(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-521356
(P2025-521356A)
(43)公表日　令和7年7月8日(2025.7.8)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	116	4C086
A61K 31/5377(2006.01)		C07D	471/04	CSP	
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	31/5377		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	35/00		
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	43/00	111	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全72頁）　最終頁に続く

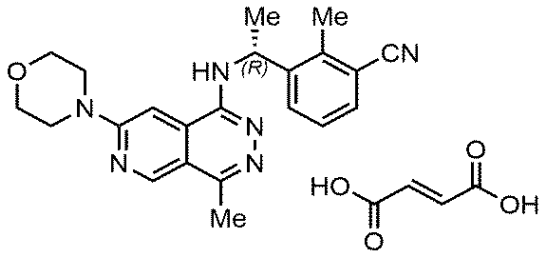
(21)出願番号　特願2024-575615(P2024-575615)
(86)(22)出願日　令和5年6月23日(2023.6.23)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月14日(2025.2.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/026118
(87)国際公開番号　WO2023/250165
(87)国際公開日　令和5年12月28日(2023.12.28)
(31)優先権主張番号　63/355,567
(32)優先日　令和4年6月24日(2022.6.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　518229401
ミラティ セラピューティクス， インコーポレイテッド
ＭＩＲＡＴＩ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０８５４３、プリンストン、ルート・２０６・アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100156155
弁理士　水原 正弘
最終頁に続く

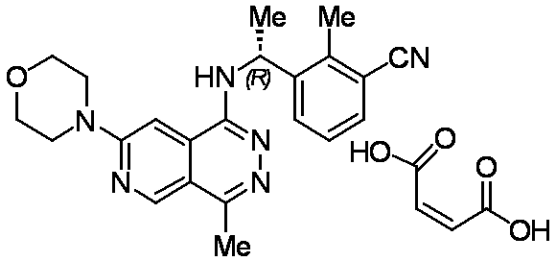
(54)【発明の名称】　ＳＯＳ１阻害剤の塩

(57)【要約】
本発明は、Son of sevenlessホモログ1(SOS1)活性を阻害する化合物に関する。特に、本発明は、当該化合物、医薬組成物および使用方法(例えば本発明の化合物および医薬組成物を使用してがんを治療する方法)に関する。

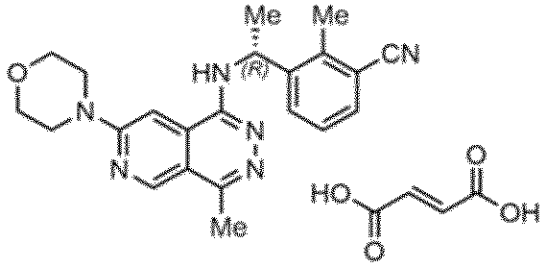
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下、
【化１】



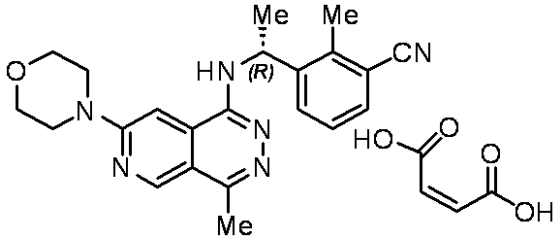
および
【化２】



からなる群から選択される化合物。
【請求項２】
化合物が、
【化３】



である、請求項1に記載の化合物。
【請求項３】
化合物が、
【化４】



である、請求項1に記載の化合物。
【請求項４】
治療上有効量の請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩または溶媒和物、および医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項５】

細胞中のSOS1活性を阻害する方法であって、SOS1活性の阻害が望ましい細胞を、有効量の請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩または溶媒和物、あるいは請求項4に記載の医薬組成物と接触させることを特徴とする、方法。

【請求項６】

上記細胞が、RASファミリーメンバー遺伝子に活性型変異を有する、請求項5に記載の方法。

【請求項７】

上記細胞が、SOS1遺伝子に活性型変異を有する、請求項5に記載の方法。

【請求項８】

上記細胞が、NF1遺伝子またはNF2遺伝子に活性型変異を有する、請求項5に記載の方法。

【請求項９】

がんを治療する方法であって、がん患者に、治療上有効量の請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、または溶媒和物、またはその医薬的に許容される塩または溶媒和物を、単独で、あるいは医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と組み合わせて投与することを特徴とする、方法。

【請求項１０】

上記化合物の治療上有効量が、1日あたり約0.01～300mg/kgである、請求項9に記載の方法。

【請求項１１】

上記化合物の治療上有効量が、1日あたり約0.1～100mg/kgである、請求項10に記載の方法。

【請求項１２】

上記がんが、心臓の肉腫(血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫; 肺のがん:気管支癌(扁平上皮細胞がん、未分化小細胞がん、未分化大細胞がん、腺がん)、肺胞(気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、肺過誤腫、中皮腫; 消化器のがん:食道のがん(扁平上皮癌、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃のがん(上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓のがん(膵管腺がん、インスリン産生膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍)、小腸のがん(腺がん、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)、大腸のがん(腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫); 尿路生殖器のがん:腎臓のがん(腺がん、ウィルムス腫瘍(腎芽腫)、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道のがん(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺がん)、前立腺のがん(腺がん、肉腫)、精巣のがん(精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形腫、絨毛癌、非上皮性悪性腫瘍、間質細胞腫、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫); 肝臓のがん:肝細胞癌、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫; 胆道のがん:胆嚢癌、脾臓癌、胆管がん; 骨のがん: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、悪性巨細胞脊索腫、骨軟化症(骨軟骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および骨巨細胞腫; 神経系のがん: 頭蓋骨のがん(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜のがん(髄膜腫、髄膜非上皮性悪性腫瘍、神経膠腫症)、脳(星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫瘍(松果体腫瘍)、膠芽腫、乏突起膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫); 婦人科のがん:子宮のがん(子宮内膜癌(漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分化癌)、顆粒膜細胞腫、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)、外陰のがん(扁平上皮癌、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫)、腟のがん(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児型横紋筋肉腫)、卵管がん; 血液のがん(骨髄性白血病(急性および慢性)、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫); 皮膚のがん:悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異型母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬; およ

び副腎のがん: 神経芽腫からなる群から選択される、請求項9に記載の方法。
【請求項１３】
がんが、Rasファミリー関連がんである、請求項9に記載の方法。
【請求項１４】
上記Rasファミリー関連がんが、KRas、HRasまたはNRas G12C関連がん、KRas、HRasまたはNRas G12D関連がん、KRas、HRasまたはNRas G12S関連がん、KRas、HRasまたはNRas G12A関連がん、KRas、HRasまたはNRas G13D関連がん、KRas、HRasまたはNRas G13C関連がん、KRas、HRasまたはNRas Q61X関連がん、KRas、HRasまたはNRas A146T関連がん、KRas、HRasまたはNRas A146V関連がん、あるいはKRas、HRasまたはNRas A146P関連がんである、請求項13に記載の方法。
【請求項１５】
Rasファミリー関連がんが、KRas G12C関連がんである、請求項14に記載の方法。
【請求項１６】
Rasファミリー関連がんが、非小細胞肺がんまたは膵臓がんである、請求項15に記載の方法。
【請求項１７】
がんが、SOS1関連がんである、請求項9に記載の方法。
【請求項１８】
SOS1関連がんが、SOS1 N233S関連がんまたはSOS1 N233Y関連がんである、請求項17に記載の方法。
【請求項１９】
上記SOS1関連がんが、肺腺がん、胎児型横紋筋肉腫、セルトリ細胞精巣腫瘍または皮膚の顆粒細胞腫である、請求項17に記載の方法。
【請求項２０】
がんが、NF1/NF2関連がんである、請求項9に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、GTPを介してヌクレオチドを交換するSon of sevenlessホモログ1(SOS1)を阻害する化合物に関する。特に本発明は、化合物、その塩、当該化合物を含む医薬組成物、およびその使用方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
Rasファミリーは、v-Ki-ras2カーステン・ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ(KRAS)、神経芽細胞腫RASウイルスがん遺伝子ホモログ(NRAS)、およびハービー・ネズミ肉腫ウイルスがん遺伝子(HRAS)から構成され、正常状態および変化した状態の細胞(癌を含む)の分裂、成長、機能を決定的に制御している(例えばSimanshu et al. Cell, 2017. 170(1): p. 17-33; Matikas et al., Crit Rev Oncol Hematol, 2017. 110: p. 1-12を参照)。RASタンパク質は、受容体チロシンキナーゼ(RTK)などの上流シグナルによって活性化され、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)/細胞外シグナル制御キナーゼ(ERK)経路などの複数の下流シグナル経路にシグナルを伝達する。RASシグナル伝達の過剰活性化は、RAS遺伝子やRAS経路の他の遺伝子の変異や変化の結果として、がんにおいてよく見られる。RASおよびRASシグナル伝達を阻害する戦略は、がんおよびRASに関連する疾患の治療に有用であると予測されている。
【０００３】
RASタンパク質とは、不活性型のグアノシン二リン酸(GDP)結合状態と活性型のグアノシン三リン酸(GTP)結合状態との間を循環する、グアノシントリフォスファターゼ(GTPアーゼ)である。Son of sevenlessホモログ1(SOS1)とは、GDPとGTPの交換を仲介し、それによりRASタンパク質が活性化するグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)である。RASタンパク質は、内因性GTPアーゼの活性によってGTPがGDPに加水分解されるが

、その加水分解活性はGTPアーゼ活性化タンパク質(GAP)の存在下では大幅に強化される。GAPとGEFを介したこの制御は、正常な条件下で活性化と不活性化が厳密に制御されるメカニズムである。がんでは、3つ全てのRASタンパク質における複数の残基での変異がよく見られ、その結果RASが活性化状態のままでいる方が優勢となる(Sanchez-Vega et al., Cell, 2018. 173: p. 321-337 Li et al., Nature Reviews Cancer, 2018. 18: p. 767-777)。12番目と13番目のコドンはRAS残基で最も頻繁に変異し、当該変異はGAPタンパク質とRASの相互作用を阻害することにより、GAP刺激によるGTP加水分解を阻害する。しかしながら、最近の生化学的解析によると、これらの変異タンパク質も、内因性GTPアーゼ活性および/または外因性GTPアーゼに対する部分的な感受性に基づく活性には、依然としてヌクレオチドの交換が必要であることが示された。つまり、変異RASタンパク質は、上流の因子(例えばSOS1またはSHP2、RAS活性化に必要な別の上流シグナル伝達分子)の阻害に対して感受性があることが分かる(Hillig, 2019; Patricelli, 2016; Lito, 2016; Nichols, 2018)。

【０００４】

哺乳類の細胞で同定されている3つの主要なRAS-GEFファミリーは、SOS、RAS-GRFおよびRAS-GRPである(Rojas, 2011)。RAS-GRFおよびRAS-GRPはそれぞれ中枢神経系の細胞と造血細胞に発現する一方、SOSファミリーは普遍的に発現し、RTKシグナル伝達を担っている。SOSファミリーはSOS1およびSOS2からなり、これらのタンパク質のおおよそ70%は同一の配列である。SOS2は速やかに分解されるため、SOS1はSOS2よりもはるかに活性が高いと考えられる。SOS2ノックアウトマウスは生存可能であるのに対し、SOS1ノックアウトは胚死滅となる。タモキシフェン誘導性SOS1ノックアウトマウスモデルを用いて、成体マウスにおけるSOS1およびSOS2の役割を調べたところ、SOS1ノックアウトは生存可能であったが、SOS1/2ダブルノックアウトマウスは生存不能であった(Baltanas, 2013)。これは機能的冗長性と、SOS1の選択的阻害がSOS1-RAS活性化疾患の治療に十分な治療指数となり得ることを示唆している。

【０００５】

SOSタンパク質は、成長因子受容体結合タンパク質2(GRB2)との相互作用を介して、リン酸化RTKに集められる。細胞膜に集まることによりSOSはRASに近接し、SOSを介したRAS活性化が可能になる。SOSタンパク質は、ヌクレオチド交換を促進する結合部位、ならびにGTP結合RASファミリータンパク質に結合してSOSの機能を高めるアロステリック部位を介してRASに結合する(Freedman et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA 2006. 103(45): p. 16692-97)。アロステリック部位への結合によりRAS基質結合部位の立体的な阻害が緩和されるため、ヌクレオチドの交換には当該結合が必要となる。アロステリック部位との相互作用に続く触媒部位における活性化形態の保持は、活性化状態における主要ドメインの相互作用の強化により、独立して維持される。SOS1変異は、ヌーナン症候群や肺腺がん、胎児型横紋筋肉腫、セルトリ細胞精巣腫瘍および皮膚の顆粒細胞腫を含む複数のがんで見られる(Denayer, E., et al, Genes Chromosomes Cancer, 2010. 49(3): p. 242-52を参照)。

【０００６】

GTPアーゼ活性化タンパク質(GAP)は、RASファミリーメンバーのゆっくりとした内因性GTPアーゼの活性を刺激し、GTP結合型の活性型RASタンパク質をGDP結合型の不活性型RASタンパク質に変換するタンパク質である(例えば、Simanshu, D.K., Cell, 2017, Ras Proteins and their Regulators in Human Disease参照)。がんでは、GEFであるSOS1の活性化変化が起こる一方で、GAPであるニューロフィブロミン1(NF-1)またはニューロフィブロミン2(NF-2)の不活性化変異や機能喪失型変異も起こり、SOS1の活性が阻害されず、RASタンパク質を介する下流経路の活性が上昇する状態になる。

【０００７】

そのため、SOS1およびRasファミリーメンバー間の相互作用を阻害する本発明の化合物は、GTP結合型の活性型KRasへの変換を妨げ、それにより、幅広いがん(特にRasフ

ファミリーメンバー関連がん)に対して有効な治療を提供し得る。本発明の化合物は、SOS1-KRas相互作用の阻害剤として有効な治療剤となる可能性があり、Ras関連がん、SOS1関連がんおよびNF1/NF2関連がんを含む様々な形態のがんを治療するために、細胞内のSOS1-KRas相互作用を阻害することでKRasの活性を抑制するのに有用であり得る。

【０００８】

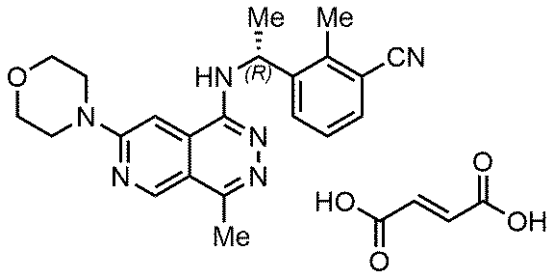
発明の概要

SOS1およびRasファミリーメンバー間の相互作用を阻害でき、GTP結合型の活性型にKRasを変換することを阻止し、それにより、特にRas関連がん、SOS1関連がんおよびNF1/NF2関連がんを含む、幅広いがんに対して有効な治療を提供し得る、新規なSOS1阻害剤を開発する必要がある。

【０００９】

本発明のある態様において、以下の式:

【化１】



で示される化合物が提供される。

【００１０】

フマル酸塩の記載は、フマル酸部分が脱プロトン化され、MRTX-0902部分がプロトン化された塩形態も示し、それが含まれることを意味する。

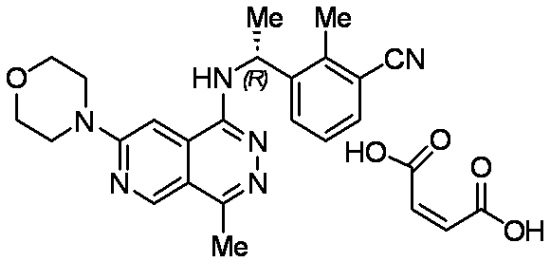
【００１１】

この化合物は、参照により全体が本明細書に組み込まれるWO 2021/127429A1の実施例12-10の一部である、MRTX-0902のフマル酸塩である。

【００１２】

本発明の別の態様において、本発明は、以下の構造:

【化２】



を有するMRTX-0902のマレイン酸塩を提供する。

【００１３】

マレイン酸塩の記載は、マレイン酸部分が脱プロトン化され、MRTX-0902部分がプロトン化された塩形態も示し、それが含まれることを意味する。

【００１４】

本発明の別の態様において、治療上有効量の本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩、ならびに医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【００１５】

また別の態様において、本発明は、細胞中のRasファミリーメンバーおよびSOS1間の関連を阻害することでRasファミリーメンバーの活性を阻害する方法であって、細胞を本願の化合物と接触させることを特徴とする方法を提供する。ある実施態様において、接触

はインビトロで行われる。ある実施態様において、接触はインビボで行われる。
【００１６】
本願は、インビトロまたはインビボの細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を有効量の本願の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは本明細書で定義するその医薬組成物と接触させることを特徴とする方法も提供する。
【００１７】
本願は、治療が必要な患者のがんを治療する方法であって、(a)Rasファミリーメンバーの変異と関連するがん(例えばKRas G12C関連がん)であること決定する(例えば、規制当局(例えばFDA)が承認したアッセイまたはキットを用いて決定する);および(b)治療上有効量の本願の化合物または医薬的に許容される塩、あるいはその医薬組成物を患者に投与することを特徴とする方法も提供する。
【００１８】
本願は、治療が必要な患者のがんを治療する方法であって、(a)SOS1の変異と関連するがん(例えばSOS1関連がん)であることを決定する(例えば、規制当局(例えばFDA)が承認したアッセイまたはキットを用いて決定する);および(b)治療上有効量の本願の化合物または医薬的に許容される塩、あるいはその医薬組成物を患者に投与することを特徴とする方法も提供する。
【００１９】
本願は、治療が必要な患者のがんを治療する方法であって、(a)NF-1またはNF-2機能喪失型変異と関連するがん(例えばNF1/NF2関連がん)であることを決定する(例えば、規制当局(例えばFDA)が承認したアッセイまたはキットを用いて決定する);および(b)治療上有効量の本願の化合物または医薬的に許容される塩、あるいはその医薬組成物を患者に投与することを特徴とする方法も提供する。
【００２０】
本願は、SOS1の活性を阻害するための医薬の製造における、本明細書で定義する本願の化合物、またはその医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物の使用も提供する。
【００２１】
本願は、SOS1関連疾患または障害を治療するための医薬の製造における、本明細書で定義する本願の化合物、またはその医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物の使用も提供する。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
本発明は、SOS1阻害剤に関する。特に本発明は、SOS1活性を阻害する化合物、治療上有効量の当該化合物を含む医薬組成物、およびその使用方法に関する。
【００２３】
<u>定義</u>
特に断りが無い限り、本明細書で用いるあらゆる専門用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を持つ。特許、特許出願、および本明細書で言及されている刊行物は全て、本開示と一致する範囲で参照により組み込まれる。用語および範囲は、特に明確な定義がない限り、一般的に定義された定義を意味する。
【００２４】
簡便のため、化学基は全体を通して、主に1価の化学基(例えばアルキル、アリールなど)として定義および言及される。ただし、これらの用語は、当業者に明らかな適切な構造においては、対応する多価の基を示すために用いられてもよい。例えば、「アルキル」基は一般に、1価の基(例えばCH_3-CH_2-)を指すが、状況によっては2価の結合基が「アルキル」であることがあり、その場合、当業者は、アルキルが用語「アルキレン」に相当する2価の基(例えば-CH_2-CH_2-)であることを理解するであろう(同様に、2価の基が必要であり、「アリール」であると記載されている状況では、当業者は当該用語「アリール」が、対応する2価の基であるアリーレンを指すことを理解するであろう。)。全ての原

子は、結合を形成するための、通常の原子価(すなわち、炭素は4、Nは3、Oは2であり、SはSの酸化状態によって2、4、または6と異なる)を有すると理解されている。

【００２５】

本明細書で用いる「KRas G12C」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからシステインへ置換された、哺乳類KRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01116のバリアントp.Gly12Cysで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００２６】

本明細書で用いる「KRas G12D」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからアスパラギン酸へ置換された、哺乳類KRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01116のバリアントp.Gly12Aspで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００２７】

本明細書で用いる「KRas G12S」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからセリンへ置換された、哺乳類KRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01116のバリアントp.Gly12Serで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００２８】

本明細書で用いる「KRas G12A」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからアラニンへ置換された、哺乳類KRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01116のバリアントp.Gly12Alaで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００２９】

本明細書で用いる「KRas G13D」とは、13番目のアミノ酸がグリシンからアスパラギン酸へ置換された、哺乳類KRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01116のバリアントp.Gly13Aspで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００３０】

本明細書で用いる「KRas G13C」とは、13番目のアミノ酸がグリシンからシステインへ置換された、哺乳類KRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01116のバリアントp.Gly13Cysで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００３１】

本明細書で用いる「KRas Q61L」とは、61番目のアミノ酸がグルタミンからロイシンへ置換された、哺乳類KRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01116のバリアントp.Gln61Leuで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００３２】

本明細書で用いる「KRas A146T」とは、146番目のアミノ酸がアラニンからトレオニンへ置換された、哺乳類KRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01116のバリアントp.Ala146Thrで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００３３】

本明細書で用いる「KRas A146V」とは、146番目のアミノ酸がアラニンからバリンへ置換された、哺乳類KRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01116のバリアントp.Ala146Valで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００３４】

本明細書で用いる「KRas A146P」とは、146番目のアミノ酸がアラニンからプロリンへ置換された、哺乳類KRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドン

および残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01116のバリアントp.Ala146Proで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００３５】

本明細書で用いる「HRas G12C」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからシステインへ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトHRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Gly12Cysで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００３６】

本明細書で用いる「HRas G12D」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからアスパラギン酸へ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトHRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Gly12Aspで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００３７】

本明細書で用いる「HRas G12S」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからセリンへ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトHRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Gly12Serで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００３８】

本明細書で用いる「HRas G12A」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからアラニンへ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Gly12Alaで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００３９】

本明細書で用いる「HRas G13D」とは、13番目のアミノ酸がグリシンからアスパラギン酸へ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトHRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Gly13Aspで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００４０】

本明細書で用いる「HRas G13C」とは、13番目のアミノ酸がグリシンからシステインへ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトHRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Gly13Cysで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００４１】

本明細書で用いる「HRas Q61L」とは、61番目のアミノ酸がグルタミンからロイシンへ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトHRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Gln61Leuで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００４２】

本明細書で用いる「HRas A146T」とは、146番目のアミノ酸がアラニンからトレオニンへ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Ala146Thrで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００４３】

本明細書で用いる「HRas A146V」とは、146番目のアミノ酸がアラニンからバリンへ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Ala146Valで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００４４】

本明細書で用いる「HRas A146P」とは、146番目のアミノ酸がアラニンからプロリンへ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドン

および残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Ala146Proで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００４５】

本明細書で用いる「NRas G12C」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからシステインへ置換された、哺乳類NRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01111のバリアントp.Gly12Cysで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００４６】

本明細書で用いる「NRas G12D」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからアスパラギン酸へ置換された、哺乳類NRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01111のバリアントp.Gly12Aspで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００４７】

本明細書で用いる「NRas G12S」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからセリンへ置換された、哺乳類NRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01111のバリアントp.Gly12Serで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００４８】

本明細書で用いる「NRas G12A」とは、12番目のアミノ酸がグリシンからアラニンへ置換された、哺乳類NRasタンパク質の変異体をいう。ヒトKRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01111のバリアントp.Gly12Alaで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００４９】

本明細書で用いる「NRas G13D」とは、13番目のアミノ酸がグリシンからアスパラギン酸へ置換された、哺乳類NRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01111のバリアントp.Gly13Aspで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００５０】

本明細書で用いる、「HNRas G13C」とは、13番目のアミノ酸がグリシンからシステインへ置換された、哺乳類NRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01111のバリアントp.Gly13Cysで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００５１】

本明細書で用いる「HRas Q61L」とは、61番目のアミノ酸がグルタミンからロイシンへ置換された、哺乳類HRasタンパク質の変異体をいう。ヒトHRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01112のバリアントp.Gln61Leuで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００５２】

本明細書で用いる「NRas A146T」とは、146番目のアミノ酸がアラニンからトレオニンへ置換された、哺乳類NRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01111のバリアントp.Ala146Thrで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００５３】

本明細書で用いる「NRas A146V」とは、146番目のアミノ酸がアラニンからバリンへ置換された、哺乳類NRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01111のバリアントp.Ala146Valで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００５４】

本明細書で用いる「NRas A146P」とは、146番目のアミノ酸がアラニンからプロリンへ置換された、哺乳類NRasタンパク質の変異体をいう。ヒトNRasのアミノ酸コドン

および残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot P01111のバリアントp.Ala146Proで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００５５】

本明細書で用いる「Rasファミリーメンバー」または「Rasファミリー」とは、KRas、HRas、NRas、およびそのG12、G13、Q61およびA146などでの活性型変異体をいう。

【００５６】

本明細書で用いる「Rasファミリー関連疾患または障害」は、Ras活性型変異(例えばG12、G13、Q61またはA146の位置でのRas変異)が関連または介在または存在する疾患または障害をいう。例として、以下に限らないが、Rasファミリー関連疾患または障害とは、KRas、HRasまたはNRas G12C関連がん、KRas、HRasまたはNRas G12D関連がん、KRas、HRasまたはNRas G12S関連がん、KRas、HRasまたはNRas G12A関連がん、KRas、HRasまたはNRas G13D関連がん、KRas、HRasまたはNRas G13C関連がん、KRas、HRasまたはNRas Q61X関連がん、KRas、HRasまたはNRas A146T関連がん、KRas、HRasまたはNRas A146V関連がんまたはKRas、HRasまたはNRas A146P関連がんである。

【００５７】

本明細書で用いる「SOS1」とは、哺乳類のSon of sevenlessホモログ1(SOS1)酵素をいう。

【００５８】

本明細書で用いる「SOS1関連疾患または障害」は、SOS1活性型変異が関連または介在または存在する疾患または障害をいう。SOS1活性型変異の例には、SOS1 N233SおよびSOS1 N233Y変異が挙げられる。

【００５９】

本明細書で用いる「SOS1 N233S」とは、233番目のアミノ酸がグルタミンからセリンへ置換された、哺乳類SOS1タンパク質の変異体をいう。ヒトSOS1のアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot Q07889のバリアントp.Gln233Serで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００６０】

本明細書で用いる「SOS1 N233Y」とは、233番目のアミノ酸がグルタミンからチロシンへ置換された、哺乳類SOS1タンパク質の変異体をいう。ヒトSOS1のアミノ酸コドンおよび残基の位置の配置は、UniProtKB/Swiss-Prot Q07889のバリアントp.Gln233Tyrで同定されるアミノ酸配列に基づいている。

【００６１】

本明細書で用いる「SOS1阻害剤」は、本明細書に記載の構造で示される本発明の化合物をいう。これらの化合物はSOS1と、Rasファミリー変異体またはSOS1活性型変異との相互作用の全てまたは一部を抑制的に阻害することができ、それによりRasファミリーメンバー-SOS1複合体のヌクレオチド交換活性を減縮および/または調節することができる。

【００６２】

本明細書で用いる「NF-1/NF-2関連疾患または障害」は、ニューロフィブロミン(NF-1)遺伝子またはニューロフィブロミン2(NF-2)遺伝子における機能喪失型変異が関連または介在または存在する、疾患または障害をいう。

【００６３】

本明細書で用いる「機能喪失型変異」とは、標的細胞または標的がん細胞中のタンパク質をコードする遺伝子の挿入および欠失ならびにホモ接合性欠失を含む、任意の点突然変異、スプライシング異常、融合、ナンセンス変異(アミノ酸のコドンが終止コドンに変化する変異)、インフレーム変異またはフレームシフト変異をいい、コードするタンパク質の存在、活性および/または機能が部分的または完全に喪失することをいう。

【００６４】

用語「アミノ」は、-NH_2をいう。

【００６５】

用語「アセチル」は、-$C(O)CH_3$をいう。

【００６６】

本明細書で用いる用語「アシル」は、アルキルおよびアリール部分が本明細書で定義される置換基である、アルキルカルボニルまたはアリールカルボニルをいう。

【００６７】

本明細書で用いられる用語「アルキル」は、1～12個の炭素原子を含む直鎖および分岐鎖脂肪族をいう。そのため、「アルキル」には、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}およびC_{12}の基が含まれる。アルキル基の例には、以下に限らないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられる。

【００６８】

本明細書で用いる用語「アルケニル」は、2～12個の炭素原子を含み、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和直鎖または不飽和分岐鎖の脂肪族を意味する。そのため、「アルケニル」には、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}およびC_{12}の基が含まれる。アルケニル基の例には、以下に限らないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルが挙げられる。

【００６９】

本明細書で用いる用語「アルキニル」は、2～12個の炭素原子を含み、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する不飽和直鎖または不飽和分岐鎖の脂肪族を意味する。そのため、「アルキニル」には、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}およびC_{12}の基が含まれる。アルキニル基の例には、以下に限らないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルが挙げられる。

【００７０】

「アルキレン」、「アルケニレン」、または「アルキニレン」基とは、他の2つの化学基の間に位置し、それらを繋げるための上記で定義したアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基である。アルキレン基の例には、以下に限らないが、メチレン、エチレン、プロピレン、およびブチレンが挙げられる。アルケニレン基の例には、以下に限らないが、エテニレン、プロペニレン、およびブテニレンが挙げられる。アルキニレン基の例には、以下に限らないが、エチニレン、プロピニレン、およびブチニレンが挙げられる。

【００７１】

用語「アルコキシ」とは、-OC_1-C_6アルキルをいう。

【００７２】

本明細書で用いられる用語「シクロアルキル」とは、3～12個の炭素を含む、飽和および部分不飽和の環状炭化水素基である。そのため、「シクロアルキル」には、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}およびC_{12}の環状炭化水素基が含まれる。シクロアルキル基の例には、以下に限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。

【００７３】

用語「ヘテロアルキル」は、鎖の1つ以上の炭素原子が独立してO、S、またはNR^xで置換され、ここでR^xは水素またはC_1-C_3アルキルである、上記で定義したアルキル基をいう。ヘテロアルキル基の例には、メトキシメチル、メトキシエチルおよびメトキシプロピルが挙げられる。

【００７４】

「アリール」基とは、1～3個の芳香環を含むC_6-C_{14}芳香族部位である。そのため、「アリール」には、C_6、C_{10}、C_{13}、およびC_{14}の環状炭化水素基が含まれる。アリール基とは、例えばC_6-C_{10}アリール基である。具体的なアリール基として、以下に限らないが、フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびフルオレニルが挙げられる。「アリ

ール」基には、縮合環の1つ以上が非芳香族であるが、少なくとも1つの環は芳香族であることを条件とする、縮合多環(例えば二環)式環も含まれる(例えばインデニル)。

【００７５】

「アラルキル」または「アリールアルキル」基には、アルキル部分を介して他の基に結合する、アルキル基に共有結合するアリール基が含まれる。アラルキル基は、例えば-(C1-C6)アルキル(C6-C10)アリールであり、以下に限らないが、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルが含まれる。

【００７６】

「ヘテロシクリル」または「複素環」基とは、3～12個の原子(3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個の原子)、または3～12個の原子(3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13個の原子)を含む単環または二環(縮合環、スピロ環または架橋環)構造である(例えば、1以上の環原子が独立して-C(O)-、N、NR^4、O、SまたはS(O)$_2$であり、残りの環原子が4級またはカルボニル炭素である、4～8個の原子)。複素環基の例として、以下に限らないが、エポキシ、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、チアニル、ジチアニル、トリチアニル、アザチアニル、オキサチアニル、ジオキソラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、デカヒドロキノリニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、チオモルホリニル、ジメチルモルホリニル、およびモルホリニルが挙げられる。

【００７７】

本明細書で用いる「ヘテロシクリル」とは、結合を介して別の基に共有結合するヘテロシクリル基をいう。

【００７８】

本明細書で用いる用語「ヘテロアリール」は、5～14個の環原子、好ましくは5、6、10、13または14個の環原子を含み; 6、10、または14個のπ電子を1個、2個または3個の環を含む環状構造で共有し; さらに炭素原子に加え、1～3個のヘテロ原子(それぞれ独立してN、O、またはS)を含む基をいう。「ヘテロアリール」には、1つ以上の縮合環が非芳香族である縮合多環(例えば二環、三環)式環も含まれる(どの環が結合しているかは問わない)。ただし、少なくとも1つの環が芳香族であり、少なくとも1つの環がN、O、またはSの環原子を含むことが条件である。

【００７９】

ヘテロアリール基の例には、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン、2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル

、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられる。

【００８０】

「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」基には、結合を介して別の基に共有結合するヘテロアリール基が含まれる。ヘテロアルキル基の例には、C_1-C_6アルキル基および5、6、9、または10個の環原子を有するヘテロアリール基が含まれる。ヘテロアラルキル基の例にはピリジルメチル、ピリジルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チアゾリルメチル、チアゾリルエチル、ベンゾイミダゾリルメチル、ベンゾイミダゾリルエチル、キナゾリニルメチル、キノリニルメチル、キノリニルエチル、ベンゾフラニルメチル、インドリニルエチル、イソキノリニルメチル、イソインドリルメチル、シンノリニルメチル、およびベンゾチオフェニルエチルが挙げられる。隣接するOおよび/またはS環原子を含む化合物は、この用語の範囲から特に除外される。

【００８１】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」または「ヘテロシクリレン」基とは、他の2つの化学基の間に位置し、それらを繋げるための、それぞれ上記で定義した、2価のアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基である。

【００８２】

ある部位(例えばシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、尿素など)が、本明細書で置換基を明示することなく「適宜置換されていてもよい」と記載されている場合、当該基は、適宜1～4個、好ましくは1～3個、より好ましくは1または2個の非水素置換基を有してもよいことを意味する。

【００８３】

本明細書で用いられる用語「ハロゲン」または「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素、またはヨウ素をいう。

【００８４】

用語「ハロアルキル」とは、1つ以上の水素がハロゲンで置換されているアルキル鎖をいう。ハロアルキルは、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロクロロメチル、クロロメチル、およびフルオロメチルである。

【００８５】

用語「ヒドロキシアルキル」は、-アルキレン-OHをいう。

【００８６】

本明細書で用いる用語「対象」、「個体」、または「患者」は同義で用いられ、哺乳類(例えばマウス、ラット、その他の齧歯動物、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒト)を含む任意の動物をいう。一部の実施態様において、患者はヒトである。一部の実施態様において、対象は、治療および/または予防する疾患または障害の少なくとも1つの症状を経験および/または発症している。一部の実施態様において、対象はKRas G12またはG13が変異したがんに罹患していると同定または診断されている(例えば、規制当局(例えばFDA)が承認したアッセイまたはキットを用いて決定されている)。一部の実施態様において対象は、KRas G12C変異、KRas G12D変異、KRas G12S変異、KRas G12A変異、KRas G13D変異またはKRas G13C変異を示す腫瘍の患者である(例えば、規制当局が承認したアッセイまたはキットを用いて決定されている)。対象は、KRas G12C変異、KRas G12D変異、KRas G12S変異、KRas G12A変異、KRas G13D変異またはKRas G13C変異を示す腫瘍の患者であり得る(例えば、規制当局(例えばFDA)が承認したアッセイまたはキットを用いて同定されている)。対象は、KRas G12C変異、KRas G12D変異、KRas G12S変異、KRas G12A変異、KRas G13D変異またはKRas G13C変異を有する腫瘍の患者であり得る(例えば、当該腫瘍は

規制当局(例えばFDA)が承認したキットまたはアッセイを用いて当該変異を有すると同定されている)。一部の実施態様において対象は、KRas G12またはG13遺伝子に関連するがんに罹患している疑いがある。一部の実施態様において、対象に、KRas G12C変異を有する腫瘍の患者であることを示唆するカルテがある(当該カルテは、上記対象が本願の組成物で治療されるべきであることを適宜示唆してもよい)。

【００８７】

本明細書で用いる用語「小児患者」は、診断または治療時に16才未満である患者をいう。用語「小児」は様々な亜集団:新生児(出生から生後1ヵ月まで);幼児(生後1ヵ月から2歳まで);小児(2歳から12歳まで);および青年(12歳から21歳まで(22歳の誕生日までを含むがその日を含まない))に細分化され得る。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002;およびAvery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994

【００８８】

本明細書で用いる化合物の「有効量」とは、SOS1酵素活性を抑制または阻害するのに十分な量である。

【００８９】

本明細書で用いる化合物の「治療上有効量」とは、症状を改善するか、何らかの症状を軽減する、あるいは症状の進行を停止するか逆転させる、あるいはSOS1活性抑制または阻害するのに十分な量である。当該量は、単回投与として、またはレジメン通りに効果的に投与され得る。

【００９０】

本明細書で用いる「治療」は、患者の状態、障害または疾患の症状または病変が改善する、またはそうでなければ良い方向に変化する、任意の方法を意味する。

【００９１】

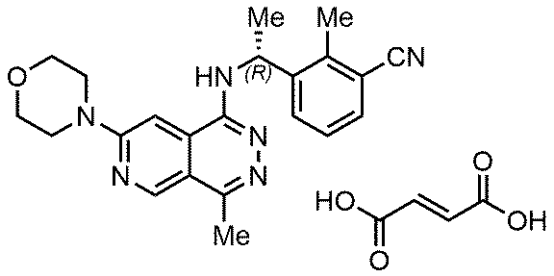
本明細書で用いる「特定の化合物または医薬組成物の投与による特定の障害の症状の改善」とは、永続的であるか一時的であるか、持続的であるか一過性であるかを問わず、組成物の投与に起因または関連し得る、任意の緩和をいう。

【００９２】

化合物

本発明のある態様において、以下の式:

【化３】



で示される化合物が提供される。

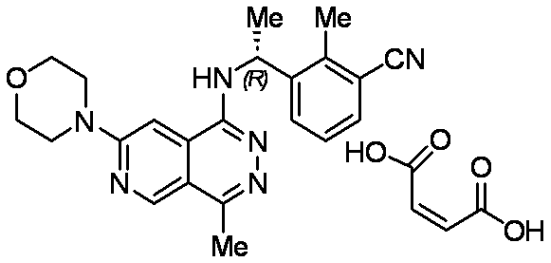
【００９３】

上記化合物は、MRTX-0902のフマル酸塩として知られる。

【００９４】

本発明の別の態様において、本発明は以下の構造:

【化４】



を有するＭＲＴＸ-０９０２のマレイン酸塩を提供する。

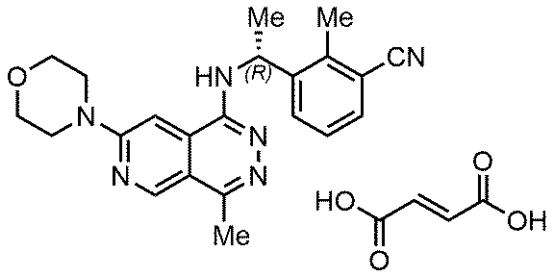
【００９５】

本願化合物は、医薬組成物に製剤化されてもよい。

【００９６】

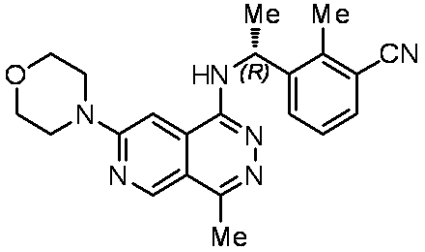
ＭＲＴＸ-０９０２のフマル酸塩:

【化５】



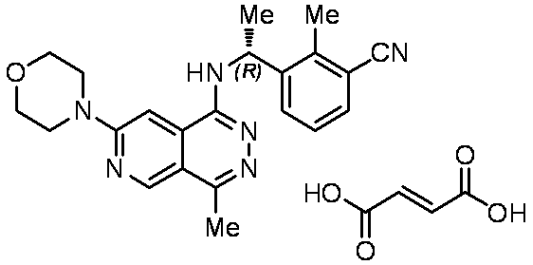
は以下のように製造され得る。

【化６】



を溶媒中でフマル酸と反応させ、以下の構造:

【化７】

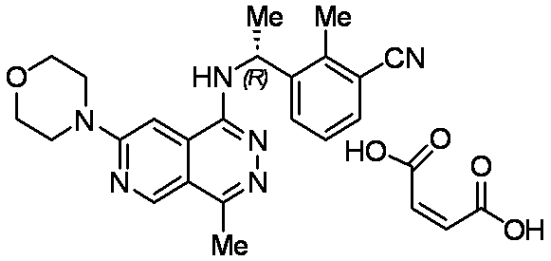


を有する化合物を製造する。

【００９７】

ある実施態様において、溶媒は、ジメチルアセトアミド(ＤＭＡｃ)、ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)、2-メチルテトラヒドロフラン(2-ＭｅＴＨＦ)、アセトニトリル(ＭｅＣＮ)、ジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)、N-メチルピロリドン(ＮＭＰ)、トルエン、および式R-OHの式中、Rがアルキル、アリルまたはアリールであるアルコールからなる群から選択される。好ましい実施態様において、溶媒はエタノ

ールである。
【００９８】
ＭＲＴＸ-０９０２のマレイン酸塩
【化８】



は、同様の手順(例えば、ＭＲＴＸ-０９０２を溶媒中でマレイン酸と反応)で製造され得る。
【００９９】
医薬組成物
別の態様において、本発明は、本発明に記載のＳＯＳ１阻害剤および医薬的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。本発明の化合物は、当該分野で周知の任意の方法で製剤化されてもよく、以下に限らないが、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、または直腸内投与を含む任意の経路で投与するために製造されてもよい。ある実施態様において、本発明の化合物は病院で静脈内投与される。ある他の実施態様において、投与は好ましくは経口投与であってもよい。
【０１００】
担体の特徴は投与経路によって異なる。本明細書で用いる用語「医薬的に許容される」とは、生物の系(例えば細胞、細胞培養物、組織、または生物)に適合し、活性成分の生物活性の有効性を阻害しない、毒性のない物質を意味する。そのため、本発明に記載の組成物は、阻害剤に加え、希釈剤、充填剤、塩、緩衝液、安定化剤、可溶化剤、および当該分野に周知のその他の物質が含まれ得る。医薬的に許容される製剤の製造は、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990に記載されている。
【０１０１】
本明細書で用いる用語「医薬的に許容される塩」とは、上記化合物の所望の生物活性を維持しながらも、望ましくない毒性作用を最小限にした塩、または全く示さない塩をいう。そのような塩の例には、以下に限らないが、無機酸(例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)と形成される酸付加塩、および有機酸(例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、フマル酸およびポリガラクツロン酸)と形成される酸付加塩が含まれる。化合物は当業者に公知の医薬的に許容される４級塩としても投与され、特に式--ＮＲ+Ｚ-(式中、Ｒは水素、アルキル、またはベンジルであり、Ｚは塩化物、臭化物、ヨウ化物、--Ｏ-アルキル、トルエンスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、またはカルボン酸塩(例えば安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、マンデル酸塩、ベンジル酸塩、およびジフェニル酢酸塩)を含むカウンターイオンである)の４級アンモニウム塩が含まれ得る。
【０１０２】
活性化合物は、治療する患者に重大な毒性作用を引き起こすことなく、治療上の有効量を患者に送達するのに十分な量で、医薬的に許容される担体または希釈剤に含まれる。上記の全ての条件に合致する活性化合物の用量は、１日あたり約０.０１～３００ｍｇ/ｋｇ、好ましくは１日あたり０.１～１００ｍｇ/ｋｇ、より一般的には１日あたり０.５～約２５ｍｇ/ｋｇ(レシピエントの体重)の範囲である。典型的な局所投与量は、適切な担体中、０.０１～３％ｗｔ/

wtの範囲である。医薬的に許容される誘導体の有効な用量の範囲は、送達される親化合物の重量に基づいて算出され得る。誘導体がそれ自体で活性を示す場合、有効な用量は上記のように誘導体の重量を用いて推定され得るか、または当業者に公知の別の方法により推定され得る。

【０１０３】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、本明細書に記載の方法に用いられてもよい。

【０１０４】

使用方法

また別の態様において、本発明は、細胞のSOS1活性を阻害する方法であって、SOS1活性の阻害が望ましい細胞をインビトロで有効量の本願の化合物、その医薬的に許容される塩、あるいは当該化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを特徴とする方法を提供する。

【０１０５】

本願の組成物および方法は、細胞におけるSOS1活性の阻害に特に有用であると考えられる。ある実施態様において、SOS1活性の阻害が望ましい細胞を、インビボで治療上有効量の本願の化合物と接触し、SOS1活性が抑制される。他の実施態様において、本願の化合物を含む治療上有効量の医薬的に許容される塩または医薬組成物が用いられてもよい。ある実施態様において、細胞にRasファミリーメンバー(例えばKRas、HRas、またはNRas)の活性型変異が存在する。ある実施態様において、細胞に異常なSOS1活性がある。ある実施態様において、異常なSOS1活性はSOS1活性型変異の結果である。ある実施態様において、SOS1活性型変異はN233SまたはN233Yの変異である。ある実施態様において、細胞に異常なNF-1またはNF-2活性が存在する。ある実施態様において、異常なNF-1またはNF-2活性はNF-1またはNF-2活性型変異の結果である。

【０１０６】

この方法は、SOS1活性を抑制することで、SOS1およびRasファミリーメンバー間の相互作用を阻害し、GTP結合型RASタンパク質を増加させ、それによりGTPヌクレオチド交換反応を減少または阻害し、RasファミリーメンバーをGDP結合型の不活性型に固定し、下流のRas介在シグナル伝達を阻害するように設計されている。望ましいSOS1の抑制を行うための特定の治療計画に従って、細胞に単回投与または複数回投与してもよい。

【０１０７】

別の態様において、がんを治療する方法であって、がん患者に治療上有効量の本願の化合物、その医薬的に許容される塩、あるいは本願化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを特徴とする方法を提供する。ある実施態様において、当該がんは、Rasファミリー関連がんである。ある実施態様において、当該がんは、SOS1関連がんである。ある実施態様において、当該がんは、NF1/NF2関連がんである。

【０１０８】

本願の組成物および方法は、様々ながんの治療に用いられてもよく、当該がんには、例えば前立腺、乳房、脳、皮膚の腫瘍、子宮頸癌、精巣癌などが含まれる。特に、本発明の組成物および方法によって治療され得るがんには、以下に限らないが、例えば星状膠細胞、乳房、頸部、結腸直腸、子宮内膜、食道、胃、頭頸部、肝細胞、喉頭、肺、口、卵巣、前立腺および甲状腺の上皮性悪性腫瘍および肉腫が挙げられる。より具体的には、これらの化合物は、心臓の肉腫(血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫; 肺のがん: 気管支癌(扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん)、肺胞(気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、肺過誤腫、中皮腫; 消化器のがん: 食道のがん(扁平上皮癌、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃のがん(上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓のがん(膵管腺がん、インスリン産生膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍)、小腸のがん(腺がん、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)、大腸のがん(腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平

滑筋腫); 尿路生殖器のがん: 腎臓のがん(腺がん、ウィルムス腫瘍(腎芽腫)、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道のがん(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺がん)、前立腺のがん(腺がん、肉腫)、精巣のがん(精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形腫、絨毛癌、非上皮性悪性腫瘍、間質細胞腫、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫); 肝臓のがん: 肝細胞癌、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫; 胆道のがん: 胆嚢癌、脾臓癌、胆管がん; 骨のがん: 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、悪性巨細胞脊索腫、骨軟化症(骨軟骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および骨巨細胞腫; 神経系のがん: 頭蓋骨のがん(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜のがん(髄膜腫、髄膜非上皮性悪性腫瘍、神経膠腫症)、脳の腫瘍(星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫瘍(松果体腫瘍)、膠芽腫、乏突起膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫); 婦人科のがん: 子宮のがん(子宮内膜癌)、子宮頸部のがん(子宮頸癌、子宮頸部異形成)、卵巣のがん(卵巣癌(漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分化癌)、顆粒膜細胞腫、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)、外陰のがん(扁平上皮癌、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫)、腟のがん(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児型横紋筋肉腫)、卵管がん; 血液のがん: 骨髄性白血病(急性および慢性)、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫); 皮膚のがん: 悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異型母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬; および副腎のがん: 神経芽腫を治療してもよい。ある実施態様において、上記がんは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。

【０１０９】

ある実施態様において、上記がんは、Rasファミリー関連がん(例えばKRas、NRasまたはHRas関連がん)である。ある実施態様において、Rasファミリー関連がんとは、非小細胞肺がんまたは膵臓がんである。ある実施態様において、上記がんは、SOS1関連がんである。ある実施態様において、SOS1関連がんとは、肺腺がん、胎児型横紋筋肉腫、セルトリ細胞精巣腫瘍および皮膚の顆粒細胞腫である。ある実施態様において、上記がんは、NF1関連がんである。

【０１１０】

患者に投与する濃度および経路は、治療するがんによって異なる。本願化合物、その医薬的に許容される塩、ならびに当該化合物および塩を含む医薬組成物は、別の抗腫瘍薬化合物(例えば化学療法)と併用されてもよく、または別の治療と(例えば放射線治療または外科手術の術前または術後の補助療法として)組み合わせて用いられ得る。

【０１１１】

一般反応スキーム、中間体および実施例

一般反応スキーム

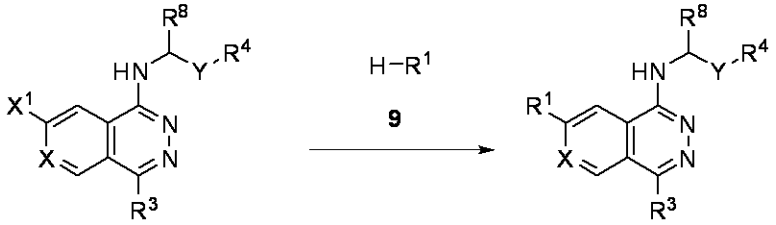
本発明の化合物は、本明細書に記載の合成方法および反応スキームにおいて、市販で入手可能な試薬および中間体を用いて製造されてもよいか、または当業者に周知のその他の試薬および従来の方法を用いて製造されてもよい。

【０１１２】

例えば、本発明の化合物の製造における中間体は、一般反応スキームIII:

【化９】

一般反応スキームIII



7 5

に従って製造されてもよい。

【０１１３】

一般反応スキームIIIにおいて、化合物7は、金属触媒反応または適切な塩基(例えば炭酸セシウム)の存在下でカップリングパートナー(例えばアルコールまたはアミン、H-R^1(9))と求核置換反応し、表題化合物5が得られてもよい。

【０１１４】

上記一般反応スキームIIIにおいて、

R^1は、水素、ヒドロキシル、C_1-C_6アルキル、アルコキシ、-N(R^6)$_2$、-NR^6C(O)R^6、-C(O)N(R^6)$_2$、-SO_2アルキル、-SO_2NR^6アルキル、シクロアルキル、-Q-ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで当該シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ1つ以上のR^2またはL-R^2で適宜置換されていてもよく;

各Qは、独立して結合、OまたはNR^6であり;

Xは、NまたはCR^7であり;

各R^2は、独立してC_1-C_3アルキル、オキソ(すなわちC=O)、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、-C(O)N(R^6)$_2$、-N(R^6)$_2$、-SO_2アルキル、-NR^6C(O)C_1-C_3アルキル、-C(O)シクロアルキル、-C(O)C_1-C_3アルキル、-C(O)ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで当該シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、1つ以上のR^{11}でそれぞれ適宜置換されていてもよく;

R^3は、水素、C_1-C_6アルキル、アルコキシ、-N(R^{10})$_2$、-L-N(R^{10})$_2$、シクロアルキル、ハロアルキルまたはヘテロシクリルであり、ここで当該C_1-C_6アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、1つ以上のR^9でそれぞれ適宜置換されていてもよく;

Yは、結合またはヘテロアリーレンであり;

R^4は、アリールまたはヘテロアリールであり、それぞれ1つ以上のR^5で適宜置換されていてもよく;

各R^5は、独立してヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、C_1-C_3アルキル、ハロアルキル、ハロアルキル-OH、-N(R^6)$_2$、-L-N(R^6)$_2$または-SO_2アルキルであり;

Lは、C_1-C_3アルキレンであり;

各R^6は、独立して水素、C_1-C_3アルキル、ハロアルキル、またはシクロアルキルであり;

R^7は、水素、シアノ、またはアルコキシであり;

R^8は、C_1-C_2アルキルまたはハロC_1-C_2アルキルであり;

各R^9は、独立してヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、シアノ、アルコキシ、またはC_1-C_3アルキルであり;

各R^{10}は、独立して水素、C_1-C_3アルキルまたはシクロアルキルであり;
各R^{11}は、独立してC_1-C_3アルキル、ハロゲンまたはハロアルキルであり;および
R^{12}は、水素、ハロゲンまたはC_1-C_3アルキルである。

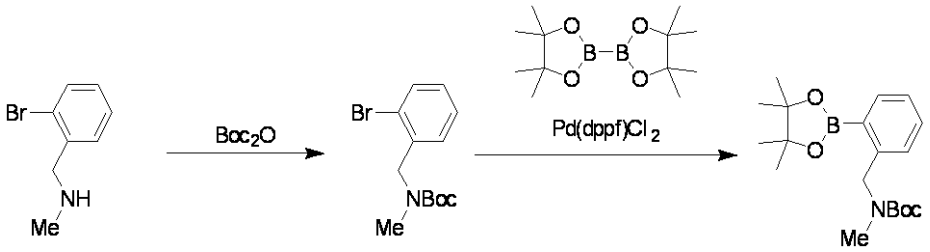
【０１１５】

本発明の化合物を製造するため、下記の中間体が用いられてもよい。

【０１１６】

中間体A

【化１０】



【０１１７】

ステップA:

1-(2-ブロモフェニル)-N-メチルメタンアミン(6.50g、32.5mmol、1当量)/THF(70.0mL)の混合物に、Boc_2O(7.80g、35.7mmol、8.21mL、1.10当量)を25℃で滴下して加え、混合物を25℃で1時間撹拌した。この反応混合物をそのまま減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～10/1)で精製し、tert-ブチル(2-ブロモベンジル)(メチル)カルバメート(7.50g、25.0mmol、76.9%収率)を無色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ 7.55(br d, J=8.0Hz, 1H), 7.34-7.28(m, 1H), 7.22-7.08(m, 2H), 4.61-4.42(m, 2H), 2.94-2.78(m, 3H), 1.60-1.33(m, 9H)

【０１１８】

ステップB:

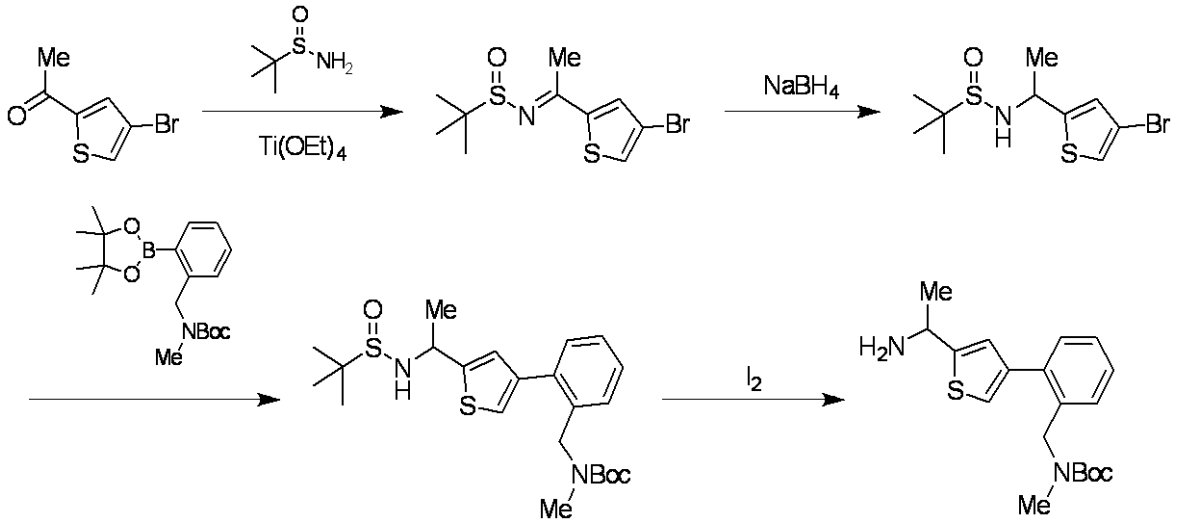
tert-ブチル(2-ブロモベンジル)(メチル)カルバメート(7.00g、23.3mmol、1.00当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(8.88g、35.0mmol、1.50当量)、$Pd(dppf)Cl_2$(1.71g、2.33mmol、0.10当量)、および酢酸カリウム(5.72g、58.3mmol、2.50当量)の混合物/ジオキサン(80.0mL)を脱気し、窒素で3回パージし、次いでこの混合物を窒素雰囲気下、110℃で12時間撹拌した。得られた反応混合物を減圧濃縮して残渣を得て、この残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～10/1)で精製し、tert-ブチルメチル(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)カルバメート(8.00g、23.0mmol、98.8%収率)を無色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ 7.82(br d, J=7.2Hz, 1H), 7.48-7.37(m, 1H), 7.27-7.21(m, 2H), 4.85-4.63(m, 2H), 2.92-2.73(m 3H), 1.54-1.41(m, 9H), 1.35(s, 12H)

【０１１９】

中間体B

【化１１】



【０１２０】

ステップA:

1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)エタン-1-オン(4.00g、19.5mmol、1.10当量)および2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.15g、17.7mmol、1.00当量)/THF(56.0mL)の溶液に、$Ti(OEt)_4$(8.09g、35.5mmol、7.35mL、2.00当量)を加えて70℃で2時間撹拌した。この混合物を水(15.0mL)に注ぎ、5分間撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を石油エーテル/酢酸エチル=5/1(10mL)で洗浄し、濾過し、濾過ケーキを回収し、減圧乾燥し、N-(1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.00g、9.73mmol、54.9%収率)を黄色固体として得た。

^1H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ 7.43 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.2Hz, 1H), 2.72(s, 3H), 1.30(s, 9H)

【０１２１】

ステップB:

N-(1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.70g、12.0mmol、1.00当量)/THF(40.0mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.36g、36.0mmol、3.00当量)を0℃で加え、ゆっくりと25℃に加温し、2時間撹拌した。反応混合物を氷水(15.0mL)に注ぎ、5分間0℃で撹拌した。水層を酢酸エチル(30.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(30.0mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、N-(1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.60g、9.51mmol、79.3%収率、82.0%純度)を黄色油状物として得た。

^1H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ 7.15(s, 1H), 6.98-6.96(s, 1H), 4.81-4.75(m, 1H), 3.55(br d, J=3.6Hz, 1H), 1.59 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.24(s, 9H)

【０１２２】

ステップC:

N-(1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.00g、9.67mmol、1.00当量)およびtert-ブチルメチル(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)カルバメート(5.04g、14.5mmol、1.50当量)/ジオキサン(35.0mL)および水(8.00mL)の溶液に、窒素雰囲気下で$Pd(PPh_3)_4$(1.12g、967μmol、0.10当量)および炭酸セシウム(9.45g、29.01mmol、3.00当量)を加えた。この混合物を窒素雰囲気下、110℃で2時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～1/1)で精製し、tert-ブチル(2-(5-(1-((tert-

ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)チオフェン-3-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(1.40g、3.11mmol、32.1%収率)を黄色油状物として得た。LCMS [M+1]: 451.2

【0123】

ステップD:

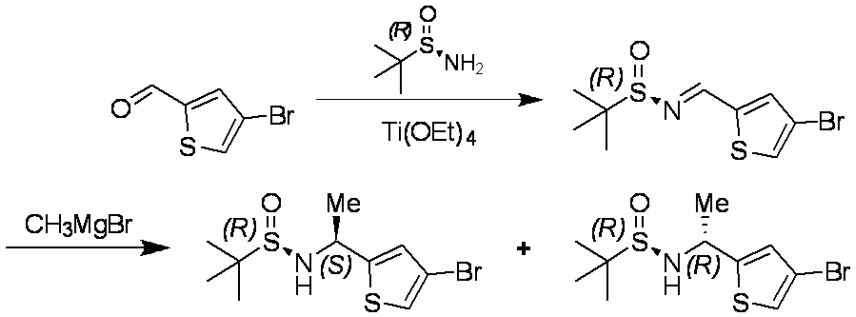
tert-ブチル(2-(5-(1-((tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)チオフェン-3-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(1.40g、4.88mmol、1.00当量)/THF(15.0mL)および水(5.00mL)の溶液に、ヨウ素(232mg、1.46mmol、295μL、0.30当量)を加え、50℃で30分間撹拌した。得られた残渣を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(30.0mL)に注ぎ、5分間撹拌した。水層を酢酸エチル(15.0mL×2)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(30.0mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧濃縮し、tert-ブチル(2-(5-(1-アミノエチル)チオフェン-3-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(1.20g、粗製物)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ 7.36-7.28(m, 3H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.01(s, 1H), 6.91(br s, 1H), 4.49(br d, J=19.2Hz, 2H), 4.40(q, J=6.4Hz, 1H), 2.72(br d, J=19.2Hz, 3H), 1.53(d, J=6.4Hz, 3H), 1.51-1.40(m, 9H)

【0124】

中間体CおよびD

【化12】



【0125】

ステップA:

4-ブロモチオフェン-2-カルボアルデヒド(20.0g、104mmol、1.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(12.1g、99.5mmol、0.95当量)/THF(200mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド(47.8g、209mmol、43.4mL、2.00当量)を加え、25℃で1時間撹拌した。得られた混合物を次いで水(20.0mL)に注ぎ、5分間撹拌し、懸濁液を得た。懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、(R,E)-N-((4-ブロモチオフェン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(20.0g、粗製物)を黄色油状物として得た。LCMS [M+1]: 295.8

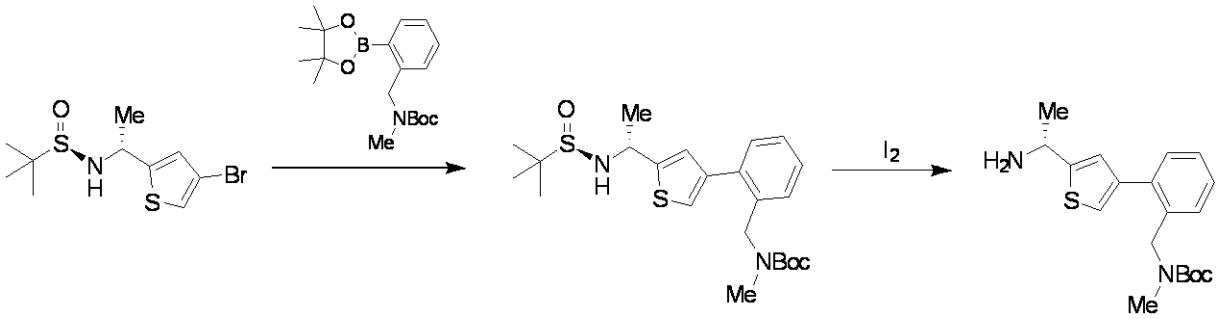
【0126】

ステップB:

(R,E)-N-((4-ブロモチオフェン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(600mg、2.04mmol、1.00当量)/THF(200mL)の溶液に、メチルマグネシウムブロミド(3.00M、2.04mL、3.00当量)を0℃で滴下して加え、25℃で1時間撹拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(3.00mL)を加え、5分間撹拌した。水層を酢酸エチル(3.00mL×2)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(3.00mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を分取TLC(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製し、(R)-N-((S)-1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(第1溶出物、中間体C、120mg、19.0%収率)を黄色油状物として、(R)-N-((R)-1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(第2溶出物、中間体D、150mg、483μmol、23.7%収率)を黄色油状物として得た。

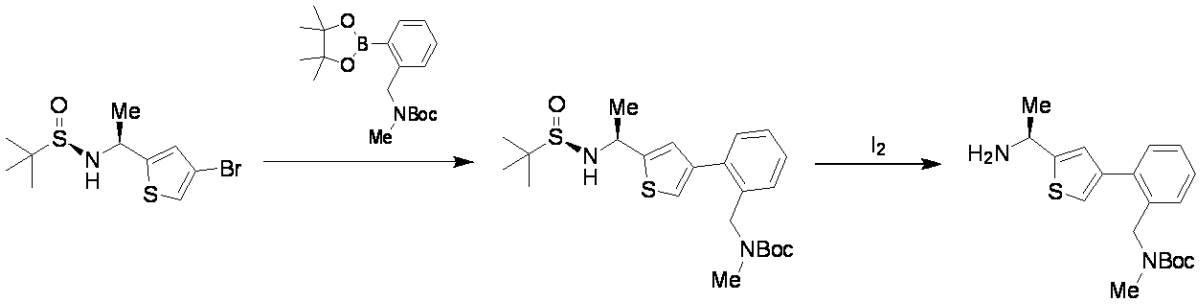
中間体C: ^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ 7.15(d, J=1.6Hz, 1H), 6.97(s, 1H),

4.81-4.75(m, 1H), 3.51(br d, J=3.2Hz, 1H), 1.59(d, J=6.8Hz, 3H), 1.24(s, 9H)
中間体D: ^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ 7.14(d, J=1.6Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 4.81-4.74(m, 1H), 3.39(br d, J=5.6Hz, 1H), 1.65(d, J=6.8Hz, 3H), 1.25(s, 9H)
【０１２７】
中間体E
【化１３】



【０１２８】
ステップA:
(R)-N-((R)-1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(150mg、483μmol、1.00当量)およびtert-ブチルメチル(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)カルバメート(168mg、483μmol、1.00当量)/ジオキサン(1.00mL)および水(0.20mL)の溶液に、窒素雰囲気下、$Pd(PPh_3)_4$(55.9mg、48.3μmol、0.10当量)および炭酸セシウム(473mg、1.45mmol、3.00当量)を加え、窒素雰囲気下の110℃で2時間撹拌し、次いで25℃で減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を分取TLC(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製し、tert-ブチル(2-(5-((R)-1-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)チオフェン-3-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(120mg、266μmol、55.1%収率)を白色固体として得た。LCMS [M+1]=451.1
^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ 7.37-7.29(m, 3H), 7.25(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.95(br s, 1H), 4.88-4.81(m, 1H), 4.48(br d, J=16.0Hz, 2H), 3.44(br d, J=6.0Hz, 1H), 2.73(br d, J=12.8Hz, 3H), 1.71(d, J=6.4Hz, 3H), 1.27(s, 9H), 1.25(s, 9H)
【０１２９】
ステップB:
tert-ブチル(2-(5-((R)-1-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)チオフェン-3-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(120mg、266μmol、1.00当量)/THF(1.00mL)および水(0.20mL)の溶液に、ヨウ素(20.3mg、79.9μmol、16.1μL、0.30当量)を加え、50℃で1時間撹拌した。この反応混合物を次いで25℃に冷却し、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(2.00mL)に注ぎ、5分間撹拌した。水層を酢酸エチル(3.00mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水で洗浄し(3.00mL×3)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30mm×3um; 移動相: [水(0.1%TFA)/ACN]; B%: 28%～38%)で精製し、tert-ブチル(R)-(2-(5-(1-アミノエチル)チオフェン-3-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(40.0mg、113μmol、42.3%収率、純度97.5%)を白色油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ 7.41-7.23(m, 6H), 4.84-4.79(m, 1H), 4.48(s, 2H), 2.73(s, 3H), 1.76(d, J=6.8Hz, 3H), 1.51-1.36(m, 9H)
【０１３０】
中間体F

【化１４】



【０１３１】

ステップA:

(R)-N-((S)-1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(100mg、322μmol、1.00当量)およびtert-ブチルメチル(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)カルバメート(112mg、322μmol、1.00当量)/ジオキサン(1.00mL)および水(0.20mL)の溶液に、窒素雰囲気下で$Pd(PPh_3)_4$(37.2mg、32.2μmol、0.10当量)および炭酸セシウム(315mg、967 umol、3.00当量)を加え、110℃で2時間撹拌した。次いで25℃に冷却して減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を分取TLC(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製し、tert-ブチル(2-(5-((S)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)チオフェン-3-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(100mg、266μmol、68.9%収率)を黄色油状物として得た。LCMS [M+1]=451.1

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ 7.37-7.28(m, 3H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.07(d, J=1.2Hz, 1H), 7.03(br s, 1H), 4.90-4.83(m, 1H), 4.55-4.41(m, 2H), 3.71-3.55(m, 1H), 2.80-2.65(m, 3H), 1.64(d, J=6.8Hz, 3H), 1.52-1.41(m, 9H), 1.26(s, 9H)

【０１３２】

ステップB:

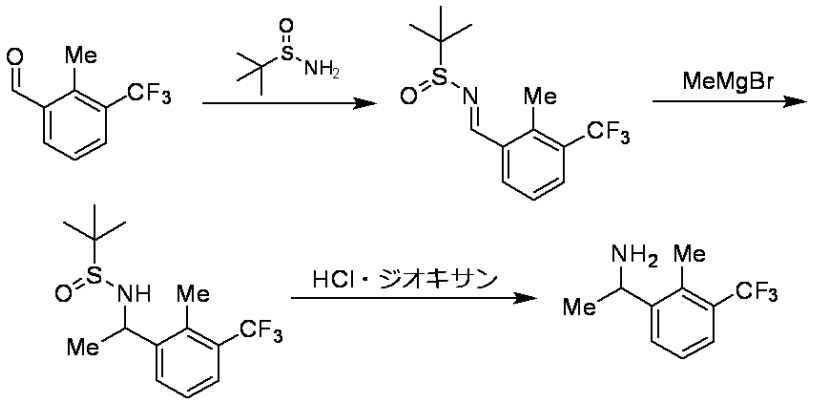
tert-ブチル(2-(5-((S)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)チオフェン-3-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(100mg、266μmol、1.00当量)/THF(1.00mL)および水(0.20mL)の溶液に、ヨウ素(16.9mg、66.6μmol、13.4μL、0.30当量)を加え、50℃で1時間撹拌した。次いで25℃に冷却し、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(2.00mL)に注ぎ、5分間撹拌した。水層を酢酸エチル(3.00mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(3.00mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150×25mm×10um; 移動相: [水(0.1%TFA)/ACN]; B%: 24%～54%)で精製し、tert-ブチル(S)-(2-(5-(1-アミノエチル)チオフェン-3-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(45.0mg、97.7μmol、44.0%収率、TFA塩)を白色油状物として得た。LCMS [M+1]=347.2

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ 7.40(d, J=1.2Hz, 1H), 7.38-7.22(m, 5H), 4.82-4.80(br s, 1H), 4.48(s, 2H), 2.73(s, 3H), 1.75(d, J=6.8Hz, 3H), 1.50-1.35(m, 9H)

【０１３３】

中間体G

【化１５】



【０１３４】

ステップA:

2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(300mg、1.59mmol、1.00当量)および2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(213mg、1.75mmol、1.10当量)/THF(5.00mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド(727mg、3.19mmol、661μL、2.00当量)を加え、25℃で12時間撹拌した。この反応混合物を水(2.00mL)に注ぎ、5分間撹拌して懸濁液を得た。得られた懸濁液を濾過し、減圧濃縮し、2-メチル-N-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(360mg、1.24mmol、77.5%収率)を白色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=8.98(s, 1H), 8.13(d, J=7.6Hz, 1H), 7.78(d, J=7.6Hz, 1H), 7.40(t, J=7.6Hz, 1H), 2.70(d, J=0.8Hz, 3H), 1.29(s, 9H)

【０１３５】

ステップB:

2-メチル-N-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(185mg、635μmol、1.00当量)/THF(5.00mL)の溶液に、窒素雰囲気下、メチルマグネシウムブロミド(227mg、3.00M、635μL、3.00当量)を0℃で滴下して加え、25℃で3時間撹拌した。次いで飽和塩化アンモニウム溶液(10.0mL)でゆっくりと処理した。有機層および水層を分離し、水層を酢酸エチル(5.00mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(10.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～1/1)で精製し、2-メチル-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(150mg、488.0μmol、76.8%収率)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.65-7.54(m, 4H), 7.35-7.28(m, 2H), 5.00-4.87(m, 2H), 2.49(s, 6H), 1.54-1.50(m, 6H), 1.26-1.24(m, 9H), 1.22(s, 9H)

【０１３６】

ステップC:

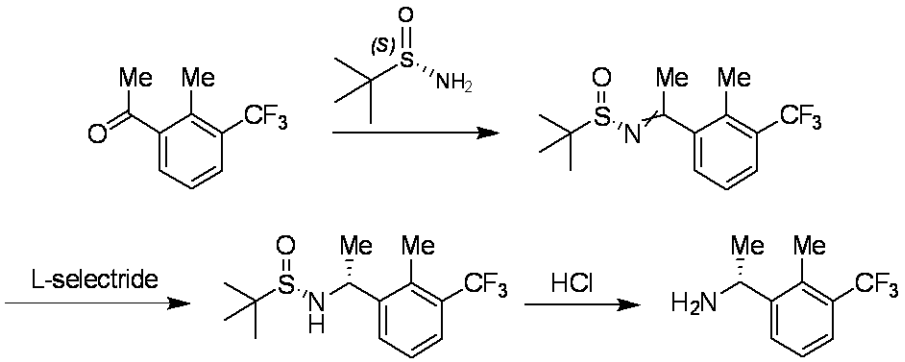
2-メチル-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(150mg、488.0μmol、1.00当量)/HCl(4.0M、ジオキサン、1.00mL)の溶液を25℃で1時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧濃縮し、1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン(45.0mg、38.5%収率)を赤色固体として得た。LCMS [M+1]=204.3

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.78-7.65(m, 2H), 7.56-7.48(m, 1H), 4.93-4.89(m, 1H), 2.52(d, J=0.8Hz, 3H), 1.63(d, J=6.8Hz, 3H)

【０１３７】

中間体H

【化１６】



【０１３８】

ステップA:

1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(8.00g、39.6mmol、1.00当量)および(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.28g、43.5mmol、1.10当量)/THF(80.0mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド(18.1g、79.1mmol、16.4mL、2.00当量)を加え、70℃で2時間撹拌した。この反応混合物を25℃で冷却し、氷水(w/w=1/1、80.0mL)に注いで15分間撹拌し、懸濁液を得た。懸濁液を濾過し、濾液を酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(30.0mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～3/1)で精製し、(S)-2-メチル-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(8.00g、26.2mmol、66.2%収率)を黄色油状物として得た。LCMS [M+1]: 306.2

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ 7.74(br t, J=7.2Hz, 2H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.46(br t, J=7.6Hz, 2H), 7.43-7.30(m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.54 (J=6.8Hz, 3H), 2.48(s, 3H), 2.40(br d, J=16.0Hz, 3H), 1.31(s, 9H), 1.24(br d, J=12.4Hz, 9H)

【０１３９】

ステップB:

(S)-2-メチル-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(8.00g、26.2mmol、1.00当量)/THF(80.0mL)の溶液に、-78℃でL-selectride(7.47g、39.3mmol、8.59mL、1.50当量)を滴下して加え、-78℃で2時間撹拌した。この反応混合物に、0℃で水(10.0mL)を滴下して加え、5分間撹拌した。水層を酢酸エチル(30.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(30.0mL×2)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～3/1)で精製し、(S)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(3.50g、11.4mmol、43.5%収率)を黄色油状物として得た。LCMS [M+1]: 308.0

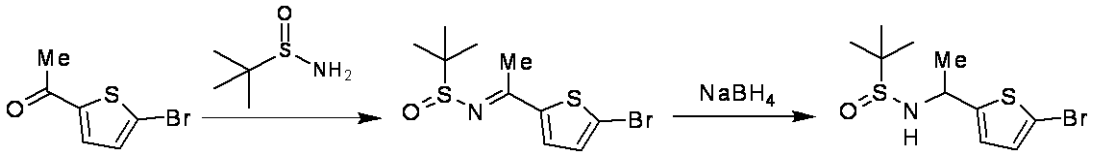
^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.70(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57(d, J=7.6Hz, 1H), 7.39-7.33(m, 1H), 4.94-4.88(m, 1H), 2.48(d, J=1.2Hz, 3H), 1.54(d, J=6.4Hz, 3H), 1.20(s, 9H)

【０１４０】

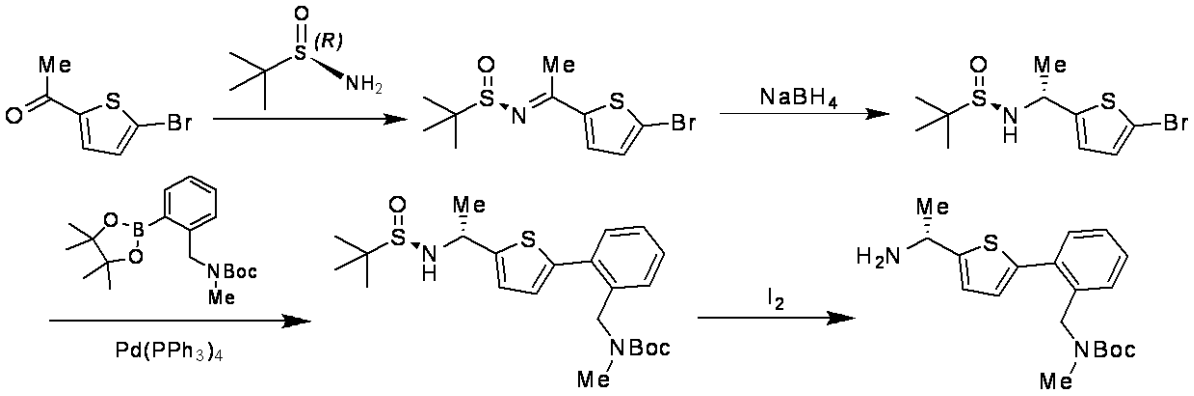
ステップC:

(S)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(1.30g、4.23mmol、1.00当量)/HCl(4M、ジオキサン溶液、15.0mL)の溶液を25℃で30分間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾過ケーキ減圧乾燥し、(R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン(700mg、2.89mmol、68.4%収率、純度99.1%、塩酸塩)を白色固体として得た。LCMS [M+

H]: 204.0
^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.73(t, J=7.6Hz, 2H), 7.54-7.49(m, 1H), 4.92-4.88(m, 1H), 2.52(d, J=0.8Hz, 3H), 1.62(d, J=6.8Hz, 3H)
【0141】
中間体I
【化17】



【0142】
ステップA:
1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エタン-1-オン(11.0g、53.6mmol、1.00当量)/THF(120mL)の溶液に、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(8.45g、69.7mmol、1.30当量)およびチタン(IV)エトキシド(24.5g、107mmol、22.3mL、2.00当量)を加え、窒素雰囲気下の75℃で12時間撹拌した。この反応混合物を25℃に冷却し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を水(200mL)および酢酸エチル(200mL)で希釈し、濾過し、濾液を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(300mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、N-(1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(16.0g、粗製物)を黄色固体として得た。LCMS [M+1]: 308.0
【0143】
ステップB:
N-(1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(16.0g、51.9mmol、1.00当量)/THF(150mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(3.93g、104mmol、2.00当量)を0℃で加え、20℃で1時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20.0mL)をこの反応混合物に滴下して加え、次いで混合物を水(200mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=30/1～2/1)で精製し、N-(1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(12.0g、38.7mmol、74.5%収率)を黄色の油状物として得た。LCMS [M+1]: 309.9
【0144】
中間体J
【化18】



【0145】
ステップA:
1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エタン-1-オン(10.0g、48.8mmol、1.00当量)お

および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(7.68g、63.4mmol、1.30当量)/THF(120mL)の溶液にチタン(IV)エトキシド(22.3g、97.5mmol、20.2mL、2.00当量)を加え、窒素雰囲気下、70℃で12時間撹拌した。この反応混合物を25℃に冷却し、水(200mL)および酢酸エチル(100mL)で希釈し、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、濾液を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、(R,E)-N-(1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(13.0g、粗製物)を褐色の油状物として得た。LCMS [M+1]: 308.2

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.23(d, J=4.0Hz, 1H), 7.04(d, J=4.0Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 1.28(s, 9H)

【0146】

ステップB:

(R,E)-N-(1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(13.0g、42.2mmol、1.00当量)/THF(150mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(4.79g、127mmol、3.00当量)を0℃で加え、窒素雰囲気下、20℃で2時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20.0mL)を該混合物に滴下して加え、水(200mL)で希釈し、得られた水溶液を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=30/1～2/1)で精製し、(R)-N-((R)-1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(6.00g、17.4mmol、41.3%収率、純度90.0%)を褐色固体として得た。LCMS [M+1]: 309.9

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=6.90(d, J=3.6Hz, 1H), 6.80(d, J=3.6Hz, 1H), 4.84-4.66(m, 1H), 3.50(d, J=2.8Hz, 1H), 1.57(d, J=6.4Hz, 3H), 1.23(s, 9H)

【0147】

ステップC:

(R)-N-((R)-1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.00g、6.45mmol、1.00当量)およびtert-ブチルメチル(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)カルバメート(2.69g、7.74mmol、1.20当量)/ジオキサン(20.0mL)および水(2.00mL)の溶液に、窒素雰囲気下で炭酸セシウム(6.30g、19.3mmol、3.00当量)および$Pd(PPh_3)_4$(745mg、645μmol、0.10当量)を加え、窒素雰囲気下の110℃で2時間撹拌した。この反応混合物を次いで25℃に冷却し、水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～1/1)で精製し、tert-ブチル(2-(5-((R)-1-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)チオフェン-2-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(2.60g、5.19mmol、80.6%収率、純度90.0%)を黄色の油状物として得た。LCMS [M+1]: 451.4

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.40-7.32(m, 2H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.01(s, 1H), 6.83(s, 1H), 4.95-4.79(m, 1H), 4.67-4.44(m, 2H), 3.56(d, J=3.2Hz, 1H), 2.93-2.56(m, 3H), 1.64(d, J=6.4Hz, 3H), 1.56-1.36(m, 9H), 1.26(s, 9H)

【0148】

ステップD:

tert-ブチル(2-(5-((R)-1-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)チオフェン-2-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(2.60g、5.77mmol、1.00当量)/THF(20.0mL)および水(4.00mL)の溶液に、ヨウ素(439mg、1.73mmol、349μL、0.30当量)を加え、50℃で2時間撹拌した。この反応混合物を25℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム(50.0mL)で希釈し酢酸エチル(20.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマト

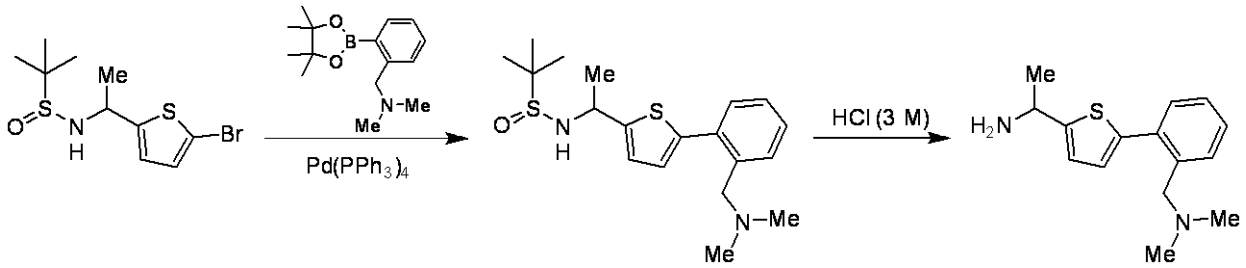
グラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～0/1)で精製し、(R)-tert-ブチル(R)-(2-(5-(1-アミノエチル)チオフェン-2-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(1.50g、3.68mmol、63.8%収率、純度85.0%)を黄色の油状物として得た。LCMS [2M+1]: 693.3

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.39-7.31(m, 2H), 7.30-7.20(m, 2H), 7.01(d, J=2.8Hz, 1H), 6.81(d, J=3.2Hz, 1H), 4.61-4.48(m, 3H), 4.04(s, 2H), 2.73(s, 3H), 1.64(d, J=6.4Hz, 3H), 1.57-1.33(m, 9H)

【0149】

中間体K

【化19】



【0150】

ステップA:

N-(1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(0.50g、1.61mmol、1.00当量)およびN,N-ジメチル-1-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンアミン(505mg、1.93mmol、1.20当量)/ジオキサン(5.00mL)および水(0.50mL)の溶液に炭酸セシウム(1.58g、4.83mmol、3.00当量)および$Pd(PPh_3)_4$(186mg、161μmol、0.10当量)を加え、次いで脱気して窒素で3回パージした。窒素雰囲気下、この混合物を110℃で2時間撹拌した。撹拌完了後、混合物を25℃に冷却し、水(50.0mL)で希釈し、酢酸エチル(20.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～0/1)で精製し、N-(1-(5-(2-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)チオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(450mg、1.15mmol、71.3%収率、純度93.0%)を褐色の油状物として得た。LCMS [M+1]: 365.2

【0151】

ステップB:

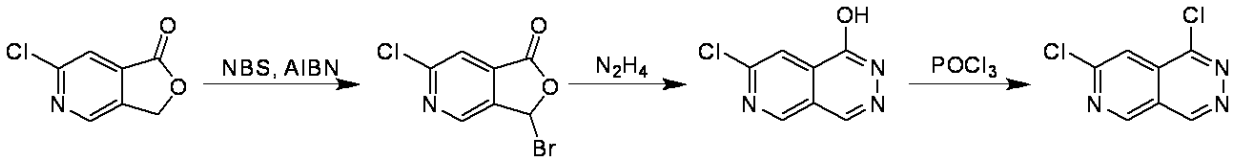
N-(1-(5-(2-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)チオフェン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(410mg、1.12mmol、1.00当量)/THF(4.00mL)の溶液に塩酸(3.00M、375μL、1.00当量)を加え、20℃で2時間撹拌した。撹拌完了後、この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(50.0mL)で希釈し、酢酸エチル(20.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製し、1-(5-(2-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)チオフェン-2-イル)エタンアミン(200mg、691μmol、61.5%収率、純度90.0%)を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.48-7.42(m, 1H), 7.41-7.36(m, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.13(d, J=3.6Hz, 1H), 6.96-6.92(m, 1H), 4.29-4.21(m, 1H), 3.39(s, 2H), 2.14(s, 6H), 1.38(d, J=6.4Hz, 3H)

【0152】

中間体L

【化２０】



【０１５３】

ステップA:

6-クロロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オン(1.50g、8.85mmol、1.00当量)/四塩化炭素(10.0mL)の溶液に、AIBN(145mg、884μmol、0.10当量)およびNBS(1.42g、7.96mmol、0.9当量)を加え、80℃で12時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=50/1～10/1)で精製し、3-ブロモ-6-クロロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オン(1.20g、4.83mmol、54.6%収率)を黄色油状物として得た。LCMS [M+3]: 249.8

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=8.84-8.80(m, 1H), 7.84(s, 1H), 7.47(s, 1H)

【０１５４】

ステップB:

3-ブロモ-6-クロロフロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-オン(1.20g、4.83mmol、1.00当量)/エタノール(20.0mL)の溶液に、ヒドラジン水和物(370mg、7.24mmol、359μL、1.50当量)を0℃で加え、80℃で30分間撹拌した。反応混合物を25℃に冷却し、氷水(1.00mL)に注ぎ、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、濾過ケーキを回収し、真空乾燥し、7-クロロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-オール(800mg、4.41mmol、91.2%収率)を黄色固体として得た。LCMS [M+1] $^+$: 182.0

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=13.08(br s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.10(s, 1H)

【０１５５】

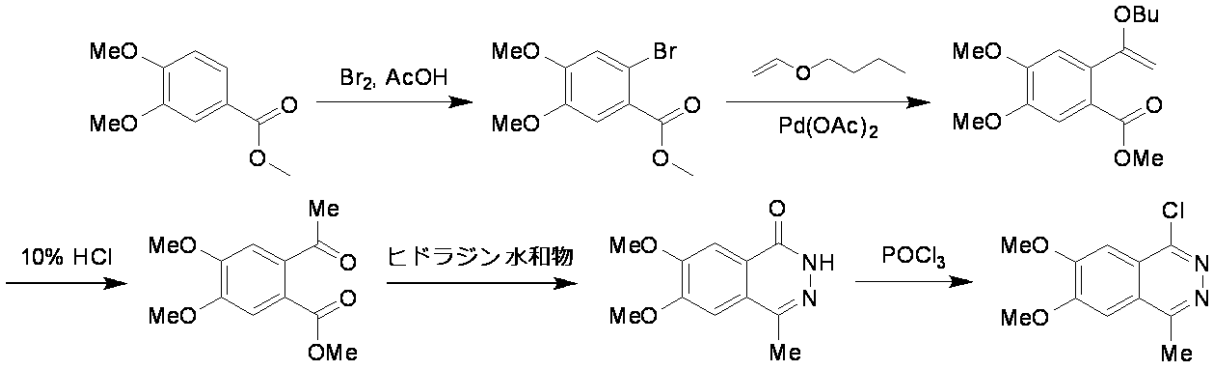
ステップC:

7-クロロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-オール(78.0mg、430μmol、1.00当量)/アセトニトリル(2.00mL)の溶液に、塩化ホスホリル(231mg、1.50mmol、139μL、3.50当量)を25℃で加え、80℃で2時間撹拌した。反応混合物を25℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2.00mL)に注ぎ、5分間0℃で撹拌した。水層を酢酸エチル(3.00mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(2.00mL×3)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、1,7-ジクロロピリド[3,4-d]ピリダジン(65.0mg、粗製物)を赤色固体として得た。LCMS [M+1]: 199.8

【０１５６】

中間体M

【化２１】



【０１５７】

ステップA:
3,4-ジメトキシ安息香酸メチル(10.0g、51.0mmol、1.00当量)/酢酸(50.0mL)の混合物に、0℃で臭素(8.96g、56.1mmol、2.89mL、1.10当量)/酢酸(50.0mL)を1.5時間かけて加えた。この混合物を次いでゆっくりと室温に戻し、45分間撹拌した。撹拌完了後、水(700mL)に注いで反応をクエンチし、30分間撹拌した。次いで撹拌を止め、1時間放置して混合物を濾過した。回収した固体を水(100mL)で洗浄し、亜硫酸ナトリウム水溶液(100mL)で洗浄した。一部の固体を乾燥し、熱メタノール(300mL)に溶解させ、得られた溶液を冷却した。冷却したメタノールの溶液を水(200mL)で処理し、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、濾過ケーキを回収し、減圧乾燥し、2-ブロモ-4,5-ジメトキシ安息香酸メチル(9.00g、32.7mmol、64.2%収率)を白色粉末として得た。
LCMS [M+1]: 275.3
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.36(s, 1H), 7.24(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.79(s, 3H)

【0158】

ステップB:
2-ブロモ-4,5-ジメトキシ-安息香酸メチル(6.00g、21.8mmol、1.00当量)、1-(ビニルオキシ)ブタン(10.9g、109mmol、14.0mL、5.00当量)、$Pd(OAc)_2$(490mg、2.18mmol、0.10当量)、トリフェニルホスフィン(1.14g、4.36mmol、0.20当量)およびトリエチルアミン(2.65g、26.2mmol、3.64mL、1.20当量)/アセトニトリル(60.0mL)の混合物を脱気し、窒素で3回パージした。次いでこの混合物を窒素雰囲気下、100℃で16時間撹拌した。混合物を次いで25℃に冷却し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、2-(1-ブトキシビニル)-4,5-ジメトキシ安息香酸メチル(6.00g、粗製物)を黄色の油状物として得た。これを次のステップに直接用いた。

【0159】

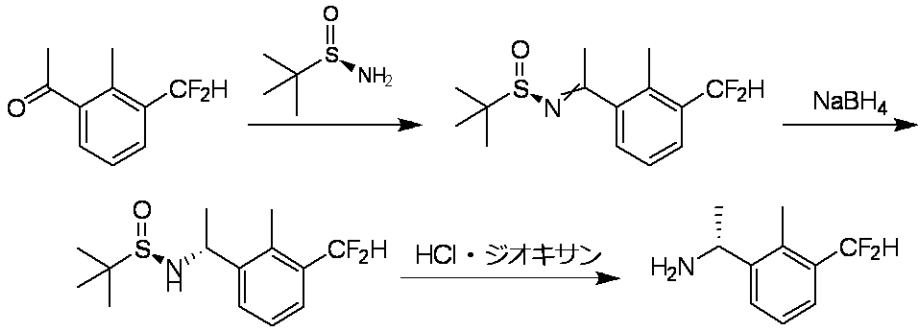
ステップC:
2-(1-ブトキシビニル)-4,5-ジメトキシ安息香酸メチル(6.00g、20.4mmol、1.00当量)/塩酸(10%水溶液、61.2g、168mmol、60.0mL、8.23当量)およびTHF(60.0mL)の混合物を20℃で1時間撹拌した。この反応混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=7とし、次いで有機層を食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を石油エーテル/酢酸エチル=5/1(50.0mL)を用いて20℃で20分間トリチュレートし、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、濾過ケーキを回収し、減圧乾燥し、2-アセチル-4,5-ジメトキシ安息香酸メチル(3.00g、12.6mmol、61.8%収率)を白色固体として得た。
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ=7.26(s, 1H), 7.17(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.46(s, 3H)

【0160】

ステップD:
2-アセチル-4,5-ジメトキシ安息香酸メチル(3.00g、12.6mmol、1.00当量)/エタノール(30.0mL)の溶液に、ヒドラジン水和物(2.22g、37.8mmol、2.16mL、3.00当量)を室温で加え、次いでこの混合物を95℃で30分間撹拌した。この反応混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチルで数回抽出した。有機層をあわせて食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を20℃で20分間酢酸エチル(50.0mL)を用いてトリチュレートし、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、濾過ケーキを回収し、減圧乾燥し、6,7-ジメトキシ-4-メチルフタラジン-1(2H)-オン(2.00g、9.08mmol、72.1%収率)を灰白色固体として得た。LCMS [M+1]: 221.4
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ=12.25(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.21(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.92(s, 3H), 2.48(s, 3H)

【0161】

ステップE:
6,7-ジメトキシ-4-メチルフタラジン-1(2H)-オン(1.30g、5.90mmol、1.00当量)/塩化ホスホリル(13.0mL)の混合物を120℃で12時間撹拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、1-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-メチルフタラジン(1.20g、粗製物)を黄色固体として得た。LCMS [M+1]: 239.0
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ=7.80(s, 1H), 7.64(s, 1H), 4.13(s, 3H), 4.12(s, 3H), 3.08(s, 3H)
【0162】
中間体N
【化22】



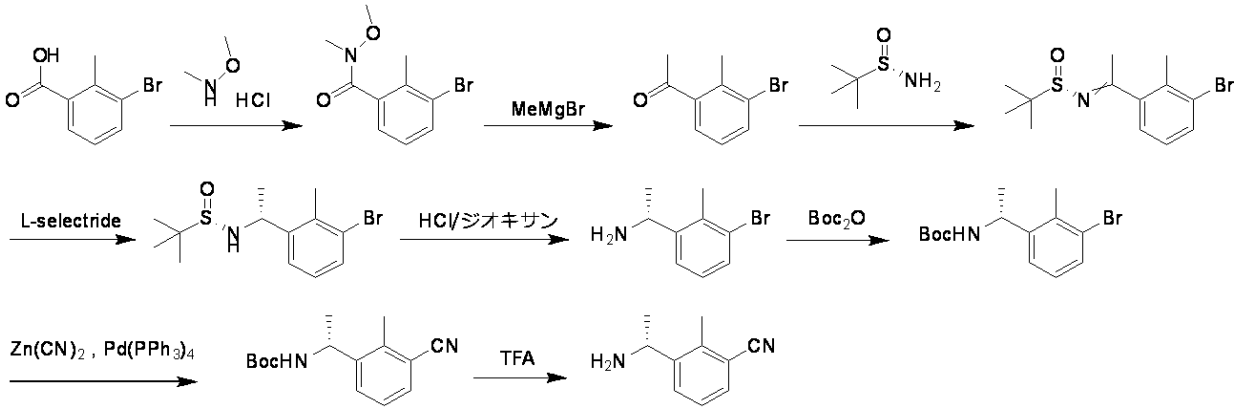
【0163】
ステップA:
1-(3-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)エタン-1-オン(0.37g、1.99mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(10.0mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド(2.27g、9.95mmol、2.06mL、5.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(724mg、5.97mmol、3.00当量)を加え、75℃で16時間撹拌した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20.0mL)を25℃で加えて反応をクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル(45.0mL、15.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(20.0mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0～12%酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、(R,E)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(0.36g、1.19mmol、59.8%収率、純度95.0%)を無色の油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.55-7.62(m, 1H), 7.16-7.51(m, 2H), 6.79-7.13(m, 1H), 2.48-2.73(m, 3H), 2.27-2.47(m, 3H), 1.19-1.30(m, 9H)
【0164】
ステップB:
(R,E)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(340mg、1.18mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(5.00mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(89.5mg、2.37mmol、2.00当量)を加え、0℃で1時間撹拌した。この反応混合物に25℃で水(10.0mL)を加えてクエンチし、次いで酢酸エチル(30.0mL、10.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(10.0mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0～13%酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、(R)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(190mg、643μmol、54.4%収率、純度98.0%)を黄色の油状物として得た。LCMS[M+1]$^+$=290.1
【0165】
ステップC:
(R)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン

-2-スルフィンアミド(140mg、484μmol、1.00当量)/塩酸(4.00M、ジオキサン溶液、7.00mL、57.9当量)の混合物を25℃で1時間撹拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、粗製生成物の(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)エタン-1-アミン(110mg、475μmol、98.2%収率、純度80.0%)を白色固体として得た。これをさらに単離せずに用いた。LCMS[M+1]$^+$=186.0

【0166】

中間体O

【化23】



【0167】

ステップA:

3-ブロモ-2-メチル安息香酸(100g、465mmol、1.00当量)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(68.6g、512mmol、1.10当量、HCl)/DMF(1000mL)の溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート(195g、512mmol、1.10当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(180g、1.40mol、243mL、3.00当量)を加え、25℃で2時間撹拌した。次いで水(1000mL)に注ぎ、15分間撹拌した。水層を酢酸エチル(1000mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(1000mL×5)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、3-ブロモ-N-メトキシ-N,2-ジメチルベンズアミド(120g、粗製物)を黄色油状物として得た。LCMS [M+1]$^+$: 258.0

【0168】

ステップB:

3-ブロモ-N-メトキシ-N,2-ジメチルベンズアミド(120g、465mmol、1.00当量)/THF(100mL)の溶液に、0℃でメチルマグネシウムブロミド(3.0M、180mL、1.16当量)を加え、0～40℃の間で3時間撹拌した。次いで、混合物を0℃に冷却し、塩酸(6.0N、450mL)を滴下して加え、40～45℃の間で2時間撹拌した。次いで混合物を25℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液(9000mL)に注いだ。水層を酢酸エチル(1500mL×3)で抽出し、有機抽出物を合わせて食塩水(1000mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エタン-1-オン(90.0g、422mmol、90.9%収率)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.70(dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 7.62(dd, J=0.8, 7.6Hz, 1H), 7.19(t, J=8.0Hz, 1H), 2.56(s, 3H), 2.46(s, 3H)

【0169】

ステップC:

1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エタン-1-オン(88.0g、413mmol、1.00当量)および(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(60.1g、496mmol、1.20当量)/THF(100mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド (471g、2.07mol、428mL、5.00当量)およびジグリム(55.4g、413mmol、59.1mL、1.00当量)を加え、80℃で2時間撹拌した。次いで水(300mL)に注ぎ、15分間撹拌した。この混合物を次いで濾過し、減圧濃縮

し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=100/1～40/1)で精製し、(S)-N-(1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(110g、348mmol、84.2%収率)を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.63(br t, J=6.8Hz, 2H), 7.28(br d, J=7.6Hz, 1H), 7.17(t, J=8.0Hz, 2H), 7.14-7.02(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.50(br d, J=4.8Hz, 3H), 2.42(s, 3H), 2.31(br d, J=17.2Hz, 3H), 1.31-1.26(m, 9H), 1.24-1.16(m, 9H)

【0170】

ステップD:

(S)-N-(1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(109g、345mmol、1.00当量)/THF(1100mL)の溶液に、L-selectride(1.0M、689mL、2.00当量)を-78℃で加え、-78℃で2時間撹拌した。次いで飽和塩化アンモニウム水溶液(1000mL)に注ぎ、60分間25℃で撹拌した。水層を酢酸エチル(1000mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(500mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=100/1～2/1)で精製し、残渣を得た。得られた残渣をさらに石油エーテルで洗浄し、(S)-N-((R)-1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(70.0g、220mmol、63.8%収率)を白色固体として得た。LCMS $[M+1]^+$: 318.1

【0171】

ステップE:

(S)-N-((R)-1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(71.0g、223mmol、1.00当量)/HCl(ジオキサン溶液、300mL)およびMeOH(300mL)の溶液を0℃で30分間撹拌した。この混合物を減圧濃縮し、(R)-1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エタン-1-アミン(55.0g、粗製物、HCl)を白色固体として得た。LCMS $[M+1]^+$: 214.1

【0172】

ステップF:

(R)-1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エタン-1-アミン(55.0g、220mmol、1.00当量、HCl)およびBoc_2O(48.4g、222mmol、50.9mL、1.01当量)/ジクロロメタン(500mL)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(56.7g、439mmol、76.5mL、2.00当量)を加え、混合物を0～25℃で30分間撹拌し、次いで減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～100/1)で精製し、残渣を得た。この残渣をさらに石油エーテルで洗浄し、tert-ブチル(R)-(1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチル)カルバメート(51.0g、162mmol、73.9%収率)を白色固体として得た。LCMS $[M-55]^+$: 258.0

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.03(m, 1H), 4.93(br d, J=6.4Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 1.41(br s, 9H), 1.33(d, J=6.8Hz, 3H)

【0173】

ステップG:

tert-ブチル(R)-(1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチル)カルバメート(51.0g、162mmol、1.00当量)/DMF(540mL)の溶液に、シアン化亜鉛(22.9g、195mmol、12.4mL、1.20当量)および$Pd(PPh_3)_4$(18.8g、16.2mmol、0.10当量)を加え、110℃で3時間撹拌し、次いで25℃に冷却し、水(500mL)に注いだ。水層を酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(1000mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=100/1～5/1)で精製し、tert-ブチル(R)-(1-(3-シアノ-2-メチルフェニル)エチル)カルバメート(37.0g、142.1mmol、87.6%収率)を

白色固体として得た。LCMS [M-55]$^+$: 205.0
^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.63(d, J=7.6Hz, 1H), 7.54(d, J=7.2Hz, 1H), 7.39-7.30(m, 1H), 4.93(br d, J=6.8Hz, 1H), 2.58(s, 3H), 1.40(br s, 9H), 1.34(d, J=7.2Hz, 3H)

【0174】

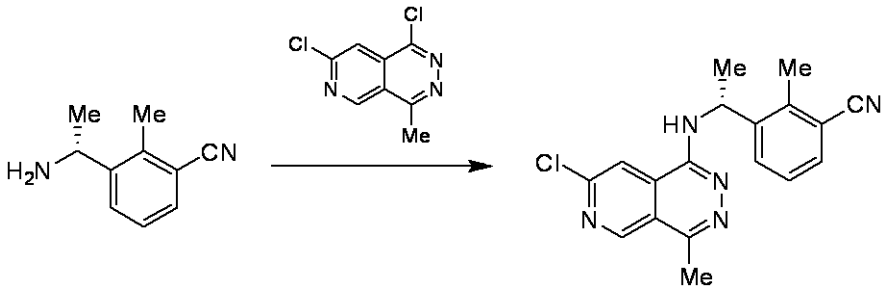
ステップH:

tert-ブチル(R)-(1-(3-シアノ-2-メチルフェニル)エチル)カルバメート(49.0g、188mmol、1.00当量)/ジクロロメタン(400mL)の溶液に、TFA(133mL)を加え、0℃で30分間撹拌した。次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液(200mL)に注ぎ、さらに30分間撹拌した。水層を酢酸エチル(1000mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(200mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、(R)-3-(1-アミノエチル)-2-メチルベンゾニトリル(26.0g、162mmol、86.2%収率)を黄色油状物として得た。LCMS[M-16]$^+$: 144.1
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=8.36(br s, 2H), 7.86(d, J=8.0Hz, 1H), 7.80(dd, J=0.8, 7.6Hz, 1H), 7.51(t, J=8.0Hz, 1H), 4.68(q, J=6.8Hz, 1H), 2.55(s, 3H), 1.48(d, J=6.8Hz, 3H)
SFC条件:カラム: Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D.、3μm、移動相:(移動相A)CO_2、および(移動相B)MeOH(0.05%DEA); グラジエント: MeOH(0.05%DEA)/CO_2=5%～40%、流速: 3mL/分;検出: PDAカラム、温度: 35℃; 背圧: 100Bar

【0175】

中間体P

【化24】

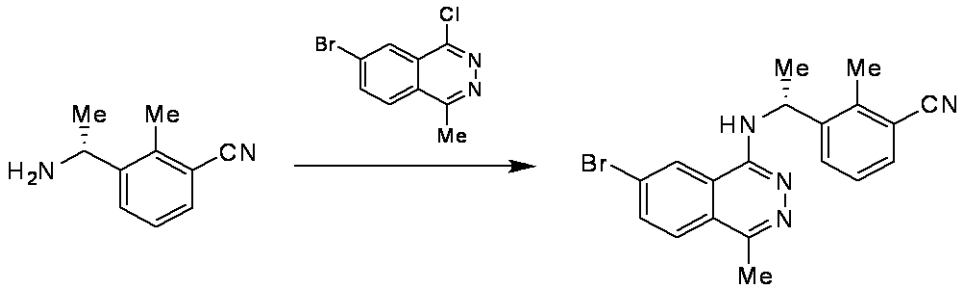


(R)-3-(1-アミノエチル)-2-メチルベンゾニトリル(16.0g、99.9mmol、1.00当量)および1,7-ジクロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン(21.4g、99.9mmol、1.00当量)/DMSO(130mL)の溶液に、フッ化セシウム(22.8g、150mmol、5.52mL、1.50当量)を加え、混合物を130℃で2時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、水(200mL)で希釈し、酢酸エチル(200mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(100mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC[カラム: Kromasil Eternity XT 250×80mm×10um; 移動相: 移動相A:水(0.1%TFA)、移動相B:アセトニトリル; B%: 25%～55%]で精製した。フラクションを合わせて炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=8に調整し、懸濁液を酢酸エチル(1000mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(100mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、(R)-3-(1-((7-クロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ)エチル)-2-メチルベンゾニトリル(14.5g、42.9mmol、43.0%収率)を黄色固体として得た。
^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=9.19(d, J=0.4Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.63(d, J=8.0Hz, 1H), 7.50(dd, J=1.2, 7.6Hz, 1H), 7.23(t, J=7.6Hz, 1H), 5.72(quin, J=6.8Hz, 1H), 5.40(br d, J=6.0Hz, 1H), 2.86(s, 3H), 2.69(s, 3H), 1.63(s, 3H)

【0176】

中間体Q

【化２５】

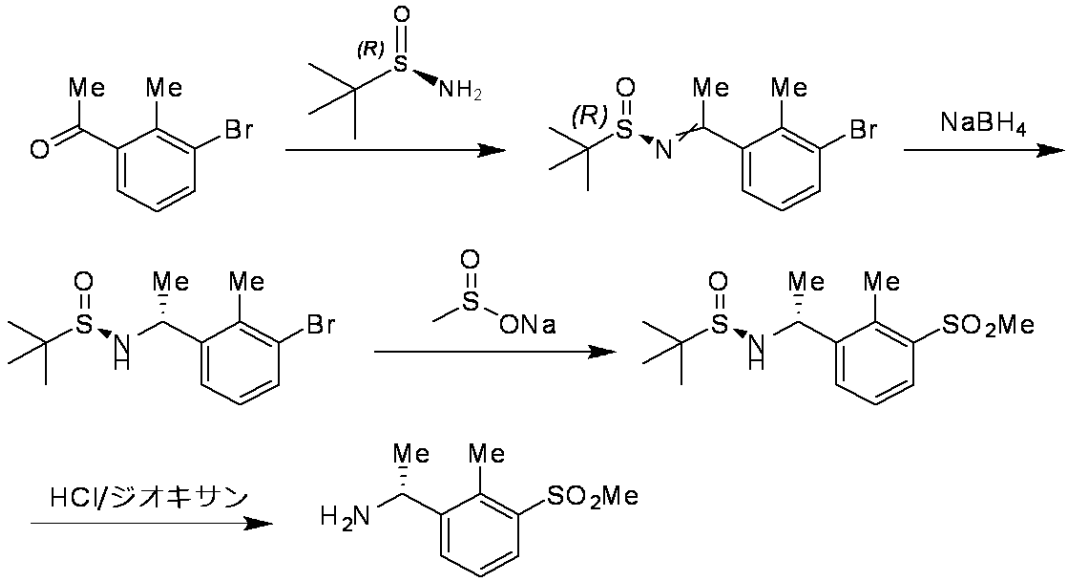


(R)-3-(1-アミノエチル)-2-メチルベンゾニトリル(5.32g、19.4mmol、1.00当量、TFA)および6-ブロモ-4-クロロ-1-メチルフタラジン(5.00g、19.4mmol、1.00当量)/DMSO(30.0mL)の溶液に、フッ化セシウム(5.90g、38.8mmol、1.43mL、2.00当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.02g、38.8mmol、6.76mL、2.00当量)を加え、130℃で2時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、水(10.0mL)で希釈し、水層を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(100mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～2/1)で精製し、(R)-3-(1-((7-ブロモ-4-メチルフタラジン-1-イル)アミノ)エチル)-2-メチルベンゾニトリル(5.20g、13.6mmol、70.2%収率)を黄色固体として得た。LCMS[M+1]$^+$: 381.1

【０１７７】

中間体R

【化２６】



【０１７８】

ステップA:

(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.12g、42.2mmol、1.00当量)、1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エタン-1-オン(9.00g、42.2mmol、1.00当量)、チタン(IV)イソプロポキシド(60.0g、211mmol、62.3mL、5.00当量)/THF(90.0mL)の混合物を脱気し、窒素で3回パージし、80℃で12時間撹拌した。混合物を25℃に冷却し、水(100mL)を加えてクエンチし、濾過し、濾液を酢酸エチル(300mL)および水(300mL)の間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～5/1)で精製し、(R)-N-(1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロ

パン-2-スルフィンアミド(7.23g、22.8mmol、54.1%収率)を黄色固体として得た。LCMS [M+3]$^+$: 318.0
^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.67-7.58(m, 2H), 7.28(br d, J=7.6Hz, 1H), 7.17(t, J=8.0Hz, 2H), 7.14-7.01(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.50(br d, J=4.0Hz, 3H), 2.42(s, 3H), 2.31(br d, J=17.2Hz, 3H), 1.28(s, 9H), 1.21(br d, J=11.2Hz, 9H)(E/Z異性体比率は～1/1であった)

【0179】

ステップB:

(R)-N-(1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(400mg、1.26mmol、1.00当量)/THF(5.00mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(239mg、6.32mmol、5.00当量)を0℃で少しずつ加え、次いで25℃で1時間撹拌した。この反応混合物を水(30.0mL)に注ぎ、5分間撹拌した。得られた水層を酢酸エチル(150mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(150mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～1/1)で精製し、(R)-N-((R)-1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(200mg、628μmol、49.7%収率)を褐色の油状物として得た。

【0180】

ステップC:

(R)-N-((R)-1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(250mg、786μmol、1.00当量)、メタンスルフィン酸ナトリウム(176mg、1.73mmol、2.20当量)、炭酸カリウム(326mg、2.36mmol、3.00当量)およびL-プロリン(18.1mg、157μmol、0.20当量)/ジメチルスルホキシド(3.00mL)の混合物に、ヨウ化銅(I)(15.0mg、78.6μmol、0.10当量)を20℃で加え、窒素雰囲気下、130℃で3時間撹拌した。混合物に水(15.0mL)を加え、混合物を酢酸エチル(20.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(30.0mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を分取TLC(シリカゲルプレート、石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製し、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-3-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(120mg、378μmol、48.1%収率)を黄色の油状物として得た。LCMS[M+1]$^+$: 318.1
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.85(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.78(d, J=7.6Hz, 1H), 7.46(t, J=8.0Hz, 1 H), 5.42-5.50(m, 1H), 4.71-4.80(m, 1H), 3.22(s, 3H), 2.65(s, 3H), 1.46(d, J=6.8Hz, 3 H), 1.09(s, 9H)

【0181】

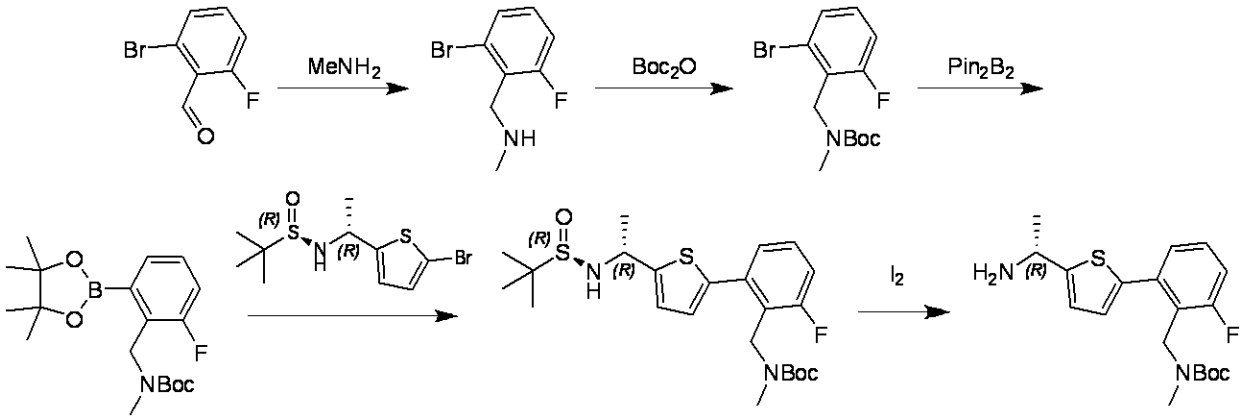
ステップD:

(R)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-3-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(120mg、378μmol、1.00当量)/塩酸(4.0M、ジオキサン溶液、2.00mL、21.2当量)の混合物を20℃で1時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮し、(R)-1-(2-メチル-3-(メチルスルホニル)フェニル)エタン-1-アミン(91.0mg、粗製物、HCl塩)を白色固体として得た。

【0182】

中間体S

【化２７】



【０１８３】

ステップA:

メチルアミン(100g、1.48mol、3.01当量、HCl塩)/THF(1.00L)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(237g、1.84mol、3.73当量)、2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒド(100g、493mmol、1.00当量)、酢酸(9.00g、150mmol、0.30当量)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(62.0g、987mmol、2.00当量)を加え、25℃で3時間撹拌した。次いで水(500mL)で希釈し、酢酸エチル(1.00L×2)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(500mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、1-(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)-N-メチルメタンアミン(120g、484mmol、純度88%)を灰白色固体として得た。これを次のステップに直接用いた。LCMS [M+1]$^+$: 218.0

【０１８４】

ステップB:

1-(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)-N-メチルメタンアミン(120g、484mmol、88%純度、1.00当量)/THF(1.00L)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(211g、968mmol、2.00当量)を加え、25℃で2時間撹拌した。この混合物を次いで減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～100/1)で精製し、tert-ブチルN-[(2-ブロモ-6-フルオロ-フェニル)メチル]-N-メチル-カルバメート(70.0g、220mmol)を褐色の油状物として得た。LCMS [M-55]+: 261.9

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ=7.49(d, J=7.6Hz, 1H), 7.33-7.26(m, 2H), 4.57(s, 2H), 2.64(s, 3H), 1.38(s, 9H)

【０１８５】

ステップC:

tert-ブチル(2-ブロモ-6-フルオロベンジル)(メチル)カルバメート(60.0g、189mmol、1.00当量)および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(60.0g、236mmol、1.25当量)/ジオキサン(600mL)の溶液に、Pd(dppf)Cl_2・CH_2Cl_2(15.0g、18.4mmol、0.10当量)および酢酸カリウム(72.0g、734mmol、3.89当量)を加えた。この反応混合物を窒素で脱気し(3回)、窒素雰囲気下、100℃で12時間撹拌した。混合物を25℃に冷却し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～100/1)で精製し、tert-ブチル(2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)(メチル)カルバメート(80.0g、160mmol、純度73%)を黄色の油状物として得た。LCMS [M-55]$^+$: 266.1

【０１８６】

ステップD:

tert-ブチル(2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル

)ベンジル)(メチル)カルバメート(80.0g、160mmol、純度73%、1.00当量)および(R)-N-[(1R)-1-(5-ブロモ-2-チエニル)エチル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド(56.0g、180mmol、1.13当量)/ジオキサン(500mL)および水(100mL)の溶液に、窒素雰囲気下、炭酸セシウム(150g、460mmol、2.88当量)および$Pd(PPh_3)_4$(20.0g、17.3mmol、0.10当量)を加え、窒素雰囲気下の100℃で3時間撹拌した。混合物を水(500mL)で希釈し、酢酸エチル(1.00L×2)で抽出し、有機層を食塩水(200mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=0/1～5/1)で精製し、tert-ブチル(2-(5-((R)-1-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)チオフェン-2-イル)-6-フルオロベンジル)(メチル)カルバメート(84.0g、152mmol、純度85%)を黄色の油状物として得た。LCMS[M-100]$^+$: 369.1

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.44-7.36(m, 1H), 7.27-7.17(m, 2H), 7.08(br d, J=2.8Hz, 1H), 6.96(d, J=3.6Hz, 1H), 5.88(br d, J=6.8Hz, 1H), 4.65(quin, J=6.4Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 2.48(s, 3H), 1.55(br d, J=6.8Hz, 3H), 1.33(br s, 9H), 1.13(s, 9H)

【0187】

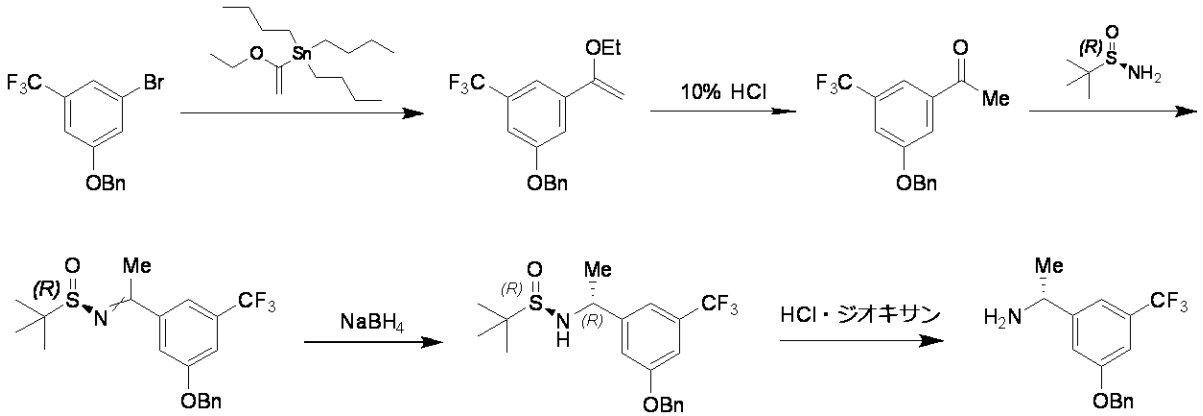
ステップE:

tert-ブチル(2-(5-((R)-1-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)チオフェン-2-イル)-6-フルオロベンジル)(メチル)カルバメート(80.0g、145mmol、純度85%、1.00当量)/THF(240mL)および水(48.0mL)の溶液にヨウ素(6.80g、26.8mmol、0.19当量)を加え、50℃で2時間加熱した。次いで水(500mL)で希釈し、酢酸エチル(500mL×2)で抽出した。有機層を食塩水(200mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、ジクロロメタン/メタノール=300/1～10/1)で精製し、tert-ブチル(R)-(2-(5-(1-アミノエチル)チオフェン-2-イル)-6-フルオロベンジル)(メチル)カルバメート(40.0g、110mmol)を黄色油状物として得た。LCMS [M-16]$^+$: 348.1

【0188】

中間体T

【化28】



【0189】

ステップA:

1-(ベンジルオキシ)-3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(3.00g、9.06mmol、1.00当量)および$Pd(dppf)Cl_2$(663mg、906μmol、0.10当量)/ジオキサン(50.0mL)の混合物にトリブチル(1-エトキシビニル)すず(5.00g、13.8mmol、4.67mL、1.53当量)を20℃で加え、窒素雰囲気下、80℃で12時間撹拌した。次いでこの混合物に飽和フッ化カリウム溶液(100mL)を加え、溶液を20℃で1時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(100mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、1-(ベンジルオキシ)-3-(1-エトキシビ

ニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(2.90g、粗製物)を黄色の油状物として得た。この粗製油状物をさらに精製せずに次のステップに用いた。

【０１９０】

ステップB:

1-(ベンジルオキシ)-3-(1-エトキシビニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(2.90g、9.00mmol、粗製物、1.00当量)/テトラヒドロフラン(30.0mL)の溶液に塩酸(3.0M、THF溶液、10.0mL、3.33当量)を加え、20℃で1時間撹拌した。次いでこの混合物を水(60.0mL)で希釈し、酢酸エチル(20.0mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=50/1～10/1)で精製し、1-(3-(ベンジルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(2.60g、8.84mmol、98.2%収率)を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.79(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.45-7.39(m, 6H), 5.16(s, 2H), 2.63(s, 3H)

【０１９１】

ステップC:

1-(3-(ベンジルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(2.60g、8.84mmol、1.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.39g、11.5mmol、1.30当量)/テトラヒドロフラン(40.0mL)の溶液に、窒素雰囲気下、チタン(IV)エトキシド(5.02g、17.7mmol、5.22mL、2.00当量)を加え、70℃で12時間撹拌した。この混合物を次いで減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～10/1)で精製し、(R)-N-(1-(3-(ベンジルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.20g、5.03mmol、57.0%収率)を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.45(d, J=10.0Hz, 2H), 7.24-7.13(m, 6H), 4.94(s, 2H), 2.56(s, 3H), 1.10(s, 9H)

【０１９２】

ステップD:

(R)-N-(1-(3-(ベンジルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.20g、5.54mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(30.0mL)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム(270mg、7.14mmol、1.29当量)を0℃で加え、20℃で3時間撹拌した。この混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(80.0mL)を加え、得られた混合物を20℃で30分間撹拌した。この混合物を次いで酢酸エチル(80.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(80.0mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=50/1～3/1)で精製し、(R)-N-((R)-1-(3-(ベンジルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.20g、3.00mmol、54.3%収率)を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.53-7.32(m, 5H), 7.23-7.12(m, 3H), 5.12(s, 2H), 4.62-4.53(m, 1H), 3.43(d, J=2.8Hz, 1H), 1.53(d, J=6.4Hz, 3H), 1.25(s, 9H)

【０１９３】

ステップE:

(R)-N-((R)-1-(3-(ベンジルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.20g、3.00mmol、1.00当量)の溶液に塩酸(4.0M、ジオキサン溶液、751μL、1.00当量)を加え、20℃で20分間撹拌した。この混合物を減圧濃縮し、除去し、(R)-1-(3-(ベンジルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン(1.20g、粗製物、HCl)を白色固体として得た。これをさらに単離せずに用いた。

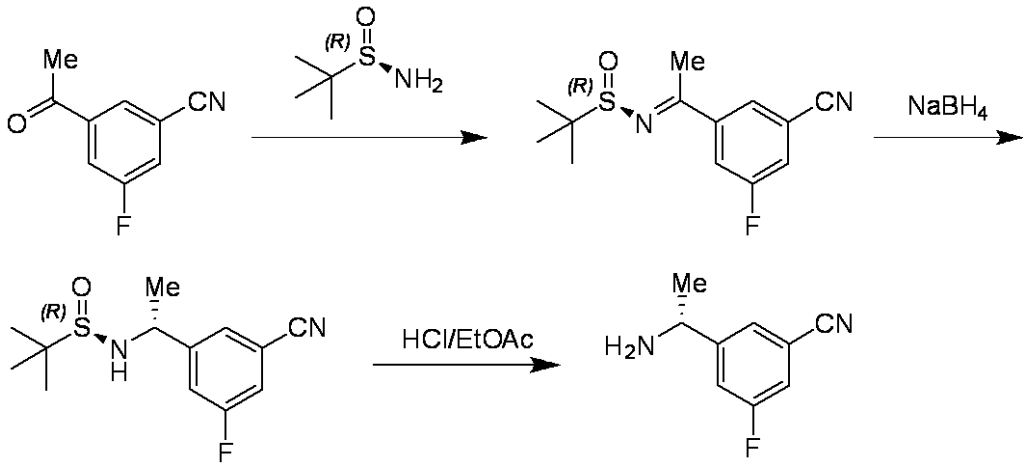
^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=8.82(s, 2H), 7.44-7.31(m, 8H), 5.09(s, 2H),

4.42(s, 1H), 1.43(s, 3H)

【０１９４】

中間体U

【化２９】



【０１９５】

ステップA:

3-アセチル-5-フルオロベンゾニトリル(2.00g、12.3mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(20.0mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド(5.59g、24.5mmol、5.08mL、2.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.93g、15.9mmol、1.30当量)を加え、混合物を脱気し、窒素で3回パージし、次いで窒素雰囲気下、70℃で12時間撹拌した。この混合物を水(20.0mL)で希釈して濾過した。濾液を酢酸エチル(30.0mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=50/1～1/1)で精製し、(R,E)-N-(1-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.01g、3.68mmol、30.0%収率、純度97.5%)を黄色の油状物として得た。LCMS[M+1]$^+$: 267.1

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.93(s, 1H), 7.82-7.79(m, 1H), 7.45-7.52(m, 1H), 2.79(s, 3H), 1.35(s, 9H)

【０１９６】

ステップB:

(R,E)-N-(1-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(900mg、3.38mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(10.0mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(383mg、10.1mmol、3.00当量)を0℃で加え、20℃に加熱し、2時間撹拌した。この混合物を25℃で飽和塩化アンモニウム水溶液(20.0mL)を用いてクエンチし、酢酸エチル(20.0mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～0/1)で精製し、(R)-N-((R)-1-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(711mg、2.52mmol、74.5%収率、純度95.3%)を黄色の油状物として得た。LCMS [M+1]$^+$: 269.1

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.46(t, J=1.2Hz, 1H), 7.46-7.33(m, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 4.60-4.55(m, 1H), 3.47(d, J=3.6Hz, 1 H), 1.54(d, J=6.8Hz, 3H), 1.25(s, 9H)

【０１９７】

ステップC:

(R)-N-((R)-1-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(711mg、2.65mmol、1.00当量)/ジオキサン(3.00mL)の溶液に、塩酸/酢酸エチル(4.0M、9.94mL、15.0当量)を加え、20℃で2時間撹拌した。得られた混

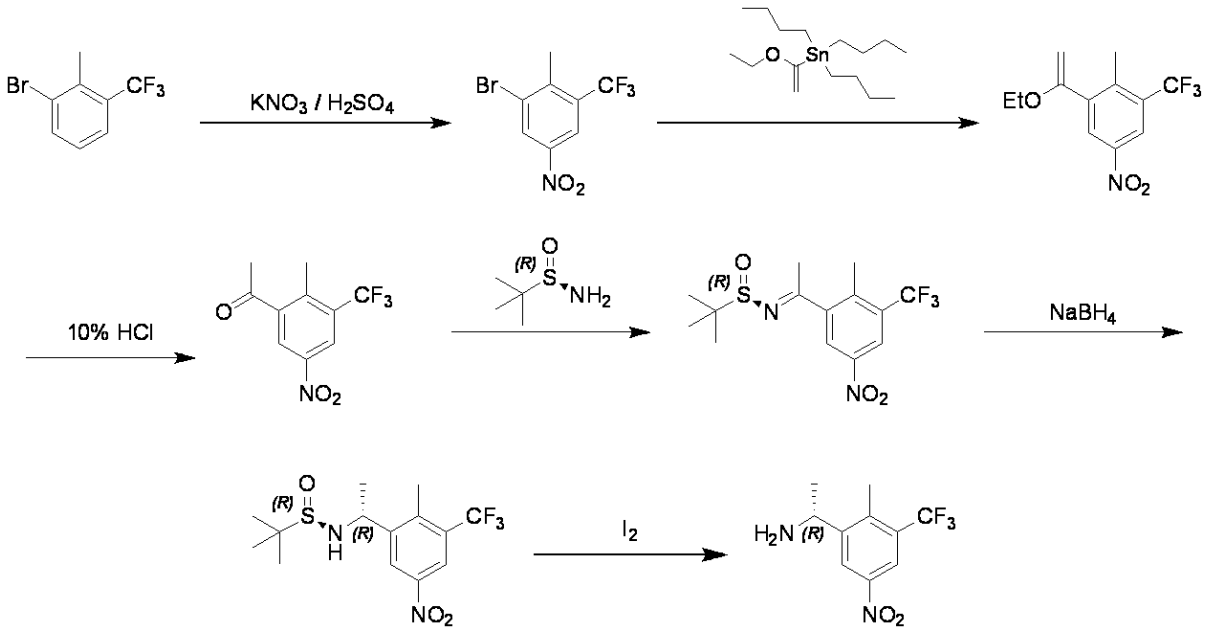
合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10.0mL)で中和し、酢酸エチル(10.0mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、(R)-3-(1-アミノエチル)-5-フルオロベンゾニトリル(330mg、粗製物)を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.72-7.71(m, 1H), 7.67-7.66(m, 1H), 7.65-7.62(m, 1H), 4.59(q, J=6.8Hz, 1H), 1.65(d, J=6.8Hz, 3H)

【0198】

中間体V

【化30】



【0199】

ステップA:

1-ブロモ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(10.0g、41.8mmol、1.00当量)に氷冷した濃硫酸(100mL)を加え、次いで硝酸カリウム(12.7g、125mmol、3.00当量)を0℃でゆっくりと加え、100℃で1時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、氷水(500mL)に注ぎ、酢酸エチル(300mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(400mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～1/1)で精製し、1-ブロモ-2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(5.20g、16.9mmol、40.4%収率)を白色油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=8.72(d, J=2.0Hz, 1H), 8.40(d, J=2.4Hz, 1H), 2.58-2.62(m, 3H)

【0200】

ステップB:

1-ブロモ-2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(5.20g、18.3mmol、1.00当量)、トリブチル(1-エトキシビニル)すず(8.60g、23.8mmol、8.03mL、1.30当量)および$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(385mg、549μmol、0.03当量)/ジオキサン(60.0mL)の混合物を脱気し、窒素で3回パージし、次いで窒素雰囲気下、混合物を80℃で10時間撹拌した。この反応混合物を飽和フッ化カリウム溶液(300mL)でクエンチし、25℃で2時間撹拌した。次いでこの懸濁液を酢酸エチル(180mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(200mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、1-(1-エトキシビニル)-2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(6.00g、粗製物)を黒色油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=8.47(d, J=2.0Hz, 1H), 8.32(d, J=2.0Hz, 1H), 4.58(d, J=2.8Hz, 1H), 4.32(d, J=2.4Hz, 1H), 4.00-3.95(m, 2H), 2.56(d,

J=1.2Hz, 3H), 1.37(t, J=7.0Hz, 3H)
【０２０１】
ステップC:
1-(1-エトキシビニル)-2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(6.00g、21.8mmol、1.00当量)および塩酸(3.0M、20.7mL、2.85当量)/THF(80.0mL)の混合物を窒素雰囲気下、20℃で1時間撹拌した。この反応混合物に水(100mL)を加えてクエンチし、次いで酢酸エチル(60.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(70.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～10/1)で精製し、1-(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(4.10g、16.5mmol、76.0%収率)を黄色油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=8.67(s, 1H), 8.57(s, 1H), 2.66(s, 3H), 2.60(s, 3H)
【０２０２】
ステップD:
1-(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(2.00g、8.09mmol、1.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.27g、10.5mmol、1.30当量)/THF(20.0mL)の溶液に$Ti(OEt)_4$(3.69g、16.1mmol、3.36mL、2.00当量)を加え、窒素雰囲気下、70℃で12時間撹拌した。この反応混合物を水(70.0mL)および酢酸エチル(60.0mL)で希釈し、濾過し、濾液を酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～5/1)で精製し、(R,E)-2-メチル-N-(1-(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(2.00g、5.71mmol、70.5%収率)を黄色油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=8.43(s, 1H), 8.30(s, 1H), 2.75(s, 3H), 2.58(s, 3H), 1.30(m, 9H)
【０２０３】
ステップE:
(R,E)-2-メチル-N-(1-(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(2.00g、5.71mmol、1.00当量)/THF(23.0mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(647mg、17.1mmol、3.00当量)を0℃で加え、次いで20℃で2時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、次いで水(100mL)で希釈した。この混合物を酢酸エチル(60.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～0/1)で精製し、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(700mg、1.75mmol、30.6%収率)を黒褐色油状物として得た。LCMS [M+1]$^+$: 353.0
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=8.67(d, J=2.4Hz, 1H), 8.31(d, J=2.0Hz, 1H), 6.09(d, J=7.2Hz, 1H), 4.83-4.79(m, 1H), 2.54(s, 3H), 1.43(d, J=6.8Hz, 1H), 1.11(m, 9H)
【０２０４】
ステップF:
(R)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(700mg、1.99mmol、1.00当量)およびヨウ素(151mg、595μmol、120μL、0.30当量)/テトラヒドロフラン(8.00mL)および水(2.00mL)の混合物を脱気し、窒素で3回パージし、次いで混合物を窒素雰囲気下、50℃で2時間撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム(50.0mL)でクエンチし、次いで酢酸エチル(30.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(20.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナト

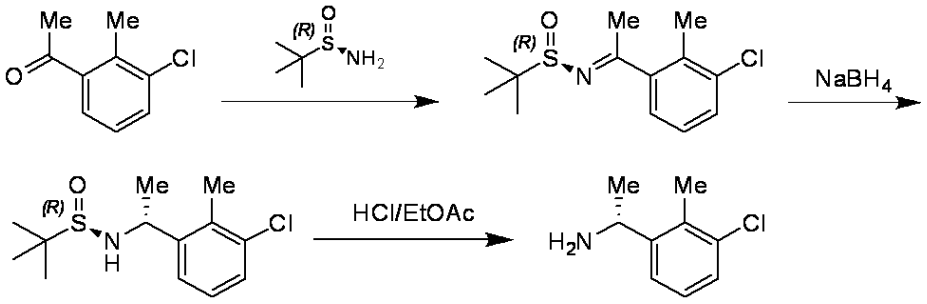
リウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～0/1)で精製し、(R)-1-(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン(250mg、1.01mmol、50.7%収率)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=8.76(d, J=2.4Hz, 1H), 8.30(d, J=2.4Hz, 1H), 4.54-4.49(m, 1H), 2.57(s, 3H), 1.46(d, J=6.4Hz, 1H)

【0205】

中間体W

【化31】



【0206】

ステップA:

1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エタン-1-オン(1.50g、8.90mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(30.0mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド(6.09g、26.7mmol、5.53mL、3.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.40g、11.6mmol、1.30当量)を加え、70℃で10時間撹拌した。この反応混合物を20℃で炭酸水素ナトリウム(50.0mL)を用いてクエンチし、次いで10分間撹拌した。固体を濾過し、濾液を酢酸エチル(20.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、(R,E)-N-(1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.40g、粗製物)を黄色の油状物として得た。LCMS [M+1]$^+$: 272.0

【0207】

ステップB:

(R,E)-N-(1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.30g、8.46mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(30.0mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(850mg、22.5mmol、2.66当量)を-40℃で加え、-40℃で2時間撹拌した。この反応混合物を20℃で飽和塩化アンモニウム溶液(50.0mL)を用いてクエンチし、次いで10分間撹拌した。固体を濾過し、濾液を酢酸エチル(20.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～1/1)で精製し、(R)-N-((R)-1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.50g、5.48mmol、64.7%収率)を無色の油状物として得た。LCMS [M+1]$^+$: 274.1

【0208】

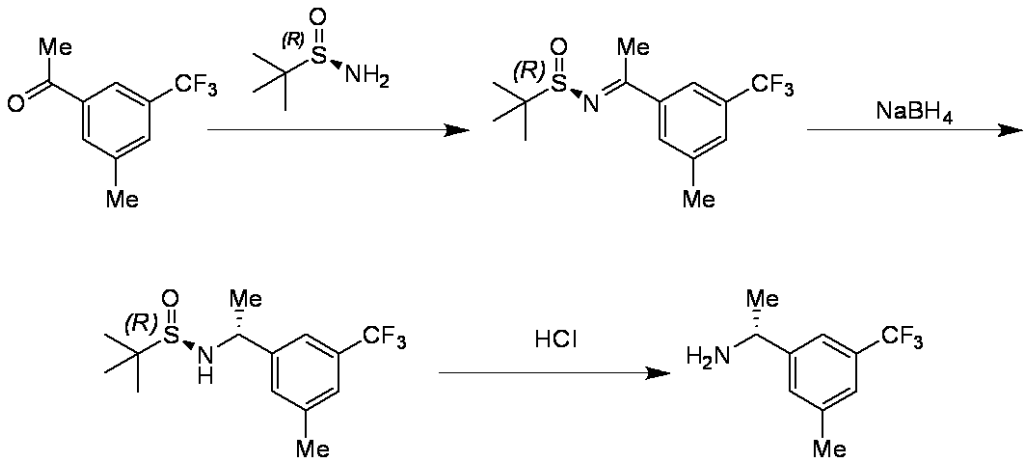
ステップC:

(R)-N-((R)-1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.10g、4.02mmol、1.00当量)/酢酸エチル(20.0mL)の溶液に、塩酸/酢酸エチル(4.0M、30.0mL)を0℃で加え、20℃で2時間撹拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、(R)-1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)エタン-1-アミン(700mg、粗製物)を白色固体として得た。LCMS [M+1]$^+$: 170.1

【0209】

中間体X

【化３２】



【０２１０】

ステップA:

1-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(500mg、2.47mmol、1.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(689mg、5.69mmol、2.30当量)/THF(7.00mL)の溶液に、$Ti(OEt)_4$(1.30g、5.69mmol、1.18mL、2.30当量)を加え、窒素雰囲気下、70℃で12時間撹拌した。この反応混合物を水(30.0mL)および酢酸エチル(20.0mL)で希釈し、濾過し、濾液を酢酸エチル(3×20.0mL)で抽出した。有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=10/1)で精製し、(R,E)-2-メチル-N-(1-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(750mg、2.46mmol、99.3%収率)を黄色の油状物として得た。LCMS$[M+1]^+$: 306.1

^1H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.99(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.75(s, 1H), 5.75(s, 1H), 2.76(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.22(s, 9H)

【０２１１】

ステップB:

(R,E)-2-メチル-N-(1-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(650mg、2.13mmol、1.00当量)/THF(15.0mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(253mg、6.69mmol、3.14当量)を-40℃で加え、-40℃で2時間撹拌した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、水(50.0mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(3×50.0mL)で抽出し、有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=5/1～2/1)で精製し、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(320mg、1.04mmol、48.9%収率)を薄黄色固体として得た。LCMS $[M+1]^+$: 308.1

^1H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.52(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.39(s, 1H), 4.56-4.51(m, 1H), 2.44(s, 1H), 1.54-1.53(d, 3H), 1.25(s, 9H)

【０２１２】

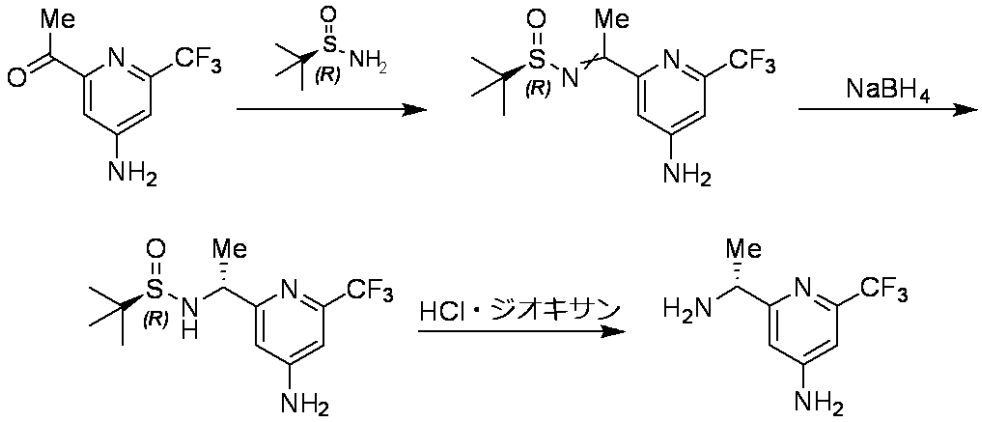
ステップC:

(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(305mg、992μmol、1.00当量)/塩酸(4.0M、酢酸エチル溶液、10.0mL)の溶液を25℃で1時間撹拌した。減圧濃縮し、(R)-1-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン(200mg、粗製物)を薄黄色固体として得た。得られた粗製物をさらに精製せずに次のステップに直接用いた。LCMS $[M+1]^+$: 204.0

【０２１３】

中間体Y

【化３３】



【０２１４】

ステップA:

1-(4-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オン(35.6g、175mmol、1.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(25.4g、209mmol、1.20当量)/THF(350mL)の溶液に、チタン(IV)イソプロポキシド(149g、524mmol、155mL、3.00当量)、および1,2-ジメトキシエタン(15.7g、175mmol、18.1mL、1.00当量)を加え、80℃で12時間撹拌した。撹拌後、水(50.0mL)を加えて懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1～1/1)で精製し、(R)-N-(1-(4-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(44.0g、143mmol、82.0%収率)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.45(d, J=2.0Hz, 1H), 6.97(d, J=2.0Hz, 1H), 4.56(br s, 2H), 2.82(s, 3H), 1.33(s, 9H)

【０２１５】

ステップB:

(R)-N-(1-(4-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(44.0g、143mmol、1.00当量)/THF(400mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(16.3g、430mmol、3.00当量)を0℃で少しずつ加え、次いで反応を0℃で1時間撹拌した。この混合物をゆっくりと水(200mL)に注ぎ、5分間撹拌した。次いで酢酸エチル(300mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(200mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～1/1)で精製し、(R)-N-((R)-1-(4-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(24.0g、76.2mmol、53.2%収率、純度98.2%)を褐色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=6.63(d, J=2.0Hz, 1H), 6.56(d, J=2.0Hz, 1H), 5.06(d, J=6.0Hz, 1H), 4.69(s, 2H), 4.46-4.39(m, 1H), 1.45(d, J=6.8Hz, 3H), 1.27(s, 9H)

【０２１６】

ステップC:

(R)-N-((R)-1-(4-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(23.5g、76.0mmol、1.00当量)/HCl・ジオキサン(200mL)の溶液を25℃で2時間撹拌した。この混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル(100mL)で洗浄し、次いで濾過ケーキを回収し、真空乾燥し、(R)-2-(1-アミノエチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン(塩酸塩)を白色固体として得た。

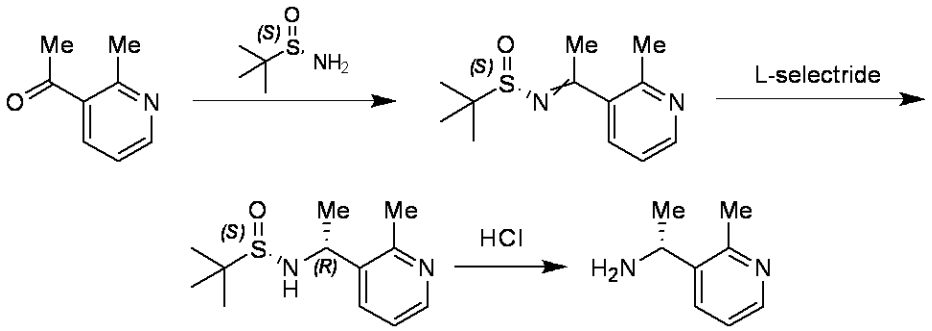
^{1}H NMR(400MHz、$DMSO\text{-}d_6$) δ=8.43(br s, 3H), 6.93(br d, J=2.0Hz, 2H),

6.74(d, J=1.6Hz, 1H), 4.34-4.27(m, 1H), 1.45(d, J=6.8Hz, 3H)

【０２１７】

中間体Z

【化３４】



【０２１８】

ステップA:

1-(2-メチルピリジン-3-イル)エタン-1-オン(800mg、5.92mmol、1.00当量)および(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(933mg、7.69mmol、1.30当量)/テトラヒドロフラン(8.00mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド(2.70g、11.8mmol、2.45mL、2.00当量)および1,2-ジメトキシエタン(533mg、5.92mmol、615μL、1.00当量)を加え、混合物を70℃で16時間撹拌した。25℃に冷却後、混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=5/1～1/1)で精製し、(S)-2-メチル-N-(1-(2-メチルピリジン-3-イル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(1.25g、5.24mmol、88.6%収率)を黄色の油状物として得た。LCMS [M+1]$^+$: 239.2

【０２１９】

ステップB:

(S)-2-メチル-N-(1-(2-メチルピリジン-3-イル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(1.25g、5.24mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(7.00mL)の溶液に、L-selectride(1.0M、THF溶液、7.87mL、1.50当量)を-78℃で30分かけて滴下して加え、次いでさらに1時間-78℃で撹拌した。この反応混合物を次いで飽和塩化アンモニウム水溶液(30.0mL)を加えて0℃でクエンチし、さらに25℃で1時間撹拌した。溶液を次いで酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(30.0mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=5/1～0/1)で2回精製し、(S)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(600mg、2.50mmol、47.6%収率)を白色固体として得た。LCMS [M+1]$^+$: 432.3

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=8.36(dd, J=1.2, 3.6Hz, 1H), 7.64(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 7.12(dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 4.81-4.70(m, 1H), 2.58(s, 3H), 1.47(d, J=6.8Hz, 3H), 1.14(s, 9H)

SFC条件:カラム: Chiralpak AD-3 50×4.6mm、I.D.、3um、移動相:移動相A: CO_2、移動相B: MeOH(0.05%ジエチルアミン); グラジエント: MeOH(0.05%ジエチルアミン)/CO_2=5%～40%f 流速: 3mL/分;検出: PDAカラム 温度: 35℃; 背圧: 100Bar

【０２２０】

ステップC:

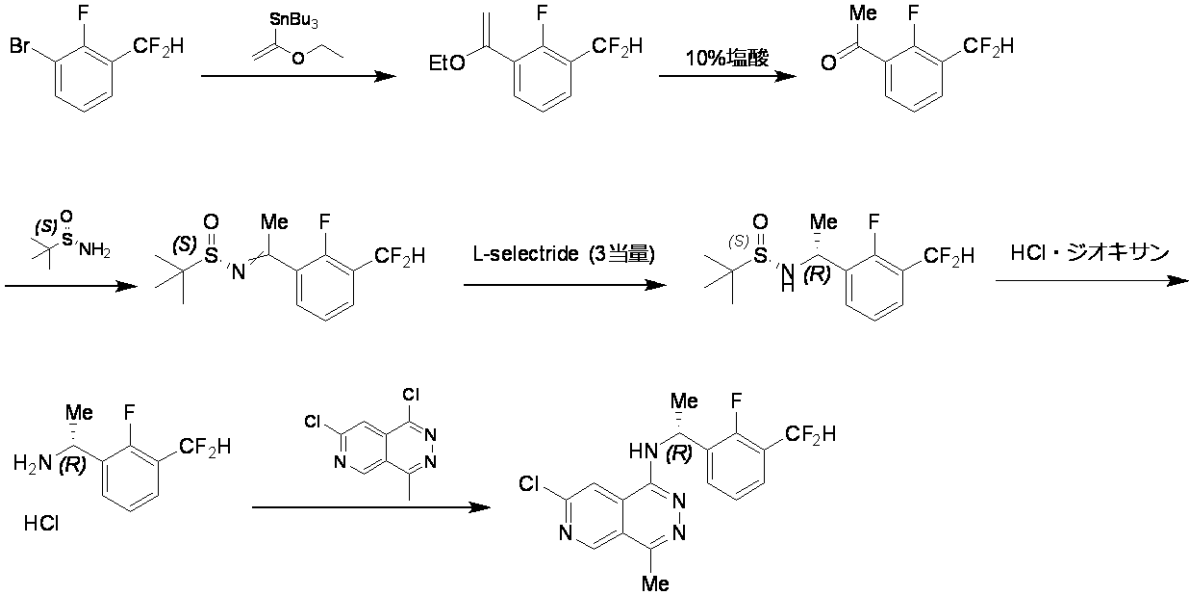
(S)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(600mg、2.50mmol、1.00当量)/HCl・ジオキサン(3.00mL)の混合物を窒素雰囲気下、0℃で30分間撹拌した。その後、白色沈殿が形成され、懸濁液を濾過した。ケーキを回収し、真空乾燥し、得られた残渣をさらに分取HPLC[カラム: Waters Xbridge 150×25mm×5um; 移動相:移動相A: 水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)、移動

相B: MeCN; B%: 3%～33%]で精製し、(R)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)エタン-1-アミン(370mg、2.23mmol、89.2%収率、純度82%)を無色の油状物として得た。LCMS [M-16]$^+$: 120.3

【0221】

中間体AA

【化35】



【0222】

ステップA:

1-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンゼン(市販で入手可能、4.50g、20.0mmol、1.00当量)/1,4-ジオキサン(50.0mL)の溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$(1.40g、2.00mmol、0.10当量)およびトリブチル(1-エトキシビニル)すず(21.7g、60.0mmol、20.3mL、3.00当量)を加え、混合物を脱気し、窒素でパージし(3回)、次いで窒素雰囲気下、100℃で3時間撹拌した。この混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、得られた残渣にフッ化カリウム水溶液(2.0M、100mL)を加えた。この混合物を酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、1-(ジフルオロメチル)-3-(1-エトキシビニル)-2-フルオロベンゼン(7.50g、粗製物)を褐色の油状物として得た。これをさらに単離せずに用いた。

【0223】

ステップB:

1-(ジフルオロメチル)-3-(1-エトキシビニル)-2-フルオロベンゼン(7.50g、34.7mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(50.0mL)の溶液に塩酸(30.0mL、純度10%)を加え、25℃で1時間撹拌した。その後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=6～8に調整し、混合物を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～5/1)で精製し、1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン(6.01g、31.3mmol、90.2%収率、純度98.0%)を無色の油状物として得た。LCMS [M+1]$^+$: 189.1

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=8.02-7.97(m, 1H), 7.80-7.76(m, 1H), 7.34(t, J=8.0Hz, 1H), 6.94(t, J=14.8Hz, 1H), 2.66(d, J=5.2Hz, 3H)

【0224】

ステップC:

(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.32g、19.1mmol、1.20当量)、1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン(3.00g、16.0mmol、1.00

当量)およびチタン(IV)エトキシド(7.27g、31.9mmol、6.60mL、2.00当量)/2-メチルテトラヒドロフラン(30.0mL)の混合物を脱気し、窒素でパージし(3回)、次いで窒素雰囲気下の75℃で4時間撹拌した。この反応混合物を次いで冷却し、水(50.0mL)で希釈し、酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(100mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～1/1)で精製し、(S)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.80g、6.18mmol、38.8%収率)を得た。LCMS [M+1]$^+$: 292.2

【0225】

ステップD:

(S)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.80g、6.18mmol、1.00当量)/2-メチルテトラヒドロフラン(30.0mL)の混合物に、窒素雰囲気下、-78℃でL-selectride(3.52g、18.5mmol、4.10mL、3.00当量)を加え、次いで混合物を窒素雰囲気下の-78℃で3時間撹拌した。その後、さらにL-selectride(1.76g、9.30mmol、2.00mL、1.50当量)を加え、溶液を脱気し、窒素でパージし(3回)、窒素雰囲気下の-78℃で9時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、水(30.0mL)で希釈し、酢酸エチル(30.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(30.0mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～1/1)で精製し、(S)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.30g、4.34mmol、70.3%収率、純度98%)を無色の油状物として得た。LCMS [M+1]$^+$: 294.2

【0226】

ステップE:

(S)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.29g、4.43mmol、1.00当量)の溶液に、塩酸(4.00M、1,4-ジオキサン溶液、15.0mL、14.0当量)を加え、25℃で30分間撹拌した。次いでこの混合物を水(30.0mL)で希釈し、酢酸エチル(30.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(30.0mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。濾液を減圧濃縮し、(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン(480mg、2.13mmol、48.0%収率、HCl塩)を黄色の油状物として得た。これをさらに単離せずに用いた。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.52-7.47(m, 2H), 7.24-7.19(m, 1H), 6.88(t, J=14.8Hz, 1H), 4.85-4.92(m, 1H), 1.57(d, J=6.8Hz, 3H)

【0227】

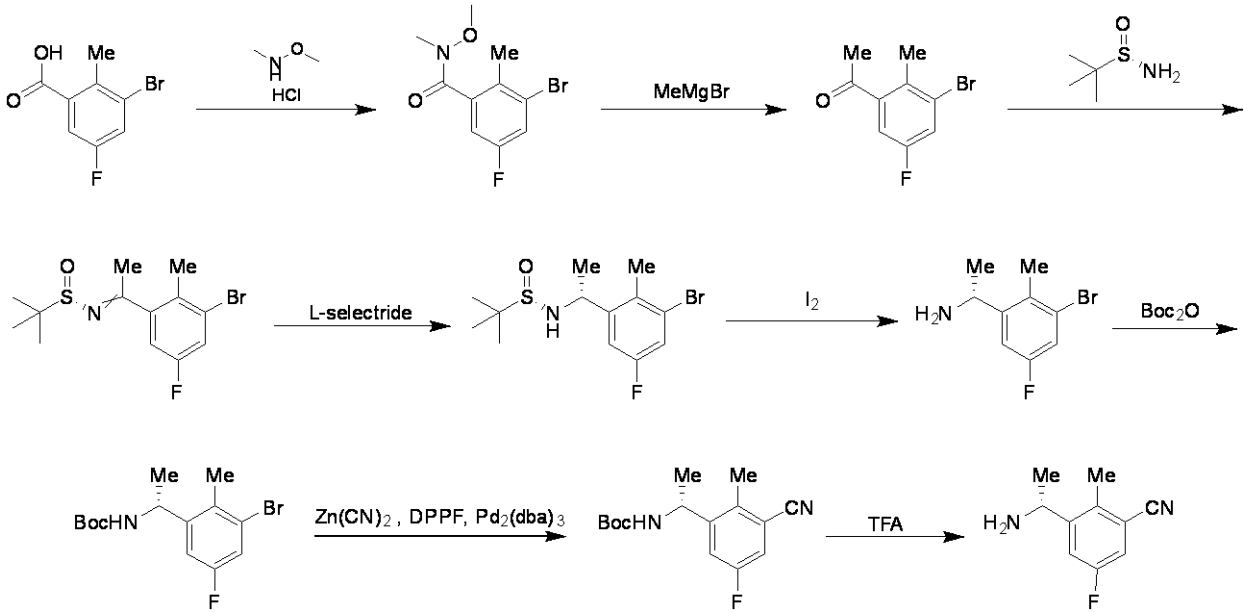
ステップF:

(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン(300mg、1.59mmol、1.00当量)、1,7-ジクロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン(339mg、1.59mmol、1.00当量)およびフッ化カリウム(461mg、7.93mmol、186μL、5.00当量)/ジメチルスルホキシド(6.00mL)の混合物を脱気し、窒素でパージし(3回)、窒素雰囲気下、混合物を130℃で12時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、水(30.0mL)で希釈し、酢酸エチル(30.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(30.0mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～1/1)および分取HPLC[カラム: Phenomenex luna C18 150×25mm×10um; 移動相:移動相A: 水(0.225%ギ酸)、移動相B: アセトニトリル; B%: 20%～50%]で精製し、(R)-7-クロロ-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(250mg、629μmol、39.7%収率、純度92.3%)を黄色固体として得た。LCMS [M+1] $^+$: 367.2

【0228】

中間体AB

【化３６】



【０２２９】

ステップA:

3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル安息香酸(4.00g、17.2mmol、1.00当量)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン(1.84g、18.9mmol、1.10当量、HCl塩)/DMF(50.0mL)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.66g、51.5mmol、8.97mL、3.00当量)およびHATU(7.83g、20.6mmol、1.20当量)を加え、20℃で2時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(50.0mL)で希釈し、食塩水(30.0mL×3)で洗浄し、有機層をあわせて回収し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=5/1～2/1)で精製し、3-ブロモ-5-フルオロ-N-メトキシ-N,2-ジメチルベンズアミド(4.70g、17.0mmol、99.2%収率)を白色固体として得た。

【０２３０】

ステップB:

3-ブロモ-5-フルオロ-N-メトキシ-N,2-ジメチル-ベンズアミド(4.70g、17.0mmol、1.00当量)/THF(100mL)の溶液に、メチルマグネシウムブロミド(3.0M、34.1mL、6.00当量)を0℃で滴下して加えた。滴下添加が終了後、この混合物を45℃で加熱し、5時間撹拌した。得られた混合物を次いで25℃に冷却し、水(20.0mL)でクエンチし、酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=5/1)で精製し、1-(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エタン-1-オン(3.80g、16.5mmol、96.6%収率)を薄黄色固体として得た。

^1H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.43(dd, J=2.8, 7.6Hz, 1H), 7.19(dd, J=2.8, 8.4Hz, 1H), 2.55(s, 3H), 2.45(d, J=0.4Hz, 3H)

【０２３１】

ステップC:

1-(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エタン-1-オン(3.80g、16.5mmol、1.00当量)および(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.79g、23.0mmol、1.40当量)/THF(60.0mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド(7.50g、32.9mmol、6.82mL、2.00当量)および1,2-ジメトキシエタン(1.48g、16.5mmol、1.71mL、1.00当量)を加え、70℃で12時間撹拌した。この反応混合物を次いで25℃に冷却し、酢酸エチル(100mL)および水(10.0mL)で希釈し、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、濾液を

減圧濃縮し、揮発性物質を全て除去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=30/1～20/1)で精製し、(S)-N-(1-(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(4.70g、14.1mmol、85.5%収率)を黄色油状物として得た。LCMS [M+3]$^+$: 336.0
^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.35(br dd, J=2.4, 7.6Hz, 1H), 6.92(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 2.66(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.30(s, 9H)

【0232】

ステップD:

(S)-N-(1-(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.50g、16.5mmol、1.00当量)/THF(80.0mL)の溶液に、L-selectride(1.0M、24.7mL、1.50当量)を-78℃で滴下して加え、0℃に加温して2時間撹拌した。次いでこの混合物を塩化アンモニウム水溶液(30.0mL)で希釈し、得られた溶液を酢酸エチル(50.0mL×2)で抽出した。有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を石油エーテル(20.0mL)でトリチュレートし、濾過し、濾過ケーキを真空乾燥し、(S)-N-((R)-1-(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.20g、9.52mmol、57.8%収率)を白色固体として得た。
^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.24(dd, J=2.4, 7.6Hz, 1H), 7.10(dd, J=2.8, 10.0Hz, 1H), 4.90-4.82(m, 1H), 3.30(br d, J=2.8Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 1.48(d, J=6.8Hz, 3H), 1.23(s, 9H)

【0233】

ステップE:

(S)-N-((R)-1-(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.60g、4.76mmol、1.00当量)/THF(20.0mL)および水(5.00mL)の溶液に、ヨウ素(362mg、1.43mmol、288μL、0.30当量)を加え、50℃で2時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=7に調整した。得られた溶液をDCM(20.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、(R)-1-(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エタン-1-アミン(1.20g、粗製物)を薄黄色油状物として得た。この粗製油状物をさらに単離せずに用いた。

【0234】

ステップF:

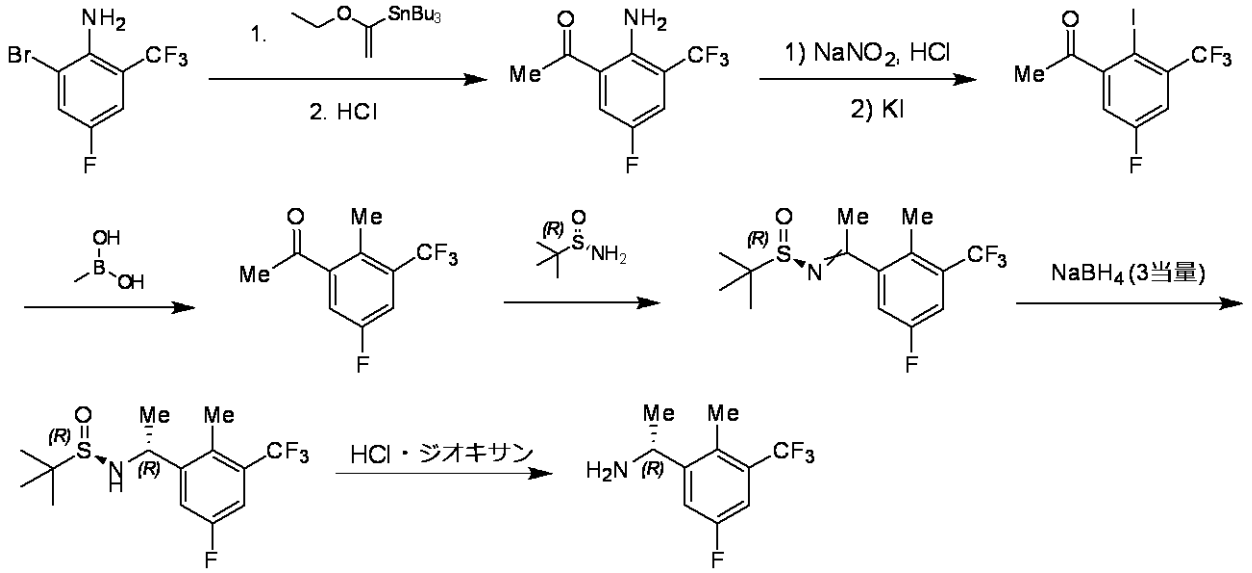
(R)-1-(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エタン-1-アミン(1.20g、5.17mmol、1.00当量)/THF(20.0mL)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.35g、6.20mmol、1.43mL、1.20当量)を加え、20℃で3時間撹拌した。この混合物を次いで減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=150/1～70/1)で精製し、tert-ブチル(R)-(1-(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エチル)カルバメート(1.45g、4.36mmol、84.4%収率)を白色固体として得た。

【0235】

ステップG:

tert-ブチル(R)-(1-(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エチル)カルバメート(1.35g、4.06mmol、1.00当量)、シアン化亜鉛(954mg、8.13mmol、516μL、2.00当量)、DPPF(451mg、813μmol、0.20当量)、亜鉛粉末(26.6mg、406μmol、0.10当量)および$Pd_2(dba)_3$(372mg、406μmol、0.10当量)/ジメチルアセトアミド(20.0mL)の混合物を脱気し、窒素でパージし(3回)、窒素雰囲気下の120℃で6時間撹拌した。次いで混合物を酢酸エチル(60.0mL)で希釈し、濾過し、濾液を食塩水(30.0mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=100/1～30/1)で精製し、tert-ブチル(R)-(1-(3-シアノ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エチル)カルバメート(1.10g、3.95mmol、97.3%収率)を薄黄色固体として得た。

【０２３６】
ステップH:
tert-ブチル(R)-(1-(3-シアノ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)エチル)カルバメート(1.10g、3.95mmol、1.00当量)/DCM(5.00mL)の溶液にTFA(1.88g、16.5mmol、1.22mL、4.18当量)を加え、20℃で1時間撹拌した。得られた混合物を次いで減圧濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=7に調整した。得られた溶液をDCM(50.0mL)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、(R)-3-(1-アミノエチル)-5-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル(0.80g、粗製物)を褐色油状物として得た。これをさらに単離せずに用いた。
【０２３７】
中間体AC
【化３７】



【０２３８】
ステップA:
2-ブロモ-4-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)アニリン(2.00g、7.75mmol、1.00当量)およびトリブチル(1-エトキシビニル)すず(2.80g、7.75mmol、2.62mL、1.00当量)/ジオキサン(20.0mL)の溶液に、窒素雰囲気下、$PdCl_2(PPh_3)_2$(544mg、775μmol、0.10当量)を加え、混合物を80℃で12時間撹拌した。この反応混合物を次いで25℃に冷却し、フッ化カリウム水溶液(100mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、化合物:2-(1-エトキシビニル)-4-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)アニリン(4.00g、粗製物)を黄色の油状物として得た。2-(1-エトキシビニル)-4-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)アニリン(4.00g、粗製物)/テトラヒドロフラン(50.0mL)の溶液に、塩酸(4.00M、20.0mL、1.33当量)を滴下して加えた。次いで混合物を25℃で1時間撹拌し、水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(300mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(200mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=30/1～3/1)で精製し、化合物:1-(2-アミノ-5-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(5.60g、25.3mmol、42.0%収率、純度99.9%)を黄色固体として得た。
^1H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 7.65-7.61(m, 1H), 7.33(s, 2H), 2.59(s, 3H)
【０２３９】
ステップB:
1-(2-アミノ-5-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(5.60g、

25.3mmol、1.00当量)/塩酸(50.0mL)および水(100mL)の溶液に、亜硝酸ナトリウム(2.27g、32.9mmol、1.30当量)を少しずつ加え、次いでヨウ化カリウム(8.41g、50.6mmol、2.00当量)をこの混合物に0℃で添加した。添加終了後、この混合物を25℃で12時間撹拌し、次いで水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(200mL×3)で抽出した。有機層をあわせて亜硫酸ナトリウム(200mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=50/1～10/1)で精製し、化合物:1-(5-フルオロ-2-ヨード-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(5.60g、10.3mmol、40.8%収率、純度61.2%)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.83-7.76(m, 1H), 7.74-7.71(m, 1H), 2.56(s, 3H)

【0240】

ステップC:

メチルボロン酸(1.62g、27.1mmol、2.50当量)および1-(5-フルオロ-2-ヨード-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(3.60g、10.8mmol、1.00当量)/ジオキサン(20.0mL)の溶液に、窒素雰囲気下、Pd(dppf)Cl_2(400mg、542μmol、0.05当量)および炭酸カリウム(7.49g、54.2mmol、5.00当量)を加え、90℃で12時間撹拌した。得られた混合物を次いで25℃に冷却し、水(50.0mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=50/1～10/1)で精製し、化合物:1-(5-フルオロ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(1.70g、7.72mmol、71.2%収率)を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.47(dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 7.36-7.30(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.47(s, 3H)

【0241】

ステップD:

1-(5-フルオロ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(2.20g、9.99mmol、1.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.42g、20.0mmol、2.00当量)/テトラヒドロフラン(15.0mL)の溶液に、チタン(IV)イソプロポキシド(5.68g、20.0mmol、5.90mL、2.00当量)および1-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)エタン(4.12g、30.7mmol、4.40mL、3.08当量)を加え、75℃で12時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、水(50.0mL)で希釈し、懸濁液を得た。得られた懸濁液を濾過し、濾液を酢酸エチル(100mL×3)で希釈した。有機層をあわせて食塩水(50.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1～3/1)で精製し、化合物:(R)-N-(1-(5-フルオロ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.50g、4.64mmol、46.4%収率)を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.39(dd, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 7.10(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.30(s, 9H)

【0242】

ステップE:

(R)-N-(1-(5-フルオロ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.90g、5.88mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(20.0mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(667mg、17.6mmol、3.00当量)を0℃で少しずつ加え、0℃で2時間撹拌し、次いでゆっくりと飽和塩化アンモニウム水溶液(50.0mL)で希釈し、30分間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1～3/1)で精製し

、(R)-N-((R)-1-(5-フルオロ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.30g、4.00mmol、68.0%収率)を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.40-7.28(m, 2H), 4.95-4.84(m, 1H), 3.40-3.32(m, 1H), 2.43(s, 3H), 1.49(d, J=6.4Hz, 3H), 1.23(s, 9H)

【0243】

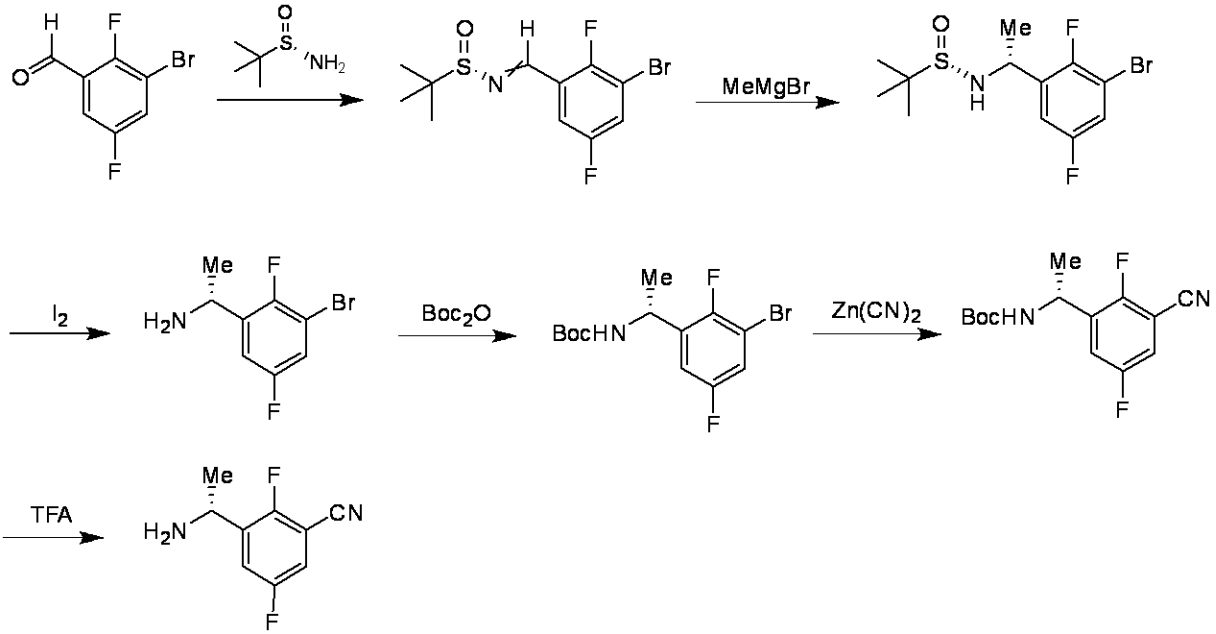
ステップF:

(R)-N-((R)-1-(5-フルオロ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.30g、4.00mmol、1.00当量)/ジクロロメタン(5.00mL)の溶液に塩酸(4.00M、1,4-ジオキサン、5.00mL、5.0当量)を加え、25℃で1時間撹拌した。得られた混合物を次いで減圧濃縮し、化合物:(R)-1-(5-フルオロ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン(700mg、2.81mmol、70.4%収率、純度88.9%、HCl塩)を黄色の油状物として得た。これをさらに精製せずに直接用いた。

【0244】

中間体AD

【化38】



【0245】

ステップA:

3-ブロモ-2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(4.00g、18.1mmol、1.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.07g、25.3mmol、1.40当量)/THF(50.0mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド(8.26g、36.2mmol、7.51mL、2.00当量)および1,2-ジメトキシエタン(1.63g、18.1mmol、1.88mL、1.00当量)を加え、70℃で12時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、酢酸エチル(50.0mL)および水(5.00mL)でゆっくりと希釈し、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～10/1)で精製し、(S)-N-(3-ブロモ-2,5-ジフルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.70g、17.6mmol、97.1%収率)を白色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=8.81(d, J=2.4Hz, 1H), 7.74(dd, J=6.0, 8.4Hz, 1H), 7.44(dd, J=5.2, 8.8Hz, 1H), 1.28(s, 9H)

【0246】

ステップB:

(S)-N-(3-ブロモ-2,5-ジフルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンア

ミド(5.50g、17.0mmol、1.00当量)/DCM(60.0mL)の溶液に、メチルマグネシウムブロミド(3.0M、17.0mL、3.00当量)を-60℃で滴下して加え、次いで混合物を0℃に加温し、1時間撹拌した。この混合物を塩化アンモニウム水溶液(50.0mL)で希釈し、得られた水溶液を酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=5/1～2/1)で精製し、(S)-N-((R)-1-(3-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.50g、10.3mmol、60.6%収率)を白色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.31-7.26(m, 1H), 7.16(dd, J=6.4, 8.8Hz, 1H), 4.89-4.78(m, 1H), 3.35(br d, J=4.0Hz, 1H), 1.56(d, J=6.8Hz, 3H), 1.23(s, 9H)

【0247】

ステップC:

(S)-N-((R)-1-(3-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.50g、4.41mmol、1.00当量)/THF(20.0mL)および水(5.00mL)の溶液に、ヨウ素(336mg、1.32mmol、266μL、0.30当量)を加え、50℃で2時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=7に調整した。得られた水溶液をDCM(20.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、(R)-1-(3-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-アミン(1.20g、粗製物)を薄黄色油状物として得た。この粗製油状物をさらに精製せずに直接用いた。

【0248】

ステップD:

(R)-1-(3-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-アミン(1.20g、5.08mmol、1.00当量)/THF(20.0mL)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.22g、5.59mmol、1.28mL、1.10当量)を加え、混合物を20℃で2時間撹拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=150/1～80/1)で精製し、tert-ブチル(R)-(1-(3-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(1.30g、3.87mmol、76.1%収率)を白色固体として得た。

【0249】

ステップE:

tert-ブチル(R)-(1-(3-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(1.20g、3.57mmol、1.00当量)、シアン化亜鉛(838mg、7.14mmol、453μL、2.00当量)、亜鉛(23.3mg、357μmol、0.10当量)、DPPF(396mg、714μmol、0.20当量)および$Pd_2(dba)_3$(327mg、357μmol、0.10当量)/ジメチルアセトアミド(20.0mL)の混合物を脱気し、窒素でパージし(3回)、窒素雰囲気下、混合物を115℃で3時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、有機層を食塩水(50.0mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=100/1～30/1)で精製し、tert-ブチル(R)-(1-(3-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(0.90g、3.19mmol、89.3%収率)を薄黄色固体として得た。

【0250】

ステップF:

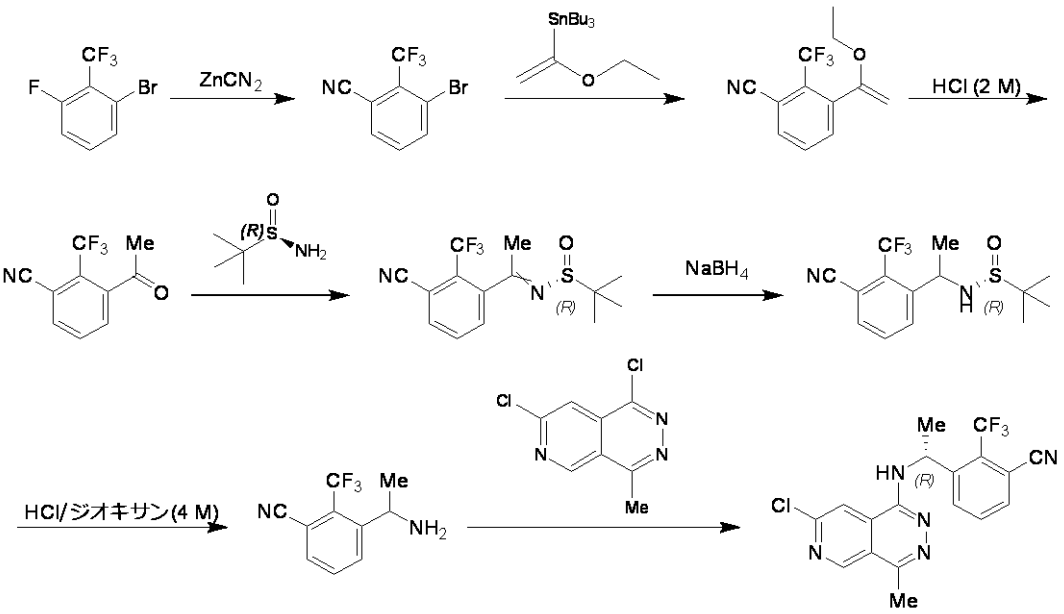
tert-ブチル(R)-(1-(3-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)エチル)カルバメート(0.90g、3.19mmol、1.00当量)/DCM(10.0mL)の溶液に、TFA(4.62g、40.5mmol、3.00mL、12.7当量)を加え、20℃で1時間撹拌した。この反応混合物を次いで減圧濃縮し、得られた残渣を水(10.0mL)で希釈した。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=7に調整し、得られた水溶液をDCM(20.0mL×2)で抽出した。有機層をあわせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、(R)-3-(1-アミノエチル)-2,5-ジフルオロベンゾニトリル(700mg、粗製物)を薄黄色の油状物として得た。この化合物をさらに精製せずに

直接用いた。

【０２５１】

中間体ＡＥ

【化３９】



【０２５２】

ステップＡ:

1-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(39.0g、160mmol、1.00当量)/ジメチルスルホキシド(200mL)の溶液に、シアン化亜鉛(11.5g、176mmol、7.56mL、1.10当量)を加え、80℃で16時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、酢酸エチル(1.00L)で希釈し、有機層を分離し、水(500mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0～2/1)で精製し、3-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(29.0g、116mmol、72.3%収率)を白色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=8.20(d, J=8.0Hz, 1H), 8.10(d, J=7.6Hz, 1H), 7.75(t, J=8.0Hz, 1H)

【０２５３】

ステップＢ:

3-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(29.0g、116mmol、1.00当量)およびトリブチル(1-エトキシビニル)すず(50.3g、139mmol、47.0mL、1.20当量)/トルエン(250mL)の溶液に、窒素雰囲気下、Pd(PPh_3)$_4$(6.70g、5.80mmol、0.05当量)を加え、100℃で16時間撹拌した。この反応混合物を25℃に冷却し、水(500mL)および酢酸エチル(200mL)で希釈し、続いて最後に固体のフッ化カリウム(50.0g)を加え、25℃で30分間撹拌した。次いで有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～5/1)で精製し、粗製物生成物を得た。得られた粗製生成物を石油エーテル(50.0mL)でトリチュレートし、濾過し、濾液を減圧濃縮し、3-(1-エトキシビニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(8.00g、33.2mmol、23.0%収率)を薄黄色油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.82(d, J=7.2Hz, 1H), 7.70(d, J=7.2Hz, 1H), 7.65-7.59(t, J=7.6Hz, 1H), 4.37(d, J=2.8Hz, 1H), 4.25(d, J=2.8Hz, 1H), 3.90(q, J=7.2Hz, 2H), 1.36(t, J=6.8Hz, 3H)

【０２５４】

ステップC:
3-(1-エトキシビニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(7.00g、29.0mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(10.0mL)の溶液に塩酸(2.00M、29.0mL、2.00当量)を加え、20℃で2時間撹拌した。次いで混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=8に調整し、さらに水(100mL)で希釈した。得られた溶液を酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=20/1～5/1)で精製し、3-アセチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(5.30g、24.8mmol、85.6%収率)を無色の油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=8.25(dd, J=0.8, 7.6Hz, 1H), 8.07-7.94(m, 2H), 2.60(s, 3H)
【0255】
ステップD:
3-アセチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(1.00g、4.69mmol、1.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(625mg、5.16mmol、1.10当量)/テトラヒドロフラン(2.00mL)の溶液に、1,2-ジメトキシエタン(423mg、4.69mmol、488μL、1.00当量)およびチタン(IV)エトキシド(3.21g、14.1mmol、2.92mL、3.00当量)を加え、80℃で16時間撹拌した。この混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(100mL)で希釈し、セラトム(20.0g)および飽和炭酸水素ナトリウム(10.0g)/水(100mL)の混合物に注いだ。この混合物を撹拌し、次いで濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル(30.0mL)で撹拌し、濾過し、生成物のケーキが洗浄されるまでこの過程を3回繰り返した。あわせた濾液を分液し、水層を酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(50.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル、0～30%)で精製し、(R)-N-(1-(3-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(950mg、2.99mmol、63.7%収率、純度99.5%)を薄黄色油状物として得た。LCMS [M+1]$^+$: 317.1
^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.92-7.80(m, 1H), 7.77-7.65(m, 1H), 7.61-7.37(m, 1H), 2.74-2.38(m, 3H), 1.29-1.24(m, 9H)
【0256】
ステップE:
(R)-N-(1-(3-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.70g、5.37mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(20.0mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(610mg、16.0mmol、3.00当量)を窒素雰囲気下、0℃で少しずつ加えた。添加後、混合物をこの温度で30分間撹拌し、次いで25℃に加温し、さらに3時間撹拌した。次いで得られた混合物を窒素雰囲気下、25℃で撹拌しながら飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)を滴下して希釈し、次いで酢酸エチル(150mL×2)で抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=5/1～1/1)で精製し、(R)-N-(1-(3-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.50g、4.71mmol、87.7%収率、ジアステレオマー混合物)を白色固体として得た。LCMS [M+1]$^+$: 319.1
【0257】
ステップF:
(R)-N-(1-(3-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.4g、4.40mmol、1.00当量)/HCl・ジオキサン(10.0mL)の混合物を5℃で30分間撹拌した。その後、白色沈殿が形成され、懸濁液を濾過した。濾過ケーキを回収し、真空乾燥し、3-(1-アミノエチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(850mg、3.39mmol、77.1%収率、HCl塩)を白色固体として得た。LCMS [M+1]$^+$: 215.1

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=8.84(s, 3H), 8.38(br d, J=8.0Hz, 1H), 8.19(d, J=7.6Hz, 1H), 8.12-7.95(m, 1H), 4.64(br d, J=6.0Hz, 1H), 1.56(d, J=6.4Hz, 3H)

【０２５８】

ステップG:

3-(1-アミノエチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(300mg、1.40mmol、1.00当量、HCl塩)、1,7-ジクロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン(300mg、1.40mmol、1.00当量)、ジイソプロピルエチルアミン(499mg、3.86mmol、673μL、2.76当量)およびフッ化セシウム(400mg、2.63mmol、97.0μL、1.88当量)/ジメチルスルホキシド(1.50mL)の混合物を脱気し、窒素でパージし(3回)、次いで混合物を窒素雰囲気下、130℃で1時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、酢酸エチル(60.0mL)を加え、有機溶液を食塩水(30.0mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=5/1～1/1)で精製し、3-(1-((7-クロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ)エチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(160mg、408μmol、29.2%収率)を白色固体として得た。LCMS [M+1]$^+$: 392.1

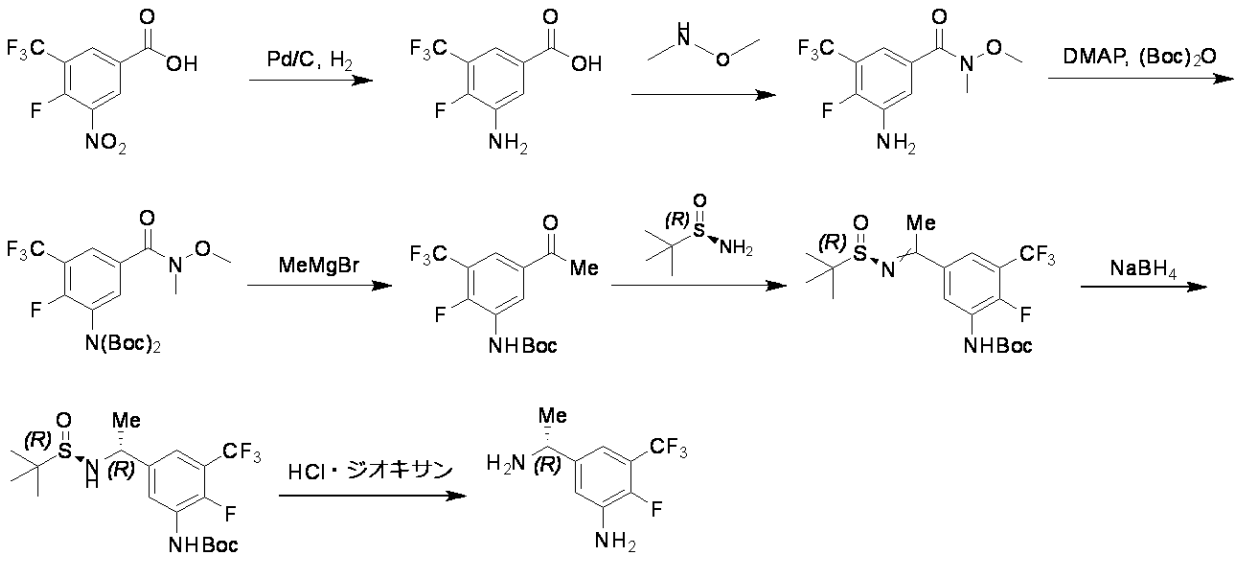
3-(1-((7-クロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ)エチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(160mg)をさらにSFC[カラム: DAICEL Chiralpak AD(250mm×30mm、10um); 移動相:移動相A:(0.1%NH_4OH)/MeOH、移動相B: CO_2; B%: 20%～20%]を用いて精製し、第一溶出異性体:(R)-3-(1-((7-クロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ)エチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(62.0mg、158μmol、39.0%収率)を白色固体として得た。LCMS [M+1]$^+$: 392.1

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=9.24(d, J=0.8Hz, 1H), 8.46(d, J=0.8Hz, 1H), 8.05(d, J=8.4Hz, 1H), 7.80(d, J=7.2Hz, 1H), 7.71-7.57(m, 1H), 5.74(q, J=6.8Hz, 1H), 2.74(s, 3H), 1.68(d, J=6.8Hz, 3H)

【０２５９】

中間体AF

【化４０】



【０２６０】

ステップA:

4-フルオロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(2.00g、7.90mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(15.0mL)の溶液に、窒素雰囲気下、パラジウム炭素(7.90mmol、10%純度、1.00当量)を加え、水素雰囲気下(15Psi)の25℃で2時間撹拌した。得られた混合物を次いで濾過し、減圧濃縮し、化合物:3-アミノ-4-フルオロ-5-(トリフ

ルオロメチル)安息香酸(1.60g、7.17mmol、90.8%収率)を白色固体として得た。
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.68-7.64(m, 1H), 7.32-7.29(m, 1H), 5.95-5.89(m, 2H)
【0261】
ステップB:
3-アミノ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.50g、6.72mmol、1.00当量)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン(830mg、13.45mmol、2.00当量)/N,N-ジメチルホルムアミド(10.0mL)の溶液にHATU(5.11g、13.5mmol、2.00当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.61g、20.2mmol、3.50mL、3.00当量)を加え、25℃で12時間撹拌した。この混合物を水(50.0mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(50.0mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～3/1)で精製し、化合物:3-アミノ-4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(1.50g、5.64mmol、83.9%収率)を黄色の油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=7.38-7.34(m, 2H), 3.57(s, 3H), 3.36(s, 3H)
【0262】
ステップC:
3-アミノ-4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(1.50g、5.64mmol、1.00当量)/ジクロロメタン(10.0mL)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(3.69g、16.9mmol、3.88mL、3.00当量)および4-ジメチルアミノピリジン(688mg、5.64mmol、1.00当量)を加え、25℃で12時間撹拌した。この反応混合物を水(50.0mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(50.0mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～3/1)で精製し、化合物:tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(2-フルオロ-5-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート(2.00g、4.29mmol、76.1%収率)を黄色の油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=8.05-8.01(m, 1H), 7.87-7.84(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.39(s, 3H), 1.42(s, 18H)
【0263】
ステップD:
tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(2-フルオロ-5-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート(1.80g、3.86mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(20.0mL)の溶液に、メチルマグネシウムブロミド溶液(3.00M、3.86mL、3.00当量)を0℃で加え、0℃で12時間撹拌した。この反応混合物を次いで水(100mL)で希釈し、溶液を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(100mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～3/1)で精製し、化合物:tert-ブチル(5-アセチル-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート(1.10g、3.42mmol、88.7%収率)を黄色の油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=8.98(d, J=6.4Hz, 1H), 7.90-7.87(m, 1H), 6.86(s, 1H), 2.65(s, 3H), 1.56(s, 9H)
【0264】
ステップE:
tert-ブチル(5-アセチル-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート(1.10g、2.61mmol、1.00当量)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(950mg、7.83mmol、3.00当量)/テトラヒドロフラン(10.0mL)の溶液に、チタン(IV)イソプロポキシド(1.48g、5.22mmol、1.54mL、2.00当量)および1-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)エタン(1.87g、13.97mmol、2.00mL、5.35当量)を加え、70℃

で12時間撹拌した。この混合物を次いで水(50.0mL)で希釈し、酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(50.0mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1～3/1)で精製し、化合物:tert-ブチル(R)-(5-(1-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)エチル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート(1.00g、2.36mmol、90.1%収率)を黄色の油状物として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=8.86(d, J=6.4Hz, 1H), 7.82(d, J=6.0Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 2.79(s, 3H), 1.54(s, 9H), 1.33(s, 9H)

【0265】

ステップF:

tert-ブチル(R)-(5-(1-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)エチル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート(1.00g、2.36mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(10.0mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(268mg、7.07mmol、3.00当量)を0℃で加え、0℃で2時間撹拌した。この混合物を次いで水(50.0mL)で希釈し、酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(50.0mL×3)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=10/1～3/1)で精製し、化合物:tert-ブチル(5-((R)-1-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート(620mg、1.45mmol、61.7%収率)を白色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$) δ=8.34(d, J=6.4Hz, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 6.80(s, 1H), 4.56-5.53(m, 1H), 1.54-1.52(m, 12H), 1.24(s, 9H)

【0266】

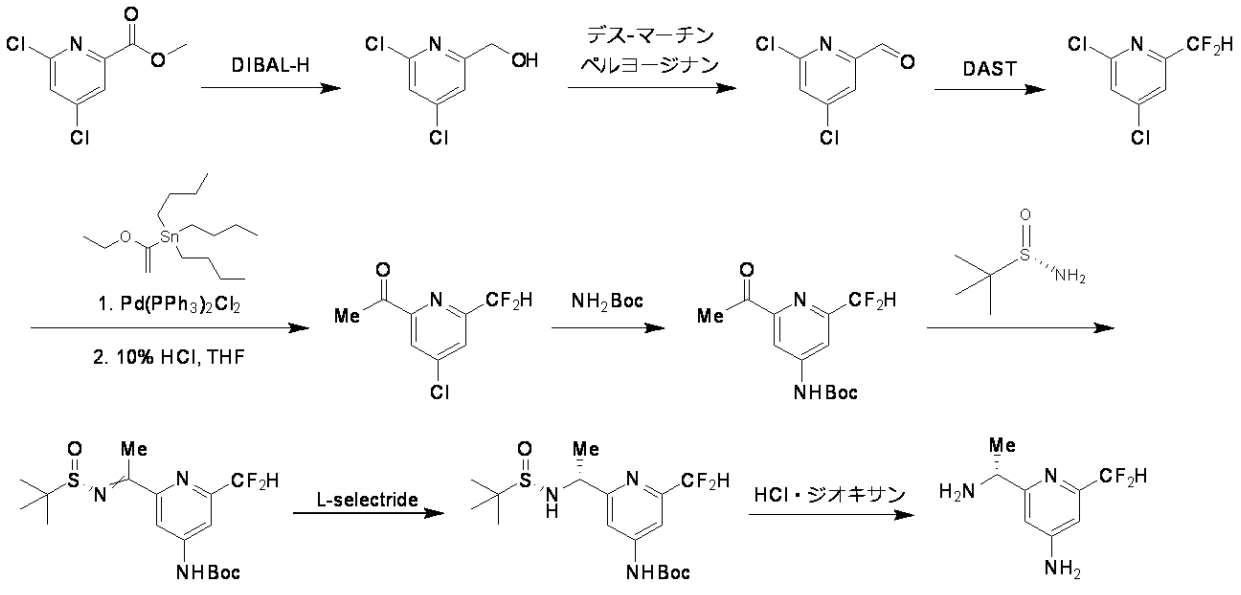
ステップG:

tert-ブチル(5-((R)-1-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート(620mg、1.45mmol、1.00当量)/ジクロロメタン(5.00mL)の溶液に、塩酸(4.00M、1,4-ジオキサン溶液、5.00mL、13.76当量)を加え、25℃で1時間撹拌した。この混合物を次いで減圧濃縮し、化合物:(R)-5-(1-アミノエチル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(280mg、1.24mmol、85.5%収率、純度98.6%、HCl塩)を黄色の油状物として得た。この化合物をさらに精製せずに直接用いた。

【0267】

中間体AG

【化41】



【０２６８】
ステップA:
4,6-ジクロロピコリン酸メチル(4.50g、21.8mmol、1.00当量)/ジクロロメタン(40.0mL)の溶液に、DIBAL-H(1.0M、65.5mL、3.00当量)を10分かけて-78℃で滴下して加え、-78℃で2時間撹拌した。この混合物を、次いで窒素雰囲気下の0℃で水(2.50mL)を滴下して希釈し、続いて水酸化ナトリウム水溶液(2.50mL、w/w=15%)および水(6.26mL)を加えた。この混合物を次いで0℃で30分間撹拌し、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=30/1～10/1)で精製し、(4,6-ジクロロピリジン-2-イル)メタノール(2.40g、13.5mmol、61.7%収率)を黄色の油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.65(s, 1H), 7.52(s, 1H), 5.69(t, J=6.0Hz, 1H), 4.53(d, J=6.0Hz, 2H)
【０２６９】
ステップB:
(4,6-ジクロロピリジン-2-イル)メタノール(2.40g、13.5mmol、1.00当量)/ジクロロメタン(20.0mL)の溶液に、デスマーチンペルヨージナン(11.4g、27.0mmol、8.35mL、2.00当量)を0℃で少しずつ加え、20℃で2時間撹拌した。この混合物を次いで水(10.0mL)に注ぎ、15分間撹拌し、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(20.0mL)をゆっくりと加え、さらに15分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、層を分離し、水層をDCM(20.0mL×2)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=50/1～10/1)で精製し、4,6-ジクロロピコリンアルデヒド(1.60g、9.09mmol、67.4%収率)を赤色油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=9.87(s, 1H), 8.14(d, J=1.6Hz, 1H), 8.01(d, J=1.6Hz, 1H)
【０２７０】
ステップC:
4,6-ジクロロピコリンアルデヒド(1.10g、6.25mmol、1.00当量)/ジクロロメタン(10.0mL)の溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(2.01g、12.5mmol、1.65mL、2.00当量)を-20℃で滴下して加え、25℃で1時間撹拌した。次いでこの混合物を25℃でゆっくりと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10.0mL)に注ぎ、得られた溶液を酢酸エチル(10.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(5.00mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=100/1～20/1)で精製し、2,4-ジクロロ-6-(ジフルオロメチル)ピリジン(1.00g、5.05mmol、80.8%収率)を黄色油状物として得た。
^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.75(s, 1H), 7.74(s, 1H), 6.82-6.55(m, 1H)
【０２７１】
ステップD:
トリブチル(1-エトキシビニル)すず(2.01g、5.56mmol、1.88mL、1.00当量)および2,4-ジクロロ-6-(ジフルオロメチル)ピリジン(1.10g、5.56mmol、1.00当量)/ジオキサン(10.0mL)の溶液に、窒素雰囲気下、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(390mg、556μmol、0.10当量)を加え、110℃で12時間撹拌した。この反応混合物を25℃に冷却し、ゆっくりと飽和フッ化カリウム水溶液(20.0mL)に注いだ。得られた水溶液を酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(30.0mL×2)で洗浄し、無水ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=100/1～20/1)で精製し、4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)-6-(1-エトキシビニル)ピリジン(1.20g、5.14mmol、92.5%収率)を黄色の油状物として得た。これを次のステップに直接用いた。
4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)-6-(1-エトキシビニル)ピリジン(1.00g、4.28mmo

l、1.00当量)/ジオキサン(5.00mL)の溶液に、塩酸(2.00M、4.28mL、2.00当量)を20℃で加え、20℃で1時間撹拌した。次いで飽和炭酸水素ナトリウム(15.0mL)を添加して混合物をpH=8に調整し、酢酸エチル(30.0mL×2)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(10.0mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=50/1～10/1)で精製し、1-(4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オン(800mg、3.89mmol、90.9%収率)を白色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=8.10-8.16(m, 1H), 7.95(d, J=1.6Hz, 1H), 6.67-6.95(m, 1H), 2.69(s, 3H)

【0272】

ステップE:

1-(4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オン(0.85g、4.13mmol、1.00当量)およびtert-ブチルカルバメート(1.45g、12.4mmol、3.00当量)/ジオキサン(6.00mL)の溶液に、窒素雰囲気下、炭酸セシウム(2.69g、8.27mmol、2.00当量)、XPhos(394mg、827μmol、0.20当量)、および酢酸パラジウム(92.8mg、413μmol、0.10当量)を加え、90℃で2時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=100/1～10/1)で精製し、tert-ブチル(2-アセチル-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバメート(1.00g、3.49mmol、84.5%収率)を白色固体として得た。LCMS $[M+1]^+$: 287.1

【0273】

ステップF:

tert-ブチル(2-アセチル-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバメート(1.00g、3.49mmol、1.00当量)および(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(508mg、4.19mmol、1.20当量)/THF(10.0mL)の溶液に、チタン(IV)エトキシド(7.97g、34.9mmol、7.24mL、10.0当量)を加え、75℃で12時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、水(5.00mL)に注ぎ、次いで懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=50/1～5/1)で精製し、tert-ブチル(S)-(2-(1-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)エチル)-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバメート(1.00g、2.57mmol、73.5%収率)を黄色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=8.30(s, 1H), 7.94(d, J=1.6Hz, 1H), 6.52-6.82(m, 1H), 2.81(s, 3H), 1.54(s, 9H), 1.35(s, 9H)

【0274】

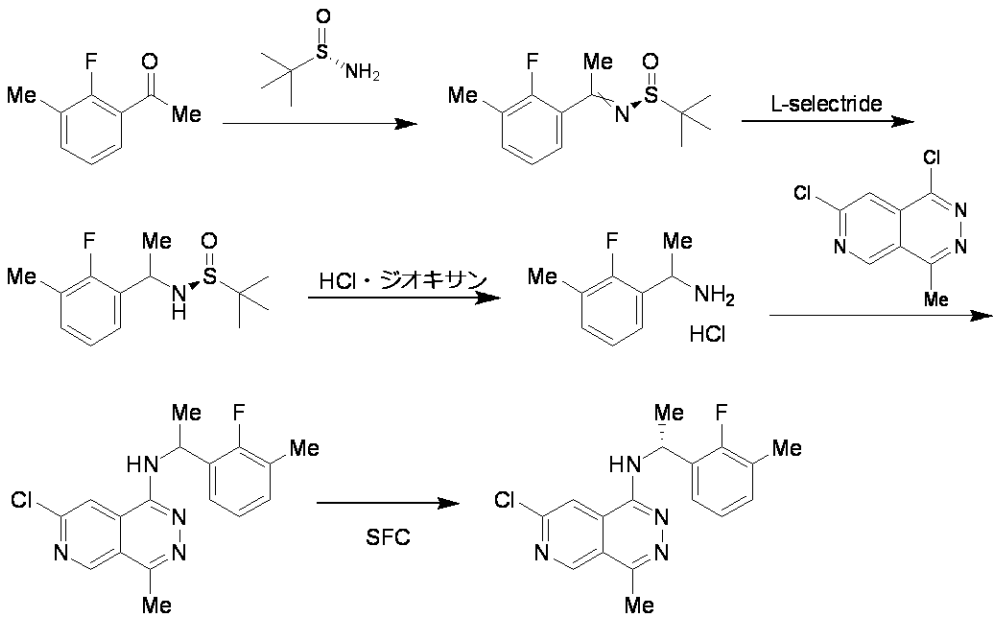
ステップG:

tert-ブチル(S)-(2-(1-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)エチル)-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバメート(1.00g、2.57mmol、1.00当量)/THF(10.0mL)の溶液に、L-selectride(1.0M、976mg、5.14mmol、1.12mL、2.00当量)を0℃で滴下して加え、0～20℃で1時間撹拌した。得られた混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(15.0mL)に注ぎ、10分間撹拌し、次いで酢酸エチル(15.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(15.0mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=100/1～5/1)で精製し、tert-ブチル(2-((R)-1-(((S)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバメート(550mg、1.26mmol、49.0%収率、純度89.5%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.70(s, 1H), 7.61(d, J=2.0Hz, 1H), 6.41-6.77(m, 1H), 4.55(q, J=6.8Hz, 1H), 1.58(d, J=6.8Hz, 3H), 1.53(s, 9H), 1.23(s, 9H)

SFC: カラム: Chiralcel OD-3 50×4.6mm I.D.、3um 移動相:移動相A:CO_2、移動相B:MeOH(0.05%DEA); グラジエント: MeOH(0.05%DEA)/CO_2=5%～40%; 流

速：3mL/分；検出：PDAカラム；温度：35℃；背圧:100Bar
【０２７５】
ステップH:
tert-ブチル(2-((R)-1-(((S)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバメート(450mg、1.15mmol、1.00当量)/塩酸(ジオキサン溶液、2.00mL)の溶液を0～20℃で1時間撹拌した。この混合物を次いで減圧濃縮し、(R)-2-(1-アミノエチル)-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-アミンおよびtert-ブチル(2-((R)-1-(((S)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバメートの混合物を白色固体として得た。これを次のステップに精製せずに直接用いた。LCMS [M+1]$^+$: 288.2
^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD) δ=7.74(s, 1H), 7.65(d, J=1.6Hz, 1H), 6.82-6.51(m, 1H), 4.60-4.45(m, 2H), 1.61(d, J=6.8Hz, 3H), 1.54(s, 9H)
【０２７６】
中間体AH
【化４２】



【０２７７】
ステップA:
1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エタン-1-オン(1.00g、6.57mmol、1.00当量)および(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.04g、8.54mmol、1.30当量)/テトラヒドロフラン(20.0mL)の溶液に、窒素雰囲気下、オルトチタン酸テトライソプロピル(3.73g、13.1mmol、3.88mL、2.00当量)を加え、窒素雰囲気下、70℃で12時間撹拌した。この反応混合物を25℃に冷却し、水(40.0mL)に注ぎ、10分間撹拌後、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、得られた水溶液を酢酸エチル(40.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(30.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=50/1～2/1)で精製し、(S)-N-(1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.50g、5.87mmol、89.4%収率)を黄色固体として得た。LCMS [M+1] $^+$: 256.2
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.46(br t, J=6.8Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 1H), 7.09-7.04(m, 1H), 2.76(br d, J=2.8Hz, 3H), 2.31(d, J=2.4Hz, 3H), 1.31(s, 9H)
【０２７８】
ステップB:

(S)-N-(1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.50g、5.87mmol、1.00当量)/テトラヒドロフラン(20.0mL)の溶液に、L-selectride(1.0M、11.7mmol、11.8mL、2.00当量)を窒素雰囲気下、-78℃で加え、-78℃で2時間撹拌した。この反応混合物をゆっくりと水(10.0mL)に注ぎ、10分間撹拌し、得られた混合溶液を酢酸エチル(10.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(10.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=50/1～1/1)で精製し、(S)-N-(1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(900mg、3.50mmol、59.5%収率)を黄色の油状物として得た。LCMS [M+1]$^+$: 258.4

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=7.16(t, J=7.6Hz, 1H), 7.13-7.08(m, 1H), 7.04-6.99(m, 1H), 4.85(q, J=6.8Hz, 1H), 2.28(d, J=2.0Hz, 3H), 1.58(d, J=6.8Hz, 3H), 1.20(s, 9H)

【0279】

ステップC:

(S)-N-(1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(900mg、3.50mmol、1.00当量)/ジクロロメタン(5.00mL)の溶液に、窒素雰囲気下、HCl(4.00M、1,4-ジオキサン溶液、5.00mL、5.72当量)を加え、20℃で1時間撹拌した。この混合物を濃縮し、1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エタン-1-アミン(390mg、粗製物、塩酸塩)を黄色固体として得た。これをさらに精製せずに直接用いた。

1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エタン-1-アミン(300mg、1.96mmol、1.00当量、塩酸塩)、1,7-ジクロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン(419mg、1.96mmol、1.00当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(506mg、3.92mmol、2.00当量)およびフッ化カリウム(341mg、5.87mmol、0.14mL、3.00当量)/ジメチルスルホキシド(5.00mL)の溶液を、窒素雰囲気下、130℃で1時間撹拌した。この混合物を次いで25℃に冷却し、水(20.0mL)に注ぎ、酢酸エチル(20.0mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(20.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC[カラム: Welch Xtimate C18 150×25mm×5um; 移動相: 移動相A: 水(0.05%HCl)、移動相B: アセトニトリル; B%: 14%～44%]で精製し、7-クロロ-N-(1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(100mg、0.30mmol、23.2%収率)を黄色固体として得た。LCMS [M+1]$^+$: 331.2

ラセミ体の7-クロロ-N-(1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(200mg、0.60mmol、1.00当量)をSFC(カラム: DAICEL Chiralpak IG(250mm×30mm。10um);移動相:移動相A: 0.1%NH_4OH/MeOH、移動相B: CO_2; B%: 30%～30%]で精製し、第一溶出異性体:(R)-7-クロロ-N-(1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(80.0mg、0.24mmol、40.0%収率)を黄色固体として得た。

【0280】

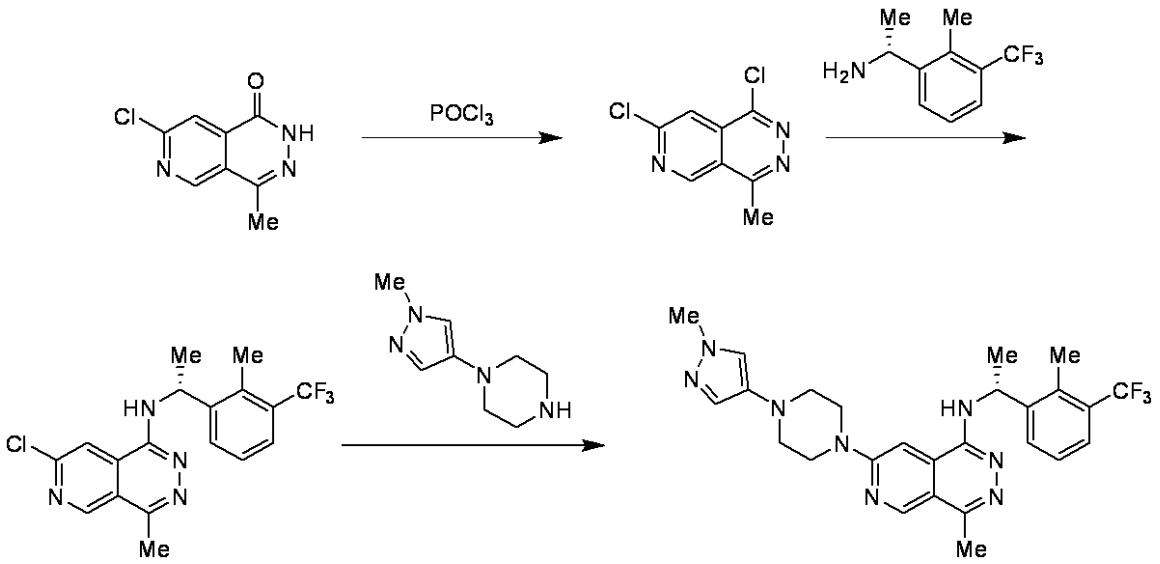
以下の実施例は、本発明の特定の実施態様をさらに説明するためのものであって、本発明の範囲を限定する意図はない。

【0281】

実施例12-1

(R)-4-メチル-7-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン

【化４３】



【０２８２】

ステップA:

7-クロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン(5.00g、25.6mmol、1.00当量)/$POCl_3$(137g、893mmol、83.0mL、34.9当量)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(9.91g、76.7mmol、13.4mL、3当量)を25℃で滴下して加え、次いで110℃で2時間撹拌した。その後混合物を25℃に冷却し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル(300mL)で0℃で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくりと加えてpH=7に調整した。有機層をあわせて食塩水(200mLx2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、1,7-ジクロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン(4.10g、19.2mmol、74.9%収率)を桃色固体として得た。

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=9.65(s, 1H), 8.22(s, 1H), 3.02(s, 3H)

【０２８３】

ステップB:

1,7-ジクロロ-4-メチルピリド[3,4-d]ピリダジン(300mg、1.40mmol、1.00当量)および(R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン(285mg、1.40mmol、1.00当量)/DMSO(5.00mL)の溶液に、フッ化カリウム(244mg、4.20mmol、98.5μL、3.00当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(543mg、4.20mmol、732μL、3.00当量)を加え、130℃で12時間撹拌し、次いで室温に冷却し、水(20.0mL)を加えた。この混合物を酢酸エチル(10.0mL×3)で抽出し、有機層をあわせて食塩水(5.00mL×2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～5/1)で精製し、(R)-7-クロロ-4-メチル-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(320mg、840μmol、60.0%収率)を黄色固体として得た。LCMS[M+1]$^+$: 381.0

【０２８４】

ステップC:

(R)-7-クロロ-4-メチル-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(40.0mg、105μmol、1.00当量)、1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン(58.9mg、210μmol、2.00当量、TFA塩)、炭酸セシウム(171mg、525μmol、5.00当量)、RuPhos Pd G3(8.79mg、10.5μmol、0.10当量)/ジオキサン(1.00mL)の混合物を脱気し、窒素で3回パージし、次いで混合物を窒素雰囲気下、80℃で10時間撹拌した。20℃で水(15.0mL)を加えてこの反応をクエンチし、次いで酢酸エチル(5.00mL×3)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(5

.00mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30mm×3um; 移動相:移動相A: 水(0.04%HCl)、移動相B: アセトニトリル; グラジエント: B%: 30%～60%)で精製し、(R)-4-メチル-7-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(9.51mg、15.1%収率、HCl塩)を薄黄色固体として得た。LCMS [M+1]$^+$: 511.1

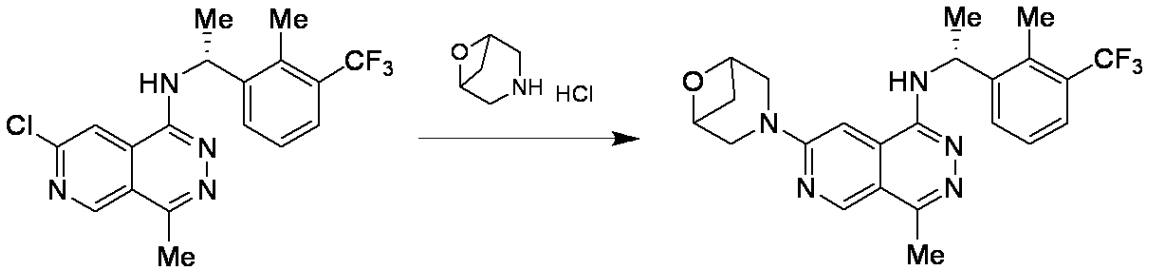
^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ=9.00(s, 1H), 7.72(d, J=7.6Hz, 1H), 7.57(d, J=6.4Hz, 1H), 7.52(d, J=7.6Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.25(s, 1H), 5.63(quin, J=6.8Hz, 1H), 3.88-3.83(m, 4H), 3.75(s, 2H), 3.78-3.72(m, 1H), 3.04-2.98(m, 4H), 2.56(s, 6H), 1.55(d, J=6.8Hz, 3H)

【0285】

実施例12-2

7-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-4-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン

【化44】



(R)-7-クロロ-4-メチル-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(50.0mg、131μmol、1.00当量)および6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(35.6mg、263μmol、2.00当量、HCl)/ジオキサン(2.00mL)の溶液に、窒素雰囲気下、炭酸セシウム(171mg、525μmol、4.00当量)、RuPhos(6.10mg、13.1μmol、0.10当量)および$Pd_2(dba)_3$(6.00mg、6.60μmol、0.05当量)を加え、110℃で2時間撹拌した。次いで25℃に冷却し、濾過し、濾液を水(10.0mL)でクエンチし、次いで酢酸エチル(30.0mL)で抽出した。有機層をあわせて食塩水(10.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge BEH C18 100×25mm×5um; 移動相:移動相A: 水(10mM NH_4HCO_3)、移動相B: アセトニトリル; グラジエント: B%: 30%～60%)で精製し、7-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-4-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1-アミン(8.64mg、18.9μmol、14.4%収率)を黄色固体として得た。LCMS [M+1]$^+$: 444.1

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ=9.03(s, 1H), 7.74(d, J=7.6Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H), 7.31(t, J=8.0Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 5.66(t, J=7.2Hz, 1H), 4.80(d, J=6.4Hz, 2H), 3.91-3.90(m, 2H), 3.75-3.68(m, 2H), 3.23-3.16(m, 1H), 2.57(s, 6H), 1.95(d, J=9.2Hz, 1H), 1.55(d, J=7.2Hz, 3H)

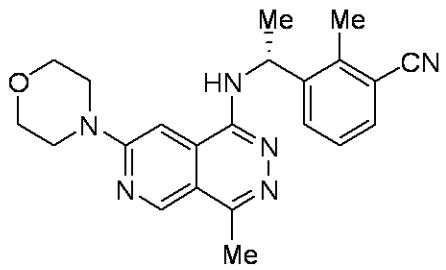
SFC条件: Chiralcel OD-3 3μm、0.46cm、id×5cm L; 移動相: A: SFC CO_2; B: MeOH(0.05%イソプロピルアミン); グラジエント: B/A=10%～40%(3分); 流速: 4.0mL/分;カラム温度:35℃; 波長: 220nm; 背圧: 100bar

【0286】

一般反応スキームIIIおよび実施例12-1および12-2の製造で記載した手順の教示に従って、表1に示す以下の実施例12-10の化合物を製造した。

【表１】

表1

実施例番号	構造	スペクトルデータ
12-10	 (R)-2-メチル-3-(1-((4-メチル-7-モルホリノピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ)エチル)ベンゾニトリル	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.00(s, 1H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.61(d, J=1.2 7.6,Hz, 1H), 7.53(d, J=6.8Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.32(t, J=7.6Hz, 1H), 5.53(m, 1H), 3.74-3.83(m, 4H), 3.63-3.73(m, 4H), 2.66(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.54(d, J=6.8Hz, 3H) LCMS [M+1]$^+$: 389.1

【０２８７】
溶媒存在下でMRTX-0902をフマル酸と反応し、MRTX-0902のフマル酸塩を製造した。
【０２８８】
MRTX-0902のマレイン酸塩が、同様の手順(例えば溶媒存在下でMRTX-0902をマレイン酸と反応)を用いて製造され得る。
【０２８９】
実施例A
この実施例は、本発明の例示化合物がSOS1に結合し、標識トレーサーリガンドがSOS1結合部位を占有するのを妨げることを示す。
【０２９０】
本願化合物のSOS1結合能をHTRFアッセイを用いて測定した。組み換えヒトSOS1ポリペプチド(アミノ酸560-1049に相当、N末端His-TEV-Aviタグ-SOS1(MW=59.4kDa)およびランタノイド標識ストレプトアビジン(CisBio)を用いてE. Coliで発現)を本願の例示化合物(DMSOストック溶液)と共に緩衝液(25mM HEPES、pH 7.5、25mM NaCl、1mM DTT、0.01%Brij 35、0.02%BSA、0.1%DMSO)中でインキュベートした。10～15分室温でインキュベーション後、カスタム製造したCy5標識トレーサーおよび抗6HIS-Tb金クリプテートmAb(Cisbio 61HI2TLA)/緩衝液を含む溶液を、SOS1ポリペプチドおよび本願の例示化合物を含む溶液に加えた。1時間室温でインキュベーション後、メーカーの指示に従い、Clairostarプレートリーダー(BMG Labtech)を用いてHTRFシグナルを測定した。励起フィルターEX-TRを用い、発光1を650～610nmで、発光2を620～610nmで検出した。式:[発光1/発光2]*10000を用いてHTRF比率を計算した。
【０２９１】
濃度10μMで100%阻害することが知られている10μMの阻害剤を加えたウェルから、バックグラウンドのシグナルを計算した。バックグラウンドを差し引いたシグナルを、DMSOコントロールに対する結合率に換算した。データは競合的結合におけるMorrison

式を用いたXLFITソフトウェア(IDBS)を使用して分析し、本願化合物のKiを算出した。

実施例12-10のK_i(nM)は1.78であった。

そのため、本発明の実施例化合物は、SOS1標識トレーサーがSOS1タンパク質に結合するのを強く阻害した。

【０２９２】

実施例B

この実施例は、本発明の実施例化合物が、SOS1によって媒介されるKRas介在GTPヌクレオチド交換を阻害し、KRas活性を阻害することで、下流エフェクターのpERKの産生を阻害することを示す。

MKN1細胞(15,000/w)またはH358(30,000/w)を黒透明平底96ウェル細胞培養プレート(Corning、#3904)に播種し、37℃で終夜インキュベートした。アッセイ1日目、細胞に本発明の化合物を初濃度10μMおよび3倍連続希釈した計9つの濃度で投与した。細胞をDMSOに溶解した化合物と共に37℃でおおよそ0.5～1時間インキュベートした。直ちにドラフト内で全てのウェルに4%ホルムアルデヒド(50μL)を加えて細胞を固定し、プレートを20分間室温でインキュベートした。ホルムアルデヒドをプレートから破棄し、氷冷メタノール(150μL)を加えて細胞を-20℃で10分間透過処理した。メタノールを各プレートから破棄し、プレートを紙タオルに向けて軽く叩いて、プレートに残っている任意の液体を除いた。次いで細胞を0.05%Tweenを加えた150μLのOdysseyブロッキングバッファー(LI-COR Biosciences #927-50010)を用いて、振とう器の上で1時間室温でブロッキングした。ブロッキングバッファーを破棄し、Odysseyブロッキングバッファーに希釈した50μLの一次抗体pERK(Cell Signaling Technology #9101L、ウサギ、1:500)およびGapDH(Millipore #MAB34、マウス、1:5000)を加えた。プレートを振とう器の上で終夜4℃でインキュベートした。

アッセイ2日目、一次抗体溶液を除去した。各プレートを150μLの1倍PBST(PBS+0.1%Tween 20)で3回洗浄し、Tween含有Odysseyブロッキングバッファーに1:800で希釈した50μLの抗ウサギ二次抗体(LI-COR Biosciences #926-32211)および抗マウス二次抗体(LI-COR Biosciences #68070)と共に振とう器の上で(遮光して)室温で2時間インキュベートした。二次抗体溶液を除去し、各プレートをPBSTで3回洗浄した。残っている任意の液体を破棄し、プレートをメーカーの指示に従ってLicor Odysseyを用いてイメージングした(焦点距離: 3mm、フィルター: 800nmおよび700nmの両方)。pERK阻害率を得るため、各ウェルのGAPDH正規化スキャン値をビークルウェルの平均で割った。次いでGraphPad PrismソフトウェアでIC_{50}値を計算した。

実施例12-10のIC_{50}(nM)は46であった。

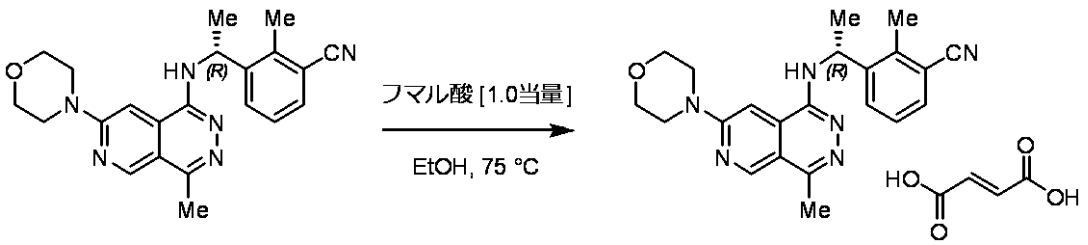
この結果は、本発明の化合物がKRasを介した活性化およびpERKの形成を強く阻害でき、それにより細胞内のKRasを介するシグナル伝達を遮断できることを示している。

【０２９３】

実施例C

MRTX0902のフマル酸塩の製造

【化４５】



500Lの反応容器に、(R)-2-メチル-3-(1-((4-メチル-7-モルホリノピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ)エチル)ベンゾニトリル[7.85kg、20.2mol、1.0当量]およびEtOH[86.4L]を加え、この懸濁液を75℃に加熱した。最終生成物の種晶[39.5g]を加えた。次いで調製したフマル酸[2.40kg、20.2mol、1.0当量]/95%エタノール水溶液

[52.2L]を滴下して加えた。フマル酸溶液を加えると結晶化が見られ、添加後75℃で2時間撹拌を続けた。この反応混合物を4時間かけて20℃に冷却し、次いで同温度で4時間撹拌を続けた。懸濁液を濾過し、回収した固体をEtOH[23.6L]で濯いだ。湿潤ケーキを次いで50℃で減圧乾燥し、(R)-2-メチル-3-(1-((4-メチル-7-モルホリノピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ)エチル)ベンゾニトリル・フマル酸塩(8.93kg、97%収率)を得た。

融点: 253.2～253.3℃

^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6) δ 9.01(s, 1H), 7.71(dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.64-7.55(m, 2H), 7.42(s, 1H), 7.32(t, J=7.8Hz, 1H), 6.61(s, 2H), 5.51(s, 1H), 3.80-3.74(m, 4H), 3.73-3.66(m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.54(d, J=7.0Hz, 3H)

^{13}C NMR(101MHz、DMSO-d_6) δ 16.7, 17.7, 21.4, 45.0, 46.7, 65.8, 93.2, 112.3, 113.8, 118.5, 124.9, 127.0, 129.2, 130.8, 134.1, 138.7, 145.8, 147.2, 149.3, 150.8, 159.5, 166.2

HRMS(ESI) $C_{22}H_{25}N_6O$ 理論値: 389.2085$[M+H]^+$、観測値: 389.2085

【0294】

本発明をその特定の実施態様に関して説明してきたが、本発明はさらに変更されてもよく、一般に本発明の本質に従って、本発明の任意の変形、使用法、または適応を含むものとし、前述した本願の不可欠な特徴に応用して、本発明が属する技術分野において公知または慣例である本開示から展開されたものを含むことが理解され、以下の特許請求の範囲に含まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/26118

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/5025; A61K 31/4375; A61K 31/5677 (2023.01)
ADD. A61P 35/00 (2023.01)
CPC - INV. A61K 31/5025; A61K 31/4375; A61K 31/5377
ADD. A61P 35/00

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2021/0188857 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 24 June 2021; abstract; paragraphs [0027]- [0028], [0035], [0038], [0074], [0159]-[0160], [0163], [0165], [0167], [0597]; claims 79, 87	1-20
Y	EP 2742940 A1 (IP GESELLSCHAFT FUR MANAGEMENT MBH) 18 June 2014; paragraphs [0012], [0020], [0026]	1-20
A	(DATTILO, R et al.) Pyrvinium Pamoate Induces Death of Triple-Negative Breast Cancer Stem-Like Cells and Reduces Metastases through Effects on Lipid Anabolism. Cancer Research, Vol. 80, No. 19, 1 October 2020, published online 23 July 2020, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1184, pages 4087-4102; entire publication	1
A	(IMRAN, M et al.) Innovations and Patent Trends in the Development of USFDA Approved Protein Kinase Inhibitors in the Last Two Decades. Pharmaceuticals (Basel), Vol. 14, No. 8, 22 July 2021, doi: 10.3390/ph14080710, publication 710, pages 1-59; abstract; page 27, second paragraph; page 38, third paragraph	1

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
	SEP 27 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　17/02　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｐ　17/06　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	17/02	
		Ａ６１Ｐ	17/06	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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．ＢＲＩＪ

２．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人　100162684
弁理士　呉 英燦

(72)発明者　マルクス，マシュー アーノルド
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者　ケッチャム，ジョン マイケル
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者　スミス，クリストファー ロナルド
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者　ローソン，ジョン デイビッド
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者　バーンズ，アーロン クレイグ
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者　ワン，シャオルン
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者　クリーク，スビトラーナ
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者　イベタック，アンソニー
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA89 ZB26 ZB27 ZC41