

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-548859

(P2023-548859A)

(43)公表日 令和5年11月21日(2023.11.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 7 N	4 C 0 6 3
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519		4 C 0 6 5
C 0 7 D	413/06 (2006.01)	C 0 7 D	413/06	C S P	4 C 0 8 6
C 0 7 D	211/62 (2006.01)	C 0 7 D	211/62		4 G 1 6 9
B 0 1 J	31/24 (2006.01)	B 0 1 J	31/24	Z	4 H 0 3 9
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全227頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-526986(P2023-526986)	(71)出願人	505193450		
(86)(22)出願日	令和3年11月5日(2021.11.5)		インサイト・コーポレイション		
(85)翻訳文提出日	令和5年6月29日(2023.6.29)		INCYTE CORPORATION		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/058334		アメリカ合衆国19803デラウェア州		
(87)国際公開番号	WO2022/099071		ウィルミントン、オーガスティン・カット		
(87)国際公開日	令和4年5月12日(2022.5.12)		トーフ1801番		
(31)優先権主張番号	63/110,792	(74)代理人	100106518		
(32)優先日	令和2年11月6日(2020.11.6)		弁理士 松谷 道子		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100156144		
			弁理士 落合 康		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	ワン, デンジン		
			アメリカ合衆国19803デラウェア州		
			ウィルミントン、オーガスティン・カット		
			トーフ1801		
		(72)発明者	カーバー, ダニエル		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 PD-1/PD-L1阻害剤ならびにその塩及び結晶形態を作製するためのプロセス

(57)【要約】

本願は、PD-1/PD-L1阻害剤である(R)-1-(7-シアノ-2-(3'-((2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸、ならびにその塩及び結晶形態の調製のためのプロセス及び中間体に関し、該PD-1/PD-L1阻害剤ならびにその固体形態及び塩形態は、感染性疾患及びがんを含めた種々の疾患の処置に有用である。

式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩の結晶形態：

CC1=CC=C(C=C1C2=CC(=C(C=C2)C(=O)N3C=CC(=C3)C4=CC(=CC=C4)C(=O)O)C5=CC(=CC=C5)N6C=NC(=C6)C(F)(F)F)N7C=CC(=C7)C8=CC(=CC=C8)C9=CC(=CC=C9)C(=O)O

10

前記式 1 の化合物または前記その薬学的に許容される塩が、前記式 1 の化合物の遊離塩基である、請求項 1 に記載の結晶形態。

前記式 1 の化合物の前記遊離塩基が、セスキ水和物である、請求項 2 に記載の結晶形態

20

形態Ⅰを有する、請求項２または３に記載の結晶形態。

2 シータ (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び 30.2 度から選択される少なくとも 1 つの XRPD ピークを有する、請求項 4 に記載の結晶形態。

2 シータ (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び 30.2 度から選択される少なくとも 4 つの XRPD ピークを有する、請求項 4 に記載の結晶形態。

30

DSCサーモグラムにおいて、開始温度（±3℃）が35℃及び最高温度（±3℃）が68℃、ならびに開始温度（±3℃）が161℃及び最高温度（±3℃）が169℃の2つの吸熱ピークを有する、請求項4～6のいずれか1項に記載の結晶形態。

形態ⅠⅠを有する、請求項２に記載の結晶形態。

2シータ（±0.2度）で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度から選択される少なくとも4つのXRPDピークを有する、請求項8に記載の結晶形態。

40

DSCサーモグラムにおいて、最高温度（±3℃）が76℃、開始温度（±3℃）が165℃及び最高温度（±3℃）が173℃、開始温度（±3℃）が206℃及び最高温度（±3℃）が224℃の3つの吸熱ピークを有する、請求項8または9に記載の結晶形態

【請求項 1 1】

前記式 1 の化合物または前記その薬学的に許容される塩が、メタンスルホン酸塩である、請求項 1 に記載の結晶形態。

50

【請求項 12】

形態 I I I を有する、請求項 11 に記載の結晶形態。

【請求項 13】

2 シータ (± 0.2 度) で、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び 26.6 度から選択される少なくとも 4 つの XRPD ピークを有する、請求項 11 または 12 に記載の結晶形態。

【請求項 14】

DSC サーマグラムにおいて、開始温度 ($\pm 3^\circ\text{C}$) が 30°C 及び最高温度 ($\pm 3^\circ\text{C}$) が 67°C 、開始温度 ($\pm 3^\circ\text{C}$) が 179°C 及び最高温度 ($\pm 3^\circ\text{C}$) が 202°C の 2 つの吸熱ピークを有する、請求項 11～13 のいずれか 1 項に記載の結晶形態。

10

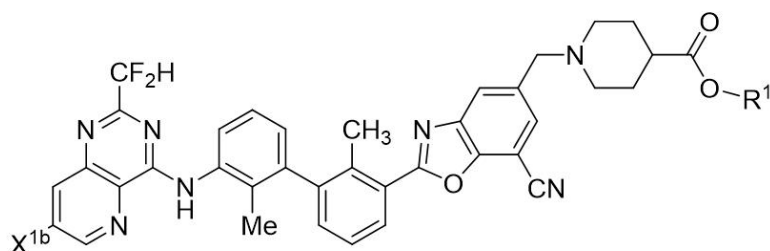
【請求項 15】

(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸 (式 1 の化合物)、またはその塩を調製するプロセスであって、

式 B-2 の化合物：

【化 2】

20

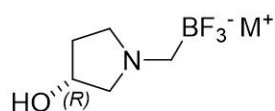


B-2、

またはその塩を、式 B-3 の塩：

30

【化 3】

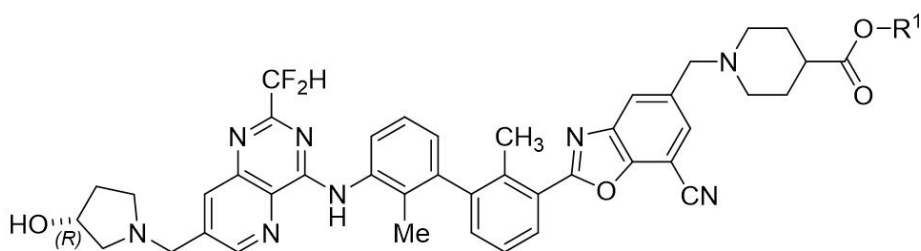


B-3、

(式中、 M^+ は、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、または Cs^+ である) と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 の化合物：

40

【化 4】



10

A-7、

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} が、ハロである、前記プロセス。

【請求項 16】

X^{1b} が、ブromoである、請求項 15 に記載のプロセス。

【請求項 17】

前記鈴木触媒が、パラジウム触媒である、請求項 15 または 16 に記載のプロセス。

【請求項 18】

前記式 B-2 の化合物または前記その塩と、前記式 B-3 の塩との前記反応に存在する前記塩基が、アルカリ金属炭酸塩である、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

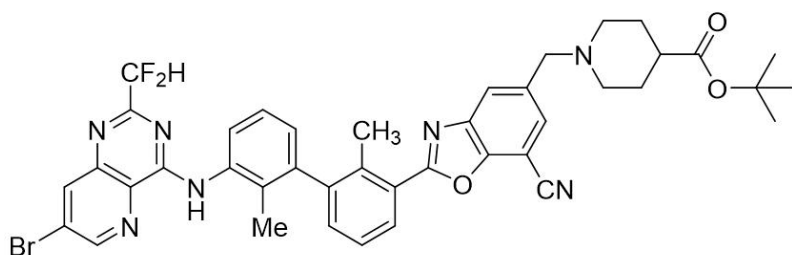
20

【請求項 19】

前記プロセスが、

式 B-2 a の化合物：

【化 5】

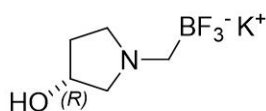


30

B-2 a、

またはその塩を、式 B-3 a の塩：

【化 6】



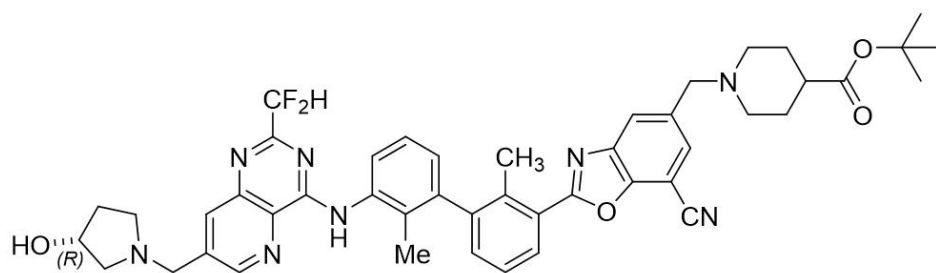
40

B-3 a、

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：

50

【化 7】



A-7 a、

10

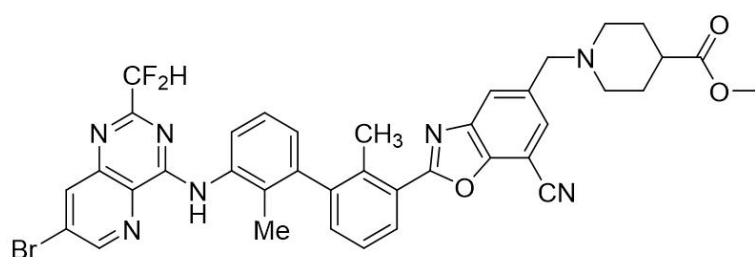
またはその塩を形成させることを含む、請求項 15 に記載のプロセス。

【請求項 20】

前記プロセスが、

式 B-2 a' の化合物：

【化 8】

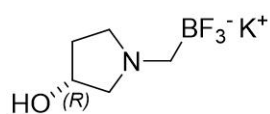


B-2 a'、

20

またはその塩を、式 B-3 a の塩：

【化 9】

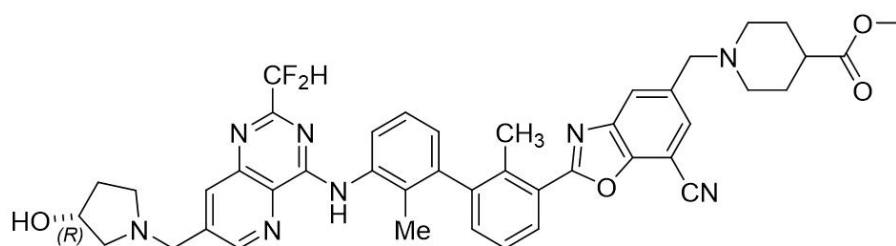


B-3 a、

30

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 a' の化合物：

【化 10】



A-7 a'、

40

またはその塩を形成させることを含む、請求項 15 に記載のプロセス。

【請求項 21】

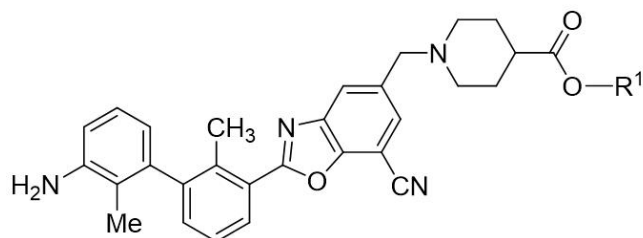
(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-(

50

3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式1の化合物)、またはその塩を調製するプロセスであって、

式A-3の化合物:

【化11】

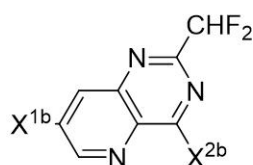


10

A-3、

またはその塩を、式B-1の化合物:

【化12】

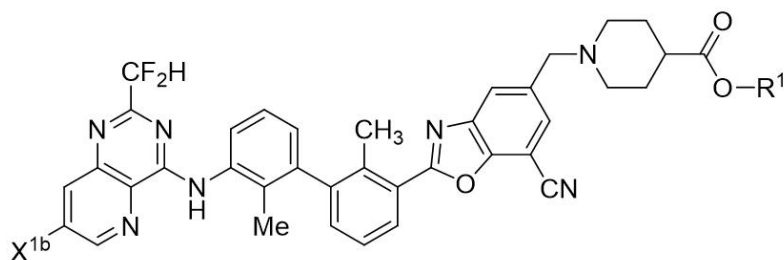


20

B-1、

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式B-2の化合物:

【化13】



30

B-2、

またはその塩を形成させることを含み、式中、R¹が、C₁-6アルキルであり、X^{1b}及びX^{2b}が独立して、ハロゲンである、前記プロセス。

40

【請求項22】

前記式A-3の化合物または前記その塩と、前記式B-1の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記塩基が、アルカリ金属炭酸塩である、請求項21に記載のプロセス。

【請求項23】

X^{1b}が、ブロモまたはクロロである、請求項21または22に記載のプロセス。

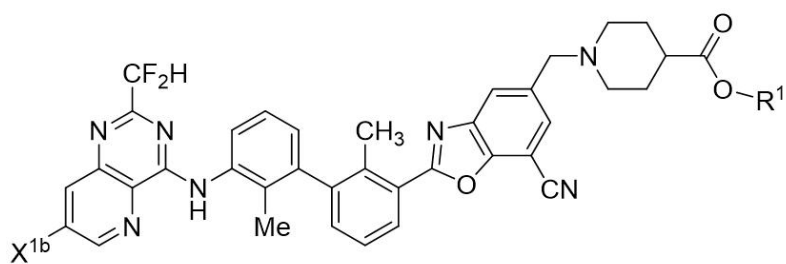
【請求項24】

前記プロセスが、

式B-2の化合物:

50

【化 1 4】

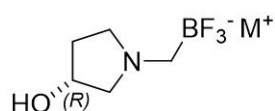


B-2、

10

またはその塩を、式 B-3 の塩：

【化 1 5】

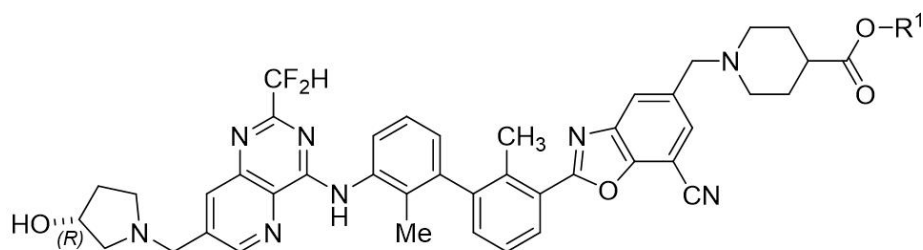


B-3、

20

(式中、 M^+ は、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、または Cs^+ である)と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 の化合物：

【化 1 6】



A-7、

30

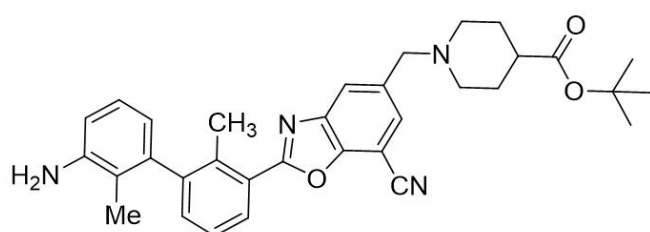
またはその塩を形成させることをさらに含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} が、ハロである、請求項 21～23 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 2 5】

前記プロセスが、

式 A-3 a の化合物：

【化 1 7】



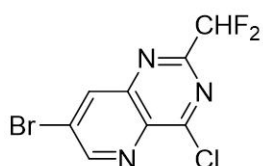
A-3 a、

40

またはその塩を、式 B-1 a の化合物：

50

【化 1 8】

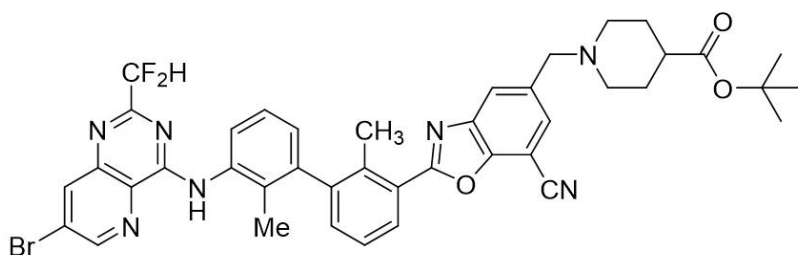


B-1 a、

10

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a の化合物：

【化 1 9】



20

B-2 a、

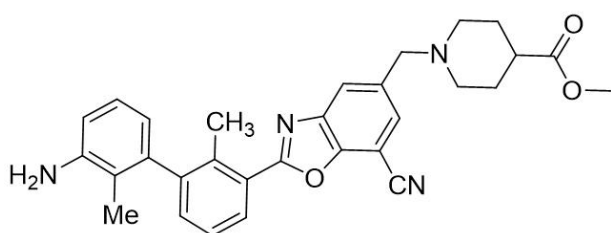
またはその塩を形成させることを含む、請求項 2 1 に記載のプロセス。

【請求項 2 6】

前記プロセスが、

式 A-3 a' の化合物：

【化 2 0】



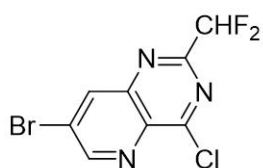
30

A-3 a'、

またはその塩を、式 B-1 a の化合物：

【化 2 1】

40

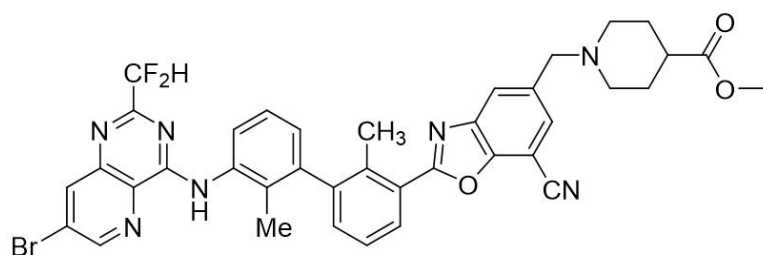


B-1 a、

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a' の化合物：

50

【化 2 2】



B-2 a'、

10

またはその塩を形成させることを含む、請求項 2 1 に記載のプロセス。

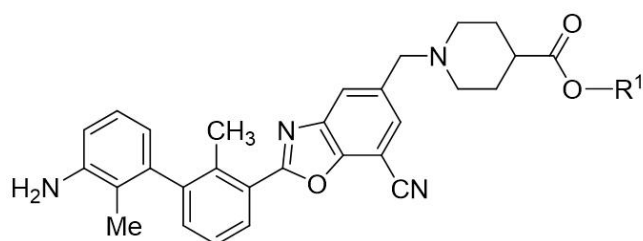
【請求項 2 7】

(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - ((2 - (ジフルオロメチル) - 7 - ((3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 , 2' - ジメチル - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (式 1 の化合物) 、 またはその塩を調製するプロセスであって、

式 A - 3 の化合物：

【化 2 3】

20

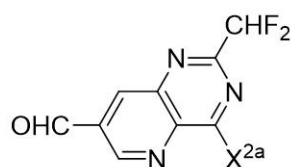


A-3、

30

またはその塩を、式 A - 4 の化合物：

【化 2 4】



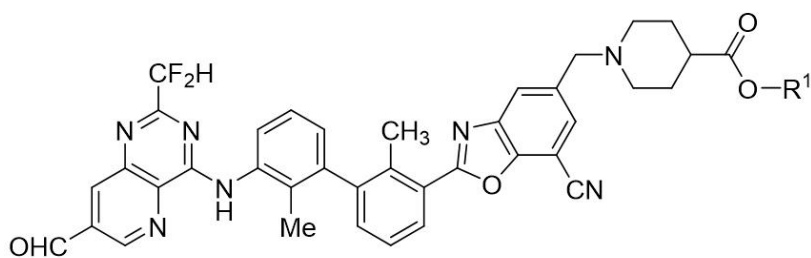
A-4、

40

またはその塩と反応させて、式 A - 5 の化合物：

50

【化 2 5】



10

A-5、

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^2 が、ハロである、前記プロセス。

【請求項 2 8】

前記式 A-3 の化合物または前記その塩と、前記式 A-4 の化合物または前記その塩との前記反応が、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で実施される、請求項 2 7 に記載のプロセス。

【請求項 2 9】

前記ハロゲン化アルカリ金属が、臭化アルカリ金属である、請求項 2 8 に記載のプロセス。

20

【請求項 3 0】

前記ハロゲン化アルカリ金属が、LiBr である、請求項 2 8 または 2 9 に記載のプロセス。

【請求項 3 1】

前記塩基が、第三級アミンである、請求項 2 8 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 3 2】

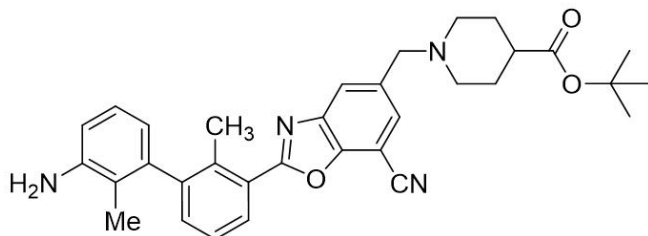
前記塩基が、N, N-ジイソプロピルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、及びエチルアミンから選択される、請求項 2 8 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

30

【請求項 3 3】

前記プロセスが、
式 A-3 a の化合物：

【化 2 6】



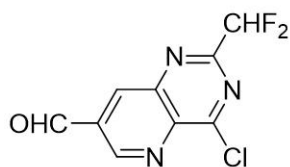
40

A-3 a、

またはその塩を、式 A-4 a の化合物：

50

【化 2 7】

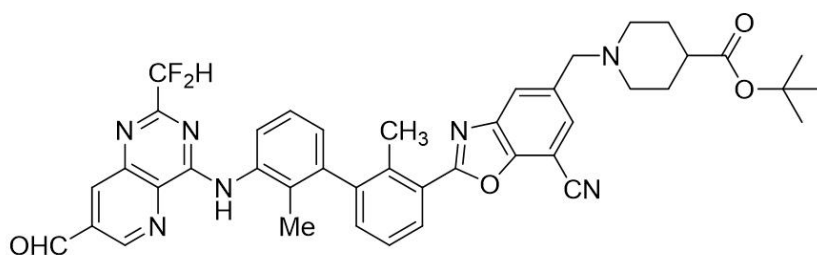


A-4 a、

10

またはその塩と、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で反応させて、式 A-5 a の化合物：

【化 2 8】



20

A-5 a、

またはその塩を形成させることを含む、請求項 27 に記載のプロセス。

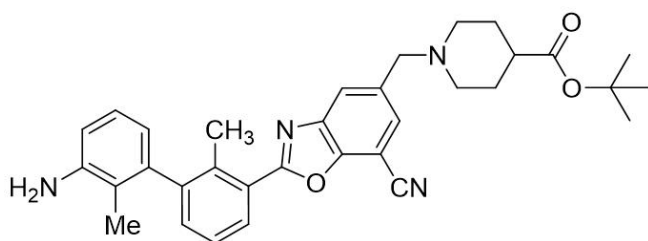
【請求項 3 4】

前記プロセスが、

a) 式 A-3 a の化合物：

【化 2 9】

30

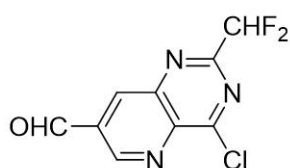


A-3 a、

またはその塩を、式 A-4 a の化合物：

【化 3 0】

40

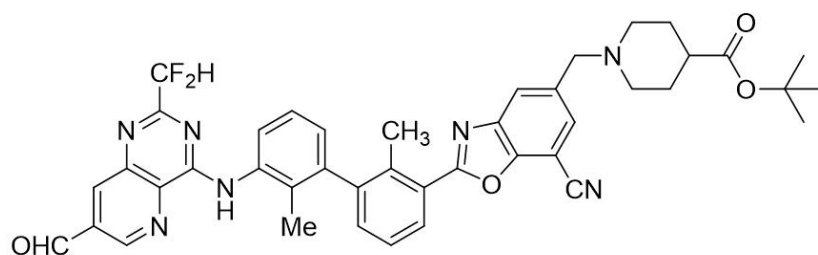


A-4 a、

またはその塩と、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で反応させて、式 A-5 a

50

の化合物：
【化 3 1】



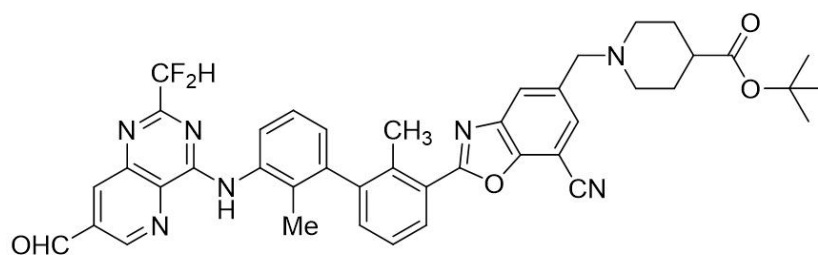
10

A-5 a、

またはその塩を形成させることと、

b) 前記式 A-5 a の化合物：

【化 3 2】

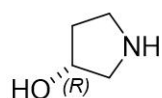


20

A-5 a、

またはその塩を、式 A-6 の化合物：

【化 3 3】

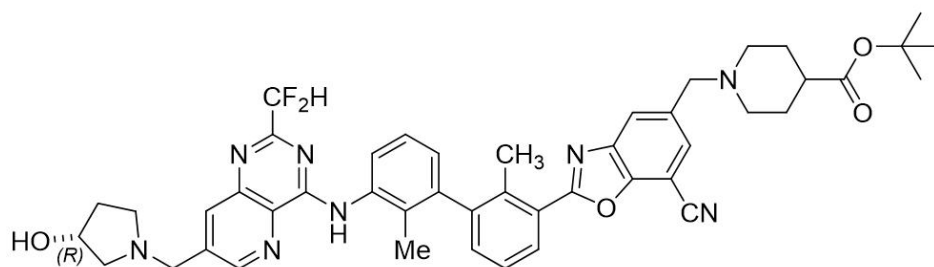


30

A-6、

またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：

【化 3 4】



40

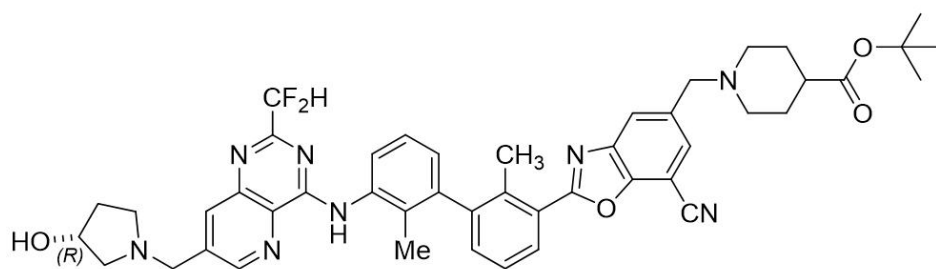
A-7 a、

またはその塩を形成させることと、

c) 前記式 A-7 a の化合物：

50

【化 3 5】

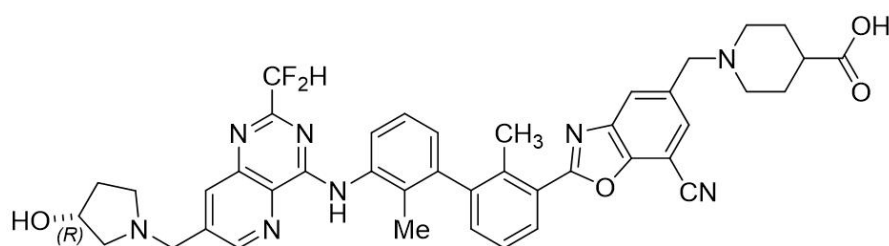


A-7a、

10

またはその塩をルイス酸と反応させて、前記式 1 の化合物：

【化 3 6】



20

1、

またはその塩を形成させることと、を含む、請求項 27 に記載のプロセス。

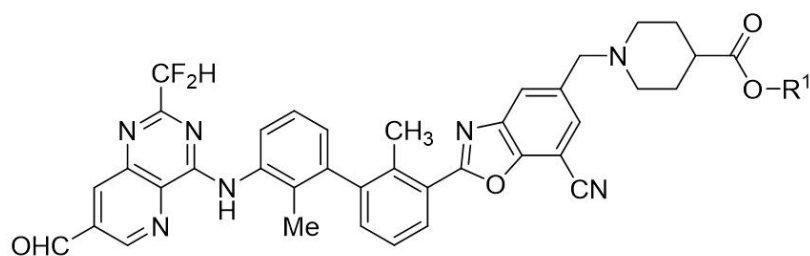
【請求項 3 5】

(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3' - ((2 - (ジフルオロメチル) - 7 - ((3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) ベンゾ [d]] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (式 1 の化合物)、またはその塩を調製するプロセスであって、

30

式 A - 5 の化合物：

【化 3 7】

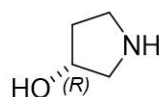


40

A-5、

またはその塩を、式 A - 6 の化合物：

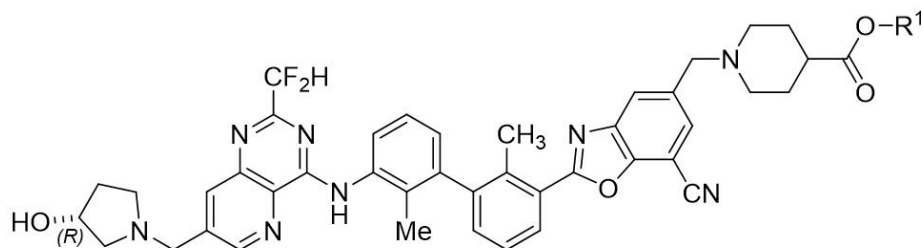
【化 3 8】



A-6、

50

またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7 の化合物：
【化 39】



10

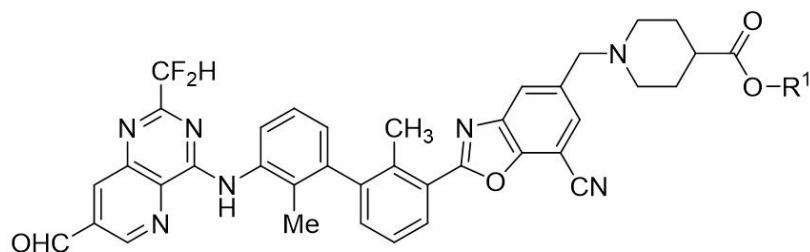
A-7、

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、前記プロセス。

【請求項 36】

前記プロセスが、
式 A-5 の化合物：

【化 40】

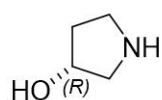


20

A-5、

またはその塩を、式 A-6 の化合物：

【化 41】

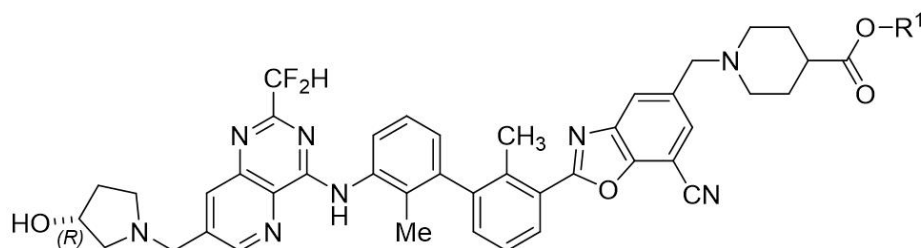


30

A-6、

またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7 の化合物：

【化 42】



40

A-7、

またはその塩を形成させることをさらに含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである

50

、請求項 27～32 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 37】

前記還元剤が、水素化ホウ素還元剤である、請求項 35 または 36 に記載のプロセス。

【請求項 38】

前記還元剤が、 NaBH_4 、 NaBH_3CN 、及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ から選択される、請求項 35～37 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 39】

前記式 A-5 の化合物または前記その塩と、前記式 A-6 の化合物または前記その塩との前記反応が、触媒の存在下で実行される、請求項 35～38 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

10

【請求項 40】

前記触媒が、ホウ酸トリメチルである、請求項 39 に記載のプロセス。

【請求項 41】

前記式 A-5 の化合物または前記その塩と、前記式 A-6 の化合物またはその塩との前記反応が、有機ニトリル及び有機ハロゲン化物を含む溶媒成分中で実行される、請求項 35～40 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

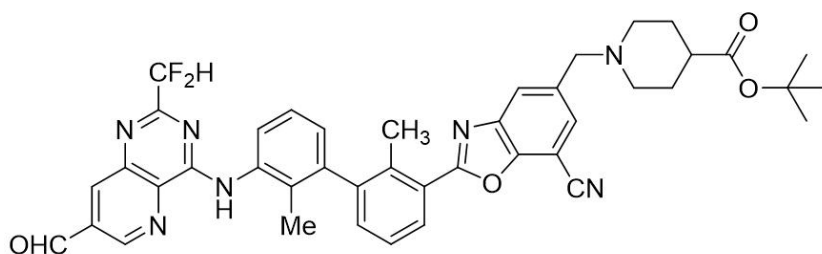
【請求項 42】

前記プロセスが、

式 A-5a の化合物：

【化 43】

20

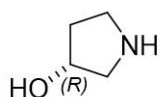


A-5a、

30

またはその塩を、式 A-6 の化合物：

【化 44】

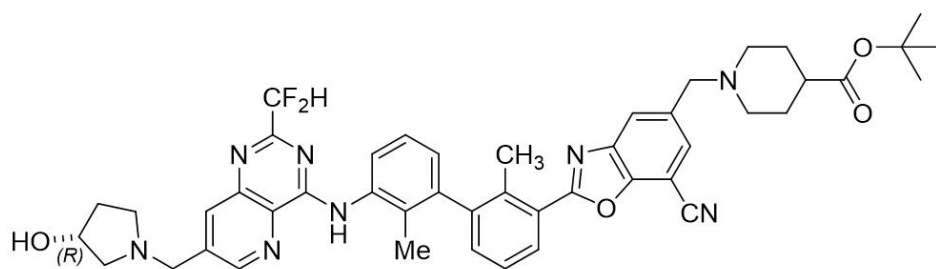


A-6、

またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7a の化合物：

40

【化 4 5】



A-7 a、

10

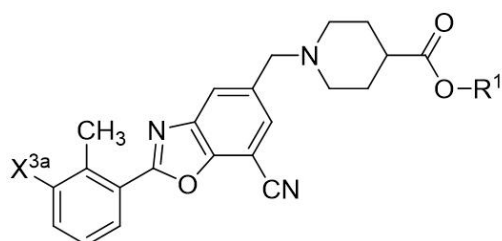
またはその塩を形成させることを含む、請求項 3 5 または 3 6 に記載のプロセス。

【請求項 4 3】

前記式 A-3 の化合物または前記その塩が、

式 A-1 の化合物：

【化 4 6】

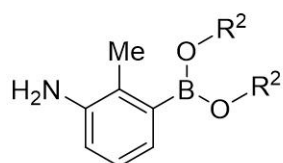


A-1、

20

またはその塩を、式 A-2 の化合物：

【化 4 7】



A-2、

30

またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、

X^{3a} が、ハロであり、

R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、

各 R^2 が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択されるか、または

各 R^2 が一緒に、任意選択で 1、2、3、もしくは 4 つの独立して選択される C_{1-4} アルキル基により置換される、 C_{2-3} アルキレンリンカーを形成する、請求項 2 1 ~ 2 4 及び 2 7 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

40

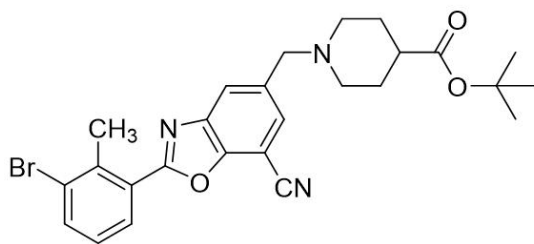
【請求項 4 4】

前記プロセスが、

式 A-1 a の化合物：

50

【化 4 8】

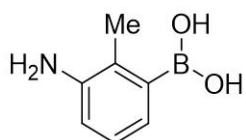


A-1 a、

10

またはその塩を、式 A-2 a の化合物：

【化 4 9】



A-2 a、

20

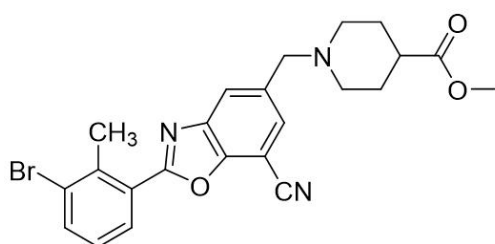
またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させることを含む、請求項 4 3 に記載のプロセス。

【請求項 4 5】

前記プロセスが、

式 A-1 a' の化合物：

【化 5 0】

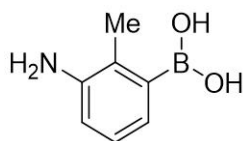


A-1 a'、

30

またはその塩を、式 A-2 a の化合物：

【化 5 1】



A-2 a、

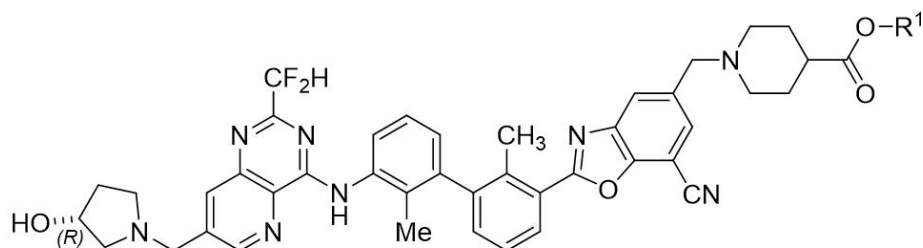
40

またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させることを含む、請求項 4 3 に記載のプロセス。

【請求項 4 6】

50

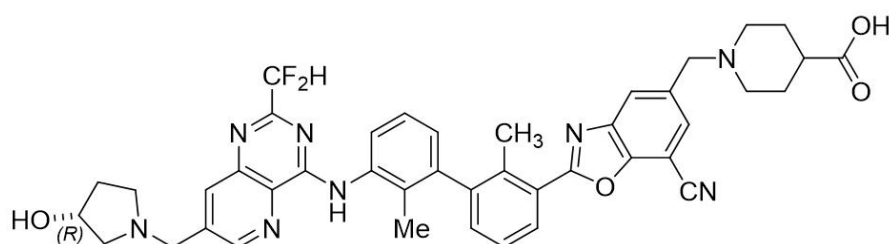
前記式 1 の化合物または前記その塩が、
式 A-7 の化合物：
【化 5 2】



10

A-7、

またはその塩を前記式 1 の化合物：
【化 5 3】



20

1、

またはその塩に変換することを含むプロセスによって調製され、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、請求項 15～18、24、及び 35～41 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 47】

前記式 A-7 の化合物または前記その塩から、前記式 1 の化合物または前記その塩への前記変換が、前記式 A-7 の化合物または前記その塩をルイス酸で処理することを含む、請求項 46 に記載のプロセス。

30

【請求項 48】

前記式 A-7 の化合物または前記その塩の前記変換に存在する前記ルイス酸が、ヨードトリメチルシランである、請求項 47 に記載のプロセス。

【請求項 49】

前記式 A-7 の化合物または前記その塩から、前記式 1 の化合物または前記その塩への前記変換が、前記式 A-7 の化合物または前記その塩を塩基で処理することを含む、請求項 46 に記載のプロセス。

【請求項 50】

前記式 A-7 の化合物または前記その塩の前記変換に存在する前記塩基が、水酸化ナトリウムである、請求項 47 に記載のプロセス。

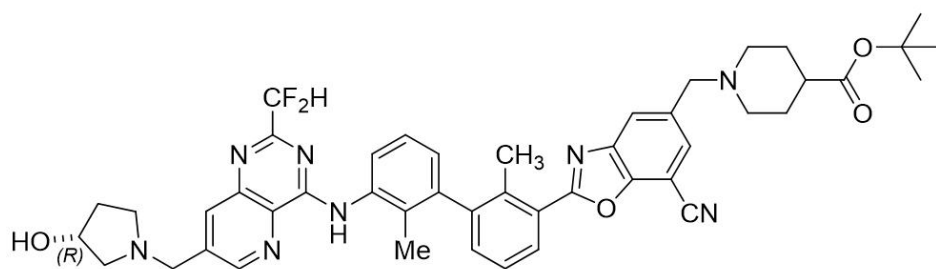
40

【請求項 51】

前記式 1 の化合物または前記その塩が、
式 A-7a の化合物：

50

【化 5 4】

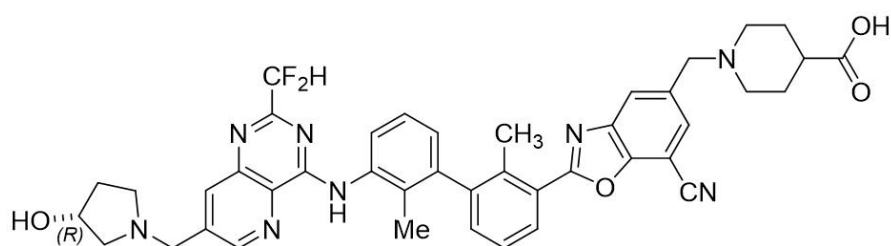


A-7 a、

10

またはその塩をルイス酸と反応させて、前記式 1 の化合物：

【化 5 5】



20

1、

またはその塩を形成させることを含むプロセスによって調製される、請求項 4 6 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

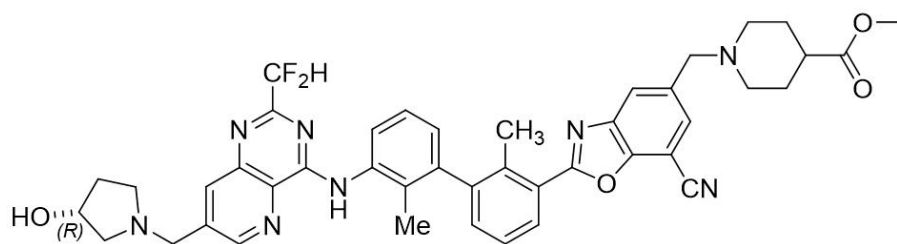
【請求項 5 2】

前記式 1 の化合物または前記その塩が、

式 A-7 a' の化合物：

【化 5 6】

30



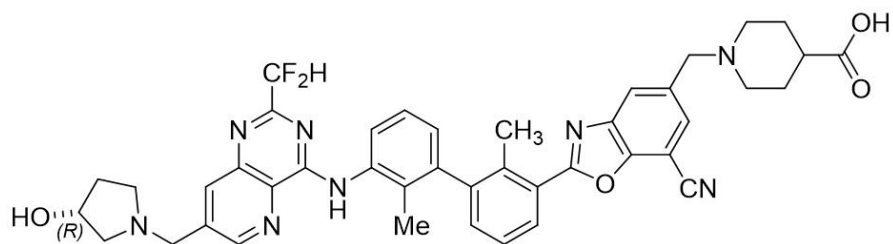
A-7 a'、

またはその塩を塩基と反応させて、前記式 1 の化合物：

40

50

【化 5 7】



10

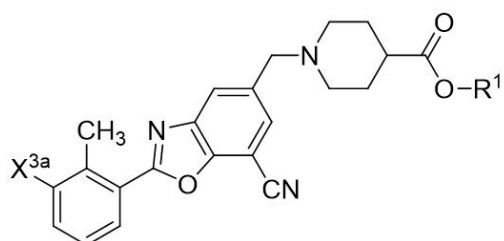
1、

またはその塩を形成させることを含むプロセスによって調製される、請求項 4 6 及び 4 9 ～ 5 0 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 5 3】

式 A - 1 の化合物：

【化 5 8】

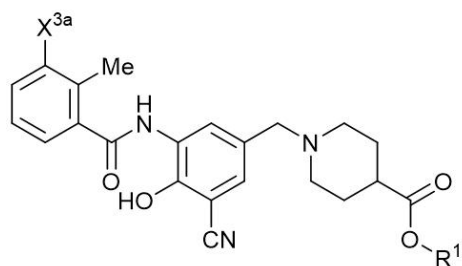


20

A - 1、

またはその塩を調製するプロセスであって、式 6 の化合物：

【化 5 9】



30

6、

またはその塩を酸化条件下で変換して、前記式 A - 1 の化合物または前記その塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{3a} が、ハロである、前記プロセス。

40

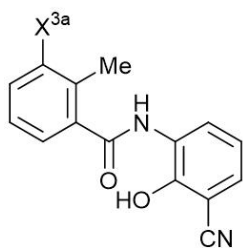
【請求項 5 4】

前記式 6 の化合物または前記その塩が、

式 5 の化合物：

50

【化 6 0】

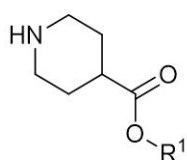


10

5、

またはその塩を、式 9 の化合物：

【化 6 1】



20

9、

またはその塩と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキル、及びパラホルムアルデヒドであり、 X^{3a} が、ハロである、請求項 53 に記載のプロセス。

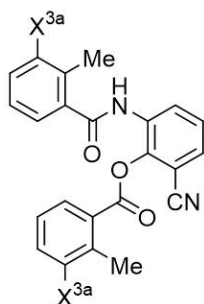
【請求項 55】

前記式 5 の化合物または前記その塩が、

式 4 の化合物：

【化 6 2】

30



40

4、

を前記式 5 の化合物またはその塩に加水分解することを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{3a} が、ハロである、請求項 54 に記載のプロセス。

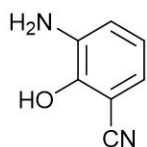
【請求項 56】

前記式 4 の化合物が、

式 3 の化合物：

50

【化 6 3】

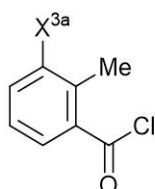


3、

またはその塩を、式 8 A の化合物：

10

【化 6 4】



8 A、

20

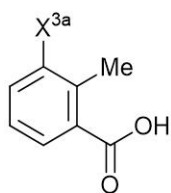
と、塩基の存在下で反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、X^{3 a} が、ハロである、請求項 5 5 に記載のプロセス。

【請求項 5 7】

前記式 8 A の化合物が、

式 8 の化合物：

【化 6 5】



8、

30

またはその塩を塩素化剤と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、X^{3 a} が、ハロである、請求項 5 6 に記載のプロセス。

【請求項 5 8】

X^{3 a} が、ブromoである、請求項 5 3 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 5 9】

40

R¹ が、 π -ブチルである、請求項 5 3 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

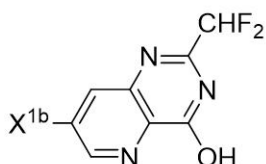
【請求項 6 0】

前記式 B - 1 の化合物または前記その塩が、

式 1 2 の化合物：

50

【化 6 6】



1 2、

10

またはその塩をハロゲン化剤と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{1b} が、ハロである、請求項 3 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 6 1】

X^{1b} が、ブromoである、請求項 6 0 に記載のプロセス。

【請求項 6 2】

前記ハロゲン化剤が、塩素化剤である、請求項 6 0 または 6 1 に記載のプロセス。

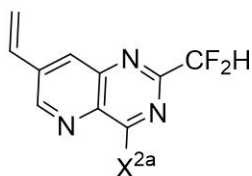
【請求項 6 3】

前記式 A - 4 の化合物または前記その塩が、

式 1 4 の化合物：

【化 6 7】

20



1 4

30

またはその塩を酸化して、前記式 A - 4 の化合物を形成させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{2a} が、ハロである、請求項 2 7 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 6 4】

X^{2a} が、クロロである、請求項 6 3 に記載のプロセス。

【請求項 6 5】

前記式 1 4 の化合物または前記その塩が、

式 1 3 の化合物：

【化 6 8】

40



1 3

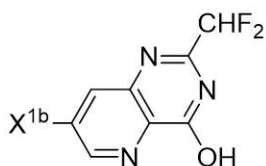
50

またはその塩をハロゲン化剤と反応させて、前記式 1 4 の化合物または前記その塩を形成させることを含むプロセスによって調製される、請求項 6 3 または 6 4 に記載のプロセス。

【請求項 6 6】

前記式 1 3 の化合物または前記その塩が、
式 1 2 の化合物：

【化 6 9】



10

1 2、

またはその塩を、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランと、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、前記式 1 3 の化合物または前記その塩を形成させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{1b} が、ハロである、請求項 6 5 に記載のプロセス。

【請求項 6 7】

前記式 1 2 の化合物または前記その塩が、
式 1 1 の化合物：

【化 7 0】



1 1、

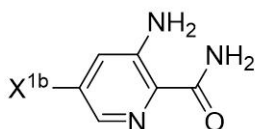
30

またはその塩を塩基と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{1b} が、ハロである、請求項 6 6 に記載のプロセス。

【請求項 6 8】

前記式 1 1 の化合物または前記その塩が、
式 1 0 の化合物：

【化 7 1】



40

1 0、

またはその塩を 2, 2-ジフルオロ酢酸無水物と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{1b} が、ハロである、請求項 6 7 に記載のプロセス。

【請求項 6 9】

X^{1b} が、ブromoである、請求項 6 6 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

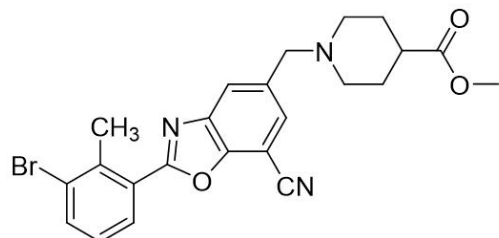
【請求項 7 0】

50

(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3 ' - ((2 - (ジフルオロメチル) - 7 - ((3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、またはその塩を調製するプロセスであって、

(a) 式 A - 1 a ' の化合物：

【化 7 2】

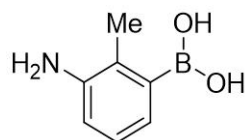


10

A - 1 a ' 、

またはその塩を、式 A - 2 a の化合物：

【化 7 3】

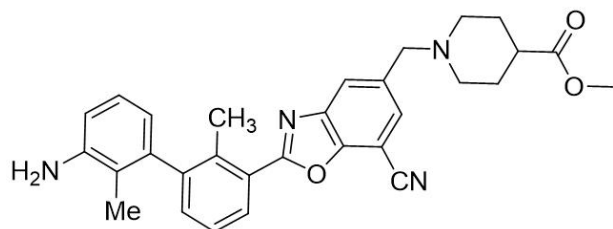


20

A - 2 a 、

またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A - 3 a ' の化合物：

【化 7 4】



30

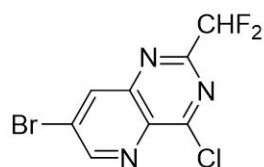
A - 3 a ' 、

またはその塩を形成させることと、

40

(b) 前記式 A - 3 a ' の化合物または前記その塩を、式 B - 1 a の化合物：

【化 7 5】

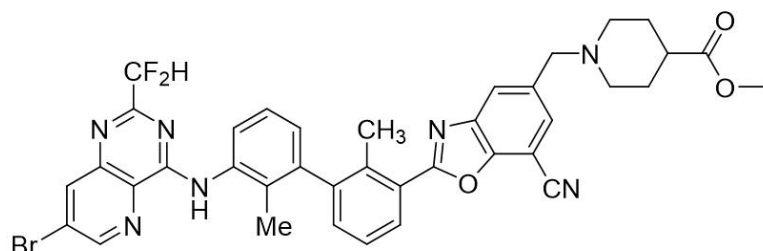


B - 1 a 、

50

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a' の化合物：

【化 7 6】



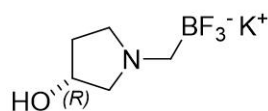
10

B-2 a'、

またはその塩を形成させることと、

(c) 前記式 B-2 a' の化合物または前記その塩を、式 B-3 a の塩：

【化 7 7】

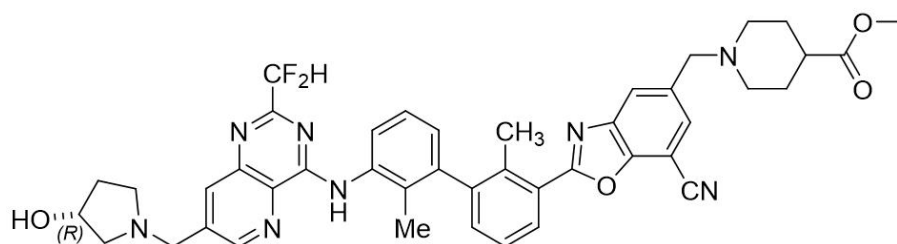


B-3 a、

20

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 a' の化合物：

【化 7 8】



30

A-7 a'、

またはその塩を形成させることと、

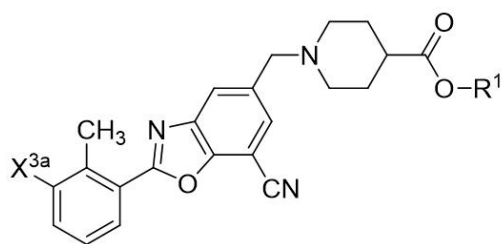
(d) 前記式 A-7 a' の化合物または前記その塩を脱保護して、前記 (R)-1-(7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸、または前記その塩を形成させることと、を含む、前記プロセス。

40

【請求項 7 1】

(a) 式 A-1 の化合物：

【化 7 9】



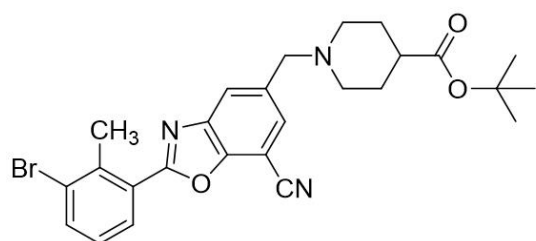
A-1、

10

もしくはその塩（式中、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{3a} は、ハロである）、
または

（b）式 A-1 a の化合物：

【化 8 0】



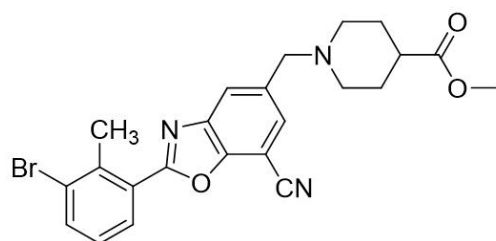
20

A-1 a、

もしくはその塩、または

（c）式 A-1 a' の化合物：

【化 8 1】



30

A-1 a'、

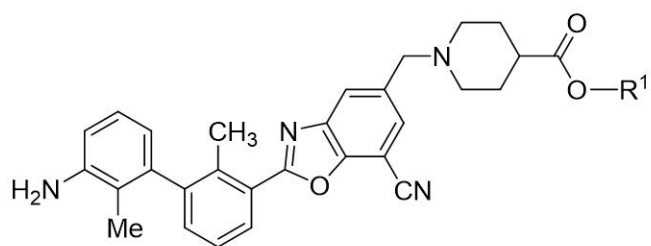
もしくはその塩、または

（d）式 A-3 の化合物：

40

50

【化 8 2】

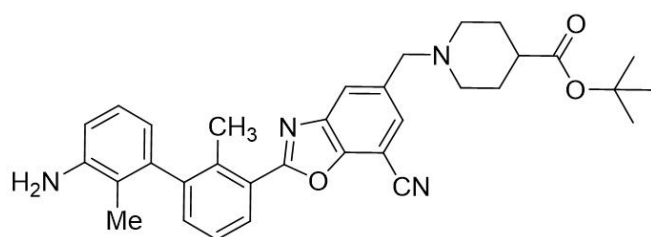


A-3、

10

もしくはその塩（式中、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである）、または
 （e）式 A-3 a の化合物：

【化 8 3】

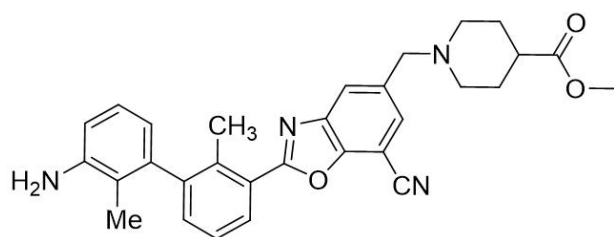


A-3 a、

20

もしくはその塩、または
 （f）式 A-3 a' の化合物：

【化 8 4】

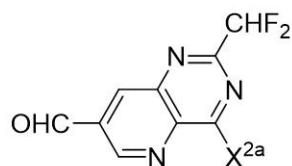


A-3 a'、

30

もしくはその塩、または
 （g）式 A-4 の化合物：

【化 8 5】



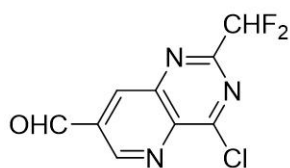
A-4、

40

50

もしくはその塩（式中、 X^{2a} は、ハロゲンである）、または
（h）式 A-4a の化合物：

【化 86】

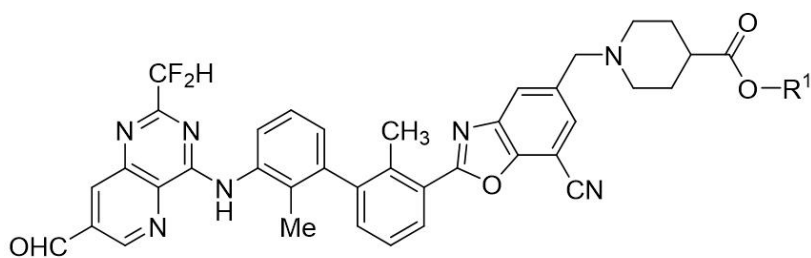


A-4a、

10

もしくはその塩、または
（i）式 A-5 の化合物：

【化 87】

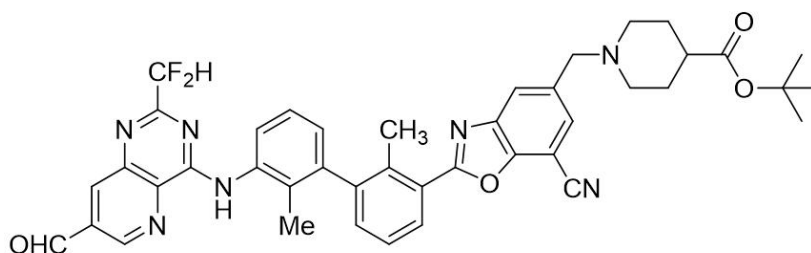


A-5、

20

もしくはその塩（式中、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである）、または
（j）式 A-5a の化合物：

【化 88】



A-5a、

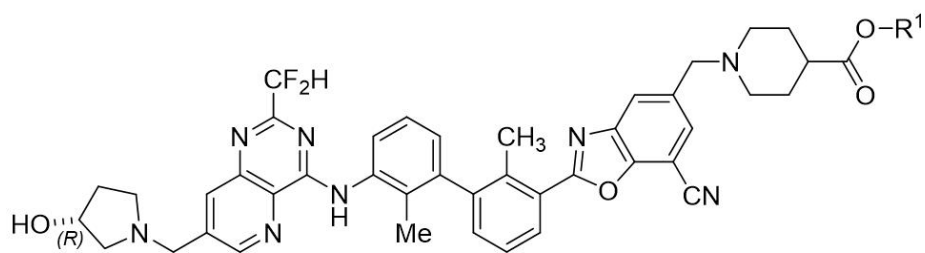
30

もしくはその塩、または
（k）式 A-7 の化合物：

40

50

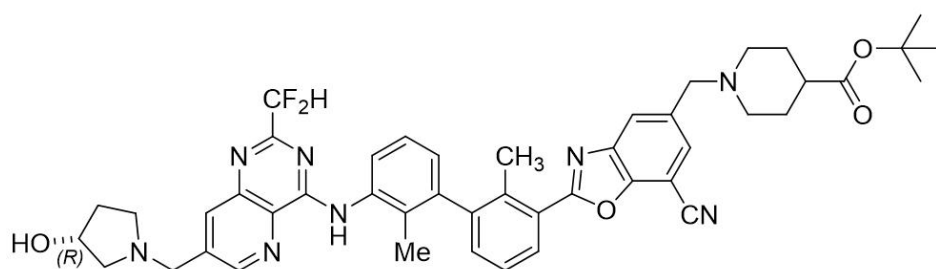
10



20

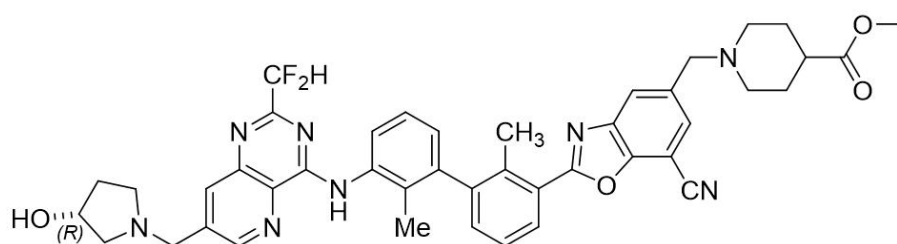
30

40



50

【化 9 1】



50

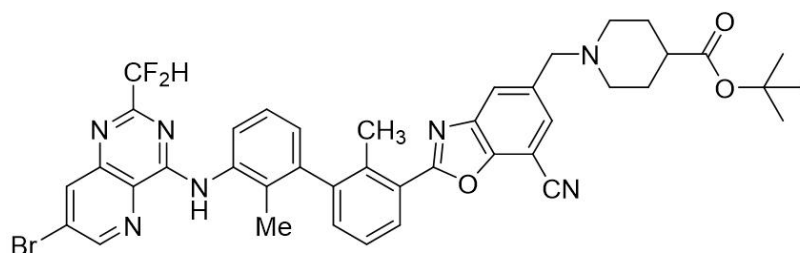
Cc1ccc(cc1)-c2cc(C)c3nc4c5cc(C#N)c(CCN6CCCCC6C(=O)O[R1])cc5n4n3c2Nc7nc(C(F)(F)F)c8cc(X1b)ncn78

B-2、

もしくはその塩（式中、 R^{1b} は、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} は、ハロである）、または

（o）式B-2aの化合物：

【化93】



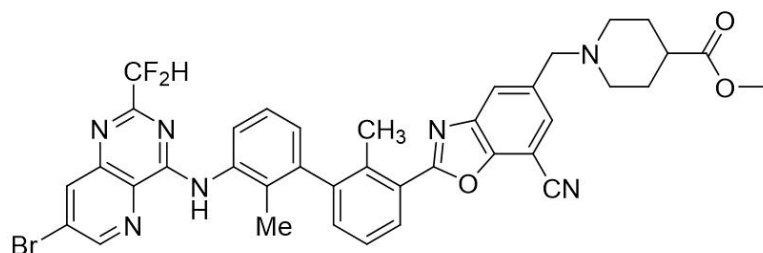
10

B-2a、

もしくはその塩、または

（p）式B-2a'の化合物：

【化94】



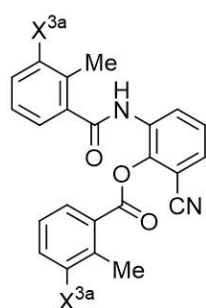
20

B-2a'、

もしくはその塩、または

（q）式4の化合物：

【化95】



4

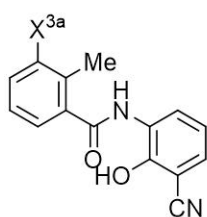
40

もしくはその塩（式中、 X^{3a} は、ハロである）、または

（r）式5の化合物：

50

【化 9 6】

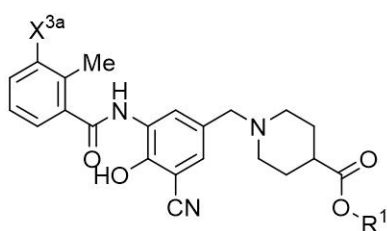


5、

10

もしくはその塩（式中、 X^{3a} は、ハロである）、または
（s）式 6 の化合物：

【化 9 7】

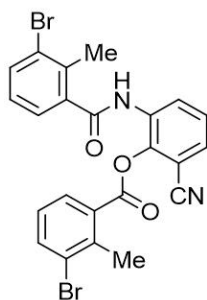


20

6、

もしくはその塩（式中、 X^{3a} は、ハロであり、 R^1 は、 t -ブチルである）、または
（t）式 4 a の化合物：

【化 9 8】



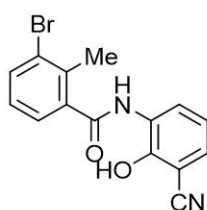
30

4 a、

もしくはその塩、または
（u）式 5 a の化合物：

40

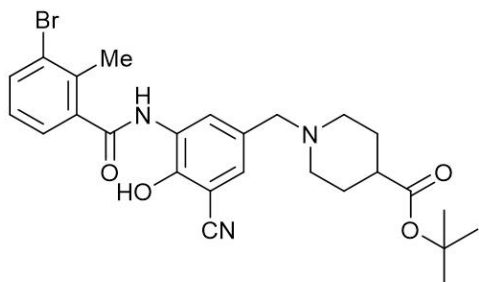
【化 9 9】



5 a、

50

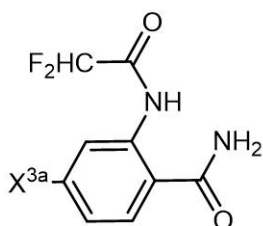
もしくはその塩、または
 (v) 式 6 a の化合物：
 【化 1 0 0】



10

6 a、

もしくはその塩、または
 (w) 式 1 1 の化合物：
 【化 1 0 1】

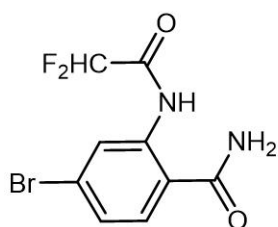


20

1 1、

もしくはその塩（式中、X^{3 a} は、ハロである）、または
 (x) 式 1 1 a の化合物：
 【化 1 0 2】

30



1 1 a、

40

もしくはその塩、から選択される、化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本願は、2020年11月6日に出願された米国仮出願第63／110,792号の利益を主張するものであり、同文献は参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

本願は、PD-1／PD-L1阻害剤である(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-((2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチ

50

ル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アミノ) -2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) メチル) ペペリジン-4-カルボン酸、ならびにその塩及び結晶形態の調製のためのプロセス及び中間体に関し、該 PD-1 / PD-L1 阻害剤ならびにその固体形態及び結晶形態は、感染性疾患及びがんを含めた種々の疾患の処置に有用である。

【背景技術】

【0003】

免疫系は、がん等の疾患の制御及び根絶において重要な役割を果たす。しかしながら、がん細胞はしばしば、それらの増殖に有利となるように免疫系を回避または抑制するための戦略を発達させる。1つのかかる機構は、免疫細胞上に発現した共刺激及び共抑制分子の発現を変化させることである (Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9)。PD-1 等の抑制性免疫チェックポイントのシグナル伝達を遮断することは、有望で有効な治療法であることが判明している。

【0004】

プログラム細胞死-1 (PD-1)、別名 CD279 は、活性化 T 細胞、ナチュラルキラー T 細胞、B 細胞、及びマクロファージ上に発現した細胞表面受容体である (Greenwald et al, Annu. Rev. Immunol. 2005, 23: 515-548, Okazaki and Honjo, Trends Immunol 2006, (4): 195-201)。それは、本来備わっている負のフィードバック機構として T 細胞の活性化を阻止するように機能し、これが次いで自己免疫を低減し、自己寛容を促進する。さらに、PD-1 はまた、がん及びウイルス感染症のような疾患における抗原特異的 T 細胞応答の抑制においても必要不可欠な役割を果たすことが知られている (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245, Postow et al, J. Clinical Oncol. 2015, 1-9)。

【0005】

PD-1 の構造は、細胞外免疫グロブリン可変部様ドメイン、続いて膜貫通領域及び細胞内ドメインからなる (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553)。細胞内ドメインは、免疫受容体チロシン依存性抑制モチーフ及び免疫受容体チロシン依存性スイッチモチーフに位置する 2 つのリン酸化部位を含有し、このことは PD-1 が T 細胞受容体媒介シグナルを負に調節することを示唆する。PD-1 は、PD-L1 及び PD-L2 の 2 つのリガンドを有し (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553, Latchman et al, Nat Immunol 2001, 2, 261-268)、それらはそれらの発現パターンが異なる。PD-L1 タンパク質は、リポ多糖及び GM-CSF 処理に応答してマクロファージ及び樹状細胞上で、ならびに T 細胞受容体及び B 細胞受容体のシグナル伝達時に T 細胞及び B 細胞上で上方制御される。PD-L1 はまた、ほぼ全ての腫瘍細胞上にも高発現しており、その発現は、IFN- γ 処理後にさらに増加する (Iwai et al, PNAS 2002, 99 (19): 12293-7, Blank et al, Cancer Res 2004, 64 (3): 1140-5)。実際、腫瘍の PD-L1 発現状態は、複数の腫瘍の種類において予後因子であることが示されている (Wang et al, Eur J Surg Oncol 2015, Huang et al, Oncol Rep 2015, Sabatier et al, Oncotarget 2015, 6 (7): 5449-5464)。対照的に、PD-L2 の発現はより限られており、主に樹状細胞によって発現される (Nakae et al, J Immunol 2006, 177: 566-73)。T 細胞上での PD-1 とそのリガンド PD-L1 及び PD-L2 とのライゲーションは、IL-2 及び IFN- γ の産生、ならびに T 細胞受容体の活性化時に誘導される細胞増殖を阻害するシグナルを送達する (Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32 (3): 634-43, Freeman et al, J Exp Med 2000, 192 (7): 1027-34)。この機構は、Syk 及び Lck リン酸化等の、T 細胞受容体シグナル伝達を

10

20

30

40

50

阻害するための S H P - 2 または S H P - 1 ホスファターゼの動員を伴う (S h a r p e e t a l , N a t I m m u n o l 2 0 0 7 , 8 , 2 3 9 - 2 4 5) 。 P D - 1 シグナル伝達軸の活性化はまた、N F - κ B 及び A P 1 経路の活性化、ならびに I L - 2 、 I F N - γ 、及び T N F 等のサイトカイン産生に必要である、P K C - θ 活性化ループのリン酸化も減衰させる (S h a r p e e t a l , N a t I m m u n o l 2 0 0 7 , 8 , 2 3 9 - 2 4 5 、 C a r t e r e t a l , E u r J I m m u n o l 2 0 0 2 , 3 2 (3) : 6 3 4 - 4 3 、 F r e e m a n e t a l , J E x p M e d 2 0 0 0 , 1 9 2 (7) : 1 0 2 7 - 3 4) 。

【 0 0 0 6 】

前臨床動物研究からのいくつかの証拠は、P D - 1 及びそのリガンドが免疫応答を負に調節することを示している。P D - 1 欠損マウスは、ループス様の糸球体腎炎及び拡張型心筋症を発症することが示されている (N i s h i m u r a e t a l , I m m u n i t y 1 9 9 9 , 1 1 : 1 4 1 - 1 5 1 、 N i s h i m u r a e t a l , S c i e n c e 2 0 0 1 , 2 9 1 : 3 1 9 - 3 2 2) 。慢性感染症の L C M V モデルを使用して、P D - 1 / P D - L 1 相互作用が、ウイルス特異的 C D 8 T 細胞のエフェクター機能の活性化、拡張、及び獲得を阻害することが示されている (B a r b e r e t a l , N a t u r e 2 0 0 6 , 4 3 9 , 6 8 2 - 7) 。まとめると、これらのデータは、T 細胞応答を増強または「救済」するための、P D - 1 媒介抑制性シグナル伝達カスケードを遮断するような治療アプローチの開発を支持する。したがって、P D - 1 / P D - L 1 タンパク質 / タンパク質間相互作用を遮断する新たな化合物及び塩が必要とされている。

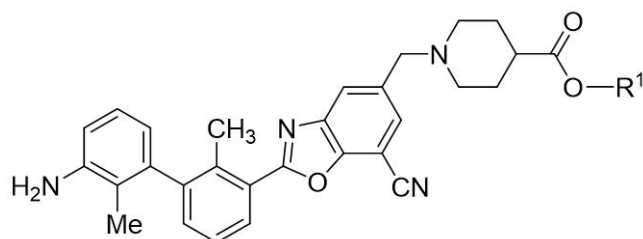
【発明の概要】

【 0 0 0 7 】

本開示は、(R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3 ' - ((2 - (ジフルオロメチル) - 7 - ((3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (式 1 の化合物) 、またはその塩を調製するプロセスに関し、該プロセスは、

式 A - 3 の化合物：

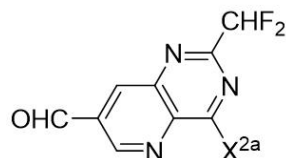
【化 1】



A - 3、

またはその塩を、式 A - 4 の化合物：

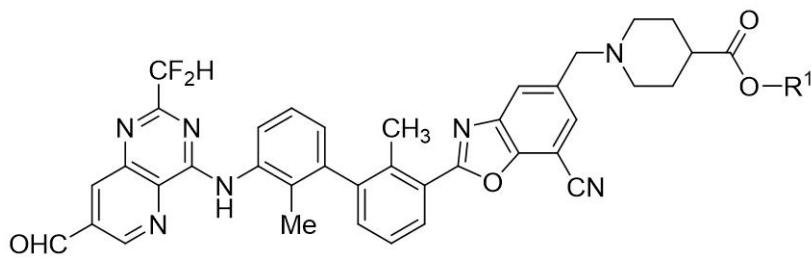
【化 2】



A - 4

またはその塩と反応させて、式 A - 5 の化合物：

【化 3】



A-5、

10

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^2 が、ハロである。

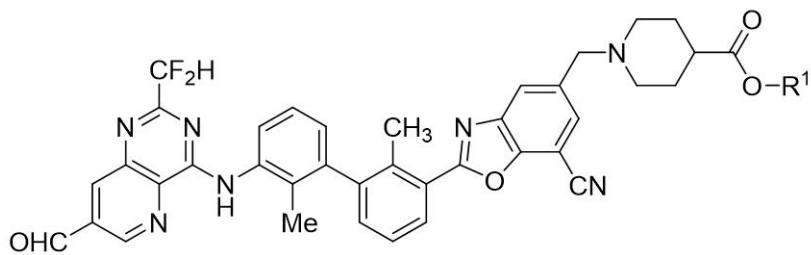
【0008】

本開示はさらに、(R)-1-((7-シアノ-2-((3'-((2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式1の化合物)、またはその塩を調製するプロセスに関し、該プロセスは、

式A-5の化合物：

20

【化 4】

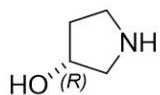


A-5、

30

またはその塩を、式A-6の化合物：

【化 5】

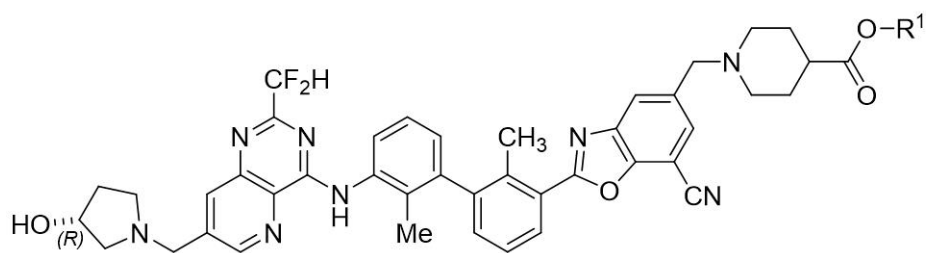


A-6、

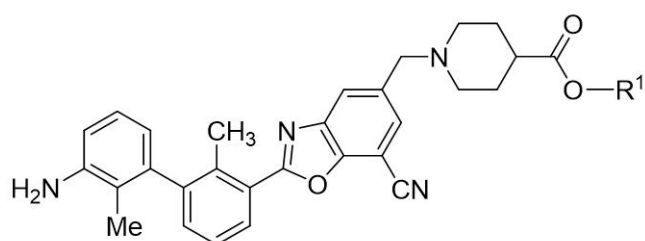
またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式A-7の化合物：

40

10



20



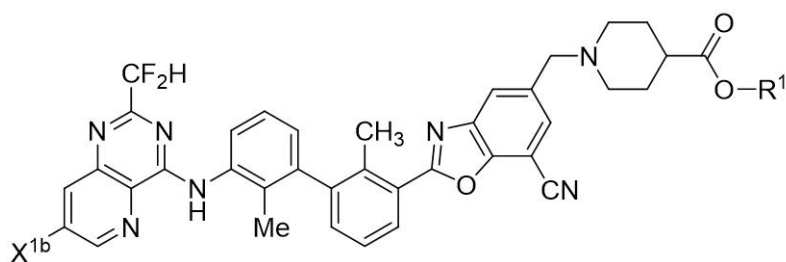
30

X1b-c1ccc2nc(C(F)(F)F)c(X2b)nc2c1

40

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B - 2 の化合物：

【化 9】



B-2、

10

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} 及び X^{2b} が独立して、ハロである。

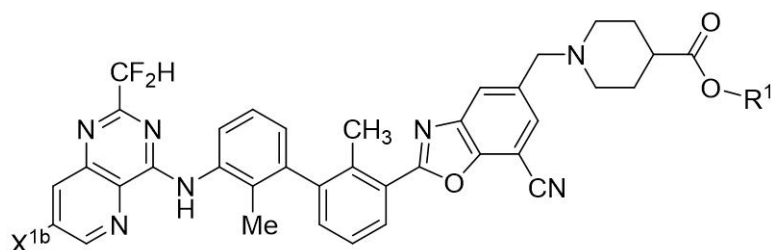
【0010】

本開示はさらに、(R)-1-(7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式1の化合物)、またはその塩を調製するプロセスに関し、該プロセスは、

式B-2の化合物：

20

【化10】

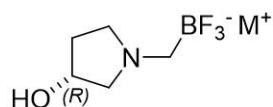


B-2、

30

またはその塩を、式B-3の塩：

【化11】

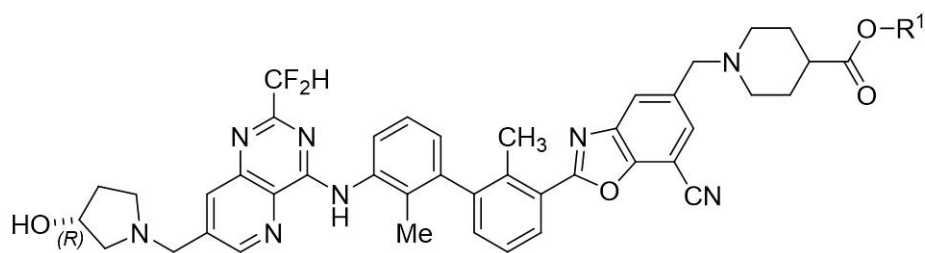


B-3、

(式中、 M^+ は、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、または Cs^+ である)と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式A-7の化合物：

40

【化 1 2】



A-7、

10

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} が、ハロである。

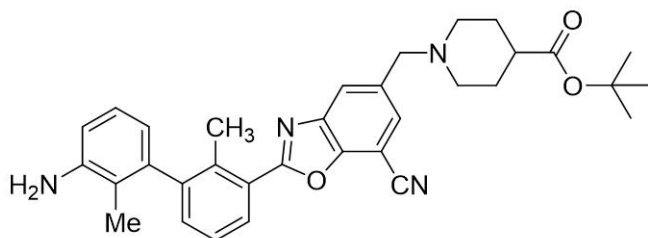
【0011】

本開示はさらに、(R)-1-((7-シアノ-2-((3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式1の化合物)、またはその塩を調製するプロセスに関し、該プロセスは、

a) 式A-3aの化合物：

20

【化 1 3】

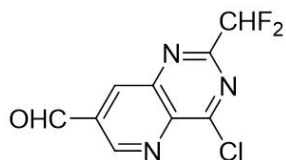


A-3a、

30

またはその塩を、式A-4aの化合物：

【化 1 4】



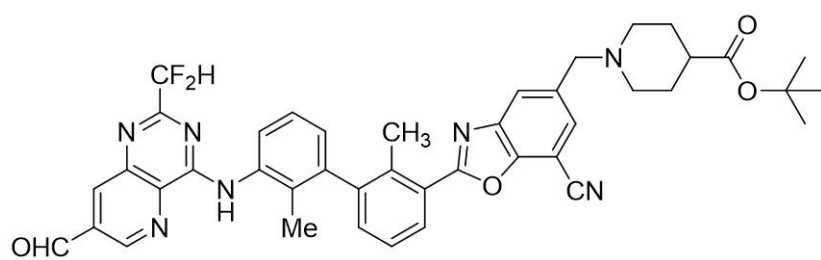
A-4a、

40

またはその塩と、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で反応させて、式A-5aの化合物：

50

【化 1 5】



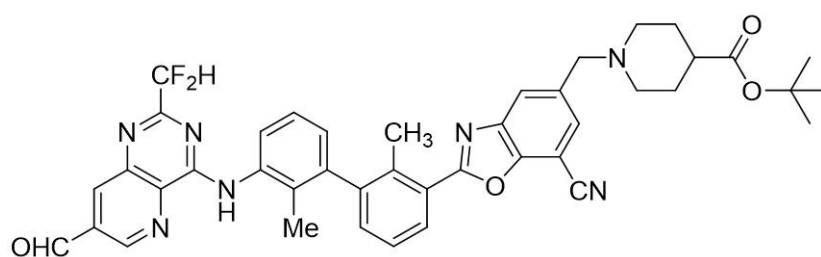
A-5 a、

10

またはその塩を形成させることと、

b) 式 A-5 a の化合物：

【化 1 6】

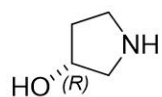


A-5 a、

20

またはその塩を、式 A-6 の化合物：

【化 1 7】

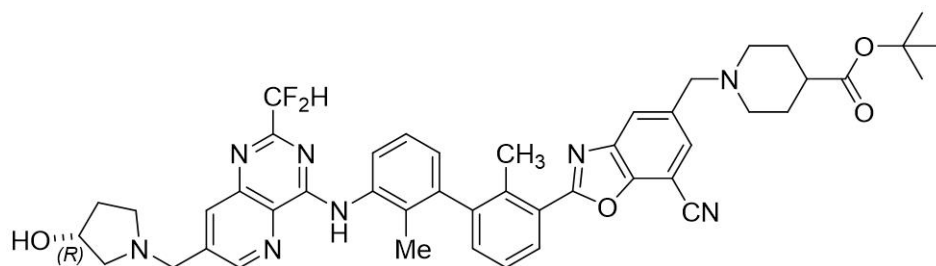


A-6、

30

またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：

【化 1 8】



A-7 a、

40

またはその塩を形成させることと、

c) 式 A-7 a の化合物：

50

10



【化 2 0】



【 0 0 1 2 】

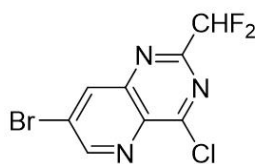
30

【化 2 1】



またはその塩を、式 B - 1 a の化合物：

【化 2 2】

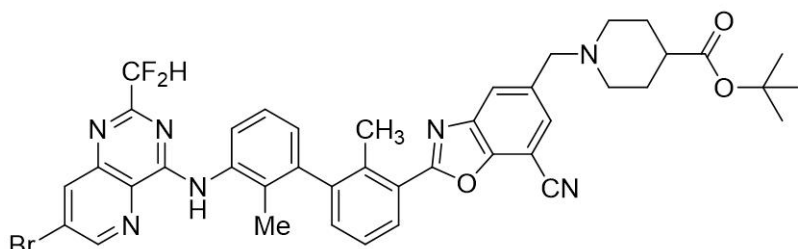


B-1 a、

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a の化合物：

10

【化 2 3】



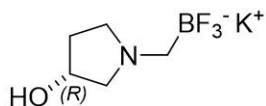
B-2 a、

20

またはその塩を形成させることと、

b) 式 B-2 a の化合物またはその塩を、式 B-3 a の塩：

【化 2 4】

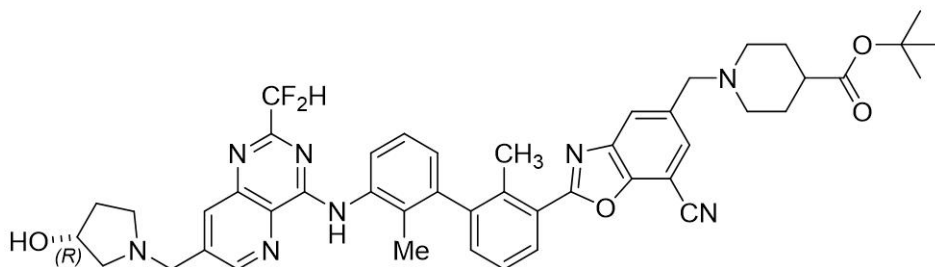


B-3 a、

30

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：

【化 2 5】



A-7 a、

40

またはその塩を形成させることと、

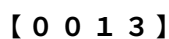
c) 式 A-7 a の化合物：

50

10



【化 2 7】



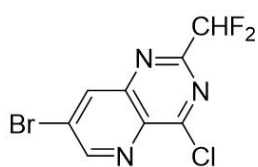
30

【化 2 8】



またはその塩を、式 B - 1 a の化合物：

【化 2 9】

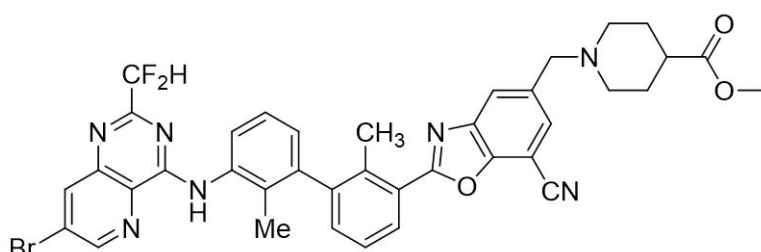


B-1 a、

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a' の化合物：

10

【化 3 0】



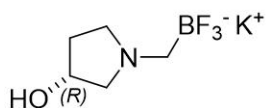
B-2 a'、

20

またはその塩を形成させることと、

b) 式 B-2 a' の化合物またはその塩を、式 B-3 a の塩：

【化 3 1】

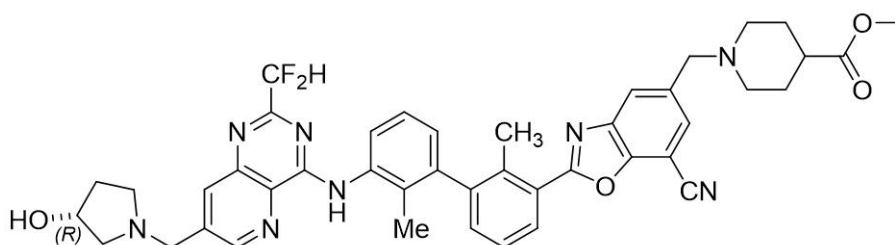


B-3 a、

30

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 a' の化合物：

【化 3 2】



A-7 a'、

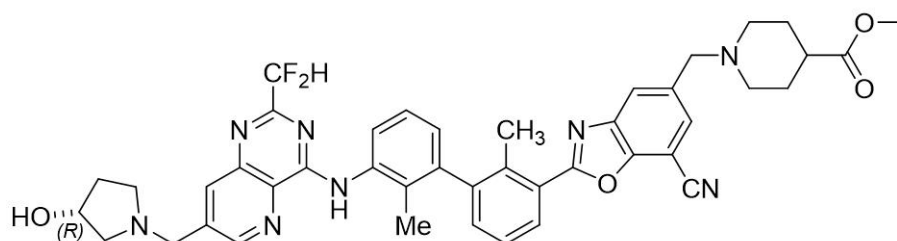
40

またはその塩を形成させることと、

c) 式 A-7 a' の化合物：

50

【化 3 3】

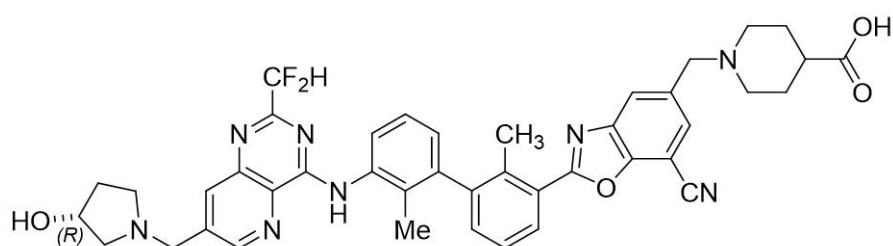


A-7 a'、

10

またはその塩を塩基の存在下で脱保護して、式 1 の化合物：

【化 3 4】



20

1、

またはその塩を形成させることと、を含む。

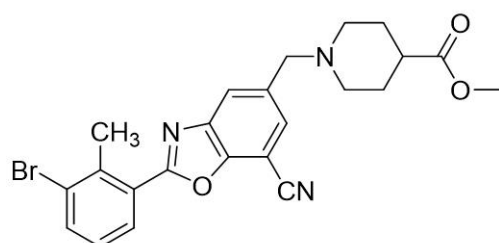
【0014】

本開示はまた、(R)-1-((7-シアノ-2-((3'-((2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸、またはその塩を調製するプロセスも提供し、該プロセスは、

30

(a) 式 A-1 a' の化合物：

【化 3 5】



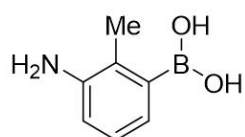
40

A-1 a'、

またはその塩を、式 A-2 a の化合物：

50

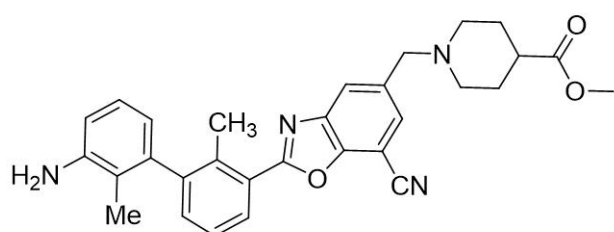
【化 3 6】



A-2 a、

またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 3 a' の化合物：

【化 3 7】

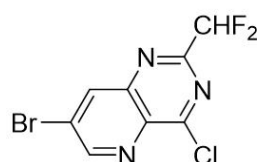


A-3 a'、

またはその塩を形成させることと、

(b) 式 A-3 a' の化合物またはその塩を、式 B-1 a の化合物：

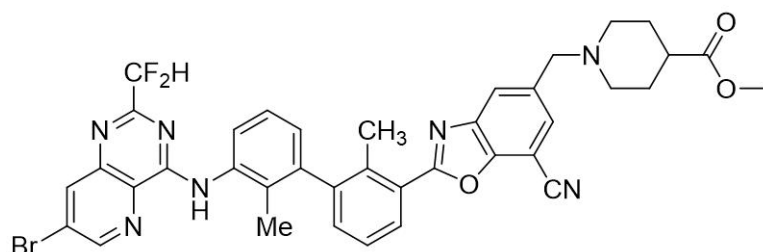
【化 3 8】



B-1 a、

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a' の化合物：

【化 3 9】



B-2 a'、

またはその塩を形成させることと、

(c) 式 B-2 a' の化合物またはその塩を、式 B-3 a の塩：

10

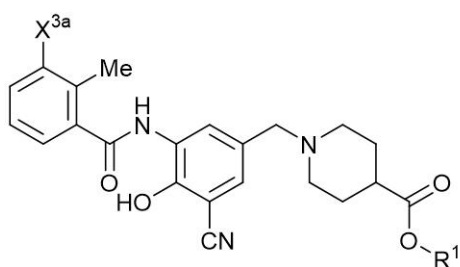
20

30

40

50

【化 4 3】



10

6、

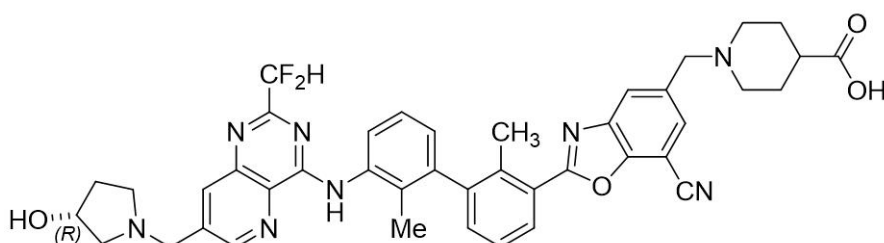
またはその塩を酸化条件下で変換して、式 A-1 の化合物またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{3a} が、ハロである。

【0016】

本開示はさらに、(R)-1-((7-シアノ-2-((3'-((2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸 (PD-1 / PD-L1 相互作用の阻害剤である、式 1 の化合物) の固体形態及び塩形態に関する。

20

【化 4 4】



30

式 1 の化合物

【0017】

本開示はさらに、式 1 の化合物の結晶性遊離塩基形態及びメタンスルホン酸塩に関する。

【0018】

本開示はさらに、式 1 の化合物の塩の結晶形態に関する。

【0019】

本開示はさらに、本明細書に記載の固体形態または塩形態と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む薬学的組成物に関する。本開示はさらに、本明細書に記載の薬学的組成物を含む固体剤形に関する。

40

【0020】

本開示はさらに、PD-1 / PD-L1 相互作用を阻害する方法に関し、該方法は、患者に、本明細書に記載の固体形態または塩形態を投与することを含む。

【0021】

本開示はさらに、PD-1 / PD-L1 相互作用の阻害に関連する疾患または障害を処置することに関し、該処置は、患者に、本明細書に記載の固体形態及び塩形態を投与することを含む。本開示はさらに、患者において免疫応答を増強する、刺激する、及び／または増加させることに、該増強、該刺激、及び／または該増加は、患者に、本明細書に記載の固体形態及び塩形態を投与することを含む。

【0022】

50

本開示はまた、本明細書に記載の方法のうちのいずれかにおける使用に向けた医薬の製造のための、本明細書に記載の固体形態及び塩形態の使用も提供する。

【0023】

本開示はまた、本明細書に記載の方法のうちのいずれかにおける使用に向けた、本明細書に記載の固体形態及び塩形態の使用も提供する。

【0024】

本開示はさらに、下記に詳述されるステップを含む、式1の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するプロセスを提供する。

【0025】

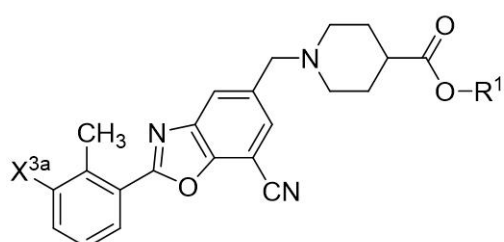
本開示はさらに、本明細書に記載の固体形態及び塩形態を調製するためのプロセスに関する。

10

【0026】

本開示はさらに、式A-1の化合物：

【化45】



20

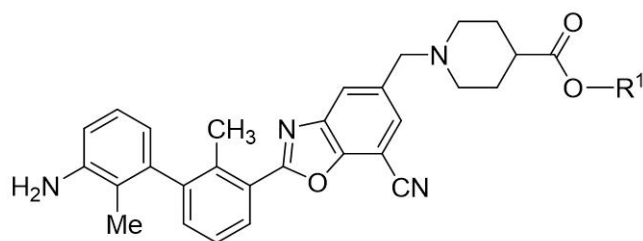
A-1、

またはその塩に関し、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{3a} が、ハロである。

【0027】

本開示はさらに、式A-3の化合物：

【化46】



30

A-3、

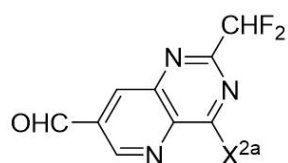
またはその塩に関し、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである。

【0028】

40

本開示はさらに、式A-4の化合物：

【化47】



A-4、

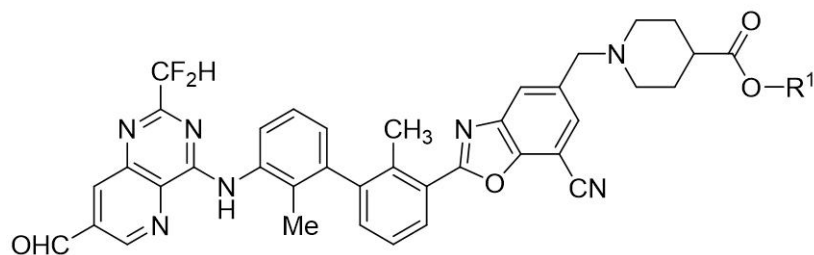
50

またはその塩に関し、式中、 X^{2a} が、ハロである。

【0029】

本開示はさらに、式A-5の化合物：

【化48】



10

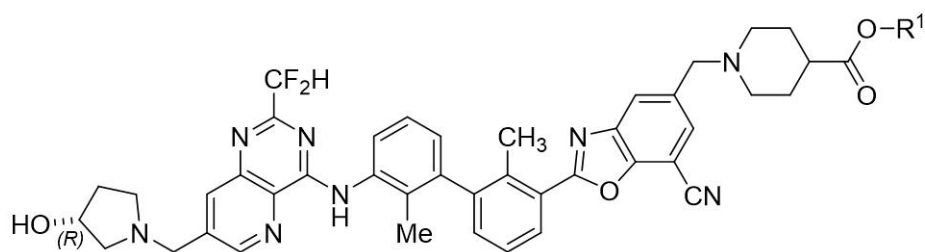
A-5、

またはその塩に関し、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである。

【0030】

本開示はさらに、式A-7の化合物：

【化49】



20

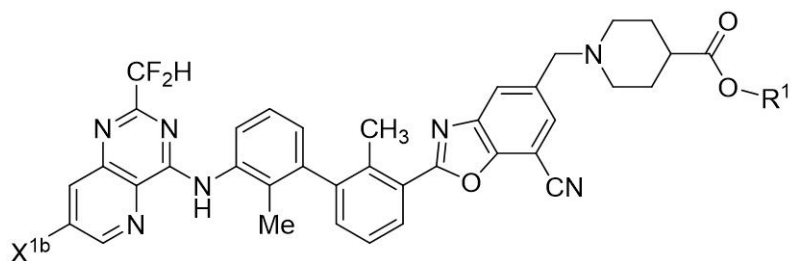
A-7、

またはその塩に関し、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである。

【0031】

本開示はさらに、式B-2の化合物：

【化50】



40

B-2、

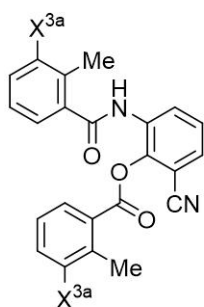
またはその塩に関し、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} が、ハロである。

【0032】

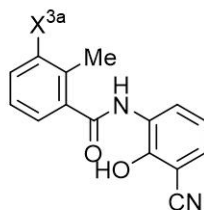
本開示はさらに、式4の化合物、式5の化合物、及び式6の化合物：

50

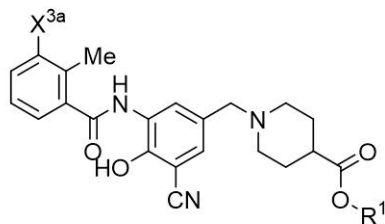
【化 5 1】



4



5



6、

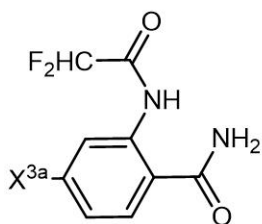
10

またはその塩から選択される化合物に関し、式中、各 X^{3a} が独立して、ハロであり、 R^1 が、 t -ブチルである。

【0033】

本開示はさらに、式 11 の化合物：

【化 5 2】



11、

20

またはその塩に関し、式中、 X^{3a} が、ハロである。

【図面の簡単な説明】

【0034】

30

【図 1】式 1 の化合物の結晶性遊離塩基である形態 I の XRPD パターンを示す。

【図 2】式 1 の化合物の結晶性遊離塩基である形態 I の DSC サーモグラム及び TGA サーモグラムを示す。

【図 3】式 1 の化合物の結晶性遊離塩基である形態 II の XRPD パターンを示す。

【図 4】式 1 の化合物の結晶性遊離塩基である形態 II の DSC サーモグラム及び TGA サーモグラムを示す。

【図 5】式 1 の化合物のメタンスルホン酸塩である形態 III の XRPD パターンを示す。

【図 6】式 1 の化合物のメタンスルホン酸塩である形態 III の DSC サーモグラム及び TGA サーモグラムを示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0035】

合成プロセス

本開示は、とりわけ、(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式 1 の化合物)、またはその塩を調製するプロセスに関する。

【0036】

式 1 の化合物は、その塩を含めて、既知の有機合成技法を使用して調製することができ

50

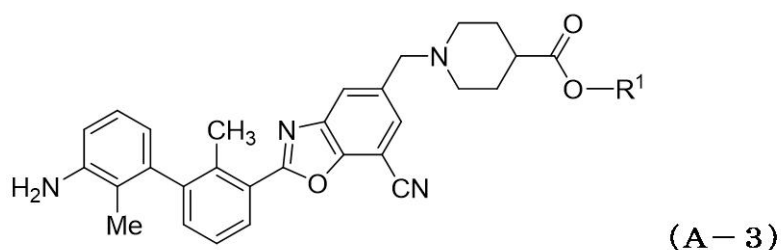
、多数の可能な合成経路のうちのいずれかに従って合成することができる。式 1 の化合物は、米国特許公開第 2019 / 0300524 号に記載され、同文献の全体が参照により本明細書に援用される。

【0037】

一部の実施形態では、本開示は、式 1 の化合物またはその塩を調製するプロセスを提供し、該プロセスは、

式 A-3 の化合物：

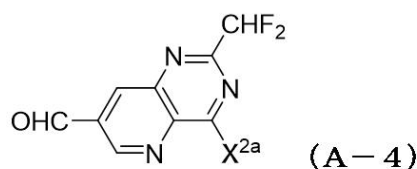
【化 53】



10

またはその塩を、式 A-4 の化合物：

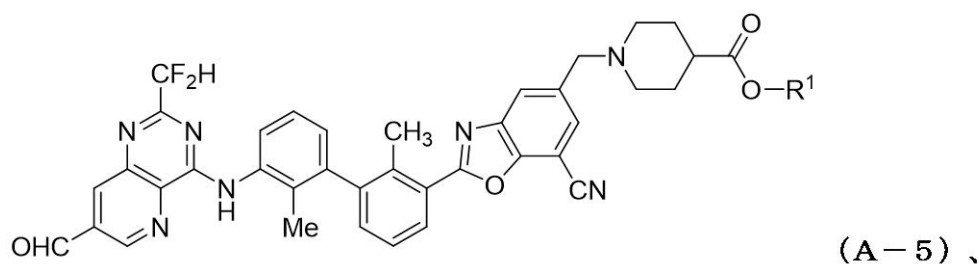
【化 54】



20

またはその塩と反応させて、式 A-5 の化合物：

【化 55】



30

またはその塩を形成させることを含み、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{2a} は、ハロである。

【0038】

一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0039】

一部の実施形態では、式 A-3 の化合物またはその塩と、式 A-4 の化合物またはその塩との反応は、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で実施される。一部の実施形態では、ハロゲン化アルカリ金属は、LiBr である。

【0040】

一部の実施形態では、ハロゲン化アルカリ金属は、臭化アルカリ金属である。一部の実施形態では、塩基は、第三級アミンである。一部の実施形態では、塩基は、N, N-ジイソプロピルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、及びエチルアミ

40

50

ンから選択される。一部の実施形態では、塩基は、N，N－ジイソプロピルアミンである。

【0041】

一部の実施形態では、式A－3の化合物またはその塩に対して約1～約1.5モル当量の式A－4の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式A－3の化合物またはその塩に対して約1モル当量の式A－4の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式A－3の化合物またはその塩に対して約3～約5モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式A－3の化合物またはその塩に対して約4モル当量の塩基が利用される。

【0042】

一部の実施形態では、式A－3の化合物またはその塩に対して約0.1～約1モル当量のハロゲン化アルカリ金属が利用される。一部の実施形態では、式A－3の化合物またはその塩に対して約0.4～約0.6モル当量のハロゲン化アルカリ金属が利用される。一部の実施形態では、式A－3の化合物またはその塩に対して約0.5モル当量のハロゲン化アルカリ金属が利用される。

【0043】

一部の実施形態では、式A－3の化合物またはその塩と、式A－4の化合物またはその塩との反応は、約40℃～約50℃の温度で実行される。

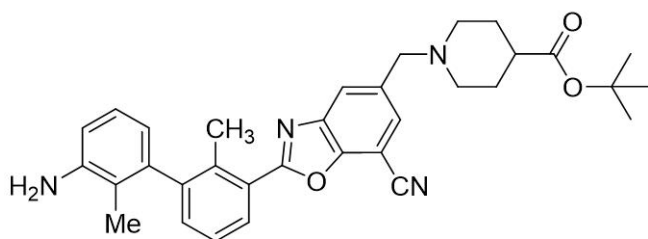
【0044】

一部の実施形態では、式A－3の化合物またはその塩と、式A－4の化合物またはその塩との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、溶媒成分は、ジ－C₁－₆アルキルエーテルまたは4～10員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む。一部の実施形態では、溶媒成分は、テトラヒドロフランを含む。

【0045】

一部の実施形態では、式A－3の化合物またはその塩は、式A－3aの化合物：

【化56】



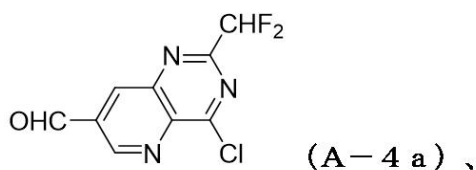
(A－3a)、

またはその塩である。

【0046】

一部の実施形態では、式A－4の化合物またはその塩は、式A－4aの化合物：

【化57】



(A－4a)、

またはその塩である。

【0047】

一部の実施形態では、式A－5の化合物またはその塩は、式A－5aの化合物：

10

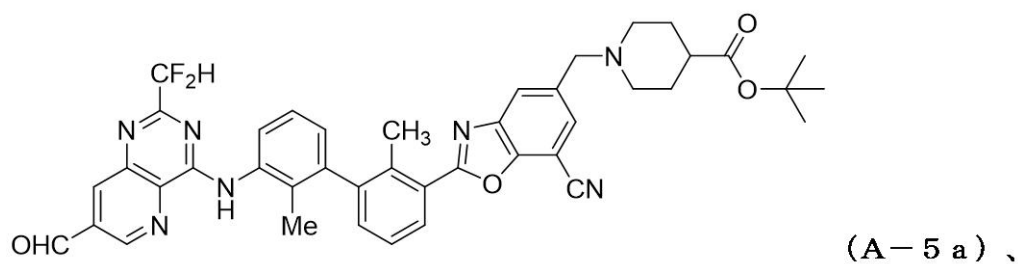
20

30

40

50

【化 5 8】



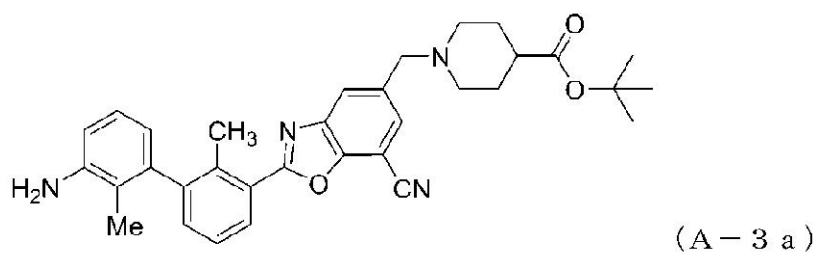
10

またはその塩である。

【0048】

一部の実施形態では、該プロセスは、式 A-3a の化合物：

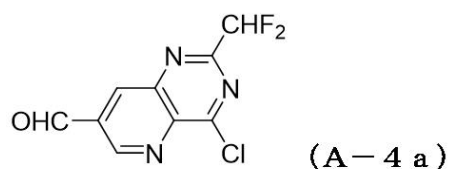
【化 5 9】



20

またはその塩を、式 A-4a の化合物：

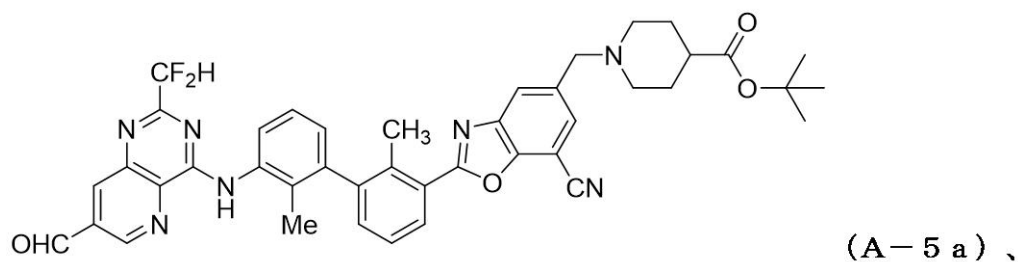
【化 6 0】



30

またはその塩と、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で反応させて、式 A-5a の化合物：

【化 6 1】



40

またはその塩を形成させることを含む。

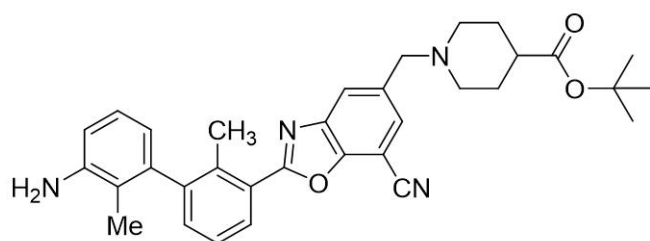
【0049】

一部の実施形態では、該プロセスは、

a) 式 A-3a の化合物：

50

【化 6 2】

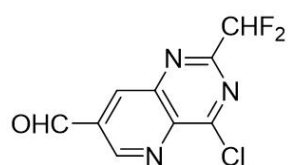


A-3 a、

10

またはその塩を、式 A-4 a の化合物：

【化 6 3】

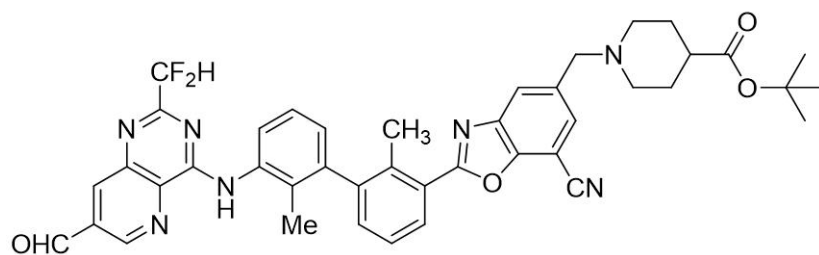


A-4 a、

20

またはその塩と、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で反応させて、式 A-5 a の化合物：

【化 6 4】



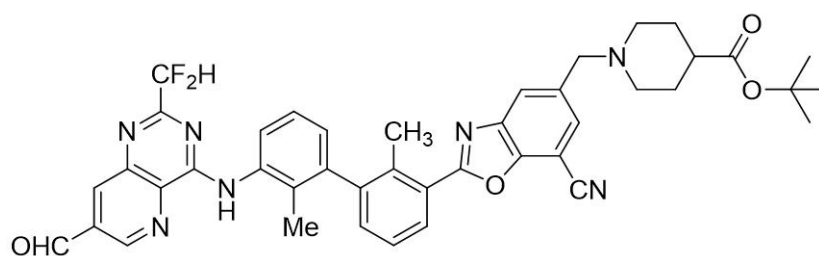
A-5 a、

30

またはその塩を形成させることと、

b) 式 A-5 a の化合物：

【化 6 5】



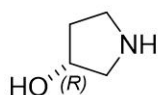
A-5 a、

40

またはその塩を、式 A-6 の化合物：

50

【化 6 6】

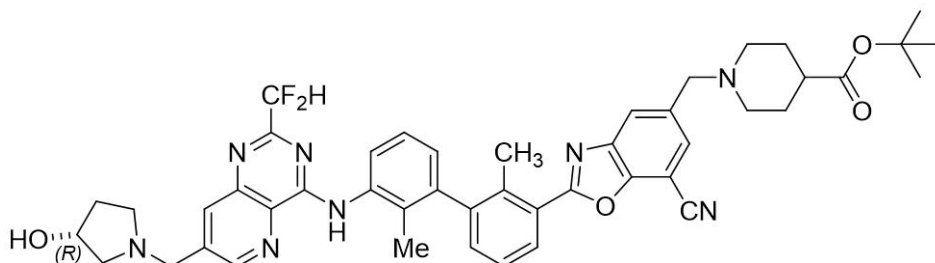


A-6、

またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：

【化 6 7】

10



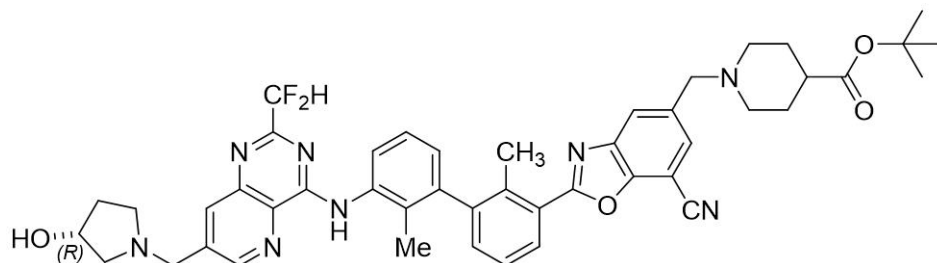
A-7 a、

またはその塩を形成させることと、

20

c) 式 A-7 a の化合物：

【化 6 8】

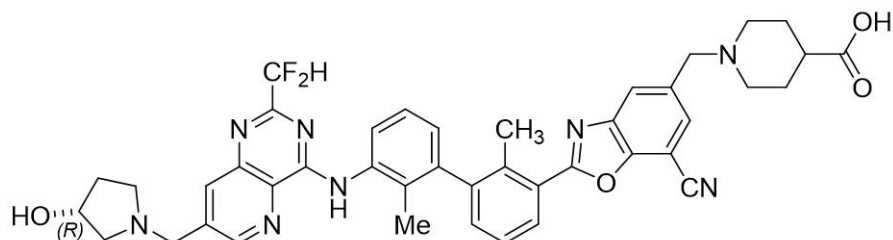


A-7 a、

30

またはその塩をルイス酸と反応させて、式 1 の化合物：

【化 6 9】



40

1、

またはその塩を形成させることと、を含む。

【0050】

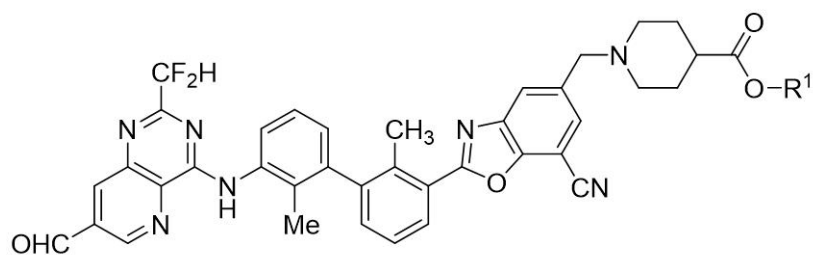
したがって、本開示はさらに、(R)-1-((7-シアノ-2-((3'-((2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カ

50

ルボン酸、またはその塩を調製するプロセスを提供し、該プロセスは、

式 A - 5 の化合物：

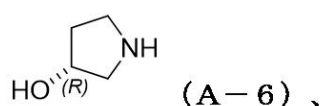
【化 7 0】



10

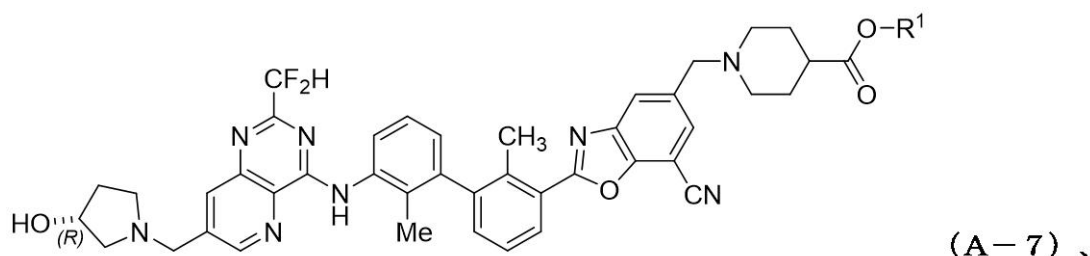
またはその塩を、式 A - 6 の化合物：

【化 7 1】



またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A - 7 の化合物：

【化 7 2】



20

30

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである。

【0051】

一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0052】

一部の実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素還元剤である。一部の実施形態では、還元剤は、 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 、及び $NaBH(OAc)_3$ から選択される。一部の実施形態では、還元剤は、 $NaBH(OAc)_3$ である。

【0053】

一部の実施形態では、式 A - 5 の化合物またはその塩と、式 A - 6 の化合物またはその塩との反応は、触媒の存在下で実行される。一部の実施形態では、触媒は、還元的アミノ化触媒である。一部の実施形態では、触媒は、ルイス酸である。一部の実施形態では、ルイス酸は、ホウ酸トリメチルである。一部の実施形態では、触媒は、ホウ酸トリメチルである。一部の実施形態では、式 A - 5 の化合物またはその塩に対して約 1 ~ 約 4 モル当量の式 A - 6 の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式 A - 5 の化合物またはその塩に対して約 2 ~ 約 3 モル当量の式 A - 6 の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式 A - 5 の化合物またはその塩に対して約 1.5 ~ 約 2.5 モル当量の式 A - 6 の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式 A - 5 の化合物またはその塩に対して約 2 ~ 約 2.5 モル当量の式 A - 6 の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式 A - 5 の化合物またはその塩に対して約 2 モル当量の

40

50

【 0 0 5 4 】

【 0 0 5 5 】

10

【 0 0 5 6 】

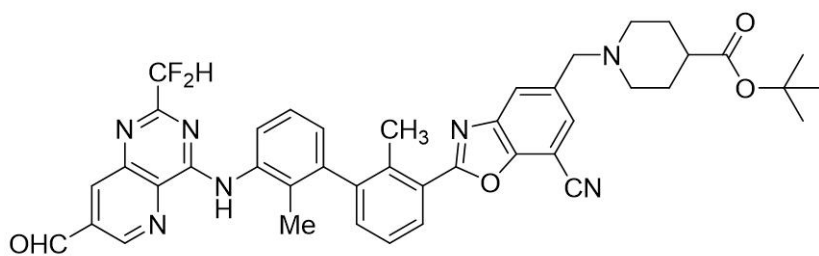
【 0 0 5 7 】

20

【 0 0 5 8 】

一部の実施形態では、式 A-5 の化合物またはその塩は、式 A-5 a の化合物：

【化 7 3】



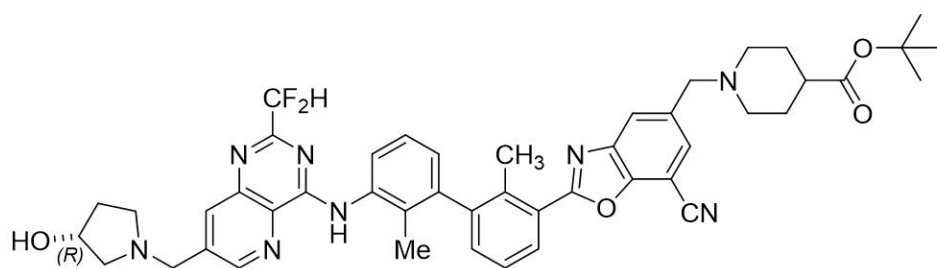
(A-5 a) .

またはその塩である。

【 0 0 5 9 】

一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩は、式 A-7 a の化合物：

【化 7 4】



10

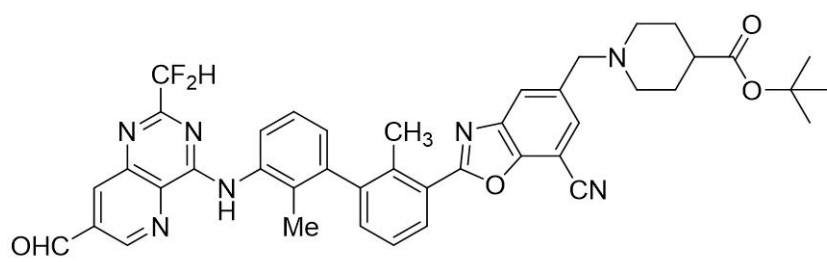
またはその塩である。

【0060】

一部の実施形態では、該プロセスは、

式 A-5 a の化合物：

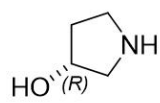
【化 7 5】



20

またはその塩を、式 A-6 の化合物：

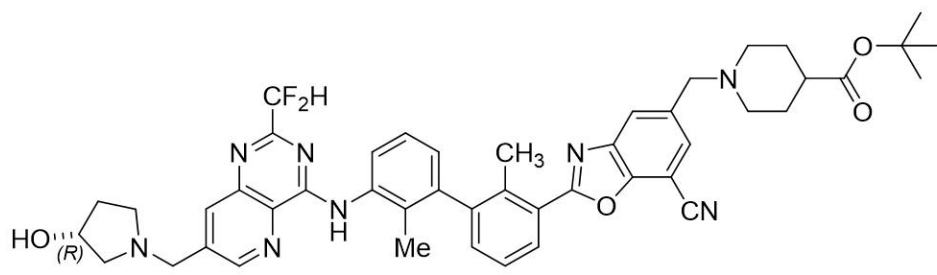
【化 7 6】



30

またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：

【化 7 7】



40

またはその塩を形成させることを含む。

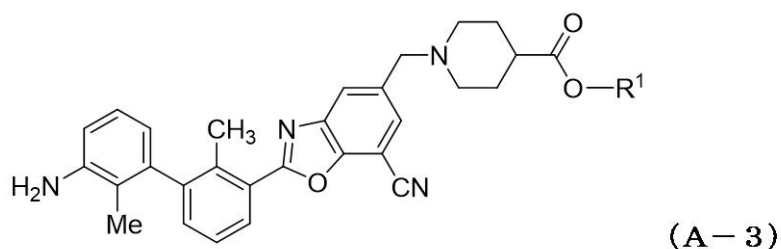
【0061】

本開示はさらに、式 1 の化合物またはその塩を調製するプロセスを提供し、該プロセスは、

式 A-3 の化合物：

50

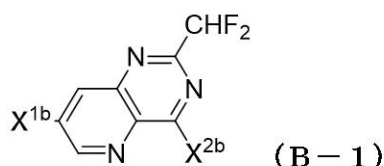
【化 7 8】



10

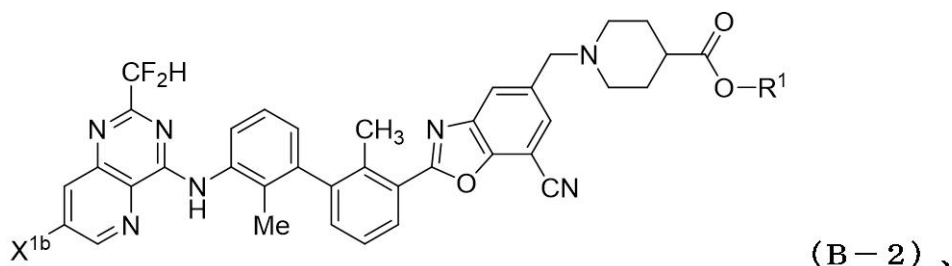
またはその塩を、式 B-1 の化合物：

【化 7 9】



またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 の化合物：

【化 8 0】



30

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} 及び X^{2b} が独立して、ハロである。一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0062】

一部の実施形態では、式 A-3 の化合物またはその塩と、式 B-1 の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、アルカリ金属塩基である。一部の実施形態では、式 A-3 の化合物またはその塩と、式 B-1 の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、アルカリ金属炭酸塩である。一部の実施形態では、式 A-3 の化合物またはその塩と、式 B-1 の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムから選択される。一部の実施形態では、式 A-3 の化合物またはその塩と、式 B-1 の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、炭酸カリウムである。

40

【0063】

一部の実施形態では、式 A-3 の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 1.5 モル当量の式 B-1 の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式 A-3 の化合物またはその塩に対して約 1 モル当量の式 B-1 の化合物またはその塩が利用される。

【0064】

一部の実施形態では、式 A-3 の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 4 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A-3 の化合物またはその塩に対して約 1.5 ～ 約 2.5 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A-3 の化合物または

50

その塩に対して約 2 ～ 約 3 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物またはその塩に対して約 2 ～ 約 2.5 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物またはその塩に対して約 2 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物またはその塩に対して約 1 モル当量の塩基が利用される。

【 0 0 6 5 】

一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物またはその塩と、式 B - 1 の化合物またはその塩との反応は、約 70 °C ～ 約 90 °C の温度で実行される。一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物またはその塩と、式 B - 1 の化合物またはその塩との反応は、約 80 °C の温度で実行される。一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物またはその塩と、式 B - 1 の化合物またはその塩との反応は、約 40 °C ～ 約 70 °C の温度で実行される。一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物またはその塩と、式 B - 1 の化合物またはその塩との反応は、約 50 °C の温度で実行される。

10

【 0 0 6 6 】

一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物またはその塩と、式 B - 1 の化合物またはその塩との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、溶媒成分は、有機エーテルを含む。一部の実施形態では、溶媒成分は、ジグリムを含む。一部の実施形態では、溶媒成分は、テトラヒドロフランを含む。

【 0 0 6 7 】

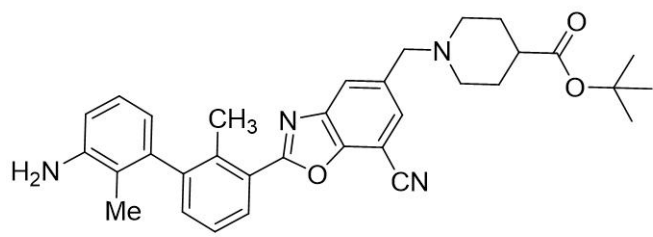
一部の実施形態では、 X^{1b} は、ブロモである。一部の実施形態では、 X^{1b} は、クロロである。一部の実施形態では、 X^{2b} は、クロロである。

20

【 0 0 6 8 】

一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物またはその塩は、式 A - 3 a の化合物：

【 化 8 1 】



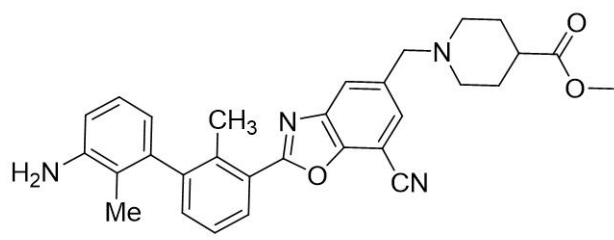
30

またはその塩である。

【 0 0 6 9 】

一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物またはその塩は、式 A - 3 a ' の化合物：

【 化 8 2 】



40

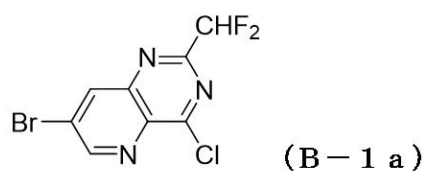
またはその塩である。

【 0 0 7 0 】

一部の実施形態では、式 B - 1 の化合物またはその塩は、式 B - 1 a の化合物：

50

【化 8 3】



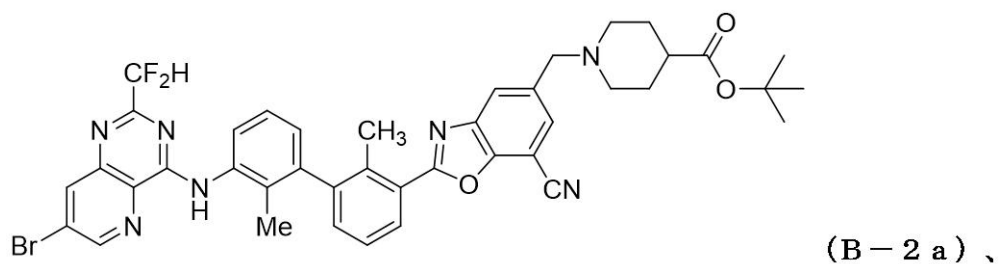
またはその塩である。

【0071】

10

一部の実施形態では、式 B-2 の化合物またはその塩は、式 B-2 a の化合物：

【化 8 4】



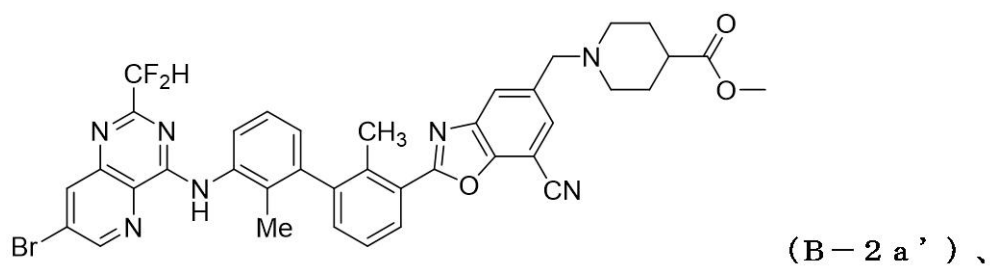
20

またはその塩である。

【0072】

一部の実施形態では、式 B-2 の化合物またはその塩は、式 B-2 a' の化合物：

【化 8 5】



30

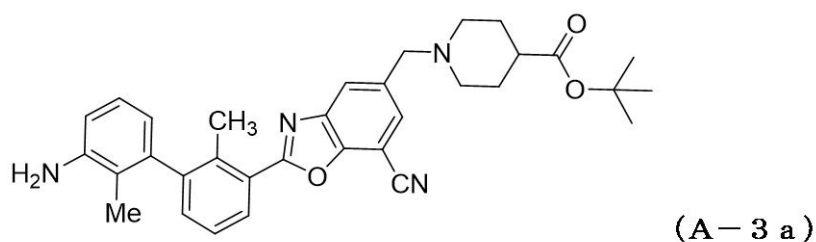
またはその塩である。

【0073】

一部の実施形態では、該プロセスは、

式 A-3 a の化合物：

【化 8 6】

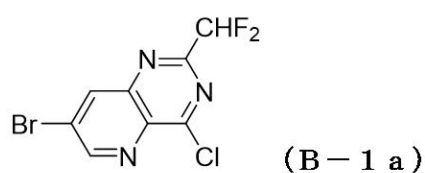


40

またはその塩を、式 B-1 a の化合物：

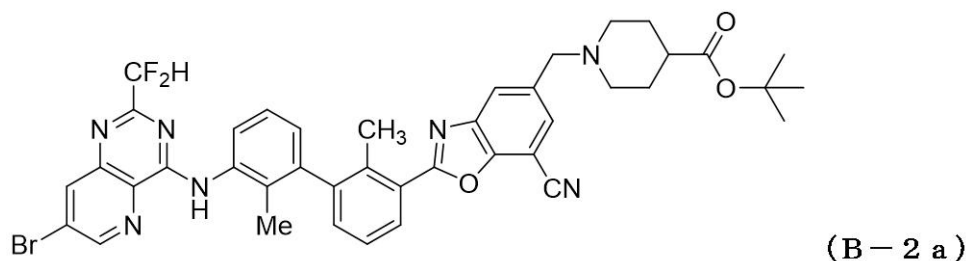
50

【化 8 7】



またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a の化合物：

【化 8 8】

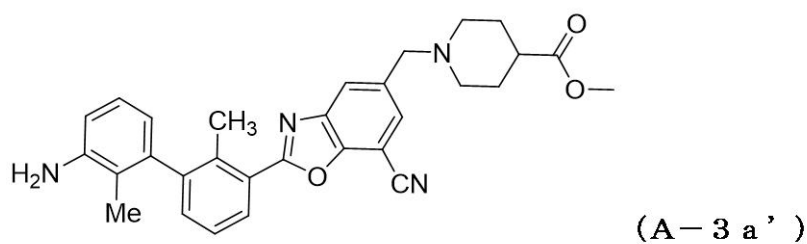


またはその塩を形成させることを含む。

【0 0 7 4】

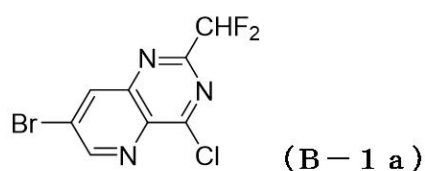
一部の実施形態では、該プロセスは、
式 A-3 a' の化合物：

【化 8 9】



またはその塩を、式 B-1 a の化合物：

【化 9 0】



またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a' の化合物：

10

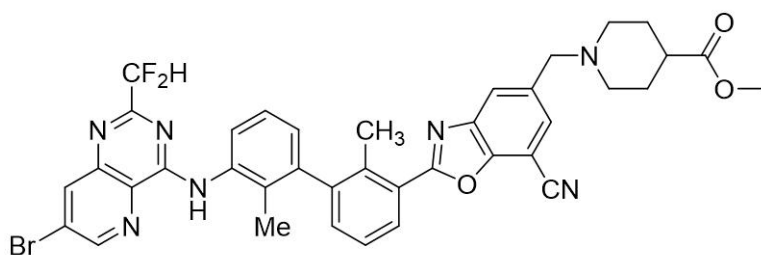
20

30

40

50

【化 9 1】



(B-2 a')

10

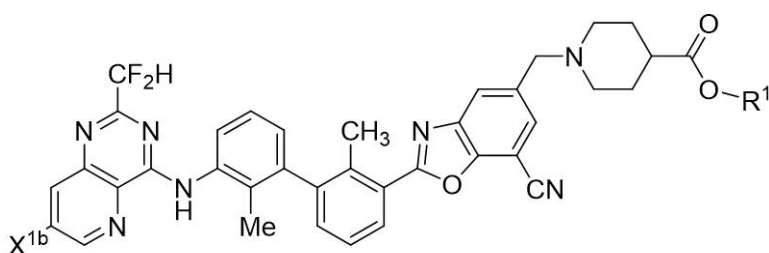
またはその塩を形成させることを含む。

【0075】

本開示はさらに、式1の化合物またはその塩を調製するプロセスを提供し、該プロセスは、

式B-2の化合物：

【化 9 2】

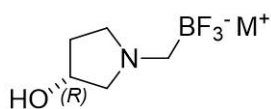


(B-2) 、

20

またはその塩を、式B-3の塩：

【化 9 3】

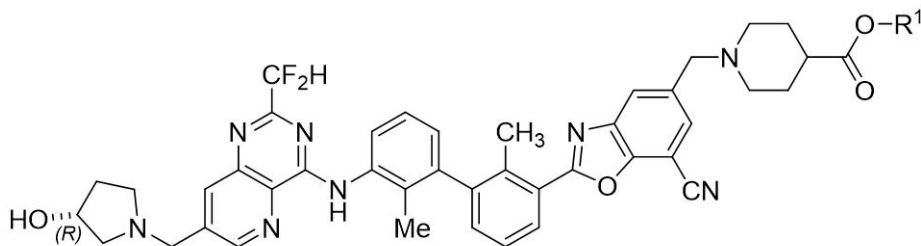


(B-3) 、

30

(式中、 M^+ は、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、または Cs^+ である)と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式A-7の化合物：

【化 9 4】



(A-7) 、

40

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} が、ハロである。一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

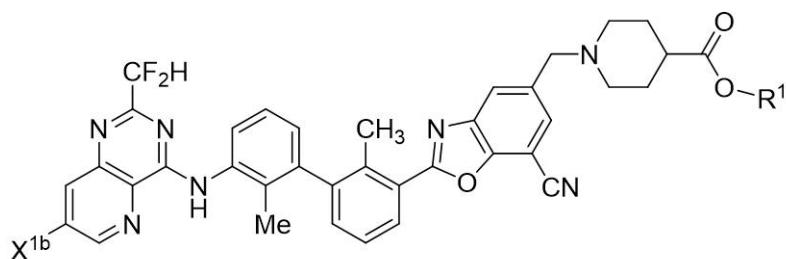
【0076】

一部の実施形態では、該プロセスはさらに、

50

式 B - 2 の化合物：

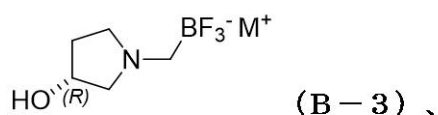
【化 9 5】



10

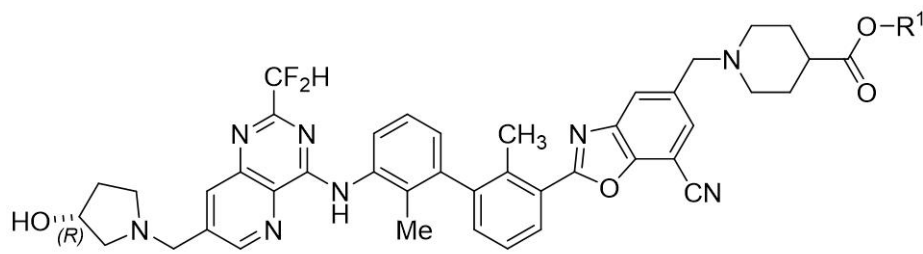
またはその塩を、式 B - 3 の塩：

【化 9 6】



(式中、 M^+ は、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、または Cs^+ である)と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A - 7 の化合物：

【化 9 7】



30

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} が、ハロである。

【0077】

一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0078】

一部の実施形態では、 X^{1b} は、ブロモである。

【0079】

一部の実施形態では、鈴木触媒は、パラジウム触媒である。一部の実施形態では、鈴木触媒は、CataCXium (登録商標) Pd G4、Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)₂Cl₂、ジクロロビス [ジ-tert-ブチル (p-ジメチルアミノフェニル) ホスフィノ] パラジウム、及びPdCl₂(dtbpf) (Pd-118) から選択される。一部の実施形態では、鈴木触媒は、CataCXium (登録商標) Pd G4である。一部の実施形態では、鈴木触媒は、CataCXium (登録商標) Pd G4 ((2'- (メチルアミノ) - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル) ((メチルスルホニル) オキシ) パラジウムジ (1-アダマンチル) -n-ブチルホスフィン錯体)、CataCXium (登録商標) [Pd (アリル) Cl]₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)₂Cl₂、ジクロロビス [ジ-tert-ブチル (p-ジメチルアミノフェニル) ホスフィノ] パラジウム、及びPdCl₂(dtbpf) (Pd-118) から選択される。

40

50

一部の実施形態では、鈴木触媒は、C a t a C X i u m（登録商標）[P d（アリル）C l]₂である。

【0080】

一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩と、式B-3の塩との反応に存在する塩基は、アルカリ金属塩基である。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩と、式B-3の塩との反応に存在する塩基は、アルカリ金属炭酸塩である。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩と、式B-3の塩との反応に存在する塩基は、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムから選択される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩と、式B-3の塩との反応に存在する塩基は、炭酸セシウムである。

10

【0081】

一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約1～約4モル当量の式B-3の塩が利用される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約1.5～約2.5モル当量の式B-3の塩が利用される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約1.6モル当量の式B-3の塩が利用される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約2～約3モル当量の式B-3の塩が利用される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約2～約2.5モル当量の式B-3の塩が利用される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約2モル当量の式B-3の塩が利用される。

20

【0082】

一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約3～約9モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約5～約7モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約6モル当量の塩基が利用される。

【0083】

一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約0.01～約0.5モル当量の鈴木触媒が利用される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約0.01～約0.1モル当量の鈴木触媒が利用される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約0.03～約0.05モル当量の鈴木触媒が利用される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩に対して約0.04モル当量の鈴木触媒が利用される。

30

【0084】

一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩と、式B-3の塩との反応は、約80℃～約120℃の温度で実行される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩と、式B-3の塩との反応は、約100℃の温度で実行される。一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩と、式B-3の塩との反応は、約90℃の温度で実行される。

【0085】

一部の実施形態では、B-2の化合物またはその塩と、式B-3の塩との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、B-2の化合物またはその塩と、式B-3の塩との反応は、非プロトン性有機溶媒を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、B-2の化合物またはその塩と、式B-3の塩との反応は、ジ-C₁₋₆アルキルエーテルまたは4～10員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、溶媒成分は、ジオキサンを含む。

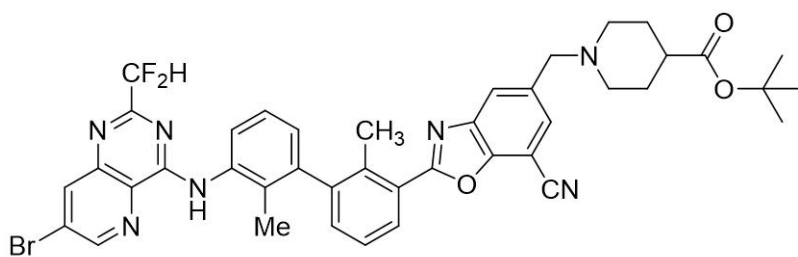
40

【0086】

一部の実施形態では、式B-2の化合物またはその塩は、式B-2aの化合物：

50

【化 9 8】



(B-2 a) 、

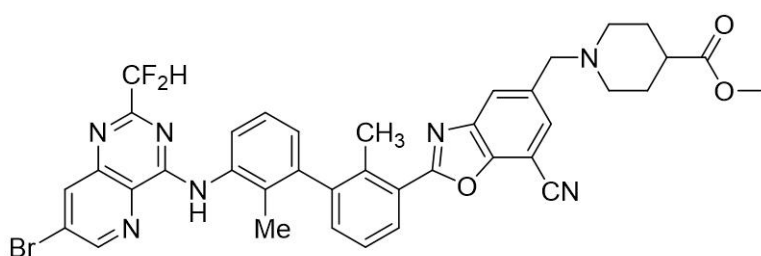
10

またはその塩である。

【0087】

一部の実施形態では、式 B-2 の化合物またはその塩は、式 B-2 a' の化合物：

【化 9 9】



(B-2 a') 、

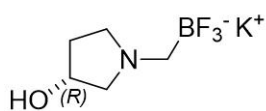
20

またはその塩である。

【0088】

一部の実施形態では、式 B-3 の塩、またはその塩は、式 B-3 a の塩：

【化 100】



(B-3 a) 、

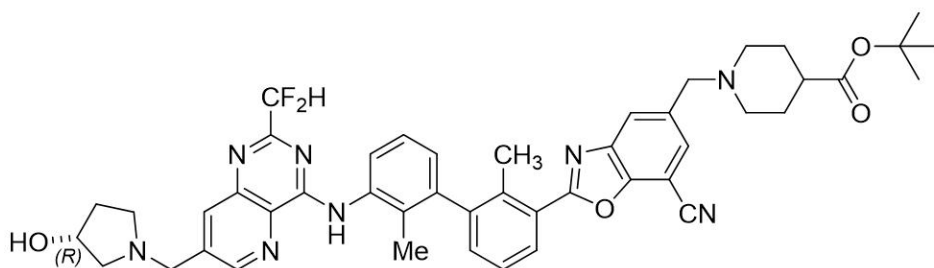
30

またはその塩である。

【0089】

一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩は、式 A-7 a の化合物：

【化 101】



(A-7 a) 、

40

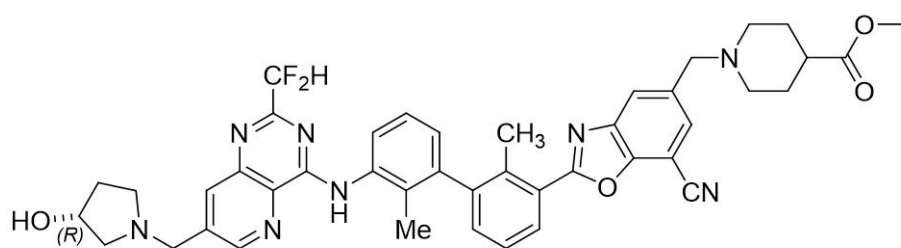
またはその塩である。

【0090】

一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩は、式 A-7 a' の化合物：

50

【化 1 0 2】



(A-7 a') 、

10

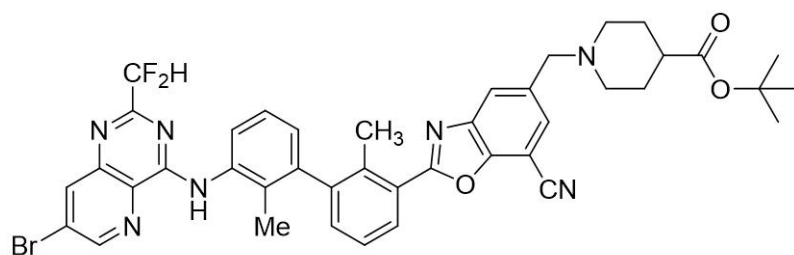
またはその塩である。

【 0 0 9 1】

一部の実施形態では、該プロセスは、

式 B - 2 a の化合物：

【化 1 0 3】

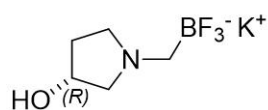


(B-2 a) 、

20

またはその塩を、式 B - 3 a の塩：

【化 1 0 4】

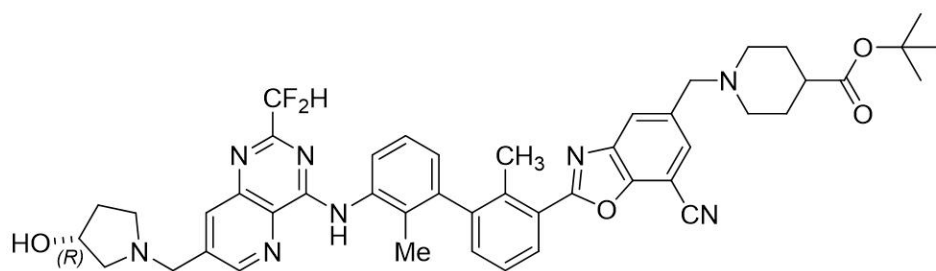


(B-3 a) 、

30

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A - 7 a の化合物：

【化 1 0 5】



(A-7 a) 、

40

またはその塩を形成させることを含む。

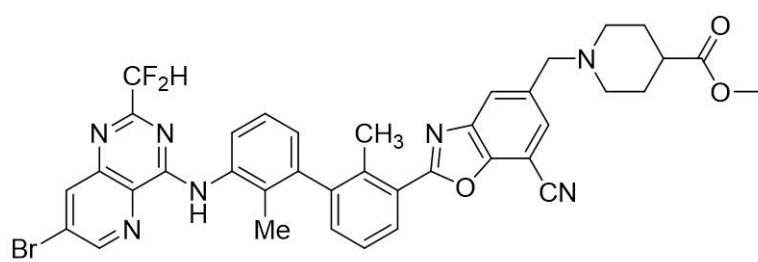
【 0 0 9 2】

一部の実施形態では、該プロセスは、

式 B - 2 a' の化合物：

50

【化 1 0 6】

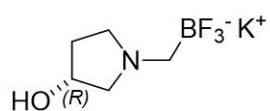


(B-2a')、

10

またはその塩を、式 B-3a の塩：

【化 1 0 7】

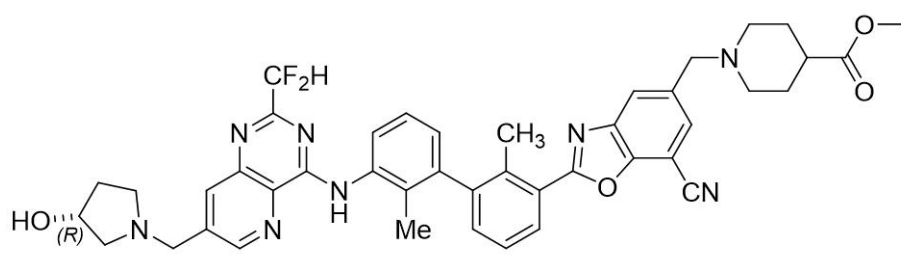


(B-3a)、

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7a' の化合物：

【化 1 0 8】

20



(A-7a')、

またはその塩を形成させることを含む。

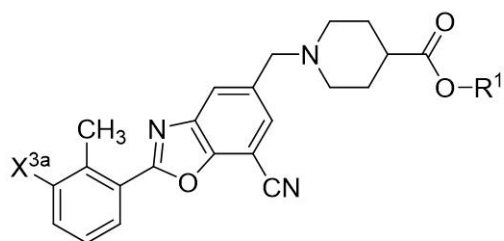
30

【0 0 9 3】

一部の実施形態では、式 A-3 の化合物またはその塩は、

式 A-1 の化合物：

【化 1 0 9】



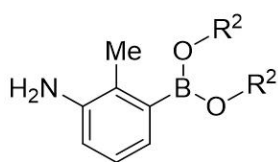
(A-1)、

40

またはその塩を、式 A-2 の化合物：

50

【化 1 1 0】



(A-2)、

またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{3a} が、ハロゲンであり、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、各 R^2 が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択されるか、または各 R^2 が一緒に、任意選択で1、2、3、もしくは4つの独立して選択される C_{1-4} アルキル基により置換される、 C_{2-3} アルキレンリンカーを形成する。一部の実施形態では、 R^1 は、*tert*-ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

10

【0094】

一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩と、式A-2の化合物またはその塩との反応に存在する鈴木触媒は、パラジウム触媒である。一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩と、式A-2の化合物またはその塩との反応に存在する鈴木触媒は、Catagium (登録商標) Pd G4、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ 、ジクロロビス[ジ-*tert*-ブチル(p-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン]パラジウム、及び $PdCl_2(dtbpf)$ ($Pd-118$) から選択される。一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩と、式A-2の化合物またはその塩との反応に存在する鈴木触媒は、 $PdCl_2(dtbpf)$ ($Pd-118$) である。

20

【0095】

一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩と、式A-2の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、アルカリ金属塩基である。一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩と、式A-2の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、アルカリ金属リン酸塩である。一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩と、式A-2の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、二塩基性リン酸カリウムである。

30

【0096】

一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩に対して約1～約2モル当量の式A-2の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩に対して約1～約1.5モル当量の式A-2の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩に対して約1モル当量の式A-2の化合物またはその塩が利用される。

【0097】

一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩に対して約1～約9モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩に対して約3～約5モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩に対して約4モル当量の塩基が利用される。

40

【0098】

一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩に対して約0.001～約0.1モル当量の鈴木触媒が利用される。一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩に対して約0.008モル当量の鈴木触媒が利用される。

【0099】

一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩と、式A-2の化合物またはその塩との反応は、約70℃～約100℃の温度で実行される。一部の実施形態では、式A-1の化合物またはその塩と、式A-2の化合物またはその塩との反応は、約80℃の温度で実行される。

50

【 0 1 0 0 】

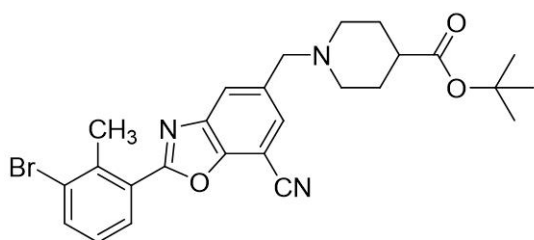
一部の実施形態では、式 A-1 の化合物またはその塩と、式 A-2 の化合物またはその塩との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A-1 の化合物またはその塩と、式 A-2 の化合物またはその塩との反応は、極性プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A-1 の化合物またはその塩と、式 A-2 の化合物またはその塩との反応は、C₁-6 アルカノール及び水を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A-1 の化合物またはその塩と、式 A-2 の化合物またはその塩との反応は、水及び t e r t -ブタノールを含む溶媒成分中で実行される。

【 0 1 0 1 】

一部の実施形態では、式 A-1 の化合物またはその塩は、式 A-1 a の化合物：

10

【 化 1 1 1 】



(A-1 a) 、

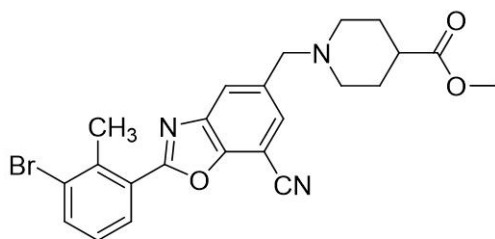
20

またはその塩である。

【 0 1 0 2 】

一部の実施形態では、式 A-1 の化合物またはその塩は、式 A-1 a' の化合物：

【 化 1 1 2 】



(A-1 a') 、

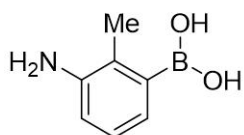
30

またはその塩である。

【 0 1 0 3 】

一部の実施形態では、式 A-2 の化合物またはその塩は、式 A-2 a の化合物：

【 化 1 1 3 】



(A-2 a) 、

40

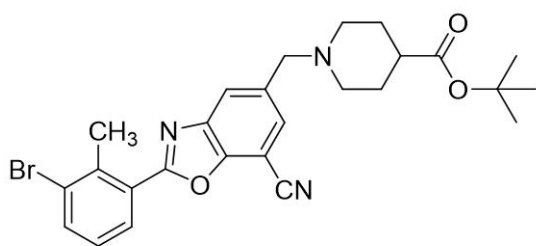
またはその塩である。

【 0 1 0 4 】

一部の実施形態では、該プロセスは、
式 A-1 a の化合物：

50

【化 1 1 4】

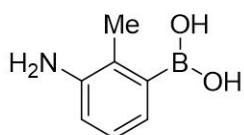


(A-1 a) 、

10

またはその塩を、式 A-2 a の化合物：

【化 1 1 5】



(A-2 a) 、

またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させることを含む。

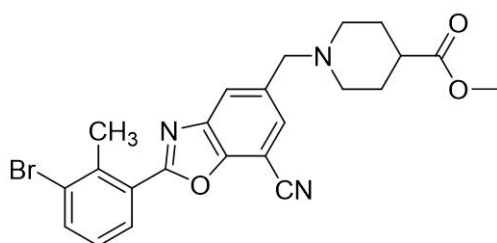
【0 1 0 5】

20

一部の実施形態では、該プロセスは、

式 A-1 a' の化合物：

【化 1 1 6】

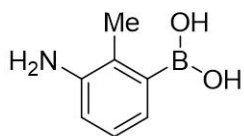


(A-1 a') 、

30

またはその塩を、式 A-2 a の化合物：

【化 1 1 7】



(A-2 a) 、

40

またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させることを含む。

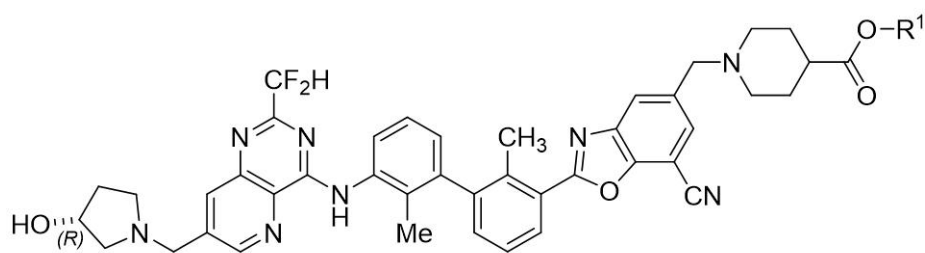
【0 1 0 6】

一部の実施形態では、式 1 の化合物またはその塩は、

式 A-7 の化合物：

50

【化 1 1 8】

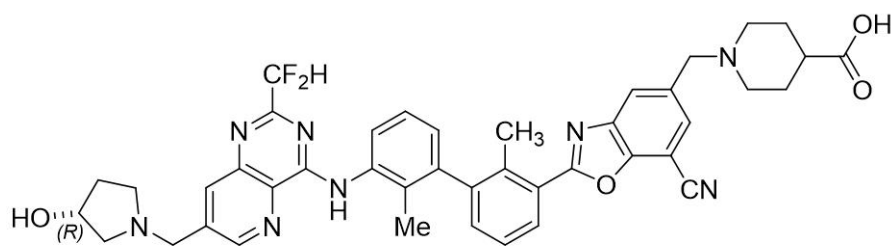


(A-7)、

10

またはその塩を式 1 の化合物：

【化 1 1 9】



(1)

20

またはその塩に変換することを含むプロセスによって調製され、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0 1 0 7】

一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩から、式 1 の化合物またはその塩への変換は、式 A-7 の化合物またはその塩をルイス酸で処理することを含む。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩の変換に存在するルイス酸は、ヨードトリメチルシランである。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩に対して約 1 ～約 5 モル当量のルイス酸が利用される。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩に対して約 2 ～約 4 モル当量のルイス酸が利用される。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩に対して約 3 モル当量のルイス酸が利用される。

30

【0 1 0 8】

一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩から、式 1 の化合物またはその塩への変換は、式 A-7 の化合物またはその塩を塩基で処理することを含む。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩の変換に存在する塩基は、水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩に対して約 1 ～約 5 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩に対して約 1 ～約 3 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩に対して約 2 モル当量の塩基が利用される。

40

【0 1 0 9】

一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩の変換は、およそ室温の温度で実行される。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩の変換は、約 0°C ～約 10°C の温度で実行される。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩への変換は、約 5°C の温度で実行される。

【0 1 1 0】

一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩の変換は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩の変換は、極性非プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩の変換は、有機ハロゲン化物を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A

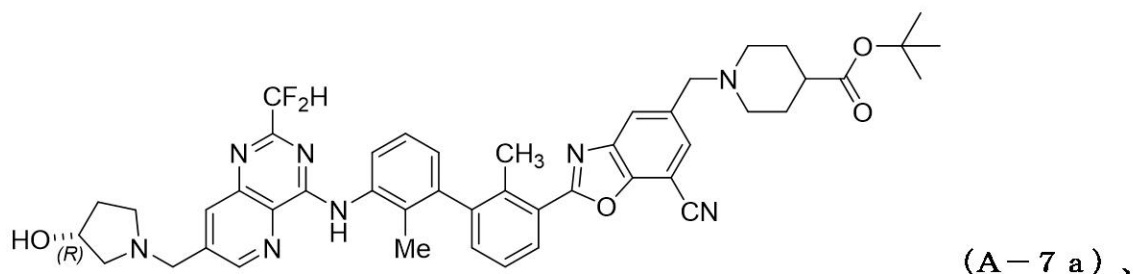
50

ー 7 の化合物またはその塩の変換は、ジクロロメタンを含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩の変換は、ジ-C₁₋₆ アルキルエーテル、4～10 員ヘテロシクロアルキルエーテル、極性プロトン性溶媒、またはそれらの混合物を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A-7 の化合物またはその塩の変換は、テトラヒドロフラン及び水を含む溶媒成分中で実行される。

【0111】

一部の実施形態では、A-7 の化合物またはその塩は、式 A-7 a の化合物：

【化120】



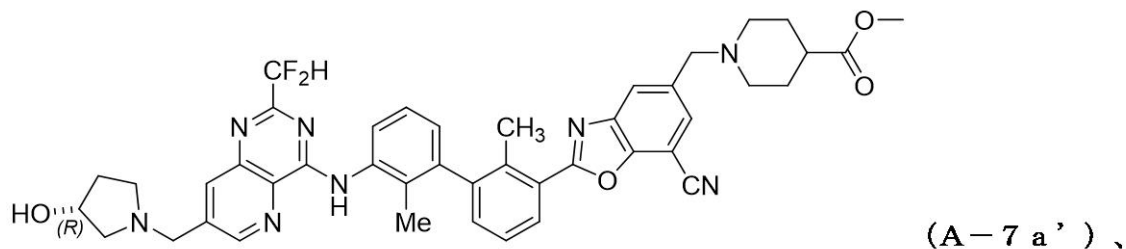
10

またはその塩である。

【0112】

一部の実施形態では、A-7 の化合物またはその塩は、式 A-7 a' の化合物：

【化121】



20

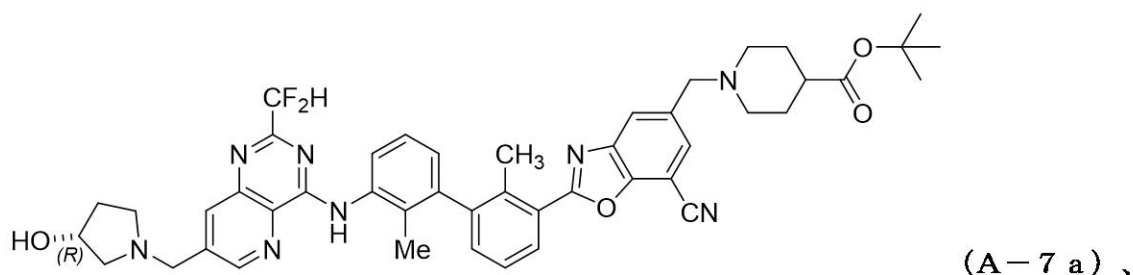
30

またはその塩である。

【0113】

一部の実施形態では、式 1 の化合物またはその塩は、
式 A-7 a の化合物：

【化122】



40

またはその塩をルイス酸と反応させて、式 1 の化合物：

50

10



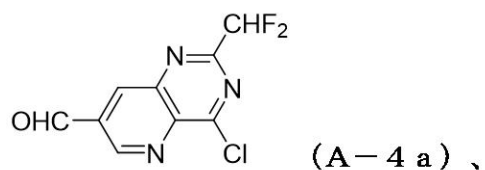
30

40

50

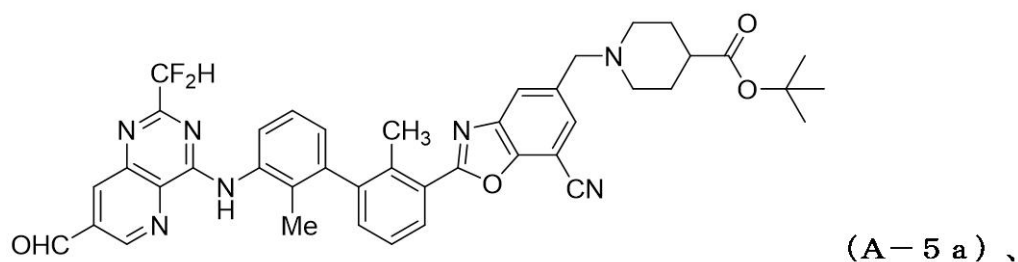
またはその塩を、式 A-4 a の化合物：

【化 1 2 7】



またはその塩と、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で反応させて、式 A-5 a の化合物：

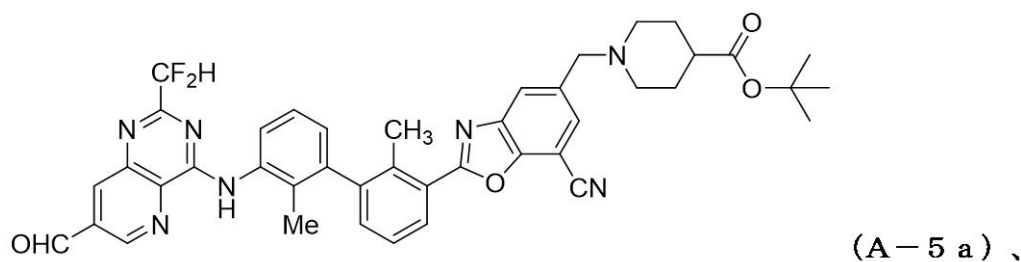
【化 1 2 8】



またはその塩を形成させることと、

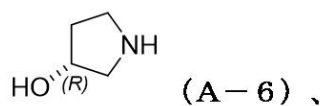
b) 式 A-5 a の化合物：

【化 1 2 9】



またはその塩を、式 A-6 の化合物：

【化 1 3 0】



またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：

10

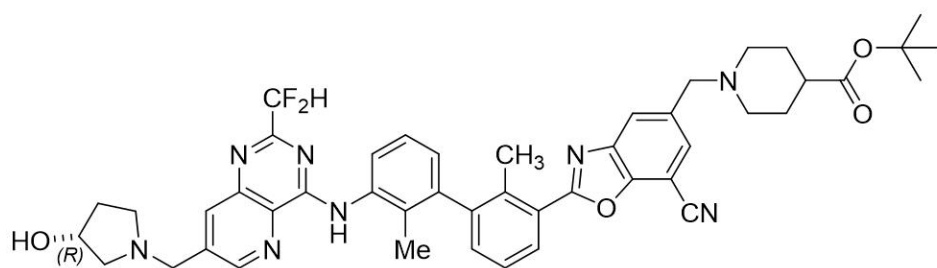
20

30

40

50

【化 1 3 1】



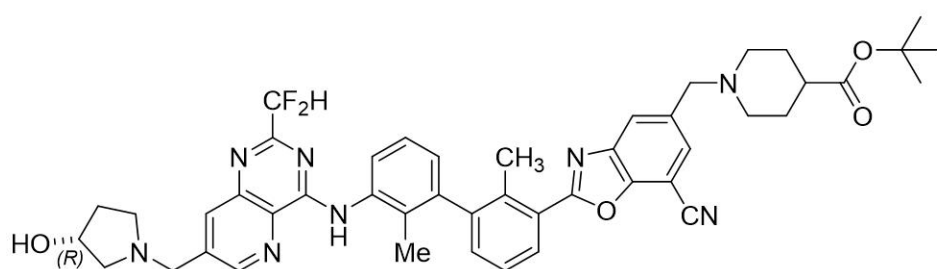
(A-7a)、

10

またはその塩を形成させることと、

c) 式 A-7a の化合物：

【化 1 3 2】

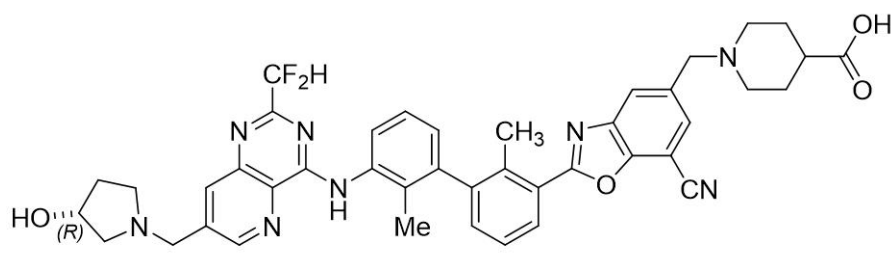


(A-7a)、

20

またはその塩をルイス酸と反応させて、式 1 の化合物：

【化 1 3 3】



(1)、

30

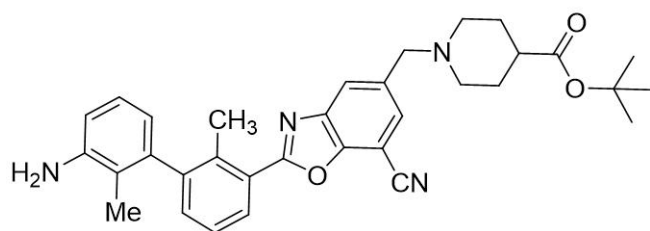
またはその塩を形成させることと、を含む。

【0 1 1 6】

本開示はさらに、式 1 の化合物またはその塩を調製するプロセスを提供し、該プロセスは、

a) 式 A-3a の化合物：

【化 1 3 4】



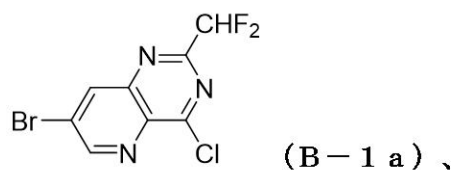
(A-3a)、

40

50

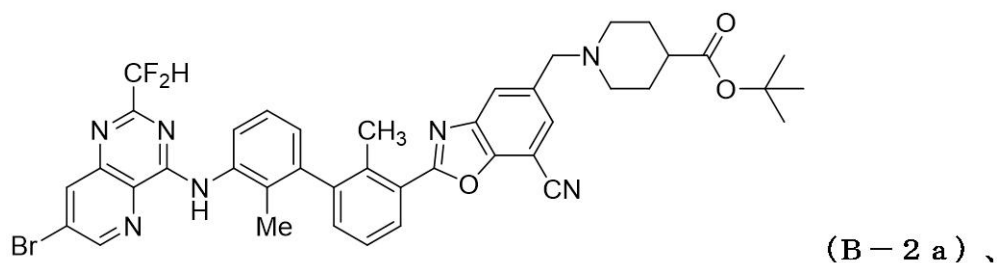
またはその塩を、式 B-1 a の化合物：

【化 1 3 5】



またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a の化合物：

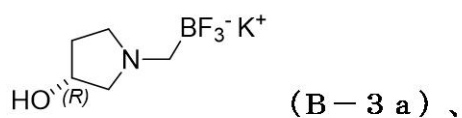
【化 1 3 6】



またはその塩を形成させることと、

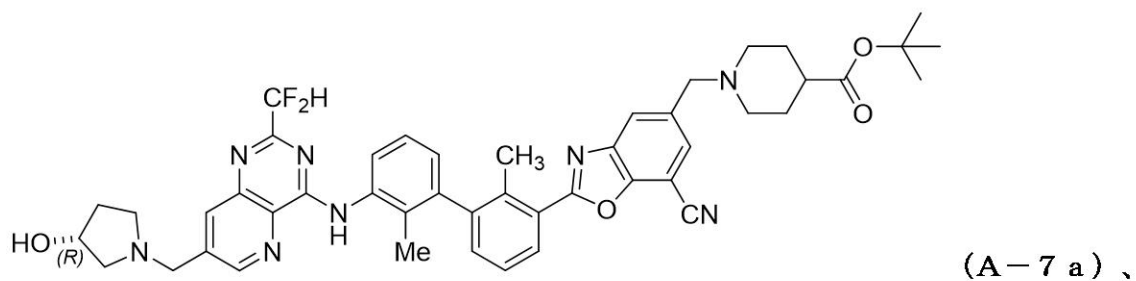
b) 式 B-2 a の化合物またはその塩を、式 B-3 a の塩：

【化 1 3 7】



と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：

【化 1 3 8】



またはその塩を形成させることと、

c) 式 A-7 a の化合物：

10

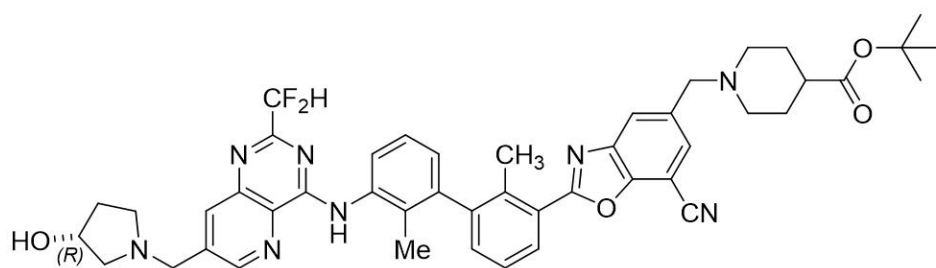
20

30

40

50

【化 1 3 9】

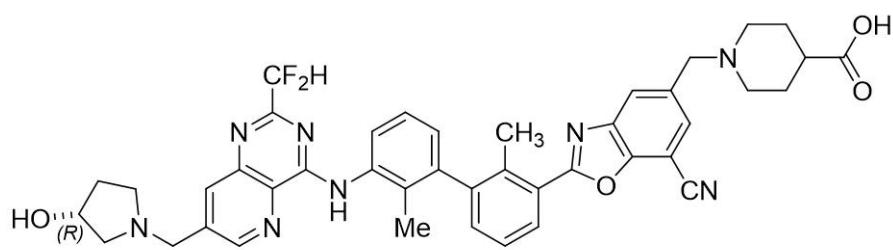


(A-7a)、

10

またはその塩をルイス酸と反応させて、式 1 の化合物：

【化 1 4 0】



(1)、

20

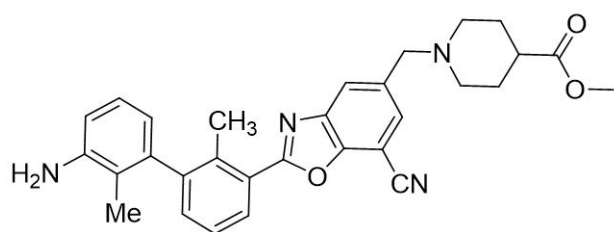
またはその塩を形成させることと、を含む。

【0 1 1 7】

本開示はさらに、式 1 の化合物またはその塩を調製するプロセスを提供し、該プロセスは、

a) 式 A-3a' の化合物：

【化 1 4 1】

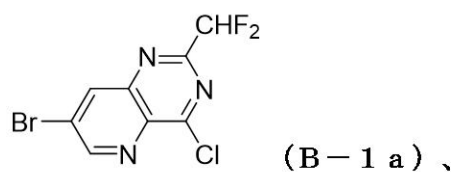


(A-3a')、

30

またはその塩を、式 B-1a の化合物：

【化 1 4 2】



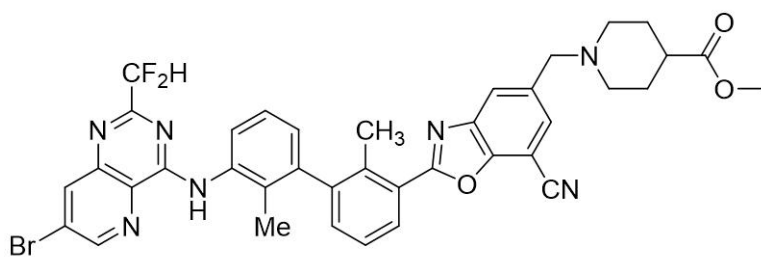
(B-1a)、

40

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2a' の化合物：

50

【化 1 4 3】



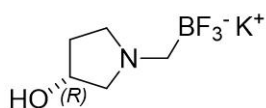
(B-2a')、

10

またはその塩を形成させることと、

b) 式 B-2a' の化合物またはその塩を、式 B-3a の塩：

【化 1 4 4】

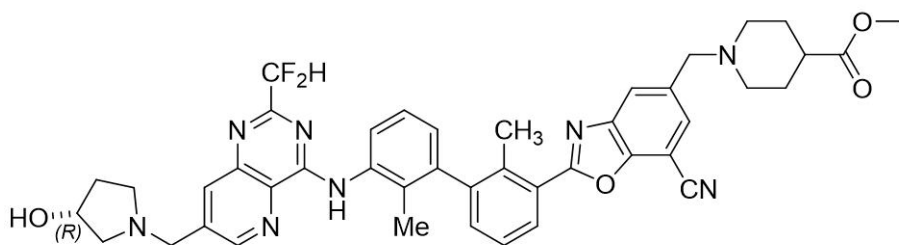


(B-3a)、

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7a' の化合物：

【化 1 4 5】

20



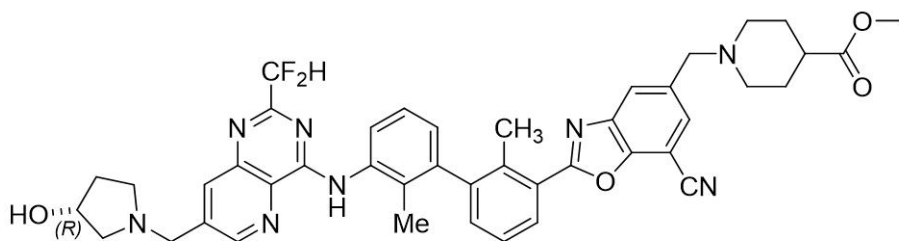
(A-7a')、

30

またはその塩を形成させることと、

c) 式 A-7a' の化合物：

【化 1 4 6】



(A-7a')、

40

またはその塩を塩基の存在下で脱保護して、式 1 の化合物：

50

10



【化 1 4 8】

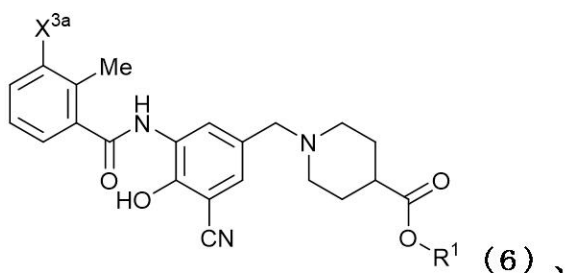


【化 1 4 9】



一部の実施形態では、式 A - 1 の化合物またはその塩は、式 6 の化合物：

【化 1 5 0】



10

またはその塩を酸化条件下で、式 A-1 の化合物またはその塩に変換することを含むプロセスによって調製され、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{3a} は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 X^{3a} は、ブロムである。一部の実施形態では、 R^1 は、*t*-ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0 1 2 1】

一部の実施形態では、式 6 の化合物またはその塩から、式 A-1 の化合物またはその塩への変換の酸化条件は、フリーラジカル開始剤及び $P(R^3)_3$ で処理することを含み、式中、 R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{5-6} シクロヘキシル、または C_{6-9} アリールである。一部の実施形態では、 $P(R^3)_3$ は、トリフェニルホスフィンである。

20

【0 1 2 2】

一部の実施形態では、フリーラジカル開始剤は、ジアゾ化合物または過酸化化合物である。一部の実施形態では、フリーラジカル開始剤は、ジアゾ化合物である。一部の実施形態では、フリーラジカル開始剤は、式 $R^4-OC(=O)-N=N-C(O)-OR^4$ を有し、式中、 R^4 及び R^4' が独立して、 C_{1-6} アルキル及びベンジルから選択される。一部の実施形態では、フリーラジカル開始剤は、アゾジカルボン酸ジイソプロピルである。

【0 1 2 3】

一部の実施形態では、式 6 の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 2 モル当量の $P(R^3)_3$ が利用される。一部の実施形態では、式 6 の化合物またはその塩に対して約 1 . 7 モル当量の $P(R^2)_3$ が利用される。

30

【0 1 2 4】

一部の実施形態では、式 6 の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 2 モル当量のフリーラジカル開始剤が利用される。一部の実施形態では、式 6 の化合物またはその塩に対して約 1 . 7 モル当量のフリーラジカル開始剤が利用される。

【0 1 2 5】

一部の実施形態では、式 6 の化合物またはその塩から、式 A-1 の化合物またはその塩への変換は、約 50 °C ～ 約 80 °C の温度で実行される。一部の実施形態では、式 6 の化合物またはその塩から、式 A-1 の化合物またはその塩への変換は、約 65 °C の温度で実行される。

40

【0 1 2 6】

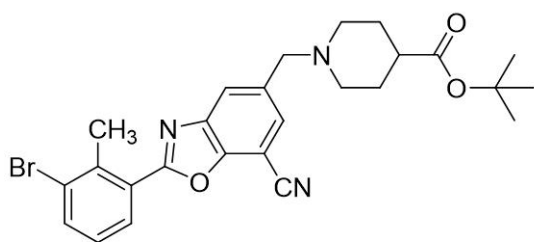
一部の実施形態では、化合物 6 またはその塩から、式 A-1 の化合物またはその塩への変換は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、化合物 6 またはその塩から、式 A-1 の化合物またはその塩への変換は、 C_{1-6} アルキルエーテルまたは 4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、化合物 6 またはその塩から、式 A-1 の化合物またはその塩への変換は、テトラヒドロフランを含む溶媒成分中で実行される。

【0 1 2 7】

一部の実施形態では、A-1 の化合物またはその塩は、式 A-1 a の化合物：

50

【化 1 5 1】



(A-1 a) 、

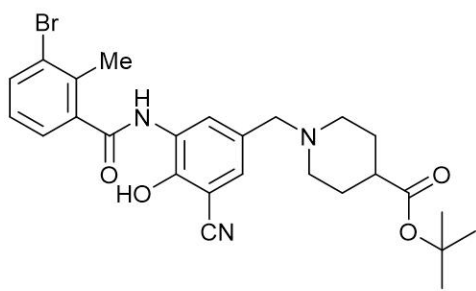
10

またはその塩である。

【 0 1 2 8】

一部の実施形態では、式 6 の化合物またはその塩は、式 6 a の化合物：

【化 1 5 2】



(6 a) 、

20

またはその塩である。

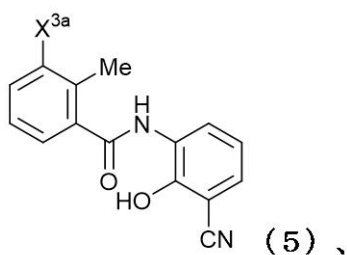
【 0 1 2 9】

一部の実施形態では、式 6 の化合物またはその塩は、

式 5 の化合物：

【化 1 5 3】

30

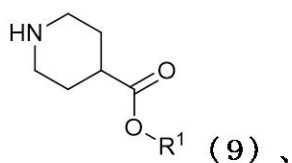


(5) 、

またはその塩を、式 9 の化合物：

【化 1 5 4】

40



(9) 、

またはその塩と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキル、及びパラホルムアルデヒドであり、 X^{3a} が、ハロである。

【 0 1 3 0】

50

一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0131】

一部の実施形態では、 X^{3a} は、ブロモである。

【0132】

一部の実施形態では、式5の化合物またはその塩に対して約1～約1.5モル当量のパラホルムアルデヒドが利用される。一部の実施形態では、式5の化合物またはその塩に対して約1モル当量のパラホルムアルデヒドが利用される。

【0133】

一部の実施形態では、式5の化合物またはその塩に対して約1～約1.5モル当量の式9の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式5の化合物またはその塩に対して約1モル当量の式9の化合物またはその塩が利用される。

10

【0134】

一部の実施形態では、式5の化合物またはその塩と、式9の化合物またはその塩、及びパラホルムアルデヒドとの反応は、約60℃～約80℃の温度で実行される。一部の実施形態では、式5の化合物またはその塩と、式9の化合物またはその塩、及びパラホルムアルデヒドとの反応は、約70℃の温度で実行される。

【0135】

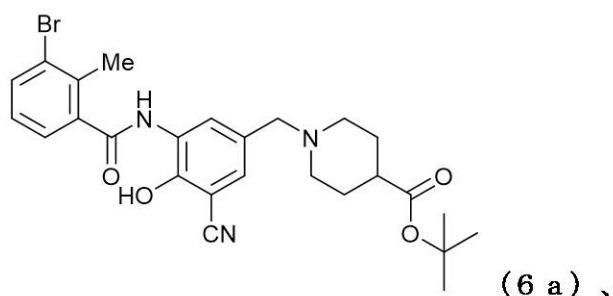
一部の実施形態では、式5の化合物またはその塩と、式9の化合物またはその塩、及びパラホルムアルデヒドとの反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式5の化合物またはその塩と、式9の化合物またはその塩、及びパラホルムアルデヒドとの反応は、極性非プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式5の化合物またはその塩と、式9の化合物またはその塩、及びパラホルムアルデヒドとの反応は、アセトニトリルを含む溶媒成分中で実行される。

20

【0136】

一部の実施形態では、式6の化合物またはその塩は、式6aの化合物：

【化155】



30

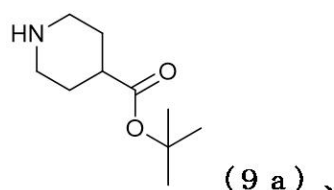
またはその塩である。

【0137】

一部の実施形態では、式9の化合物またはその塩は、式9aの化合物：

40

【化156】



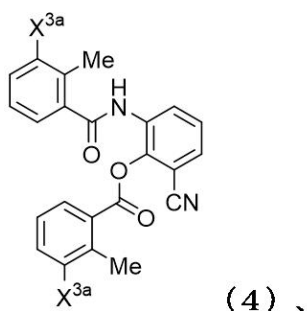
またはその塩である。

【0138】

50

一部の実施形態では、式 5 の化合物またはその塩は、
式 4 の化合物：

【化 1 5 7】



10

を式 5 の化合物またはその塩に加水分解することを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{3a} が、ハロである。

【0 1 3 9】

一部の実施形態では、 X^{3a} は、ブロモである。

【0 1 4 0】

一部の実施形態では、式 4 の化合物の加水分解は、塩基の存在下で実施される。一部の
実施形態では、式 4 の化合物の加水分解に存在する塩基は、アルカリ金属塩基である。一
部の実施形態では、式 4 の化合物の加水分解のために存在する塩基は、アルカリ金属水酸
化物である。一部の実施形態では、式 4 の化合物の加水分解に存在する塩基は、水酸化リ
チウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、及び水酸化セシウムか
ら選択される。一部の実施形態では、式 4 の化合物の加水分解に存在する塩基は、水酸化
ナトリウムである。

20

【0 1 4 1】

一部の実施形態では、式 4 の化合物の加水分解は、およそ室温の温度で実行される。

【0 1 4 2】

一部の実施形態では、式 4 の化合物の加水分解は、溶媒成分中で実行される。一部の
実施形態では、式 4 の化合物の加水分解は、ジ- C_{1-6} アルキルエーテルまたは 4 ~ 10
員ヘテロシクロアルキルエーテル、及び水を含む溶媒成分中で実行される。一部の
実施形態では、式 4 の化合物の加水分解は、テトラヒドロフラン及び水を含む溶媒成分中で
実行される。

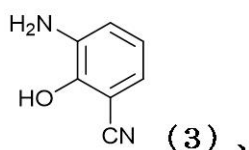
30

【0 1 4 3】

一部の実施形態では、式 4 の化合物は、

式 3 の化合物：

【化 1 5 8】

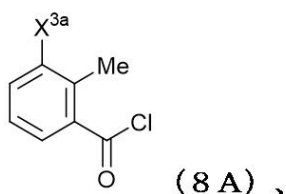


40

またはその塩を、式 8 A の化合物：

50

【化 1 5 9】



と、塩基の存在下で反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{3a} が、
ハロである。

10

【0 1 4 4】

一部の実施形態では、 X^{3a} は、ブromoである。

【0 1 4 5】

一部の実施形態では、塩基は、アミン塩基である。一部の実施形態では、式3の化合物
またはその塩と、式8Aの化合物との反応に存在する塩基は、N，N-ジイソプロピルア
ミン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、及びエチルアミンから選択さ
れる。一部の実施形態では、式3の化合物またはその塩と、式8Aの化合物との反応に存
在する塩基は、トリメチルアミンである。

20

【0 1 4 6】

一部の実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約1～約3モル当量の式8A
の化合物が利用される。一部の実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約1.
5～約2.5モル当量の式8Aの化合物が利用される。一部の実施形態では、式3の化合
物またはその塩に対して約2～約3モル当量の式8Aの化合物が利用される。一部の実
施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約2～約2.5モル当量の式8Aの化合物
が利用される。一部の実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約2モル当量の
式8Aの化合物が利用される。

【0 1 4 7】

一部の実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約2～約4モル当量の塩基が
利用される。一部の実施形態では、式3の化合物またはその塩に対して約3モル当量の塩
基が利用される。

30

【0 1 4 8】

一部の実施形態では、式3の化合物またはその塩と、式8Aの化合物との反応は、室温
で実行される。一部の実施形態では、式3の化合物またはその塩と、式8Aの化合物との
反応は、約20℃～約30℃の温度で実行される。

【0 1 4 9】

一部の実施形態では、式3の化合物またはその塩と、式8Aの化合物との反応は、溶媒
成分S10中で実行される。一部の実施形態では、式3の化合物またはその塩と、式8A
の化合物との反応は、ジ-C₁₋₆アルキルエーテルまたは4～10員ヘテロシクロアル
キルエーテルを含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式3の化合物または
その塩と、式8Aの化合物との反応は、テトラヒドロフランを含む溶媒成分中で実行され
る。

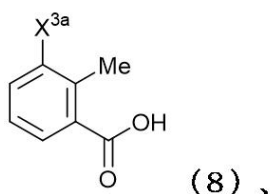
40

【0 1 5 0】

一部の実施形態では、式8Aの化合物は、
式8の化合物：

50

【化 1 6 0】



またはその塩を塩素化剤と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{3a} が、ハロゲンである。

10

【0 1 5 1】

一部の実施形態では、 X^{3a} は、ブロモである。

【0 1 5 2】

一部の実施形態では、塩素化剤は、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、ジホスゲン、塩化チオニル、塩化スルフリル、及び五塩化リンから選択される。一部の実施形態では、塩素化剤は、塩化オキサリルである。一部の実施形態では、式 8 の化合物またはその塩と塩素化剤との反応は、触媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、触媒は、ジメチルホルムアミドである。

20

【0 1 5 3】

一部の実施形態では、式 8 の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 1.5 モル当量の塩素化剤が利用される。一部の実施形態では、式 8 の化合物またはその塩に対して約 1 モル当量の塩素化剤が利用される。一部の実施形態では、式 8 の化合物またはその塩と塩素化剤との反応は、約 20℃ ～ 約 30℃ の温度で実行される。

【0 1 5 4】

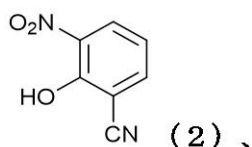
一部の実施形態では、式 8 の化合物またはその塩と塩素化剤との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 8 の化合物またはその塩と塩素化剤との反応は、ジ- C_{1-6} アルキルエーテルまたは 4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 8 の化合物またはその塩と塩素化剤との反応は、テトラヒドロフランを含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 8 の化合物またはその塩と塩素化剤との反応は、ジメチルホルムアミドを含む溶媒成分中で実行される。

30

【0 1 5 5】

一部の実施形態では、式 3 の化合物またはその塩は、
式 2 の化合物：

【化 1 6 1】



40

またはその塩を還元剤と反応させることを含むプロセスによって調製される。

【0 1 5 6】

一部の実施形態では、式 2 の化合物またはその塩との反応に存在する還元剤は、ヒドロ亜硫酸ナトリウムである。一部の実施形態では、式 2 の化合物またはその塩の反応は、およそ室温の温度で実行される。

【0 1 5 7】

一部の実施形態では、式 2 の化合物またはその塩と還元剤との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 2 の化合物またはその塩と還元剤との反応は、ジ- C

50

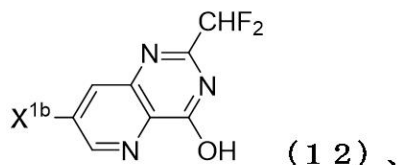
1-6 アルキルエーテルまたは 4~10 員ヘテロシクロアルキルエーテル、及び水を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 2 の化合物またはその塩と還元剤との反応は、テトラヒドロフラン及び水を含む溶媒成分中で実行される。

【0158】

一部の実施形態では、式 B-1 の化合物またはその塩は、

式 12 の化合物：

【化 162】



10

またはその塩をハロゲン化剤と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{1b} が、ハロである。

【0159】

一部の実施形態では、 X^{1b} は、ブromoである。

【0160】

一部の実施形態では、式 B-1 の化合物は、式 B-1a を有する。

20

【0161】

一部の実施形態では、式 12 の化合物とハロゲン化剤との反応は、塩基及び触媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、式 12 の化合物とハロゲン化剤との反応のために存在する塩基は、アミン塩基である。一部の実施形態では、式 12 の化合物とハロゲン化剤との反応に存在する塩基は、N, N-ジエチルアニリン、N, N-ジイソプロピルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、及びエチルアミンから選択される。一部の実施形態では、式 12 の化合物とハロゲン化剤との反応に存在する塩基は、N, N-ジエチルアニリンである。

【0162】

一部の実施形態では、ハロゲン化剤は、塩素化剤である。一部の実施形態では、ハロゲン化剤は、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、トリホスゲン、塩化チオニル、塩化スルフリル、及び五塩化リンから選択される。一部の実施形態では、ハロゲン化剤は、オキシ塩化リンである。

30

【0163】

一部の実施形態では、式 12 の化合物とハロゲン化剤との反応に存在する触媒は、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムである。

【0164】

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 1~約 2 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 1.5 モル当量の塩基が利用される。

40

【0165】

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 2~約 4 モル当量のハロゲン化剤が利用される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 2.5~約 3.5 モル当量のハロゲン化剤が利用される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 3 モル当量のハロゲン化剤が利用される。

【0166】

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 1~約 3 モル当量の触媒が利用される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 2 モル当量の触媒が利用される。

【0167】

50

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、約 70 °C ~ 約 80 °C の温度で実行される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、約 75 °C の温度で実行される。

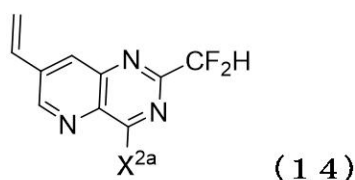
【0168】

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、極性非プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、アセトニトリルを含む溶媒成分中で実行される。

【0169】

一部の実施形態では、式 A-4 の化合物またはその塩は、
式 14 の化合物：

【化 163】



またはその塩を酸化して、式 A-4 の化合物を形成させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{2a} が、ハロである。

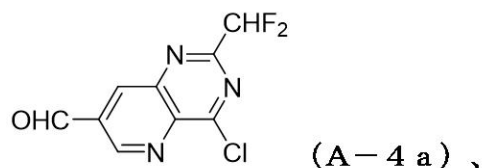
【0170】

一部の実施形態では、 X^{2a} は、クロロである。

【0171】

一部の実施形態では、式 A-4 の化合物またはその塩は、式 A-4a の化合物、

【化 164】



またはその塩である。

【0172】

一部の実施形態では、式 14 の化合物またはその塩の酸化は、触媒の存在下で実行される。一部の実施形態では、式 14 の化合物またはその塩の酸化に存在する触媒は、四酸化オスmiumである。

【0173】

一部の実施形態では、式 14 の化合物またはその塩の酸化は、酸化剤の存在下で実行される。一部の実施形態では、式 14 の化合物またはその塩の酸化に存在する酸化剤は、過ヨウ素酸ナトリウムである。

【0174】

一部の実施形態では、式 14 の化合物またはその塩の酸化は、塩基の存在下で実行される。一部の実施形態では、式 14 の化合物またはその塩の酸化に存在する塩基は、芳香族塩基である。一部の実施形態では、式 14 の化合物またはその塩の酸化に存在する塩基は、2,6-ジメチルピリジンである。

【0175】

一部の実施形態では、式 14 の化合物またはその塩に対して約 0.001 ~ 約 0.1 モ

ル当量の触媒が利用される。一部の実施形態では、式 1 4 の化合物またはその塩に対して約 0.01 モル当量の触媒が利用される。

【0176】

一部の実施形態では、式 1 4 の化合物またはその塩に対して約 3 ～ 約 5 モル当量の酸化剤が利用される。一部の実施形態では、式 1 4 の化合物またはその塩に対して約 4 モル当量の酸化剤が利用される。

【0177】

一部の実施形態では、式 1 4 の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 3 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 1 4 の化合物またはその塩に対して約 2 モル当量の塩基が利用される。

10

【0178】

一部の実施形態では、式 1 4 の化合物またはその塩の酸化は、約 10 °C ～ 約 15 °C の温度で実行される。

【0179】

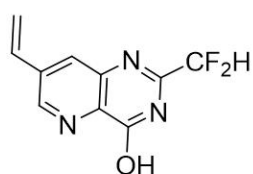
一部の実施形態では、式 1 4 の化合物またはその塩の酸化は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 1 4 の化合物またはその塩の酸化は、ジ-C₁₋₆ アルキルエーテル、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキルエーテル、極性プロトン性溶媒、またはそれらの混合物を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 1 4 の化合物またはその塩の酸化は、テトラヒドロフラン及び水を含む溶媒成分中で実行される。

20

【0180】

一部の実施形態では、式 1 4 の化合物またはその塩は、
式 1 3 の化合物：

【化 1 6 5】



(13)、

30

またはその塩をハロゲン化剤と反応させて、式 1 4 の化合物またはその塩を形成させることを含むプロセスによって調製される。

【0181】

一部の実施形態では、式 1 3 の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、塩基の存在下で実施される。一部の実施形態では、式 1 3 の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応に存在する塩基は、アミン塩基である。一部の実施形態では、式 1 3 の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応に存在する塩基は、N, N-ジエチルアニリン、N, N-ジイソプロピルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、及びエチルアミンから選択される。一部の実施形態では、式 1 3 の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応に存在する塩基は、N, N-ジエチルアニリンである。

40

【0182】

一部の実施形態では、式 1 3 の化合物またはその塩との反応において利用されるハロゲン化剤は、塩素化剤である。一部の実施形態では、式 1 3 の化合物またはその塩との反応において利用されるハロゲン化剤は、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、トリホスゲン、塩化チオニル、塩化スルフリル、及び五塩化リンから選択される。一部の実施形態では、式 1 3 の化合物またはその塩との反応において利用されるハロゲン化剤は、オキシ塩化リンである。

【0183】

一部の実施形態では、式 1 3 の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 2 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 1 3 の化合物またはその塩に対して約 1 モル当量

50

の塩基が利用される。

【0184】

一部の実施形態では、式13の化合物またはその塩に対して約1～約2モル当量のハロゲン化剤が利用される。一部の実施形態では、式13の化合物またはその塩に対して約1モル当量のハロゲン化剤が利用される。

【0185】

一部の実施形態では、式13の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、約100℃～約150℃の温度で実行される。一部の実施形態では、式13の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、約130℃の温度で実行される。

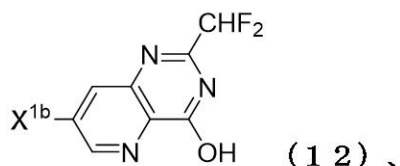
【0186】

一部の実施形態では、式13の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式13の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、芳香族炭化水素を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式13の化合物またはその塩とハロゲン化剤との反応は、トルエンを含む溶媒成分中で実行される。

【0187】

一部の実施形態では、式13の化合物またはその塩は、
式12の化合物：

【化166】



またはその塩を、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロランと、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式13の化合物またはその塩を形成させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{1b} が、ハロである。

【0188】

一部の実施形態では、 X^{1b} は、ブromoである。

【0189】

一部の実施形態では、式12の化合物またはその塩と、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロランとの反応に存在する鈴木触媒は、パラジウム触媒である。一部の実施形態では、式12の化合物またはその塩と、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロランとの反応に存在する鈴木触媒は、RuPhos Pd G4、Catamount (登録商標) Pd G4、Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)₂Cl₂、ジクロロビス[ジ-tert-ブチル(p-ジメチルアミノフェニル)ホスフィノ]パラジウム、及びPdCl₂(dtbpf)(Pd-118)から選択される。一部の実施形態では、式12の化合物またはその塩と、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロランとの反応に存在する鈴木触媒は、Pd(dppf)₂Cl₂である。

【0190】

一部の実施形態では、式12の化合物またはその塩と、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロランとの反応に存在する塩基は、アルカリ金属塩基である。一部の実施形態では、式12の化合物またはその塩と、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロランとの反応に存在する塩基は、アルカリ金属炭酸塩である。一部の実施形態では、式12の化合物またはその塩と、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロランとの反応に存在する塩基は、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムから選択さ

10

20

30

40

50

れる。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの反応に存在する塩基は、炭酸カリウムである。

【0191】

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 2 モル当量の 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランが利用される。

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 1.5 モル当量の 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランが利用される。

【0192】

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 5 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 2 ～ 約 4 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 3 モル当量の塩基が利用される。

10

【0193】

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 0.01 ～ 約 0.1 モル当量の鈴木触媒が利用される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩に対して約 0.04 モル当量の鈴木触媒が利用される。

【0194】

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの反応は、約 80 °C ～ 約 85 °C の温度で実行される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの反応は、極性プロトン性溶媒、C₁ - 6 アルカノール、またはそれらの混合物を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの反応は、水及びエタノールを含む溶媒成分中で実行される。

20

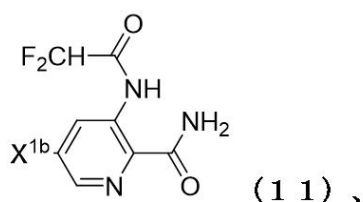
【0195】

一部の実施形態では、式 12 の化合物またはその塩は、

式 11 の化合物：

30

【化 167】



40

またはその塩を塩基と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、X^{1b} が、ハロゲンである。

【0196】

一部の実施形態では、X^{1b} は、ブロモである。

【0197】

一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩との反応において利用される塩基は、アルカリ金属塩基である。一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩との反応において利用される塩基は、アルカリ金属水酸化物である。一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩との反応において利用される塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、及び水酸化セシウムから選択される。一部

50

の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩との反応において利用される塩基は、水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩に対して約 1 ～約 3 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩に対して約 2 モル当量の塩基が利用される。

【0198】

一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩と塩基との反応は、約 80℃～約 90℃の温度で実行される。一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩と塩基との反応は、約 85℃の温度で実行される。

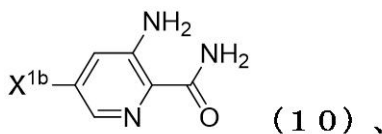
【0199】

一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩と塩基との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、溶媒成分は、プロトン性溶媒を含む。一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩と塩基との反応は、C₁–6 アルカノールを含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩と塩基との反応は、エタノールを含む溶媒成分中で実行される。

【0200】

一部の実施形態では、式 11 の化合物またはその塩は、
式 10 の化合物：

【化 168】



またはその塩を 2, 2-ジフルオロ酢酸無水物と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、X^{1b}が、ハロゲンである。

【0201】

一部の実施形態では、X^{1b}は、ブロモである。

【0202】

一部の実施形態では、式 10 の化合物またはその塩に対して約 1 ～約 2 モル当量の 2, 2-ジフルオロ酢酸無水物が利用される。一部の実施形態では、式 10 の化合物またはその塩に対して約 1.5 モル当量の 2, 2-ジフルオロ酢酸無水物が利用される。一部の実施形態では、式 10 の化合物またはその塩と、2, 2-ジフルオロ酢酸無水物との反応は、約 50℃～約 70℃の温度で実行される。一部の実施形態では、式 10 の化合物またはその塩と、2, 2-ジフルオロ酢酸無水物との反応は、約 60℃の温度で実行される。

【0203】

一部の実施形態では、式 10 の化合物またはその塩と、2, 2-ジフルオロ酢酸無水物との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 10 の化合物またはその塩と、2, 2-ジフルオロ酢酸無水物との反応は、ジ-C₁–6 アルキルエーテルまたは 4～10 員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 10 の化合物またはその塩と、2, 2-ジフルオロ酢酸無水物との反応は、1, 4-ジオキサンを含む溶媒成分中で実行される。

【0204】

本開示はさらに、(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式 1 の化合物)、またはその塩を調製するプロセスに関し、該プロセスは、

a) 式 A-3a' の化合物：

10

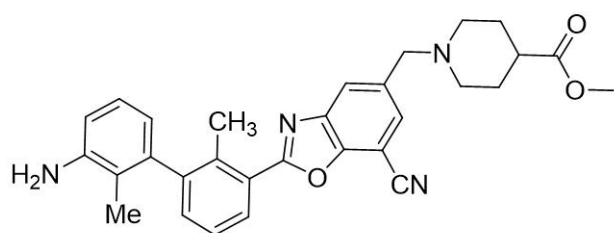
20

30

40

50

【化 1 6 9】

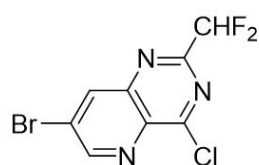


A-3a'、

10

またはその塩を、式 B-1a の化合物：

【化 1 7 0】

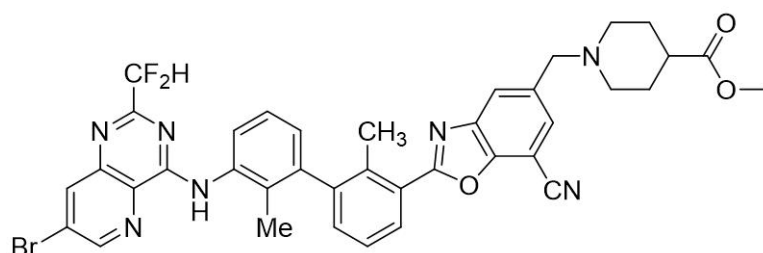


B-1a、

20

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2a' の化合物：

【化 1 7 1】



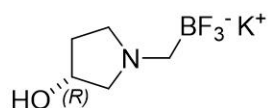
B-2a'、

30

またはその塩を形成させることと、

b) 式 B-2a' の化合物またはその塩を、式 B-3a の塩：

【化 1 7 2】

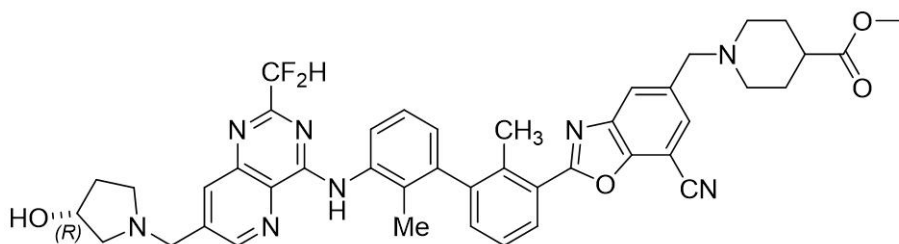


B-3a、

40

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7a' の化合物：

【化 1 7 3】



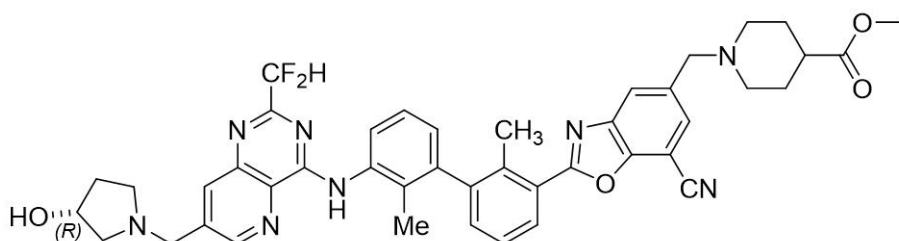
10

A-7 a'、

またはその塩を形成させることと、

c) 式 A-7 a' の化合物：

【化 1 7 4】

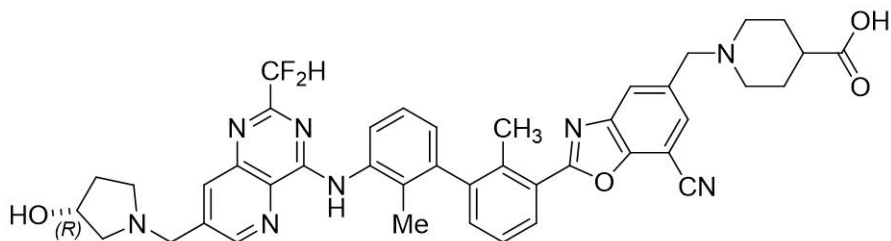


20

A-7 a'、

またはその塩を塩基の存在下で脱保護して、式 1 の化合物：

【化 1 7 5】



30

1、

またはその塩を形成させることと、を含む。

【0 2 0 5】

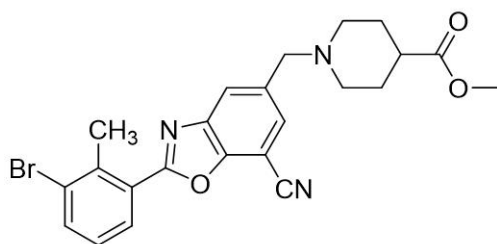
本開示はまた、(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸、またはその塩を調製するプロセスも提供し、該プロセスは、

40

(a) 式 A-1 a' の化合物：

50

【化 1 7 6】

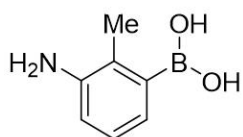


A-1 a'、

10

またはその塩を、式 A-2 a の化合物：

【化 1 7 7】

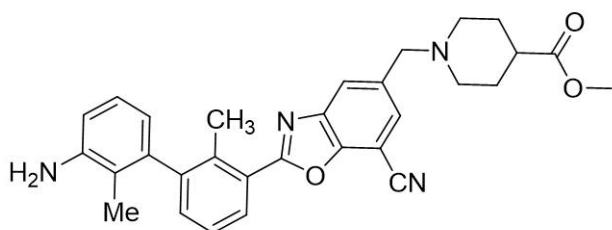


A-2 a、

20

またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 3 a' の化合物：

【化 1 7 8】



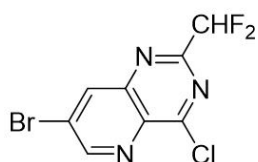
A-3 a'、

30

またはその塩を形成させることと、

(b) 式 A-3 a' の化合物またはその塩を、式 B-1 a の化合物：

【化 1 7 9】



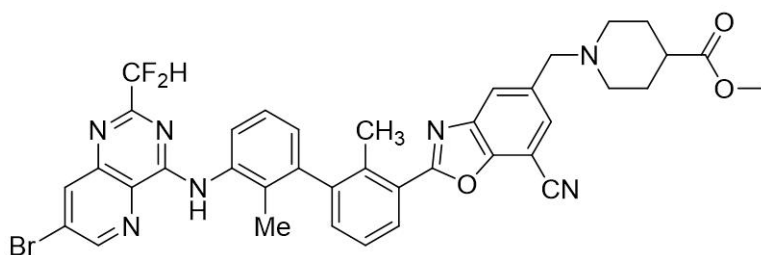
B-1 a、

40

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a' の化合物：

50

【化 1 8 0】



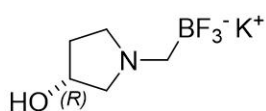
10

B-2 a'、

またはその塩を形成させることと、

(c) 式 B-2 a' の化合物またはその塩を、式 B-3 a の塩：

【化 1 8 1】

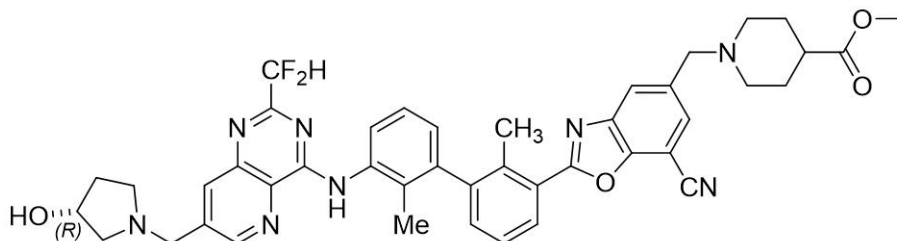


B-3 a、

20

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 a' の化合物：

【化 1 8 2】



30

A-7 a'、

またはその塩を形成させることと、

(d) 式 A-7 a' の化合物またはその塩を塩基の存在下で脱保護して、(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸、またはその塩を形成させることと、を含む。

【0 2 0 6】

40

一部の実施形態では、式 A-2 a の化合物またはその塩は、式 A-2 a の塩酸塩である。

【0 2 0 7】

一部の実施形態では、式 A-1 a' の化合物またはその塩と、式 A-2 a の化合物またはその塩との反応に存在する鈴木触媒は、パラジウム触媒である。一部の実施形態では、式 A-1 a' の化合物またはその塩と、式 A-2 a の化合物またはその塩との反応に存在する鈴木触媒は、Catagium (登録商標) Pd G4、Pd(PPh₃)₄ Pd(dppf)₂ Cl₂、ジクロロビス[ジ-tert-ブチル(p-ジメチルアミノフェニル)ホスフィノ]パラジウム、及び PdCl₂(dtbpf) (Pd-118) から選択される。一部の実施形態では、式 A-1 a' の化合物またはその塩と、式 A-2 a の化

50

合物またはその塩との反応に存在する鈴木触媒は、 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ ($\text{Pd}-118$) である。

【0208】

一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩と、式 $A-2a$ の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、塩基性リン酸塩または塩基性炭酸塩である。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩と、式 $A-2a$ の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、塩基性リン酸塩である。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩と、式 $A-2a$ の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、アルカリ金属リン酸塩である。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩と、式 $A-2a$ の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、二塩基性リン酸カリウムである。

10

【0209】

一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 2 モル当量の式 $A-2a$ の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 1.5 モル当量の式 $A-2a$ の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 1.2 モル当量の式 $A-2a$ の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩に対して約 1.1 モル当量の式 $A-2a$ の化合物またはその塩が利用される。

【0210】

一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩に対して約 0.001 ～ 約 0.1 モル当量の鈴木触媒が利用される。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩に対して約 0.001 ～ 約 0.01 モル当量の鈴木触媒が利用される。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩に対して約 0.008 モル当量の鈴木触媒が利用される。

20

【0211】

一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩と、式 $A-2a$ の化合物またはその塩との反応は、約 70°C ～ 約 100°C の温度で実行される。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩と、式 $A-2a$ の化合物またはその塩との反応は、約 80°C の温度で実行される。

30

【0212】

一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩と、式 $A-2a$ の化合物またはその塩との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩と、式 $A-2a$ の化合物またはその塩との反応は、極性プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩と、式 $A-2a$ の化合物またはその塩との反応は、 C_{1-6} アルカノール及び水を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 $A-1a'$ の化合物またはその塩と、式 $A-2a$ の化合物またはその塩との反応は、水及び tert -ブタノールを含む溶媒成分中で実行される。

【0213】

一部の実施形態では、式 $A-3a'$ の化合物またはその塩と、式 $B-1a$ の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、アルカリ金属塩基である。一部の実施形態では、式 $A-3a'$ の化合物またはその塩と、式 $B-1a$ の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、アルカリ金属炭酸塩である。一部の実施形態では、式 $A-3a'$ の化合物またはその塩と、式 $B-1a$ の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムから選択される。一部の実施形態では、式 $A-3a'$ の化合物またはその塩と、式 $B-1a$ の化合物またはその塩との反応に存在する塩基は、炭酸カリウムである。

40

【0214】

一部の実施形態では、式 $A-3a'$ の化合物またはその塩に対して約 1 ～ 約 1.5 モル

50

当量の式 B-1 a の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式 A-3 a ' の化合物またはその塩に対して約 1.1 モル当量の式 B-1 a の化合物またはその塩が利用される。一部の実施形態では、式 A-3 a ' の化合物またはその塩に対して約 1 モル当量の式 B-1 a の化合物またはその塩が利用される。

【0215】

一部の実施形態では、式 A-3 a ' の化合物またはその塩に対して約 1～約 4 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A-3 a ' の化合物またはその塩に対して約 1～約 2 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A-3 a ' の化合物またはその塩に対して約 1～約 1.1 モル当量の塩基が利用される。

【0216】

一部の実施形態では、式 A-3 a ' の化合物またはその塩と、式 B-1 a の化合物またはその塩との反応は、約 40℃～約 60℃の温度で実行される。一部の実施形態では、式 A-3 a ' の化合物またはその塩と、式 B-1 a の化合物またはその塩との反応は、約 50℃の温度で実行される。

【0217】

一部の実施形態では、式 A-3 a ' の化合物またはその塩と、式 B-1 a の化合物またはその塩との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、溶媒成分は、有機エーテルを含む。一部の実施形態では、溶媒成分は、テトラヒドロフランを含む。

【0218】

一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応に存在する塩基は、塩基性炭酸塩である。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応に存在する塩基は、アルカリ金属炭酸塩である。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応に存在する塩基は、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムから選択される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応に存在する塩基は、炭酸セシウムである。

【0219】

一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 1～約 4 モル当量の式 B-3 a の塩が利用される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 1.5～約 2.5 モル当量の式 B-3 a の塩が利用される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 1～約 2 モル当量の式 B-3 a の塩が利用される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 1.6 モル当量の式 B-3 a の塩が利用される。

【0220】

一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 3～約 9 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 5～約 7 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 6 モル当量の塩基が利用される。

【0221】

一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 0.01～約 0.5 モル当量の鈴木触媒が利用される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 0.01～約 0.1 モル当量の鈴木触媒が利用される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 0.03～約 0.05 モル当量の鈴木触媒が利用される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩に対して約 0.04 モル当量の鈴木触媒が利用される。

【0222】

一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応は、還流温度で実行される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応は、約 80℃～約 120℃の温度で実行される。一部の実施形態では、式 B-2 a ' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応は、約 100℃

10

20

30

40

50

の温度で実行される。一部の実施形態では、式 B-2 a' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応は、約 90 °C の温度で実行される。

【0223】

一部の実施形態では、B-2 a' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、B-2 a' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応は、非プロトン性有機溶媒を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、B-2 a' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応は、ジ-C₁₋₆アルキルエーテルまたは4~10員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、溶媒成分は、ジオキサンを含む。

【0224】

一部の実施形態では、式 B-2 a' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の化合物またはその塩との反応のために存在する鈴木触媒は、パラジウム触媒である。一部の実施形態では、式 B-2 a' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の化合物またはその塩との反応のために存在する鈴木触媒は、Cat a C X i u m (登録商標) P d G 4、P d (P P h₃)₄、P d (d p p f)₂ C l₂、ジクロロビス [ジ-tert-ブチル (p-ジメチルアミノフェニル) ホスフィノ] パラジウム、及び P d C l₂ (d t b p f) (P d-118) から選択される。一部の実施形態では、鈴木触媒は、Cat a C X i u m (登録商標) P d G 4 である。一部の実施形態では、式 B-2 a' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の化合物またはその塩との反応のために存在する鈴木触媒は、Cat a C X i u m (登録商標) P d G 4 ((2'- (メチルアミノ) - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル) ((メチルスルホニル) オキシ) パラジウムジ (1-アダマンチル) -n-ブチルホスフィン錯体)、Cat a C X i u m (登録商標) [P d (アリル) C l]₂、P d (P P h₃)₄、P d (d p p f)₂ C l₂、ジクロロビス [ジ-tert-ブチル (p-ジメチルアミノフェニル) ホスフィノ] パラジウム、及び P d C l₂ (d t b p f) (P d-118) から選択される。一部の実施形態では、式 B-2 a' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の化合物またはその塩との反応のために存在する鈴木触媒は、Cat a C X i u m (登録商標) [P d (アリル) C l]₂ である。

【0225】

一部の実施形態では、式 B-2 a' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応は、式 A-7 a' の化合物を形成させる。一部の実施形態では、式 B-2 a' の化合物またはその塩と、式 B-3 a の塩との反応後、式 A-7 a' の化合物は、少なくとも3当量のグリコール酸と反応させられて、式 A-7 a' の化合物のトリグリコール酸塩を形成する。

【0226】

一部の実施形態では、式 A-7 a' の化合物またはその塩とグリコール酸との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、溶媒成分は、有機エーテルを含む。一部の実施形態では、溶媒成分は、テトラヒドロフランを含む。

【0227】

一部の実施形態では、式 A-7 a' の化合物のトリグリコール酸 (t r i g y l c o l a t e) 塩は、水中に溶解させられ、2-メチル-T H F で洗浄される。一部の実施形態では、2-メチル-T H F での洗浄は、高温で実行される。一部の実施形態では、高温は、約 30 °C ~ 約 50 °C である。一部の実施形態では、高温は、約 40 °C である。

【0228】

一部の実施形態では、式 A-7 a' の化合物のトリグリコール酸 (t r i g y l c o l a t e) 塩は次いで、塩基と反応させられて、式 A-7 a' の化合物をもたらす。一部の実施形態では、塩基は、塩基性リン酸塩または塩基性炭酸塩である。一部の実施形態では、塩基は、アルカリ金属リン酸塩である。一部の実施形態では、塩基は、リン酸カリウムまたはリン酸ナトリウムである。一部の実施形態では、塩基は、リン酸カリウムである。一部の実施形態では、式 A-7 a' の化合物のトリグリコール酸 (t r i g y l c o l a t e) 塩と塩基との反応は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、溶媒成分は、極性プロトン性溶媒を含む。一部の実施形態では、溶媒成分は、水を含む。

10

20

30

40

50

【0229】

一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩の脱保護は、式 A-7a' の化合物またはその塩を塩基で処理することを含む。一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩の脱保護に存在する塩基は、水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩に対して約 1～約 5 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩に対して約 1～約 3 モル当量の塩基が利用される。一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩に対して約 2 モル当量の塩基が利用される。

【0230】

一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩の脱保護は、約 0℃～約 10℃の温度で実行される。一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩の脱保護は、約 5℃の温度で実行される。

10

【0231】

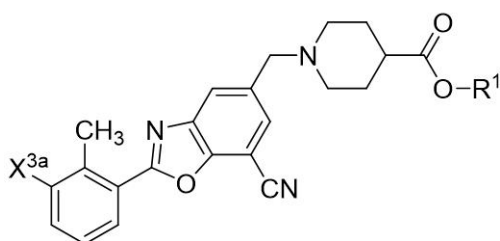
一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩の脱保護は、溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩の脱保護は、極性非プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩の脱保護は、ジ-C₁₋₆アルキルエーテル、4～10員ヘテロシクロアルキルエーテル、極性プロトン性溶媒、またはそれらの混合物を含む溶媒成分中で実行される。一部の実施形態では、式 A-7a' の化合物またはその塩の脱保護は、テトラヒドロフラン及び水を含む溶媒成分中で実行される。

20

【0232】

一部の実施形態では、式 A-1 の化合物：

【化183】



(A-1)、

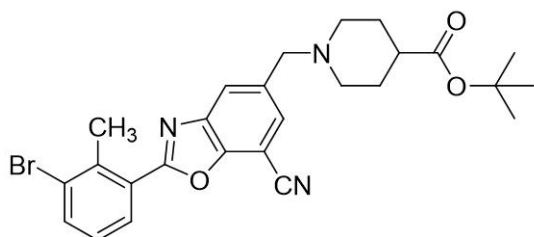
30

またはその塩が本明細書で提供され、式中、R¹が、C₁₋₆アルキルであり、X^{3a}が、ハロである。一部の実施形態では、R¹は、*tert*-ブチルである。一部の実施形態では、R¹は、メチルである。

【0233】

一部の実施形態では、式 A-1 の化合物は、式 A-1a の化合物：

【化184】



(A-1a)、

40

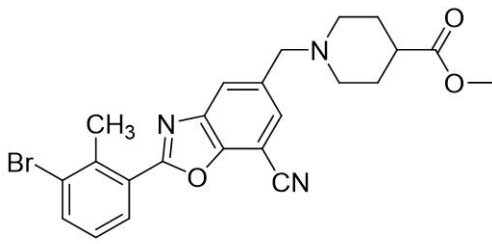
またはその塩である。

【0234】

一部の実施形態では、式 A-1 の化合物は、式 A-1a' の化合物：

50

【化 1 8 5】



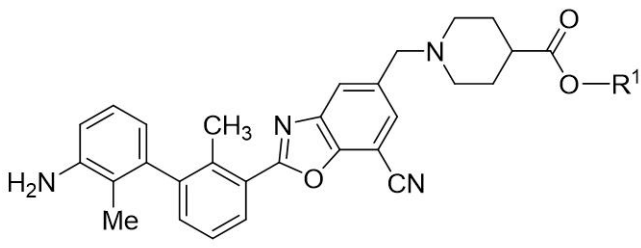
10

またはその塩である。

【 0 2 3 5】

一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物：

【化 1 8 6】



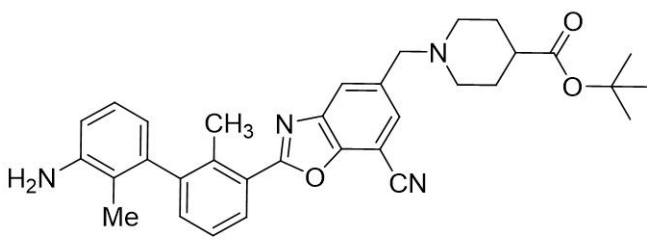
20

またはその塩が本明細書で提供され、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【 0 2 3 6】

一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物は、式 A - 3 a の化合物：

【化 1 8 7】



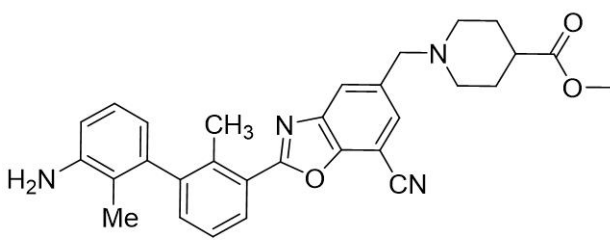
30

またはその塩である。

【 0 2 3 7】

一部の実施形態では、式 A - 3 の化合物は、式 A - 3 a' の化合物：

【化 1 8 8】



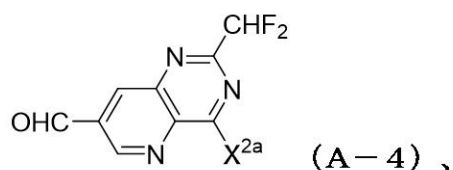
50

またはその塩である。

【0238】

一部の実施形態では、式 A-4 の化合物：

【化189】



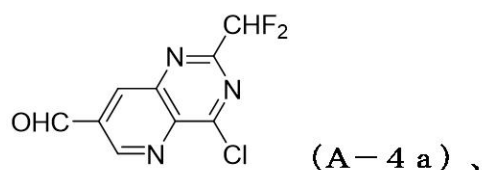
10

またはその塩が本明細書で提供され、式中、 X^{2a} が、ハロゲンである。

【0239】

一部の実施形態では、式 A-4 の化合物は、式 A-4a の化合物：

【化190】



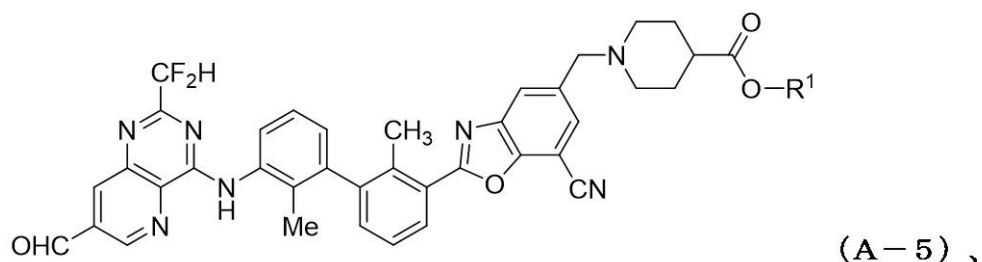
20

またはその塩である。

【0240】

一部の実施形態では、式 A-5 の化合物：

【化191】



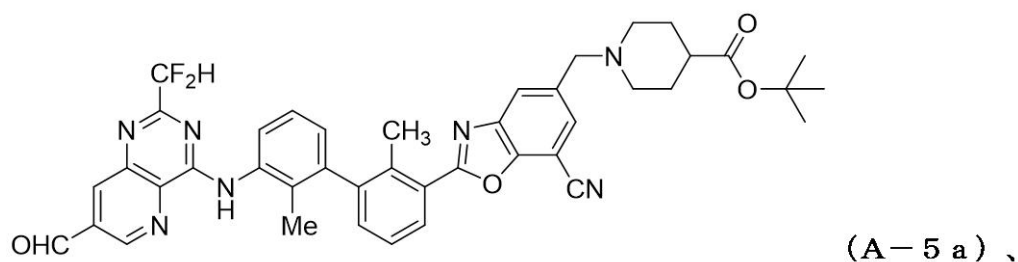
30

またはその塩が本明細書で提供され、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0241】

一部の実施形態では、式 A-5 の化合物は、式 A-5a の化合物：

【化192】

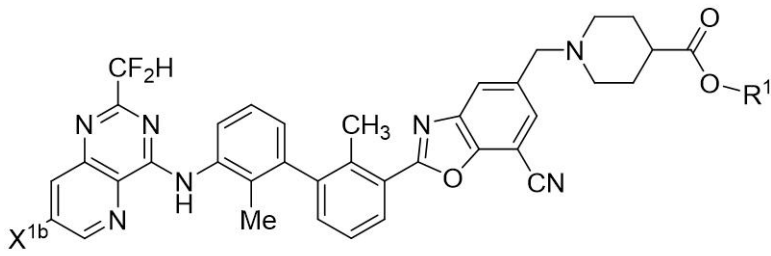


40

またはその塩である。

50

【化 1 9 6】



(B-2) 、

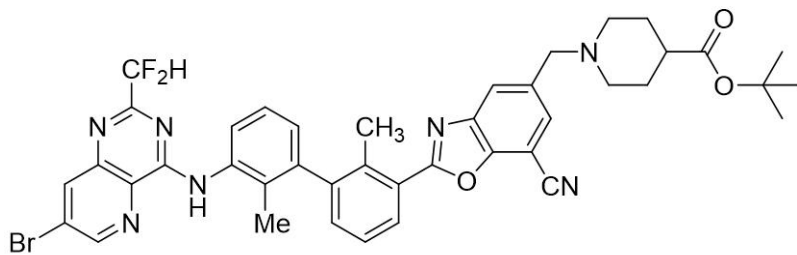
10

またはその塩が本明細書で提供され、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} が、ハロである。一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0 2 4 6】

一部の実施形態では、式 B-2 の化合物は、式 B-2 a の化合物、

【化 1 9 7】



(B-2 a) 、

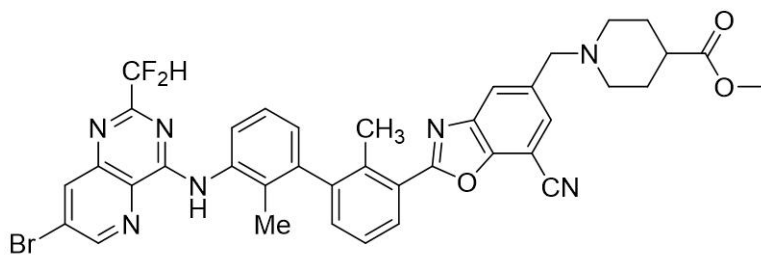
20

またはその塩である。

【0 2 4 7】

一部の実施形態では、式 B-2 の化合物は、式 B-2 a ' の化合物：

【化 1 9 8】



(B-2 a') 、

30

またはその塩である。

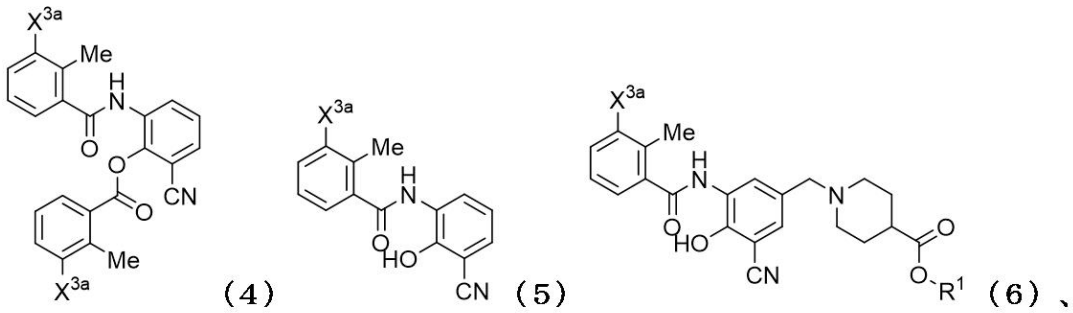
【0 2 4 8】

一部の実施形態では、式 4 の化合物、式 5 の化合物、及び式 6 の化合物：

40

50

【化 1 9 9】



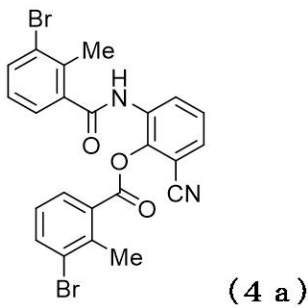
10

から選択される化合物、またはその塩が本明細書で提供され、式中、各 X^{3a} は独立して、ハロゲンであり、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、 t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0 2 4 9】

一部の実施形態では、式 4 の化合物は、式 4 a の化合物：

【化 2 0 0】



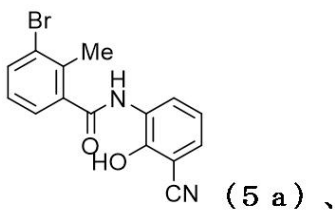
20

である。

【0 2 5 0】

一部の実施形態では、式 5 の化合物は、式 5 a の化合物：

【化 2 0 1】



40

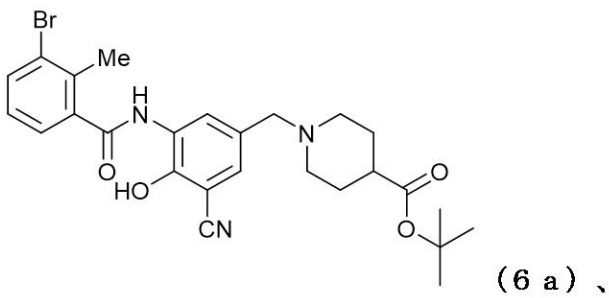
またはその塩である。

【0 2 5 1】

一部の実施形態では、式 6 の化合物は、式 6 a の化合物：

50

【化 2 0 2】



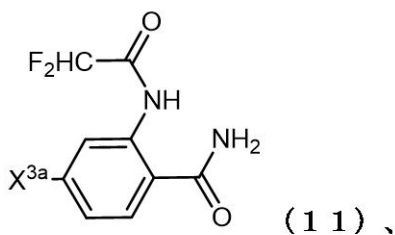
10

またはその塩である。

【0 2 5 2】

一部の実施形態では、式 1 1 の化合物：

【化 2 0 3】



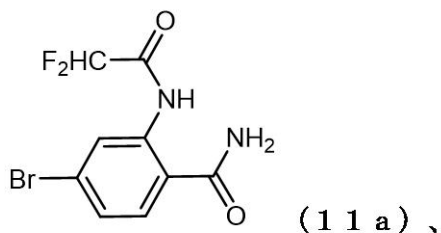
20

またはその塩が本明細書で提供され、式中、 X^{3a} が、ハロである。

【0 2 5 3】

一部の実施形態では、式 1 1 の化合物は、式 1 1 a の化合物：

【化 2 0 4】



30

またはその塩である。

【0 2 5 4】

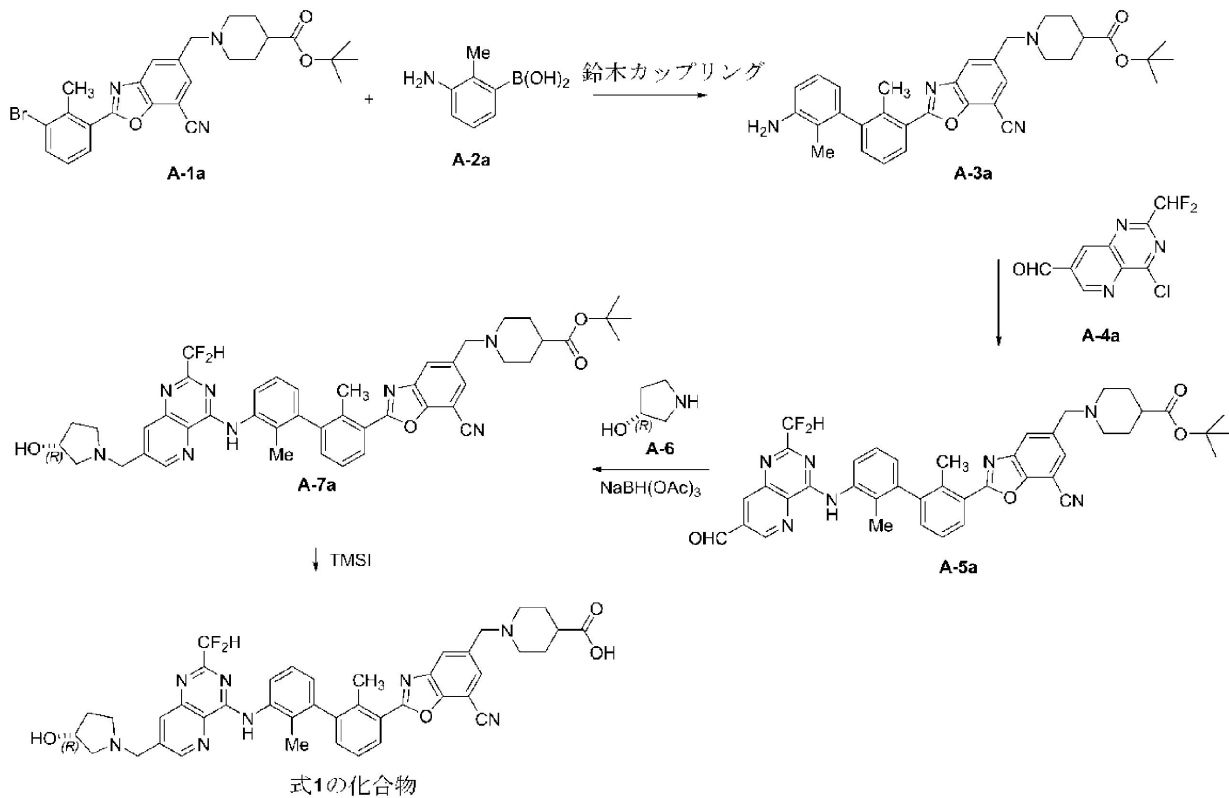
式 1 の化合物は、スキーム 1 に示されるプロセスを使用して合成することができる。標準条件下でのハロ置換化合物 A-1 a と、式 A-2 a のボロン酸エステルとのパラジウム触媒クロスカップリング反応（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下での、鈴木カップリング反応等）により、式 A-3 a の化合物を生成することができる。（例えば、臭化リチウム及び N, N-ジイソプロピルアミンを使用した）アミン A-3 a とアルデヒド化合物 A-4 a との反応により、式 A-5 a の化合物を生じさせることができる。還元的アミノ化条件下（例えば、還元試薬としてのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム）でのアミン A-6 とアルデヒド化合物 A-5 a との反応により、式 A-7 a の化合物を生じさせることができる。次いで、エステル A-7 a を（例えば、TMSI を使用して）脱保護して、所望の式 1 の化合物を得ることができる。

40

50

【化 2 0 5】

スキーム 1



【 0 2 5 5】

式 1 の化合物は、スキーム 2 に示されるプロセスを使用して合成することができる。標準条件下でのハロ置換化合物 A-1 a と、式 A-2 a のボロン酸エステルとのパラジウム触媒クロスカップリング反応（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下での、鈴木カップリング反応等）により、式 A-3 a の化合物を生成することができる。塩基性条件下での（例えば、炭酸カリウムを使用した）アミン A-3 a とハロ置換化合物 B-1 a との反応により、式 B-2 a の化合物を生じさせることができる。（例えば、インサイチュ発生させたパラジウム触媒を使用した）ハロ置換化合物 B-2 a とホウ酸塩化合物 B-3 a との反応により、式 A-7 a の化合物を生じさせることができる。次いで、エステル A-7 a を（例えば、TMSI を使用して）脱保護して、所望の式 1 の化合物を得ることができる。

10

20

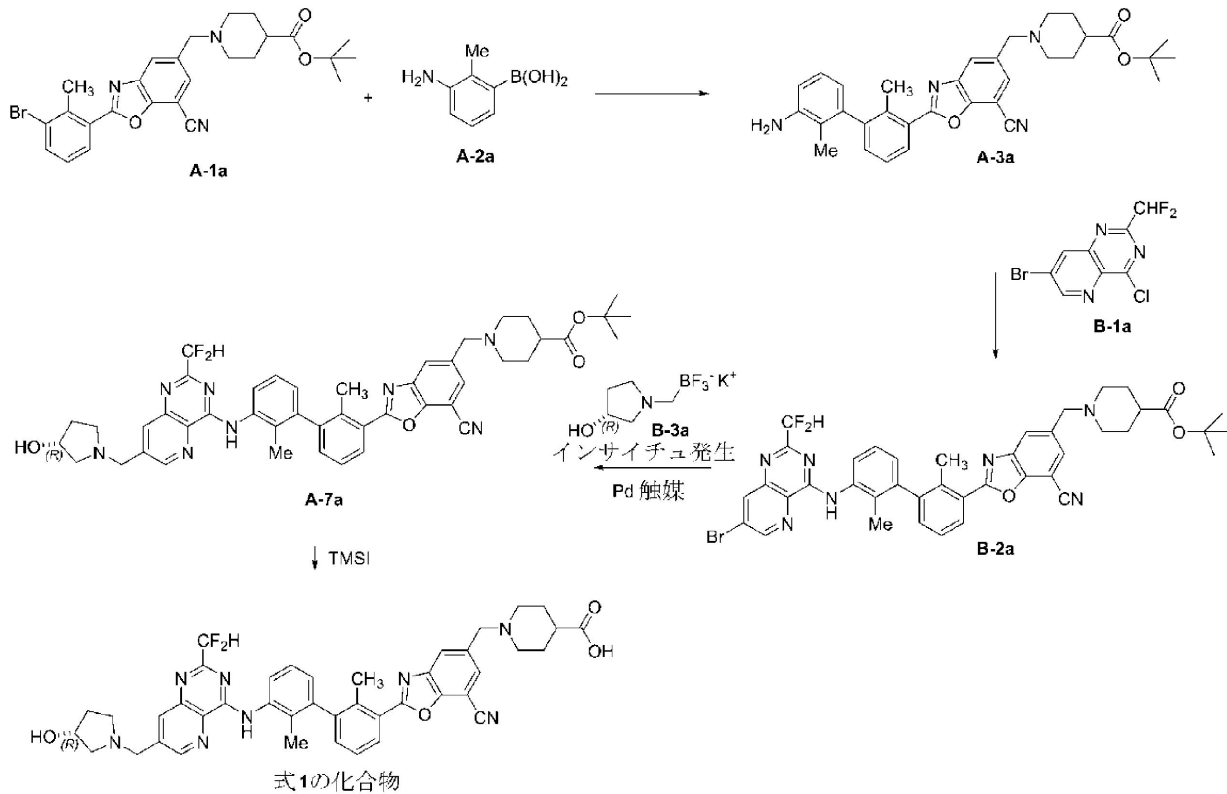
30

40

50

【化 2 0 6】

スキーム 2



10

20

30

40

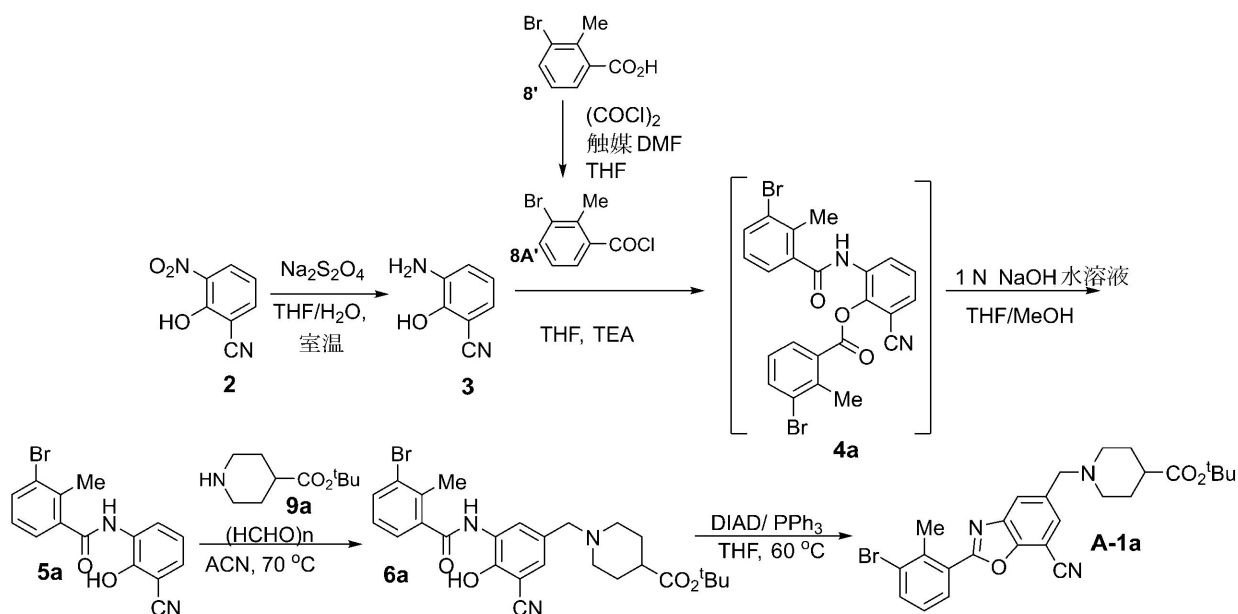
50

【 0 2 5 6】

式 A-1 a の化合物は、スキーム 3 に従って調製することができる。還元剤（例えば、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ）を使用してニトロ置換化合物 2 をアミン置換化合物 3 に還元することができる。アルコール 5 a は、アミン 3 を（例えば、カルボン酸 8' 及び塩化オキサリルを使用してインサイチュ発生させた）酸塩化物 8 A' と反応させることによって、塩基性条件下での中間体エステル 4 a の切断を介して調製することができる。アルコール 5 a を環状アミン 9 a とカップリングして、化合物 6 a を生じさせてもよい。化合物 6 a のエステルアミン及び隣接するアルコールを、（例えば、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAID）等のフリーラジカル開始剤を使用して）式 A-1 a の化合物へと還元的に環化してもよい。

【化 2 0 7】

スキーム 3



10

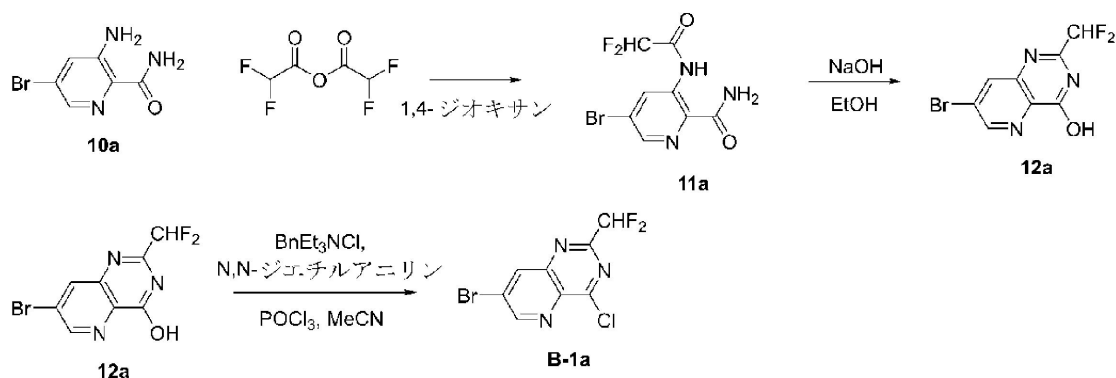
20

【 0 2 5 7】

式 B-1 a の化合物は、スキーム 4 に従って調製することができる。アミン 1 0 a を、2, 2-ジフルオロ酢酸無水物の存在下でエステルアミン 1 1 a に変換することができる。エステルアミン 1 1 a をアルコール 1 2 a へと還元的に環化することができる。アルコール 1 2 a を、（例えば、オキシ塩化リンを使用して）ハロ置換化合物 B-1 a に変換することができる。

【化 2 0 8】

スキーム 4



30

40

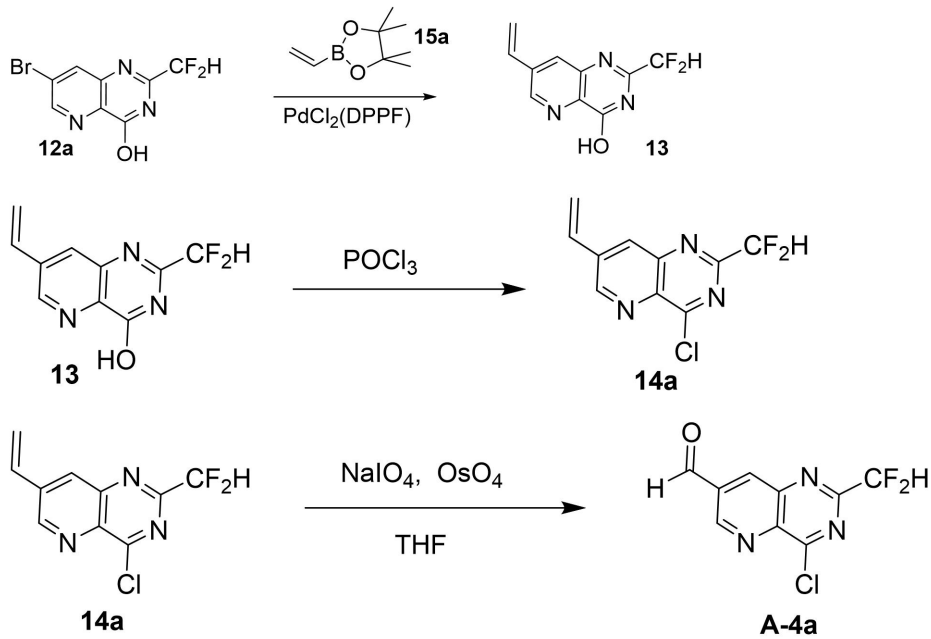
【 0 2 5 8】

式 A-4 a の化合物は、スキーム 5 に従って調製することができる。標準条件下での式 1 2 a のハロ置換化合物と、式 1 5 a のボロン酸エステルとのパラジウム触媒クロスカップリング反応（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下での、鈴木カップリング反応等）により、式 1 3 のアルコールを生成することができる。式 1 3 のアルコールを、（例えば、オキシ塩化リンを使用して）式 1 4 a のハロ置換化合物に変換することができる。式 1 4 a のハロ置換化合物のアルケンを、（例えば、過ヨウ素酸ナトリウム及び四酸化オスミウムを使用して）酸化的に切断して、式 A-4 a のアルデヒドを生成することができる。

50

【化 2 0 9】

スキーム 5



10

20

【0 2 5 9】

式 1 の化合物は、スキーム 6 に示されるプロセスを使用して合成することができる。標準条件下でのハロ置換化合物 A-1 a' と、式 A-2 a' の HC のボロン酸エステルとのパラジウム触媒クロスカップリング反応（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下での、鈴木カップリング反応等）により、式 A-3 a' の化合物を生成することができる。塩基性条件下での（例えば、炭酸カリウムを使用した）アミン A-3 a' とハロ置換化合物 B-1 a との反応により、式 B-2 a' の化合物を生じさせることができる。（例えば、インサイチュ発生させたパラジウム触媒を使用した）ハロ置換化合物 B-2 a' とホウ酸塩化合物 B-3 a との反応により、式 A-7 a' の化合物を生じさせることができる。次いで、エステル A-7 a' を（例えば、塩基性条件下で）脱保護して、所望の式 1 の化合物を得ることができる。

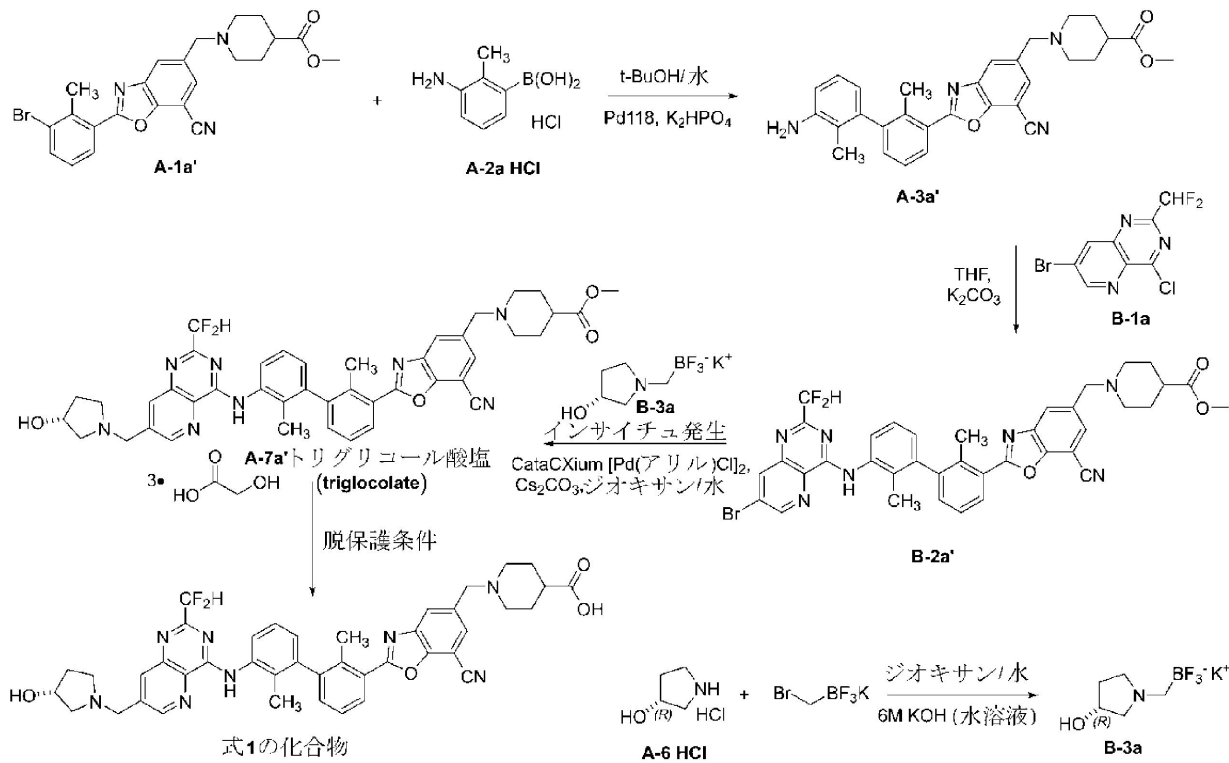
30

40

50

【化 2 1 0】

スキーム 6

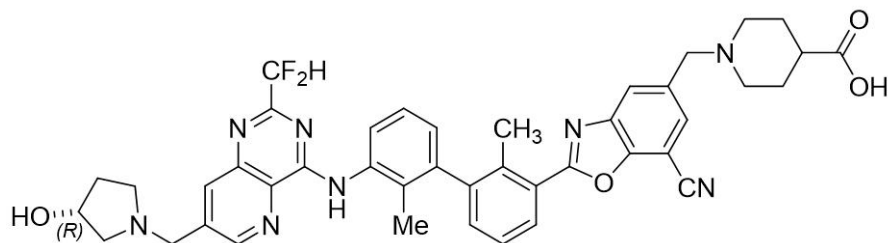


【0 2 6 0】

固体形態及び塩

本開示はさらに、とりわけ、(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式1の化合物)の固体形態または塩形態に関する：

【化 2 1 1】



式1の化合物。

式1の化合物は、米国特許公開第2019/0300524号に開示され、同文献は参照により本明細書に援用される。

【0 2 6 1】

一部の実施形態では、該固体形態は、(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-

4-カルボン酸の結晶性遊離塩基（式1の化合物の結晶性遊離塩基）である。

【0262】

一部の実施形態では、該固体形態は、(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の形態Iの結晶性遊離塩基（式1の化合物の結晶性遊離塩基である形態I）である。

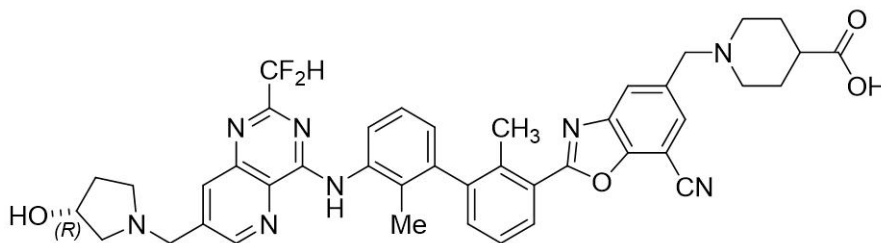
【0263】

一部の実施形態では、該固体形態は、(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の形態IIの結晶性遊離塩基（式1の化合物の結晶性遊離塩基である形態II）である。

【0264】

一部の実施形態では、本開示は、式1の化合物の塩を提供する：

【化212】



式1の化合物。

【0265】

一部の実施形態では、塩は、(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸のメタンスルホン酸塩（式1の化合物のメタンスルホン酸塩）である。

【0266】

同じ物質の異なる形態は、例えば、吸湿性、溶解性、安定性等に関して異なるバルク特性を有する。高い融点を有する形態は、良好な熱力学的安定性を有することが多く、これは、該固体形態を含む薬物製剤の有効期間を長くするのに有利である。より低い融点を有する形態は、熱力学的安定性がより低いことが多いが、これらは、水への溶解度が高く、よって薬物のバイオアベイラビリティが高くなるという点で有利である。吸湿性が低い形態は、熱及び湿度に対するそれらの安定性のため望ましく、長期保管中の分解に耐える。

【0267】

結晶性遊離塩基

一部の実施形態では、式1の化合物の固体形態は、形態Iの結晶性遊離塩基である。一部の実施形態では、式1の化合物の固体形態は、形態IIの結晶性遊離塩基である。

【0268】

一部の実施形態では、形態Iの結晶性遊離塩基は、水和物である。一部の実施形態では、形態Iの結晶性遊離塩基は、セスキ水和物である。

【0269】

一部の実施形態では、形態Iの結晶性遊離塩基は、実質的に図1に示されるようなX線

粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴付けられ得る。

【0270】

一部の実施形態では、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、2シート (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び30.2度から選択される少なくとも1つのX線粉末回折 (XRPD) ピークを有する。一部の実施形態では、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、2シート (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び30.2度から選択される少なくとも2つのX線粉末回折 (XRPD) ピークを有する。一部の実施形態では、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、2シート (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び30.2度から選択される少なくとも3つのX線粉末回折 (XRPD) ピークを有する。一部の実施形態では、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、2シート (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び30.2度から選択される少なくとも4つのX線粉末回折 (XRPD) ピークを有する。一部の実施形態では、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、2シート (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び30.2度にて特徴的なX線粉末回折 (XRPD) ピークを有する。

10

20

【0271】

一部の実施形態では、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、開始温度 ($\pm 3^\circ\text{C}$) が 35°C 及び最高温度 ($\pm 3^\circ\text{C}$) が 68°C の第1の吸熱ピーク、ならびに開始温度 ($\pm 3^\circ\text{C}$) が 161°C 及び最高温度 ($\pm 3^\circ\text{C}$) が 169°C の第2の吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、実質的に図2に図示されるようなDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、実質的に図2に図示されるようなTGAサーモグラムを有する。

【0272】

一部の実施形態では、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、形態Ⅰの結晶性遊離塩基の種を溶媒中に添加した後に、溶媒から形態Ⅰを沈殿させることを含むプロセスによって生成することができる。一部の実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフランである。

30

【0273】

例えば、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、

- a) 溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中の式1の化合物の懸濁液を調製することと、
- b) a) の懸濁液を、室温を上回るまで (例えば、 40°C まで) 加熱して、溶液を形成させることと、
- c) b) の溶液を (例えば、 30°C まで) 冷却することと、
- d) 形態Ⅰの種を c) の溶液に添加することと、
- e) 溶媒または溶媒混合物 (例えば、MEK : H_2O (11 : 2、1体積)) を d) の懸濁液に添加することと、
- f) e) の溶液を、室温を下回る (例えば、 $0.1^\circ\text{C}/\text{分}$ の速度で約 5°C) まで冷却して、懸濁液を形成させることと、
- g) f) の懸濁液から形態Ⅰの結晶性遊離塩基を濾過することと、を含むプロセスによって調製することができる。

40

【0274】

例えば、形態Ⅰの結晶性遊離塩基は、

- a) 溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中の式1の化合物の懸濁液を調製することと、

50

b) a) の懸濁液を、室温を上回る（例えば、40℃）まで加熱して、溶液を形成させることと、

c) 溶媒（例えば、MEK:H₂O（11:2、0.7体積））をb)の溶液に添加することと、

d) 形態Ⅰの結晶性遊離塩基の種をc)の溶液に添加することと、

e) 溶媒または溶媒混合物（例えば、MEK:H₂O（11:2、0.3体積））をd)の懸濁液に添加することと、

f) e)の溶液を、室温を下回る（例えば、0.1℃/分の速度で約5℃）まで冷却して、懸濁液を形成させることと、

g) f)の懸濁液から形態Ⅰの結晶性遊離塩基を濾過することと、を含むプロセスによって調製することができる。

10

【0275】

一部の実施形態では、式1の化合物の形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、実質的に図3に示されるようなX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴付けられ得る。

【0276】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、水和物である。一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、二水和物である。

【0277】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、2シータ（±0.2度）で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度から選択される少なくとも1つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、2シータ（±0.2度）で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度から選択される少なくとも2つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、2シータ（±0.2度）で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度から選択される少なくとも3つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、2シータ（±0.2度）で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度から選択される少なくとも4つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、2シータ（±0.2度）で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度にて特徴的なX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。

20

30

【0278】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、最高温度（±3℃）が76℃の第1の吸熱ピーク、開始温度（±3℃）が165℃及び最高温度（±3℃）が173℃の第2の吸熱ピーク、ならびに開始温度（±3℃）が206℃及び最高温度（±3℃）が224℃の第3の吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、実質的に図4に図示されるようなDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、実質的に図4に図示されるようなTGAサーモグラムを有する。

40

【0279】

一部の実施形態では、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、式1の化合物を溶媒中でL-アルギニン（例えば、約1.0モル当量以上）と反応させた後に、溶媒から形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基を沈殿させることを含むプロセスによって生成することができる。一部の実施形態では、溶媒は、メチルエチルケトンまたはその混合物である。

【0280】

例えば、形態ⅠⅠの結晶性遊離塩基は、

a) メチルエチルケトンを含む溶媒中の式1の化合物の懸濁液を調製することと、

50

b) a) の懸濁液を、室温を上回るまで加熱して、溶液を形成させることと、
 c) 少なくとも 1 当量の L-アルギニンを経 b) の溶液に添加することと、
 d) c) の溶液を、室温を下回るまで冷却して、懸濁液を形成させることと、
 e) d) の懸濁液から形態 II の結晶性遊離塩基を濾過することと、を含むプロセスによって調製することができる。

【0281】

例えば、形態 II の結晶性遊離塩基は、

a) メチルエチルケトンを含む溶媒中の式 1 の化合物の懸濁液を調製することと、
 b) a) の懸濁液を約 50℃まで加熱して、溶液を形成させることと、
 c) 少なくとも 1.0～1.2 当量の L-アルギニンを経 b) の溶液に添加することと、
 d) c) の溶液を 0.1℃/分の速度で約 5℃まで冷却して、懸濁液を形成させることと、

e) 不活性雰囲気下でフィルターを使用して d) の懸濁液から形態 II の結晶性遊離塩基を濾過することと、を含むプロセスによって調製することができる。

【0282】

メタンスルホン酸塩

一部の実施形態では、式 1 の化合物の塩は、(R)-1-(7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸のメタンスルホン酸塩(式 1 の化合物のメタンスルホン酸塩)である。

【0283】

一部の実施形態では、メタンスルホン酸塩は、水和物である。一部の実施形態では、メタンスルホン酸塩は、二水和物である。

【0284】

メタンスルホン酸塩は、メタンスルホン酸付加塩の調製のための任意の好適な方法によって調製することができる。例えば、式 1 の化合物を溶媒中でメタンスルホン酸(例えば、約 1.0 モル当量以上)と反応させることができ、得られた塩を、溶媒をデカントで除去することによって単離することができる。ある特定の実施形態では、式 1 の化合物は、約 1～約 2 モル当量のメタンスルホン酸と反応させられる。ある特定の実施形態では、式 1 の化合物は、約 1～約 1.5 モル当量のメタンスルホン酸と反応させられる。ある特定の実施形態では、式 1 の化合物は、約 1.2 モル当量のメタンスルホン酸と反応させられる。ある特定の実施形態では、式 1 の化合物は、約 1 モル当量のメタンスルホン酸と反応させられる。

【0285】

溶媒は、式 1 の化合物を少なくとも部分的に溶解させることができる任意の溶媒または溶媒の混合物を含むことができる。一部の実施形態では、溶媒は、アルコールを含む。好適なアルコールには、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、イソプロパノール(イソプロピルアルコール、2-プロパノール)、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、i-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-、2-、もしくは 3-ペンタノール、ネオペンチルアルコール、t-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが含まれる。一部の実施形態では、溶媒は、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、またはイソプロパノールを含む。一部の実施形態では、溶媒は、アセトンまたはメチルエチルケトンを含む。一部の実施形態では、溶媒は、メチルエチルケトンを含む。

【0286】

一部の実施形態では、溶媒は、アセトン及び水の混合物である。

【0287】

一部の実施形態では、溶媒は、およそ室温である。一部の実施形態では、溶媒は、約50℃の温度まで加熱される。一部の実施形態では、温度は、約40℃～約80℃である。一部の実施形態では、温度は、約40℃～約60℃である。一部の実施形態では、温度は、約50℃～約55℃である。一部の実施形態では、温度は、約45℃、約50℃、約55℃、約60℃、約65℃、約70℃、約75℃、または約80℃である。

【0288】

一部の実施形態では、沈殿は、加熱した反応物を一定期間にわたって冷却することによって誘発される。一部の実施形態では、沈殿は、加熱した反応物を約0.1℃/分の速度で周囲温度を下回る（例えば、約0℃～約20℃、約0℃～約10℃、または約5℃）まで冷却することによって誘発される。

10

【0289】

メタンスルホン酸塩の沈殿は、一部の実施形態では、溶液から塩を濾過することによって実行される。

【0290】

一部の実施形態では、メタンスルホン酸塩は、非晶質である。一部の実施形態では、メタンスルホン酸塩は、結晶性である。一部の実施形態では、メタンスルホン酸塩は、結晶形態及び非晶質形態を含む混合物である。

20

【0291】

一部の実施形態では、メタンスルホン酸塩は、形態IIIを有する。

【0292】

一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、式1の化合物を溶媒中でメタンスルホン酸（例えば、約1.0モル当量以上）と反応させた後に、溶媒から形態IIIのメタンスルホン酸塩を沈殿させることを含むプロセスによって生成することができる。一部の実施形態では、溶媒は、アセトン、水、またはそれらの混合物である。

【0293】

例えば、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、

- a) メチルエチルケトンを含む溶媒中の式1の化合物及び少なくとも1当量のメタンスルホン酸の懸濁液を調製することと、
- b) a)の懸濁液を、室温を上回るまで加熱することと、
- c) b)の溶液を、室温を下回るまで冷却することと、
- d) c)の溶液からいずれの液体もデカントで除去することと、を含むプロセスによって調製することができる。

30

【0294】

例えば、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、

- a) メチルエチルケトンを含む溶媒中の式1の化合物及び少なくとも1当量（例えば、約1.2当量）のメタンスルホン酸の懸濁液を調製することと、
- b) a)の懸濁液を約50℃まで加熱することと、
- c) b)の溶液を約5℃まで冷却することと、
- d) c)の溶液からいずれの液体もデカントで除去することと、
- e) d)からの残存する固体を溶媒（例えば、2-プロパノール、酢酸エチル、及びtert-ブチルメチルエーテル）で処理し、約3日間熟成させて結晶化度を改善することと、を含むプロセスによって調製することができる。

40

【0295】

一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、実質的に図5に示されるようなX線粉末回折（XRPD）パターンによって特徴付けられ得る。

【0296】

一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、2シート（±0.2度）で

50

、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び26.6度から選択される少なくとも1つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、2シート（±0.2度）で、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び26.6度から選択される少なくとも2つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、2シート（±0.2度）で、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び26.6度から選択される少なくとも3つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、2シート（±0.2度）で、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び26.6度から選択される少なくとも4つのX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、2シート（±0.2度）で、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び26.6度にて特徴的なX線粉末回折（XRPD）ピークを有する。

10

20

【0297】

一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、実質的に図6に図示されるようなDSCサーモグラムによって特徴付けられ得る。

【0298】

一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、開始温度（±3℃）が30℃及び最高（±3℃）が67℃の第1の吸熱ピーク、ならびに開始温度（±3℃）が179℃及び最高（±3℃）が202℃の第2の吸熱ピークを有するDSCサーモグラムを示す。一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、実質的に図6に図示されるようなDSCサーモグラムを有する。一部の実施形態では、形態IIIのメタンスルホン酸塩は、実質的に図6に図示されるようなTGAサーモグラムを有する。

30

【0299】

その異なる固体形態及び塩形態は、X線粉末回折（XRPD）等の固体状態特性評価法によって特定することができる。示差走査熱量測定（DSC）、熱重量分析（TGA）、動的蒸気収着（DVS）、固体NMR等のような他の特性評価法はさらに、形態を特定するのに役立つと同時に、安定性及び溶媒／水含量を決定するのに役立つ。

【0300】

反射（ピーク）のXRPDパターンは典型的に、特定の結晶形態の指紋と見なされる。XRPDピークの相対強度は、とりわけ、試料調製技法、結晶サイズ分布、使用される種々のフィルター、試料載置手順、及び用いられる特定の機器に応じて、大きく異なり得ることが周知である。一部の事例では、機器の種類または設定に応じて、新たなピークが観察され得るか、または既存のピークが消失し得る。本明細書で使用されるとき、「ピーク」という用語は、最大ピーク高さ／強度の少なくとも約4%の相対高さ／強度を有する反射を指す。その上、機器の変動及び他の要因が2シート値に影響を及ぼし得る。故に、本明細書で報告されるもの等のピークの帰属は、プラスまたはマイナス約0.2°（2シート）だけ変動し得、本明細書でXRPDの文脈において使用される「実質的に」及び「約」という用語は、上述の変動を包含することが意図される。

40

【0301】

同様に、DSC、TGA、または他の熱実験に関連する温度読み取り値は、機器、特定の設定、試料調製等に応じて約±3℃変動し得る。したがって、「実質的に」図のうちの

50

いずれかに示されるようなDSCサーモグラムを有する本明細書で報告される結晶形態、または「約」という用語は、かかる変動を考慮に入れていることが理解される。

【0302】

一部の実施形態では、該化合物、固体形態、及び塩形態は、実質的に単離される。「実質的に単離される」とは、該化合物、その固体形態、塩形態または結晶形態が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されることを意味する。部分的な分離は、例えば、該固体形態及び塩形態に濃縮された組成物を含み得る。実質的な分離は、該固体形態及び塩形態を少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%含有する組成物を含み得る。本明細書で使用されるとき、「結晶質」または「結晶形態」とは、結晶性物質のある特定の格子配置を指すことが意図される。同じ物質の異なる結晶形態は典型的に、結晶形態の各々に特有の異なる物理的特性に起因する、異なる結晶格子（例えば、単位胞）を有する。一部の事例では、異なる格子配置は、異なる水または溶媒含量を有する。

10

【0303】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、固体形態、及び塩形態は、水及び溶媒（例えば、水和物及び溶媒和物）等の他の物質と一緒に見出され得るか、または単離され得る。本明細書で使用されるとき、「水和物」とは、水分子が別の化合物または元素に化学結合している化合物（例えば、結晶性化合物）を指すことが意図される。

20

【0304】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書において、賢明な医療判断の範囲内で、合理的なベネフィット／リスク比に見合っており、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適な、塩、材料、組成物、及び／または剤形を指して用いられる。

【0305】

一般に、「約」という用語は、±10%を意味する。一部の実施形態では、「約」という用語は、±5%を意味する。

【0306】

本明細書に記載の反応は、当業者によって容易に決定され得る適切な温度で実行され得る。反応温度は、例えば、試薬及び溶媒（存在する場合）の融点及び沸点、反応の熱力学（例えば、激しい発熱反応は低温で実行される必要があり得る）、ならびに反応の速度論（例えば、高い活性化エネルギー障壁は高温を必要とし得る）に依存しよう。

30

【0307】

化合物（例えば、式Iの化合物）、その固体形態及び塩を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で実行され得る。好適な溶媒は、反応が実行される温度（例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度）で出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または1つよりも多くの溶媒の混合物中で実行され得る。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒が当業者によって選択され得る。

40

【0308】

化合物（例えば、式Iの化合物）、その固体形態及び塩の調製は、種々の化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学的性質については、例えば、Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007)、Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000)、Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007)、Petursson et al., "Protecting Groups

50

in Carbohydrate Chemistry, " J. Chem. Educ. , 1997, 74 (11), 1297、及び Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006) に記載される。

【0309】

反応は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法に従って監視することができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、紫外可視）、質量分析法等の分光手段によって、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）等のクロマトグラフ方法によって監視することができる。

10

【0310】

好適なプロトン性溶媒には、例としてかつ限定することなく、水、 C_{1-6} アルカノール、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブチルアルコール、tert-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-, 2-, もしくは3-ペンタノール、ネオペンチルアルコール、tert-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールが含まれ得る。

20

【0311】

好適な非プロトン性溶媒または非プロトン性有機溶媒には、例としてかつ限定することなく、 C_{1-6} アルキルエーテル、4~10員ヘテロシクロアルキルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N, N-ジメチルアセトアミド（DMA）、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン（DMPU）、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMI）、N-メチルピロリジノン（NMP）、ホルムアミド、N-メチルアセトアミド、N-メチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ギ酸エチル、酢酸メチル、ヘキサクロロアセトン、アセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、スルホラン、N, N-ジメチルプロピオンアミド、テトラメチル尿素、ニトロメタン、ニトロベンゼン、ジクロロメタン、またはヘキサメチルホスホルアミドが含まれ得る。

30

【0312】

本明細書で使用される「周囲温度」及び「室温（room temperature）」または「室温（rt）」という表現は、当該技術分野で理解されており、温度、例えば反応温度、すなわち、塩形成反応が実行される部屋のおよその温度、例えば、約 20°C ~約 30°C の温度を一般に指す。

【0313】

本明細書に記載の塩形成反応は、空気中でまたは不活性雰囲気下で実行され得る。典型的には、空気と実質的に反応性がある試薬または生成物を含有する反応は、当業者に周知される空気感受性の合成技法を使用して実行され得る。

40

【0314】

例となる酸は、無機酸または有機酸であり得る。無機酸には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、及び硝酸が含まれる。有機酸には、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ブタン酸、安息香酸、4-ニトロ安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、プロピオール酸、酪酸、2-ブチン酸、ビニル酢酸、ペンタン酸、ヘキサノ酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、及びデカン酸が含まれる。

【0315】

例となる塩基には、アルカリ金属水酸化物（例えば、酢酸セシウム、酢酸リチウム、酢

50

酸ナトリウム、及び酢酸カリウム)、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウム)、アルカリ金属リン酸塩(例えば、リン酸セシウム、リン酸リチウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、及び二塩基性リン酸カリウム)、及びアルカリ金属酢酸塩(例えば、酢酸セシウム、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、及び酢酸カリウム)等のアルカリ金属塩基が含まれる。いくつかの例となる強塩基には、水酸化物、アルコキシド、金属アミド、金属水素化物、金属ジアルキルアミド、及びアリアルアミンが含まれるが、これらに限定されず、ここで、アルコキシドには、メチル、エチル、及び t -ブチルオキシドのリチウム塩、ナトリウム塩、及びカリウム塩が含まれ、金属アミドには、ナトリウムアミド、カリウムアミド、及びリチウムアミドが含まれ、金属水素化物には、水素化ナトリウム、水素化カリウム、及び水素化リチウムが含まれ、金属ジアルキルアミドには、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、トリメチルシリル、及びシクロヘキシルで置換されたアミドのナトリウム塩及びカリウム塩が含まれる。

10

【0316】

本明細書で使用されるとき、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」という用語は、直鎖または分岐状であり得る飽和炭化水素基を指す。一部の実施形態では、アルキル基は、1~12個、1~8個、または1~6個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル等の化学基、2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、 n -ヘプチル、 n -オクチル等の高級同族体等が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、アルキル部分は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 n -ヘキシル、または2,4,4-トリメチルペンチルである。一部の実施形態では、アルキル部分は、メチルである。

20

【0317】

本明細書で使用されるとき、「アルキレン」とは、二価アルキル基を指す。

【0318】

本明細書で使用されるとき、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロアルキル」という用語は、1個のハロゲン原子~ $2n+1$ 個のハロゲン原子(これらは同じであっても、異なってもよい)を有するアルキル基を指し、ここで、「 n 」は、アルキル基における炭素原子の数である。

30

【0319】

本明細書で使用されるとき、「4~10員ヘテロシクロアルキルエーテル」という用語は、環構造の一部として1つまたは複数のアルケニレン基を任意選択で含有し、少なくとも1個の酸素ヘテロ原子環員及び4~10個の環員を有する、非芳香環または環系を指す。「ヘテロシクロアルキル」という用語には、単環式の4員、5員、6員、及び7員ヘテロシクロアルキル基が含まれる。4~10員ヘテロシクロアルキルエーテルの例としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン等が挙げられる。

【0320】

本明細書で使用される「 C_{1-6} アルカノール」という用語は、1つまたは複数のヒドロキシル(OH)置換基を含む1~6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。 C_{1-6} アルカノールの例としては、メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、 n -ブタノール等が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0321】

本明細書で使用されるとき、「ジ- C_{1-6} アルキルエーテル」という用語は、少なくとも1個の酸素ヘテロ原子を有する、直鎖または分岐状であり得る2つの飽和炭化水素基を指す(例えば、 C_{1-6} アルキル-O- C_{1-6} アルキル(式中、各 C_{1-6} アルキルは独立して選択される)、または C_{1-6} アルキル-(O- C_{1-6} アルキレン) $_n$ -O- C_{1-6} アルキル(式中、 n は1~6であり、各 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルキレンは

50

独立して選択される))。ジ- C_{1-6} アルキルエーテルの例としては、ジエチルエーテル、ジグリム等が挙げられる。

【0322】

本明細書で使用されるとき、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを指す。

【0323】

本明細書で使用される「ルイス酸」という用語は、ルイス塩基から電子対を受け取ってルイス付加体を形成することができる化合物を指す。ルイス酸の例としては、トリメチルシリルトリフラート、スカンジウムトリフラート、トリメチルシリルヨージド、ホウ酸トリメチル、ヨードトリメチルシラン、及び三フッ化ホウ素エーテラートが挙げられる。

10

【0324】

本明細書で使用されるとき、本明細書で使用される「有機エーテル」という用語は、酸素原子が2つのアルキルまたはアリール基に接続されているものを指す(例えば、 C_{1-6} アルキル- O - C_{1-6} アルキル(式中、各 C_{1-6} アルキルは独立して選択される)、 C_{1-6} アルキル-(O - C_{1-6} アルキレン) $_n$ - O - C_{1-6} アルキル(式中、 n は1~6であり、各 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルキレンは独立して選択される)、または $R-O-R'$ (式中、 R 及び R' は各々一緒になって、任意選択で1~4つの独立して選択される C_{1-4} アルキル置換基により置換される、5~6員の複素環式環を形成する))。有機エーテルの例としては、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等が挙げられる。

20

【0325】

本明細書で使用されるとき、本明細書で使用される「有機ハロゲン化物」という用語は、炭素原子に結合したハロゲン原子(例えば、 Cl 、 Br 、 I 、 F 等)を含有する有機化合物を指す(例えば、 C_{1-6} ハロアルキル)。有機ハロゲン化物の例としては、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられる。

【0326】

本明細書で使用されるとき、本明細書で使用される「有機ニトリル」という用語は、 $C \equiv N$ 官能基を有する任意の有機化合物を指す(例えば、 C_{1-6} アルキル- CN)。有機ニトリルの例としては、アセトニトリル等が挙げられる。

【0327】

本明細書で使用される「酸化剤」という用語は、レドックス化学反応において電子供与体から電子を受け取る化合物または元素を指す。酸化剤の例としては、デス・マーチンペルヨージナン、過ヨウ素酸ナトリウム、硝酸アルミニウム、硫酸アンモニウムセリウム(IV)、塩素酸塩(アンモニウム、ナトリウム)、ニクロム酸アンモニウム、硝酸塩(アンモニウム、塩素、銅(II))、マグネシウム、ニッケル、ナトリウム)、亜硝酸塩(アンモニウム、カルシウム、ナトリウム)、過塩素酸アンモニウム、過マンガン酸塩(アンモニウム、カルシウム、ナトリウム)、過硫酸塩(アンモニウム、ナトリウム)、五塩化アンチモン、ベネディクト試薬、1,4-ベンゾキノン、ビス(トリメチルシリル)過氧化物、臭素酸、臭素、一塩化臭素、五フッ化臭素、三フッ化臭素、亜臭素酸、*tert*-ブチルヒドロペルオキシド、臭素酸カルシウム、塩素酸カルシウム、次亜塩素酸カルシウム、ヨウ素酸カルシウム、過マンガン酸カルシウム、過酸化カルシウム、クロラニル、塩素酸、塩素、一フッ化塩素、五フッ化塩素、三フッ化塩素、メタ-クロロペルオキシ安息香酸、*N*-クロロスクシンイミド、亜塩素酸、塩素酸コバルト(II)、硝酸コバルト(II)、コリンズ試薬、酢酸銅(II)、水酸化銅(II)、コーンフォース試薬、(ジアセトキシヨード)ベンゼン、七酸化二塩素、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、ジメチルジオキシラン、四酸化二窒素、二フッ化二酸素、フェーリング液、フェントン反応、フェントン試薬、鉄(VI)酸塩、テトラフルオロホウ酸フェロセニウム、フッ素、過塩素酸フッ素、フレミー塩、ハーバー・ワイス反応、高原子価鉄、ヒル試薬、硝酸ヒドラジン、過酸化水素、過酸化水素-尿素、次亜臭素酸、次亜塩素酸、次亜ヨウ素酸、ヨードン(*iodane*)、ヨウ素酸、ヨウ素、七フッ化ヨウ素、一塩

30

40

50

化ヨウ素、五フッ化ヨウ素、五酸化ヨウ素、三塩化ヨウ素、ヨードベンゼンジクロリド、2-ヨードキシ安息香酸、クロム酸鉄（Ⅲ）、硝酸鉄（Ⅲ）、ジョーンズ試薬、塩素酸リチウム、次亜塩素酸リチウム、硝酸リチウム、亜硝酸リチウム、過塩素酸リチウム、過酸化リチウム、モノペルオキシフタル酸マグネシウム、酢酸マンガン（Ⅲ）、キセノン酸一ナトリウム、過塩素酸ニトロニウム、ニトロシル-オ-水酸化物、亜硝酸、四酸化オスミウム、酸素、二フッ化酸素、オゾン、硝酸パラジウム（Ⅱ）、過臭素酸、過塩素酸塩、過塩素酸、過ギ酸、過ヨウ素酸ニッケル酸塩（periodatonickelate）、過ヨウ素酸、ペルヨージナン、過マンガン酸、過酸、ペルオキシ-硫酸、臭素酸カリウム、クロロクロム酸カリウム、クロム酸カリウム、ニクロム酸カリウム、鉄酸カリウム、フェリシアン化カリウム、次亜塩素酸カリウム、ヨウ素酸カリウム、亜硝酸カリウム、過ヨウ素酸カリウム、過マンガン酸カリウム、過酸化カリウム、ペルオキシ-硫酸カリウム、過硫酸カリウム、超酸化カリウム、テトラペルオキシクロム酸カリウム（Ⅴ）、ピリジン-N-オキシド、クロロクロム酸ピリジニウム、過臭化ピリジニウム、再酸化剤、ローゼン試薬、セレン酸、六フッ化セレン、三酸化セレン、亜セレン酸、臭素酸銀、塩素酸銀、クロム酸銀、ニクロム酸銀、ヨウ素酸銀、硝酸銀、過塩素酸銀、テトラフルオロホウ酸銀、一重項酸素、臭素酸ナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、クロム酸ナトリウム、ニクロム酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム、過炭酸ナトリウム、過酸化ナトリウム、ペルオキシ炭酸ナトリウム、過硫酸ナトリウム、超酸化ナトリウム、臭素酸ストロンチウム、硝酸ストロンチウム、過酸化ストロンチウム、硫酸、超酸化溶液、超酸化剤、テルル酸、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、トレンス試薬、トリメチルアミン-N-オキシド、オルト炭酸トリニトロエチル、オルトギ酸トリニトロエチル、トリス（4-ブロモフェニル）アンモニウムイルヘキサクロロアンチモナート、酸化バナジウム（Ⅴ）、過酸化亜鉛等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0328】

還元剤の例としては、水素化ホウ素還元剤（例えば、 NaBH_4 、 LiBH_4 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、ジボラン、 BH_3 、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン（9-BBN）、アシルオキシホウ素等）、ヒドロ亜硫酸ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（diisobutylaluminum hydride）（DIBAH）、水素化ジイソブチルアルミニウム（diisobutylaluminum hydride）等が挙げられる。

【0329】

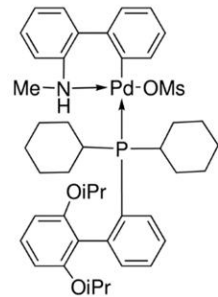
鈴木カップリング反応は、いくつかのパラジウム（0）及びパラジウム（Ⅱ）触媒を使用して開始し、当該技術分野で既知の条件下で実施することができる（例えば、Miyaura and Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483を参照されたく、同文献はその全体が本明細書に援用される）。一部の実施形態では、鈴木触媒は、 RuPhos Pd G4 、CataCXium（登録商標） Pd G4 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 、ジクロロビス[ジ-tert-ブチル（p-ジメチルアミノフェニル）ホスフィノ]パラジウム、 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ （Pd-118）、及びテトラキス（トリ（o-トリル）ホスフィン）パラジウム（0）から選択される触媒である。一部の実施形態では、鈴木触媒は、CataCXium（登録商標） Pd G4 （（2'-（メチルアミノ）-〔1,1'-ビフェニル〕-2-イル）（メチルスルホニル）オキシ）パラジウムジ（1-アダマンチル）-n-ブチルホスフィン錯体）、CataCXium（登録商標） $[\text{Pd}(\text{アリル})\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 、ジクロロビス[ジ-tert-ブチル（p-ジメチルアミノフェニル）ホスフィノ]パラジウム、及び $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ （Pd-118）から選択される触媒である。

【0330】

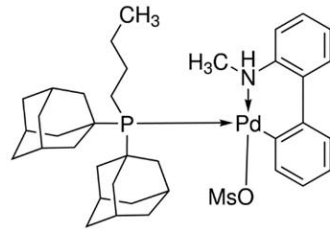
鈴木触媒は商業的に購入することができる： RuPhos Pd G4 （Sigma-Aldrich、カタログ番号804290）、CataCXium（登録商標）Pd

G4 (Sigma-Aldrich、カタログ番号900349；((2'-(メチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)((メチルスルホニル)オキシ)パラジウムジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン錯体)、及びPd(PPh₃)₄ (Sigma-Aldrich、カタログ番号697265)、Pd(dppf)₂Cl₂ (Sigma-Aldrich、カタログ番号697230)。例示的な触媒の構造をまた下記に示す。

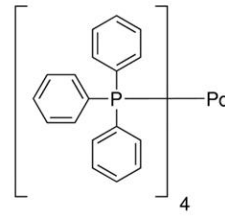
【化213】



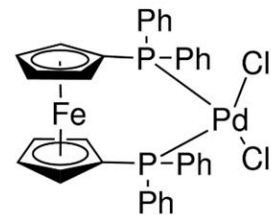
RuPhos Pd G4



CataCXium(登録商標)Pd G4

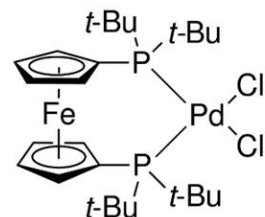
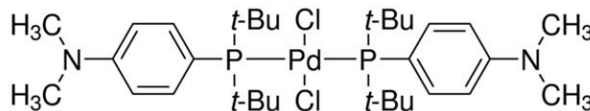


Pd(PPh₃)₄



Pd(dppf)₂Cl₂

ジクロロビス[ジ-tert-ブチル(p-ジメチルアミノフェニル)ホスフィノ]パラジウム



PdCl₂(dtbpf)(Pd-118)

【0331】

塩素化剤は、例えば、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、ジホスゲン、塩化チオニル、塩化スルフリル、または五塩化リンであり得る。

【0332】

使用方法

本開示の記載される固体形態及び塩形態は、PD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質間相互作用の活性を阻害することができ、故に、PD-1の活性に関連する疾患及び障害、ならびにPD-1及びB7-1(CD80)等の他のタンパク質との相互作用を含めたPD-L1に関連する疾患及び障害を処置する上で有用である。ある特定の実施形態では、本開示の記載される固体形態及び塩形態は、ワクチン接種に対する応答の増強を含めて、がん、慢性感染症、または敗血症において免疫を増強する、刺激する、及び/または増加させるための治療的投与に有用である。一部の実施形態では、本開示は、PD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質間相互作用を阻害するための方法を提供する。該方法は、個体または患者に、式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を投与することを含む。本開示の記載される固体形態及び塩形態は、がんまたは感染症疾患を含めた疾患または障害の処置のために単独で、他の薬剤もしくは療法と組み合わせて、または

アジュバントもしくはネオアジュバントとして使用することができる。本明細書に記載の使用に関して、その実施形態または特許請求の範囲のうちのいずれも含めた、本開示に記載される固体形態及び塩形態のうちのいずれが使用されてもよい。

【0333】

本開示に記載される固体形態及び塩形態は、PD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質間相互作用を阻害して、PD-1経路の遮断をもたらす。PD-1の遮断は、ヒトを含めた哺乳動物において、がん性細胞及び感染性疾患に対する免疫応答を増強し得る。一部の実施形態では、本開示は、がん性腫瘍の増殖が阻害されるような、式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を使用したインビボでの個体または患者の処置を提供する。式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を使用して、がん性腫瘍の増殖を阻害することができる。代替として、式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態は、下記に記載されるような他の薬剤またはがん標準治療と併用して使用することができる。一実施形態では、本開示は、インビトロで腫瘍細胞の増殖を阻害するための方法を提供する。該方法は、腫瘍細胞をインビトロで、式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態と接触させることを含む。別の実施形態では、本開示は、個体または患者において腫瘍細胞の増殖を阻害するための方法を提供する。該方法は、それを必要とする個体または患者に、治療上有効量の式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を投与することを含む。

10

【0334】

一部の実施形態では、がんを処置するための方法が本明細書で提供される。該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効量の式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を投与することを含む。がんの例としては、本開示の塩を使用して増殖が阻害され得るもの、及び免疫療法に典型的に反応性があるがんが挙げられる。

20

【0335】

一部の実施形態では、本開示は、患者において免疫応答を増強する、刺激する、及び/または増加させる方法を提供する。該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効量の式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を投与することを含む。

【0336】

本開示に記載される固体形態及び塩形態を使用して処置可能であるがんの例としては、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮内膜癌 (carcinoma of the endometrium)、子宮内膜癌 (endometrial cancer)、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病を含めた慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿道癌、腎盂癌、中枢神経系 (CNS) の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるがんを含めた環境誘発性がん、ならびに該がんの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本開示に記載される固体形態及び塩形態はまた、転移性がん、とりわけPD-L1を発現する転移性がんの処置にも有用である。

30

40

【0337】

一部の実施形態では、本開示に記載される固体形態及び塩形態で処置可能ながんには、黒色腫 (例えば、転移性悪性黒色腫、皮膚黒色腫)、腎癌 (例えば、淡明細胞癌)、前立腺癌 (例えば、ホルモン不応性前立腺癌)、乳癌 (例えば、浸潤性乳癌)、結腸癌、肺癌 (例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌)、頭頸部扁平上皮癌 (例えば、頭頸部の扁平上皮癌)、尿路上皮癌 (例えば、膀胱癌、筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC))、及び高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI高) を有するがんが含まれる。追加として、本開示は、本開示の塩を使用して増殖が阻害され得る、難治性または再発性悪性腫瘍を含む。

【0338】

50

一部の実施形態では、本開示の記載される固体形態及び塩形態を使用して処置可能であるがんには、固体腫瘍（例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎癌、肝癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、神経膠芽腫、肉腫、膀胱癌等）、血液癌（例えば、リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）等の白血病、DLBCL、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHL及び再発性濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、または多発性骨髄腫）、及び該がんの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0339】

一部の実施形態では、本開示の記載される固体形態及び塩形態を使用して処置可能であるがんには、胆管癌（cholangiocarcinoma）、胆管癌（bile duct cancer）、胆道癌、トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、基底細胞癌、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌（eye cancer）、卵管癌、消化管癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、膵島細胞癌、口腔癌（oral cancer）、口腔癌（mouth cancer）、咽喉癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌（ocular cancer）、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊椎癌、舌癌、管状癌、尿道癌、及び尿管癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0340】

一部の実施形態では、本開示の記載される固体形態及び塩形態を使用して、鎌状赤血球症及び鎌状赤血球貧血を処置することができる。

【0341】

一部の実施形態では、本開示の記載される固体形態及び塩形態を使用して処置可能である疾患及び適応症には、血液癌、肉腫、肺癌、消化管癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系のがん、婦人科がん、及び皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0342】

例示的な血液癌には、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHL及び再発性濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫等のリンパ腫及び白血病、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性赤血球増加症（PV）、及び本態性血小板増加症（ET））、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）、ならびに多発性骨髄腫（MM）が含まれる。

【0343】

例示的な肉腫には、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が含まれる。

【0344】

例示的な肺癌には、非小細胞肺癌（NSCLC）（例えば、扁平上皮細胞NSCLC）、小細胞肺癌、気管支原性癌（扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌）、肺泡（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が含まれる。

【0345】

例示的な消化管癌には、食道癌（癌腫、扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃癌（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫、腺癌）、膵臓癌（膵管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸癌（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸癌（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、及び結腸直腸癌（例えば、結腸直腸腺癌）が含まれる。

【0346】

例示的な尿生殖路癌には、腎臓癌（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕）、膀胱及び尿道癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺癌（腺癌、肉腫）、及び精巣癌（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛腫、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）が含まれる。一部の実施形態では、がんは、泌尿器癌（例えば、乳頭状腎臓癌、精巣胚細胞癌、色素嫌性腎細胞癌、淡明細胞型腎癌、または前立腺癌）である。

【0347】

例示的な肝臓癌には、肝細胞癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が含まれる。

【0348】

例示的な骨癌には、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫が含まれる。

【0349】

例示的な神経系のがんには、頭蓋骨癌（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜癌（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳癌（星細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄癌（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、ならびに神経芽細胞腫及びレルミット・ダクロス病が含まれる。

【0350】

例示的な婦人科がんには、子宮癌（子宮内膜癌）、子宮頸癌（子宮頸癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巣癌（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、漿液性腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜－莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰癌（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、陰癌（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び輸卵管癌（癌腫））が含まれる。

【0351】

例示的な皮膚癌には、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌（例えば、皮膚扁平上皮癌）、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが含まれる。一部の実施形態では、本開示の塩を使用して処置可能である疾患及び適応症には、鎌状赤血球症（例えば、鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、骨髓異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0352】

本開示の記載される固体形態及び塩形態によるPD-1経路の遮断はまた、ウイルス、細菌、真菌、及び寄生虫感染症等の感染症を処置するために使用することもできる。本開示は、ウイルス感染症等の感染症を処置するための方法を提供する。該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効量の式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を投与することを含む。本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こすウイルスの例としては、ヒト免疫不全ウイルス、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、A型、B型、C型、またはD型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、及び麻疹ウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こすウイルスには、肝炎（A、B、またはC型）、ヘルペスウイルス（例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II、及びCMV、エプスタイン・バーウイルス）、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デング熱ウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、結核及びアルボウイルス脳炎ウイルスが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0353】

本開示は、細菌感染症を処置するための方法を提供する。該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効量の式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を投与することを含む。本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性細菌の非限定的な例としては、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、staphylococci、streptococci、pneumococci、meningococci、及びconococci、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュドモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス中毒症、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症、及びライム病の細菌が挙げられる。

【0354】

本開示は、真菌感染症を処置するための方法を提供する。該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効量の式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を投与することを含む。本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性真菌の非限定的な例としては、Candida (albicans、krusei、glabrata、tropicalis等)、Cryptococcus neoformans、Aspergillus (fumigatus、niger等)、Mucorales属 (mucor、absidia、rhizopus)、Sporothrix schenckii、Blastomyces dermatitidis、Paracoccidioides brasiliensis、Coccidioides immitis、及びHistoplasma capsulatumが挙げられる。

【0355】

本開示は、寄生虫感染症を処置するための方法を提供する。該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効量の式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を投与することを含む。本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫の非限定的な例としては、Entamoeba histolytica、Balantidium coli、Naegleria fowleri、Acanthamoeba種属、Giardia lamblia、Cryptosporidium種属、Pneumocystis carinii、Plasmodium vivax、Babesia microti、Trypanosoma brucei、Trypanosoma cruzi、Leishmania donovani、Toxoplasma gondii、及びNippostrongylus brasiliensisが挙げられる。

【0356】

本開示は、神経変性疾患または障害を処置するための方法を提供する。該方法は、それを必要とする患者に、治療上有効量の式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態を投与することを含む。神経変性疾患または障害の非限定的な例としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、及び脊髄性筋萎縮症が挙げられる。

【0357】

固体形態及び塩形態は、毒性学的プロファイル、代謝及び薬物動態特性、溶解度、ならびに透過性等の、満足のいく薬理学的プロファイル及び有望な生物製剤特性をもつ可能性があると考えられる。適切な生物製剤特性の決定、例えば、細胞における細胞毒性、または潜在的な毒性を決定するためのある特定の標的もしくはチャネルの阻害の決定は、当業者の知識の範囲内であることが理解されよう。

【0358】

互換的に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物を含む任意の動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを指す。

【0359】

「治療上有効量」という語句は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医が求めている組織、系、動物、個体、またはヒトにおける生物学的または薬学的応答を引き出す、活性

10

20

30

40

50

固体形態、その塩形態または結晶形態の量を指す。

【0360】

本明細書で使用されるとき、「処置すること」または「処置」という用語は、（１）疾患を阻害すること、例えば、疾患、病態、または障害の病状または総体症状を経験しているかまたはそれを呈している個体において疾患、病態、または障害を阻害すること（すなわち、病状及び／または総体症状のさらなる進展を停止させること）、及び（２）疾患を改善させること、例えば、疾患の重症度を減少させる等、疾患、病態、または障害の病状または総体症状を経験しているかまたはそれを呈している個体において疾患、病態、または障害を改善させること（すなわち、病状及び／または総体症状を好転させること）、のうちの１つまたは複数を指す。

10

【0361】

一部の実施形態では、該固体形態及び塩形態は、本明細書で言及される疾患のうちのいずれかを発症するリスクを防止するかまたは低減する、例えば、疾患、病態、または障害の素因があり得るが、疾患の病状または総体症状を未だ経験していないかまたはそれを呈していない個体において疾患、病態、または障害を発症するリスクを防止するかまたは低減する上で有用である。

【0362】

併用療法

免疫チェックポイント療法

本開示の記載される固体形態及び塩形態は、がんまたは感染症等の疾患の処置のために、１つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、CBL-B、CD20、CD122、CD96、CD73、CD47、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、HPK1、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1、及びPD-L2等の免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が含まれる。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、及びCD137（4-1BB）から選択される刺激性チェックポイント分子である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT、及びVISTAから選択される抑制性チェックポイント分子である。一部の実施形態では、本明細書で提供される本明細書に記載の固体形態及び塩形態は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤、及びTGFβータ阻害剤から選択される１つまたは複数の薬剤と組み合わせて使用することができる。

20

30

【0363】

一部の実施形態では、本明細書で提供される固体形態及び塩形態は、免疫チェックポイント分子、例えば、OX40、CD27、GITR、及びCD137（別名、4-1BB）の１つまたは複数のアゴニストと組み合わせて使用することができる。

【0364】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7／8、及びCD137（別名、4-1BB）のアゴニストである。

40

【0365】

一部の実施形態では、CD137のアゴニストは、ウレルマブである。一部の実施形態では、CD137のアゴニストは、ウトミルマブである。

【0366】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD40のアゴニストである。一部の実施形態では、CD40のアゴニストは、CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64

50

457107、APX-005M、またはChilob 7/4である。

【0367】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ICOSのアゴニストである。一部の実施形態では、ICOSのアゴニストは、GSK-3359609、JTX-2011、またはMEDI-570である。

【0368】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD28のアゴニストである。一部の実施形態では、CD28のアゴニストは、セラリズマブである。

【0369】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD27のアゴニストである。一部の実施形態では、CD27のアゴニストは、バルリルマブである。

10

【0370】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、TLR7/8のアゴニストである。一部の実施形態では、TLR7/8のアゴニストは、MEDI9197である。

【0371】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

【0372】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ（別名MK-3475）、ピディリズマブ、センプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、またはTSR-042である。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムブロリズマブである。一部の実施形態では、抗PD1抗体は、ペムブロリズマブである。一部の実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012である。一部の実施形態では、抗PD1抗体は、SHR-1210である。他の抗がん剤（複数可）には、4-1BB等の抗体治療薬（例えば、ウレルマブ（urelumab）、ウトミルマブ（utomilumab））が含まれる。

20

【0373】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A（別名RG7446）、デュルバルマブ（Imfinzi（登録商標））、アテゾリズマブ（Tecentriq（登録商標））、アベルマブ（Bavencio（登録商標））、MSB0010718C、チスレリズマブ、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、またはLY3300054である。一部の実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280AまたはMEDI4736である。

30

40

【0374】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1及びPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1/PD-L1二重特異性抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1/PD-L1二重特異性抗体は、MCLA-136である。

【0375】

一部の実施形態では、阻害剤は、MCLA-145である。

【0376】

50

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。一部の実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675, 206である。

【0377】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1及びCTLA-4の阻害剤、例えば、抗PD-1／CTLA-4二重特異性抗体である。一部の実施形態では、抗PD-1／CTLA-4抗体は、AK104である。

【0378】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。一部の実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016、LAG525、INCAGN2385、またはエフチラギモド (eftilagimod) アルファ (IMP321) である。

10

【0379】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD73の阻害剤である。一部の実施形態では、CD73の阻害剤は、オレクルマブである。一部の実施形態では、CD73の阻害剤は、MEDI9447である。

【0380】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIGITの阻害剤である。一部の実施形態では、TIGITの阻害剤は、OMP-31M32である。

【0381】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、VISTAの阻害剤である。一部の実施形態では、VISTAの阻害剤は、JNJ-61610588またはCA-170である。

20

【0382】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、B7-H3の阻害剤である。一部の実施形態では、B7-H3の阻害剤は、エノブリツズマブ、MGD009、または8H9である。

【0383】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、KIRの阻害剤である。一部の実施形態では、KIRの阻害剤は、リリルマブまたはIPH4102である。

30

【0384】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、A2aRの阻害剤である。一部の実施形態では、A2aRの阻害剤は、CPI-444である。

【0385】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TGF-βの阻害剤である。一部の実施形態では、TGF-βの阻害剤は、トラベデルセン、ガルニセルチブ (galisertinib)、またはM7824である。

【0386】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PI3K-γの阻害剤である。一部の実施形態では、PI3K-γの阻害剤は、IPI-549である。

40

【0387】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD47の阻害剤である。一部の実施形態では、CD47の阻害剤は、Hu5F9-G4またはTTI-621である。

【0388】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD70の阻害剤である。一部の実施形態では、CD70の阻害剤は、クサツズマブまたはBMS-936561である。

【0389】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例え

50

ば、抗TIM3抗体である。一部の実施形態では、抗TIM3抗体は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

【0390】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、GITRのアゴニスト、例えば、抗GITR抗体である。一部の実施形態では、アゴニストは、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873、またはMEDI6469である。

【0391】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。一部の実施形態では、抗OX40抗体は、MEDI0562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178、または9B12である。一部の実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MEDI6383である。

【0392】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD20の阻害剤、例えば、抗CD20抗体である。一部の実施形態では、抗CD20抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

【0393】

本開示の固体形態及び塩形態は、二重特異性抗体と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、二重特異性抗体のドメインのうちの一方は、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、またはTGFβ受容体を標的とする。一部の実施形態では、二重特異性抗体は、PD-1及びPD-L1に結合する。一部の実施形態では、PD-1及びPD-L1に結合する二重特異性抗体は、MCLA-136である。一部の実施形態では、二重特異性抗体は、PD-L1及びCTLA-4に結合する。一部の実施形態では、PD-L1及びCTLA-4に結合する二重特異性抗体は、AK104である。

【0394】

一部の実施形態では、本開示の固体形態及び塩形態は、1つまたは複数の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099、及びLY338196が挙げられる。

【0395】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤等は、本固体形態、その塩形態または結晶形態と単一のもしくは連続した剤形で組み合わせることができるか、またはそれらは、別個の剤形として同時もしくは順次に投与することができる。

【0396】

がん療法

がん細胞の増殖及び生存は、複数の生物学的経路における機能不全によって影響を受け得る。故に、かかる病態を処置するために、酵素阻害剤、シグナル伝達阻害剤、クロマチン動態の阻害剤、または免疫応答の調節剤等の、機構の異なる阻害剤を組み合わせることが有用であり得る。1つよりも多くのシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に関与する1つよりも多くの生体分子）を標的とすることにより、細胞集団において生じる薬物耐性の可能性が低減され得るか、または処置の毒性が低減され得る。

【0397】

本開示の固体形態及び塩形態は、がんまたは感染症等の疾患の処置のために、1つまたは複数の他の療法と組み合わせて使用することができる。併用療法で処置可能な疾患及び適応症の例としては、本明細書に記載される疾患及び適応症が挙げられる。がんの例としては、固形腫瘍、ならびに液性腫瘍及び血液癌等の非固形腫瘍が挙げられる。感染症の例としては、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、または寄生虫感染症が挙げられる

10

20

30

40

50

。例えば、本開示の固体形態及び塩形態は、がんの処置のために、以下のキナーゼの1つまたは複数の阻害剤と組み合わせることができる：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGFR α R、PDGFR β R、PI3K（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、及び複数または選択的）、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAMキナーゼ（Axl、Mer、Tyro3）、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK、及びB-Raf。一部の実施形態では、本開示の固体形態及び塩形態は、がんまたは感染症の処置のために、以下の阻害剤のうちの1つまたは複数と組み合わせることができる。がん及び感染症の処置のために本開示の固体形態及び塩形態と組み合わせられ得る阻害剤の非限定的な例としては、FGFR阻害剤（FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4、例えば、ペミガチニブ（INCY54828）、INCB62079）、EGFR（別名ErB-1またはHER-1）阻害剤（例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オシメルチニブ（osimertinib）、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツムマブ）、VEGFR阻害剤または経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ボナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、ziv-アフリベルセプト）、PARP阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、またはニラパリブ）、JAK阻害剤（JAK1及び／またはJAK2、例えば、ルキシロチニブ、バリシチニブ、またはイタシチニブ（INCB39110））、IDO阻害剤（例えば、エパカドスタット、NLG919、またはBMS-986205、MK7162）、LSD1阻害剤（例えば、INCB59872及びINCB60003）、TDO阻害剤、PI3K-デルタ阻害剤（例えば、パルサクリシブ（INCB50465）及びINCB50797）、PI3K-ガンマ選択的阻害剤等のPI3K-ガンマ阻害剤、Pim阻害剤（例えば、INCB53914）、EGFR阻害剤（別名ErB-1またはHER-1、例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オシメルチニブ（osimertinib）、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツムマブ）、VEGFR阻害剤または経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ボナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、ziv-アフリベルセプト）、PARP阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、タラゾパリブ、またはニラパリブ）、CSF1R阻害剤、TAM受容体チロシンキナーゼ（Tyro-3、Axl、及びMer）、アデノシン受容体アンタゴニスト（例えば、A2a/A2b受容体アンタゴニスト）、HPK1阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤（例えば、CCR2またはCCR5阻害剤）、SHP1/2ホスファターゼ阻害剤、HDAC8阻害剤等のヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC）、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ブロモ及びエクストラターミナル（bromo and extra terminal）ファミリーメンバー阻害剤（例えば、INCB54329及びINCB57643等のブロモドメイン阻害剤またはBET阻害剤）、アルギナーゼ阻害剤（INCB001158）、PARP阻害剤（ルカパリブまたはオラパリブ等）、シトラバチニブ、B-Raf阻害剤-MEK阻害剤の組み合わせ（エンコラフェニブとビニメチニブ、ダブラフェニブとトラメチニブ、またはコビメチニブとベムラフェニブ等）、ならびにアデノシン受容体アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0398】

一部の実施形態では、本開示の固体形態及び塩形態は、TLR7アゴニスト（例えば、イミキモド）と組み合わせることができる。

【0399】

本開示の固体形態及び塩形態はさらに、がんを処置する他の方法、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法、または外科手術によるものと組み合わせて使用することができる。免疫療法の例としては、サイトカイン治療（例えば、インターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2）、CRS-207免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、二重特異性または多重特異性抗体、抗体薬物コンジュゲート、養子T細胞移入、トール受容体アゴニスト、STINGアゴニスト、RIG-Iアゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたはJAK1/2阻害剤を含めた免疫調節性低分子、PI3Kδ阻害剤等が挙げられる。該固体形態及び塩形態は、化学療法剤等の1つまたは複数の抗がん薬と組み合わせて投与することができる。化学療法薬の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、ヒ素トリオキシド、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、静注ブスルファン、経口ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシラート、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド酢酸塩、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェニルプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ（nofetumomab）、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスプリカーゼ、リツキシマブ、ルキシロチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネートのうちのいずれも挙げられる。

【0400】

他の抗がん剤（複数可）には、トラスツズマブ（ハーセプチン）等の抗体治療薬、CTLA-4（例えば、イピリムマブ）、4-1BB（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）等の共刺激分子に対する抗体、PD-1及びPD-L1に対する抗体、またはサイトカイン（IL-10、TGF-β等）に対する抗体が含まれる。がん、またはウイルス、細菌、真菌、及び寄生虫感染症等の感染症の処置のために本開示の塩と組み合わされ得るPD-1及び／またはPD-L1に対する抗体の例としては、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、及びSHR-1210が挙げられるが、これらに限定されない。

【0401】

本開示の固体形態及び塩形態はさらに、1つまたは複数の抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、または治療用抗体と組み合わせて使用することができる。

【0402】

該固体形態及び塩形態は、がん性細胞、精製腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、

及び炭水化物分子を含む)、細胞、及び免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトされた細胞等の別の免疫原性剤と組み合わせることができる。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、gp100のペプチド、MAGE抗原、Trp-2、MART-1、及び／またはチロシナーゼ等の黒色腫抗原のペプチド、またはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が挙げられる。

【0403】

該固体形態及び塩形態は、がんの処置のためのワクチン接種プロトコルと組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、腫瘍細胞は、GM-CSFを発現するように形質導入される。一部の実施形態では、腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス (HPV)、肝炎ウイルス (HBV及びHCV)、及びカポジヘルペス肉腫ウイルス (KHSV) 等の、ヒトがんに関係があるとされるウイルス由来のタンパク質を含む。一部の実施形態では、本開示の固体形態及び塩形態は、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質等の腫瘍特異的抗原と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、該固体形態及び塩形態は、強力な抗腫瘍応答を活性化するために樹状細胞の免疫化と組み合わせることができる。

【0404】

本開示の固体形態及び塩形態は、FeアルファまたはFeガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に標的化する二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用することができる。本開示の固体形態及び塩形態はまた、宿主の免疫応答性を活性化するための大環状ペプチドと組み合わせることもできる。

【0405】

本開示の固体形態及び塩形態は、造血系起源の様々な腫瘍の処置のために、骨髄移植と組み合わせて使用することができる。

【0406】

該固体形態及び塩形態は、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激するために、ワクチンと組み合わせて使用することができる。この治療アプローチが特に有用であり得る病原体の例としては、現在のところ有効なワクチンが存在しない病原体、または従来のワクチンの有効性が完全に満たない病原体が挙げられる。これらには、HIV、肝炎 (A型、B型、及びC型)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、Staphylococcus aureus、Pseudomonas Aeruginosaが含まれるが、これらに限定されない。

【0407】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こすウイルスには、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、A型、B型、C型、またはD型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス (例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II、及びCMV、エプスタイン・バーウイルス)、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デング熱ウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、及びアルボウイルス脳炎ウイルスが含まれるが、これらに限定されない。

【0408】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性細菌には、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、staphylococci、streptococci、pneumococci、meningococci、及びconococci、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュドモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス中毒症、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症、及びライム病の細菌が含まれるが、これらに限定されない。

【0409】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性真菌には、*Candida* (*albicans*、*krusei*、*glabrata*、*tropicalis*等)、*Cryptococcus neoformans*、*Aspergillus* (*fumigatus*、*niger*等)、*Mucorales*属 (*mucor*、*absidia*、*rhizophus*)、*Sporothrix schenckii*、*Blastomyces dermatitidis*、*Paracoccidioides brasiliensis*、*Coccidioides immitis*、及び*Histoplasma capsulatum*が含まれるが、これらに限定されない。

【0410】

本開示の方法によって処置可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫には、*Entamoeba histolytica*、*Balantidium coli*、*Naegleria fowleri*、*Acanthamoeba*種属、*Giardia lamblia*、*Cryptosporidium*種属、*Pneumocystis carinii*、*Plasmodium vivax*、*Babesia microti*、*Trypanosoma brucei*、*Trypanosoma cruzi*、*Leishmania donovani*、*Toxoplasma gondi*、及び*Nippostrongylus brasiliensis*が含まれるが、これらに限定されない。

【0411】

1つよりも多くの医薬品が患者に投与される場合、それらは、同時に、別個に、順次に、または組み合わせて（例えば、2つよりも多くの薬剤の場合）投与することができる。

【0412】

製剤、剤形、及び投与

医薬品として用いられる場合、本開示の固体形態及び塩形態は、薬学的組成物の形態で投与することができる。故に、本開示は、式1の化合物の固体形態、その塩形態または結晶形態と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む組成物を提供する。これらの組成物は、薬学分野で周知の様式で調製することができ、局所処置または全身処置のどちらが適応となるか、及び処置対象の領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、局所（経皮、上皮、眼、ならびに鼻腔内、腔内、及び直腸送達を含めた粘膜へのものを含む）、肺（例えば、噴霧器によるものを含めた粉末またはエアロゾルの吸入または吹送によって；気管内または鼻腔内）、経口または非経口であり得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内または注射もしくは注入；または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内投与が含まれる。非経口投与は、単回ボラス用量の形態であり得るか、または、例えば、連続灌流ポンプによるものであってもよい。局所投与用の薬学的組成物及び製剤には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐剤、スプレー剤、液剤、及び散剤が含まれ得る。従来の薬学的担体、水性、粉末、または油性基剤、増粘剤等が必要であるか、または望ましい場合がある。

【0413】

本発明はまた、1つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、活性成分として本開示の固体形態、その塩形態または結晶形態を含む、薬学的組成物も含む。一部の実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。本発明の組成物を作製する際、活性成分は、典型的には、賦形剤と混合されるか、賦形剤によって希釈されるか、または、例えば、カプセル、小袋、紙、もしくは他の容器の形態でかかる担体内に封入される。賦形剤が希釈剤としての機能を果たす場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒体として機能する、固体、半固体、または液体材料であり得る。故に、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、小袋、カシェ剤、エリキシル、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中で）、例えば、最大10重量%の活性塩を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射液、ならびに滅菌包装散剤の形態であり得る。

【0414】

製剤を調製する際、活性固体形態、その塩形態または結晶形態は、他の成分と組み合わせる前に、適切な粒径を提供するように粉碎され得る。活性塩が実質的に不溶性である場合、それは200メッシュ未満の粒径まで粉碎され得る。活性固体形態、その塩形態または結晶形態が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中で実質的に均一な分布、例えば、約40メッシュを提供するように粉碎することによって、調整することができる。

【0415】

本開示の固体形態及び塩形態は、錠剤形成及び他の製剤の種類に適切な粒径を得るように、湿式粉碎等の既知の粉碎手順を使用して粉碎されてもよい。本開示の固体形態及び塩形態の微細分割（ナノ粒子）調製物は、当該技術分野で既知のプロセスによって調製することができ、例えば、WO2002/000196を参照されたい。

10

【0416】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤は、追加として、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油等の滑沢剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピル等の保存剤；甘味剤；ならびに風味剤を含むことができる。本発明の組成物は、当該技術分野で既知の手順を用いることによって、患者への投与後に活性成分の迅速、持続、または遅延放出を提供するように製剤化することができる。

20

【0417】

一部の実施形態では、薬学的組成物は、ケイ化微晶質セルロース（SMCC）と、式1の化合物の少なくとも1つの固体形態、その塩形態または結晶形態とを含む。一部の実施形態では、ケイ化微晶質セルロースは、約98%の微晶質セルロース及び約2%の二酸化ケイ素を含む（w/w）。

【0418】

一部の実施形態では、組成物は、式1の化合物の少なくとも1つの固体形態、その塩形態または結晶形態と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む徐放性組成物である。一部の実施形態では、組成物は、式1の化合物の少なくとも1つの固体形態、その塩形態または結晶形態と、微晶質セルロース、ラクトース一水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリエチレンオキシドから選択される少なくとも1つの成分とを含む。一部の実施形態では、組成物は、式1の化合物の少なくとも1つの固体形態、その塩形態または結晶形態と、微晶質セルロース、ラクトース一水和物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。一部の実施形態では、組成物は、式1の化合物の少なくとも1つの固体形態、その塩形態または結晶形態と、微晶質セルロース、ラクトース一水和物、及びポリエチレンオキシドとを含む。一部の実施形態では、組成物は、ステアリン酸マグネシウムまたは二酸化ケイ素をさらに含む。一部の実施形態では、微晶質セルロースは、Avicel PH102（商標）である。一部の実施形態では、ラクトース一水和物は、Fast-flow 316（商標）である。一部の実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K4M（例えば、Methocel K4 M Premier（商標））及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K100LV（例えば、Methocel K00LV（商標））である。一部の実施形態では、ポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシドWSR 1105（例えば、Polyox WSR 1105（商標））である。

30

40

【0419】

一部の実施形態では、湿式造粒法を使用して組成物が生成される。一部の実施形態では、乾式造粒法を使用して組成物が生成される。

【0420】

組成物は、単位剤形で製剤化することができ、各投薬量が約5～約1,000mg（1

50

g)、より通常は約100mg～約500mgの活性成分を含有する。一部の実施形態では、各投薬量は、約10mgの活性成分を含有する。一部の実施形態では、各投薬量は、約50mgの活性成分を含有する。一部の実施形態では、各投薬量は、約25mgの活性成分を含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位投薬量(unitary dosage)として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位が、好適な医薬品賦形剤に関連して所望の治療効果を生み出すように算出された既定量の活性材料を含有する。

【0421】

薬学的組成物を製剤化するために使用される成分は、高純度のものであり、有害な可能性のある夾雑物を実質的に含まない(例えば、少なくとも国の食品グレード、一般には少なくとも分析グレード、より典型的には少なくとも医薬品グレード)。特にヒト消費の場合、組成物は、好ましくは、米国食品医薬品局の適用規制において定義される適正製造規範の規格の下で製造または製剤化される。例えば、好適な製剤は、滅菌され及び／または実質的に等張性であり得、及び／または米国食品医薬品局の全ての適正製造規範の規制に完全に準拠し得る。

【0422】

活性固体形態、その塩形態または結晶形態は、広い投薬量範囲にわたって有効であり得、一般に治療上有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される固体形態、その塩形態または結晶形態の量は通常、処置対象の病態、選定された投与経路、投与される実際の固体形態、その塩形態または結晶形態、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度等を含めた関連性のある状況に従って、医師によって決定されることが理解されよう。

【0423】

本発明の固体形態、その塩形態または結晶形態の治療的投薬量は、例えば、処置が行われる特定の用途、固体形態、その塩形態または結晶形態の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断に従って様々であり得る。薬学的組成物中の本発明の固体形態、その塩形態または結晶形態の割合または濃度は、投薬量、化学的性質(例えば、疎水性)、及び投与経路を含めたいくつかの要因に応じて様々であり得る。例えば、本開示の固体形態及び塩形態は、非経口投与用に、約0.1～約10w/v%の塩を含有する生理的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり約1μg/kg体重～約1g/kg体重である。一部の実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01mg/kg体重～約100mg/kg体重である。投薬量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された固体形態、その塩形態または結晶形態の生物学的効果比、賦形剤の製剤形態、ならびにその投与経路のような可変要素に左右されやすい。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から導出された用量応答曲線から外挿することができる。

【0424】

錠剤等の固体組成物を調製する場合、主要な活性成分が医薬品賦形剤と混合して、本発明の固体形態、その塩形態または結晶形態の均一な混合物を含有する固体前処方(preformulation)組成物を形成する。これらの前処方組成物を均一と称する場合、活性成分は典型的に、組成物が錠剤、丸剤、及びカプセル等の等しく有効な単位剤形に容易に細分され得るように、組成物全体に一樣に分散している。次いで、この固体前処方物は、例えば、約0.1～約1000mgの本発明の活性成分を含有する、上述の種類の単位剤形に細分される。

【0425】

本発明の錠剤または丸剤をコーティングまたは別様に調合して、長期的作用の利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬量(inner dosage)及び外側投薬量(outer dosage)構成成分を含むことができ、後者が前者を覆う外被の形態にある。これら2つの構成成分は、腸溶層によって隔てられ得、この腸溶層は胃内での崩壊に耐え、内側構成成分が無傷で十二指腸の中に通過

するか、または放出が遅延されることを可能にするように機能する。様々な材料をかか
腸溶層またはコーティングに使用することができ、かかる材料は、いくつかのポリマー酸
、ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースのような材
料との混合物を含む。

【0426】

経口投与または注射による投与用に本発明の固体形態、その塩形態または結晶形態及び
組成物が組み込まれ得る液体形態は、水性液剤、好適に風味付けされたシロップ、水性ま
たは油性懸濁剤、及び綿実油、ゴマ油、ココナツ油、またはピーナツ油等の食用油で風
味付けされた乳剤、ならびにエリキシル及び類似の薬剤ビヒクルを含む。

【0427】

吸入または吹送用の組成物は、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、または
それらの混合物中の液剤及び懸濁剤、ならびに散剤を含む。液体または固体組成物は、上
述されるような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有してもよい。一部の実施形態では
、組成物は、局所または全身効果のために口または鼻呼吸経路によって投与される。組成
物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された液剤は、噴霧デバイスから直
接吸入されてもよいし、または噴霧デバイスは、顔面マスク、テント、もしくは断続的陽
圧呼吸機器に取り付けることができる。液剤、懸濁剤、または粉末組成物は、適切な様式
で製剤を送達するデバイスから経口または鼻腔投与することができる。

【0428】

局所製剤は、1つまたは複数の従来の担体を含むし得る。一部の実施形態では、軟膏は
、水、及び例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレン
グリコール、白色ワセリン等から選択される1つまたは複数の疎水性担体を含むし得る。
クリームの担体組成物は、水をグリセロールならびに1つまたは複数の他の構成成分、例
えば、モノステアリン酸グリセリン、PEG-モノステアリン酸グリセリン、及びセチル
ステアリルアルコールと組み合わせたものに基づくことができる。ゲルは、イソプロピル
アルコール及び水を使用して、好適に、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロ
ース等の他の構成成分との組み合わせで製剤化され得る。一部の実施形態では、局所製剤は
、本発明の塩を少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少な
くとも約1、少なくとも約2、または少なくとも約5重量%含有する。局所製剤は、例え
ば100gのチューブに好適に包装され得、これは任意選択で、選択の適応症、例えば、
乾癬または他の皮膚病態の処置に関する説明書に関連付けられる。

【0429】

患者に投与される固体形態、その塩形態もしくは結晶形態または組成物の量は、投与さ
れているもの、予防または治療等の投与の目的、患者の状態、投与様式等に応じて様々で
あろう。治療用途では、組成物は、疾患をすでに患っている患者に、疾患及びその合併症
の症状を治癒するか、または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で投与すること
ができる。有効用量は、処置されている病状、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重
、及び全身状態等といった因子に基づく担当臨床医の判断に左右されよう。

【0430】

患者に投与される組成物は、上述の薬学的組成物の形態であり得る。これらの組成物は
、従来の滅菌技法によって滅菌され得るか、または滅菌濾過されてもよい。水性液剤は、
そのまま使用するために包装され得るか、または凍結乾燥され得、凍結乾燥された調製
物が、投与前に滅菌水性担体と組み合わせられる。調製物のpHは、典型的には3~11
、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8であろう。

【0431】

本発明の固体形態、その塩形態または結晶形態の治療的投薬量は、例えば、処置が行わ
れる特定の用途、固体形態、その塩形態または結晶形態の投与様式、患者の健康及び状態
、ならびに処方医師の判断に従って様々であり得る。薬学的組成物中の本発明の固体形態
、その塩形態または結晶形態の割合または濃度は、投薬量、化学的性質（例えば、疎水性
）、及び投与経路を含めたいくつかの要因に応じて様々であり得る。例えば、本開示の固

10

20

30

40

50

体形態及び塩形態は、非経口投与用に、約 0.1～約 10 w/v % の塩を含有する生理的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1 日当たり約 1 μ g / kg 体重～約 1 g / kg 体重である。一部の実施形態では、用量範囲は、1 日当たり約 0.01 mg / kg 体重～約 100 mg / kg 体重である。投薬量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された塩の相対的生物学的有効性、賦形剤の製剤形態、ならびにその投与経路のような可変要素に左右されやすい。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から導出された用量応答曲線から外挿することができる。

【0432】

標識化合物及びアッセイ方法

本開示の固体形態及び塩形態はさらに、正常組織及び異常組織における生物学的プロセスの調査において有用であり得る。故に、本発明の別の態様は、標識化合物の阻害結合によって、ヒトを含めた組織試料中で PD-1 または PD-L1 タンパク質の位置を特定し、定量するため、及び PD-L1 リガンドを特定するために、画像化技法のみならず、インビトロ及びインビボの両方でのアッセイにおいても有用であろう本開示の標識された固体形態及び塩形態（放射標識、蛍光標識等）に関する。したがって、本発明は、かかる標識塩を含有する PD-1 / PD-L1 結合アッセイを含む。

【0433】

本発明は、本開示の同位体で置換された固体形態及び塩形態をさらに含む。「同位体で置換された」固体形態、その塩形態または結晶形態とは、1 個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、異なる原子質量または質量数、例えば、自然界で典型的に見出される（すなわち、天然に存在する）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えまたは置換されている本発明の固体形態、その塩形態または結晶形態である。「放射標識された」固体形態、その塩形態または結晶形態は、放射性である少なくとも 1 つの同位体（例えば、放射性核種）を組み込んだ固体形態、その塩形態または結晶形態であることを理解されたい。本発明の塩に組み込まれ得る好適な放射性核種には、 ^3H （トリチウムを表して T と記述される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、及び ^{131}I が含まれるが、これらに限定されない。本放射標識塩に組み込まれる放射性核種は、その放射標識された固体形態、その塩形態または結晶形態の具体的な用途に左右されよう。例えば、インビトロ PD-L1 タンパク質標識及び競合アッセイの場合、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S を組み込む固体形態、その塩形態または結晶形態が一般に最も有用であろう。放射線画像化用途では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、または ^{77}Br が一般に最も有用であろう。

【0434】

一部の実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、及び ^{82}Br からなる群から選択される。放射性同位体を有機化合物及び塩に組み込むための合成方法は、当該技術分野で既知である。

【0435】

具体的には、本発明の標識された固体形態、その塩形態または結晶形態をスクリーニングアッセイにおいて使用して、化合物を特定及び／または評価することができる。例えば、標識されている、新たに合成または特定された固体形態、その塩形態または結晶形態（すなわち、試験対象の固体形態、その塩形態または結晶形態）は、PD-L1 タンパク質と接触させたときのその濃度変動を、標識の追跡を通して監視することによって、PD-L1 タンパク質に結合するその能力に関して評価することができる。例えば、試験対象の固体形態、その塩形態または結晶形態（標識済み）は、PD-L1 タンパク質に結合することが知られている別の化合物（すなわち、標準化合物）の結合を低減するその能力に関して評価することができる。したがって、PD-L1 タンパク質への結合を標準化合物と競合する試験対象の固体形態、その塩形態または結晶形態の能力は、その結合親和性と直

10

20

30

40

50

接相関がある。逆に、一部の他のスクリーニングアッセイでは、標準化合物が標識され、試験対象の固体形態、その塩形態または結晶形態は標識されない。したがって、標準化合物と試験対象の固体形態、その塩形態または結晶形態との間の競合を評価するために、標識された標準化合物の濃度が監視され、試験対象の固体形態、その塩形態または結晶形態の相対的な結合親和性がそのようにして確認される。

【0436】

キット

本開示はまた、治療上有効量の式1の化合物の固体形態、その塩形態もしくは結晶形態、またはその実施形態のうちのいずれかを含む薬学的組成物を収容する1つまたは複数の容器を含む、例えば、がんまたは感染症等の、PD-1及びB7-1 (CD80)等の他のタンパク質との相互作用を含めたPD-L1の活性に関連する疾患または障害の処置または予防において有用な、医薬品キットも含む。当業者には容易に明らかとなるが、かかるキットは、例えば、1つまたは複数の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器等といった、種々の従来の医薬品キットの構成要素のうちの1つまたは複数を含み、さらには含むことができる。投与される構成成分の分量を示す、添付文書もしくはラベルのいずれかとしての説明書、投与のためのガイドライン、及び／または構成成分の混合のためのガイドラインもまたキットに含まれ得る。

【0437】

以下の略号が本明細書で使用され得る：水溶液 (aq.) (水溶液 (aqueous)) ; br (広域) ; d (二重線) ; dd (二重線の二重線) ; DCM (ジクロロメタン) ; DMF (N, N-ジメチルホルムアミド) ; DMSO (ジメチルスルホキシド) ; Et (エチル) ; EtOAc (酢酸エチル) ; EtOH (エタノール) ; g (グラム (複数可)) ; h (時間 (複数可)) ; HPLC (高速液体クロマトグラフィー) ; Hz (ヘルツ) ; IPAc (酢酸イソプロピル) ; J (カップリング定数) ; LCMS (液体クロマトグラフィー-質量分析法) ; m (多重線) ; M (モル濃度) ; MS (質量分析法) ; Me (メチル) ; MeCN (アセトニトリル) ; MeOH (メタノール) ; mg (ミリグラム (複数可)) ; MIBK (メチルイソブチルケトン) ; 分 (min.) (分 (minutes)) (複数可) ; mL (ミリリットル (複数可)) ; mmol (ミリモル (複数可)) ; MTBE (tert-ブチルメチルエーテル) ; nM (ナノモル濃度) ; NMR (核磁気共鳴分光法) ; Ph (フェニル) ; 室温 (r.t.) (室温 (room temperature)) ; s (一重項) ; t (三重線または第三級) ; TBS (tert-ブチルジメチルシリル) ; tert (第三級) ; tt (三重線の三重線) ; TFA (トリフルオロ酢酸) ; THF (テトラヒドロフラン) ; μg (マイクログラム (複数可)) ; μL (マイクロリットル (複数可)) ; μM (マイクロモル濃度) ; 重量% (重量パーセント) 。

【0438】

本発明は、具体的な実施例を用いてより詳細に記載される。以下の実施例は、例示目的で提示されるものであり、本発明をいかなる様式でも限定することは意図されない。当業者であれば、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、重要性の低い様々なパラメータを容易に認識しよう。実施例の本開示の固体形態及び塩形態は、本明細書に記載される少なくとも1つのアッセイにより、PD-1 / PD-L1タンパク質 / タンパク質間相互作用の活性を阻害することが見出された。

【0439】

実施形態

1. 式1の化合物またはその薬学的に許容される塩の結晶形態：

10

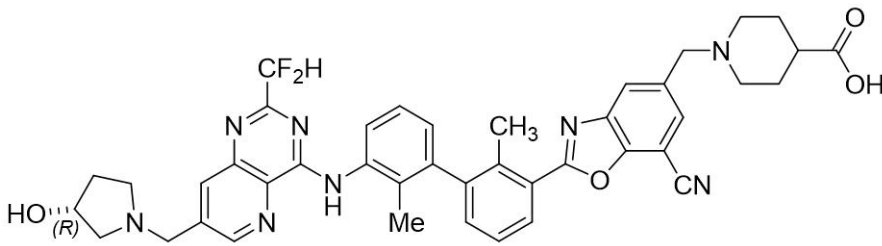
20

30

40

50

【化 2 1 4】



1。

10

【0 4 4 0】

2. 前記式 1 の化合物または前記その薬学的に許容される塩が、前記式 1 の化合物の遊離塩基である、実施形態 1 に記載の結晶形態。

【0 4 4 1】

3. 前記式 1 の化合物の前記遊離塩基が、セスキ水和物である、実施形態 2 に記載の結晶形態。

【0 4 4 2】

4. 形態 I を有する、実施形態 2 または 3 に記載の結晶形態。

【0 4 4 3】

5. 実質的に図 1 に示されるような X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、実施形態 4 に記載の結晶形態。

【0 4 4 4】

6. 実質的に図 2 に図示されるような示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有する、実施形態 4 または 5 に記載の結晶形態。

【0 4 4 5】

7. 実質的に図 2 に図示されるような熱重量分析 (TGA) サーモグラムを有する、実施形態 4 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0 4 4 6】

8. 2 シータ (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び 30.2 度から選択される少なくとも 1 つの XRPD ピークを有する、実施形態 4 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

30

【0 4 4 7】

9. 2 シータ (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び 30.2 度から選択される少なくとも 2 つの XRPD ピークを有する、実施形態 4 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0 4 4 8】

10. 2 シータ (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び 30.2 度から選択される少なくとも 3 つの XRPD ピークを有する、実施形態 4 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

40

【0 4 4 9】

11. 2 シータ (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び 30.2 度から選択される少なくとも 4 つの XRPD ピークを有する、実施形態 4 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の結晶形態。

【0 4 5 0】

12. 2 シータ (± 0.2 度) で、7.0、8.5、10.0、10.6、14.6、

50

15.2、15.8、17.2、20.1、21.1、23.9、24.8、26.1、28.1、29.6、及び30.2度にて特徴的なXRPDピークを有する、実施形態4～6のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0451】

13. DSCサーモグラムにおいて、開始温度(±3℃)が35℃及び最高温度(±3℃)が68℃、ならびに開始温度(±3℃)が161℃及び最高温度(±3℃)が169℃の2つの吸熱ピークを有する、実施形態4～12のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0452】

14. 形態IIを有する、実施形態2に記載の結晶形態。

【0453】

15. 実質的に図3に示されるようなXRPDパターンを有する、実施形態14に記載の結晶形態。

【0454】

16. 実質的に図4に図示されるようなDSCサーモグラムを有する、実施形態14または15に記載の結晶形態。

【0455】

17. 実質的に図4に図示されるようなTGAサーモグラムを有する、実施形態14～16のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0456】

18. 2シート(±0.2度)で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度から選択される少なくとも1つのXRPDピークを有する、実施形態14～17のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0457】

19. 2シート(±0.2度)で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度から選択される少なくとも2つのXRPDピークを有する、実施形態14～17のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0458】

20. 2シート(±0.2度)で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度から選択される少なくとも3つのXRPDピークを有する、実施形態14～17のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0459】

21. 2シート(±0.2度)で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度から選択される少なくとも4つのXRPDピークを有する、実施形態14～17のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0460】

22. 2シート(±0.2度)で、8.5、15.0、15.7、17.0、18.6、20.2、20.5、21.7、25.5、及び26.7度にて特徴的なXRPDピークを有する、実施形態14～17のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0461】

23. DSCサーモグラムにおいて、最高温度(±3℃)が76℃、開始温度(±3℃)が165℃及び最高温度(±3℃)が173℃、開始温度(±3℃)が206℃及び最高温度(±3℃)が224℃の3つの吸熱ピークを有する、実施形態14～22のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0462】

24. 前記式1の化合物または前記その薬学的に許容される塩が、メタンスルホン酸塩である、実施形態1に記載の結晶形態。

【0463】

25. 形態IIIを有する、実施形態24に記載の結晶形態。

【0464】

26. 実質的に図5に示されるようなXRPDパターンを有する、実施形態24または

10

20

30

40

50

25に記載の結晶形態。

【0465】

27. 実質的に図6に図示されるようなDSCサーモグラムを有する、実施形態24～26のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0466】

28. 実質的に図6に図示されるようなTGAサーモグラムを有する、実施形態24～27のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0467】

29. 2シータ(±0.2度)で、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び26.6度から選択される少なくとも1つのXRPDピークを有する、実施形態24～28のいずれか1つに記載の結晶形態。

10

【0468】

30. 2シータ(±0.2度)で、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び26.6度から選択される少なくとも2つのXRPDピークを有する、実施形態24～28のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0469】

31. 2シータ(±0.2度)で、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び26.6度から選択される少なくとも3つのXRPDピークを有する、実施形態24～28のいずれか1つに記載の結晶形態。

20

【0470】

32. 2シータ(±0.2度)で、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び26.6度から選択される少なくとも4つのXRPDピークを有する、実施形態24～28のいずれか1つに記載の結晶形態。

30

【0471】

33. 2シータ(±0.2度)で、5.2、7.5、8.2、8.8、9.4、11.6、12.4、13.0、14.0、14.8、15.8、16.6、16.9、17.3、17.9、19.2、23.6、24.5、25.5、及び26.6度にて特徴的なXRPDピークを有する、実施形態24～28のいずれか1つに記載の結晶形態。

【0472】

34. DSCサーモグラムにおいて、開始温度(±3℃)が30℃及び最高温度(±3℃)が67℃、開始温度(±3℃)が179℃及び最高温度(±3℃)が202℃の2つの吸熱ピークを有する、実施形態24～33のいずれか1つに記載の結晶形態。

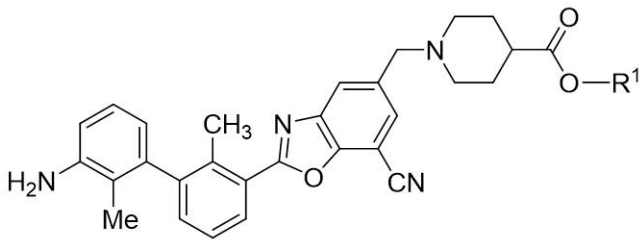
40

【0473】

35. (R)-1-((7-シアノ-2-(3'-((2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式1の化合物)、またはその塩を調製するプロセスであって、

式A-3の化合物:

【化 2 1 5】

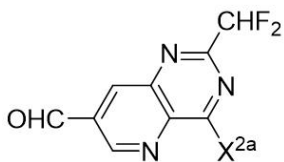


A-3、

10

またはその塩を、式 A-4 の化合物：

【化 2 1 6】

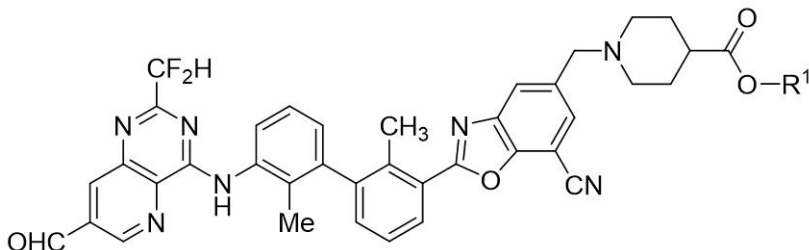


A-4、

20

またはその塩と反応させて、式 A-5 の化合物：

【化 2 1 7】



A-5、

30

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{2a} が、ハロゲンである、前記プロセス。

【0 4 7 4】

36. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩と、前記式 A-4 の化合物または前記その塩との前記反応が、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で実施される、実施形態 35 に記載のプロセス。

【0 4 7 5】

37. 前記ハロゲン化アルカリ金属が、臭化アルカリ金属である、実施形態 36 に記載のプロセス。

【0 4 7 6】

38. 前記ハロゲン化アルカリ金属が、LiBr である、実施形態 36 または 37 に記載のプロセス。

【0 4 7 7】

39. 前記塩基が、第三級アミンである、実施形態 36 ~ 38 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 4 7 8】

40. 前記塩基が、N, N-ジイソプロピルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、

50

トリメチルアミン、及びエチルアミンから選択される、実施形態 36～39 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0479】

41. 前記塩基が、N, N-ジイソプロピルアミンである、実施形態 36～40 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0480】

42. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 1～約 1.5 モル当量の前記式 A-4 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 35～41 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0481】

43. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 1 モル当量の前記式 A-4 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 35～41 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0482】

44. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 3～約 5 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 36～43 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0483】

45. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 4 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 36～43 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0484】

46. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 0.1～約 1 モル当量のハロゲン化アルカリ金属が利用される、実施形態 36～43 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0485】

47. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 0.4～約 0.6 モル当量のハロゲン化アルカリ金属が利用される、実施形態 36～43 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0486】

48. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 0.5 モル当量のハロゲン化アルカリ金属が利用される、実施形態 36～43 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0487】

49. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩と、前記式 A-4 の化合物または前記その塩との前記反応が、約 40℃～約 50℃の温度で実行される、実施形態 36～48 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0488】

50. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩と、前記式 A-4 の化合物または前記その塩との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態 35～49 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0489】

51. 前記溶媒成分が、ジ-C₁₋₆アルキルエーテルまたは 4～10 員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む、実施形態 50 に記載のプロセス。

【0490】

52. 前記溶媒成分が、テトラヒドロフランを含む、実施形態 50 または 51 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0491】

53. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩が、式 A-3a の化合物：

10

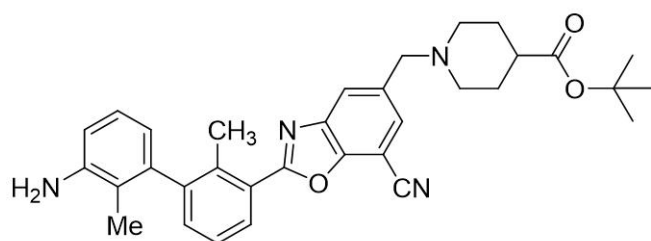
20

30

40

50

【化 2 1 8】



A-3 a、

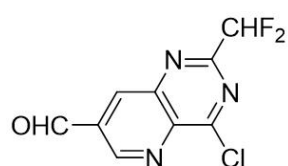
10

またはその塩である、実施形態 3 5 ~ 5 2 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 4 9 2】

5 4 . 前記式 A - 4 の化合物または前記その塩が、式 A - 4 a の化合物：

【化 2 1 9】



20

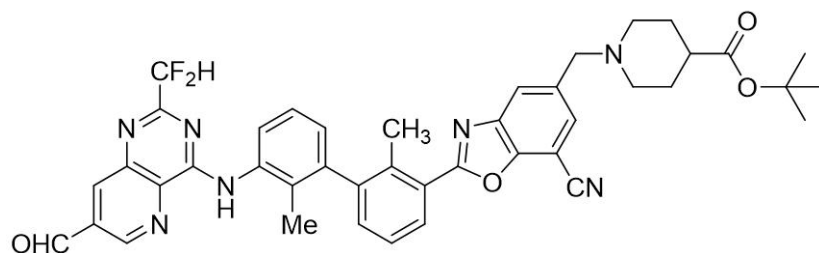
A-4 a、

またはその塩である、実施形態 3 5 ~ 5 3 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 4 9 3】

5 5 . 前記式 A - 5 の化合物または前記その塩が、式 A - 5 a の化合物：

【化 2 2 0】



30

A-5 a、

またはその塩である、実施形態 3 5 ~ 5 4 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 4 9 4】

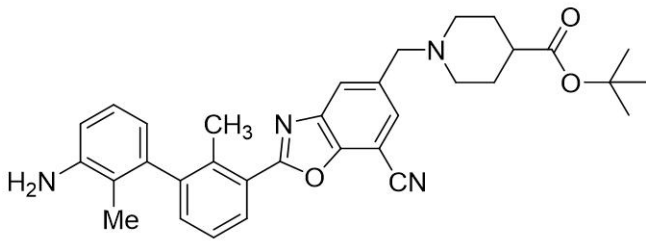
5 6 . 前記プロセスが、

式 A - 3 a の化合物：

40

50

【化 2 2 1】

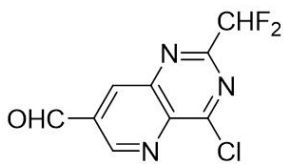


A-3 a、

10

またはその塩を、式 A-4 a の化合物：

【化 2 2 2】

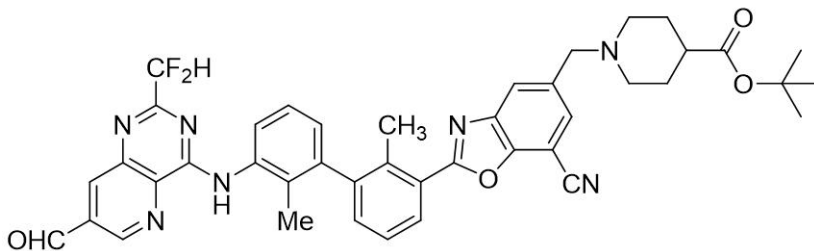


A-4 a、

20

またはその塩と、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で反応させて、式 A-5 a の化合物：

【化 2 2 3】



A-5 a、

30

またはその塩を形成させることを含む、実施形態 35 に記載のプロセス。

【0 4 9 5】

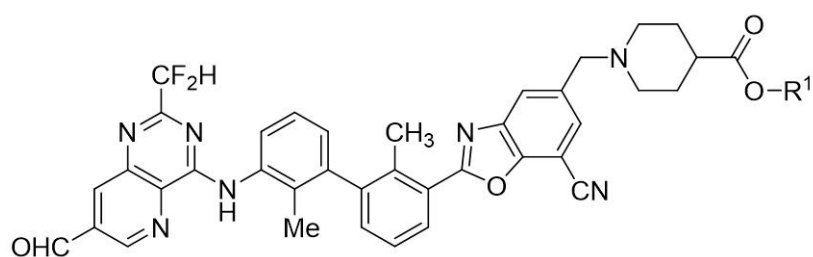
57. (R)-1-((7-cyano-2-((3'-((2-(difluoromethyl))-7-((3-hydroxypiperidin-1-yl)methyl)pyrid[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)benzo[d]oxasazole-5-yl)methyl)piperidin-4-carboxylate (式 1 の化合物)

40

またはその塩を調製するプロセスであって、

式 A-5 の化合物：

【化 2 2 4】

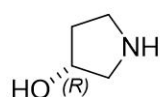


A-5、

10

またはその塩を、式 A-6 の化合物：

【化 2 2 5】

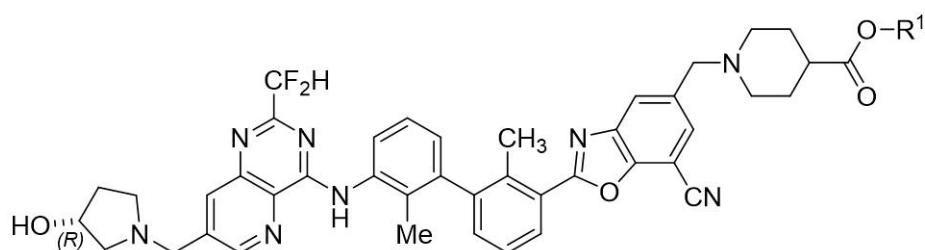


A-6、

またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7 の化合物：

【化 2 2 6】

20



A-7、

30

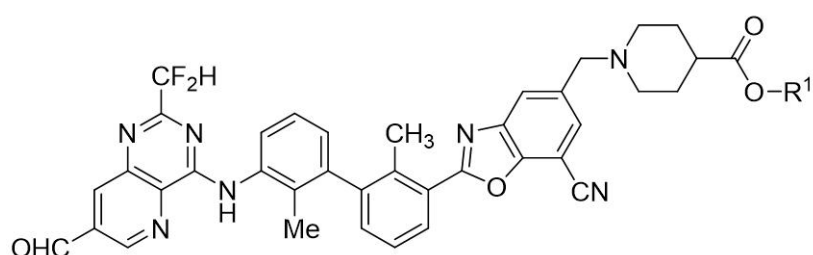
またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、前記プロセス。

【0 4 9 6】

58. 前記プロセスが、

式 A-5 の化合物：

【化 2 2 7】



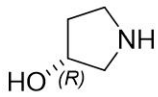
A-5、

40

またはその塩を、式 A-6 の化合物：

50

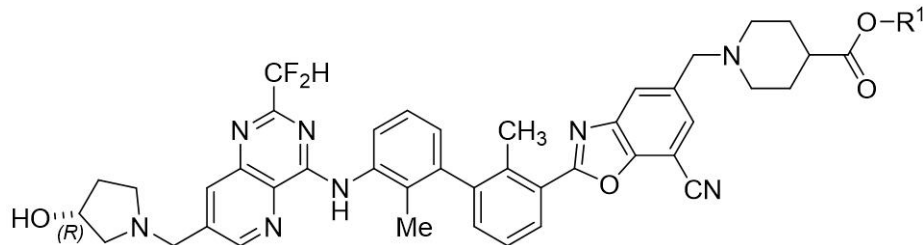
【化 2 2 8】



A-6、

またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7 の化合物：

【化 2 2 9】



A-7、

またはその塩を形成させることをさらに含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、実施形態 35～56 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 4 9 7】

59. 前記還元剤が、水素化ホウ素還元剤である、実施形態 57 または 58 に記載のプロセス。

【0 4 9 8】

60. 前記還元剤が、 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 、及び $NaBH(OAc)_3$ から選択される、実施形態 57～59 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 4 9 9】

61. 前記還元剤が、 $NaBH(OAc)_3$ である、実施形態 57～59 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 5 0 0】

62. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩と、前記式 A-6 の化合物または前記その塩との前記反応が、触媒の存在下で実行される、実施形態 57～61 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 5 0 1】

63. 前記触媒が、ホウ酸トリメチルである、実施形態 62 に記載のプロセス。

【0 5 0 2】

64. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 1～約 4 モル当量の前記式 A-6 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 57～63 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 5 0 3】

65. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 2～約 3 モル当量の前記式 A-6 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 57～63 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 5 0 4】

66. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 1.5～約 2.5 モル当量の前記式 A-6 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 57～63 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 5 0 5】

67. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 2～約 2.5 モル当量の前記

10

20

30

40

50

式 A-6 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 57~63 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0506】

68. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 2 モル当量の前記式 A-6 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 57~63 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0507】

69. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 1~約 4 モル当量の前記触媒が利用される、実施形態 62~68 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0508】

70. A-5 または前記その塩に対して約 1.5~約 2.5 モル当量の前記触媒が利用される、実施形態 62~68 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0509】

71. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 2 モル当量の前記触媒が利用される、実施形態 62~68 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0510】

72. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 1~約 4 モル当量の前記還元剤が利用される、実施形態 57~71 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0511】

73. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 2~約 3 モル当量の前記還元剤が利用される、実施形態 57~71 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0512】

74. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 1.5~約 2.5 モル当量の前記還元剤が利用される、実施形態 57~71 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0513】

75. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 2~約 2.5 モル当量の前記還元剤が利用される、実施形態 57~71 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0514】

76. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩に対して約 2 モル当量の前記還元剤が利用される、実施形態 57~71 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0515】

77. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩と、前記式 A-6 の化合物またはその塩との前記反応が、約 15℃~約 25℃の温度で実行される、実施形態 57~76 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0516】

78. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩と、前記式 A-6 の化合物またはその塩との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態 57~77 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0517】

79. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩と、前記式 A-6 の化合物またはその塩との前記反応が、極性非プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される、実施形態 78 に記載のプロセス。

【0518】

80. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩と、前記式 A-6 の化合物またはその塩との前記反応が、有機ニトリル及び有機ハロゲン化物を含む溶媒成分中で実行される、実施形態 78 または 79 に記載のプロセス。

【0519】

81. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩と、前記式 A-6 の化合物またはその塩との前記反応が、ジクロロメタン及びアセトニトリルを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 78~80 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

10

20

30

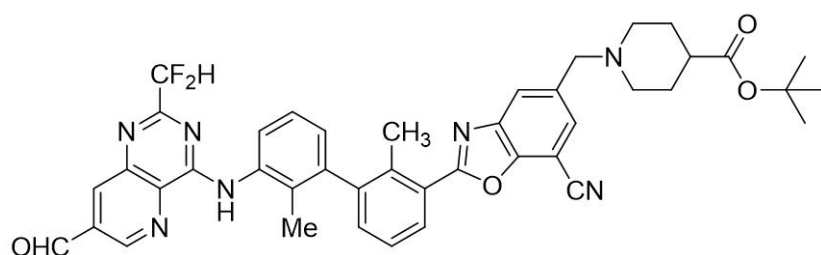
40

50

【 0 5 2 0 】

82. 前記式 A-5 の化合物または前記その塩が、式 A-5 a の化合物：

【化 2 3 0】



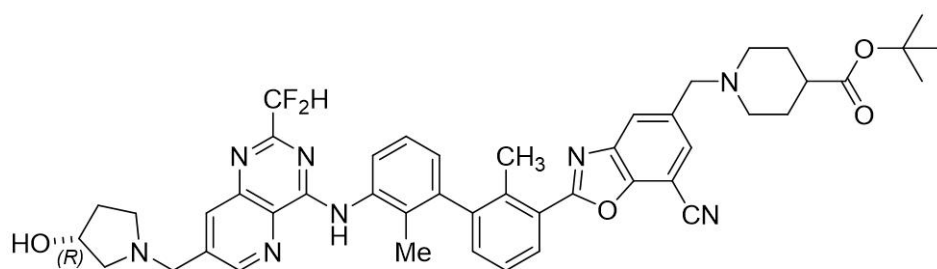
A-5 a.

またはその塩である、実施形態 57～81 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 5 2 1 】

83. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩が、式 A-7 a の化合物：

【化 2 3 1】



A-7 a.

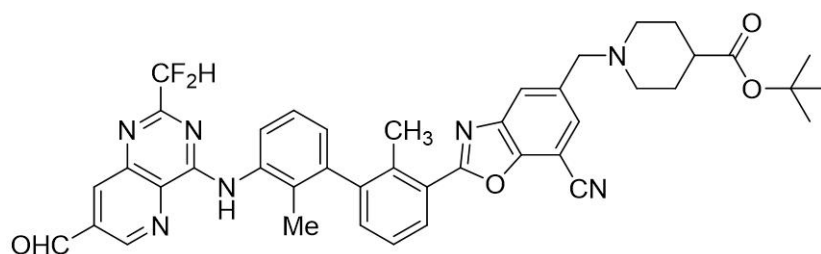
またはその塩である、実施形態 57～82 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 5 2 2 】

84. 前記プロセスが、

式 A-5a の化合物：

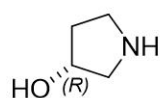
【化 2 3 2】



A-5 a.

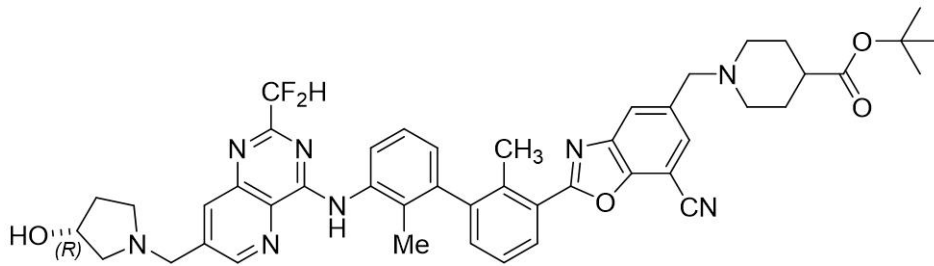
またはその塩を、式 A - 6 の化合物：

【化 2 3 3】



A-6.

またはその塩と、還元剤の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：
【化 2 3 4】



10

A-7 a、

またはその塩を形成させることを含む、実施形態 5 7 または 5 8 に記載のプロセス。

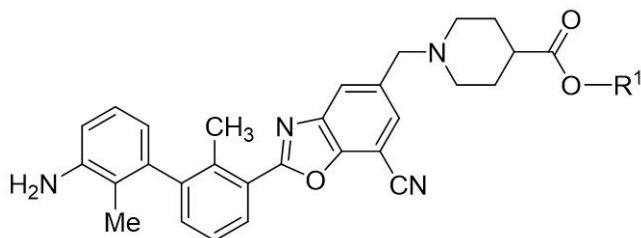
【0 5 2 3】

8 5. (R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式 1 の化合物)、またはその塩を調製するプロセスであって、

式 A-3 の化合物：

20

【化 2 3 5】

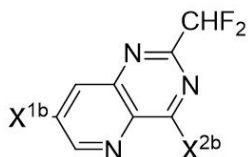


A-3、

30

またはその塩を、式 B-1 の化合物：

【化 2 3 6】

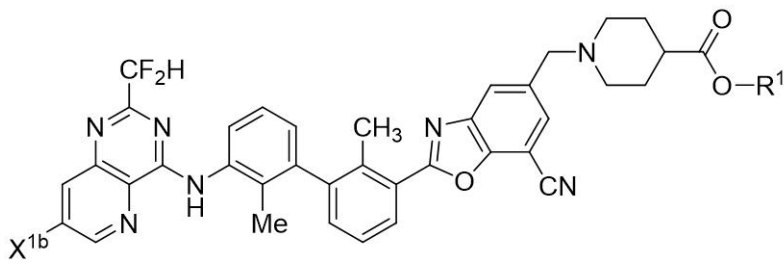


B-1、

40

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 の化合物：

【化 2 3 7】



B-2、

またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} 及び X^{2b} が独立して、ハロである、前記プロセス。

【0524】

86. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩と、前記式 B-1 の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記塩基が、アルカリ金属塩基である、実施形態 85 に記載のプロセス。

【0525】

87. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩と、前記式 B-1 の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記塩基が、アルカリ金属炭酸塩である、実施形態 85 または 86 に記載のプロセス。

【0526】

88. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩と、前記式 B-1 の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記塩基が、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムから選択される、実施形態 85 ~ 87 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0527】

89. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩と、前記式 B-1 の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記塩基が、炭酸カリウムである、実施形態 85 ~ 88 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0528】

90. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 1 ~ 約 1.5 モル当量の前記式 B-1 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 85 ~ 89 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0529】

91. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 1 モル当量の前記式 B-1 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 85 ~ 89 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0530】

92. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 1 ~ 約 4 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 85 ~ 91 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0531】

93. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 1.5 ~ 約 2.5 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 85 ~ 91 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0532】

94. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 2 ~ 約 3 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 85 ~ 91 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0533】

95. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩に対して約 2 ~ 約 2.5 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 85 ~ 91 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0534】

96. 前記式A-3の化合物または前記その塩に対して約2モル当量の前記塩基が利用される、実施形態85～91のいずれか1つに記載のプロセス。

【0535】

97. 前記式A-3の化合物または前記その塩と、前記式B-1の化合物または前記その塩との前記反応が、約70℃～約90℃の温度で実行される、実施形態85～96のいずれか1つに記載のプロセス。

【0536】

98. 前記式A-3の化合物または前記その塩と、前記式B-1の化合物または前記その塩との前記反応が、約80℃の温度で実行される、実施形態85～96のいずれか1つに記載のプロセス。

10

【0537】

99. 前記式A-3の化合物または前記その塩と、前記式B-1の化合物または前記その塩との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態85～99のいずれか1つに記載のプロセス。

【0538】

100. 前記式A-3の化合物または前記その塩と、前記式B-1の化合物または前記その塩との前記反応が、有機エーテルを含む溶媒成分中で実行される、実施形態99に記載のプロセス。

【0539】

20

101. 前記式A-3の化合物または前記その塩と、前記式B-1の化合物または前記その塩との前記反応が、ジグリムを含む溶媒成分中で実行される、実施形態99または100に記載のプロセス。

【0540】

102. X^{1b} が、ブromoである、実施形態85～101のいずれか1つに記載のプロセス。

【0541】

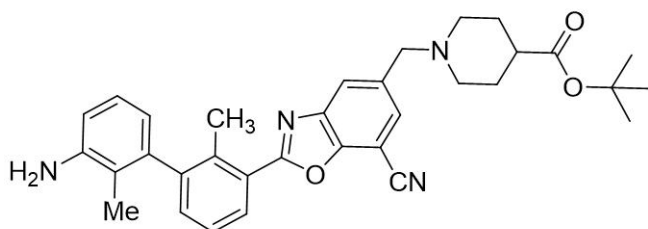
103. X^{2b} が、クロロである、実施形態85～102のいずれか1つに記載のプロセス。

【0542】

30

104. 前記式A-3の化合物または前記その塩が、式A-3aの化合物：

【化238】



40

A-3a、

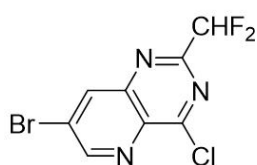
またはその塩である、実施形態85～103のいずれか1つに記載のプロセス。

【0543】

105. 前記式B-1の化合物または前記その塩が、式B-1aの化合物：

50

【化 2 3 9】



B-1 a、

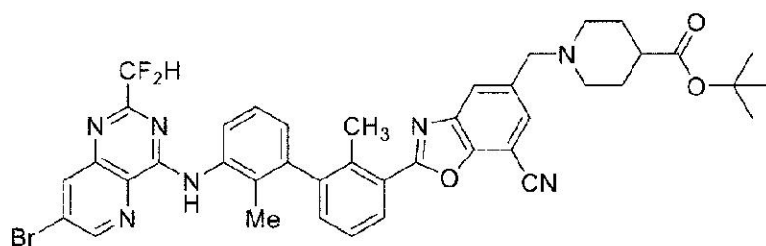
またはその塩である、実施形態 85～104 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

10

【0544】

106. 前記式 B-2 の化合物または前記その塩が、式 B-2 a の化合物：

【化 2 4 0】



20

B-2 a、

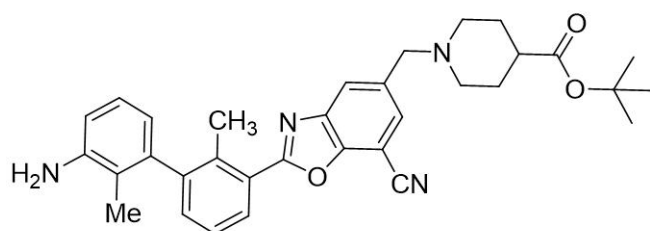
またはその塩である、実施形態 85～105 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0545】

107. 前記プロセスが、

式 A-3 a の化合物：

【化 2 4 1】



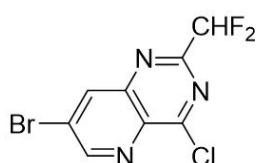
30

A-3 a、

またはその塩を、式 B-1 a の化合物：

【化 2 4 2】

40

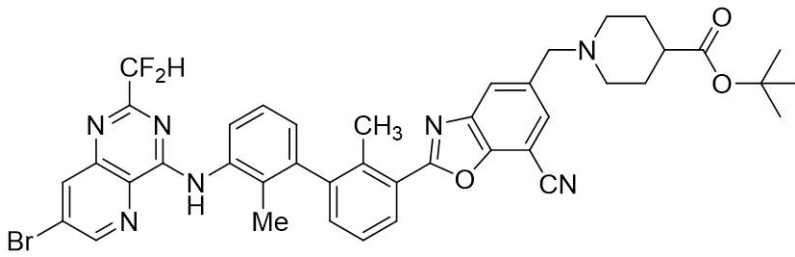


B-1 a、

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B-2 a の化合物：

50

【化 2 4 3】



B-2 a、

10

またはその塩を形成させることを含む、実施形態 8 5 に記載のプロセス。

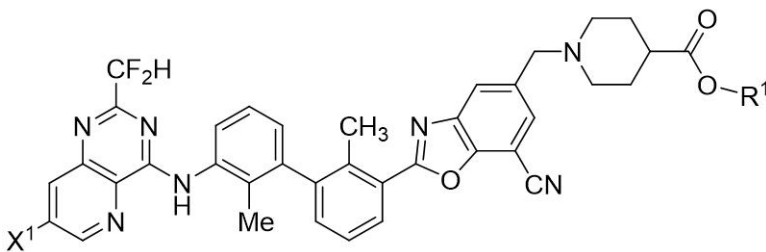
【0 5 4 6】

1 0 8 . (R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3 ' - ((2 - (ジフルオロメチル) - 7 - ((3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (式 1 の化合物) 、 またはその塩を調製するプロセスであって、

式 B - 2 の化合物：

【化 2 4 4】

20

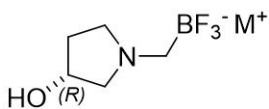


B-2、

30

またはその塩を、式 B - 3 の塩：

【化 2 4 5】



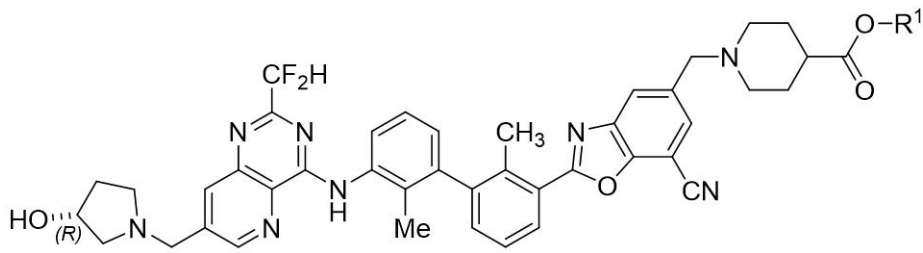
B-3、

(式中、 M^+ は、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、または Cs^+ である) と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A - 7 の化合物：

40

50

【化 2 4 6】



A-7、

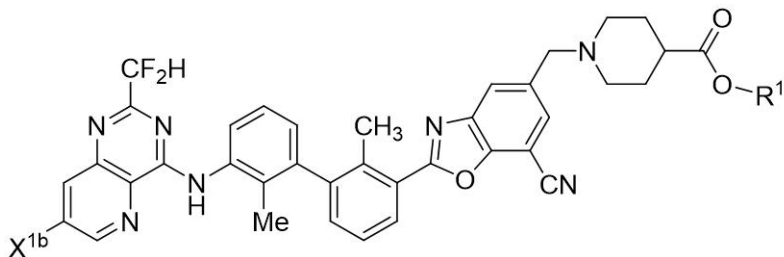
またはその塩を形成させることを含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^1 が、ハロである、前記プロセス。

【0 5 4 7】

1 0 9 . 前記プロセスが、

式 B-2 の化合物：

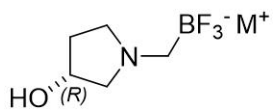
【化 2 4 7】



B-2、

またはその塩を、式 B-3 の塩：

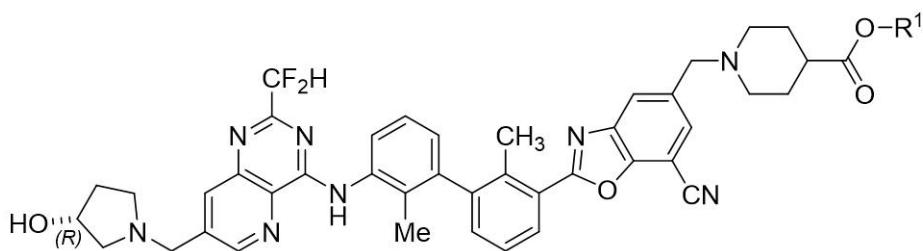
【化 2 4 8】



B-3、

(式中、 M^+ は、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、または Cs^+ である) と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 の化合物：

【化 2 4 9】



A-7、

またはその塩を形成させることをさらに含み、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} が、ハロである、実施形態 85 ~ 107 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0548】

110. X^{1b} が、ブromoである、実施形態108または109に記載のプロセス。

【0549】

111. 前記鈴木触媒が、パラジウム触媒である、実施形態108～110のいずれか1つに記載のプロセス。

【0550】

112. 前記鈴木触媒が、CataCXium (登録商標) Pd G4 ((2'- (メチルアミノ) - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル) ((メチルスルホニル) オキシ) パラジウムジ(1-アダマンチル) - n-ブチルホスフィン錯体)、Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)₂Cl₂、ジクロロビス[ジ-tert-ブチル(p-ジメチルアミノフェニル)ホスフィノ]パラジウム、及びPdCl₂(dtbpf)(Pd-118)から選択される、実施形態108～111のいずれか1つに記載のプロセス。

10

【0551】

113. 前記鈴木触媒が、CataCXium (登録商標) Pd G4 ((2'- (メチルアミノ) - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル) ((メチルスルホニル) オキシ) パラジウムジ(1-アダマンチル) - n-ブチルホスフィン錯体)である、実施形態108～112のいずれか1つに記載のプロセス。

【0552】

114. 前記式B-2の化合物または前記その塩と、前記式B-3の塩との前記反応に存在する前記塩基が、アルカリ金属塩基である、実施形態108～113のいずれか1つに記載のプロセス。

20

【0553】

115. 前記式B-2の化合物または前記その塩と、前記式B-3の塩との前記反応に存在する前記塩基が、アルカリ金属炭酸塩である、実施形態108～113のいずれか1つに記載のプロセス。

【0554】

116. 前記式B-2の化合物または前記その塩と、前記式B-3の塩との前記反応に存在する前記塩基が、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムから選択される、実施形態108～113のいずれか1つに記載のプロセス。

【0555】

117. 前記式B-2の化合物または前記その塩と、前記式B-3の塩との前記反応に存在する前記塩基が、炭酸セシウムである、実施形態108～113のいずれか1つに記載のプロセス。

30

【0556】

118. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約1～約4モル当量の前記式B-3の塩が利用される、実施形態108～117のいずれか1つに記載のプロセス。

【0557】

119. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約1.5～約2.5モル当量の前記式B-3の塩が利用される、実施形態108～117のいずれか1つに記載のプロセス。

40

【0558】

120. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約2～約3モル当量の前記式B-3の塩が利用される、実施形態108～117のいずれか1つに記載のプロセス。

【0559】

121. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約2～約2.5モル当量の前記式B-3の塩が利用される、実施形態108～117のいずれか1つに記載のプロセス。

【0560】

122. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約2モル当量の前記式B-3の塩が利用される、実施形態108～117のいずれか1つに記載のプロセス。

50

【0561】

123. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約3～約9モル当量の前記塩基が利用される、実施形態108～122のいずれか1つに記載のプロセス。

【0562】

124. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約5～約7モル当量の前記塩基が利用される、実施形態108～122のいずれか1つに記載のプロセス。

【0563】

125. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約6モル当量の前記塩基が利用される、実施形態108～122のいずれか1つに記載のプロセス。

【0564】

126. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約0.01～約0.5モル当量の前記鈴木触媒が利用される、実施形態108～125のいずれか1つに記載のプロセス。

10

【0565】

127. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約0.01～約0.1モル当量の前記鈴木触媒が利用される、実施形態108～125のいずれか1つに記載のプロセス。

【0566】

128. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約0.03～約0.05モル当量の前記鈴木触媒が利用される、実施形態108～125のいずれか1つに記載のプロセス。

20

【0567】

129. 前記式B-2の化合物または前記その塩に対して約0.04モル当量の前記鈴木触媒が利用される、実施形態108～125のいずれか1つに記載のプロセス。

【0568】

130. 前記式B-2の化合物または前記その塩と、前記式B-3の塩との前記反応が、約80℃～約120℃の温度で実行される、実施形態108～129のいずれか1つに記載のプロセス。

【0569】

131. 前記式B-2の化合物または前記その塩と、前記式B-3の塩との前記反応が、約100℃の温度で実行される、実施形態108～129のいずれか1つに記載のプロセス。

30

【0570】

132. 前記B-2の化合物または前記その塩と、前記式B-3の塩との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態108～131のいずれか1つに記載のプロセス。

【0571】

133. 前記B-2の化合物または前記その塩と、前記式B-3の塩との前記反応が、非プロトン性有機溶媒を含む溶媒成分中で実行される、実施形態132に記載のプロセス。

【0572】

134. 前記B-2の化合物または前記その塩と、前記式B-3の塩との前記反応が、ジ-C₁₋₆アルキルエーテルまたは4～10員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む溶媒成分中で実行される、実施形態132または133に記載のプロセス。

40

【0573】

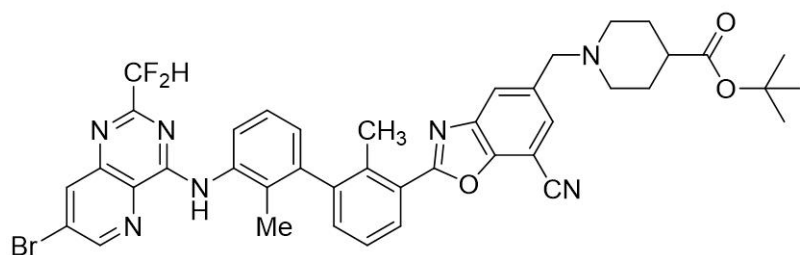
135. 前記B-2の化合物または前記その塩と、前記式B-3の塩との前記反応が、ジオキサンを含む溶媒成分中で実行される、実施形態132～134のいずれか1つに記載のプロセス。

【0574】

136. 前記式B-2の化合物または前記その塩が、式B-2aの化合物：

50

【化 2 5 0】



B-2 a、

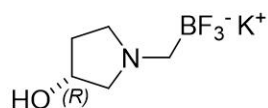
10

またはその塩である、実施形態 108 ~ 135 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 5 7 5】

137. 前記式 B-3 の塩または前記その塩が、式 B-3 a の塩：

【化 2 5 1】



B-3 a、

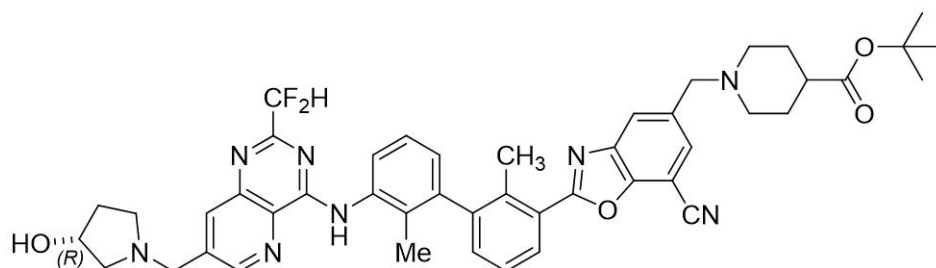
20

またはその塩である、実施形態 108 ~ 136 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 5 7 6】

138. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩が、式 A-7 a の化合物：

【化 2 5 2】



A-7 a、

30

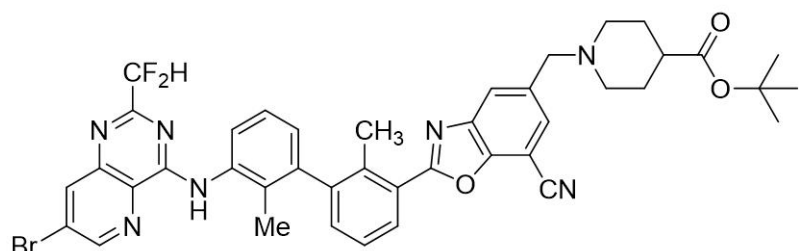
またはその塩である、実施形態 108 ~ 137 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 5 7 7】

139. 前記プロセスが、

式 B-2 a の化合物：

【化 2 5 3】

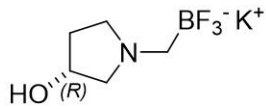


B-2 a、

40

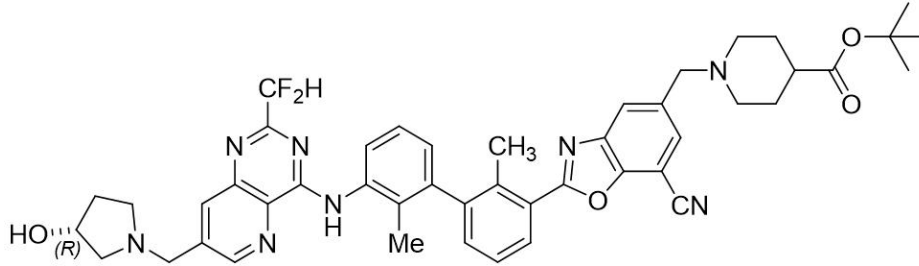
50

またはその塩を、式 B-3 a の塩：
【化 2 5 4】



B-3 a、

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：
【化 2 5 5】



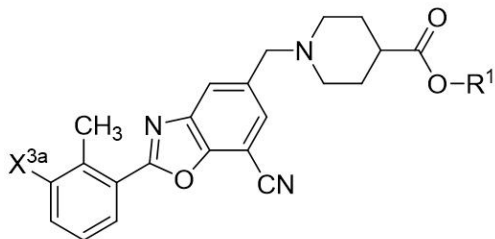
A-7 a、

またはその塩を形成させることを含む、実施形態 108 または 109 に記載のプロセス。

【0 5 7 8】

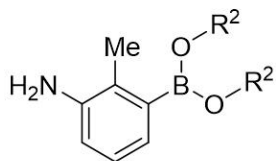
140. 前記式 A-3 の化合物または前記その塩が、
式 A-1 の化合物：

【化 2 5 6】



A-1、

またはその塩を、式 A-2 の化合物：
【化 2 5 7】



A-2、

またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、

X^{3a} が、ハロゲンであり、

10

20

30

40

50

R¹ が、C₁ - 6 アルキルであり、

各 R² が独立して、H 及び C₁ - 6 アルキルから選択されるか、または

各 R² が一緒に、任意選択で 1、2、3、または 4 つの独立して選択される C₁ - 4 アルキル基により置換される、C₂ - 3 アルキレンリンカーを形成する、実施形態 35 ~ 55、58 ~ 83、85 ~ 106、及び 108 ~ 139 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0579】

141. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩と、前記式 A 2 の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記鈴木触媒が、パラジウム触媒である、実施形態 140 に記載のプロセス。

【0580】

142. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩と、前記式 A 2 の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記鈴木触媒が、Cat a C X i u m (登録商標) P d G 4 ((2 ' - (メチルアミノ) - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) ((メチルスルホニル) オキシ) パラジウムジ (1 - アダマンチル) - n - ブチルホスフィン錯体)、P d (P P h₃)₄、P d (d p p f)₂ C l₂、ジクロロビス [ジ - t e r t - ブチル (p - ジメチルアミノフェニル) ホスフィノ] パラジウム、及び P d C l₂ (d t b p f) (P d - 118) から選択される、実施形態 140 または 141 に記載のプロセス。

【0581】

143. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩と、前記式 A 2 の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記鈴木触媒が、P d C l₂ (d t b p f) (P d - 118) である、実施形態 140 ~ 142 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0582】

144. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩と、前記式 A 2 の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記塩基が、アルカリ金属塩基である、実施形態 140 ~ 143 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0583】

145. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩と、前記式 A 2 の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記塩基が、アルカリ金属リン酸塩である、実施形態 140 ~ 144 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0584】

146. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩と、前記式 A 2 の化合物または前記その塩との前記反応に存在する前記塩基が、二塩基性リン酸カリウムである、実施形態 140 ~ 145 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0585】

147. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩に対して約 1 ~ 約 2 モル当量の前記式 A - 2 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 140 ~ 146 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0586】

148. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩に対して約 1 ~ 約 1.5 モル当量の前記式 A - 2 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 140 ~ 146 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0587】

149. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩に対して約 1 モル当量の前記式 A - 2 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 140 ~ 146 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0588】

150. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩に対して約 1 ~ 約 9 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 140 ~ 149 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0589】

151. 前記式 A - 1 の化合物または前記その塩に対して約 3 ~ 約 5 モル当量の前記塩

10

20

30

40

50

基が利用される、実施形態 140～149 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0590】

152. 前記式 A-1 の化合物または前記その塩に対して約 4 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 140～149 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0591】

153. 前記式 A-1 の化合物または前記その塩に対して約 0.001～約 0.1 モル当量の前記鈴木触媒が利用される、実施形態 140～152 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0592】

154. 前記式 A-1 の化合物または前記その塩に対して約 0.008 モル当量の前記鈴木触媒が利用される、実施形態 140～152 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

10

【0593】

155. 前記式 A-1 の化合物または前記その塩と、前記式 A-2 の化合物または前記その塩との前記反応が、約 70℃～約 100℃の温度で実行される、実施形態 140～154 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0594】

156. 前記式 A-1 の化合物または前記その塩と、前記式 A-2 の化合物または前記その塩との前記反応が、約 80℃の温度で実行される、実施形態 140～154 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0595】

157. 前記 A-1 の化合物または前記その塩と、前記式 A-2 の化合物または前記その塩との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態 140～156 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

20

【0596】

158. 前記 A-1 の化合物または前記その塩と、前記式 A-2 の化合物または前記その塩との前記反応が、極性プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される、実施形態 157 に記載のプロセス。

【0597】

159. 前記 A-1 の化合物または前記その塩と、前記式 A-2 の化合物または前記その塩との前記反応が、C₁～6 アルカノール及び水を含む溶媒成分中で実行される、実施形態 157 または 158 に記載のプロセス。

30

【0598】

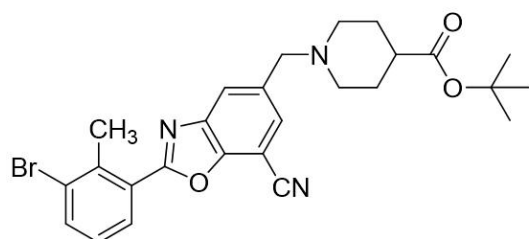
160. 前記 A-1 の化合物または前記その塩と、前記式 A-2 の化合物または前記その塩との前記反応が、水及びtert-ブタノールを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 157～159 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0599】

161. 前記 A-1 の化合物または前記その塩が、式 A-1a の化合物：

【化258】

40



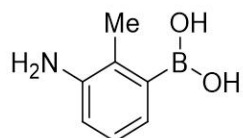
A-1a、

またはその塩である、実施形態 140～160 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0600】

50

162. 前記 A-2 の化合物または前記その塩が、式 A-2 a の化合物：
【化 259】

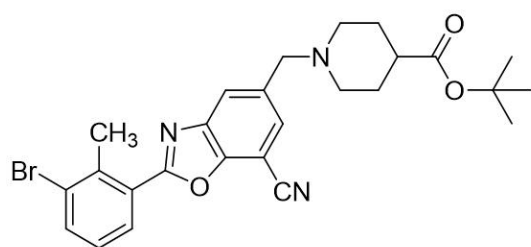


A-2 a、

10

またはその塩である、実施形態 140～161 のいずれか 1 つに記載のプロセス。
【0601】

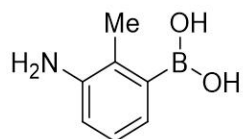
163. 前記プロセスが、
式 A-1 a の化合物：
【化 260】



20

A-1 a、

またはその塩を、式 A-2 a の化合物：
【化 261】



30

A-2 a、

またはその塩と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させることを含む、実施形態 140
に記載のプロセス。

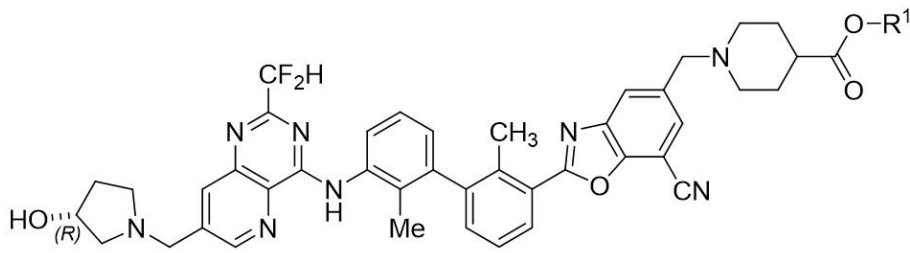
【0602】

164. 前記式 1 の化合物または前記その塩が、
式 A-7 の化合物：

40

50

【化 2 6 2】

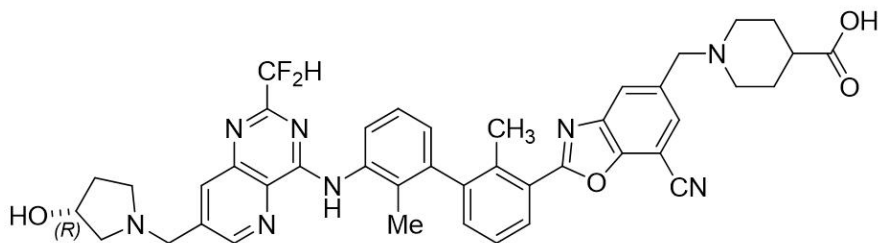


A-7、

10

またはその塩を前記式 1 の化合物：

【化 2 6 3】



20

1、

またはその塩に変換することを含むプロセスによって調製され、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、実施形態 57～83 及び 108～163 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0603】

165. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩から、前記式 1 の化合物または前記その塩への前記変換が、前記式 A-7 の化合物または前記その塩をルイス酸で処理することを含む、実施形態 164 に記載のプロセス。

30

【0604】

166. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩の前記変換に存在する前記ルイス酸が、ヨードトリメチルシランである、実施形態 165 に記載のプロセス。

【0605】

167. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩に対して約 1～約 5 モル当量の前記ルイス酸が利用される、実施形態 165 または 166 に記載のプロセス。

【0606】

168. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩に対して約 2～約 4 モル当量の前記ルイス酸が利用される、実施形態 165 または 166 に記載のプロセス。

【0607】

169. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩に対して約 3 モル当量の前記ルイス酸が利用される、実施形態 165 または 166 に記載のプロセス。

40

【0608】

170. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩の前記変換が、およそ室温の温度で実行される、実施形態 164～169 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0609】

171. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩の前記変換が、溶媒成分中で実行される、実施形態 164～170 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0610】

172. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩の前記変換が、極性非プロトン性溶媒

50

を含む溶媒成分中で実行される、実施形態 171 に記載のプロセス。

【0611】

173. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩の前記変換が、有機ハロゲン化物を含む溶媒成分中で実行される、実施形態 171 または 172 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0612】

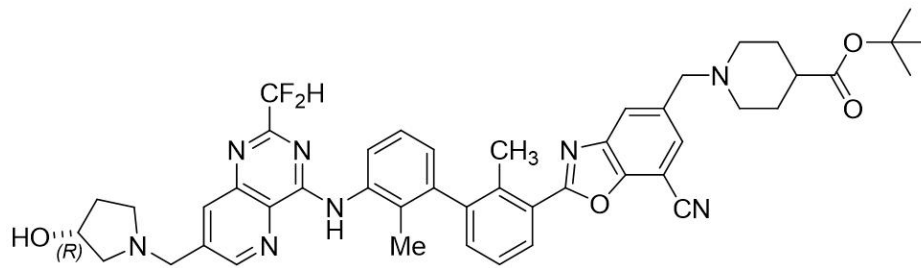
174. 前記式 A-7 の化合物または前記その塩の前記変換が、ジクロロメタンを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 171 ~ 173 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0613】

175. 前記 A-7 の化合物または前記その塩が、式 A-7a の化合物：

【化 264】

10



A-7a、

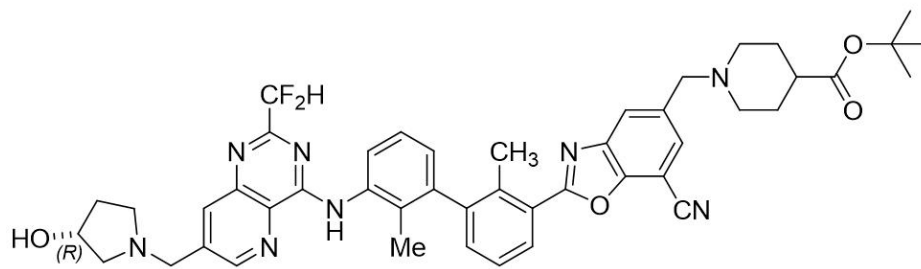
20

またはその塩である、実施形態 164 ~ 174 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0614】

176. 前記式 1 の化合物または前記その塩が、式 A-7a の化合物：

【化 265】

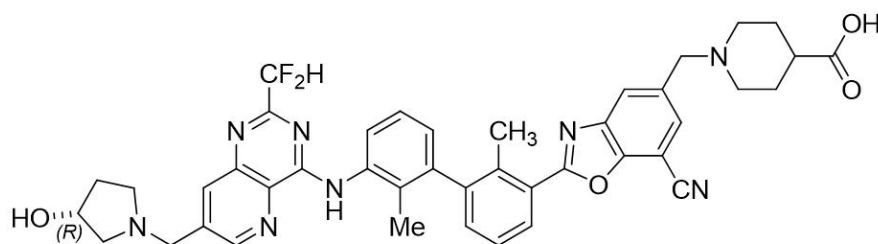


A-7a、

30

またはその塩をルイス酸と反応させて、前記式 1 の化合物：

【化 266】



1、

40

またはその塩を形成させることを含むプロセスによって調製される、実施形態 164 ~ 175 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

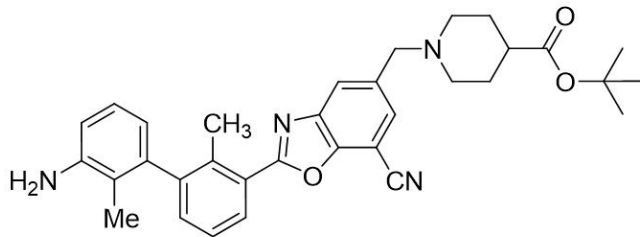
50

【 0 6 1 5 】

1 7 7 . (R) - 1 - ((7 - シ ア ノ - 2 - (3 ' - ((2 - (ジ フ ル オ ロ メ チ ル) - 7 - ((3 - ヒ ド ロ キ シ ピ ロ リ ジ ン - 1 - イ ル) メ チ ル) ピ リ ド [3 , 2 - d] ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) ア ミ ノ) - 2 , 2 ' - ジ メ チ ル - [1 , 1 ' - ビ フ ェ ニ ル] - 3 - イ ル) ベ ン ゾ [d] オ キ サ ゾ ール - 5 - イ ル) メ チ ル) ピ ペ リ ジ ン - 4 - カ ル ボ ン 酸 (式 1 の 化 合 物) 、 また は そ の 塩 を 調 製 す る プ ロ セ ス で あ っ て 、

a) 式 A - 3 a の 化 合 物 :

【 化 2 6 7 】

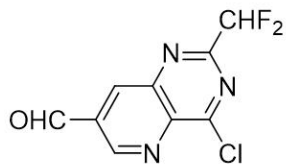


10

A - 3 a 、

またはその塩を、式 A - 4 a の化合物 :

【 化 2 6 8 】

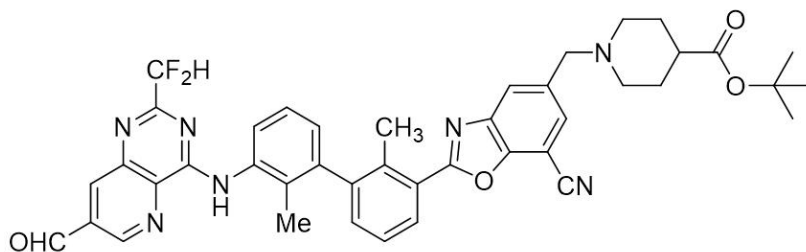


20

A - 4 a 、

またはその塩と、ハロゲン化アルカリ金属及び塩基の存在下で反応させて、式 A - 5 a の化合物 :

【 化 2 6 9 】



40

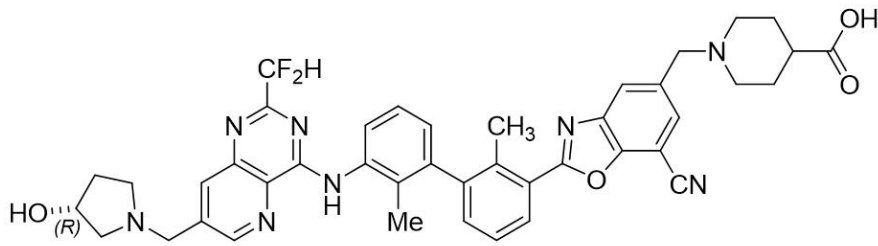
A - 5 a 、

またはその塩を形成させることと、

b) 前記式 A - 5 a の化合物 :

50

【化 2 7 4】



1、

10

またはその塩を形成させることと、を含む、前記プロセス。

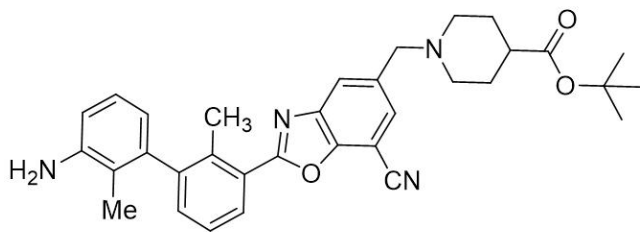
【0 6 1 6】

1 7 8. (R) - 1 - ((7 - シアノ - 2 - (3 ' - ((2 - (ジフルオロメチル) - 7 - ((3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (式 1 の化合物) 、またはその塩を調製するプロセスであって、

a) 式 A - 3 a の化合物 :

【化 2 7 5】

20

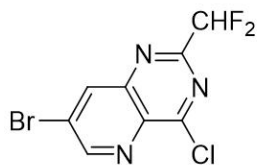


A - 3 a、

30

またはその塩を、式 B - 1 a の化合物 :

【化 2 7 6】



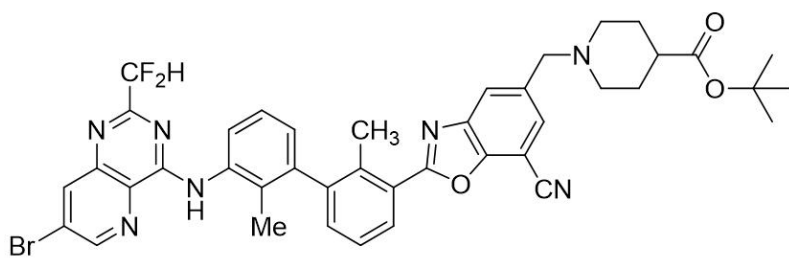
B - 1 a、

40

またはその塩と、塩基の存在下で反応させて、式 B - 2 a の化合物 :

50

【化 2 7 7】



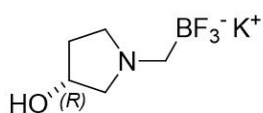
B-2 a、

10

またはその塩を形成させることと、

b) 前記式 B-2 a の化合物またはその塩を、式 B-3 a の塩：

【化 2 7 8】

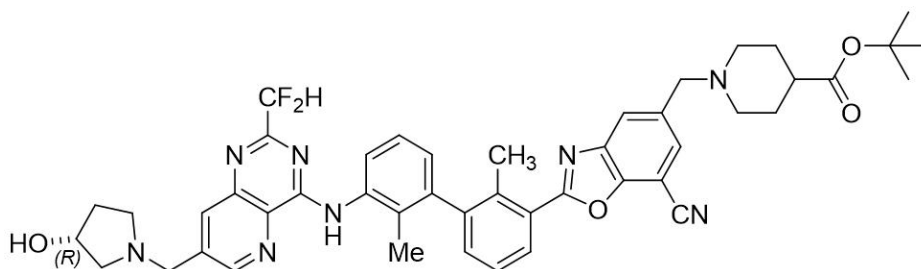


B-3 a、

20

と、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、式 A-7 a の化合物：

【化 2 7 9】



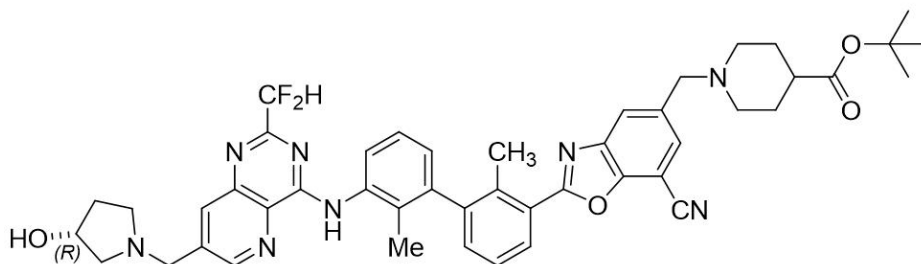
A-7 a、

30

またはその塩を形成させることと、

c) 前記式 A-7 a の化合物：

【化 2 8 0】



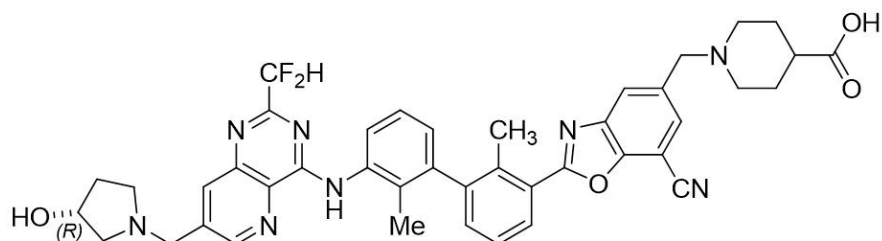
A-7 a、

40

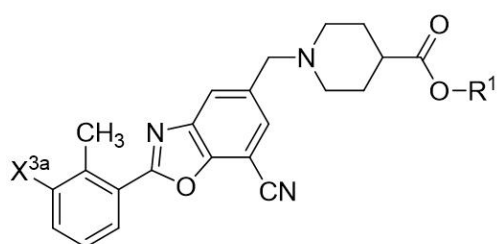
またはその塩をルイス酸と反応させて、前記式 1 の化合物：

50

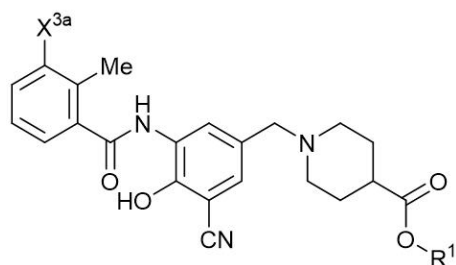
10



【化 2 8 2】



【化 2 8 3】



182. 前記 $P(R^3)_3$ が、トリフェニルホスフィンである、実施形態 181 に記載のプロセス。

【0621】

183. 前記フリーラジカル開始剤が、ジアゾ化合物または過酸化物化合物である、実施形態181または182に記載のプロセス。

【0622】

184. 前記フリーラジカル開始剤が、ジアゾ化合物である、実施形態181または182に記載のプロセス。

【0623】

185. 前記フリーラジカル開始剤が、式 $R^4 - OC(=O) - N=N - C(O) - OR^4$ 'を有し、式中、 R^4 及び R^4 'が独立して、 C_{1-6} アルキル及びベンジルから選択される、実施形態181～184のいずれか1つに記載のプロセス。

10

【0624】

186. 前記フリーラジカル開始剤が、アゾジカルボン酸ジイソプロピルである、実施形態181～185のいずれか1つに記載のプロセス。

【0625】

187. 前記式6の化合物または前記その塩に対して約1～約2モル当量の $P(R^3)_3$ が利用される、実施形態181～186のいずれか1つに記載のプロセス。

【0626】

188. 前記式6の化合物または前記その塩に対して約1.7モル当量の $P(R^2)_3$ が利用される、実施形態181～186のいずれか1つに記載のプロセス。

【0627】

189. 前記式6の化合物または前記その塩に対して約1～約2モル当量の前記フリーラジカル開始剤が利用される、実施形態181～188のいずれか1つに記載のプロセス。

20

【0628】

190. 前記式6の化合物または前記その塩に対して約1.7モル当量の前記フリーラジカル開始剤が利用される、実施形態181～188のいずれか1つに記載のプロセス。

【0629】

191. 前記式6の化合物または前記その塩から、前記式A-1の化合物または前記その塩への前記変換が、約50℃～約80℃の温度で実行される、実施形態179～190のいずれか1つに記載のプロセス。

30

【0630】

192. 前記式6の化合物または前記その塩から、前記式A-1の化合物または前記その塩への前記変換が、約65℃の温度で実行される、実施形態179～190のいずれか1つに記載のプロセス。

【0631】

193. 前記式6の化合物または前記その塩から、前記式A-1の化合物または前記その塩への前記変換が、溶媒成分中で実行される、実施形態179～192のいずれか1つに記載のプロセス。

【0632】

194. 前記式6の化合物または前記その塩から、前記式A-1の化合物または前記その塩への前記変換が、ジ- C_{1-6} アルキルエーテルまたは4～10員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む溶媒成分中で実行される、実施形態193に記載のプロセス。

40

【0633】

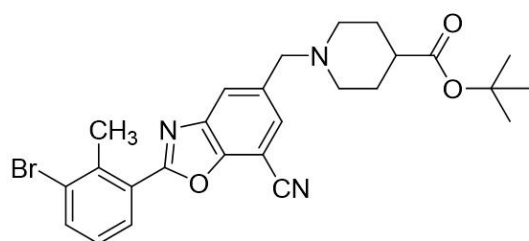
195. 前記式6の化合物または前記その塩から、前記式A-1の化合物または前記その塩への前記変換が、テトラヒドロフランを含む溶媒成分中で実行される、実施形態193または194に記載のプロセス。

【0634】

196. 前記A-1の化合物または前記その塩が、式A-1aの化合物：

50

【化 2 8 4】



A-1 a、

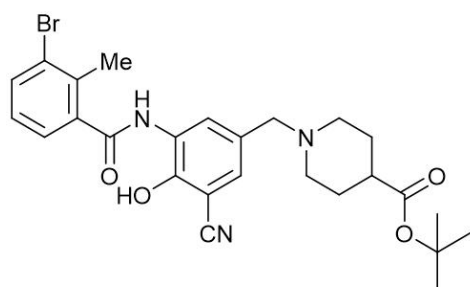
10

またはその塩である、実施形態 1 7 9 ~ 1 9 5 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 6 3 5】

1 9 7 . 前記式 6 の化合物または前記その塩が、式 6 a の化合物：

【化 2 8 5】



20

6 a、

またはその塩である、実施形態 1 7 9 ~ 1 9 6 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

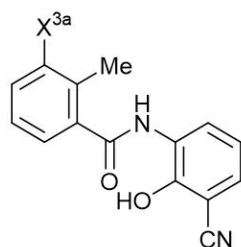
【 0 6 3 6】

1 9 8 . 前記式 6 の化合物または前記その塩が、

式 5 の化合物：

30

【化 2 8 6】



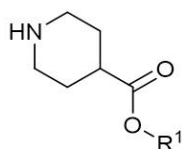
40

5、

またはその塩を、式 9 の化合物：

50

【化 2 8 7】



9、

10

またはその塩と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキル、及びパラホルムアルデヒドであり、 X^{3a} が、ハロゲンである、実施形態 1 7 9 ~ 1 9 6 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 6 3 7】

1 9 9 . X^{3a} が、ブロモである、実施形態 1 9 8 に記載のプロセス。

【0 6 3 8】

2 0 0 . 前記式 5 の化合物または前記その塩に対して約 1 ~ 約 1 . 5 モル当量のパラホルムアルデヒドが利用される、実施形態 1 9 8 または 1 9 9 に記載のプロセス。

【0 6 3 9】

2 0 1 . 前記式 5 の化合物または前記その塩に対して約 1 モル当量のパラホルムアルデヒドが利用される、実施形態 1 9 8 または 1 9 9 に記載のプロセス。

20

【0 6 4 0】

2 0 2 . 前記式 5 の化合物または前記その塩に対して約 1 ~ 約 1 . 5 モル当量の前記式 9 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 1 9 8 ~ 2 0 1 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 6 4 1】

2 0 3 . 前記式 5 の化合物または前記その塩に対して約 1 モル当量の前記式 9 の化合物または前記その塩が利用される、実施形態 1 9 8 ~ 2 0 1 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 6 4 2】

2 0 4 . 前記式 5 の化合物または前記その塩と、前記式 9 の化合物または前記その塩、及びパラホルムアルデヒドとの前記反応が、約 6 0 °C ~ 約 8 0 °C の温度で実行される、実施形態 1 9 8 ~ 2 0 3 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

30

【0 6 4 3】

2 0 5 . 前記式 5 の化合物または前記その塩と、前記式 9 の化合物または前記その塩、及びパラホルムアルデヒドとの前記反応が、約 7 0 °C の温度で実行される、実施形態 1 9 8 ~ 2 0 3 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0 6 4 4】

2 0 6 . 前記式 5 の化合物または前記その塩と、前記式 9 の化合物または前記その塩、及びパラホルムアルデヒドとの前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態 1 9 8 ~ 2 0 5 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

40

【0 6 4 5】

2 0 7 . 前記式 5 の化合物または前記その塩と、前記式 9 の化合物または前記その塩、及びパラホルムアルデヒドとの前記反応が、極性非プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される、実施形態 2 0 6 に記載のプロセス。

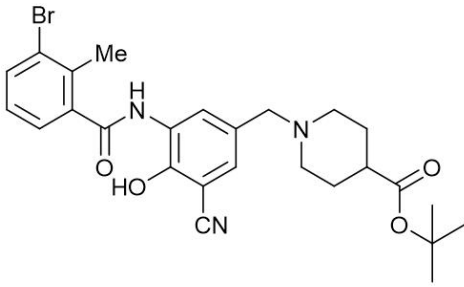
【0 6 4 6】

2 0 8 . 前記式 5 の化合物または前記その塩と、前記式 9 の化合物または前記その塩、及びパラホルムアルデヒドとの前記反応が、アセトニトリルを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 2 0 6 に記載のプロセス。

【0 6 4 7】

50

209. 前記式6の化合物または前記その塩が、式6aの化合物：
【化288】

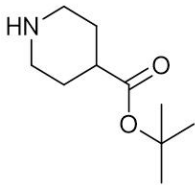


10

6a、

またはその塩である、実施形態198～208のいずれか1つに記載のプロセス。
【0648】

210. 前記式9の化合物または前記その塩が、式9aの化合物：
【化289】



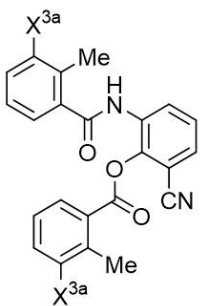
20

9a、

またはその塩である、実施形態198～209のいずれか1つに記載のプロセス。
【0649】

211. 前記式5の化合物または前記その塩が、
式4の化合物：
【化290】

30



40

4、

を前記式5の化合物またはその塩に加水分解することを含むプロセスによって調製され、式中、X^{3a}が、ハロである、実施形態198～210のいずれか1つに記載のプロセス。

【0650】

212. X^{3a}が、ブロモである、実施形態211に記載のプロセス。

【0651】

213. 前記式4の化合物の前記加水分解が、塩基の存在下で実施される、実施形態211または212に記載のプロセス。

50

【0652】

214. 前記式4の化合物の前記加水分解に存在する前記塩基が、アルカリ金属塩基である、実施形態213に記載のプロセス。

【0653】

215. 前記式4の化合物の前記加水分解に存在する前記塩基が、アルカリ金属水酸化物である、実施形態213または214に記載のプロセス。

【0654】

216. 前記式4の化合物の前記加水分解に存在する前記塩基が、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、及び水酸化セシウムから選択される、実施形態213～215のいずれか1つに記載のプロセス。

10

【0655】

217. 前記式4の化合物の前記加水分解に存在する前記塩基が、水酸化ナトリウムである、実施形態213～216のいずれか1つに記載のプロセス。

【0656】

218. 前記式4の化合物の前記加水分解が、およそ室温の温度で実行される、実施形態211～217のいずれか1つに記載のプロセス。

【0657】

219. 前記式4の化合物の前記加水分解が、溶媒成分中で実行される、実施形態211～218のいずれか1つに記載のプロセス。

20

【0658】

220. 前記式4の化合物の前記加水分解が、ジ- C_{1-6} アルキルエーテルまたは4～10員ヘテロシクロアルキルエーテル、及び水を含む溶媒成分中で実行される、実施形態219に記載のプロセス。

【0659】

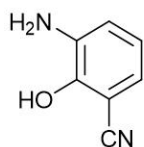
221. 前記式4の化合物の前記加水分解が、テトラヒドロフラン及び水を含む溶媒成分中で実行される、実施形態219または220に記載のプロセス。

【0660】

222. 前記式4の化合物が、
式3の化合物：

30

【化291】

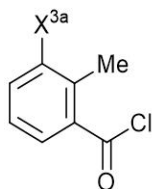


3、

またはその塩を、式8Aの化合物：

40

【化292】



8A、

50

と、塩基の存在下で反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{3a} が、ハロゲンである、実施形態 211～221 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0661】

223. X^{3a} が、ブロモである、実施形態 222 に記載のプロセス。

【0662】

224. 前記式 3 の化合物または前記その塩と、前記式 8 A の化合物との前記反応に存在する前記塩基が、アミン塩基である、実施形態 222 または 223 に記載のプロセス。

【0663】

225. 前記式 3 の化合物または前記その塩と、前記式 8 A の化合物との前記反応に存在する前記塩基が、N, N-ジイソプロピルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、及びエチルアミンから選択される、実施形態 222～224 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

10

【0664】

226. 前記式 3 の化合物または前記その塩と、前記式 8 A の化合物との前記反応に存在する前記塩基が、トリメチルアミンである、実施形態 222～225 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0665】

227. 前記式 3 の化合物または前記その塩に対して約 1～約 3 モル当量の前記式 8 A の化合物が利用される、実施形態 222～226 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0666】

20

228. 前記式 3 の化合物または前記その塩に対して約 1.5～約 2.5 モル当量の前記式 8 A の化合物が利用される、実施形態 222～226 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0667】

229. 前記式 3 の化合物または前記その塩に対して約 2～約 3 モル当量の前記式 8 A の化合物が利用される、実施形態 222～226 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0668】

230. 前記式 3 の化合物または前記その塩に対して約 2～約 2.5 モル当量の前記式 8 A の化合物が利用される、実施形態 222～226 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0669】

30

231. 前記式 3 の化合物または前記その塩に対して約 2 モル当量の前記式 8 A の化合物が利用される、実施形態 222～226 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0670】

232. 前記式 3 の化合物または前記その塩に対して約 2～約 4 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 222～231 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0671】

233. 前記式 3 の化合物または前記その塩に対して約 3 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 222～231 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0672】

234. 前記式 3 の化合物または前記その塩と、前記式 8 A の化合物との前記反応が、室温で実行される、実施形態 222～233 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

40

【0673】

235. 前記式 3 の化合物または前記その塩と、前記式 8 A の化合物との前記反応が、約 20℃～約 30℃の温度で実行される、実施形態 222～233 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0674】

236. 前記式 3 の化合物または前記その塩と、前記式 8 A の化合物との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態 222～235 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0675】

237. 前記式 3 の化合物または前記その塩と、前記式 8 A の化合物との前記反応が、

50

ジ- C_{1-6} アルキルエーテルまたは4～10員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む溶媒成分中で実行される、実施形態236に記載のプロセス。

【0676】

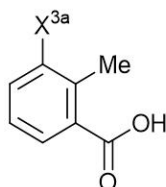
238. 前記式3の化合物または前記その塩と、前記式8Aの化合物との前記反応が、テトラヒドロフランを含む溶媒成分中で実行される、実施形態236に記載のプロセス。

【0677】

239. 前記式8Aの化合物が、
式8の化合物：

【化293】

10



8、

またはその塩を塩素化剤と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{3a} が、ハロゲンである、実施形態222～238のいずれかに記載のプロセス。

20

【0678】

240. X^{3a} が、ブロモである、実施形態239に記載のプロセス。

【0679】

241. 前記塩素化剤が、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、ジホスゲン、塩化チオニル、塩化スルフリル、及び五塩化リンから選択される、実施形態239または240に記載のプロセス。

【0680】

242. 前記塩素化剤が、塩化オキサリルである、実施形態239～241のいずれか1つに記載のプロセス。

【0681】

243. 前記式8の化合物または前記その塩と、前記塩素化剤との前記反応が、触媒の存在下で実施される、実施形態239～242のいずれか1つに記載のプロセス。

30

【0682】

244. 前記触媒が、ジメチルホルムアミドである、実施形態243に記載のプロセス。

【0683】

245. 前記式8の化合物または前記その塩に対して約1～約1.5モル当量の前記塩素化剤が利用される、実施形態239～244のいずれか1つに記載のプロセス。

【0684】

246. 前記式8の化合物または前記その塩に対して約1モル当量の前記塩素化剤が利用される、実施形態239～244のいずれか1つに記載のプロセス。

40

【0685】

247. 前記式8の化合物または前記その塩と、前記塩素化剤との前記反応が、約20℃～約30℃の温度で実行される、実施形態239～246のいずれか1つに記載のプロセス。

【0686】

248. 前記式8の化合物または前記その塩と、前記塩素化剤との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態239～247のいずれか1つに記載のプロセス。

【0687】

249. 前記式8の化合物または前記その塩と、前記塩素化剤との前記反応が、ジ- C

50

1-6 アルキルエーテルまたは 4~10 員ヘテロシクロアルキルエーテルを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 248 に記載のプロセス。

【0688】

250. 前記式 8 の化合物または前記その塩と、前記塩素化剤との前記反応が、テトラヒドロフランを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 248 または 249 に記載のプロセス。

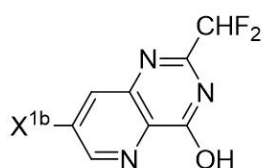
【0689】

251. 前記式 8 の化合物または前記その塩と、前記塩素化剤との前記反応が、ジメチルホルムアミドを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 248~250 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0690】

252. 前記式 B-1 の化合物または前記その塩が、式 12 の化合物：

【化 294】



12、

またはその塩をハロゲン化剤と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{1b} が、ハロである、実施形態 85~106 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0691】

253. X^{1b} が、ブromoである、実施形態 252 に記載のプロセス。

【0692】

254. 前記式 B-1 の化合物が、式 B-1a を有する、実施形態 252 または 253 に記載のプロセス。

【0693】

255. 前記式 12 の化合物と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、塩基及び触媒の存在下で実施される、実施形態 252~254 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0694】

256. 前記式 12 の化合物と、前記ハロゲン化剤との前記反応に存在する前記塩基が、アミン塩基である、実施形態 255 に記載のプロセス。

【0695】

257. 前記式 12 の化合物と、前記ハロゲン化剤との前記反応に存在する前記塩基が、N,N-ジエチルアニリン、N,N-ジイソプロピルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、及びエチルアミンから選択される、実施形態 255 または 256 に記載のプロセス。

【0696】

258. 前記式 12 の化合物と、前記ハロゲン化剤との前記反応に存在する前記塩基が、N,N-ジエチルアニリンである、実施形態 255~257 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0697】

259. 前記ハロゲン化剤が、塩素化剤である、実施形態 252~258 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0698】

260. 前記ハロゲン化剤が、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、トリホスゲン、塩化

10

20

30

40

50

チオニル、塩化スルフリル、及び五塩化リンから選択される、実施形態 259 に記載のプロセス。

【0699】

261. 前記ハロゲン化剤が、オキシ塩化リンである、実施形態 259 または 260 に記載のプロセス。

【0700】

262. 前記式 12 の化合物と、前記ハロゲン化剤との前記反応に存在する前記触媒が、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムである、実施形態 255 ～ 261 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0701】

263. 前記式 12 の化合物または前記その塩に対して約 1 ～ 約 2 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 255 ～ 262 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0702】

264. 前記式 12 の化合物または前記その塩に対して約 1.5 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 255 ～ 262 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0703】

265. 前記式 12 の化合物または前記その塩に対して約 2 ～ 約 4 モル当量の前記ハロゲン化剤が利用される、実施形態 252 ～ 264 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0704】

266. 前記式 12 の化合物または前記その塩に対して約 2.5 ～ 約 3.5 モル当量の前記ハロゲン化剤が利用される、実施形態 252 ～ 264 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0705】

267. 前記式 12 の化合物または前記その塩に対して約 3 モル当量の前記ハロゲン化剤が利用される、実施形態 252 ～ 264 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0706】

268. 前記式 12 の化合物または前記その塩に対して約 1 ～ 約 3 モル当量の前記触媒が利用される、実施形態 255 ～ 267 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0707】

269. 前記式 12 の化合物または前記その塩に対して約 2 モル当量の前記触媒が利用される、実施形態 255 ～ 267 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0708】

270. 前記式 12 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、約 70℃ ～ 約 80℃ の温度で実行される、実施形態 252 ～ 269 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0709】

271. 前記式 12 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、約 75℃ の温度で実行される、実施形態 252 ～ 269 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0710】

272. 前記式 12 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態 252 ～ 269 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0711】

273. 前記式 12 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、極性非プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される、実施形態 272 に記載のプロセス。

【0712】

274. 前記式 12 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、アセトニトリルを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 272 または 273 に記載のプロセス。

10

20

30

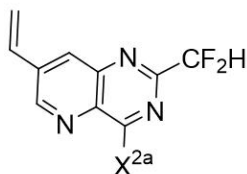
40

50

【 0 7 1 3 】

2 7 5 . 前記式 A - 4 の化合物または前記その塩が、
式 1 4 の化合物：

【 化 2 9 5 】



10

1 4

またはその塩を酸化して、前記式 A - 4 の化合物を形成させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{2a} が、ハロである、実施形態 3 5 ~ 5 5 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 7 1 4 】

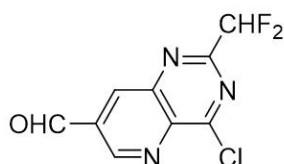
2 7 6 . X^{2a} が、クロロである、実施形態 2 7 5 に記載のプロセス。

【 0 7 1 5 】

2 7 7 . 前記式 A - 4 の化合物またはその塩が、式 A - 4 a の化合物、

20

【 化 2 9 6 】



A - 4 a 、

30

またはその塩である、実施形態 2 7 5 または 2 7 6 に記載のプロセス。

【 0 7 1 6 】

2 7 8 . 前記式 1 4 の化合物または前記その塩の前記酸化が、触媒の存在下で実行される、実施形態 2 7 5 ~ 2 7 7 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 7 1 7 】

2 7 9 . 前記式 1 4 の化合物または前記その塩の前記酸化に存在する前記触媒が、四酸化オスミウムである、実施形態 2 7 8 に記載のプロセス。

【 0 7 1 8 】

2 8 0 . 前記式 1 4 の化合物または前記その塩の前記酸化が、酸化剤の存在下で実行される、実施形態 2 7 5 ~ 2 7 9 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

40

【 0 7 1 9 】

2 8 1 . 前記式 1 4 の化合物または前記その塩の前記酸化に存在する前記酸化剤が、過ヨウ素酸ナトリウムである、実施形態 2 8 0 に記載のプロセス。

【 0 7 2 0 】

2 8 2 . 前記式 1 4 の化合物または前記その塩の前記酸化が、塩基の存在下で実行される、実施形態 2 7 5 ~ 2 8 1 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 7 2 1 】

2 8 3 . 前記式 1 4 の化合物または前記その塩の前記酸化に存在する前記塩基が、芳香族塩基である、実施形態 2 8 2 に記載のプロセス。

【 0 7 2 2 】

50

２８４．前記式１４の化合物または前記その塩の前記酸化に存在する前記塩基が、２，６－ジメチルピリジンである、実施形態２８２または２８３に記載のプロセス。

【０７２３】

２８５．前記式１４の化合物または前記その塩に対して約０．００１～約０．１モル当量の前記触媒が利用される、実施形態２７８～２８４のいずれか１つに記載のプロセス。

【０７２４】

２８６．前記式１４の化合物または前記その塩に対して約０．０１モル当量の前記触媒が利用される、実施形態２７８～２８４のいずれか１つに記載のプロセス。

【０７２５】

２８７．前記式１４の化合物または前記その塩に対して約３～約５モル当量の前記酸化剤が利用される、実施形態２８０～２８６のいずれか１つに記載のプロセス。

10

【０７２６】

２８８．前記式１４の化合物または前記その塩に対して約４モル当量の前記酸化剤が利用される、実施形態２８０～２８６のいずれか１つに記載のプロセス。

【０７２７】

２８９．前記式１４の化合物または前記その塩に対して約１～約３モル当量の前記塩基が利用される、実施形態２８２～２８８のいずれか１つに記載のプロセス。

【０７２８】

２９０．前記式１４の化合物または前記その塩に対して約２モル当量の前記塩基が利用される、実施形態２８２～２８８のいずれか１つに記載のプロセス。

20

【０７２９】

２９１．前記式１４の化合物または前記その塩の前記酸化が、約１０℃～約１５℃の温度で実行される、実施形態２７５～２９０のいずれか１つに記載のプロセス。

【０７３０】

２９２．前記式１４の化合物または前記その塩の前記酸化が、溶媒成分中で実行される、実施形態２７５～２９１のいずれか１つに記載のプロセス。

【０７３１】

２９３．前記式１４の化合物または前記その塩の前記酸化が、ジ－Ｃ_１－６アルキルエーテル、４～１０員ヘテロシクロアルキルエーテル、極性プロトン性溶媒、またはそれらの混合物を含む溶媒成分中で実行される、実施形態２９２に記載のプロセス。

30

【０７３２】

２９４．前記式１４の化合物または前記その塩の前記酸化が、テトラヒドロフラン及び水を含む溶媒成分中で実行される、実施形態２９２または２９３に記載のプロセス。

【０７３３】

２９５．前記式１４の化合物または前記その塩が、
式１３の化合物：

【化２９７】



40

13

またはその塩をハロゲン化剤と反応させて、前記式１４の化合物または前記その塩を形成させることを含むプロセスによって調製される、実施形態２７５～２９４のいずれか１つに記載のプロセス。

【０７３４】

２９６．前記式１３の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、

50

塩基の存在下で実施される、実施形態 295 に記載のプロセス。

【0735】

297. 前記式 13 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応に存在する前記塩基が、アミン塩基である、実施形態 296 に記載のプロセス。

【0736】

298. 前記式 13 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応に存在する前記塩基が、N, N-ジエチルアニリン、N, N-ジイソプロピルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、及びエチルアミンから選択される、実施形態 296 または 297 に記載のプロセス。

【0737】

299. 前記式 13 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応に存在する前記塩基が、N, N-ジエチルアニリンである、実施形態 296 ~ 298 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0738】

300. 前記式 13 の化合物または前記その塩との前記反応において利用される前記ハロゲン化剤が、塩素化剤である、実施形態 295 ~ 299 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0739】

301. 前記式 13 の化合物または前記その塩との前記反応において利用される前記ハロゲン化剤が、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、トリホスゲン、塩化チオニル、塩化スルフルル、及び五塩化リンから選択される、実施形態 300 に記載のプロセス。

【0740】

302. 前記式 13 の化合物または前記その塩との前記反応において利用される前記ハロゲン化剤が、オキシ塩化リンである、実施形態 300 または 301 に記載のプロセス。

【0741】

303. 前記式 13 の化合物または前記その塩に対して約 1 ~ 約 2 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 296 ~ 302 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0742】

304. 前記式 13 の化合物または前記その塩に対して約 1 モル当量の前記塩基が利用される、実施形態 296 ~ 302 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0743】

305. 前記式 13 の化合物または前記その塩に対して約 1 ~ 約 2 モル当量の前記ハロゲン化剤が利用される、実施形態 295 ~ 304 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0744】

306. 前記式 13 の化合物または前記その塩に対して約 1 モル当量の前記ハロゲン化剤が利用される、実施形態 295 ~ 304 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0745】

307. 前記式 13 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、約 100 °C ~ 約 150 °C の温度で実行される、実施形態 295 ~ 306 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0746】

308. 前記式 13 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、約 130 °C の温度で実行される、実施形態 295 ~ 306 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0747】

309. 前記式 13 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態 295 ~ 308 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0748】

310. 前記式 13 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、芳香族炭化水素を含む溶媒成分中で実行される、実施形態 309 に記載のプロセス。

10

20

30

40

50

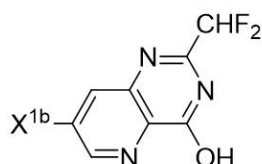
【 0 7 4 9 】

3 1 1. 前記式 1 3 の化合物または前記その塩と、前記ハロゲン化剤との前記反応が、トルエンを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 3 0 9 または 3 1 0 に記載のプロセス。

【 0 7 5 0 】

3 1 2. 前記式 1 3 の化合物または前記その塩が、
式 1 2 の化合物：

【 化 2 9 8 】



10

1 2、

またはその塩を、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランと、鈴木触媒及び塩基の存在下で反応させて、前記式 1 3 の化合物または前記その塩を形成させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{1b} が、ハロである、実施形態 2 9 5 ~ 3 1 1 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

20

【 0 7 5 1 】

3 1 3. X^{1b} が、ブロモである、実施形態 3 1 2 に記載のプロセス。

【 0 7 5 2 】

3 1 4. 前記式 1 2 の化合物または前記その塩と、前記 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応に存在する前記鈴木触媒が、パラジウム触媒である、実施形態 3 1 2 または 3 1 3 に記載のプロセス。

【 0 7 5 3 】

3 1 5. 前記式 1 2 の化合物または前記その塩と、前記 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応に存在する前記鈴木触媒が、 $RuPhos$ Pd $G4$ 、 $CatagXium$ (登録商標) Pd $G4$ (2'- (メチルアミノ) - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル) ((メチルスルホニル) オキシ) パラジウムジ (1-アダマンチル) - n -ブチルホスフィン錯体)、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ 、ジクロロビス [ジ-tert-ブチル (p-ジメチルアミノフェニル) ホスフィノ] パラジウム、及び $PdCl_2(dtbpf)$ ($Pd-118$) から選択される、実施形態 3 1 2 ~ 3 1 4 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

30

【 0 7 5 4 】

3 1 6. 前記式 1 2 の化合物または前記その塩と、前記 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応に存在する前記鈴木触媒が、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ である、実施形態 3 1 2 ~ 3 1 5 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

40

【 0 7 5 5 】

3 1 7. 前記式 1 2 の化合物または前記その塩と、前記 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応に存在する前記塩基が、アルカリ金属塩基である、実施形態 3 1 2 ~ 3 1 6 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 7 5 6 】

3 1 8. 前記式 1 2 の化合物または前記その塩と、前記 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応に存在する前記塩基が、アルカリ金属炭酸塩である、実施形態 3 1 2 ~ 3 1 7 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【 0 7 5 7 】

50

319. 前記式12の化合物または前記その塩と、前記4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応に存在する前記塩基が、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムから選択される、実施形態312~318のいずれか1つに記載のプロセス。

【0758】

320. 前記式12の化合物または前記その塩と、前記4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応に存在する前記塩基が、炭酸カリウムである、実施形態312~319のいずれか1つに記載のプロセス。

【0759】

321. 前記式12の化合物または前記その塩に対して約1~約2モル当量の前記4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランが利用される、実施形態312~320のいずれか1つに記載のプロセス。

10

【0760】

322. 前記式12の化合物または前記その塩に対して約1.5モル当量の前記4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランが利用される、実施形態312~320のいずれか1つに記載のプロセス。

【0761】

323. 前記式12の化合物または前記その塩に対して約1~約5モル当量の前記塩基が利用される、実施形態312~322のいずれか1つに記載のプロセス。

【0762】

20

324. 前記式12の化合物または前記その塩に対して約2~約4モル当量の前記塩基が利用される、実施形態312~322のいずれか1つに記載のプロセス。

【0763】

325. 前記式12の化合物または前記その塩に対して約3モル当量の前記塩基が利用される、実施形態312~322のいずれか1つに記載のプロセス。

【0764】

326. 前記式12の化合物または前記その塩に対して約0.01~約0.1モル当量の前記鈴木触媒が利用される、実施形態312~325のいずれか1つに記載のプロセス。

【0765】

30

327. 前記式12の化合物または前記その塩に対して約0.04モル当量の前記鈴木触媒が利用される、実施形態312~325のいずれか1つに記載のプロセス。

【0766】

328. 前記式12の化合物または前記その塩と、前記4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応が、約80℃~約85℃の温度で実行される、実施形態312~327のいずれか1つに記載のプロセス。

【0767】

329. 前記式12の化合物または前記その塩と、前記4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態312~328のいずれか1つに記載のプロセス。

40

【0768】

330. 前記式12の化合物または前記その塩と、前記4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応が、極性プロトン性溶媒、C₁~C₆アルカノール、またはそれらの混合物を含む溶媒成分中で実行される、実施形態329に記載のプロセス。

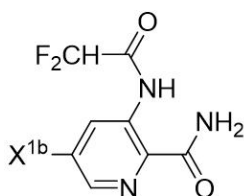
【0769】

331. 前記式12の化合物または前記その塩と、前記4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロランとの前記反応が、水及びエタノールを含む溶媒成分中で実行される、実施形態329または330に記載のプロセス。

【0770】

50

332. 前記式12の化合物または前記その塩が、
式11の化合物：
【化299】



10

11、

またはその塩を塩基と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、 X^{1b} が、ハロゲンである、実施形態312～331のいずれか1つに記載のプロセス。

【0771】

333. X^{1b} が、ブロモである、実施形態332に記載のプロセス。

【0772】

334. 前記式11の化合物または前記その塩との前記反応において利用される前記塩基が、アルカリ金属塩基である、実施形態332または333に記載のプロセス。

20

【0773】

335. 前記式11の化合物または前記その塩との前記反応において利用される前記塩基が、アルカリ金属水酸化物である、実施形態332～334のいずれか1つに記載のプロセス。

【0774】

336. 前記式11の化合物または前記その塩との前記反応において利用される前記塩基が、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、及び水酸化セシウムから選択される、実施形態332～335のいずれか1つに記載のプロセス。

【0775】

30

337. 前記式11の化合物または前記その塩との前記反応において利用される前記塩基が、水酸化ナトリウムである、実施形態332～336のいずれか1つに記載のプロセス。

【0776】

338. 前記式11の化合物または前記その塩に対して約1～約3モル当量の前記塩基が利用される、実施形態332～337のいずれか1つに記載のプロセス。

【0777】

339. 前記式11の化合物または前記その塩に対して約2モル当量の前記塩基が利用される、実施形態332～337のいずれか1つに記載のプロセス。

【0778】

40

340. 前記式11の化合物または前記その塩と、前記塩基との前記反応が、約80℃～約90℃の温度で実行される、実施形態332～339のいずれか1つに記載のプロセス。

【0779】

341. 前記式11の化合物または前記その塩と、前記塩基との前記反応が、約85℃の温度で実行される、実施形態332～339のいずれか1つに記載のプロセス。

【0780】

342. 前記式11の化合物または前記その塩と、前記塩基との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態332～341のいずれか1つに記載のプロセス。

【0781】

50

343. 前記式11の化合物または前記その塩と、前記塩基との前記反応が、プロトン性溶媒を含む溶媒成分中で実行される、実施形態342に記載のプロセス。

【0782】

344. 前記式11の化合物または前記その塩と、前記塩基との前記反応が、C₁–6アルカノールを含む溶媒成分中で実行される、実施形態342または343に記載のプロセス。

【0783】

345. 前記式11の化合物または前記その塩と、前記塩基との前記反応が、エタノールを含む溶媒成分中で実行される、実施形態342～344のいずれか1つに記載のプロセス。

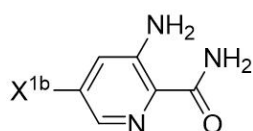
10

【0784】

346. 前記式11の化合物または前記その塩が、

式10の化合物：

【化300】



20

10、

またはその塩を2, 2-ジフルオロ酢酸無水物と反応させることを含むプロセスによって調製され、式中、X^{1b}が、ハロゲンである、実施形態332～345のいずれか1つに記載のプロセス。

【0785】

347. X^{1b}が、ブロモである、実施形態346に記載のプロセス。

【0786】

348. 前記式10の化合物または前記その塩に対して約1～約2モル当量の前記2, 2-ジフルオロ酢酸無水物が利用される、実施形態346または347に記載のプロセス。

30

【0787】

349. 前記式10の化合物または前記その塩に対して約1.5モル当量の前記2, 2-ジフルオロ酢酸無水物が利用される、実施形態346～348のいずれか1つに記載のプロセス。

【0788】

350. 前記式10の化合物または前記その塩と、前記2, 2-ジフルオロ酢酸無水物との前記反応が、約50℃～約70℃の温度で実行される、実施形態346～349のいずれか1つに記載のプロセス。

【0789】

40

351. 前記式10の化合物または前記その塩と、前記2, 2-ジフルオロ酢酸無水物との前記反応が、約60℃の温度で実行される、実施形態346～349のいずれか1つに記載のプロセス。

【0790】

352. 前記式10の化合物または前記その塩と、前記2, 2-ジフルオロ酢酸無水物との前記反応が、溶媒成分中で実行される、実施形態346～351のいずれか1つに記載のプロセス。

【0791】

353. 前記式10の化合物または前記その塩と、前記2, 2-ジフルオロ酢酸無水物との前記反応が、ジ-C₁–6アルキルエーテルまたは4～10員ヘテロシクロアルキル

50

エーテルを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 352 に記載のプロセス。

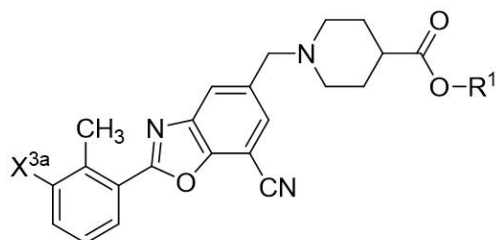
【0792】

354. 前記式 10 の化合物または前記その塩と、前記 2, 2-ジフルオロ酢酸無水物との前記反応が、1, 4-ジオキサンを含む溶媒成分中で実行される、実施形態 352 または 353 に記載のプロセス。

【0793】

355. 式 A-1 の化合物：

【化 301】



10

A-1、

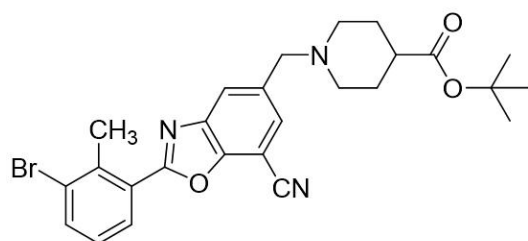
またはその塩であって、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{3a} が、ハロである、前記化合物または前記その塩。

20

【0794】

356. 前記化合物が、式 A-1a の化合物：

【化 302】



30

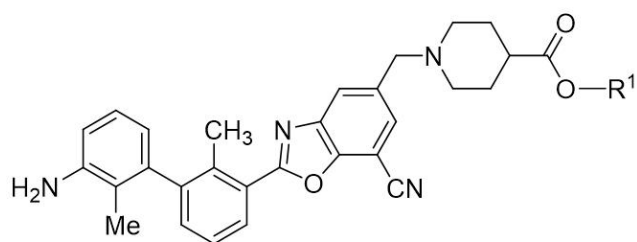
A-1a、

またはその塩である、実施形態 355 に記載の化合物。

【0795】

357. 式 A-3 の化合物：

【化 303】



40

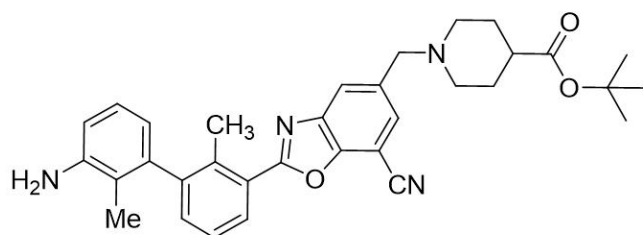
A-3、

またはその塩であって、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、前記化合物または前記その塩。

【0796】

50

358. 前記化合物が、式 A-3a の化合物：
【化304】



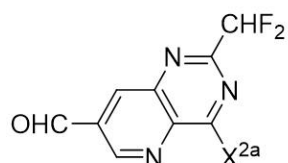
10

A-3a、

またはその塩である、実施形態357に記載の化合物。

【0797】

359. 式 A-4 の化合物：
【化305】



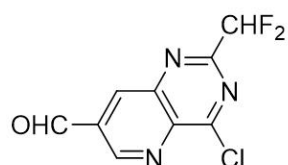
20

A-4、

またはその塩であって、式中、 X^{2a} が、ハロである、前記化合物または前記その塩。

【0798】

360. 前記化合物が、式 A-4a の化合物：
【化306】



30

A-4a、

またはその塩である、実施形態359に記載の化合物。

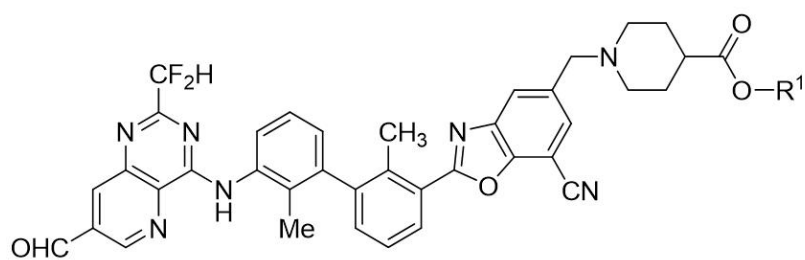
【0799】

361. 式 A-5 の化合物：

40

50

【化 3 0 7】



A-5、

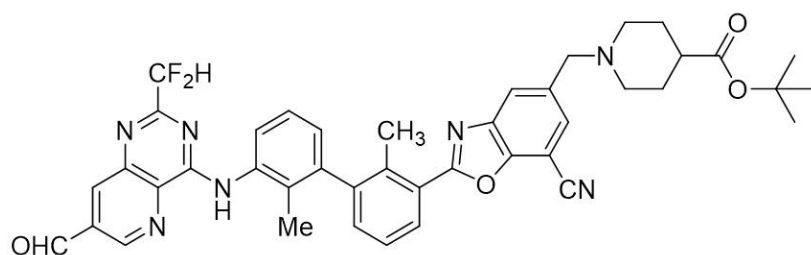
10

またはその塩であって、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、前記化合物または前記その塩。

【0 8 0 0】

3 6 2. 前記化合物が、式 A-5 a の化合物：

【化 3 0 8】



A-5 a、

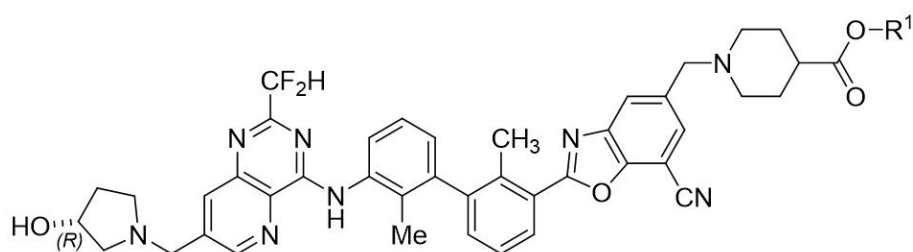
20

またはその塩である、実施形態 3 6 1 に記載の化合物。

【0 8 0 1】

3 6 3. 式 A-7 の化合物：

【化 3 0 9】



A-7、

40

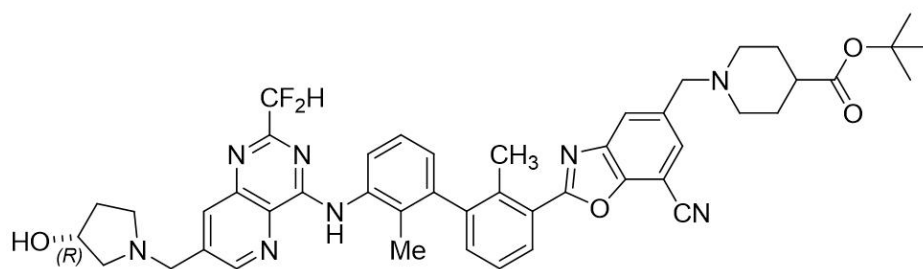
またはその塩であって、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、前記化合物または前記その塩。

【0 8 0 2】

3 6 4. 前記化合物が、式 A-7 a の化合物：

50

【化 3 1 0】



A-7 a、

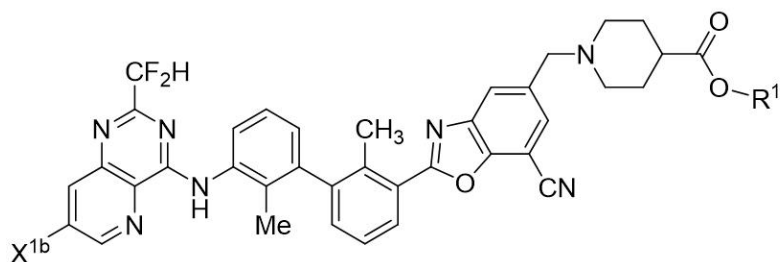
10

またはその塩である、実施形態 3 6 3 に記載の化合物。

【0 8 0 3】

3 6 5 . 式 B - 2 の化合物：

【化 3 1 1】



B-2、

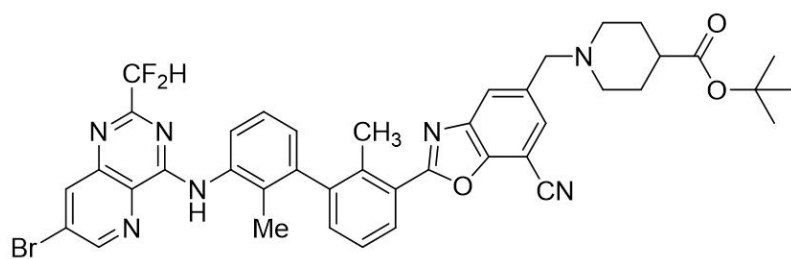
20

またはその塩であって、式中、 R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり、 X^{1b} が、ハロである、前記化合物または前記その塩。

【0 8 0 4】

3 6 6 . 前記化合物が、式 B - 2 a の化合物：

【化 3 1 2】



B-2 a、

40

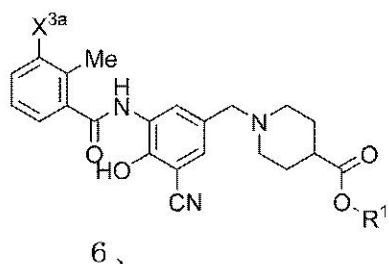
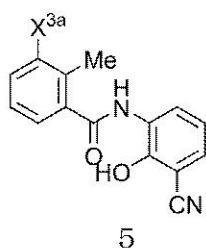
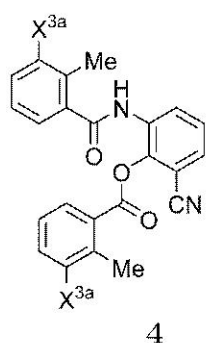
またはその塩である、実施形態 3 6 5 に記載の化合物。

【0 8 0 5】

3 6 7 . 式 4 の化合物、式 5 の化合物、及び式 6 の化合物：

50

【化 3 1 3】



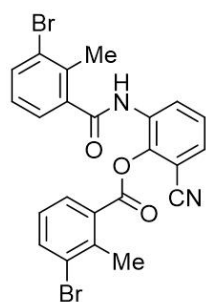
10

から選択される化合物、またはその塩であって、式中、各 X^{3a} が独立して、ハロゲンであり、 R^1 が、テールである、前記化合物または前記その塩。

【0806】

368. 前記化合物が、式 4 a の化合物：

【化 3 1 4】



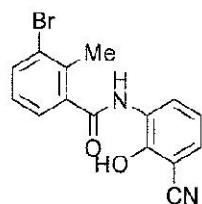
20

またはその塩である、実施形態 367 に記載の化合物。

【0807】

369. 前記化合物が、式 5 a の化合物：

【化 3 1 5】



40

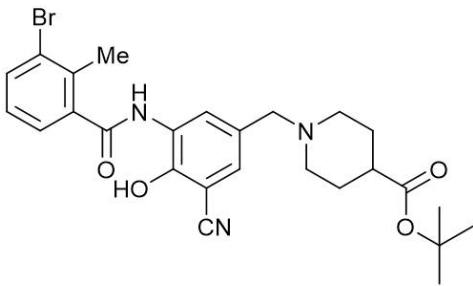
またはその塩である、実施形態 367 に記載の化合物。

【0808】

370. 前記化合物が、式 6 a の化合物：

50

【化 3 1 6】



10

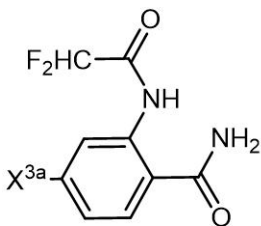
6 a、

またはその塩である、実施形態 3 6 7 に記載の化合物。

【0 8 0 9】

3 7 1 . 式 1 1 の化合物：

【化 3 1 7】



20

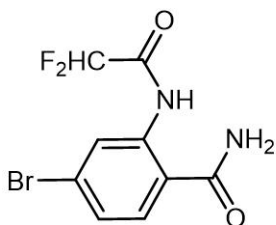
1 1、

またはその塩であって、式中、 X^{3a} が、ハロゲンである、前記化合物または前記その塩。

【0 8 1 0】

3 7 2 . 前記化合物が、式 1 1 a の化合物：

【化 3 1 8】



30

1 1 a、

40

またはその塩である、実施形態 3 7 1 に記載の化合物。

【実施例】

【0 8 1 1】

実験方法

下記のいくつかの実施例では、X線粉末回折解析は、Cu K α 線（40 kV、40 mA）、及びGeモノクロメータを取り付けた θ -2 θ ゴニオメータを使用してBruker D8 X線粉末回折計（XRPD）機器で実行した。入射ビームは、2.0 mmの発散スリット、続いて0.2 mmの散乱防止スリット及びナイフエッジを通過する。回折ビームは、2.5°のソーラスリットと共にした8.0 mmの受光スリット、続いてLyneye検出器を通過する。データ収集及び解析に使用したソフトウェアは、それぞれ

50

D i f f r a c P l u s X R D C o m m a n d e r 及び D i f f r a c P l u s E V A であつた。試料は、受け取ったままの状態の粉末を使用して平板試験片として周囲条件下で分析した。試料を、研磨されたゼロバックグラウンド（510）シリコンウエハ上で、平面上に軽く押圧するかまたはカット空洞へ充填することによって調製した。試料をそれ自体の面内で回転させた。XRPDのための一般的な実験手順は下記の通りであつた：（1）角度範囲：2～42° 2θ；（2）ステップサイズ：0.05° 2θ；及び収集時間：0.5秒／ステップ（総収集時間：6.40分）。XRPDのための拡張されたデータ収集実験手順は下記の通りであつた：（1）角度範囲：3～30° 2θ；（2）ステップサイズ：0.05° 2θ；及び収集時間：4秒／ステップ（総収集時間：38.00分）。

10

【0812】

下記のいくつかの実施例では、X線粉末回折解析は、透過ジオメトリにおいてCu Kα線（45kV、40mA）を使用してPANAlytical Empryan X線粉末回折計（XRPD）機器で実行した。0.5°のスリット、4mmの遮蔽、及び集束ミラーと共にした0.04ラジアンソーラースリットを入射ビームに対して使用した。回折ビーム上に配置したPIXcel^{3D}検出器には、受光スリット及び0.04ラジアンのソーラースリットが取り付けられた。データ収集に使用したソフトウェアは、X'Pertオペレータインターフェースを使用したX'Pertデータコレクタであつた。データは、D i f f r a c P l u s E V AまたはHighScore Plusを使用して解析し、提示した。試料は、透過モードで金属またはMilliporeのいずれかの96ウェルプレート中で調製し、分析した。X線透過性フィルムを金属ウェルプレート上の金属シート間に使用し、粉末（およそ1～2mg）は受け取ったままの状態で使用した。Milliporeプレートを使用して、少量の懸濁液をプレートに直接添加してから、低真空下で濾過することによって懸濁液から固体を単離し、分析した。金属プレートに対する走査モードは、ゴニオ走査軸を使用し、一方で、Milliporeプレートに対しては2θ走査を利用した。XRPDのための一般的な実験手順は下記の通りであつた：（1）角度範囲：2.5～32.0° 2θ；ステップサイズ：0.0130° 2θ；及び収集時間：12.75秒／ステップ（2.07分の総収集時間）。

20

【0813】

定性的NMR分析（¹H）は、オートサンプラーを装着したBruker 400MHz機器で実施し、DRX400コンソールによって制御した。試料は、別途定めのない限り、DMSO-d₆溶媒中で調製した。自動化実験は、ICON-NMR構成を使用して、標準的なBrukerロード実験（¹H、¹³C {¹H}、DEPT135）を使用して取得した。

30

【0814】

示差走査熱量測定（DSC）は、オートサンプラーを備えたTA Instruments示差走査熱量計、モデルQ2000で実行した。DSC機器の条件は下記の通りであつた：10℃／分で25～300℃；ピンホール付きアルミニウム試料パン；及び50mL／分の窒素ガス流量。温度変調DSCは、2℃／分の基礎昇温速度及び60秒（周期）毎に±0.636℃（振幅）の温度変調パラメータを使用して実行した。一部の試験は、オートサンプラーを備えたTA Instruments示差走査熱量計で実行した。DSC機器の条件は下記の通りであつた：10℃／分で25～300℃；ピンホール付きアルミニウム試料パン；及び50mL／分の窒素ガス流量。

40

【0815】

熱重量分析（TGA）は、オートサンプラーを備えたTA Instruments熱重量分析装置で実行した。TGAのための一般的な実験条件は下記の通りであつた：10℃／分で25℃から350℃の傾斜；窒素パージ、25mL／分のガス流量；アルミニウムパン。一部の試験は、オートサンプラーを備えたTA Instruments熱重量分析装置、TGA Q500で実行した。TGAのための一般的な実験条件は下記の通りであつた：20℃／分で25℃から600℃の傾斜；窒素パージ、25mL／分のガス流

50

量；白金試料パン。

【0816】

偏光顕微鏡観察（PLM）は、画像取得のためのデジタルビデオカメラを備えたLeica LM/DM偏光顕微鏡で実行した。少量の各試料を浸漬油ありまたはなしでスライドガラス上に置き、カバーガラスで覆った。試料は、適切な倍率、及び入偽色フィルターに結合した部分偏光を用いて観察した。画像は、StudioCaptureまたはImage ProPlusソフトウェアを使用して取得した。

【0817】

走査電子顕微鏡（SEM）データは、Phenom Pro走査型電子顕微鏡で収集した。少量の試料を、導電性両面粘着テープを使用してアルミニウムスタブ上に載置した。スパッタコーター（20mA、120秒）を使用して金の薄層を適用した。

【0818】

重量測定蒸気収着（GVS）は、DVS Intrinsic制御ソフトウェアによって制御した、SMS DVS Intrinsic水分収着分析装置を使用して実行した。試料温度は、機器の制御によって25℃で維持した。湿度は、200ml/分の総流量で、乾燥窒素及び湿潤窒素の流れを混合することによって制御した。相対湿度は、試料の近くに位置付けた、校正済みのRotronicプローブ（1.0～100%RHのダイナミックレンジ）によって測定した。%RHの関数としての試料の重量変化（質量緩和）を、微量天秤（精度±0.005mg）によって常に監視した。

【0819】

典型的には、5～30mgの試料を、周囲条件下で風袋計量済みのメッシュステンレス鋼製バスケットに入れた。試料は、40%RH及び25℃（典型的な室内条件）で負荷及び除荷した。水分収着等温線は、下記に概説されるように実施した（完全サイクル当たり2回走査）。標準等温線は、0～90%RHの範囲にわたって10%RHの間隔で25℃にて実施した。典型的には、二重サイクル（4回走査）を実行した。

【表1】

SMS DVS Intrinsic実験のための方法

パラメータ	値
吸着-走査1	40～90
脱着、吸着-走査2	90～0、0～40
間隔(%RH)	10
走査の数	4
流量(ml/分)	200
温度(°C)	25
安定性(°C/分)	0.2
収着時間(時間)	6時間のタイムアウト
サイクルの数	2

等温線の完了後に試料を回収し、XRPDによって再分析した。

【0820】

純度分析は、ダイオードアレイ検出器を装着したAgilent HP1100/Infinity II 1260シリーズのシステムで実施した。完全な方法の詳細を下記で提供する。

【表 2】

化学純度決定のためのHPLC方法

パラメータ	値		
方法の種類	勾配溶出を用いた逆相		
試料調製物	1:1のアセトニトリル:水中 0.5mg/ml		
カラム	Supelco Ascentis Express C18 2.7 μ m 100 $\times$ 4.6mm		
カラム温度(°C)	25		
注入(μ l)	5		
検出: 波長、帯域幅(nm)	255、90		
流量(ml/分)	2		
相 A	水中 0.1%TFA		
相 B	アセトニトリル中 0.085%TFA		
工程表	時間(分)	相 A%	相 B%
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

10

20

【0821】

各試料の含水量は、HydranalクーロマトAGオープン試薬及び窒素パージを使用して、851 Titranoクーロメータを備えたMetrohm 874オープンサンプルプロセッサで150°Cにて、カールフィッシャー滴定(KF)によって測定した。秤量した固体試料を密封した試料バイアルの中に導入した。1回の滴定当たりおよそ10mgの試料を使用し、重複した決定を行った。別途定めのない限り、これらの結果の平均値を提示する。

30

【0822】

Crystal16結晶化システム(Technobis, NL)を使用して、温度の関数として材料の溶解度及び準安定領域を決定した。既知の量の固体を既知の量の冷えた溶媒(0.5~1.5ml)に添加し、磁気バーを使用して600rpmでかき混ぜることによって、異なる全体的濃度のAPIのスラリーを調製した。飽和温度を、0.5°C/分で-8~60°Cの加熱冷却サイクルを通して測定した。

【0823】

温度を増加させると、固体は完全に溶解し、懸濁液は透明な溶液となり、それにより光透過率はその最大値に達した。この温度には透明点が割り当てられ、これは飽和温度と合致すると想定された。次いで、0.5°C/分の速度で溶液を冷却することによって、粒子が最初に形成される温度を光透過率の減少によって検出した。これは曇点として割り当てられる。これらの点をファントホッフの式に当てはめ、曇点と透明点との間の差異を系の準安定領域幅(MSZW)と定義した。

40

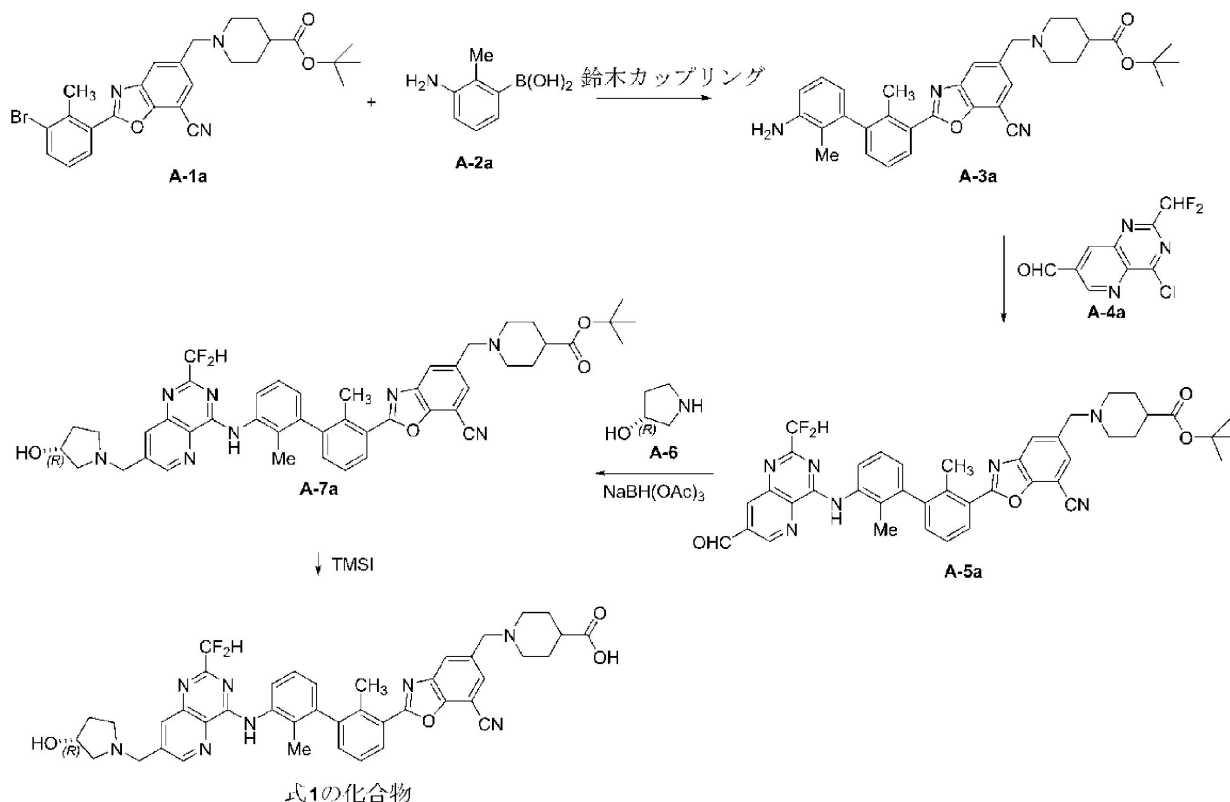
【0824】

実施例1A. (R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式1の

50

化合物)の調製

【化319】



式1の化合物

ステップ1: *tert*-ブチル-1-((2-(3'-アミノ-2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル)-3-イル)-7-シアノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキシレート (A-3a)。

不活性化処理済みの反応器に、A-1a (675 g、1.32 mol)、A-2a・HCl (258 g、1.38 mol) 及び二塩基性リン酸カリウム (894 g、5.13 mol)、続いて*tert*-ブタノール (6.75 L)、及び水 (10.13 L) を装入した。かき混ぜながら、窒素ガスを混合物に20分間以下にわたって吹き込んだ。次いで、混合物への窒素の吹き込みを維持しながら混合物を40~50℃まで加熱した。次に、PdCl₂(dtbpf) (Pd-118) (6.79 g、0.01 mol) を反応器に装入した。次に、窒素で継続的にスパージしながら混合物を75~85℃まで加熱した。温度に達すると表面下の気泡注入を止め、反応混合物を、HPLCに従って出発物質が消費されるまで75~85℃で1.5時間以下(NLT)にわたってかき混ぜた。次いで、反応混合物を15~30℃まで冷却し、かき混ぜを停止すると、層が分離した。水層を廃棄し、次いで有機層をおよそ3.5~4.5体積が残るまで蒸留した。次いで、有機層を秤量し、複数のロットを後処理のために合わせることが可能となるまで使用に向けて保管した。

【0825】

後処理: 複数の濃縮溶液 (4970 g) をプールし、容器をMTBE (9.5 L) ですいだ不活性化処理済みの200 L 反応器に装入した。次いで、20% 塩化ナトリウム (28.3 kg) の水溶液を反応器に装入した。次に、混合物を20分間以下にわたってかき混ぜ、層を分離させた。水層を除去した後、次いでシリカゲル (3782 g)、SiliaMetS (登録商標) チオール (946 g)、活性炭C-941 (946 g) を反応器にゆっくりと装入し、続いてMTBE (61.5 L) を装入した。反応混合物を25~35℃まで温め、4時間以下にわたってかき混ぜ、その後、固体を濾過し、ケーキをMTBE (94.5 L) で洗浄した。次いで、濾液及び洗浄液をおよそ2~4体積が残るまで

回転蒸発器によって蒸留した。次いで、残存する体積がおよそ2～4体積（およそ6 L、98.4%のHPLC純度）になるまで、THF（94.5 L）をゆっくりと装入しながら回転蒸発器を使用して溶媒を蒸発させた。次に、有機層を、THF（9.0 L）を含むドラムに移し、次いで秤量し（21.65 kg、理論上4970 kgの（A-3a））、次のステップでの使用に向けて保管した。

【0826】

ステップ2：tert-ブチル1-（（7-シアノ-2-（3'-（（2-（ジフルオロメチル）-7-ホルミルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル）アミノ）-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキシラート（A-5a）

THF中のA-3a（21.65 kg）、臭化リチウム（402 g、4.63 mol、0.5当量）、及びN,N-ジイソプロピルアミン（6.5 L、37 mol、4.0当量）を100 L反応器に装入した。次に、混合物を40～50℃まで加熱した。次に、A-4a（2.48 kg、10.2 mol、1.1当量）をTHF（10 L）中に溶解させ、次いで添加漏斗を介して反応器に1時間以下にわたってゆっくりと装入した。次いで、容器及び添加漏斗をTHF（5 L）ですすぎ、すすぎ液を反応器に添加した。次いで、混合物を40～50℃で4時間以下にわたってかき混ぜ、IPC試験を実施した。IPC受入基準を満たすと、次いで混合物を15～30℃まで冷却した。次に、反応混合物を200 L反応器に移し、反応槽を酢酸エチル（25 L）ですすいだ。次いで、バッチを1 NのHCl溶液で2回洗浄して（総計64 L）、反応器中に有機層を残した。次に、バッチを5%重炭酸ナトリウム（NaHCO₃）溶液で2回洗浄して（総計38 L）、反応器中に有機層を残した。最後に、バッチを10%塩化ナトリウム（NaCl）溶液（22 L）で洗浄した。

【0827】

次に、5体積のEtOAc（25 L）をゆっくりと装入しながら有機層をおよそ4～5体積に濃縮した。次いで、溶液を200 L反応器に装入し、15～30℃で1時間以下にわたってかき混ぜた。次いで、溶液を40～50℃まで温め、ヘプタン（75 L）を反応器にゆっくりと装入し、混合物を40～50℃で2時間以下にわたってかき混ぜた。次に、混合物を15～30℃まで冷却し、次いで濾過し、ヘプタン（25 L）で洗浄した。窒素をケーキに通過させた後、固体を乾燥トレイに移し、55℃以下（NMT）で真空乾燥させて、（A-5a）（6228 g、（A-1a）に基づいて90%、純度94.8%）を得た。¹H NMR（600 MHz, DMSO）δ 10.74（s, 1H）, 10.36（s, 1H）, 9.37（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 8.80（d, J = 1.9 Hz, 1H）, 8.18（dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H）, 8.13（s, 1H）, 7.88（s, 1H）, 7.66（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.58（t, J = 7.7 Hz, 1H）, 7.47（dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H）, 7.42（t, J = 7.7 Hz, 1H）, 7.17（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.78（t, J = 54.4 Hz, 1H）, 3.64（s, 2H）, 2.78（d, J = 9.8 Hz, 2H）, 2.50（s, 3H）, 2.26 - 2.16（m, 1H）, 2.16 - 2.02（m, 2H）, 1.97（s, 3H）, 1.81 - 1.74（m, 2H）, 1.64 - 1.51（m, 2H）, 1.40（s, 9H）; LCMS, C₄₂H₃₉F₂N₇O₄（M+H）⁺: 計算値744.3, 実測値744.3

【0828】

ステップ3：（R）-tert-ブチル-1-（（7-シアノ-2-（3'-（（2-（ジフルオロメチル）-7-（（3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）メチル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ）-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボキシラート（

A-7a)。

不活性反応器に、A-5a (5.99 kg、8.05 mol)、アセトニトリル (29.9 L)、ジクロロメタン (29.9 L)、ホウ酸トリメチル (1.79 L、16.1 mol、2 当量)、及び A-6 (1.4 kg、16.1 mol、2 当量) を添加した。混合物を 15~25℃ で 30 分間以下にわたってかき混ぜた。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.58 kg、16.9 mol、2.1 当量) を、温度を 15~25℃ で維持するように反応器に少量に分けて添加した。次いで、混合物を、HPLC により IPC 試験が合格となるまで 15~25℃ で 12 時間以下にわたってかき混ぜた。反応の完了を駆動するために追加のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び攪拌時間を追加することが可能である。次いで、メタノール (6.0 L) を反応器にゆっくりと装入し、続いて塩化メチレン (29.9 L) を装入した。次に、有機層を 5% 重炭酸ナトリウム (NaHCO₃) 溶液で 2 回洗浄し (総計 59 L)、混合物を 20 分間以下にわたってかき混ぜた。次いで、水層を塩化メチレンで 2 回逆抽出した (総計 30 L)。有機層を合わせ、濃縮乾固して、(A-7a) (7.35 kg、LCAP 純度 93.79) を得、それを次のステップで直接使用した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.78 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (dd, J = 12.1, 3.9 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 192.63, 174.21, 164.38, 159.47, 158.28, 149.60, 148.98, 144.56, 143.48, 142.83, 142.06, 139.23, 137.23, 137.04, 136.84, 135.21, 134.44, 133.40, 132.69, 130.07, 127.90, 126.92, 126.53, 126.09, 126.00, 125.91, 115.01, 112.86, 94.58, 79.93, 61.36, 52.43, 41.47, 28.45, 28.18, 18.40, 15.83。

[0829]

ステップ 4: (R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸 (式 1 の化合物)。

前のステップからの A-7a 及びジクロロメタンを回転蒸発器に装入し、得られた溶液を共沸させて、カールフィッシャー滴定により 0.5% のレベルが得られるまで水を除去した。次いで、溶液を 100 L 反応器に装入し、ジクロロメタンを使用してすすぎを補助し、ジクロロメタンの総量を 7 体積にした。溶液を 0~5℃ まで冷却し、トリメチルシリルヨード (3.43 L、24.1 mol、3.0 当量) を、0~15℃ の温度を維持するようにゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を、HPLC により IPC 試験が合格となるまで 6 時間以下にわたってかき混ぜながら 15~25℃ まで昇温させた。次いで、反応混合物を清浄な乾燥容器に移し、反応器をジクロロメタンですすいだ。次に、反応混合物を 2 つの等しい分量に分配し、各分量に対して以下の後処理を実施した。

【0830】

後処理：200 L 反応器に、水（49.2 L）及び水酸化アンモニウム（1.5 L、12.07 mol、1.5 当量）を添加し、溶液を0～5℃まで冷却した。次いで、反応混合物の50%分量を、0～15℃の温度を維持するようにゆっくりと装入した。次いで、混合物を1時間以下にわたってかき混ぜながら15～25℃まで昇温させた。次に、メタノール（49.2 L）を次いで装入し、混合物を15～25℃で2時間以下にわたってかき混ぜた。次いで、混合物のpHを6 N HCl（2.3 L）で5.0～6.0に調整し、混合物を15～25℃で4時間以下にわたってかき混ぜた。次いで、pHを2 N NaOH（1.55 L）で7.3～7.5に調整した。攪拌を止め、層を分配させた。生成物を含む有する有機層を除去し、水層をジクロロメタン（16.4 L）で逆抽出した。次いで、残

10 存する水層を廃棄した。次に、有機層を合わせ、メタノール（9.8 L）を添加し、続いてリン酸緩衝液（pH 7.16、23 L）を添加した。混合物を2時間以下にわたってかき混ぜた。その期間の後、かき混ぜを止め、層を分配させ、分離させた。HPLCによって残留ヨードが認められる場合、リン酸緩衝液による洗浄を繰り返すことが可能であった。次に、有機層を回転蒸発器に装入し、蒸留乾固した。テトラヒドロフランを回転蒸発器に装入し、溶液が得られるまで混合物を攪拌した。次いで、溶液を2.5～3体積が残るまで蒸留した。この後処理手順を第2の分量に対して繰り返した。次いで、有機層を100 L 反応器に移し、THFを使用してすそを補助して、総THFを5体積にした。次いで、シリカゲル（1.3 kg）及び活性炭C-941（657 g）を反応器に装入した。

20 次いで、混合物を30～40℃まで温め、約2時間かき混ぜた。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF（19.7 L）で洗浄した。次いで、濾液及び洗浄液を、10 μmの研磨フィルター（polish filter）に通して回転蒸発器に装入し、蒸留乾固して、式1の粗化合物（7.23 kg、純度95.0%）を得た。次に、混合物を研磨濾過したTHF（13.1 L）及び研磨濾過した2-ブタノン（72.1 L）で溶解させ、不活性反応器に移した。次いで、混合物を35～45℃まで温めた。次いで、濾過したUSP水（13.1 L）を装入し、温度を35～45℃で維持した。次いで、溶液を35～45℃で2時間以下にわたってかき混ぜた。次に、式1の化合物の種結晶（6.1 g）を装入し、混合物を35～45℃で4時間以下にわたってかき混ぜた。次いで、混合物を4時間にわたって15～25℃まで冷却させた。次いで、混合物を15～25℃で14時間かき混ぜた。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを濾過した2-ブタノン（13.1 L）で洗浄した。次いで、窒素をフィルターに3日間通過させた。次いで、濾過ケーキを乾燥トレイに移し、真空オーブンに入れ、55℃以下で真空乾燥させて、式1の化合物（4220 g、A-5aに基づいて収率69%、LCAP純度98.97）を得た。

【0831】

式1の化合物の再結晶及び水和。反応器に、濾過した2-ブタノン（54.6 L）及び式1の化合物（4200 g）を装入した。混合物を55～65℃まで温めて、溶液を得た。次いで、濾過したUSP水（8.4 L）を、温度を55～65℃で維持するようにゆっくりと装入した。次いで、溶液を55～65℃で約1時間かき混ぜた。次に、式1の化合物の種（4.26 g）を反応器に装入した。次いで、混合物を55～65℃で約2時間かき混ぜた。次いで、混合物を約4時間にわたって15～25℃まで冷却させ、次いで15

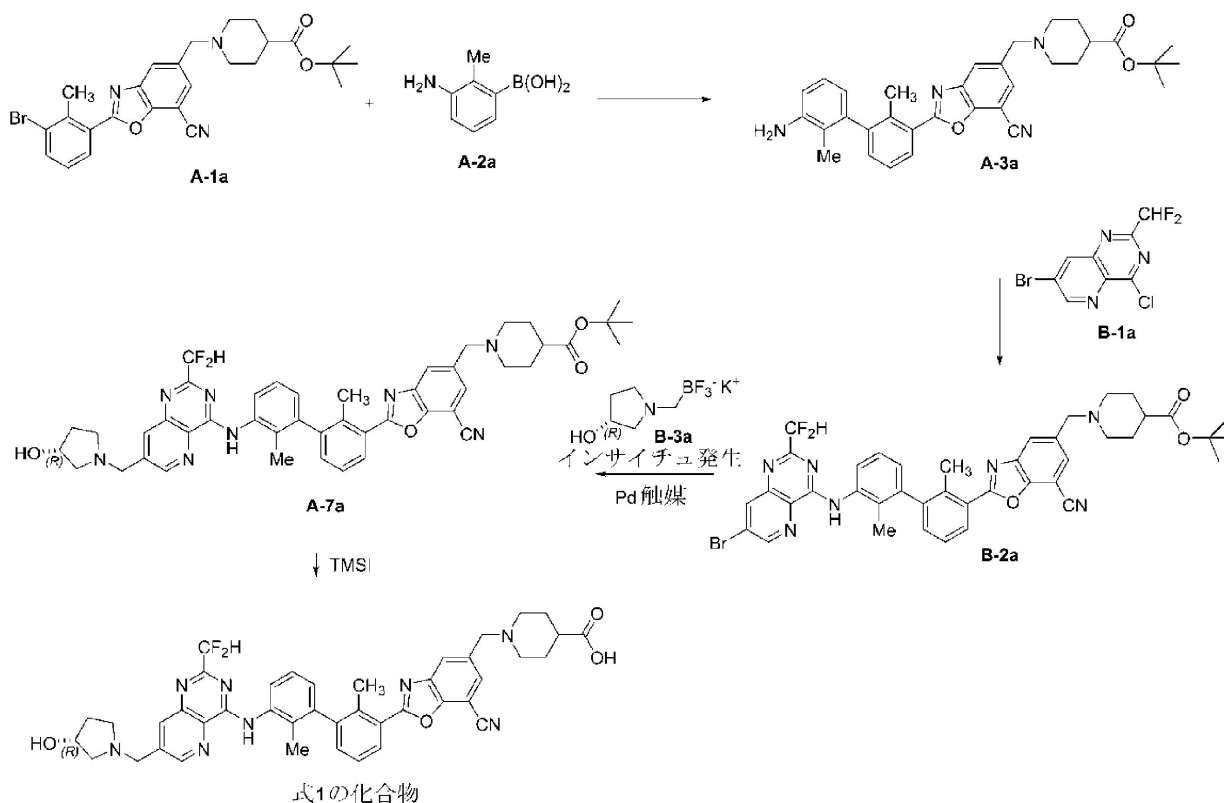
40 ～25℃で12時間以下にわたってかき混ぜた。混合物を濾過し、濾過ケーキを濾過したMEK（8.4 L）で洗浄した。次いで、窒素をフィルターに約6時間通過させた。固体をトレイに移し、窒素スリーブを用いて真空下、55℃で乾燥させた。残留溶媒に対する規格を満たすと、固体がカールフィッシャー滴定により7.5～9.5%の水を含有するまでオーブンを加湿窒素でパージし、その後、生成物をオーブンから除去し、秤量し、包装した（4351 g、収率102%、カールフィッシャー滴定により7.89%の水）。

【0832】

実施例1B. (R)-1-((7-シアノ-2-(3'-((2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル

50

）ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式1の化合物)の調製
【化320】



ステップ1: tert-ブチル-1-((2-((3'-アミノ-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-シアノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキシレート(A-3a)。

22 LのRBFに、A-1a (0.70 kg、1.37 mol、1当量)、A-2a (0.27 kg、1.43 mol、1.04当量)、及び二塩基性リン酸カリウム (0.93 kg、5.3 mol、3.88当量)を添加した。固体をtert-BuOH (7 L、10体積)及び水 (7 L、10体積)中に溶解させ、表面下の窒素により1時間脱気した。脱気した溶液に、PdCl₂(dtbpf) (Pd-118) (6.97 g、10.7 mmol、0.0078当量)を添加し、約40℃になるまで温めながら脱気を継続した。反応混合物を1.5時間加熱還流させ、HPLC分析によって完了と見なされた(>98%の変換率)。反応物を室温まで冷却し、22 L分液漏斗に移した。反応器をMTBE (1 L)ですすぎ、分液漏斗の中に合わせた。水層を除去し、有機物を飽和ブライン (3.5 L、5体積)で洗浄した。有機層を、回転蒸発器を介して最小体積に濃縮し、ジグリム (3.7 L、5体積)で希釈し、t-BuOH対ジグリムの比が¹H-NMRにより<5%になるまで蒸留を継続した。粗製(A-3a)をジグリム中の溶液として、次の反応で直接使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 5H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.39 (

s, 9H)。LCMS, $C_{33}H_{37}N_4O_3$ (M+H)⁺: 計算値537.3, 実測値537.6。

【0833】

ステップ2: tert-ブチル-1-((2-(3'-(7-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2, 2'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル)-3-イル)-7-シアノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキシラート(B-2a)。

B-1a(0.42kg、1.43mol、1.04当量)及び炭酸カリウム(0.38kg、2.74mol、2当量)を、ジグリム(5体積)中の粗製(A-3a)(0.74kg、1.37mol、1当量)に室温で装入した。反応混合物を、HPLCにより完了となるまで80℃で4時間温めた(2.6%の残存するA-3a)。反応混合物を室温まで冷却し、(B-2a)を沈殿させるように $\leq 20^\circ\text{C}$ で維持しながら、冷水(11L、15体積)を含有する第2のフラスコに真空カニユーレを介して移した。得られたスラリーを室温で3時間攪拌し、濾過し、水(2.5L、3体積)で洗浄し、窒素雰囲気下の真空を用いてフィルター上で乾燥させた。得られた(B-2a)の灰白色の粉末(1.13kg、収率104%)を次の反応で直接使用した。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 3.63 (bs, 2H), 2.77 (bs, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。LCMS, $C_{41}H_{39}BrF_2N_7O_3$ (M+H)⁺: 計算値795.2/793.2, 実測値795.3/793.3。

【0834】

ステップ3: (R)-tert-ブチル1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2, 2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキシラート(A-7a)。

カリウムトリフルオロオロホウ酸塩: 22L丸底フラスコに、(R)-ピロリジン-3-オール(187g、2.1mol、1.4当量)、カリウム(ブロモメチル)トリフルオロボラート(311g、1.55mol、1当量)、ジオキサン(4.6L、15体積)、及び水(1.5L、5体積)を添加した。反応混合物を40℃で6時間温め、フッ素NMRにより完了したと判断した後、室温まで冷却した。試薬液をさらに操作することなく直接使用した。

【0835】

先に調製したトリフルオロオロホウ酸塩(1.55mol、2当量)を含有する22L丸底フラスコに、B-2a(0.62kg、0.774mol、1当量)及び炭酸セシウム(1.5kg、4.67mol、6.04当量)を装入した。反応混合物をジオキサン(8L、13体積)で希釈し、表面下の窒素により1時間脱気した。脱気を継続しながら、Catamount(登録商標)Pd G4(23g、31mmol、0.04当量)を装入し、反応物を還流状態で温めた(窒素による脱気は50℃で止めた)。反応物を還流状態で7時間加熱し、HPLCにより完了したと判断すると、次いで室温まで冷却した。水層を除去し、有機物を飽和ブライン(2L、1.2体積)で洗浄した。有機層を最小体積

(濃厚な油／泡沫)に濃縮し、酢酸エチル(2 L)中に溶解させ、シリカ(1.2 kg、2倍／重量)を装入した。濃縮乾固により、シリカに付着した粗製A-7aを得た。含浸シリカを酢酸エチル中でスラリー状にし、シリカ(1.8 kg、3倍／重量)カラム(18 cm×30 cm)に負荷した。生成物をメタノール／酢酸エチル(0～25%)で溶出させ、画分を真空濃縮して、A-7a(567.8 g、収率90%)をかさのある泡沫として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 8.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.28 – 4.19 (bs, 1H), 3.91 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.81 – 2.65 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 2.19 (tt, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 3H), 1.39 (s, 9H); LCMS, C₄₆H₄₉F₂N₈O₄ (M+H)⁺: 計算値815.4, 実測値815.3 [0836]

ステップ4: (R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式1の化合物)。

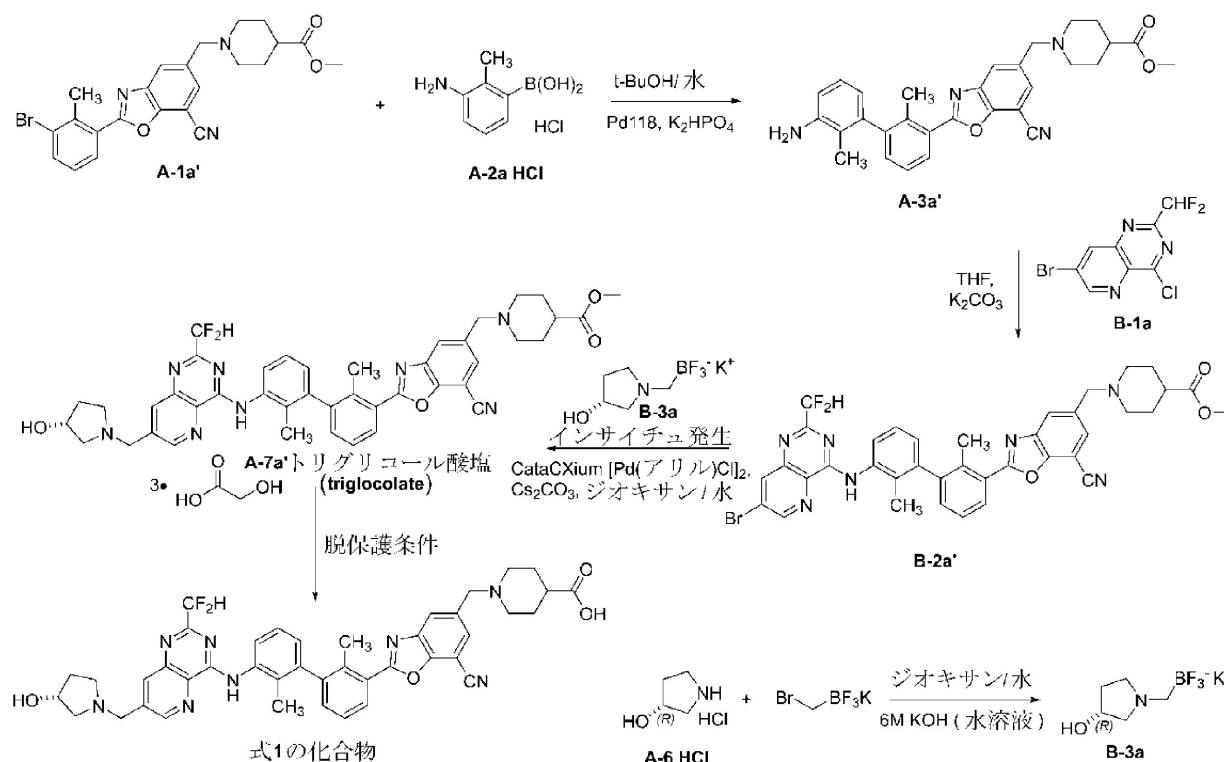
22 L丸底フラスコに、A-7a(0.67 kg、0.82 mol、1当量)及びジクロロメタン(4.6 L、7体積)を装入した。反応混合物を0℃まで冷却し、ヨードトリメチルシラン(0.33 L、2.5 mol、3当量)を、内部温度を≤5℃で維持しながら添加漏斗を介して液滴により装入した。反応混合物を室温まで昇温させ、その後16時間で、HPLCにより反応が完了となった。別個の22 L丸底フラスコ中で、水(3.4 L、5体積)及び水酸化アンモニウム(0.33 L、2.5 mol、3当量)の混合物を0℃まで冷却した。反応混合物を<10℃で維持しながら水酸化アンモニウム混合物の中に入れてゆっくりと反応停止処理し、フラスコをジクロロメタン(2 L、3体積)ですすいだ。反応混合物をメタノール(6 L、9体積)で希釈し、塩酸(6 N、約475 mL)を使用してpHを約6～7に調整した。水層を排出し、ジクロロメタン(1.3 L、2体積)で2回逆抽出した。有機層をシリカ(1.2 kg、2倍／重量)上で合わせ、濃縮乾固した。シリカ上の得られた式1の粗化合物をジクロロメタン(2 L)中で2回スラリー状にし、濃縮乾固して残留溶媒を除去した。含浸シリカをジクロロメタン中でスラリー状にし、シリカ(1.8 kg、3倍／重量)カラム(18 cm×30 cm)に負荷した。カラムをメタノール／ジクロロメタン(10から80%、90体積)で溶出させ、生成物を含有する全ての画分を合わせて、HIが混入した式1の化合物(629 g)を得た。水層を濃縮してメタノールを除去した時点で、残存する水をデカントし、メタノール／ジクロロメタン中に溶解させることによって、式1の化合物の粘着性の油(100 g)が単離された。次いで、合わせた不純な式1の化合物をさらにプロセスした。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.12 (bs, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.19 – 8.14 (m, 2H), 8.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.1, 1

. 3 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.23 (dq, J = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.83 – 2.65 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 2.20 (tt, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 3H); C₄₂H₄₁F₂N₈O₄ (M+H)⁺: 計算値 759.3, 実測値 759.3 [0837]

10

実施例 1C. (R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(式1の化合物)の調製
【化321】

20



30

40

ステップ1: メチル1-((2-(3'-アミノ-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-シアノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキシレート (A-3a')

A-1a' (353 g、1.0当量)、A-2a HCl (156 g、1.1当量)、及び二塩基性リン酸カリウム (510 g、3.88当量) を水 (10体積) 及び t-BuOH (5体積) 中でスラリー状にした。混合物を脱気し、Pd-118 (3.84 g、0.0078当量) を装入し、HPLCにより完了となるまで 80℃ で 1.5時間温めた。完了すると、NAC/K₃PO₄ (2体積、0.5M:0.55M) を装入し、混合物を 60℃ まで冷却した。60℃ で、A-3a' の種結晶 (0.35 g、0.1重量%) を装

50

入し、混合物を0℃までゆっくりと(1.5時間)冷却した。混合物を濾過し(急速に)、水(2×5体積)で洗浄し、真空オーブン中で45℃で乾燥させて、A-3a'(358.7g、収率96%、99.1%純粋;136ppmのPd;0.14%の水)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (m, 2H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (tt, J = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 12.5, 9.9 Hz, 2H), 1.81 (dd, J = 13.1, 3.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.62 (m, 2H)。C₃₀H₃₁N₄O₃ (M+H)⁺: 計算値495.2, 実測値(M+H)⁺: 495.2 [0838]

ステップ2:メチル1-((2-(3'-((7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-7-シアノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキシラート(B-2a')

THF(3L、10体積)中のA-3a'(305g、1.0当量)、B-1a(200g、1.1当量)、及び炭酸カリウム(89g、1.05当量)のスラリーを、HPLCにより完了となるまで50℃で9時間温めた。反応混合物を水(1.5L、5体積)及びMEK(1.5L、5体積)(これは反応中に沈殿した固体を溶解させる)の添加によって反応停止処理した。水層を分離させ、有機物を炭酸水素カリウム水溶液(8%、0.6L、2体積)で2回洗浄した。反応混合物を5体積に濃縮し、EtOAc(1.5L、5体積)で希釈して5体積に濃縮することを3回行い、水を減少させた。反応混合物を50℃で温め、B-2a'を播種して結晶化を誘発させた(蒸留中に濃厚な種床が沈殿する場合、播種は必要とされない)。スラリーを形成した濃厚な種床をヘプタン(3L、10体積)で希釈し、室温までゆっくりと冷却した。スラリーを濾過し、ヘプタン(0.6L、2体積)で洗浄し、真空オーブン中で45℃で乾燥させて、B-2a'(458g、収率99%、99.0%純粋;KF0.05%;95ppmのPd)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.72 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)。C₃₈H₃₃BrF₂N₇O₃ (M+H)⁺: 計算値752.2, 実測値(M+H)⁺: 752.2 [0839]

ステップ3:メチル(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-((2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキシラートトリス(2-ヒドロキシアセタート)(A-7a')

予め形成されたモランダー(Molander)試薬B-3a(1.6当量;2体積の

ジオキサン；1.5体積の水）の溶液に、炭酸セシウム（78、6当量）、B-2a'（30g、1当量）、及びジオキサン（270mL、9体積）を装入した。スラリーを脱気し（3回、真空）、予め混合された触媒（アリルPd（II）Cl 0.0085当量；CatacXium A 0.037当量；ジオキサン2体積）を装入し、混合物を脱気し（3回、真空）、続いて還流状態（91℃）で温めた。反応完了後（16時間）、反応物を45℃まで冷却し、水（30mL、1体積）で希釈した。層を35℃で分離させ、有機物をNaC/K₃PO₄（0.5：0.55M、90mL；3体積）、及びK₃PO₄水溶液（0.1M；60mL；2体積）で2回洗浄した。有機物を3体積に濃縮し、KF<0.2%が得られるまでTHFの添加及び蒸留（300mL、18体積）を介して共沸乾燥させた。THF中のA-7a'を、MTBE（450mL、15体積）中のグリコール酸（9.09g、3当量）の溶液に30分間にわたって装入し、0℃まで冷却し、濾過し、MTBE（60mL、2体積）で2回洗浄して、A-7a'トリグリコール酸塩（triglycolate）（35.1g；収率88%；96.8%純粋；146ppmのPd；KF2.6%）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO）（トリグリコール酸塩） δ 10.43（s，1H），8.96（d，J = 1.9 Hz，1H），8.18（dd，J = 7.7，1.6 Hz，2H），8.13（d，J = 1.5 Hz，1H），7.88（d，J = 1.5 Hz，1H），7.72（d，J = 7.8 Hz，1H），7.58（t，J = 7.7 Hz，1H），7.46（dd，J = 7.6，1.5 Hz，1H），7.41（t，J = 7.8 Hz，1H），7.14（m，1H），6.73（t，J = 54.5 Hz，1H），4.75（s，1H），4.24（s，1H），3.91（s，7H），3.65（s，2H），3.61（s，3H），3.08（s，1H），2.75（m，4H），2.49（s，2H），2.44（dd，J = 9.6，3.5 Hz，1H），2.34（m，1H），2.06（m，2H），1.97（s，3H），1.82（m，2H），1.61（m，3H），1.11（s，3H）。¹H NMR（500 MHz，DMSO）（遊離塩基） δ 10.42（s，1H），8.96（d，J = 2.0 Hz，1H），8.17（m，2H），8.12（d，J = 1.5 Hz，1H），7.87（d，J = 1.4 Hz，1H），7.72（d，J = 8.0 Hz，1H），7.57（t，J = 7.7 Hz，1H），7.46（dd，J = 7.6，1.4 Hz，1H），7.40（t，J = 7.8 Hz，1H），7.13（m，1H），6.72（t，J = 54.6 Hz，1H），4.76（s，1H），4.24（m，1H），3.93（m，2H），3.64（s，2H），3.60（s，3H），2.79（m，3H），2.71（m，1H），2.50（m，1H），2.49（s，3H），2.45（m，1H），2.34（m，1H），2.06（m，3H），1.97（s，3H），1.82（m，2H），1.61（m，3H）。C₄₃H₄₃F₂N₈O₄（M+H）⁺：計算値773.3，実測値（M+H）⁺：773.3

【0840】

ステップ4：（R）-1-（（7-シアノ-2-（3'-（（2-（ジフルオロメチル）-7-（（3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）メチル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-4-イル）アミノ）-2，2'-ジメチル-〔1，1'-ビフェニル〕-3-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル）メチル）ピペリジン-4-カルボン酸（式1の化合物）

塩切断：A-7a'トリグリコール酸塩（triglycolate）（100g）を3体積（300mL）の水に少量ずつ添加し、溶解させた。不純物を3体積（300mL）の2-メチルTHFで40℃で抽出し、層を分離させ、生成物を含有する水相を取っておく。有機層を1体積（100mL）の水で逆抽出し、生成物の溶液と合わせた。生成物

10

20

30

40

50

の水層（pH約4.1）を2体積（200mL）の30% K_3PO_4 水溶液で塩基性（pH約9.5）にし、3体積（300mL）のTHFで抽出した。エステル加水分解：300mLのTHF溶液を内部温度0～10℃、目標5℃まで冷却し、続いて、内部温度（IT）を10℃未満、目標5℃で維持しながら5℃の冷えた1.0MのNaOH（2当量、約2体積、200mL）を添加した。反応物を、SMA-7a'が<1%になるまで5℃でかき混ぜた（約3時間）。反応物を20%リン酸でpH約7.2～7.5に中和し（約0.3体積、約30mL）、室温まで温めて、20%リン酸及び1.0MのNaOHを使用してpHを6.8～6.9に調整した。3体積（300mL）の2-MeTHFを添加し、次いで混合物を45℃まで温めて相分離をもたらし、2×500mLのTHFでの共沸蒸留により有機相を約300mLに蒸留した。300mLの有機溶液を0.4倍（40g）のSilicaThiol及び0.2倍（20g）の炭C-941により45℃で3時間処理した。混合物をセライトに通して濾過し、2×300mLのTHFで洗浄し、次いで約225mL（理論収量に基づいて3体積）に濃縮した。有機溶液を45℃まで温め、975mL（理論収量（TY）に基づいて13体積）のMEKを添加し、60℃まで加熱し続けた。105mL（理論収量に基づいて1.4体積）の水を添加し、均一な混合物を40℃まで冷却してから播種し、2時間かき混ぜた。混合物を15℃まで冷却し、濾過した。固体を、窒素スリーブを用いて真空オーブン中で50℃で乾燥させた（収率80%、純度>99%）。

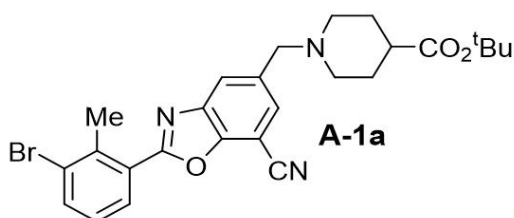
10

【0841】

実施例2. tert-ブチル1-((2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-7-シアノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキシレート (A-1a) の調製

20

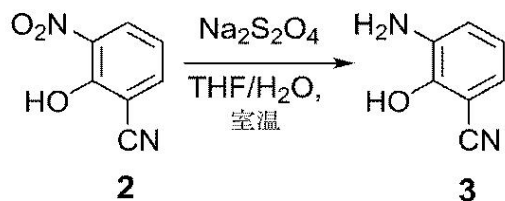
【化322】



30

ステップ1：3-アミノ-2-ヒドロキシベンゾニトリル（3）。

【化323】



40

ヒドロ亜硫酸ナトリウム（1.825kg、10.5mol、2.87当量）を、テトラヒドロフラン（6L）及び水（5.4L）中の2-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾニトリル（600g、3.66mol、1当量）の溶液に、温度を30℃未満に保つために必要に応じて外部からの氷／水浴を使用して少量に分けておよそ30分間にわたって添加した。混合物を30分間かき混ぜ、重炭酸ナトリウム（752g、4.08mol、1.12当量）を、温度を22℃未満に保つために必要に応じて外部からの氷／水浴を使用して少量に分けて添加した。1時間後、LCMS分析により、化合物3への完全な変換が示された。混合物を分液漏斗に注ぎ、ジクロロメタン（6L）で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム（4L）で洗浄した。合わせた水層をジクロロメタン（1.5L）及びTHF

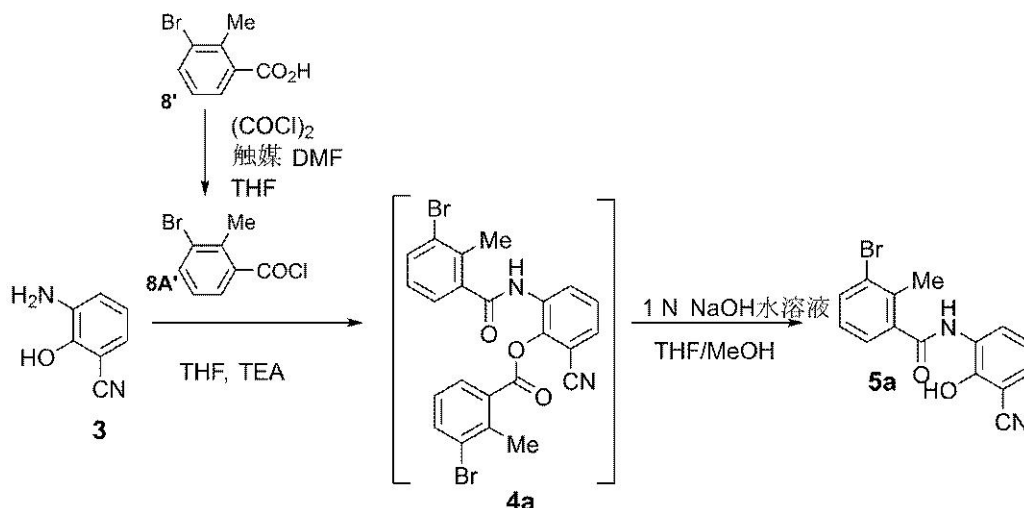
50

(1.2 L) の混合物で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮乾固した。残渣を40℃で一晩真空乾燥させて、化合物3 (338 g、収率69%) を暗色の固体として得た。

【0842】

ステップ2：3-ブロモ-N-(3-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)-2-メチルベンズアミド(5a)。

【化324】



等しい規模の2つの反応を並行して実行した。ジメチルホルムアミド(18 L)を添加し、続いて塩化オキサリル(860 mL、10.12 mol、2.14当量)を、温度が25℃を超えない速度で3-ブロモ-2-メチル安息香酸(2.1 kg、9.4 mol、2.1当量)及び無水テトラヒドロフラン(8 L)のスラリーに滴加した。反応物を室温で1時間かき混ぜ、アリコートをして¹H NMRによって分析し、反応が完了したことが決定された。反応物を油に別個に濃縮し、各々を、無水テトラヒドロフラン(3 L)を含む別個の50 Lフラスコに移した。各50 L反応フラスコに、無水テトラヒドロフラン(4 L)中の化合物3(600 g、4.47 mol、1当量)の溶液をカニューレを介して添加した。トリエチルアミン(2.0 L、14.16 mol、3当量)を各フラスコに、温度を25℃未満に保つために外部からの氷/水浴を使用して1時間かけて添加した。反応物を1時間かき混ぜ、各々のアリコートをHPLCによって分析して、3つの主生成物(一置換、二置換、及び三置換)で反応が完了したことが示された。水(18 L)中の重炭酸ナトリウム(540 g、2.93 mol、0.63当量)水溶液を反応物の各々に添加し、混合物を一晩かき混ぜた。得られたスラリーを同じ漏斗で濾過し、固体を水(2×5 L)で洗浄し、窒素流下、フィルター上で6時間乾燥させて、化合物4の混合物(湿重量6.2 kg)を得た。湿潤ケーキを半分に分割し(各々3.1 kg)、それを2つの別個の50 Lフラスコに装入し、THF(12 L)及び1 Nの水酸化ナトリウム(5.5 L)中でスラリー状にした。混合物を一晩かき混ぜ、分析により、全ての二置換及び三置換化合物が化合物5に加水分解されたことが示された。1 NのHCl(5.5 L)を添加し、反応物を室温で一晩かき混ぜた。得られた固体を濾過し、水(2×4 L)及びヘプタン(2×4 L)で洗浄した。固体をフィルター上で一晩、次いで真空下、40℃で一晩乾燥させて、化合物5(2064 g、収率70%)を薄灰色の固体として得た。

【0843】

ステップ3：tert-ブチル1-(3-(3-ブロモ-2-メチルベンズアミド)-5-シアノ-4-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキシレート(6a)。

10

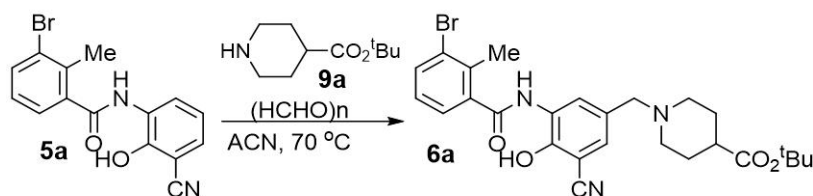
20

30

40

50

【化 3 2 5】

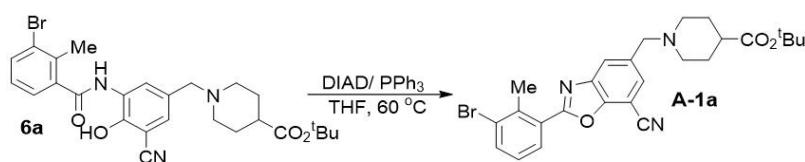


等しい規模の2つの反応を並行して実行した。パラホルムアルデヒド（107 g、3.59 mol、1.15当量）及びtert-ブチルピペリジン-4-カルボキシレート（663 g、3.59 mol、1.15当量）を、各フラスコ中でアセトニトリル（8 L）中の化合物5（1032 g、3.12 mol、1当量）の溶液に順次添加した。2つの反応物を70℃で3時間加熱し、アリコートを用いてHPLCによって分析し、反応が完了したことが決定された。反応物を室温まで一晩冷却し、得られた固体と一緒に濾過し、アセトニトリル（2×2 L）で洗浄し、窒素流下、フィルター上で乾燥させて、化合物6（3194 g、収率97%）を灰白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.77（s, 1H）, 8.32（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 7.56（dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H）, 7.32（dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H）, 7.03（t, J = 7.8 Hz, 1H）, 6.91（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 3.85（s, 2H）, 3.31（brs, 2H）, 2.89（brs, 2H）, 2.46（s, 3H）, 2.42 – 2.32（m, 1H）, 2.12 – 2.00（m, 4H）, 1.39（s, 9H）。LCMS, C₂₆H₃₁BrN₃O₄ 計算値528.1, 実測値528.2

【0844】

ステップ4：tert-ブチル1-((2-((3-ブromo-2-メチルフェニル)-7-シアノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキシレート（A-1a）。

【化 3 2 6】



アゾジカルボン酸ジイソプロピル（1012 g、5.01 mol、1.65当量）を、各フラスコ中でテトラヒドロフラン（10.5 L）中の化合物6（1597 g、3.02 mol、1当量）及びトリフェニルホスフィン（1312 g、5.01、1.65当量）の溶液に3回に分けて添加すると（各々約340 g）、17℃から40℃への発熱がもたらされた。次いで、反応物を66℃で5時間加熱した時点で、LCMSにより反応が完了したことが示された。室温まで一晩冷却した後、濁った溶液の各々をセライトパッド（6 L ガラスフリット漏斗上約3インチ）に別個に通して、セライトをTHF（2×2 L）ですすぎながら清澄化した。濾液を減圧下で別個に濃縮した。エタノール（4 L）を残渣の各々に添加し、混合物を減圧下で再濃縮した。残渣をエタノール（8 L）中に懸濁させ、40℃で1時間加熱し、一晩かき混ぜながら室温まで冷却した。混合物を同じ漏斗で濾過し、固体をエタノール（2×3 L）で洗浄し、次いでそれを窒素流下、フィルター上で一晩乾燥させた。固体を40℃で一晩さらに真空乾燥させて、化合物7（2526 g、収率82%）を灰白色の固体として得た。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d

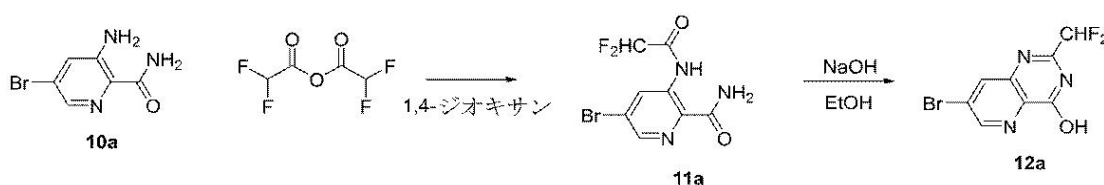
6) δ 8.11 (dd, $J = 7.9$, 1.3 Hz, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.0$, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.76 (m, 2.80 – 2.71, 2H), 2.20 (tt, $J = 11.1$, 3.8 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。C₂₆H₂₉BrN₃O₃ (M+H)⁺に対するLC-MS計算値: $m/z = 510.1$ 及び 512.1; 実測値: 510.0 及び 512.0。

【0845】

10

実施例 3. 7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-オール(12a)の調製

【化327】



20

メカニカルスターラーを装着した1 L三口丸底フラスコに、3-アミノ-5-ブromoピコリンアミド(10a)(100 g、444 mmol)、2,2-ジフルオロ酢酸無水物(73 ml、569 mmol)、及び2体積の1,4-ジオキサン(200 ml)を添加した。添加すると、溶液を約22℃から50℃まで温め、次いで外部からの加熱マントルを用いて60℃まで加熱し続け、かき混ぜた。1.5時間後、反応が完了した。次に、混合物を3時間にわたって室温まで冷却させ、氷浴中に置いた。冷却した溶液を水(400 mL)の添加によって反応停止処理し、スラリーを約1時間かき混ぜた。沈殿物を濾過し、中程度の気孔率のフィルターで一晩乾燥させた。単離された物質をさらに精製することなく使用した。次に、粗固体をエタノール(500 mL)中の水酸化ナトリウム(40 g、979 mmol)で処理し、85℃まで2時間加熱した。HPLCにより完了となると、反応物を室温まで冷却した。次に、混合物を氷浴中でさらに冷却し、12 Nの塩酸で中和した。水(500 mL)を添加し、冷却した混合物を1時間かき混ぜさせた。沈殿物を濾過し、フィルター漏斗上で一晩真空乾燥させた。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.93 – 8.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.48 – 8.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.91 – 6.67 (t, $J = 52.9$ Hz, 1H)。

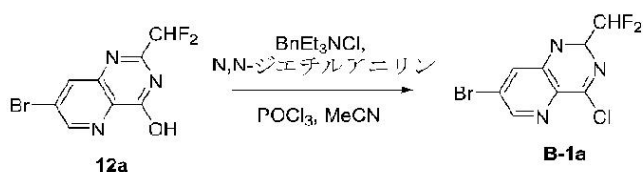
30

【0846】

実施例 4. 7-ブromo-4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン(B-1a)

【化328】

40



2 L三口丸底フラスコに、アセトニトリル(500 mL)中の7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-オール(12a)(120 g、435 mmol)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(198 g、869 mmol)、

50

及び N, N-ジエチルアニリン (104 ml、652 mmol) を添加した。オキシ塩化リン (122 ml、1304 mmol) を、添加漏斗を介して混合物に 20 分間にわたって滴加した。添加中、溶液の温度が 15℃ から 29℃ に増加した。添加の完了後、溶液を 75℃ まで約 1 時間加熱し、LCMS 及び HPLC によって完了と見なされた。次いで、反応物を、内部温度を 15℃ 未満で維持しながらカニユーレを介して 1 L の冷水に移した。添加すると黄色の固体が形成し、懸濁液を 1 時間かき混ぜさせた。沈殿物を濾過し、ヘプタン (400 mL) で洗浄し、フィルター漏斗上で、真空下/窒素下で 3 時間乾燥させた。次いで、固体を移して、真空オープン中で 35℃ で 72 時間乾燥させた (112 g、88% 単離、LCAP 98.5%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.93 – 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 – 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.91 – 6.67 (t, J = 52.9 Hz, 1H); C₂₆H₂₉BrN₃O₃ (M+H)⁺ に対する LC-MS 計算値: m/z = 510.1 及び 512.1; 実測値: 510.0 及び 512.0。

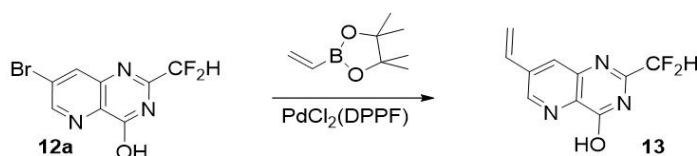
10

【0847】

実施例 5. 2 – (ジフルオロメチル) – 7 – ビニルピリド [3, 2-d] ピリミジン – 4 – オール (13)

【化 3 2 9】

20



100 L 反応器に、7-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン – 4 – オール (12a) (7 kg、27.3 mol)、エタノール (31.5 L)、H₂O (31.5 L)、K₂CO₃ (11.3 kg、81.9 mol)、PdCl₂(DPPF) (700 g、1.0 mol)、及び 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (5.5 kg、35.5 mol) を装入した。混合物を、HPLC 分析に従って出発物質が消費されるまで 80~85℃ まで 35 時間加熱した。次いで、混合物を冷却し、セライトに通して濾過した。セライトを最小量の酢酸エチルで洗浄し、濾液に添加した。HCl (36%、10 L) を混合物に添加して pH を 2~3 に調整した。有機層を分配し、水層を酢酸エチル (3×30 L) で洗浄した。有機層を合わせ、ブライン (20 L) で洗浄した。有機層を蒸発乾固し、石油エーテル (10 L) を添加した。得られた固体を濾過し、漏斗上で乾燥させて、2-(ジフルオロメチル) – 7 – ビニルピリド [3, 2-d] ピリミジン – 4 – オール (13) (2.8 kg、50%、LCAP 97%) を茶色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 13.28 (1H, s), 8.99 (1H, d, J = 2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2 Hz), 6.83 (1H, t, J = 53 Hz), 6.90~6.98 (1H, m), 6.30 (1H, d, J = 17.6 Hz), 5.65 (1H, d, J = 11.2 Hz) ppm。

30

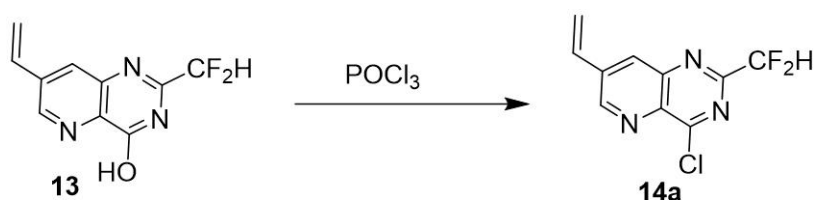
40

【0848】

実施例 6. 4-クロロ-2-(ジフルオロメチル) – 7 – ビニルピリド [3, 2-d] ピリミジン (14a)

50

【化 3 3 0】

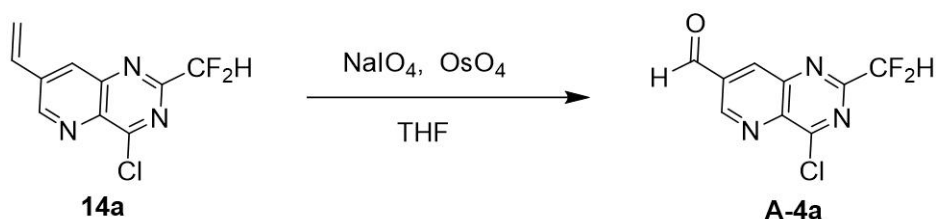


20 L 反応器に、2-(ジフルオロメチル)-7-ビニルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オール (13)、続いてトルエン (7 L) を装入した。ゆっくりと、POCl₃ (1.5 kg、9.5 mol) を装入し、続いて N,N-ジメチルアニリン (1.4 kg、9.5 mol) を装入した。次に、混合物を 130℃ まで 3 時間加熱し、HPLC によって完了と見なされた。次いで、混合物を周囲温度まで冷却し、氷水 (6 L) 上に注いだ。酢酸エチルを添加し、混合物を 1 時間攪拌した。有機層を分離させ、水層を酢酸エチル (4.0 L) で逆抽出した。合わせた後、有機層をブライン (5 L) で洗浄した。有機層を油に濃縮し、ジクロロメタン (0.5 L) で希釈した。次いで、物質をシリカゲルプラグに通し、酢酸エチル/ヘキサン (1:5、30 L) で溶出させた。生成物を含む画分を濃縮して、生成物である 4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)-7-ビニルピリド [3, 2-d] ピリミジン (14a) (1.7 kg、収率 82%、LCAP 99%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.84 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.15 (1H, t, J=5.3 Hz), 7.02-7.14 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=17.6 Hz), 5.81 (1H, d, J=11.2 Hz)。

【0849】

実施例 7. 4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-7-カルバルデヒド (A-4a)

【化 3 3 1】



50 L 反応器に、テトラヒドロフラン (10 L)、H₂O (6 L)、及び NaIO₄ (3.0 kg、14 mol) を装入した。次いで、混合物を 5~10℃ まで冷却し、2, 6 ジメチルピリジン (749 g、7.0 mol) を添加し、続いて OsO₄ (9 g、35 mmol) を添加した。次に、THF (14 L) 中の 4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)-7-ビニルピリド [3, 2-d] ピリミジン (14a) (1.2 kg、3.5 mol) の溶液を、温度を 10~15℃ で維持しながら 2 時間にわたってゆっくりと添加した。次いで、混合物をその範囲で 4 時間攪拌し、HPLC によって完了と見なされた。次に、酢酸エチル (15 L) を反応槽に装入し、混合物を濾過して不溶性物質を除去した。混合物をブライン (10 L) で洗浄し、有機層を濃縮して、茶色の油を得た。次に、石油エーテル (2 L) を得られた油に添加し、混合物を一晩攪拌すると、粗生成物が沈殿した。固体を濾過によって収集し、MTBE (5 L) により 50℃ で 2 時間さらにトリチュレーションした。混合物を濾過して、最終生成物である 4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-7-カルバルデヒド (A-4a) を黄色の固体として得た (650 g、54%、LCAP 98%)。¹H NMR (400 MHz, DM

S O) 10.42 (1H, s), 9.61 (1H, s), 8.91 (1H, s), 6.79 (1H, t, J = 53 Hz)。

【0850】

実施例 8. (R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の形態 I (式 1 の化合物の形態 I) の結晶性遊離塩基の調製

手順 1: 式 1 の化合物をかき混ぜながら THF (5 体積) 中に 40℃ で溶解させた。次いで、試料を 32℃ まで冷却し、その温度で、遊離形態である形態 I の種 (約 5 w/w %) を添加する。MEK:H₂O (11:2、1 体積) を添加し、試料をかき混ぜながら 0.1℃/分 で 5℃ まで冷却する。予測収率: 90%。

手順 2: 式 1 の化合物をかき混ぜながら THF (5 体積) 中に 40℃ で溶解させた。MEK:H₂O (11:2、0.7 体積) を添加し、遊離形態である形態 I の種 (約 5 w/w %) を添加する。MEK:H₂O (11:2、0.3 体積) を添加し、試料をかき混ぜながら 0.1℃/分 で 5℃ まで冷却する。予測収率: 90%

【0851】

遊離形態である形態 I は XRPD により結晶性であった。¹H-NMR は提案される構造と一致して、残留溶媒が残存する形跡はなかった。HPLC 純度分析により、材料は 96.8% 純粋であることが明らかとなった。熱分析により、30℃~95℃ で、1.5 mol 当量の水に対応する 3.49 w/w % の損失が示され、これは材料がセスキ水和物である可能性が高いことを示唆する。275℃ で分解が起こった。DSC において 34.9℃ で水損失が観察され (吸熱)、これに続いて 160.6℃ で吸熱性の融解が観察された。材料損失に次いで試料をまた XRPD によって分析し、未変化のままであることが見出された。さらに、XRPD は、高温及び高い相対湿度条件で 7 日間の静的貯蔵後に未変化のままであった。

【表 3】

表 1. 式 1 の化合物の形態 I についての XRPD ピークデータ

2 シータ (°)	相対強度 (%)
6.96	47.3
8.54	63.9
9.97	52.4
14.61	100
15.18	72.9
15.76	62.7
17.19	87.3
20.06	92.8
21.07	45.8
23.94	49.1
24.77	73.2
26.14	72.9
28.14	28.3
29.56	28.3
30.25	25.6
10.55	33.1

【0852】

実施例 9. (R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の形態 II (式 1 の化合物の形態 II) の結晶性遊離塩基の調製

式 1 の化合物 (50 mg) を MEK (20 体積、1 ml) に 50 °C で溶解させた。試料に、1 mol 当量の対イオン L-アルギニン及び H₂O (5 w/w %, 100 µl) を添加した。次いで、試料を 0.1 °C/分の速度で 50 °C から 5 °C まで冷却した。フィルター (canular) を使用して懸濁液を単離し、XRPD によって分析した。材料は結晶性試料 (純度 99.0 %) であり、¹H-NMR は提案される構造と一致した。TGA 分析により、30 °C ~ 100 °C で、2.1 mol 当量の水に対応する 4.68 w/w % の損失が示された。DSC は、75.8 °C での吸熱 (153 J/g)、165.2 °C での吸熱 (41 J/g)、及び 205.9 °C での吸熱性の融解 (27 J/g) を含んでいた。

【表 4】

表 2. 式 1 の化合物の形態 II についての XRPD ピークデータ

2 シータ(°)	相対強度(%)
8.5	100
15.0	89.2
15.7	95.5
17.0	74.8
18.6	82
20.2	94.1
20.5	91.9
21.7	81.1
25.5	82.9
26.7	79.3

【0853】

実施例 10. (R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸のメタンスルホン酸塩 (式 1 の化合物のメタンスルホン酸塩) の調製

式 1 の化合物 (500 mg) を MEK (10 ml、20 体積) により 50 °C で処理した。メタンスルホン酸 (THF 中 1 M の原液から 1 mol 当量) を添加した。水 (5 w/w %) を添加して懸濁液を得た。懸濁液を 0.1 °C/分で 5 °C までゆっくりと冷却した。母液をデカントして、バイアルの側面に粉末及びバイアルの中心にゴム状の固体を残した。両方を XRPD によって分析した。ゴム状の固体は形態 III として単離され、¹H-NMR は提案される構造と一致して、1 mol 当量のメタンスルホン酸が存在した。

【0854】

式 1 の化合物のメタンスルホン酸塩である形態 III の TGA により、27 °C ~ 140 °C で、およそ 2 mol 当量の水に等しいとされる 4.51 w/w % の損失が示された。材料をまたカールフィッシャーによって分析し、これにより材料が 5.8 % (およそ 2 mol 当量) の水を含有することが示された。DSC は、30 °C ~ 130 °C でブロードな吸熱

事象を含み、これは溶媒損失に起因する可能性が高い。式 1 の化合物のメタンスルホン酸塩である形態 I I I の D S C はまた、179.3℃で吸熱性の融解事象も示した。試料を P L M 及び S E M によって視覚的に評価し、それが凝集粒子からなることが見出された。材料は非常に吸湿性であり、0～90% R H で重量取り込みが 19.5 w/w % であった。G V S 実験に次ぐ X R P D 分析により、材料が未変化のままであることが示された。

【0855】

式 1 の化合物のメタンスルホン酸塩である形態 I I I の 25℃/97% R H 及び 40℃/75% R H で 5 日間の静的貯蔵後の X R P D 分析により、材料が未変化のままであることが明らかとなったが、両方の条件下において結晶化度の損失が観察された。式 1 の化合物のメタンスルホン酸塩である形態 I I I は、H P L C により 99.4% の純度を有することが見出された。

10

【0856】

メタンスルホン酸塩 (20 mg) を溶媒 (20 体積) で処理し、3 日間熟成させた (室温から 50℃、4 時間)。次いで、試料を X R P D によって分析した。材料を様々な溶媒中で 72 時間の熟成に供することによって、スケールアップしたメタンスルホン酸塩の結晶化度を改善する試みに着手した。2-プロパノール、酢酸エチル、及び tert-ブチルメチルエーテル中での熟成により結晶化度の若干の改善が観察された。興味深いことに、エタノール及び水中で完全な溶解が観察され、これらの試料に対しては X R P D 分析を実施しなかった。

20

【表 5】

表 3. 式 1 の化合物のメタンスルホン酸塩である形態 I I I についての X R P D ピークデータ

2 シータ(°)	相対強度(%)
5.19	53.5
7.51	69.4
8.25	68.8
8.85	38.4
9.45	39.6
12.43	56.5
11.65	42.6
12.96	58.3
14.04	70.9
17.93	100
17.31	66.7
16.93	72.7
16.57	72.7
15.76	57.7
14.75	48
19.15	62.2
23.55	67
24.53	60.4
25.51	62.2
26.61	61

30

40

【0857】

実施例 A. 均一時間分解蛍光測定 (H T R F) P D-1 / P D-L 1 結合アッセイ

50

アッセイは、20 μ Lの最終体積を用いて標準的な黒色384ウェルポリスチレン製プレートで実施する。阻害剤を最初にDMSO中で段階希釈し、次いでプレートのウェルに添加してから、他の反応成分を添加する。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は1%である。アッセイは、0.05% Tween-20及び0.1% BSAを含むPBS緩衝液(pH 7.4)中、25℃で実行する。C末端にHisタグを有する組換えヒトPD-L1タンパク質(19~238)は、AcroBiosystems (PD1-H5229)から購入することができる。C末端にFcタグを有する組換えヒトPD-1タンパク質(25~167)は、AcroBiosystems (PD1-H5257)から購入することができる。PD-L1及びPD-1タンパク質をアッセイ緩衝液中で希釈し、10 μ Lをプレートのウェルに添加する。プレートを遠心分離し、タンパク質を阻害剤と共に40分間ブレインキュベートする。インキュベーションに続いて、Fcに特異的なユウロピウムクリプテート標識抗ヒトIgG (PerkinElmer-AD0212)及びSureLight (登録商標) -アロフィコシアニンにコンジュゲートされた抗His抗体(APC, PerkinElmer-AD0059H)を補充した10 μ LのHTRF検出緩衝液を添加する。遠心分離後、プレートを25℃で60分間インキュベートしてから、PHERAstar FSプレートリーダー(665 nm/620 nm比)で読み取る。アッセイにおける最終濃度は、3 nMのPD1、10 nMのPD-L1、1 nMのユウロピウム抗ヒトIgG、及び20 nMの抗His-アロフィコシアニンである。IC₅₀の決定は、GraphPad Prism 5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対する制御活性パーセントの曲線を当てはめることによって実施する。

10

20

【0858】

実施例B. Src相同性領域2ドメイン含有ホスファターゼ(SHP)アッセイ

U2OS/PD-L1細胞(DiscoverX Corporation)を、10% FBS、0.25 μ g/mlのピューロマイシンを添加したマッコイ5A培地中で維持する。培養培地を除去した後、細胞培地をアッセイ培地(1% FBSを含むRPMI 1640培地)で置き換える。次いで、U2OS/PD-L1細胞を384ウェル黒色透明底アッセイプレート(CELLCOAT (登録商標)組織培養プレート、Greiner Bio-One)中に、20 μ Lのアッセイ培地中、1ウェル当たり5000細胞で添加する。試験化合物をDMSO中での段階希釈によって調製し、125 nLの化合物を最初にECHOリキッドハンドラー(Labcyte)によって384 REM-Pプレート(ThermoFisher)に移し、続いて27.5 μ Lのアッセイ培地を添加する。アッセイ培地中5 μ L/ウェルの化合物を、最終アッセイにおいて0.25 μ Mで0.05% DMSOを含む細胞プレートに移す。Jurkat-PD-1-SHP細胞(DiscoverX Corporation)を、10% FBS、250 μ g/mlのハイグロマイシンB、500 μ g/mlのG418を補充したRPMI 1640培地中で培養する。培養培地をアッセイ培地で置き換えた後、20 μ L中の5,000個のJurkat-PD-1-SHP細胞を各ウェルの中に分注する。アッセイプレートを37℃、5% CO₂で2時間インキュベートしてから、2.5 μ LのPathHunter 試薬1(DiscoverX Corporation)を各ウェルに添加する。アッセイプレートを暗所で、350 rpmで1分間振とうし、続いて10 μ LのPathHunter 試薬2(DiscoverX Corporation)を添加する。室温で1時間インキュベートした後、化学発光シグナルをTopCountリーダー(Perkin Elmer)で記録する。DMSOを含むウェルは陽性対照としての役目を果たし、細胞を含有しないウェルを陰性対照として使用する。IC₅₀の決定は、GraphPad Prism 6.0ソフトウェアを使用して、化合物濃度の対数に対する制御活性のパーセンテージの曲線を当てはめることによって実施する。

30

40

【0859】

実施例C. 活性化T細胞核内因子(NFAT)アッセイ

PD-L1 aAPC/CHO-K1細胞(Promega)を、10% FBS、200 μ g/mlのハイグロマイシンB、250 μ g/mlのジェネティシン(G418)を

50

添加したF-12培地中で維持する。Jurkat-PD-1-NFATエフェクター細胞(Promega)を、10%FBS、100 μ g/mlのハイグロマイシンB、500 μ g/mlのG418を補充したRPMI1640培地中で培養する。PD-L1 aAPC/CHO-K1細胞の培養培地を最初にアッセイ培地(1%FBSを含むRPMI1640培地)で置き換える。次いで、PD-L1 aAPC/CHO-K1細胞を白色384ウェル白色透明底アッセイプレート(CELLCOAT(登録商標)組織培養プレート、Greiner Bio-One)中に、10 μ Lのアッセイ培地中、1ウェル当たり8000細胞で添加する。試験化合物をDMSO中での段階希釈によって調製し、DMSO中0.8 μ Lの試験化合物を最初にPlateMate Plus(ThermoFisher)によって384 REMPPプレートのウェル(ThermoFisher)に移し、続いて50 μ Lのプレーティング培地を添加する。アッセイ培地中5 μ Lの化合物を、最終アッセイにおいて2 μ Mで0.4%DMSOを含む細胞に移す。培養培地を除去した後、5 μ Lのアッセイ培地中の10,000個のJurkat-PD-1-NFATエフェクター細胞を各ウェルの中に分注する。アッセイプレートを37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で24時間インキュベートする。アッセイプレートを室温に15分間平衡化した後、20 μ L/ウェルのBio-Glo(商標)試薬(Promega)を添加する。室温で8分間のインキュベーション後、Pherastarマイクロプレートリーダー(BMG Labtech)で発光を読み取る。誘導倍率(FOI)を、各アッセイプレート内のDMSOウェルに対して正規化された発光の比率に基づいて計算する。誘導の最大パーセンテージを、各アッセイプレート内の各化合物の最高FOIと対照化合物の最大FOIとの間の比率に基づいて報告する。DMSOを含むウェルは陰性対照としての役目を果たし、最高FOIを有する対照化合物を含有するウェルを陽性対照として使用する。EC50の決定は、GraphPad Prism 6.0ソフトウェアを使用して、化合物濃度の対数に対する制御活性パーセントの曲線を当てはめることによって実施する。

10

20

【0860】

実施例D. PD-L1全血中内在化アッセイ

ヒト全血中のPD-L1の内在化を決定するために、正常ヒト血液(Biological Specialty Corp, Colmar, PA)を、96ウェルの「2mLアッセイブロック」(Corning, Corning NY)中、ある濃度範囲の試験化合物及び1ng/mlのヒトインターフェロ γ (R&D Systems Inc, Minn. MN)の存在または不在下で、37 $^{\circ}$ Cで18~20時間インキュベートする。次いで、血液をPD-L1(MIH1、eBioscience;またはBD Biosciences San Jose, CA)、CD14(Life Technologies, Carlsbad, CA)により暗所で、室温で30分間染色する。全血/赤血球を暗所で、37 $^{\circ}$ Cで5分間溶解/固定し(溶解緩衝液、BD Biosciences)、次いで1600RPMで5分間遠心分離する。細胞を染色緩衝液(BD Bioscience, San Jose, CA)中に再懸濁し、96ウェル丸底プレート(Corning)の中に移す。細胞をCD14+に対してゲーティングし(BD Biosciences)、PD-L1発現量を平均蛍光強度(MFI)(BD LSRT Fortessa(商標)X-20)によって決定する。IC₅₀の決定は、GraphPad Prism 7.0ソフトウェアを使用して、化合物濃度の対数に対して化合物の阻害パーセントの曲線を当てはめることによって実施する。

30

40

【0861】

実施例E. ラット、サル、及びイヌにおけるインビボ薬物動態

インビボ薬物動態実験のために、試験化合物を、静脈内からまたは強制経口投与を介して雄性Sprague Dawleyラット、雄性ビーグル犬、または雄性及び雌性カニクイザルに投与する。IV投与については、試験化合物を、ラットにはIVボラス、イヌ及びサルには5分間または10分間のIV注入をそれぞれ介して、酸性化食塩水中10%ジメチルアセトアミド(DMAC)の製剤を使用して0.5~1mg/kgで投与する。経口投与については、試験化合物を、クエン酸緩衝液(pH3.5)中0.5%メチル

50

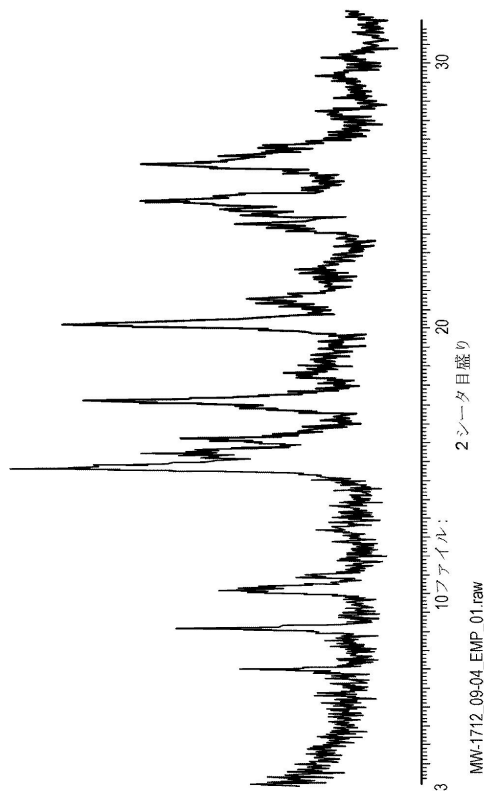
セルロース中の 5 % D M A C を使用して 1 . 0 ~ 3 . 0 m g / k g で投与する。投与前及び投与後 2 4 時間までの種々の時点で血液試料を収集する。血漿試料を得るために、全ての血液試料は抗凝固剤として E D T A を使用して収集し、遠心分離した。試験化合物の血漿中濃度を L C - M S 法によって決定する。測定された血漿中濃度を使用して、P h o e n i x (登録商標) W i n N o n l i n ソフトウェアプログラム (バージョン 7 . 0、P h a r s i g h t C o r p o r a t i o n) を使用した標準的なノンコンパートメント法によって P K パラメータを計算する。ラット及びサルにおいては、最大 6 つの試験化合物のカセット投与を実施して、予備的 P K パラメータを得る。

【 0 8 6 2 】

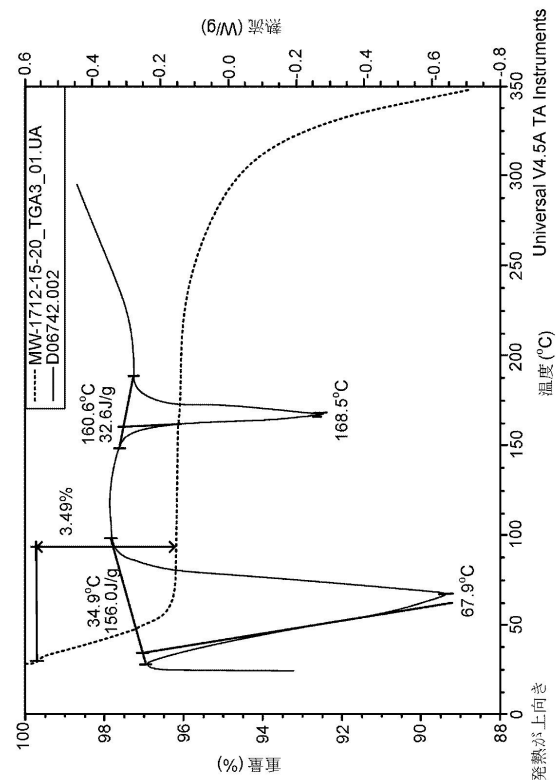
本明細書に記載されるものに加えて、本発明の種々の修正形態が上述の説明から当業者に明らかとなろう。かかる修正形態もまた、添付の特許請求の範囲内に該当することが意図される。本願に引用される全ての特許、特許出願、及び刊行物を含めた各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

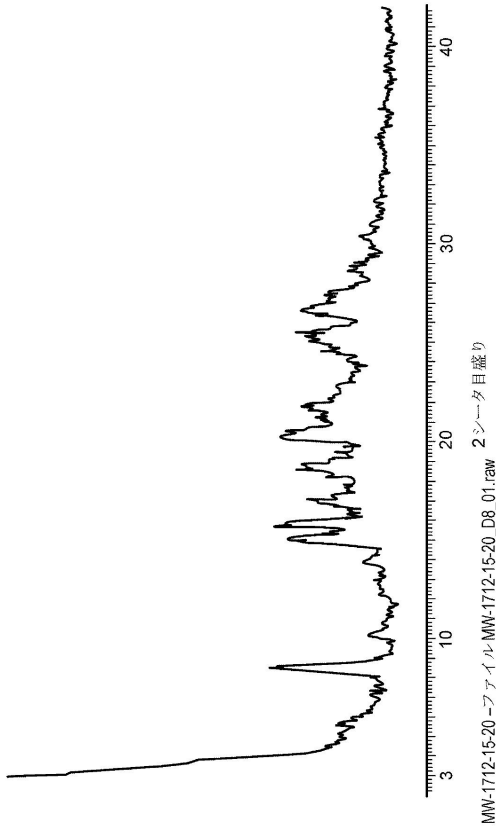
20

30

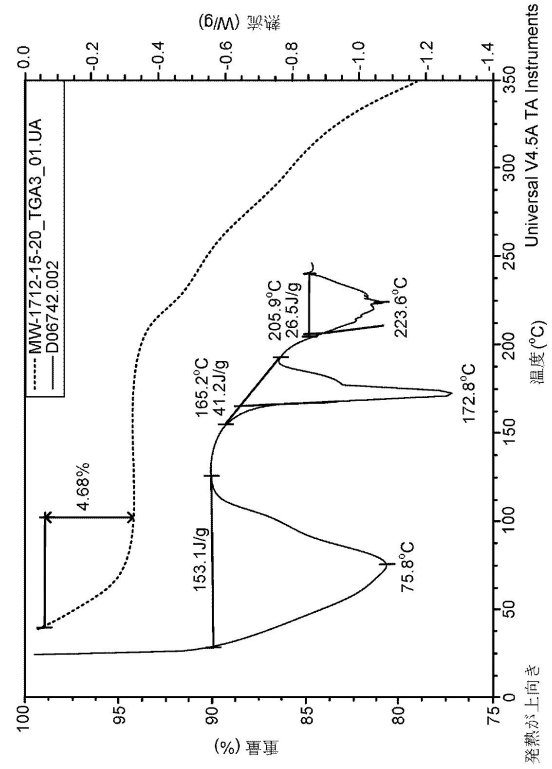
40

50

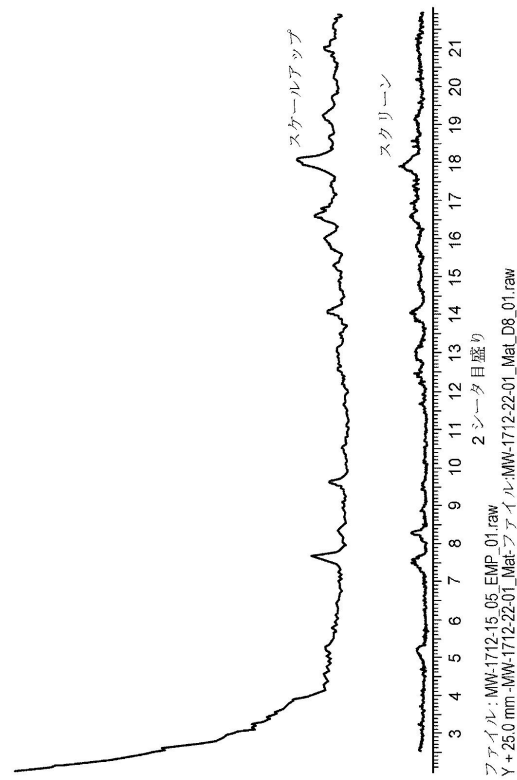
【図 3】



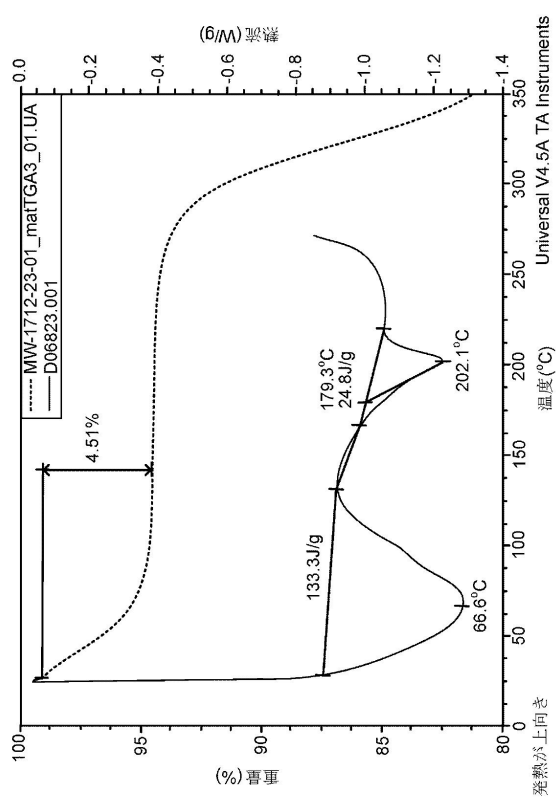
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/058334

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/058334

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/14 C07C237/46 C07C255/53 C07C255/60 C07D211/34
C07D471/04

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C

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, 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.
X	US 10 669 271 B2 (INCYTE CORP [US]) 2 June 2020 (2020-06-02) cited in the application	1-14, 71
A	formula (III); columns 1,8,9; claims 1,13-16; example 16; table 1 column 11, line 27 - line 30 column 12, line 35 - line 36 column 17, line 14 - line 40 column 18, line 11 - line 21 column 18, line 46 - column 19, line 6 ----- -/--	15-70

☒ 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 April 2022

Date of mailing of the international search report

25/04/2022

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, Marielle

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/058334

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BASTIN R J ET AL: "Salt Selection and Optimisation for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 4, no. 5, 1 January 2000 (2000-01-01) , pages 427-435, XP002228592, DOI: 10.1021/OP000018U the whole document -----	1, 2, 11
A	WO 2017/087777 A1 (INCYTE CORP [US]) 26 May 2017 (2017-05-26) the whole document -----	15-71
A	WO 2018/119266 A1 (INCYTE CORP [US]) 28 June 2018 (2018-06-28) examples 13, 139, 201, 207; tables 9, 10, 15 -----	15-71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/058334

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 10669271	B2	02-06-2020	AU 2019245288 A1
			BR 112020019700 A2
			CA 3095758 A1
			CL 2020002511 A1
			CN 112135824 A
			CO 2020013601 A2
			CR 20200520 A
			EC SP20069418 A
			EP 3774791 A1
			JP 2021519779 A
			KR 20210018204 A
			MA 52220 A
			PE 20211911 A1
			PH 12020551572 A1
			SG 11202009440W A
			TW 202003511 A
			US 2019300524 A1
			US 2020255424 A1
			US 2021380584 A1
			WO 2019191707 A1
WO 2017087777	A1	26-05-2017	AU 2016358100 A1
			AU 2021221887 A1
			CA 3005727 A1
			CN 109641885 A
			EA 201891203 A1
			EP 3377488 A1
			IL 259406 A
			JP 2018538269 A
			KR 20180095824 A
			MA 43263 A
			PH 12018501084 A1
			SG 10202004618T A
			SG 11201804152R A
			TW 201726635 A
			US 2017145025 A1
			US 2021221819 A1
			WO 2017087777 A1
WO 2018119266	A1	28-06-2018	AU 2017382870 A1
			BR 112019012993 A2
			CA 3047986 A1
			CL 2019001744 A1
			CN 110582493 A
			CO 2019007863 A2
			CR 20190318 A
			EC SP19052302 A
			EP 3558985 A1
			JP 2020504737 A
			KR 20190111025 A
			MA 47123 A
			NI 201900070 A
			PE 20191532 A1
			PH 12019501443 A1
			TW 201835073 A
			US 2018179197 A1
			US 2019225601 A1
			US 2021107900 A1

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

International Application No. PCT/US2021/058334

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 3-10, 12-14(completely); 1, 2, 11(partially)

crystalline form of compound (I)

2. claims: 1, 2, 11(all partially)

salt form of compound (I)

3. claims: 15-71

production processes of compound (I) and key intermediates
for such processes

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類			F I	テーマコード (参考)		
B 0 1 J	31/02	(2006.01)	B 0 1 J	31/02	Z	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00		
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,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,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1
(72)発明者 ジア, ジョンジアン
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1
(72)発明者 シェン, ボウ
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1
(72)発明者 スクラファニー, ジョセフ エイ
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1
(72)発明者 ウィルソン, ロバート
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1
(72)発明者 チョウ, ジアチェン
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1
(72)発明者 スライマン, オサマ
英国シービー 4・0 ダブリューイー、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケ
ンブリッジ・サイエンス・パーク 2 5 0、ジョンソン・マッセイ・パブリック・リミテッド・カン
パニー
(72)発明者 ライト, マーク
英国シービー 4・0 ダブリューイー、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケ
ンブリッジ・サイエンス・パーク 2 5 0、ジョンソン・マッセイ・パブリック・リミテッド・カン
パニー

F ターム (参考)	4C063	AA01 BB03 CC52 DD10 EE05
	4C065	AA04 BB10 CC01 DD03 EE02 HH04 HH05 JJ01 KK03 LL02 LL06 PP03 PP09 PP13 PP16 QQ04
	4C086	AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 GA13 GA14 GA15 GA16 MA01 MA04 MA52 MA55 NA14 ZB26 ZB32 ZC41
	4G169	AA06 BA21A BA21B BA27A BA27B BA44A BC72A BC72B BE27B BE35A BE35B BE46B CB25 CB59 CB62 CB67 CB77 DA04
	4H039	CD20 CD90