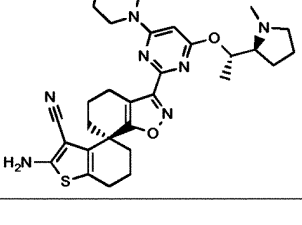
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-54		1.40	601	A
II-55		1.44	589.0	A
II-56		1.47	603.0	A
II-57		1.41	590	A
II-58		1.36	587	A
II-59		1.42	590	A

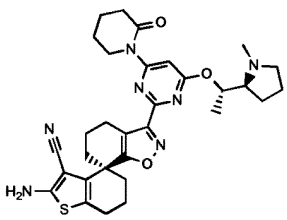
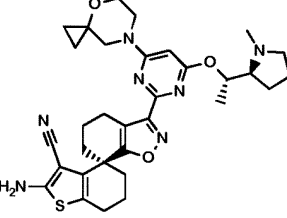
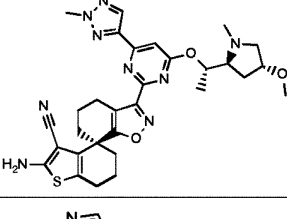
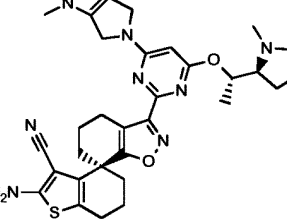
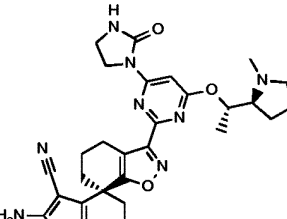
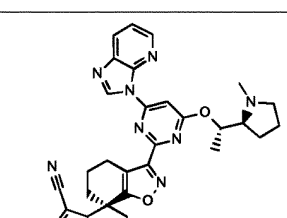
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-60		1.54	620	A
II-61		1.60	602	A
II-62		1.49	602	A
II-63		1.54	612	A
II-64		1.38	575	A
II-65		1.59	608	A

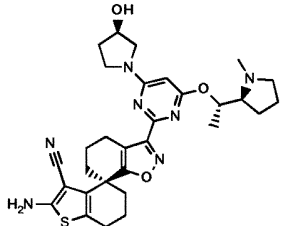
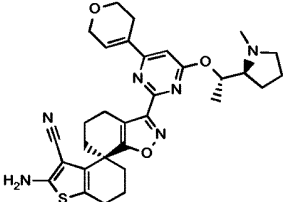
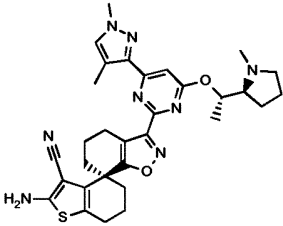
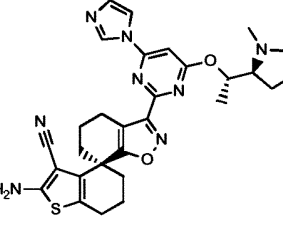
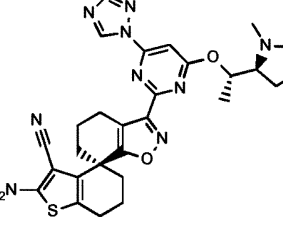
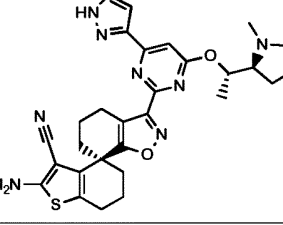
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-66		1.37	576	A
II-67		1.54	573	A
II-68		1.58	585	A
II-69		1.4	557	A
II-70		1.46	558	A
II-71		1.43	557	A

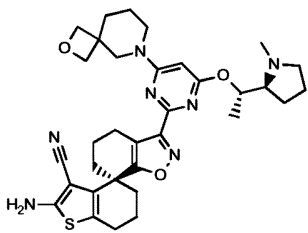
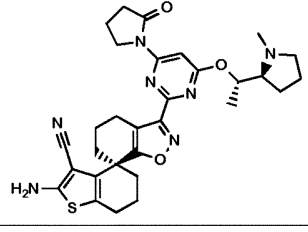
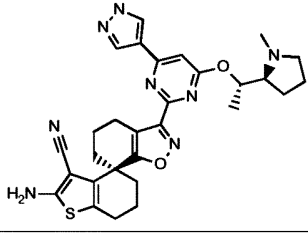
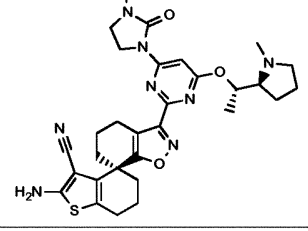
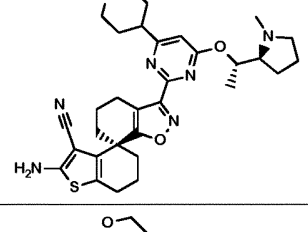
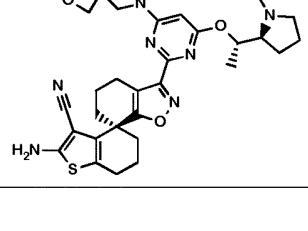
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-72		1.51	616	A
II-73		1.52	574	A
II-74		1.47	571	A
II-75		1.48	589	A
II-76		1.53	575	A
II-77		1.44	618	A

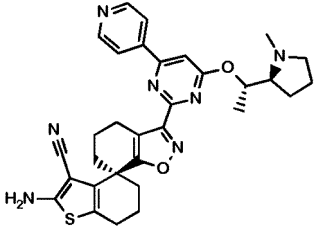
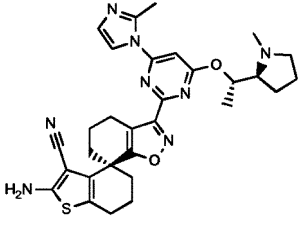
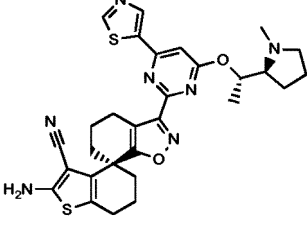
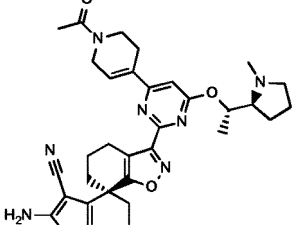
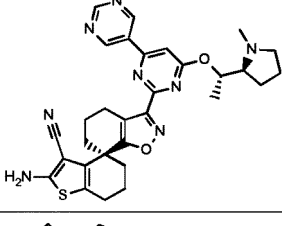
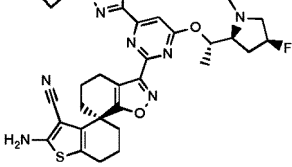
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-78		1.47	568	A
II-79		1.73	571	A
II-80		1.49	574	A
II-81		1.41	614	A
II-82		1.42	569	A
II-83		1.44	631	A

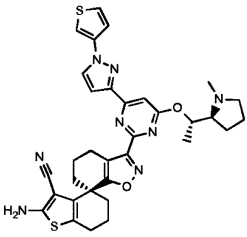
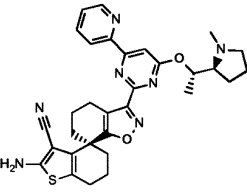
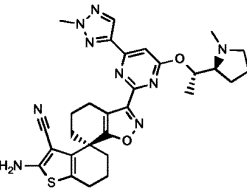
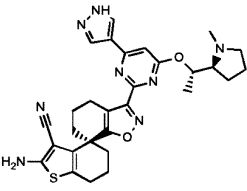
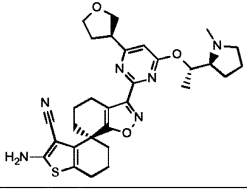
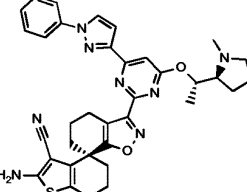
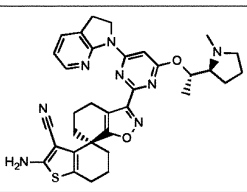
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-84		1.73	639	A
II-85		1.59	568	A
II-86		1.55	572	A
II-87		1.36	557	A
II-88		2.41	561	A
II-89		1.80	633	A
II-90		1.77	609	A

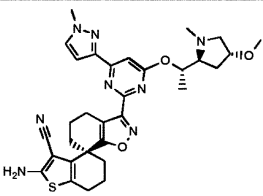
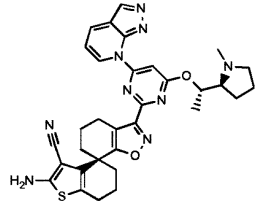
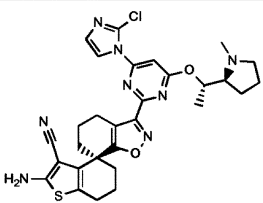
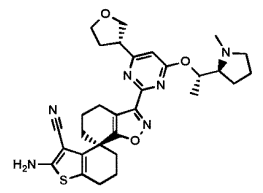
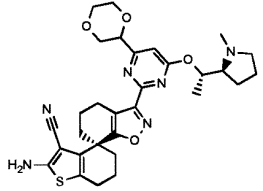
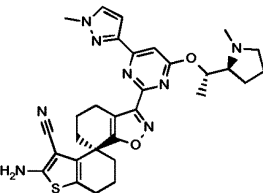
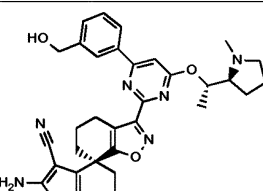
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-91		1.45	601	A
II-92		1.59	608	A
II-93		1.52	591	A
II-94		1.50	561	A
II-95		1.52	577	A
II-96		1.49	571	A
II-97		1.52	597	A

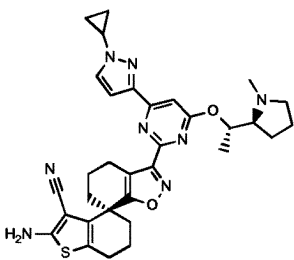
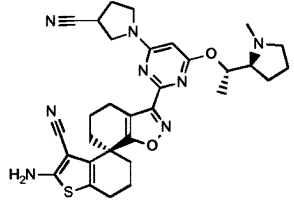
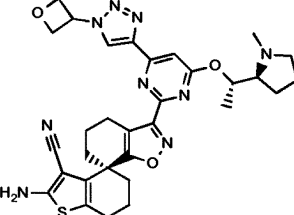
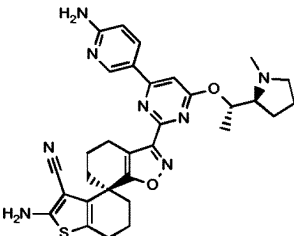
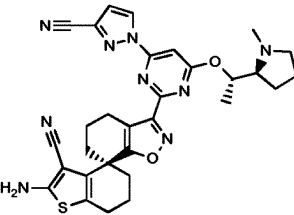
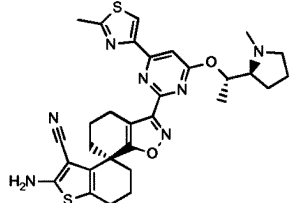
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-98		1.61	597	A
II-99		1.47	585	A
II-100		1.49	614	A
II-101		1.39	583	A
II-102		1.63	582	A
II-103		1.64	588	A

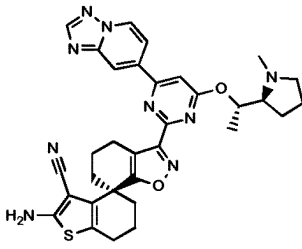
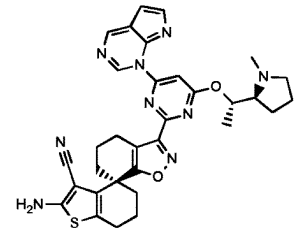
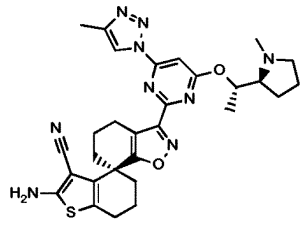
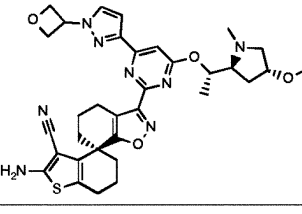
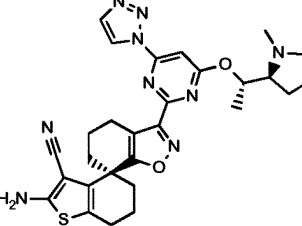
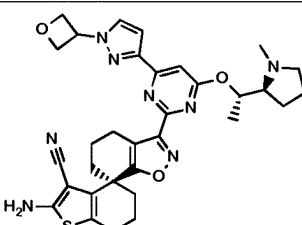
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-104		1.44	608	A
II-105		1.59	608	A
II-106		1.58	572	A
II-107		1.44	643	A
II-108		1.48	558	A
II-109		1.48	613	A

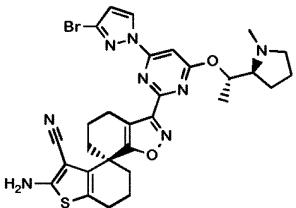
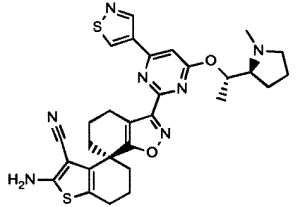
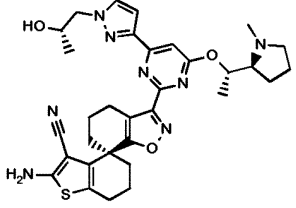
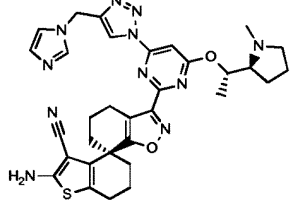
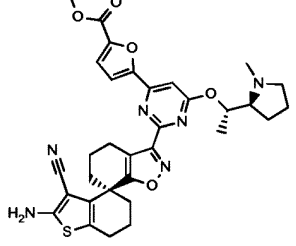
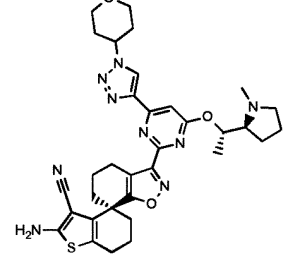
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-110		1.35	635	A
II-111		1.56	574	A
II-112		1.43	615	A
II-113		1.40	638	A
II-114		1.64	615	A
II-115		1.46	642	A

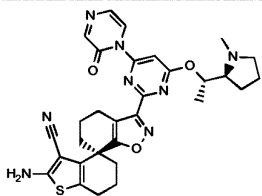
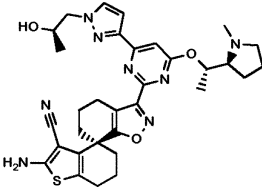
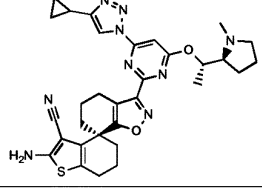
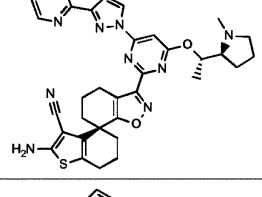
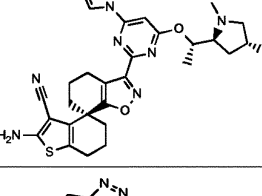
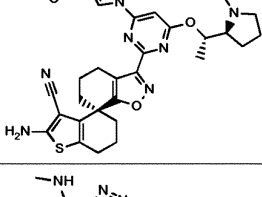
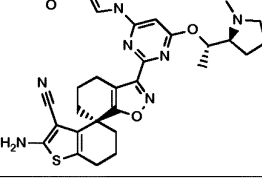
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-116		1.42	585	A
II-117		1.43	615	A
II-118		1.63	598	A
II-119		1.69	634	A
II-120		1.39	575	A
II-121		1.51	602	A
II-122		1.42	615	A

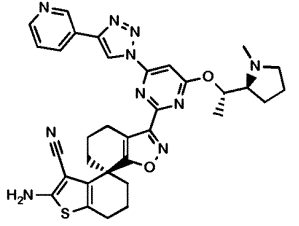
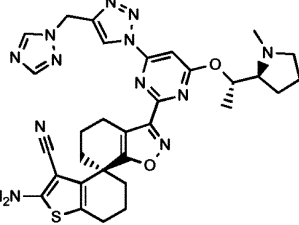
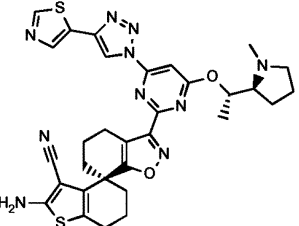
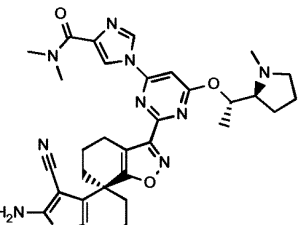
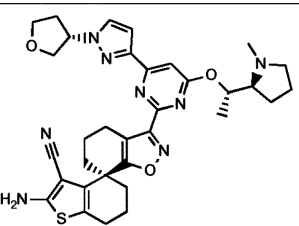
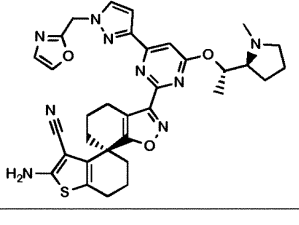
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-123		1.55	635	A
II-124		1.38	639	A
II-125		1.56	641	A
II-126		1.38	628	A
II-127		1.53	627	A
II-128		1.47	638	A

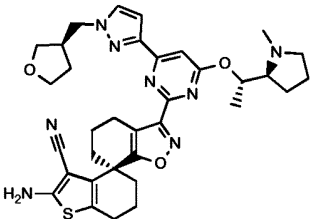
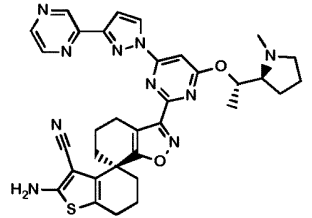
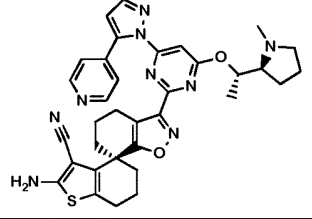
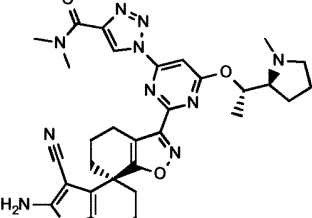
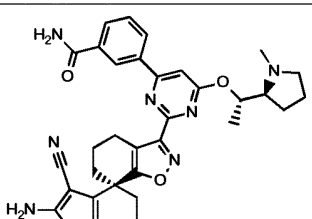
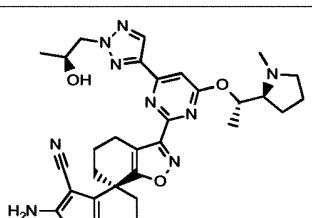
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-129		1.54	641	A
II-130		1.63	635	A
II-131		1.62	634	A
II-132		1.47	629	A
II-133		1.41	610	A
II-134		1.46	616	A

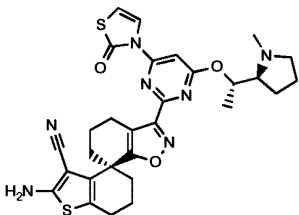
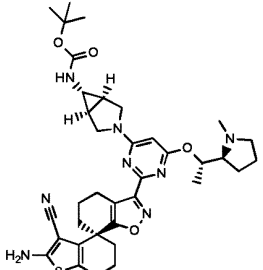
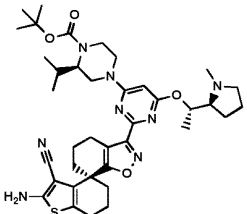
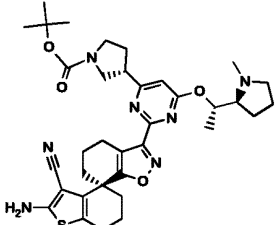
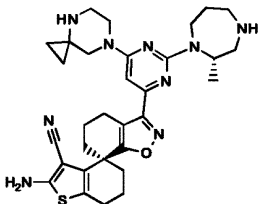
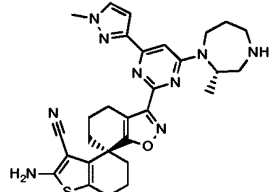
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-135		1.61	590	A
II-136		0.9	687	E
II-137		1.86	717	A
II-138		0.96	660	C
II-139		0.72	586	C
II-140		1.30	556	A

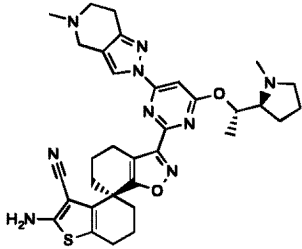
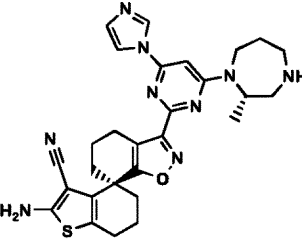
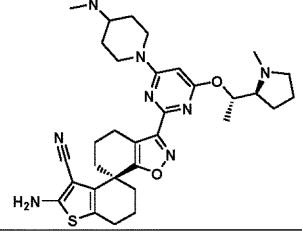
10

20

30

40

50

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-141		1.55	626	A
II-142		1.28	542	A
II-214		1.41	603	A

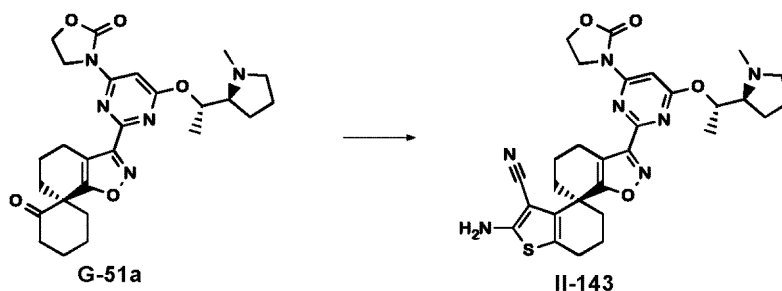
10

20

【0603】

II-143の合成に関する実験手順

【化187】



30

G-51a (90 mg、0.18 mmol、1.0 当量)、酢酸アンモニウム (22.4 mg、0.29 mmol、1.6 当量)、及び硫黄 (9.32 mg、0.29 mmol、1.6 当量) を、EtOH (1.20 mL) に溶解し、60℃で15分間攪拌した。EtOHの溶液としてマロニトリル (0.26 mL、0.3 mmol、1.65 当量) をゆっくりと滴下した。反応物を80℃で5時間攪拌した。完全な変換の後、DCMを加え、そして水で3回抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、DMF/ACN/水に溶解し、RPクロマトグラフィーで精製して、II-143を与えた。

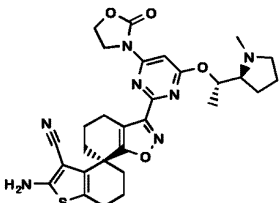
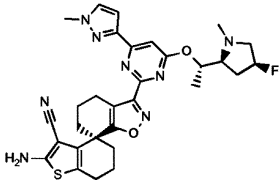
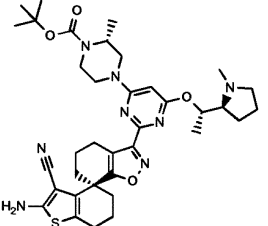
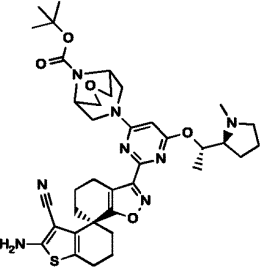
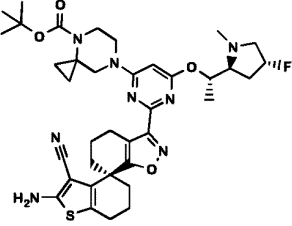
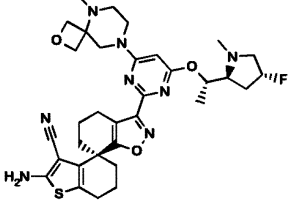
40

【0604】

以下の最終化合物II (表67) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 6 8】
表67

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-143		1.45	576	A
II-144		1.46	589	A
II-145		1.02	689	E
II-146		1.60	717	A
II-147		1.21	719	B
II-148		1.42	649	A

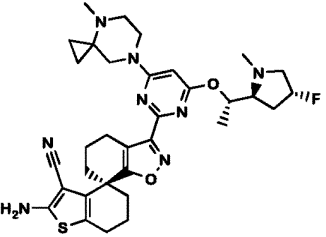
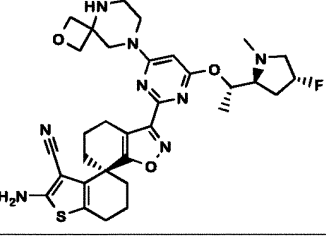
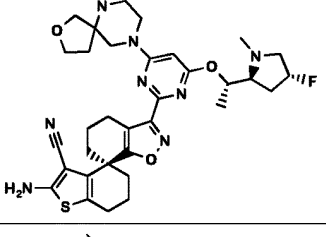
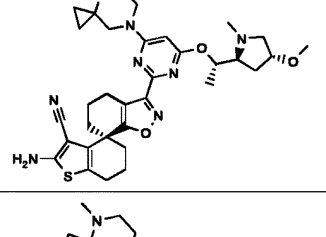
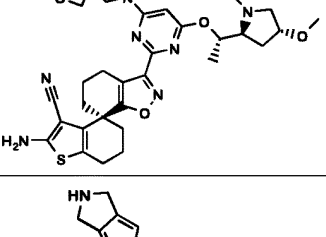
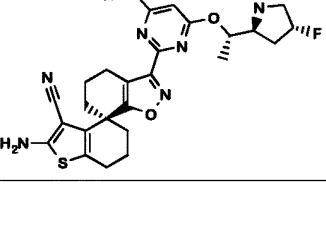
10

20

30

40

50

II-149		1.56	633	A
II-150		1.35	635	A
II-151		1.46	663	A
II-152		1.52	645	A
II-153		1.40	661	A
II-154		1.39	616	A

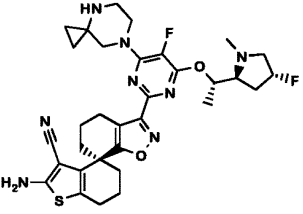
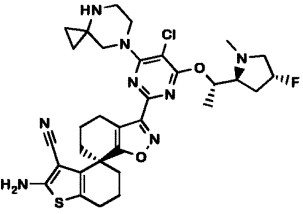
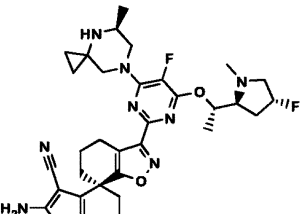
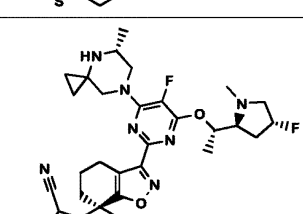
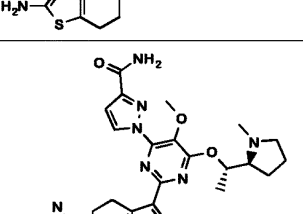
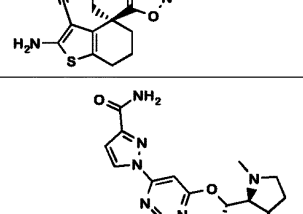
10

20

30

40

50

II-155		1.50	637	A
II-156		1.07	653	B
II-157		1.56	651	A
II-158		1.56	651	A
II-159		1.40	630	A
II-201		1.38	630	A

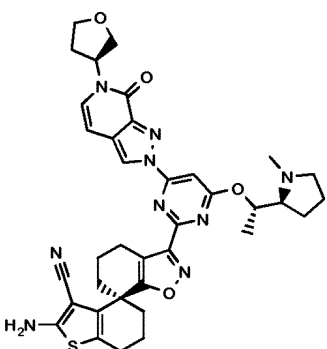
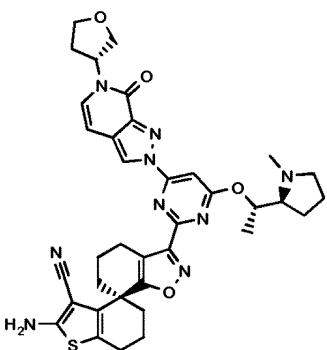
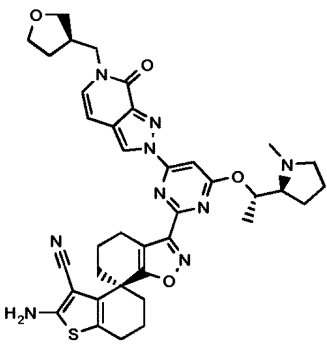
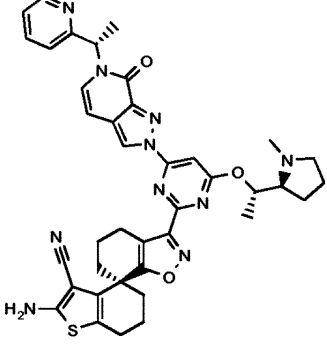
10

20

30

40

50

II-202		1.51	694	A
II-203		1.49	694	A
II-204		1.48	708	A
II-205		1.56	729	A

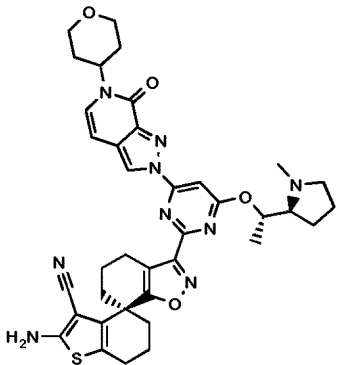
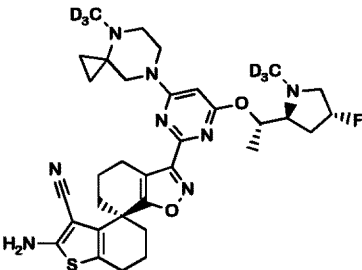
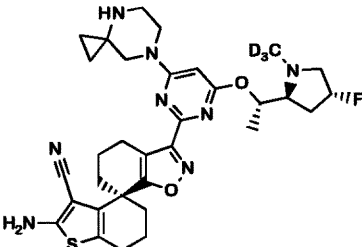
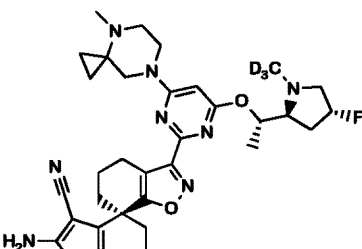
10

20

30

40

50

II-206		1.49	708	A
II-207		1.51	639	A
II-208		1.45	622	A
II-209		1.55	636	A

10

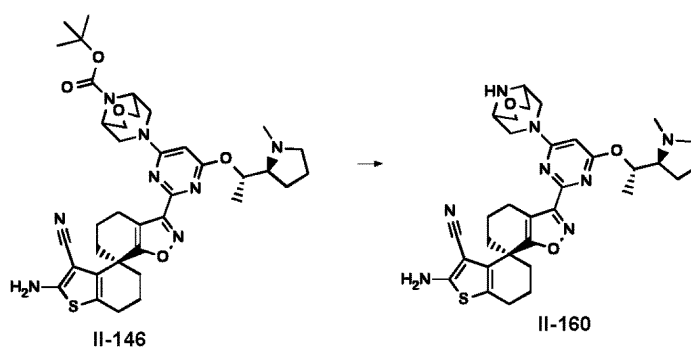
20

30

【 0 6 0 5 】

II-160の合成に関する実験手順

【 化 1 8 8 】



40

ジオキサン（3 mL）中のII-146（210 mg、0.29 mmol、1.0 当量）の溶液に、HCl（ジオキサン中 4 M、0.29 mL、1.17 mmol、4.0 当量）を加

50

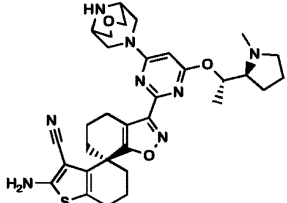
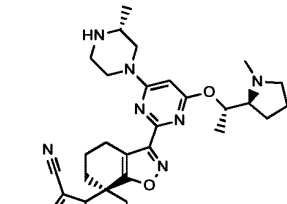
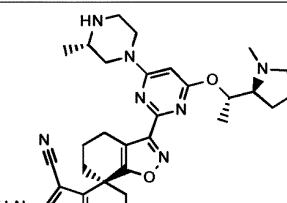
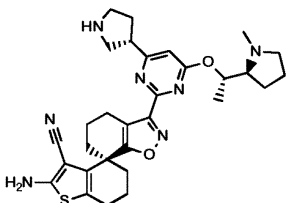
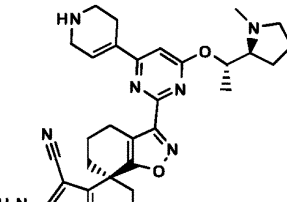
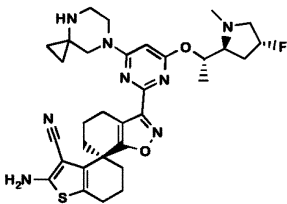
え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を50℃に加熱し、6時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をRPクロマトグラフィーにより精製して、II-160を得た。

【0606】

以下の最終化合物II（表68）は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表69】

表68

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-160		1.30	617	A
II-161		1.56	589	A
II-162		1.38	589	A
II-163		1.39	560	A
II-164		1.55	572	A
II-165		1.44	619	A

10

20

30

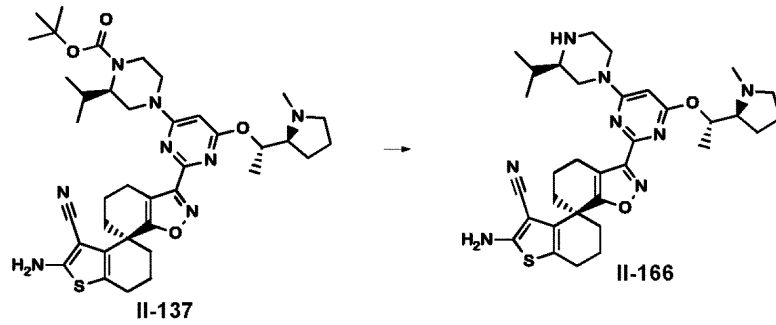
40

【0607】

II-166の合成に関する実験手順

50

【化 1 8 9】



10

II-137 (148 mg、0.21 mmol、1.0 当量) を、DCM (1 mL) に溶解した。TFA (60 μ L、0.83 mmol、4 当量) を加え、反応物を室温で3時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、RPクロマトグラフィーで精製して、II-166を生成した。

【0608】

以下の最終化合物II (表69) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 7 0】

表69

20

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
II-166		1.52	617	A
II-167		1.36	587	A
II-168		1.36	598	A

30

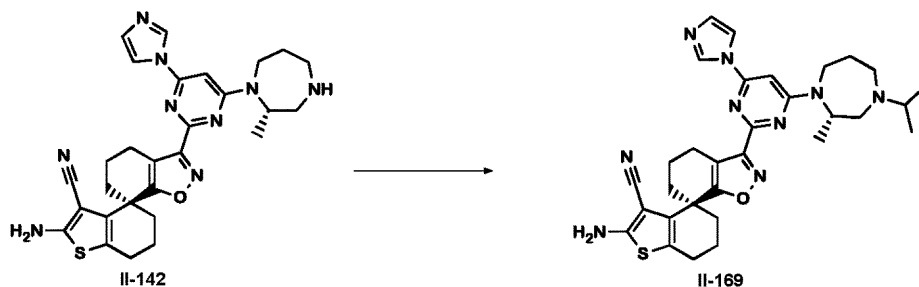
40

【0609】

II-169の合成に関する実験手順

50

【化 1 9 0】



10

II-142 (70 mg、0.129 mmol、1.0 当量) を、DCM (1.0 mL) に溶解し、アセトン (100 μ L、1.36 mmol、10.5 当量) 及び酢酸 (1.48 μ L、0.03 mmol、0.2 当量) を加えた。得られた溶液を 0 $^{\circ}$ C に冷却し、10 分間撹拌した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (115 mg、0.52 mmol、4.0 当量) を加え、懸濁液を 1 時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、水相を DCM で抽出した。合わせた有機相を蒸発させ、得られた残留物を RP クロマトグラフィーにより精製して、II-169 を与えた。

【0 6 1 0】

中間体 II (表 7 0) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

20

【表 7 1】

表70

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
II-169		1.51	584	A
II-170		1.55	598	A

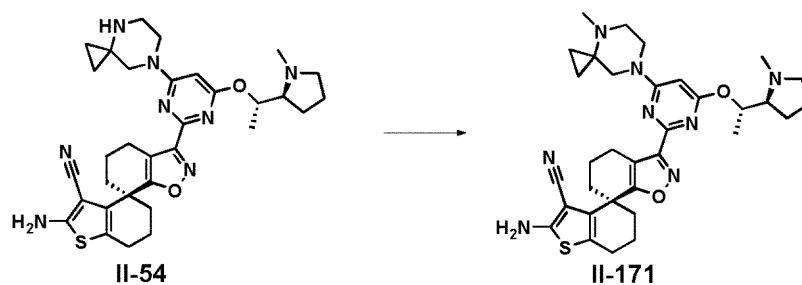
30

【0 6 1 1】

40

II-171 の合成に関する実験手順

【化 1 9 1】



50

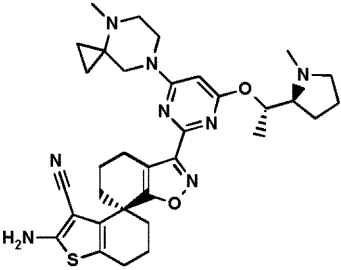
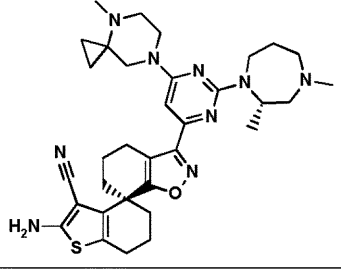
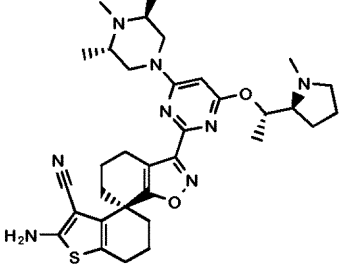
II-54 (50.0 mg、0.083 mmol、1.0 当量) を、DCM (1 mL) にアルゴン下で溶解し、 -30°C まで冷却した。ホルムアルデヒド (7.48 μL 、0.100 mmol、1.3 当量) を加え、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (74.2 mg、0.333 mmol、4.0 当量) を加えた。溶液を -30°C で30分間攪拌した。出発物質の完全な変換の後、反応物を水の添加によりクエンチした。水相をDCMで抽出した (3 $\times$)。合わせた有機相を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をACNに溶解し、RPクロマトグラフィー (勾配溶出: 水中60%~98% ACN) により精製して、所望の生成物II-171を与えた。

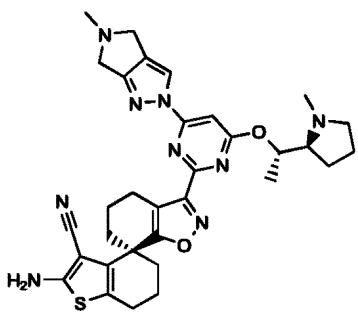
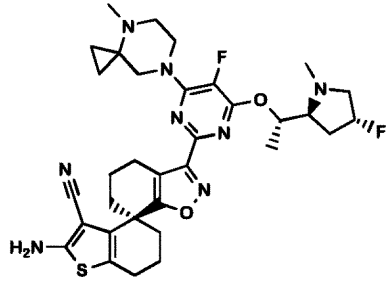
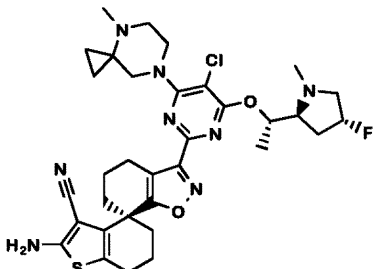
【0612】

以下の最終生成物II (表71) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表72】

表71

#	構造	t_{ret} [分]	$[\text{M}+\text{H}]^{+}$	HPLC法
II-171		1.52	615	A
II-172		1.59	614	A
II-173		1.60	617	A

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-174		1.66	612	A
II-175		1.61	649	A
II-176		1.67	667	A

10

20

30

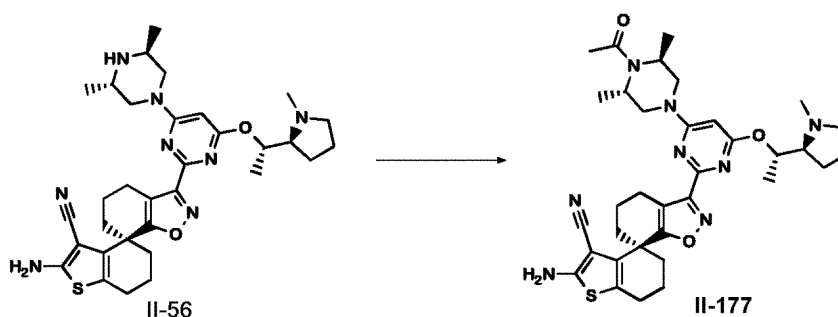
40

50

【0613】

II-177の合成に関する実験手順

【化192】



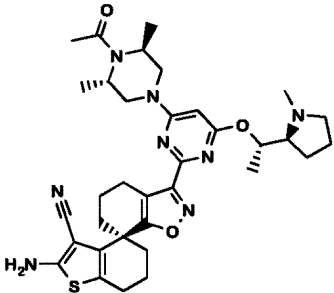
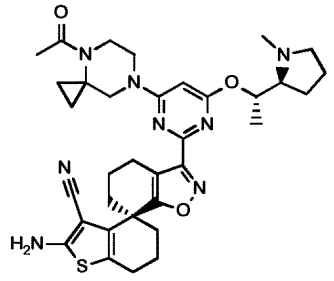
II-6 (40 mg、0.07 mmol、1当量)を、アセトン (720 μ L) に溶解し、水 (280 μ L) 中の炭酸カリウム (27.5 mg、0.2 mmol、3.0当量) の水溶液を加えた。塩化アセチル (アセトン中1 M、51.8 mg、0.07 mmol、1当量) を反応物に加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、DMF / 水に溶解し、RPクロマトグラフィーにより精製して、II-177を生成した。

【0614】

以下の最終化合物 II (表72) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 7 3】

表72

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-177		1.41	545	A
II-178		1.46	643	A

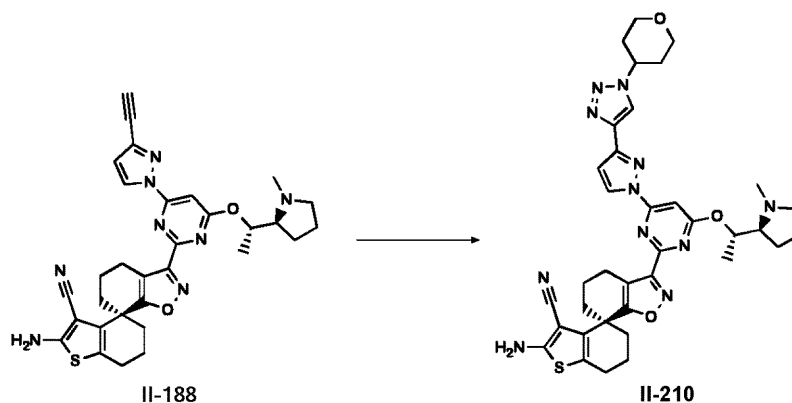
10

20

【0615】

II-210の合成に関する実験手順

【化193】



30

II-188 (76 mg、0.13 mmol、1 当量)、4-アジドオキサン (19.8 mg、0.15 mmol、1.1 当量) 及び CuI (2.6 mg、0.013 mmol、0.1 当量) を、DCM (2.0 mL) に懸濁した。DIPEA (53.2 mg、0.27 mmol、2.0 当量) を加え、反応混合物を 40 °C で 12 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、DMF に溶解し、濾過し、RP クロマトグラフィーにより精製して、II-210 を生成した。

40

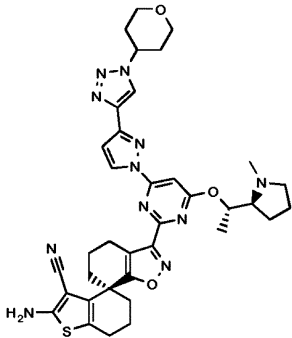
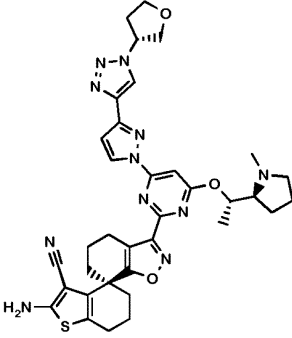
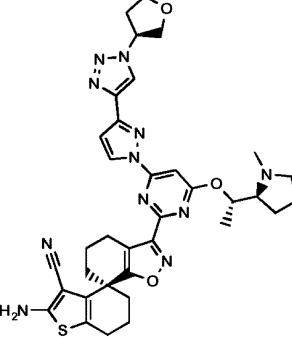
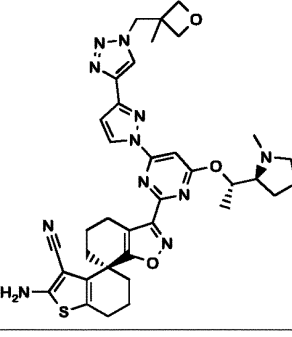
【0616】

以下の最終化合物 II (表 7 3) は、類似の方法で利用可能である。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 7 4】

表73

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
II-210		1.53	708	A
II-211		1.50	694	A
II-212		1.52	694	A
II-213		1.50	708	A

【0617】

下記実施例には、本発明をこれらの実施例に限定することなく、本発明の化合物の生物学的活性が記載されている。

【0618】

KRAS：：SOS1 AlphaScreen結合アッセイ

このアッセイを（突然変異型）KRASに結合する本発明の化合物がSOS1と（突然変異型）KRAS、例えば、KRAS WT、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G13Dとの間のタンパク質-タンパク質相互作用を阻害する効力を調べるのに使用することができる。これにより、SOS1のGEF機能が

阻害され、対応する（突然変異型）K R A Sタンパク質がその不活性なG D P結合状態に固定される。このアッセイ設定における低いI C₅₀値は、S O S 1とK R A Sとの間のタンパク質－タンパク質相互作用の強力な阻害を示している。

【0619】

アッセイの説明

これらのアッセイでは、Perkin ElmerによるAlphaScreen技術を使用して、K R A S突然変異体タンパク質－タンパク質相互作用に対する化合物の阻害効果を測定する。

【0620】

これらのアッセイでは、下記（突然変異型）酵素形態のK R A S及び相互作用タンパク質を所定の濃度で使用する。

【0621】

K R A S（G 1 2 D）1～1 6 9、N末端6 H i sタグ、C末端a v iタグ（Xtal Bio Structures, Inc）；最終アッセイ濃度1 0 nM及びS O S 1 5 6 4～1 0 4 9、N末端2 2 9 G S Tタグ、T E V開裂部位（Viva Biotech Ltd）；最終アッセイ濃度5 n M；

【0622】

K R A S（G 1 2 C）1～1 6 9、精製用N末端6 H i sタグ、開裂除去、C末端a v iタグ、ビオチン化、突然変異：C 5 1 S、C 8 0 L、C 1 1 8 S（自社）；最終アッセイ濃度7. 5 nM及びS O S 1 5 6 4～1 0 4 9、N末端2 2 9 G S Tタグ、T E V開裂部位（Viva Biotech Ltd）；最終アッセイ濃度5 n M；

【0623】

K R A S（G 1 2 V）1～1 6 9、精製用N末端6 H i sタグ、開裂除去、C末端a v iタグ、ビオチン化、T E V開裂部位、突然変異：C 1 1 8 S、G D Pロード（自社）；最終アッセイ濃度1 0 nM及びS O S 1 5 6 4～1 0 4 9、N末端2 2 9 G S Tタグ、T E V開裂部位（Viva Biotech Ltd）；最終アッセイ濃度1 0 nM；

【0624】

K R A S（G 1 3 D）1～1 6 9、精製用N末端6 H i sタグ、開裂除去、C末端a v iタグ、ビオチン化、T E V開裂部位、突然変異：C 1 1 8 S、G D Pロード（自社）；最終アッセイ濃度1 0 nM及びS O S 1 5 6 4～1 0 4 9、N末端2 2 9 G S Tタグ、T E V開裂部位（Viva Biotech Ltd）；最終アッセイ濃度1 0 nM；

【0625】

K R A S（W T）1～1 6 9、精製用N末端6 H i sタグ、開裂除去、C末端a v iタグ、ビオチン化、T E V開裂部位、突然変異：C 1 1 8 S、G D Pロード（自社）；最終アッセイ濃度1 0 nM及びS O S 1 5 6 4～1 0 4 9、N末端2 2 9 G S Tタグ、T E V開裂部位（Viva Biotech Ltd）；最終アッセイ濃度1 0 nM。

【0626】

D M S Oに溶解させた試験化合物を、Labcyte Echo55xを備えたAccess Labcyte Workstationを使用して、アッセイプレート（Proxiplate 38 4PLUS、白色、Perkin Elmer；6 0 0 8 2 8 9）に分注する。選択された最高アッセイ濃度1 0 0 μ Mでは、1 0 m M D M S O化合物ストック溶液から、化合物溶液 1 5 0 nLを移す。化合物当たり1 1回の5倍希釈系列をアッセイプレートに移し、化合物希釈液をダブリケートで試験する。D M S Oを総量1 5 0 nLになるようにバックフィルとして加える。

【0627】

アッセイを1 0 0 Lux以下の暗室において、完全自動化されたロボットシステムで行う。化合物希釈液 1 5 0 nLに、アッセイバッファー（1×P B S、0. 1% B S A、0. 0 5% Tween20）中にK R A S突然変異タンパク質、S O S 1（最終アッセイ濃度は上記を参照のこと）及びG D Pヌクレオチド（Sigma G7127；最終アッセイ濃度1 0 μ M）を含む混合物 1 0 μ lを列1～2 4に加える。

【0628】

3 0分のインキュベーション後、アッセイバッファー中のAlpha Screenビーズミッ

10

20

30

40

50

クス 5 µl を列 1 ～ 2 3 に加える。ビーズミックスは、アッセイバッファー中の AlphaLISA グルタチオンアクセプタービーズ (PerkinElmer、Cat No AL109) 及び AlphaScreen ストレプトアビジンドナービーズ (PerkinElmer Cat No 6760002) からなり、それぞれ最終アッセイ濃度は、10 µg/ml である。

【0629】

プレートに暗くしたインキュベーターで室温に保つ。さらに 60 分間インキュベーションした後、シグナルを、PerkinElmer 製の AlphaScreen specs を使用する、PerkinElmer Envision HTS マルチラベルリーダーで測定する。

【0630】

各プレートは、希釈手法 (プレート毎又は系列) に応じて、最大 16 ウェルの陰性対照 (試験化合物の代わりに DMSO; KRAS 突然変異体: SOS1 GDP ミックス及びビーズミックスを含む; 列 2 3) 及び 16 ウェルの陽性対照 (試験化合物の代わりに DMSO; KRAS 突然変異体: SOS1 GDP ミックスを含み、ビーズミックスを含まない; 列 2 4) を含有する。

【0631】

内部対照として、KRAS 突然変異体: SOS1 相互作用の公知の阻害剤を各化合物プレートで測定することができる。

【0632】

IC50 値を、Boehringer Ingelheim の MEGALAB IC50 アプリケーションを使用し、4 パラメトリックロジスティックモデルを使用して計算し、分析する。

【0633】

本明細書に開示された実施例化合物の表には、上記アッセイを使用して決定された IC50 値が含まれている (表 74 を参照のこと)。

【0634】

【表 75】

表 74

Ex #	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
I-1	3	2			
I-2	2	45			42
I-3	1	3			7
I-4	1	2	8	20	3
I-5	1	2			4
I-6	1	5			

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
I-7	3	23			
I-8	1	4			
I-9	2	5			
I-10	1	3			
I-11	1	7			
I-12	1	2			
I-13	1	7			
I-14	3	2			
I-15	348	299			
I-16	2	2			
I-17	15	4			
I-18	3	2			
I-19	12	2			
I-20	2	2			
I-21	4	2			
I-22	1	2			3
I-23	7	3			
I-24	2	2			
I-25	5	2			
I-26	3	2			
I-27	3	2			
I-28	10	3	3		18
I-29	6	3			
I-30	2	2			3
I-31	3	2			
I-32	2	2			
I-33	6	2			
I-34	4	2			4
I-35	21	32			
I-37	1	2			4
I-39	1	10		146	11
I-40	6	88			
I-41	1	6			5
I-42	35	606			
I-43	1	6	8		
I-44	2	13			
I-45	1	4	8		6
I-48	1	2			
I-49	1	3			
I-50	1	5			
I-53	1	1			
I-54	1	1			
I-55	1	1			
I-56	2	2			

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
I-57	2	2			
I-58	1	1			
I-59	1	1			
I-60	1	1			
II-6	2	2			
II-7	1	5			
II-8	1	3			
II-10	2	7			
II-11	1	6			4
II-12	1	8			15
II-13	1	2	3	8	3
II-14	1	4			15
II-15	1	7	39	71	11
II-16	1	74			
II-17	2	3			5
II-18	2	3			6
II-19	1	1		9	
II-20	2	1	2		4
II-21	2	2	1	12	3
II-23	2	1			
II-24	3	2			
II-25	2	1	7	11	16
II-26	2	1	2	8	3
II-27	8	2			
II-28	22	7	12		
II-30	4	19			
II-31	1	2		8	
II-32	1	2			
II-33	2	8			
II-34	1	3	17	38	8
II-35	2	7			13
II-36	1	2			
II-37	1	3			
II-38	1	2			
II-39	1	6			
II-40	1	3			
II-41	1	9			
II-42	2	2	2		5
II-43	2	1			
II-44	2	2			
II-45	1	3			
II-46	1	37			53
II-47	1	4			
II-48	1	7			34

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-49	1	9	54	173	20
II-50	1	2			
II-51	1	4			
II-53	1				5
II-54	1	2	9	33	3
II-55	1	4	11	47	10
II-56	1	2			
II-57	2	2			
II-58	3	2			
II-59	2	2			
II-60	2	2			
II-61	3	2			
II-62	7	3			
II-63	12	3			
II-64	1	2			2
II-65	9	4			
II-66	1	2			
II-67	3	2			
II-68	9	2			
II-69	2	2			3
II-70	2	2		19	
II-71	2	2			
II-72	2	2		9	
II-73	2	3			
II-74	6	3			
II-75	1	2			
II-76	3	2		41	
II-77	1	2		8	4
II-78	4	2	3		7
II-79	2	2			
II-80	7	7			
II-81	5	3			
II-82	6	3	9		36
II-83	20	5			
II-84	6	3			
II-85	2	2	2		5
II-86	5	2			5
II-87	3	3			
II-88	1	2			
II-89	12	3			
II-90	21	7	8		33
II-91	4	2			
II-92	14	5			
II-93	3	3			

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-94	1	1	2	9	3
II-95	2	2			
II-96	2	2	2		5
II-97	13	3			
II-98	4	2			
II-99	4	3			
II-100	6	3			
II-101	4	2	2		8
II-102	3	2			
II-103	2	2			
II-104	5	2			4
II-105	2	2	2		4
II-106	9	4			
II-107	4	2			
II-109	3	2			
II-110	3	2	3		7
II-111	3	2			4
II-112	1	1			
II-113	2	2			
II-114	3	2			
II-115	13	8			
II-116	2	2		17	
II-117	2	1			
II-118	4	2			
II-119	2	2	2		6
II-120	9	2	5		
II-121	3	2			
II-122	4	2			10
II-123	8	2			11
II-124	2	2			
II-125	6	2			9
II-126	7	2			
II-127	3	2			
II-128	2	2			
II-129	3	2			
II-130	2	2	2		5
II-131	6	4			
II-132	3	2			
II-133	6	2	2		8
II-134	4	2			
II-140	22	5			
II-141	2	2			3
II-142	25	5			
II-143	1	2			

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-144	14	3			
II-148	1	2	3		5
II-149	1	8			12
II-150	1	2			3
II-151	2	8			8
II-152	3	7			14
II-153	2	3			
II-154	1	2			
II-155	1	2			4
II-156	1	2			6
II-157	1	2			5
II-158	2	2			4
II-159	6	2			
II-160	2	7			
II-161	2	5			
II-162	1	3			8
II-163	1	2			
II-164	1	2			8
II-165	1	3	15	48	5
II-166	1	8			
II-167	2	5			
II-168	1	2			3
II-169	9	3			
II-170	9	3			
II-171	1	5	50	64	7
II-172	36	888			
II-173	1	5			
II-174	1	2			4
II-175	2	8			7
II-176	2	15			31
II-177	2	2			
II-178	2	2			
II-182	1	1		8	
II-183	1	2			
II-184	1	2	2		
II-185	1	21			
II-186	1	3			
II-187	1	2			
II-189	2	2	3		4
II-191	1	2			
II-192	1	1	1	7	5
II-193	1	1	2	9	6
II-194	1	1			
II-195	1	1	1	7	3

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-196	1	1	2		6
II-197	1	1			
II-198	1	1			
II-199	1	1			
II-200	1	1			
II-201	2	1		27	
II-202	1	1			
II-203	2	2			
II-204	2	1			
II-205	8	2			
II-206	1	2			
II-207	1	6			
II-208	0	1			4
II-209	0	4			
II-210	1	2	2		7
II-211	1	2			
II-212	1	2			
II-213	1	2			
II-214	1	9			

10

20

30

40

50

【0635】

Ba / F3細胞モデル生成及び増殖アッセイ

Ba / F3細胞をDSMZ (ACC300、Lot 17) から取り寄せ、RPMI-1640 (ATCC30-2001) + 10% FCS + 10 ng/mL IL-3 において、37℃、5% CO₂ 雰囲気中で増殖させる。KRAS G12 突然変異体（すなわち、G12D、G12C、G12V）を含有するプラスミドをGeneScriptから入手する。KRAS G12 依存性 Ba / F3 モデルを生成するために、Ba / F3 細胞を、KRAS G12 アイソフォームを有するベクターを含有するレトロウイルスでトランスダクションする。Platinum-E細胞 (Cell Biolabs) をレトロウイルスのパッケージングに使用する。レトロウイルスをBa / F3細胞に加える。感染を確実にするために、4 μg/mL ポリブレンを加え、細胞をスピニングする。感染効率を、細胞分析器を使用して、GFP陽性細胞を測定することにより確認する。感染効率が10%～20%の細胞をさらに培養し、1 μg/mL ピューロマイシン選択を開始する。対照として、選択状態を示すために、親 Ba / F3細胞を使用する。親 Ba / F3細胞の培養物が死滅した場合、選択は成功したとみなされる。KRAS G12 突然変異のトランスフォーメーション能を評価するため、増殖培地にはもはや、IL-3を補充しない。空のベクターを有する Ba / F3細胞を対照として使用した。実験を行う約10日前に、ピューロマイシンを除去する。

【0636】

増殖アッセイでは、Ba / F3細胞を増殖培地 (RPMI-1640 + 10% FCS) において、 1.5×10^3 個 / 60 μL で384ウェルプレートに播種する。化合物を、Labcyte Echo 550又は555 acoustic dispenserを備えたAccess Labcyte Workstationを使用して加える。全ての処理を技術的にダブリケートで行う。処理された細胞を5% CO₂、37℃で72時間インキュベーションする。生存染色であるAlamarBlue (商標) (ThermoFisher) を加え、蛍光をPerkinElmer Envision HTS Multilabel Readerで測定する。生データをBoehringer Ingelheim独自のソフトウェアであるMegaLabにインポートし、分析する (PRISMプログラム (GraphPad Inc.))

に基づくカーブフィッティング)。

【 0 6 3 7 】

このアッセイで測定された本発明の代表的な化合物の IC_{50} 値を表 7 5 に表わす。

【 0 6 3 8 】

【表 7 6 】

表75

Ex #	KRAS G12D Ba/F3 IC_{50} (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC_{50} (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC_{50} (nM)
I-1	178	77	43
I-2	124	493	
I-3	5	345	351
I-4	9	69	134
I-5	3	124	253
I-6	14	253	316
I-7	190	608	
I-8	4	106	258
I-9	92	264	496
I-10	9	218	247
I-11	24	331	416
I-12	4	224	343
I-13	49	1542	821
I-14	18	15	7
I-15	1133	930	
I-16	32	21	9
I-17	77	40	23
I-18	22	11	8
I-19	165	76	23
I-20	30	14	10
I-21	14	6	6
I-22	14	9	9
I-23	27	10	7
I-24	24	9	5
I-25	261	92	57
I-26	48	17	13
I-27	64	18	7
I-28	250	67	41
I-29	71	18	15
I-30	42	9	8
I-31	43	9	9
I-32	14	3	3
I-33	81	14	14
I-34	38	7	14
I-35		289	

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
I-37	78	1184	1340
I-39	34	613	895
I-40	243	913	
I-41	11	233	445
I-42	440	867	
I-43	63	170	302
I-44	91	509	1053
I-45	11	280	453
I-48	24	4	4
I-49	3	130	184
I-50	41	448	811
I-53	12	2	1
I-54	7	1	1
I-55	12	2	1
I-56	16	3	4
I-57	8	1	1
I-58	11	4	6
I-59	13	2	1
I-60	22	5	4
II-6	4	6	5
II-7	94	277	196
II-8	144	301	316
II-10	116	844	957
II-11	85	241	324
II-12	20	438	549
II-13	24	120	247
II-14	10	293	771
II-15	14	323	340
II-16	183	1572	1643
II-17	39	373	422
II-18	20	429	438
II-19	10	5	3
II-20	16	2	2
II-21	23	4	3
II-23	53	8	4
II-24	>25000	9221	8108
II-25	25	3	4
II-26	37	5	3
II-27	49	18	16
II-28	90	35	27
II-30	273	1051	
II-31	4	69	65
II-32	3	474	1219

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-33	82	527	657
II-34	51	527	681
II-35	82	1292	1683
II-36	64	330	390
II-37	26	132	177
II-38	11	66	56
II-39	68	193	
II-40	7	381	456
II-41	26	490	980
II-42	26	34	5
II-43	34	37	8
II-44	32	28	14
II-45	58	606	642
II-46	116	50	
II-47	40	240	164
II-48	70	724	581
II-49	16	329	304
II-50	7	270	393
II-51	37	314	693
II-52	72	403	401
II-53	57	292	285
II-54	1	74	157
II-55	63	297	302
II-56	20	233	166
II-57	40	38	45
II-58	45	41	9
II-59	35	31	31
II-60	24	21	17
II-61	55	47	38
II-62	39	34	17
II-63	266	114	49
II-64	11	9	5
II-65	122	97	40
II-66	71	54	29
II-67	38	28	15
II-68	77	56	23
II-69	26	18	7
II-70	47	25	5
II-71	41	28	8
II-72	39	22	21
II-73	16	10	17
II-74	81	50	11
II-75	83	26	14

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-76	30	18	19
II-77	28	14	11
II-78	87	37	14
II-79	45	24	18
II-80	41	21	10
II-81	103	49	13
II-82	200	82	44
II-83	33	15	18
II-84	79	36	17
II-85	72	19	8
II-86	59	25	14
II-87	150	47	25
II-88	15	6	6
II-89	199	57	18
II-90	397	157	115
II-91	65	15	8
II-92	120	47	27
II-93	43	16	45
II-94	11	5	3
II-95	81	30	27
II-96	23	8	5
II-97	198	58	26
II-98	69	23	14
II-99	83	28	35
II-100	56	19	52
II-101	155	51	28
II-102	14	4	4
II-103	21	7	
II-104	78	24	12
II-105	37	12	6
II-106	107	31	23
II-107	19	5	8
II-108	54	15	8
II-109	80	13	18
II-110	51	14	13
II-111	46	10	4
II-112	42	11	6
II-113	106	25	33
II-114	99	16	7
II-115	131	29	34
II-116	30	6	8
II-117	36	7	6
II-118	133	25	26

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-119	51	8	6
II-120	149	27	13
II-121	77	13	11
II-122	132	21	10
II-123	93	15	24
II-124	58	9	12
II-125	109	17	16
II-126	211	32	26
II-127	109	13	13
II-128	83	10	31
II-129	92	11	9
II-130	45	6	6
II-131	145	16	19
II-132	99	10	6
II-133	248	33	19
II-134	1172	41	28
II-135	1044	4	4
II-140	2242	1023	
II-141	14	134	170
II-142	5858	2205	1774
II-143	3	5	2
II-144	4	2	
II-148	14	99	162
II-149	18	333	412
II-150	3	55	77
II-151	53	393	655
II-152	68	1291	1192
II-153	126	1561	2379
II-154	82	245	135
II-155	6	169	185
II-156	16	353	271
II-157	17	244	258
II-158	24	135	108
II-159	366	147	93
II-160	429	1723	2008
II-161	250	910	971
II-162	41	526	574
II-163	97	373	322
II-164	66	240	133
II-165	3	109	121
II-166	154	386	430
II-167	614	884	879
II-168	27	62	26

10

20

30

40

50

Ex #	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-169	285	107	61
II-170	89	26	17
II-171	10	232	426
II-172		830	
II-173	51	296	678
II-174	16	103	71
II-175	30	196	183
II-176	112	1314	1206
II-177	81	66	54
II-178	85	31	32
II-182	16	5	3
II-183	12	2	3
II-184	1	98	155
II-185	47	305	334
II-186	12	192	321
II-187	3	133	225
II-189	28	9	8
II-191	11	3	<0
II-192	13	2	2
II-193	9	2	2
II-194	22	4	4
II-195	14	2	2
II-196	9	1	1
II-197	6	2	1
II-198	4	1	1
II-199	16	3	3
II-200	8	1	1
II-201	18	3	1
II-202	56	18	6
II-203	59	6	4
II-204	62	11	7
II-205	85	19	6
II-206	63	7	3
II-207	18	283	387
II-208	3	112	166
II-209	18	271	389
II-210	23	2	2
II-211	28	6	3
II-212	10	2	0
II-213	43	11	6
II-214	1706	1900	1364

10

20

30

40

【 0 6 3 9 】

突然変異型ガン細胞系統を使用した追加の増殖アッセイ

・NCI-H358 CTG増殖アッセイ（120時間）（NSCLC、G12C）

NCI-H358細胞（ATCC No. CRL-5807）を、RPMI-1640 ATCC-Formulation（Gibco #A10491）+10% FCS（牛胎児血清）（アッセイ1）100μLに、1ウェルあたりに2000個細胞の密度で、白底不透明96ウェルプレート（PerkinElmer cat no. 5680）に又はRPMI-1640 ATCC-Formulation（Gibco #A10491）+10% FCS（牛胎児血清）（アッセイ2）60μLに、1ウェルあたりに200個細胞の密度で、平底透明の黒色384ウェルプ

50

レート (Greiner、PNr. 781091) に分注する。細胞を 37℃で、5% CO₂での加湿組織培養インキュベーターにおいて、一晚インキュベーションする。化合物 (DMSO中の10mMストック) を、DMSO対照を含めて、HP Digital Dispenser D300 (Tecan) (アッセイ1) 又はECHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) (アッセイ2) を使用して対数用量系列で加え、加えられたDMSOに対して正規化する。T0時点の測定では、未処理細胞を化合物添加時に分析する。プレートを120時間インキュベーションし、細胞生存率を、CellTiter-Glo発光細胞生存率試薬 (Promega 製品コードG7570) を使用して測定する。生存率 (% 対照として記載) を、各ウェルの相対発光単位RLUをDMSO対照の細胞のRLUで割ったものとして定義する。IC₅₀値を、4パラメーターモデルを使用した非線形回帰により、生存率の測定値から決定する。

10

【0640】

・NCI-H2122 CTG増殖アッセイ (120時間) (NSCLC、G12C)
CTGアッセイを、CellTiter Glowアッセイキット (Promega G7571) を使用して、NCI-H2122細胞 (ATCC CRL-5985) の増殖を定量的に測定するように設計する。細胞を牛胎児血清 (Life Technologies、Gibco BRL、Cat. No. 10270-106) が補充されたRPMI培地 (ATCC) 中で増殖させる。「0日目」に、200個 NCI-H2122細胞を透明平底の黒色384ウェルプレート (Greiner、PNr. 781091) 中のRPMI ATCC+10% FCS+Penstrep 60μLに播種する。ついで、細胞をこのプレートにおいて、37℃で、CO₂インキュベーター内で一晚インキュベーションする。1日目に、化合物 (DMSO中の10mMストック) を、DMSO対照を含めて、ECHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) で加える。プレートを120時間インキュベーションし、細胞生存率を、CellTiter-Glo発光細胞生存率試薬 (Promega 製品コードG7570) を使用して測定する。生存率 (% 対照として記載) を、各ウェルの相対発光単位RLUをDMSO対照の細胞のRLUで割ったものとして定義する。IC₅₀値を、4パラメーターモデルを使用した非線形回帰により、生存率の測定値から決定する。

20

【0641】

・AsPC-1 CTG増殖アッセイ (120時間) (膵臓ガン、G12D)
CTGアッセイを、CellTiter Glowアッセイキット (Promega G7571) を使用して、AsPC-1細胞 (ATCC CRL-5985) の増殖を定量的に測定するように設計する。細胞を牛胎児血清 (Life Technologies、Gibco BRL、Cat. No. 10270-106) が補充されたRPMI培地 (ATCC) 中で増殖させる。「0日目」に、2000個 AsPC-1細胞を平底透明384ウェルプレート (Greiner、PNr. 781091) 中のRPMI ATCC+10% FCS+Penstrep 60μLに播種する。ついで、細胞をこのプレートにおいて、37℃で、CO₂インキュベーター内で一晚インキュベーションする。1日目に、化合物 (DMSO中の10mMストック) を、DMSO対照を含めて、ECHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) で加える。プレートを120時間インキュベーションし、細胞生存率を、CellTiter-Glo発光細胞生存率試薬 (Promega 製品コードG7570) を使用して測定する。生存率 (% 対照として記載) を、各ウェルの相対発光単位RLUをDMSO対照の細胞のRLUで割ったものとして定義する。IC₅₀値を、4パラメーターモデルを使用した非線形回帰により、生存率の測定値から決定する。

30

40

【0642】

・GP2D増殖アッセイ (120時間) (大腸ガン、G12D)
GP2D細胞 (ATCC No. CRL-5807) を、DMEM (Sigma、D6429) + 1×GlutaMAX (Gibco、35050038) + 10% FCS (牛胎児血清) 40μLに、1ウェルあたりに500個細胞の密度で、白平底の白色384ウェルプレート (PerkinElmer、6007680) に分注する。細胞を37℃で、5% CO₂での加湿組織培養インキュベーターにおいて、一晚インキュベーションする。化合物 (DMS

50

O中の10mMストック)を、DMSO対照を含めて、HP Digital Dispenser D300 (Tecan) (アッセイ1)を使用して対数用量系列で加え、加えられたDMSOに対して正規化する。T0時点の測定では、未処理細胞を化合物添加時に分析する。プレートを120時間インキュベーションし、細胞生存率を、CellTiter-Glo発光細胞生存率試薬 (Promega 製品コードG7570)を使用して測定する。生存率(% 対照として記載)を、各ウェルの相対発光単位RLUをDMSO対照の細胞のRLUで割ったものとして定義する。IC₅₀値を、4パラメーターモデルを使用した非線形回帰により、生存率の測定値から決定する。

【0643】

・SAS CTG増殖アッセイ(120時間)(HNSCC、wt増幅型)

10

SAS細胞(JCRB0260)を、DMEM:F12(Gibco 31330-038)+10%牛胎児血清(HyClone、PNr.:SH30084.03)60μLに、1ウェル当たり300個細胞の密度で、平底透明384ウェルプレート(Greiner、PNr.781091)に分注し、37℃でCO₂インキュベーターにおいて、一晚インキュベーションする。翌日、化合物(DMSO中の10mMストック)を、DMSO対照を含めて、ECHO acoustic liquid handler system(Beckman Coulter)で加える。プレートを120時間インキュベーションし、細胞生存率を、CellTiter-Glo発光細胞生存率試薬(Promega 製品コードG7570)を使用して測定する。生存率(% 対照として記載)を、各ウェルの相対発光単位RLUをDMSO対照の細胞のRLUで割ったものとして定義する。IC₅₀値を、4パラメーターモデルを使用した非線形回帰により、生存率の測定値から決定する。

20

【0644】

・MKN1 CTG増殖アッセイ(120時間)(胃ガン、wt増幅型)

MKN1細胞(JCRB0252)をRPMI1640(PAN-Biotech、PNr.P04-18047)+10%FCS(HyClone、PNr.:SH30084.03)(アッセイ1)50μLに、1ウェル当たり400個細胞の密度で、白色平底の白色384ウェルプレート(Corning Costar、PNr.:3570)に又はRPMI(Gibco、PNr.21875034)+10%FCS(HyClone、PNr.:SH30084.03)(アッセイ2)40μLに、1ウェル当たり500個細胞の密度で、白色平底の白色384ウェルプレート(PerkinElmer、6007680)に又はRPMI1640(Gibco #A10491)+10%FCS(HyClone、PNr.:SH30084.03)+Penstrep(Gibco、PNr.15140-122)(アッセイ3)60μLに、1ウェル当たり200個細胞の密度で、透明平底の黒色384ウェルプレート(Corning Costar、PNr.:3570)に分注する。細胞を37℃で、5%CO₂での加湿組織培養インキュベーターにおいて、一晚インキュベーションする。化合物(DMSO中の10mMストック)を、DMSO対照を含めて、HP Digital Dispenser D300(Tecan)(アッセイ1+2)又はECHO acoustic liquid handler system(Beckman Coulter)(アッセイ3)を使用して対数用量系列で加え、加えられたDMSOに対して正規化する。プレートを120時間インキュベーションし、細胞生存率を、CellTiter-Glo発光細胞生存率試薬(Promega 製品コードG7570)を使用して測定する。生存率(% 対照として記載)を、各ウェルの相対発光単位RLUをDMSO対照の細胞のRLUで割ったものとして定義する。IC₅₀値を、4パラメーターモデルを使用した非線形回帰により、生存率の測定値から決定する。

30

40

【0645】

・SK-CO-1 CTG増殖アッセイ(120時間)(CRC、G12V)

SK-CO-1細胞(ATCC HTB-39)を、EMEM(Sigma M5650)+10%牛胎児血清(HyClone、PNr.:SH30084.03)60μLに、1ウェル当たり500個細胞の密度で、平底透明384ウェルプレート(Greiner、PNr.781091)に分注し、37℃でCO₂インキュベーターにおいて、一晚インキュベーションする。翌日、化合物(DMSO中の10mMストック)を、DMSO対照

50

を含めて、ECHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) で加える。プレートを120時間インキュベーションし、細胞生存率を、CellTiter-Glo発光細胞生存率試薬 (Promega 製品コード G 7 5 7 0) を使用して測定する。生存率 (% 対照として記載) を、各ウェルの相対発光単位RLUをDMSO対照の細胞のRLUで割ったものとして定義する。IC₅₀値を、4パラメーターモデルを使用した非線形回帰により、生存率の測定値から決定する。

【0646】

・LOVO CTG増殖アッセイ (120時間) (CRC、G13D)

LOVO細胞 (ATCC CCL-229) を、DMEM (Sigma D6429) + 10% 牛胎児血清 (HycClone、PNr.: SH30084.03) 60 μ Lに、1ウェルあたりに1000個細胞の密度で、平底透明384ウェルプレート (Greiner、PNr. 781091) に分注し、37℃でCO₂インキュベーターにおいて、一晩インキュベーションする。翌日、化合物 (DMSO中の10mMストック) を、DMSO対照を含めて、ECHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) で加える。プレートを120時間インキュベーションし、細胞生存率を、CellTiter-Glo発光細胞生存率試薬 (Promega 製品コード G 7 5 7 0) を使用して測定する。生存率 (% 対照として記載) を、各ウェルの相対発光単位RLUをDMSO対照の細胞のRLUで割ったものとして定義する。IC₅₀値を、4パラメーターモデルを使用した非線形回帰により、生存率の測定値から決定する。

10

【0647】

・A375 CTG増殖アッセイ (120時間) (メラノーマ、wt、B-Raf突然変異型、陰性対照)

A375細胞 (ATCC CRL-1619) をDMEM (Sigma D6429) + 10% 牛胎児血清 (HycClone、PNr.: SH30084.03) 60 μ Lに、1ウェルあたりに300個細胞の密度で、平底透明384ウェルプレート (Greiner、PNr. 781091) に分注し、37℃でCO₂インキュベーターにおいて、一晩インキュベーションする。翌日、化合物 (DMSO中の10mMストック) を、DMSO対照を含めて、HP Digital Dispenser D300 (Tecan) を使用して対数用量系列で加える。プレートを120時間インキュベーションし、細胞生存率を、CellTiter-Glo発光細胞生存率試薬 (Promega 製品コード G 7 5 7 0) を使用して測定する。生存率 (% 対照として記載) を、各ウェルの相対発光単位RLUをDMSO対照の細胞のRLUで割ったものとして定義する。IC₅₀値を、4パラメーターモデルを使用した非線形回帰により、生存率の測定値から決定する。

20

30

【0648】

示された細胞系統におけるこれらのアッセイにより測定された本発明の代表的な化合物のIC₅₀値を表76及び表77に示す。

【0649】

40

50

【表 7 7】

表76

Ex #	H2122 IC50 (nM)	H358 (アッセイ 1) IC50 (nM)	H358 (アッセイ 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
I-1	4119		577	5899		2876
I-3	3373		1322	273	2	4889
I-4	3750		740	64	1	395
I-5	2422	813	852	86	1	2038
I-6	3376	809		1695		3439
I-7	3456			2370		472
I-8	3043	874		512	6	131
I-9	3339		1306	2852		20226
I-10			200			
I-11	2555		1980	565		651
I-12	3285		3122	235	1	218
I-13	6467		4284	1546		294
I-14	2873			3410		25
I-16			204		673	77
I-17	4231			9846		241
I-18	1762		179	7069		72
I-19	2714		2161	3000		217
I-20	1360		287	5424		35
I-21	1434			2975	546	40
I-22	10156	31	10	650	27	33
I-23	8831	1		8157	1174	24
I-24	930		163	3452		77
I-25	1646		188	3451		285
I-26	1068		140	2239		89
I-27	599		121	2123		109

10

20

30

40

50

Ex #	H2122 IC50 (nM)	H358 (アッセイ 1) IC50 (nM)	H358 (アッセイ 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
I-28	2603		240	3424		934
I-29	3133		2757	10287		97
I-30	837		205	4573	811	50
I-31			266		588	57
I-32	1507		303	4442		52
I-33	1423			3711		81
I-34	1074		76	4153	872	185
I-37			3892	609	24	412
I-39			1451	149	17	1198
I-41	3559			297	8	4186
I-43	1408			1005	143	1797
I-44	1274		2326	980		1195
I-45			470	32	2	1190
I-48			4	384		13
I-49			145	20	1	905
I-50			733	115	10	2901
I-53			1	414		13
I-54			4	266		17
I-55			5	565		10
I-56			2	695		25
I-57			6	278		
I-58			5	696		45
I-59			2	444		15
I-60			4	779		40
II-6	1159			1323		10
II-7	3497			1636		1189
II-8	933			2730		534
II-10	8444		570	811	11	3542
II-11	3510			1428	78	1321
II-12	1387			544	9	1925
II-13	5018			251	9	450
II-14	1393			245	6	1667
II-15	2423			220	9	1296
II-16	3531			1919	56	3867
II-17			134	251	6	1029
II-18			160	45	2	293
II-19	19	17	2	870	136	132
II-20	2041	6	2	1031	57	86
II-21	128	10	4	694	57	35
II-23	2953		4	1637		222
II-24	5328			>25000		15616
II-25	33		<0	891		9
II-26	143		4	1380		5

10

20

30

40

50

Ex #	H2122 IC50 (nM)	H358 (アッセイ 1) IC50 (nM)	H358 (アッセイ 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-27	898	112	44	4105	408	151
II-28	9477			5068		203
II-30	3550			2385		10607
II-31	2546		143	42	1	208
II-32	3299			385	5	8310
II-33	4122			1414		597
II-34	9006			1416	49	1949
II-35	4799		457	713	31	4733
II-36	3478			990		179
II-37	5495			1454		1246
II-38	2586			213	4	47
II-39	3597			1762		2937
II-40	1416		1302	261	5	979
II-41	1654		1522	269		2108
II-42	357		136	1886		264
II-43	102		117	2051		24
II-44	1585		398	2163		6000
II-45	10593	969	>25000	2306		530
II-46	900			2739		399
II-47	2015		2046	991	105	2619
II-48	3099		2162	1494	65	3878
II-49	2836		1906	511	6	1185
II-50	2677		2707	142	3	41
II-51	2559		3362	903		70
II-52			1716			
II-53	3692		230	825	29	1715
II-54	1773	298	908	67	1	234
II-55	4906		588	748	46	968
II-56	3193	587	173	378	13	1426
II-57	916		286	1844	164	54
II-58	904		562	6424		342
II-59	1347		337	2243		31
II-60	6946			3368		61
II-61	2342		1424	1548		169
II-62	4791			9192		50
II-63	3386		66	3295		1308
II-64	6360	36		1073	22	16
II-65	2548		3225	3560		173
II-66	5006		586	3970		60
II-67	1299		1038	2795		8
II-68	1233		111	3242		623
II-69	515		290	1729	585	102
II-70	891		131	1942		41

10

20

30

40

50

Ex #	H2122 IC50 (nM)	H358 (アッセイ 1) IC50 (nM)	H358 (アッセイ 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-71	933		209	1673		47
II-72	2251		9	783		206
II-73	1612			1813		33
II-74	2859		1682	3213		192
II-75	3132	49	10	1561	111	31
II-76	1299		507	3968		66
II-77	1775	51	9	738	37	152
II-78	2145		170	2117		318
II-79	1272			2829		2586
II-80	1670			5080		>25000
II-81	1678		1200	4863		51
II-82	2683		807	5451		990
II-83	3818			5128		18
II-84	583		>25000	3057		52
II-85	1120		23	1291		26
II-86	2081		993	4137	824	502
II-87	1989		106	3062		107
II-88	434		126	1983		2223
II-89	1530		220	3037		246
II-90	1864		3251	3809		4386
II-91	1094	78	19	2256	394	70
II-92	1812		3395	3916		275
II-93	1564		872	4645		366
II-94	834	20	20	985	26	82
II-95	1422		400	3320		5181
II-96	307		98	2237	809	148
II-97	2018		242	2359		646
II-98	1019		242	3336		30
II-99	1165		1339	3238		88
II-100	2142			9772		3185
II-101	1518		195	2994		130
II-102	84			2770		71
II-104			391		510	114
II-105	847		46	1324	463	55
II-106	2861		2250	9452		96
II-107	5720			7270		7
II-108			134			
II-109	441		78	3828		20
II-110	953		217	2822		68
II-111	858		139	2806	443	57
II-112	197		141	2252	248	54
II-113	661		128	2014		381
II-114	680		123	2299		28

10

20

30

40

50

Ex #	H2122 IC50 (nM)	H358 (アッセイ 1) IC50 (nM)	H358 (アッセイ 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-116	1123			6521		2007
II-117	47		98	1656	276	22
II-118	1007		295	3174		931
II-119	251		42	1325		39
II-120	1090		190	3509		488
II-121	580		268	3066		560
II-122	961		823	3352		889
II-123	878		439	1536		113
II-124	901		114	2104		68
II-125	768		255	1371		182
II-126	2687		1685	10187		189
II-127	189		400	2760		18
II-128	361		417	2105		46
II-129	198		295	2075		18
II-130	221	25	28	1085	233	176
II-131	672		277	3520		623
II-132	188		324	5113		319
II-133	180	74	9	2700	301	202
II-134	4119			9668		35
II-135	112			1387		69
II-140	8237		702	21550		128
II-141	2826			244	4	873
II-142	10530		10772	10131		6106
II-143	584	25		1506	59	48
II-144	3692			7097	>1000	302
II-148	2218			376	11	421
II-149	2546			257	8	849
II-150	2509		115	27	1	91
II-151	3582			714	32	161
II-152			926	526	13	4229
II-153			2850	577	14	199
II-154			374	1014	39	747
II-155	929		77	11	1	471
II-156			230	86	1	440
II-157			151	129	2	1189
II-158			58	256	9	585
II-159			31	1888		70
II-160	3186			3217		821
II-161	4850			1602		1575
II-162	3316			922	30	2120
II-163	4505			935		274
II-164	4577		40	483	23	1502
II-165	1787		166	25	1	437

10

20

30

40

50

Ex #	H2122 IC50 (nM)	H358 (アッセイ 1) IC50 (nM)	H358 (アッセイ 2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-166	1254			1276		1184
II-167	9787			4231		1392
II-168	1773			778	12	441
II-169	2282		595	3731	1868	4410
II-170	942		623	3590		1048
II-171	3059			295	5	1100
II-173	1456			1206	107	751
II-174			112	103	3	248
II-175	2740			434	21	118
II-176			1640	851	50	4937
II-177	2245		583	2761		221
II-178	948		129	814		2568
II-182			3	188		32
II-183			<0	162		6
II-184			95	8	0	882
II-185			510	190	15	2421
II-186			273	38	2	532
II-187			135	30	1	1148
II-189			19	1149		51
II-191			3	425		10
II-192			2	305	31	25
II-193			1	176		10
II-194			3	411		37
II-195			4	282		37
II-196			2	248		9
II-197			1	226		8
II-198			1	143		8
II-199			5	446		17
II-200			3	340		8
II-201			6	651		20
II-202			5	380		21
II-203			5	483	137	18
II-204			5	508	122	17
II-205			18	1313		20
II-206			4	194		25
II-207			287	82		1085
II-208			99	15	0	718
II-209			136	59		737
II-210			2	210		14
II-211			1	297		17
II-212			1	170		19
II-213			1	275		13
II-214				3517		

10

20

30

40

【 0 6 5 0 】

50

【表 7 8】

表77

Ex #	MKN1 (アッセイ1) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ2) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ3) IC50 (nM)	SK-CO- 1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
I-1			1731	418	1271	
I-3				2086	2159	
I-4			75	541	205	
I-5		499		987	1639	
I-6				2081	1219	
I-7				1489	2812	
I-8			395	532	296	
I-9				10823	649	
I-11				530	1708	
I-12				710	824	
I-13			679	2156	1512	
I-14				71	1350	
I-17				357	730	
I-18				236	260	
I-19				56	479	
I-20				185	298	
I-21			149	30	128	
I-22			68	20	31	>3000
I-23				139	79	
I-24				67	101	
I-25				357	1056	
I-26				118	281	
I-27			396	52	265	
I-28			1284	131	390	
I-29				381	1646	
I-30				31	66	
I-32				111	159	
I-33				181	574	
I-34			693	84	161	
I-37				1081	165	
I-39		621		2072	354	
I-41				2759	304	
I-43				892	554	
I-44				1206	925	
I-45		510		763	315	
I-48			17	14	23	
I-49		335	152	515	223	
I-50		785	627	2048	439	
I-53			48	7	29	
I-54			26	7	32	
I-55			39	9	39	

10

20

30

40

50

Ex #	MKN1 (アッセイ 1) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ 2) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ 3) IC50 (nM)	SK-CO- 1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
I-56				8	23	
I-57			19	4	8	
I-58	25		17	14	29	
I-59			26	5	22	
I-60			32	21	49	
II-6				62	323	
II-7				1241	835	
II-8				692	680	
II-10			1265	1665	972	
II-11				800	383	
II-12			460	819	401	
II-13				896	61	
II-14				771	674	
II-15				1247	867	
II-16				1872	1339	
II-17				617	186	
II-18		279		444	49	
II-19			47	11	21	1115
II-20	24			9	158	>3000
II-21	20	27	24	6	29	>3000
II-23			172	31	124	
II-24				9249	7420	
II-25				3	63	
II-26				3	109	
II-27			116	115	345	>3000
II-28				433	720	
II-30				9067	>25000	
II-31			30	365	182	
II-32				704	8323	
II-33				1049	737	
II-34			453	1239	2403	
II-35				5734	1686	
II-36				1123	16620	
II-37				562	692	
II-38				174	74	
II-39				1239	2924	
II-40				488	508	
II-41				910	703	
II-42				38	149	
II-43				46	120	
II-44				193	92	
II-45			1485	1786	6602	

10

20

30

40

50

Ex #	MKN1 (アッセイ 1) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ 2) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ 3) IC50 (nM)	SK-CO- 1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-46				655	1218	
II-47				600	459	
II-48				1068	736	
II-49		>3000	501	872	651	
II-50				802	1634	
II-51				772	772	
II-53			994	566	495	
II-54				464	531	
II-55			876	754	1094	
II-56			660	554	661	
II-57				87	500	
II-58				90	113	
II-59				67	72	
II-60				216	255	
II-61				192	276	
II-62				280	2322	
II-63			578	134	640	
II-64				24	96	2579
II-65				360	289	
II-66				76	3676	
II-67				60	49	
II-68				5570	894	
II-69				115	52	
II-70			387	28	77	
II-71				18	50	
II-72			68	71	55	
II-73				43	250	
II-74				52	319	
II-75			108	23	279	2536
II-76				120	51	
II-77			18	40	39	>3000
II-78			533	84	175	
II-79				188	106	
II-80				148	561	
II-81				32	289	
II-82			712	170	728	
II-83				447	2200	
II-84				116	286	
II-85			266	51	209	
II-86				121	77	
II-87			302	71	427	
II-88				47	62	

10

20

30

40

50

Ex #	MKN1 (アッセイ 1) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ 2) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ 3) IC50 (nM)	SK-CO- 1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-89			625	198	453	
II-90				451	735	
II-91			247	78	136	1138
II-92				279	467	
II-93				140	136	
II-94	32		51	19	51	>3000
II-95				341	149	
II-96				67	231	
II-97			598	212	683	
II-98				137	608	
II-99				159	286	
II-100				257	83	
II-101				257	1016	
II-102				37	76	
II-105			426	31	150	
II-106				491	993	
II-107				181	1009	
II-109				106	76	
II-110				126	92	
II-111				51	309	
II-112				34	58	
II-113				64	123	
II-114			358	64	142	
II-116				64	8	
II-117				24	58	
II-118				3865	295	
II-119			252	37	152	
II-120			234	126	401	
II-121				57	129	
II-122				52	180	761
II-123				96	72	259
II-124				38	128	
II-125				121	97	324
II-126				137	251	
II-127				90	131	
II-128				47	91	
II-129				66	69	
II-130	216		297	29	190	1314
II-131				90	225	
II-132				18	120	
II-133			391	89	459	1378
II-134				225	3242	

10

20

30

40

50

Ex #	MKN1 (アッセイ 1) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ 2) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ 3) IC50 (nM)	SK-CO- 1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-135				29	51	
II-140				292	5489	
II-141				436	284	
II-142				2186	2645	
II-143				9	96	>3000
II-144				130	2844	
II-148				779	109	
II-149		467		1976	270	
II-150		32		325	81	
II-151				1358	1065	
II-152				955	650	
II-153				872	283	
II-154				2122	904	
II-155		284	633	263	107	
II-156				390	226	
II-157				339	136	
II-158				374	84	
II-159				131	356	
II-160				6852	7606	
II-161				1022	472	
II-162			411	980	401	
II-163				649	1087	
II-164			1072	287	246	
II-165		427		529	303	
II-166				551	863	
II-167				1337	6428	
II-168			176	154	193	
II-169				316	553	
II-170				121	270	
II-171				1534	593	
II-173				805	1228	
II-174		341		385	139	
II-175				936	823	
II-176				2061	2683	
II-177				45	694	
II-178				149	624	
II-182	24		12	9	38	
II-183			41	7	9	
II-184		227	68	249	325	
II-185		>949	1901	1290	714	
II-186		313	260	880	357	
II-187		383	357	457	429	

10

20

30

40

50

Ex #	MKN1 (アッセイ 1) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ 2) IC50 (nM)	MKN1 (アッセイ 3) IC50 (nM)	SK-CO- 1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-189	19		18	45	39	
II-191				3	13	
II-192	25	26	9	4	32	
II-193			17	3	12	
II-194	20		25	11	13	
II-195			22	4	12	
II-196			17	4	15	
II-197			16	4	14	
II-198			15	3	25	
II-199			51	17	34	
II-200			11	5	15	
II-201	20		14	9	33	
II-202			27	6	103	
II-203		41	63	12	70	
II-204		33	48	14	46	
II-205			33	31	22	
II-206			34	11	31	
II-207			785	1256	310	
II-208		451	245	398	334	
II-209			670	1391	493	
II-210			37	3	35	
II-211			22	4	40	
II-212			17	4	35	
II-213			12	7	117	
II-214				5353		

10

20

30

40

50

【0651】

ERKリン酸化アッセイ

ERKリン酸化アッセイを使用して、化合物がKRAS G12C突然変異ヒトガン細胞系統において、KRAS G12C媒介性シグナル伝達を阻害する効力を*in vitro*で調べる。これにより、RAS G12Cタンパク質のシグナル伝達カスケードを妨害することによる、本発明の化合物の分子作用モードが実証される。このアッセイ設定における低いIC₅₀値は、本発明の化合物の高い効力を示している。本発明の化合物により、KRAS G12C突然変異ヒトガン細胞系統において、ERKリン酸化に対する阻害効果が実証されることが観察され、このため、RAS G12Cタンパク質のシグナル伝達に対する該化合物の分子作用モードが確認される。

【0652】

ERKリン酸化アッセイを、下記ヒト細胞系統を使用して行う。

【0653】

NCI-H358 (ATCC (ATCC CRL-5807)) : KRAS G12C突然変異を有するヒト肺ガン (→アッセイ1) 及びNCI-H358_Cas9_SOS2、すなわち、SOS2がノックアウトされている同じ細胞系統 (→アッセイ2)。SOS2タンパク質ノックアウト用のgRNAを産生するように設計されたDNA配列を含むベクターをSigma-Aldrichから入手する。NCI-H358 SOS2ノックアウト

ト細胞系統を生成するために、Cas9エンドヌクレアーゼを発現するNCI-H358細胞をXtremeGene9試薬及び対応するプラスミドでトランスフェクションする。トランスフェクション効率を、細胞分析器を使用してGFP陽性細胞を測定することにより確認する。GFP陽性細胞を回収し、さらに増殖させる。これらのGFP陽性細胞プールを単一細胞希釈し、SOS2ノックアウトクローンをウェスタンブロット及びゲノムDNA配列決定分析により特定する。

【0654】

アッセイに使用された材料

RPMI-1640培地 (ATCC (登録商標) 30-2001 (商標))

HyClone製の牛胎児血清 (FBS) (SH30071.03)

Thermo Fischer Scientific製の非必須アミノ酸 (11140035)

Thermo Fischer Scientific製のビルバート (11360039)

Thermo Fischer Scientific製のGlutamax (35050061)

GreinerBio-One製の384プレート (781182)

PerkinElmer Inc.製のProxiplate (商標) 384 (6008280)

AlphaLISA SureFire Ultrap-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) アッセイキット (ALSU-PERK-A500)

Sigma製のEGF (E4127)

アクセプターミックス: PerkinElmer製のプロテインAアクセプタービーズ (6760137M)

ドナーミックス: PerkinElmer製のAlphaScreen ストレプトアビジン被覆ドナービーズ (6760002)

トラメチニブ

Sigma Aldrich製のスタウロスポリン (S6942)

【0655】

アッセイ設定

細胞を、10% FBS、非必須アミノ酸、ビルバート及びglutamaxを含むRPMI 60 µLに、1ウェルあたりに40,000個細胞で、Greiner TC 384プレートに播種する。この細胞を室温で1時間インキュベーションし、ついで、37°C、5% CO₂で、加湿雰囲気において、インキュベーター中で一晩インキュベーションする。ついで、化合物溶液 (10 mM DMSOストック溶液) 60 nLを、Labcyte Echo 550装置を使用して加える。前述のインキュベーターで1時間インキュベーションした後、培地を遠心分離後に除去し、細胞を、AlphaLISA SureFire Ultrap ERK1/2 (Thr202/Tyr204) アッセイキットからの1.6倍の溶解バッファー 20 µLを加えることにより溶解させ、プロテアーゼインヒビター、100 nM トラメチニブ+100 nM スタウロスポリンを加えた。振とうしながら室温で20分間インキュベーションした後、各ライゼートサンプル 6 µLを384ウェル Proxiplateに移し、AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204) アッセイキットでpERK (Thr202/Tyr204) を分析する。アクセプターミックス 3 µL及びドナーミックス 3 µLを減光下で加え、暗所において、室温で2時間インキュベーションし、その後、シグナルをPerkinElmer Envision HTS Multilabel Readerで測定する。生データをBoehringer Ingelheim独自のソフトウェアであるMegaLabにインポートし、分析する (PRISMプログラム (GraphPad Inc.) に基づくカーブフィッティング)。

【0656】

同様に、記載されたアッセイ (pERKの減少; SureFire) を、種々のKRAS突然変異又はKRAS野生型を有する追加の細胞系に行うことができ、これにより、細胞背景における種々の追加のKRASアレルに対する化合物の活性を測定し、決定することが可能となる。

【0657】

代謝 (マイクロソーム) 安定性アッセイ

試験化合物の代謝分解を、プールした肝ミクロソーム（マウス（MLM）、ラット（RLM）又はヒト（HLM））を使用して、37℃でアッセイする。時点あたりに最終インキュベーション量48μLは、TRISバッファー（pH7.5、0.1M）、塩化マグネシウム（6.5mM）、ミクロソームタンパク質（マウス／ラットについて0.5mg/mL、ヒトについて1mg/mL）及び最終濃度1μMの試験化合物を含有する。37℃で短時間ブレインキュベーションした後、反応を還元型ベータニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリドNADPH、10mM）12μLを加えることにより開始し、種々の時点（0、5、15、30、60分）後に、アリコートで溶媒に移すことにより終了させる。さらに、NADPH非依存性分解を、NADPHを加えないインキュベーションにおいてモニターし、アセトニトリルを加えることにより、最後の時点で終了させる。クエンチされたインキュベーションを遠心分離（4,000rpm、15分）によりペレット化する。上清のアリコートをLC-MS/MSによりアッセイして、個々のサンプル中の親化合物濃度を定量する。

10

【0658】

In vitro固有クリアランス（ $CL_{int, in vitro}$ ）をミクロソームインキュベーション中の試験薬剤消失の時間経過から算出する。各プロットを $C(t) = C_0 \cdot \exp(-k_e \cdot t)$ [式中、 $C(t)$ 及び C_0 は、インキュベーション時間 t における未変化試験薬剤濃度及びブレインキュベーション時の試験薬剤濃度であり、 k_e は、未変化薬剤の消失速度定数である]として一次排泄速度定数に当てはめる。続けて、 $CL_{int, in vitro}$ （ $\mu L \cdot \text{分}^{-1} \cdot \text{タンパク質量}$ ）の値を等式 $CL_{int, in vivo} = CL_{int, in vitro} \times (\text{インキュベーション量 (ml)} / \text{タンパク質量 (mg)}) \times (\text{タンパク質量 (mg)} / \text{g 肝組織}) \times (\text{肝臓重量} / \text{体重})$ に従って、インキュベーションパラメーターから、 $CL_{int, in vivo}$ （ $mL \cdot \text{分}^{-1} \cdot kg^{-1}$ ）の予測値に変換する。

20

【0659】

生物種間の比較をより良好に行うために、予測されるクリアランスを個々の生物種における肝血流の割合 [%QH]（ $mL \cdot \text{分}^{-1} \cdot kg^{-1}$ ）として表わす。一般的には、生物種にわたる化合物の高い安定性（低い%QHに相当）が望まれる。

【0660】

表78に、本発明の化合物（I）の選択について、HLMにおける開示されたアッセイで得られた代謝安定性データを示す。

30

【0661】

40

50

【表 7 9】

表78:

Ex #	HLM QH [%]
I-1	79
I-2	44
I-3	<24
I-4	<24
I-5	<24
I-6	<24
I-7	<24
I-8	<24
I-9	<24
I-10	30
I-11	<24
I-12	36
I-13	<24
I-15	38
I-16	31
I-17	56
I-18	48
I-19	<24
I-20	30
I-21	44
I-22	37
I-23	45
I-24	<24
I-25	<24
I-26	<24
I-27	<24
I-28	<24
I-29	27
I-30	<24
I-31	<24
I-32	45
I-33	<24
I-34	<24
I-35	32
I-37	51
I-39	39
I-40	42
I-41	<24
I-42	42
I-43	<24
I-44	<24
I-45	45
I-48	51
I-49	40
I-50	44

Ex #	HLM QH [%]
I-53	56
I-54	52
I-55	56
I-56	25
I-58	34
I-59	<24
I-60	<24
II-6	<24
II-7	<24
II-8	<24
II-10	<24
II-11	<24
II-12	<24
II-13	<24
II-14	<24
II-15	<24
II-16	<24
II-17	63
II-18	58
II-19	30
II-20	<24
II-21	<24
II-23	<24
II-24	<24
II-25	<24
II-26	<24
II-27	44
II-28	51
II-30	<24
II-31	42
II-32	<24
II-33	<24
II-34	<24
II-35	<24
II-36	<24
II-37	<24
II-38	<24
II-39	52
II-40	<24
II-41	<24
II-42	<24
II-43	<24
II-44	31
II-46	27
II-47	<24

Ex #	HLM QH [%]
II-48	<24
II-49	<24
II-50	52
II-51	37
II-52	<24
II-53	46
II-54	28
II-55	<24
II-56	<24
II-57	<24
II-58	46
II-59	<24
II-60	27
II-61	<24
II-62	58
II-63	<24
II-64	27
II-65	<24
II-66	<24
II-67	<24
II-68	<24
II-69	<24
II-70	61
II-71	<24
II-72	41
II-73	53
II-74	<24
II-75	38
II-76	31
II-77	34
II-78	35
II-79	45
II-80	30
II-81	<24
II-82	<24
II-83	72
II-84	<24
II-85	47
II-86	35
II-87	<24
II-88	26
II-89	<24
II-90	<24
II-91	46
II-92	<24

10

20

30

40

50

Ex #	HLM QH [%]
II-93	44
II-94	48
II-95	37
II-96	<24
II-97	<24
II-98	<24
II-99	<24
II-100	28
II-101	31
II-102	51
II-103	<24
II-104	<24
II-106	44
II-107	45
II-108	59
II-109	<24
II-110	47
II-111	<24
II-112	<24
II-113	43
II-114	34
II-115	<24
II-116	75
II-117	<24
II-118	25
II-119	<24
II-120	47
II-121	39
II-122	35
II-123	28
II-124	37
II-125	<24
II-126	25
II-127	<24
II-128	<24
II-129	<24

Ex #	HLM QH [%]
II-130	<24
II-131	<24
II-132	36
II-133	<24
II-134	34
II-135	54
II-140	<24
II-141	28
II-143	57
II-144	75
II-148	52
II-149	45
II-150	64
II-151	59
II-152	58
II-153	58
II-154	76
II-155	70
II-156	65
II-157	69
II-158	73
II-159	40
II-160	31
II-161	<24
II-162	<24
II-164	<24
II-165	61
II-166	<24
II-167	<24
II-168	62
II-169	39
II-170	33
II-171	32
II-172	51
II-173	<24
II-174	39

Ex #	HLM QH [%]
II-175	63
II-176	63
II-177	<24
II-178	<24
II-182	35
II-183	75
II-184	60
II-186	49
II-187	46
II-189	<24
II-191	32
II-192	30
II-193	31
II-194	30
II-195	44
II-196	75
II-197	69
II-198	63
II-199	67
II-200	65
II-201	41
II-202	<24
II-203	<24
II-204	<24
II-205	<24
II-206	<24
II-207	40
II-208	48
II-209	40
II-210	<24
II-211	<24
II-212	<24
II-213	<24
II-214	<24

10

20

30

40

50

【0662】

血漿タンパク質結合性アッセイ（PPB）

試験化合物の血漿への結合性を、平衡透析（ED）及び液体クロマトグラフィーに接続された定量的質量分光法（LC-MS）を使用して測定した。簡潔に、EDを分子量カットオフ5～10 kg/molの半透膜により仕切られた2つのチャンバーからなる透析装置により行った。一方のチャンバーには、1～10 μmol/L 試験化合物を含有するPBS中の10% FCSを満たし、他方のチャンバーには、デキストランを含むか又は含まないリン酸バッファー生理食塩水（PBS）を満たした。透析チャンバーを37℃で3～5時間インキュベーションした。インキュベーション後、各チャンバーのアリコートから、タンパク質を沈殿させ、血漿含有区画（ c_{serum} ）及びバッファー含有区画（ c_{buffer} ）の上清中の試験化合物濃度をLC-MSにより測定した。未結合の試験化合物（血漿に結合していない）の割合（ f_u ）を下記等式に従って算出した。

【数1】

$$f_u[\%] = \frac{c_{buffer}}{c_{plasma}} \times 100$$

【 0 6 6 3 】

表 7 9 に、本発明の化合物（Ⅰ）の選択について、開示されたアッセイで得られた代謝安定性データを示す。

【 0 6 6 4 】

【表 8 0】

表79:

Ex #	PPB 10% FCS (%fu)
I-1	53
I-2	69
I-3	68
I-5	51
I-6	94
I-7	36
I-8	77
I-9	80
I-10	70
I-11	33
I-12	46
I-13	21
I-14	10
I-15	8
I-16	55
I-17	24
I-18	61
I-19	48
I-20	58
I-21	83
I-22	38
I-23	20
I-24	19
I-25	35
I-26	23
I-27	21
I-28	30
I-29	54
I-30	46
I-31	53
I-32	48
I-33	31
I-34	54
I-37	26
I-39	7
I-40	51
I-43	73
I-44	22
I-45	14
I-48	12

Ex #	PPB 10% FCS (%fu)
I-49	15
I-50	14
I-53	5
I-54	9
I-55	6
I-56	32
I-58	28
I-59	4
I-60	10
II-6	5
II-7	43
II-8	17
II-10	69
II-11	89
II-12	20
II-13	24
II-14	16
II-15	64
II-16	16
II-17	9
II-18	11
II-19	4
II-20	14
II-21	24
II-23	3
II-24	48
II-25	15
II-26	24
II-27	5
II-28	9
II-30	64
II-31	63
II-32	31
II-33	68
II-34	37
II-35	77
II-36	57
II-37	71
II-38	54
II-39	17

Ex #	PPB 10% FCS (%fu)
II-40	53
II-41	10
II-42	10
II-43	11
II-44	39
II-45	61
II-47	34
II-48	62
II-49	36
II-50	38
II-51	39
II-52	48
II-53	29
II-54	30
II-55	26
II-56	48
II-57	50
II-58	31
II-59	64
II-60	20
II-61	26
II-62	18
II-63	6
II-64	23
II-65	3
II-66	41
II-67	23
II-68	9
II-69	45
II-70	44
II-71	59
II-72	10
II-73	22
II-74	48
II-75	16
II-76	61
II-77	16
II-78	49
II-79	15
II-80	23

10

20

30

40

50

Ex #	PPB 10% FCS (%fu)
II-81	52
II-82	66
II-83	18
II-84	0
II-85	8
II-86	34
II-87	26
II-88	20
II-89	0
II-90	1
II-91	8
II-92	9
II-93	5
II-94	31
II-95	53
II-96	25
II-97	13
II-98	1
II-99	11
II-100	28
II-101	23
II-102	4
II-103	7
II-104	18
II-105	7
II-106	20
II-107	24
II-108	42
II-109	18
II-110	1
II-111	11
II-112	41
II-113	39
II-114	7
II-115	43
II-116	35
II-117	19
II-118	8
II-119	4
II-120	24

Ex #	PPB 10% FCS (%fu)
II-121	40
II-122	44
II-123	11
II-124	40
II-125	13
II-126	38
II-127	8
II-128	6
II-129	23
II-130	3
II-131	1
II-132	31
II-133	4
II-134	31
II-135	6
II-141	60
II-143	18
II-144	11
II-148	25
II-149	17
II-150	13
II-151	24
II-152	8
II-153	14
II-154	10
II-155	4
II-156	4
II-157	3
II-158	4
II-159	21
II-160	53
II-161	37
II-162	69
II-163	61
II-164	54
II-165	16
II-166	22
II-167	26
II-168	47
II-170	32

Ex #	PPB 10% FCS (%fu)
II-171	23
II-173	41
II-174	17
II-175	2
II-176	1
II-177	56
II-178	46
II-182	13
II-183	4
II-184	10
II-185	2
II-186	8
II-187	14
II-189	16
II-191	3
II-192	24
II-193	20
II-194	8
II-195	24
II-196	1
II-197	4
II-198	6
II-199	7
II-200	3
II-201	7
II-202	5
II-203	4
II-204	3
II-205	6
II-206	5
II-207	9
II-208	15
II-209	6
II-210	2
II-211	2
II-212	5
II-213	2
II-214	81

10

20

30

40

50

【 0 6 6 5 】

CYP3A4の作用機序に基づく阻害アッセイ (MBI 3A4)

ヒト肝ミクロソーム (0.02 mg/mL) において、基質としてミダゾラム (15 μM) を使用して、CYP3A4に対する時間依存的阻害をアッセイした。試験化合物及び水対照 (試験化合物を含まないウェル) をNADPH (1 mM) 存在下、濃度25 μMのヒト肝ミクロソーム (0.2 mg/mL) と共に0分間及び30分間プレインキュベーションする。プレインキュベーション後、インキュベート物を1:10で希釈し、基質であるミダゾラムをメインインキュベーション (15分間) 中に加える。メインインキュベーションをアセトニトリルでクエンチし、ヒドロキシミダゾラムの形成をLC/MS-MSで定

量する。0 分間のプレインキュベーションからのヒドロキシーミダゾラムの形成に対する 30 分間のプレインキュベーションからの同形成を読み取り値として使用する。100% 未満の値は、基質であるミダゾラムが 0 分間のプレインキュベーションと比較して、30 分間のプレインキュベーションで代謝の程度が低いことを意味する。一般的には、30 分間のプレインキュベーションでの影響が低いことが望まれる（100%に近い値／水対照で測定された値と異なる値に相当）。

【0666】

表 80 に、本発明の化合物（I）の選択について、開示されたアッセイで得られたデータを示す。

【0667】

10

20

30

40

50

【表 8 1】

表80:

Ex #	MBI 3A4 [%]	Ex #	MBI 3A4 [%]	Ex #	MBI 3A4 [%]
I-2	36	II-34	83	II-99	78
I-3	51	II-37	81	II-103	53
I-4	64	II-42	63	II-104	78
I-5	34	II-43	70	II-105	79
I-6	79	II-44	71	II-106	61
I-8	25	II-46	91	II-107	58
I-10	72	II-48	84	II-109	63
I-11	78	II-49	75	II-110	67
I-12	56	II-50	54	II-111	76
I-13	48	II-53	80	II-112	81
I-14	83	II-54	31	II-114	85
I-18	58	II-55	88	II-117	77
I-20	85	II-56	73	II-118	45
I-21	40	II-57	61	II-119	52
I-23	57	II-58	68	II-120	71
I-24	73	II-59	80	II-121	56
I-26	71	II-62	53	II-122	68
I-27	50	II-63	74	II-123	64
I-28	77	II-66	71	II-125	68
I-30	77	II-67	72	II-126	56
I-31	67	II-68	74	II-127	74
I-32	41	II-69	94	II-128	60
I-33	73	II-70	64	II-129	74
I-34	67	II-71	79	II-130	67
I-37	45	II-73	52	II-132	70
I-39	37	II-74	81	II-134	76
I-40	37	II-75	57	II-141	88
I-41	68	II-76	73	II-144	60
I-43	64	II-78	48	II-148	55
II-6	54	II-81	62	II-149	42
II-10	80	II-82	73	II-150	49
II-12	78	II-85	52	II-153	49
II-13	70	II-86	68	II-162	84
II-14	83	II-87	64	II-169	66
II-15	76	II-88	77	II-170	70
II-20	63	II-89	73	II-171	63
II-21	77	II-91	68	II-173	82
II-25	77	II-94	71	II-177	72
II-26	58	II-95	68	II-192	49
II-27	71	II-96	85	II-193	61
II-31	65	II-97	76	II-195	56
II-32	79	II-98	74		

10

20

30

40

【0668】

溶解度測定（DMSO溶液沈殿法）

試験化合物の10mM DMSOストック溶液を使用して、その水溶性を測定する。DMSO溶液を水性媒体（マッギルバインバッファー pH=4.5又は6.8）で希釈し、最終濃度を250μMとする。周囲温度で24時間振とうした後、潜在的に形成された沈殿物をろ過により除去する。ろ液中の試験化合物の濃度を、そのシグナルをアセトニトリル／水（1：1）中に試験化合物を既知濃度で完全に溶解させた参照溶液のシグナルと比較することにより、LC-UV法により決定する。

【0669】

50

表 8 1 に、本発明の化合物（I）の選択について、開示されたアッセイで得られたデータを示す。

【 0 6 7 0 】

表 8 1

【表 8 2 】

表81:

Ex #	溶解度 [μg/ml] pH 4,5	溶解度 [μg/ml] pH 6,8
I-1	>125	101
I-2	>142	>131
I-3	>173	>176
I-4	>148	>140
I-5	>138	>123
I-6	>147	>144
I-7	>139	>133
I-8	>146	116
I-9	>149	>147
I-10	>141	>136
I-11	>141	112
I-12	>152	125
I-13	>148	>150
I-14	41	<1
I-15	1	<1
I-16	>118	82
I-18	>121	91
I-19	48	14
I-20	>157	98
I-21	110	33
I-22	112	104
I-23	106	<1
I-24	68	<1

Ex #	溶解度 [μg/ml] pH 4,5	溶解度 [μg/ml] pH 6,8
I-25	>170	44
I-27	67	1
I-28	93	8
I-29	>114	82
I-30	>150	>141
I-31	>128	118
I-32	100	14
I-33	8	4
I-34	>135	92
I-35	3	<1
I-37	>149	17
I-39	>147	<1
I-41	>137	118
I-42	>141	99
I-43	>346	>306
I-45	> 148	> 86
I-48	>161	7
I-49	>154	43
I-50	>139	95
I-53	>152	5
I-54	16	<1
I-55	>162	5
I-56	108	97

10

20

30

40

50

Ex #	溶解度 [μg/ml] pH 4,5	溶解度 [μg/ml] pH 6,8
I-58	>128	94
I-59	>150	15
I-60	>158	>161
II-6	<1	<1
II-7	>141	>134
II-8	>141	>132
II-10	>143	>135
II-11	>150	>141
II-12	>143	>137
II-13	>139	>147
II-14	>151	123
II-15	>144	>130
II-16	>147	>132
II-17	>147	20
II-18	>146	8
II-19	89	<1
II-20	83	33
II-21	80	34
II-23	75	<1
II-24	<1	<1
II-25	124	73
II-26	>194	62
II-27	108	<1
II-28	>133	<1
II-30	>136	>125
II-31	>151	>133
II-32	>121	117
II-34	>146	114
II-36	>146	>140
II-37	>152	>152
II-40	>140	>133
II-41	>138	>130
II-42	119	9
II-43	121	9
II-44	>115	104
II-45	>135	>118
II-46	>150	>150
II-47	>162	>145
II-48	>164	>149
II-49	>141	114
II-50	>144	>135
II-51	>138	>133
II-54	>134	>122
II-55	>172	>161
II-56	>144	>146
II-57	109	101
II-58	>124	2
II-59	>133	>123
II-60	>140	102

Ex #	溶解度 [μg/ml] pH 4,5	溶解度 [μg/ml] pH 6,8
II-61	111	41
II-62	>129	<1
II-63	<1	<1
II-64	40	8
II-65	7	<1
II-66	>117	112
II-67	98	41
II-68	79	5
II-69	108	76
II-70	109	94
II-71	>112	82
II-72	>146	89
II-73	>124	88
II-74	57	29
II-75	>122	91
II-76	>122	104
II-77	>143	>134
II-78	41	3
II-79	>154	102
II-81	114	84
II-82	102	72
II-83	<1	<1
II-84	<1	<1
II-85	38	3
II-86	112	60
II-89	2	<1
II-91	118	<1
II-93	97	20
II-94	>126	>122
II-95	>134	>121
II-96	107	2
II-97	40	<1
II-98	83	<1
II-99	115	84
II-100	120	57
II-101	88	2
II-102	24	<1
II-103	53	<1
II-104	3	<1
II-105	3	<1
II-106	107	13
II-107	>162	<1
II-109	117	61
II-110	3	<1
II-111	22	<1
II-112	>139	121
II-113	>173	107
II-114	41	<1
II-117	>183	>147

10

20

30

40

50

Ex #	溶解度 [μg/ml] pH 4,5	溶解度 [μg/ml] pH 6,8
II-118	32	<1
II-119	<1	<1
II-120	106	<1
II-121	109	69
II-122	122	98
II-123	<1	<1
II-124	>148	108
II-125	<1	<1
II-126	123	104
II-127	>127	39
II-128	>130	42
II-129	>130	15
II-130	<1	<1
II-132	117	100
II-133	3	<1
II-134	116	105
II-135	19	<1
II-140	82	8
II-141	123	83
II-142	86	10
II-143	>123	91
II-144	105	<1
II-148	>146	<1
II-149	>164	<1
II-150	>149	57
II-151	>161	<1
II-152	>132	61
II-153	>135	103
II-154	>144	17
II-155	>153	3
II-156	>142	<1
II-157	>147	<1
II-158	>150	<1
II-159	125	125
II-162	>140	>137
II-163	>137	>133
II-164	>164	>137
II-165	>142	49
II-166	>152	>147
II-167	>153	>142
II-168	>139	>128
II-169	>124	13
II-170	118	24
II-171	>150	>148
II-173	>144	>146
II-174	>149	115
II-175	>158	<1
II-176	>140	<1
II-177	>130	125

Ex #	溶解度 [μg/ml] pH 4,5	溶解度 [μg/ml] pH 6,8
II-178	127	110
II-182	>148	86
II-183	113	4
II-184	>158	>147
II-185	>147	8
II-186	>140	22
II-187	>140	119
II-189	>152	103
II-191	73	12
II-192	124	59
II-193	15	<1
II-194	116	31
II-195	131	71
II-196	94	<1
II-197	>173	5
II-198	12	<1
II-199	>163	9
II-200	>163	4
II-201	>128	6
II-202	>166	58
II-203	>159	65
II-204	4	5
II-206	17	2
II-207	>134	<1
II-209	>150	<1
II-210	5	<1
II-211	20	4
II-212	16	<1
II-213	23	2
II-214	>121	>151

10

20

30

40

50

【 0 6 7 1 】

C a c o - 2 アッセイ

このアッセイから、化合物が細胞膜を通過する可能性、経口吸収の程度並びに化合物が取り込みトランスポーター及び／又は排出トランスポーターにより能動的に輸送されるかどうかについての情報が提供される。透過性フィルター支持体（Corning、カタログ # 3391）上に増殖させた、分極したC a c o - 2細胞のコンフルエントな単層に対する透過性測定を使用する。アッセイバッファー（128.13mM N a C l、5.36mM K C l、1mM M g S O₄、1.8mM C a C l₂、4.17mM N a H C O₃、1.19mM N a₂H P O₄、0.41mM N a H₂ P O₄、15mM 2- [4-（2-ヒ

ドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] エタンスルホン酸 (H E P E S)、20 mM グルコース、pH 7.4) 中の10 μM 試験化合物溶液を、ドナー区画とレシーバー区画との間にあるCaco-2細胞の単層を含有する細胞チャンバーのドナー区画に加えた。レシーバー区画及びドナー区画には、アッセイバッファー中の0.25% ウシ血清アルブミン (B S A) を含ませた。単層を横切る化合物の受動拡散及び／又は能動輸送を頂端側から基底側 (a-b) 方向と基底側から頂端側 (b-a) 方向との両方で測定する。a-b透過性 (PappAB) は、腸から血液への薬剤吸収を表わし、b-a透過性 (PappBA) は、受動的透過性とCaco-2細胞上に発現している排出トランスポーター及び取り込みトランスポーターにより媒介される能動輸送メカニズムとの両方を介した血液から腸への薬剤分泌を表わす。37℃で25～30分間プレインキュベーションした
【0672】

10

a-b (PappAB) 方向及びb-a (PappBA) 方向における見かけの透過性を式：

【数2】

$$Papp [cm/s] = \frac{1}{A \cdot C_{don}} \cdot \frac{V_{rec} \cdot \Delta C_{rec}}{\Delta t}$$

20

Vrec [mL] : レシーバー区画内のバッファー量

Cdon [μmol/mL] : t=0におけるドナー区画内の試験化合物の濃度

ΔCrec : インキュベーション開始時及び終了時におけるレシーバー区画内の試験化合物の濃度差

Δt : インキュベーション時間

Vrec・ΔCrec/Δt [μmol/分] : 時間当たりにレシーバー区画に移動した化合物量

A [cm²] : フィルター表面積

30

に従って計算する。

【0673】

Caco-2排出比 (ER) をPappBA/PappABの比として計算する。

【0674】

表82に、本発明の化合物 (I) の選択について、開示されたアッセイで得られたデータを示す。

【0675】

40

50

【表 8 3】

表82:

Ex #	Caco ER	Caco PappAB (x 10 ⁻⁶ cm/sec)
I-2	17.5	1.2
I-3	20.8	1.2
I-4		<4.8
I-5	29.0	1.1
I-6	15.0	2.9
I-10		<2.1
I-11		<4.1
I-12	70.2	0.5
I-13	49.8	0.4
I-14	0.8	
I-18	1.2	17.0
I-20	4.9	4.3
I-21	6.8	5.1
I-22	1.9	18.0
I-23	1.5	9.2
I-26	10.7	3.0
I-27	1.1	
I-30	18.5	2.0
I-31	13.9	2.3
I-34	9.2	3.6
I-37	2.0	12.0
I-39	0.6	
I-43	6.7	2.6
I-45	3.1	11.0
I-49	2.9	10.0
I-50	1.7	
I-56	10.4	
I-58	3.4	14.0
II-6	3.8	
II-7	21.5	1.3
II-8	12.7	1.1
II-10	68.0	0.3
II-12	12.1	
II-13	21.4	1.4
II-14	32.3	1.0
II-15	5.3	
II-16	33.3	0.5

Ex #	Caco ER	Caco PappAB (x 10 ⁻⁶ cm/sec)
II-20	3.3	11.1
II-21	6.6	3.5
II-25	22.7	1.1
II-26	5.8	11.0
II-27	0.7	11.0
II-31		<0.1
II-32	76.6	0.3
II-33	52.3	0.4
II-34	37.8	0.4
II-35		<0.5
II-37	121.1	0.2
II-38	104.5	0.2
II-40	39.7	0.8
II-42	2.0	
II-43	1.2	10.0
II-44	1.5	15.0
II-46	28.8	0.8
II-48	32.2	0.6
II-49	10.8	4.7
II-50	111.1	0.3
II-53	22.0	1.5
II-54		<1.1
II-55	5.4	3.5
II-56	2.3	7.5
II-57	43.3	0.7
II-58	1.2	13.0
II-59	37.2	0.9
II-62	0.3	19.0
II-66		<2.9
II-68	1.2	5.8
II-69	5.4	4.1
II-70	1.4	17.0
II-71	63.3	0.5
II-75	5.0	5.0
II-76	3.7	6.5
II-81	23.0	2.0
II-82	9.2	2.5

Ex #	Caco ER	Caco PappAB (x 10 ⁻⁶ cm/sec)
II-85	1.2	
II-86	0.8	12.0
II-87		<1.7
II-88	1.8	12.0
II-89		<10.0
II-91	1.6	9.0
II-94	2.1	13.0
II-95	2.2	12.0
II-96	7.3	6.5
II-97		<9.7
II-98	1.5	
II-99	23.6	1.1
II-101	7.0	2.0
II-104	4.2	
II-105	1.1	<10.0
II-106	1.1	15.0
II-107	2.4	10.0
II-109	7.4	3.5
II-110	0.5	
II-111	1.5	
II-112	5.6	5.9
II-113	30.9	1.1
II-114	0.9	
II-117	20.7	1.4
II-118	0.7	
II-119	1.1	1.0
II-120	1.5	8.0
II-121	3.7	6.3
II-122	3.2	7.9
II-123	4.6	
II-124	33.7	1.0
II-125	1.3	
II-126	11.0	2.0
II-127	4.1	5.9
II-129	5.2	4.2
II-130	1.4	
II-131	0.9	

10

20

30

40

50

Ex #	Caco ER	Caco PappAB (x 10 ⁻⁶ cm/sec)
II-132	4.9	6.8
II-134	8.0	4.0
II-141	7.9	
II-143	7.3	4.5
II-144	0.7	15.0
II-148	3.3	12.0
II-149	1.2	
II-150	11.6	2.5
II-151	2.0	
II-152	16.8	3.1
II-153	30.0	1.2
II-155	2.9	
II-156	1.8	
II-157	0.7	
II-158	0.4	
II-161	47.6	0.4

Ex #	Caco ER	Caco PappAB (x 10 ⁻⁶ cm/sec)
II-162	57.6	0.3
II-164	138.5	0.1
II-165	2.5	
II-167	82.1	0.3
II-168	39.5	1.0
II-169	9.6	
II-170	7.0	3.3
II-171	8.2	3.0
II-173	19.9	8.7
II-174	5.8	
II-175	0.6	
II-177	51.9	0.5
II-182	5.5	7.1
II-184	2.3	
II-186	0.8	21.0
II-187	4.6	5.4

Ex #	Caco ER	Caco PappAB (x 10 ⁻⁶ cm/sec)
II-189	5.8	7.9
II-191	2.5	
II-192	2.5	10.0
II-193	8.1	3.7
II-194	2.6	11.0
II-195	4.5	6.2
II-201	1.8	18.0
II-202	3.6	4.4
II-206	16.8	
II-208	1.8	
II-209	0.8	
II-210	2.6	
II-211	2.2	
II-212	2.9	
II-213	2.6	

10

20

30

40

50

【0676】

以下の配合実施例により、本発明の範囲を限定することなく、本発明が例証される。

【0677】

医薬製剤の実施例

【表84】

A)	錠剤	錠剤当たり
	式(I)で示される活性物質	100 mg
	ラクトース	140 mg
	コーンスターチ	240 mg
	ポリビニルピロリドン	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
		=====
		500 mg

【0678】

微粉碎された活性物質、ラクトース及びコーンスターチの一部同士を混合する。この混合物をふるい分けし、ついで、水中のポリビニルピロリドンの溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。この顆粒、残りのコーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムをふるい分けし、これらを混合する。この混合物を圧縮して、適切な形状及びサイズの錠剤を製造する。

【0679】

【表 8 5】

B)	錠剤	錠剤当たり	
	式(I)で示される活性物質	80 mg	
	ラクトース	55 mg	
	コーンスターチ	190 mg	
	微結晶セルロース	35 mg	10
	ポリビニルピロリドン	15 mg	
	カルボキシメチルデンプンナトリウム	23 mg	
	ステアリン酸マグネシウム	2 mg	
		=====	
		400 mg	20

【0680】

微粉碎された活性物質、コーンスターチの一部、ラクトース、微結晶セルロース及びポリビニルピロリドン同士を混合する。この混合物をふるい分けし、残りのコーンスターチ及び水を加えて、顆粒を形成する。この顆粒を乾燥させ、ふるい分けする。カルボキシメチルデンプンナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを加え、混合し、この混合物を圧縮して、適切なサイズの錠剤を形成する。

【0681】

【表 8 6】

C)	錠剤	錠剤当たり	
	式(I)で示される活性物質	25 mg	30
	ラクトース	50 mg	
	微結晶セルロース	24 mg	
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg	
		=====	
		100 mg	40

【0682】

活性物質、ラクトース及びセルロース同士を混合する。この混合物をふるい分けし、ついで、水で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させるかもしくは乾式造粒するか又は直接ステアリン酸マグネシウムと最終ブレンドし、適切な形状及びサイズの錠剤に圧縮するかのいずれかをする。湿式造粒する場合、追加のラクトース又はセルロース及びステアリン酸マグネシウムを加え、この混合物を圧縮して、適切な形状及びサイズの錠剤を製造する。

【0683】

【表 8 7】

D) アンプル液

式 (I) で示される活性物質	50 mg
塩化ナトリウム	50 mg
注射用水	5 mL

10

【 0 6 8 4 】

活性物質をそれ自体の pH 又は場合により、p H 5 . 5 ～ 6 . 5 の水に溶解させ、塩化ナトリウムを加えて、等張にする。得られた溶液を、発熱物質を含まないようにろ過し、ろ液を無菌条件下でアンプルに移す。ついで、このアンプルを滅菌し、融着により密封する。このアンプルは、5 mg、2 5 mg 及び 5 0 mg 活性物質を含有する。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/083954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D498/10 A61K31/513 A61K31/519 A61K31/551 A61K31/553	
	A61P35/00	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/028706 A1 (ARAXES PHARMA LLC [US]) 6 February 2020 (2020-02-06) claims; examples -----	1-18
A	WO 2021/118877 A1 (LILLY CO ELI [US]) 17 June 2021 (2021-06-17) claims; examples -----	1-18
A	ABBAS NERMEEN S ET AL: "Abbas and Ahmed: New Approaches for the Synthesis and Cytotoxicity New Approaches for the Synthesis and Cytotoxicity of Thiazoles Derived from Cyclohexanone", ACTA CHIM. SLOV, vol. 61, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 835-843, XP093023897, scheme 2; abstract -----	1-18
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 1 March 2023		Date of mailing of the international search report 13/03/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Beyss-Kahana, Ellen

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/083954

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020028706 A1	06-02-2020	AU 2019312670 A1	04-02-2021
		BR 112021001709 A2	04-05-2021
		CA 3107168 A1	06-02-2020
		CN 112584833 A	30-03-2021
		EP 3829580 A1	09-06-2021
		JP 2021532157 A	25-11-2021
		KR 20210045998 A	27-04-2021
		US 2021317127 A1	14-10-2021
		WO 2020028706 A1	06-02-2020

WO 2021118877 A1	17-06-2021	AR 120700 A1	09-03-2022
		AU 2020402701 A1	02-06-2022
		BR 112022009557 A2	02-08-2022
		CA 3161162 A1	17-06-2021
		CN 114828964 A	29-07-2022
		CO 2022008091 A2	10-06-2022
		CR 20220258 A	03-07-2022
		DK 3886991 T3	03-10-2022
		DO P2022000117 A	15-07-2022
		EC SP22046699 A	29-07-2022
		EP 3886991 A1	06-10-2021
		ES 2929700 T3	01-12-2022
		HR P20221301 T1	23-12-2022
		IL 293394 A	01-07-2022
		JP 7023421 B2	21-02-2022
		JP 2022508469 A	19-01-2022
		KR 20220087566 A	24-06-2022
		LT 3886991 T	10-11-2022
		MA 54327 A	13-04-2022
		PL 3886991 T3	21-11-2022
		PT 3886991 T	17-10-2022
		RS 63719 B1	30-11-2022
		SI 3886991 T1	30-11-2022
		TW 202136274 A	01-10-2021
		US 2021179633 A1	17-06-2021
		WO 2021118877 A1	17-06-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/551

C 0 7 D 519/00 3 0 1

テーマコード (参考)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

3 0 5 Kirkland Hall, 2 2 0 1 West End Avenue, Nashvill
le, Tennessee 3 7 2 4 0, U. S. A.

(74)代理人 110001508

弁理士法人 津国

(72)発明者 ブロカー, ヨアヒム

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベーリ
ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテンツ

(72)発明者 アボット, ジェイソン

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 2 4 0、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2 2 0 1
、カークランド・ホール 3 0 5、ヴァンダービルト・ユニバーシティ

(72)発明者 ツイ, ジェンウェン

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 2 4 0、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2 2 0 1
、カークランド・ホール 3 0 5、ヴァンダービルト・ユニバーシティ

(72)発明者 フェシク, スティーヴン・ダブリュー

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 2 4 0、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2 2 0 1
、カークランド・ホール 3 0 5、ヴァンダービルト・ユニバーシティ

(72)発明者 フックス, ユリアン

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベーリ
ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテンツ

(72)発明者 ゴウルナー, アンドレアス

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベーリ
ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテンツ

(72)発明者 ヘルデイス, ローレンツ

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベーリ
ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテンツ

(72)発明者 ホッジズ, ティム

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 2 4 0、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2 2 0 1
、カークランド・ホール 3 0 5、ヴァンダービルト・ユニバーシティ

(72)発明者 リトル, アンドリュー

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 2 4 0、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2 2 0 1
、カークランド・ホール 3 0 5、ヴァンダービルト・ユニバーシティ

(72)発明者 マントゥリディス, アンドレアス

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベーリ
ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテンツ

(72)発明者 ファン, ジェイソン

- アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201、カーランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティ
- (72)発明者 ラムハーター, ユルゲン
- ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベリンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 サルカール, ドルバ
- アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201、カーランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティ
- (72)発明者 スメスルス, クリスティアン・アラン・パウル
- ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベリンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 ソコル, ケヴィン
- ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベリンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 シュタットミュラー, ハインツ
- ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベリンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 スン, チー
- アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201、カーランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティ
- (72)発明者 トロイ, マティアス
- ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベリンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 ウォーターソン, アレックス
- アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201、カーランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティ
- (72)発明者 ヴィルディング, ビルギット
- ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベリンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 ヴュンベルク, トビアス
- ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベリンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB31 GA16 MA01 MA04 MA17 MA35 MA52
MA66 NA14 ZB26 ZB27 ZC41