

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7625141号

(P7625141)

(45)発行日 令和7年1月31日(2025.1.31)

(24)登録日 令和7年1月23日(2025.1.23)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 498/22 (2006.01)

C 0 7 D 498/22

C S P

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00

3 0 1

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 31/553

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 44 (全326頁)

(21)出願番号 特願2024-520724(P2024-520724)

(86)(22)出願日 令和4年11月1日(2022.11.1)

(65)公表番号 特表2024-539846(P2024-539846
A)

(43)公表日 令和6年10月31日(2024.10.31)

(86)国際出願番号 PCT/US2022/079038

(87)国際公開番号 WO2023/081637

(87)国際公開日 令和5年5月11日(2023.5.11)

審査請求日 令和6年8月21日(2024.8.21)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2021/128110

(32)優先日 令和3年11月2日(2021.11.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 63/417,219

(32)優先日 令和4年10月18日(2022.10.18)

最終頁に続く

(73)特許権者 523123097

エンライブン インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 コロラド 80301-
3319, ボールダー, ルックアウト
ロード 6200, フロア 1

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

最終頁に続く

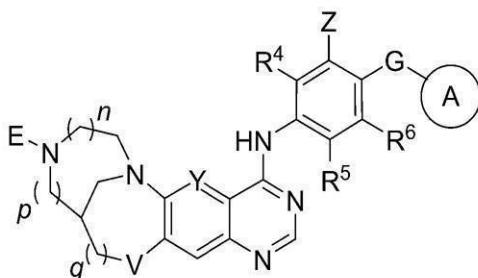
(54)【発明の名称】 E R B B 2 の阻害剤としての縮合四環キナゾリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I')の化合物

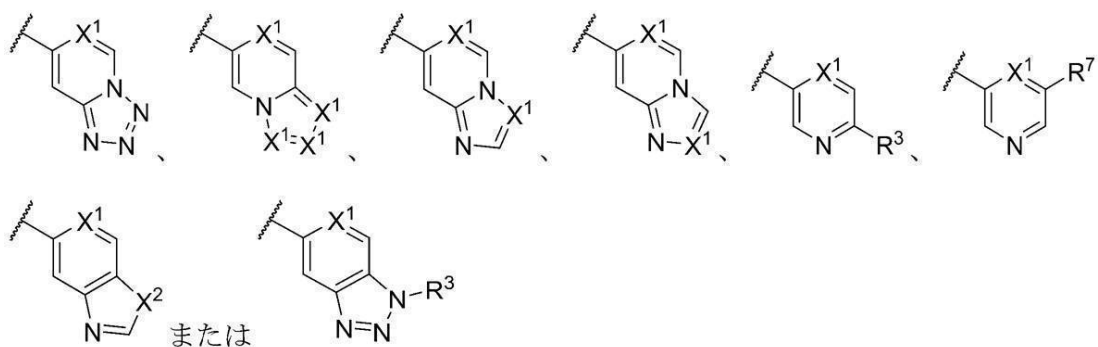
【化434】



(I')

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物（式中、環Aは、

【化 4 3 5】



10

であり、

E は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1$ であり、

G は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、または $-\text{CH}_2-$ であり、

V は、O、S、または $\text{N}-\text{R}^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり、

X^2 は、O、S、または $\text{N}-\text{R}^3$ であり、

20

Y は、N または $\text{C}-\text{R}^y$ であり、ここで、 R^y は、 $-\text{H}$ または $-\text{F}$ であり、

Z は、 $-\text{H}$ 、ハロゲン、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3～7 員の炭素連結 N-ヘテロシクロアルキル、または $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-\text{H}$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-\text{CD}_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の N-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換され、

30

R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4 個のフッ素によって任意選択により置換され、

R^3 は、 $-\text{H}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{CD}_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、 R^4 は、 $-\text{H}$ またはハロゲンであり、

R^5 は、 $-\text{H}$ またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-\text{H}$ またはハロゲンであり、

R^7 は、 $-\text{H}$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{CD}_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、

n は、1 または 2 であり、

p は、0 または 1 であり、

40

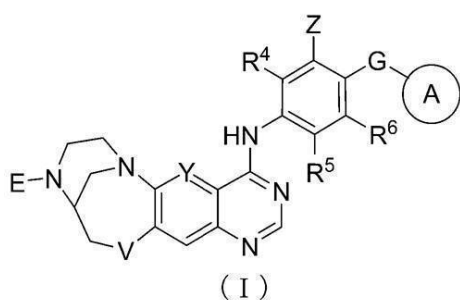
q は、1 または 2 である)。

【請求項 2】

前記化合物が、式 (I) の化合物

50

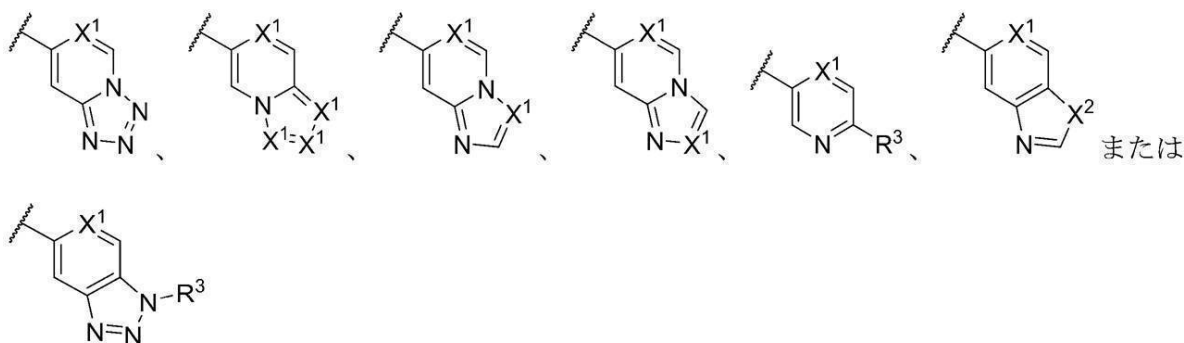
【化 4 3 8】



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物（式中、環 A は、

【化 4 3 9】



20

であり、

E は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1$ であり、

G は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、または $-\text{CH}_2-$ であり、

30

V は、O、S、または $\text{N}-\text{R}^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり、

X^2 は、O、S、または $\text{N}-\text{R}^3$ であり、

Y は、N または $\text{C}-\text{R}^y$ であり、ここで、 R^y は、 $-\text{H}$ または $-\text{F}$ であり、

Z は、 $-\text{H}$ 、ハロゲン、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3～7 員の炭素連結 N-ヘテロシクロアルキル、または $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-\text{H}$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-\text{CD}_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の N-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換され、

40

R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4 個のフッ素によって任意選択により置換され、

R^3 は、 $-\text{H}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{CD}_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、 R^4 は、 $-\text{H}$ またはハロゲンであり、

R^5 は、 $-\text{H}$ またはハロゲンであり、

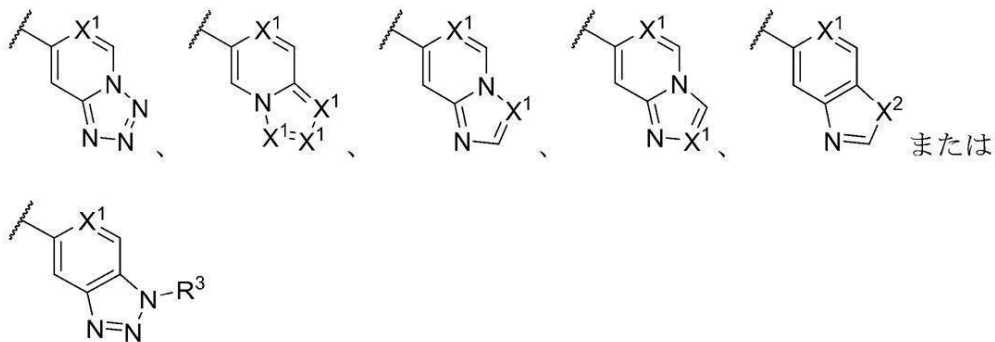
R^6 は、 $-\text{H}$ またはハロゲンである）である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

50

【請求項 3】

環 A が、

【化 4 4 0】



10

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 4】

環 A が、

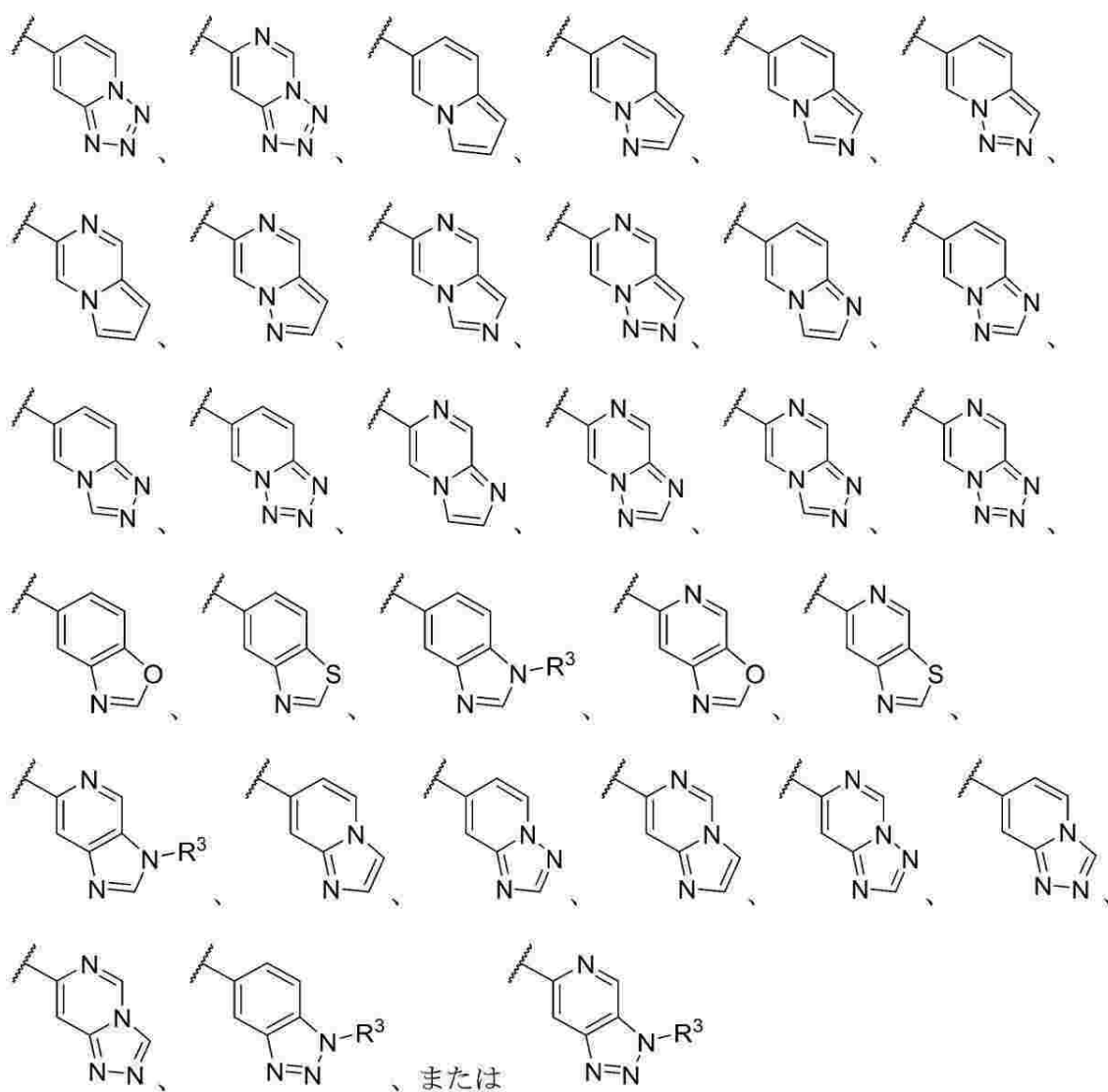
20

30

40

50

【化 4 4 1】

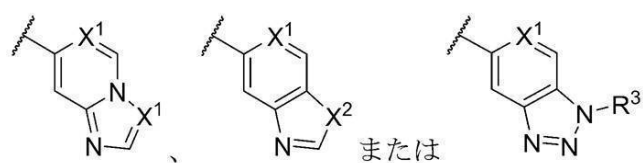


である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 5】

環 A が、

【化 4 4 2】



である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 6】

環 A が、

10

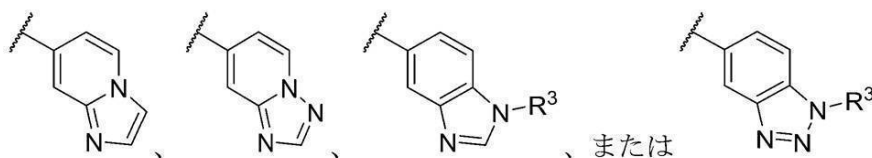
20

30

40

50

【化 4 4 3】



である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 7】

環 A が、

【化 4 4 4】



である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 8】

R^3 が、 $-CH_3$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 9】

Z が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C \equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH_3$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 10】

Z が、 $-CH_3$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 11】

R^1 が、 $C_2 - C_4$ アルケニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ によって任意選択により置換される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 12】

R^1 が、 $-CH=CH_2$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 13】

R^1 が、 $-CH=CH-CH_2-N(CH_3)_2$ または $-CH=CH-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 14】

R^1 が、 $C_2 - C_4$ アルキニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ によって任意選択により置換される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 15】

R^1 が、 $-C \equiv C-CH_3$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 16】

Y が、N である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和

10

20

30

40

50

物、もしくは水和物。

【請求項 17】

Y が、C-R^Yである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 18】

Y が、C-R^Yであり、R^Yが、-Hである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 19】

V が、Oである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 20】

G が、-O-である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 21】

G が、-CH₂-である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 22】

R⁴ が、-Hである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 23】

R⁵ が、-Hである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 24】

R⁵ が、ハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 25】

R⁶ が、-Hである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 26】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 27】

10

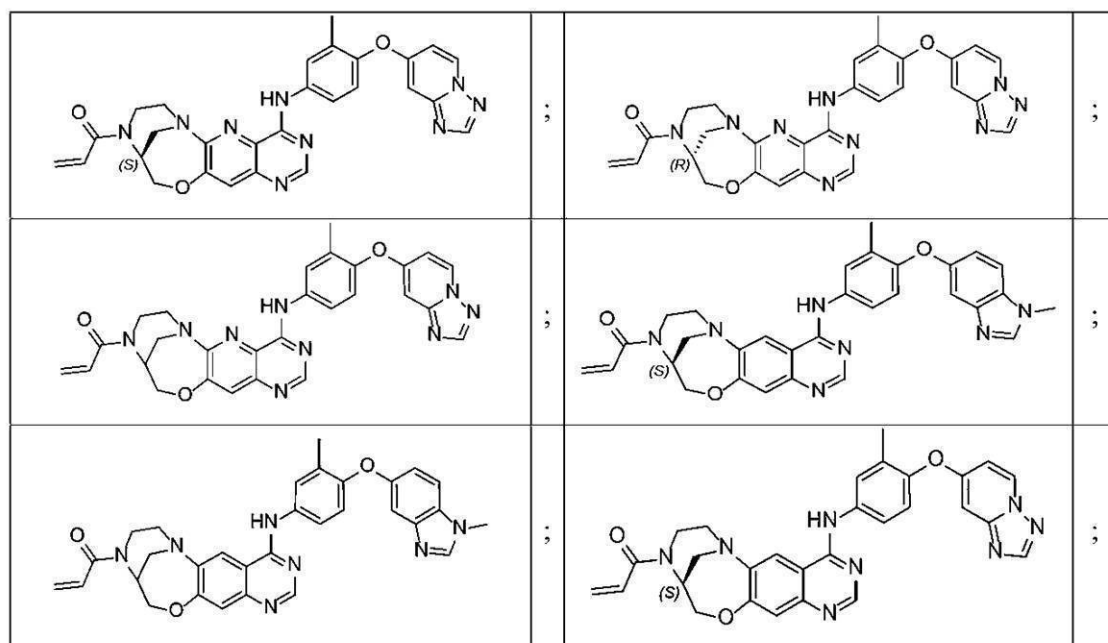
20

30

40

50

【化 5 0 1】



10

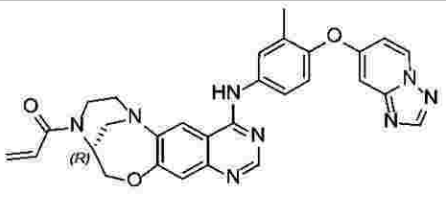
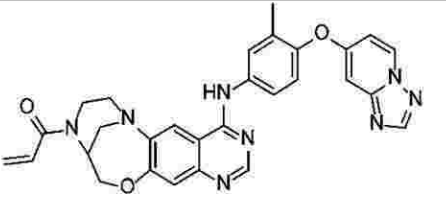
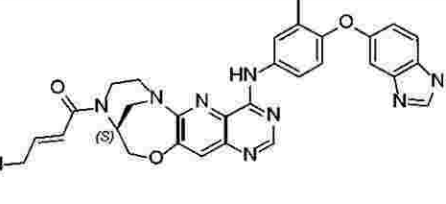
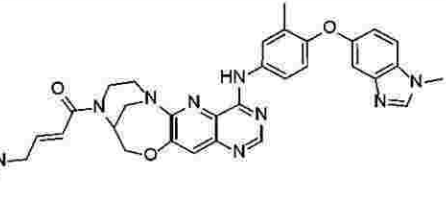
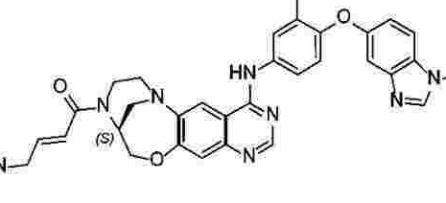
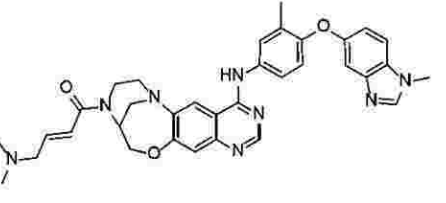
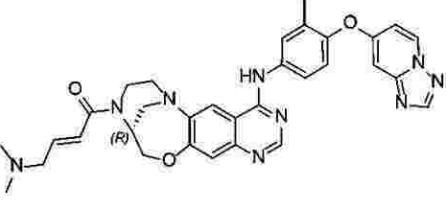
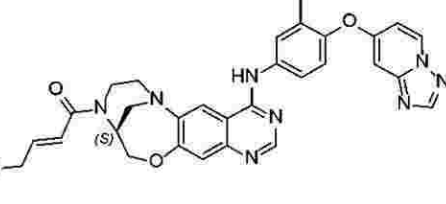
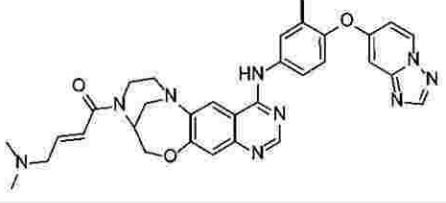
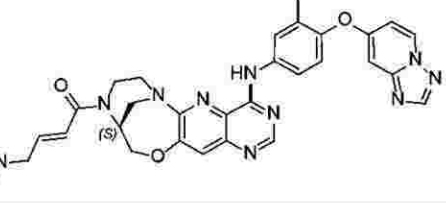
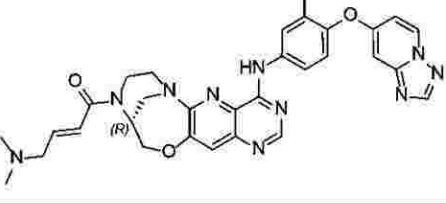
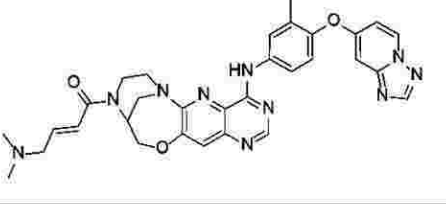
20

30

40

50

【化 5 0 2】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

10

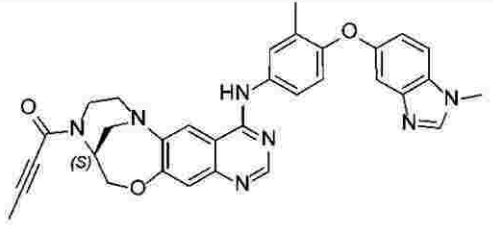
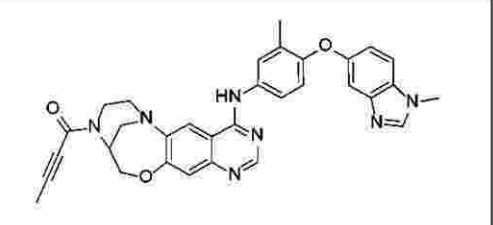
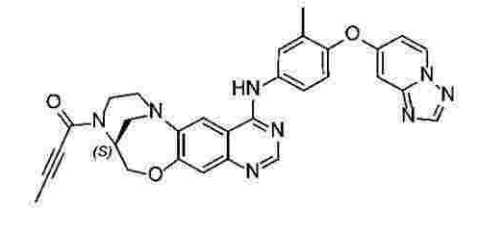
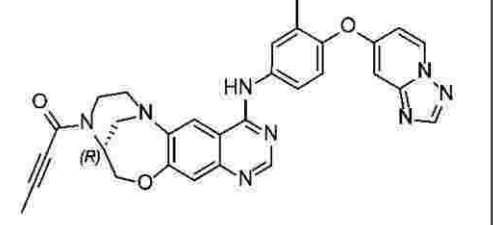
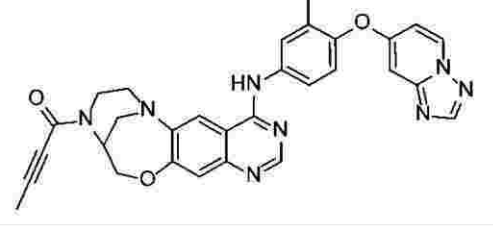
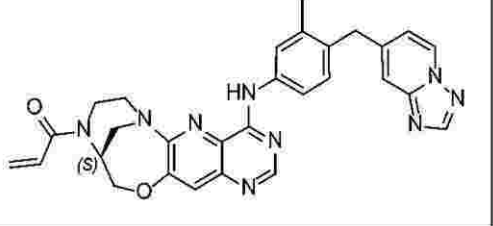
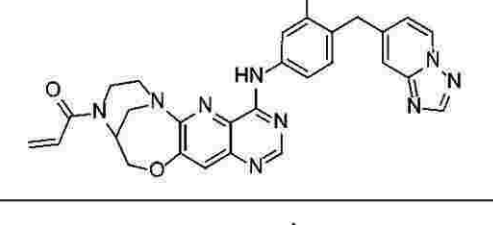
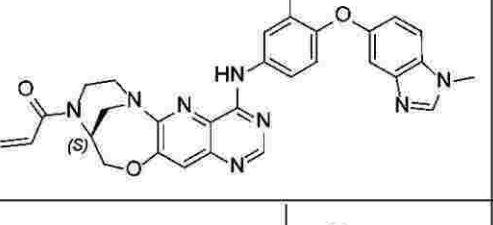
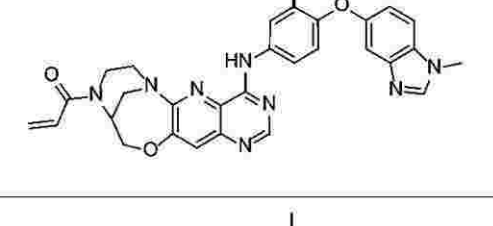
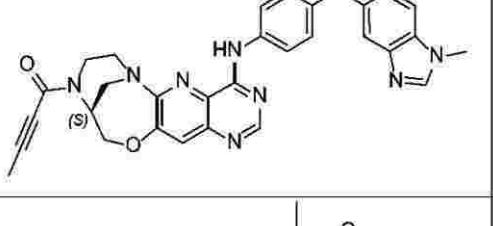
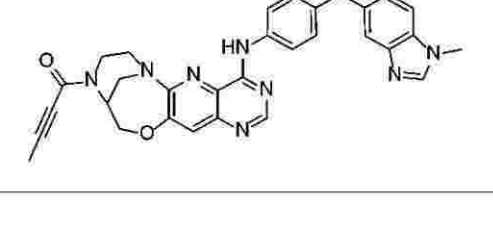
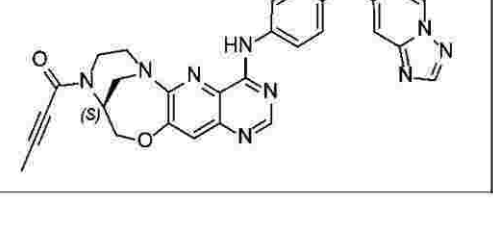
20

30

40

50

【化 5 0 3】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

10

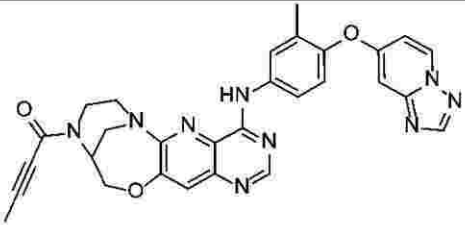
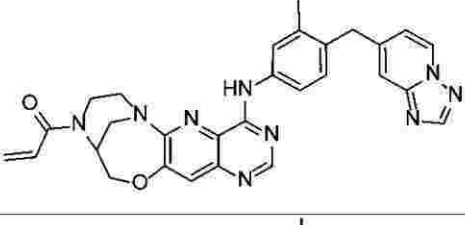
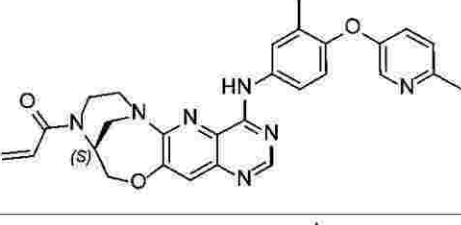
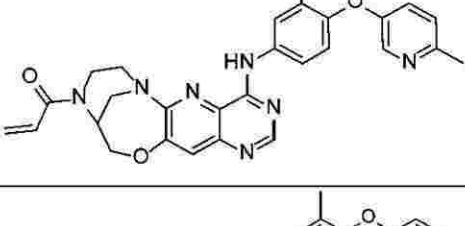
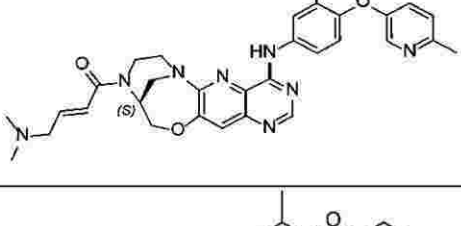
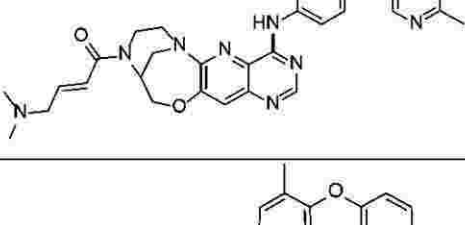
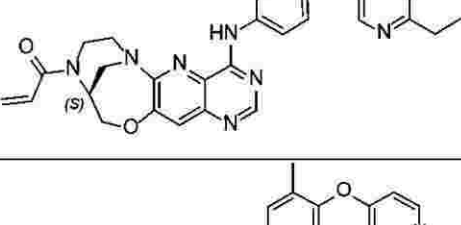
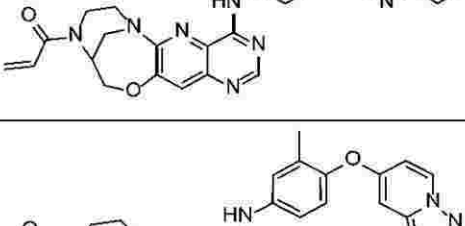
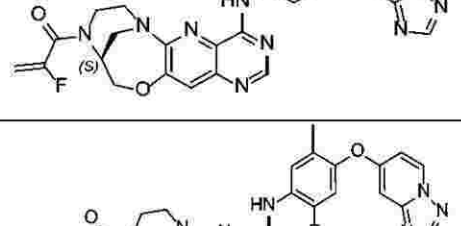
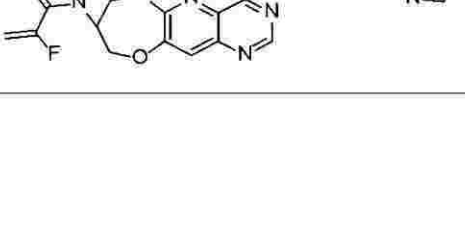
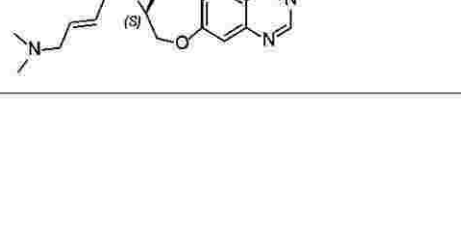
20

30

40

50

【化 5 0 4】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

10

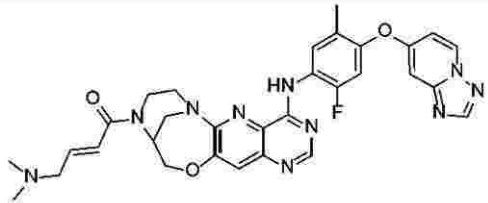
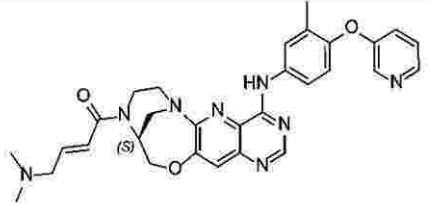
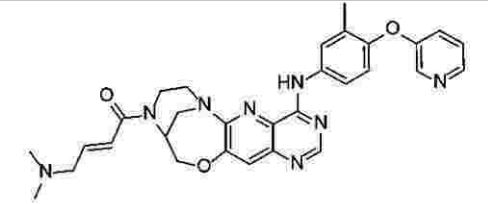
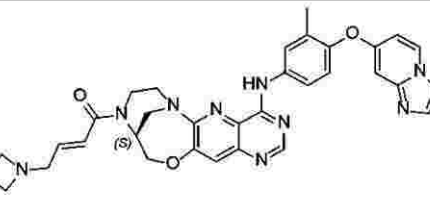
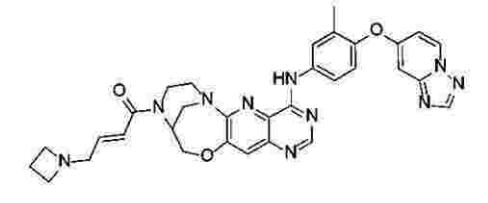
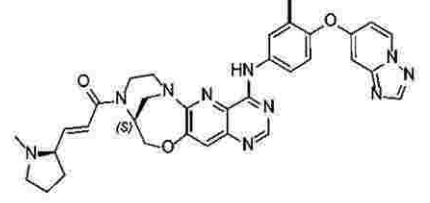
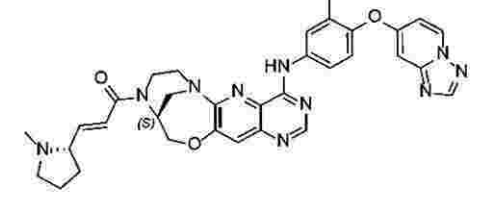
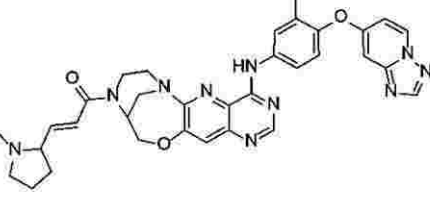
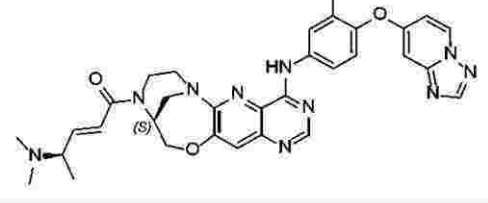
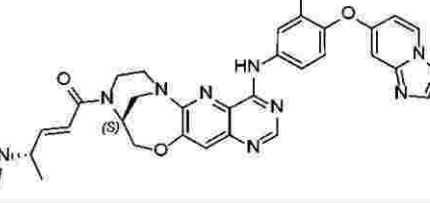
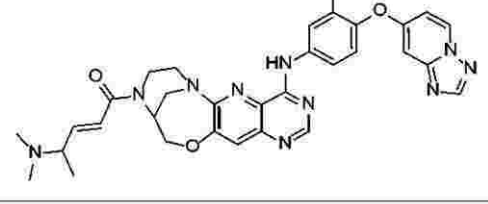
20

30

40

50

【化 5 0 5】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

10

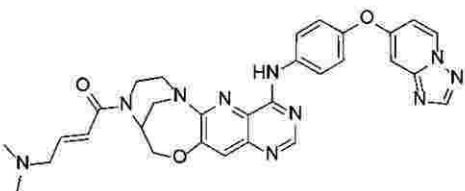
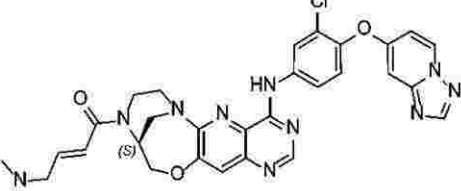
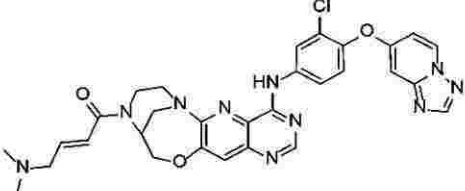
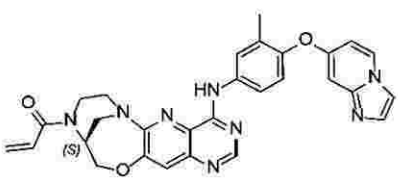
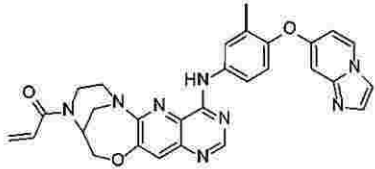
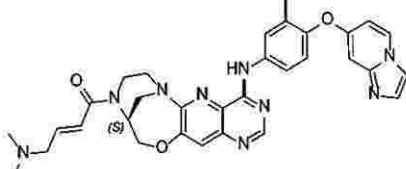
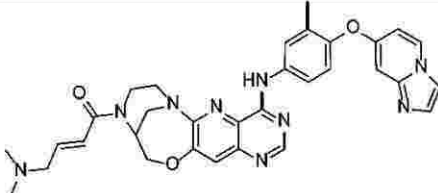
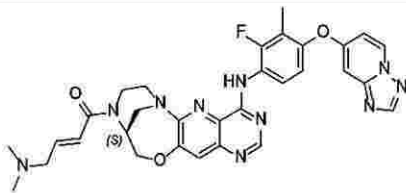
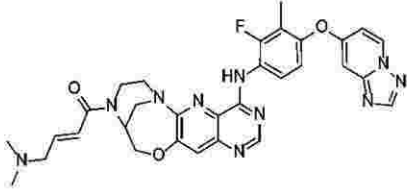
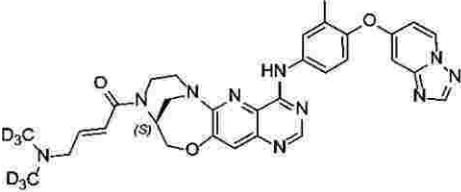
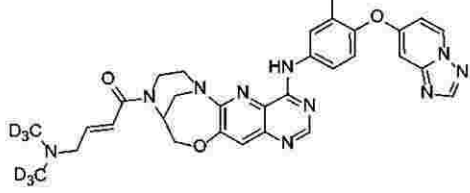
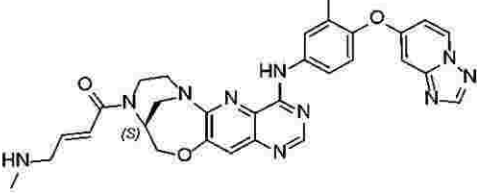
20

30

40

50

【化 5 0 6】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

10

20

30

40

50

【化 5 0 7】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

10

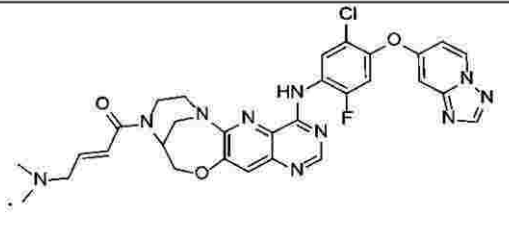
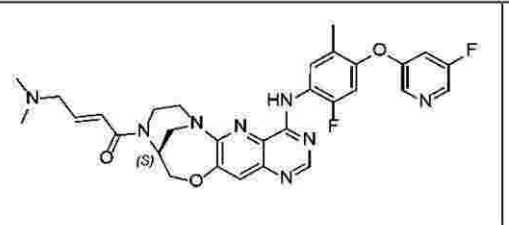
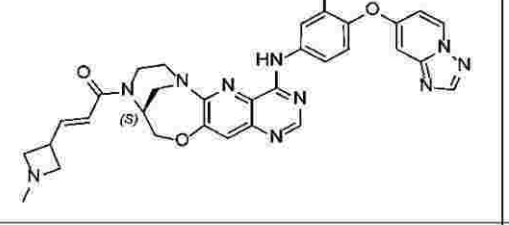
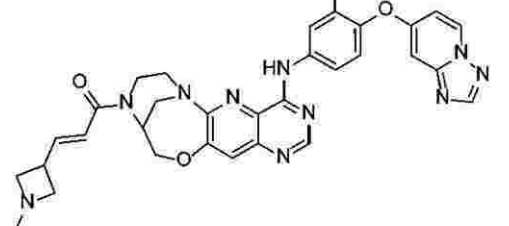
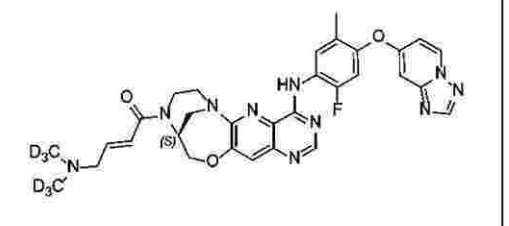
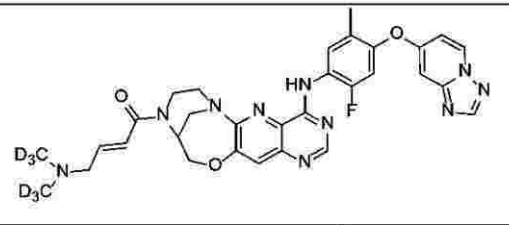
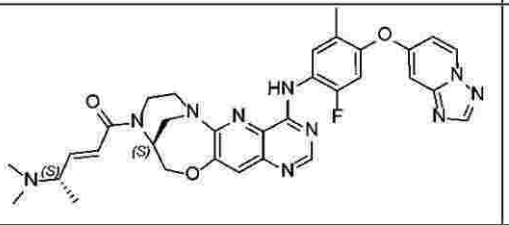
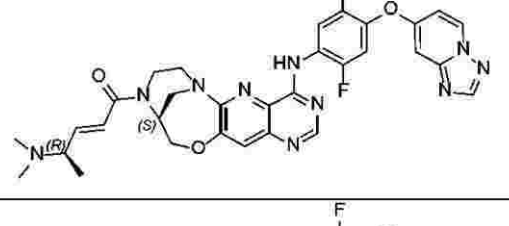
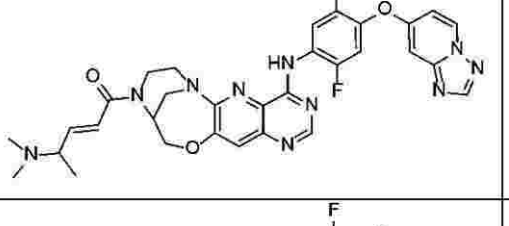
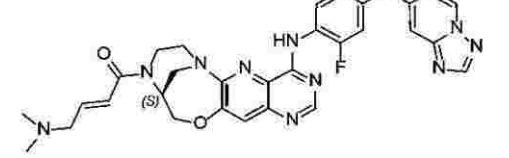
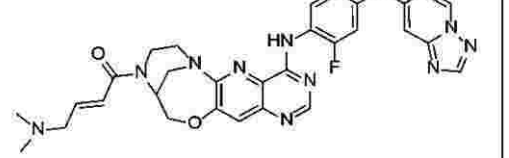
20

30

40

50

【化 5 0 8】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

10

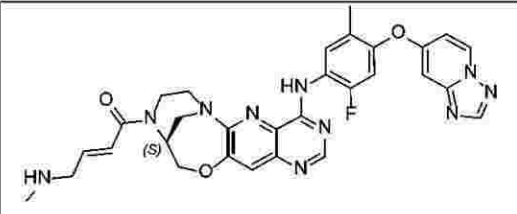
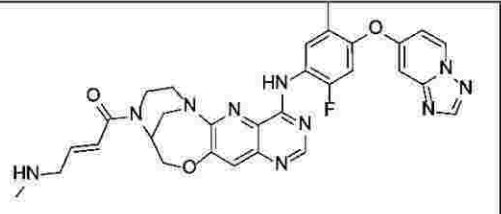
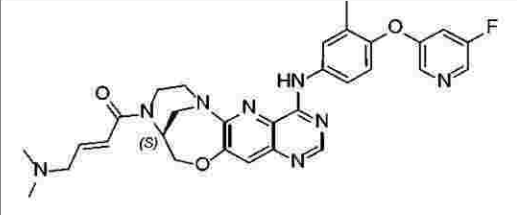
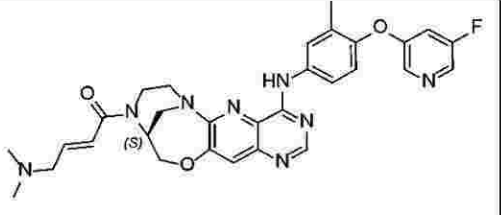
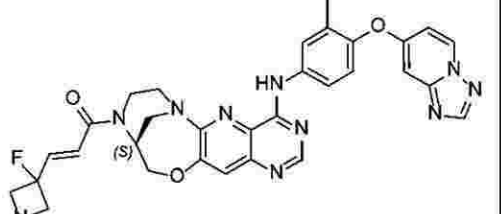
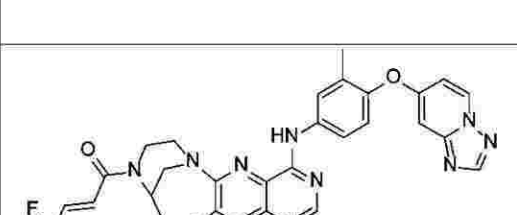
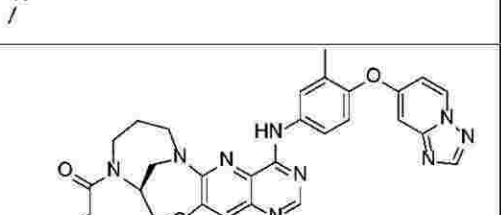
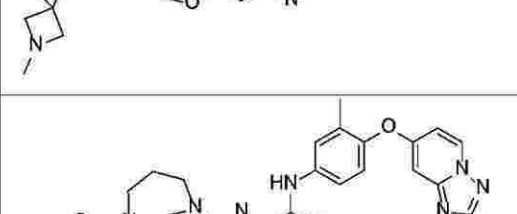
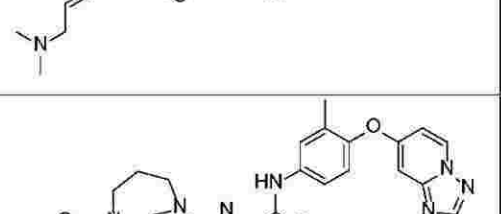
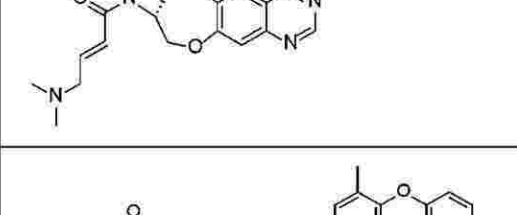
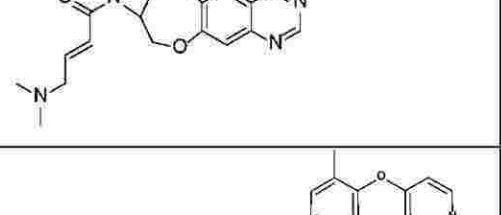
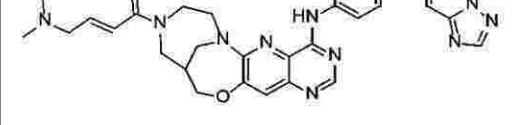
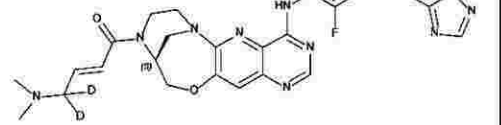
20

30

40

50

【化 5 0 9】

	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;
	;		;

10

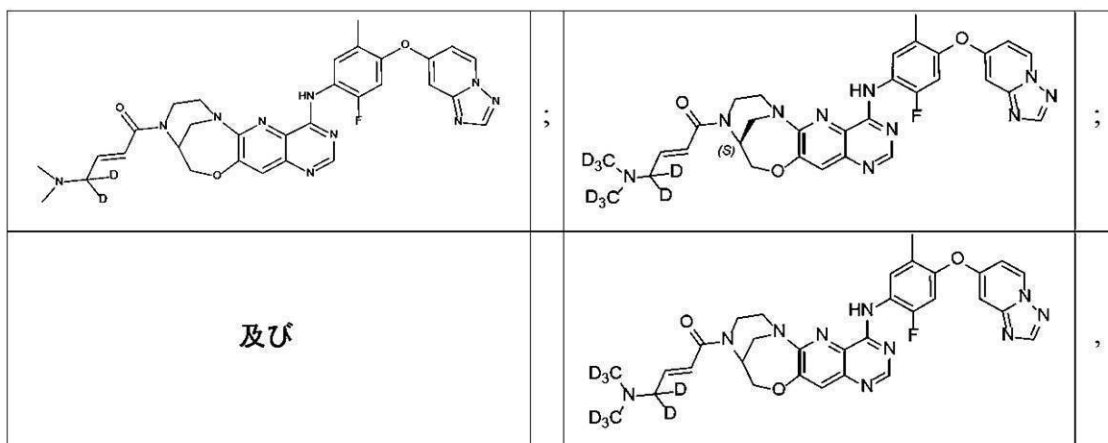
20

30

40

50

【化 5 1 0】



10

からなる群から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

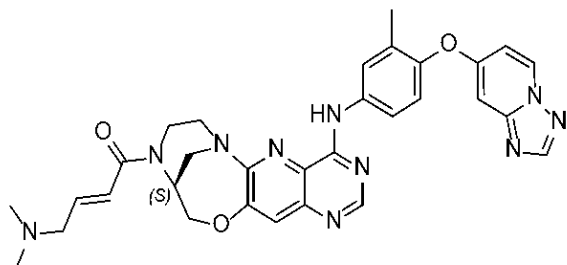
【請求項 2 8】

請求項 2 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 2 9】

20

【化 5 1 1】



30

である化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 0】

前記化合物の薬学的に許容される塩が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、グルクロン酸の塩、またはアミノ酸の塩である、請求項 2 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

請求項 2 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 3 2】

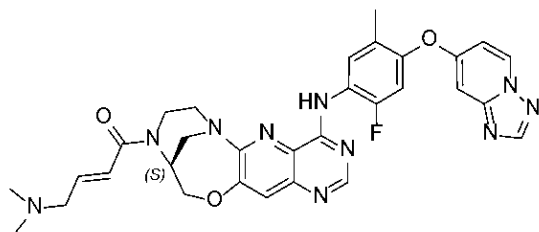
前記化合物の薬学的に許容される塩が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、グルクロン酸の塩、またはアミノ酸の塩である、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 3 3】

50

【化 5 1 2】



である化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3 4】

前記化合物の薬学的に許容される塩が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、グルクロン酸の塩、またはアミノ酸の塩である、請求項 3 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

請求項 3 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

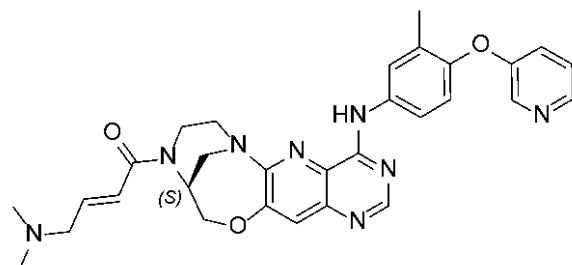
【請求項 3 6】

前記化合物の薬学的に許容される塩が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、グルクロン酸の塩、またはアミノ酸の塩である、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 3 7】

【化 5 1 3】



30

である化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

前記化合物の薬学的に許容される塩が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、グルクロン酸の塩、またはアミノ酸の塩である、請求項 3 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

請求項 3 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

40

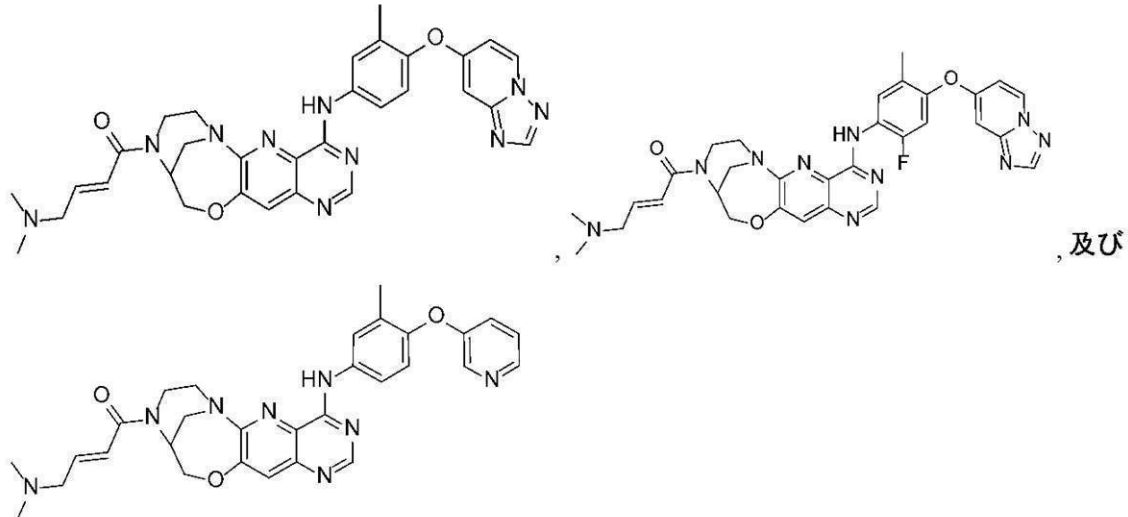
【請求項 4 0】

前記化合物の薬学的に許容される塩が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、グルクロン酸の塩、またはアミノ酸の塩である、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

50

【化 5 1 4】



10

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

前記化合物の薬学的に許容される塩が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、グルクロン酸の塩、またはアミノ酸の塩である、請求項 4 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 4 3】

請求項 4 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記化合物の薬学的に許容される塩が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、グルクロン酸の塩、またはアミノ酸の塩である、請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2021 年 11 月 2 日に出願された国際特許出願第 PCT/CN2021/128110 号、及び 2022 年 10 月 18 日に出願された米国仮特許出願第 63/417,219 号の優先権及び利益を主張するものであり、そのそれぞれの開示は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

本開示は、概して、ErbB2、例えば、変異型の ErbB2、特にエクソン 20 変異を保持するものの阻害のための化合物及びその組成物、当該化合物及び組成物を調製する方法、ならびに肺癌、神経膠腫、皮膚癌、頭頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌または前立腺癌などの様々ながんの治療または予防におけるその使用に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

ErbB2 (または HER2) は、ErbB1 (上皮成長因子受容体、または EGFR としても知られる)、ErbB3 及び ErbB4 を含む、4 つの関連受容体からなる、ErbB 受容体型チロシンキナーゼファミリーのメンバーである。ErbB2 単量体に結合するリガンドは知られていないが、ErbB2 は、他の ErbB 受容体、特に ErbB3 と二量体化することができ、下流のシグナルカスケード、例えば、限定するものではないが、細胞増殖及び生存を促進する MAPK 経路及び PI3K 経路を制御している。Erb

50

B2の異常な過剰発現または特定の遺伝子の変化（ある特定のアミノ酸置換につながる点変異または特定の小さなアミノ酸ストレッチの欠失及び／または挿入につながるエクソン20の小さなインフレーム挿入を含む）は、上昇したまたは構成的なチロシンキナーゼ活性化を受容体に与えることがわかっている。したがって、ErbB2の過剰発現または変異は、乳癌、卵巣癌、胃癌、及び肺癌（NSCLC）を含む、進行型の固形癌と高い関連性がある。

【0004】

現在、ErbB2の過剰発現に関連するがんに対して承認されている治療は、ツカチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）を含め、わずかなものしか存在しない。これらのTKIは、ErbB2の過剰発現に関連するがんの改善に有効であり得るが、EGFRよりもErbB2に対する選択性が不十分であり、その治療上の有用性が制限されることが多く、その結果、EGFR阻害に関連する毒性の懸念（特に、胃腸及び皮膚に関連する毒性）によって用量が制限される。これらの毒性により、投与レジメンを制限することが余儀なくされ、標的への関与が最適に至らないことから、治療上の利益が制限されることになる。更に、現在のTKIは、ErbB2過剰発現によって生じるがんに対して治療上の利益をもたらすが、特定の遺伝子変化、例えば、EGFRもしくはERBB2のエクソン20挿入、特定の点変異、またはNRG1遺伝子の融合などのErbBファミリーリガンドに関連する遺伝子変化を保持する患者においては、有効性が限定的である場合もある。

【0005】

例えば、肺癌患者のごく一部において、EGFRエクソン20挿入／ErbB2挿入として知られる極めて有害な特定のEGFR及びErbB2変異は、第一世代及び第二世代の可逆的TKIに対して感受性が著しく低い。これらの特定のErbBエクソン20変異体（20insまたはE20I）に対する実行可能な治療法の開発の更なる課題は、これらの変化が不均一であり、多様なアミノ酸の挿入／欠失を包含するという事実である。E20I変異に加えて、受容体の多くの他の遺伝子の変化、特に単一アミノ酸置換をもたらす点変異は、肺癌を含む様々ながんの発生と関連している。これらの変異のそれぞれに関する耐性機序は完全に解明されていないが、これらの変異がキナーゼのリガンド非依存的活性化を促進するという共通性があるのではないかと考えられている。基礎となる機序及びこれらの変異体に合わせたTKIの開発の更なる調査が必要とされている。

【0006】

ErbB2過剰発現を示す他の進行性難治性がんでは、NRG1遺伝子の再構成があることにより、新たな融合タンパク質が生じることが確認されている。NRG1遺伝子の融合は、ErbB3の同種リガンドであるニューレグリン-1の過剰産生を誘導する可能性がある。ErbB2の過剰発現とニューレグリン-1の過剰産生が同時に起こると、ErbB2-ErbB3ヘテロ二量体の過剰な活性化が生じ、その結果、過形成が生じ得る。

【0007】

したがって、EGFRよりもErbB2に対する安全性及び選択性が改善されているだけでなく、ErbB2の変異関連サブバリエーション（例えば、E20I変異及びNRG1遺伝子の融合）にも高い効力に対応できる、ErbB2受容体キナーゼ活性の異常によって生じるがんの治療のための新規治療薬が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【0008】

一態様において、式（I'）の化合物

10

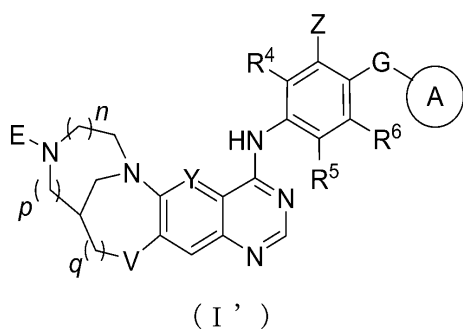
20

30

40

50

【化 1】

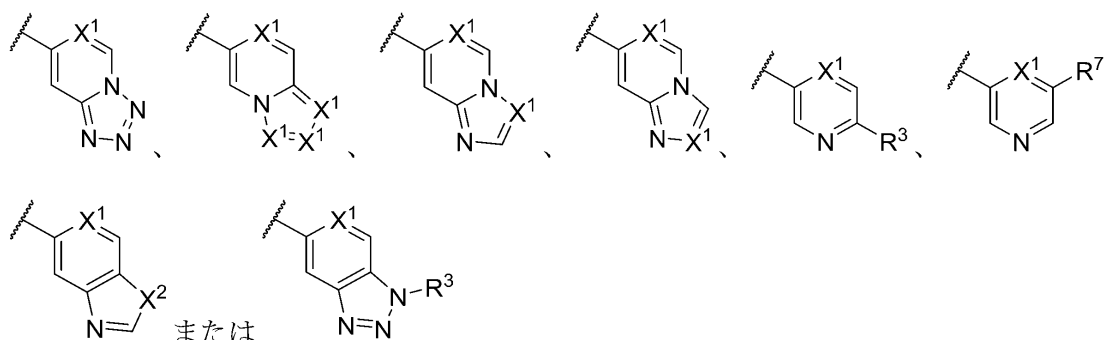


10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が提供され、式中、

環 A は、

【化 2】



20

であり、

E は、 $-C(=O)-R^1$ であり、

30

G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、

V は、O、S、または $N-R^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり、

X^2 は、O、S、または $N-R^3$ であり、

Y は、N または $C-R^y$ であり、ここで、 R^y は、 $-H$ または $-F$ であり、

Z は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3～7 員の炭素連結 N-ヘテロシクロアルキル、または $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の N-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換され、

40

R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4 個のフッ素によって任意選択により置換され、

R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、

R^4 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^5 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

50

R^6 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、

n は、1 または 2 であり、

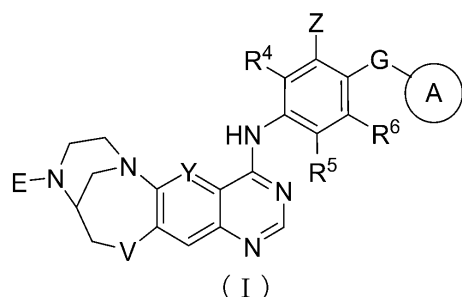
p は、0 または 1 であり、

q は、1 または 2 である。

【0009】

一態様において、式 (I) の化合物

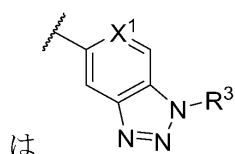
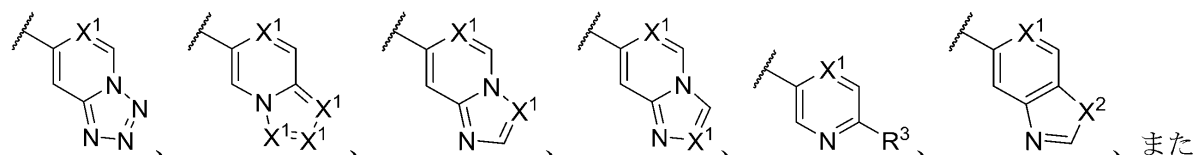
【化3】



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が本明細書で提供され、式中、

環 A は、

【化4】



であり、

E は、 $-C(=O)-R^1$ であり、

G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、

V は、O、S、または $N-R^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり、

X^2 は、O、S、または $N-R^3$ であり、

Y は、N または $C-R^y$ であり、ここで、 R^y は、 $-H$ または $-F$ であり、

Z は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3~7 員の炭素連結 N-ヘテロシクロアルキル、または $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1~4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3~6 員の N-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各へ

10

20

30

40

50

テロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 $C_1 - C_3$ アルキルで任意選択により置換され、

R^2 は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4個のフッ素によって任意選択により置換され、

R^3 は、 $-H$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CD_3$ または $C_1 - C_6$ シクロアルキルであり、

R^4 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

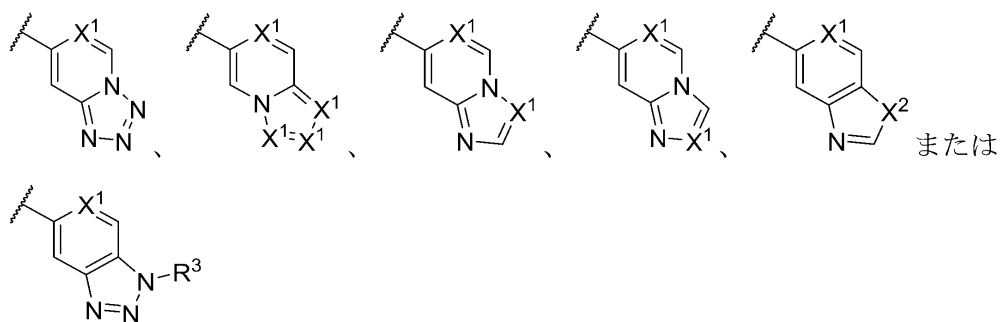
R^5 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-H$ またはハロゲンである。

【0010】

本態様のいくつかの実施形態において、環 A は、

【化5】



である。ある特定の実施形態において、環 A は、

10

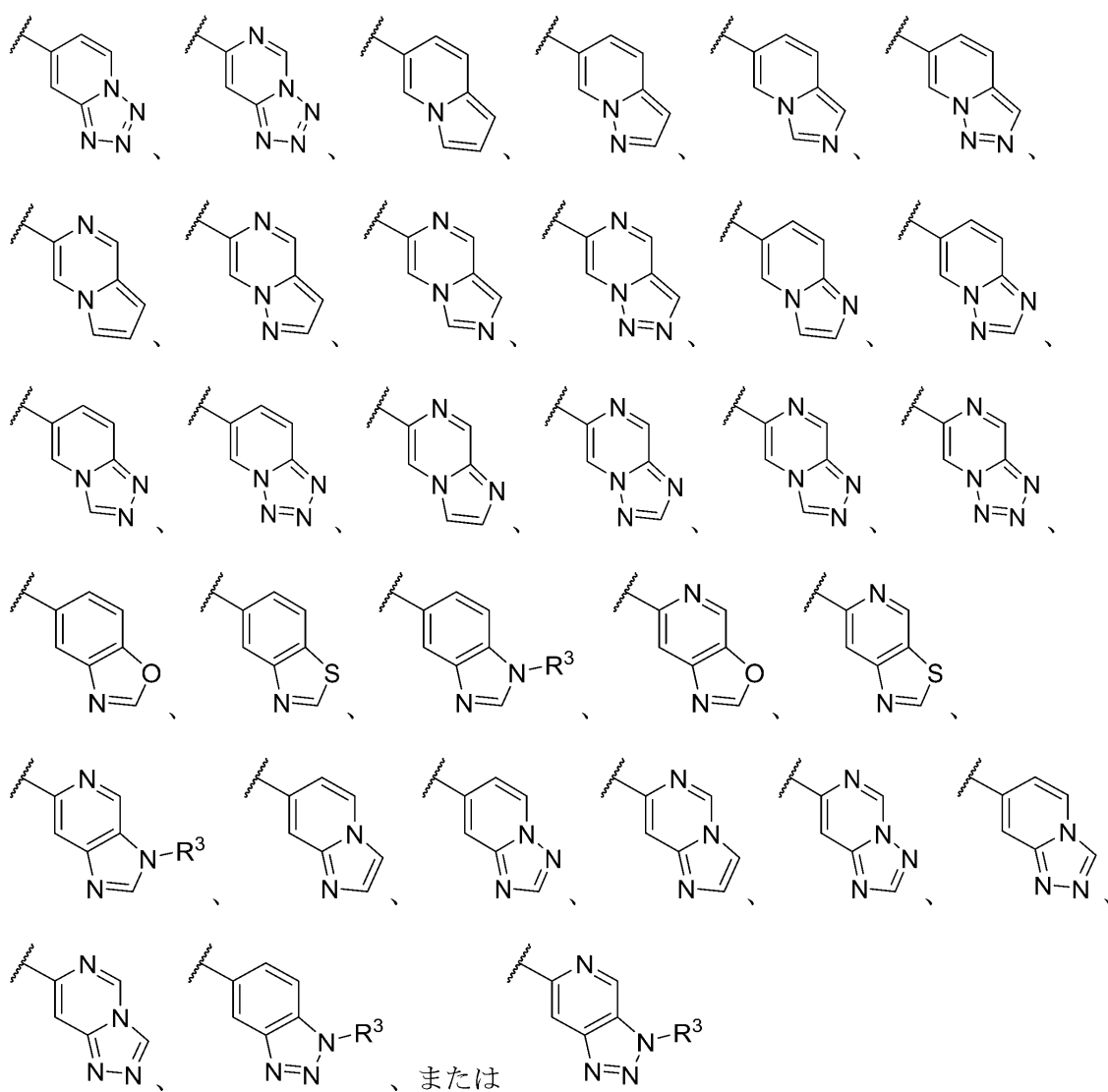
20

30

40

50

【化 6】



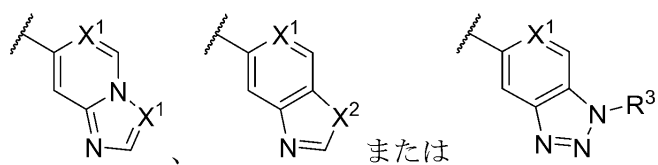
10

20

30

である。本態様のある特定の他の実施形態において、環 A は、

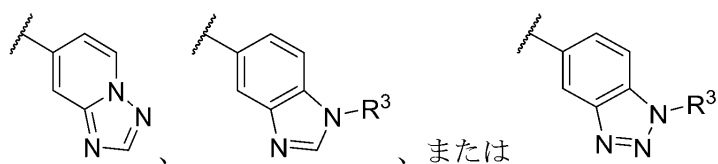
【化 7】



40

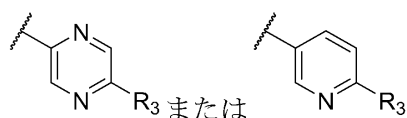
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 8】

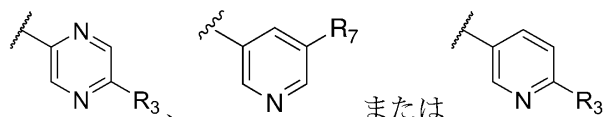


50

である。他の実施形態において、環 A は、
【化 9】



である。他の実施形態において、環 A は、
【化 10】



である。

【0011】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態において、R³は、-CH₃である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態において、Zは、-H、-F、-Cl、-C≡CH、-OCH₃、または-CH₃である。ある特定の実施形態において、Zは、-CH₃である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態において、R¹は、C₂-C₄アルケニルであり、-NR^{1a}R^{1b}によって任意選択により置換される。ある特定の実施形態において、R¹は、-CH=CH₂である。ある特定の他の実施形態において、R¹は、-CH=CH-CH₂-N(CH₃)₂である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができる更に他の実施形態において、R¹は、C₂-C₄アルキニルであり、-NR^{1a}R^{1b}によって任意選択により置換される。ある特定の実施形態において、R¹は、-C≡C-CH₃である。

【0012】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態において、R³は、-CH₃である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態において、R⁷は、-CH₃、-CH₂CH₃、またはFである。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態において、Zは、-H、-F、-Cl、-C≡CH、-OCH₃、または-CH₃である。ある特定の実施形態において、Zは、-CH₃である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができるいくつかの実施形態において、R¹は、C₂-C₄アルケニルであり、-NR^{1a}R^{1b}によって任意選択により置換される。ある特定の実施形態において、R¹は、-CH=CH₂である。ある特定の他の実施形態において、R¹は、-CH=CH-CH₂-N(CH₃)₂または-CH=CH-CH(CH₃)-N(CH₃)₂である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができる更に他の実施形態において、R¹は、C₂-C₄アルキニルであり、-NR^{1a}R^{1b}によって任意選択により置換される。ある特定の実施形態において、R¹は、-C≡C-CH₃である。

【0013】

いくつかの実施形態において、Yは、Nである。他の実施形態において、Yは、C-R_Yである。ある特定の実施形態において、Yは、C-R_Yであり、R_Yは、-Hである。ある特定の他の実施形態において、Yは、C-R_Yであり、R_Yは、-Fである。いくつかの実施形態において、Vは、Oである。他の実施形態において、Vは、Sである。更に他の実施形態において、Vは、N-R²である。いくつかの実施形態において、Gは、-O-である。他の実施形態において、Gは、-C(=O)-である。更に他の実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、Gは、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である。更に他の実施形態において、Gは、 $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 $-H$ である。他の実施形態において、 R^4 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^5 は、 $-H$ である。他の実施形態において、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、 $-H$ である。他の実施形態において、 R^6 は、ハロゲンである。

【0014】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載される表1中の化合物である。更に別の態様において、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載される式(I')、式(I)もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物である。

【0015】

一態様において、本明細書で提供されるのは、ヒト受容体型チロシンキナーゼErbB2または変異型のヒトErbB2のキナーゼ活性を阻害する方法であって、ErbB2または変異体を、治療上有効な量の本明細書に記載される式(I')の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または治療上有効な量の本明細書に記載される医薬組成物と接触させることを含む、方法である。本態様のいくつかの実施形態において、変異型のヒトErbB2は、エクソン20に変異を含む。本態様のいくつかの実施形態において、変異型のヒトErbB2は、A775_A776insYVMA、A775_A776insAYVM、A775_A776insYVMS、A775_A776insVVMA、A775_A776insMMAY、A775_A776insYVMA-R678Q、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWL V、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G776delinsLV、G776delinsVV、G776insIC、G776delinsCVC、G776delinsAVGS、G776delinsAVGA、G776delinsAVGCG776_V777insLeu、G776_V777insVGS、G778_S779InsCPG; V777_G778insGSP、V777_G778insGC、V777_G778insCG、V777_G778insQ、V777_G778insG、G778_S779insLPS、及びG778_S779insAVGからなる群から選択されるアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する1つ以上の変異を含む。本態様の更なる実施形態において、変異型のヒトErbB2は、A775_A776insYVMA、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWL V、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G778_S779InsCPG、及びV777_G778insGSPからなる群から選択されるアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する1つ以上の変異を含む。本態様の他の実施形態において、変異型のヒトErbB2は、ErbB2の疾患関連点変異を含む。本態様の他の実施形態において、変異型のヒトErbB2は、(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y/P、H470Q、I655V、V659E/D、L674F、G660D、R678Q/C、L755R/S/P/Y/M、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V842I、G776S/C/V/A、V773M、L869R、Y803F、H878Y、R896G、及びE1195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または(b) A1232のフレームシフトを導入する、ErbB2における1つ以上の点変異を含む。本態様のまた更なる実施形態において、変異型のヒトErbB2は、P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、

10

20

30

40

50

E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、及びA1232fsからなる群から選択されるアミノ酸置換を導入する、ErbbB2における1つ以上の点変異を含む。他の実施形態において、変異型のヒトErbbB2は、(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、及びN1219Sからなる群から選択されるアミノ酸置換、または(b) A1232のフレームシフトを導入する、ErbbB2における1つ以上の点変異を含む。他の実施形態において、変異型のヒトErbbB2は、p95HER2と総称されるHER2のアミノ末端切断型カルボキシル末端断片を含む。

10

【0016】

また別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを有する患者を治療する方法であって、患者に、治療上有効な量の本明細書に記載される式(I')の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物もしくは共結晶、もしくは前述のうちのいずれかの混合物、または治療上有効な量の本明細書に記載される医薬組成物を投与することを含む、方法である。本態様のいくつかの実施形態において、がんは、ErbbB2キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を含む。本態様のいくつかの実施形態において、がんは、対照と比較して、ErbbB2キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を含む。ある特定の実施形態において、がんは、対照細胞または対照細胞組織におけるErbbB2キナーゼ活性と比較して、ErbbB2キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を含む。本態様の更なる実施形態において、がんは、ErbbB2のエクソン20に1つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む。ある特定の変形形態において、ErbbB2のエクソン20における1つ以上の変異は、A775_A776insYVMA、A775_A776insAYVM、A775_A776insYVMS、A775_A776insVMA、A775_A776insMMAY、A775_A776insYVMA-R678Q、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G776delinsLV、G776delinsVV、G776insIC、G776delinsCVC、G776delinsAVGS、G776delinsAVGA、G776delinsAVGCG776_V777insLeu、G776_V777insVGS、G778_S779insCPG; V777_G778insGSP、V777_G778insGC、V777_G778insCG、V777_G778insQ、V777_G778insG、G778_S779insLPS、及びG778_S779insAVGからなる群から選択されるある特定のアミノ酸の欠失及び/または挿入を導入する。ある特定の実施形態において、がんは、A775_A776insYVMA、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G778_S779insCPG、及びV777_G778insGSPからなる群から選択されるアミノ酸の欠失及び/または挿入を導入する、ErbbB2のエクソン20における1つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む。ある特定の実施形態において、がんは、(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y/P、H470Q、I655V、V659E/D、L674F、G660D、R678Q/C、L755R/S/P/Y/M、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V842I、G776S/C/V/A、V773M、L869R、Y803F、H878Y、R896G、及びE1195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または(b) A1232のフレームシフトを導入する1つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織を含む。他の実施形態において、がんは、ErbbB2に1つ以

20

30

40

50

上の疾患関連点変異を有する細胞または細胞組織を含む。ある特定の他の実施形態において、がんは、P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、及びA1232fsからなる群から選択されるアミノ酸置換を導入する1つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織を含む。ある特定の実施形態において、がんは、(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、及びN1219Sからなる群から選択されるアミノ酸置換、または(b) A1232のフレームシフトを導入する1つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織を含む。

【0017】

先行実施形態のいずれかと組み合わせることができる本態様のいくつかの実施形態において、がんは、肺癌、神経膠腫、皮膚癌、頭頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌または前立腺癌である。ある特定の実施形態において、がんは、非小細胞肺癌である。先行実施形態のいずれかと組み合わせることができる更に他の実施形態において、患者は、がんに対して、少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つの前治療を受けている。ある特定の実施形態において、前治療のうちの1つ以上は、ラパチニブ、ネラチニブ、アフアチニブ、ピロチニブ、ポジオチニブ、TAK-788、及びツカチニブからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、方法は、1つ以上の追加の抗がん剤を投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、方法は、抗HER2抗体または抗HER2薬物コンジュゲートを投与することを更に含む。ある特定の実施形態において、方法は、KADCYLA（登録商標）（ado-トラスツズマブエムタンシン）、ENHERTU（登録商標）（fam-トラスツズマブデルクステカン-nxki）、またはその任意のバイオシミラーを投与することを更に含む。

【発明を実施するための形態】

【0018】

以下の説明は、例示的な方法、パラメーターなどについて記載する。しかしながら、そのような説明は、本開示の範囲を限定することを意図するものではなく、むしろ、例示的な実施形態の説明として提供されることを認識されたい。

【0019】

I. 定義

本明細書で使用される場合、特に指定のない限り、以下の定義が適用されるものとする。更に、本明細書で使用される任意の用語または記号が以下に定義されていない場合、それは、当該技術分野における通常の意味を有するものとする。

【0020】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、薬物または薬剤、例えば、本開示の化合物を活性成分として含有する錠剤の製造に使用され得る不活性または非活性物質を意味する。賦形剤という用語には、限定するものではないが、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、圧縮助剤/カプセル化助剤、クリームもしくはローション、滑沢剤、非経口投与用溶液、チュアブル錠用材料、甘味剤もしくは矯味矯臭剤、懸濁化剤/ゲル化剤、または湿式造粒剤として使用される任意の物質を含む、様々な物質が包含され得る。結合剤としては、例えば、カルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどが挙げられ、コーティング剤としては、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルチデキストリン、腸溶コーティングなどが挙げられ、圧縮助剤/カプセル化助剤としては、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトースdc（dc = 「直接圧縮可能」）、蜂蜜dc、ラクトース（無水物または一水和物；任意選択によりアスパルテム、

10

20

30

40

50

セルロース、または微結晶セルロースとの組み合わせで)、デンプン d c、スクロースなどが挙げられ、崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが挙げられ、クリームまたはローションとしては、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどが挙げられ、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられ、チュアブル錠用材料としては、例えば、デキストロース、フルクトース d c、ラクトース(一水和物、任意選択によりアスパルテムまたはセルロースとの組み合わせで)などが挙げられ、懸濁化/ゲル化剤としては、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサントガムなどが挙げられ、甘味剤としては、例えば、アスパルテム、デキストロース、フルクトース d c、ソルビトール、スクロース d cなどが挙げられ、湿式造粒剤としては、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶セルロースなどが挙げられる。

10

【0021】

「個体」、「対象」及び「患者」という用語は、哺乳動物を指し、ヒト及び非ヒト哺乳動物を含む。患者の例としては、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、及びヒトが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、患者は、ヒトを指す。

【0022】

本明細書で使用される場合、「哺乳動物」という用語は、ヒト、マウス、ラット、モルモット、サル、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、及びヒツジを含むが、これらに限定されない。

20

【0023】

「薬学的に許容される」とは、安全かつ無毒性であり、*in vivo*またはヒトへの投与に好適であることを指す。

【0024】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、特に記載のない限り、指定された数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを意味する(すなわち、 C_1-C_6 は、1~6個の炭素を意味する)。アルキル基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、「アルキル」という用語は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルキル、 C_4-C_6 アルキル、 C_5-C_6 アルキル、 C_1-C_5 アルキル、 C_2-C_5 アルキル、 C_3-C_5 アルキル、 C_4-C_5 アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルキル、 C_3-C_4 アルキル、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_3 アルキル、または C_1-C_2 アルキルを包含し得る。

30

【0025】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、示された数の炭素原子(例えば、2~8個または2~6個の炭素原子)及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、不飽和の分枝鎖または直鎖アルキル基を指す。この基は、二重結合(複数可)について、シス配置またはトランス配置(Z配置またはE配置)のいずれかであってもよい。アルケニル基には、エテニル、プロペニル(例えば、プロパー-1-エン-1-イル、プロパー-1-エン-2-イル、プロパー-2-エン-1-イル(アリル)、プロパー-2-エン-2-イル)、及びブテニル(例えば、ブター-1-エン-1-イル、ブター-1-エン-2-イル、2-メチル-プロパー-1-エン-1-イル、ブター-2-エン-1-イル、ブター-2-エン-1-イル、ブター-2-エン-2-イル、ブター-1,3-ジエン-1-イル、ブター-1,3-ジエン-2-イル)が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、炭素-炭素二重結合の炭素原子によって分子の残りの部分に結合されてもよい。他の実施形態において、「アルケニル」は、飽和炭素原子によって分子の残りの部分に結合されてもよく、炭素-炭素二重結合は、分枝鎖または直鎖アルキル基に沿った別の場所に位置する。

40

50

【0026】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、示された数の炭素原子（例えば、2～8個または2～6個の炭素原子）及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、不飽和の分枝鎖または直鎖アルキル基を指す。アルキニル基には、エチニル、プロピニル（例えば、プロパー-1-イン-1-イル、プロパー-2-イン-1-イル）及びブチニル（例えば、ブター-1-イン-1-イル、ブター-1-イン-3-イル、ブター-3-イン-1-イル）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、炭素-炭素三重結合の炭素原子によって分子の残りの部分に結合されてもよい。他の実施形態において、「アルキニル」は、飽和炭素原子によって分子の残りの部分に結合されてもよく、炭素-炭素三重結合は、分枝鎖または直鎖アルキル基に沿った別の場所に位置する。

10

【0027】

「シクロアルキル」、「炭素環式」、または「炭素環」という用語は、示された数の環原子を有し（例えば、 C_3-C_6 シクロアルキルは、3～6個の炭素を意味する）、完全に飽和であるか、または環の頂点の間に二重結合を1つしか持たない炭化水素環を指す。いくつかの実施形態において、「シクロアルキル」は、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_4-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルキル、 C_5-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_4-C_6 シクロアルキル、 C_5-C_6 シクロアルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、 C_4-C_5 シクロアルキル、または C_3-C_4 シクロアルキルを包含する。いくつかの実施形態において、「シクロアルキル」という用語は、更に、「スピロシクロアルキル」または「縮合シクロアルキル」と記載されることもある。「スピロシクロアルキル」という用語は、示された数の環原子を有し（例えば、 C_3-C_6 シクロアルキルは、3～6個の炭素を意味する）、完全に飽和であるか、または環の頂点の間に二重結合を1つしか持たない炭化水素環であって、その炭化水素環が1つの環の頂点（例えば、環炭素原子）で分子の残りの部分に2つの共有結合によって結合しているものを指す。「縮合シクロアルキル」という用語は、示された数の環原子を有し（例えば、 C_3-C_6 シクロアルキルは、3～6個の炭素を意味する）、完全に飽和であるか、または環の頂点の間に二重結合を1つしか持たない炭化水素環であって、その炭化水素環が2つの環の頂点（例えば、2つの炭素原子）で分子の残りの部分に2つの共有結合によって結合しているものを指す。いくつかの実施形態において、「シクロアルキル」、「シクロアルキル」、「炭素環式」、または「炭素環」は、二環式、多環式及びスピロ環式炭化水素環、例えば、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ピナン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、アダマンタン、ノルボルレン、スピロ環式 C_{5-12} アルカンなどを指すことが意図される。また、多環式シクロアルキル基の1つの環は、多環式シクロアルキル基が非芳香族炭素を介して親構造に結合していることを条件として、芳香族であってもよい。例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル基（この部分は非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、シクロアルキル基であるが、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-5-イル（この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、シクロアルキル基とはみなされない。

20

30

【0028】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体または別の用語との組み合わせで、特に記載のない限り、記載された数の炭素原子と、O、N、Si、及びSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子とからなる安定した直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを意味し、窒素及び硫黄原子は任意選択により酸化され得、窒素ヘテロ原子は任意選択により四級化され得、ヘテロ原子（複数可）のO、N、及びSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に存在し得る。ヘテロ原子のSiは、ヘテロアルキル基の任意の位置に存在し得、その位置には、アルキル基が分子の残りの部分に結合している位置も含まれる。「ヘテロアルキル」は、最大3個の不飽和単位を含み得、モノハロゲン化及びポリハロゲン化された変換形態、またはそれらの組み合わせも含む。例としては、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-C$

40

50

$\text{H}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{CH}=\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ が挙げられる。ヘテロ原子は、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ などのように、最大2個まで連続してもよい。

【0029】

「ヘテロシクロアルキル」、「複素環式」、「ヘテロシクリル」、または「複素環」という用語は、N、O、及びSからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有する、示された数の環原子を有するシクロアルキルラジカル基（例えば、5～6員ヘテロシクロアルキル）を指し、環原子としての窒素及び硫黄原子は任意選択により酸化され、窒素原子（複数可）は任意選択により四級化される。いくつかの実施形態において、「ヘテロシクロアルキル環」、「複素環式環」、または「複素環」は、単環系、二環系、架橋もしくは縮合環系、スピロ環系または多環式環系であり得る。「ヘテロシクロアルキル環」、「複素環式」、または「複素環」の非限定的な例としては、ピロリジン、ピペリジン、N-メチルピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ピペリジン、ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン、1, 4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-5-オキシド、チオモルホリン-S, S-オキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、キヌクリジン、トロパンなどが挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」、「複素環式」、または「複素環」基は、1つ以上の環炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合され得る。いくつかの実施形態において、「ヘテロシクロアルキル」は、3～10員ヘテロシクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員ヘテロシクロアルキル、7～10員ヘテロシクロアルキル、8～10員ヘテロシクロアルキル、9～10員ヘテロシクロアルキル、3～9員ヘテロシクロアルキル、4～9員ヘテロシクロアルキル、5～9員ヘテロシクロアルキル、6～9員ヘテロシクロアルキル、7～9員ヘテロシクロアルキル、8～9員ヘテロシクロアルキル、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、5～8員ヘテロシクロアルキル、6～8員ヘテロシクロアルキル、7～8員ヘテロシクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～7員ヘテロシクロアルキル、6～7員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、または3～4員ヘテロシクロアルキルを包含する。他の実施形態において、「ヘテロシクロアルキル」は、環が少なくとも1つのヘテロ原子を含有するということを条件として、環内の炭素原子の数によって特徴付けられる場合もある。例えば、いくつかの実施形態において、「ヘテロシクロアルキル」は、 C_3-C_9 ヘテロシクロアルキル、 C_3-C_8 ヘテロシクロアルキル、 C_3-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル、 C_3-C_5 ヘテロシクロアルキル、 C_3-C_4 ヘテロシクロアルキル、 C_4-C_9 ヘテロシクロアルキル、 C_4-C_8 ヘテロシクロアルキル、 C_4-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_4-C_6 ヘテロシクロアルキル、 C_4-C_5 ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_9 ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_8 ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_6 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_9 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_8 ヘテロシクロアルキル、 C_6-C_7 ヘテロシクロアルキル、 C_7-C_9 ヘテロシクロアルキル、 C_7-C_8 ヘテロシクロアルキル、または C_8-C_9 ヘテロシクロアルキルを包含する。環原子の数によって記載される「ヘテロシクロアルキル」は、環内の炭素原子の数によって記載される場合もあるということを理解されたい。例えば、ピペラジニル環は、 C_4 ヘテロシクロアルキル環または6員ヘテロシクロアルキル環と記載され得、アゼチジニル環またはオキセタニル環は、それぞれ C_3 ヘテロシクロアルキル環または4員ヘテロシクロアルキル環と記載され得る。

【0030】

10

20

30

40

50

「アルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、アルカンから誘導される二価ラジカルを意味し、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ により例示される。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は、1～24個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アルキル（またはアルキレン）基は、10個以下の炭素原子を有する。

【0031】

「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、ヘテロアルキルから誘導される飽和または不飽和もしくは多価不飽和の二価ラジカルを意味し、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ により例示される。ヘテロアルキレン基では、ヘテロ原子が鎖の一端または両端を占めることもある（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。

10

【0032】

「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、ヘテロシクロアルキルから誘導される飽和または不飽和もしくは多価不飽和の二価ラジカルを意味する。ヘテロシクロアルキレン基では、ヘテロ原子が鎖の一端または両端を占めることもある。

【0033】

「アルコキシ」及び「アルキルアミノ」という用語は、従来の意味で使用され、それぞれ酸素原子またはアミノ基を介して分子の残りの部分に結合されているアルキル基を指す。

20

【0034】

「ヘテロシクロアルコキシ」という用語は、ヘテロシクロアルキル- O -基を指し、ここで、ヘテロシクロアルキル基は、本明細書で前述したとおりである。

【0035】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、特に記載のない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことが意図される。例えば、「 C_1-C_4 ハロアルキル」という用語は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピル、ジフルオロメチルなどを含むことが意図される。

30

【0036】

「ハロアルキル- OH 」という用語は、1個以上のヒドロキシル基によって更に置換された、上記のハロアルキル基を指す。「ハロアルキル- OH 」という用語は、1個のヒドロキシル基によって置換されたハロアルキル及び複数のヒドロキシル基によって置換されたハロアルキルを含むことが意図される。例えば、「ハロアルキル- OH 」という用語は、 $-\text{CH}(\text{F})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CFHCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ などを含む。

【0037】

「アルキル- OH 」という用語は、1個以上のヒドロキシル基によって置換されたアルキルを指す。「アルキル- OH 」という用語は、1個のヒドロキシル基によって置換されたアルキル及び複数のヒドロキシル基によって置換されたアルキルを含むことが意図される。例えば、「アルキル- OH 」という用語は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ などを含む。

40

【0038】

「アリール」という用語は、特に記載のない限り、多価不飽和炭化水素基、典型的には芳香族炭化水素基を意味し、1つの環であってもよいし、互いに縮合した複数の環（最大3つの環）であってもよい。いくつかの実施形態において、「アリール」は、 C_6-C_{14} アリール、 C_8-C_{14} アリール、 $\text{C}_{10}-\text{C}_{14}$ アリール、 $\text{C}_{12}-\text{C}_{14}$ アリール、 C_6-C_{12} アリール、 C_8-C_{12} アリール、 $\text{C}_{10}-\text{C}_{12}$ アリール、 C_6-C_{10} アリール、 C_8-C_{10} アリール、または C_6-C_8 アリールを包含する。いくつかの場合において

50

、多環式アリール基の両方の環が芳香族である（例えば、ナフチル）。他の場合において、多環式アリール基は、芳香環に縮合した非芳香族環を含み得るが、これは、多環式アリール基が芳香環中の原子を介して親構造に結合していることを条件とする。したがって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル基（この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とみなされるが、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル（この部分は非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とはみなされない。同様に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イル基（この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とみなされるが、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基（この部分は非芳香族窒素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とはみなされない。しかしながら、「アリール」という用語は、結合点にかかわらず、本明細書で定義される「ヘテロアリール」を包含せず、それと重複しない（例えば、キノリン-5-イル及びキノリン-2-イルはいずれもヘテロアリール基である）。いくつかの場合において、アリールは、フェニルまたはナフチルである。ある特定の場合において、アリールは、フェニルである。

【0039】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びSからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するアリール基（または環）を指し、窒素及び硫黄原子は任意選択により酸化され、窒素原子（複数可）は任意選択により四級化される。ヘテロアリール基は、原子価が許す限り、ヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合され得る。いくつかの場合において、多環式ヘテロアリール基の両方の環が芳香族である。他の場合において、多環式ヘテロアリール基は、ヘテロアリール環に縮合した非芳香族環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル）を含み得るが、これは、多環式ヘテロアリール基が芳香環中の原子を介して親構造に結合していることを条件とする。例えば、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル基（この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、ヘテロアリール基とみなされるが、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル（この部分は非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、ヘテロアリール基とはみなされない。

【0040】

アリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル及びビフェニルが挙げられ、ヘテロアリール基の非限定的な例としては、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミンジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、「ヘテロアリール」という用語は、5～10員ヘテロアリール、6～10員ヘテロアリール、7～10員ヘテロアリール、8～10員ヘテロアリール、9～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、6～9員ヘテロアリール、7～9員ヘテロアリール、8～9員ヘテロアリール、5～8員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアリール、7～8員ヘテロアリール、5～7員ヘテロアリール、6～7員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリールを包含する。

【0041】

いくつかの実施形態において、上記の用語（例えば、「アルキル」、「アリール」、及び「ヘテロアリール」）は、示されるラジカルの置換形態及び非置換形態の両方を含む。

「置換」という用語は、指定される基または部分が、1つ以上の置換基、例えば、限定す

10

20

30

40

50

るものではないが、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、シアノ、アジド、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソなどの置換基を有することを意味する。「非置換」という用語は、指定される基が置換基を有しないことを意味する。「置換された」という用語が構造系を記述するために使用される場合、置換は、その系の原子価が許容する任意の位置で生じることを意味する。基または部分が複数の置換基を有する場合、置換基は、互いに同じであっても異なっているてもよいことが理解される。いくつかの実施形態において、置換された基または部位は、1～5個の置換基を有する。いくつかの実施形態において、置換された基または部位は、1個の置換基を有する。いくつかの実施形態において、置換された基または部位は、2個の置換基を有する。いくつかの実施形態において、置換された基または部位は、3個の置換基を有する。いくつかの実施形態において、置換された基または部位は、4個の置換基を有する。いくつかの実施形態において、置換された基または部位は、5個の置換基を有する。

10

【0042】

「任意選択の」または「任意選択により」とは、その後に記載される事象または状況が起こる場合も起こらない場合もあることを意味し、また、その記載は当該事象または状況が起こる場合と起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「任意選択により置換されたアルキル」は、本明細書で定義される「アルキル」と「置換されたアルキル」の両方を包含する。当業者であれば、1つ以上の置換基を含有する任意の基に関して、そのような基が、立体的に非現実的であり、合成的に実現不可能であり、及び／または本質的に不安定である任意の置換または置換パターンを導入することを意図しないことを理解するであろう。また、基または部分が任意選択により置換されている場合、本開示には、基または部分が置換されている実施形態と、基または部分が非置換である実施形態の両方が含まれることも理解されよう。

20

【0043】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、酸素（O）、窒素（N）、硫黄（S）、ホウ素（B）、及びケイ素（Si）を含むことを意味する。

30

【0044】

本明細書で使用される場合、「キラル」という用語は、鏡像パートナーと重ね合わすことができない特性を有する分子を指し、一方、「アキラル」という用語は、鏡像パートナーと重ね合わすことができる分子を指す。

【0045】

本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、同じ化学構造を有するが、空間内の原子または基の配置が異なる化合物を指す。

【0046】

本明細書で使用される場合、化学構造における結合と交差する波線「

40

【化11】

」は、当該化学構造において波線の結合が連結されている原子の、分子の残りの部分または分子の断片の残りの部分への結合点を示す。

【0047】

本明細書で使用される場合、括弧内の基（例えば、 X^a ）に続く下付き文字での整数範囲の表現（例えば、 $(X^a)_{0-1}$ ）は、当該基が当該整数範囲によって示される出現数を有し得ることを意味する。例えば、 $(X^a)_{0-1}$ は、 X^a 基が存在しない場合または1回

50

出現する場合を意味する。

【0048】

「ジアステレオマー」とは、キラリティの中心が2つ以上あり、分子が互いに鏡像でない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性などの物理的性質が異なる。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動及びクロマトグラフィーなどの高分解能の分析手順で分離することができる。

【0049】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、1つの化合物の2つの立体異性体を指す。

【0050】

本明細書で使用される立体化学の定義及び慣習は、概ね、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York、及び Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本開示の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含有し得ることから、異なる立体異性体形態で存在し得る。限定するものではないが、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びアトロプ異性体、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物を含む、本開示の化合物の全ての立体異性体形態が本開示の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物が光学的に活性な形態で存在し、すなわち、平面偏光の平面を回転させる能力を有している。光学的に活性な化合物を記載する際、そのキラル中心（複数可）に対する分子の絶対配置を示すために、D及びLまたはR及びSの接頭辞が使用される。接頭辞のd及びlまたは(+)及び(−)は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために用いられ、(−)またはlは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)またはdの接頭辞が付けられた化合物は、右旋性である。与えられた化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーとも称され得、かかる異性体の混合物は、多くの場合、エナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と称され、これらは、化学反応またはプロセスにおいて立体選択性または立体特異性がなかった場合に生じ得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、光学活性を欠く2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

【0051】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」または「互変異性形態」という用語は、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られている）は、プロトンの移動による相互変換、例えば、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化を含む。原子価互変異性体は、結合電子のいくつかの再編成による相互変換を含む。

【0052】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、1つ以上の溶媒分子と本開示の化合物との会合または複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。本開示のある特定の化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包含されることが意図される。

【0053】

本明細書で使用される「共結晶」という用語は、溶媒和物でも単塩でもない、一般に化学量論比の2つ以上の異なる分子化合物またはイオン化合物から構成される結晶性単相物質である固体を指す。共結晶は、固有の特性を有する固有の結晶構造を形成する2つ以上の成分からなる。共結晶は、一般に、自由に可逆的で非共有結合性である相互作用によっ

10

20

30

40

50

てつながっている結晶構造を典型的に特徴とする。本明細書で使用される場合、共結晶は、既定の化学量論比で結晶構造を形成する、本開示の化合物と少なくとも1つの他の成分を指す。

【0054】

本明細書で使用される場合、「保護基」という用語は、化合物の特定の官能基をブロックまたは保護するために通常用いられる置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、化合物のアミノ官能性をブロックまたは保護する、アミノ基に結合した置換基である。好適なアミノ保護基としては、アセチル、トリフルオロアセチル、tert-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が挙げられる。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能性をブロックまたは保護する、ヒドロキシ基の置換基を指す。好適な保護基としては、アセチル及びシリルが挙げられる。「カルボキシ保護基」とは、カルボキシ官能性をブロックまたは保護するカルボキシ基の置換基を指す。一般的なカルボキシ保護基としては、フェニルスルホニルエチル、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)エチル、ニトロエチルなどが挙げられる。保護基の一般的説明及びその使用については、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006を参照されたい。

【0055】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載される化合物に見出される特定の置換基に応じて、比較的無毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことが意図される。本開示の化合物が比較的酸性の官能性を含有する場合は、かかる化合物の中性形態を、未希釈または好適な不活性溶媒中のいずれかで十分な量の所望の塩基と接触させることによって塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される無機塩基から誘導される塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩としては、置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミンなど、例えば、アルギニン、バタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリニウム、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む、第一級、第二級、及び第三級アミンの塩が挙げられる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能性を含有する場合は、かかる化合物の中性形態を、未希釈または好適な不活性溶媒中のいずれかで十分な量の所望の酸と接触させることによって酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などの無機酸から誘導されるもの、及び酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的無毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。また、アルギニン酸などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸またはガラクトン酸などの有機酸の塩も挙げられる (例えば、Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 参照)。本開示のある特定の化合物は、化合物の塩基付加塩または酸付加塩のいずれかへの変換を可能にする塩基性官能性及び酸性官能性の両方を含有

する。

【0056】

化合物の中性形態は、従来の方法で、その塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を単離することによって再生され得る。化合物の親形態は、様々な塩形態とは極性溶媒中での溶解性などのある特定の物理的特性が異なるが、その他の点では、本開示の目的上、塩は化合物の親形態と同等である。

【0057】

本開示のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、ラセミ化合物、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体、及び個々の異性体（例えば、別個のエナンチオマー）の全てが本開示の範囲内に包含されることが意図される。

【0058】

本開示の化合物は、かかる化合物を構成する1つ以上の原子の位置に非天然比率の原子同位体を含有し得る。例えば、本開示は、本開示の同位体標識された変化形態も包含し、これは、1個以上の原子が、当該原子について自然界で通常見出される主要な原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられているという事実を除いて、本明細書で詳述されるものと同一である。指定される任意の特定の原子または元素の全ての同位体が本開示の化合物の範囲内であることが意図され、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、 ^2H （「D」）、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び ^{125}I が挙げられる。本開示のある特定の同位体標識化合物（例えば、 ^3H または ^{14}C で標識されたもの）は、化合物及び／または基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識（ ^3H ）及び炭素14（ ^{14}C ）同位体は、それらの調製の容易さ及び検出性のために有用である。より重い同位体、例えば、重水素（すなわち、 ^2H ）での更なる置換は、代謝的安定性の向上から得られる特定の治療上の利点（例えば、*in vivo*半減期の増加または必要な投与量の減少）をもたらすことから、いくつかの状況において好ましい場合がある。陽電子放出同位体、例えば、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、及び ^{18}F は、基質受容体の占有率を調べるための陽電子放出断層撮影（PET）研究に有用である。本開示の同位体標識化合物は、一般に、同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに使用することによって、本明細書における下記のスキーム及び／または実施例において開示されるものと類似した手順に従って調製され得る。

【0059】

患者の疾患を「治療すること」または「治療」とは、疾患を阻害するか、もしくはその発生を抑えること；または疾患を改善するか、もしくはその退縮をもたらすことを指す。本明細書で使用される場合、「治療」または「治療すること」とは、臨床結果を含む、有益な結果または所望の結果を達成するための取り組みである。本開示の趣旨に沿って、有益な結果または所望の結果としては、次のうちの1つ以上が挙げられるが、これらに限定されない：患者の疾患もしくは障害に起因する1つ以上の症状を低減すること、疾患もしくは障害の程度を減弱させること、疾患もしくは障害を安定化させること（例えば、疾患または障害の悪化を予防することまたは遅延させること）、疾患もしくは障害の発症もしくは再発を遅延させること、疾患もしくは障害の進行を遅延もしくは減速させること、疾患もしくは障害の状態を改善すること、疾患または障害の寛解（部分的か完全かを問わない）をもたらすこと、疾患もしくは障害の治療に必要な1つ以上の他の薬物の用量を減少させること、疾患もしくは障害の治療に使用される別の薬物の効果を増強すること、疾患もしくは障害の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、及び／または生存期間を延長すること。疾患または障害の病理学的帰結の軽減も「治療」に包含される。本開示の方法は、治療のこれらの側面のうちのいずれか1つ以上を意図する。

【0060】

患者の疾患を「予防すること」、「予防」、または「予防法」とは、当該疾患の素因があるか、またはその症状をまだ呈していない患者において、当該疾患が発生するのを防ぐことを指す。

【0061】

「治療上有効な量」という文言は、(i) 本明細書に記載される特定の疾患、状態、もしくは障害を治療もしくは予防するか、(ii) 特定の疾患、状態、もしくは障害の1つ以上の症状を減弱、改善、もしくは除去するか、または(iii) 特定の疾患、状態、もしくは障害の1つ以上の症状の発症を予防もしくは遅延させる、本開示の化合物の量を意味する。

【0062】

「がん」及び「がん性」という用語は、無秩序な細胞成長を典型的に特徴とする、哺乳動物における生理学的状態を指すか、または当該状態を記述するものである。

【0063】

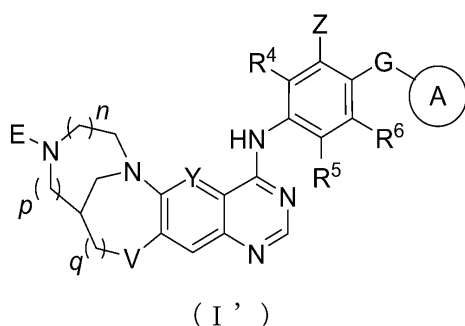
明確を期すために、本開示のある特定の特徴が別個の実施形態の文脈で記載されるが、1つの実施形態で組み合わせて提供され得ることが認識される。反対に、簡潔にするために、本発明の様々な特徴が1つの実施形態の文脈で記載されるが、別個に提供されてもよいし、任意の好適な部分的組み合わせで提供されてもよい。可変部分によって表される化学基に関する実施形態の全ての組み合わせは、本発明に具体的に包含され、そのような組み合わせが安定な化合物（すなわち、単離され、特性決定され、生物活性に関して試験され得る化合物）である化合物を包含する限りにおいて、あらゆる組み合わせが個別にかつ明示的に開示された場合と同様に本明細書に開示される。加えて、そのような可変部分を記載する実施形態に列挙される化学基の全ての部分的組み合わせも、本発明に具体的に包含され、そのような化学基のあらゆる部分的組み合わせが個別にかつ明示的に開示された場合と同様に本明細書に開示される。

【0064】

II. 化合物

一態様において、式(I')の化合物

【化12】



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が本明細書で提供され、式中、
環Aは、

10

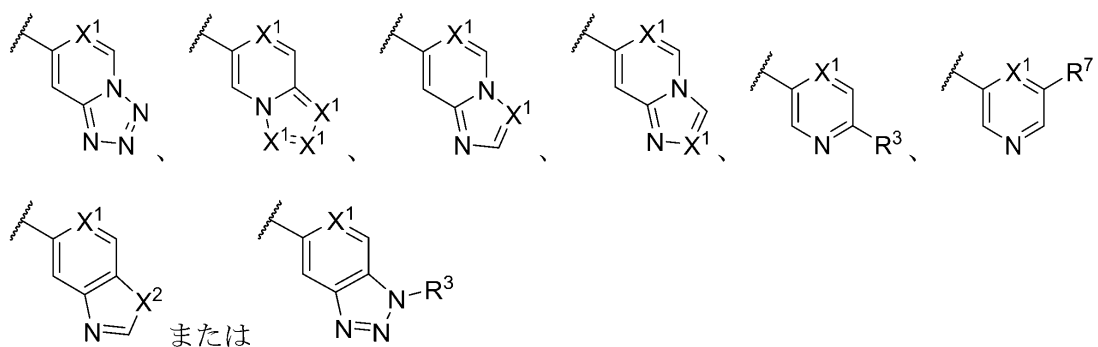
20

30

40

50

【化 1 3】



であり、

E は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1$ であり、

G は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、または $-\text{CH}_2-$ であり、

V は、O、S、または $\text{N}-\text{R}^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり、

X^2 は、O、S、または $\text{N}-\text{R}^3$ であり、

Y は、N または $\text{C}-\text{R}^Y$ であり、ここで、 R^Y は、 $-\text{H}$ または $-\text{F}$ であり、

Z は、 $-\text{H}$ 、ハロゲン、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3～7 員の炭素連結 N-ヘテロシクロアルキル、または $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-\text{H}$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-\text{CD}_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の N-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換され、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4 個のフッ素によって任意選択により置換され、

R^3 は、 $-\text{H}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{CD}_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、

R^4 は、 $-\text{H}$ またはハロゲンであり、

R^5 は、 $-\text{H}$ またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-\text{H}$ またはハロゲンであり、

R^7 は、 $-\text{H}$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{CD}_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、

n は、1 または 2 であり、

p は、0 または 1 であり、

q は、1 または 2 である。

【0065】

いくつかの実施形態において、n は、1 または 2 である。いくつかの実施形態において、n は、1 である。他の実施形態において、n は、2 である。いくつかの実施形態において、p は、0 または 1 である。いくつかの実施形態において、p は、0 である。他の実施形態において、p は、1 である。いくつかの実施形態において、q は、1 または 2 である。いくつかの実施形態において、q は、1 である。他の実施形態において、q は、2 である。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、p は、0 であり、q は、1 である。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、p は、0 であり、q は、2 である。いくつかの実施形態において、n は、1 であり、p は、1 であり、q は、1 である。いくつか

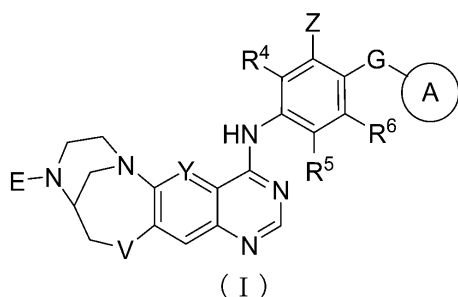
の実施形態において、 n は、1であり、 p は、1であり、 q は、2である。いくつかの実施形態において、 n は、2であり、 p は、0であり、 q は、1である。いくつかの実施形態において、 n は、2であり、 p は、0であり、 q は、2である。いくつかの実施形態において、 n は、2であり、 p は、1であり、 q は、1である。いくつかの実施形態において、 n は、2であり、 p は、1であり、 q は、2である。

【0066】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物である。一態様において、式(I)の化合物

【化14】

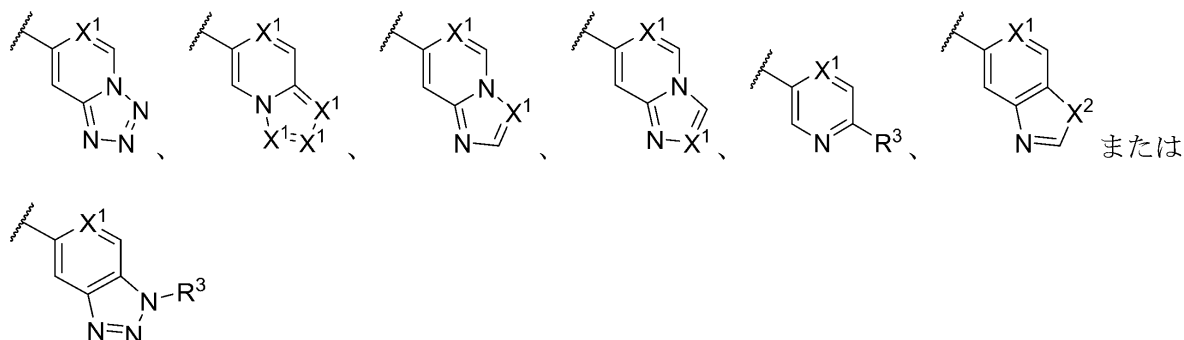
10



20

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が本明細書で提供され、式中、環Aは、

【化15】



30

であり、

E は、 $-C(=O)-R^1$ であり、

G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、

40

V は、 O 、 S 、または $N-R^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり、

X^2 は、 O 、 S 、または $N-R^3$ であり、

Y は、 N または $C-R^y$ であり、ここで、 R^y は、 $-H$ または $-F$ であり、

Z は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3~7員の炭素連結N-ヘテロシクロアルキル、または $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される1~4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合して

50

いる窒素原子と一緒にあって、3～6員のN-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、C₁－C₃アルキルで任意選択により置換され、

R²は、C₁－C₆アルキルまたはC₁－C₆シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4個のフッ素によって任意選択により置換され、

R³は、－H、C₁－C₆アルキル、－CD₃またはC₁－C₆シクロアルキルであり、

R⁴は、－Hまたはハロゲンであり、

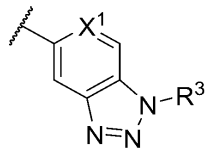
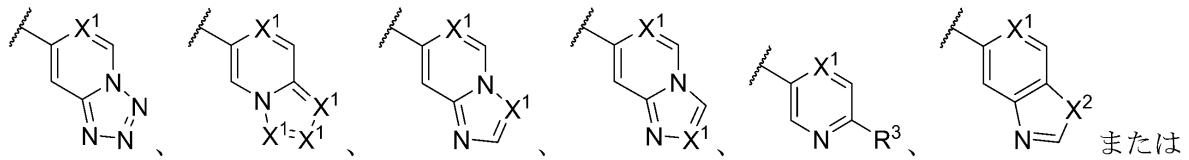
R⁵は、－Hまたはハロゲンであり、

R⁶は、－Hまたはハロゲンである。

【0067】

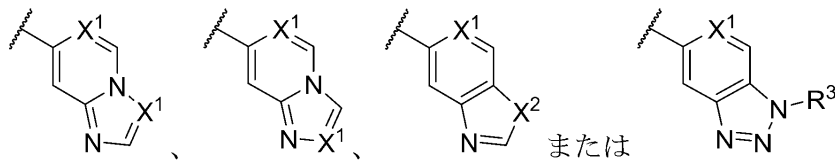
いくつかの実施形態において、環Aは、

【化16】



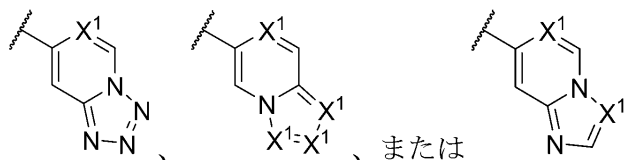
である。いくつかの実施形態において、環Aは、

【化17】



である。いくつかの実施形態において、環Aは、

【化18】



である。いくつかの実施形態において、環Aは、

10

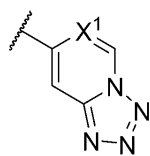
20

30

40

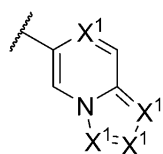
50

【化 19】



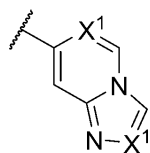
である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 20】

10



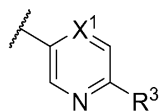
である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 21】

20

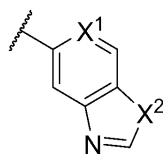


である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 22】

30



である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 23】

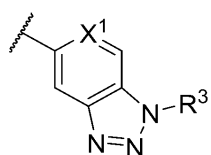


40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

50

【化 2 4】

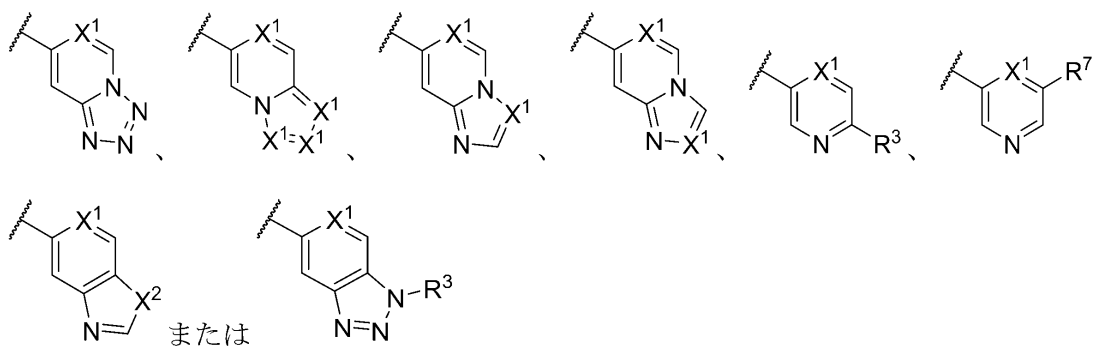


である。

【0 0 6 8】

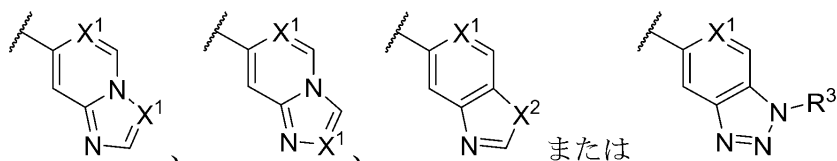
いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 5】



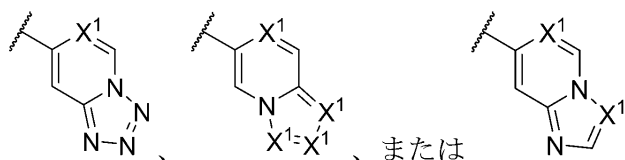
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 6】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 7】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

10

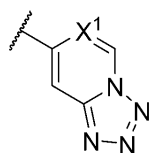
20

30

40

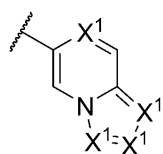
50

【化 2 8】



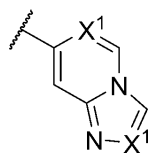
である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 2 9】

10

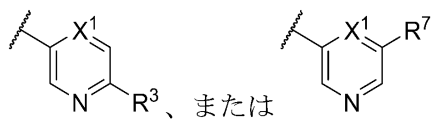


である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 3 0】

20

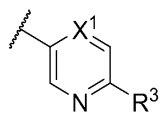


である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 3 1】



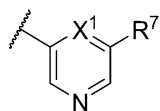
30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 3 2】



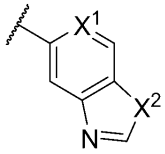
40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 3 3】

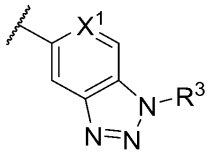


50

である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 3 4】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 3 5】



である。

【0069】

いくつかの実施形態において、環 A は、

10

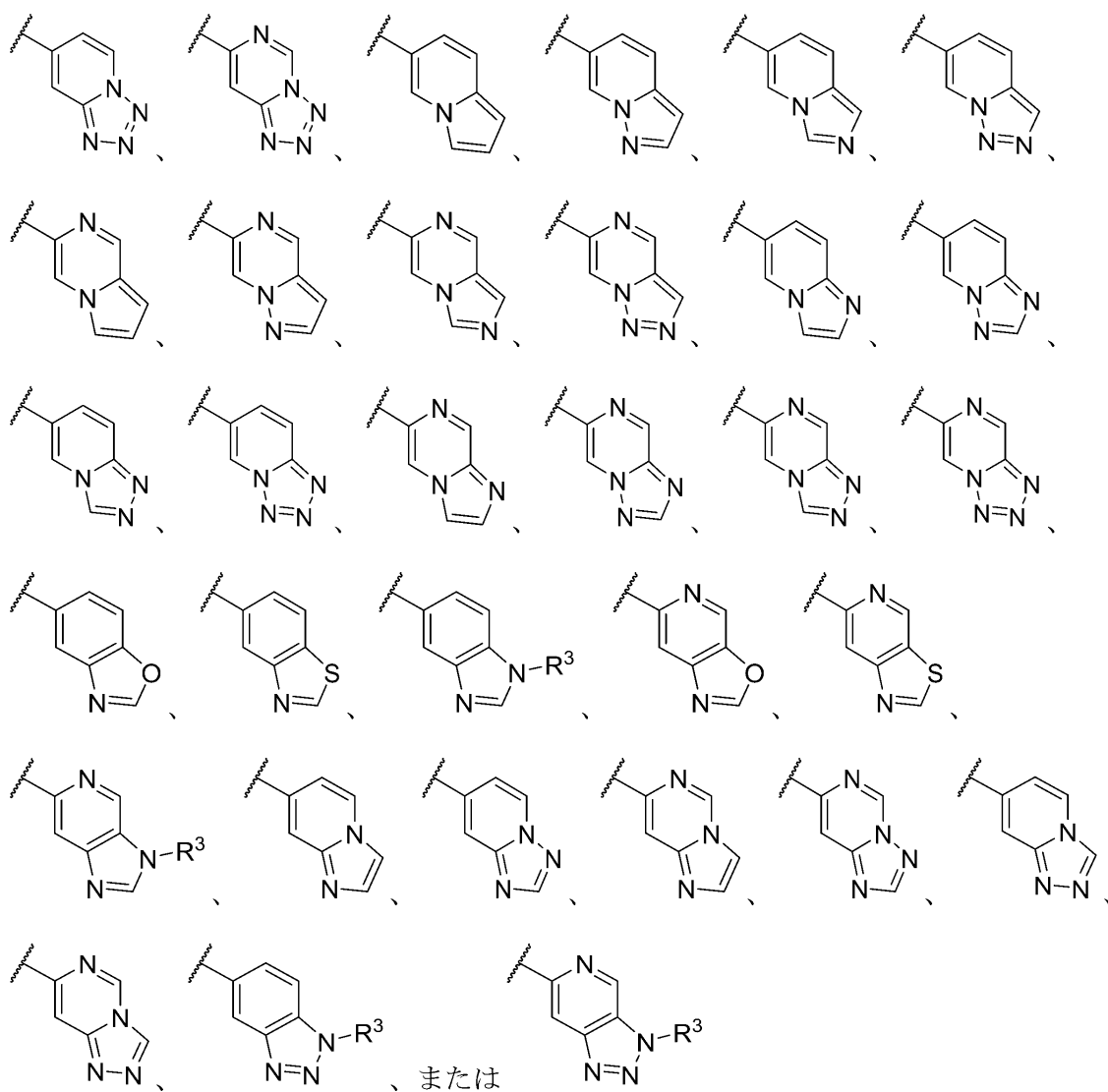
20

30

40

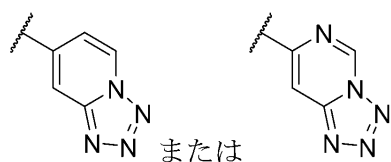
50

【化 3 6】



であり、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

【化 3 7】



である。いくつかの実施形態において、環Aは、

10

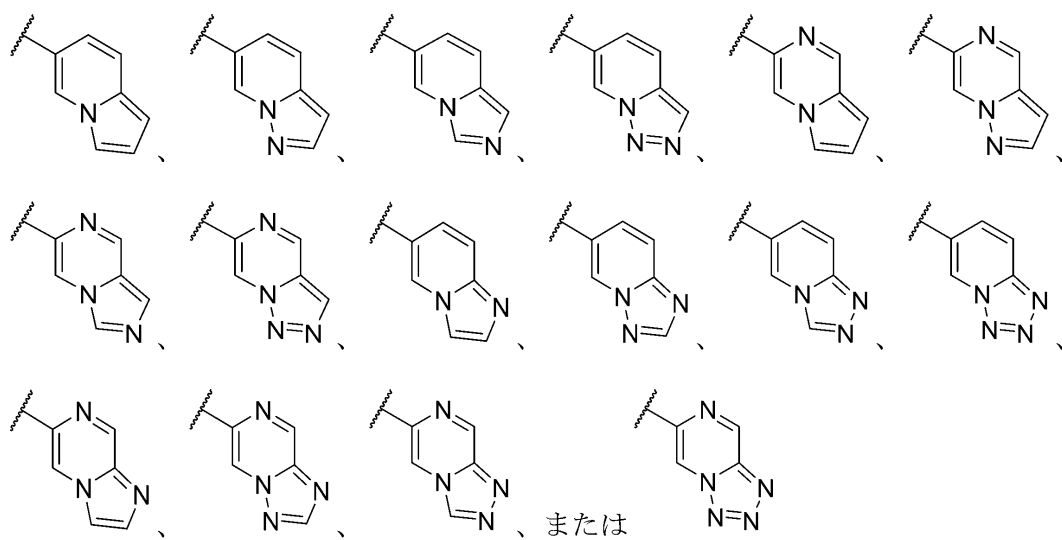
20

30

40

50

【化 3 8】

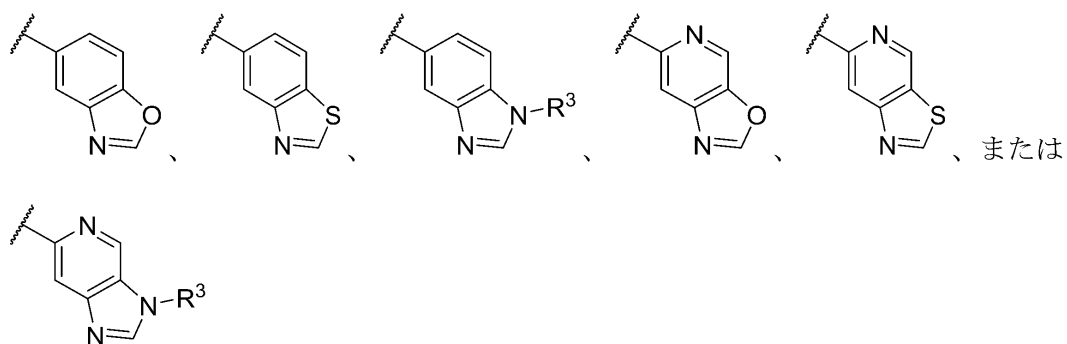


10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 3 9】

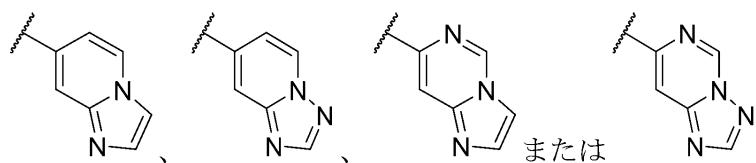
20



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

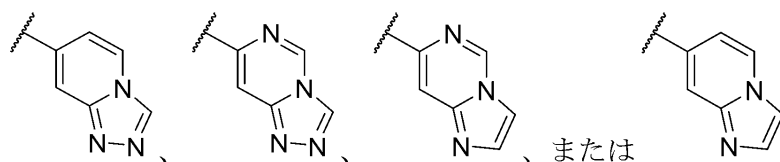
【化 4 0】



40

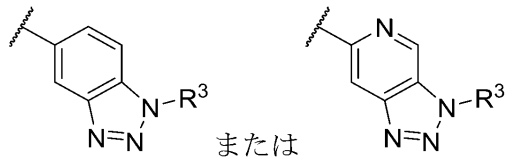
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 4 1】



50

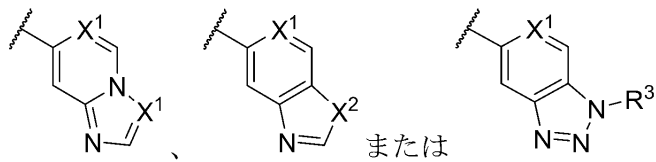
である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 4 2】



である。

【0070】

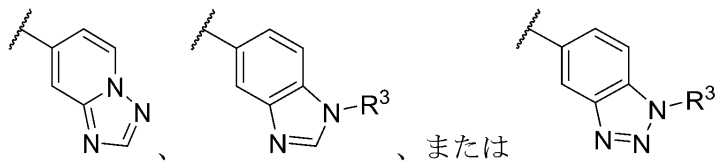
いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 4 3】



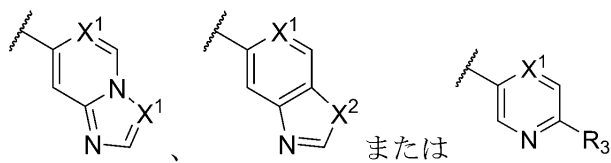
である。

【0071】

いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 4 4】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 4 5】



である。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、環 A は、

10

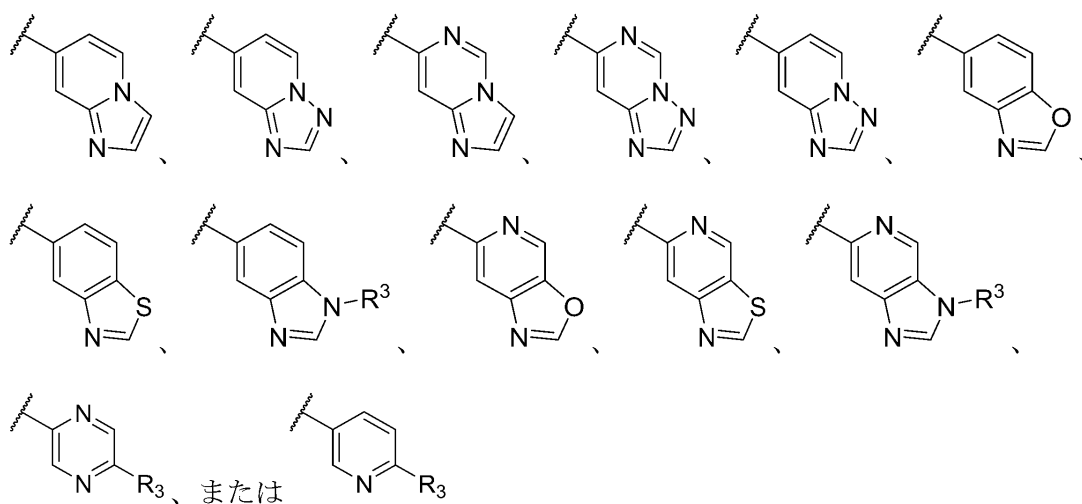
20

30

40

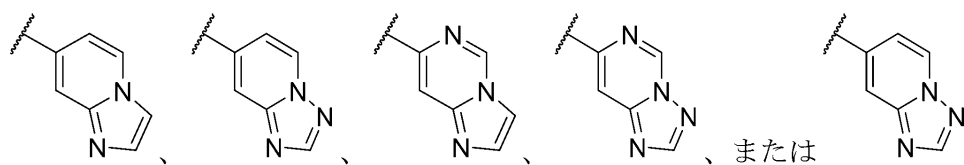
50

【化 4 6】



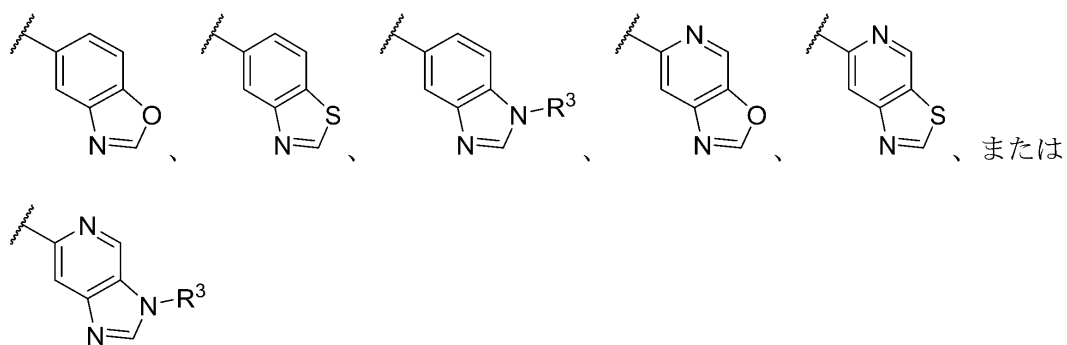
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 4 7】



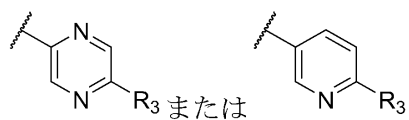
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 4 8】



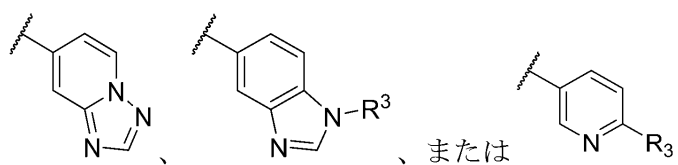
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 4 9】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

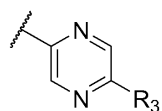
【化 5 0】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 5 1】

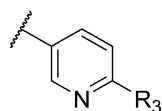
10



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 5 2】

20



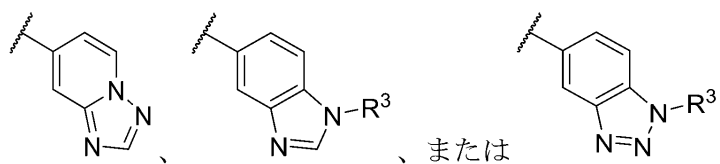
である。

【0 0 7 2】

いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 5 3】

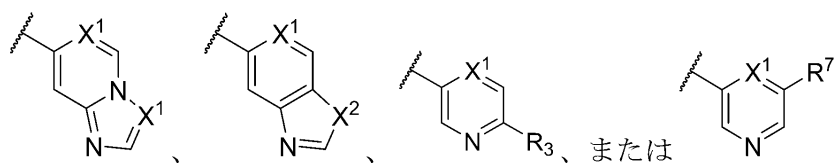
30



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 5 4】

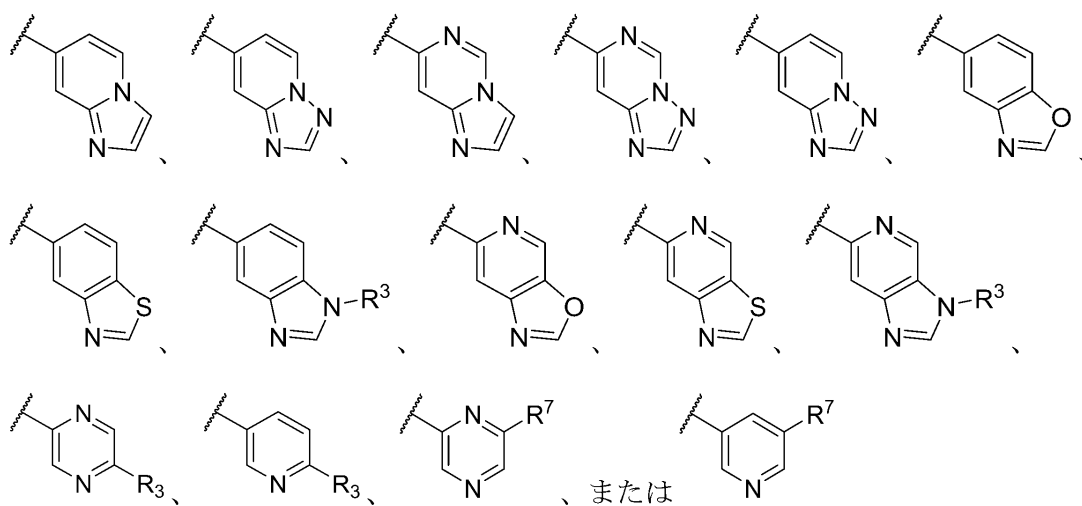
40



である。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、環 A は、

50

【化 5 5】

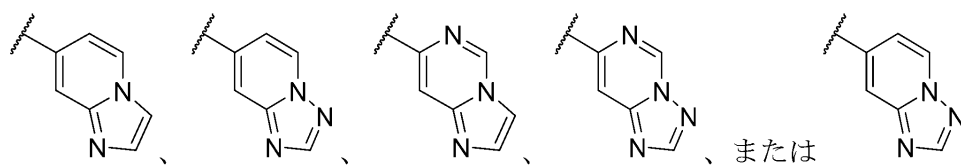


10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 5 6】

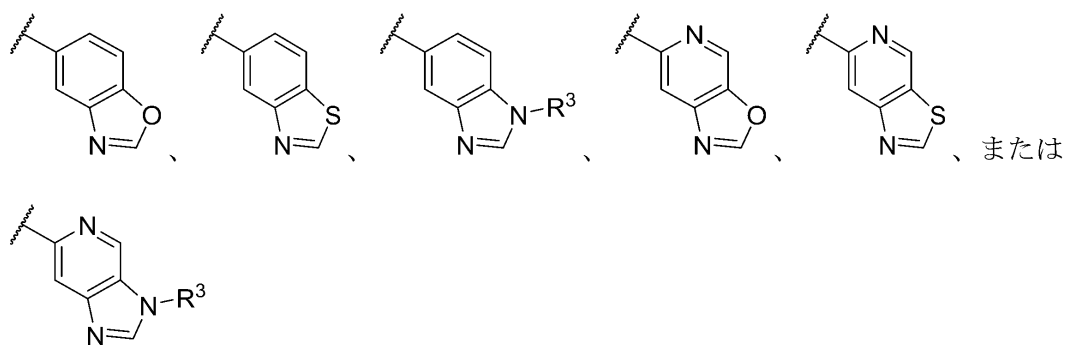
20



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 5 7】

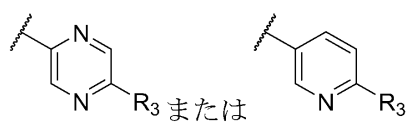
30



40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

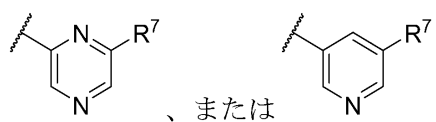
【化 5 8】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

50

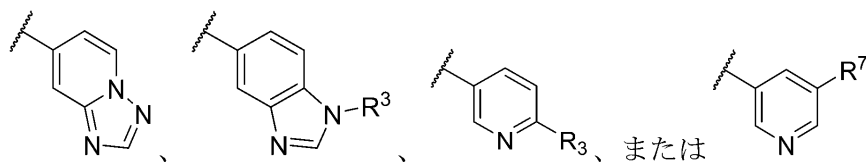
【化 5 9】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 6 0】

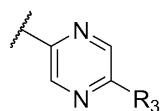
10



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

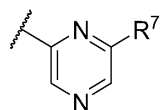
【化 6 1】

20



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

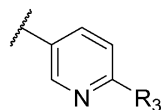
【化 6 2】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

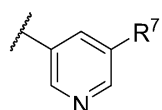
【化 6 3】



40

である。いくつかの実施形態において、環は、

【化 6 4】



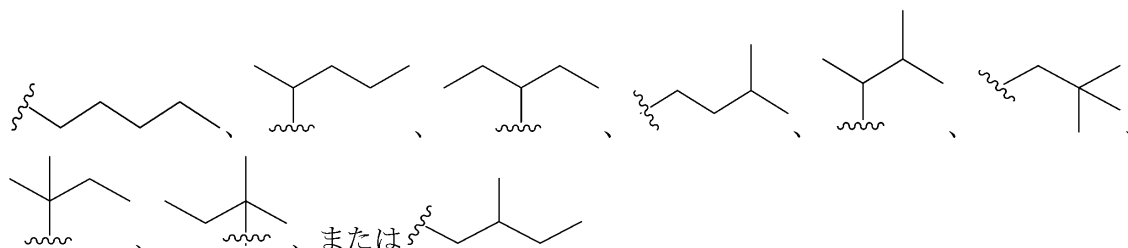
である。

【0 0 7 3】

50

いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-H$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、

【化65】



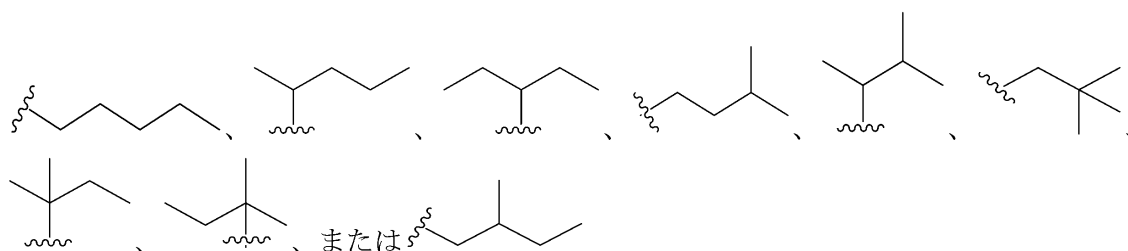
10

である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-H$ または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-H$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $-CD_3$ である。

【0074】

いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $-H$ である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 F 、 Cl 、または I である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 F である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 Cl である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、

【化66】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $-H$ 、 F 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $-H$ である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 F である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $-CD_3$ である。

【0075】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、 C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

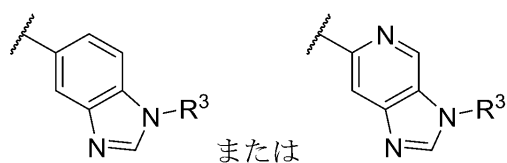
【0076】

いくつかの実施形態において、環Aは、

40

50

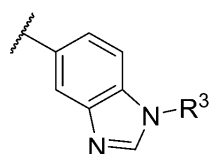
【化 6 7】



であり、R³は、-H、C₁-C₆アルキル、-CD₃またはC₁-C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

10

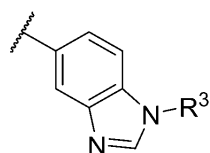
【化 6 8】



であり、R³は、-H、C₁-C₆アルキル、-CD₃またはC₁-C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

20

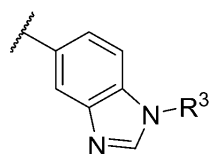
【化 6 9】



であり、R³は、-HまたはC₁-C₆アルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

30

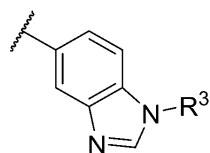
【化 7 0】



であり、R³は、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

40

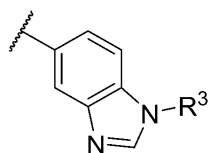
【化 7 1】



であり、R³は、-HまたはC₁-C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

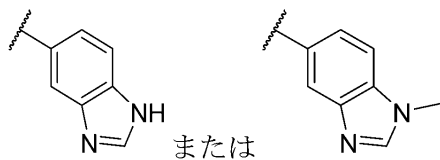
50

【化 7 2】



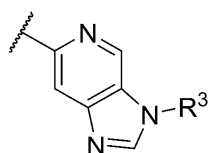
であり、 R^3 は、 $-CD_3$ である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 7 3】



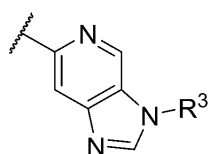
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 7 4】



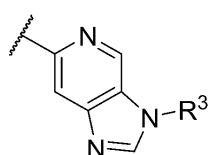
であり、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 7 5】



であり、 R^3 は、 $-H$ または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 7 6】



であり、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、

10

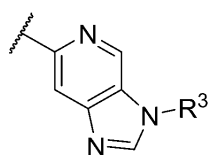
20

30

40

50

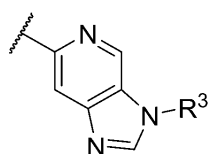
【化 7 7】



であり、 R^3 は、 $-H$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

10

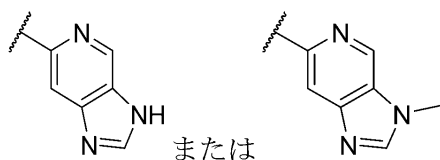
【化 7 8】



であり、 R^3 は、 $-CD_3$ である。いくつかの実施形態において、環Aは、

20

【化 7 9】



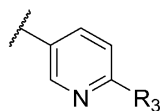
である。

【0 0 7 7】

いくつかの実施形態において、環Aは、

30

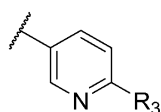
【化 8 0】



であり、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

40

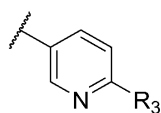
【化 8 1】



であり、 R^3 は、 $-H$ または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

50

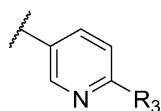
【化 8 2】



であり、R³は、－HまたはC₁－C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

【化 8 3】

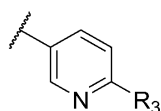
10



であり、R³は、C₁－C₆アルキルまたはC₁－C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

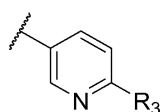
【化 8 4】

20



であり、R³は、C₁－C₆アルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

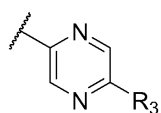
【化 8 5】



30

であり、R³は、－CD₃である。いくつかの実施形態において、環Aは、

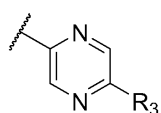
【化 8 6】



40

であり、R³は、－H、C₁－C₆アルキル、－CD₃またはC₁－C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

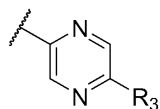
【化 8 7】



50

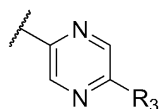
であり、 R^3 は、 $-H$ または $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 88】



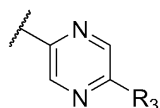
であり、 R^3 は、 $-H$ または $C_1 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 89】



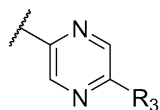
であり、 R^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 90】



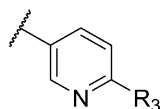
であり、 R^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 91】



であり、 R^3 は、 $-CD_3$ である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 92】



であり、 R^3 は、 $C_1 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、

10

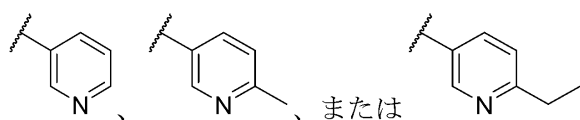
20

30

40

50

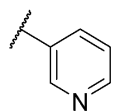
【化 9 3】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

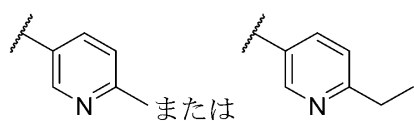
【化 9 4】

10



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 9 5】



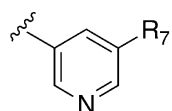
20

である。

【0 0 7 8】

いくつかの実施形態において、環 A は、

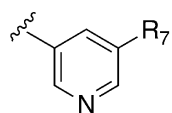
【化 9 6】



30

であり、 R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、

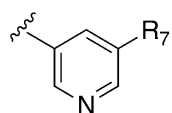
【化 9 7】



40

であり、 R^7 は、 $-H$ 、またはハロゲンである。いくつかの実施形態において、環 A は、

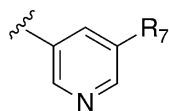
【化 9 8】



であり、 R^7 は、 $-H$ 、または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、

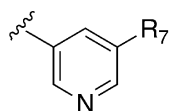
50

環 A は、
【化 9 9】



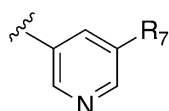
であり、R⁷は、-HまたはC₁-C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 1 0 0】

10



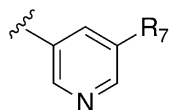
であり、R⁷は、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 1 0 1】

20

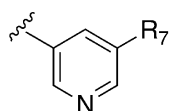


であり、R⁷は、ハロゲンまたはC₁-C₆アルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 1 0 2】

30

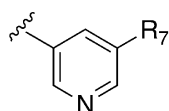


であり、R⁷は、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 1 0 3】



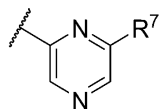
40

であり、R⁷は、C₁-C₆アルキルである。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 1 0 4】



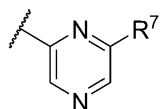
50

であり、 R^7 は、 $-CD_3$ である。いくつかの実施形態において、環Aは、
【化105】



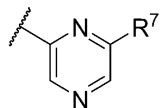
であり、 R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、
【化106】

10



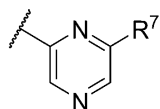
であり、 R^7 は、 $-H$ 、またはハロゲンである。いくつかの実施形態において、環Aは、
【化107】

20

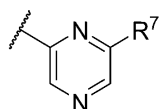


であり、 R^7 は、 $-H$ 、または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、
【化108】

30



であり、 R^7 は、 $-H$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、
【化109】

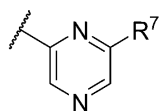


40

であり、 R^7 は、ハロゲン、または C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

50

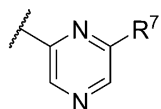
【化 1 1 0】



であり、 R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

【化 1 1 1】

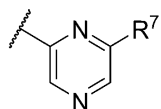
10



であり、 R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

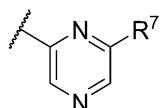
【化 1 1 2】

20



であり、 R^7 は、 $-CD_3$ である。いくつかの実施形態において、環Aは、

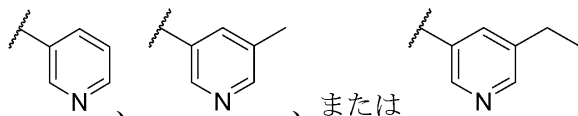
【化 1 1 3】



30

であり、 R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、環Aは、

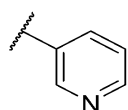
【化 1 1 4】



40

である。いくつかの実施形態において、環Aは、

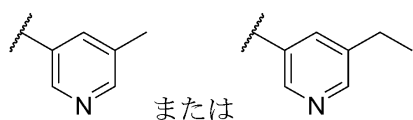
【化 1 1 5】



である。いくつかの実施形態において、環Aは、

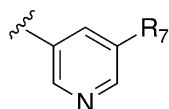
50

【化 1 1 6】



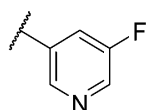
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 1 7】



であり、 R^7 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 1 8】



である。

【0 0 7 9】

いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または C_1-C_2 アルキルである。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、または $-Cl$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-F$ または $-Cl$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ または $-F$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ または $-Cl$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ である。いくつかの実施形態において、Z は、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、Z は、 $-F$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-C\equiv CH$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-CH_2CH_3$ である。

【0 0 8 0】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルであり、ハロゲンまたは $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1~4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素

10

20

30

40

50

原子と一緒にあって、3～6員のN-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、非置換 C_2-C_4 アルケニルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、または $-C(CH_3)=CH_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_3$ または $-C(CH_3)=CH_2$ である。

【0081】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルであり、ハロゲンからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルであり、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-I$ からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、または $-C(CH_3)=CH_2$ であり、そのそれぞれは、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-I$ からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ または $-CH=CH-CH_3$ であり、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-I$ からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-CF=CH_2$ である。

【0082】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルであり、 C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルであり、 C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、または $-C(CH_3)=CH_2$ であり、そのそれぞれは、独立して、 C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ または $-CH=CH-CH_3$ であり、 C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。

【0083】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルであり、3～7員の炭素連結N-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルであり、3～7員の炭素連結N-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、または $-C(CH_3)=CH_2$ であり、そのそれぞれは、独立して、3～7員の炭素連結N-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ または $-CH=CH-CH_3$ であり、3～7員の炭素連結N-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $CH=CH_2$ または $-CH=CH-CH_3$ であり、そのそれぞれは、独立して、

10

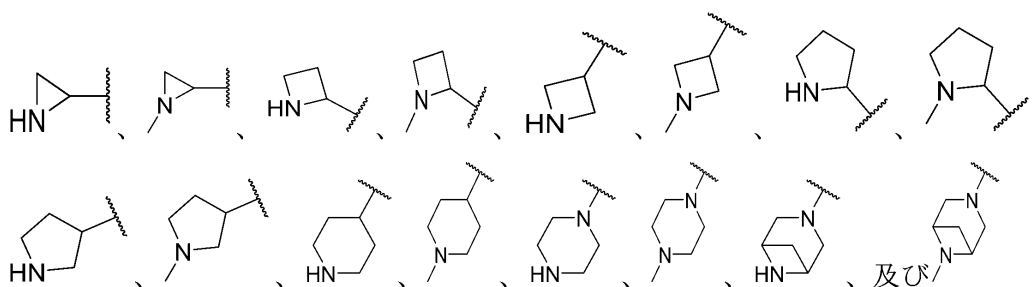
20

30

40

50

【化 1 1 9】



10

からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換される。

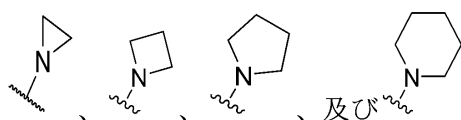
【0084】

他の実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の N -ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。他の実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、または $-CD_3$ である。他の実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、ジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の N -ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、または $-C(CH_3)=CH_2$ であり、そのそれぞれは、独立して、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (メチル)、 $-NH$ (エチル)、 $-NH$ (n -プロピル)、 $-NH$ (イソプロピル)、 $-N$ (メチル) (メチル)、 $-N$ (メチル) (エチル)、 $-N$ (メチル) (n -プロピル)、 $-N$ (メチル) (イソプロピル)、 $-N$ (エチル) (エチル)、 $-N$ (エチル) (n -プロピル)、 $-N$ (エチル) (イソプロピル)、 $-N$ (n -プロピル) (n -プロピル)、 $-N$ (n -プロピル) (イソプロピル)、 $-N$ (イソプロピル) (イソプロピル)、

20

30

【化 1 2 0】



40

からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ である。他の実施形態において、 R^1 は、 $-CH=CH-CH_2-N(CH_3)_2$ である。

【0085】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルキニルであり、ハロゲンまたは $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の N -ヘテロシクリルを形成し得る。いくつかの実施形態

50

において、 R^1 は、非置換 C_2-C_4 アルキニルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、または $-CH_2-C\equiv CH$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv C-CH_3$ である。

【0086】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルキニルであり、ハロゲンからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルキニルであり、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-I$ からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、または $-CH_2-C\equiv CH$ であり、そのそれぞれは、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-I$ からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv CH$ または $-C\equiv C-CH_3$ であり、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-I$ からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。

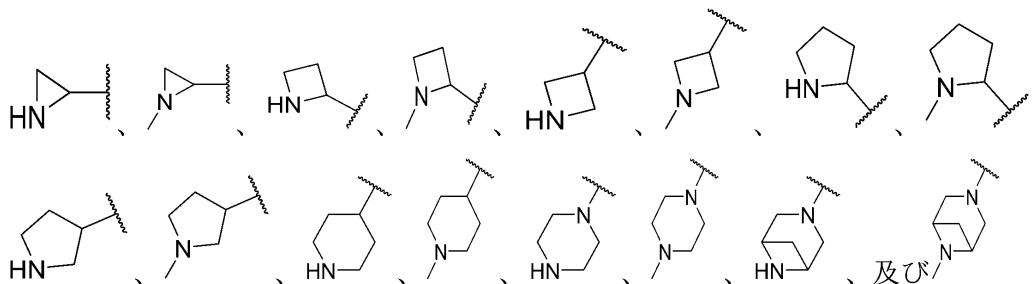
【0087】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルキニルであり、 C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、または $-CH_2-C\equiv CH$ であり、そのそれぞれは、独立して、 C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv CH$ または $-C\equiv C-CH_3$ であり、 C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。

【0088】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルキニルであり、3～7員の炭素連結 N -ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各ヘテロシクロリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、または $-CH_2-C\equiv CH$ であり、そのそれぞれは、独立して、3～7員の炭素連結 N -ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各ヘテロシクロリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv CH$ または $-C\equiv C-CH_3$ であり、3～7員の炭素連結 N -ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各ヘテロシクロリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv CH$ または $-C\equiv C-CH_3$ であり、そのそれぞれは、独立して、

【化121】



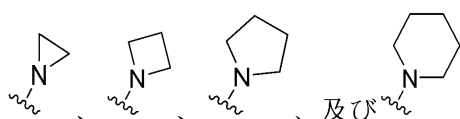
からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。

【0089】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルキニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、

各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6員のN-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルキニルであり、ハロゲンまたは $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、または $-CD_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_2-C_4 アルキニルであり、ハロゲンまたは $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、ジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6員のN-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換される。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、または $-CH_2-C\equiv CH$ であり、そのそれぞれは、独立して、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (メチル)、 $-NH$ (エチル)、 $-NH$ (n-プロピル)、 $-NH$ (イソプロピル)、 $-N$ (メチル) (メチル)、 $-N$ (メチル) (エチル)、 $-N$ (メチル) (n-プロピル)、 $-N$ (メチル) (イソプロピル)、 $-N$ (エチル) (エチル)、 $-N$ (エチル) (n-プロピル)、 $-N$ (エチル) (イソプロピル)、 $-N$ (n-プロピル) (n-プロピル)、 $-N$ (n-プロピル) (イソプロピル)、 $-N$ (イソプロピル) (イソプロピル)、

【化122】



からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換される。

【0090】

いくつかの実施形態において、 R^1 の C_2-C_4 アルケニルの二重結合または C_2-C_4 アルキニルの三重結合は、 R^1 が結合しているカルボニルに共役している。

【0091】

いくつかの実施形態において、 Y は、 N である。他の実施形態において、 Y は、 $C-R^Y$ であり、ここで、 R^Y は、 $-H$ または $-F$ である。いくつかの実施形態において、 Y は、 $C-R^Y$ であり、ここで、 R^Y は、 $-H$ である。他の実施形態において、 Y は、 $C-R^Y$ であり、ここで、 R^Y は、 $-F$ である。いくつかの実施形態において、 Y は、 N または $C-R^Y$ であり、ここで、 R^Y は、 $-H$ である。いくつかの実施形態において、 Y は、 N または $C-R^Y$ であり、ここで、 R^Y は、 $-F$ である。

【0092】

いくつかの実施形態において、 V は、 O または S である。いくつかの実施形態において、 V は、 O または $N-R^2$ である。いくつかの実施形態において、 V は、 S または $N-R^2$ である。いくつかの実施形態において、 V は、 O である。他の実施形態において、 V は、 S である。他の実施形態において、 V は、 $N-R^2$ である。

【0093】

いくつかの実施形態において、 V は、 $N-R^2$ であり、 R^2 は、1～4個のフッ素によって任意選択により置換された C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 V は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、

10

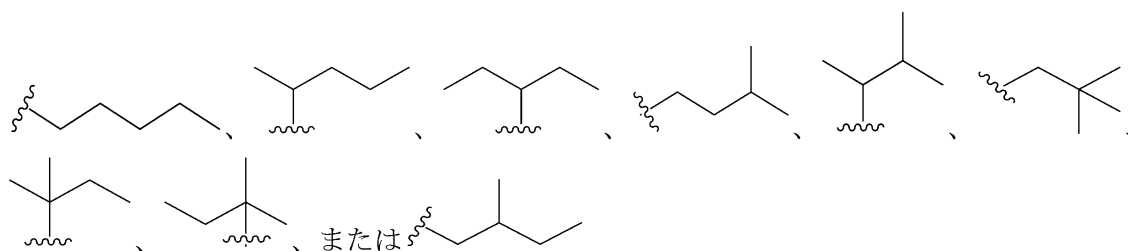
20

30

40

50

【化 1 2 3】



である。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態において、Vは、 $N-R^2$ であり、 R^2 は、1～4個のフッ素によって任意選択により置換された C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、Vは、 $N-R^2$ であり、 R^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態において、Yは、Nであり、Vは、OまたはSである。いくつかの実施形態において、Yは、Nであり、Vは、Oまたは $N - R^2$ である。いくつかの実施形態において、Yは、Nであり、Vは、Sまたは $N - R^2$ である。いくつかの実施形態において、Yは、 $C - R^Y$ であり、Vは、Oまたは $N - R^2$ である。いくつかの実施形態において、Yは、 $C - R^Y$ であり、Vは、Sまたは $N - R^2$ である。いくつかの実施形態において、Yは、Nまたは $C - R^Y$ であり、Vは、Oである。いくつかの実施形態において、Yは、Nまたは $C - R^Y$ であり、Vは、Sである。いくつかの実施形態において、Yは、Nまたは $C - R^Y$ であり、Vは、 $N - R^2$ である。

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態において、Yは、Nであり、Vは、Oである。いくつかの実施形態において、Yは、Nであり、Vは、Sである。いくつかの実施形態において、Yは、Nであり、Vは、 $N - R^2$ である。いくつかの実施形態において、Yは、 $C - R^Y$ であり、Vは、OまたはSである。いくつかの実施形態において、Yは、 $C - R^Y$ であり、Vは、Oである。いくつかの実施形態において、Yは、 $C - R^Y$ であり、Vは、Sである。いくつかの実施形態において、Yは、 $C - R^Y$ であり、Vは、 $N - R^2$ である。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態において、Gは、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、Gは、 $-C(=O)-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である。いくつかの実施形態において、Gは、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、Gは、 $-O-$ または $-S-$ である。いくつかの実施形態において、Gは、 $-O-$ または $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、Gは、 $-C(=O)$ または $-S(O)-$ である。いくつかの実施形態において、Gは、 $-O-$ である。他の実施形態において、Gは、 $-C(=O)-$ である。他の実施形態において、Gは、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である。他の実施形態において、Gは、 $-CH_2-$ である。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、 $-H$ である。他の実施形態において、 R^4 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。他の実施形態において、 R^4 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は、 $-H$ である。他の実施形態において、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^5 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 $-H$ であり、 R^5 は、 $-H$ である。

10

20

30

40

50

⁵は、 $-H$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 $-H$ であり、 R^5 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 $-F$ であり、 R^5 は、 $-H$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 $-F$ であり、 R^5 は、 $-F$ である。

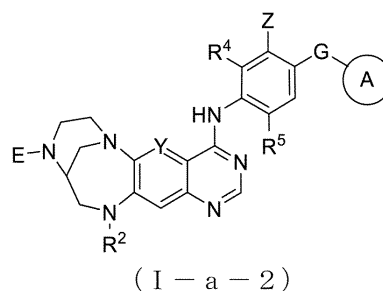
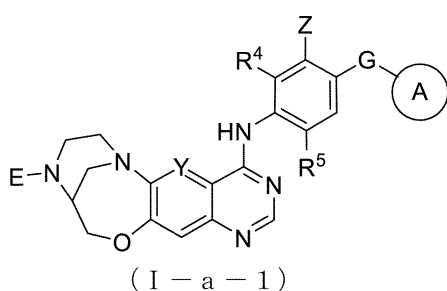
【0099】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、 $-H$ である。他の実施形態において、 R^6 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は、 $-H$ 、 $-F$ または $-Cl$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は、 $-F$ である。他の実施形態において、 R^6 は、 $-Cl$ である。

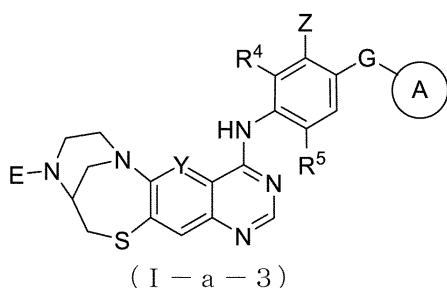
【0100】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-a-1)、(I-a-2)、または(I-a-3)の化合物：

【化124】



または



であり、

式中、 R^4 、 R^5 、 E 、 Y 、 Z 、 G 、及び環Aは、式(I)について定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-a-1)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-a-2)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-a-3)の化合物である。式(I-a-1)、(I-a-2)、または(I-a-3)の任意のバリエーションにおいて、 Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、 Y は、 N 、 $C-H$ 、または $C-F$ であり、 G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、環Aは、

10

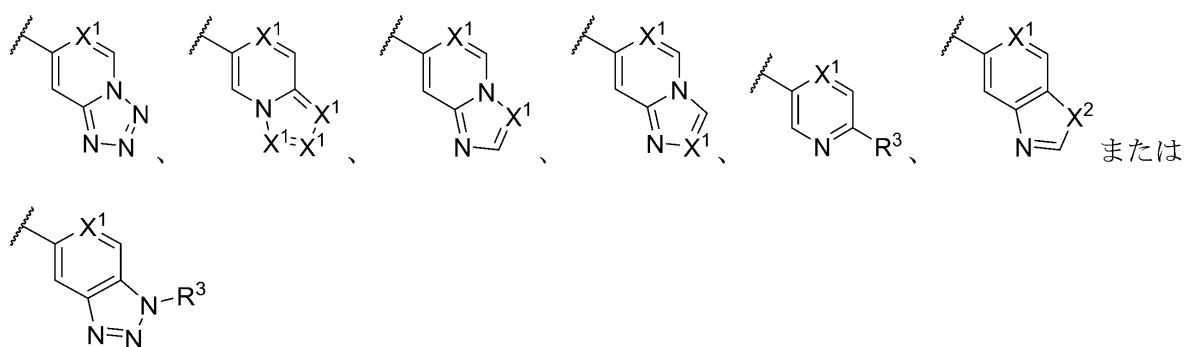
20

30

40

50

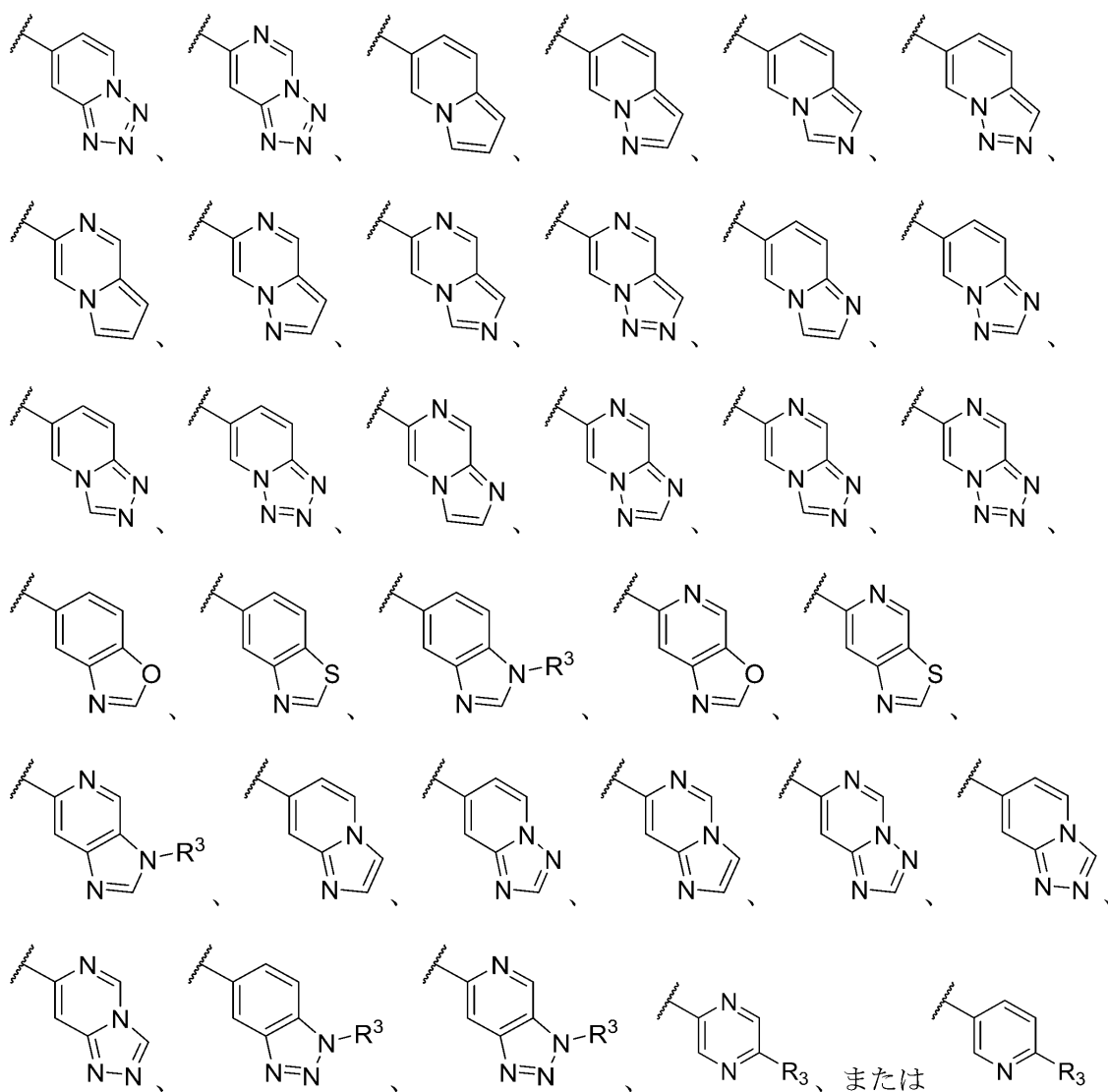
【化 1 2 5】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 2 6】



20

30

40

であり、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかのバリエーションにおいて、式 (I-a-1)、(I-a-2)、または (I-a-3) の R^4 、 R^5 、 E 、 Y 、 Z 、 G 、及び環 A は、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのい

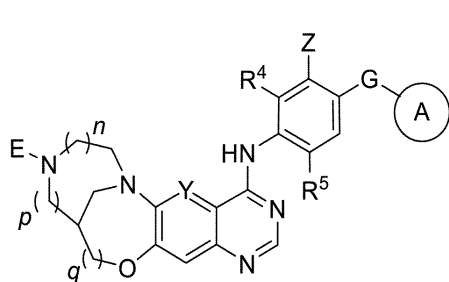
50

いずれかの混合物について定義されるとおりである。

【0101】

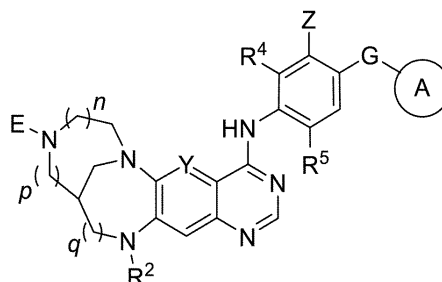
いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物は、式 (I' - a - 1)、(I' - a - 2)、または (I' - a - 3) の化合物：

【化127】



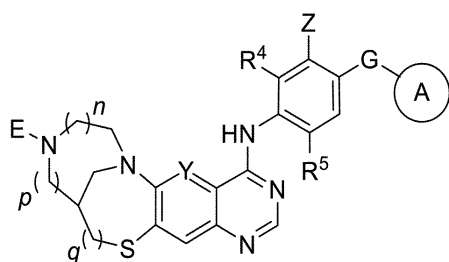
(I' - a - 1)

,



(I' - a - 2)

または

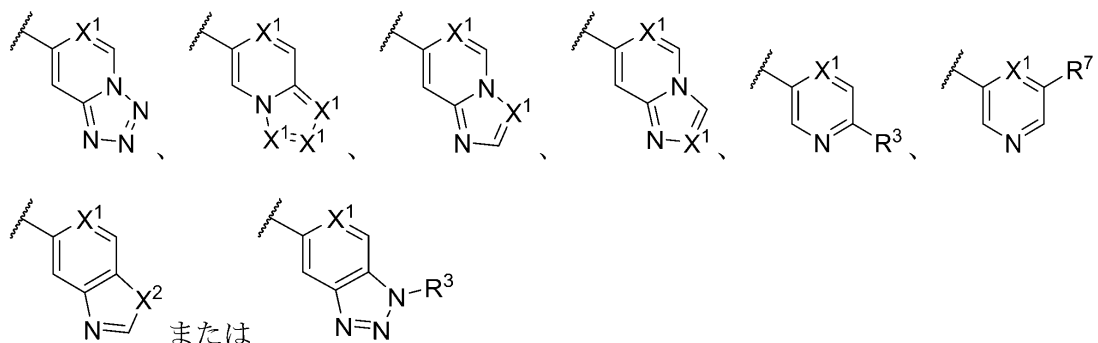


(I' - a - 3)

であり、

式中、R⁴、R⁵、R⁷、E、Y、Z、G、環A、n、p、及びqは、(I') について定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - a - 1) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - a - 2) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - a - 3) の化合物である。式 (I' - a - 1)、(I' - a - 2)、または (I' - a - 3) の任意のバリエーションにおいて、Zは、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C≡CH、-OCH₃、-CH₃、または-CH₂CH₃であり、Yは、N、C-H、またはC-Fであり、Gは、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、または-CH₂-であり、環Aは、

【化128】



である。いくつかの実施形態において、環Aは、

10

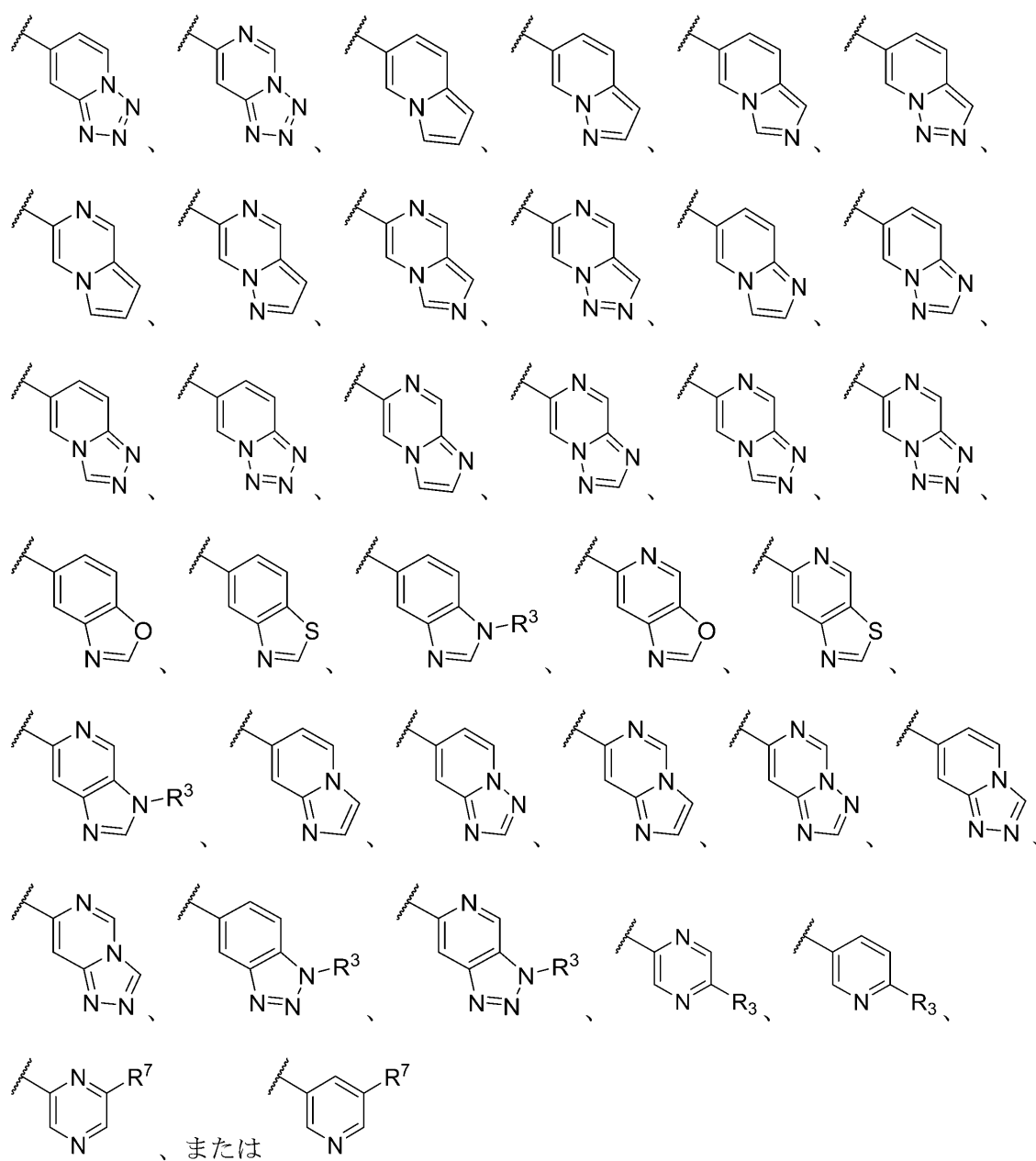
20

30

40

50

【化 1 2 9】



であり、ここで、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、 R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。

【0102】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-b-1)または(I-b-2)の化合物：

10

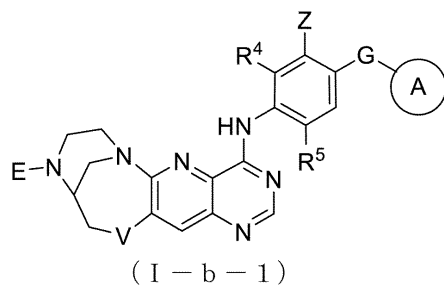
20

30

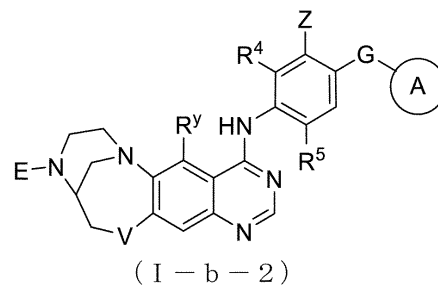
40

50

【化 1 3 0】



または



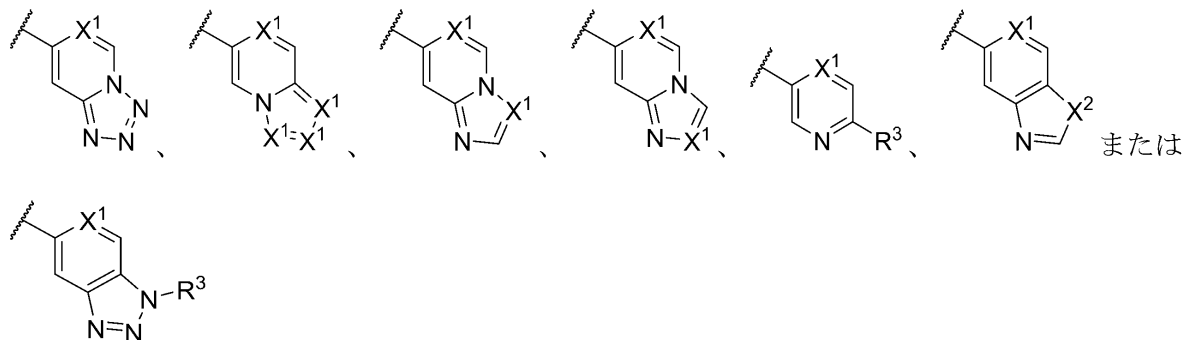
10

であり、

式中、 R^4 、 R^5 、 E 、 V 、 R^Y 、 Z 、 G 、及び環 A は、式 (I) について定義されたとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-b-1) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-b-2) の化合物である。式 (I-b-1) または (I-b-2) の任意のバリエーションにおいて、 Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、 V は、 O 、 S 、または NR^2 であり、ここで、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4 個のフッ素によって任意選択により置換され、 G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、環 A は、

20

【化 1 3 1】



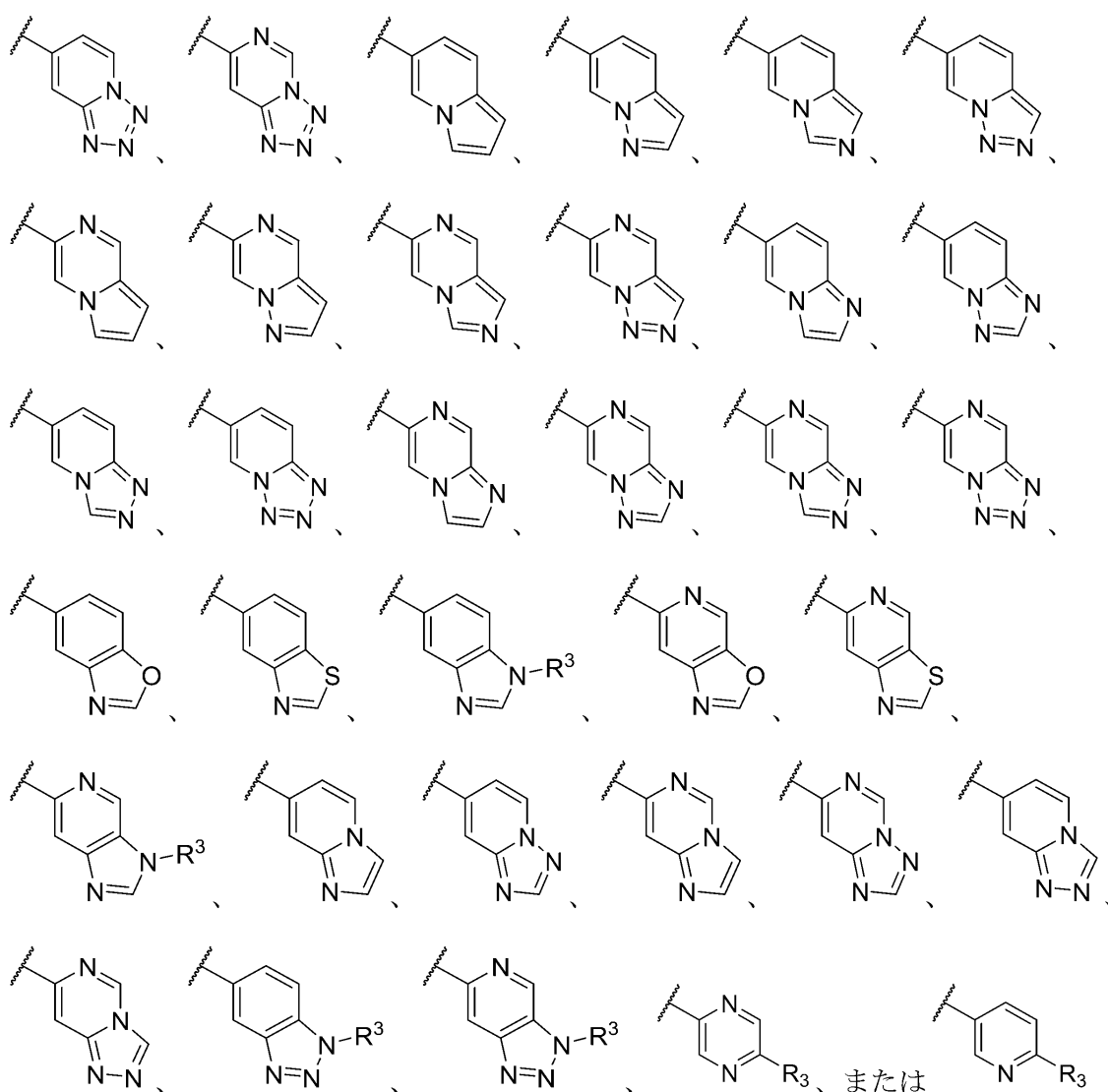
30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

40

50

【化 1 3 2】



であり、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかのバリエーションにおいて、式(I-b-1)または(1-b-2)の R^4 、 R^5 、E、V、 R^y 、Z、G、及び環Aは、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物について定義されたとおりである。

【0103】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物は、式(I'-b-1)または(I'-b-2)の化合物：

10

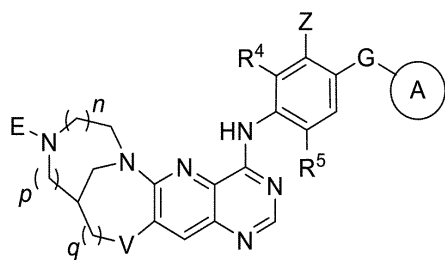
20

30

40

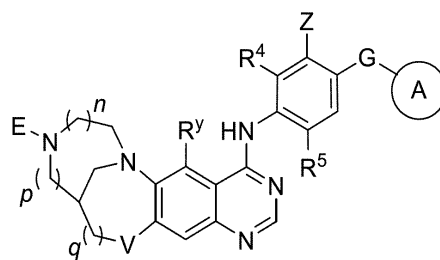
50

【化 1 3 3】



(I' - b - 1)

または



(I' - b - 2)

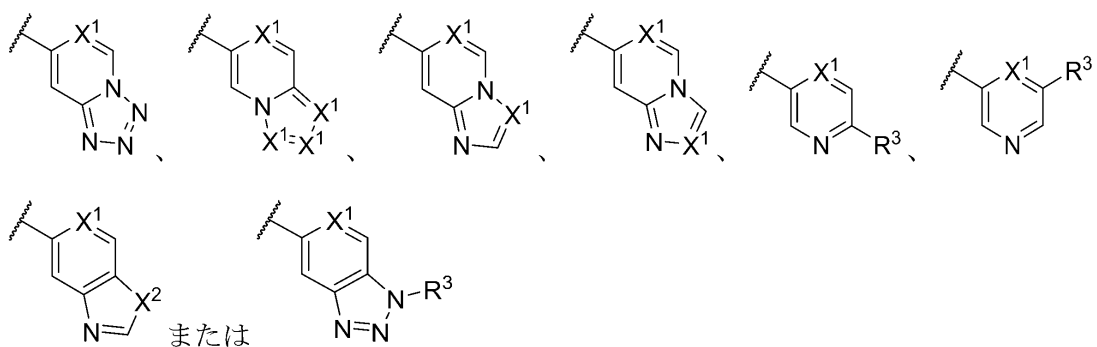
10

であり、

式中、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 E 、 V 、 R^y 、 Z 、 G 、環 A 、 n 、 p 、及び q は、式(I')について定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I' - b - 1)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I' - b - 2)の化合物である。式(I' - b - 1)または(I' - b - 2)の任意のバリエーションにおいて、 Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、 V は、 O 、 S 、または NR^2 であり、ここで、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4個のフッ素によって任意選択により置換され、 G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、環 A は、

20

【化 1 3 4】



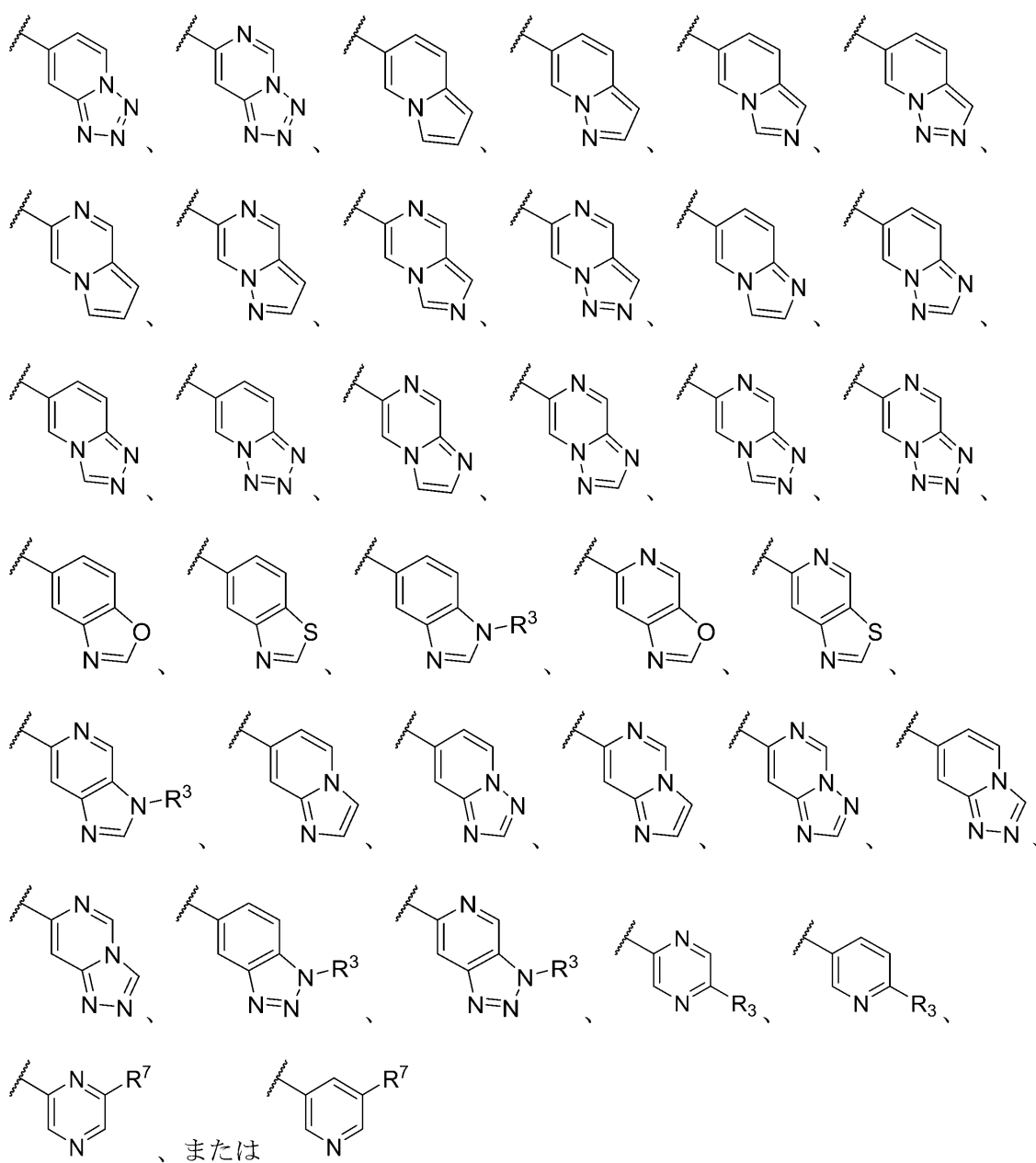
30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

40

50

【化 1 3 5】



であり、ここで、R³は、-H、C₁-C₆アルキル、-CD₃またはC₁-C₆シクロアルキルであり、R⁷は、-H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、-CD₃またはC₁-C₆シクロアルキルである。

【0104】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-c-1)、(I-c-2)、(I-c-3)、(I-c-4)、(I-c-5)、または(I-c-6)の化合物：

10

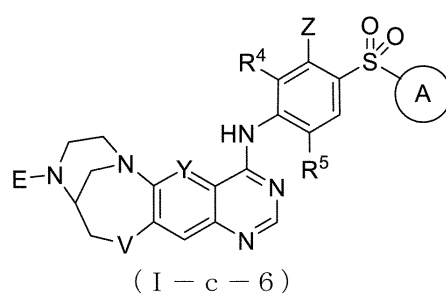
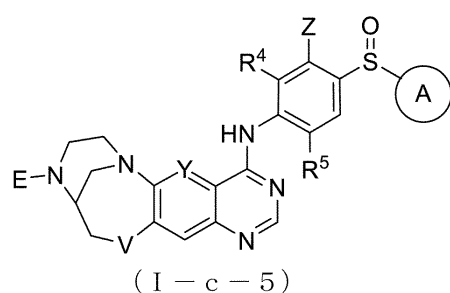
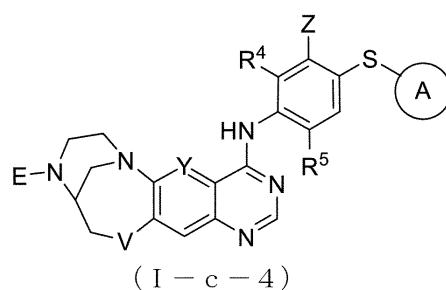
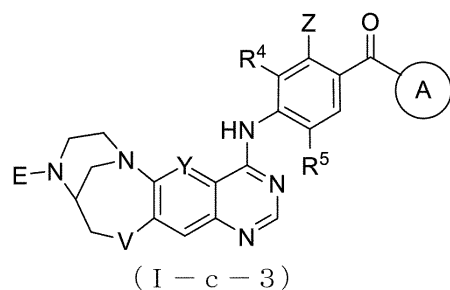
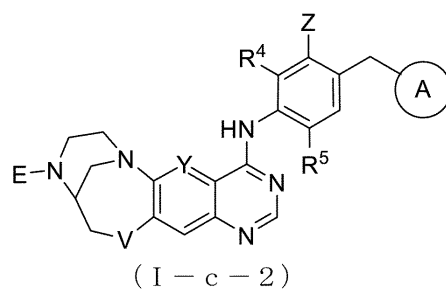
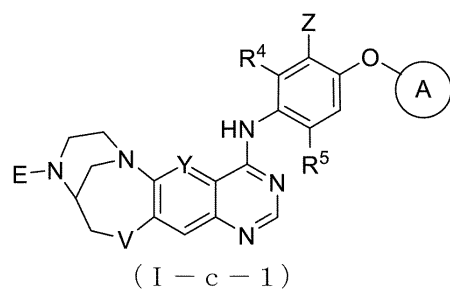
20

30

40

50

【化 1 3 6】

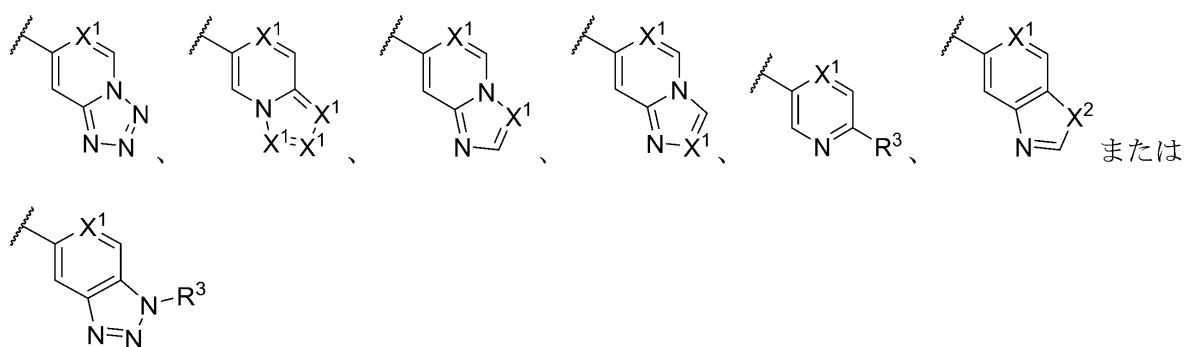


または

であり、

式中、 R^4 、 R^5 、 E 、 V 、 Y 、 Z 、及び環 A は、式 (I) について定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-c-1) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-c-2) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-c-3) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-c-4) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-c-5) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-c-6) の化合物である。式 (I-c-1)、(I-c-2)、(I-c-3)、(I-c-4)、(I-c-5)、または (I-c-6) の任意のバリエーションにおいて、 Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、 Y は、 N 、 $C-H$ 、または $C-F$ であり、 V は、 O 、 S 、または NR^2 であり、ここで、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4 個のフッ素によって任意選択により置換され、環 A は、

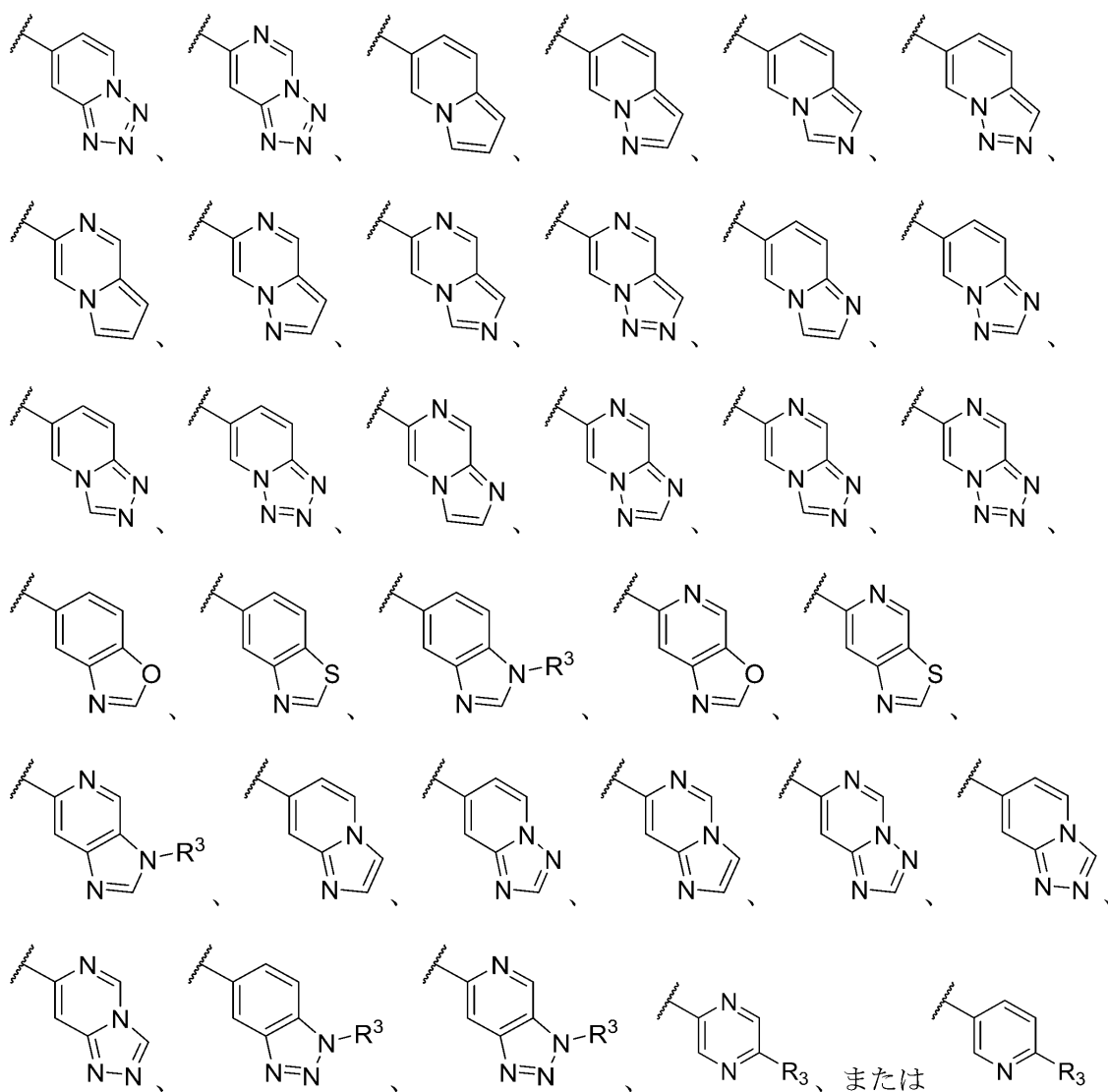
【化 1 3 7】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 3 8】



20

30

40

であり、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかのバリエーションにおいて、式 (I-c-1)、(I-c-2)、(I-c-3)、(I-c-4)、(I-c-5)、または (I-c-6) の R^4 、 R^5 、E、V、Y、Z、及び環 A は、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和

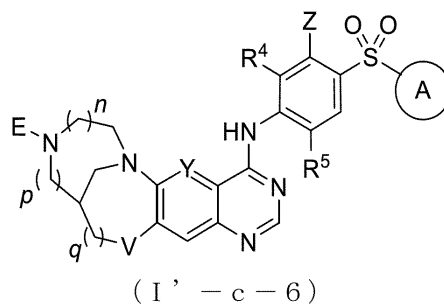
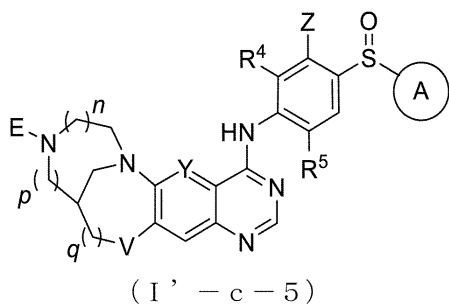
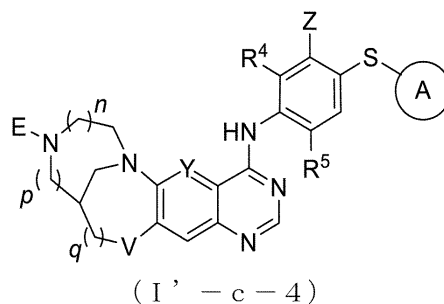
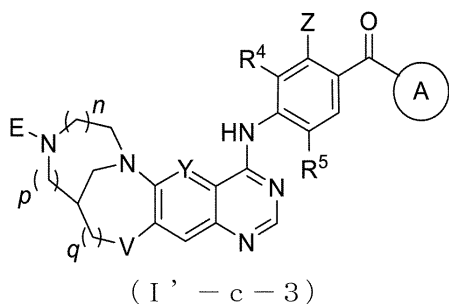
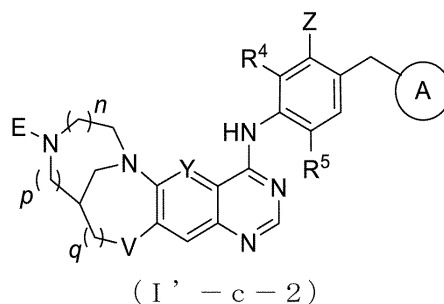
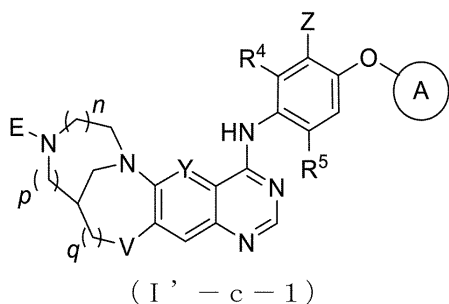
50

物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物について定義されるところである。

【0105】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物は、式(I'-c-1)、(I'-c-2)、(I'-c-3)、(I'-c-4)、(I'-c-5)、または(I'-c-6)の化合物：

【化139】



であり、

式中、R⁴、R⁵、R⁷、E、V、Y、Z、環A、n、p、及びqは、式(I')について定義されるところである。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-c-1)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-c-2)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-c-3)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-c-4)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-c-5)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-c-6)の化合物である。式(I'-c-1)、(I'-c-2)、(I'-c-3)、(I'-c-4)、(I'-c-5)、または(I'-c-6)の任意のバリエーションにおいて、Zは、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C≡CH、-OCH₃、-CH₃、または-CH₂CH₃であり、Yは、N、C-H、またはC-Fであり、Vは、O、S、またはNR²であり、ここで、R²は、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4個のフッ素によって任意選択により置換され、環Aは、

10

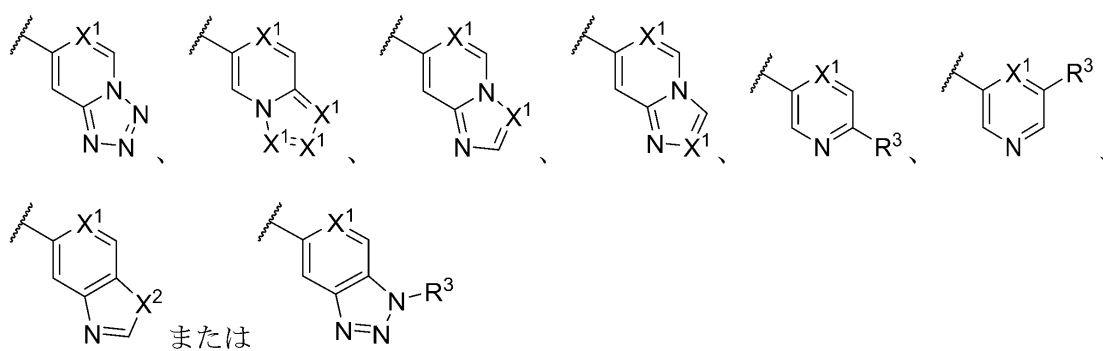
20

30

40

50

【化 1 4 0】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

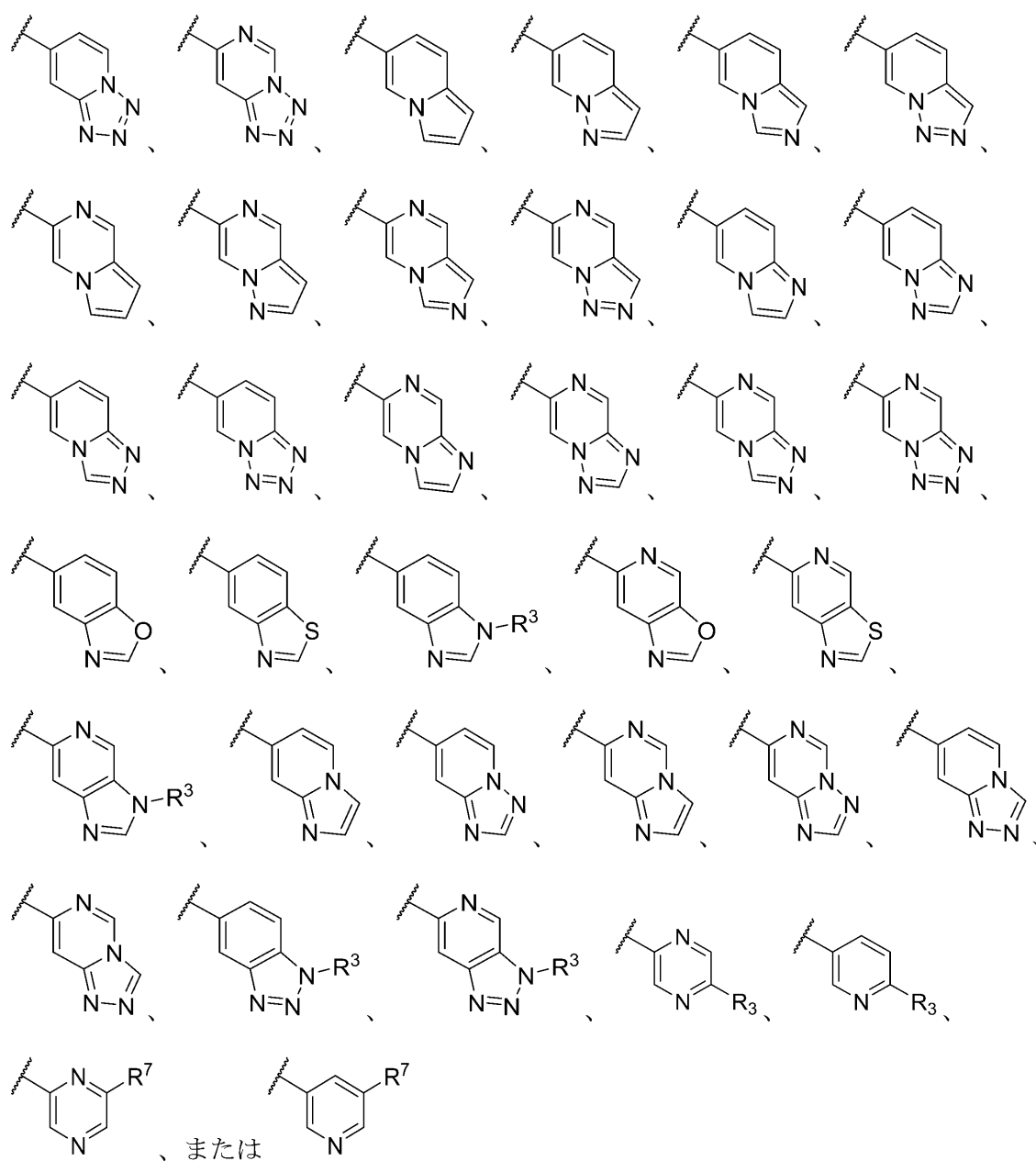
20

30

40

50

【化 1 4 1】



であり、ここで、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、 R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。

【0106】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-d-1)、(I-d-2)、(I-d-3)、(I-d-4)、(I-d-5)、(I-d-6)、または(I-d-7)の化合物：

10

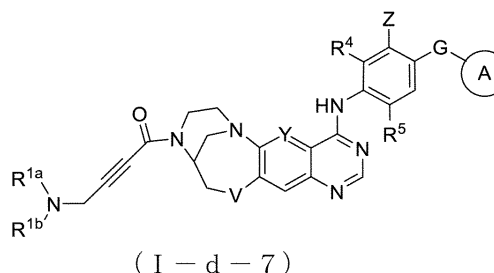
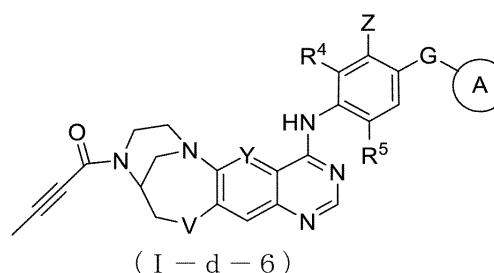
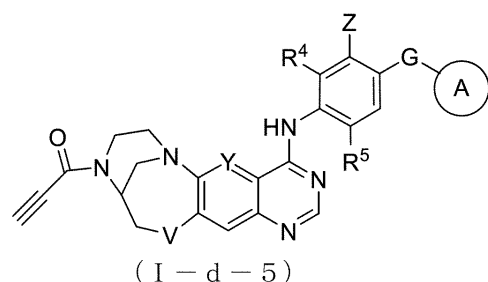
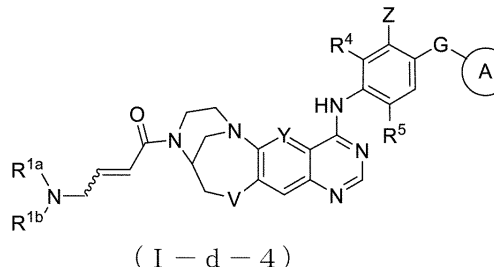
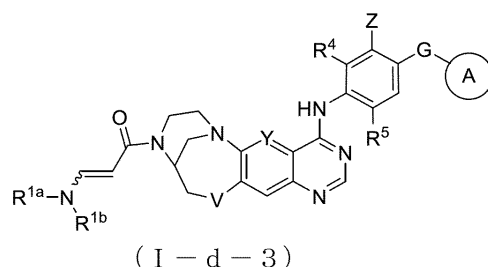
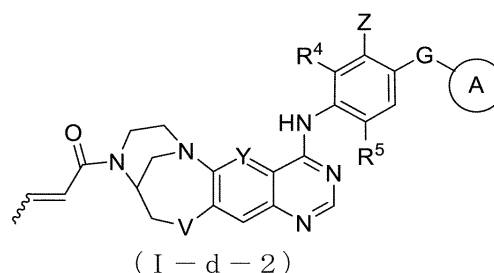
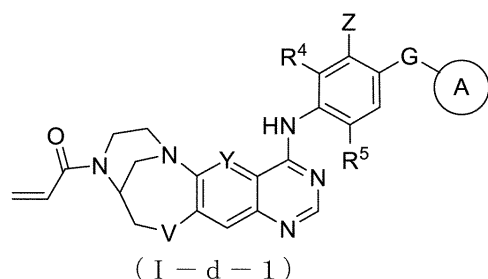
20

30

40

50

【化 1 4 2】



または

であり、

式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^4 、 R^5 、 V 、 Y 、 Z 、 G 、及び環 A は、式 (I) について定義されたとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-d-1) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-d-2) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-d-3) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-d-4) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-d-5) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-d-6) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-d-7) の化合物である。式 (I-d-1)、(I-d-2)、(I-d-3)、(I-d-4)、(I-d-5)、(I-d-6)、または (I-d-7) の任意のバリエーションにおいて、 Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、 Y は、 N 、 $C-H$ 、または $C-F$ であり、 V は、 O 、 S 、または NR^2 であり、ここで、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4 個のフッ素によって任意選択により置換され、 G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、環 A は、

10

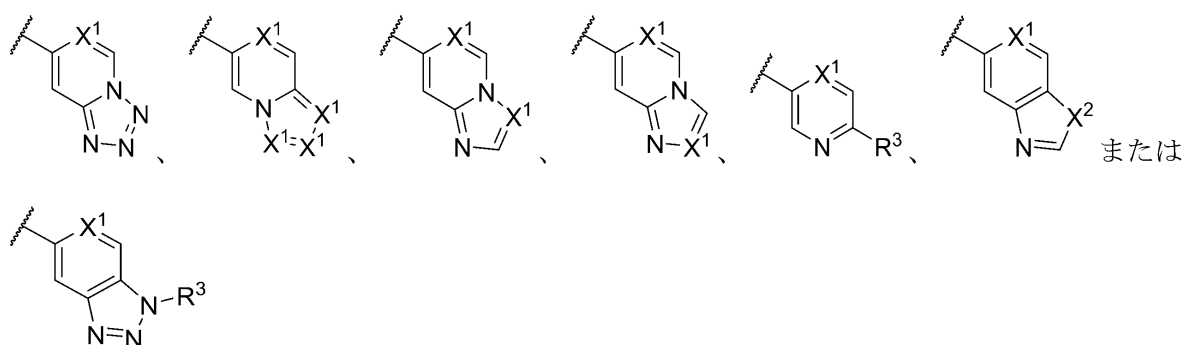
20

30

40

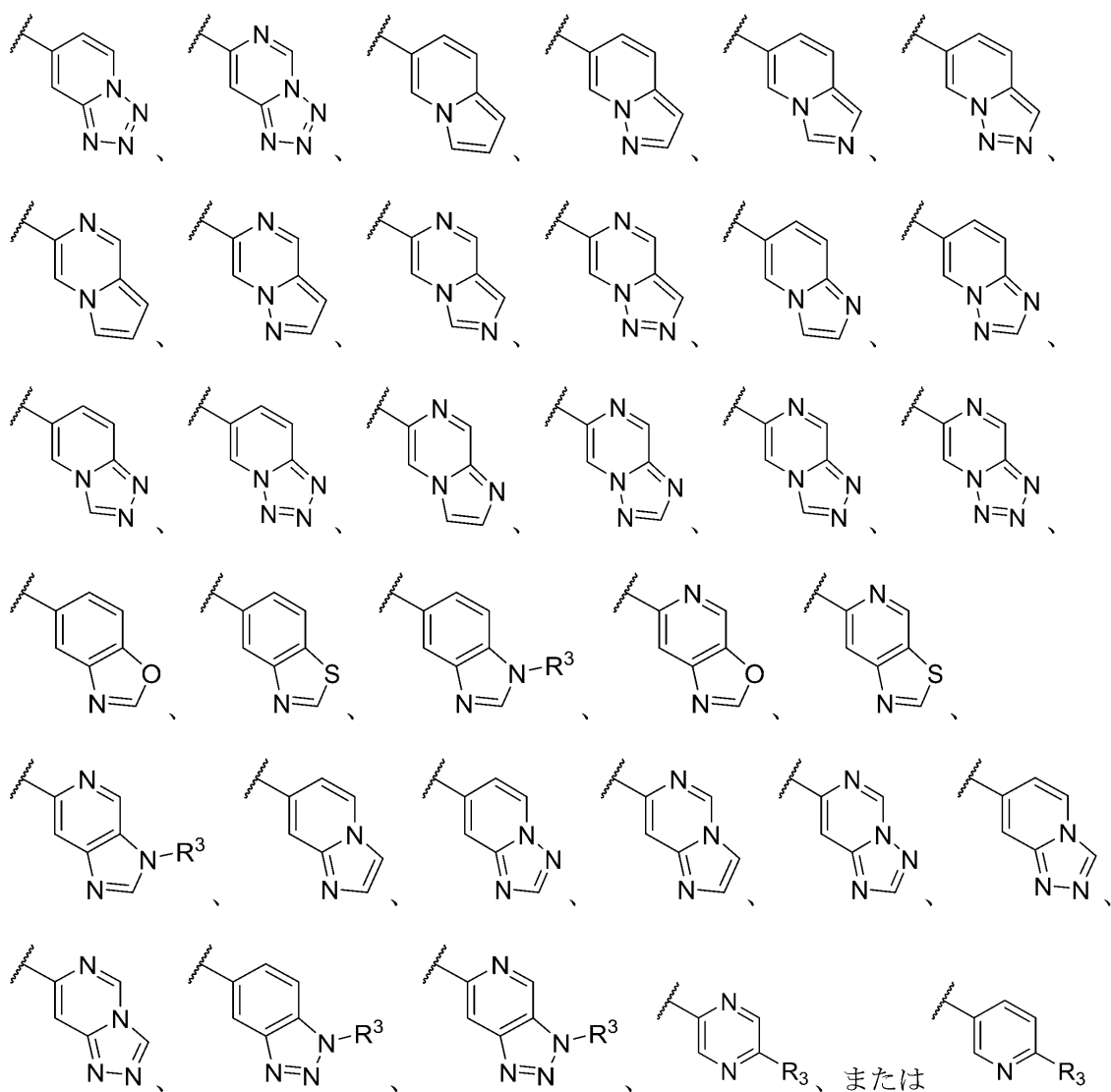
50

【化 1 4 3】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 4 4】



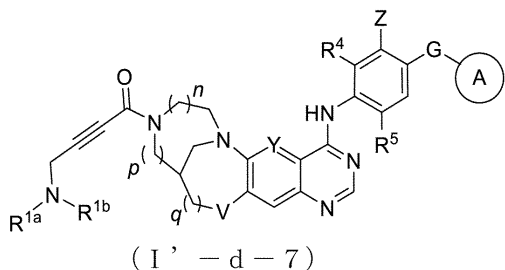
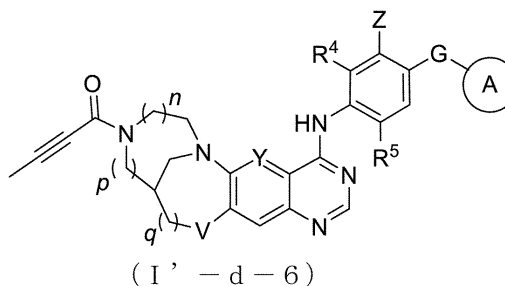
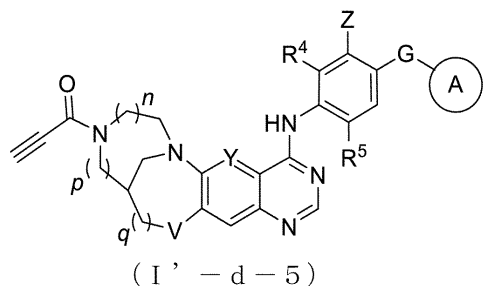
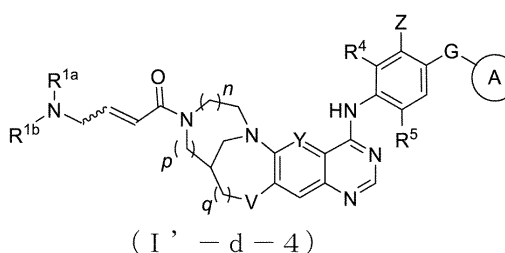
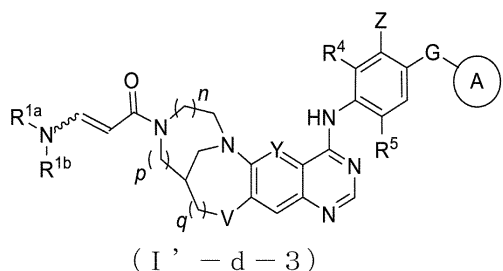
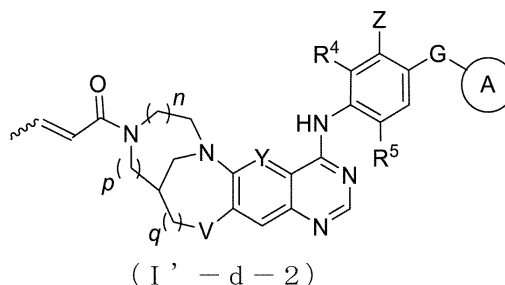
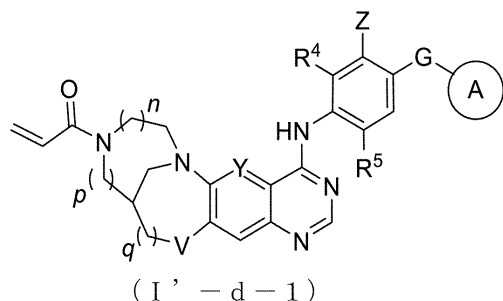
であり、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。いくつかのバリエーションにおいて、式(I-d-1)、(I-d-2)、(I-d-3)、(I-d-4)、(I-d-5)、(I-d-6)、または(I-d-7)の R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^4 、 R^5 、 V 、 Y 、 Z 、 G 、及び環Aは、式(I')の化合物、またはそ

の薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物について定義されるとおりである。

【0107】

いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物は、式 (I' - d - 1)、(I' - d - 2)、(I' - d - 3)、(I' - d - 4)、(I' - d - 5)、(I' - d - 6)、または (I' - d - 7) の化合物：

【化145】



または

であり、

式中、R^{1a}、R^{1b}、R⁴、R⁵、R⁷、V、Y、Z、G、環A、n、p、及びqは、式 (I') について定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - d - 1) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - d - 2) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - d - 3) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - d - 4) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - d - 5) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - d - 6) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - d - 7) の化合物である。式 (I' - d - 1)、(I' - d - 2)、(I' - d - 3)、(I' - d - 4)、(I' - d - 5)、(I' - d - 6)、または (I' - d - 7) の任意のバリエーションにおいて、Zは、-H、-F、-Cl、-Br、-

10

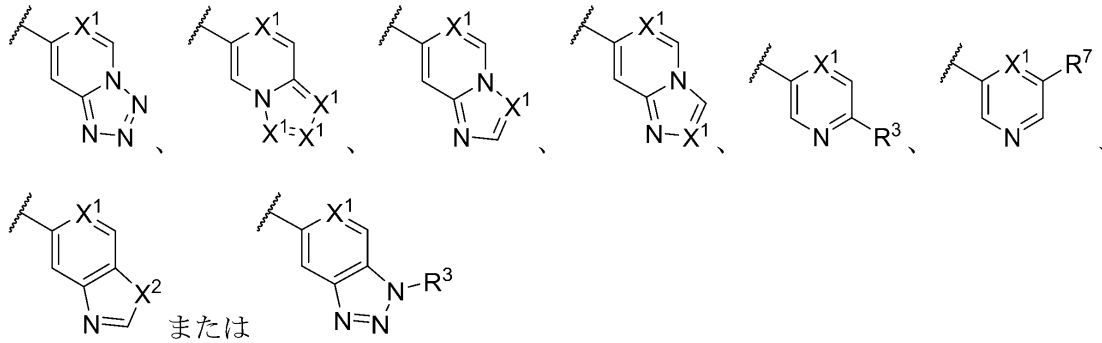
20

30

40

50

I、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、Yは、N、C-H、またはC-Fであり、Vは、O、S、または NR^2 であり、ここで、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4個のフッ素によって任意選択により置換され、Gは、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、環Aは、
【化146】



10

である。いくつかの実施形態において、環Aは、

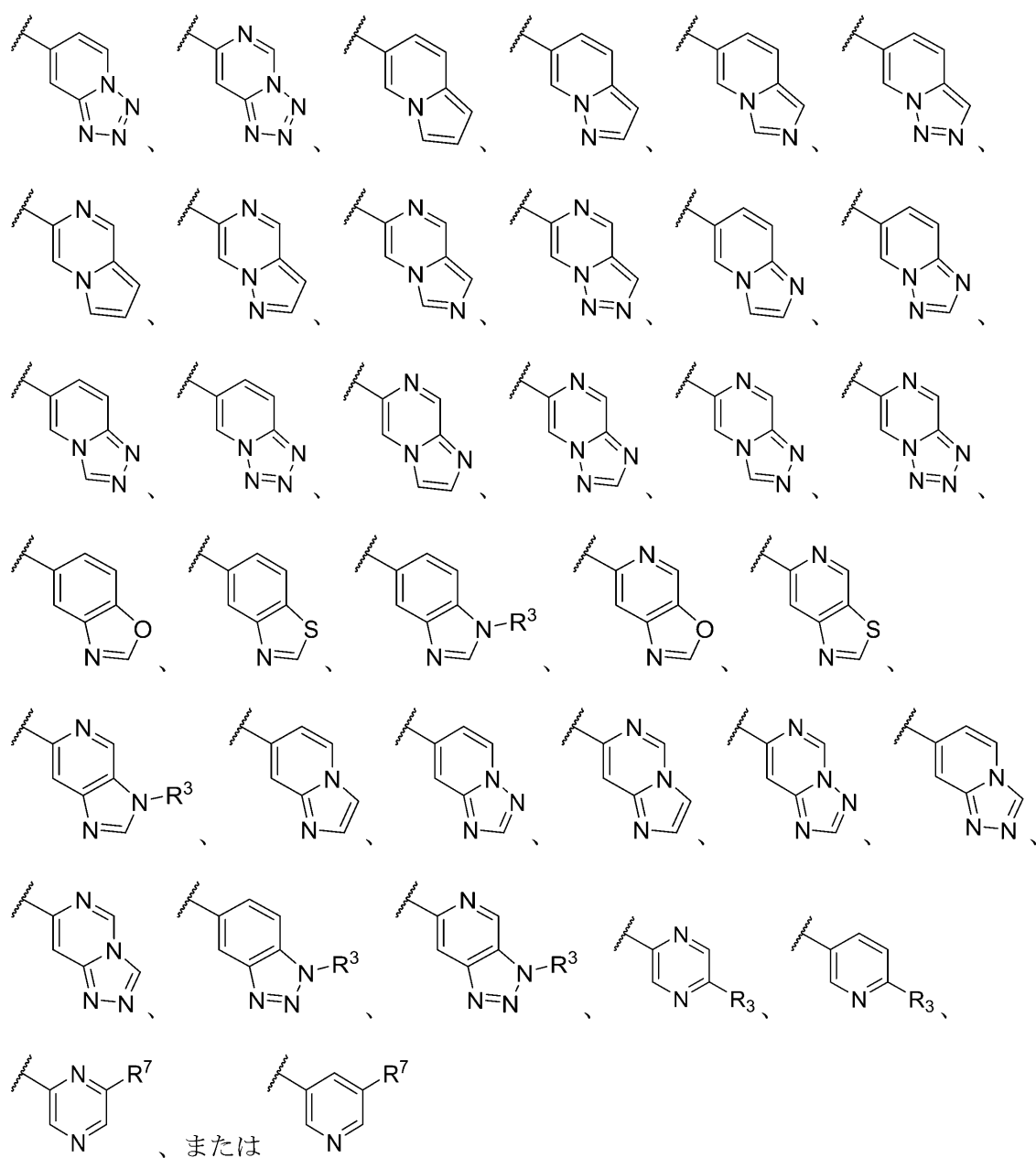
20

30

40

50

【化 1 4 7】



であり、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、 R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。

【0108】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I-e-1)、(I-e-2)、(I-e-3)、(I-e-4)、(I-e-5)、(I-e-6)、または (I-e-7) の化合物：

10

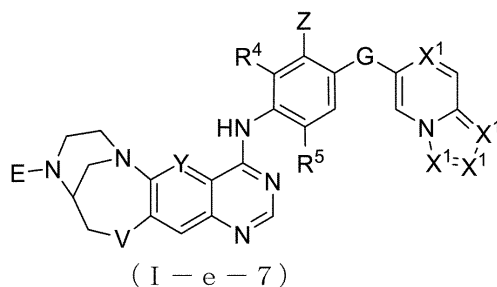
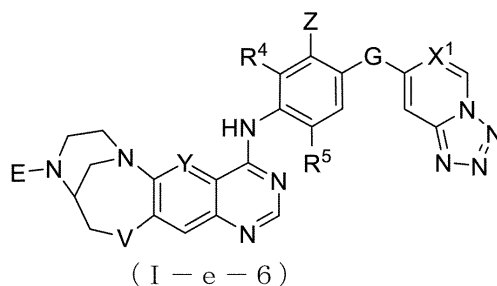
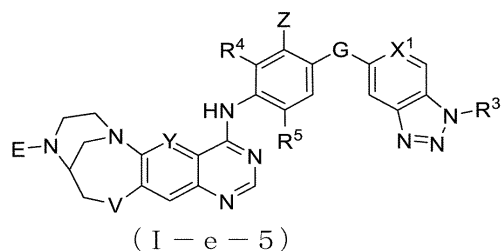
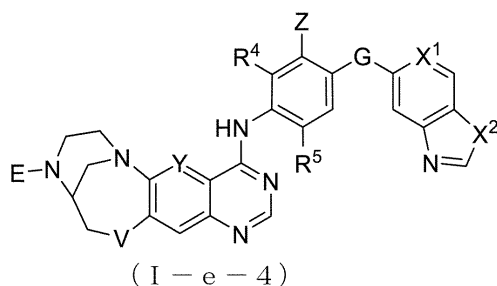
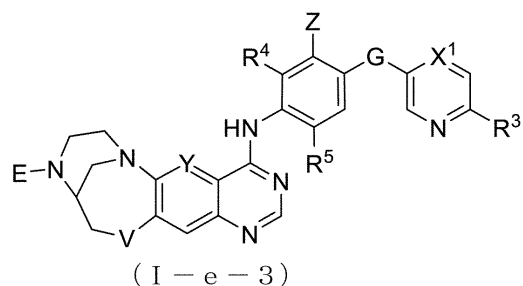
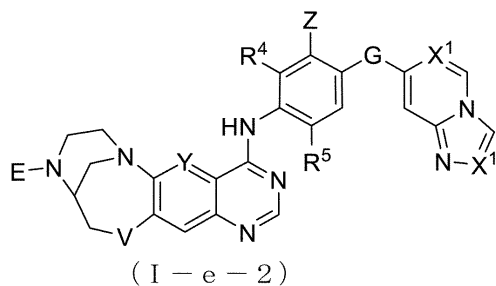
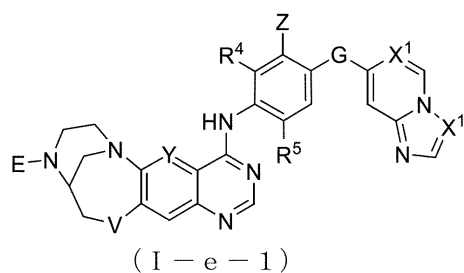
20

30

40

50

【化 1 4 8】



または

であり、

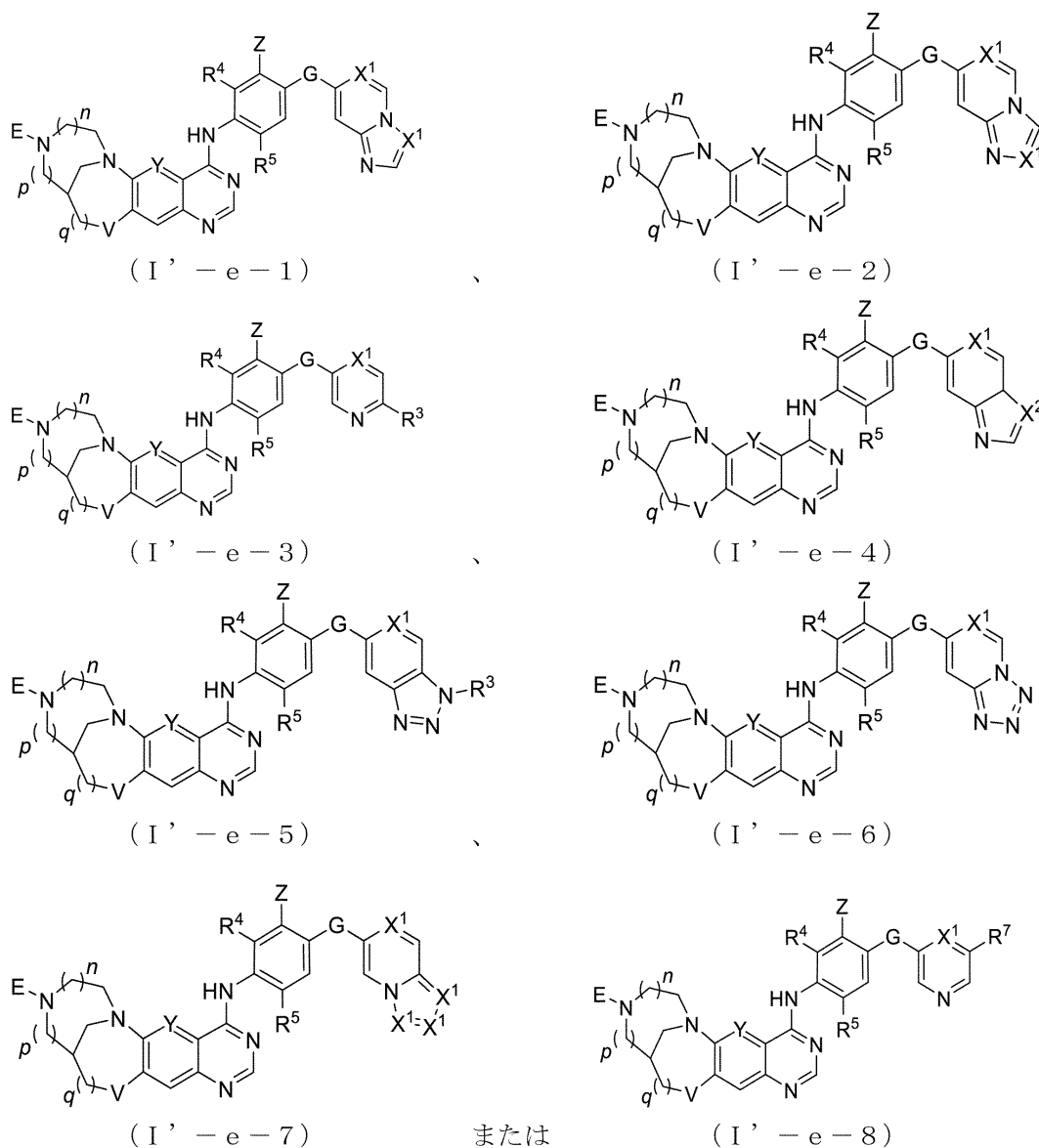
式中、E、 R^3 、 R^4 、 R^5 、V、Y、Z、G、 X^1 、及び X^2 は、式(I)について定義されたとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-e-1)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-e-2)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-e-3)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-e-4)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-e-5)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-e-6)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-e-7)の化合物である。式(I-e-1)、(I-e-2)、(I-e-3)、(I-e-4)、(I-e-5)、(I-e-6)、または(I-e-7)の任意のバリエーションにおいて、Zは、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、Yは、N、 $-CH$ 、または $-CF$ であり、Vは、O、S、または NR^2 であり、ここで、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4個のフッ素によって任意選択により置換され、Gは、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ である。いくつかのバリエーションにおいて、式(I-e-1)、(

I-e-2)、(I-e-3)、(I-e-4)、(I-e-5)、(I-e-6)、または(I-e-7)のE、 R^3 、 R^4 、 R^5 、V、Y、Z、G、 X^1 、及び X^2 は、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物について定義されるとおりである。

【0109】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物は、式(I'-e-1)、(I'-e-2)、(I'-e-3)、(I'-e-4)、(I'-e-5)、(I'-e-6)、(I'-e-7)、または(I'-e-8)の化合物：

【化149】



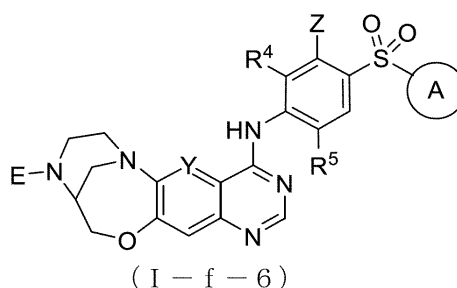
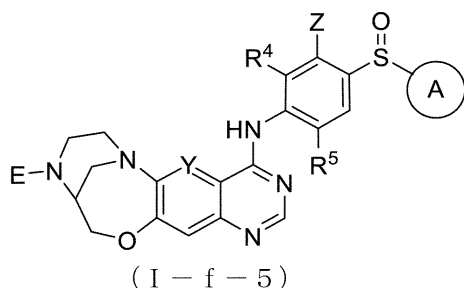
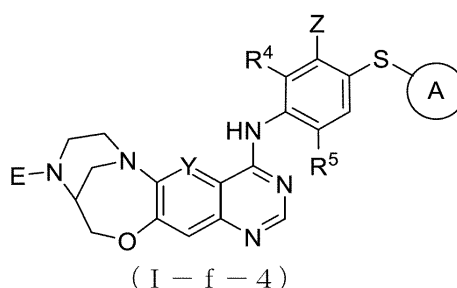
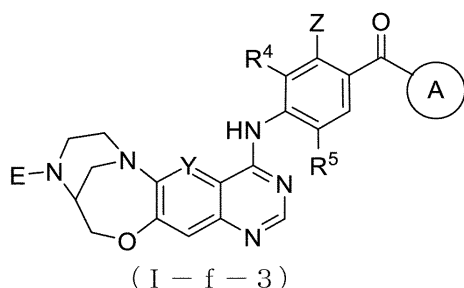
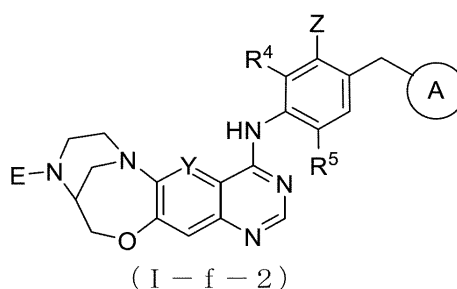
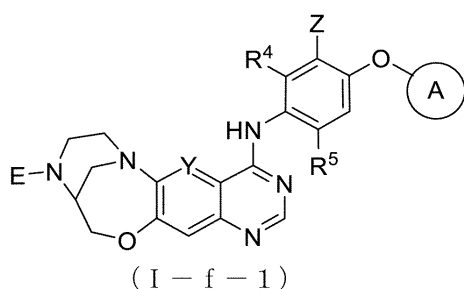
であり、

式中、E、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、V、Y、Z、G、 X^1 、 X^2 、n、p、及びqは、式(I')について定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-e-1)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-e-2)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-e-3)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-e-4)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-e-5)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-e-6)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I'-e-7)の化合物である。いくつかの実施形態において、化

化合物は、式 (I' - e - 8) の化合物である。式 (I' - e - 1)、(I' - e - 2)、(I' - e - 3)、(I' - e - 4)、(I' - e - 5)、(I' - e - 6)、(I' - e - 7)、または (I' - e - 8) の任意のバリエーションにおいて、Z は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C≡CH、-OCH₃、-CH₃、または -CH₂CH₃ であり、Y は、N、C-H、または C-F であり、V は、O、S、または NR² であり、ここで、R² は、C₁-C₆ アルキルまたは C₁-C₆ シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4 個のフッ素によって任意選択により置換され、G は、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、または -CH₂- である。

【0110】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - f - 1)、(I - f - 2)、(I - f - 3)、(I - f - 4)、(I - f - 5)、または (I - f - 6) の化合物：
【化150】



または

であり、

【0111】

式中、E、R⁴、R⁵、Y、Z、X¹ 及び X² は、式 (I) について定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I - f - 1) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I - f - 2) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I - f - 3) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I - f - 4) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I - f - 5) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I - f - 6) の化合物である。式 (I - f - 1)、(I - f - 2)、(I - f - 3)、(I - f - 4)、(I - f - 5)、または (I - f - 6) の任意のバリエーションにおいて、環 A は、

10

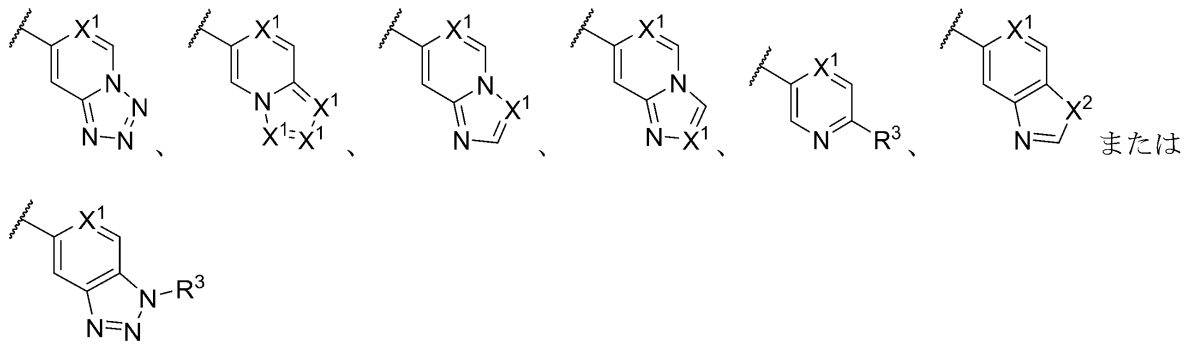
20

30

40

50

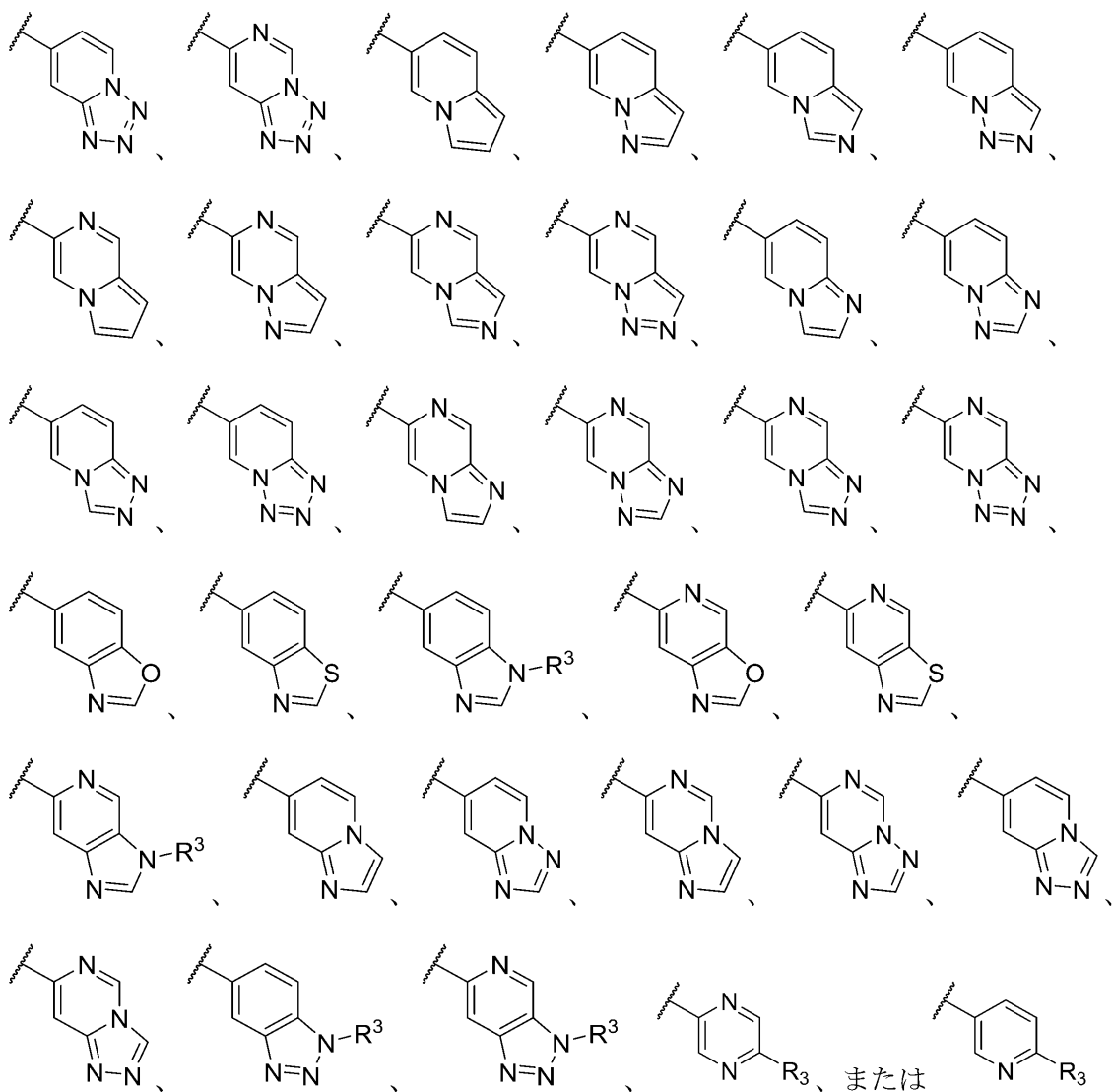
【化 1 5 1】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 5 2】



20

30

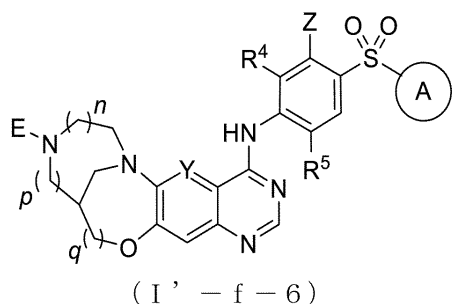
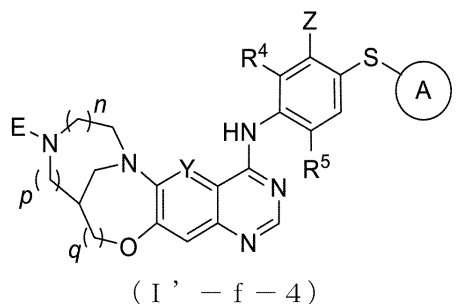
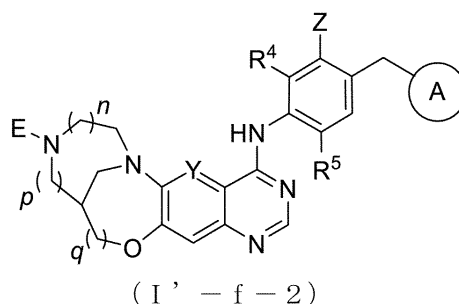
40

である。いくつかの実施形態において、Y は、N または CH である。いくつかの実施形態において、Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、 R^4 は、 $-H$ または $-F$ であり、 R^5 は、 $-H$ または $-F$ である。いくつかのバリエーションにおいて、式 (I-f-1)、(I-f-2)、(I

50

【 0 1 1 2 】

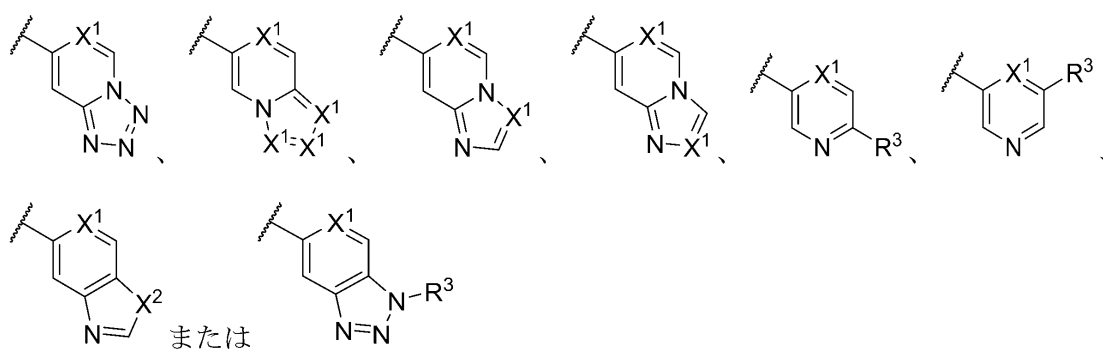
【化 1 5 3】



または

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - f - 3) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - f - 4) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - f - 5) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - f - 6) の化合物である。式 (I' - f - 1)、(I' - f - 2)、(I' - f - 3)、(I' - f - 4)、(I' - f - 5)、または (I' - f - 6) の任意のバリエーションにおいて、環 A は、

【化 1 5 4】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

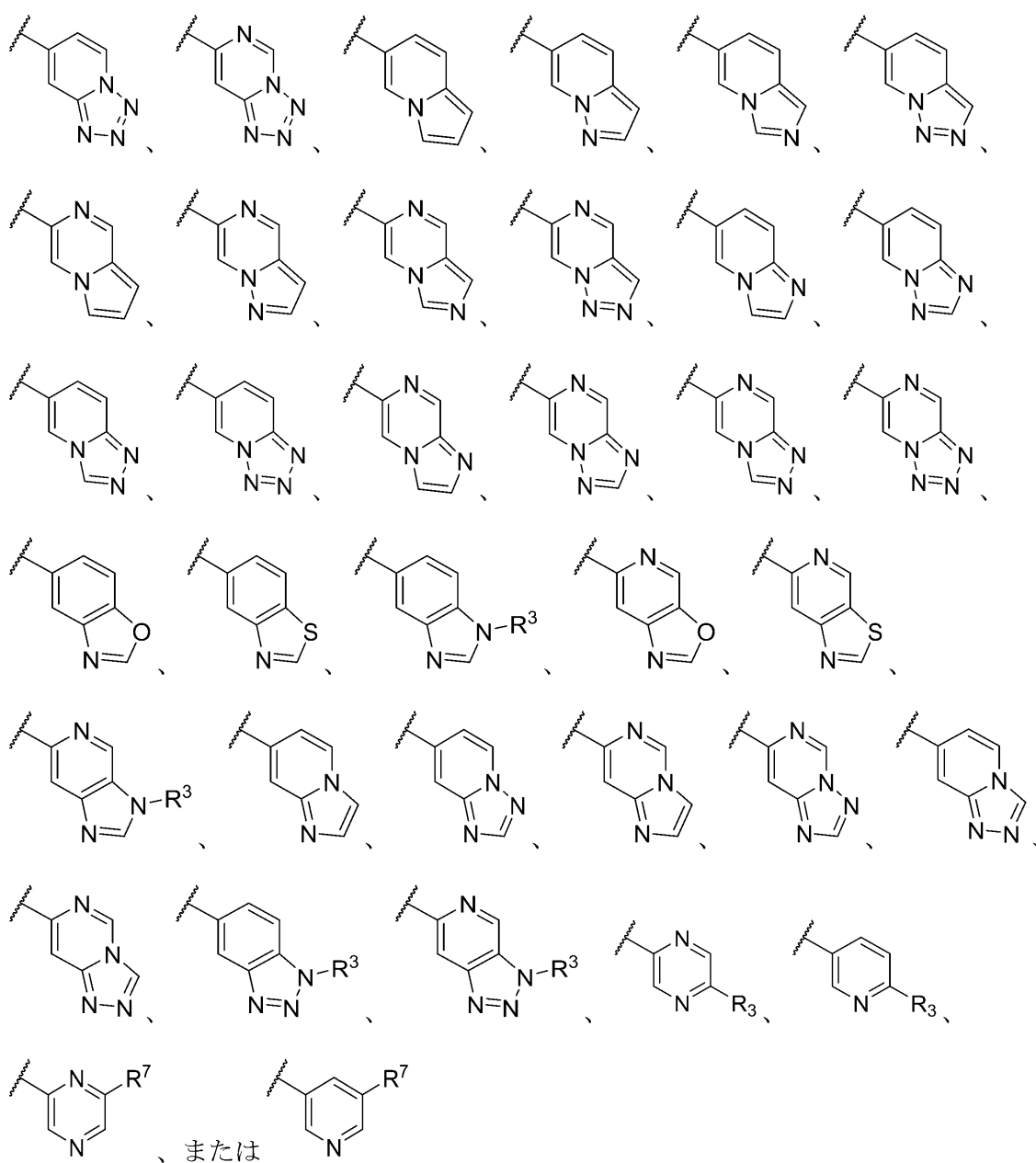
20

30

40

50

【化 1 5 5】



である。いくつかの実施形態において、Yは、NまたはCHである。いくつかの実施形態において、Zは、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、 R^4 は、 $-H$ または $-F$ であり、 R^5 は、 $-H$ または $-F$ である。

【0113】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-g-1)、(I-g-2)、(I-g-3)、(I-g-4)、(I-g-5)、(I-g-6)、または(I-g-7)の化合物：

10

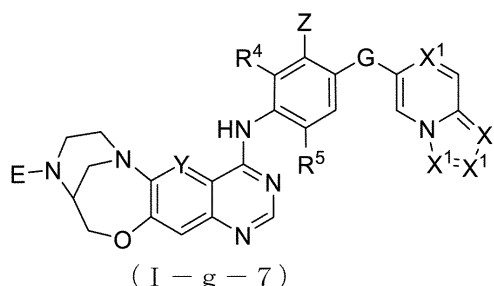
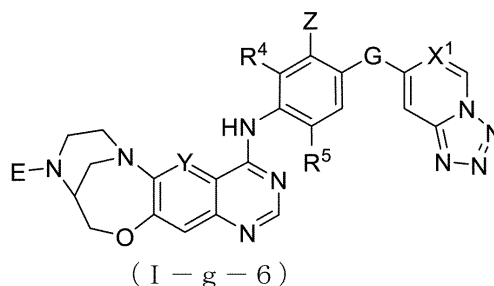
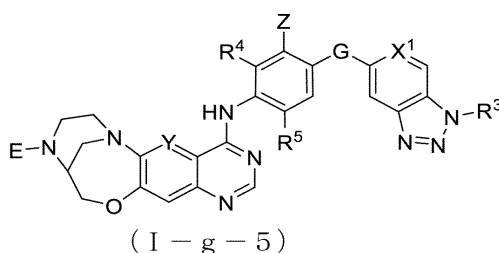
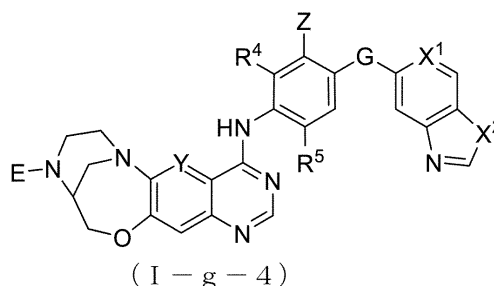
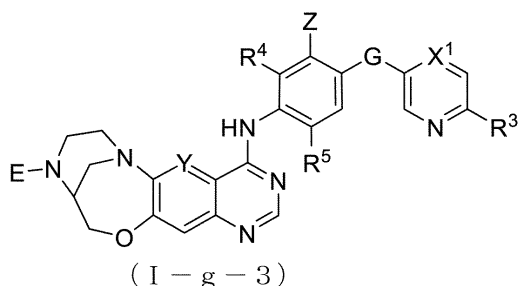
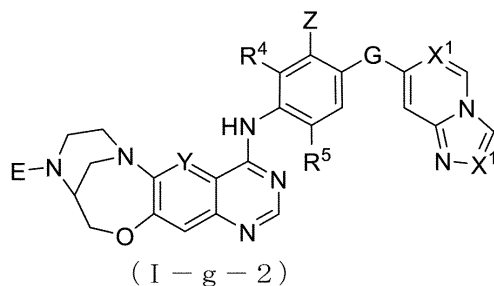
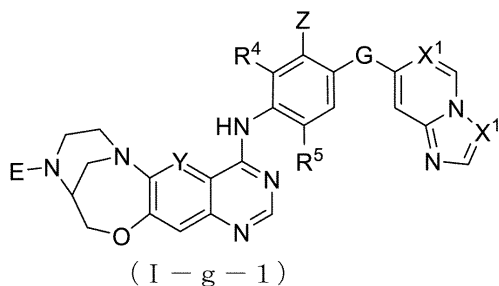
20

30

40

50

【化 1 5 6】



または

であり、

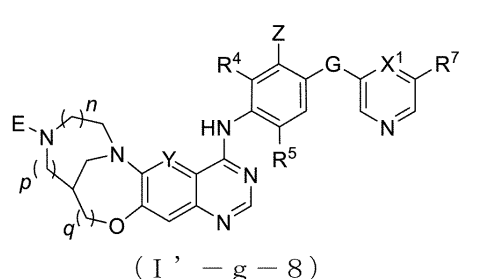
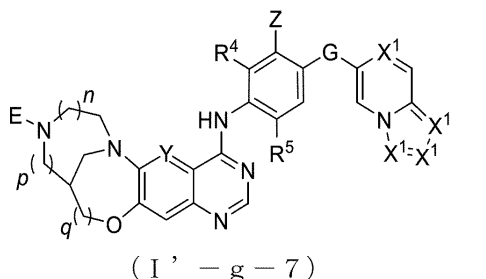
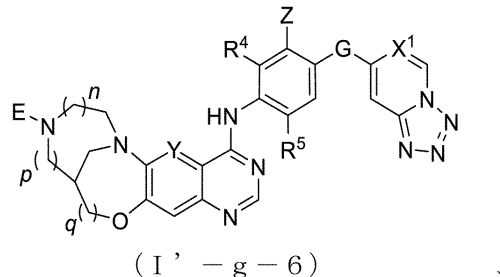
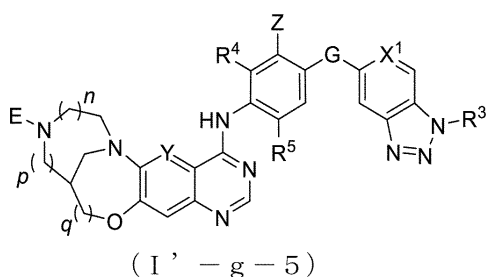
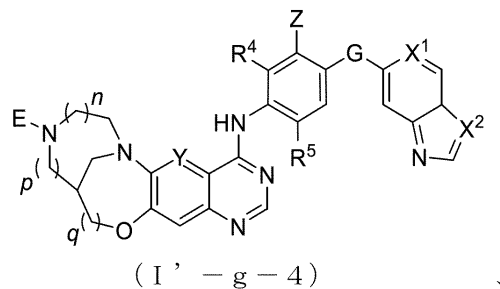
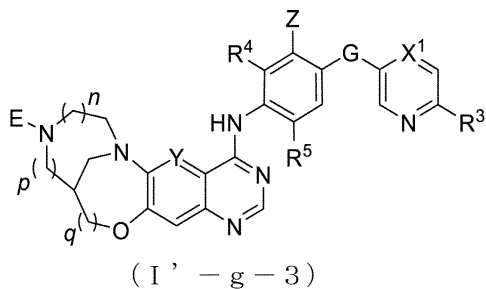
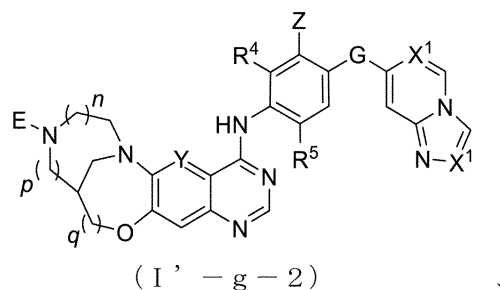
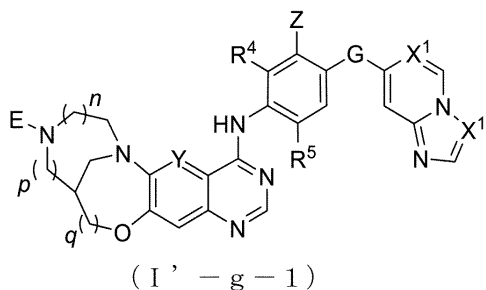
式中、E、R³、R⁴、R⁵、V、Y、Z、G、X¹、及びX²は、式(I)について定義されたとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-g-1)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-g-2)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-g-3)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-g-4)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-g-5)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-g-6)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-g-7)の化合物である。式(I-g-1)、(I-g-2)、(I-g-3)、(I-g-4)、(I-g-5)、(I-g-6)、または(I-g-7)の任意のバリエーションにおいて、Zは、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C≡CH、-OCH₃、-CH₃、または-CH₂CH₃であり、Yは、N、C-H、またはC-Fであり、Vは、O、S、またはNR²であり、ここで、R²は、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4個のフッ素によって任意選択により置換され、Gは、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、または-CH₂-である。いくつかのバリエーションにおいて、式(I-g-1)、(I-g-2)、(I-g-3)、(I-g-4)、(I-g-5)、(I-g-6)、ま

たは (I-g-7) の E、 R^3 、 R^4 、 R^5 、V、Y、Z、G、 X^1 、及び X^2 は、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物について定義されるとおりである。

【0114】

いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物は、式 (I'-g-1)、(I'-g-2)、(I'-g-3)、(I'-g-4)、(I'-g-5)、(I'-g-6)、(I'-g-7)、または (I'-g-8) の化合物：

【化157】



または

であり、

式中、E、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、V、Y、Z、G、 X^1 、 X^2 、n、p、及びqは、式 (I') について定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I'-g-1) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I'-g-2) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I'-g-3) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I'-g-4) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I'-g-5) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I'-g-6) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I'-g-7) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I'-g-8) の化合物である。式 (I'-g-1)、(I'-g-2)、(I' 50

10

20

30

40

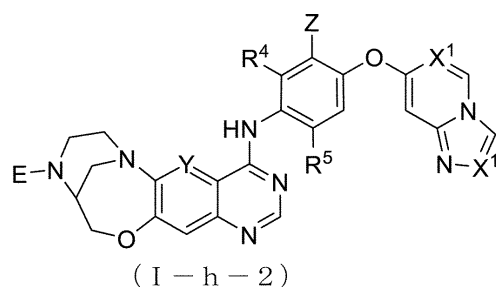
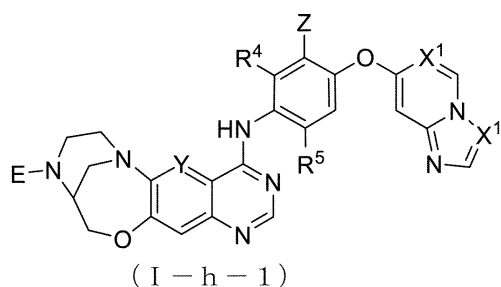
—g—3)、(I'—g—4)、(I'—g—5)、(I'—g—6)または(I'—g—7)、(I'—g—8)の任意のバリエーションにおいて、Zは、—H、—F、—Cl、—Br、—I、—C≡CH、—OCH₃、—CH₃、または—CH₂CH₃であり、Yは、N、C—H、またはC—Fであり、Vは、O、S、またはNR²であり、ここで、R²は、C₁—C₆アルキルまたはC₁—C₆シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4個のフッ素によって任意選択により置換され、Gは、—O—、—C(=O)—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、または—CH₂—である。

【0115】

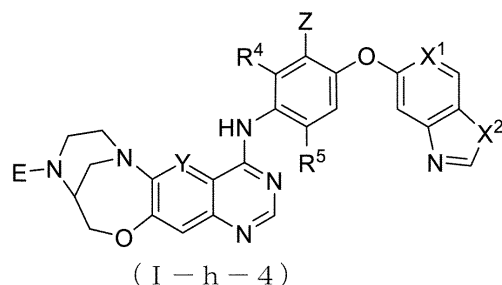
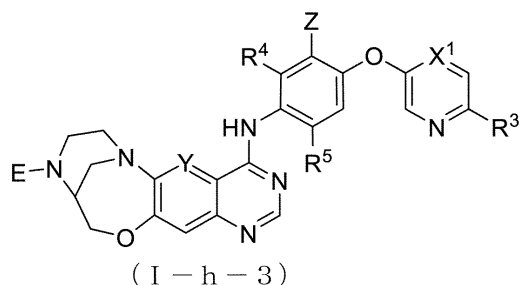
いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I—h—1)、(I—h—2)、(I—h—3)、(I—h—4)、(I—h—5)、(I—h—6)、または(I—h—7)の化合物：

10

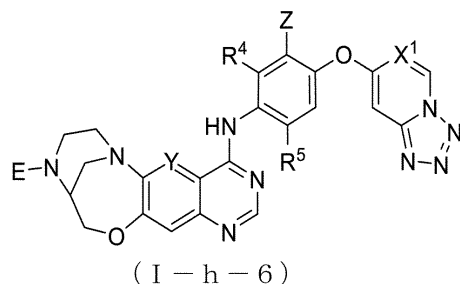
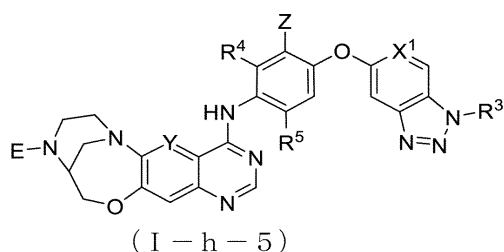
【化158】



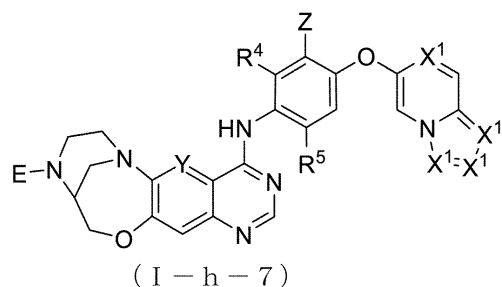
20



30



40



または

であり、

式中、E、R³、R⁴、R⁵、Y、Z、X¹、及びX²は、式(I)について定義されたとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I—h—1)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I—h—2)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I—h—3)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I—h—4)の化合物である。いくつかの実施形態において、

50

化合物は、式 (I-h-5) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-h-6) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I-h-7) の化合物である。式 (I-h-1)、(I-h-2)、(I-h-3)、(I-h-4)、(I-h-5)、(I-h-6)、または (I-h-7) の任意のバリエーションにおいて、Z は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C≡CH、-OCH₃、-CH₃、または -CH₂CH₃ であり、Y は、N、C-H、または C-F であり、V は、O、S、または NR² であり、R² は、C₁-C₆ アルキルまたは C₁-C₆ シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4 個のフッ素によって任意選択により置換される。いくつかのバリエーションにおいて、式 (I-h-1)、(I-h-2)、(I-h-3)、(I-h-4)、(I-h-5)、(I-h-6)、または (I-h-7) の E、R³、R⁴、R⁵、Y、Z、X¹、及び X² は、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物について定義されたとおりである。

10

【0116】

いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物は、式 (I'-h-1)、(I'-h-2)、(I'-h-3)、(I'-h-4)、(I'-h-5)、(I'-h-6)、(I'-h-7) または (I'-h-8) の化合物：

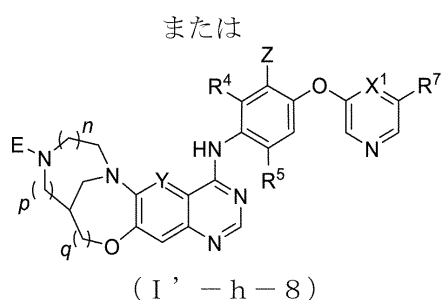
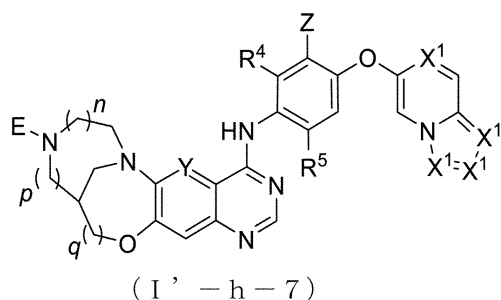
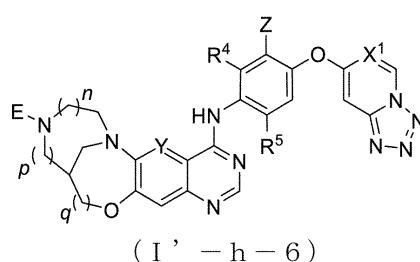
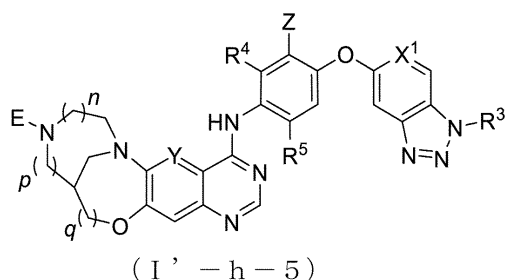
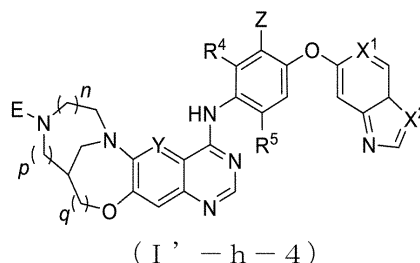
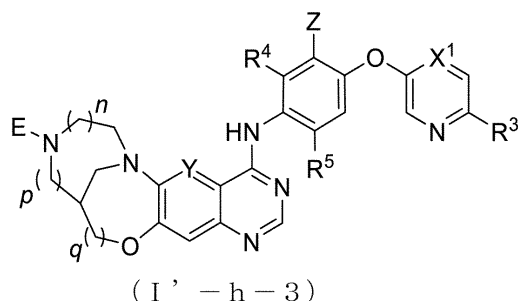
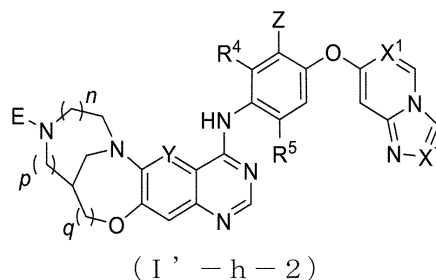
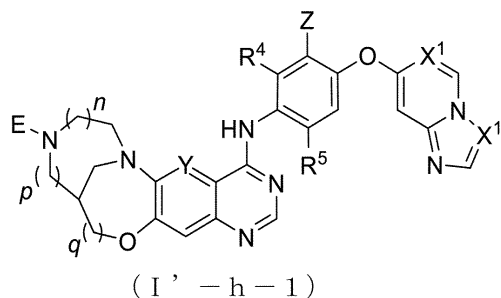
20

30

40

50

【化 1 5 9】



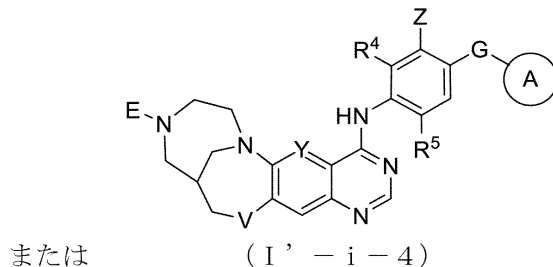
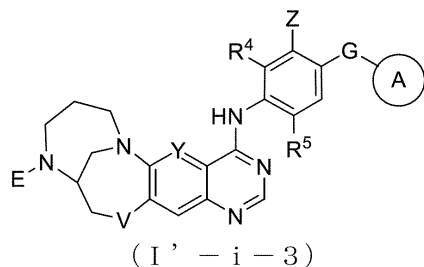
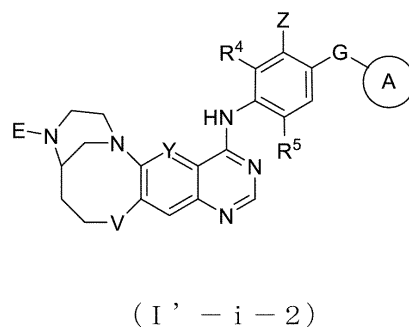
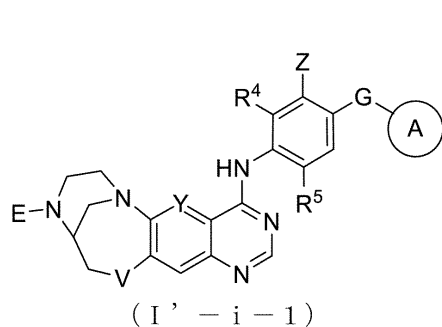
であり、

式中、 n 、 p 、 q 、 E 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 Y 、 Z 、 X^1 、及び X^2 は、式(I')について定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I' - h - 1)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I' - h - 2)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I' - h - 3)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I' - h - 4)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I' - h - 5)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I' - h - 6)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I' - h - 7)の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I' - h - 8)の化合物である。式(I' - h - 1)、(I' - h - 2)、(I' - h - 3)、(I' - h - 4)、(I' - h - 5)、(I' - h - 6)、(I' - h - 7)または(I' - h - 8)の任意のバリエーションにおいて、 Z は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C \equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、 Y は、 N 、 $C-H$ 、または $C-F$ であり、 V は、 O 、 S 、または NR^2 であり、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4個のフッ素によって任意選択により置換される。

【0117】

いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物は、式 (I' - i - 1)、(I' - i - 2)、(I' - i - 3)、または (I' - i - 4) の化合物：

【化160】

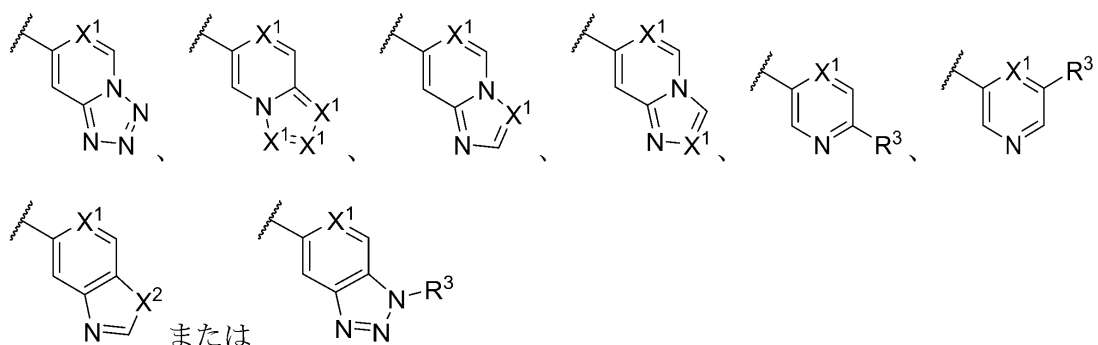


または

であり、

式中、 R^4 、 R^5 、E、V、Z、G、Y、及び環Aは、式 (I') について定義されたとおりである。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - i - 1) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - i - 2) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - i - 3) の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式 (I' - i - 4) の化合物である。式 (I' - i - 1)、(I' - i - 2)、(I' - i - 3)、または (I' - i - 4) の任意のバリエーションにおいて、Zは、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり、Yは、N、C-H、またはC-Fであり、Vは、O、S、または NR^2 であり、ここで、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1~4個のフッ素によって任意選択により置換され、Gは、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、環Aは、

【化161】



である。いくつかの実施形態において、環Aは、

10

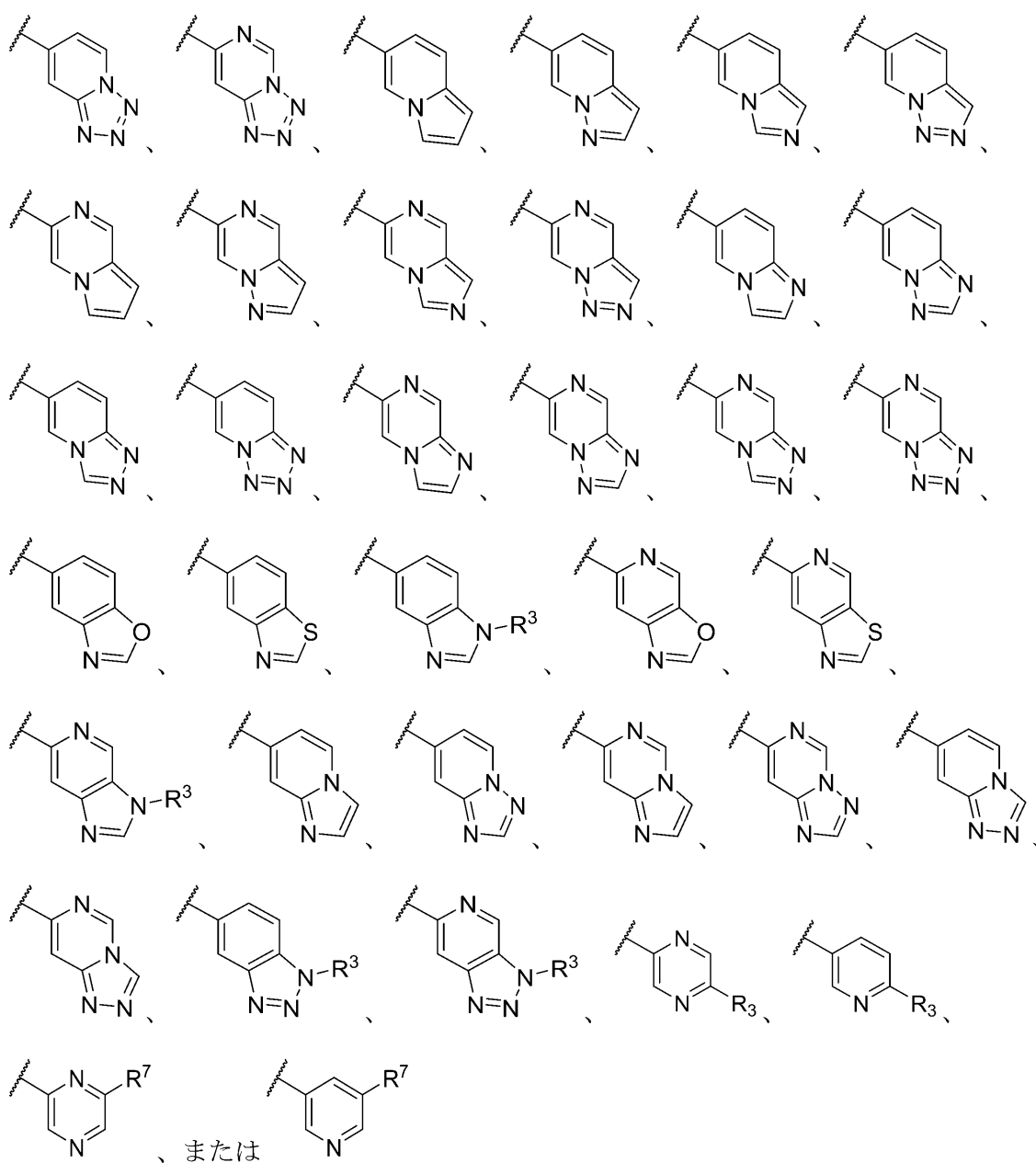
20

30

40

50

【化 1 6 2】



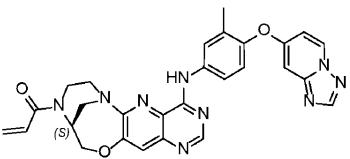
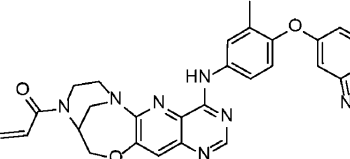
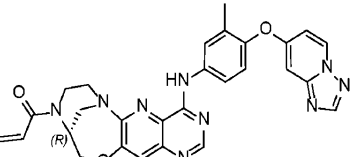
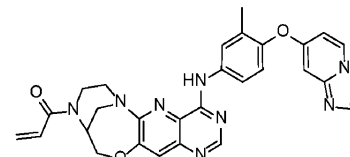
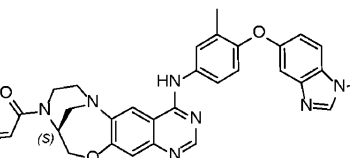
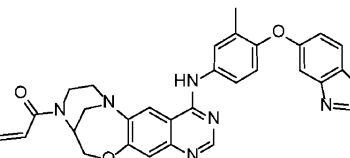
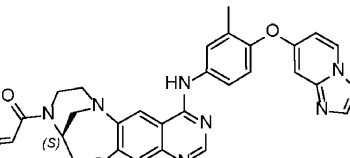
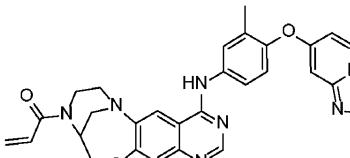
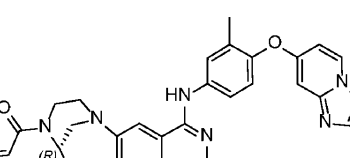
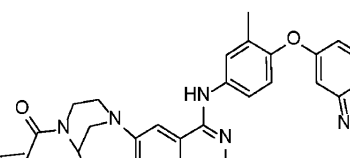
であり、 R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、 R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルである。

【0118】

いくつかの実施形態において、表1中の化合物から選択される式(I')もしくは式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物が提供される。

【表 1 - 1】

表 1

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1		1-1	
2		1-1	
3		3-1	
4		4-1	
5		4-1	

10

20

30

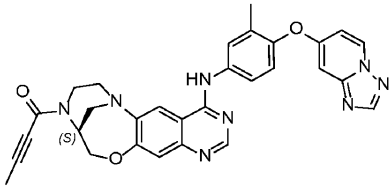
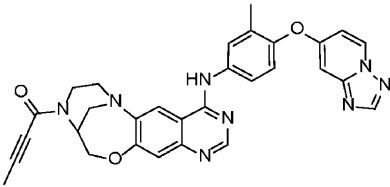
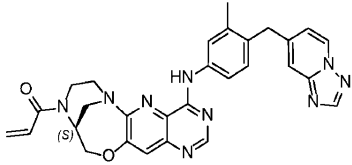
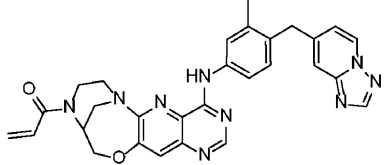
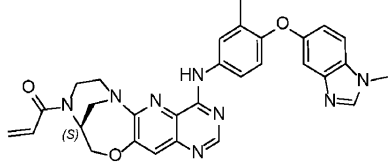
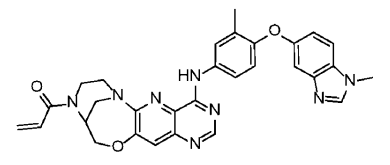
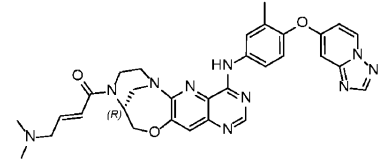
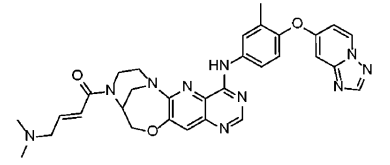
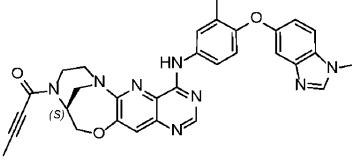
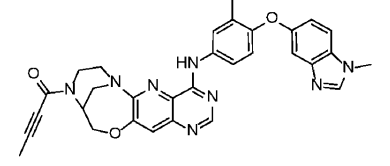
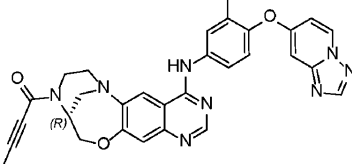
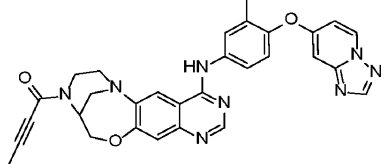
40

50

6		6-1	
7		7-1	
8		8-1	
9		8-1	
10		10-1	
11		11-1	

40

【表 1 - 3】

12		12-1	
13		13-1	
14		14-1	
15		10-1	
16		16-1	
17		12-1	

10

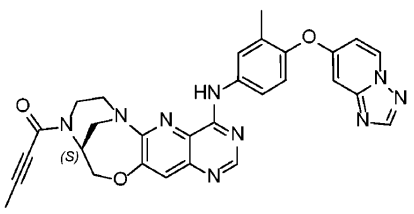
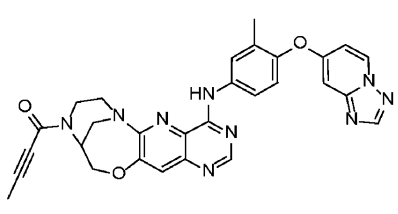
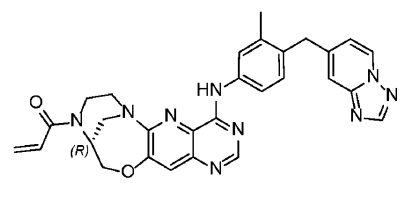
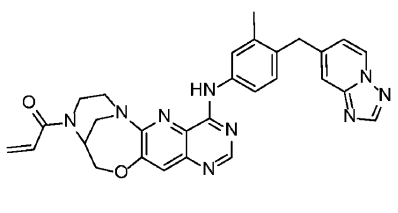
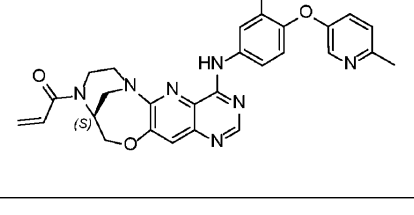
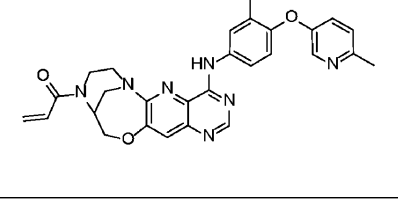
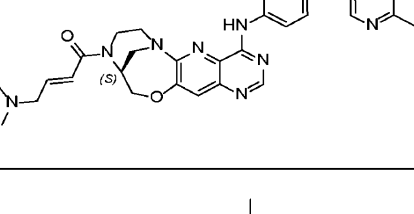
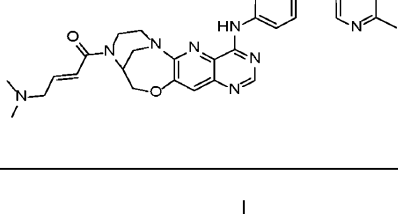
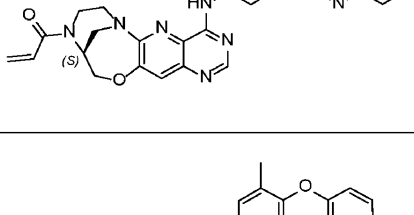
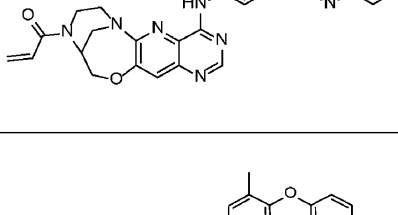
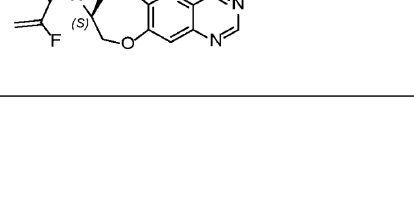
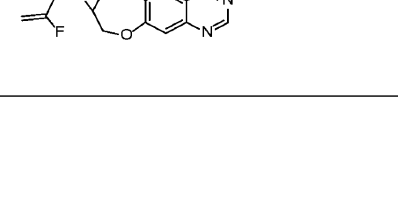
20

30

40

50

【表 1 - 4】

18		18-1	
19		19-1	
20		20-1	
21		21-1	
22		22-1	
23		23-1	

10

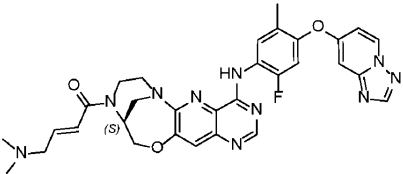
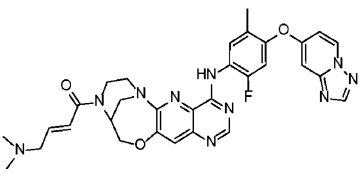
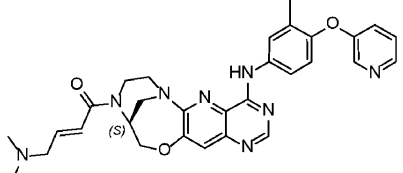
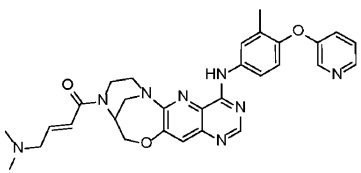
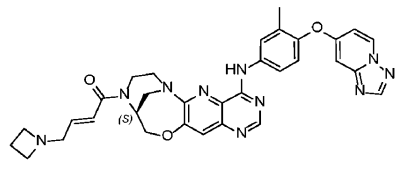
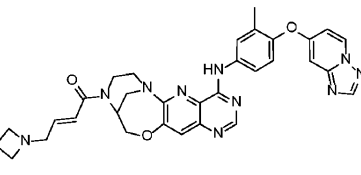
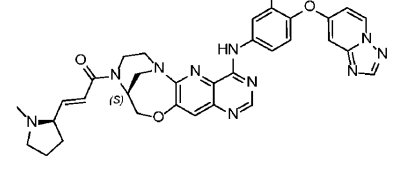
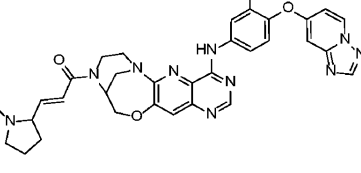
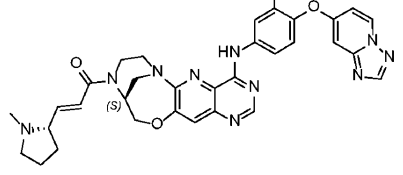
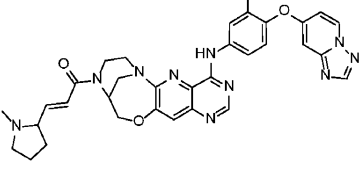
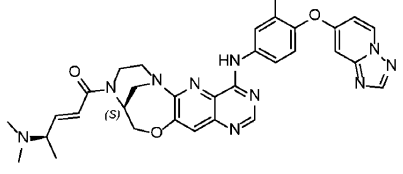
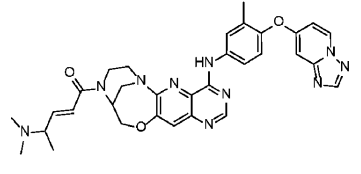
20

30

40

50

【表 1 - 5】

24		24-1	
25		25-1	
26		26-1	
27		27-1	
28		27-1	
29		29-1	

10

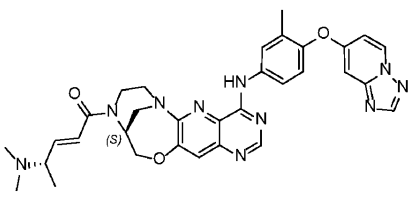
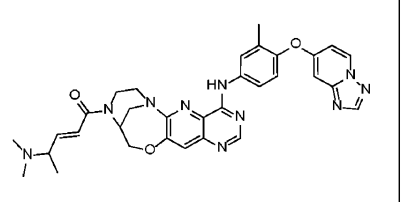
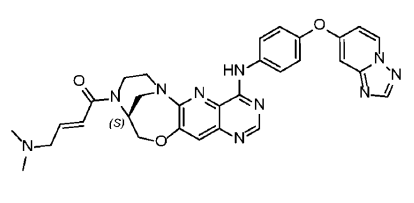
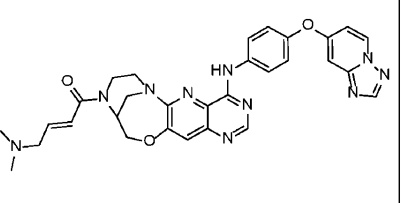
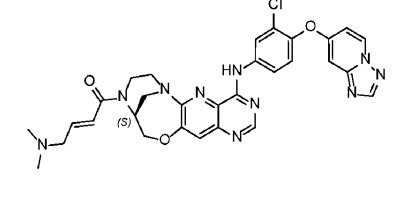
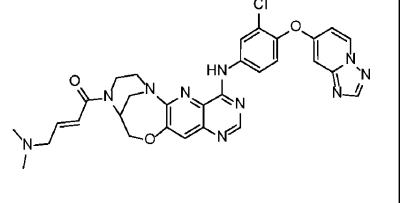
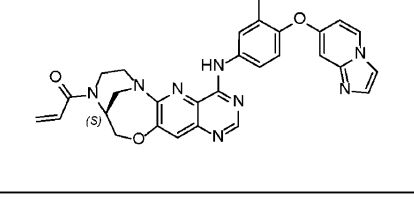
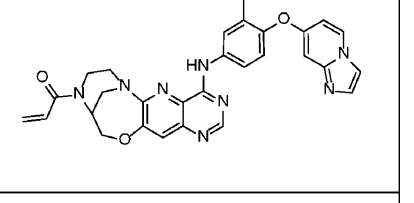
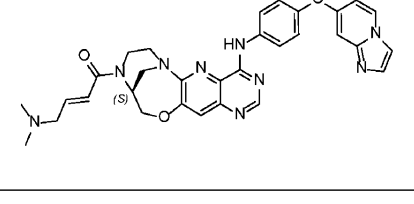
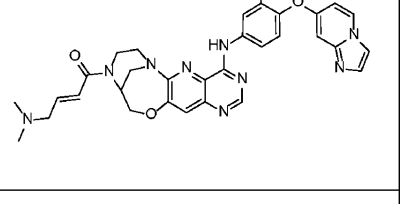
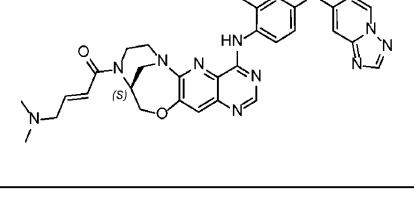
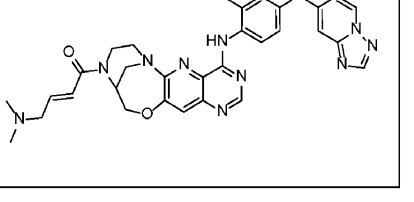
20

30

40

50

【表 1 - 6】

30		29-1	
31		31-1	
32		32-1	
33		33-1	
34		34-1	
35		35-1	

10

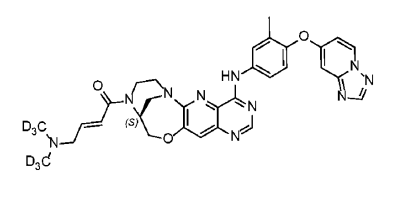
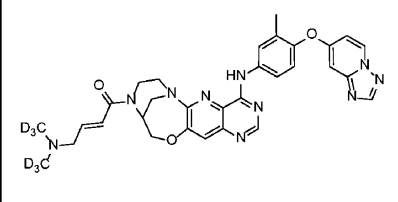
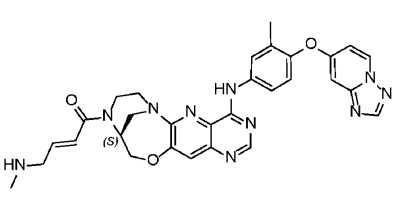
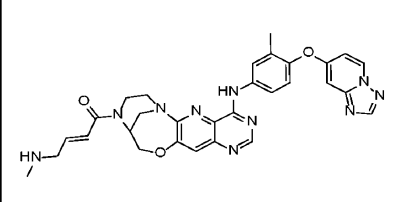
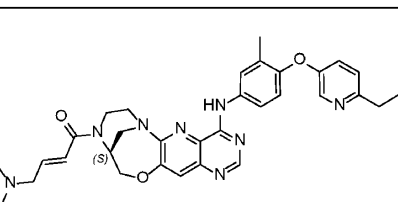
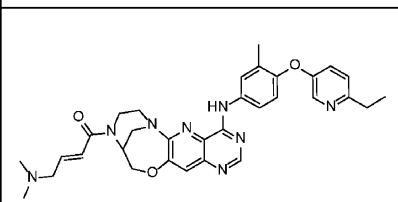
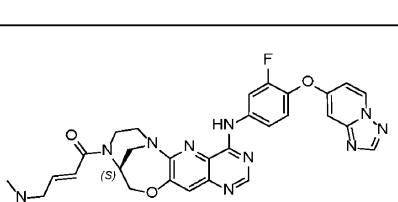
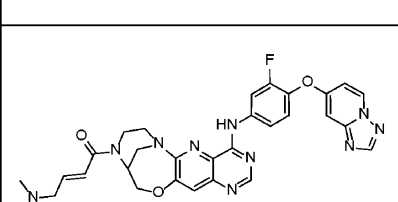
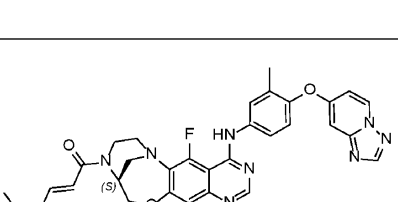
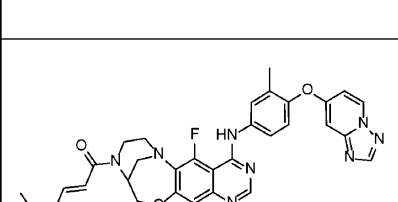
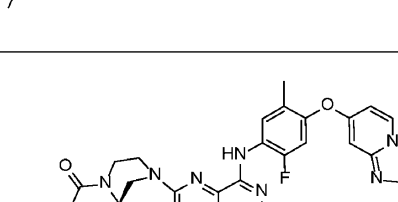
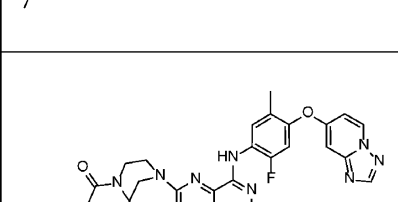
20

30

40

50

【表 1 - 7】

36		36-1	
37		37-1	
38		38-1	
39		39-1	
40		40-1	
41		41-1	

10

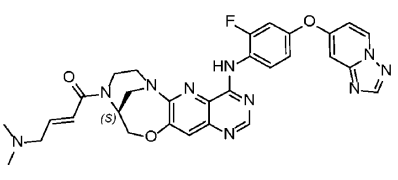
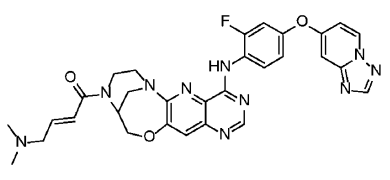
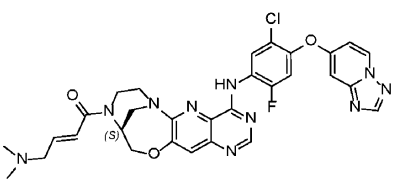
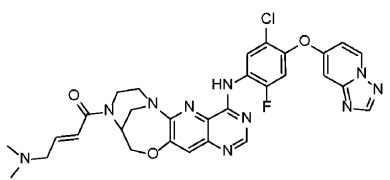
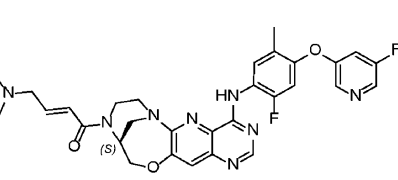
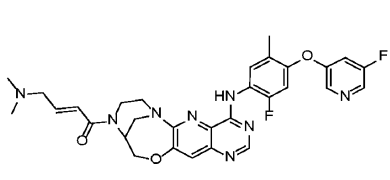
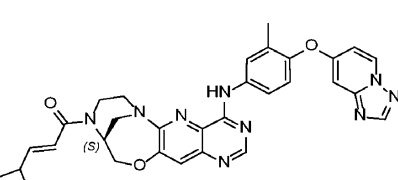
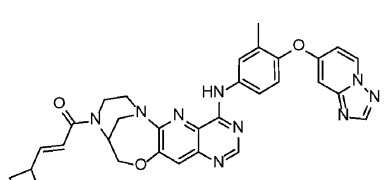
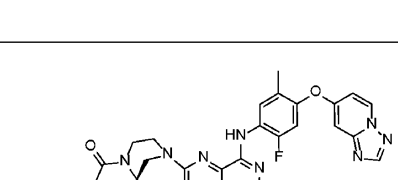
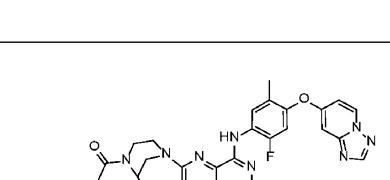
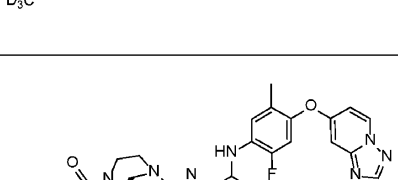
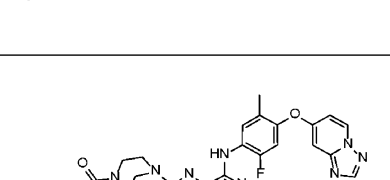
20

30

40

50

【表 1 - 8】

42		42-1	
43		43-1	
44		44-1	
45		45-1	
46		46-1	
47		47-1	

10

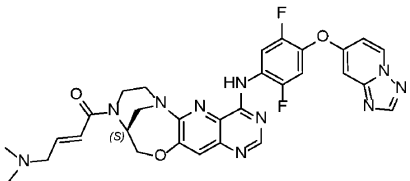
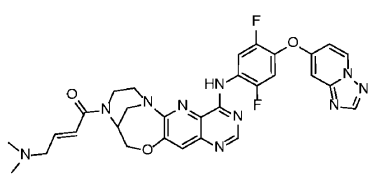
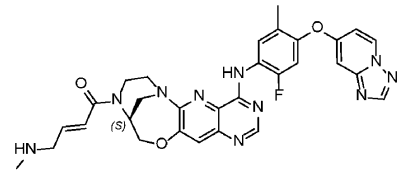
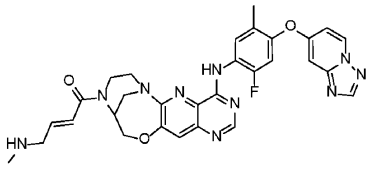
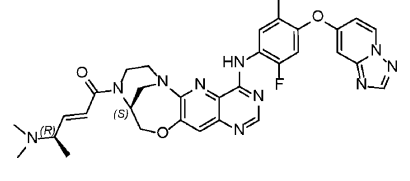
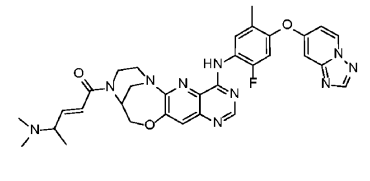
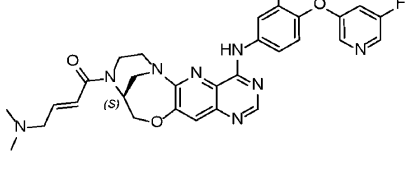
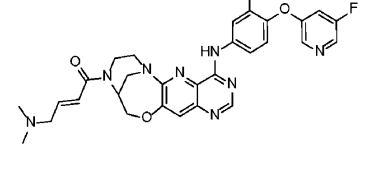
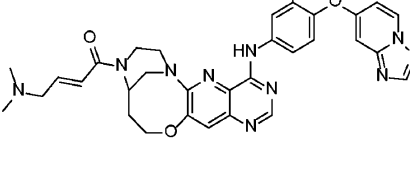
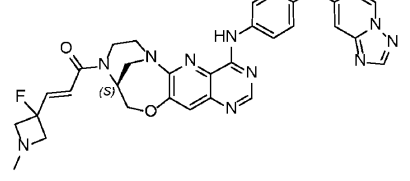
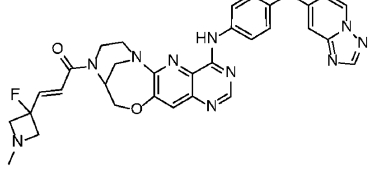
20

30

40

50

【表 1 - 9】

48		48-1	
49		49-1	
50		47-1	
51		51-1	
52			
53		53-1	

10

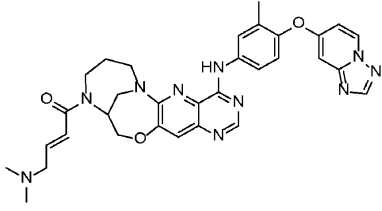
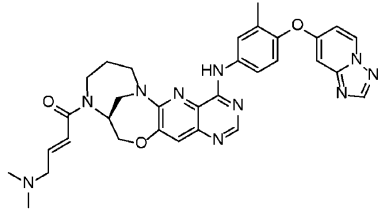
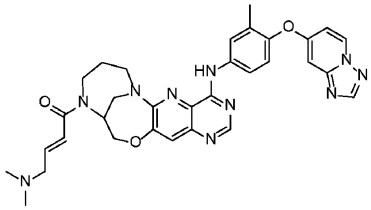
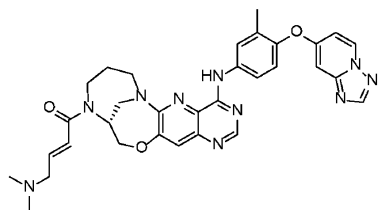
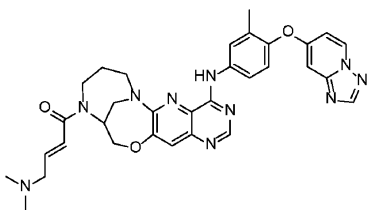
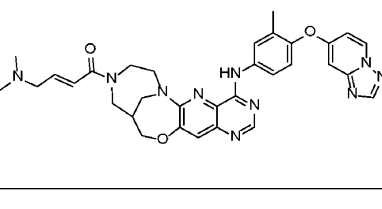
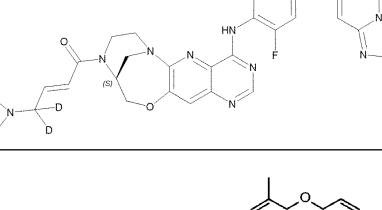
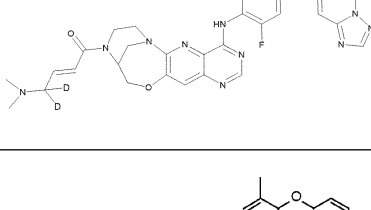
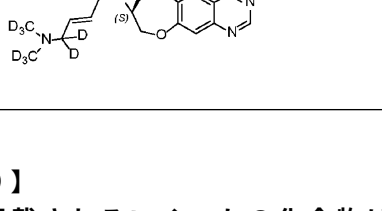
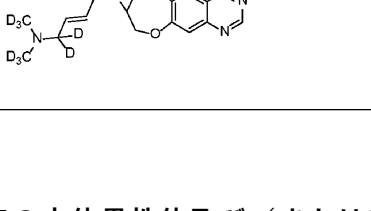
20

30

40

50

【表 1 - 10】

54			
55		54-1	
56		54-1	
57			
58		58-1	
59		59-1	

【0119】

表 1 に記載されるいくつかの化合物は、特定の立体異性体及び／または非立体化学的形態で示されるが、表 1 の化合物のいずれかの任意のエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態及び任意の互変異性体形態または他の形態を含む、あらゆる非立体化学的形態及びあらゆる立体化学的形態が本明細書に記載されることが理解される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物番号 1 ～ 59 から選択される。

【0120】

本開示には、本明細書で言及される化合物の全ての塩、例えば、薬学的に許容される塩も含まれる。本開示には、記載される化合物の任意のエナンチオマー形態またはジアステ

10

20

30

40

50

レオマー形態を含むあらゆる立体化学的形態、及び任意の互変異性体または他の形態、例えば、N-オキシド、溶媒和物、水和物、またはアイソトポマーも含まれる。本開示には、本明細書に記載される化合物の共結晶も含まれる。化学構造または化学名に立体化学が明示されない限り、その構造または名称は、示される化合物の全ての可能な立体異性体を包含することが意図される。加えて、特定の立体化学的形態が示される場合、他の立体化学的形態も本発明に包含されることを理解されたい。化合物の結晶形態または非結晶形態などの化合物の全ての形態も本発明に包含される。本発明の化合物を含む組成物、例えば、その特定の立体化学的形態を含む実質的に純粋な化合物の組成物もまた企図される。本発明の化合物の任意の比率の混合物を含む組成物、例えば、本発明の化合物の2つ以上の立体化学的形態の任意の比率の混合物も本発明に包含され、化合物のラセミ混合物、非ラセミ混合物、エナンチオマーに富む混合物及びスケールミック混合物が包含される。

10

【0121】

III. 医薬組成物及び製剤

本明細書に記載される化合物のいずれも、薬学的に許容される組成物として製剤化することができる。

【0122】

本明細書で詳述される化合物のいずれかの医薬組成物は、本開示に包含される。したがって、本開示は、本明細書で詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を含む。一態様において、薬学的に許容される塩は、酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸により形成される塩である。医薬組成物は、経口投与、口腔内投与、非経口投与、経鼻投与、局所投与、もしくは直腸投与に好適な形態、または吸入による投与に好適な形態をとり得る。

20

【0123】

本明細書で詳述される化合物は、一態様において、精製された形態であり得、精製された形態の化合物を含む組成物は、本明細書で詳述される。本明細書で詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を含む組成物、例えば、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。いくつかの実施形態において、本明細書で詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を含有する組成物は、実質的に純粋な形態である。一変形形態において、「実質的に純粋な」とは、35%以下の不純物を含有する組成物を意図し、ここで、当該不純物は、組成物の大部分を構成する化合物またはその塩以外の化合物を意味する。例えば、表1の化合物から選択される実質的に純粋な化合物の組成物は、35%以下の不純物を含有する組成物を意図し、ここで、当該不純物は、表1の化合物以外の化合物を意味する。一変形形態において、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、25%以下の不純物を含有する。別の変形形態において、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、20%以下の不純物を含有する。更に別の変形形態において、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、10%以下の不純物を含有する。更なる変形形態において、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、5%以下の不純物を含有する。別の変形形態において、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、3%以下の不純物を含有する。更に別の変形形態において、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちの

30

40

50

のいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、1 %以下の不純物を含有する。更なる変形形態において、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供され、ここで、当該組成物は、0.5 %以下の不純物を含有する。更なる他の変形形態において、実質的に純粋な化合物の組成物は、当該組成物が、15 %以下、10 %以下、5 %以下、3 %以下、または1 %以下の不純物を含有することを意味し、この不純物は異なる立体化学的形態の化合物であり得る。例えば、限定するものではないが、実質的に純粋な（S）化合物の組成物は、当該組成物が、15 %以下または10 %以下または5 %以下または3 %以下または1 %以下の（R）型の化合物を含有することを意味する。

【0124】

一変形形態において、化合物は、個体への投与用に調製された合成化合物である。別の変形形態において、実質的に純粋な形態の化合物を含有する組成物が提供される。別の変形形態において、本開示は、本明細書で詳述される化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を包含する。別の変形形態において、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、医薬組成物、及び化合物を投与する方法は、本明細書で詳述される任意の化合物またはその形態に好適である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物及び組成物は、無菌である。当該技術分野において知られている滅菌方法は、本明細書で詳述される任意の化合物またはその形態及びその組成物に好適であり得る。

【0125】

本明細書で詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、経口送達、粘膜送達（例えば、鼻腔、舌下、膣、口腔、直腸）、非経口送達（例えば、筋肉内、皮下、または静脈内）、局所送達、または経皮送達形態を含む、任意の利用可能な送達経路用に製剤化され得る。化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、送達形態を提供するために好適な担体を用いて製剤化され得、送達形態としては、錠剤、カプレット剤、カプセル剤（硬ゼラチンカプセル剤または軟弾性ゼラチンカプセル剤など）、カシェ剤、トローチ剤、舐剤、ガム、分散剤、坐剤、軟膏、パップ剤（湿布剤）、ペースト剤、散剤、ドレッシング、クリーム剤、液剤、パッチ剤、エアロゾル剤（例えば、点鼻薬または吸入器）、ゲル剤、懸濁剤（例えば、水性または非水性の液体懸濁剤、水中油型エマルジョン剤または油中水型液体エマルジョン剤）、液剤、及びエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0126】

本明細書で詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、当該化合物もしくは複数の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を薬学的に許容される担体と合わせることによる、医薬製剤などの製剤の調製に使用され得る。系の治療形態（例えば、経皮パッチか経口錠剤か）に応じて、担体は様々な形態であり得る。加えて、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤（emulgator）、甘味剤、色素、調整剤、及び浸透圧調整のための塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化剤を含有し得る。化合物を含む製剤は、有益な治療特性を有する他の物質も含有し得る。医薬製剤は、公知の薬学的方法によって調製され得る。好適な製剤は、例えば、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, Academic Press, 23rd ed. (2020)に見出すことができ、参照により本明細書に援用される。

【0127】

本明細書で詳述される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、錠剤、コーティング錠剤、及びハードシェルまたはソフトシェルのゲルカプセル剤、乳剤または懸濁剤などの一般に許

10

20

30

40

50

容される経口組成物の形態で個体に投与され得る。そのような組成物の調製に使用され得る担体の例は、ラクトース、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などである。ソフトジェルゲルカプセル剤に許容される担体は、例えば、植物油、ロウ、油脂、半固体及び液体ポリオールなどである。加えて、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤 (emul g a t o r)、甘味剤、色素、調整剤、及び浸透圧調整のための塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化剤を含有し得る。

【0128】

本明細書に記載される化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、記載される任意の剤形の錠剤に製剤化され得、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、10mgの錠剤として製剤化され得る。

【0129】

本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物を含む組成物も記載される。一変形形態において、組成物は、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む。別の変形形態において、実質的に純粋な化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の組成物が提供される。いくつかの実施形態において、組成物は、ヒトまたは動物用の医薬品として使用されるためのものである。いくつかの実施形態において、組成物は、本明細書に記載される方法に使用されるためのものである。いくつかの実施形態において、組成物は、本明細書に記載される疾患または障害の治療に使用されるためのものである。

【0130】

本明細書で提供される化合物と1つ以上の追加の薬剤の共投与用に製剤化された組成物も記載される。共投与は、同時投与であっても、任意の順序の連続投与であってもよい。本明細書で提供される化合物は、同じ剤形（例えば、単一錠剤または単回の静脈内投与）または別個の剤形（例えば、2つの別個の錠剤、2回の別々の静脈内投与、または1つの錠剤及び1回の静脈内投与）での、1つ以上の追加の薬剤との共投与用に製剤化され得る。更に、共投与は、例えば、1) 同じ送達経路（例えば、錠剤または静脈内投与）による同時送達、2) 同じ送達経路もしくは異なる送達経路による同日中の連続送達、または3) 同じ送達経路もしくは異なる送達経路による別日の送達であり得る。

【0131】

IV. 使用方法

本明細書で詳述される化合物及び組成物、例えば、本明細書で提供される式 (I') もしくは式 (I) もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含有する医薬組成物は、本明細書で提供される投与及び治療の方法に使用され得る。化合物及び組成物は、in vitro法、例えば、スクリーニング目的で及び／または品質管理分析を行うために、化合物または組成物を細胞に投与するin vitro法で使用することもできる。

【0132】

一態様において、本明細書で提供されるのは、ヒト受容体型チロシンキナーゼErbb2または変異型のヒトErbb2のキナーゼ活性を阻害する方法であって、Erbb2または変異体を、治療上有効な量の本明細書で提供される化合物または組成物と接触させることを含む、方法である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、細胞におけるヒト受容体型チロシンキナーゼErbb2または変異型のヒトErbb2のキナーゼ活性を阻害する方法であって、有効量の本開示の化合物または組成物を細胞に投与

することを含む、方法である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、ヒト受容体型チロシンキナーゼErbB2または変異型のヒトErbB2のキナーゼ活性を阻害することを、それを必要とする個体において行う方法であって、有効量の本開示の化合物または組成物を個体に投与することを含む、方法である。

【0133】

本態様のいくつかの実施形態において、変異型のヒトErbB2は、A775_A776insYVMA、A775_A776insAYVM、A775_A776insYVMS、A775_A776insVVMA、A775_A776insMMAY、A775_A776insYVMA-R678Q、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G776delinsLV、G776delinsVV、G776insIC、G776delinsCVC、G776delinsAVGS、G776delinsAVGA、G776delinsAVGCG776_V777insLeu、G776_V777insVGS、G778_S779insCPG；V777_G778insGSP、V777_G778insGC、V777_G778insCG、V777_G778insQ、V777_G778insG、G778_S779insLPS、及びG778_S779insAVGからなる群から選択されるアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する1つ以上の変異を含む。いくつかの実施形態において、変異型のヒトErbB2は、A775_A776insYVMA、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G778_S779insCPG、V777_G778insGSPからなる群から選択されるある特定のアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する、エクソン20における変異を含む。本態様の他の実施形態において、変異型のヒトErbB2は、(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y/P、H470Q、I655V、V659E/D、L674F、G660D、R678Q/C、L755R/S/P/Y/M、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V842I、G776S/C/V/A、V773M、L869R、Y803F、H878Y、R896G、及びE1195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または(b) A1232のフレームシフトを導入する、ErbB2における1つ以上の点変異を含む。他の実施形態において、変異型のヒトErbB2は、P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、及びA1232fsからなる群から選択されるある特定のアミノ酸置換を導入する1つ以上の変異を含む。本態様のまた更なる実施形態において、変異型のヒトErbB2は、(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、及びN1219Sからなる群から選択されるアミノ酸置換、または(b) A1232のフレームシフトを導入する、ErbB2における1つ以上の点変異を含む。他の実施形態において、変異型のヒトErbB2は、p95HER2と総称されるHER2のアミノ末端切断型カルボキシル末端断片を含む。

【0134】

いくつかの変形形態において、本明細書で提供される化合物は、ヒト受容体型チロシンキナーゼErbB2を選択的に阻害する。したがって、いくつかの実施形態において、本

10

20

30

40

50

明細書で提供されるのは、限定するものではないが、E r b B 1 (E G F R)、E r b B 3、またはE r b B 4を含む、他の受容体型チロシンキナーゼと比較して、ヒト受容体型チロシンキナーゼE r b B 2を選択的に阻害する方法である。

【0135】

本明細書に記載される化合物及び組成物は、個体の疾患または障害を治療する方法に使用され得、ここで、個体は、例えば、健康な個体に由来する対応する細胞種または細胞組織のE r b B 2キナーゼ活性と比較して、E r b B 2キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を有する。いくつかの実施形態において、化合物または組成物は、本明細書に記載される投与量に従って投与される。

【0136】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、個体の疾患または障害を治療するための方法であり、ここで、個体は、E r b B 2キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を有し、治療を必要とする個体に、治療上有効な量の式(I')もしくは式(I)もしくはその任意のバリエーションの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、もしくは前述のうちのいずれかの混合物、または治療上有効な量の明細書に記載される組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態において、疾患または障害は、肺癌、神経膠腫、頭部及び／または頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌、または前立腺癌である。いくつかの実施形態において、がんは、非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態において、個体は、がんに対して、少なくとも1つ、少なくとも2つまたは少なくとも3つの前治療を受けている。ある特定の実施形態において、1つ以上の前治療は、ラパチニブ、ネラチニブ、アファチニブ、ピロチニブ、ポジオチニブ、TAK-788及びツカチニブからなる群から選択される。

【0137】

いくつかの実施形態において、疾患または障害は、第一選択治療、第二選択治療、及び／または第三選択治療に対して不応性または抵抗性である。ある特定の実施形態において、E r b B 2キナーゼ活性の活性化が増加している状態は、ラパチニブ、ネラチニブ、アファチニブ、ピロチニブ、ポジオチニブ、TAK-788、及びツカチニブからなる群から選択される1つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤による治療に対して不応性または抵抗性である。

【0138】

チロシンキナーゼを媒介する疾患または障害の抵抗性サブタイプは、多くのE r b B 2非依存的耐性機序に関連し得る。E r b B 2キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を有する個体の疾患または障害が治療に対して不応性であるいくつかの実施形態において、疾患または障害は、1つ以上のE r b B 2依存的耐性機序に関連することを特徴とする。E r b B 2依存的耐性機序には、E r b B 2のエクソン20における1つ以上の変異または他の疾患関連点変異が含まれるが、これらに限定されない。E r b B 2の1つ以上の変異は、ある特定のアミノ酸の欠失及び／または挿入、例えば、A775_A776 ins YVMA、A775_A776 ins AYVM、A775_A776 ins YVM S、A775_A776 ins VVMA、A775_A776 ins MMAY、A775_A776 ins YVMA-R678Q、G778_P780 ins GSP、G776 del ins VC、P780_Y781 ins GSP、M774 del ins WL V、A775_G776 ins SVMA、A775_G776 ins I、G776 del ins L C、G776 del ins L V、G776 del ins V V、G776 ins I C、G776 del ins C V C、G776 del ins A V G S、G776 del ins A V G A、G776 del ins A V G C G776_V777 ins Leu、G776_V777 ins V G S、G778_S779 ins C P G ; V777_G778 ins G S P、V777_G778 ins G C、V777_G778 ins C G、V777_G778 ins Q、V777_G778 ins G、G778_S779 ins L P S、及び／または

10

20

30

40

50

G778__S779insAVGを導入する。他の変形形態において、変異は、ある特定の
のアミノ酸置換、例えば、P122L、R217C、I263T、A293T、S305
C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/
C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842
I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V112
8I、N1219S、及び/またはA1232fsを導入する。いくつかの変形形態にお
いて、変異は、特定の（a）アミノ酸置換、例えば、P122L、R217C、I263
T、A293T、S305C、S310F/Y/P、H470Q、I655V、V659
E/D、L674F、G660D、R678Q/C、L755R/S/P/Y/M、I7
67M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、
E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、及びN1219S、G2
22C、A1057V、V842I、G776S/C/V/A、V773M、L869R
、Y803F、H878Y、R896G、及びE1195G、及び/または（b）A12
32のフレームシフトなどのフレームシフトを導入する。他の実施形態において、Er b
B2依存的耐性機序には、p95HER2と総称されるHER2のアミノ末端切断型カル
ボキシル末端断片の発現または過剰発現が含まれる。いくつかの変形形態において、Er
bB2キナーゼ活性の活性化が増加している個体における不応性疾患または障害は、Er
bB2のエクソン20における1つ以上の変異と関連している。ある特定の 변形形態にお
いて、Er bB2のエクソン20における1つ以上の変異は、A775__A776ins
YVMA、A775__A776insAYVM、A775__A776insYVMS、A
775__A776insVVMA、A775__A776insMMAY、A775__A7
76insYVMA-R678Q、G778__P780insGSP、G776deli
nsVC、P780__Y781insGSP、M774delinsWLV、A775__
G776insSVMA、A775__G776insI、G776delinsLC、G
776delinsLV、G776delinsVV、G776insIC、G776d
elinsCVC、G776delinsAVGS、G776delinsAVGA、G
776delinsAVGCG776__V777insLeu、G776__V777in
sVGS、G778__S779InsCPG;V777__G778insGSP、V77
7__G778insGC、V777__G778insCG、V777__G778insQ
、V777__G778insG、G778__S779insLPS、及びG778__S7
79insAVGからなる群から選択されるある特定の アミノ酸の欠失及び/または挿入
を導入する。ある特定の 변形形態において、Er bB2のエクソン20における1つ以上
の変異は、A775__A776insYVMA、G778__P780insGSP、G7
76delinsVC、P780__Y781insGSP、M774delinsWLV
、A775__G776insSVMA、A775__G776insI、G776deli
nsLC、G778__S779InsCPG、及びV777__G778insGSPから
なる群から選択されるある特定の アミノ酸の欠失及び/または挿入を導入する。他の変形
形態において、Er bB2キナーゼ活性の活性化が増加している個体における不応性疾患
または障害は、1つ以上の疾患関連点変異と関連している。ある特定の 변形形態にお
いて、1つ以上の点変異は、（a）P122L、R217C、I263T、A293T、S3
05C、S310F/Y/P、H470Q、I655V、V659E/D、L674F、
G660D、R678Q/C、L755R/S/P/Y/M、I767M、D769H/
N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1
021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V
842I、G776S/C/V/A、V773M、L869R、Y803F、H878Y
、R896G、及びE1195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または（b）
A1232のフレームシフトを導入する。ある特定の 변形形態において、1つ以上の点変
異は、P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y
、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S
/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H

10

20

30

40

50

878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、及びA1232fsからなる群から選択されるある特定のアミノ酸置換を導入する。他の実施形態において、1つ以上の点変異は、(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、及びN1219Sからなる群から選択されるアミノ酸置換、または(b) A1232のフレームシフトを導入する。他の実施形態において、ErbB2キナーゼ活性の活性化が増加している個体における不応性疾患または障害は、p95HER2と総称されるHER2のアミノ末端切断型カルボキシル末端断片の発現または過剰発現と関連している。

10

【0139】

いくつかの実施形態において、がんを治療することを、それを必要とする個体において行うための方法であって、治療上有効な量の本明細書に記載される式(I')もしくは式(I)もしくはその任意のバリエーションの化合物、または治療上有効な量の本明細書に記載される組成物を個体に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、がんは、例えば、健康な個体に由来する対応する細胞種または細胞組織のErbB2キナーゼ活性と比較して、ErbB2キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を含む。いくつかの実施形態において、がんは、ErbB2のエクソン20に1つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む。ある特定の実施形態において、ErbB2のエクソン20における1つ以上の変異は、A775_A776insYVMA、A775_A776insAYVM、A775_A776insYVMS、A775_A776insVVMA、A775_A776insMMAY、A775_A776insYVMA-R678Q、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G776delinsLV、G776delinsVV、G776insIC、G776delinsCVC、G776delinsAVGS、G776delinsAVGA、G776delinsAVGCG776_V777insLeu、G776_V777insVGS、G778_S779insCPG; V777_G778insGSP、V777_G778insGC、V777_G778insCG、V777_G778insQ、V777_G778insG、G778_S779insLPS、及びG778_S779insAVGからなる群から選択されるある特定のアミノ酸の欠失及び/または挿入を導入する。ある特定の実施形態において、ErbB2のエクソン20における1つ以上の変異は、A775_A776insYVMA、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G778_S779insCPG、及びV777_G778insGSPからなる群から選択されるある特定のアミノ酸の欠失及び/または挿入を導入する。いくつかの実施形態において、がんは、1つ以上の疾患関連点変異を含む細胞または細胞組織を含む。ある特定の実施形態において、がんは、(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y/P、H470Q、I655V、V659E/D、L674F、G660D、R678Q/C、L755R/S/P/Y/M、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V842I、G776S/C/V/A、V773M、L869R、Y803F、H878Y、R896G、及びE1195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または(b) A1232のフレームシフトを導入する1つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織を含む。ある特定の実施形態において、1つ以上の点変異は、P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V65

20

30

40

50

9 E、G 6 6 0 D、R 6 7 8 Q / C、L 7 5 5 R / S / P、I 7 6 7 M、D 7 6 9 H / N / Y、V 7 7 7 L / M、V 8 4 2 I、R 8 6 8 W、H 8 7 8 Y、E 9 3 0 K / D、E 1 0 2 1 Q、F 1 0 3 0 C、V 1 1 2 8 I、N 1 2 1 9 S、及び A 1 2 3 2 f s からなる群から選択されるある特定のアミノ酸置換を導入する。ある特定の他の実施形態において、がんは、(a) P 1 2 2 L、R 2 1 7 C、I 2 6 3 T、A 2 9 3 T、S 3 0 5 C、S 3 1 0 F / Y、H 4 7 0 Q、I 6 5 5 V、V 6 5 9 E、G 6 6 0 D、R 6 7 8 Q / C、L 7 5 5 R / S / P、I 7 6 7 M、D 7 6 9 H / N / Y、V 7 7 7 L / M、V 8 4 2 I、R 8 6 8 W、H 8 7 8 Y、E 9 3 0 K / D、E 1 0 2 1 Q、F 1 0 3 0 C、V 1 1 2 8 I、及び N 1 2 1 9 S からなる群から選択されるアミノ酸置換、または (b) A 1 2 3 2 のフレームシフトを導入する 1 つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織を含む。他の実施形態において、がんは、p 9 5 H E R 2 と総称される H E R 2 のアミノ末端切断型カルボキシル末端断片の発現もしくは過剰発現を有するか、またはそれに関連する、細胞または細胞組織を含む。いくつかの実施形態において、疾患または障害は、肺癌、神経膠腫、頭部及び／または頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌、または前立腺癌である。いくつかの実施形態において、がんは、非小細胞肺癌である。

10

【0140】

一態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療することを、それを必要とする個体において行う方法であって、E r b B 2 キナーゼ活性の調節が、がんの病理及び／または総体症状を阻害または改善し、治療上有効な量の本明細書で提供される化合物または組成物を個体に投与することを含む、方法である。一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、E r b B 2 キナーゼ活性の調節が、個体におけるがんの病理及び／または総体症状を阻害し、治療上有効な量の本明細書で提供される化合物または組成物を個体に投与することを含む、方法である。一実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、E r b B 2 キナーゼ活性の調節が、個体におけるがんの病理及び／または総体症状を改善し、治療上有効な量の本明細書で提供される化合物または組成物を個体に投与することを含む、方法である。

20

【0141】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、E r b B 2 キナーゼ活性の調節が、個体におけるがんの病理及び／または総体症状を予防し、治療上有効な量の本明細書で提供される化合物または組成物を個体に投与することを含む、方法である。別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんを発生するリスクがある個体（ヒトなど）、例えば、E r b B 2 キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を有する個体において、がんの発症及び／または発生を遅延させる方法である。発生の遅延は、個体がんを発生していない場合における予防を包含し得ることが理解される。

30

【0142】

一態様において、本明細書で提供されるのは、がんの発症及び／または発生を遅延させることを、それを必要とする E r b B 2 キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を有する個体において行う方法であって、治療上有効な量の本明細書で提供される化合物または組成物を個体に投与することを含む、方法である。いくつかの実施形態において、がんは、肺癌、神経膠腫、頭部及び／または頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌、または前立腺癌である。いくつかの実施形態において、がんは、非小細胞肺癌である。

40

【0143】

一態様において、本明細書で提供されるのは、治療法に使用するための、式 (I') もしくは式 (I) もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんの治療に使用するための、式 (I') もしくは式 (I) もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれ

50

かの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物である。いくつかの実施形態において、がんの治療に使用するための、式（I'）もしくは式（I）もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、がんの治療に使用するための、式（I'）もしくは式（I）もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供され、がんは、ErbB2キナーゼ活性の活性化が増加している細胞または細胞組織を含む。いくつかの実施形態において、がんの治療に使用するための、式（I'）もしくは式（I）もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供され、がんは、ErbB2のエクソン20に1つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む。いくつかの実施形態において、がんの治療に使用するための、式（I'）もしくは式（I）もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供され、がん細胞は、A775_A776insYVMA、A775_A776insAYVM、A775_A776insYVMS、A775_A776insVVM、A775_A776insMMAY、A775_A776insYVMA-R678Q、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G776delinsLV、G776delinsVV、G776insIC、G776delinsCVC、G776delinsAVGS、G776delinsAVGA、G776delinsAVGCG776_V777insLeu、G776_V777insVGS、G778_S779InsCPG；V777_G778insGSP、V777_G778insGC、V777_G778insCG、V777_G778insQ、V777_G778insG、G778_S779insLPS、及びG778_S779insAVGからなる群から選択されるある特定のアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する、ErbB2のエクソン20における1つ以上の遺伝子改変を含む。いくつかの実施形態において、がんの治療に使用するための、式（I'）もしくは式（I）もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供され、がん細胞は、A775_A776insYVMA、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G778_S779InsCPG、及びV777_G778insGSPからなる群から選択されるある特定のアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する、ErbB2のエクソン20における1つ以上の遺伝子改変を含む。いくつかの実施形態において、がんの治療に使用するための、式（I'）もしくは式（I）もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供され、がんは、ErbB2に1つ以上の疾患関連点変異を有する細胞または細胞組織を含む。ある特定の他の実施形態において、がんの治療に使用するための、式（I'）もしくは式（I）もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供され、がんは、（a）P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F／Y／P、H470Q、I655V、V659E／D、L674F、G660D、R678Q／C、L755R／S／P／Y／M、I767M、D769H／N／Y、V777L／M、V842I、R868W、H878Y、E9

10

20

30

40

50

30K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V842I、G776S/C/V/A、V773M、L869R、Y803F、H878Y、R896G、及びE1195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または(b)A1232のフレームシフトを導入する1つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織を含む。ある特定の実施形態において、がんは、P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、及びA1232fsからなる群から選択されるある特定のアミノ酸置換を導入する1つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織を含む。ある特定の他の実施形態において、がんは、(a)P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、及びN1219Sからなる群から選択されるアミノ酸置換、または(b)A1232のフレームシフトを導入する1つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織を含む。いくつかの実施形態において、がんの治療に使用するための、式(I')もしくは式(I)もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供され、がんは、p95HER2と総称されるHER2のアミノ末端切断型カルボキシル末端断片を発現または過剰発現する細胞または細胞組織を含む。いくつかの実施形態において、肺癌、神経膠腫、頭部及び/または頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌、または前立腺癌の治療に使用するための、式(I')もしくは式(I)もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0144】

別の実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんの治療のための医薬品の製造に使用するための、式(I')もしくは式(I)もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物である。別の実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんの治療のための医薬品の製造に使用するための、式(I')もしくは式(I)もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物であり、がんは、ErbB2キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を含む。別の実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんの治療のための医薬品の製造に使用するための、式(I')もしくは式(I)もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物であり、がん細胞またはがん細胞組織は、ErbB2のエクソン20に1つ以上の変異を含む。いくつかの実施形態において、医薬品は、がんの治療のためのものであり、がん細胞は、A775__A776insYVMA、A775__A776insAYVM、A775__A776insYVMS、A775__A776insVVMA、A775__A776insMMAY、A775__A776insYVMA-R678Q、G778__P780insGSP、G776delinsVC、P780__Y781insGSP、M774delinsWL V、A775__G776insSVMA、A775__G776insI、G776delinsLC、G776delinsLV、G776delinsVV、G776insIC、G776delinsCVC、G776delinsAVGS、G776delinsAVGA、G776delinsAVGC G776__V777insLeu

10

20

30

40

50

、G776__V777insVGS、G778__S779InsCPG；V777__G778insGSP、V777__G778insGC、V777__G778insCG、V777__G778insQ、V777__G778insG、G778__S779insLPS、及びG778__S779insAVGからなる群から選択されるある特定のアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する、ErbB2のエクソン20における1つ以上の遺伝子改変を含む。いくつかの実施形態において、医薬品は、がんの治療のためのものであり、がん細胞は、A775__A776insYVMA、G778__P780insGSP、G776delinsVC、P780__Y781insGSP、M774delinsWL V、A775__G776insSVMA、A775__G776insI、G776delinsLC、G778__S779InsCPG、及びV777__G778insGSPからなる群から選択されるある特定のアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する、ErbB2のエクソン20における1つ以上の遺伝子改変を含む。別の実施形態において、本明細書で提供されるのは、がんの治療のための医薬品の製造に使用するための、式（I'）もしくは式（I）もしくはその任意のバリエーションの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物であり、がん細胞またはがん細胞組織は、ErbB2に1つ以上の疾患関連点変異を含む。いくつかの実施形態において、医薬品は、がんの治療のためのものであり、がん細胞は、（a）P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F／Y／P、H470Q、I655V、V659E／D、L674F、G660D、R678Q／C、L755R／S／P／Y／M、I767M、D769H／N／Y、V777L／M、V842I、R868W、H878Y、E930K／D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V842I、G776S／C／V／A、V773M、L869R、Y803F、H878Y、R896G、及びE1195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または（b）A1232のフレームシフトを導入する1つ以上の点変異を含む。いくつかの実施形態において、医薬品は、がんの治療のためのものであり、がん細胞は、P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F／Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q／C、L755R／S／P、I767M、D769H／N／Y、V777L／M、V842I、R868W、H878Y、E930K／D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、及びA1232fsからなる群から選択されるある特定のアミノ酸置換を導入する1つ以上の点変異を含む。いくつかの実施形態において、医薬品は、がんの治療のためのものであり、がん細胞は、（a）P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F／Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q／C、L755R／S／P、I767M、D769H／N／Y、V777L／M、V842I、R868W、H878Y、E930K／D、E1021Q、F1030C、V1128I、及びN1219Sからなる群から選択されるアミノ酸置換、または（b）A1232のフレームシフトを導入する1つ以上の点変異を含む。いくつかの実施形態において、医薬品は、がんの治療のためのものであり、がん細胞は、p95HER2と総称されるHER2のアミノ末端切断型カルボキシル末端断片を含むか、発現するか、または過剰発現する。いくつかの実施形態において、医薬品は、肺癌、神経膠腫、頭部及び／または頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌、または前立腺癌の治療のためのものである。いくつかの実施形態において、医薬品は、非小細胞肺癌の治療のためのものである。

【0145】

いくつかの実施形態において、個体は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、個体は、霊長類、イヌ、ネコ、ウサギ、または齧歯類である。いくつかの実施形態において、個体は、霊長類である。いくつかの実施形態において、個体は、ヒトである。いくつかの実施形態において、ヒトは、少なくとも約18歳、少なくとも約21歳、少なくとも約30歳、少なくとも約50歳、少なくとも約60歳、少なくとも約65歳、少なくとも

10

20

30

40

50

も約70歳、少なくとも約75歳、少なくとも約80歳、もしくは少なくとも約85歳、または約18歳、21歳、30歳、50歳、60歳、65歳、70歳、75歳、80歳、または85歳のいずれかである。いくつかの実施形態において、ヒトは、子どもである。いくつかの実施形態において、ヒトは、約21歳未満、約18歳未満、約15歳未満、約10歳未満、約5歳未満、約4歳未満、約3歳未満、約2歳未満、もしくは約1歳未満、または約21歳、18歳、15歳、10歳、5歳、4歳、3歳、2歳、もしくは1歳のいずれかである。

【0146】

いくつかの実施形態において、方法は、1つ以上の追加の薬剤を投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、方法は、1つ以上の追加の抗がん剤を患者に投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、方法は、放射線照射を実施することを更に含む。いくつかの実施形態において、方法は、1つ以上の追加の薬剤の投与及び放射線照射の実施を更に含む。

10

【0147】

いくつかの実施形態において、方法は、抗HER2抗体または抗HER2薬物コンジュゲートを投与することを更に含む。ある特定の実施形態において、方法は、KADCYLA（登録商標）（ado-トラスツズマブエムタンシン）、ENHERTU（登録商標）（fam-トラスツズマブデルクスステカン-nxki）、またはその任意のバイオシミラーを投与することを更に含む。

20

【0148】

V. 投与及び投与方法

本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の個体（ヒトなど）に投与される用量は、特定の化合物またはその塩、投与方法、及び治療される特定のがん、例えば、がんの種類及び段階によって異なり得る。いくつかの実施形態において、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物の量は、治療上有効な量である。

【0149】

本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物は、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、経口、及び経皮を含む、様々な経路により個体に投与され得る。

30

【0150】

一態様において、化合物の有効量は、約0.01～約100mg/kgの用量であり得る。本開示の化合物の有効量または用量は、常用の因子、例えば、投与または薬物送達の様式または経路、薬剤の薬物動態、治療される疾患の重症度及び経過、対象の健康状態、体調、及び体重を考慮して、常法、例えば、モデル化、用量漸増、または臨床試験によって確認され得る。例示的な用量は、1日約0.7mg～7g、または1日約7mg～350mg、または1日約350mg～1.75g、または1日約1.75～7gの範囲である。

【0151】

一態様において、本明細書で提供される方法のいずれかは、有効量の本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含有する医薬組成物を個体に投与することを含む。

40

【0152】

本明細書で提供される化合物または組成物は、有効な投与レジメンに従って、所望の時間または期間、例えば、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、もしくは少なくとも約12ヶ月またはそれ以上、個体に投与され得、いくつかの変形形態では、個体の生涯にわたる期間であり得る。一変形形態において、化合物は、毎日または間欠的スケジュールで投与される。化合物は、一定期間にわたっ

50

て継続的に（例えば、少なくとも1日1回）個体に投与され得る。投与頻度は、1日1回未満、例えば、週約1回の投与であってもよい。投与頻度は、1日1回よりも多く、例えば、1日2回または3回であってもよい。投与頻度は、「休薬日」を含む間欠的なものであってもよい（例えば、任意の14日の期間で、例えば、約2ヶ月、約4ヶ月、約6ヶ月、またはそれ以上の間繰り返される、7日間の1回1日の投与に続く投与なしの7日間）。投与頻度のいずれも、本明細書に記載される化合物のいずれかを本明細書に記載される投与量のいずれかとともに用いることができる。

【0153】

VI. 製造品及びキット

本開示は、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物、本明細書に記載される組成物、または本明細書に記載される1つ以上の単位用量を好適な包装内に含む、製造物品を更に提供する。ある特定の実施形態において、製造物品は、本明細書に記載される方法のいずれかにおいて使用されるためのものである。好適な包装は、当該技術分野において知られており、例えば、バイアル、容器、アンプル、ボトル、ジャー、軟包装などが挙げられる。製造物品は、更に滅菌及び／または密閉され得る。

【0154】

本開示は、本明細書に記載される1つ以上の化合物または本明細書に記載される化合物を含む組成物を含む、本開示の方法を実施するためのキットを更に提供する。キットは、本明細書で開示される化合物のいずれかをを用い得る。一変形態において、キットは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、またはその前述のうちのいずれかの混合物を用いる。キットは、本明細書に記載される使用のうちのいずれか1つ以上に使用され得、それに応じて、任意または本明細書に記載される疾患の治療、例えば、肺癌、神経膠腫、皮膚癌、頭頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌または前立腺癌を含むがんの治療のための説明書を含有し得る。いくつかの実施形態において、キットは、非小細胞肺癌の治療のための説明書を含有し得る。

【0155】

前述のある特定の実施形態において、がんは、ErbB2のエクソン20に1つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む。また更なる実施形態において、がん細胞またはがん細胞組織は、A775_A776insYVMA、A775_A776insAYVM、A775_A776insYVMS、A775_A776insVVMA、A775_A776insMMAY、A775_A776insYVMA-R678Q、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G776delinsLV、G776delinsVV、G776insIC、G776delinsCVC、G776delinsAVGS、G776delinsAVGA、G776delinsAVGCG776_V777insLeu、G776_V777insVGS、G778_S779InsCPG；V777_G778insGSP、V777_G778insGC、V777_G778insCG、V777_G778insQ、V777_G778insG、G778_S779insLPS、及びG778_S779insAVGからなる群から選択されるある特定のアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する、ErbB2のエクソン20における1つ以上の変異を含む。また更なる実施形態において、がん細胞またはがん細胞組織は、A775_A776insYVMA、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G778_S779InsCPG、及びV777_G778insGSPからなる群から選択されるある特定のアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する、ErbB2のエクソン20における1つ以上の変異を含む。ある特定の他の実施形態において、がんは、

10

20

30

40

50

E r b B 2 に 1 つ 以 上 の 疾 患 関 連 点 変 異 を 有 す る 細 胞 ま た は 細 胞 組 織 を 含 む 。 他 の 実 施 形 態 に お い て 、 が ん は 、 (a) P 1 2 2 L 、 R 2 1 7 C 、 I 2 6 3 T 、 A 2 9 3 T 、 S 3 0 5 C 、 S 3 1 0 F / Y / P 、 H 4 7 0 Q 、 I 6 5 5 V 、 V 6 5 9 E / D 、 L 6 7 4 F 、 G 6 6 0 D 、 R 6 7 8 Q / C 、 L 7 5 5 R / S / P / Y / M 、 I 7 6 7 M 、 D 7 6 9 H / N / Y 、 V 7 7 7 L / M 、 V 8 4 2 I 、 R 8 6 8 W 、 H 8 7 8 Y 、 E 9 3 0 K / D 、 E 1 0 2 1 Q 、 F 1 0 3 0 C 、 V 1 1 2 8 I 、 N 1 2 1 9 S 、 G 2 2 2 C 、 A 1 0 5 7 V 、 V 8 4 2 I 、 G 7 7 6 S / C / V / A 、 V 7 7 3 M 、 L 8 6 9 R 、 Y 8 0 3 F 、 H 8 7 8 Y 、 R 8 9 6 G 、 及 び E 1 1 9 5 G か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ る ア ミ ノ 酸 置 換 、 ま た は (b) A 1 2 3 2 の フ レーム シ フ ト を 導 入 す る 1 つ 以 上 の 点 変 異 を 有 す る 細 胞 ま た は 細 胞 組 織 を 含 む 。 ま た 更 な る 実 施 形 態 に お い て 、 が ん 細 胞 ま た は が ん 細 胞 組 織 は 、 P 1 2 2 L 、 R 2 1 7 C 、 I 2 6 3 T 、 A 2 9 3 T 、 S 3 0 5 C 、 S 3 1 0 F / Y 、 H 4 7 0 Q 、 I 6 5 5 V 、 V 6 5 9 E 、 G 6 6 0 D 、 R 6 7 8 Q / C 、 L 7 5 5 R / S / P 、 I 7 6 7 M 、 D 7 6 9 H / N / Y 、 V 7 7 7 L / M 、 V 8 4 2 I 、 R 8 6 8 W 、 H 8 7 8 Y 、 E 9 3 0 K / D 、 E 1 0 2 1 Q 、 F 1 0 3 0 C 、 V 1 1 2 8 I 、 N 1 2 1 9 S 、 及 び A 1 2 3 2 f s か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ る ア ミ ノ 酸 置 換 を 導 入 す る 1 つ 以 上 の 点 変 異 を 含 む 。 他 の 実 施 形 態 に お い て 、 が ん は 、 (a) P 1 2 2 L 、 R 2 1 7 C 、 I 2 6 3 T 、 A 2 9 3 T 、 S 3 0 5 C 、 S 3 1 0 F / Y 、 H 4 7 0 Q 、 I 6 5 5 V 、 V 6 5 9 E 、 G 6 6 0 D 、 R 6 7 8 Q / C 、 L 7 5 5 R / S / P 、 I 7 6 7 M 、 D 7 6 9 H / N / Y 、 V 7 7 7 L / M 、 V 8 4 2 I 、 R 8 6 8 W 、 H 8 7 8 Y 、 E 9 3 0 K / D 、 E 1 0 2 1 Q 、 F 1 0 3 0 C 、 V 1 1 2 8 I 、 及 び N 1 2 1 9 S か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ る ア ミ ノ 酸 置 換 、 ま た は (b) A 1 2 3 2 の フ レーム シ フ ト を 導 入 す る 1 つ 以 上 の 点 変 異 を 有 す る 細 胞 ま た は 細 胞 組 織 を 含 む 。 ま た 更 に 他 の 実 施 形 態 に お い て 、 が ん は 、 p 9 5 H E R 2 と 総 称 さ れ る H E R 2 の ア ミ ノ 末 端 切 断 型 カ ル ボ キ シ ル 末 端 断 片 を 有 す る か 、 発 現 す る か 、 ま た は 過 剰 発 現 す る 、 細 胞 ま た は 細 胞 組 織 を 含 む 。

10

20

【0156】

キットは、任意選択により、1つ以上の追加の薬剤を含む容器を更に含み、キットは、添付文書上または添付文書中に、有効量の1つ以上の追加の薬剤を用いて対象を治療するための説明を更に含む。

【0157】

キットは、一般に、好適な包装を含む。キットは、本明細書に記載される任意の化合物を含む1つ以上の容器を含み得る。各成分（2つ以上の成分がある場合）は、別個の容器に包装されてもよいし、交差反応性及び貯蔵寿命が許せば、いくつかの成分を1つの容器にまとめていれてもよい。

30

【0158】

キットは、単位剤形、バルク包装（例えば、複数回用量包装）または分割単位用量であり得る。例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月のいずれかまたはそれ以上の期間などの長期間にわたって、個体に有効な治療を提供するために十分な投与量の本明細書で開示される化合物及び／または本明細書で詳述される疾患に有用な追加の薬学的活性化合物を含有するキットが提供され得る。キットはまた、複数の単位用量の化合物及び使用説明書を含み得、薬局（例えば、院内薬局及び調剤薬局）における保管及び使用に十分な量で包装され得る。

40

【0159】

キットは、任意選択により、本開示の方法の構成要素（複数可）の使用に関する1組の説明書、一般的には書面の説明書を含み得るが、説明書を含む電子記憶媒体（例えば、磁気ディスクまたは光ディスク）も許容される。キットとともに含まれる説明書は、一般に、成分及び個体へのその投与に関する情報を含む。

【0160】

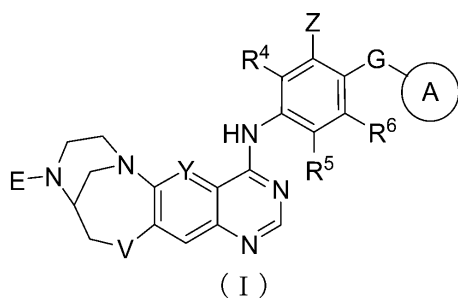
V I I . 列 挙 さ れ る 実 施 形 態

以下に列挙される実施形態は、本発明のいくつかの態様を代表するものである。

実施形態1．式（I）の化合物

50

【化 1 6 3】

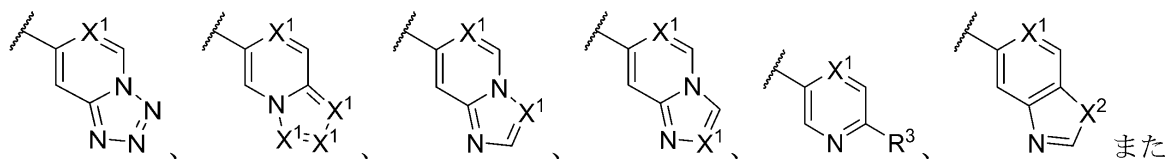


10

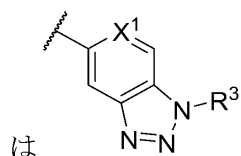
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物（式中、

環 A は、

【化 1 6 4】



20



であり、

E は、 $-C(=O)-R^1$ であり、

G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、

30

V は、O、S、または $N-R^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり、

X^2 は、O、S、または $N-R^3$ であり、

Y は、N または $C-R^y$ であり、ここで、 R^y は、 $-H$ または $-F$ であり、

Z は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3～7 員の炭素連結 N-ヘテロシクロアルキル、または $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の N-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換され、

40

R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4 個のフッ素によって任意選択により置換され、

R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、

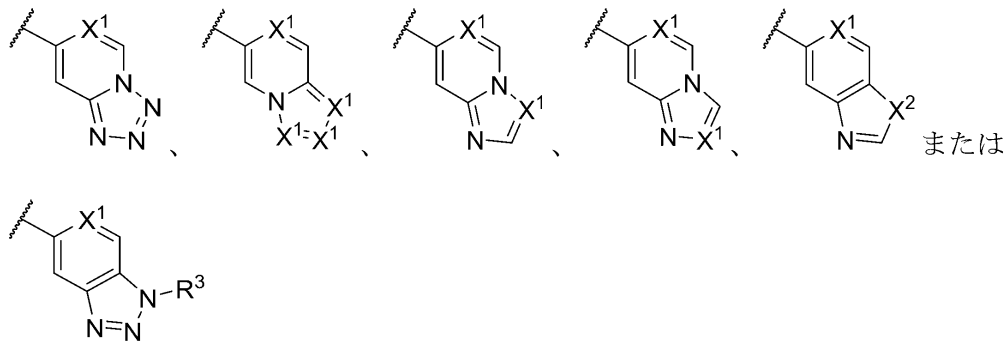
R^4 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^5 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-H$ またはハロゲンである）。

50

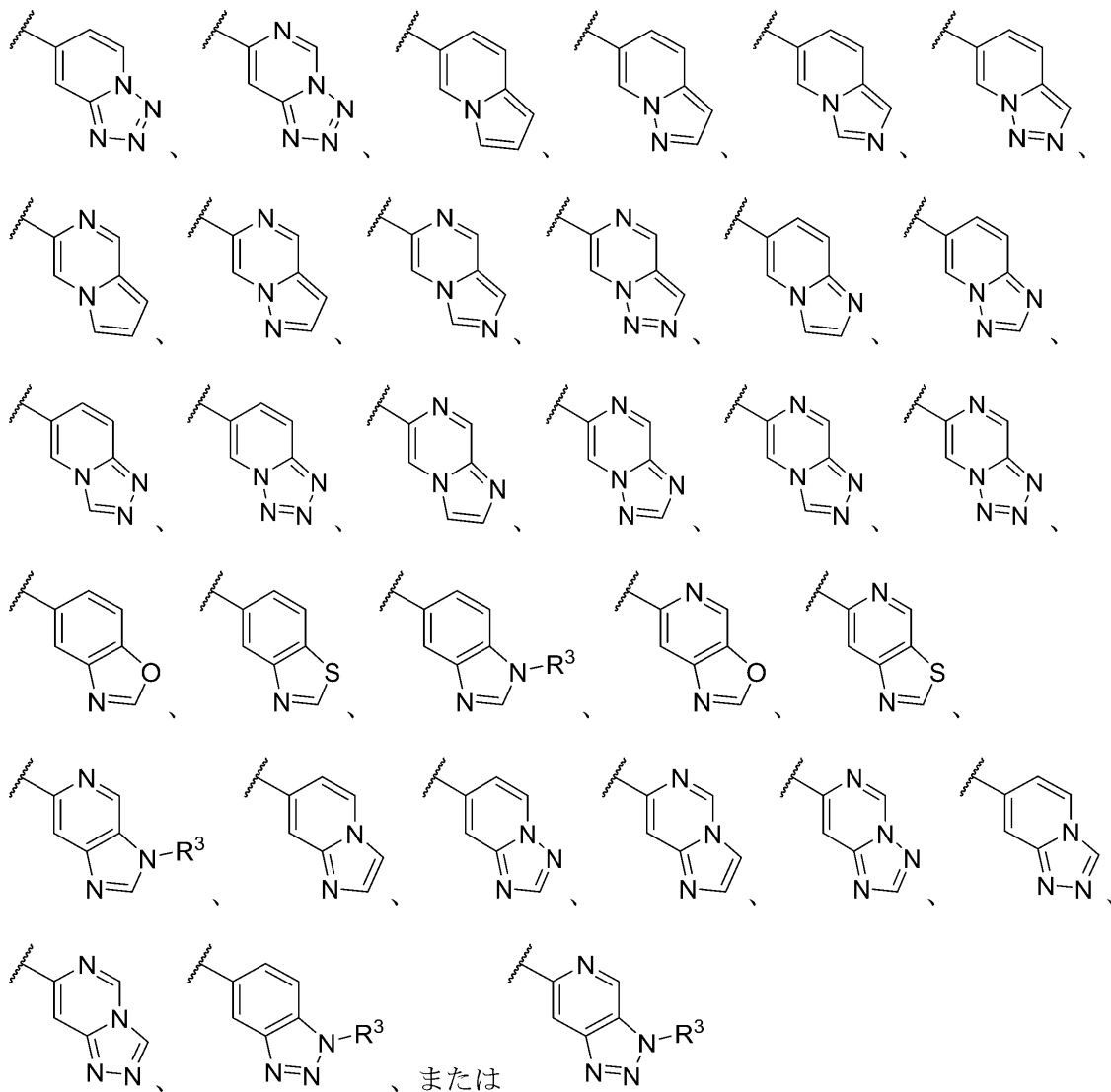
実施形態 2 . 環 A が、
【化 1 6 5】



10

である、実施形態 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 3 . 環 A が、
【化 1 6 6】



20

30

40

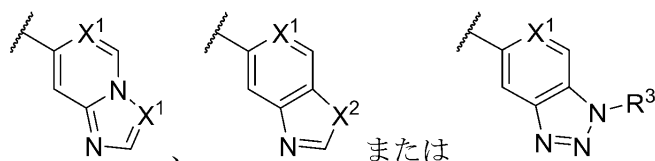
である、実施形態 1 もしくは実施形態 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される

50

塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 4．環 A が、

【化 1 6 7】

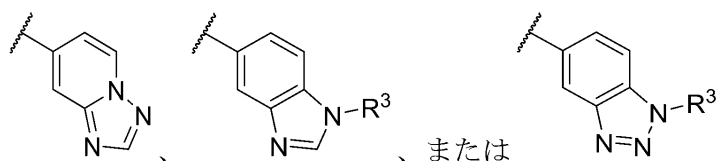


10

である、実施形態 1 もしくは実施形態 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 5．環 A が、

【化 1 6 8】

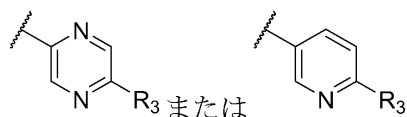


20

である、実施形態 1 ～ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 6．環 A が、

【化 1 6 9】



30

である、実施形態 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 7． R^3 が、 $-CH_3$ である、実施形態 1 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 8．Z が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH_3$ である、実施形態 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 9．Z が、 $-CH_3$ である、実施形態 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

40

実施形態 10． R^1 が、 C_2-C_4 アルケニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ によって任意選択により置換される、実施形態 1 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 11． R^1 が、 $-CH=CH_2$ である、実施形態 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 12． R^1 が、 $-CH=CH-CH_2-N(CH_3)_2$ である、実施形態 1 ～ 10

50

のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態13. R^1 が、 C_2-C_4 アルキニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ によって任意選択により置換される、実施形態1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態14. R^1 が、 $-C\equiv C-CH_3$ である、実施形態1～9及び13のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態15. Y が、 N である、実施形態1～14のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

10

実施形態16. Y が、 $C-R^Y$ である、実施形態1～14のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態17. Y が、 $C-R^Y$ であり、 R^Y が、 $-H$ である、実施形態1～14及び16のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態18. Y が、 $C-R^Y$ であり、 R^Y が、 $-F$ である、実施形態1～14及び16のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

20

実施形態19. V が、 O である、実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態20. V が、 S である、実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態21. V が、 $N-R^2$ である、実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

30

実施形態22. G が、 $-O-$ である、実施形態1～21のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態23. G が、 $-C(=O)-$ である、実施形態1～21のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態24. G が、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である、実施形態1～21のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態25. G が、 $-CH_2-$ である、実施形態1～21のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

40

実施形態26. R^4 が、 $-H$ である、実施形態1～25のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態27. R^4 が、ハロゲンである、実施形態1～25のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態28. R^5 が、 $-H$ である、実施形態1～27のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のう

50

ちのいずれかの混合物。

実施形態 29. R^5 が、ハロゲンである、実施形態 1～27 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 30. R^6 が、 $-H$ である、実施形態 1～29 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 31. R^6 が、ハロゲンである、実施形態 1～29 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 32. 以下からなる群から選択される、化合物：

10

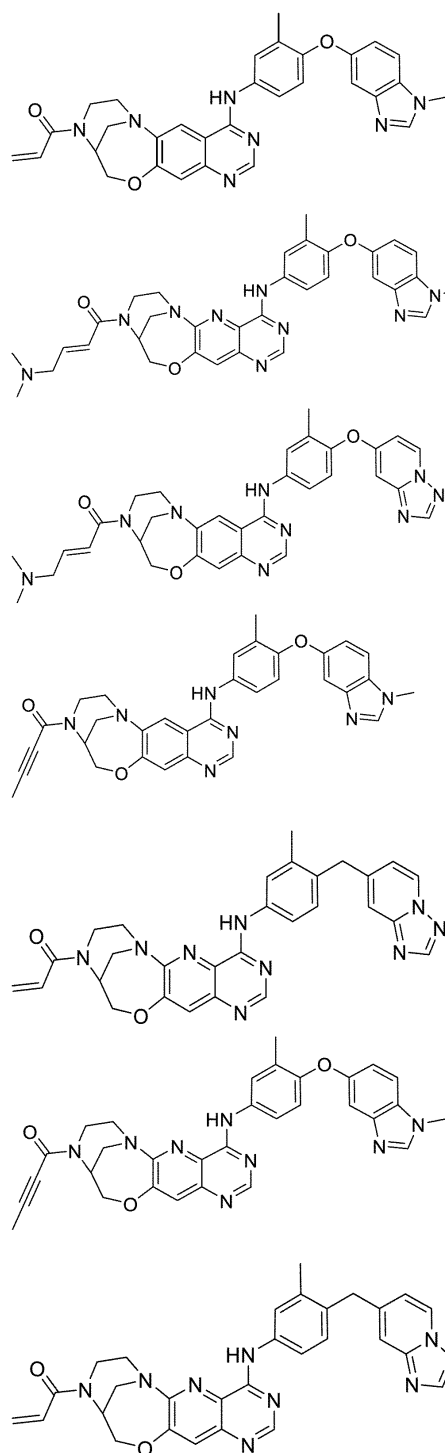
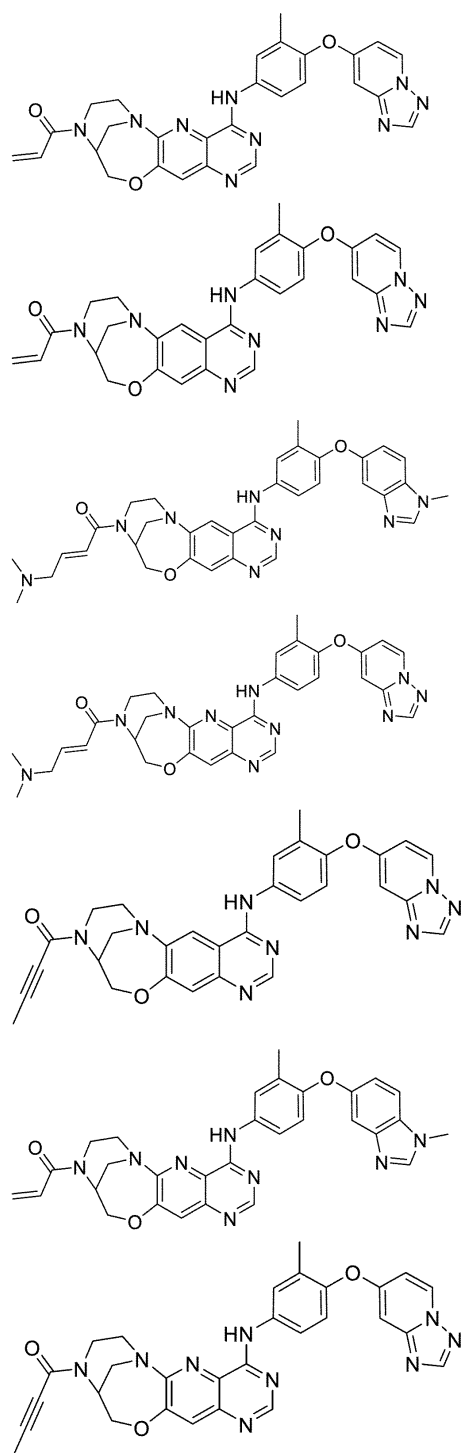
20

30

40

50

【化 170】



10

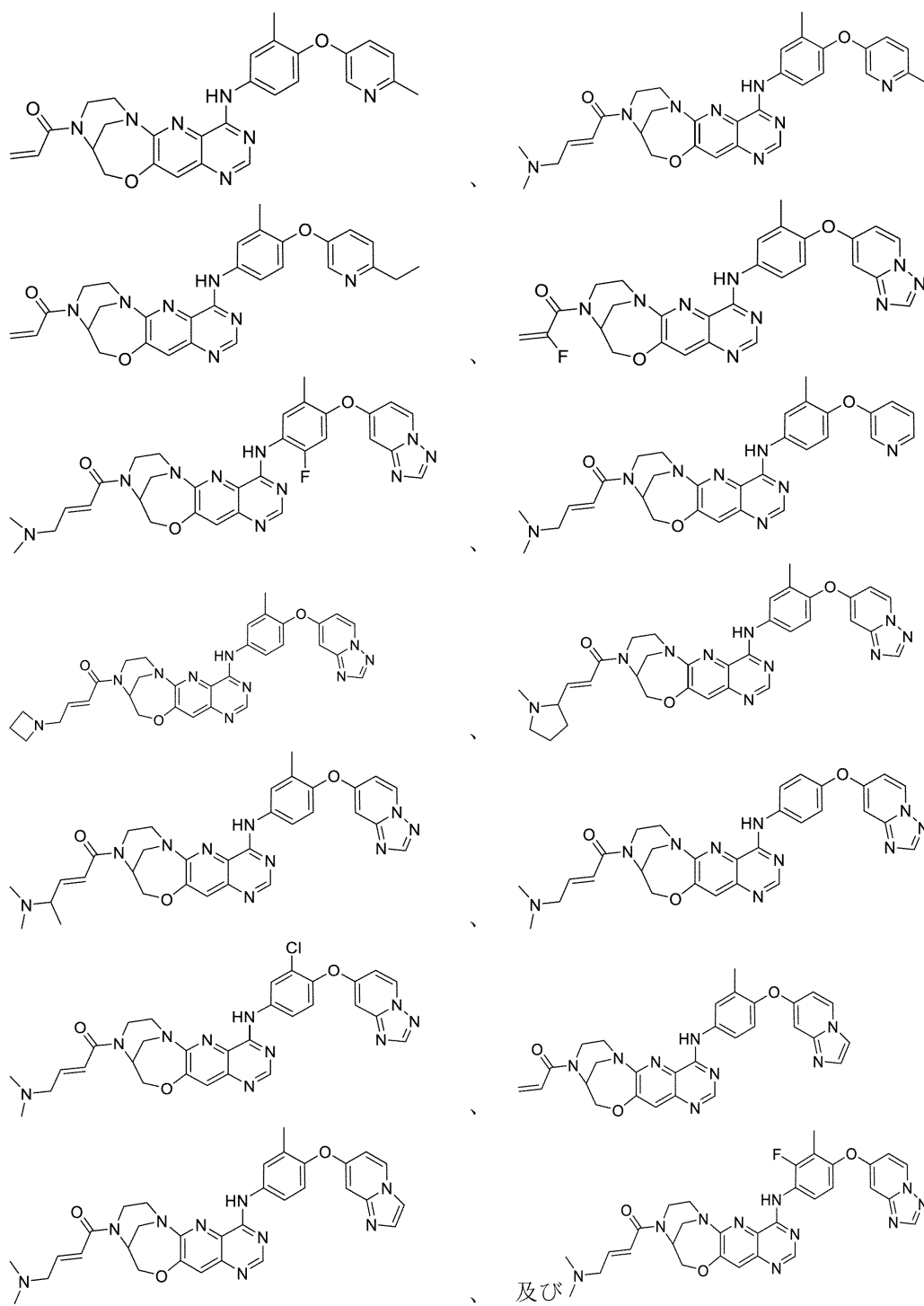
20

30

40

50

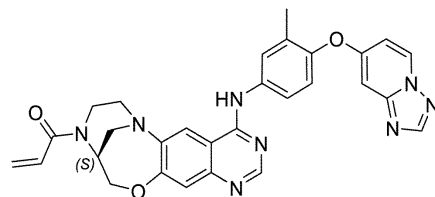
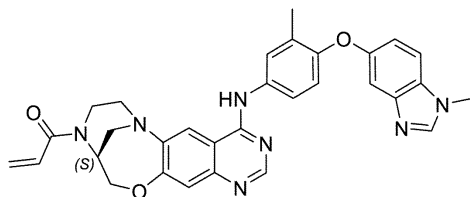
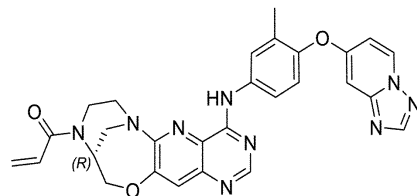
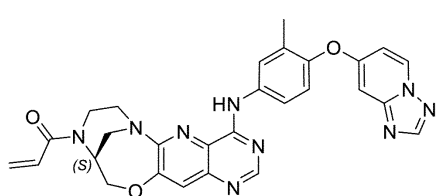
【化 1 7 1】



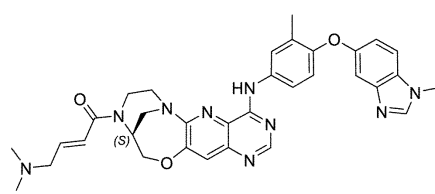
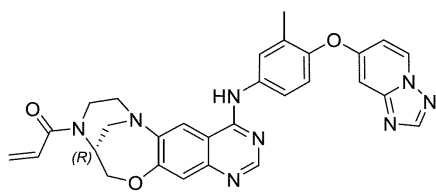
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 33. 以下からなる群から選択される、化合物：

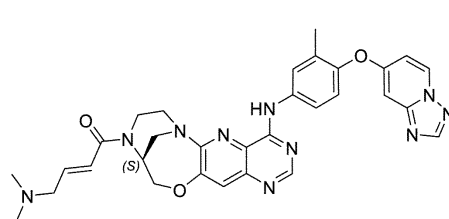
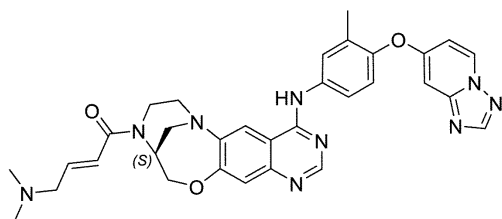
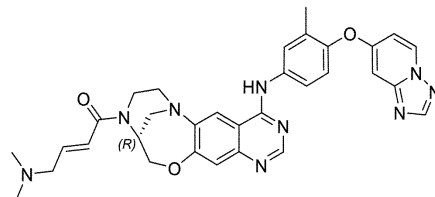
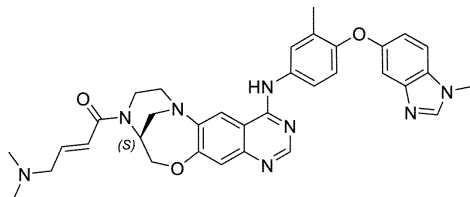
【化 1 7 2】



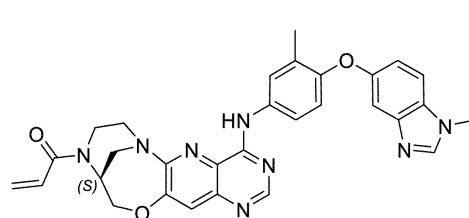
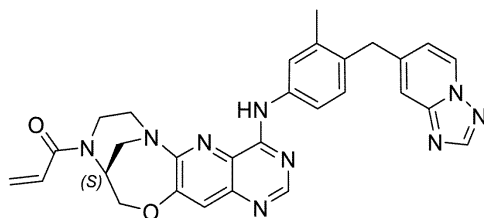
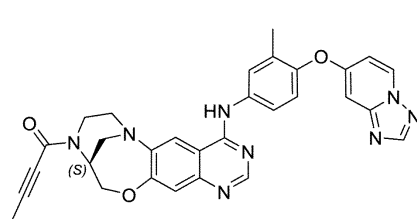
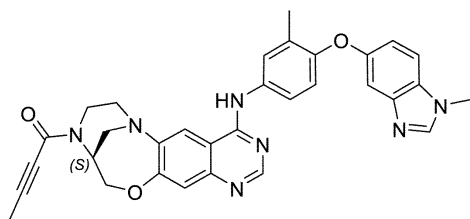
10



20



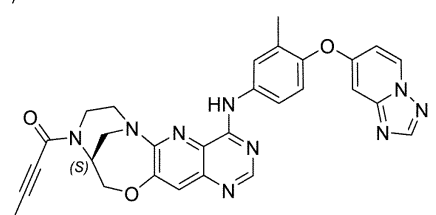
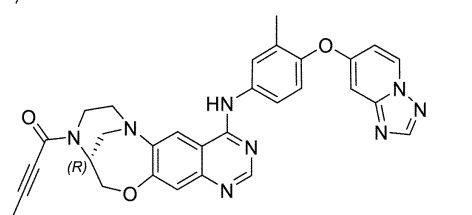
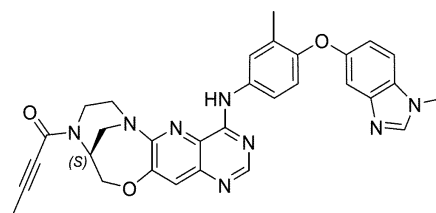
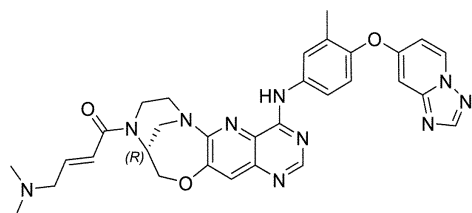
30



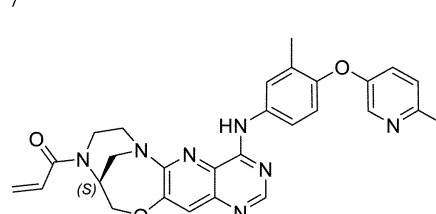
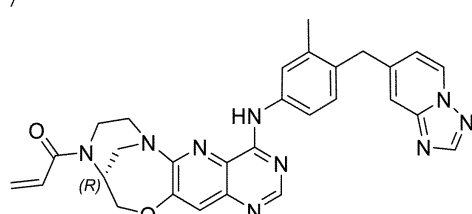
40

50

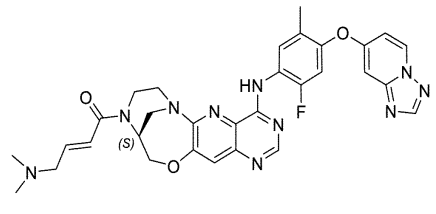
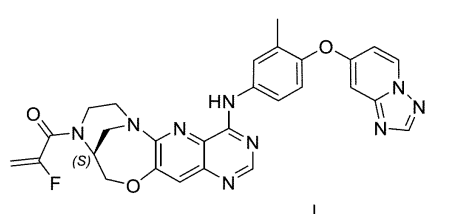
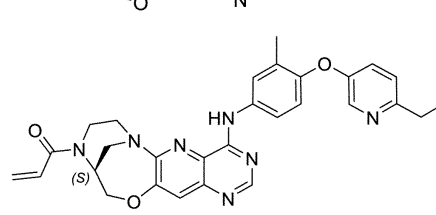
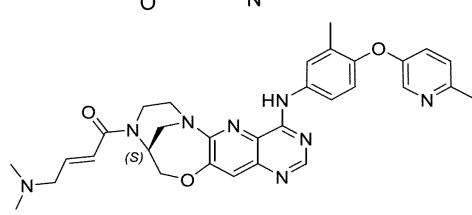
【化 1 7 3】



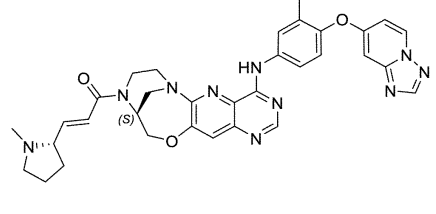
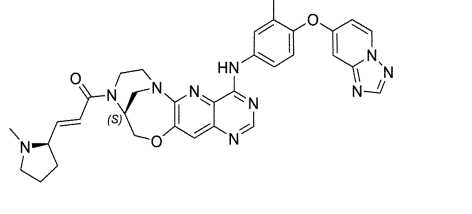
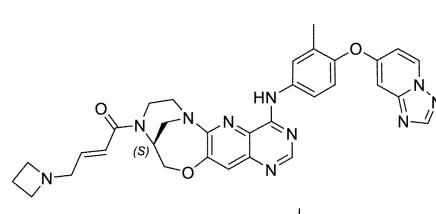
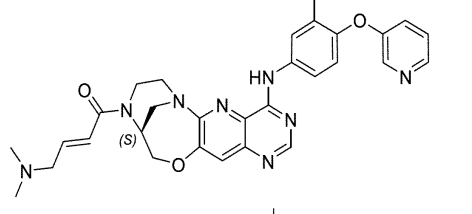
10



20



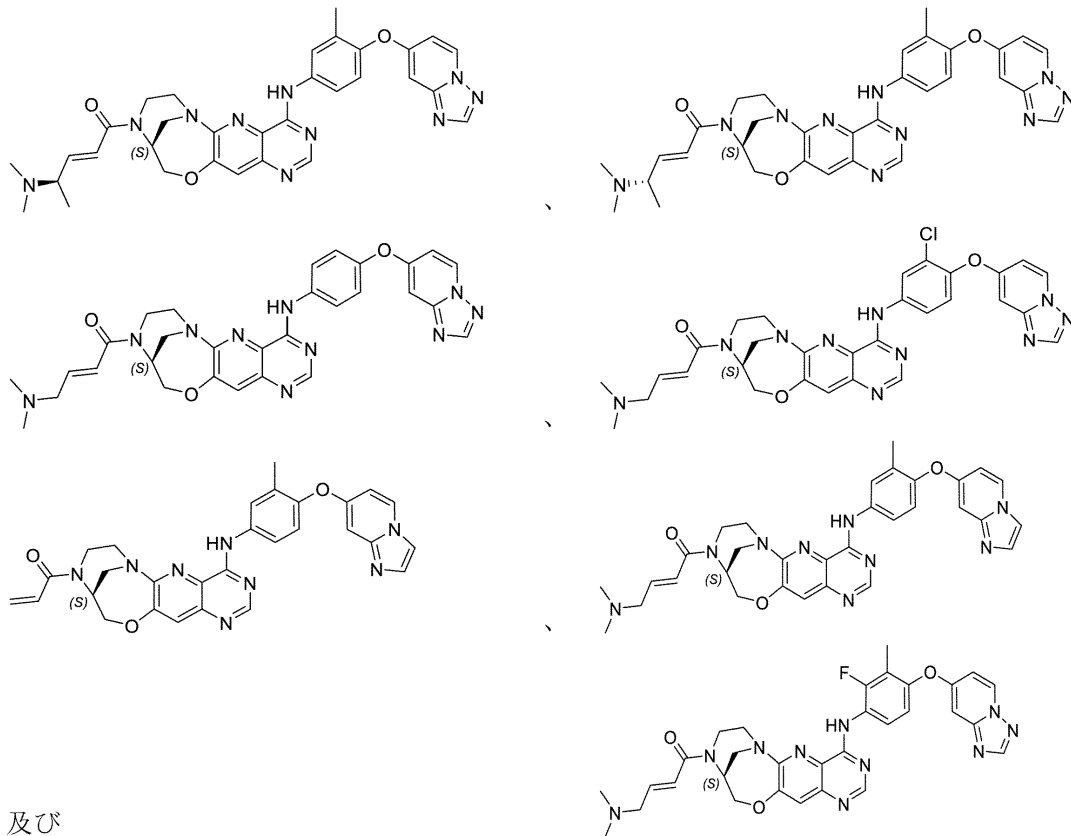
30



40

50

【化 1 7 4】



及び

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 34．実施形態 1～33 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

実施形態 35．ヒト受容体型チロシンキナーゼ ErbB2 または変異型のヒト ErbB2 のキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記 ErbB2 または前記変異型を、治療上有効な量の実施形態 1～33 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または治療上有効な量の実施形態 34 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

実施形態 36．前記変異型のヒト ErbB2 が、エクソン 20 に変異を含む、実施形態 35 に記載の方法。

実施形態 37．前記変異型のヒト ErbB2 が、A775__A776 ins YVMA、G778__P780 ins GSP、G776 del ins VC、P780__Y781 ins GSP、M774 del ins WL V、A775__G776 ins SVMA、A775__G776 ins I、G776 del ins LC、G778__S779 ins CPG、及び V777__G778 ins GSP からなる群から選択されるアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する 1 つ以上の変異を含む、実施形態 35 または実施形態 36 に記載の方法。

実施形態 38．前記変異型のヒト ErbB2 が、ErbB2 に疾患関連点変異を含む、実施形態 35 に記載の方法。

実施形態 39．前記変異型のヒト ErbB2 が、
(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y、H470Q、I655V、V659E、G660D、R678Q/C、L755R/S/P、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、及び N121

9 S からなる群から選択されるアミノ酸置換、または

(b) A 1 2 3 2 のフレームシフト

を導入する、E r b B 2 における 1 つ以上の点変異を含む、実施形態 3 5 または 3 8 に記載の方法。

実施形態 4 0 . がんを有する患者を治療する方法であって、前記患者に、治療上有効な量の実施形態 1 ~ 3 3 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または治療上有効な量の実施形態 3 4 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

実施形態 4 1 . 前記がんが、対照と比較して、E r b B 2 キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を含む、実施形態 4 0 に記載の方法。

実施形態 4 2 . 前記がんが、E r b B 2 のエクソン 2 0 に 1 つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む、実施形態 4 0 または実施形態 4 1 に記載の方法。

実施形態 4 3 . 前記がんが、A 7 7 5 _ A 7 7 6 i n s Y V M A 、 G 7 7 8 _ P 7 8 0 i n s G S P 、 G 7 7 6 d e l i n s V C 、 P 7 8 0 _ Y 7 8 1 i n s G S P 、 M 7 7 4 d e l i n s W L V 、 A 7 7 5 _ G 7 7 6 i n s S V M A 、 A 7 7 5 _ G 7 7 6 i n s I 、 G 7 7 6 d e l i n s L C 、 G 7 7 8 _ S 7 7 9 I n s C P G 、 及び V 7 7 7 _ G 7 7 8 i n s G S P からなる群から選択されるアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する、E r b B 2 のエクソン 2 0 における 1 つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む、実施形態 4 0 ~ 4 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 4 4 . 前記がんが、E r b B 2 に 1 つ以上の疾患関連点変異を有する細胞または細胞組織を含む、実施形態 4 0 または実施形態 4 1 に記載の方法。

実施形態 4 5 . 前記がんが、

(a) P 1 2 2 L 、 R 2 1 7 C 、 I 2 6 3 T 、 A 2 9 3 T 、 S 3 0 5 C 、 S 3 1 0 F / Y 、 H 4 7 0 Q 、 I 6 5 5 V 、 V 6 5 9 E 、 G 6 6 0 D 、 R 6 7 8 Q / C 、 L 7 5 5 R / S / P 、 I 7 6 7 M 、 D 7 6 9 H / N / Y 、 V 7 7 7 L / M 、 V 8 4 2 I 、 R 8 6 8 W 、 H 8 7 8 Y 、 E 9 3 0 K / D 、 E 1 0 2 1 Q 、 F 1 0 3 0 C 、 V 1 1 2 8 I 、 及び N 1 2 1 9 S からなる群から選択されるアミノ酸置換、または

(b) A 1 2 3 2 のフレームシフト

を導入する 1 つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織含む、実施形態 4 0 ~ 4 1 及び 4 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 4 6 . 前記がんが、肺癌、神経膠腫、皮膚癌、頭頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌または前立腺癌である、実施形態 4 0 ~ 4 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 4 7 . 前記がんが、非小細胞肺癌である、実施形態 4 0 ~ 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 4 8 . 前記患者が、前記がんに対して、少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または少なくとも 3 つの前治療を受けている、実施形態 4 0 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 4 9 . 前記前治療のうちの 1 つ以上が、ラパチニブ、ネラチニブ、アフアチニブ、ピロチニブ、ポジオチニブ、T A K - 7 8 8 、 及びツカチニブからなる群から選択される、実施形態 4 8 に記載の方法。

実施形態 5 0 . 前記方法が、1 つ以上の追加の抗がん剤を投与することを更に含む、実施形態 4 0 ~ 4 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 5 1 . 式 (I ') の化合物

10

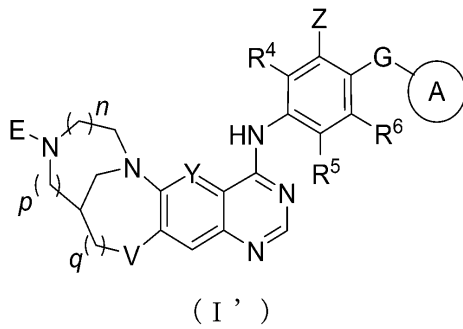
20

30

40

50

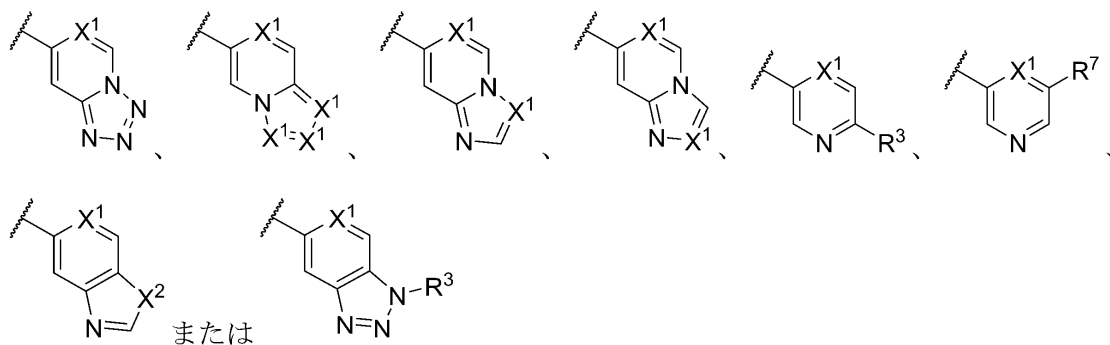
【化 1 7 5】



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物（式中、環 A は、

【化 1 7 6】



20

であり、

E は、 $-C(=O)-R^1$ であり、

G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、

30

V は、O、S、または $N-R^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり、

X^2 は、O、S、または $N-R^3$ であり、

Y は、N または $C-R^y$ であり、ここで、 R^y は、 $-H$ または $-F$ であり、

Z は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3～7 員の炭素連結 N-ヘテロシクロアルキル、または $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の N-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換され、

40

R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4 個のフッ素によって任意選択により置換され、

R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、

R^4 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^5 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

50

R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、

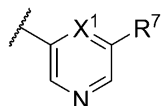
n は、1 または 2 であり、

p は、0 または 1 であり、

q は、1 または 2 である)。

実施形態 52. 環 A が、

【化 177】

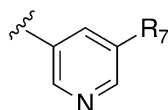


10

である、実施形態 51 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 53. 環 A が、

【化 178】



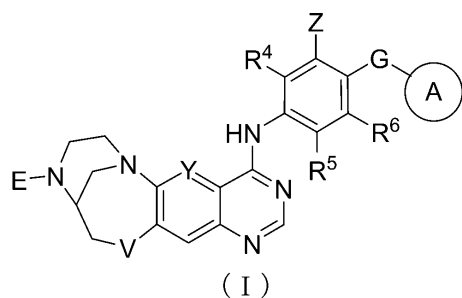
20

である、実施形態 51 または 52 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 54. R^7 が、 $-F$ である、実施形態 52 もしくは 53 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 55. 前記化合物が、式 (I) の化合物

【化 179】



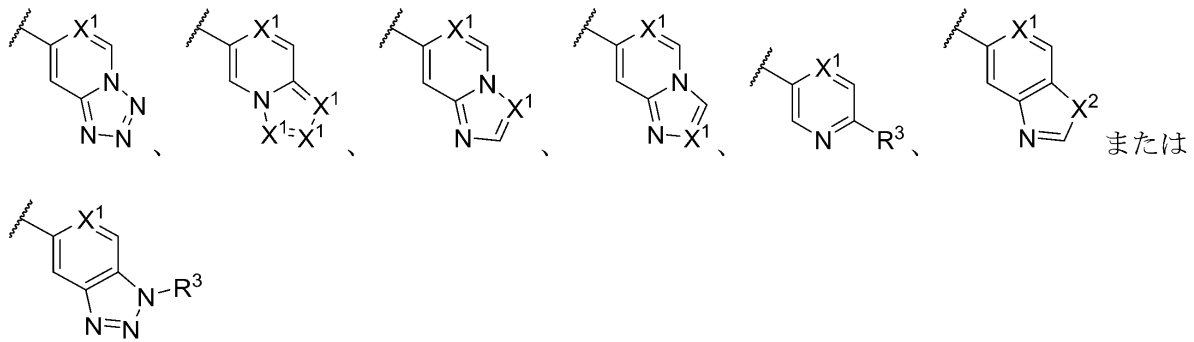
30

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物 (式中、
環 A は、

40

50

【化 180】



10

であり、

E は、 $-C(=O)-R^1$ であり、

G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、

V は、O、S、または $N-R^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり、

X^2 は、O、S、または $N-R^3$ であり、

20

Y は、N または $C-R^Y$ であり、ここで、 R^Y は、 $-H$ または $-F$ であり、

Z は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3～7 員の炭素連結 N-ヘテロシクロアルキル、または $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1～4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の N-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換され、

30

R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4 個のフッ素によって任意選択により置換され、

R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、

R^4 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^5 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

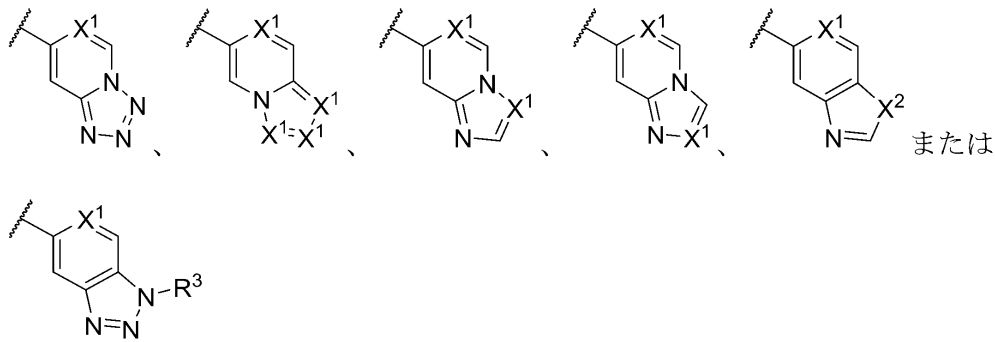
R^6 は、 $-H$ またはハロゲンである) である、実施形態 51 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 56 . 環 A が、

40

50

【化 1 8 1】

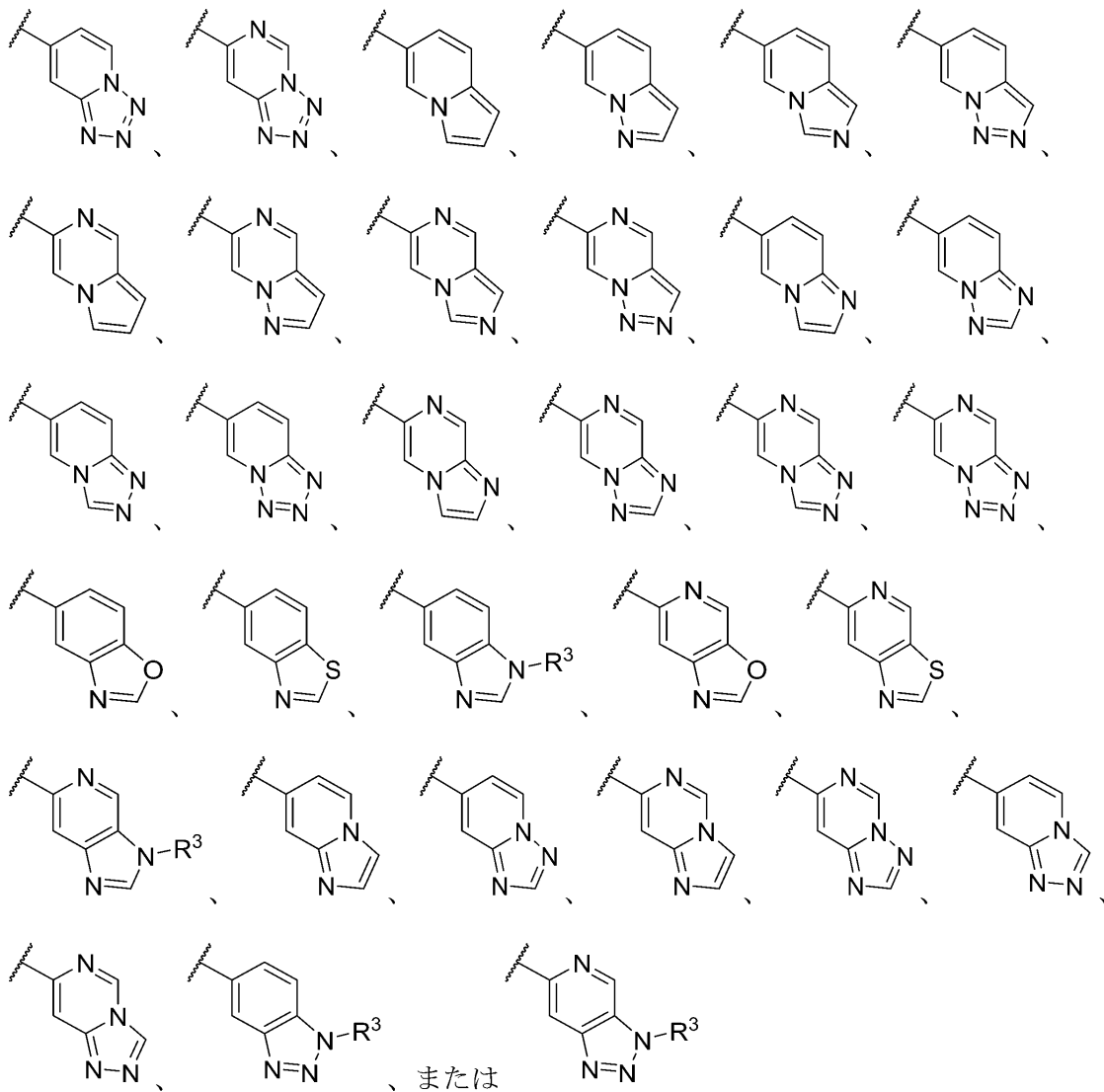


10

である、実施形態 5 1 または 5 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 5 7 . 環 A が、

【化 1 8 2】



20

30

40

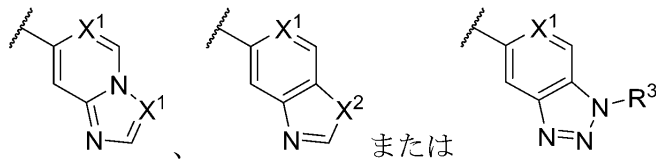
である、実施形態 5 1、5 5 及び 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混

50

合物。

実施形態 58．環 A が、

【化 183】

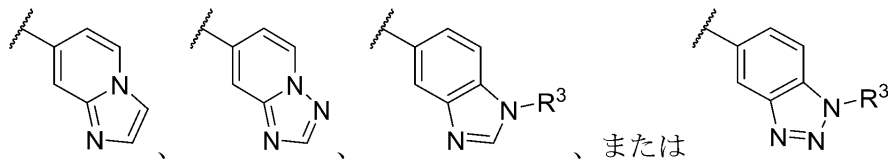


10

である、実施形態 51、55 及び 56 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 59．環 A が、

【化 184】

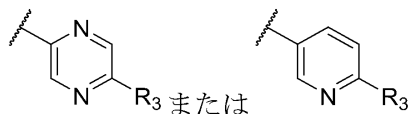


20

である、実施形態 51 及び 55～58 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 60．環 A が、

【化 185】



30

である、実施形態 51 または 55 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 61． R^3 が、 $-CH_3$ である、実施形態 51 及び 55～60 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 62．Z が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH_3$ である、実施形態 51～61 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

40

実施形態 63．Z が、 $-CH_3$ である、実施形態 51～62 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 64． R^1 が、 C_2-C_4 アルケニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ によって任意選択により置換される、実施形態 51～63 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 65． R^1 が、 $-CH=CH_2$ である、実施形態 51～64 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、ま

50

たは前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 66. R^1 が、 $-CH=CH-CH_2-N(CH_3)_2$ または $-CH=CH-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ である、実施形態 51～64 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 67. R^1 が、 C_2-C_4 アルキニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ によって任意選択により置換される、実施形態 51～63 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 68. R^1 が、 $-C\equiv C-CH_3$ である、実施形態 51～63 及び 67 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

10

実施形態 69. Y が、 N である、実施形態 51～68 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 70. Y が、 $C-R^Y$ である、実施形態 51～68 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 71. Y が、 $C-R^Y$ であり、 R^Y が、 $-H$ である、実施形態 51～68 及び 70 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

20

実施形態 72. Y が、 $C-R^Y$ であり、 R^Y が、 $-F$ である、実施形態 51～68 及び 70 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 73. V が、 O である、実施形態 51～72 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 74. V が、 S である、実施形態 51～72 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

30

実施形態 75. V が、 $N-R^2$ である、実施形態 51～72 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 76. G が、 $-O-$ である、実施形態 51～75 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 77. G が、 $-C(=O)-$ である、実施形態 51～75 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 78. G が、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である、実施形態 51～75 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

40

実施形態 79. G が、 $-CH_2-$ である、実施形態 51～75 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 80. R^4 が、 $-H$ である、実施形態 51～79 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 81. R^4 が、ハロゲンである、実施形態 51～79 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前

50

述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 82. R^5 が、 $-H$ である、実施形態 51～81 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 83. R^5 が、ハロゲンである、実施形態 51～81 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 84. R^6 が、 $-H$ である、実施形態 51～83 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 85. R^6 が、ハロゲンである、実施形態 51～83 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 86. 以下からなる群から選択される、化合物：

10

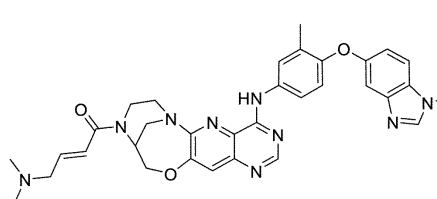
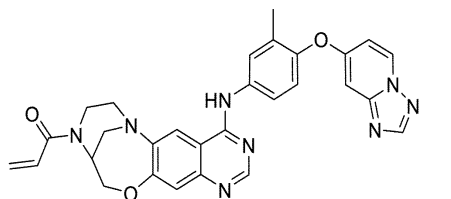
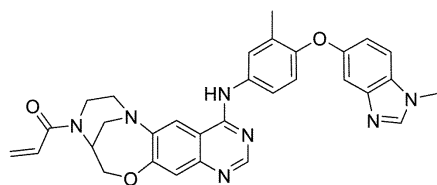
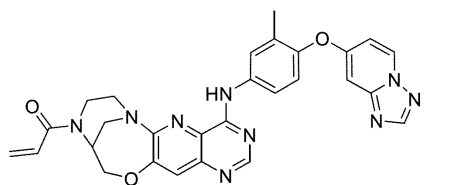
20

30

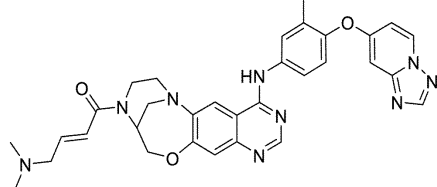
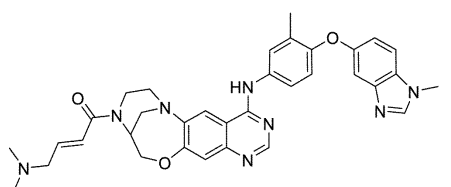
40

50

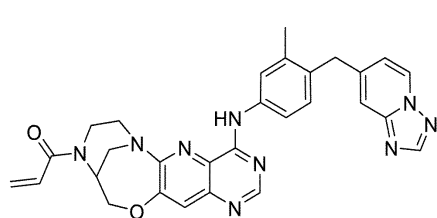
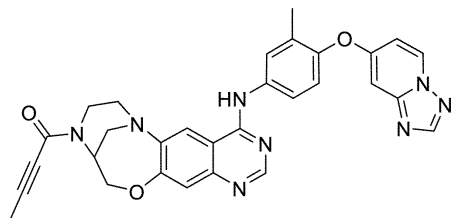
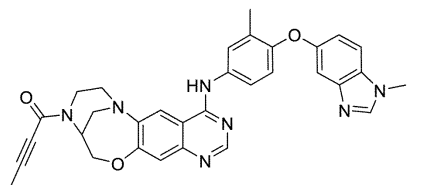
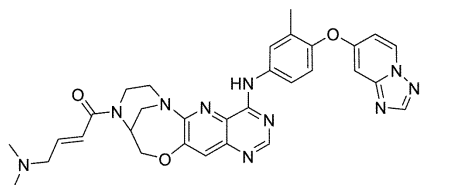
【化 1 8 6】



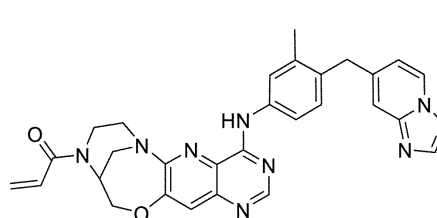
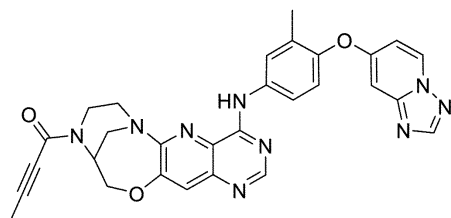
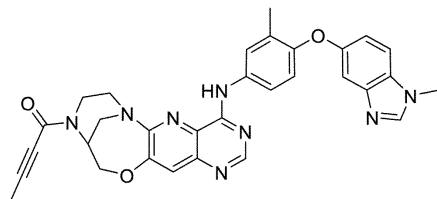
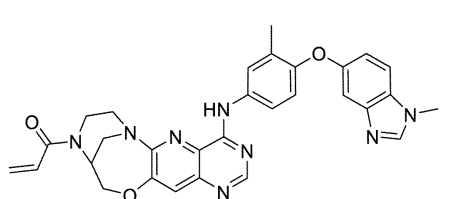
10



20



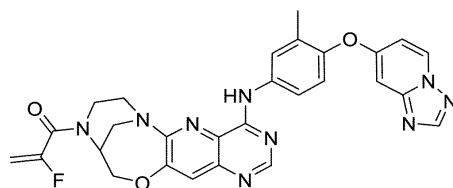
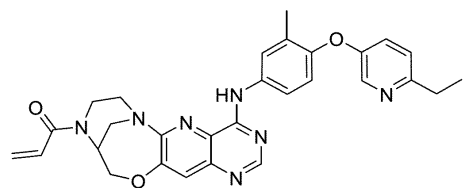
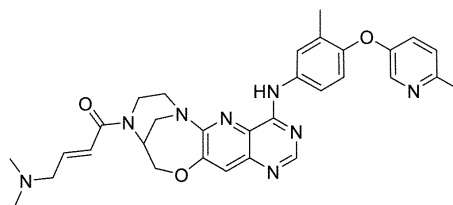
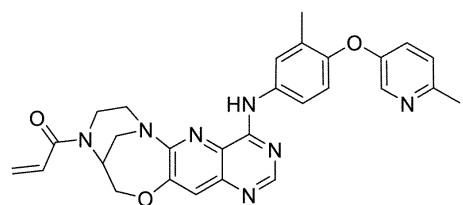
30



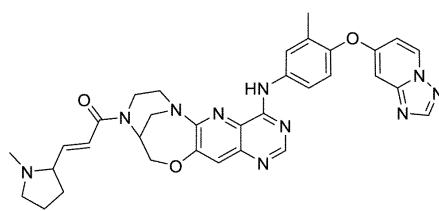
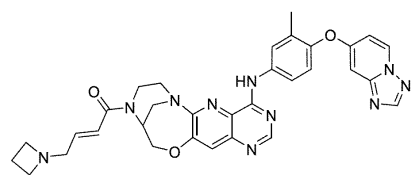
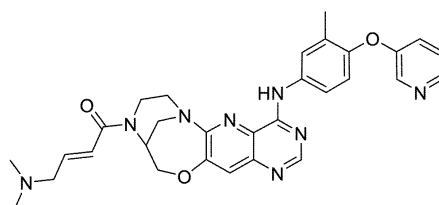
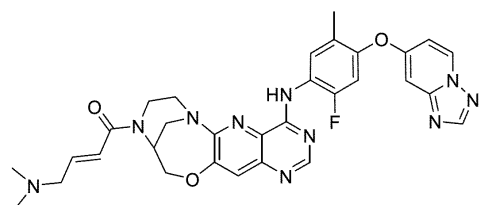
40

50

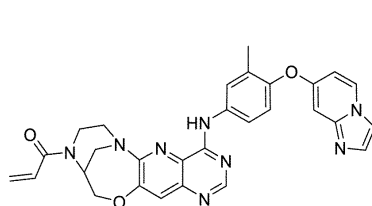
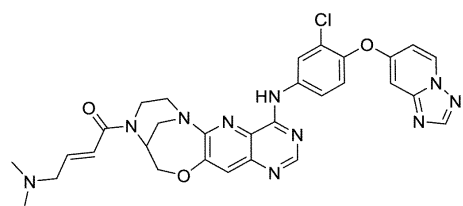
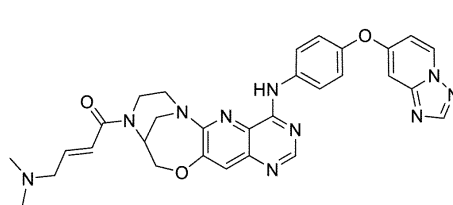
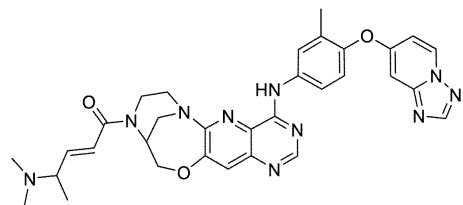
【化 1 8 7】



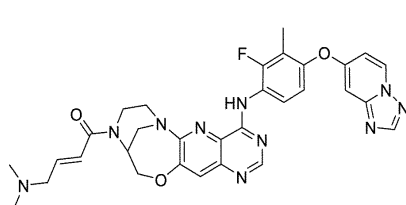
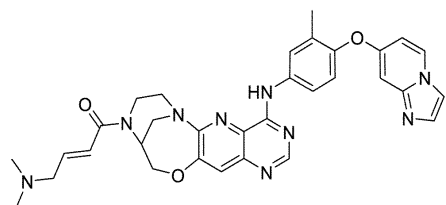
10



20



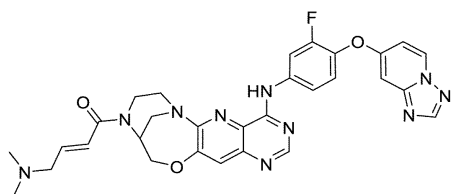
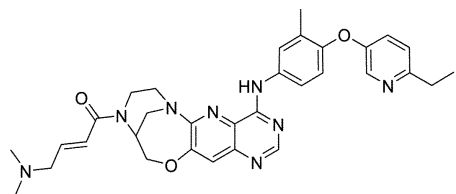
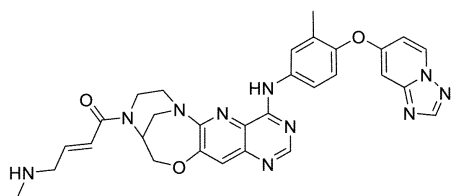
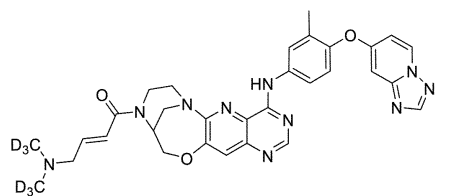
30



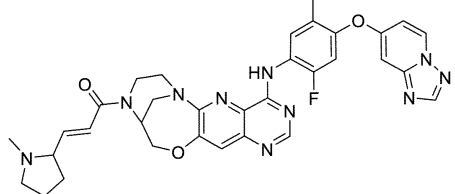
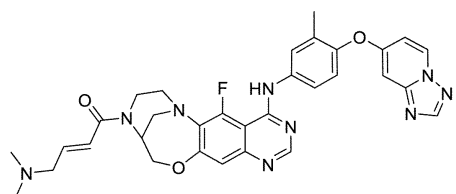
40

50

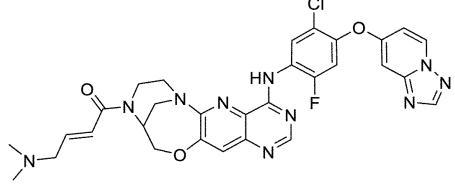
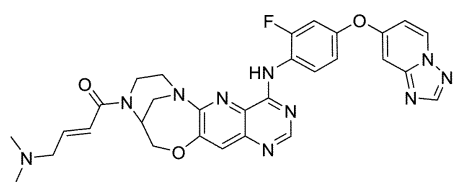
【化 1 8 8】



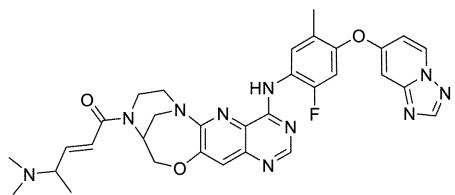
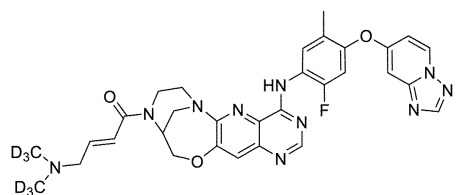
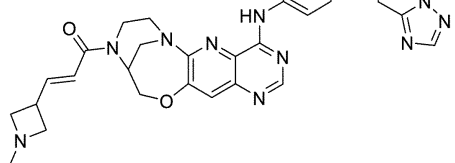
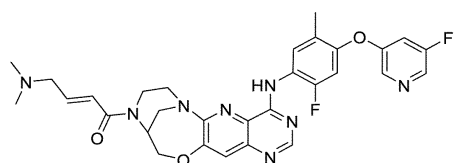
10



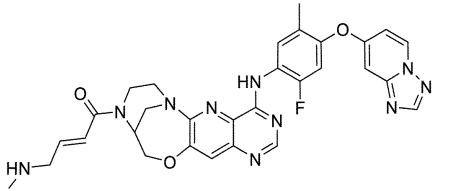
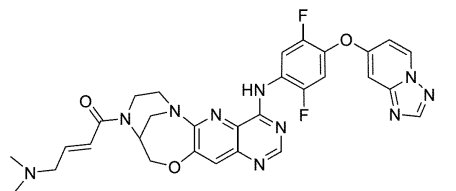
20



30

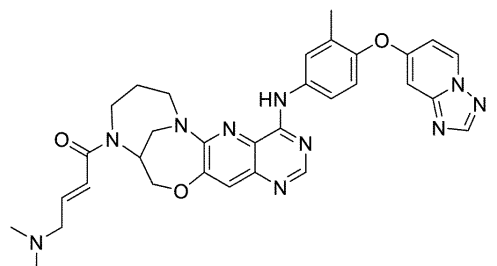
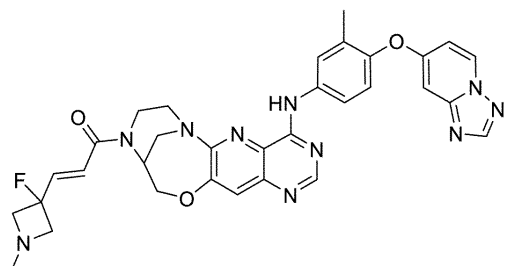
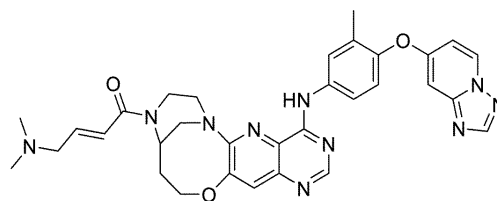
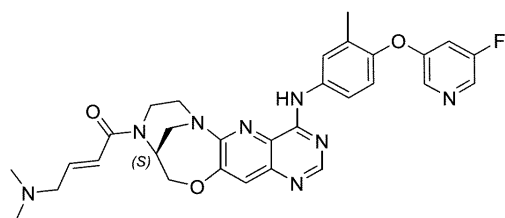


40

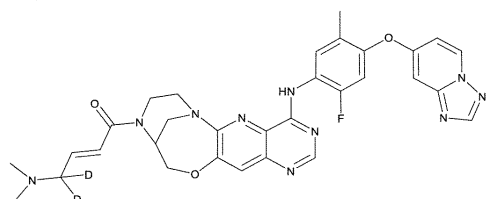
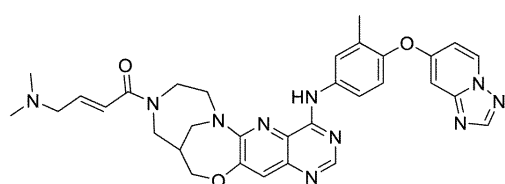


50

【化 1 8 9】

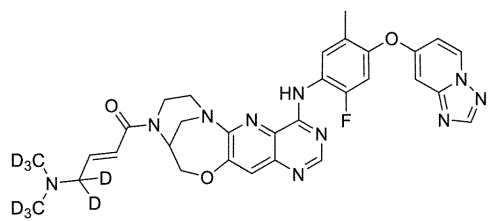


10



20

及び



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

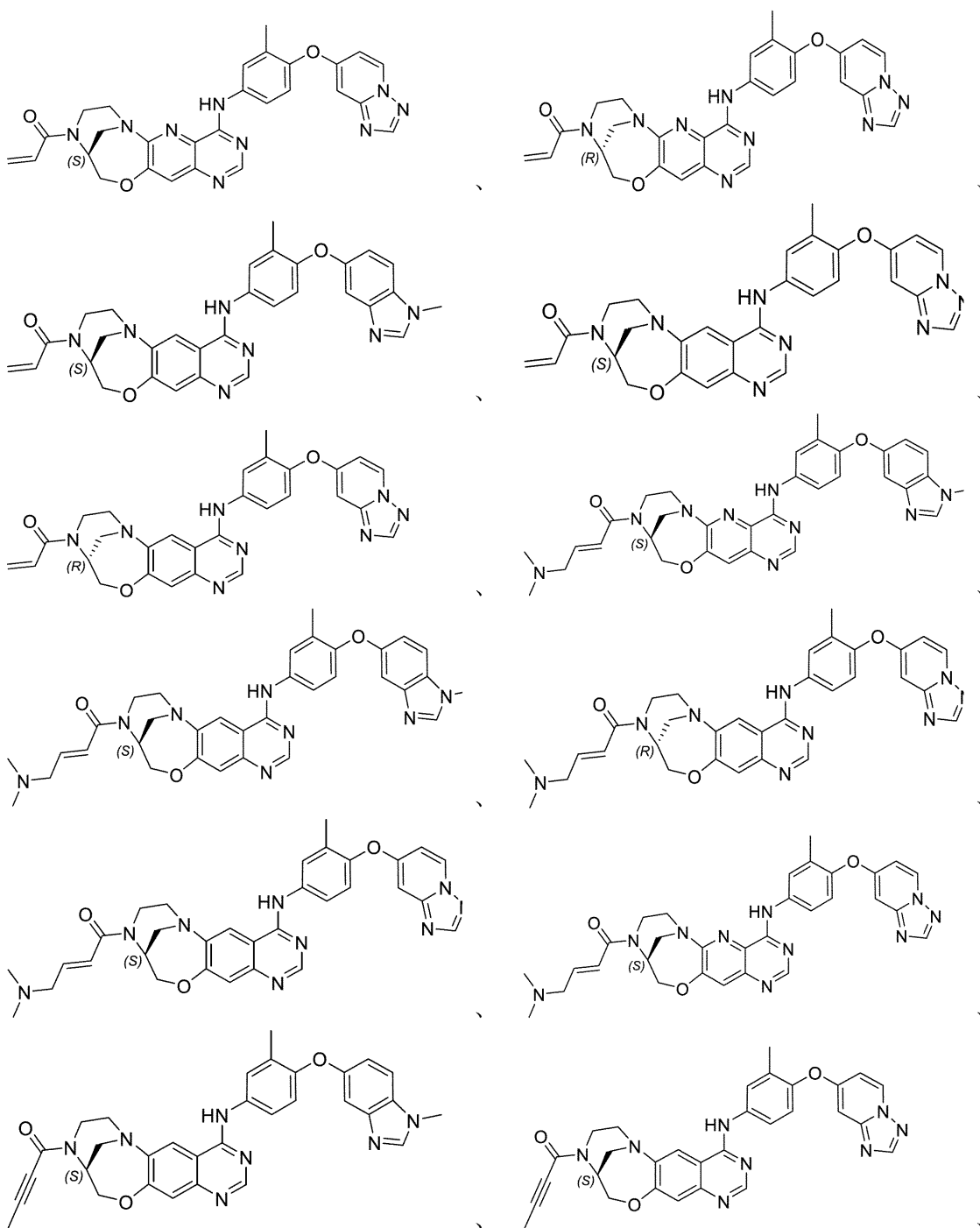
実施形態 87. 以下からなる群から選択される、化合物：

30

40

50

【化 190】



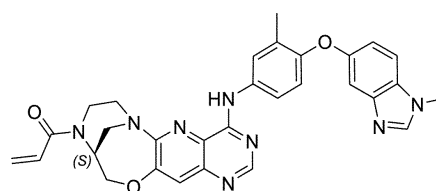
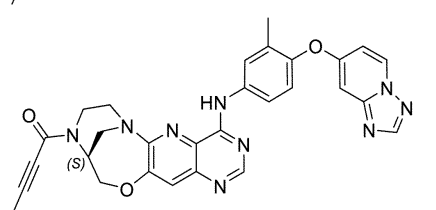
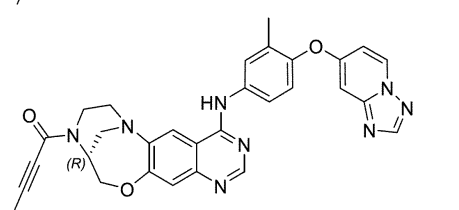
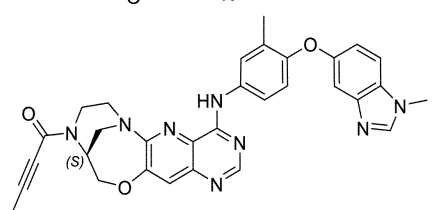
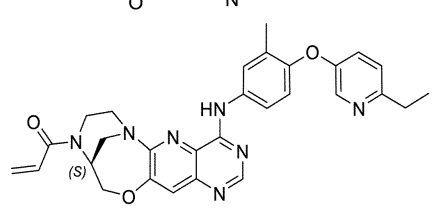
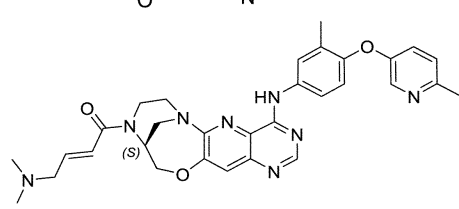
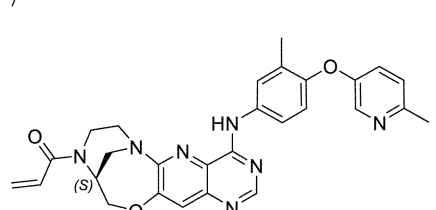
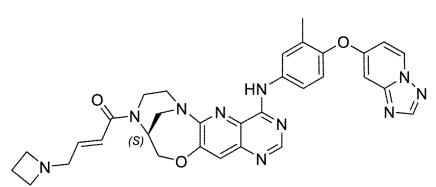
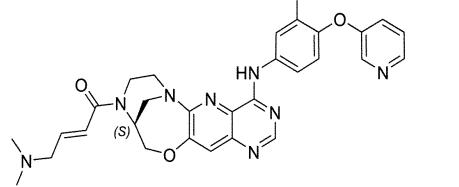
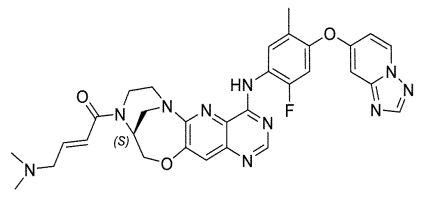
10

20

30

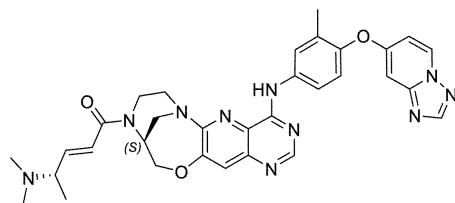
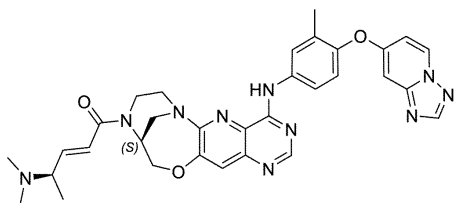
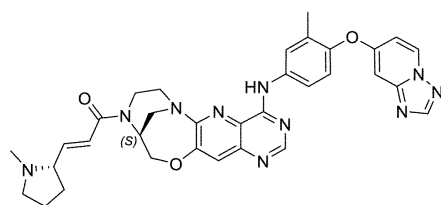
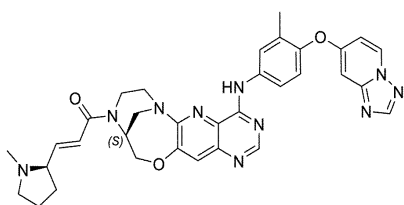
40

50

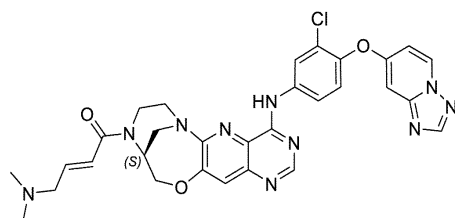
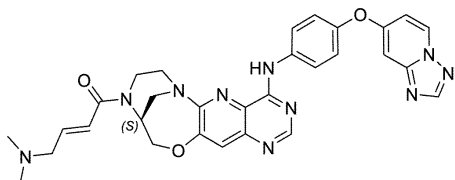
C=C(C)N1CC[C@H]2C[C@@H](C1)O[C@@H](C2)c3nc4ncnc4nc3Nc5ccc(cc5C)c6ccc7ncnc76CN(C)C/C=C/C(=O)N1CC[C@H]2C[C@@H](C1)OC3=C2C=NC4=C3N=CN=C4Nc5ccc(OC6=CC=NC=N6)cc5C=CNC(=O)N1CC[C@H]2C[C@@H](C1)OC3=CC=C4N=CN=C5C3=CC=CC4=NC5=NC6=CC=C(NC6Cc7ccc(C)cc7)c8ccnnc8C=C(F)N1CC[C@H](C2=CC=CC=C2N2C3=CC=CC=C3N2C4=CC=CC=C4N5C6=CC=CC=C6N5)O1

40

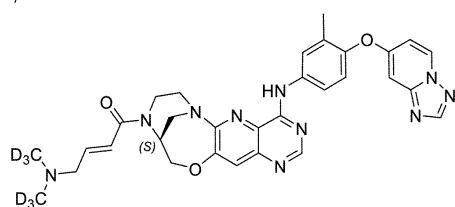
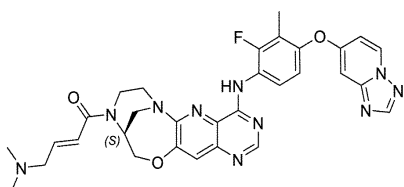
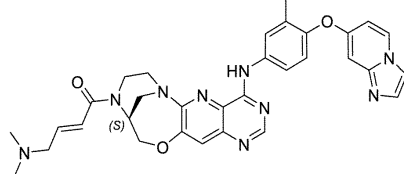
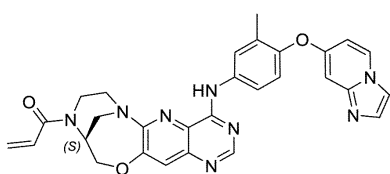
【化 1 9 2】



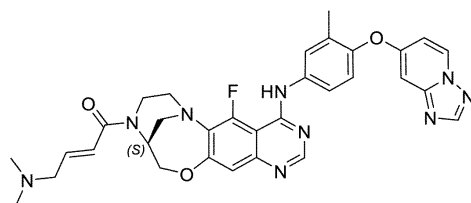
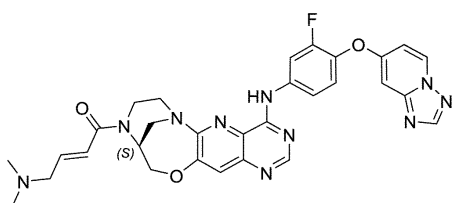
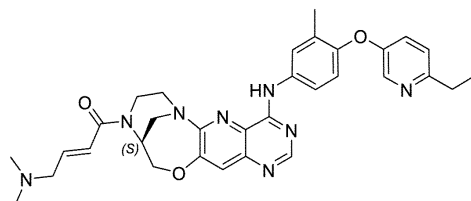
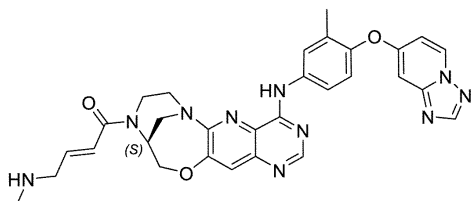
10



20



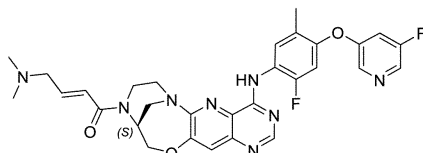
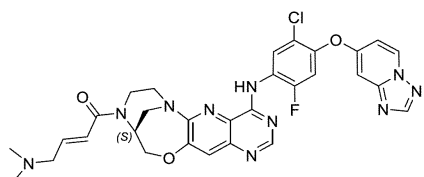
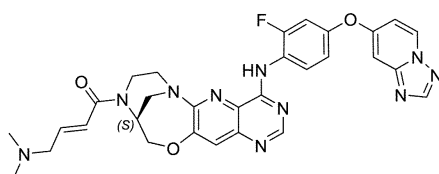
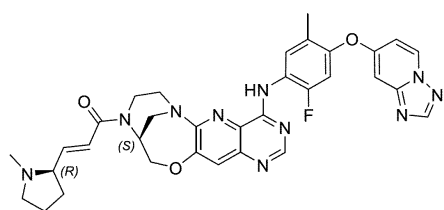
30



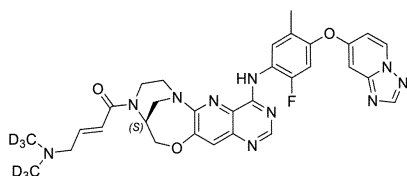
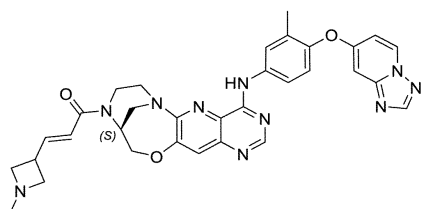
40

50

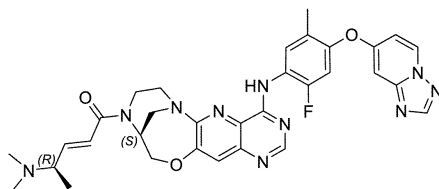
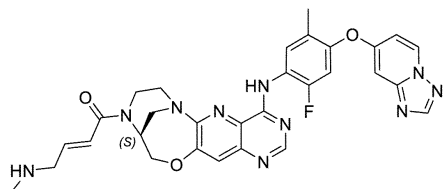
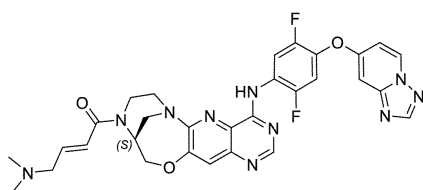
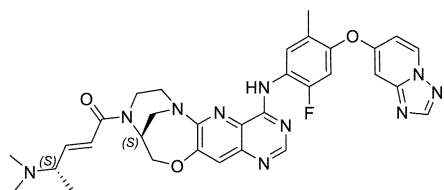
【化 1 9 3】



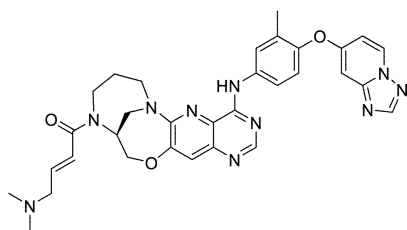
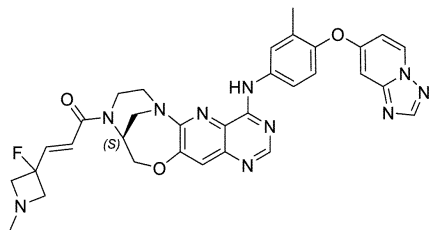
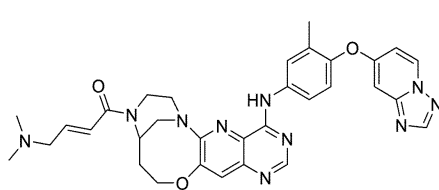
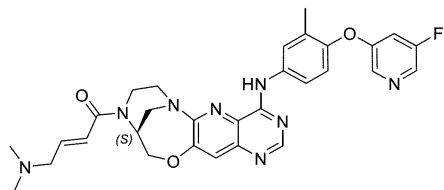
10



20



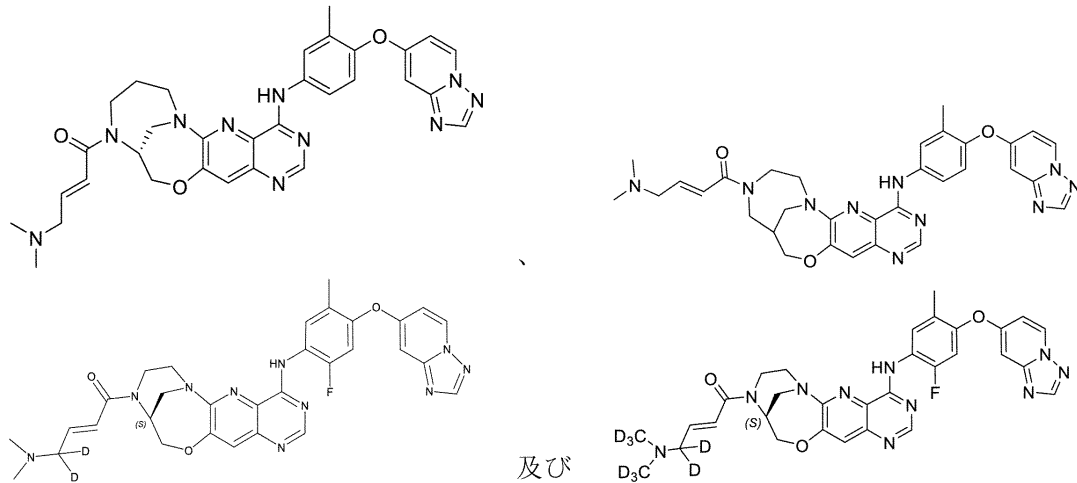
30



40

50

【化 1 9 4】



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

実施形態 88. 実施形態 51～87 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

20

実施形態 89. ヒト受容体型チロシンキナーゼ ErbB2 または変異型のヒト ErbB2 のキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記 ErbB2 または前記変異型を、治療上有効な量の実施形態 51～87 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または治療上有効な量の実施形態 88 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

実施形態 90. 前記変異型のヒト ErbB2 が、エクソン 20 に変異を含む、実施形態 89 に記載の方法。

実施形態 91. 前記変異型のヒト ErbB2 が、A775_A776 ins YVMA、A775_A776 ins AYVM、A775_A776 ins YVMS、A775_A776 ins VVMA、A775_A776 ins MMAY、A775_A776 ins YVMA-R678Q、G778_P780 ins GSP、G776 del ins VC、P780_Y781 ins GSP、M774 del ins WL V、A775_G776 ins SVM A、A775_G776 ins I、G776 del ins LC、G776 del ins LV、G776 del ins VV、G776 ins IC、G776 del ins CVC、G776 del ins AVGS、G776 del ins AVGA、G776 del ins AVGC G776_V777 ins Leu、G776_V777 ins VGS、G778_S779 ins CPG; V777_G778 ins GSP、V777_G778 ins GC、V777_G778 ins CG、V777_G778 ins Q、V777_G778 ins G、G778_S779 ins LPS、及び G778_S779 ins AVG からなる群から選択されるアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する 1 つ以上の変異を含む、実施形態 89 または実施形態 90 に記載の方法。

30

40

実施形態 92. 前記変異型のヒト ErbB2 が、ErbB2 に疾患関連点変異を含む、実施形態 89 に記載の方法。

実施形態 93. 前記変異型のヒト ErbB2 が、

(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y/P、H470Q、I655V、V659E/D、L674F、G660D、R678Q/C、L755R/S/P/Y/M、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V842I、G776S/C/V/A、V773M、L869R、Y803F、H878Y、R896G、及び E1

50

195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または

(b) A1232のフレームシフト

を導入する、ErbB2における1つ以上の点変異を含む、実施形態89または実施形態92に記載の方法。

実施形態94. 前記変異型のヒトErbB2が、HER2のアミノ末端切断型カルボキシル末端断片を含む、実施形態90に記載の方法。

実施形態95. がんを有する患者を治療する方法であって、前記患者に、治療上有効な量の実施形態51～87のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または治療上有効な量の実施形態88に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

実施形態96. 前記がんが、対照と比較して、ErbB2キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を含む、実施形態95に記載の方法。

実施形態97. 前記がんが、ErbB2のエクソン20に1つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む、実施形態95または実施形態96に記載の方法。

実施形態98. 前記がんが、A775_A776insYVMA、A775_A776insAYVM、A775_A776insYVMS、A775_A776insVVMA、A775_A776insMMAY、A775_A776insYVMA-R678Q、G778_P780insGSP、G776delinsVC、P780_Y781insGSP、M774delinsWL V、A775_G776insSVMA、A775_G776insI、G776delinsLC、G776delinsLV、G776delinsVV、G776insIC、G776delinsCVC、G776delinsAVGS、G776delinsAVGA、G776delinsAVGCG776_V777insLeu、G776_V777insVGS、G778_S779insCPG; V777_G778insGSP、V777_G778insGC、V777_G778insCG、V777_G778insQ、V777_G778insG、G778_S779insLPS、及びG778_S779insAVGからなる群から選択されるアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する、ErbB2のエクソン20における1つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む、実施形態95～97のいずれか1つに記載の方法。

実施形態99. 前記がんが、ErbB2に1つ以上の疾患関連点変異を有する細胞または細胞組織を含む、実施形態95または実施形態96に記載の方法。

実施形態100. 前記がんが、

(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F/Y/P、H470Q、I655V、V659E/D、L674F、G660D、R678Q/C、L755R/S/P/Y/M、I767M、D769H/N/Y、V777L/M、V842I、R868W、H878Y、E930K/D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V842I、G776S/C/V/A、V773M、L869R、Y803F、H878Y、R896G、及びE1195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または

(b) A1232のフレームシフト

を導入する1つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織を含む、実施形態95、96、及び99のいずれか1つに記載の方法。

実施形態101. 前記がんが、HER2のアミノ末端切断型カルボキシル末端断片を有するか、発現するか、または過剰発現する、細胞または細胞組織を含む、実施形態95または96に記載の方法。

実施形態102. 前記がんが、肺癌、神経膠腫、皮膚癌、頭頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌または前立腺癌である、実施形態95～101のいずれか1つに記載の方法。

実施形態103. 前記がんが、非小細胞肺癌である、実施形態95～102のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

実施形態104. 前記患者が、前記がんに対して、少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つの前治療を受けている、実施形態95～103のいずれか1つに記載の方法。

実施形態105. 前記前治療のうちの1つ以上が、ラパチニブ、ネラチニブ、アファチニブ、ピロチニブ、ポジオチニブ、TAK-788、及びツカチニブからなる群から選択される、実施形態104に記載の方法。

実施形態106. 前記方法が、1つ以上の追加の抗がん剤を投与することを更に含む、実施形態95～105のいずれか1つに記載の方法。

実施形態107. 前記方法が、抗HER2抗体または抗HER2薬物コンジュゲートを投与することを更に含む、実施形態106に記載の方法。

実施形態108. 前記方法が、KADCYLA（登録商標）（ado-トラスツズマブエムタンシン）、ENHERTU（登録商標）（fam-トラスツズマブデルクスステカン-nxki）、またはその任意のバイオシミラーを投与することを更に含む、実施形態106または107に記載の方法。

【0161】

VIII. 一般的な合成方法

本開示の化合物は、以下に概略され、以下の実施例でより具体的に記載される多数のプロセス（以下の実施例で提供されるスキームなど）によって調製され得る。以下のプロセスの説明において、示される式で使用される記号は、本明細書の式に関連して上記される基を表すものと理解されたい。

【0162】

以下の調製において記載される中間体は、多数の窒素保護基、ヒドロキシ保護基、及び酸保護基、例えば、エステルを含有し得る。可変的な保護基は、特定の反応条件及び実行される特定の変換に応じて、各出現において同一であっても異なってもよい。保護条件及び脱保護条件は、当業者によく知られており、文献に記載されている。例えば、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Greene and P. Wuts, eds., 2d ed., 1991) を参照されたい。

【0163】

ある特定の立体化学中心は明記されておらず、ある特定の置換基は明確化のために以下のスキームにおいて除外されているが、これはスキームの教示を限定することを意図するものではない。更に、個々の異性体、エナンチオマー、及びジアステレオマーは、当業者であれば、本発明の化合物の合成における任意の簡便な時点で、選択的結晶化技術またはキラルクロマトグラフィーなどの方法によって分離または分割することができる（例えば、J. Jacques, et al., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E. L. Eliel and S. H. Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds”, Wiley-Interscience, 1994 参照）。

【0164】

本発明の化合物またはその塩は、当該技術分野において知られている様々な手順によって調製することができ、そのいくつかが以下の実施例に例示される。記載される各経路の具体的な合成ステップは、本発明の化合物またはその塩を調製するために、様々な様式で組み合わせることができる。各ステップの生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、トリチュレーション、及び結晶化を含む、当該技術分野においてよく知られている従来の方法によって回収することができる。試薬及び出発物質は、当業者に容易に入手可能なものである。その他のものは、構造的に同様の既知の化合物の合成に類似した有機化学及び複素環化学の標準的な技術、ならびに任意の新規手順を含む以下に続く実施例に記載される手順によって作製することができる。

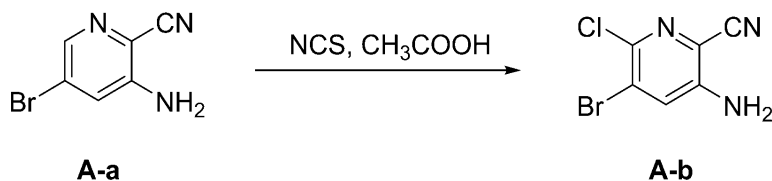
【0165】

式 (I')、(I)、(I'-a-1)、(I'-a-2)、(I'-a-3)、(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、(I'-b-1)、(I'-b-2)、(I-b-1)、(I-b-2)、(I'-c-1)、(I'-c-2)、(I'-c-3)、(I'-c-4)、(I'-c-5)、(I'-c-6)、(I-c-1)、(I-c-2)、(I-c-3)、(I-c-4)、(I-c-5)、(I-c-6)、(I'-d-1)、(I'-d-2)、(I'-d-3)、(I'-d-4)、(I'-d-5)、(I'-d-6)、(I'-d-7)、(I-d-1)、(I-d-2)、(I-d-3)、(I-d-4)、(I-d-5)、(I-d-6)、(I-d-7)、(I'-e-1)、(I'-e-2)、(I'-e-3)、(I'-e-4)、(I'-e-5)、(I'-e-6)、(I'-e-7)、(I'-e-8)、(I-e-1)、(I-e-2)、(I-e-3)、(I-e-4)、(I-e-5)、(I-e-6)、(I-e-7)、(I'-f-1)、(I'-f-2)、(I'-f-3)、(I'-f-4)、(I'-f-5)、(I'-f-6)、(I-f-1)、(I-f-2)、(I-f-3)、(I-f-4)、(I-f-5)、(I-f-6)、(I'-g-1)、(I'-g-2)、(I'-g-3)、(I'-g-4)、(I'-g-5)、(I'-g-6)、(I'-g-7)、(I'-g-8)、(I-g-1)、(I-g-2)、(I-g-3)、(I-g-4)、(I-g-5)、(I-g-6)、(I-g-7)、(I'-h-1)、(I'-h-2)、(I'-h-3)、(I'-h-4)、(I'-h-5)、(I'-h-6)、(I'-h-7)、(I'-h-8)、(I-h-1)、(I-h-2)、(I-h-3)、(I-h-4)、(I-h-5)、(I-h-6)、(I-h-7)、(I'-i-1)、(I'-i-2)、(I'-i-3)、(I'-i-4) の化合物は、スキームA、スキームB、スキームC、スキームD、スキームE、スキームF、スキームG、スキームH、スキームIに従って調製することができ、式中、環A部分、E、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、G、R^{1a}、R^{1b}、V、X¹、X²、Y、R^y、及びZは、本明細書で詳述される式(I')、式(I)またはその任意の適用可能なバリエーションについて定義されるとおりである。

【0166】

【化195】

スキームA.



スキームAに示されるように、一般式A-aの化合物を、例えば、N-クロロスクシンイミド(NCS)及び酢酸で塩素化すると、一般式A-bの化合物が得られる。

【0167】

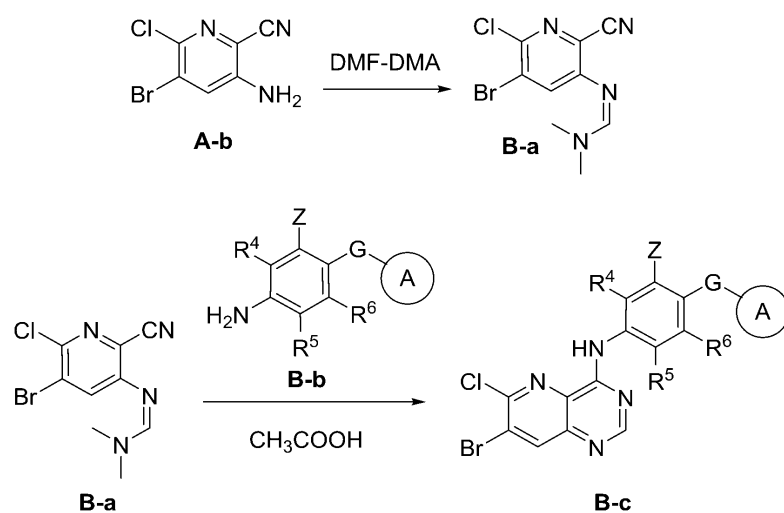
30

40

50

【化 1 9 6】

スキーム B.



スキーム B に示されるように、一般式 A - b の化合物を、N , N - ジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール (DMF - DMA) と反応させて、一般式 B - a の化合物を得る。一般式 B - a の化合物を、一般式 B - b の化合物と、例えば、酢酸の存在下で更に反応させると、一般式 B - c の化合物が得られる。

【 0 1 6 8】

10

20

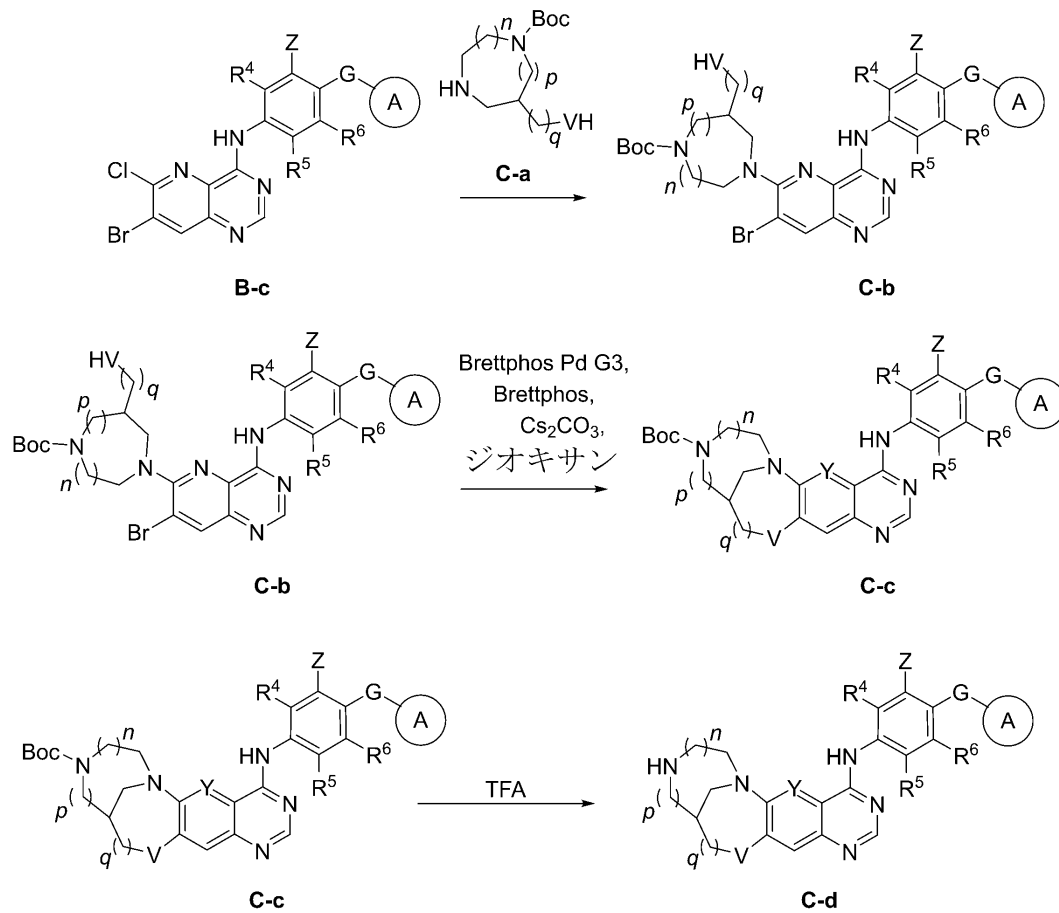
30

40

50

【化 1 9 7】

スキーム C.



スキーム C に示されるように、一般式 B-c の化合物を、一般式 C-a の化合物と反応させて、一般式 C-b の化合物を得る。一般式 C-b の化合物を、例えば、Brettphos Pd、Brettphos、K₂CO₃ 及びジオキサンの存在下で更に環化して、一般式 C-c の化合物を得る。一般式 C-c の化合物を、例えば、トリフルオロ酢酸 (TFA) の存在下で更に脱保護すると、一般式 C-d の化合物が得られる。

【0169】

10

20

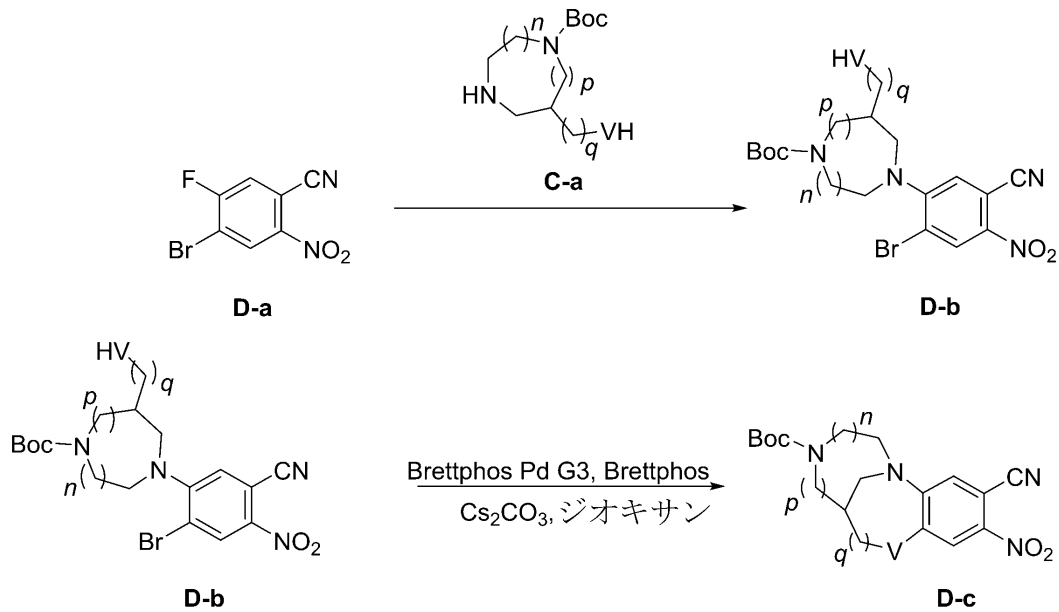
30

40

50

【化 1 9 8】

スキーム D.

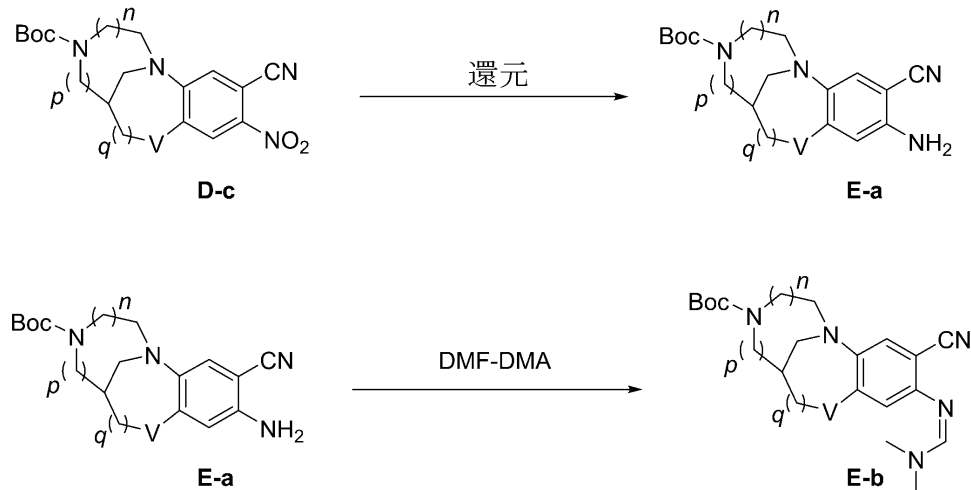


スキーム D に示されるように、式 D - a の化合物を、式 C - a の化合物と反応させて、式 D - b の化合物を得る。式 D - b の化合物を、例えば、Brettphos Pd、Brettphos、K₂CO₃ 及びジオキサンの存在下で更に環化すると、式 D - c の化合物が得られる。

【 0 1 7 0】

【化 1 9 9】

スキーム E.

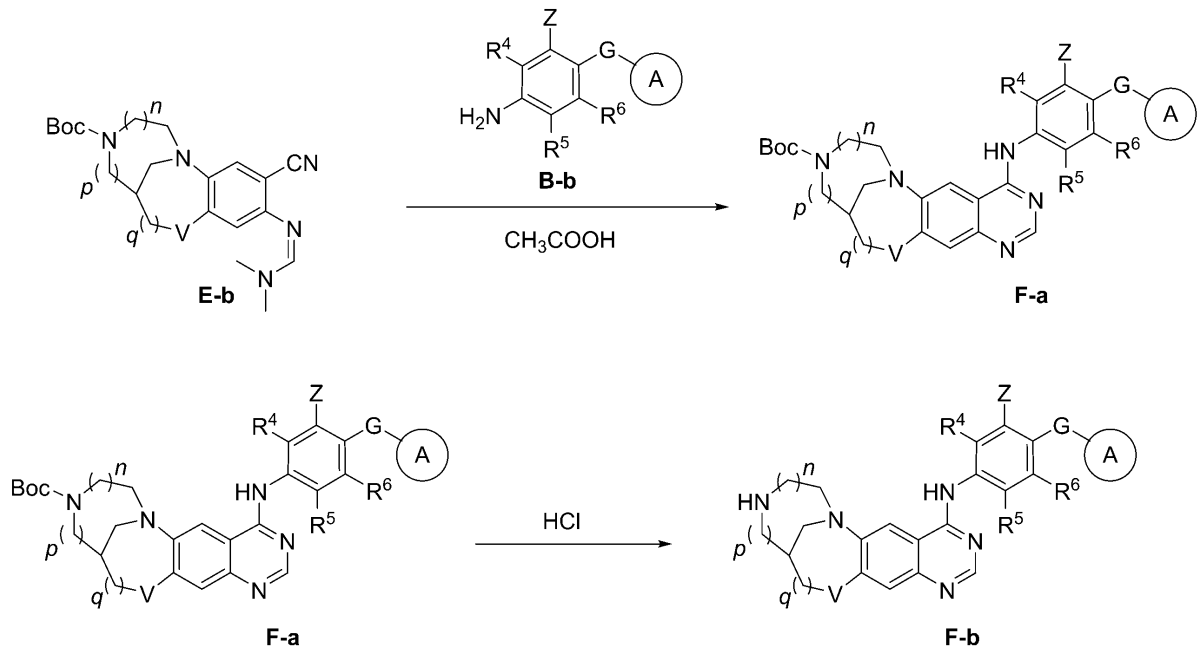


スキーム E に示されるように、一般式 D - c の化合物上のニトロシル基を還元して（例えば、Fe 及び酢酸の存在下で）、一般式 E - a の化合物を得る。一般式 E - a の化合物を、N，N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール（DMF-DMA）と反応させると、一般式 E - b の化合物が得られる。

【 0 1 7 1】

【化 2 0 0】

スキーム F.

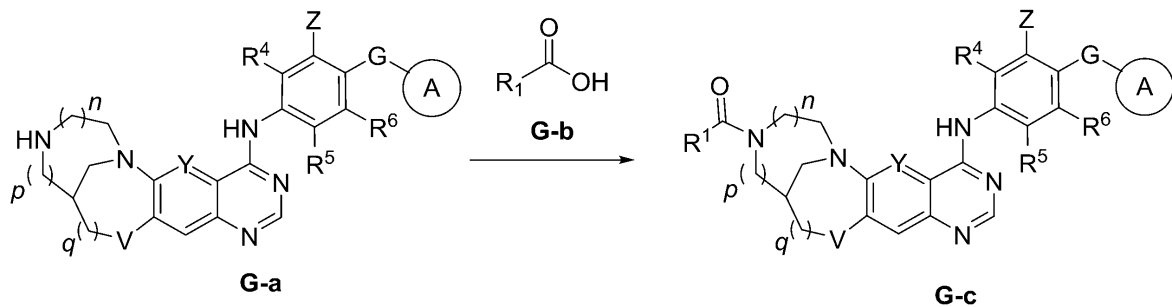


スキーム F に示されるように、一般式 E - b の化合物を、一般式 B - b の化合物と、例えば、酢酸の存在下で反応させて、一般式 F - a の化合物を得る。一般式 F - a の化合物を、例えば、H C l の存在下で更に脱保護すると、一般式 F - b の化合物が得られる。

【 0 1 7 2】

【化 2 0 1】

スキーム G.



スキーム G に示されるように、一般式 G - a の化合物（一般式 C - d 及び F - b の化合物に対応）を、一般式 G - b の化合物と反応させると、一般式 G - c の化合物が得られる。本明細書に定義される式 (I') の R¹ 基の任意の置換基は、式 G - c の化合物中に存在し得る。いくつかの実施形態において、R¹ の任意の置換基は、式 G - c の化合物を与える式 G - a との反応の前に式 G - b の中間体上に存在してもよいし、式 G - a と式 G - b のカップリングの後に式 G - c の R¹ に付加してもよい。

【 0 1 7 3】

スキーム H 及び I は、式 B - b の一般化合物の合成を更に詳述する。

10

20

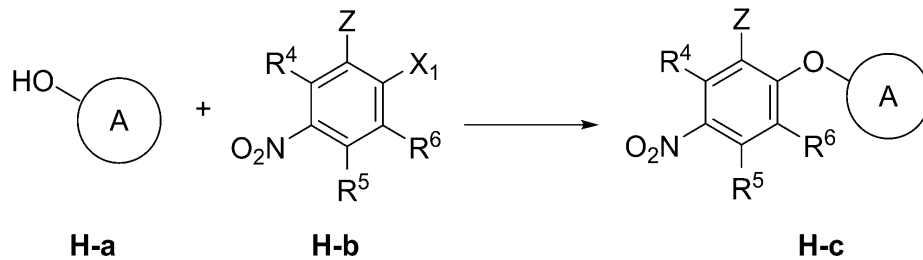
30

40

50

【化 2 0 2】

スキーム H.



10

 $X_1 = \text{ハロ、例えば、F、Cl}$

【0 1 7 4】

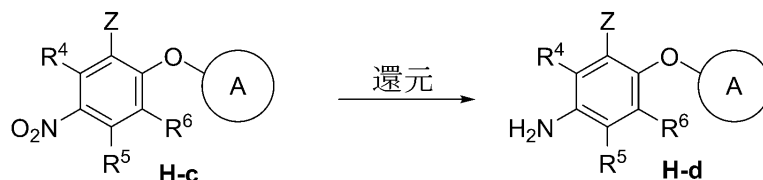
スキーム H に示されるように、一般式 H-a のヒドロキシル化した環 A 含有複素環と一般式 H-b のニトロシル化したベンゼンとの求核置換反応により、一般式 H-c のカップリングしたエテル化合物が得られる。

【0 1 7 5】

【化 2 0 3】

20

スキーム I.



G が $-\text{O}-$ である式 B-b の化合物である式 H-d の化合物は、スキーム I に示される一般合成スキームに従って調製することができる。一般式 H-c の化合物上のニトロシル基を還元すると（例えば、 H_2 及び Pd/C の存在下で）、一般式 H-d の化合物が得られる。一般式 H-d の化合物は、式 B-b の化合物として使用することができ、上のスキーム B に示される一般式 B-a の化合物と反応させることができる。

30

【実施例】

【0 1 7 6】

本開示は、例として示されただけであり、当業者であれば、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、部分の組み合わせ及び配置に多数の変更を加えることができることを理解されたい。

【0 1 7 7】

記載される実施例の化学反応は、本明細書で開示されるいくつかの他の化合物を調製するために容易に適合させることができ、本開示の化合物を調製するための代替方法は、本開示の範囲内であるとみなされる。例えば、例示されていない本開示による化合物の合成は、当業者には明らかな変更を行うことによって、例えば、干渉基を適切に保護したり、記載された試薬以外の当該技術分野で知られている他の好適な試薬を利用したり、または反応条件、試薬、及び出発物質を常法的に変更することによって、首尾よく実施することができる。あるいは、本明細書で開示されるまたは当該技術分野において知られている他の反応が本開示の化合物の調製に適用可能であると認識されるであろう。

40

【0 1 7 8】

実施例で使用される略語には、以下が含まれる：ACN：アセトニトリル、AcOH：酢酸、4AMS：4 オングストロームモレキュラーシーブ、BSA：ウシ血清アルブミン

50

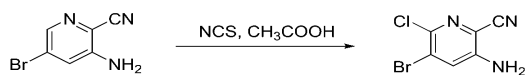
、DCM：ジクロロメタン、DIEA：ジイソプロピルエチルアミン、DMAC：ジメチルアセトアミド、DMF：ジメチルホルムアミド、DMF-DMA：ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール、DMSO：ジメチルスルホキシド、EDCI：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ESI：エレクトロスプレーイオン化、EtOAc：酢酸エチル、EtOH：エタノールまたはエチルアルコール、¹H NMR：プロトン核磁気共鳴、HATU：1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート(ヘキサフルオロホスファートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム)、LCMS：液体クロマトグラフィー-質量分析法、MeOH：メタノールまたはメチルアルコール、n-BuLi：n-ブチルリチウム、NCS：N-クロロスクシンイミド、PBS：リン酸緩衝生理食塩水、PBST：Tween(登録商標)20を含むPBS、Py：ピリジン、TEA：トリエチルアミン、TEMPO：(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル)オキシル、TFA：トリフルオロ酢酸、及びTHF：テトラヒドロフラン。

【0179】

実施例S1：1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)プロパ-2-エン-1-オン(化合物1)の合成

ステップ1. 3-アミノ-5-ブロモ-6-クロロピコリノニトリルの合成

【化204】



3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボニトリル(40.0g、202.0mmol)のCH₃COOH(2.0L)中溶液に、NCS(29.7g、222.3mmol)を室温に加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、濾過した。濾過ケーキを石油エーテル/酢酸エチル(1/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-アミノ-5-ブロモ-6-クロロピコリノニトリル(25.0g、53%)を薄黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺=231.9。

【0180】

ステップ2. (Z)-N'-(5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミドの合成

【化205】

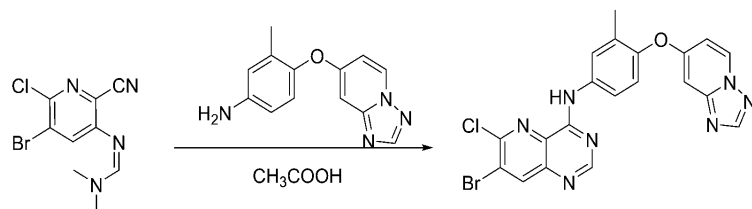


3-アミノ-5-ブロモ-6-クロロピコリノニトリル(3.0g、12.90mmol)のエチルアルコール(200.0mL)中溶液に、DMF-DMA(2.6g、21.90mmol)を室温に加えた。得られた混合物を75℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、濾過した。固体を水で洗浄し、乾燥させて、(Z)-N'-(5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンイミドアミド(3.3g、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺=287.0。

【0181】

ステップ3：N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-7-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの合成

【化206】



10

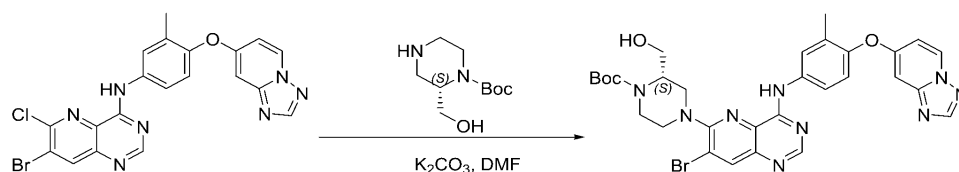
(Z)-N'-（5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルメタンイミドアミド（3.3 g、粗製）の酢酸（100.0 mL）中溶液に、3-メチル-4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）アニリン（2.7 g、11.48 mmol）を室温で加えた。得られた混合物を85℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物を水で希釈し、濾過した。固体を水で洗浄し、乾燥させて、N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-7-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（5.0 g、粗製）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 482.0.

20

【0182】

ステップ4. (S)-4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化207】



30

N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-7-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（5.0 g、粗製）のDMF（150.0 mL）中溶液に、(S)-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（3.4 g、15.60 mmol）及びK₂CO₃（5.73 g、41.40 mmol）を室温で加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をH₂O/MeOH（1/7, v/v）での逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（5.7 g、83%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 662.2.

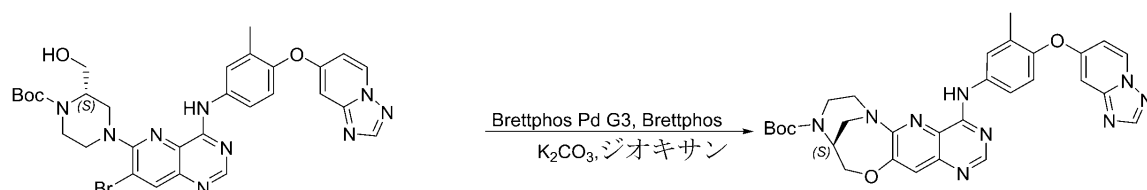
40

【0183】

ステップ5. (10S)-4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピ

50

リジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成
【化208】



10

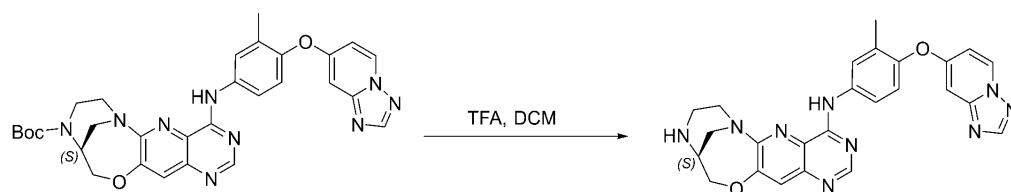
(S)-4-(4-(4-(1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-3-methylphenyl)amino)-7-bromopyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (4.1 g, 6.20 mmol) のジオキサン (120.0 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (3.4 g, 24.80 mmol)、BrettPhos (1.3 g, 2.46 mmol) 及び BrettPhos Pd G3 (1.1 g, 1.23 mmol) を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を $100^\circ C$ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $H_2O/MeOH$ (1/7, v/v) での逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-(4-(4-(1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-3-methylphenyl)amino)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル (1.7 g, 47%) を茶色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 582.2$.

20

【0184】

ステップ6. (10S)-N-(4-(4-(1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-3-methylphenyl)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミンの合成
【化209】

30



(10S)-4-(4-(4-(1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-3-methylphenyl)amino)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル (1.7 g, 2.93 mmol) のDCM (20.0 mL) 中溶液に、TFA (20.0 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈した。混合物の pH 値を $NaHCO_3$ 水溶液で 7 に調整した。混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(10S)-N-(4-(4-(1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-3-methylphenyl)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリ

40

50

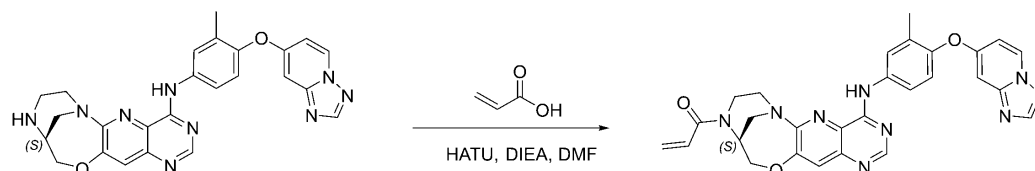
ド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (800.0 mg、粗製) を茶色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 482.2.

【0185】

ステップ7. 1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物1) の合成

【化210】

10



1

(10S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (300.0 mg、粗製) のDMF (10.0 mL) 中溶液に、アクリル酸 (89.6 mg、1.24 mmol)、DIEA (322.1 mg、2.48 mmol) 及びHATU (564.4 mg、1.45 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をH₂O/ACN (1/8, v/v) での逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物1) (79.9 mg、24%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 536.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.57 - 9.52 (m, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 6.18 - 6.13 (m, 1H), 5.75 - 5.72 (m, 1H), 5.13 - 4.64 (m, 3H), 4.29 - 4.08 (m, 3H), 3.87 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.18 (s, 3H).

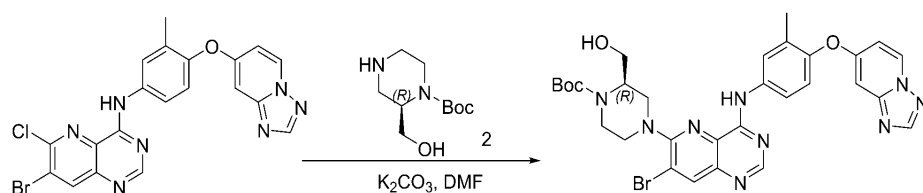
【0186】

実施例S2: 1-((10R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物2) の合成

ステップ1. (R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピ

50

リジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニルアミノ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成
【化211】



10

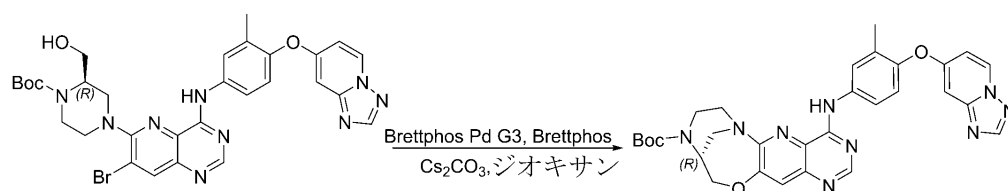
N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (268.0 mg、0.55 mmol) の DMF (10.0 mL) 中溶液に、(R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (180.1 mg、0.83 mmol) 及び K_2CO_3 (306.9 mg、2.22 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 100℃で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(R)-4-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニルアミノ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (336.0 mg、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 662.2$.

20

【0187】

ステップ2. (10R)-4-((4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成
【化212】

30



(R)-4-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニルアミノ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (316.0 mg、粗製) のジオキサン (5.0 mL) 中溶液に、BrettPhos (51.2 mg、0.10 mmol)、 Cs_2CO_3 (466.2 mg、1.43 mmol) 及び BrettPhos Pd G3 (43.2 mg、0.05 mmol) を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を 100℃で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を水/MeOH (1/7、v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10R)-4-((4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサ

40

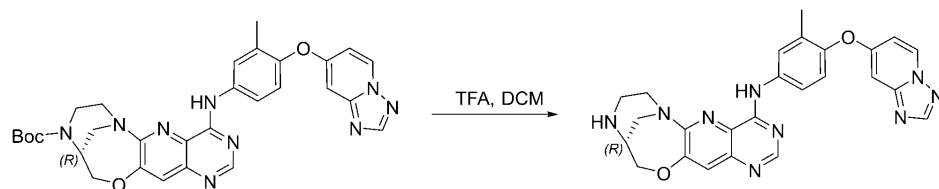
50

ジアゾニン-9-カルボン酸 *tert*-ブチル (90.0 mg、32%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 582.2$.

【0188】

ステップ3: (10R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミンの合成

【化213】

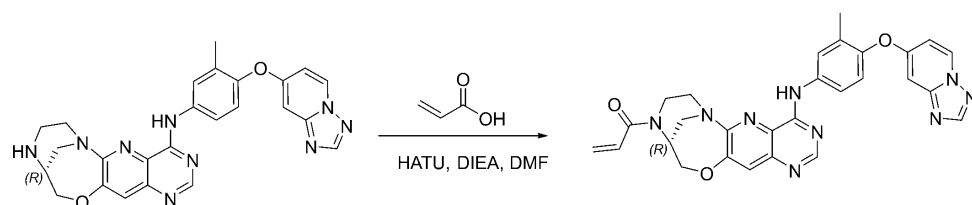


(10R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 *tert*-ブチル (80.0 mg、0.03 mmol) のDCM (2.0 mL) 中溶液に、TFA (2.0 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈した。混合物のpH値をNaHCO₃水溶液で8に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(10R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (50.0 mg、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 482.2$.

【0189】

ステップ4. 1-((10R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) プロパ-2-エン-1-オン (化合物2) の合成

【化214】



2

(10R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (50.0 mg、粗製) のDMF (2.0 mL) 中溶液に、DIEA (80.5 mg、0.62 mmol)、アクリル酸 (9.0 mg、0.13 mmol) 及びHATU (55.3 mg、0.15 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室

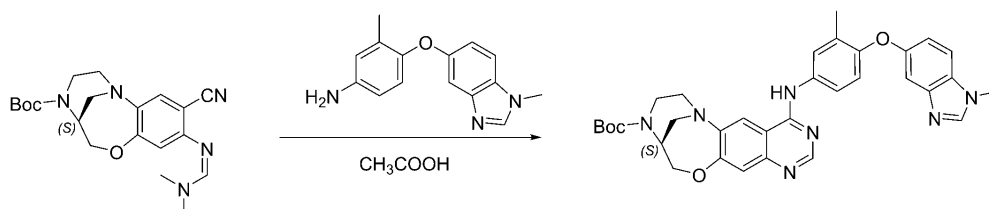
温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をMeOH/H₂O (7/1、v/v)での逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件(カラム: X Bridge Prep Phenyl OBDカラム、19×150mm、5μm; 移動相A: 水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流速: 60mL/分; グラジエント: 8分で31%B~31%B; 波長: 254nm)での分取HPLCによって精製して、1-((10R)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物2)(6.6mg、12%)を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 536.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.56 - 9.53 (m, 1H), 8.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 6.18 - 6.13 (m, 1H), 5.75 - 5.72 (m, 1H), 5.15 - 4.71 (m, 3H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.98 - 3.60 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).

【0190】

実施例S3: 1-((10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物3)の合成

ステップ1. (10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化215】



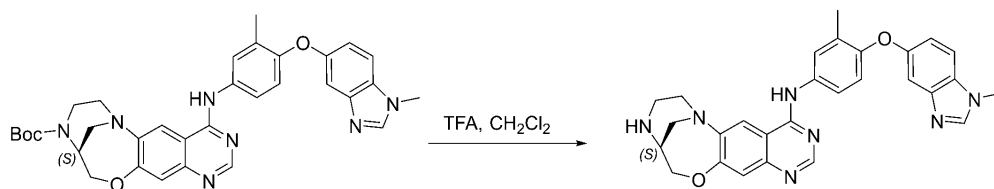
酢酸(20.0mL)中の(3S)-9-シアノ-10-((Z)-(ジメチルアミノ)メチレン)アミノ)-2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-3,7-メタノベンゾ[b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-カルボン酸tert-ブチル(1.0g、2.59mmol)及び3-メチル-4-[(1-メチル-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)オキシ]アニリン(0.6g、2.59mmol)の混合物を85℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(9/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9

ーカルボン酸 *tert*-ブチル (1.3 g、84%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 594.1$.

【0191】

ステップ2. (10*S*)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7*H*-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-*g*]キナゾリン-4-アミンの合成

【化216】

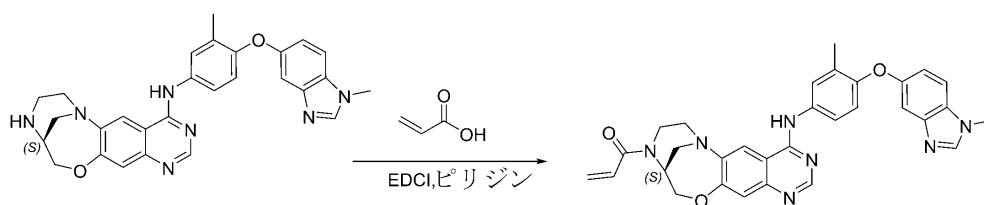


DCM (15.0 mL) 及び TFA (15.0 mL) 中の *tert*-ブチル (10*S*)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9*H*-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-*g*]キナゾリン-9-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.2 g、2.02 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で pH=7 に中和した。得られた混合物を DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₃CN/H₂O (60/40, v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10*S*)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7*H*-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-*g*]キナゾリン-4-アミン (600.0 mg、60%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 494.1$.

【0192】

ステップ3: 1-((10*S*)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9*H*-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-*g*]キナゾリン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン (化合物3) の合成

【化217】



3

ピリジン (3.0 mL) 中の (10*S*)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7*H*-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-*g*]キナゾリン-4-アミン (100.0 mg、0.20 mmol) 及び アクリル酸 (14.6 mg、0.20 mmol) の攪拌混合物に、EDCI (77.6 mg、0.40 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合

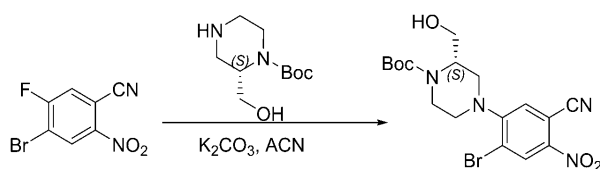
物を真空中で蒸発させた。残渣を $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (60/40、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件カラム：(X Bridge Shield RP18 OBDカラム、 $19 \times 250\text{mm}$ 、 $10\mu\text{m}$ ；移動相A：水 (10mmol/L の NH_4HCO_3)、移動相B： $\text{MeOH}-\text{HPLC}$ ；流速： 25mL/分 ；グラジエント：8分で61%B~71%B；波長： 254nm)での分取HPLCによって精製して、1-((10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物3) (17.6mg、15%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 548.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： δ 9.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28 – 8.24 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 6.18 – 6.13 (m, 1H), 5.74 – 5.71 (m, 1H), 4.93 – 4.61 (m, 1H), 4.58 – 4.41 (m, 1H), 4.19 – 4.16 (m, 1.5H), 3.93 – 3.80 (m, 4.5H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

【0193】

実施例S4：1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物4)の合成

ステップ1. (2S)-4-(2-ブromo-5-シアノ-4-ニトロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化218】

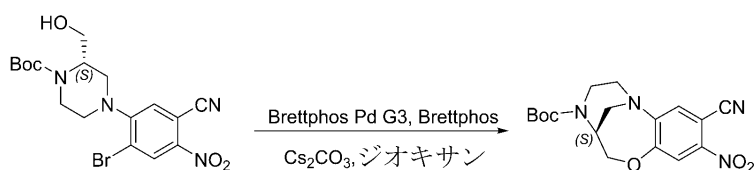


4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロベンゾニトリル (3.0g、12.24mmol)のACN (50.0mL)中溶液に、(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.9g、13.46mmol)及び K_2CO_3 (5.1g、36.72mmol)を室温に加えた。得られた混合物を 85°C で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (90/10、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2S)-4-(2-ブromo-5-シアノ-4-ニトロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (3.8g、99%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 441.1.

【0194】

ステップ2. (3S)-9-シアノ-10-ニトロ-2,3,5,6-テトラヒドロ-

4H-3, 7-メタノベンゾ [b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成
【化219】



10

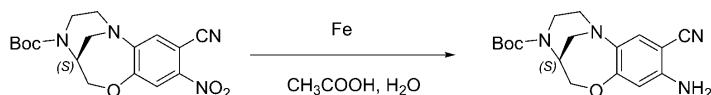
(2S)-4-(2-ブromo-5-シアノ-4-ニトロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g、2.27 mmol) のジオキサン (20.0 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (2.2 g、6.80 mmol)、BrettPhos (486.6 mg、0.91 mmol) 及び BrettPhos Pd G3 (410.9 mg、0.45 mmol) を N₂ 下室温で加えた。得られた混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (50/50、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(3S)-9-シアノ-10-ニトロ-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-4H-3, 7-メタノベンゾ [b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-カルボン酸 tert-ブチル (470.0 mg、54%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 361.1.

20

【0195】

ステップ3：(3S)-10-アミノ-9-シアノ-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-4H-3, 7-メタノベンゾ [b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化220】



30

(3S)-9-シアノ-10-ニトロ-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-4H-3, 7-メタノベンゾ [b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-カルボン酸 tert-ブチル (2.0 g、5.5 mmol) の CH₃COOH (24.0 mL) 中溶液に、Fe (1.6 g、27.07 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (90/10、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(3S)-10-アミノ-9-シアノ-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-4H-3, 7-メタノベンゾ [b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g、44%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 331.2.

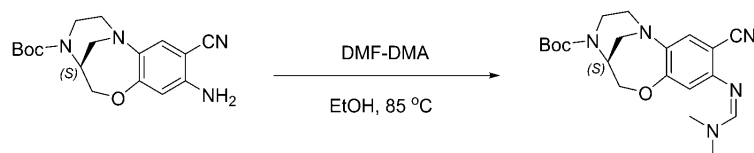
40

【0196】

ステップ4：(3S)-9-シアノ-10-((Z)-(ジメチルアミノ)メチレン)アミノ-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-4H-3, 7-メタノベンゾ [b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成

50

【化 2 2 1】

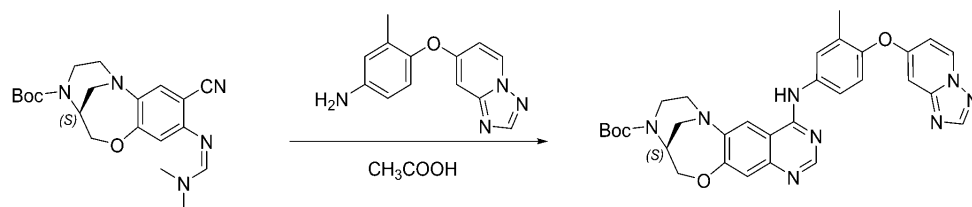


(3S)-10-アミノ-9-シアノ-2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-3,7-メタノベンゾ[b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-カルボン酸tert-ブチル(200.0mg、0.61mmol)のEtOH(8.0mL)中溶液に、DMF-DMA(66.4mg、0.91mmol)を室温で加えた。得られた混合物を85℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を真空下で濃縮して、(3S)-9-シアノ-10-((Z)-(ジメチルアミノ)メチレン)アミノ-2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-3,7-メタノベンゾ[b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-カルボン酸tert-ブチル(200.0mg、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS(EI, m/z): [M+H]⁺ = 386.2.

【0197】

ステップ5. (10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化 2 2 2】



(3S)-9-シアノ-10-((Z)-(ジメチルアミノ)メチレン)アミノ-2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-3,7-メタノベンゾ[b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-カルボン酸tert-ブチル(500.0mg、1.30mmol)のAcOH(8.0mL)中溶液に、3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)アニリン(343.0mg、1.40mmol)を室温で加えた。得られた混合物を85℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(80/20、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-カルボン酸tert-ブチル(300.0mg、36%)を黄色の固体として得た。LCMS(EI, m/z): [M+H]⁺ = 581.3.

【0198】

ステップ6. (10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-4-アミン塩酸塩の合成

10

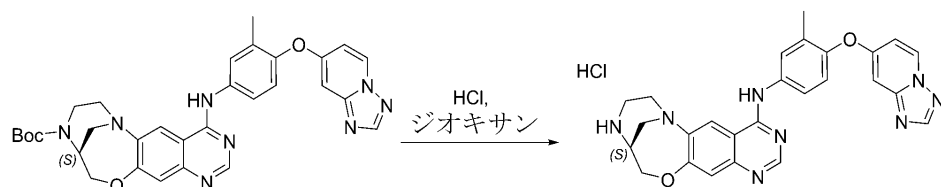
20

30

40

50

【化 2 2 3】

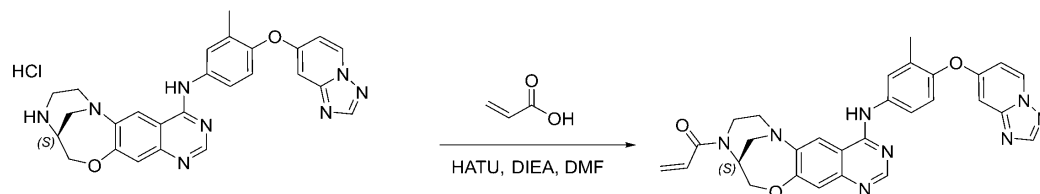


(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-カルボン酸tert-ブチル(100.0mg、0.22mmol)のHCl/1,4-ジオキサン(4.0mL、4.0mol/L)中溶液を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を真空下で濃縮して、(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-4-アミン塩酸塩(80.0mg、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 481.2.

【0199】

ステップ7. 1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物4)の合成

【化 2 2 4】



4

(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-4-アミン塩酸塩(200.0mg、粗製)のDMF(10.0mL)中溶液に、アクリル酸(29.0mg、0.54mmol)、DIEA(537.9mg、4.2mmol)及びHATU(253.1mg、0.67mmol)をN₂下0℃で加えた。得られた混合物をN₂下0℃で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をCH₃CN/H₂O(50/50、v/v)での逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XBridge Prep Phenyl OBDカラム、19×250mm、5μm；移動相A：水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：MeOH-HPLC；流速：25mL/分；グラジエント：10分で60%B~75%B；波長：254nm)での分取HPLCによって精製して、1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物4)(20.2mg、9%)を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 535.3. ¹H NMR (400 MHz, DM

SO-d₆): δ 9.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 – 8.27 (m, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 6.19 – 6.14 (m, 1H), 6.75 – 5.72 (m, 1H), 4.99 – 4.63 (m, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

10

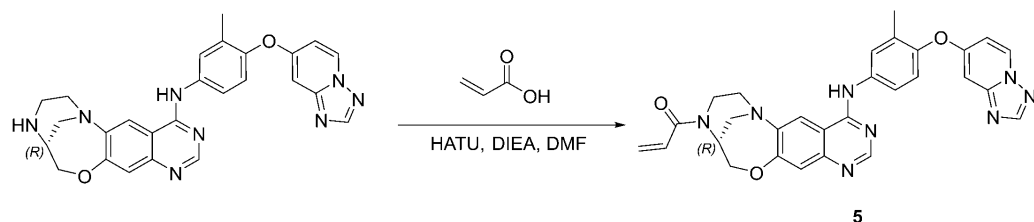
【0200】

実施例 S5: 1-((10R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-9-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物 5) の合成

ステップ 1. 1-((10R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-9-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物 5) の合成

【化 225】

20



(10R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-4-アミン (86.0 mg、0.18 mmol) の DMF (3.0 mL) 中溶液に、HATU (81.7 mg、0.18 mmol)、アクリル酸 (12.9 mg、0.18 mmol) 及び DIEA (115.65 mg、1.80 mmol) を N₂ 下 0℃ で加えた。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を ACN/H₂O (70/30、v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：X Bridge Prep Phenyl OBD カラム、19×250 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流速：25 mL/分；グラジエント：10 分で 35% B ~ 45% B；波長：254 nm) での分取 HPLC によって精製して、1-((10R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-9-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物 5) (6.0 mg、6%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 535.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.59 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 – 8.27 (m, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.05 –

30

40

50

7.02 (m, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 6.19 – 6.14 (m, 1H), 5.75 – 5.72 (m, 1H), 4.95 – 4.68 (m, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 3.27 – 3.25 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

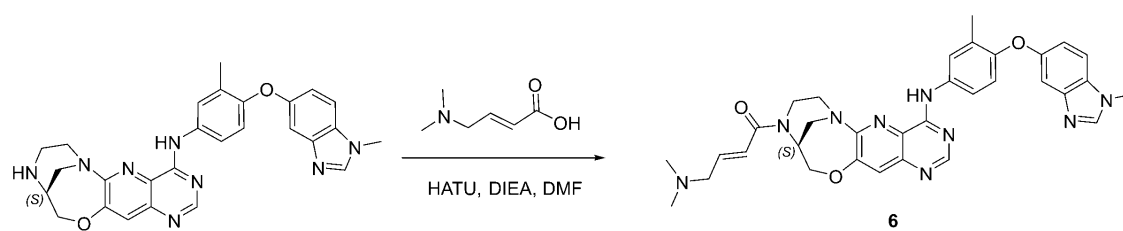
【0201】

実施例 S 6 : (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((10S) - 4 - ((3-メチル-4 - ((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-エン-1-オン (化合物 6) の合成

10

ステップ 1. (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((10S) - 4 - ((3-メチル-4 - ((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-エン-1-オン (化合物 6) の合成

【化 2 2 6】



20

DMF (6.0 mL) 中の (10S) - N - (3-メチル-4 - ((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル) - 8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-4-アミン (170.0 mg、0.34 mmol) 及び (2E) - 4 - (ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 (88.8 mg、0.69 mmol) の攪拌混合物に、DIEA (133.3 mg、1.03 mmol) 及び HATU (261.4 mg、0.69 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル/水 (27/73、v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：YMC-Actus Triart C18 ExRS、30×150 mm、5 µm；移動相 A：水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流速：60 mL/分；グラジエント：8 分で 40% B ~ 40% B；波長：254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((10S) - 4 - ((3-メチル-4 - ((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-エン-1-オン (化合物 6) (5.1 mg、2%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 606.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.45 – 9.43 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H),

30

40

50

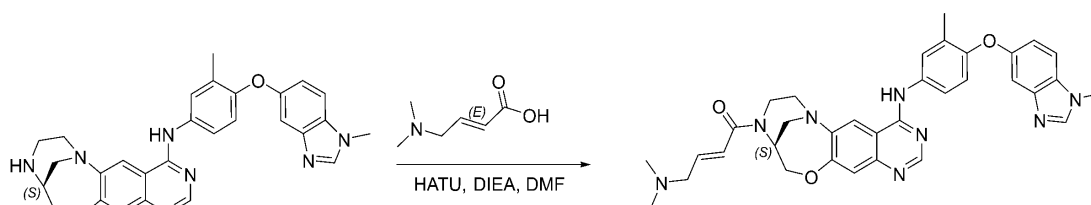
7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 – 6.61 (m, 2H), 5.12 – 4.56 (m, 3H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 – 3.57 (m, 1H), 3.46 – 3.42 (m, 1H), 3.28 – 3.22 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

【0202】

実施例 S7: (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)ブター-2-エン-1-オン (化合物7) の合成

ステップ1. (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)ブター-2-エン-1-オン (化合物7) の合成

【化227】



7

DMF (3.0 mL) 中の (10S)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-4-アミン (200.0 mg, 0.40 mmol) 及び (2E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 (52.3 mg, 0.40 mmol) の攪拌混合物に、DIEA (209.5 mg, 1.62 mmol) 及び HATU (308.2 mg, 0.81 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を CH₃CN/H₂O (70/30, v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件カラム: (XBridge Prep OBD C18 カラム、30×150 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 8 分で 27% B ~ 37% B; 波長: 254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)ブター-2-エン-1-オン (化合物7) (27.6 mg, 11%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 605.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.49 (s, 1H), 8.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.28 – 8.24 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4

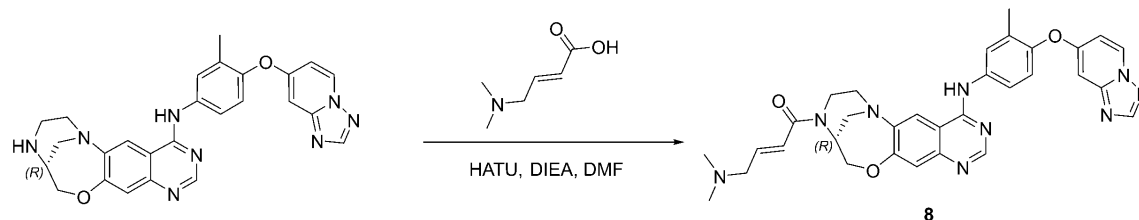
Hz, 1H), 7.02 – 6.98 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 – 6.61 (m, 2H), 4.92 – 4.64 (m, 1H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 4.18 – 4.15 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 4H), 3.77 – 3.64 (m, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 3.04 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17 – 2.15 (m, 6H).

【0203】

実施例 S8: (E)-1-((10R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 8) の合成

ステップ 1. (E)-1-((10R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 8) の合成

【化 2 2 8】



(10R)-N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-4-アミン (80.0 mg, 0.17 mmol) の DMF (5.0 mL) 中溶液に、(2E)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン酸 (25.8 mg, 0.20 mmol) 及び DIEA (215.2 mg, 1.67 mmol) 及び HATU (75.9 mg, 0.20 mmol) を N₂ 下 0℃ で加えた。得られた混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：(カラム：X Bridge Shield RP18 OBD カラム、30×150 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流速：60 mL/分；グラジエント：8 分で 25% B ~ 45% B；波長：254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(E)-1-((10R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 8) (25.1 mg, 25%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 592.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.60 (s, 1H), 8.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 – 8.27 (m, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 2H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 7.04 – 7.02 (m, 1H), 6

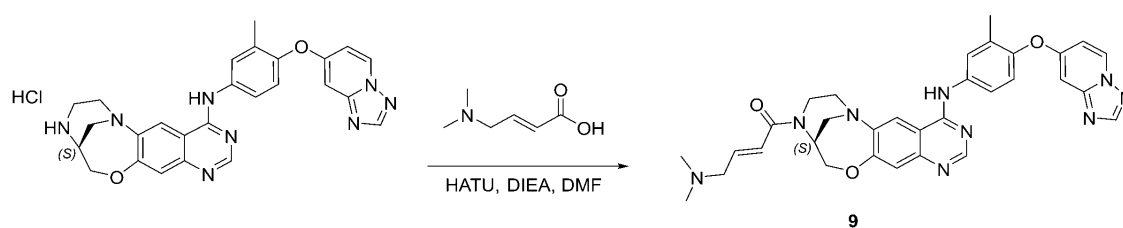
. 80 (s, 1H), 6.64 – 6.57 (m, 2H), 4.98 – 4.92 (m, 0.5H), 4.75 – 4.46 (m, 1.5H), 4.20 – 4.14 (m, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 3.70 – 3.67 (m, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.20 – 2.15 (m, 9H).

【0204】

実施例 S9: (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン (化合物9) の合成

ステップ1. (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン (化合物9) の合成

【化229】



(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-4-アミン塩酸塩 (80.0mg、粗製) のDMF (5.0mL) 中溶液に、(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸 (25.8mg、0.20mmol)、DIEA (215.2mg、1.66mmol) 及びHATU (75.9mg、0.20mmol) をN₂下0℃で加えた。得られた混合物を0℃で1.5時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/メタノール (90/10、v/v) での相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：YMC-Actus Triart C18 ExRS、30×150mm、5μm；移動相A：水 (10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流速：60mL/分；グラジエント：8分で25%B~35%B；波長：254nm) での分取HPLCによって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン (化合物9) (34.8mg、35%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 592.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ 9.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 – 8.27 (m, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.4

H z , 1 H) , 6 . 6 5 - 6 . 6 2 (m , 2 H) , 4 . 9 4 - 4 . 6 5 (m , 1 H) , 4 . 6 1 - 4 . 4 5 (m , 1 H) , 4 . 2 0 - 4 . 1 7 (m , 1 H) , 3 . 9 2 - 3 . 7 9 (m , 2 H) , 3 . 7 0 - 3 . 6 0 (m , 1 H) , 3 . 5 4 - 3 . 4 3 (m , 1 H) , 3 . 2 9 - 3 . 2 3 (m , 2 H) , 3 . 0 7 - 3 . 0 3 (m , 2 H) , 2 . 2 0 - 2 . 1 5 (m , 9 H) .

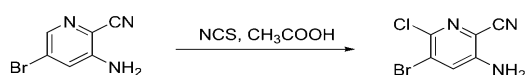
【0205】

実施例 S 10 : (E) - 1 - ((1 0 S) - 4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 7 , 8 , 1 0 , 1 1 - テトラヒドロ - 9 H - 6 , 1 0 - メタノピリミド [4 ' , 5 ' : 5 , 6] ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4 , 7] オキサジアゾニン - 9 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1 - オン (化合物 1 0) の合成

10

ステップ 1 . 3 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - クロロピコリノニトリルの合成

【化 2 3 0】



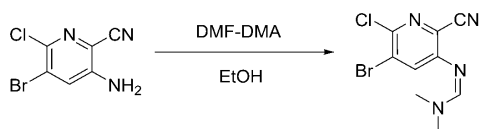
3 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 2 - カルボニトリル (4 0 . 0 g 、 2 0 2 . 0 m m o l) の CH_3COOH (2 . 0 L) 中溶液に、 NCS (2 9 . 7 g 、 2 2 2 . 3 m m o l) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 7 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H_2O で希釈し、濾過した。固体を水で洗浄し、乾燥させて、3 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - クロロピコリノニトリル (2 5 . 0 g 、 粗製) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 231.9$.

20

【0206】

ステップ 2 . (Z) - N ' - (5 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - シアノピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルホルムイミドアミドの合成

【化 2 3 1】



30

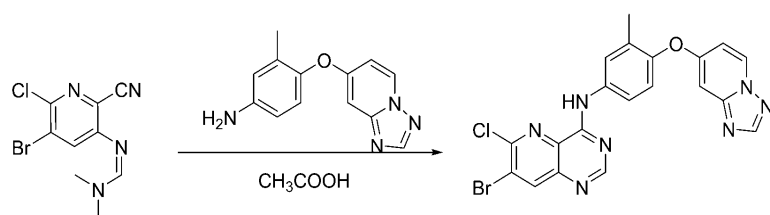
3 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - クロロピコリノニトリル (1 5 . 0 g 、 6 4 . 5 2 m m o l) の EtOH (3 0 0 . 0 m L) 中溶液に、DMF-DMA (9 . 4 g 、 1 2 9 . 0 4 m m o l) を室温で加えた。得られた混合物を 75°C で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、(Z) - N ' - (5 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - シアノピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルメタンイミドアミド (1 8 . 0 g 、 粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 287.0$.

40

【0207】

ステップ 3 : N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 7 - ブロモ - 6 - クロロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミンの合成

【化 2 3 2】

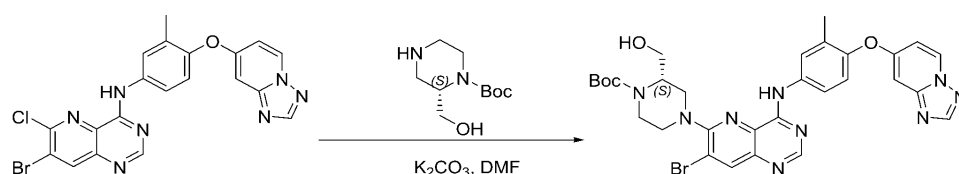


(Z)-N'-((5-bromo-6-chloro-2-cyano-3-methylpyridin-3-yl)-N,N-dimethylmethanimidamide (18.0 g、粗製)の酢酸(300.0 mL)中溶液に、3-メチル-4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}アニリン(15.0 g、62.59 mmol)を室温で加えた。得られた混合物を85℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、濾過した。沈殿した固体を水で洗浄し、乾燥させて、N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-7-ブromo-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(30.0 g、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 482.0.

【0208】

ステップ4. (S)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-ブromoピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化 2 3 3】

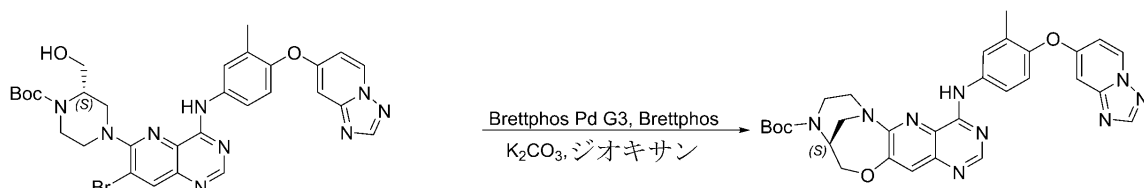


N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-7-ブromo-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(10.0 g、粗製)のDMF(500.0 mL)中溶液に、(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(6.7 g、31.07 mmol)及びK₂CO₃(14.3 g、103.58 mmol)を室温で加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/CH₃OH(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-ブromoピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(12.0 g、87%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 662.2.

【0209】

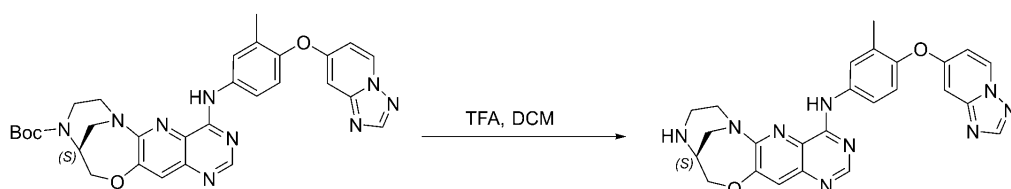
ステップ5. (10S)-4-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b]

[1 , 4 , 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成
【化 2 3 4】



(*S*)-4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-ブROMOピリド[3,2-*d*]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (4.1 g、6.20 mmol) のジオキサン (120.0 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (3.4 g、24.80 mmol)、BrettPhos (1.3 g、2.46 mmol) 及び BrettPhos Pd G3 (1.1 g、1.23 mmol) を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 / MeOH (12 / 1, v / v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(*10S*)-4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-*b*][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.7 g、47%) を茶色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 582.2$. [0210]

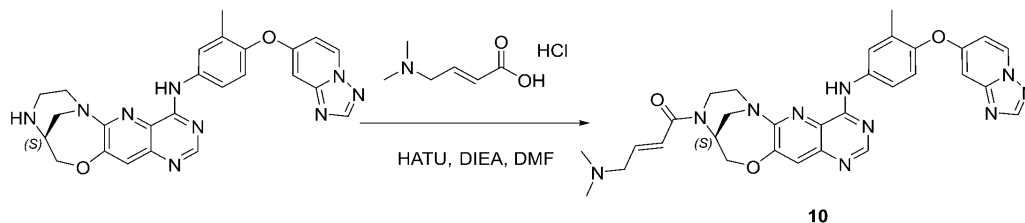
ステップ 6. (*10S*)-N-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-*b*][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミンの合成
【化 2 3 5】



(*10S*)-4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-*b*][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.7 g、2.93 mmol) の DCM (20.0 mL) 中溶液に、TFA (20.0 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和 $NaHCO_3$ (水溶液) で pH = 8 に塩基性化した。得られた混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(*10S*)-N-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-*b*][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン (800.0 mg、粗製) を茶色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 482.2$.

【0211】

ステップ7. (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(化合物10)の合成
【化236】



10

(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(4.5g、粗製)のDMF(50.0mL)中溶液に、(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸塩酸塩(7.7g、46.8mmol)及びDIEA(14.4g、112.2mmol)を加えた。次いで、HATU(7.1g、18.70mmol)をN₂下0℃で混合物に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₃CN/H₂O(40/60、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(化合物10)(820.0mg、15%)を薄黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 593.5. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.52 - 9.49 (m, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 2H), 5.12 - 4.63 (m, 3H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.88 - 3.65 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 9H).

20

30

40

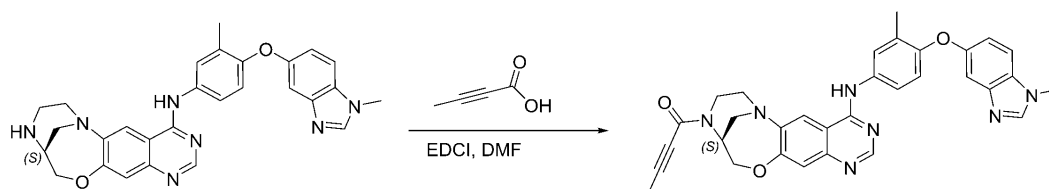
【0212】

実施例S11: 1-((10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物11)の合成

ステップ1. 1-((10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物11)の合成

50

【化 2 3 7】



11

DMF (2.0 mL) 中の (10S) - N - (3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 7 H - 6, 10 - メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2 - g] キナゾリン - 4 - アミン (150.0 mg、0.30 mmol) 及び 2 - ブチン酸 (25.5 mg、0.30 mmol) の攪拌混合物に、EDCI (116.5 mg、0.61 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₃CN / H₂O (70 / 30、v / v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件カラム：(XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19 × 250 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol / L の NH₄HCO₃)、移動相 B：MeOH - HPLC；流速：2.5 mL / 分；グラジエント：10 分で 68 % B ~ 68 % B；波長：254 nm) での分取 HPLC によって精製して、1 - ((10S) - 4 - ((3 - メチル - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11 - テトラヒドロ - 9 H - 6, 10 - メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2 - g] キナゾリン - 9 - イル) ブター - 2 - イン - 1 - オン (化合物 11) (20.6 mg、12 %) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m / z)：[M + H]⁺ = 560.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆)：δ 9.55 - 9.51 (m, 1H), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.83 (m, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.56 - 3.39 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (d, J = 8.4 Hz, 3H)。

【0213】

実施例 S12：1 - ((10S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11 - テトラヒドロ - 9 H - 6, 10 - メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2 - g] キナゾリン - 9 - イル) ブター - 2 - イン - 1 - オン (化合物 12) の合成

ステップ 1. 1 - ((10S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11 - テトラヒドロ - 9 H - 6, 10 - メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2 - g] キナゾリン - 9 - イル) ブター - 2 - イン - 1 - オン (化合物 12) の合成

10

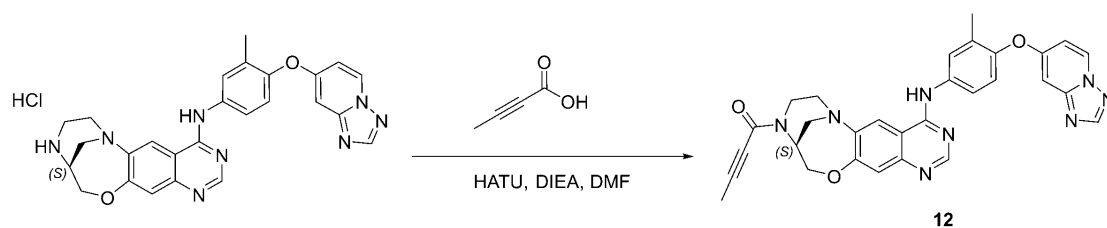
20

30

40

50

【化 2 3 8】



(10S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-4-アミン塩酸塩 (100.0 mg、粗製) の DMF (2.0 mL) 中溶液に、2-ブチン酸 (18.5 mg、0.26 mmol)、HATU (162.6 mg、0.43 mmol) 及び DIEA (274.0 mg、2.1 mmol) を N₂ 下 0℃ で加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：(カラム：X Bridge Prep OBD C18 カラム、30×150 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流速：60 mL/分；グラジエント：8 分で 27% B~37% B；波長：254 nm) での分取 HPLC によって精製して、1-((10S)-4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-9-イル) ブター-2-エン-1-オン (化合物 12) (23.4 mg、40%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 547.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ 9.63 - 9.59 (m, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 2H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.86 - 4.84 (m, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 3H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

【0214】

実施例 S13：1-((10S)-4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物 13) の合成

ステップ 1. (S)-4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル) アミノ)-7-ブプロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

10

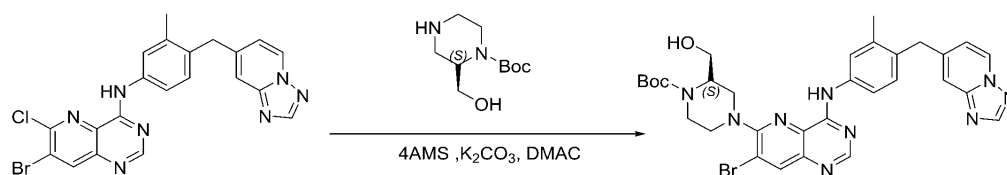
20

30

40

50

【化 2 3 9】



N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル) -3-メチルフェニル) -7-ブromo-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (500.0 mg、1.04 mmol) のDMAC (12.0 mL) 中溶液に、(S) -2- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (224.9 mg、1.04 mmol)、4AMS (200.0 mg) 及びK₂CO₃ (431.2 mg、3.12 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH (90/10、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S) -4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル) -3-メチルフェニル) アミノ) -7-ブromoピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (610.0 mg、88%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 660.2.

【0215】

ステップ2. (10S) -4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル) -3-メチルフェニル) アミノ) -7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成

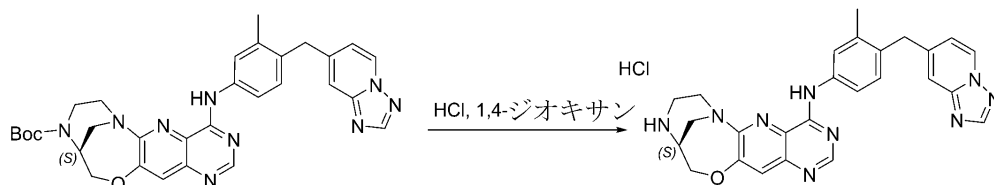
【化 2 4 0】



(S) -4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル) -3-メチルフェニル) アミノ) -7-ブromoピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200.0 mg、0.30 mmol) の1, 4-ジオキサン (10.0 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (167.4 mg、1.21 mmol)、BrettPhos Pd G3 (54.9 mg、0.06 mmol) 及びBrettPhos (65.0 mg、0.12 mmol) をN₂下室温で加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/MeOH (90/10、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S) -4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル) -3-メチルフェニル) アミノ) -7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル (100.0 mg、57%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 580.0.

【0216】

ステップ3：(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩の合成
【化241】



10

(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(100.0mg、0.20mmol)のHCl/1,4-ジオキサン(5.0mL、4.0mol/L)中溶液を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩(90.0mg、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 480.0.

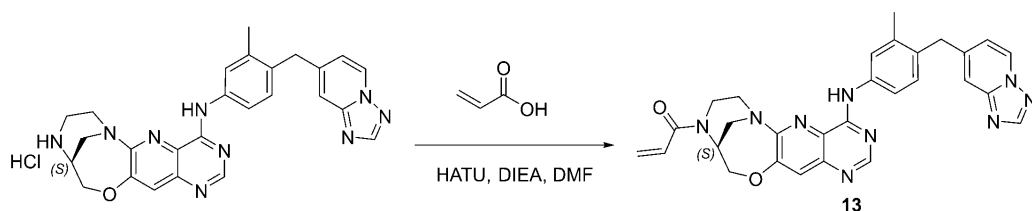
20

【0217】

ステップ4. 1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)プロパ-2-エン-1-オン(化合物13)の合成

【化242】

30



(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩(150.0mg、粗製)のDMF(5.0mL)中溶液に、アクリル酸(22.5mg、0.31mmol)、DIEA(404.3mg、3.13mmol)及びHATU(237.9mg、0.63mmol)をN₂下0℃で加えた。得られた混合物を0℃で1.5時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₃CN/H₂O(50/50、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm；移動相A：水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流

40

50

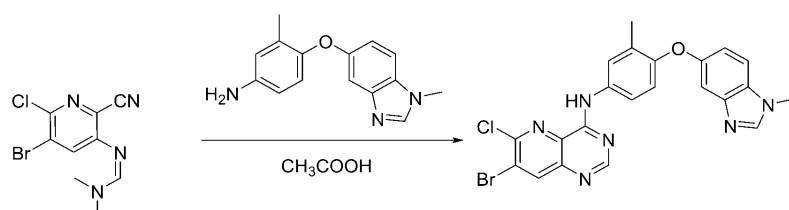
速：60 mL／分；グラジエント：8分で27％B～37％B；波長：254 nm）での分取HPLCによって精製して、1-（（10S）-4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル）-3-メチルフェニル）アミノ）-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6] ピリド[3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル）プロパー-2-エン-1-オン（化合物13）（12.6 mg、4％）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 534.3. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.41 - 9.39（m, 1H）, 8.86 - 8.84（m, 1H）, 8.44（s, 2H）, 7.85 - 7.79（m, 2H）, 7.50 - 7.49（m, 2H）, 7.27 - 7.25（m, 1H）, 7.03 - 7.00（m, 1H）, 6.85 - 6.80（m, 1H）, 6.17 - 6.13（m, 1H）, 5.74 - 5.71（m, 1H）, 5.10 - 4.61（m, 3H）, 4.20 - 4.06（m, 5H）, 3.89 - 3.62（m, 1H）, 3.59 - 3.51（m, 1H）, 3.30 - 3.23（m, 1H）, 2.32（s, 3H）.

【0218】

実施例S14：1-（（10S）-4-（（3-メチル-4-（（1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）オキシ）フェニル）アミノ）-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6] ピリド[3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル）プロパー-2-エン-1-オン（化合物14）の合成

ステップ1．7-ブロモ-6-クロロ-N-（3-メチル-4-〔（1-メチル-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル）オキシ〕フェニル）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミンの合成

【化243】



酢酸（45.3 mL）中の（Z）-N'-（5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルメタンイミドアミド（3.4 g、11.82 mmol）の攪拌混合物に、3-メチル-4-〔（1-メチル-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル）オキシ〕アニリン（3.0 g、11.82 mmol）を室温で加えた。得られた混合物を85℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH（6/1, v/v）でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-ブロモ-6-クロロ-N-（3-メチル-4-〔（1-メチル-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル）オキシ〕フェニル）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン（4.8 g、81％）を茶色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 495.0.

【0219】

ステップ2．（2S）-4-〔7-ブロモ-4-（（3-メチル-4-〔（1-メチル-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル）オキシ〕フェニル）アミノ）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル〕-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

10

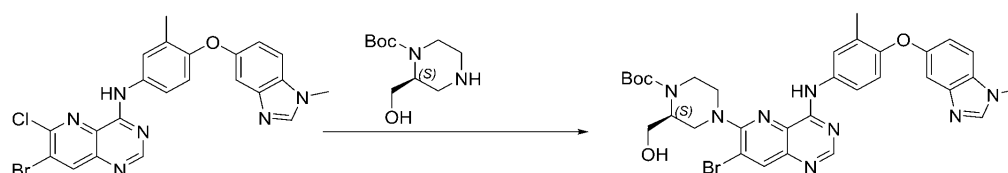
20

30

40

50

【化 2 4 4】

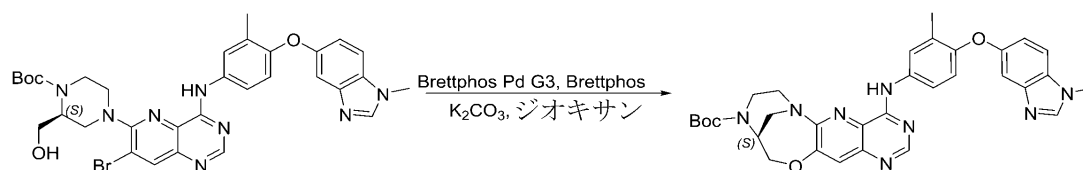


ACN (40.0 mL) 中の 7-ブロモ-6-クロロ-N- {3-メチル-4- [(1-メチル-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル) オキシ] フェニル} ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (4.2 g、8.47 mmol) 及び (2S)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (14.7 g、67.78 mmol) の攪拌混合物に、 K_2CO_3 (5.9 g、42.36 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $CH_2Cl_2/MeOH$ (6/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2S)-4-[7-ブロモ-4-({3-メチル-4- [(1-メチル-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル) オキシ] フェニル} アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル]-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.0 g、52%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 675.2$.

【0220】

ステップ 3: (10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) -7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化 2 4 5】

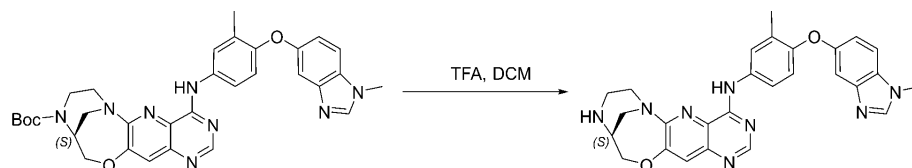


ジオキサン (40.0 mL) 中の (2S)-4-[7-ブロモ-4-({3-メチル-4- [(1-メチル-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル) オキシ] フェニル} アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル]-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.5 g、5.18 mmol) 及び K_2CO_3 (2.1 g、15.54 mmol) の攪拌混合物に、BrettPhos (1.1 g、2.07 mmol) 及び BrettPhos Pd G3 (939.3 mg、1.04 mmol) を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $CH_2Cl_2/MeOH$ (5/1、v/v) d でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ) -7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチル (1.3 g、43%) を茶色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 595.2$.

【0221】

ステップ4. (10S)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミンの合成

【化246】



10

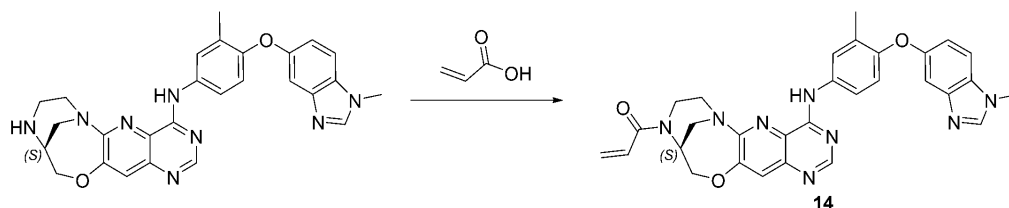
DCM (8.0 mL) 中の (10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル (1.3 g、2.27 mmol) の攪拌溶液に、TFA (4.0 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を飽和NaHCO₃ (水溶液) でpH=8に塩基性化した。得られた混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル/水 (43/57、v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン (400.0 mg、35%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 495.2.

20

【0222】

ステップ5. 1-((10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)プロパン-2-エン-1-オン (化合物14) の合成

【化247】



40

ピリジン (6.0 mL) 中の (10S)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン (180.0 mg、0.36 mmol) 及びアクリル酸 (52.5 mg、0.73 mmol) の攪拌混合物に、EDCI (139.5 mg、0.73 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル/水 (39/61、v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、

50

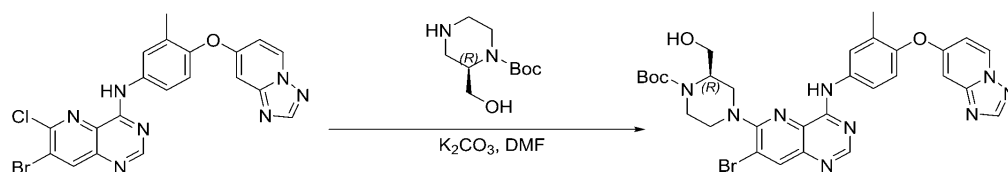
次の条件：（カラム：X Select CSH Fluoro Phenyl、30×150mm、5μm；移動相A：ACN、移動相B：水（0.1%FA）；流速：60mL／分；グラジエント：8分で5%B～25%B、12分で25%B～25%B；波長：254／220nm）での分取HPLCによって精製して、1-（（10S）-4-（（3-メチル-4-（（1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）オキシ）フェニル）アミノ）-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル）プロパ-2-エン-1-オン（化合物14）（52.4mg、26%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 549.2. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.82 - 9.75（m, 1H）, 8.78（d, J = 6.4 Hz, 1H）, 8.52（s, 1H）, 7.87（s, 1H）, 7.82 - 7.75（m, 2H）, 7.52（s, 1H）, 7.17 - 7.14（m, 2H）, 6.98（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 6.83 - 6.80（m, 1H）, 6.18 - 6.14（m, 1H）, 5.75 - 5.72（m, 1H）, 4.81 - 4.62（m, 3H）, 4.25 - 4.08（m, 3H）, 3.94（s, 3H）, 3.42 - 3.23（m, 3H）, 2.24（s, 3H）.

【0223】

実施例S15：（E）-1-（（10R）-4-（（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル）-4-（ジメチルアミノ）ブタ-2-エン-1-オン（化合物15）の合成

ステップ1.（2R）-4-〔7-ブromo-4-〔（3-メチル-4-〔[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ〕フェニル）アミノ〕ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル〕-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

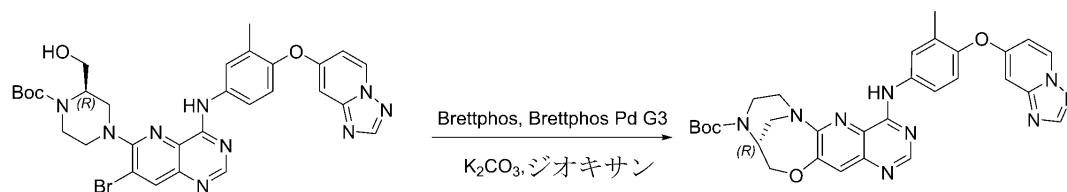
【化248】



7-ブromo-6-クロロ-N-（3-メチル-4-〔[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ〕フェニル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（2.8g、5.80mmol）のDMF（100.0mL）中溶液に、（2R）-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.9g、8.70mmol）及びK₂CO₃（3.2g、23.20mmol）を室温で加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をH₂O／ACN（40／60、v／v）での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（2R）-4-〔7-ブromo-4-〔（3-メチル-4-〔[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ〕フェニル）アミノ〕ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル〕-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（2.0g、52%）を茶色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 662.2.

【0224】

ステップ２．（１０Ｒ）－４－（（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－３－メチルフェニル）アミノ）－７，８，１０，１１－テトラヒドロ－９Ｈ－６，１０－メタノピリミド〔４′，５′：５，６〕ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４，７〕オキサジアゾニン－９－カルボン酸 *tert*－ブチルの合成
【化２４９】



10

（２Ｒ）－４－〔７－ブromo－４－〔（３－メチル－４－〔〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ〕フェニル）アミノ〕ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル〕－２－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボン酸 *tert*－ブチル（１．２ｇ、１．８１ｍｍol）のジオキサン（６０．０ｍL）中溶液に、BrettPhos（３８８．９ｍg、０．７２ｍmol）、 K_2CO_3 （７５１．０ｍg、５．４３ｍmol）及びBrettPhos Pd G3（３２８．４ｍg、０．３６ｍmol）を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を１００℃で１６時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $H_2O/MeOH$ （１０／９０、*v/v*）での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（１０Ｒ）－４－（（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－３－メチルフェニル）アミノ）－７，８，１０，１１－テトラヒドロ－９Ｈ－６，１０－メタノピリミド〔４′，５′：５，６〕ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４，７〕オキサジアゾニン－９－カルボン酸 *tert*－ブチル（１９０．０ｍg、１８％）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI，*m/z*）：〔*M*＋*H*〕⁺＝５８２．２．

20

【０２２５】

ステップ３：（１０Ｒ）－*N*－（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－３－メチルフェニル）－８，９，１０，１１－テトラヒドロ－７Ｈ－６，１０－メタノピリミド〔４′，５′：５，６〕ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４，７〕オキサジアゾニン－４－アミンの合成
【化２５０】

30



40

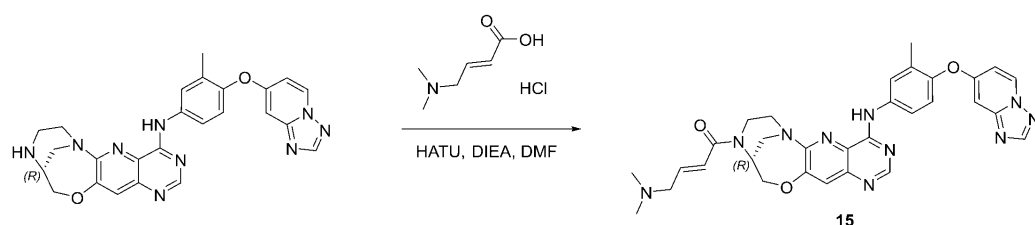
（１０Ｒ）－４－（（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イルオキシ）－３－メチルフェニル）アミノ）－７，８，１０，１１－テトラヒドロ－９Ｈ－６，１０－メタノピリミド〔４′，５′：５，６〕ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４，７〕オキサジアゾニン－９－カルボン酸 *tert*－ブチル（１９０．０ｍg、０．３３ｍmol）のDCM（２．０ｍL）中溶液に、TFA（２．０ｍL）を室温で加えた。得られた混合物を室温で０．５時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物のpH値を $NaHCO_3$ 水溶液で７に調整した。得られた混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、（１０Ｒ）－*N*－（４－（〔１，２，４〕トリアゾ

50

口 [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (100.0 mg、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 482.2. [0226]

ステップ4. (E)-1-((10R)-4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物15) の合成 [化251]

10



15

(10R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (70.0 mg、粗製) の DMF (1.0 mL) 中溶液に、DIEA (112.7 mg、0.87 mmol)、(E)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン酸塩酸塩 (28.9 mg、0.18 mmol) 及び HATU (82.9 mg、0.22 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をH₂O/MeOH (50/50、v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件 (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 8分で34% B~44% B; 波長: 254 nm) での分取HPLCによって精製して、(E)-1-((10R)-4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物15) (10.7 mg、12%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 593.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.55 - 9.52 (m, 1H), 8.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 2H), 5.12 - 4.63 (m, 3H), 4.28 - 4.05 (m, 3H), 3.89 - 3.65 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 9H). [0227]

20

30

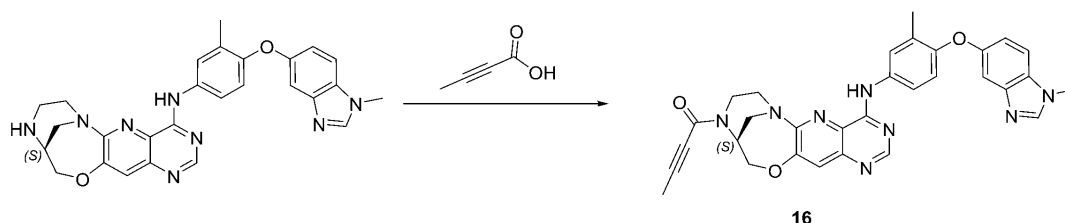
40

実施例S16: 1-((10S)-4-(3-メチル-4-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) オキシ) フェニル) アミノ)-7, 8, 10, 1

50

11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物16)の合成

ステップ1. 1-((10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物16)の合成
【化252】

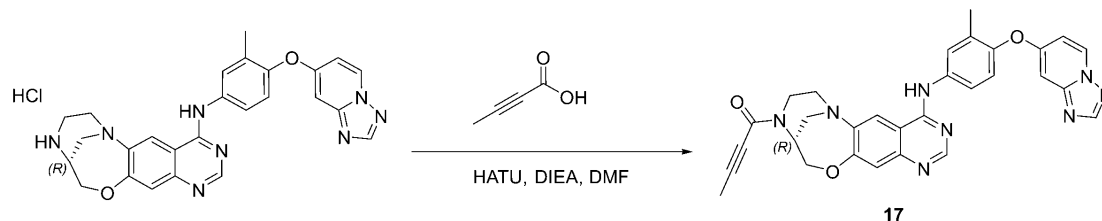


ピリジン(6.0mL)中の(10S)-N-(3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(170.0mg、0.34mmol)及び2-ブチン酸(57.8mg、0.69mmol)の攪拌混合物に、EDCI(131.8mg、0.69mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(5/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：Xselect CSH OBDカラム 30×150mm、5µm；移動相A：水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流速：60mL/分；グラジエント：9分で33%B～43%B；254/220nm)での分取HPLCによって精製して、1-((10S)-4-((3-メチル-4-((1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物16)(51.2mg、26%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺=561.4。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ 9.43(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.87(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.82-7.78(m, 1H), 7.56(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49(d, J=0.4 Hz, 1H), 7.08(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 6.90-6.87(m, 1H), 5.04-5.02(m, 1H), 4.77-4.65(m, 2H), 4.26-4.07(m, 3H), 3.84(s, 3H), 3.81-3.65(m, 1H), 3.45-3.38(m, 1H), 3.25-3.12(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.07-2.04(m, 3H)。

【0228】

実施例S17：1-((10R)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニン[3,2-g]キナゾリン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物17)の合成

ステップ1. 1-((10R)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物17)の合成
【化253】



10

(10R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-4-アミン塩酸塩(100.0mg、粗製)のDMF(2.0mL)中溶液に、ブター-2-イン酸(19.2mg、0.26mmol)、HATU(162.6mg、0.43mmol)及びDIEA(274.0mg、2.1mmol)をN₂下0℃で加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₃OH/H₂O(55/45、v/v)での逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1-((10R)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物17)(40.2mg、50%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 547.4. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.64 - 9.60 (m, 1H), 8.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.86 - 4.84 (m, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 0.5H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 2.05 (m, 3H).

20

30

【0229】

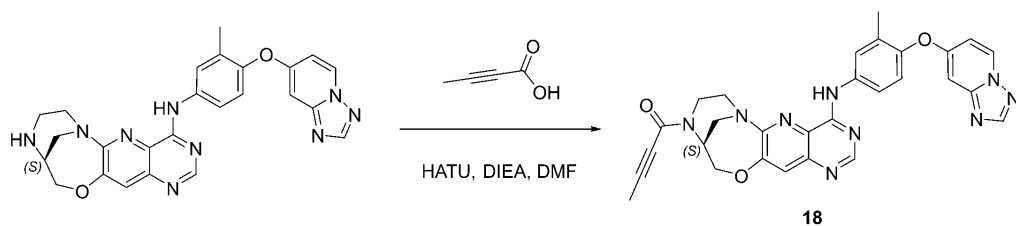
実施例S18: 1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物18)の合成

40

ステップ1. 1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物18)の合成

50

【化 2 5 4】



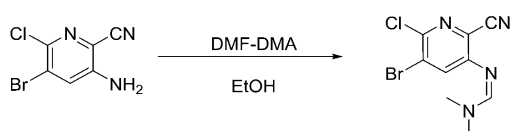
(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(150.0mg、粗製)のDMF(5.0mL)中溶液に、2-ブチン酸(78.6mg、0.94mmol)、DIEA(161.0mg、1.25mmol)、及びHATU(165.8mg、0.44mmol)をN₂下0℃で加えた。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₃CN/H₂O(40/60、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件(カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm;移動相A:水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B:ACN;流速:60mL/分;グラジエント:8分で31%B~41%B;波長:254nm)での分取HPLCによって精製して、1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-イン-1-オン(化合物18)(53.7mg、30%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=548.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.54 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 2H), 4.27 - 4.07 (m, 3H), 3.75 - 3.42 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 2.05 (m, 3H).

【0230】

実施例S19: 1-((10R)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物19)の合成

ステップ1. (Z)-N'-((5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミドの合成

【化 2 5 5】



10

20

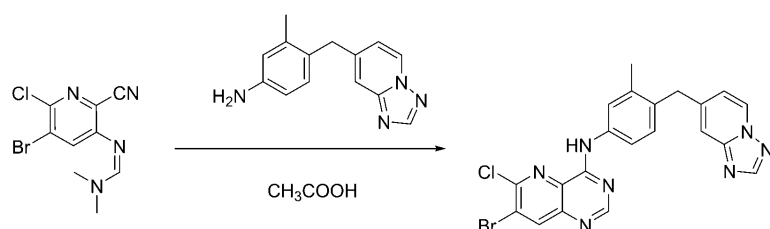
30

40

50

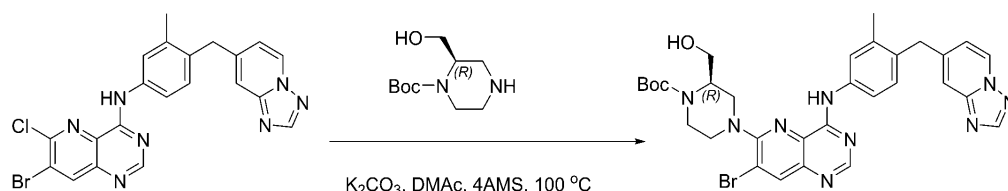
3-アミノ-5-ブロモ-6-クロロピコリノニトリル (1.0 g、4.30 mmol) の EtOH (20.0 mL) 中溶液に、DMF-DMA (0.5 g、4.73 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 70 °C で 50 分間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、(Z)-N'-(5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムイミジアミド (1.0 g、粗製) を黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 287.0. [0231]

ステップ 2. N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの合成
【化 256】



(Z)-N'-(5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムイミジアミド (540.0 mg、1.88 mmol) の CH₃COOH (20.0 mL) 中溶液に、4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルアニリン (671.3 mg、2.82 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 75 °C で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール (83/17, v/v) でのフラッシュカラムによって精製して、N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (920.0 mg、98%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 480.0. [0232]

ステップ 3: (R)-4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成
【化 257】

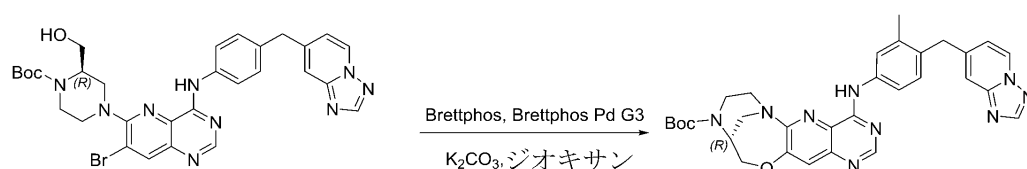


N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (360.0 mg、0.75 mmol) の DMAc (12.0 mL) 中溶液に、(R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (194.4 mg、0.95 mmol)、4-AMS (200.0 mg) 及び K₂CO₃ (310.5 mg、2.25 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃

縮した。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (87/13、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (170.0 mg、34%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 660.2$ 。

【0233】

ステップ4. (10R)-4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチルの合成
【化258】



(R)-4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (170.0 mg、0.26 mmol) の1,4-ジオキサン (6.0 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (142.3 mg、1.03 mmol)、BrettPhos Pd G3 (46.7 mg、0.05 mmol) 及び BrettPhos (55.3 mg、0.10 mmol) を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を N_2 下 100°C で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/MeOH (89/11、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10R)-4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチル (136.0 mg、91%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 580.0$ 。

【0234】

ステップ5. (10R)-N-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩の合成
【化259】

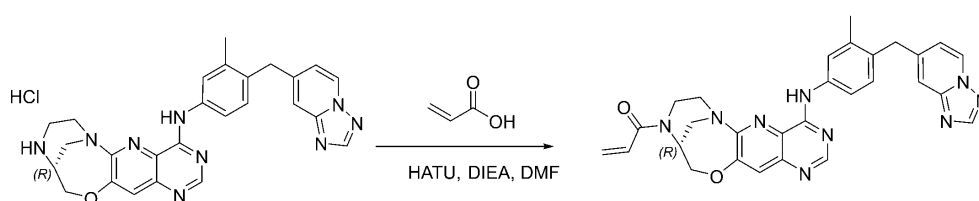


(10R)-4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチル (120.0 mg、0.21 mmol) の1,4-ジオキサン (6.0 mL) 中溶液に、 HCl (1.0 mL) を加えた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/MeOH (89/11、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10R)-N-(4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩 (100.0 mg、91%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 580.0$ 。

ol) の HCl / 1, 4-ジオキサン (5.0 mL、4.0 mol/L) 中溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、(10R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル) - 3-メチルフェニル) - 8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩 (96.0 mg、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 480.0$.

ステップ 6. 1 - ((10R) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物 19) の合成

【化 260】



19

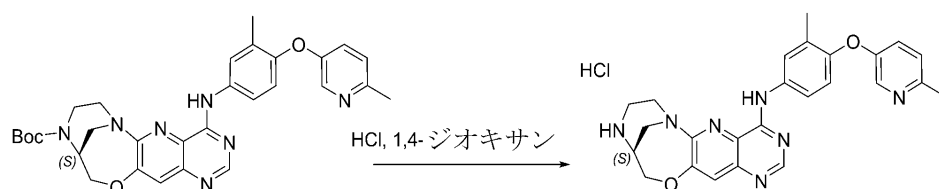
(10R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル) - 3-メチルフェニル) - 8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩 (96.0 mg、粗製) の DMF (5.0 mL) 中溶液に、アクリル酸 (17.3 mg、0.24 mmol)、DIEA (310.5 mg、2.40 mmol) 及び HATU (152.2 mg、0.40 mmol) を N₂ 下 0°C で加えた。得られた混合物を N₂ 下 0°C で 1.5 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₃OH / H₂O (80 / 20、v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：X Bridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流速：60 mL/分；グラジエント：8 分で 29% B ~ 66% B；波長：254 nm) での分取 HPLC によって精製して、1 - ((10R) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルメチル) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物 19) (8.6 mg、8%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 534.2$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 6.15 - 6.10 (m, 1H), 5.74 - 5.71 (m, 1H), 5.12 - 4.64 (m, 3H), 4.27 - 4.05 (m, 5H), 3.91 - 3.60 (m, 1H), 2.26 (s, 3H).

【0235】

実施例 S 20 : 1 - ((10 S) - 4 - ((3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) - 7 , 8 , 10 , 11 - テトラヒドロ - 9 H - 6 , 10 - メタノピリミド [4 ' , 5 ' : 5 , 6] ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4 , 7] オキサジアゾニン - 9 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (化合物 20) の合成

ステップ 1 . (10 S) - N - (3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 8 , 9 , 10 , 11 - テトラヒドロ - 7 H - 6 , 10 - メタノピリミド [4 ' , 5 ' : 5 , 6] ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4 , 7] オキサジアゾニン - 4 - アミン塩酸塩の合成

【化 2 6 1】

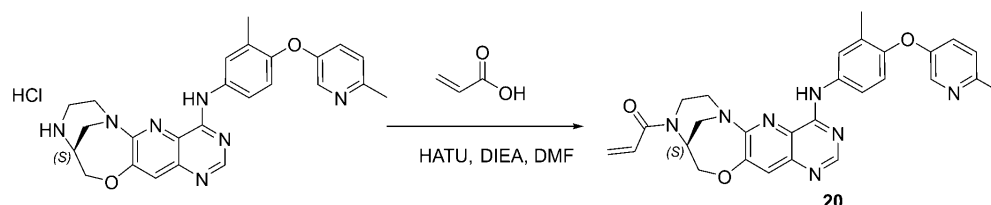


(10 S) - 4 - ((3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) - 7 , 8 , 10 , 11 - テトラヒドロ - 9 H - 6 , 10 - メタノピリミド [4 ' , 5 ' : 5 , 6] ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4 , 7] オキサジアゾニン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル (500 . 0 mg 、 0 . 90 mmol) の HCl / 1 , 4 - ジオキサン (10 . 0 mL 、 4 . 0 mol / L) 中溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、(10 S) - N - (3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 8 , 9 , 10 , 11 - テトラヒドロ - 7 H - 6 , 10 - メタノピリミド [4 ' , 5 ' : 5 , 6] ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4 , 7] オキサジアゾニン - 4 - アミン塩酸塩 (230 . 0 mg 、 粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 456 . 2 .

【0236】

ステップ 2 . 1 - ((10 S) - 4 - ((3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) - 7 , 8 , 10 , 11 - テトラヒドロ - 9 H - 6 , 10 - メタノピリミド [4 ' , 5 ' : 5 , 6] ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4 , 7] オキサジアゾニン - 9 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (化合物 20) の合成

【化 2 6 2】



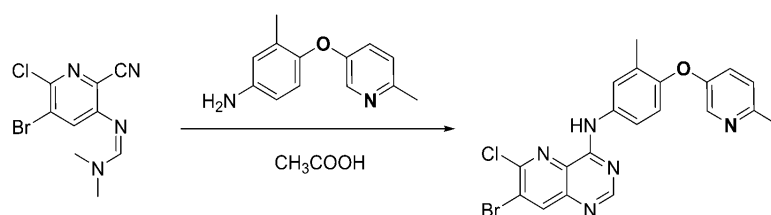
(10 S) - N - (3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 8 , 9 , 10 , 11 - テトラヒドロ - 7 H - 6 , 10 - メタノピリミド [4 ' , 5 ' : 5 , 6] ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4 , 7] オキサジアゾニン - 4 - アミン塩酸塩 (180 . 0 mg 、 粗製) の DMF (5 . 0 mL) 中溶液に、DIEA (510 . 7 mg 、 3 . 95 mmol) 、アクリル酸 (34 . 2 mg 、 0 . 47 mmol) 及び HATU (300 . 5 mg 、 0 . 79 mmol) を N₂ 下 0 °C で加えた。得られた混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₃CN / H₂O (50 / 50 、 v / v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件 : (カラム : Xse l

ect CSH C18 OBDカラム 30×150mm、5 μm；移動相A：水（0.1%FA）、移動相B：ACN；流速：60mL／分；グラジエント：12分で10%B～25%B；波長：220nm）での分取HPLCによって精製して、1-（（10S）-4-（（3-メチル-4-（（6-メチルピリジン-3-イル）オキシ）フェニル）アミノ）-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル）プロパー2-エン-1-オン（化合物20）（11.7mg、6%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 510.3. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.47 - 9.44（m, 1H），8.44（s, 1H），8.17（d, J = 2.4 Hz, 1H），7.91 - 7.87（m, 2H），7.50（s, 1H），7.25 - 7.18（m, 2H），6.98（d, J = 8.4 Hz, 1H），6.86 - 6.79（m, 1H），6.17 - 6.13（m, 1H），5.75 - 5.72（m, 1H），5.11 - 4.63（m, 3H），4.28 - 3.87（m, 3H），3.65 - 3.51（m, 1H），3.30 - 3.21（m, 1H），2.44（s, 3H），2.21（s, 3H）.

【0237】

実施例S21：（E）-4-（ジメチルアミノ）-1-（（10S）-4-（（3-メチル-4-（（6-メチルピリジン-3-イル）オキシ）フェニル）アミノ）-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル）ブター2-エン-1-オン（化合物21）の合成

ステップ1. 7-ブロモ-6-クロロ-N-（3-メチル-4-（（6-メチルピリジン-3-イル）オキシ）フェニル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの合成【化263】



（Z）-N'-（5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルホルムイミジアミド（900.0mg、3.13mmol）のCH₃COOH（20.0mL）中溶液に、3-メチル-4-〔（6-メチルピリジン-3-イル）オキシ〕アニリン（804.7mg、3.76mmol）を室温で加えた。得られた混合物を75℃で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH（90/10、v/v）でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-ブロモ-6-クロロ-N-〔3-メチル-4-〔（6-メチルピリジン-3-イル）オキシ〕フェニル〕ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（1.3g、90%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 456.0.

【0238】

ステップ2. （S）-4-（7-ブロモ-4-（（3-メチル-4-（（6-メチルピリジン-3-イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル）-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

10

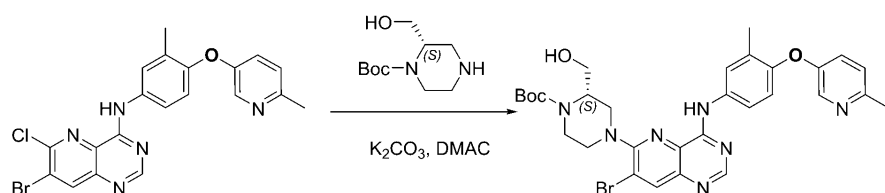
20

30

40

50

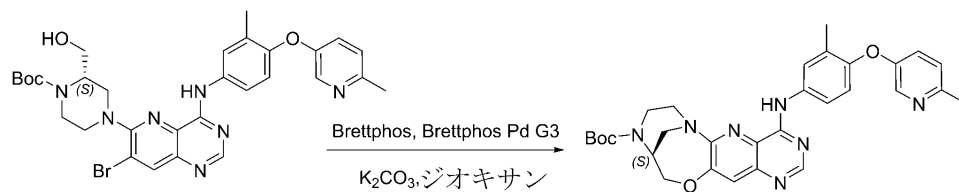
【化 2 6 4】



7-ブロモ-6-クロロ-N-〔3-メチル-4-〔(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ〕フェニル〕ピリド〔3,2-d〕ピリミジン-4-アミン (650.0 mg、1.42 mmol) の DMAC (15.0 mL) 中溶液に、(2S)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (307.8 mg、1.42 mmol) 及び K_2CO_3 (786.7 mg、5.69 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $CH_2Cl_2/MeOH$ (92/8、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2S)-4-〔7-ブロモ-4-〔(3-メチル-4-〔(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ〕フェニル)アミノ〕ピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル〕-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (280.0 mg、66.9%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 636.0$. [0239]

ステップ 3: (10S)-4-〔(3-メチル-4-〔(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ〕フェニル)アミノ〕-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド〔4',5':5,6〕ピリド〔3,2-b〕〔1,4,7〕オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチルの合成

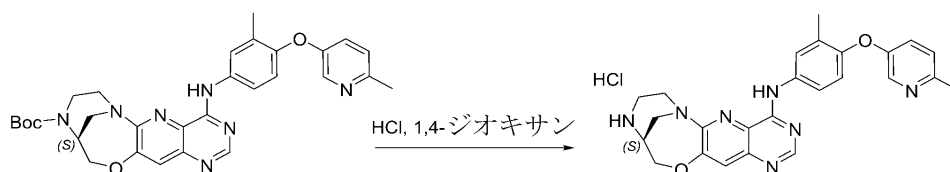
【化 2 6 5】



(2S)-4-〔7-ブロモ-4-〔(3-メチル-4-〔(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ〕フェニル)アミノ〕ピリド〔3,2-d〕ピリミジン-6-イル〕-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (300.0 mg、0.47 mmol) の 1,4-ジオキサン (20.0 mL) 中溶液に、BrettPhos (101.2 mg、0.19 mmol)、BrettPhos Pd G3 (50.6 mg、0.09 mmol) 及び K_2CO_3 (130.3 mg、0.94 mmol) を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を $CH_2Cl_2/MeOH$ (95/5、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-〔(3-メチル-4-〔(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ〕フェニル)アミノ〕-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド〔4',5':5,6〕ピリド〔3,2-b〕〔1,4,7〕オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチル (150.0 mg、57%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 556.3$. [0240]

ステップ 4. (10S)-N-〔(3-メチル-4-〔(6-メチルピリジン-3-イル

）オキシ）フェニル）－８，９，１０，１１－テトラヒドロ－７Ｈ－６，１０－メタノピリミド〔４′，５′：５，６〕ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４，７〕オキサジアゾニン－４－アミン塩酸塩の合成
【化２６６】



10

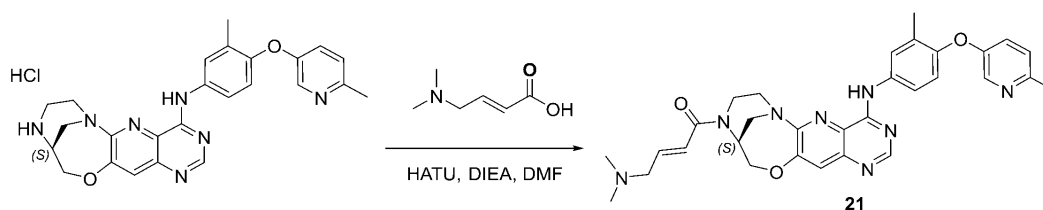
（１０Ｓ）－４－（（３－メチル－４－（（６－メチルピリジン－３－イル）オキシ）フェニル）アミノ）－７，８，１０，１１－テトラヒドロ－９Ｈ－６，１０－メタノピリミド〔４′，５′：５，６〕ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４，７〕オキサジアゾニン－９－カルボン酸 *tert*-ブチル（５００．０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ）中溶液を室温で１時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、（１０Ｓ）－Ｎ－（３－メチル－４－（（６－メチルピリジン－３－イル）オキシ）フェニル）－８，９，１０，１１－テトラヒドロ－７Ｈ－６，１０－メタノピリミド〔４′，５′：５，６〕ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４，７〕オキサジアゾニン－４－アミン塩酸塩（２３０．０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ， *m/z*)：〔*M*＋*H*〕⁺＝４５６．２．

20

【０２４１】

ステップ５．（Ｅ）－４－（ジメチルアミノ）－１－（（１０Ｓ）－４－（（３－メチル－４－（（６－メチルピリジン－３－イル）オキシ）フェニル）アミノ）－７，８，１０，１１－テトラヒドロ－９Ｈ－６，１０－メタノピリミド〔４′，５′：５，６〕ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４，７〕オキサジアゾニン－９－イル）ブター２－エン－１－オン（化合物２１）の合成

【化２６７】



21

30

（１０Ｓ）－Ｎ－（３－メチル－４－（（６－メチルピリジン－３－イル）オキシ）フェニル）－８，９，１０，１１－テトラヒドロ－７Ｈ－６，１０－メタノピリミド〔４′，５′：５，６〕ピリド〔３，２－ｂ〕〔１，４，７〕オキサジアゾニン－４－アミン塩酸塩（５０．０ｍｇ、粗製）のＤＭＦ（１０．０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（１４１．９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、（２Ｅ）－４－（ジメチルアミノ）ブター２－エン酸（１７．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（８３．５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）をＮ₂下０℃で加えた。得られた混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をＨ₂Ｏで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＣＨ₃ＣＮ／Ｈ₂Ｏ（５０／５０、*v/v*）での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤカラム ３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；グラジエント：１２分で７％Ｂ～１５％Ｂ；波長：２２０ｎｍ）での分取ＨＰＬＣによって精製して、（Ｅ）－４－（ジメチルアミノ）－１－（（１０Ｓ）－４－（（３－

40

50

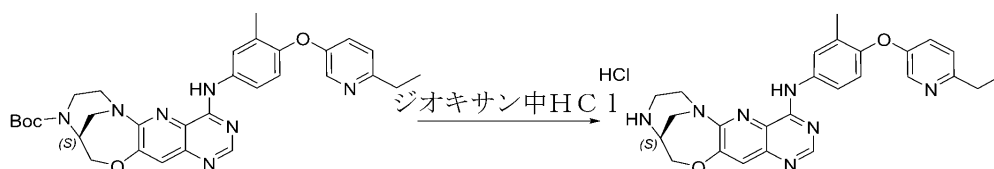
メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-エン-1-オン(化合物21)(14.3mg、23%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 567.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.48 – 9.46 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.10 – 4.60 (m, 3H), 4.27 – 3.87 (m, 3H), 3.35 – 3.30 (m, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 3.10 – 3.06 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 – 2.19 (m, 9H).

【0242】

実施例S22: 1-((10S)-4-((4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物22)の合成

ステップ1. (10S)-N-(4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩の合成

【化268】



(10S)-4-((4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(250.0mg、0.44mmol)のHCl/1,4-ジオキサン(5.0mL、4.0mol/L)中溶液を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮して、(10S)-N-(4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩(200.0mg、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 470.2.

【0243】

ステップ2. 1-((10S)-4-((4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物22)の合成

10

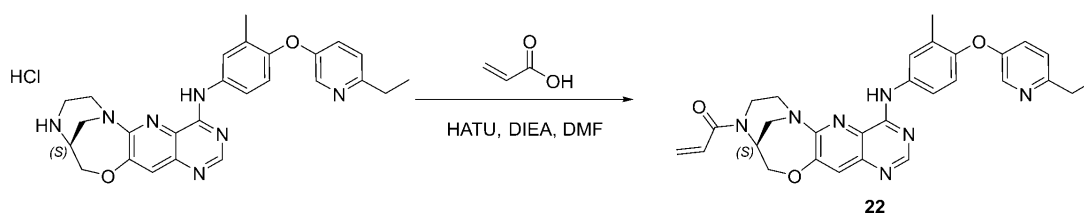
20

30

40

50

【化 2 6 9】



(10S)-N-(4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩(200.0mg、粗製)のDMF(5.0mL)中溶液に、DIEA(165.2mg、1.28mol)、アクリル酸(36.8mg、0.51mmol)及びHATU(485.9mg、1.28mmol)をN₂下0℃で加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₃OH/H₂O(80/20、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm；移動相A：水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流速：60mL/分；グラジエント：8分で41%B~46%B；波長：254nm)での分取HPLCによって精製して、1-((10S)-4-((4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物22)(12.5mg、6%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺=524.4。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ 9.48 - 9.46 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.18 - 6.13 (m, 1H), 5.75 - 5.72 (m, 1H), 5.12 - 4.61 (m, 3H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.91 - 3.59 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.24 - 1.20 (m, 3H)。

【0244】

実施例S23：1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-2-フルオロプロパー-2-エン-1-オン(化合物23)の合成

ステップ1. 1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-2-フルオロプロパー-2-エン-1-オン(化合物23)の合成

10

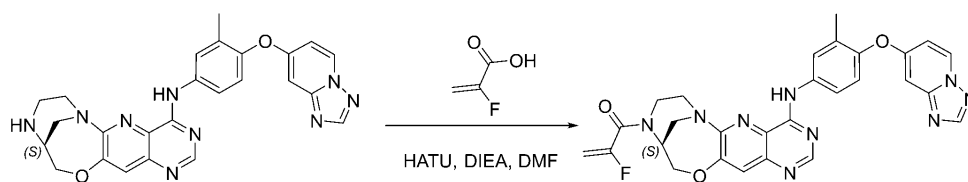
20

30

40

50

【化270】



23

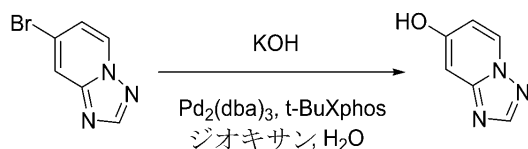
(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(200.0mg、0.42mmol)のDMF(2.0mL)中溶液に、2-フルオロプロパノ酸(56.1mg、0.62mmol)、DIEA(214.7mg、1.66mmol)及びHATU(315.9mg、0.83mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件のカラム：(XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm；移動相A：水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流速：60mL/分；グラジエント：8分で31%B～41%B；波長：254nm)での分取HPLCによって精製して、1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-2-フルオロプロパン-2-エン-1-オン(化合物23)(27.8mg、12%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺=554.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 9.54(s, 1H), 8.93(d, J=7.6Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.00(s, 2H), 7.54(s, 1H), 7.22(d, J=9.2Hz, 1H), 7.03(d, J=6.8Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 5.35-5.30(m, 1H), 5.17-4.93(m, 1H), 4.84-4.62(m, 2H), 4.26-4.15(m, 2H), 3.93-3.68(m, 1H), 3.51-3.37(m, 1H), 2.20(s, 3H)。

【0245】

実施例S24：(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタン-2-エン-1-オン(化合物24)の合成

ステップ1. [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-オールの合成

【化271】



10

20

30

40

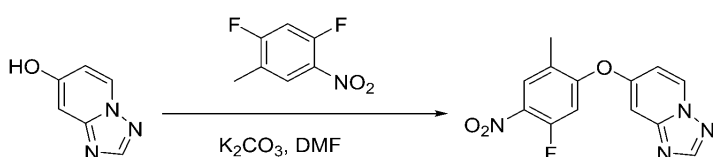
50

7-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン (501.0 mg、2.53 mmol) の1, 4-ジオキサン (8.0 mL) / H₂O (2.0 mL) 中溶液に、KOH (625.7 mg、11.15 mmol)、Pd₂(dba)₃ (263.1 mg、0.28 mmol) 及び t-BuXPhos (231.1 mg、0.54 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を100℃で4時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。水層を1N HClでpH約5に調整し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH (5/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-オール (140.0 mg、40%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 136.0.

【0246】

ステップ2. 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジンの合成

【化272】

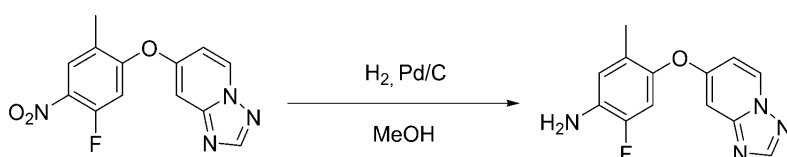


[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-オール (1.3 g、9.62 mmol) のDMF (30.0 mL) 中溶液に、1, 5-ジフルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (5.0 g、28.86 mmol) 及びK₂CO₃ (8.0 g、57.72 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル (2/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン (1.1 g、39%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 289.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 289 (M + H)⁺.

【0247】

ステップ3. 2-フルオロ-5-メチル-4-[[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ]アニリンの合成

【化273】



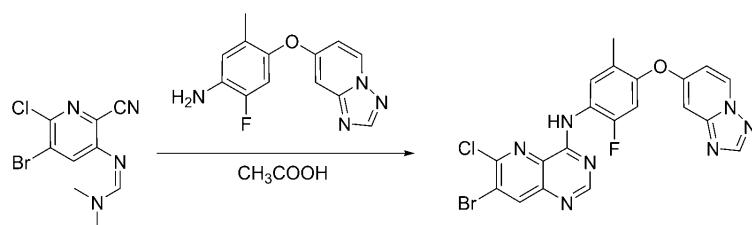
7-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン (500.0 mg、1.73 mmol) のMeOH (10.0 mL) 中溶液に、Pd/C (150.0 mg、dry) を室温で加えた。得られた混合物

を H_2 下で室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、2-フルオロ-5-メチル-4-[[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ] アニリン (380.0 mg、粗製) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 259.1$.

【0248】

ステップ4. 7-ブromo-6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-[[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ] フェニル) ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの合成

【化274】

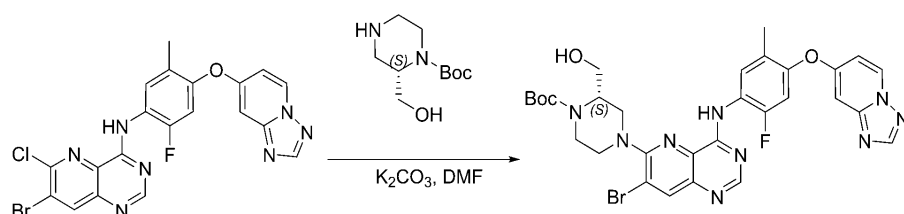


(Z)-N'-(5-bromo-6-chloro-2-cyano-pyridin-3-yl)-N,N-dimethylmethanimidamide (800.0 mg、2.78 mmol) の CH_3COOH (10.0 mL) 中溶液に、2-フルオロ-5-メチル-4-[[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ] アニリン (718.5 mg、2.78 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を $90^\circ C$ で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を $CH_2Cl_2/MeOH$ (10/1, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-ブromo-6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-[[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ] フェニル) ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (1.0 g、50%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 500.0$.

【0249】

ステップ5. (2S)-4-{7-ブromo-4-[(2-フルオロ-5-メチル-4-[[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ] フェニル) アミノ] ピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル}-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化275】



7-ブromo-6-クロロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-[[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ] フェニル) ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (1.0 g、1.99 mmol) のDMF (10.0 mL) 中溶液に、(2S)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (431.9 mg、1.99 mmol) 及び K_2CO_3 (828.0 mg、5.99 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を $100^\circ C$ で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣

10

20

30

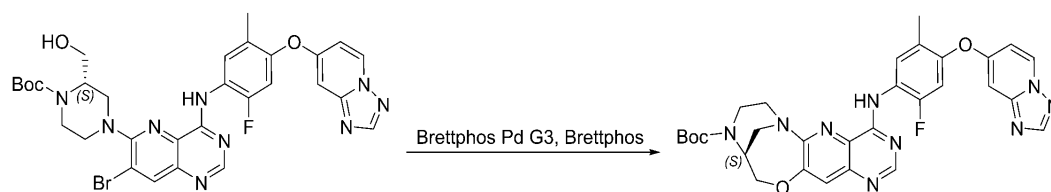
40

50

を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2S)-4-{7-ブromo-4-[(2-フルオロ-5-メチル-4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)アミノ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル}-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(700.0mg、50%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 680.2$.

【0250】

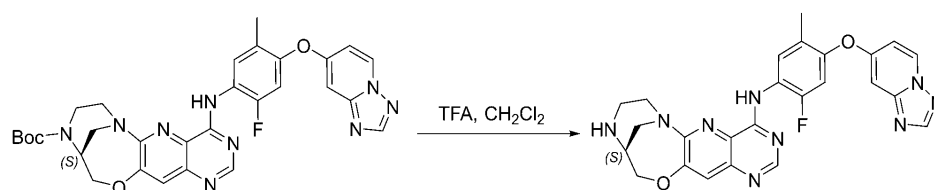
ステップ6: (10S)-4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成【化276】



(2S)-4-{7-ブromo-4-[(2-フルオロ-5-メチル-4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)アミノ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル}-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(680.0mg、0.99mmol)のジオキサン(20.0mL)中溶液に、 K_2CO_3 (414.2mg、2.99mmol)、BrettPhos (107.2mg、0.20mmol)及びBrettPhos Pd G3 (90.5mg、0.10mmol)を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を 100°C で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(400.0mg、66%)を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 600.2$.

【0251】

ステップ7. (10S)-N-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン)の合成【化277】



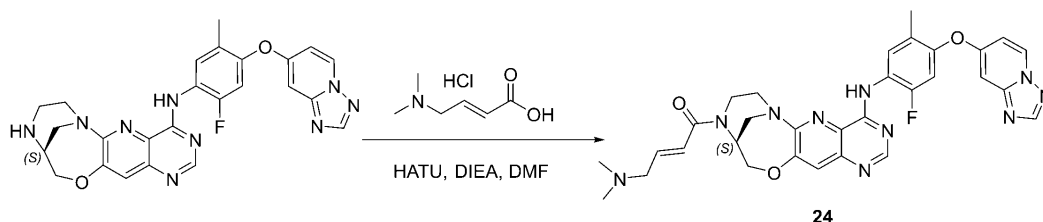
CH_2Cl_2 (8.0mL)中の(10S)-4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)ア

ミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチル (400.0 mg、0.66 mmol) 及び TFA (4.0 mL) の溶液を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で pH = 8 に塩基性化した。得られた混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (300.0 mg、90%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 500.2.

【0252】

ステップ8. (E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 24) の合成

【化278】



(10S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (150.0 mg、0.30 mmol) の DMF (4.0 mL) 中溶液に、(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸塩酸塩 (38.7 mg、0.30 mmol)、DIEA (194.0 mg、1.50 mmol) 及び HATU (228.3 mg、0.60 mmol) を N₂ 下 0℃ で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₃CN/H₂O (50/50, v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19×250 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B：MeOH-HPLC；流速：25 mL/分；グラジエント：12 分で 67% B ~ 67% B；波長：254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 24) (10.7 mg、5%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 611.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.39 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8

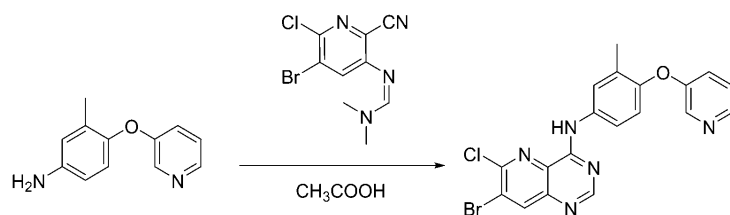
. 42 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.07 – 7.05 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.69 – 6.57 (m, 2H), 5.11 – 4.79 (m, 1H), 4.78 – 4.55 (m, 2H), 4.28 – 4.04 (m, 3H), 3.90 – 3.67 (m, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.20 – 2.15 (m, 9H).

【0253】

実施例 S 25: (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-エン-1-オン(化合物25)の合成

ステップ1. 7-ブロモ-6-クロロ-N-[3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの合成

【化279】

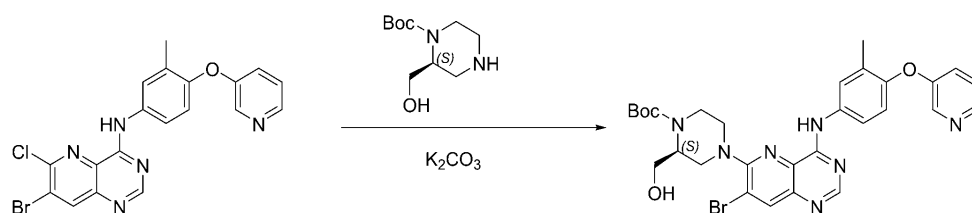


酢酸(15.0 mL)中の(Z)-N'-(5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンイミドアミド(1.0 g、3.48 mmol)の混合物に、3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)アニリン(696.4 mg、3.48 mmol)を室温に加えた。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル(1/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-ブロモ-6-クロロ-N-[3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(2.0 g、90%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 442.1$.

【0254】

ステップ2. (2S)-4-(7-ブロモ-4-{[3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ}ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化280】



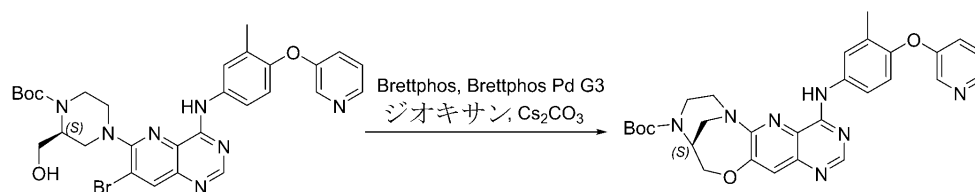
ACN(50.0 mL)中の7-ブロモ-6-クロロ-N-[3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(2.0 g、4.52 mmol)及び(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カ

ルボン酸 *tert*-ブチル (1.5 g、6.80 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (3.8 g、27.10 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール (10／1、v／v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2*S*)-4-(7-ブromo-4-{[3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ}ピリド[3,2-*d*]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (2.4 g、85%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+ = 622.5$.

【0255】

ステップ3: (10*S*)-4-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9*H*-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-*b*][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成

【化281】

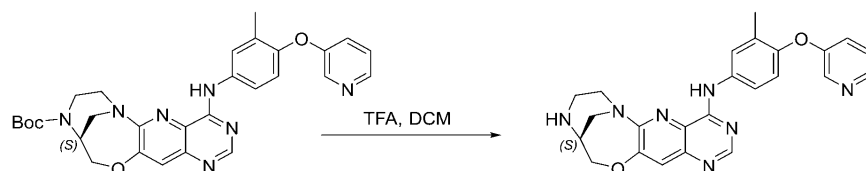


ジオキサン (50.0 mL) 中の (5*S*)-4-(7-ブromo-4-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)アミノ)ピリド[3,2-*d*]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (2.4 g、3.86 mmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (3.8 g、11.6 mmol)、Brettphos (0.8 g、1.5 mmol) 及び Brettphos Pd G3 (0.7 g、0.8 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を N_2 下 100℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を EtOAc で希釈し、濾過した。濾液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール (10／1、v／v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10*S*)-4-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9*H*-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-*b*][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.7 g、80%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+ = 542.1$.

【0256】

ステップ4: (10*S*)-N-(3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7*H*-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-*b*][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミンの合成

【化282】



DCM (10.0 mL) 及び TFA (5.0 mL) 中の (10*S*)-4-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テ

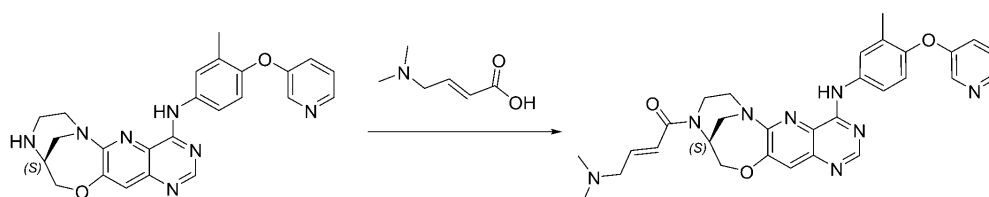
ラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(1.0g、1.90mmol)の混合物を室温で30分間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を飽和NaHCO₃(水溶液)でpH=8に中和した。得られた混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-N-(3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-4-アミン(600.0mg、74%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 442.2.

【0257】

ステップ5. (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-エン-1-オン(化合物25)

の合成

【化283】



25

ピリジン(5.0mL)中の(10S)-N-(3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-4-アミン(340.0mg、0.77mmol)及び(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸(199.5mg、1.54mmol)の攪拌混合物に、EDCI(296.1mg、1.54mmol)を室温に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件:(カラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150mm、5µm;移動相A:水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B:ACN;流速:60mL/分;グラジエント:8分で34%B~50%B;波長:254nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((3-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-エン-1-オン(化合物25)(41.0mg、9%)を薄黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 553.4. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.51 - 9.48 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 - 8.30 (m, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.64 (m, 2H), 5.11 - 4.60 (m, 4H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.88 - 3.66 (m, 2H), 3.23 - 3.15

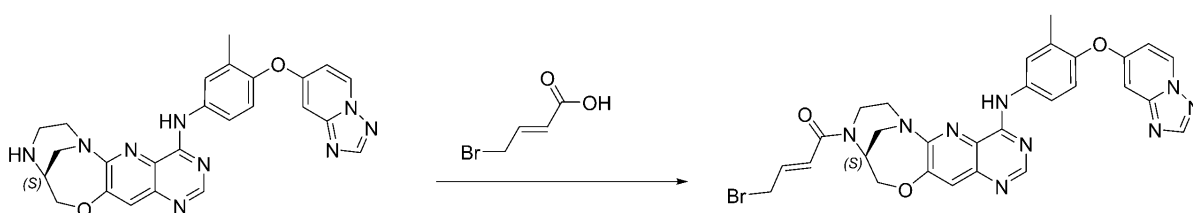
(m, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 9H).

【0258】

実施例S26: (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エン-1-オン(化合物26)の合成

ステップ1. (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-ブromoブター-2-エン-1-オンの合成

【化284】

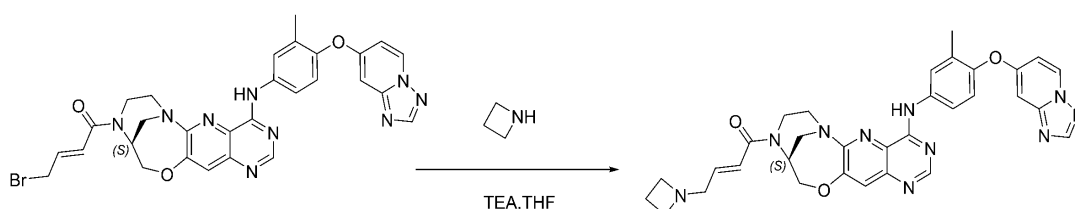


(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(200.0mg、0.42mmol)のTHF(5.0mL)中溶液に、4-ブromo-trans-クロトン酸(68.5mg、0.42mmol)及びEDCI(159.3mg、0.83mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-ブromoブター-2-エン-1-オン(200.0mg、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 628.1.

【0259】

ステップ2. (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エン-1-オン(化合物26)の合成

【化285】



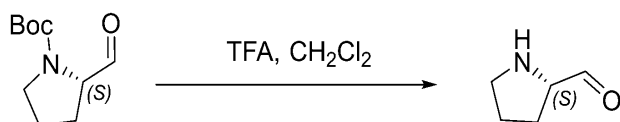
(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-ブプロモブター-2-エン-1-オン(200.0mg、粗製)のTHF(5.0mL)中溶液に、TEA(96.6mg、0.95mmol)及びアゼチジン(18.2mg、0.32mmol)を室温に加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(8/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250mm、5µm；移動相A：水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：MeOH—HPLC；流速：20mL/分；グラジエント：11分で71%B~71%B；波長：254nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(アゼチジン-1-イル)ブター-2-エン-1-オン(化合物26)(4.8mg、2%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺=605.4。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ 9.52(s, 1H), 8.94(d, J=7.2 Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.03-7.97(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.22(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.03(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.79(d, J=1.6 Hz, 1H), 6.54-6.48(m, 2H), 5.10-4.60(m, 3H), 4.31-3.62(m, 5H), 3.18-3.12(m, 5H), 2.21(s, 3H), 2.03-1.92(m, 2H)。

[0260]

実施例S27：(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-3-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物28)の合成

ステップ1. (S)-ピロリジン-2-カルバルデヒドの合成

[化286]

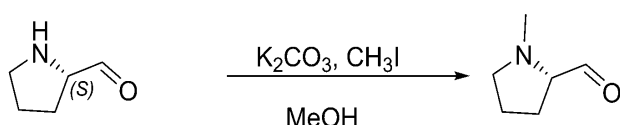


(S)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10.0g、50.25mmol)のCH₂Cl₂(100.0mL)中溶液に、TFA(30.0mL)を室温に加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣のpH値を飽和NaHCO₃(水溶液)で8.0に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(S)-ピロリジン-2-カルバルデヒド(4.9g、粗製)を茶色の油状物として得た。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺=100.1。

[0261]

ステップ2. (S)-1-メチルピロリジン-2-カルバルデヒドの合成

【化 2 8 7】

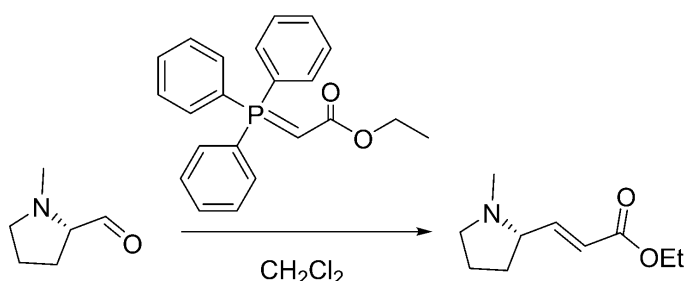


(S) -ピロリジン-2-カルバルデヒド (1.0 g、粗製) の MeOH (30.0 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (4.2 g、30.30 mmol) 及び CH_3I (2.15 g、15.15 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 40℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル (50／50、v／v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S) -1-メチルピロリジン-2-カルバルデヒド (300.0 mg、26%) を黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 114.1$.

【0262】

ステップ 3. (S, E) -3-(1-メチルピロリジン-2-イル) アクリル酸エチルの合成

【化 2 8 8】

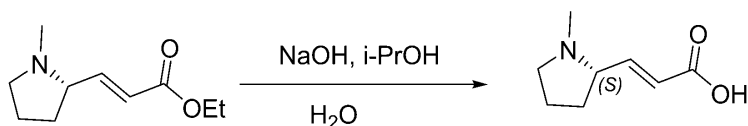


(S) -1-メチルピロリジン-2-カルバルデヒド (300.0 mg、1.64 mmol) の CH_2Cl_2 (10.0 mL) 中溶液に、2-(トリフェニル- λ^5 -ホスファニリデン) 酢酸エチル (1.1 g、3.18 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル (70／30、v／v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S, E) -3-(1-メチルピロリジン-2-イル) アクリル酸エチル (200.0 mg、41%) を黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 184.1$.

【0263】

ステップ 4. (S, E) -3-(1-メチルピロリジン-2-イル) アクリル酸の合成

【化 2 8 9】

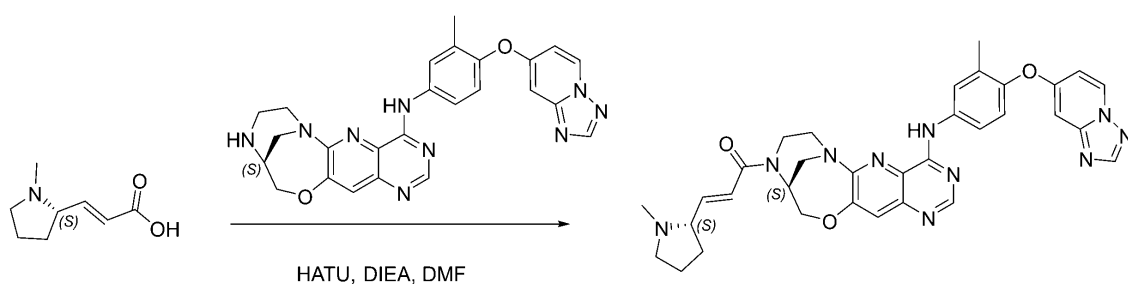


i-PrOH (10.0 mL) 及び H_2O (3.0 mL) 中の (S, E) -3-(1-メチルピロリジン-2-イル) アクリル酸エチル (300.0 mg、1.64 mmol) の溶液に、NaOH (534.5 mg、13.23 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣の pH 値を HCl (1.0 mol/L) で 5.0 に調整した。混合物を CH_2Cl_2 で抽

出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、(S, E) - 3 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリル酸 (150.0 mg、粗製) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 156.1.

【0264】

ステップ5. (E) - 1 - ((10S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11 - テトラヒドロ - 9H - 6, 10 - メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2 - b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 9 - イル) - 3 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (化合物28) の合成
【化290】



28

【0265】

((10S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 7H - 6, 10 - メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2 - b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 4 - アミン (150.0 mg、0.31 mmol) のDMF (5.0 mL) 中溶液に、(S, E) - 3 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリル酸 (580.0 mg、3.10 mmol)、DIEA (201.3 mg、1.50 mmol) 及びHATU (1421.0 mg、3.20 mmol) をN₂下0℃で加えた。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (60/40、v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：YMC - Actus Triart C18 ExRS、30×150 mm、5 μm；移動相A：水 (10 mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流速：60 mL/分；グラジエント：8分で30% B ~ 40% B；波長：254 nm) での分取HPLCによって精製して、(E) - 1 - ((10S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11 - テトラヒドロ - 9H - 6, 10 - メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2 - b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 9 - イル) - 3 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (化合物28) (30.0 mg、15%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 619.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 2H), 5.17 - 4.60 (m, 3H), 4.28 - 4.03 (m, 3H), 3.88 - 3.64

(m, 1H), 3.01 – 2.97 (m, 1H), 2.81 – 2.75 (m, 1H), 2.21 – 2.18 (m, 7H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.51 (m, 1H).

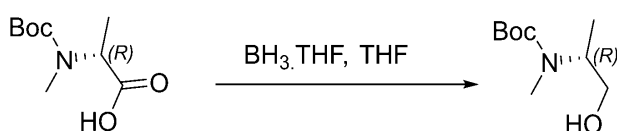
【0266】

実施例 S 28: (4R, E) – 1 – ((10S) – 4 – ((4 – ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 – a] ピリジン – 7 – イルオキシ) – 3 – メチルフェニル) アミノ) – 7, 8, 10, 11 – テトラヒドロ – 9H – 6, 10 – メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2 – b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン – 9 – イル) – 4 – (ジメチルアミノ) ペント – 2 – エン – 1 – オン (化合物 29) の合成

10

ステップ 1. (R) – (1 – ヒドロキシプロパン – 2 – イル) (メチル) カルバミン酸 tert – ブチルの合成

【化 291】



N – (tert – ブトキシカルボニル) – N – メチル – D – アラニン (10.0 g、96.97 mmol) の THF (100.0 mL) 中溶液に、THF (145.5 mL、1 mol/L) 中の BH_3 を 0°C で加えた。得られた混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を 0°C の H_2O でクエンチした。次いで、10% Na_2CO_3 (水溶液) を混合物に室温で加えた。得られた混合物を室温で更に 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(R) – (1 – ヒドロキシプロパン – 2 – イル) (メチル) カルバミン酸 tert – ブチル (13.0 g、粗製) を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 190.1$.

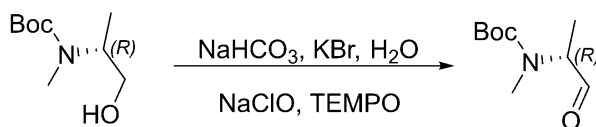
20

【0267】

ステップ 2. (R) – メチル (1 – オキソプロパン – 2 – イル) カルバミン酸 tert – ブチルの合成

30

【化 292】



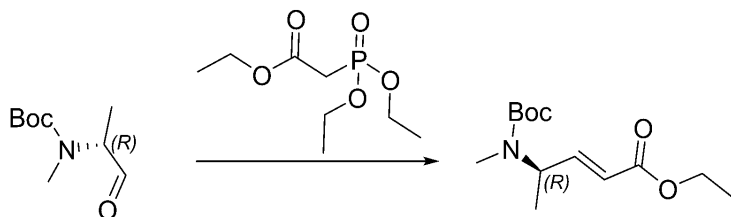
CH_2Cl_2 (200.0 mL) 中の (R) – (1 – ヒドロキシプロパン – 2 – イル) (メチル) カルバミン酸 tert – ブチル (10.0 g、粗製) の混合物に、 H_2O (20.0 mL) 中の NaHCO_3 (1.8 g、21.66 mmol) 及び KBr (0.6 g、5.28 mmol) の混合物を N_2 下 0°C で加えた。次いで、TEMPO (82.6 mg、0.53 mmol) 及び NaClO (40.0 g、537.37 mmol) を混合物に 0°C で加えた。混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を 0°C の 38% NaHSO_3 (水溶液) でクエンチした。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(R) – メチル (1 – オキソプロパン – 2 – イル) カルバミン酸 tert – ブチル (6.0 g、粗製) を薄黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 188.2$.

40

【0268】

50

ステップ 3. (R, E) - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ
) ペント-2-エン酸エチルの合成
 【化 2 9 3】



10

2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル (25.1 g, 112.15 mmol) の THF (200.0 mL) 中溶液に、t-BuOK (1.8 g, 16.02 mmol) を N₂ 下 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、N-メチル-N-[(2R)-1-オキソプロパン-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (3.0 g、粗製) を N₂ 下 0℃ で混合物に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル (5/1, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R, E) - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ ペント-2-エン酸エチル (2.0 g, 38%) を黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 258.2.

20

【0269】

ステップ 4. (R, E) - 4 - (メチルアミノ) ペント-2-エン酸エチル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の合成
 【化 2 9 4】



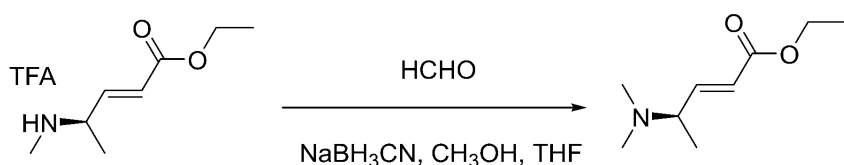
30

DCM (12.0 mL) 中の (R, E) - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ ペント-2-エン酸エチル (2.5 g, 9.71 mmol) の混合物に、TFA (6.0 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、(R, E) - 4 - (メチルアミノ) ペント-2-エン酸エチル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (2.1 g、粗製) を黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 158.1.

【0270】

40

ステップ 5. (R, E) - 4 - (ジメチルアミノ) ペント-2-エン酸エチルの合成
 【化 2 9 5】



THF (16.0 mL) 及び MeOH (3.0 mL) 中の (R, E) - 4 - (メチルア

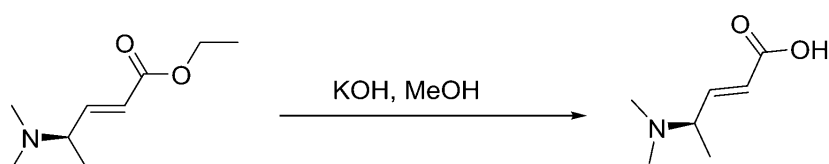
50

ミノ) ペント-2-エン酸エチル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (2.5 g、粗製) の攪拌混合物に、 HCHO (3.5 g、 H_2O 中 40%) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。上記混合物に、 NaBH_3CN (4.5 g、71.55 mmol) を 0°C で加えた。得られた混合物を室温で更に 1 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール (5/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R, E)-4-(ジメチルアミノ) ペント-2-エン酸エチル (850.0 mg、31%) を黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 172.1$.

【0271】

ステップ 6. (R, E)-4-(ジメチルアミノ) ペント-2-エン酸の合成

【化296】

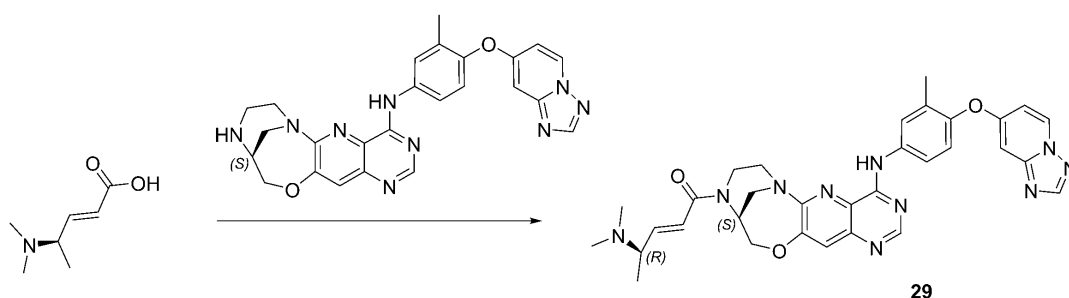


MeOH (10.0 mL) 中の (2E, 4R)-4-(ジメチルアミノ) ペント-2-エン酸エチル (850.0 mg、4.96 mmol) の混合物に、KOH (696.2 mg、12.41 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物の pH 値を 2M HCl (水溶液) で 3 に調整した。混合物を真空中で蒸発させた。残渣をアセトニトリル/ H_2O (10/90、v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2E, 4R)-4-(ジメチルアミノ) ペント-2-エン酸 (1.0 g、粗製) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 144.1$.

【0272】

ステップ 7. (4R, E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ペント-2-エン-1-オン (化合物 29) の合成

【化297】



ピリジン (8.0 mL) 中の (10S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (250.0 mg、0.51 mmol) 及び (2E, 4R)-4-(ジメチルアミノ) ペント-2-エン酸 (1.1 g、粗製)

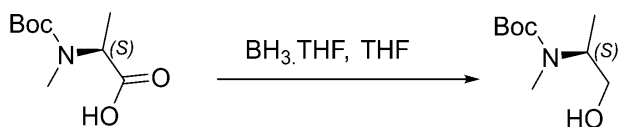
の攪拌混合物に、EDCI (199.0 mg、1.03 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をCH₃CN/H₂O (70/30、v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件 (カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30 × 150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (10 mmol/L のNH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 8分で35% B ~ 45% B; 波長: 254 nm) での分取HPLCによって精製して、(4R, E) - 1 - ((10S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ペント-2-エン-1-オン (化合物29) (95.0 mg、30%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 607.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 - 6.50 (m, 2H), 5.11 - 4.61 (m, 3H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.90 - 3.62 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.12 (m, 6H), 1.15 - 1.08 (m, 3H).

【0273】

実施例S29: (4S, E) - 1 - ((10S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ペント-2-エン-1-オン (化合物30) の合成

ステップ1. (S) - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) (メチル) カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【化298】

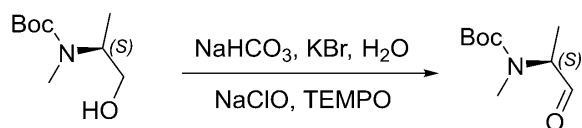


N - (tert-ブトキシカルボニル) - N-メチル-L-アラニン (10.0 g、96.97 mmol) のTHF (100.0 mL) 中溶液に、THF (145.5 mL、1 mol/L) 中のBH₃を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を0℃のH₂Oでクエンチした。次いで、10% Na₂CO₃ (水溶液) を混合物に室温で加えた。得られた混合物を室温で更に1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(S) - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (13.0 g、粗製) を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 190.1.

【0274】

ステップ2. (S) - メチル (1-オキソプロパン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【化 2 9 9】

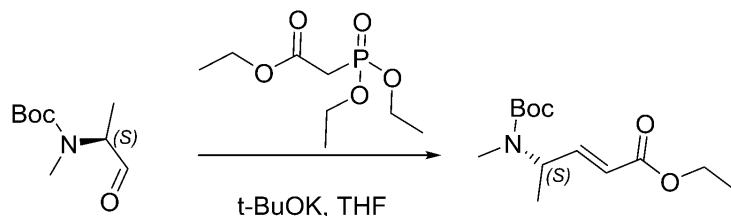


CH_2Cl_2 (200.0 mL) 中の (S) - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (10.0 g、52.84 mmol) の混合物に、 H_2O (20.0 mL) 中の NaHCO_3 (1.8 g、21.66 mmol) 及び KBr (0.6 g、5.28 mmol) の混合物を N_2 下 0°C で加えた。次いで、TEMPO (82.6 mg、0.53 mmol) 及び NaClO (40.0 g、537.37 mmol) を混合物に 0°C で加えた。混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を 0°C の 38% NaHSO_3 (水溶液) でクエンチした。混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を 10% ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(S) - メチル (1-オキソプロパン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (6.0 g、粗製) を薄黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 188.2$.

【0 2 7 5】

ステップ 3. (S, E) - 4 - ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ペント-2-エン酸エチルの合成

【化 3 0 0】



THF (200.0 mL) 中の 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル (21.8 g、97.20 mmol) の混合物に、 t-BuOK (1.6 g、13.89 mmol) を N_2 下 0°C で加えた。混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。次いで、(S) - メチル (1-オキソプロパン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (2.6 g、13.87 mmol) を N_2 下 0°C で混合物に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル (5/1, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S, E) - 4 - ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ペント-2-エン酸エチル (2.6 g、72%) を薄黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258.2$.

【0 2 7 6】

ステップ 4. (S, E) - 4 - (メチルアミノ) ペント-2-エン酸エチル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の合成

10

20

30

40

50

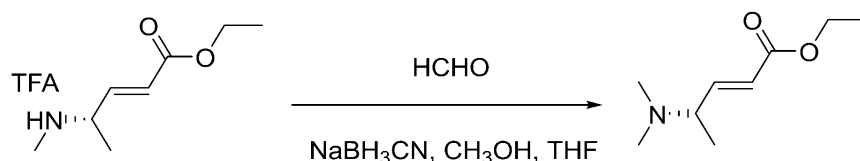
【化 3 0 1】



DCM (40.0 mL) 中の (S, E) - 4 - (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ペント-2-エン酸エチル (2.5 g, 9.72 mmol) の混合物に、TFA (20.0 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、(S, E) - 4 - (メチルアミノ) ペント-2-エン酸エチル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (2.0 g、粗製) を薄黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 158.1. [0277]

10

ステップ5. (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) ペント-2-エン酸エチルの合成
【化 3 0 2】

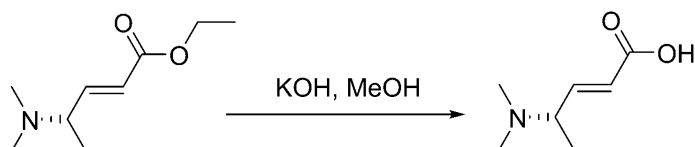


20

THF (40.0 mL) 及び MeOH (20.0 mL) 中の (S, E) - 4 - (メチルアミノ) ペント-2-エン酸エチル 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (1.8 g、粗製) の攪拌混合物に、HCOH (2.8 g、H₂O 中 40%) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。次いで、NaBH₃CN (3.2 g、51.52 mmol) を混合物に0℃で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール (5/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) ペント-2-エン酸エチル (340.0 mg, 17%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 172.1. [0278]

30

ステップ6. (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) ペント-2-エン酸の合成
【化 3 0 3】



40

MeOH (5.0 mL) 中の (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) ペント-2-エン酸エチル (330.0 mg, 1.93 mmol) の混合物に、KOH (270.3 mg, 4.82 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物のpH値を2M HCl (水溶液) で3に調整した。混合物を真空中で蒸発させた。残渣をアセトニトリル/H₂O (10/90、v/v) での逆相フラッシュ

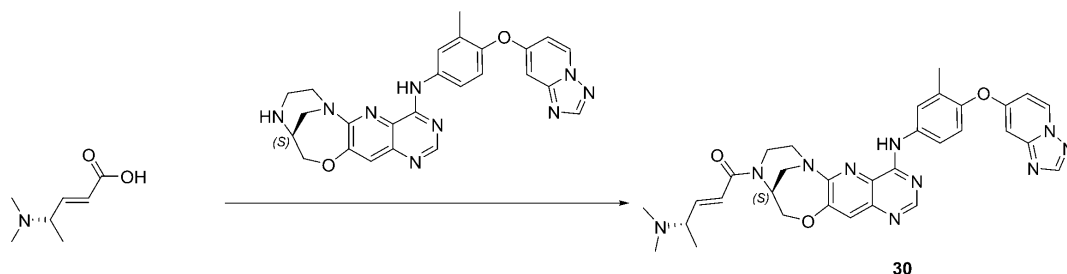
50

カラムクロマトグラフィーによって精製して、(S, E)-4-(ジメチルアミノ)ペン
ト-2-エン酸(270.0mg、97%)を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 144.1.

【0279】

ステップ7. (4S, E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4]トリア
ゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,
8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]
ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルア
ミノ)ペント-2-エン-1-オン(化合物30)の合成

【化304】



30

ピリジン(5.0mL)中の(10S)-N-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1,
5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-
テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-
b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-4-アミン(55.0mg、0.12mmol)
の混合物に、(S, E)-4-(ジメチルアミノ)ペント-2-エン酸(252.7mg
、1.77mmol)及びEDCI(45.1mg、0.24mmol)を室温に加えた
。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を真空下
で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(10/1、v/v)でのフラッシュカラム
クロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件(カラム: Xselect CSH
C18 OBDカラム 30×150mm、5μm; 移動相A: 水(0.1%FA)、移動
相B: ACN; 流速: 60mL/分; グラジエント: 10分で5%B~30%B; 波長:
254nm)での分取HPLCによって精製して、(4S, E)-1-((10S)-4-
((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-
メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メ
タノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾ
ニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ペント-2-エン-1-オン(化合物30)(
6.3mg、8%)を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M
+H]⁺ = 607.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ
9.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.6
Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02
- 8.00 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (d, J =
8.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.78 (d,
J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.50 (m, 2H), 5.11
- 4.59 (m, 3H), 4.28 - 4.03 (m, 3H), 3.91 -
3.86 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.29 -
3.22 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.20 (s
, 3H), 2.15 - 2.13 (m, 6H), 1.14 - 1.07 (m,
3H).

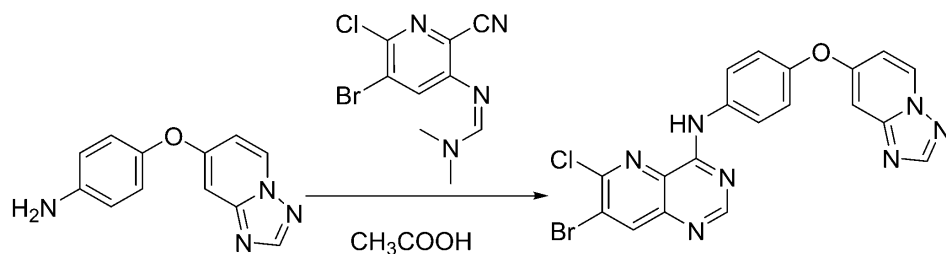
【0280】

実施例S30: (E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ

〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド〔4', 5': 5, 6〕ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4, 7〕オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(化合物31)の合成

ステップ1. 7-ブロモ-6-クロロ-N-(4-{〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-アミンの合成

〔化305〕

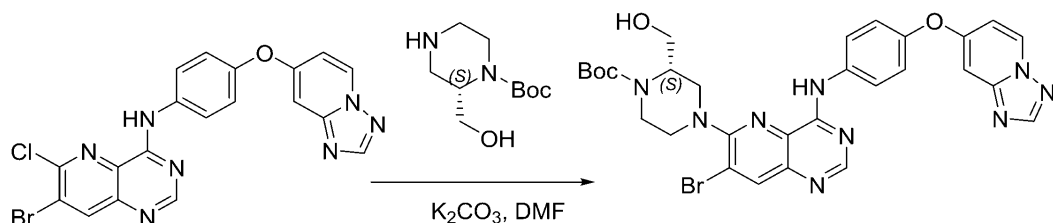


CH₃COOH (25.0 mL) 中の (Z)-N'-(5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンイミドアミド (900.0 mg、3.13 mmol) の混合物に、4-{〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ}アニリン (708.1 mg、3.13 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 85℃ で 3 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-ブロモ-6-クロロ-N-(4-{〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-アミン (1.1 g、75%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 468.0.

〔0281〕

ステップ2. (2S)-4-{7-ブロモ-4-[(4-{〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)アミノ]ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-6-イル}-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

〔化306〕



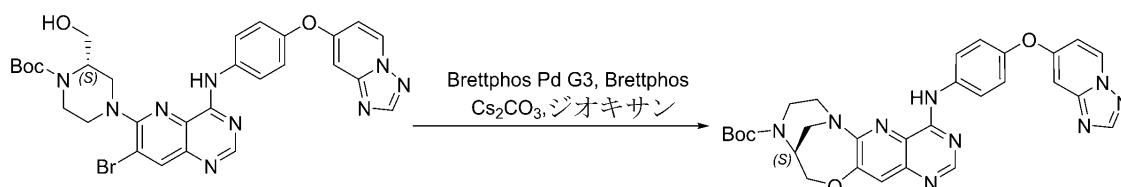
DMF (30.0 mL) 中の 7-ブロモ-6-クロロ-N-(4-{〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-4-アミン (1000.0 mg、2.13 mmol) の混合物に、(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (690.0 mg、3.20 mmol) 及び K₂CO₃ (1180.0 mg、8.54 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 100℃ で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して

、(2S)-4-{7-ブromo-4-[(4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)アミノ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル}-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(830.0mg、60%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 648.2.

【0282】

ステップ3. (10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成
【化307】

10



ジオキサン(20.0mL)中の(2S)-4-{7-ブromo-4-[(4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)アミノ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル}-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(770.0mg、1.19mmol)の混合物に、Cs₂CO₃(1160.6mg、3.56mmol)、BrettPhos(254.9mg、0.48mmol)及びBrettPhos Pd G3(215.3mg、0.24mmol)をN₂下室温で加えた。得られた混合物を100℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(480.0mg、71%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 568.2.

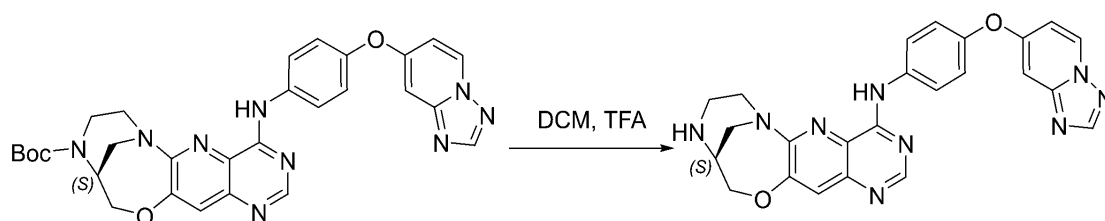
20

【0283】

ステップ4. (10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミンの合成
【化308】

30

40



(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10

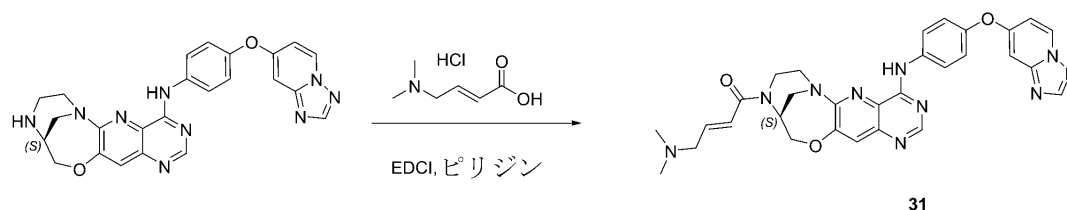
50

ーメタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 *tert*-ブチル (480.0 mg、0.85 mmol) の CH_2Cl_2 (3.0 mL) 中溶液に、TFA (1.5 mL) を室温に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を飽和 NaHCO_3 (水溶液) で $\text{pH}=8$ に塩基性化し、次いで、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1、*v/v*) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10*S*)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) フェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (100.0 mg、25%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468.2$.

【0284】

ステップ5. (E)-1-((10*S*)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) フェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物31) の合成

【化309】



31

ピリジン (10.0 mL) 中の (10*S*)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) フェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (100.0 mg、0.21 mmol) の混合物に、(2*E*)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン酸塩酸塩 (35.4 mg、0.21 mmol) 及び EDCI (123.0 mg、0.64 mmol) を室温に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (5/1、*v/v*) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：Aeris PEPTIDE 5 μm XB-C18 Axia, 21.2 mm $\times$ 250 mm、5 μm ; 移動相A：水 (10 mmol/L の NH_4HCO_3)、移動相B：ACN; 流速：60 mL/分; グラジエント：8分で20% B ~ 30% B; 波長：254 nm; RT1 (分) : 7分) での分取HPLCによって精製して、(E)-1-((10*S*)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) フェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物31) (9.7 mg、7%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 579.4$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.63 – 9.61 (m, 1H), 8.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 6.67 – 6.63 (m, 2H), 5.11 – 4.59 (m,

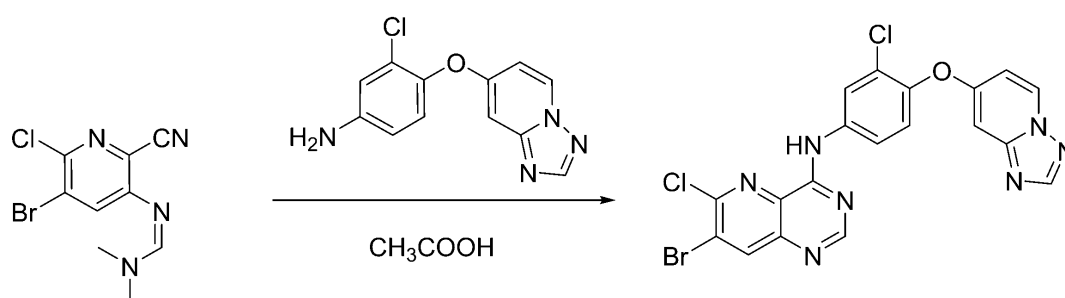
3 H), 4.28 – 4.19 (m, 1 H), 4.16 – 4.01 (m, 1 H), 3.89 – 3.65 (m, 1 H), 3.28 – 3.16 (m, 2 H), 3.03 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.16 – 2.14 (m, 6 H).

【0285】

実施例 S31: (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(化合物32)の合成

ステップ1. N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-7-ブromo-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの合成

【化310】

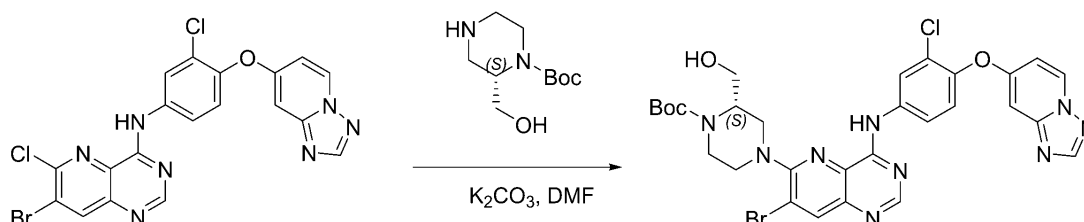


(Z)-N'-((5-bromo-6-chloro-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンイミドアミド(2.0 g、6.95 mmol)のCH₃COOH(20.0 mL)中溶液に、4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロアニリン(2.7 g、10.43 mmol)を室温で加えた。得られた混合物を85℃で4時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-7-ブromo-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(2.1 g、60%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 502.0.

【0286】

ステップ2. (S)-4-((4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)-7-ブromoピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化311】

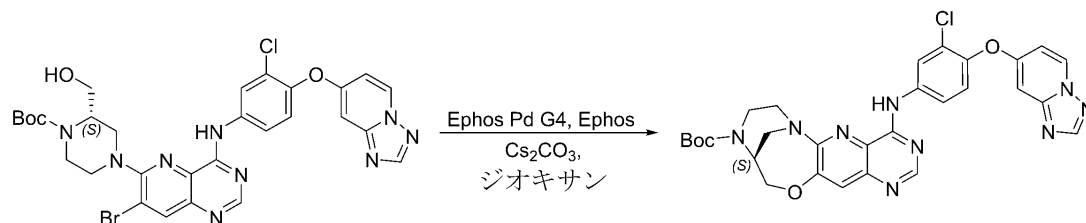


N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-

3-クロロフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(1.0g、1.98mmol)のDMF(10.0mL)中溶液に、(S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(64.4mg、0.29mmol)及びK₂CO₃(824.0mg、5.96mmol)を室温で加えた。得られた混合物を100℃で4時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0g、73%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 682.1.

【0287】

ステップ3. (10S)-4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成
【化312】



(S)-4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(800.0mg、1.17mmol)のジオキサソ(10.0mL)中溶液に、Cs₂CO₃(1144.9mg、3.51mmol)、EPhos(26.3mg、0.11mmol)及びEPhos Pd G4(135.5mg、0.23mmol)をN₂下室温で加えた。得られた混合物を100℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(600.0mg、85%)を薄黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 602.2.

【0288】

ステップ4. (10S)-N-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミンの合成

10

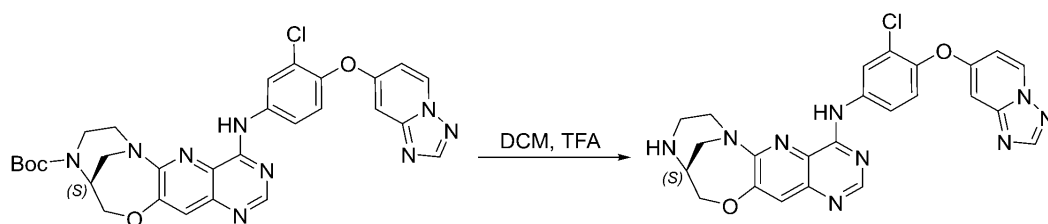
20

30

40

50

【化 3 1 3】

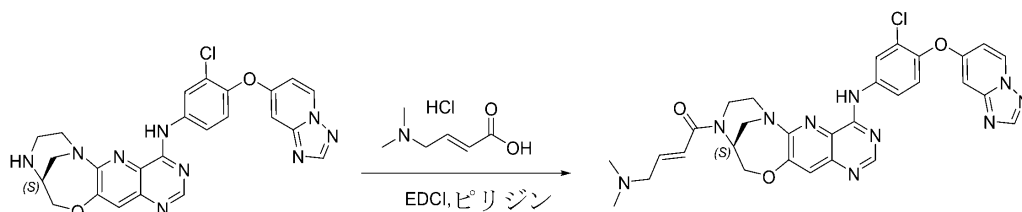


(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(480.0mg、0.79mmol)のDCM(10.0mL)中溶液に、TFA(2.0mL)を室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を飽和NaHCO₃(水溶液)でpH=8に塩基性化した。得られた混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(300.0mg、粗製)を薄黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 502.1.

【0289】

ステップ5. (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター2-エン-1-オン(化合物32)の合成

【化 3 1 4】



32

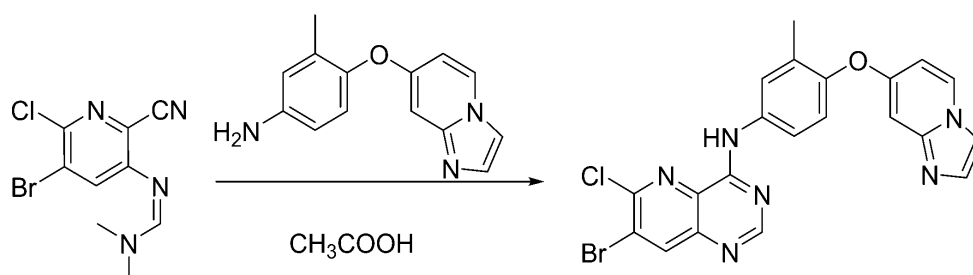
(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブター2-エン酸塩酸塩(64.4mg、0.30mmol)のピリジン(5.0mL)中溶液に、(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(150.0mg、0.29mmol)及びEDCI(114.5mg、0.59mmol)を室温に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を次の条件(カラム:Xselect CSH C18 OBDカラム30×150mm、5μm;移動相A:水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B:ACN;流速:60mL/分;グラジエント:8分で32%B~38%B;波長:254nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-クロ

ロフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) - 4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物32) (41.4 mg、22%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 613.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 - 6.61 (m, 2H), 5.15 - 4.61 (m, 3H), 4.29 - 4.04 (m, 3H), 3.90 - 3.61 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.17 - 2.15 (m, 6H).

【0290】

実施例S32 : 1- ((10S) - 4- ((4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) プロパ-2-エン-1-オン (化合物33) の合成
ステップ1. 7-ブロモ-6-クロロ-N- (4- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ} - 3-メチルフェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの合成

【化315】



CH₃COOH (10.0 mL) 中の (Z) - N' - (5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル) - N, N-ジメチルメタンイミドアミド (721.0 mg、2.51 mmol) の混合物に、4- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ} - 3-メチルアニリン (600 mg、2.51 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 85℃ で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-ブロモ-6-クロロ-N- (4- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ} - 3-メチルフェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (680.0 mg、56%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 481.0.

【0291】

ステップ2. (2S) - 4- {7-ブロモ-4- [(4- {イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルオキシ} - 3-メチルフェニル) アミノ] ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル} - 2- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

10

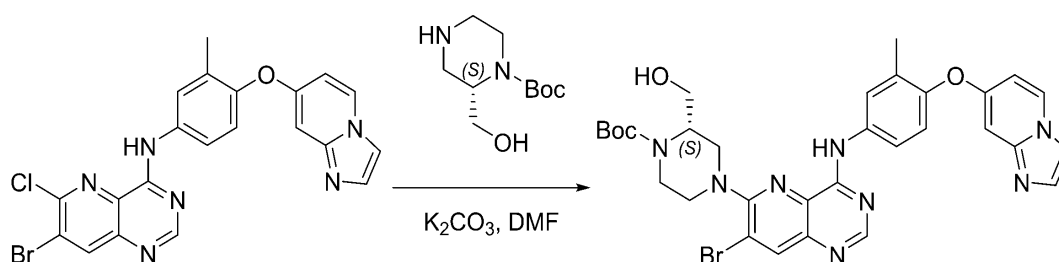
20

30

40

50

【化 3 1 6】

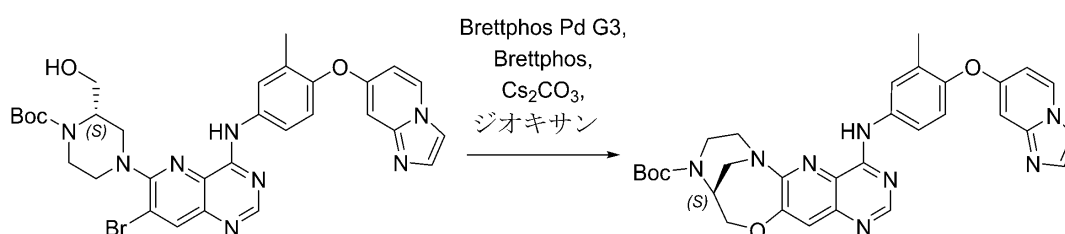


DMF (10.0 mL) 中の 7-ブロモ-6-クロロ-N-(4-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ}-3-メチルフェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン (680.0 mg、1.41 mmol) 及び (2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (457.9 mg、37.92 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (780.3 mg、5.65 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $CH_2Cl_2/MeOH$ (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2S)-4-{7-ブロモ-4-[(4-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ}-3-メチルフェニル)アミノ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル}-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (660.0 mg、71%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 661.2$ 。

【0292】

ステップ3. (10S)-4-((4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化 3 1 7】



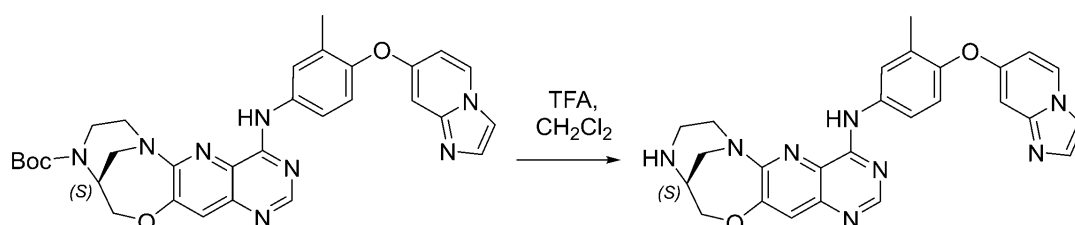
ジオキサン (10.0 mL) 中の (2S)-4-{7-ブロモ-4-[(4-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ}-3-メチルフェニル)アミノ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル}-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (660.0 mg、22.31 mmol) の混合物に、BrettPhos Pd G3 (180.9 mg、0.20 mmol)、BrettPhos (214.2 mg、0.40 mmol) 及び Cs_2CO_3 (975.2 mg、2.99 mmol) を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を N_2 下 100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で蒸発させた。残渣を $CH_2Cl_2/MeOH$ (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-((4-(イミダゾ[1,2-a]ピリ

ジーン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(290.0mg、50%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 581.3.

【0293】

ステップ4. (10S)-N-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミンの合成

【化318】

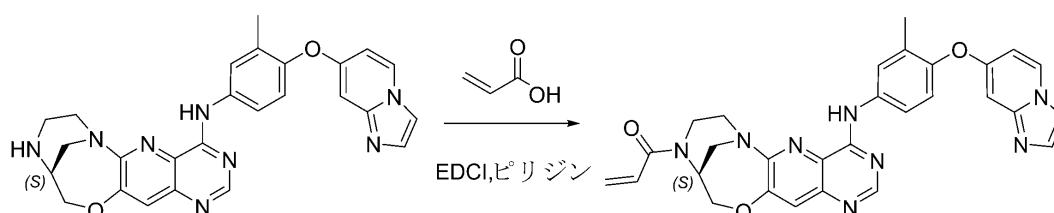


CH₂Cl₂ (2.0mL) 中の (10S)-4-((4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(290.0mg、0.50mmol)の混合物に、TFA(1.0mL)を室温に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を飽和NaHCO₃(水溶液)でpH8に塩基性化した。得られた混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-N-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(120.0mg、50%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 481.2.

【0294】

ステップ5. 1-((10S)-4-((4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物33)の合成

【化319】



33

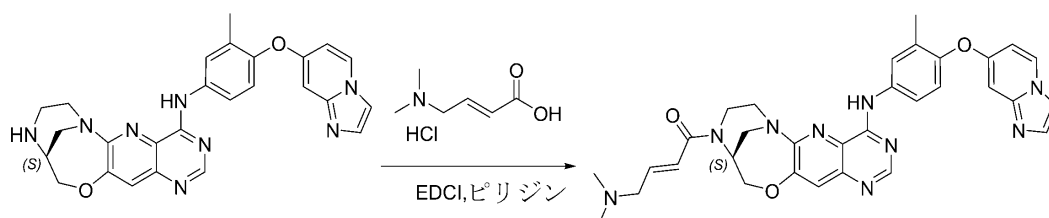
ピリジン(10.0mL)中の(10S)-N-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリ

ジーン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-4-アミン(100.0mg、0.21mmol)及びアクリル酸(15.0mg、0.21mmol)の混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、EDCI(79.8mg、0.42mmol)を混合物に室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、19×250mm、5µm；移動相A：水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流速：25mL/分；グラジエント：13分で37%B~37%B；波長：254nm)での分取HPLCによって精製して、1-((10S)-4-((4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)プロパ-2-エン-1-オン(化合物33)(6.4mg、6%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 535.3. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ 9.51(d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.55(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 7.96(s, 2H), 7.84(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.15(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.86 - 6.79(m, 2H), 6.53(s, 1H), 6.17 - 6.13(m, 1H), 5.74 - 5.71(m, 1H), 5.18 - 4.63(m, 3H), 4.28 - 4.19(m, 2H), 4.14 - 4.07(m, 1H), 3.87 - 3.65(m, 1H), 3.44 - 3.41(m, 1H), 3.29 - 3.23(m, 1H), 2.20(s, 3H).

[0295]

実施例S33：(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)ブタ-2-エン-1-オン(化合物34)の合成

[化320]



34

ピリジン(5.0mL)中の(10S)-N-(4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-4-アミン(120.0mg、0.25mmol)の混合物に、(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸塩酸塩(41.4mg、0.25mmol)を室温で加えた。次いで、EDCI(95.7mg、0.50mmol)を混合物に室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XBr id g

e Shield RP18 OBDカラム、 19×250 mm、 $10 \mu\text{m}$ ；移動相A：水（ 10 mmol/L の NH_4HCO_3 ）、移動相B： MeOH —HPLC；流速： 25 mL/分 ；グラジエント： 8 分で $66\% \text{ B} \sim 72\% \text{ B}$ ；波長： 254 nm ）での分取HPLCによって精製して、(E)−4−(ジメチルアミノ)−1−((10S)−4−(4−(イミダゾ[1,2-a]ピリジン−7−イルオキシ)−3−メチルフェニル)アミノ)−7,8,10,11−テトラヒドロ−9H−6,10−メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン−9−イル)ブター−2−エン−1−オン(化合物34) (6.4 mg 、 6%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 592.2$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.52 − 9.50 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 − 7.94 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.82 − 6.79 (m, 1H), 6.65 − 6.62 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.11 − 4.69 (m, 3H), 4.25 − 4.02 (m, 3H), 3.87 − 3.65 (m, 1H), 3.27 − 3.17 (m, 2H), 3.06 − 3.04 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 − 2.14 (m, 6H). [0296]

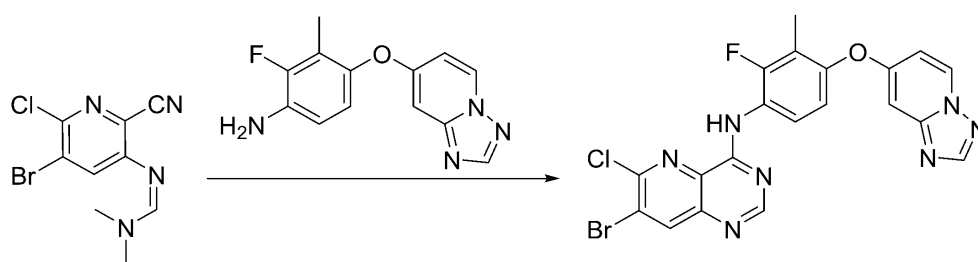
10

実施例S34: (E)−1−((10S)−4−(4−([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン−7−イルオキシ)−2−フルオロ−3−メチルフェニル)アミノ)−7,8,10,11−テトラヒドロ−9H−6,10−メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン−9−イル)−4−(ジメチルアミノ)ブター−2−エン−1−オン(化合物35)の合成

20

ステップ1. N−(4−([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン−7−イルオキシ)−2−フルオロ−3−メチルフェニル)−7−ブromo−6−クロロピリド[3,2-d]ピリミジン−4−アミンの合成

[化321]



30

酢酸 (10.0 mL) 中の (Z)−N'−(5−ブromo−6−クロロ−2−シアノピリジン−3−イル)−N,N−ジメチルメタンイミドアミド (450.0 mg 、 1.56 mmol) 及び 2−フルオロ−3−メチル−4−{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン−7−イルオキシ}アニリン (404.1 mg 、 1.56 mmol) の混合物を 100°C で 5 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル ($1/1$, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、7−ブromo−6−クロロ−N−(2−フルオロ−3−メチル−4−{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン−7−イルオキシ}フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン−4−アミン (580.0 mg 、 74%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 500.1$.

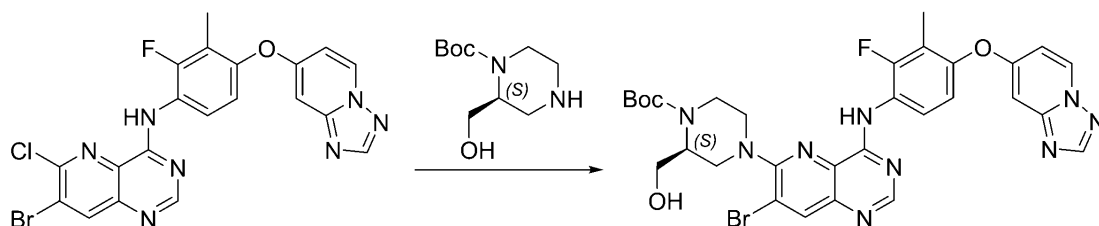
40

[0297]

ステップ2. (2S)−4−{7−ブromo−4−[(2−フルオロ−3−メチル−4−{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン−7−イルオキシ}フェニル)アミ

50

ノ] ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル} -2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成
【化322】



10

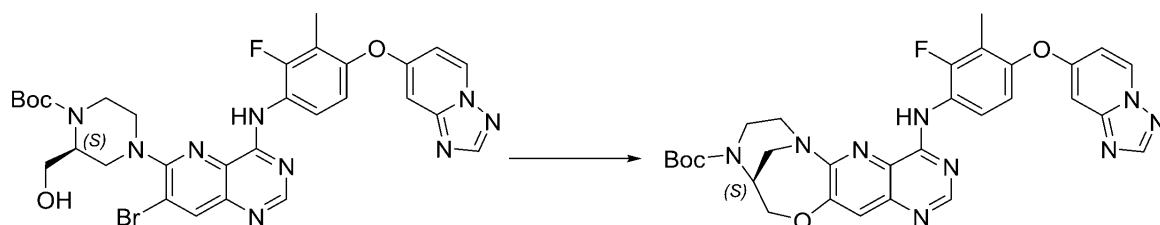
ACN (10.0 mL) 中の7-ブromo-6-クロロ-N-(2-フルオロ-3-メチル-4-{[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ} フェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (560.0 mg、1.12 mmol) 及び (2S)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (34.6 mg、0.16 mmol) の攪拌混合物に、 K_2CO_3 (772.8 mg、5.59 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 /酢酸エチル (3/7、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2S)-4-{7-ブromo-4-[(2-フルオロ-3-メチル-4-{[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ} フェニル) アミノ] ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル} -2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (540.0 mg、63%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 680.1$ 。

20

【0298】

ステップ3. (10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成
【化323】

30



1, 4-ジオキサン (12.0 mL) 中の (2S)-4-{7-ブromo-4-[(2-フルオロ-3-メチル-4-{[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ} フェニル) アミノ] ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル} -2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (520.0 mg、0.764 mmol) 及び Brett Phos Pd G3 (138.5 mg、0.15 mmol) の攪拌混合物に、Brett Phos (164.1 mg、0.31 mmol) 及び K_2CO_3 (316.8 mg、2.29 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を N_2 下100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル (1/9、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ

40

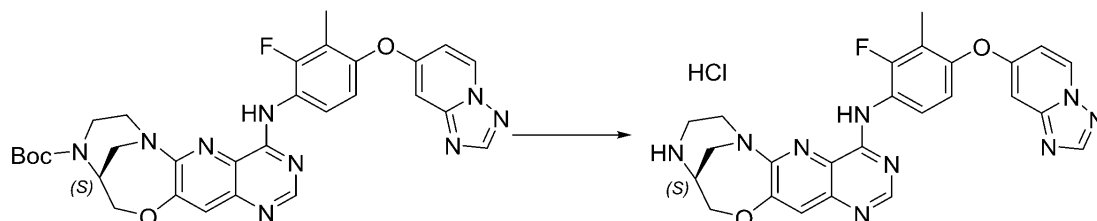
50

－3－メチルフェニル）アミノ）－7，8，10，11－テトラヒドロ－9H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－9－カルボン酸 *tert*－ブチル（230.0mg、50%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI，*m/z*）：〔M+H〕⁺＝600.2.

【0299】

ステップ4.（10S）－N－（4－（〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－3－メチルフェニル）－8，9，10，11－テトラヒドロ－7H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－4－アミン塩酸塩の合成

【化324】

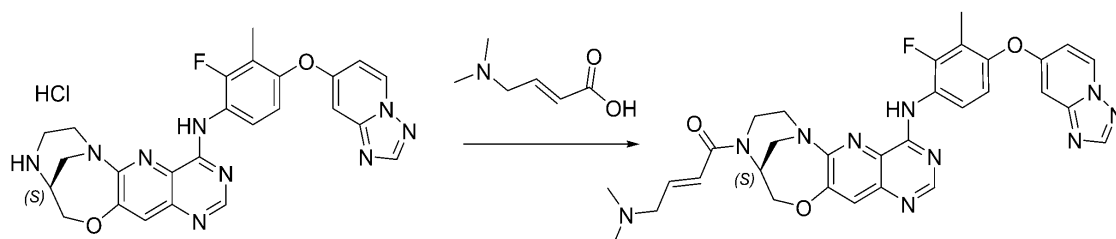


HCl／1，4－ジオキサン（5.0mL、4mol/L）中の（10S）－4－（（4－（〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－3－メチルフェニル）アミノ）－7，8，10，11－テトラヒドロ－9H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－9－カルボン酸 *tert*－ブチル（210.0mg、0.03mmol）の混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、（10S）－N－（4－（〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－3－メチルフェニル）－8，9，10，11－テトラヒドロ－7H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－4－アミン塩酸塩（170.0mg、粗製）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI，*m/z*）：〔M+H〕⁺＝500.2.

【0300】

ステップ5.（E）－1－（（10S）－4－（（4－（〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－3－メチルフェニル）アミノ）－7，8，10，11－テトラヒドロ－9H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－9－イル）－4－（ジメチルアミノ）ブター－2－エン－1－オン（化合物35）の合成

【化325】



35

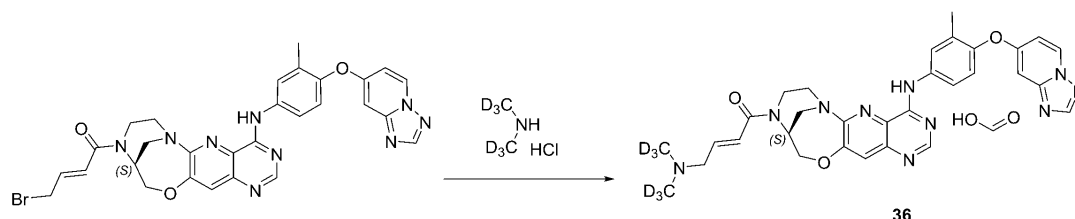
ピリジン（10.0mL）中の（10S）－N－（4－（〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－3－メチルフェニル）－8，9，10，11－テトラヒドロ－7H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－4－アミン塩酸塩（150.0

mg、粗製)及び(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸(38.8mg、0.30mmol)の攪拌混合物に、EDCI(115.1mg、0.60mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(5/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件(カラム:XBridge Prep Phenyl OBDカラム、19×250mm、5µm;移動相A:水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B:MeOH--HPLC;流速:25mL/分;グラジエント:12分で68%B~70%B;波長:254nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン(化合物35)(31.8mg、16%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 611.3. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39(s, 1H), 8.98(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 - 8.42(m, 2H), 8.05 - 7.98(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.14(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.06(m, 1H), 6.92(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 - 6.61(m, 2H), 5.11 - 4.55(m, 3H), 4.27 - 4.08(m, 3H), 3.94 - 3.59(m, 1H), 2.39 - 2.35(m, 6H), 2.16(s, 3H).

【0301】

実施例S35: (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ビス(メチル-d₃)アミノ)ブタ-2-エン-1-オンギ酸(化合物36)の合成

【化326】



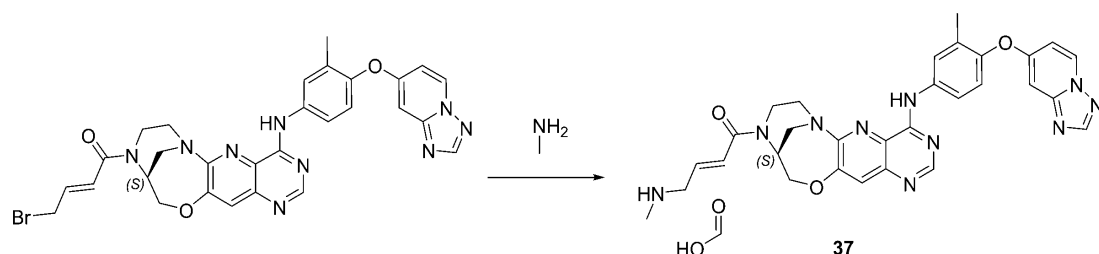
(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-ブromoブタ-2-エン-1-オン(200.0mg、粗製)のTHF(5.0mL)中溶液に、TEA(96.6mg、0.95mmol)及びビス(メチル-d₃)アミン塩酸塩(27.8mg、0.32mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(7/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件: (カラム:XSelect CSH Fluoro Phenyl、30×150mm、5µm;移動相A:ACN、移動相B:水(0.1%FA);流速:60mL/分;グラジエント:10分で3%B~15%B、14分で15%B~

15%B;波長:254\220nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-1-(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ビス(メチル-d3)アミノ)ブター-2-エン-1-オンギ酸(化合物36)(32.0mg、17%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 599.4. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.53(s, 1H), 8.94(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.00(s, 2H), 7.52(s, 1H), 7.22(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04-7.02(m, 1H), 6.78-6.74(m, 2H), 6.67-6.61(m, 1H), 5.12-4.62(m, 3H), 4.25-4.21(m, 1H), 4.17-4.05(m, 1H), 3.85-3.79(m, 1H), 3.67-3.61(m, 1H), 3.48-3.33(m, 4H), 2.20(s, 3H).

【0302】

実施例S36: (E)-1-(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(メチルアミノ)ブター-2-エン-1-オンホルマート(化合物37)の合成

【化327】



(E)-1-(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-ブromoブター-2-エン-1-オン(200.0mg、粗製)のTHF(3.0mL)中溶液に、THF(0.2mL、2mol/L)及びTEA(96.6mg、0.95mmol)中のメチルアミンの溶液を室温で加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/CH₃OH(80/20, v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件: (カラム: Xselect CSH C18 OBDカラム 30×150mm、5μm; 移動相A: ACN、移動相B: 水(0.1%FA); 流速: 60mL/分; グラジエント: 10分で3%B~15%B、14分で15%B~15%B; 波長: 254\220nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-1-(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(メチルアミノ)ブター-2-エン-1-オンホルマート(化合物37)(6.4mg、3%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 579.3.

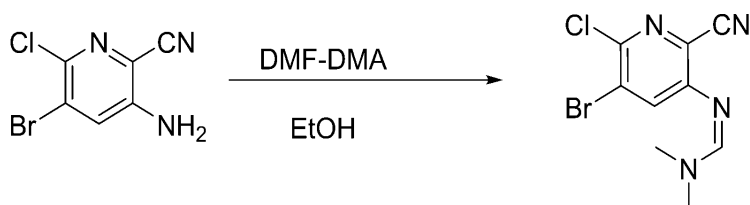
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.86 – 6.71 (m, 3H), 5.27 – 5.11 (m, 1H), 4.88 – 4.71 (m, 2H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.15 – 3.91 (m, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 2.72 – 2.69 (m, 3H), 2.22 (s, 3H).

【0303】

実施例 S37: (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((4-(6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-エン-1-オンギ酸(化合物38)の合成

ステップ1. (Z)-N'-((5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミドの合成

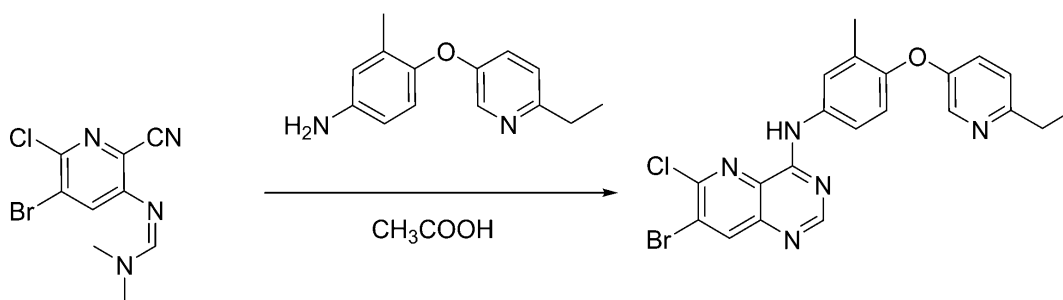
【化328】



3-アミノ-5-ブロモ-6-クロロピコリノニトリル(500.0mg、2.15mmol)のEtOH(20.0mL)中溶液に、DMF-DMA(0.5mL)を室温で加えた。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、(Z)-N'-((5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド(1.0g、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 287.0$.

【0304】

ステップ2. 7-ブロモ-6-クロロ-N-((4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの合成
【化329】

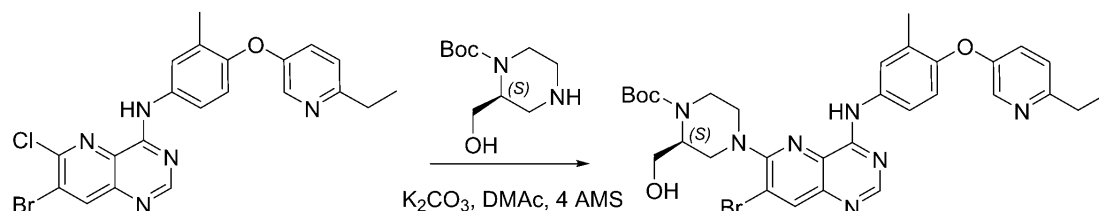


(Z)-N'-((5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド(1.0g、3.47mmol)の CH_3COOH (20.0mL)中溶液に、4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルアニリン(793.9mg、3.47mmol)を室温で加えた。得られた混合物を85℃で

2時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール（83／17、v／v）でのフラッシュカラムによって精製して、7-ブロモ-6-クロロ-N-（4-（（6-エチルピリジン-3-イル）オキシ）-3-メチルフェニル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（1.0g、98%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 470.1. [0305]

ステップ3. (S)-4-（7-ブロモ-4-（（4-（（6-エチルピリジン-3-イル）オキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル）-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成【化330】

10



7-ブロモ-6-クロロ-N-（4-（（6-エチルピリジン-3-イル）オキシ）-3-メチルフェニル）ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン（900.0mg、1.91mmol）のDMAc（15.0mL）中溶液に、(S)-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（828.9mg、3.82mmol）、4AMS（400.0mg）及びK₂CO₃（791.9mg、5.73mmol）を室温で加えた。得られた混合物を120℃で16時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂／MeOH（86／14、v／v）でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-（7-ブロモ-4-（（4-（（6-エチルピリジン-3-イル）オキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル）-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（900.0mg、68%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 650.2.

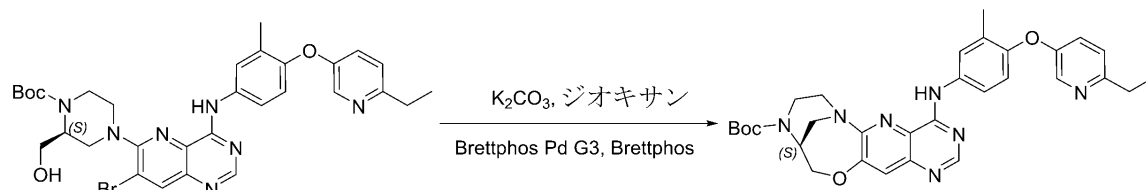
20

30

【0306】

ステップ4. (10S)-4-（（4-（（6-エチルピリジン-3-イル）オキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成【化331】

40



(S)-4-（7-ブロモ-4-（（4-（（6-エチルピリジン-3-イル）オキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル）-2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（800.0mg、1.23mmol）の1,4-ジオキサン（12.0mL）中溶液に、K₂CO₃（50

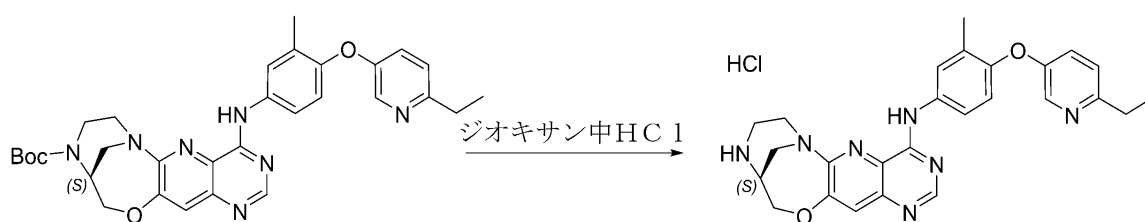
50

9.5mg、3.69mmol)、BrettPhos Pd G3 (108.7mg、0.12mmol) 及び BrettPhos (128.6mg、0.24mmol) を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を N_2 下 120°C で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/MeOH (89/11、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-(4-(6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチル (400.0mg、35%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 570.3$.

【0307】

ステップ5. (10S)-N-(4-(4-(6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩の合成

【化332】

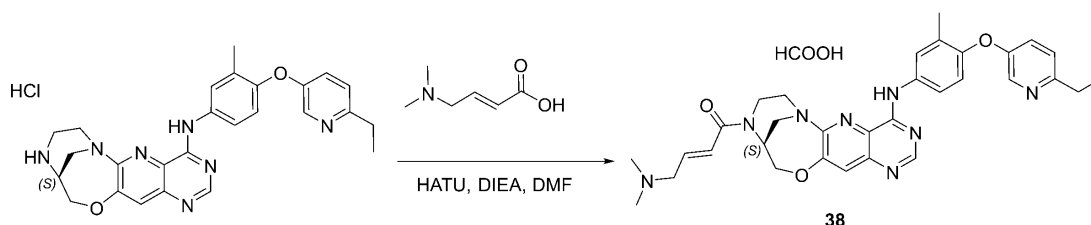


(10S)-4-(4-(4-(6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチル (220.0mg、0.38mmol) の HCl/1,4-ジオキサン (10.0mL、4.0mol/L) 中溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、(10S)-N-(4-(4-(6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩 (220.0mg、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 470.2$.

【0308】

ステップ6. (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-(4-(6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブター-2-エン-1-オンギ酸 (化合物38) の合成

【化333】



10

20

30

40

50

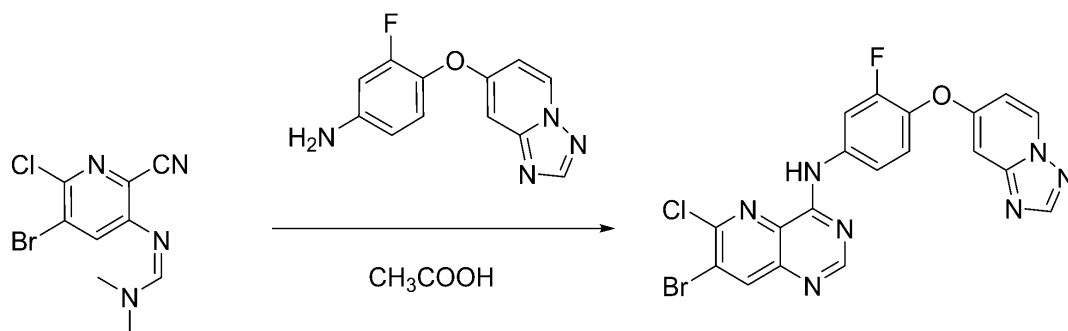
(10S)-N-(4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩(160.0mg、粗製)のDMF(5.0mL)中溶液に、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸(52.8mg、0.40mmol)、DIEA(264.2mg、2.04mmol)及びHATU(323.9mg、0.85mmol)をN₂下0℃で加えた。得られた混合物をN₂下0℃で1.5時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₃OH/H₂O(80/20、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×250mm、10μm；移動相A：水(0.05%FA)、移動相B：ACN；流速：25mL/分；グラジエント：8分で18%B~18%B；波長：254nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((4-((6-エチルピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)ブタ-2-エン-1-オンギ酸(化合物38)(2.3mg、1%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺=581.3。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ 9.45(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.28-8.11(m, 2H), 7.90-7.77(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.27-7.20(m, 2H), 6.99(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69-6.51(m, 2H), 5.17-5.08(m, 1H), 4.89-4.58(m, 3H), 4.23-4.08(m, 3H), 3.12-3.04(m, 3H), 2.77-2.72(m, 3H), 2.22-2.16(m, 9H), 1.24-1.20(m, 3H)。

【0309】

実施例S38：(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン(化合物39)の合成

ステップ1. N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの合成

【化334】



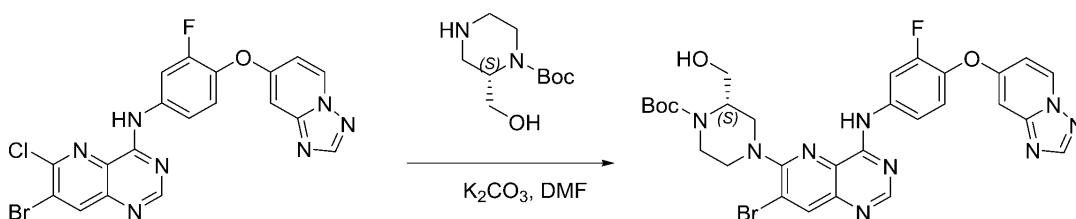
(Z)-N'-((5-bromo-6-chloro-2-シアノピリジン-3-イル))-N,N-ジメチルホルムイミドアミド(1.8g、6.26mmol)のCH₃COOH(40.

0 mL) 中溶液に、4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロアニリン (2.3 g、9.41 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 85℃ で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (2.3 g、75%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 486.0.

【0310】

ステップ 2. (S)-4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル) アミノ)-7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化 335】

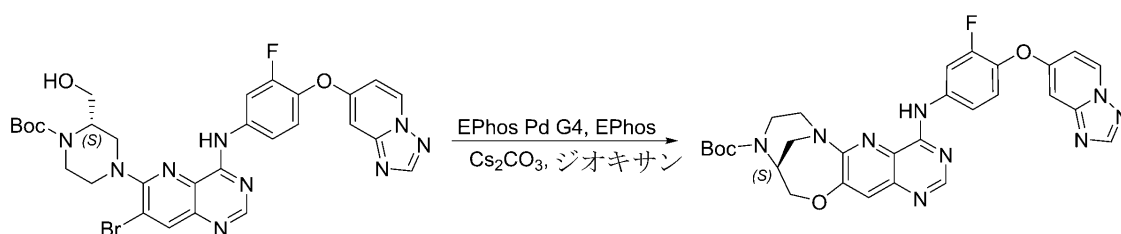


N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (500.0 mg、1.02 mmol) の DMF (5.0 mL) 中溶液に、(S)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (567.9 mg、4.10 mmol) 及び K₂CO₃ (824.0 mg、5.96 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 100℃ で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル) アミノ)-7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.7 g、73%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 666.2.

【0311】

ステップ 3. (10S)-4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化 336】



10

20

30

40

50

(S)-4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル) アミノ)-7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (800.0 mg、1.20 mmol) のジオキサン (300.0 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (1231.8 mg、3.78 mmol)、EPhos (134.8 mg、0.25 mmol) 及び EPhos Pd G4 (115.7 mg、0.12 mmol) を N₂ 下室温で加えた。得られた混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチル (350.0 mg、49%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 586.2.

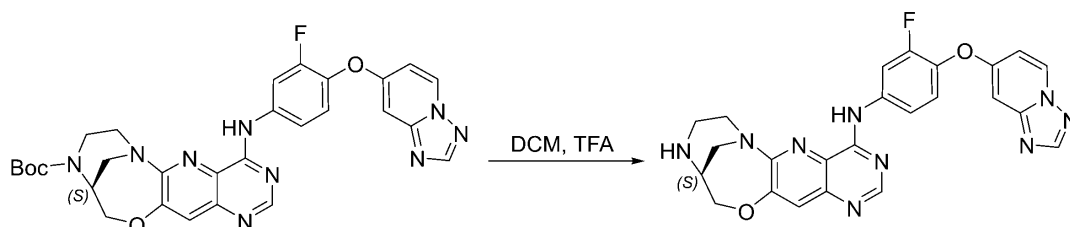
10

【0312】

ステップ4. (10S)-N-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミンの合成

20

【化337】



30

(10S)-4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチル (320.0 mg、0.54 mmol) の DCM (4.6 mL) 中溶液に、TFA (1.8 mL) を室温で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で pH = 8 に塩基性化した。得られた混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、(10S)-N-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (180.0 mg、72%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 486.2.

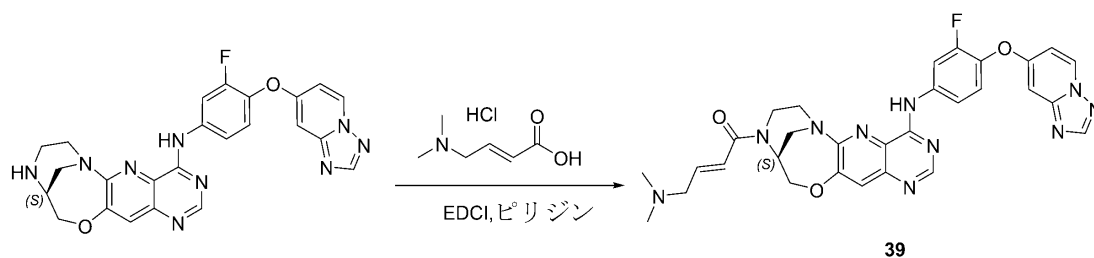
40

【0313】

ステップ5. (E)-1-((10S)-4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブタ-2-エン-1-オン (化合物39) の合成

50

【化 3 3 8】



(2E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン酸塩酸塩 (54.5 mg、0.33 mmol) のピリジン (5.0 mL) 中溶液に、(10S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 7-イルオキシ) - 3-フルオロフェニル) - 8, 9, 10, 11-テトラヒドロ - 7H - 6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 4-アミン (160.0 mg、0.33 mmol) 及び EDCI (126.3 mg、0.66 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を次の条件 (カラム: Xselect CSH C18 OBDカラム 30×150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 8分で32% B ~ 38% B; 波長: 254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(E) - 1 - ((10S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 7-イルオキシ) - 3-フルオロフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ - 9H - 6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 9-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1-オン (化合物 39) (24.4 mg、12%) を淡白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 597.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.74 - 9.72 (m, 1H), 8.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 - 6.58 (m, 2H), 5.12 - 4.61 (m, 3H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.89 - 3.62 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.16 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

【0314】

実施例 S39: (E) - 1 - ((10S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-フルオロ - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ - 9H - 6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニン [3, 2-g] キナゾリン - 9-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エン - 1-オン (化合物 40) の合成

ステップ1. (S) - 4 - (3-シアノ - 2-フルオロ - 4-ニトロフェニル) - 2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

10

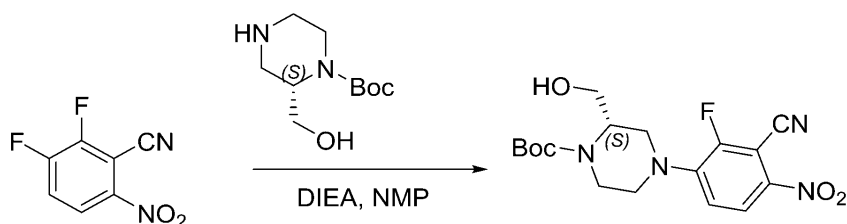
20

30

40

50

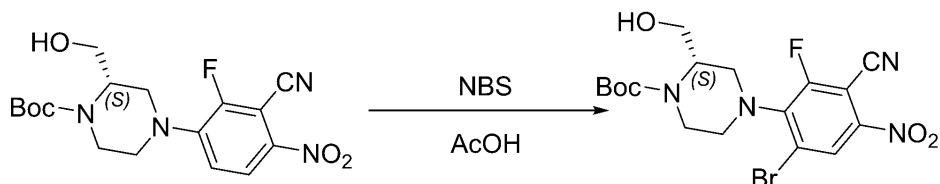
【化 3 3 9】



2, 3-ジフルオロ-6-ニトロベンゾニトリル (3.4 g、18.52 mmol) の NMP (34.0 mL) 中溶液に、(S)-2-((ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.3 g、40.75 mmol) 及び DIEA (14.4 g、111.14 mmol) を室温で加えた。混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM/MeOH (88/12、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-((3-シアノ-2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-((ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.0 g、81%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 381.1.

【0315】

ステップ 2. (S)-4-((6-ブロモ-3-シアノ-2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-((ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成
【化 3 4 0】



(S)-4-((3-シアノ-2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-((ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.0 g、10.53 mmol) の CH₃COOH (100.0 mL) 中溶液に、NBS (19.5 g、105.30 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(S)-4-((6-ブロモ-3-シアノ-2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-((ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.0 g、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 459.1.

【0316】

ステップ 3. (S)-4-((4-アミノ-6-ブロモ-3-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-((ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

10

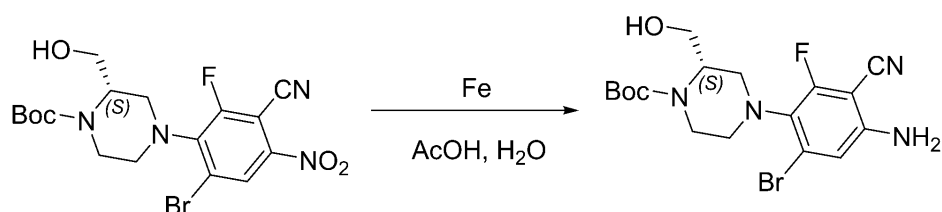
20

30

40

50

【化 3 4 1】

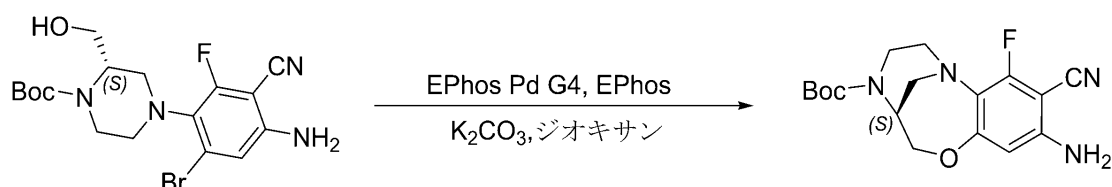


(S) - 4 - (6 - ブロモ - 3 - シアノ - 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (4 . 0 g 、粗製) の $\text{CH}_3\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$ (40 . 0 mL / 8 . 0 mL) 中溶液に、Fe (2 . 4 g 、 43 . 65 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル / 酢酸エチル (22 / 78 、 v / v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S) - 4 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 3 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (2 . 0 g 、 53 %) を茶色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 429.1$.

【0317】

ステップ 4 . (3S) - 10 - アミノ - 9 - シアノ - 8 - フルオロ - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 H - 3 , 7 - メタノベンゾ [b] [1 , 4 , 7] オキサジアゾニン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルの合成

【化 3 4 2】



(S) - 4 - (4 - アミノ - 6 - ブロモ - 3 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (800 . 0 mg 、 1 . 86 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (10 . 0 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (772 . 6 mg 、 5 . 59 mmol) 、EPhos Pd G4 (171 . 2 mg 、 0 . 19 mmol) 及び EPhos (199 . 3 mg 、 0 . 37 mmol) を N_2 下室温で加えた。混合物を 85 °C で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル / 酢酸エチル (15 / 85 、 v / v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(3S) - 10 - アミノ - 9 - シアノ - 8 - フルオロ - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 H - 3 , 7 - メタノベンゾ [b] [1 , 4 , 7] オキサジアゾニン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチル (400 . 0 mg 、 61 %) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 349.2$.

【0318】

ステップ 5 . (3S) - 9 - シアノ - 10 - (((E) - (ジメチルアミノ)メチレン) アミノ) - 8 - フルオロ - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 H - 3 , 7 - メタノベンゾ [b] [1 , 4 , 7] オキサジアゾニン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルの合成

10

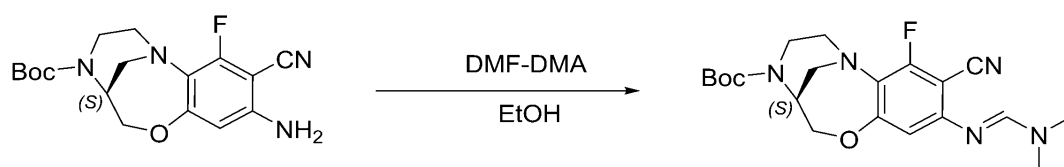
20

30

40

50

【化 3 4 3】

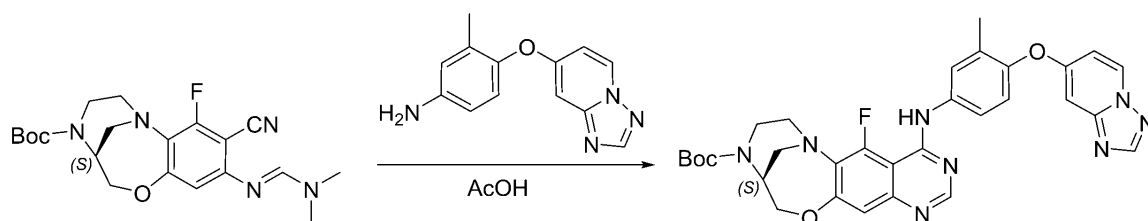


(3S)-10-アミノ-9-シアノ-8-フルオロ-2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-3,7-メタノベンゾ[b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-カルボン酸tert-ブチル(230.0mg、0.66mmol)のEtOH(3.0mL)中溶液に、DMF-DMA(235.6mg、1.98mmol)を室温で加えた。混合物を85℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮して、(3S)-9-シアノ-10-((E)-(ジメチルアミノ)メチレン)アミノ-8-フルオロ-2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-3,7-メタノベンゾ[b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-カルボン酸tert-ブチル(250.0mg、粗製)を茶色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 404.2.

【0319】

ステップ6. (10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-フルオロ-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化 3 4 4】



(3S)-9-シアノ-10-((E)-(ジメチルアミノ)メチレン)アミノ-8-フルオロ-2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-3,7-メタノベンゾ[b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-カルボン酸tert-ブチル(230.0mg、粗製)のCH₃COOH(4.0mL)中溶液に、4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン(137.0mg、0.57mmol)を室温で加えた。混合物を85℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をMeOH/H₂O(66/34、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-フルオロ-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-9-カルボン酸tert-ブチル(150.0mg、43%)を茶色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 599.2.

【0320】

ステップ7. (10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-フルオロ-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノ[1,4,7]オキサジアゾニノ[3,2-g]キナゾリン-4-アミンの合成

10

20

30

40

50

【化 3 4 5】

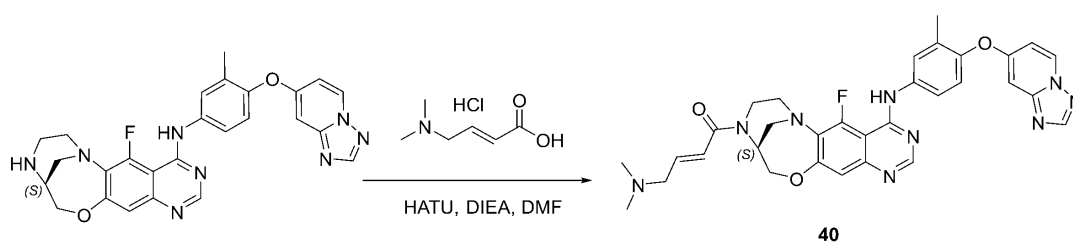


(10S)-4-(4-(4-((1,2,4)-triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy-3-methylphenyl)amino)-5-fluoro-7,8,10,11-tetrahydro-9H-6,10-methano[1,4,7]oxasazaino[3,2-g]kinazolin-4-amine (140.0 mg, 0.23 mmol) の DCM (2.0 mL) 中溶液に、TFA (2.0 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO₃ 水溶液で pH 8.0 に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(10S)-N-(4-(4-((1,2,4)-triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy-3-methylphenyl)-5-fluoro-8,9,10,11-tetrahydro-7H-6,10-methano[1,4,7]oxasazaino[3,2-g]kinazolin-4-amine (180.0 mg, 粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 499.2.

【0321】

ステップ 8. ステップ 7. (10S)-N-(4-(4-((1,2,4)-triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy-3-methylphenyl)-5-fluoro-8,9,10,11-tetrahydro-7H-6,10-methano[1,4,7]oxasazaino[3,2-g]kinazolin-4-amine (化合物 40) の合成

【化 3 4 6】



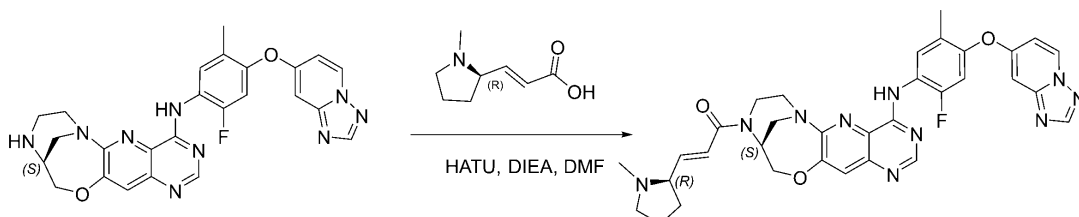
(10S)-N-(4-(4-((1,2,4)-triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy-3-methylphenyl)-5-fluoro-8,9,10,11-tetrahydro-7H-6,10-methano[1,4,7]oxasazaino[3,2-g]kinazolin-4-amine (170.0 mg, 粗製) の DMF (4.0 mL) 中溶液に、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸塩酸塩 (113.0 mg, 0.68 mmol)、DIEA (264.5 mg, 2.05 mmol) 及び HATU (285.3 mg, 0.75 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：(カラム：X Bridge Prep Phenyl OBD カラム、19×250 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流速：60 mL/分；グラジエント：10 分で 30% B ~ 50% B；波長：254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(E)-1-((10S)-4-(4-(4-((1,2,4)-triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)oxy-3-methylphenyl)-5-fluoro-8,9,10,11-tetrahydro-7H-6,10-methano[1,4,7]oxasazaino[3,2-g]kinazolin-4-amine (化合物 40) の合成

アゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-フルオロ-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノ [1, 4, 7] オキサジアゾニノ [3, 2-g] キナゾリン-9-イル) - 4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 40) (30.8 mg、14%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 610.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.18 - 9.08 (m, 1H), 8.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.68 - 4.47 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 0.5H), 3.86 - 3.72 (m, 1.5H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 9H)

【0322】

実施例 S40: (E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-3-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物 41) の合成

【化347】



41

(10S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (160.0 mg、0.32 mmol) の DMF (15.0 mL) 中溶液に、(R, E)-3-(1-メチルピロリジン-2-イル) アクリル酸 (54.7 mg、0.35 mmol)、DIEA (248.4 mg、1.92 mmol) 及び HATU (146.2 mg、0.38 mmol) を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を ACN/ H_2O (50/50, v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件: (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30×150 mm、5 μ m; 移動相 A: 水 (10 mmol/L の NH_4HCO_3)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 8 分で 35% B ~ 45% B; 波長: 254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) ア

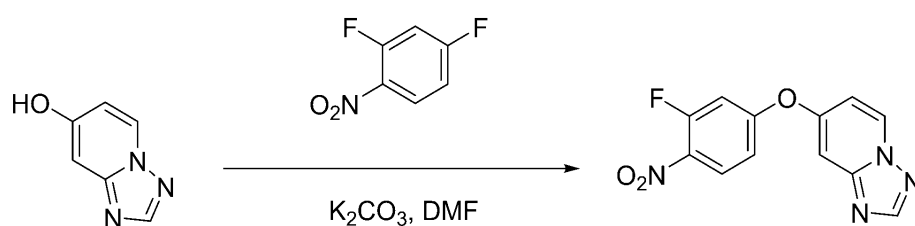
ミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) - 3- ((R) - 1-メチルピロリジン-2-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物 41) (23.5 mg, 11%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 637.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.37 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.59 - 6.48 (m, 2H), 5.17 - 4.82 (m, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 3H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 7H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 1H).

【0323】

実施例 S 41 : (E) - 1- ((10S) - 4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) - 4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 42) の合成

ステップ1. 7- (3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンの合成

【化348】



[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-オール (2.0 g, 14.8 mmol) の DMF (20.0 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (920.5 mg, 6.66 mmol) 及び 2, 4-ジフルオロ-1-ニトロベンゼン (4.7 g, 29.60 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を 60℃ で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル/水 (30/70, v/v) での逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、7- (3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (1.1 g, 27%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 275.1.

【0324】

ステップ2. 2-フルオロ-4- { [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ } アニリンの合成

10

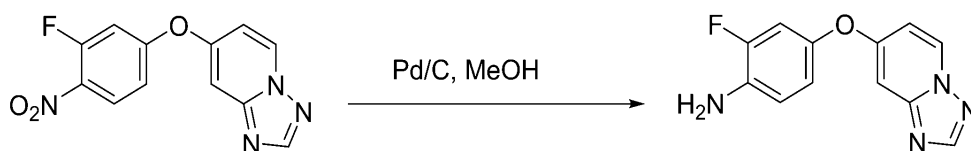
20

30

40

50

【化 3 4 9】

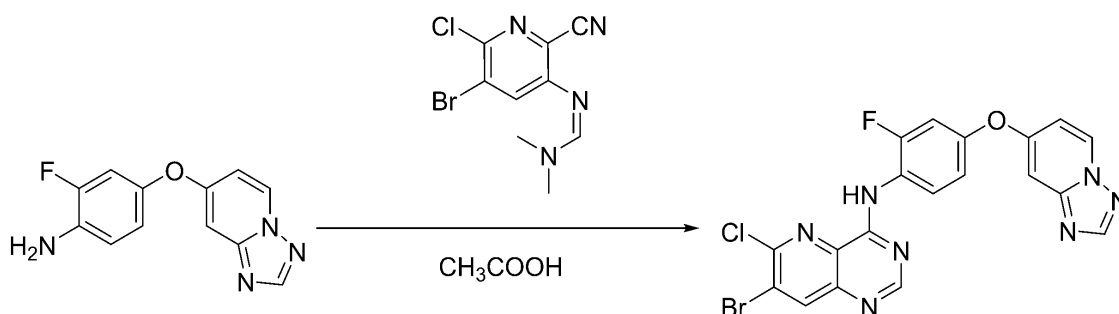


7-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (1.0 g、3.65 mmol) の MeOH (20.0 mL) 中溶液に、Pd/C (350.0 mg、10%) を N₂ 下室温で加えた。得られた混合物を H₂ 下室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (92/8、v/v) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2-フルオロ-4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}アニリン (700.0 mg、79%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 245.0.

【0325】

ステップ 3. N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-7-ブromo-6-クロロピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミンの合成

【化 3 5 0】



(Z)-N'-(5-bromo-6-chloro-2-cyanoピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンイミドアミド (600.0 mg、2.08 mmol) の酢酸 (10.0 mL) 中溶液に、2-フルオロ-4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}アニリン (509.6 mg、2.08 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 85℃で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (80/20、v/v) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、7-bromo-6-chloro-N-(2-フルオロ-4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)ピリド [3,2-d]ピリミジン-4-アミン (500.0 mg、49%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 486.0.

【0326】

ステップ 4. (S)-4-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-bromopyrido [3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

10

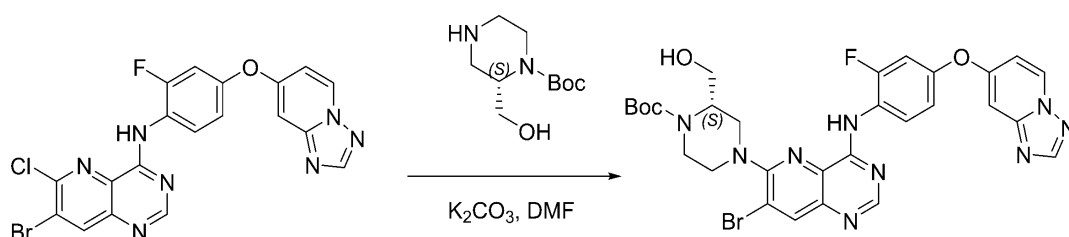
20

30

40

50

【化 3 5 1】

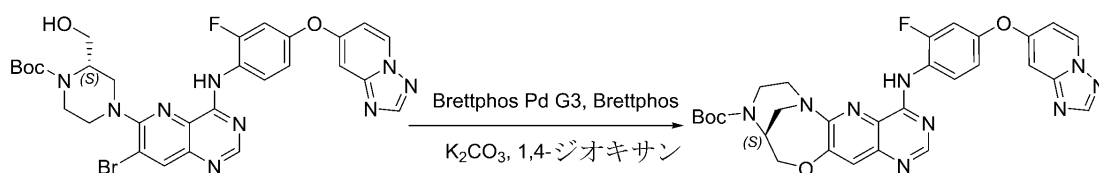


7-ブromo-6-クロロ-N-(2-フルオロ-4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(200.0mg、0.41mmol)のDMF(10.0mL)中溶液に、 K_2CO_3 (170.4mg、1.23mmol)及び(S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(133.2mg、0.62mmol)を室温で加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $CH_2Cl_2/MeOH$ (85/15、v/v)でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(2S)-4-{7-ブromo-4-[(2-フルオロ-4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)アミノ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル}-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(180.0mg、65%)を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 666.0$.

【0327】

ステップ5. (10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化 3 5 2】



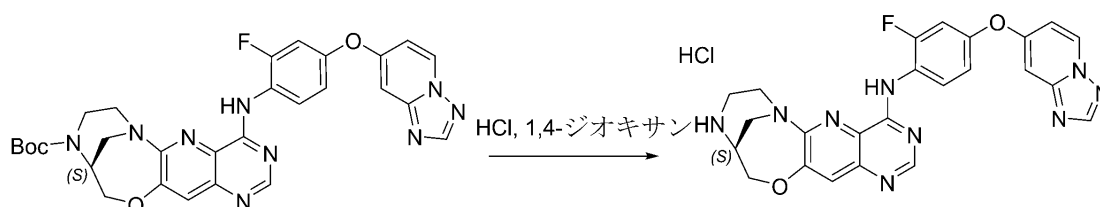
(2S)-4-{7-ブromo-4-[(2-フルオロ-4-{[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ}フェニル)アミノ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル}-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200.0mg、0.30mmol)の1,4-ジオキサン(8.0mL)中溶液に、BrettPhos(64.4mg、0.12mmol)、BrettPhos Pd G3(54.4mg、0.06mmol)及び K_2CO_3 (124.4mg、0.90mmol)を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を N_2 下100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $CH_2Cl_2/MeOH$ (92/8、v/v)でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(100.0mg

、56%)を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 586.0.

【0328】

ステップ6. (10S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩の合成

【化353】

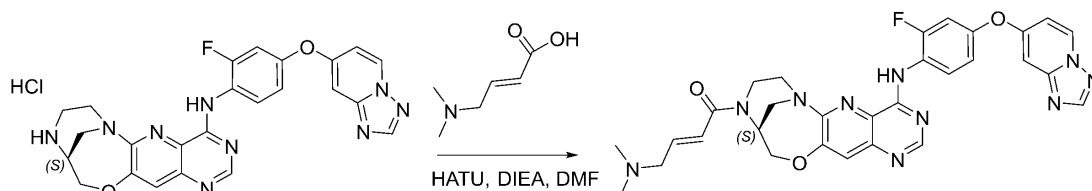


(10S)-4-((4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロフェニル) アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-9-カルボン酸 tert-ブチル (100.0mg、0.17mmol) のHCl/1,4-ジオキサン (6.0mL、4.0mol/L) 中溶液を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、(10S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩 (60.0mg、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 486.0.

【0329】

ステップ7. (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロフェニル) アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン (化合物42) の合成

【化354】



42

(10S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-4-アミン塩酸塩 (60.0mg、粗製) のDMF (5.0mL) 中溶液に、DIEA (159.7mg、1.24mmol)、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸 (23.9mg、0.18mmol) 及びHATU (140.9mg、0.37mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応が完

了した後、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (80/20、v/v)での逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、 $19 \times 250 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相A：水 (0.1% FA)、移動相B：MeOH-HPLC；流速： 25 mL/分 ；グラジエント：11分で68% B～68% B；波長： 254 nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 42) (18.3 mg、24%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 597.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： δ 9.42 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 - 8.41 (m, 2H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 5.11 - 4.79 (m, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 2H), 4.28 - 4.09 (m, 3H), 3.90 - 3.64 (m, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.32 - 2.30 (m, 6H).

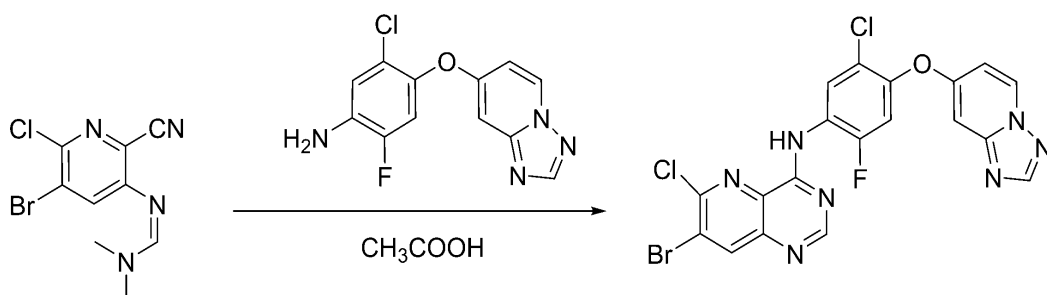
【0330】

実施例 S 42：(E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 43) の合成

【0331】

ステップ1. N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミンの合成

【化355】



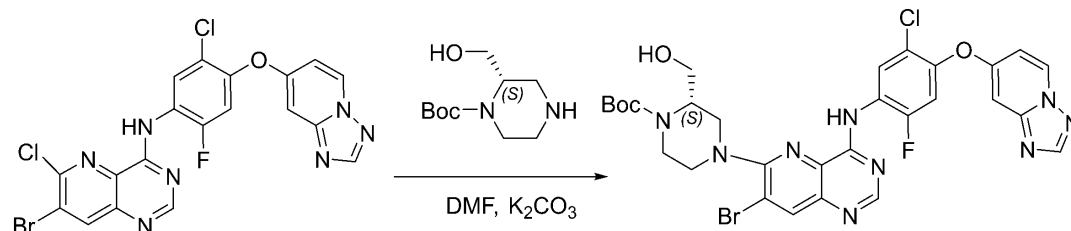
(Z)-N'-(5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (1.5 g、1.74 mmol) の CH_3COOH (30.0 mL) 中溶液に、4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロアニリン (1.4 g、1.74 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 80°C で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール (95/5、v/v)でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5

－a] ピリジン－7－イルオキシ)－5－クロロ－2－フルオロフェニル)－7－ブromo
－6－クロロピリド [3, 2－d] ピリミジン－4－アミン (0.6 g、22%) を黄色
の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 520.1.

【0332】

ステップ2. (S)－4－(4－(4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピリジン－7－イルオキシ)－5－クロロ－2－フルオロフェニル) アミノ)－7－ブromo
モピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル)－2－(ヒドロキシメチル) ピペラジン
－1－カルボン酸tert－ブチルの合成

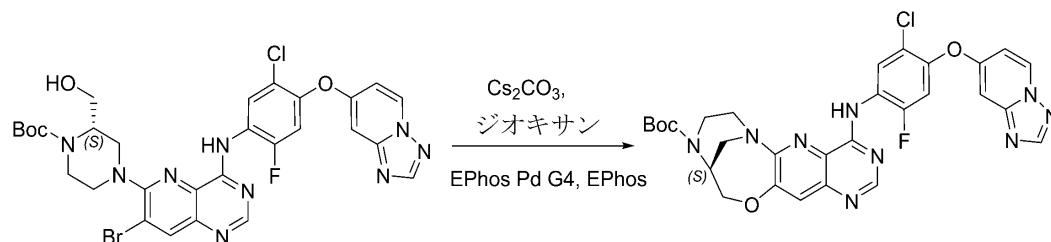
【化356】



N－(4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピリジン－7－イルオキシ)－5－クロロ－2－フルオロフェニル)－7－ブromo－6－クロロピリド [3, 2－d] ピ
リミジン－4－アミン (500.0 mg、0.96 mmol) のDMF (10.0 mL)
中溶液に、(S)－2－(ヒドロキシメチル) ピペラジン－1－カルボン酸tert－ブ
チル (420.3 mg、1.92 mmol) 及びK₂CO₃ (423.3 mg、2.87
mmol) を室温で加えた。得られた混合物を80℃で16時間攪拌した。反応が完了し
た後、混合物を室温まで冷却し、H₂Oで希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合
わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減
圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール (90/10、v/v) でのフラッ
シュクロマトグラフィーによって精製して、(S)－4－(4－(4－([1, 2, 4]
トリアゾロ [1, 5－a] ピリジン－7－イルオキシ)－5－クロロ－2－フルオロフェ
ニル) アミノ)－7－ブromoピリド [3, 2－d] ピリミジン－6－イル)－2－(ヒ
ドロキシメチル) ピペラジン－1－カルボン酸tert－ブチル (302.1 mg、44
%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 7
00.1.

【0333】

ステップ3. (10S)－4－(4－(4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピ
リジン－7－イルオキシ)－5－クロロ－2－フルオロフェニル) アミノ)－7, 8, 1
0, 11－テトラヒドロ－9H－6, 10－メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド
[3, 2－b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン－9－カルボン酸tert－ブチルの合成
【化357】



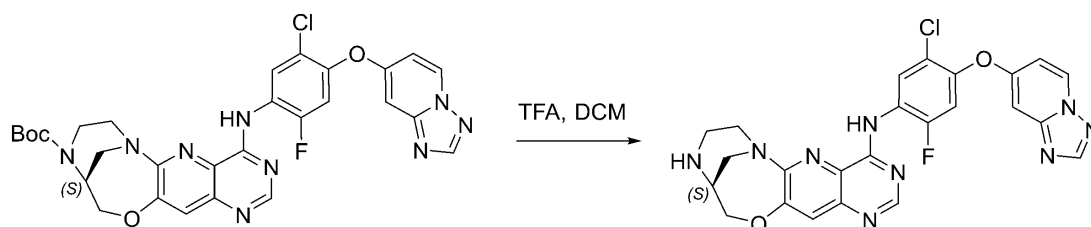
(S)－4－(4－(4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－a] ピリジン－7
－イルオキシ)－5－クロロ－2－フルオロフェニル) アミノ)－7－ブromoピリド [3

、2-d]ピリジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(300.0mg、0.43mmol)の1,4-ジオキサン(10.0mL)中溶液に、Cs₂CO₃(420.3mg、1.28mmol)、EPhosPdG4(157.2mg、0.17mmol)及びEPhos(45.7mg、0.09mmol)をN₂下室温で加えた。得られた混合物を80℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール(90/10、v/v)でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(235.0mg、89%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 620.2.

【0334】

ステップ4. (10S)-N-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミンの合成

【化358】



(10S)-4-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチル(200.0mg、0.32mmol)のDCM(5.0mL)中溶液に、TFA(2.0mL)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物のpH値を飽和NaHCO₃(水溶液)で8.0に調整した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、(10S)-N-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(130.1mg、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 520.1.

【0335】

ステップ5. (E)-1-((10S)-4-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(化合物43)の合成

10

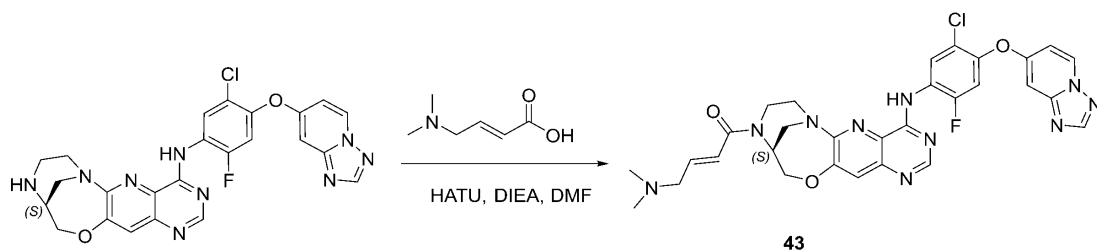
20

30

40

50

【化 3 5 9】



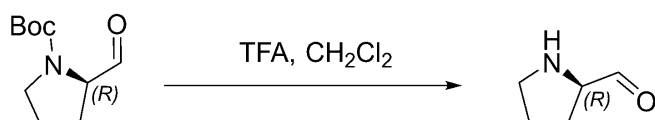
(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(130.0mg、粗製)のDMF(5.0mL)中溶液に、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸(38.7mg、0.30mmol)、DIEA(484.5mg、3.75mmol)及びHATU(114.0mg、0.30mmol)をN₂下0℃で加えた。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をACN/H₂O(50/50、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム 30×150mm、5µm；移動相A：ACN、移動相B：水(0.1%FA)；流速：60mL/分；グラジエント：10分で13%B~23%B；波長：254nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-1-((10S)-4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(化合物43)(9.1mg、5%)を薄黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z)：[M+H]⁺=631.4。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ 9.43(s, 1H), 9.00(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.47-8.45(m, 2H), 7.67-7.65(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.13-7.10(m, 2H), 6.69-6.57(m, 2H), 5.14-5.08(m, 0.5H), 4.82-4.53(m, 3H), 4.28-4.05(m, 3H), 3.90-3.87(m, 1H), 3.69-3.63(m, 1H), 3.03-2.99(m, 2H), 2.17-2.15(m, 6H)。

【0336】

実施例S43：(E)-1-((10S)-4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-3-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物27)の合成

ステップ1. (R)-ピロリジン-2-カルバルデヒドの合成

【化 3 6 0】



10

20

30

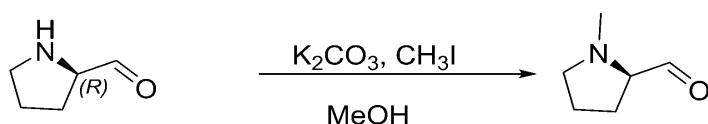
40

50

(R)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10.0g、50.25mmol)のCH₂Cl₂(100.0mL)中溶液に、TFA(20.0mL)を室温に加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣のpH値を飽和NaHCO₃(水溶液)で8.0に調整した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(R)-ピロリジン-2-カルバルデヒド(4.9g、粗製)を茶色の油状物として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 100.1.

【0337】

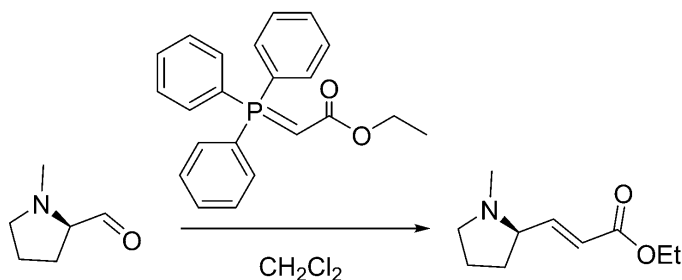
ステップ2. (R)-1-メチルピロリジン-2-カルバルデヒドの合成
【化361】



(R)-ピロリジン-2-カルバルデヒド(1.0g、粗製)のMeOH(30.0mL)中溶液に、K₂CO₃(4.2g、30.30mmol)及びCH₃I(2.1g、15.15mmol)を室温に加えた。得られた混合物を40℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル(50/50、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-1-メチルピロリジン-2-カルバルデヒド(300.0mg、26%)を黄色の油状物として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 114.1.

【0338】

ステップ3. (R, E)-3-(1-メチルピロリジン-2-イル)アクリル酸エチルの合成
【化362】



(R)-1-メチルピロリジン-2-カルバルデヒド(300.0mg、1.64mmol)のCH₂Cl₂(10.0mL)中溶液に、2-(トリフェニル-15-ホスファニリデン)酢酸エチル(1.1g、3.18mmol)を室温に加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル(70/30、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R, E)-3-(1-メチルピロリジン-2-イル)アクリル酸エチル(200.0mg、41%)を黄色の油状物として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 184.1.

【0339】

ステップ4. (R, E)-3-(1-メチルピロリジン-2-イル)アクリル酸の合成

10

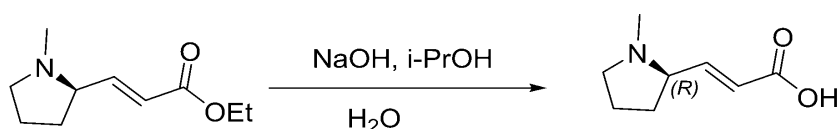
20

30

40

50

【化 3 6 3】

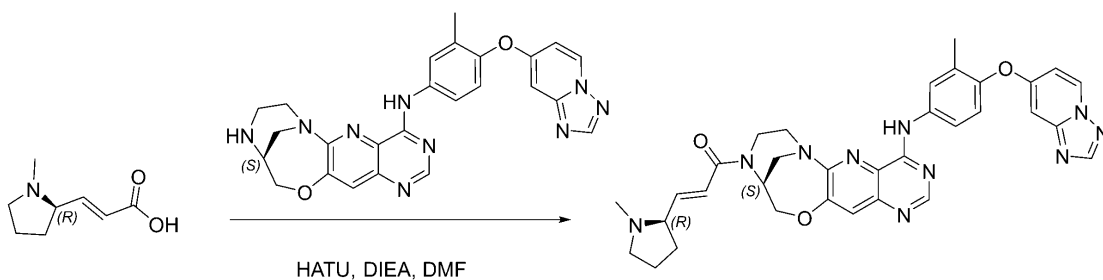


i-PrOH (10.0 mL) 及び H₂O (3.0 mL) 中の (R, E) - 3 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリル酸エチル (300.0 mg、1.64 mmol) の溶液に、NaOH (534.5 mg、13.23 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣のpH値をHCl (1.0 mol/L) で5.0に調整した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、(R, E) - 3 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリル酸 (150.0 mg、粗製) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 156.1.

【0 3 4 0】

ステップ5. (E) - 1 - ((10S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11 - テトラヒドロ - 9H - 6, 10 - メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 9 - イル) - 3 - ((R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (化合物 27) の合成

【化 3 6 4】



27

((10S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 7H - 6, 10 - メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 4 - アミン (372.3 mg、0.77 mmol) の DMF (5.0 mL) 中溶液に、(R, E) - 3 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリル酸 (600.0 mg、粗製)、DIEA (832.8 mg、6.44 mmol) 及び HATU (367.5 mg、0.97 mmol) を N₂ 下 0 °C で加えた。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を ACN/H₂O (60/40, v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、の条件：(カラム：X Bridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流速：60 mL/分；グラジエント：8 分で 28 % B ~ 38 % B；波長：254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(E) - 1 - ((10S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11 - テトラヒドロ - 9

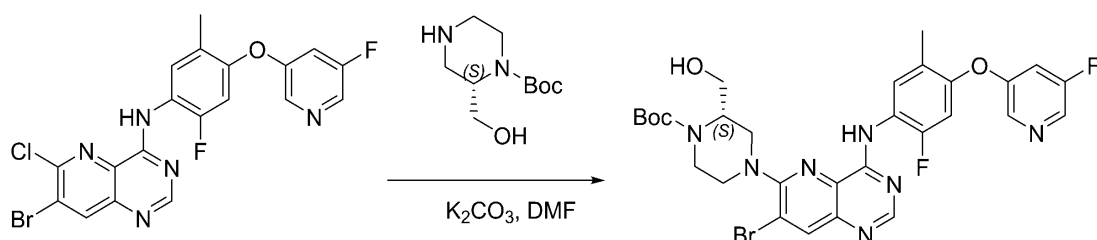
H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) -3- ((R)-1-メチルピロリジン-2-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物 27) (61.8 mg、15%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 619.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.54 - 9.52 (m, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 - 6.48 (m, 2H), 5.12 - 4.67 (m, 3H), 4.25 - 4.08 (m, 3H), 3.89 - 3.63 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 1H), 3.02 - 3.00 (m, 1H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 6H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H).

【0341】

実施例 S44: (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((2-フルオロ-4-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ)-5-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) ブター-2-エン-1-オン (化合物 44) の合成

ステップ 1. (S)-4-(7-ブロモ-4-((2-フルオロ-4-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ)-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化 365】

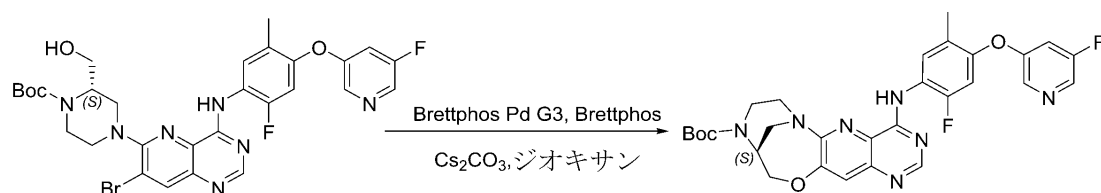


7-ブロモ-6-クロロ-N-(2-フルオロ-4-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ)-5-メチルフェニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (2.5 g、5.22 mmol) の DMF (70.0 mL) 中溶液に、(S)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.1 g、5.22 mmol) 及び K₂CO₃ (2.8 g、20.89 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を 100°C で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-(7-ブロモ-4-((2-フルオロ-4-((5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ)-5-メチルフェニル) アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.8 g、52%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 658.2.

【0342】

ステップ 2. (10S)-4-((2-フルオロ-4-((5-フルオロピリジン-3

－イル) オキシ) －5－メチルフェニル) アミノ) －7, 8, 10, 11－テトラヒドロ
 －9H－6, 10－メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4
 , 7] オキサジアゾニン－9－カルボン酸 *tert*－ブチルの合成
 【化366】



10

(2S)－4－[7－ブロモ－4－({2－フルオロ－4－[(5－フルオロピリジン
 －3－イル) オキシ] －5－メチルフェニル} アミノ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン
 －6－イル] －2－(ヒドロキシメチル) ピペラジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチル
 (1.6 g、2.43 mmol) のジオキサン (30.0 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃
 (1.5 g、4.86 mmol)、BrettPhos (0.3 g、0.48 mmol)
 及び BrettPhos Pd G3 (0.2 g、0.24 mmol) を N₂ 下室温で加え
 た。得られた混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を
 H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸
 ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/Me
 OH (10/1, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、
 (10S)－4－((2－フルオロ－4－((5－フルオロピリジン－3－イル) オキシ
) －5－メチルフェニル) アミノ) －7, 8, 10, 11－テトラヒドロ－9H－6, 1
 0－メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジ
 アゾニン－9－カルボン酸 *tert*－ブチル (850.0 mg、60%) を黄色の固体と
 して得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 578.2.

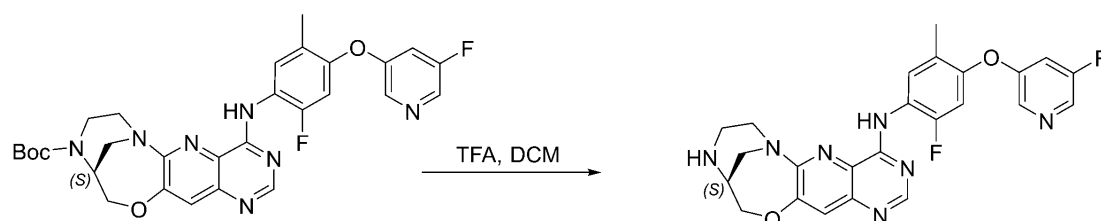
20

【0343】

ステップ3. (10S)－N－(2－フルオロ－4－((5－フルオロピリジン－3－
 イル) オキシ) －5－メチルフェニル) －8, 9, 10, 11－テトラヒドロ－7H－6
 , 10－メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサ
 ジアゾニン－4－アミンの合成

30

【化367】



40

(10S)－4－((2－フルオロ－4－((5－フルオロピリジン－3－イル) オキシ
) －5－メチルフェニル) アミノ) －7, 8, 10, 11－テトラヒドロ－9H－6,
 10－メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサ
 ジアゾニン－9－カルボン酸 *tert*－ブチル (800.0 mg、1.38 mmol) の
 DCM (15.0 mL) 中溶液に、TFA (5.0 mL) を室温で加えた。混合物を室温
 で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で pH = 8
 に塩基性化した。得られた混合物を DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄
 し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、(10S)－N
 －(2－フルオロ－4－((5－フルオロピリジン－3－イル) オキシ) －5－メチル
 フェニル) －8, 9, 10, 11－テトラヒドロ－7H－6, 10－メタノピリミド [4',

50

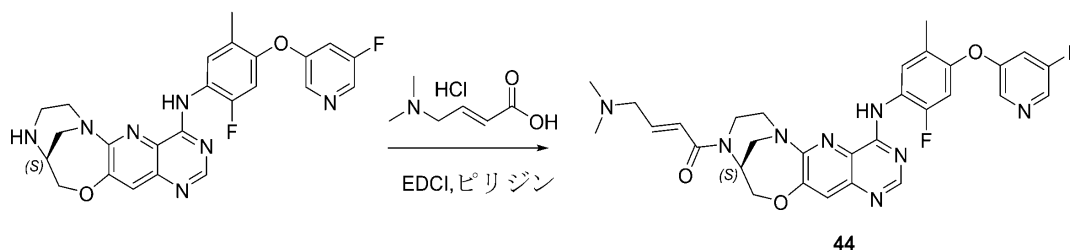
5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (380.0 mg、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 478.2.

【0344】

ステップ4. (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((2-フルオロ-4-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-5-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) ブター-2-エン-1-オン (化合物44) の合成

【化368】

10



(10S)-N-((2-フルオロ-4-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-5-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (150.0 mg、粗製) のピリジン (10.0 mL) 中溶液に、(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸塩酸塩 (40.5 mg、0.31 mmol) 及び EDCI (120.4 mg、0.62 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を次の条件 (カラム: Green Sep Naphthyl、3×25 cm、5 μm; 移動相 A: CO₂、移動相 B: MeOH (0.1% 2M NH₃-MeOH); 流速: 75 mL/分; グラジエント: アイソクラティック 39% B; カラム温度 (°C): 35; 波長: 254 nm) でのアキラル SFC によって精製して、(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-((2-フルオロ-4-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-5-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) ブター-2-エン-1-オン (化合物44) (39.9 mg、21%) を淡白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 589.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.37 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 5.12 - 4.77 (m, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 2H), 4.27 - 4.04 (m, 3H), 3.88 - 3.62 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.03 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.14 (m, 6H).

20

30

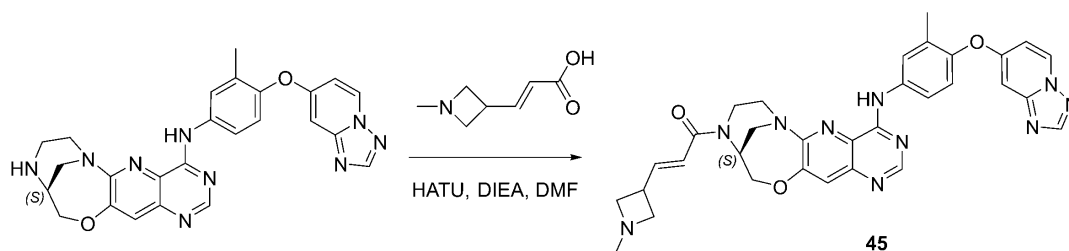
40

【0345】

実施例 S45: (E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル) プロパー-2-エン-1-オン (化合物45) の合成

50

【化 3 6 9】



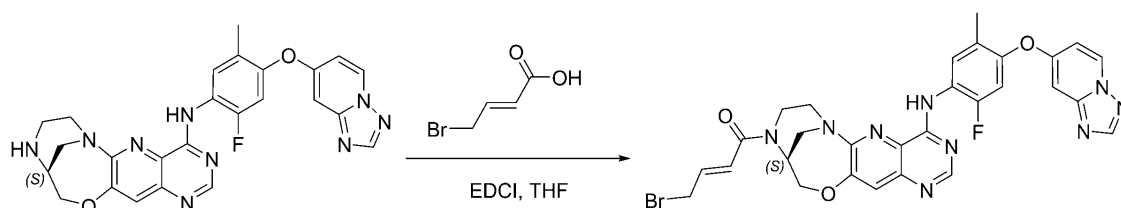
(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(100.0mg、0.20mmol)のDMF(10.0mL)中溶液に、(E)-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)アクリル酸(58.6mg、0.41mmol)、DIEA(268.4mg、2.08mmol)及びHATU(197.4mg、0.52mmol)をN₂下0℃で加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：(カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm；移動相A：水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流速：60mL/分；グラジエント：8分で21%B~30%B；波長：254nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)プロパン-2-エン-1-オン(化合物45)(17.3mg、13%)を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z)：[M+H]⁺ = 605.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ 9.55 - 9.52 (m, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.46 (m, 1H), 5.12 - 4.62 (m, 3H), 4.29 - 4.01 (m, 3H), 3.90 - 3.59 (m, 1H), 3.41 - 3.39 (m, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 2.94 - 2.90 (m, 2H), 2.20 - 2.18 (m, 6H).

【0346】

実施例S46：(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ビス(メチル-d₃)アミノ)ブタン-2-エン-1-オン(化合物46)の合成

ステップ1. (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-ブタン-2-エン-1-オンの合成

【化 3 7 0】

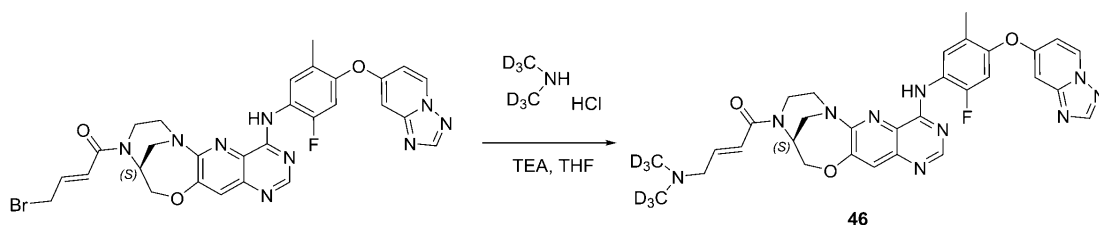


(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(150.0mg、0.30mmol)のTHF(4.0mL)中溶液に、(E)-4-ブロモブター-2-エン酸(54.5mg、0.33mmol)及びEDCI(115.1mg、0.60mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-ブロモブター-2-エン-1-オン(150.0mg、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 646.1.

【0347】

ステップ2. (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ビス(メチル-d3)アミノ)ブター-2-エン-1-オン(化合物46)の合成

【化 3 7 1】



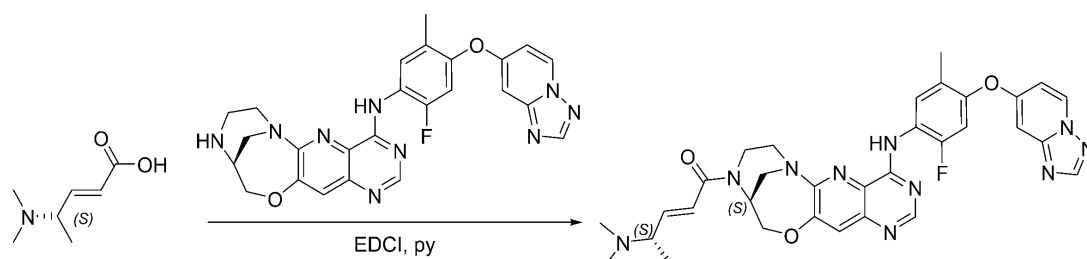
(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-ブロモブター-2-エン-1-オン(130.0mg、粗製)のTHF(5.0mL)中溶液に、ジメチル-D6-アミン塩酸塩(17.5mg、0.20mmol)及びTEA(40.7mg、0.40mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(5/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件(カラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150mm、5µm;移動相A:水10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B:ACN;流速:60mL/分;グラジエント:8分で27%B~42%B、波長:254nm)での分

取HPLCによって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ビス(メチル-d3)アミノ)ブター-2-エン-1-オン(化合物46)(14.4mg、11%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 617.3. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39(s, 1H), 8.97(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43-8.41(m, 2H), 8.01(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.32(d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.07-7.05(m, 1H), 6.92(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65-6.60(m, 2H), 5.18-4.79(m, 1H), 4.77-4.49(m, 2H), 4.25-4.19(m, 2H), 4.15-4.01(m, 1H), 3.92-3.61(m, 1H), 3.40-3.36(m, 1H), 3.32-3.28(m, 1H), 3.03(d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20(s, 3H).

[0348]

実施例S47: (4S, E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ペント-2-エン-1-オン(化合物47)の合成

[化372]



47

(10S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-4-アミン(52.5mg、0.11mmol)のピリジン(3.0mL)中溶液に、(S, E)-4-(ジメチルアミノ)ペント-2-エン酸(150.5mg、1.05mmol)及びEDCI(40.3mg、0.21mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件(カラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS、30×150mm、5μm; 移動相A: 水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流速: 60mL/分; グラジエント: 11分で31%B~41%B; 波長: 254nm)での分取HPLCによって精製して、(4S, E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)

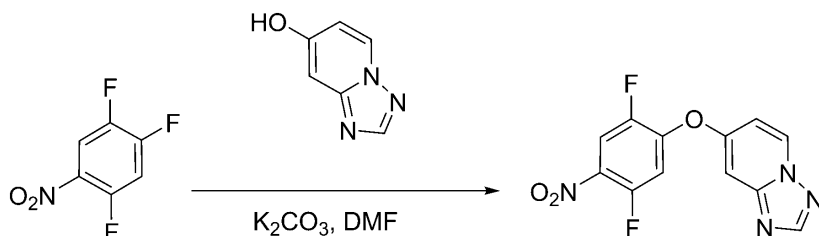
－４－（ジメチルアミノ）ペント－２－エン－１－オン（化合物４７）（３．０ｍｇ、４％）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI， m/z ）： $[M+H]^+ = 625.3$ 。 ^1H NMR（４００ MHz，DMSO- d_6 ）： δ 9.39（s，１H），8.97（d， $J = 7.2$ Hz，１H），8.43－8.41（m，２H），8.00（d， $J = 8.8$ Hz，１H），7.52（s，１H），7.32（d， $J = 11.2$ Hz，１H），7.07－7.05（m，１H），6.92（d， $J = 2.0$ Hz，１H），6.66－6.60（m，１H），6.56－6.49（m，１H），5.11－4.81（m，１H），4.74－4.58（m，２H），4.27－4.13（m，２H），3.92－3.61（m，１H），3.51－3.39（m，１H），3.34－3.24（m，１H），3.11－3.06（m，１H），2.19（s，３H），2.14（s，６H），1.13－1.06（m，３H）。

【０３４９】

実施例Ｓ４８：（E）－１－（（１０S）－４－（（４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジン－７－イルオキシ）－２，５－ジフルオロフェニル）アミノ）－７，８，１０，１１－テトラヒドロ－９H－６，１０－メタノピリミド〔４′，５′：５，６〕ピリド〔３，２－b〕〔１，４，７〕オキサジアゾニン－９－イル）－４－（ジメチルアミノ）ブタ－２－エン－１－オン（化合物４８）の合成

ステップ１．７－（２，５－ジフルオロ－４－ニトロフェノキシ）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジンの合成

【化３７３】



１，２，４－トリフルオロ－５－ニトロベンゼン（５．０ｇ、２８．２mmol）のDMF（６０mL）中溶液に、〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジン－７－オール（３．８ｇ、２８．２mmol）及び K_2CO_3 （１１．７ｇ、８４．８mmol）を０℃で加えた。混合物を室温で１６時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（３０／７０， v/v ）でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、７－（２，５－ジフルオロ－４－ニトロフェノキシ）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジン（６．６ｇ、８１％）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI， m/z ）： $[M+H]^+ = 293.0$ 。

【０３５０】

ステップ２．４－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－a〕ピリジン－７－イルオキシ）－２，５－ジフルオロアニリンの合成

10

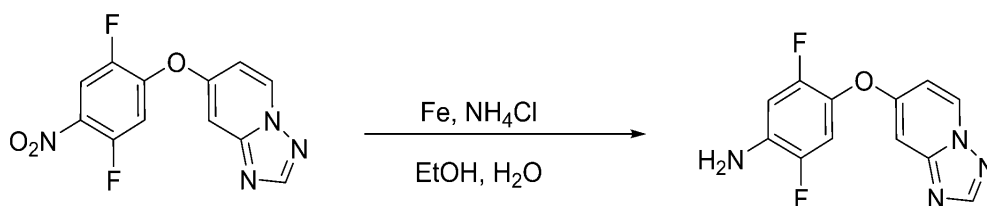
20

30

40

50

【化 3 7 4】

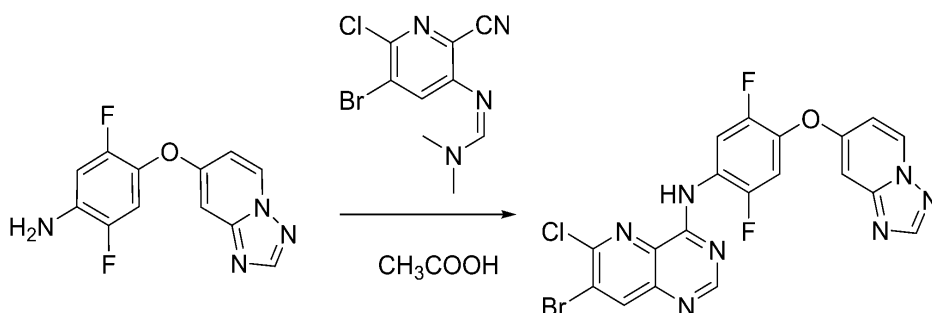


EtOH (30.0 ml) 及び水 (30.0 ml) 中の 4-(2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェノキシ)-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン (6.6 g、22.5 mmol) の溶液に、Fe (3.8 g、67.5 mmol) 及び NH₄Cl (1.2 g、22.5 mmol) を室温で加えた。混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (95/5、v/v) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロアニリン (4.6 g、78%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 263.0.

【0351】

ステップ 3. N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミンの合成

【化 3 7 5】



4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロアニリン (4.6 g、17.5 mmol) の CH₃COOH (50 ml) 中溶液に、(Z)-N'-(5-ブロモ-6-クロロ-2-シアノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (5.0 g、17.5 mmol) を室温で加えた。混合物を 85℃ で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (80/20、v/v) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド [3,2-d] ピリミジン-4-アミン (5.7 g、65%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 504.0.

【0352】

ステップ 4. (S)-4-(4-(4-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル) アミノ)-7-ブロモピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

10

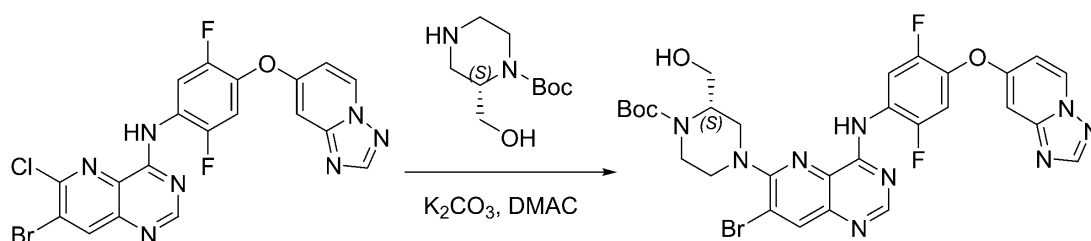
20

30

40

50

【化 3 7 6】

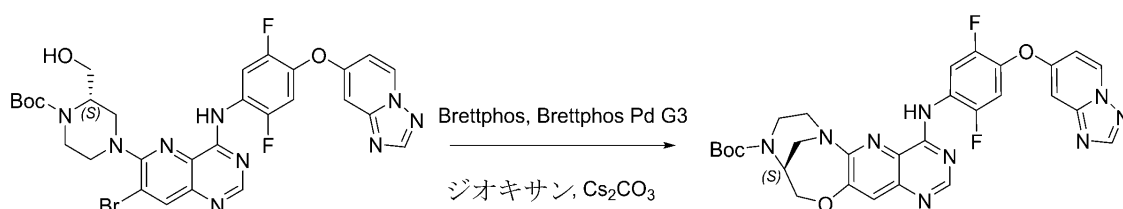


N-((4-((1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)-7-ブromo-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(1.5 g、2.98 mmol)のDMAC(30.0 mL)中溶液に、(S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.6 g、7.45 mmol)及びK₂CO₃(1.2 g、8.94 mmol)を室温で加えた。混合物を100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をCH₃OH/H₂O(75/25、v/v)での逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-(4-((4-((1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)アミノ)-7-ブromoピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200.0 mg、14%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 604.2.

【0353】

ステップ5. (10S)-4-((4-((1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化 3 7 7】



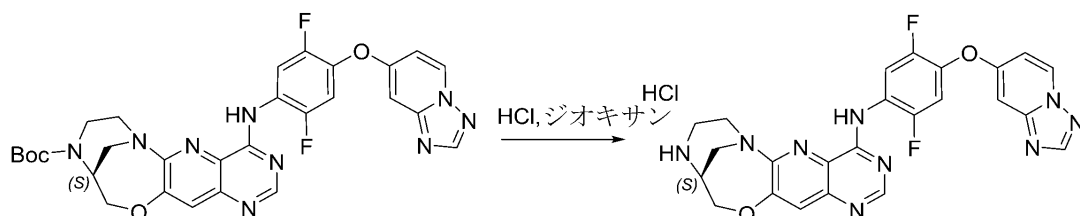
(S)-4-(4-((4-((1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)アミノ)-7-ブromoピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200.0 mg、0.29 mmol)のジオキサン(8.0 mL)中溶液に、Brettphos(27.3 mg、0.06 mmol)、Brettphos Pd G3(26.5 mg、0.03 mmol)及びCs₂CO₃(285.4 mg、0.87 mmol)をN₂下室温で加えた。混合物を100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をCH₃OH/CH₂Cl₂(94/6、v/v)でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-((4-((1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)アミノ)-7,8,10,11

ーテトラヒドロ－9H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－9－カルボン酸tert－ブチル（100.0 mg、57%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：〔M+H〕⁺ = 604.2.

【0354】

ステップ6. (10S)－N－(4－(〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピリジン－7－イルオキシ)－2，5－ジフルオロフェニル)－8，9，10，11－テトラヒドロ－7H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－4－アミン塩酸塩の合成
【化378】

10



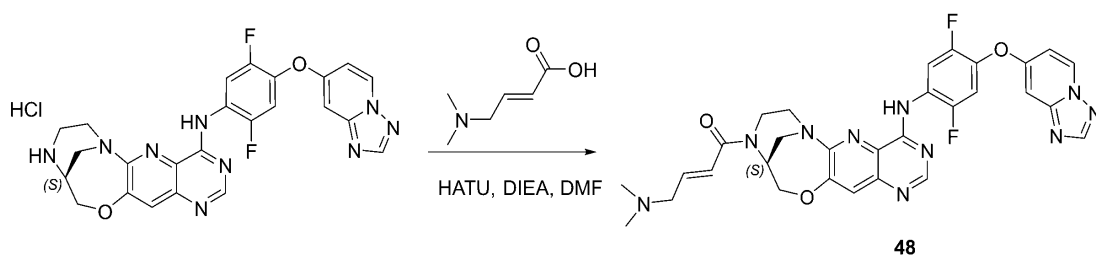
(10S)－4－((4－(〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピリジン－7－イルオキシ)－2，5－ジフルオロフェニル)アミノ)－7，8，10，11－テトラヒドロ－9H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－9－カルボン酸tert－ブチル（200.0 mg、0.33 mmol）のHCl／1，4－ジオキサン（5.0 mL、4.0 mol/L）中溶液を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮して、(10S)－N－(4－(〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピリジン－7－イルオキシ)－2，5－ジフルオロフェニル)－8，9，10，11－テトラヒドロ－7H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－4－アミン塩酸塩（166.0 mg、粗製）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：〔M+H〕⁺ = 504.2.

20

【0355】

ステップ7. (E)－1－((10S)－4－((4－(〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピリジン－7－イルオキシ)－2，5－ジフルオロフェニル)アミノ)－7，8，10，11－テトラヒドロ－9H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－9－イル)－4－(ジメチルアミノ)ブタ－2－エン－1－オン（化合物48）の合成
【化379】

30



40

(10S)－N－(4－(〔1，2，4〕トリアゾロ〔1，5－a〕ピリジン－7－イルオキシ)－2，5－ジフルオロフェニル)－8，9，10，11－テトラヒドロ－7H－6，10－メタノピリミド〔4′，5′：5，6〕ピリド〔3，2－b〕〔1，4，7〕オキサジアゾニン－4－アミン塩酸塩（166.0 mg、粗製）のDMF（4.0 mL）中溶液に、DIEA（127.7 mg、0.99 mmol）、(E)－4－(ジメチルア

50

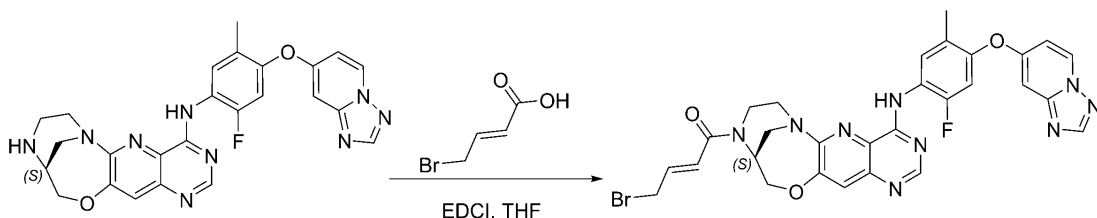
ミノ) ブター-2-エン酸 (85.1 mg、0.66 mmol) 及び HATU (376.2 mg、0.99 mmol) を N_2 下 $0^\circ C$ で加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を CH_3OH/H_2O (81/19、v/v) での逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XBridge Prep Phenyl OBD カラム、 19×250 mm、 $5 \mu m$ ；移動相 A：水 (10 mmol/L の NH_4HCO_3)、移動相 B：ACN；流速： 25 mL/分；グラジエント： 10 分で $30\% B \sim 45\% B$ ；波長： 254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル) アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 48) (18.0 mg、9%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z)： $[M+H]^+ = 615.3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$)： δ 9.38 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 5.12 - 4.70 (m, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 2H), 4.29 - 4.04 (m, 2H), 3.90 - 3.67 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.18 - 2.15 (m, 6H)。

【0356】

実施例 S49：(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(メチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 49) の合成

ステップ1。(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-ブプロモブター-2-エン-1-オンの合成

【化380】



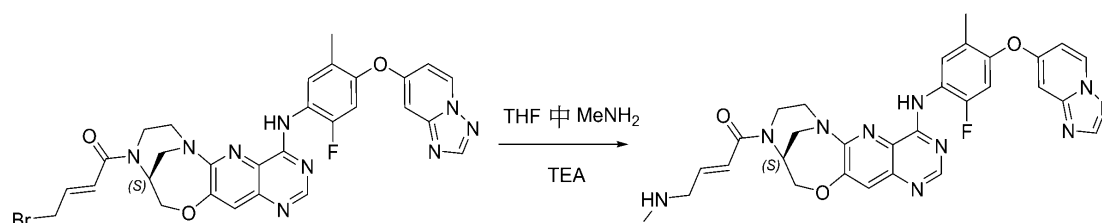
(10S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-4-アミン (180.0 mg、 0.36 mmol) の THF (3.0 mL) 中溶液に、(E)-4-ブプロモブター-2-エン酸 (59.4 mg、 0.36 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2

ーフルオロー5ーメチルフェニル) アミノ)ー7, 8, 10, 11ーテトラヒドロー9Hー6, 10ーメタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニンー9ーイル)ー4ーブROMOブター2ーエンー1ーオン(180.0mg、粗製)を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 646.1.

【0357】

ステップ2. (E)ー1ー((10S)ー4ー((4ー([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジンー7ーイルオキシ)ー2ーフルオロー5ーメチルフェニル)アミノ)ー7, 8, 10, 11ーテトラヒドロー9Hー6, 10ーメタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニンー9ーイル)ー4ー(メチルアミノ)ブター2ーエンー1ーオン(化合物49)の合成

【化381】

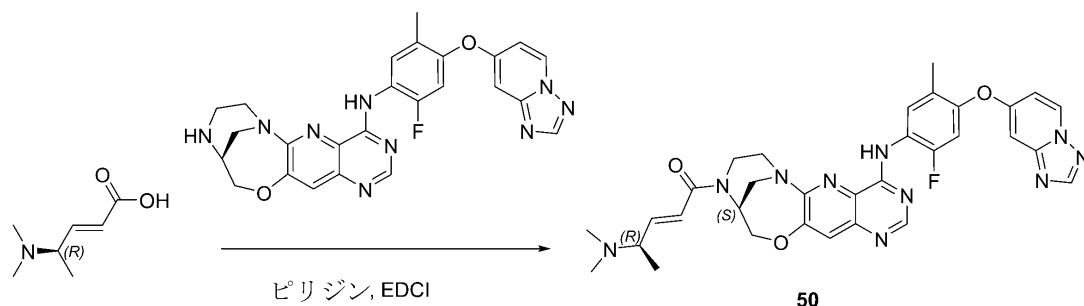


49

(2E)ー4ーブROMOー1ー[(14S)ー5ー[(2ーフルオロー5ーメチルー4ー{[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジンー7ーイルオキシ}フェニル)アミノ]ー12ーオキサー1, 3, 6, 8, 15ーペンタアザテトラシクロ[12.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]オクタデカー2(11), 3, 5, 7, 9ーペンタエンー15ーイル]ブター2ーエンー1ーオン(150.0mg、粗製)のTHF(3.0mL)中溶液に、THF(0.26mL、1.0mol/L)及びTEA(70.4mg、0.69mmol)中のMeNH₂の溶液を室温で加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：(カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム 30×150mm、5μm；移動相A：ACN、移動相B：水(0.1%FA)；流速：60mL/分；グラジエント：10分で9%B~16%B；波長：254/220nm)での分取HPLCによって精製して、(E)ー1ー((10S)ー4ー((4ー([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジンー7ーイルオキシ)ー2ーフルオロー5ーメチルフェニル)アミノ)ー7, 8, 10, 11ーテトラヒドロー9Hー6, 10ーメタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニンー9ーイル)ー4ー(メチルアミノ)ブター2ーエンー1ーオン(化合物49)(14.9mg、8%)を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 597.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 – 8.41 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.07 – 7.05 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 – 6.56 (m, 2H), 5.14 – 4.78 (m, 1H), 4.73 – 4.55 (m, 2H), 4.28 – 4.04 (m, 3H), 3.80 – 3.35 (m, 6H), 2.33 – 2.30 (m, 3H), 2.20 (s, 3H).

【0358】

実施例 S 50 : (4 R, E) - 1 - ((10 S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11 - テトラヒドロ - 9 H - 6, 10 - メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2 - b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 9 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ペント - 2 - エン - 1 - オン (化合物 50) の合成
【化 382】

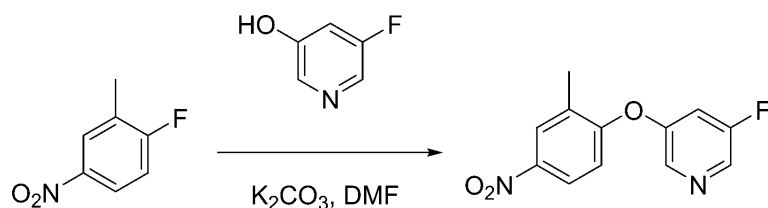


(10 S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 7 H - 6, 10 - メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2 - b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 4 - アミン (120.0 mg、0.24 mmol) のピリジン (5.0 mL) 中溶液に、(R, E) - 4 - (ジメチルアミノ) ペント - 2 - エン酸 (688.0 mg、4.80 mmol) 及び EDCI (92.1 mg、0.48 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を DCM / MeOH (92 / 8、v / v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：X Bridge Shield RP18 OBD カラム、30 × 150 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol / L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流速：60 mL / 分；グラジエント：8 分で 30 % B ~ 45 % B；波長：254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(4 R, E) - 1 - ((10 S) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11 - テトラヒドロ - 9 H - 6, 10 - メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2 - b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 9 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ペント - 2 - エン - 1 - オン (化合物 50) (5.2 mg、3%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m / z) : [M + H]⁺ = 625.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ 9.39 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 6.58 - 6.49 (m, 1H), 5.11 - 4.81 (m, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 2H), 4.28 - 4.10 (m, 2H), 3.92 - 3.64 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 9H), 1.11 - 1.07 (m, 3H).

【0359】

実施例 S 51 : (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((10 S) - 4 - ((4 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11 - テトラヒドロ - 9 H - 6, 10 - メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2 - b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン - 9 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 -

オン（化合物 51）の合成

ステップ 1. 3-フルオロ-5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジンの合成
【化 383】

10

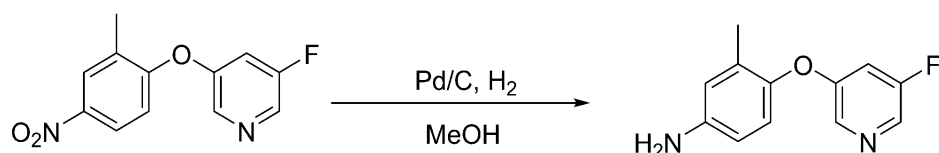
5-フルオロピリジン-3-オール（6.8 g、44.21 mmol）の DMF（50.0 mL）中溶液に、1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン（5.0 g、44.21 mmol）及び K_2CO_3 （18.3 g、132.63 mmol）を室温で加えた。得られた混合物を 50℃で 12 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H_2O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、3-フルオロ-5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン（10.0 g、粗製）を薄黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）: $[M+H]^+ = 249.1$.

【0360】

20

ステップ 2. 4-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルアニリンの合成

【化 384】



30

3-フルオロ-5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン（9.0 g、36.25 mmol）の MeOH（90.0 mL）中溶液に、Pd/C（2.7 g、10% 湿潤）を N_2 下室温で加えた。得られた混合物を H_2 下室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 /MeOH（10/1, v/v）でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルアニリン（7.0 g、88%）を黄色の油状物として得た。LCMS（ESI, m/z）: $[M+H]^+ = 219.1$.

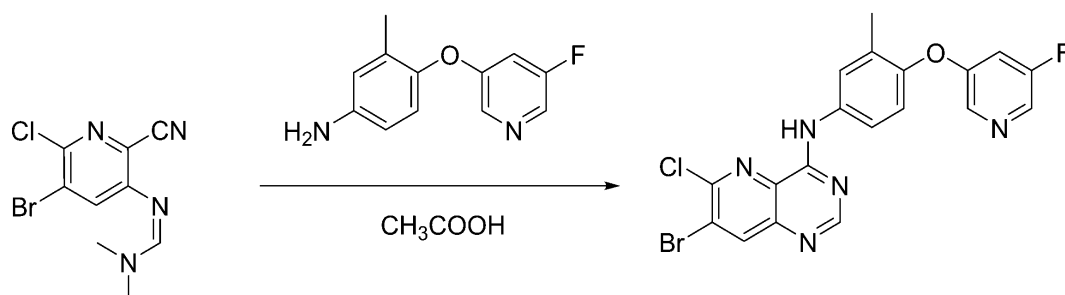
【0361】

ステップ 3. 7-ブロモ-6-クロロ-N-(4-((5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの合成

40

50

【化 3 8 5】

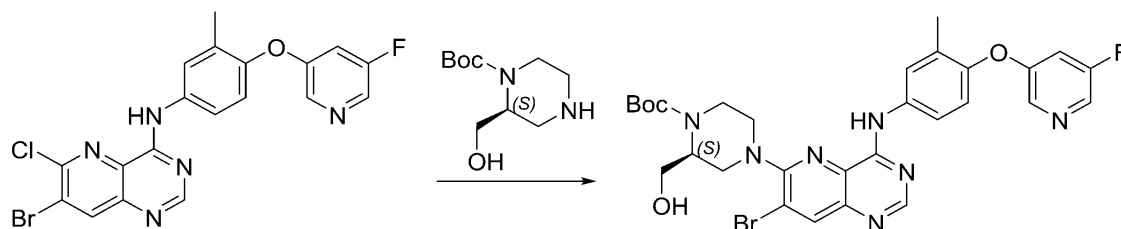


10

(Z)-N'-(4-(4-(5-fluoropyridin-3-yl)oxyphenyl)amino)-N-(7-bromo-6-chloro-2-cyano-4-(dimethylamino)pyridin-3-yl)pyridine-3-carboxamide (1.9 g, 6.60 mmol) の酢酸 (20.0 mL) 中溶液に、4-(4-(5-fluoropyridin-3-yl)oxyphenyl)aniline (1.4 g, 6.60 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 85℃ で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-bromo-6-chloro-N-(4-(4-(5-fluoropyridin-3-yl)oxyphenyl)amino)pyridine-3-carboxamide (3.0 g, 98%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 460.0. [0362]

20

ステップ 4. (S)-4-(7-bromo-4-((4-(4-(5-fluoropyridin-3-yl)oxyphenyl)amino)pyridine-3-carboxamide)phenyl)pyridine-3-carboxamide (S)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester の合成
【化 3 8 6】



30

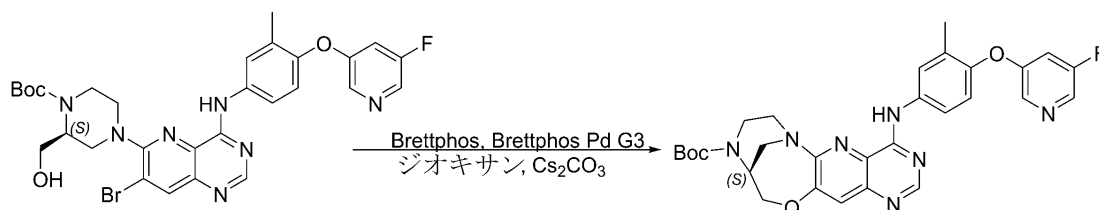
7-bromo-6-chloro-N-(4-(4-(5-fluoropyridin-3-yl)oxyphenyl)amino)pyridine-3-carboxamide (1.2 g, 2.60 mmol) の NMP (15.0 mL) 中溶液に、(S)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.8 g, 3.90 mmol) 及び DIEA (0.6 g, 5.21 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-(7-bromo-4-((4-(4-(5-fluoropyridin-3-yl)oxyphenyl)amino)pyridine-3-carboxamide)phenyl)pyridine-3-carboxamide (S)-2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.3 g, 81%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 640.2. [0363]

40

ステップ 5. (10S)-4-((4-(4-(5-fluoropyridin-3-yl)oxyphenyl)amino)-7,8,10,11-tetrahydro-9H-6,10-metapyrimido[4',5':5,6]pyrido[3,2-b][1,4,7]oxasazepine-2-carboxylic acid tert-butyl ester の合成

50

アゾニン-9-カルボン酸tert-ブチルの合成
【化387】

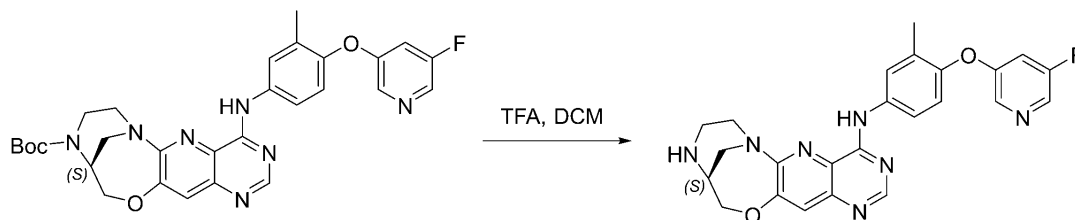


(S)-4-(7-bromo-4-((4-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)-3-methylphenyl)amino)pyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)-2-((hydroxymethyl)piperidin-1-yl)carboxylic acid tert-butyl (1.2 g, 1.91 mmol) のジオキサン (12.0 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (1.8 g, 5.74 mmol)、BrettPhos (0.4 g, 0.76 mmol) 及び BrettPhos Pd G3 (0.3 g, 0.38 mmol) を N₂ 下室温で加えた。得られた混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-4-((4-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)-3-methylphenyl)amino)-7,8,10,11-tetrahydro-9H-6,10-metapyrimido[4',5':5,6]pyrido[3,2-b][1,4,7]oxasazain-9-carboxylic acid tert-butyl (470.0 mg, 45%) を黄褐色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 560.2.

【0364】

ステップ6. (10S)-N-(4-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)-3-methylphenyl)-8,9,10,11-tetrahydro-7H-6,10-metapyrimido[4',5':5,6]pyrido[3,2-b][1,4,7]oxasazain-4-amine の合成

【化388】



(10S)-4-((4-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)-3-methylphenyl)amino)-7,8,10,11-tetrahydro-9H-6,10-metapyrimido[4',5':5,6]pyrido[3,2-b][1,4,7]oxasazain-9-carboxylic acid tert-butyl (460.0 mg, 0.82 mmol) の DCM (5.0 mL) 中溶液に、TFA (2.5 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で pH = 8 に中和した。得られた混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(10S)-N-(4-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)-3-methylphenyl)-8,9,10,11-tetrahydro-7H-6,10-metapyrimido[4',5':5,6]pyrido[3,2-b][1,4,7]oxasazain-4-amine を得た。

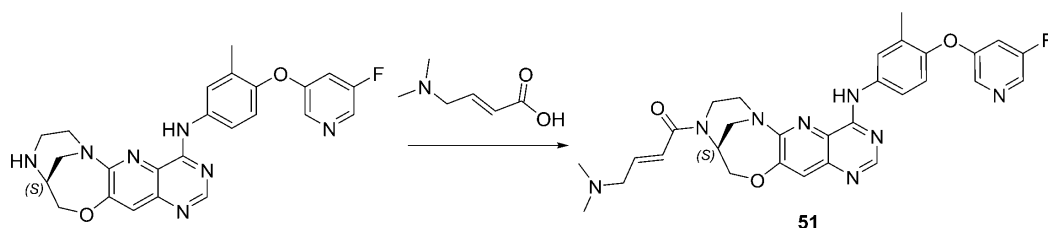
ノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (350.0 mg、92%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 460.2$.

【0365】

ステップ7. (E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) ブター-2-エン-1-オン (化合物51) の合成

【化389】

10



(10S)-N-(4-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-4-アミン (200.0 mg、0.43 mmol) のピリジン (4.0 mL) 中溶液に、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 (112.4 mg、0.87 mmol) 及び EDCI (155.3 mg、0.81 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 / MeOH (10/1, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：YMC-Actus Triart C18 ExRS、30×150 mm、5 μ m；移動相A：水 (10 mmol/L の NH_4HCO_3)、移動相B：ACN；流速：60 mL/分；グラジエント：10分で38% B~58% B；波長：254 nm) での分取HPLCによって精製して、(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((10S)-4-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) ブター-2-エン-1-オン (化合物51) (80.0 mg、31%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 571.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.52 - 9.50 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.65 - 6.61 (m, 2H), 5.12 - 4.60 (m, 3H), 4.28 - 4.02 (m, 3H), 3.88 - 3.62 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.12 (m, 6H).

【0366】

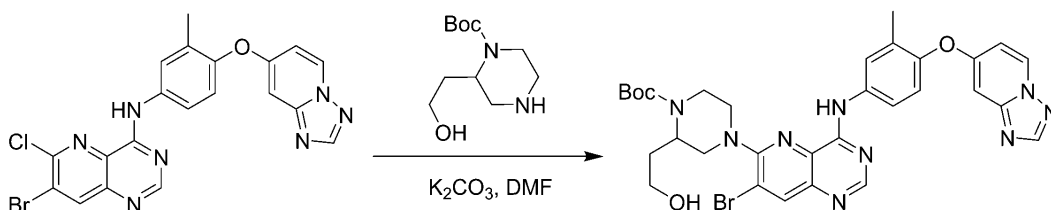
実施例S52: (E)-1-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a])ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 11, 12-テトラヒドロ-6, 10-メタノピリミド [4', 5' : 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゼシン-9 (10H)-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター

50

2-エン-1-オン（化合物52）の合成

ステップ1. 4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-7-ブロモピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化390】

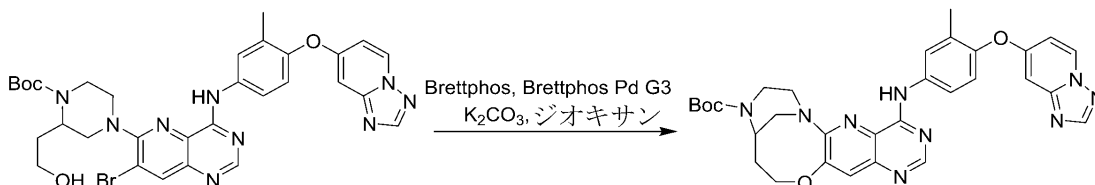


N-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-7-ブロモ-6-クロロピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-アミン（1.0 g、2.07 mmol）のDMF（30.0 mL）中溶液に、2-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（1.4 g、6.22 mmol）及び K_2CO_3 （0.9 g、6.22 mmol）を室温に加えた。得られた混合物を100℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 / MeOH（90/10、v/v）でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-7-ブロモピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（1.1 g、78%）を黄色の固体として得た。LCMS: (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 676.2$.

【0367】

ステップ2. 4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-7, 8, 11, 12-テトラヒドロ-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゼシン-9（10H）-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化391】



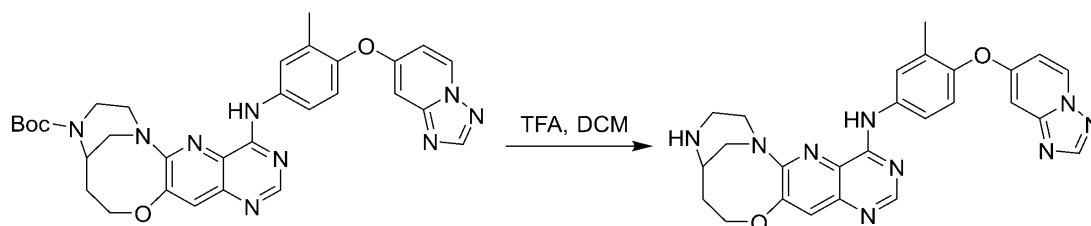
4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-7-ブロモピリド[3, 2-d] ピリミジン-6-イル）-2-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（1.1 g、1.63 mmol）のジオキサン（30.0 mL）中溶液に、 K_2CO_3 （0.7 g、4.88 mmol）、BrettPhos（0.2 g、0.33 mmol）及び BrettPhos Pd G3（0.2 g、0.16 mmol）を N_2 下室温に加えた。得られた混合物を N_2 下100℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 / M

e OH (95/5、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 11, 12-テトラヒドロ-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゼシン-9 (10H)-カルボン酸 tert-ブチル (100.0 mg、10%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 596.3$.

【0368】

ステップ3. N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-7, 8, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゼシン-4-アミンの合成

【化392】

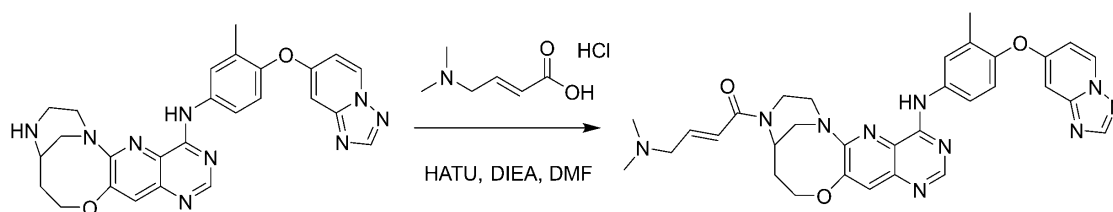


4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 11, 12-テトラヒドロ-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゼシン-9 (10H)-カルボン酸 tert-ブチル (90.0 mg、0.15 mmol) の DCM (3.0 mL) 中溶液に、TFA (3.0 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣の pH 値を NaHCO₃ (水溶液) で7に調整した。混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で蒸発させて、N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-7, 8, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゼシン-4-アミン (50.0 mg、粗製) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 496.2$.

【0369】

ステップ4. (E)-1-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 11, 12-テトラヒドロ-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゼシン-9 (10H)-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物52) の合成

【化393】



52

10

20

30

40

50

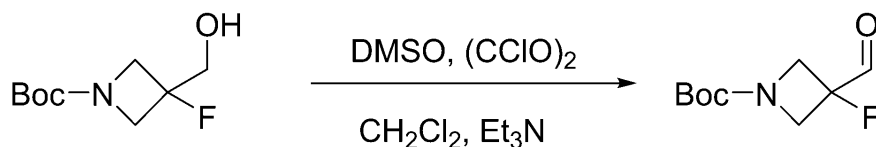
(2E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸塩酸塩(26.7mg、0.16mmol)のDMF(1.0mL)中溶液に、DIEA(62.6mg、0.47mmol)、N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-7,8,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゼシン-4-アミン(40.0mg、0.08mmol)及びHATU(67.5mg、0.18mmol)をN₂下0℃で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で蒸発させた。残渣を次の条件(カラム:YMC-Actus Triart C18 ExRS、30×150mm、5µm;移動相A:水(10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B:ACN;流速:60mL/分;グラジエント:10分で30%B~38%B;波長:254nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-1-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,11,12-テトラヒドロ-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゼシン-9(10H)-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン(化合物52)(1.5mg、3%)を白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 607.3. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.94(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.43-8.38(m, 2H), 8.01-7.97(m, 2H), 7.62(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.22(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.79(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.60-6.57(m, 1H), 5.43-5.40(m, 1H), 4.95-4.89(m, 2H), 4.58-4.48(m, 2H), 4.29-4.25(m, 1H), 4.15-4.12(m, 1H), 3.90-3.80(m, 1H), 3.06-3.01(m, 2H), 2.21(s, 3H), 2.16-2.14(m, 6H), 1.78-1.71(m, 1H).

[0370]

実施例S53: (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-3-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物53)の合成

ステップ1. 3-フルオロ-3-ホルミルアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

[化394]



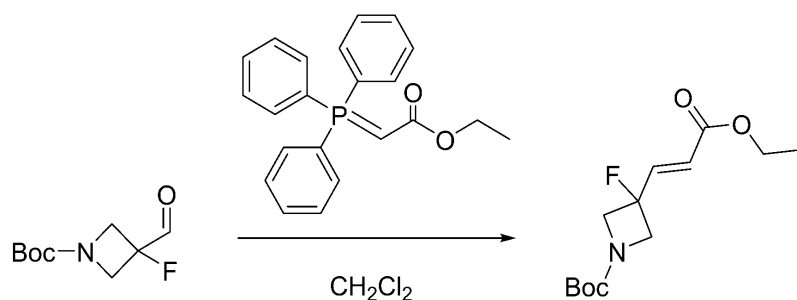
DMSO(2.3g、29.23mmol)のCH₂Cl₂(40.0mL)中溶液に、塩化オキサリル(3.7g、29.23mmol)をN₂下-78℃で加えた。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌した。次いで、3-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0g、9.74mmol)のCH₂Cl₂(8.0mL)中溶液を混合物に-78℃で滴下した。混合物を-78℃で3

0分間攪拌した。次いで、TEA (8.9 g、87.70 mmol) をN₂下-78℃で混合物に加えた。混合物を-78℃で更に2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル (45／55、v／v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-フルオロ-3-ホルミルアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (915.0 mg、45%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 204.1.

【0371】

ステップ2. (E)-3-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化395】

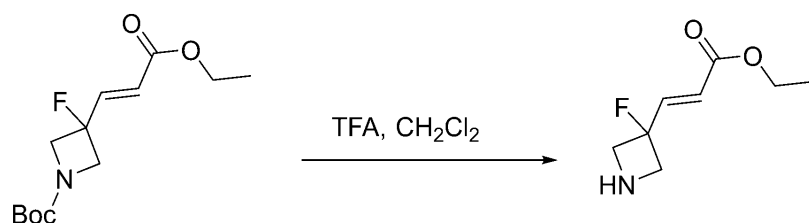


3-フルオロ-3-ホルミルアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.0 g、4.92 mmol) のCH₂Cl₂ (15.0 mL) 中溶液に、2-(トリフェニルラムダ5-ホスファニリデン)酢酸エチル (1.9 g、5.41 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を35℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル (25／75、v／v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(E)-3-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (300.0 mg、22%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 274.1.

【0372】

ステップ3. (2E)-3-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)プロパ-2-エン酸エチルの合成

【化396】



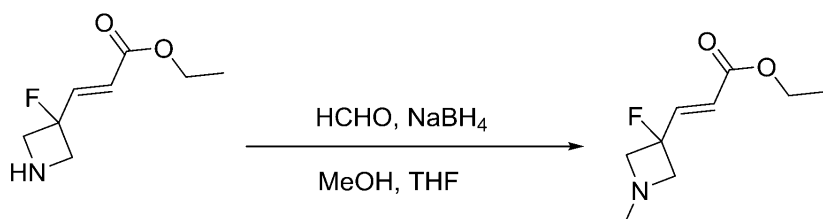
3-[(1E)-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-3-フルオロアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200.0 mg、0.73 mmol) のCH₂Cl₂ (4.0 mL) 中溶液に、TFA (2.0 mL) を室温に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣のpH値を飽和NaHCO₃水溶液で8.0に調整した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、(2E)-3-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)

プロパー-2-エン酸エチル (100.0 mg、粗製) を黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 174.1.

【0373】

ステップ4. (E)-3-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) アクリル酸エチルの合成

【化397】



10

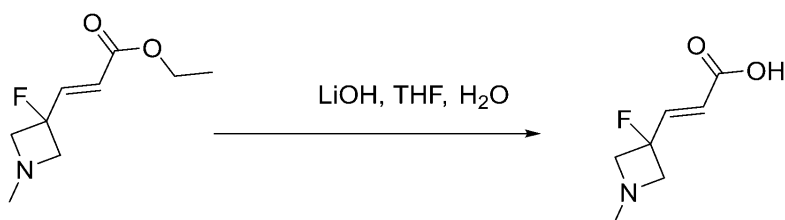
THF (15.0 mL) 及び MeOH (3.0 mL) 中の (2E)-3-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) プロパー-2-エン酸エチル (900.0 mg、粗製) の溶液に、ホルムアルデヒド (468.1 mg、15.59 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、NaBH₄ (982.9 mg、25.98 mmol) をN₂下0℃で混合物に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル (60/40, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(E)-3-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) アクリル酸エチル (400.0 mg、41%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 188.1.

20

【0374】

ステップ5. (2E)-3-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) プロパー-2-エン酸の合成

【化398】



30

THF (8.0 mL) 及び H₂O (5.0 mL) 中の (2E)-3-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) プロパー-2-エン酸エチル (500.0 mg、2.67 mmol) の溶液に、LiOH (544.7 mg、16.02 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物のpH値をHCl (1.0 mol/L) で5.0に調整した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (10/90, v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2E)-3-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) プロパー-2-エン酸 (100.0 mg、23%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 160.1.

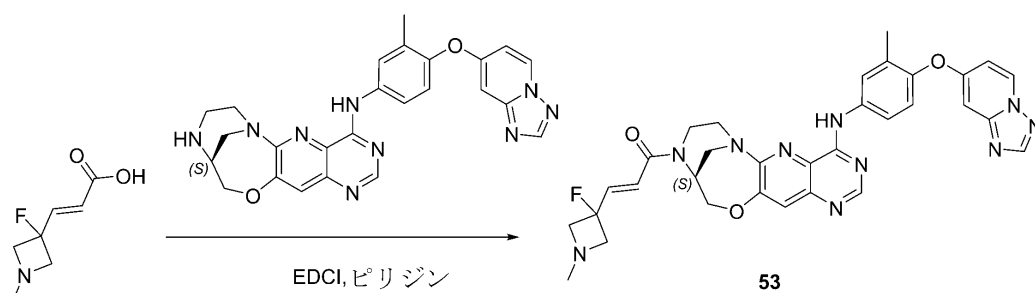
40

【0375】

ステップ6. (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7,8,1

50

0, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)-3-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物53)の合成【化399】



10

(10S)-N-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-4-アミン(50.0mg、0.10mmol)のピリジン(3.0mL)中溶液に、(2E)-3-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)プロパー-2-エン酸(49.5mg、0.31mmol)及びEDCI(99.5mg、0.50mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をACN/H₂O(60/40、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)-3-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)プロパー-2-エン-1-オン(化合物53)(3.1mg、5%)を白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 623.3. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 3H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 5.04 - 4.79 (m, 2H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.82 - 3.64 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.20 - 3.18 (m, 2H), 2.94 - 2.90 (m, 2H), 2.20 - 2.18 (m, 6H).

20

30

40

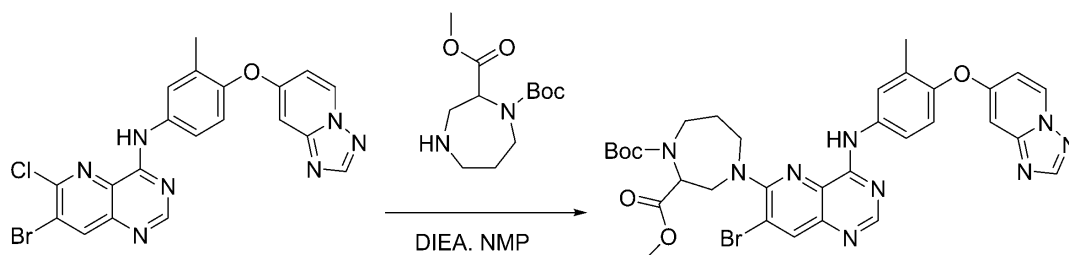
【0376】

実施例S54: (E)-1-(4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-8, 9, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 8]オキサジアゼシン-10(7H)-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン(化合物54)の合成

ステップ1. 4-((4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-プロモピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1, 4-ジアゼパン-1, 2-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)-2-メチルの合成

50

【化 4 0 0】

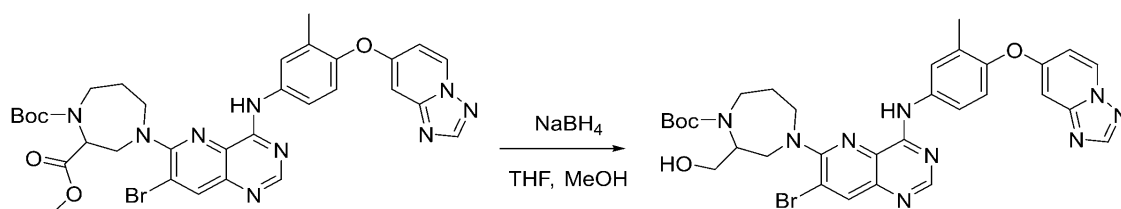


N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -7-ブロモ-6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (1.0 g、2.08 mmol) の NMP (10.0 mL) 中溶液に、1- (tert-ブチル) -2-メチル-4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -1, 4-ジアゼパン-1, 2-ジカルボキシラート (1.1 g、4.16 mmol) 及び DIEA (0.8 g、6.24 mmol) を室温で加えた。混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル / 酢酸エチル (1 / 99、v / v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、1- (tert-ブチル) -2-メチル-4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -1, 4-ジアゼパン-1, 2-ジカルボキシラート (0.8 g、54 %) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M + H]⁺ = 704.2.

【0377】

ステップ 2. 4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2- (ヒドロキシメチル) -1, 4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化 4 0 1】



1- (tert-ブチル) -2-メチル-4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -1, 4-ジアゼパン-1, 2-ジカルボキシラート (800.0 mg、1.14 mmol) の THF / MeOH (5.0 mL / 5.0 mL) 中溶液に、NaBH₄ (215.9 mg、5.68 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水でクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM / MeOH (96 / 4、v / v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -7-ブロモピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -2- (ヒドロキシメチル) -1, 4-ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチル (

450.0mg、58%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z):
[M+H]⁺ = 676.2.
[0378]

ステップ3. 4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-8,9,11,12-テトラヒドロ-6,11-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,8]オキサジアゼシン-10(7H)-カルボン酸tert-ブチルの合成

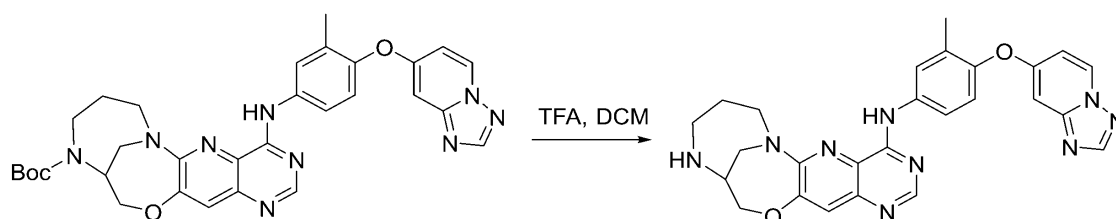
【化402】



4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル(370.0mg、0.56mmol)のジオキサン(5.0mL)中溶液に、
K₂CO₃(226.8mg、1.67mmol)、Brettphos(58.6mg、0.11mmol)及びBrettphos Pd G3(49.6mg、0.06mmol)をN₂下室温で加えた。得られた混合物をN₂下100℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDCM/MeOH(92/8、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-8,9,11,12-テトラヒドロ-6,11-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,8]オキサジアゼシン-10(7H)-カルボン酸tert-ブチル(240.0mg、73%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 596.3.
[0379]

ステップ4. N-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-7,8,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-6,11-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,8]オキサジアゼシン-4-アミン)の合成

【化403】



4-(4-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-8,9,11,12-テトラヒドロ-6,11-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,8]オキサジアゼシン

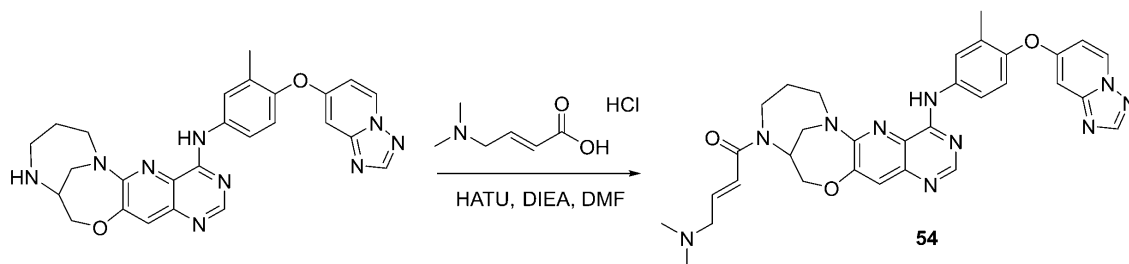
－10（7H）－カルボン酸tert-ブチル（220.0mg、0.37mmol）のDCM（2.0mL）中溶液に、TFA（2.0mL）を室温に加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣のpH値をNaHCO₃（水溶液）で7に調整した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-7, 8, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-6, 11-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 8]オキサジアゼシン-4-アミン（220.0mg、粗製）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）: [M+H]⁺ = 496.2.

10

【0380】

ステップ5. (E)-1-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-8, 9, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 8]オキサジアゼシン-10（7H）-イル）-4-（ジメチルアミノ）ブター2-エン-1-オンの合成

【化404】



20

N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-7, 8, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-6, 11-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 8]オキサジアゼシン-4-アミン（220.0mg、0.44mmol）のDMF（5.0mL）中溶液に、(E)-4-（ジメチルアミノ）ブター2-エン酸塩酸塩（88.2mg、0.53mmol）、DIEA（459.0mg、3.55mmol）及びHATU（337.6mg、0.89mmol）をN₂下0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDCM/MeOH（9/1、v/v）でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：（カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm；移動相A：水（10mmol/LのNH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流速：60mL/分；グラジエント：33%B～41%B；波長：220/254nm）での分取HPLCによって精製して、(E)-1-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-8, 9, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 8]オキサジアゼシン-10（7H）-イル）-4-（ジメチルアミノ）ブター2-エン-1-オン（化合物54）（60.6mg、22%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）: [M+H]⁺ = 607.3. ¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）: δ 8.75（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 8.40（d, J = 4.4 Hz, 1H）, 8.30（s, 1H）, 7.90 – 7.86（m, 2H）, 7.34（d, J = 4.8 Hz, 1H）, 7.19（d, J = 8.4 Hz, 1H）

30

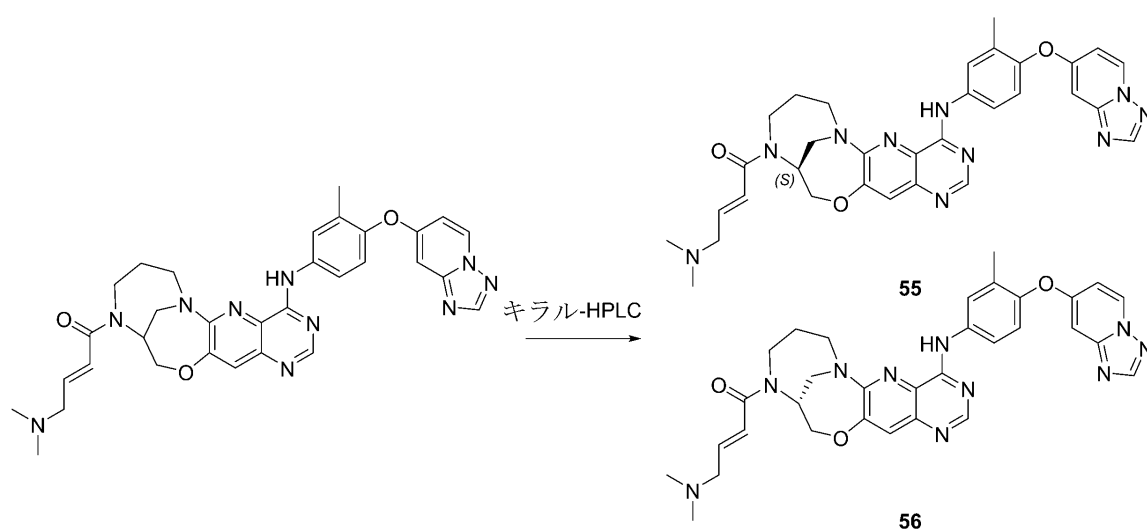
40

50

, 7.10 – 7.07 (m, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 – 6.65 (m, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.77 – 4.45 (m, 4H), 4.02 – 3.96 (m, 3H), 3.71 – 3.66 (m, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 2.95 – 2.92 (m, 6H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 – 2.03 (m, 1H).

【0381】

実施例 S55: (E)-1-((11S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-8, 9, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 8] オキサジアゼシン-10 (7H)-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン及び (E)-1-((11R)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-8, 9, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 8] オキサジアゼシン-10 (7H)-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物 55 及び化合物 56) の分離【化 405】



(E)-1-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-8, 9, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 8] オキサジアゼシン-10 (7H)-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オンの生成物 (57.0 mg、0.09 mmol) を次の条件 (カラム: CHIRALPAK ID、2×25 cm、5 µm; 移動相 A: Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH) --HPLC、移動相 B: EtOH:DCM=1:1 --HPLC; 流速: 2.0 mL/分; グラジエント: 20 分で 70% B ~ 70% B; 波長: 254 / 220 nm; RT1 (分): 9.95; RT2 (分): 13.35) での分取キラル HPLC によって分離して、(E)-1-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-8, 9, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 8] オキサジアゼシン-10 (7H)-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オンエナンチオマー 1 (保持時間: 9.95 分、15.7 mg、55%) を白色の固体として、(E)-1-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-8, 9, 11, 12-テトラヒ

ドロー6, 11-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 8] オキサジアゼシン-10 (7H) -イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン エナンチオマー2 (保持時間 13.35分、16.9mg、59%) を白色の固体として得た。エナンチオマー1及び2の絶対立体化学は、割り当てられなかった。上記のエナンチオマー混合物のキラル分離から得ることができた2つのエナンチオマー構造は、表1の化合物55及び56として示される。

【0382】

(E)-1-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-8, 9, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 8] オキサジアゼシン-10 (7H) -イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン エナンチオマー1: RT1 (分): 9.95; LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 607.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.23 (s, 1H), 8.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 2H), 5.12 - 5.05 (m, 0.5H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.59 - 4.38 (m, 2H), 4.31 - 4.13 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1.5H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.07 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 10H), 2.04 - 1.99 (m, 1H).

【0383】

(E)-1-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-8, 9, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 8] オキサジアゼシン-10 (7H) -イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン エナンチオマー2: RT2 (分): 13.35; LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 607.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.23 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 2H), 5.12 - 5.05 (m, 0.5H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.60 - 4.38 (m, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 3.89 (m, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 1.5H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.09 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.21 - 2.19 (m, 10H), 2.04 - 1.99 (m, 1H).

【0384】

実施例 S56: (E)-1-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゼシン-9 (10H) -イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (化合物57) の合成

ステップ1. (2-((2-ニトロフェニル) スルホンアミド) エチル) カルバミン酸 tert-ブチルの合成

10

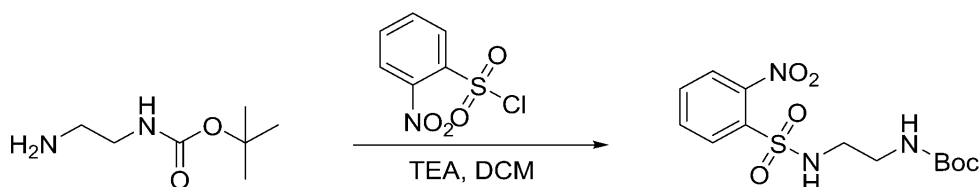
20

30

40

50

【化 4 0 6】



(2-アミノエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (20.0 g、124.83 mmol) の DCM (500.0 mL) 中溶液に、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (15.2 g、68.66 mmol) 及び TEA (37.9 g、374.49 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 30℃で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル (2／3、v／v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (40.0 g、88%) を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 346.1.

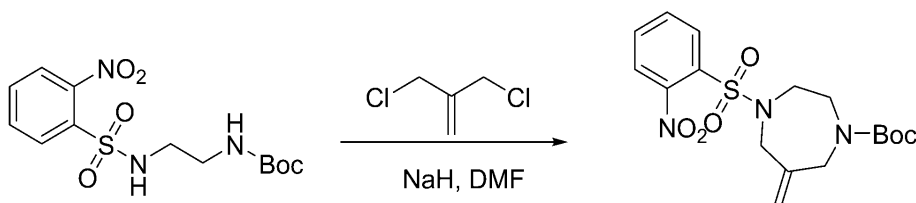
10

【0385】

ステップ 2. 6-メチレン-4-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成:

20

【化 4 0 7】



30

(2-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)エチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (5.0 g、14.48 mmol) の DMF (120.0 mL) 中溶液に、NaH (1.7 g、60%) を N₂ 下 0℃で加えた。得られた混合物を N₂ 下 0℃で 1 時間攪拌した。次いで、3-クロロ-2-(クロロメチル)プロパー-1-エン (1.8 g、14.48 mmol) を混合物に 0℃で加えた。得られた混合物を 60℃で更に 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル (1／1、v／v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-メチレン-4-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (5.0 g、82%) を黄色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 398.1.

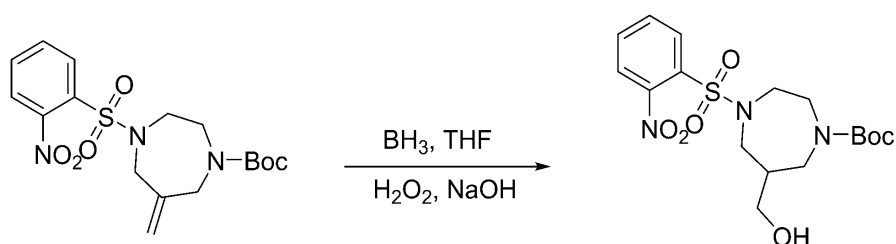
40

【0386】

ステップ 3. 6-(ヒドロキシメチル)-4-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成

50

【化 4 0 8】

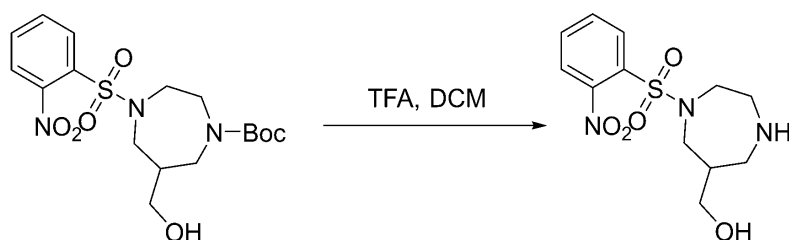


10

6-メチレン-4-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル(900.0mg、2.26mmol)のTHF(2.0mL)中溶液に、BH₃-THF(2.5mL、1.0mol/L)をN₂下0℃で滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物のpH値をNaOH(水溶液)で9に調整した。次いで、H₂O₂(0.9mL、30%)を混合物に0℃で加えた。得られた混合物を100℃で更に16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₃CN/H₂O(1/2、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-(ヒドロキシメチル)-4-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル(35.0mg、4%)を薄茶色の油状物として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 416.1. [0387]

20

ステップ4. (1-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-6-イル)メタノールの合成
【化 4 0 9】



30

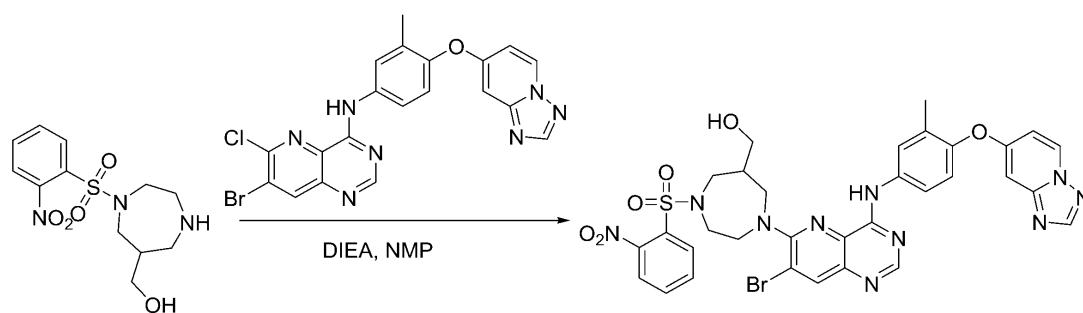
6-(ヒドロキシメチル)-4-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル(550.0mg、1.32mmol)のDCM(2.0mL)中溶液に、TFA(2.0mL)を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を水で希釈した。混合物のpH値をNaHCO₃(水溶液)で7に調整した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH(10/1、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(1-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-6-イル)メタノール(130.0mg、30%)を黄色の油状物として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 316.1. [0388]

40

ステップ5. (1-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-プロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-((2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-6-イル)メタノールの合成

50

【化 4 1 0】



10

(1-(2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-6-イル)メタノール(100.0mg、0.32mmol)のNMP(3.0mL)中溶液に、N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-7-ブロモ-6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(306.2mg、0.63mmol)及びDIEA(123.0mg、0.95mmol)を室温に加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₃CN/H₂O(5/1、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(1-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-(2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-6-イル)メタノール(120.0mg、47%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺ = 761.1.

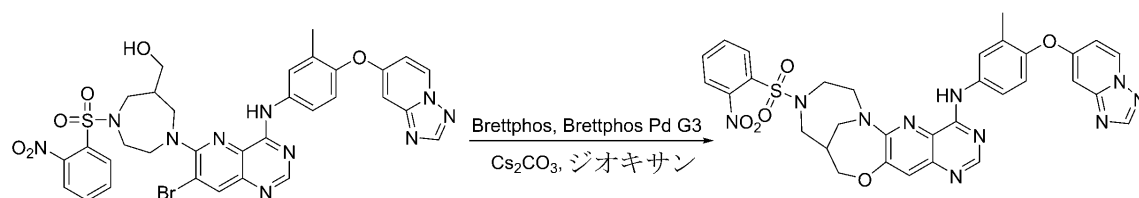
20

【0389】

ステップ6. N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-9-(2-ニトロフェニル)スルホニル)-7,8,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-6,11-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゼシン-4-アミンの合成

30

【化 4 1 1】



40

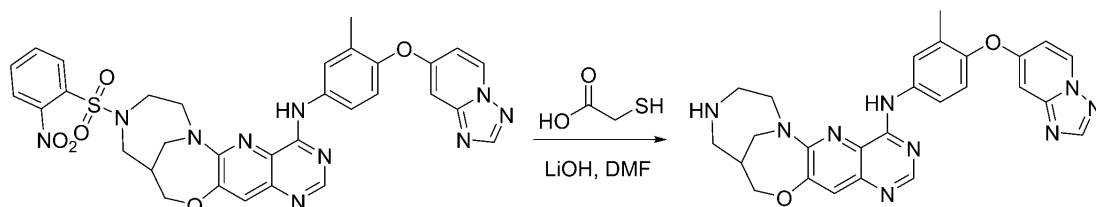
(1-(4-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-4-(2-ニトロフェニル)スルホニル)-1,4-ジアゼパン-6-イル)メタノール(120.0mg、0.16mmol)のジオキサン(2.0mL)中溶液に、BrettPhos(17.0mg、0.03mmol)、Cs₂CO₃(154.0mg、0.47mmol)及びBrettPhos Pd G3(14.3mg、0.02mmol)をN₂下室温に加えた。得られた混合物をN₂下100℃で4時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₃CN/H₂O(2/1、v/v)での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3

50

ーメチルフェニル)ー9ー((2ーニトロフェニル)スルホニル)ー7, 8, 9, 10, 11, 12ーヘキサヒドロー6, 11ーメタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2ーb][1, 4, 7]オキサジアゼシンー4ーアミン(50.0mg、44%)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 681.2. [0390]

ステップ7. Nー(4ー([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5ーa]ピリジンー7ーイルオキシ)ー3ーメチルフェニル)ー7, 8, 9, 10, 11, 12ーヘキサヒドロー6, 11ーメタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2ーb][1, 4, 7]オキサジアゼシンー4ーアミンの合成
【化412】

10



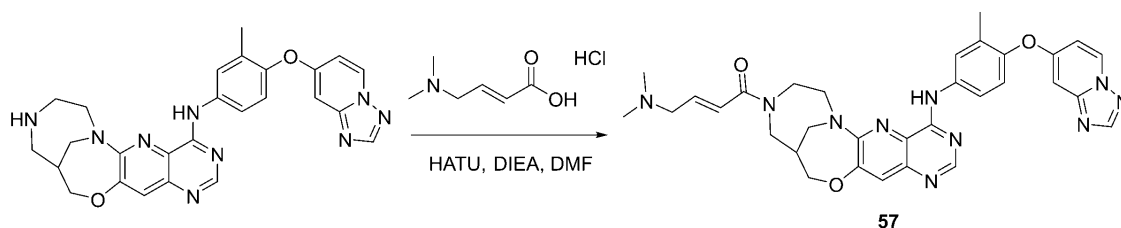
Nー(4ー([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5ーa]ピリジンー7ーイルオキシ)ー3ーメチルフェニル)ー9ー((2ーニトロフェニル)スルホニル)ー7, 8, 9, 10, 11, 12ーヘキサヒドロー6, 11ーメタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2ーb][1, 4, 7]オキサジアゼシンー4ーアミン(100.0mg、0.15mmol)のDMF(3.0mL)中溶液に、2ーメルカプト酢酸(27.1mg、0.29mmol)及びLiOH(14.1mg、0.59mmol)を室温に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、Nー(4ー([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5ーa]ピリジンー7ーイルオキシ)ー3ーメチルフェニル)ー7, 8, 9, 10, 11, 12ーヘキサヒドロー6, 11ーメタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2ーb][1, 4, 7]オキサジアゼシンー4ーアミン(50.0mg、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 496.2. [0391]

20

30

ステップ8. (E)ー1ー(4ー((4ー([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5ーa]ピリジンー7ーイルオキシ)ー3ーメチルフェニル)アミノ)ー7, 8, 11, 12ーテトラヒドロー6, 11ーメタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2ーb][1, 4, 7]オキサジアゼシンー9(10H)ーイル)ー4ー(ジメチルアミノ)ブター2ーエンー1ーオンの合成
【化413】

40



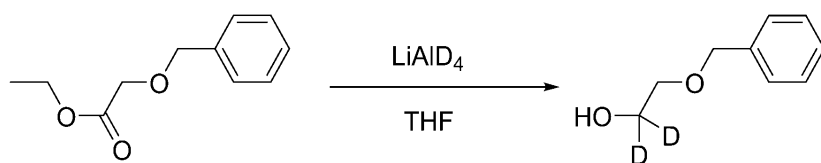
57

Nー(4ー([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5ーa]ピリジンー7ーイルオキシ)ー3ーメチルフェニル)ー7, 8, 9, 10, 11, 12ーヘキサヒドロー6, 11ーメタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2ーb][1, 4, 7]オキサジアゼシンー4ーアミン(50.0mg、粗製)のDMF(2.0mL)中溶液に、(E)ー4ー(

50

ジメチルアミノ) ブター-2-エン酸塩酸塩 (33.4 mg、0.20 mmol)、DIEA (78.3 mg、0.61 mmol) 及び HATU (84.4 mg、0.22 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₃CN/H₂O (1/1, v/v) での逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件 (カラム: Xselect CSH C18 OBD カラム 30 × 150 mm、5 μm; 移動相 A: ACN、移動相 B: 水 (0.1% FA); 流速: 60 mL/分; グラジエント: 10 分で 3% B ~ 20% B、12 分で 20% B ~ 20% B; 波長: 254 nm) での分取 HPLC によって精製して、(E)-1-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 11, 12-テトラヒドロ-6, 11-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゼシン-9 (10H)-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン (4.7 mg、8%) を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 607.2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.22 - 9.07 (m, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 6.65 - 6.50 (m, 2H), 4.69 - 4.45 (m, 2H), 4.39 - 4.09 (m, 3H), 3.92 - 3.69 (m, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). [0392]

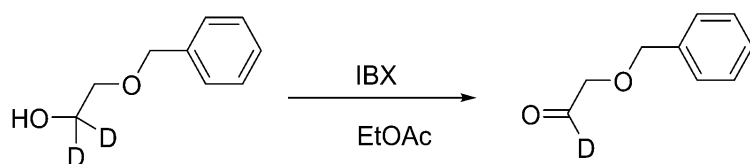
実施例 S57: (E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン-1-オン-4, 4-d₂ (化合物 58) の合成
ステップ 1. 2-(ベンジルオキシ) エタン-1, 1-d₂-1-オール の合成 [化 414]



THF (200.0 mL) 中の LiAlD₄ (3.7 g、88.61 mmol) の攪拌溶液に、2-(ベンジルオキシ) 酢酸エチル (20.0 g、102.97 mmol) の THF (20 mL) 中溶液を N₂ 下 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を 0℃ の NaOH (12.0 M、15%) 及び水 (4.0 mL) の添加によりクエンチした。得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル (7/3, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(ベンジルオキシ) エタン-1, 1-d₂-1-オール (13.8 g、86%) を無色の油状物として得た。[0393]

ステップ 2. 2-(ベンジルオキシ) アセトアルデヒド-1-d の合成

【化 4 1 5】

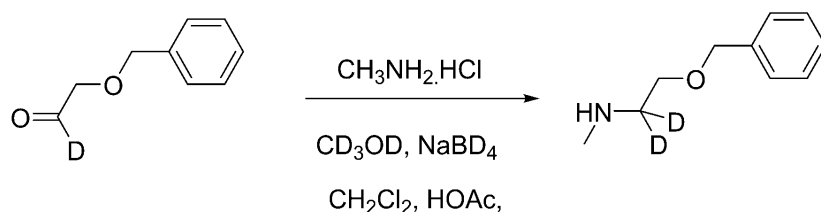


2-(ベンジルオキシ)エタン-1, 1-d₂-1-オール (13.8 g、89.49 mmol) の酢酸エチル (200.0 mL) 中溶液に、IBX (75.2 g、268.47 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を室温まで冷却し、次いで、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル (8／2、v／v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(ベンジルオキシ)アセトアルデヒド-1-d (10.1 g、74%) を無色の油状物として得た。

【0394】

ステップ 3. 2-(ベンジルオキシ)-N-メチルエタン-1, 1-d₂-1-アミンの合成

【化 4 1 6】

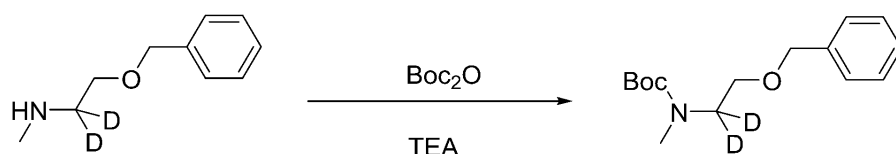


2-(ベンジルオキシ)アセトアルデヒド-1-d (10.1 g、66.74 mmol) の CH₂Cl₂ (120.0 mL)／CD₃OD (24.0 mL) 中溶液に、メタンアミン塩酸塩 (6.8 g、100.12 mmol) 及び CH₃COOH (0.8 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、NaBD₄ (3.4 g、80.03 mmol) を N₂ 下 0℃ で混合物に加えた。得られた混合物を室温で更に 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を更に精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 168.1.

【0395】

ステップ 4. (2-(ベンジルオキシ)エチル-1, 1-d₂)(メチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成

【化 4 1 7】



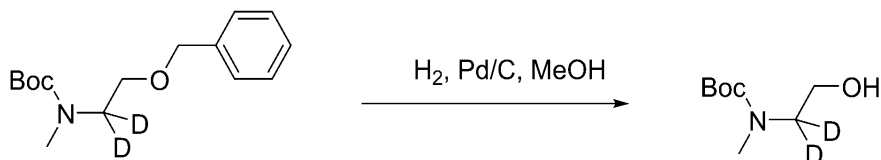
TEA (21.0 g、207.92 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (33.6 g、154.11 mmol) を、得られた混合物 (2-(ベンジルオキシ)-N-メチルエタン-1, 1-d₂-1-アミン) に室温で加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル (10／1、v／v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して

、(2-(ベンジルオキシ)エチル-1, 1-d₂)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(8.2 g、46%)を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 268.2.

【0396】

ステップ5. (2-ヒドロキシエチル-1, 1-d₂)(メチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成

【化418】



10

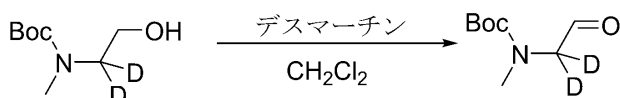
(2-(ベンジルオキシ)エチル-1, 1-d₂)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(8.2 g、30.67 mmol)のMeOH(100.0 mL)中溶液に、Pd/C(2.5 g、10%)をN₂下室温で加えた。得られた混合物をH₂下室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(2-ヒドロキシエチル-1, 1-d₂)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(5.0 g、粗製)を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 178.1.

20

【0397】

ステップ6. メチル(2-オキソエチル-1, 1-d₂)カルバミン酸tert-ブチルの合成

【化419】



30

(2-ヒドロキシエチル-1, 1-d₂)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(2.0 g、粗製)のCH₂Cl₂(50.0 mL)中溶液に、Dess-Martin(4.8 g、11.28 mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル(8/2、v/v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル(2-オキソエチル-1, 1-d₂)カルバミン酸tert-ブチル(800.0 mg、40%)を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 176.1.

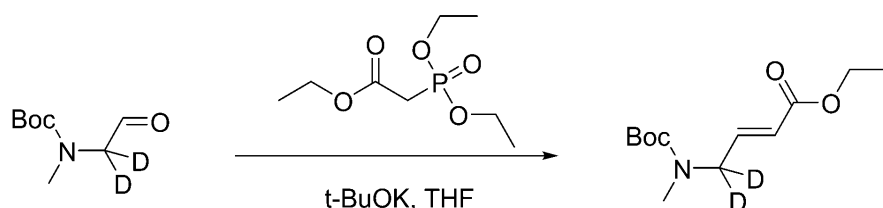
【0398】

40

ステップ7. (E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブタ-2-エン酸エチル-4, 4-d₂の合成

50

【化 4 2 0】

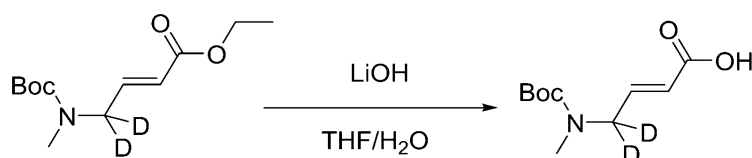


ホスホノ酢酸トリエチル（7.2 g、31.96 mmol）のTHF（5.0 mL）中溶液に、t-BuOK（512.3 mg、4.57 mmol）をN₂下0℃で加えた。得られた混合物をN₂下0℃で30分間攪拌した。次いで、メチル（2-オキソエチル-1, 1-d₂）カルバミン酸tert-ブチル（800.0 mg、4.57 mmol）のTHF（5.0 mL）中溶液を、N₂下0℃で混合物に加えた。得られた混合物を室温で更に2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH（10/1、v/v）でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（E）-4-（（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ブター-2-エン酸エチル-4, 4-d₂（600.0 mg、53%）を無色の油状物として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 246.2.

【0399】

ステップ8.（E）-4-（（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ブター-2-エン酸-4, 4-d₂の合成

【化 4 2 1】



（E）-4-（（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ブター-2-エン酸エチル-4, 4-d₂（200.0 mg、0.82 mmol）のTHF（1.0 mL）/H₂O（1.0 mL）中溶液に、LiOH（39.1 mg、1.63 mmol）を室温で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物のpHをHCl（水溶液）で2に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂/MeOH（10/1、v/v）でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（E）-4-（（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ブター-2-エン酸-4, 4-d₂（80.0 mg、45%）を無色の油状物として得た。LCMS（ESI, m/z）：[M+H]⁺ = 218.1.

【0400】

ステップ9.（（E）-4-（（10S）-4-（（4-（[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ）-2-フルオロ-5-メチルフェニル）アミノ）-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル）-4-オキソブター-2-エン-1-イル-1, 1-d₂）（メチル）カルバミン酸tert-ブチルの合成

10

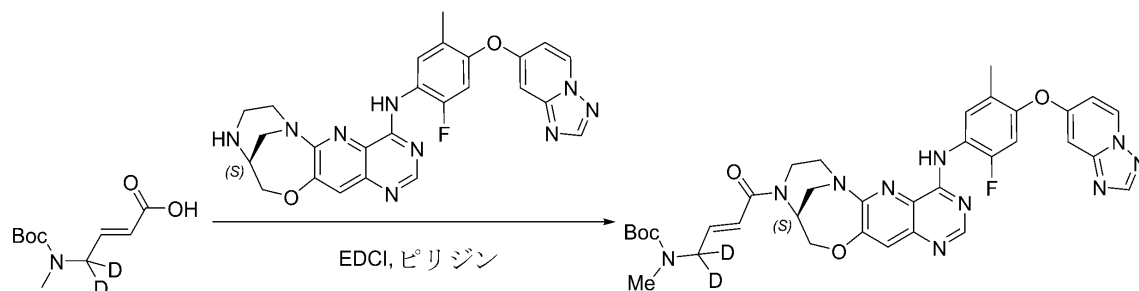
20

30

40

50

【化 4 2 2】



10

(E)-4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)but-2-enoic acid-4,4-d₂ (60.0 mg、0.28 mmol) のピリジン (5.0 mL) 中溶液に、(10S)-N-(4-([1,2,4] triazolo [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-4-アミン (134.0 mg、0.28 mmol) を N₂ 下 0℃ で加えた。次いで、EDCI (105.9 mg、0.55 mmol) を混合物に室温で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(E)-4-((10S)-4-((4-([1,2,4] triazolo [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-オキソブター-2-エン-1-イル-1,1-d₂) (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (120.0 mg、62%) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 699.3.

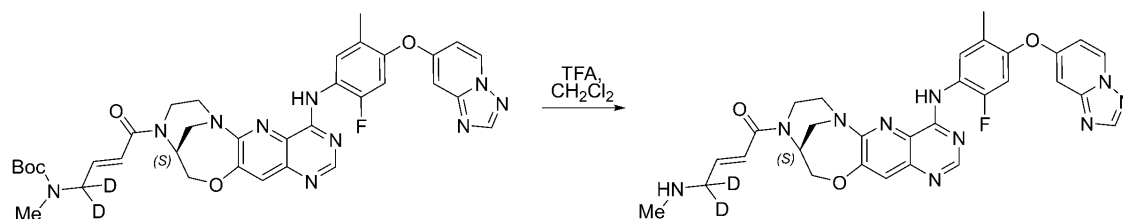
20

【0401】

ステップ 10. (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4] triazolo [1,5-a] ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-(メチルアミノ)ブター-2-エン-1-オン-4,4-d₂ の合成

30

【化 4 2 3】



40

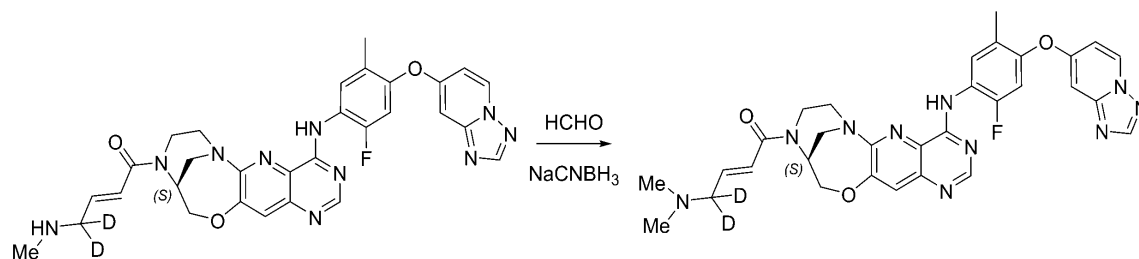
((E)-4-((10S)-4-((4-([1,2,4] triazolo [1,5-a]) ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド [4',5':5,6] ピリド [3,2-b] [1,4,7] オキサジアゾニン-9-イル)-4-オキソブター-2-エン-1-イル-1,1-d₂) (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (110.0 mg、0.16 mmol) の CH₂Cl₂ (10.0 mL) 中溶液に、TFA (5.0 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物の pH を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で 8 に調整した。得られた混合物を CH₂Cl₂

50

で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(メチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン-4, 4-d₂ (90.0 mg、粗製)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 599.3.

【0402】

ステップ11. (E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン-4, 4-d₂ (化合物58)の合成
【化424】



58

(E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(メチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン-4, 4-d₂ (80.0 mg、粗製)のTHF (8.0 mL) / MeOH (1.6 mL) 中溶液に、HCHO (28.1 mg、37%)を室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、NaBH₃CN (37.8 mg、0.60 mmol)をN₂下0℃で混合物に加えた。混合物を室温で更に2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ / MeOH (10 / 1、v / v)でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件：(カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250 mm、5 μm；移動相A：水(10 mmol / LのNH₄HCO₃)、移動相B：MeOH-----分取；流速：20 mL / 分；グラジエント：10分で67% B ~ 72% B；波長：254 nm)での分取HPLCによって精製して、(E)-1-((10S)-4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン-4, 4-d₂ (化合物58) (14.1 mg、17%)を薄黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 613.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.40 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.41 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 2H), 5.1

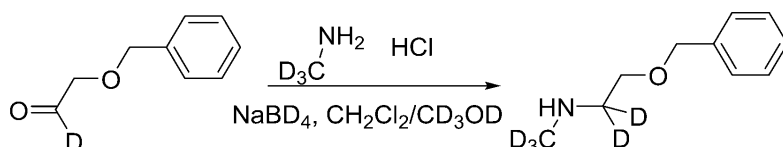
1 - 4.70 (m, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 2H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 3.89 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.14 (m, 6H).

【0403】

実施例 S58: (E)-1-((10S)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7,8,10,11-テトラヒドロ-9H-6,10-メタノピリミド[4',5':5,6]ピリド[3,2-b][1,4,7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-(ビス(メチル-d₃)アミノ)ブタ-2-エン-1-オン-4,4-d₂ (化合物59) の合成

ステップ1. 2-(ベンジルオキシ)-N-(メチル-d₃)エタン-1,1-d₂-1-アミンの合成

【化425】

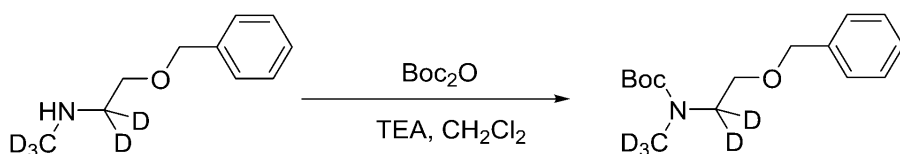


2-(ベンジルオキシ)アセトアルデヒド-1-d (7.8 g、51.59 mmol) の CH₂Cl₂ (105.0 mL) / CD₃OD (21.0 mL) 中溶液に、メチル-d₃-アミン塩酸塩 (5.5 g、77.39 mmol) 及び CH₃COOH (0.7 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、NaBD₄ (2.6 g、61.91 mmol) を N₂ 下 0°C で混合物に加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮して、2-(ベンジルオキシ)-N-(メチル-d₃)エタン-1,1-d₂-1-アミン (8.7 g、粗製) を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 171.1.

【0404】

ステップ2. (2-(ベンジルオキシ)エチル-1,1-d₂)(メチル-d₃)カルバミン酸tert-ブチルの合成

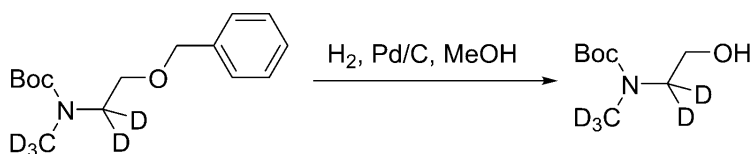
【化426】



2-(ベンジルオキシ)-N-(メチル-d₃)エタン-1,1-d₂-1-アミン (8.7 g、粗製) の CH₂Cl₂ (100.0 mL) 中溶液に、TEA (16.2 g、159.93 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (25.9 g、118.54 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル (10/1, v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2-(ベンジルオキシ)エチル-1,1-d₂)(メチル-d₃)カルバミン酸tert-ブチル (7.8 g、56%) を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 271.2.

【0405】

ステップ3. (2-ヒドロキシエチル-1, 1-d₂) (メチル-d₃) カルバミン酸 tert-ブチルの合成
【化427】



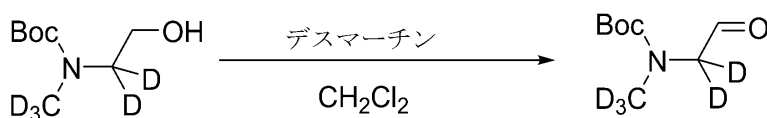
10

(2-(ベンジルオキシ)エチル-1, 1-d₂) (メチル-d₃) カルバミン酸 tert-ブチル (3.0 g、11.10 mmol) の MeOH (30.0 mL) 中溶液に、Pd/C (0.9 g、10%) を N₂ 下室温で加えた。得られた混合物を H₂ 下室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(2-ヒドロキシエチル-1, 1-d₂) (メチル-d₃) カルバミン酸 tert-ブチル (1.9 g、95%) を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 181.2.

【0406】

ステップ4. (メチル-d₃) (2-オキソエチル-1, 1-d₂) カルバミン酸 tert-ブチルの合成
【化428】

20



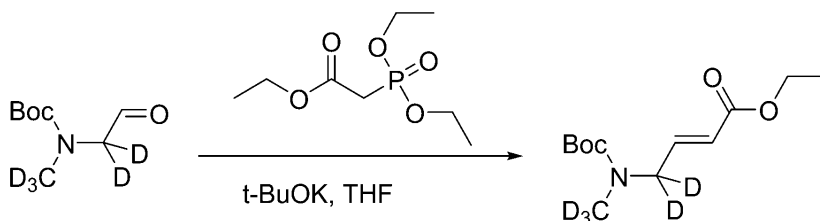
(2-ヒドロキシエチル-1, 1-d₂) (メチル-d₃) カルバミン酸 tert-ブチル (1.9 g、粗製) の CH₂Cl₂ (50.0 mL) 中溶液に、Dess-Martin (4.5 g、10.54 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル (8/2、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(メチル-d₃) (2-オキソエチル-1, 1-d₂) カルバミン酸 tert-ブチル (1.0 g、53%) を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 179.1.

30

【0407】

ステップ5. (E)-4-((tert-ブトキシカルボニル) (メチル-d₃) アミノ) ブター-2-エン酸エチル-4, 4-d₂
【化429】

40



ホスホノ酢酸トリエチル (8.8 g、39.27 mmol) の THF (5.0 mL) 中溶液に、t-BuOK (630.0 mg、5.61 mmol) を N₂ 下 0℃ で加えた。得られた混合物を N₂ 下 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、(メチル-d₃) (2-オキソ

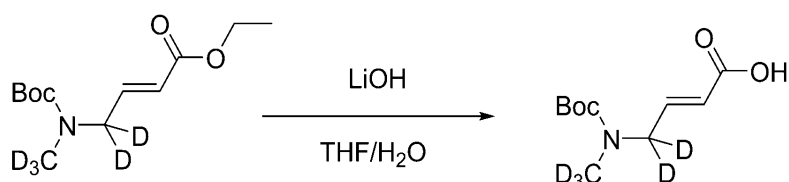
50

エチル-1, 1-d₂) カルバミン酸 tert-ブチル (1.0 g、5.61 mmol) の THF (5.0 mL) 中溶液を、N₂ 下 0℃ で混合物に加えた。得られた混合物を室温で更に 2 時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を H₂O で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)ブタ-2-エン酸エチル-4, 4-d₂ (850.0 mg、61%) を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 249.2.

【0408】

ステップ 6. (E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)ブタ-2-エン酸-4, 4-d₂ の合成

【化 430】

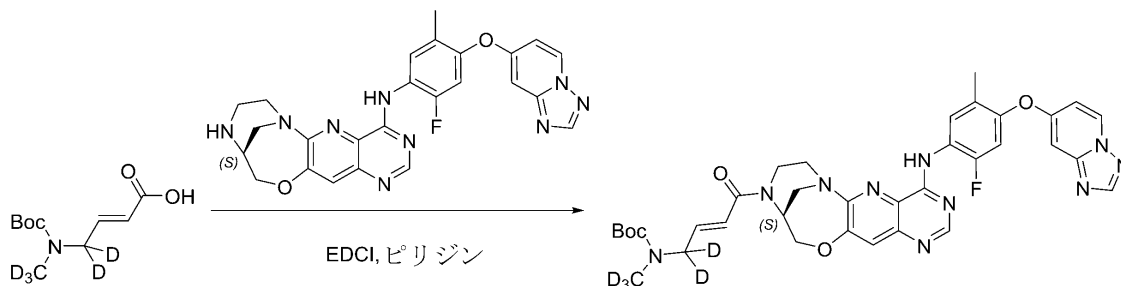


(E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)ブタ-2-エン酸エチル-4, 4-d₂ (850.0 mg、3.42 mmol) の THF (5.0 mL)/H₂O (5.0 mL) 中溶液に、LiOH (164.0 mg、6.85 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物の pH を HCl (水溶液) で 2 に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、v/v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)ブタ-2-エン酸-4, 4-d₂ (450.0 mg、59%) を無色の油状物として得た。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 221.1.

【0409】

ステップ 7. ((E)-4-((10S)-4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ)-7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド[4', 5': 5, 6]ピリド[3, 2-b][1, 4, 7]オキサジアゾニン-9-イル)-4-オキソブタ-2-エン-1-イル-1, 1-d₂) (メチル-d₃)カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【化 431】



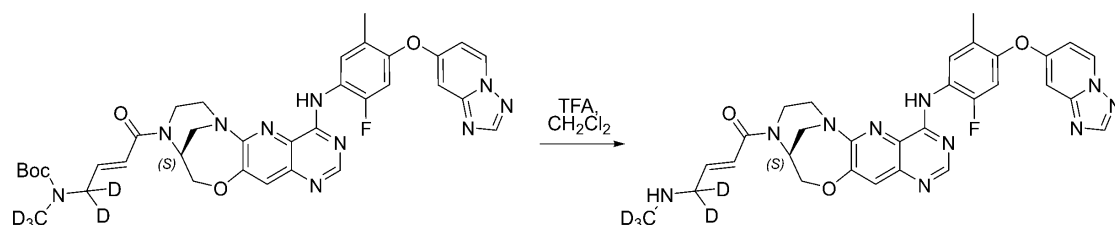
(E)-4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)ブタ-2

－エン酸－4，4－ d_2 （140.0mg、0.64mmol）のピリジン（5.0mL）中溶液に、（10S）－N－（4－（[1，2，4] トリアゾロ[1，5－a] ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－5－メチルフェニル）－8，9，10，11－テトラヒドロ－7H－6，10－メタノピリミド[4'，5'：5，6] ピリド[3，2－b] [1，4，7] オキサジアゾニン－4－アミン（317.5mg、0.64mmol）を N_2 下0℃で加えた。次いで、EDCI（243.7mg、1.27mmol）を混合物に室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 ／MeOH（10／1、v／v）でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（E）－4－（（10S）－4－（（4－（[1，2，4] トリアゾロ[1，5－a] ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－5－メチルフェニル）アミノ）－7，8，10，11－テトラヒドロ－9H－6，10－メタノピリミド[4'，5'：5，6] ピリド[3，2－b] [1，4，7] オキサジアゾニン－9－イル）－4－オキソブタ－2－エン－1－イル－1，1－ d_2 ）（メチル－ d_3 ）カルバミン酸tert－ブチル（350.0mg、78%）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI，m/z）： $[M+H]^+ = 702.3$ 。

【0410】

ステップ8．（E）－1－（（10S）－4－（（4－（[1，2，4] トリアゾロ[1，5－a] ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－5－メチルフェニル）アミノ）－7，8，10，11－テトラヒドロ－9H－6，10－メタノピリミド[4'，5'：5，6] ピリド[3，2－b] [1，4，7] オキサジアゾニン－9－イル）－4－（（メチル－ d_3 ）アミノ）ブタ－2－エン－1－オン－4，4－ d_2 の合成

【化432】



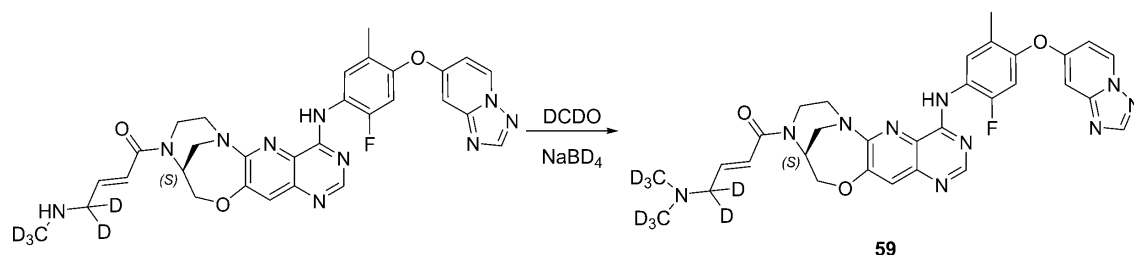
（（E）－4－（（10S）－4－（（4－（[1，2，4] トリアゾロ[1，5－a] ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－5－メチルフェニル）アミノ）－7，8，10，11－テトラヒドロ－9H－6，10－メタノピリミド[4'，5'：5，6] ピリド[3，2－b] [1，4，7] オキサジアゾニン－9－イル）－4－オキソブタ－2－エン－1－イル－1，1－ d_2 ）（メチル－ d_3 ）カルバミン酸tert－ブチル（350.0mg、0.50mmol）の CH_2Cl_2 （5.0mL）中溶液に、TFA（2.5mL）を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物のpHを飽和 $NaHCO_3$ （水溶液）で8に調整した。得られた混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、（E）－1－（（10S）－4－（（4－（[1，2，4] トリアゾロ[1，5－a] ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－5－メチルフェニル）アミノ）－7，8，10，11－テトラヒドロ－9H－6，10－メタノピリミド[4'，5'：5，6] ピリド[3，2－b] [1，4，7] オキサジアゾニン－9－イル）－4－（（メチル－ d_3 ）アミノ）ブタ－2－エン－1－オン－4，4－ d_2 （270.0mg、粗製）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI，m/z）： $[M+H]^+ = 602.3$ 。

【0411】

ステップ9．（E）－1－（（10S）－4－（（4－（[1，2，4] トリアゾロ[1，5－a] ピリジン－7－イルオキシ）－2－フルオロ－5－メチルフェニル）アミノ

) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) - 4- (ビス (メチル-d₃) アミノ) ブター-2-エン-1-オン-4, 4-d₂ (化合物 59) の合成

【化 4 3 3】



(E) - 1- ((10S) - 4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) - 4- ((メチル-d₃) アミノ) ブター-2-エン-1-オン-4, 4-d₂ (270.0mg、粗製) の THF (5.0mL) / CD₃OD (1.0mL) 中溶液に、DCDO (100.6mg、20%) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、NaBD₄ (84.5mg、2.02mmol) を N₂ 下 0℃ で混合物に加えた。混合物を室温で更に2時間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ / MeOH (10 / 1, v / v) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、次いで、次の条件： (カラム：X Bridge Prep OBD C18カラム、30 × 150mm、5 μm; 移動相 A：水 (10mmol / L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN; 流速：60mL / 分; グラジエント：10分で23% B ~ 33% B; 波長：220 / 254nm) での分取 HPLC によって精製して、(E) - 1- ((10S) - 4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) アミノ) - 7, 8, 10, 11-テトラヒドロ-9H-6, 10-メタノピリミド [4', 5': 5, 6] ピリド [3, 2-b] [1, 4, 7] オキサジアゾニン-9-イル) - 4- (ビス (メチル-d₃) アミノ) ブター-2-エン-1-オン-4, 4-d₂ (化合物 59) (10.7mg、3%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 619.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.39 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 5.11 - 4.78 (m, 1H), 4.76 - 4.55 (m, 2H), 4.28 - 4.04 (m, 3H), 3.89 - 3.67 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.20 (s, 3H) .

【0412】

生物学の実施例

実施例 B 1. 細胞生存率アッセイ

細胞を化合物で処理し、キナーゼ阻害の指標として細胞生存率を測定した。

【0413】

BT-474、A431、MDA-MB-175VII、NCI-H1781、MCF7、及び Ba / F3 細胞株を試験した。Ba / F3 細胞株は、C3Hマウス系統由来の I

Ｌ－３依存性マウス細胞株である。Ｂａ／Ｆ３細胞株は、ヒトＥＲＢＢ２またはＥＧＦＲキナーゼを発現するように操作されており、そのため、細胞はＩＬ－３依存性となっている。この細胞株は、モロニーマウス白血病ウイルス（ＭＭＬＶ）プロモーターを利用したレトロウイルス形質導入によって作製されたものであり、コンストラクトは、細胞ゲノムに安定的に組み込まれる。使用されるＥＲＢＢ２及びＥＧＦＲの遺伝子配列は、それぞれＮＣＢＩの参照配列ＮＭ＿００４４４８．３及びＮＭ＿００５２２８．３である。

【０４１４】

ＢＴ－４７４、Ａ４３１、ＭＤＡ－ＭＢ－１７５ＶＩＩ、ＮＣＩ－Ｈ１７８１及びＭＣＦ７細胞は、以下の表Ｂ２に記載される適切な成長培地中で成長させ、５０～８０％コンフルエンスで採取した。ＢＴ－４７４、Ａ４３１、ＭＤＡ－ＭＢ－１７５ＶＩＩ、ＮＣ

10

【０４１５】

表Ｂ１は、各細胞株に対する成長培地及び１ウェルあたりの播種細胞数を示す。

【表Ｂ１】

表Ｂ１

細胞株	成長培地	１ウェルあたりの播種細胞数
BT-474	ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM)+10%ウシ胎児血清 (FBS)	2000
A431	DMEM + 10% FBS	1500
MDA-MB-175VII	RPMI + 10% FBS	2000
NCI-H1781	RPMI + 10% FBS	1500
MCF7	EMEM + 10% FBS + 100ng/ml のヒトインスリン	2000
Ba/F3	RPMI+ 10% FBS	3000

20

30

【０４１６】

化合物をＤＭＳＯ中に溶解し、連続希釈した。連続希釈した化合物またはＤＭＳＯのみの対照（高発光対照、「ＨＣ」）を、各ウェル中のプレーティングした細胞に加えた。３倍希釈を使用して、約１０μＭ～０．５１ｎＭの濃度で化合物を試験した。ＤＭＳＯの最終割合は、０．１％を超えることはなかった。

【０４１７】

プレート３７℃、５％ＣＯ２のインキュベーター内に７２時間置いた。次いで、プレートをインキュベーターから取り出し、室温で１５分間平衡化した。４０μｌのＣｅｌｌＴｉｔｅｒＧｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を加え、細胞内のＡＴＰ濃度を定量することによって、代謝的に活性な細胞の相対レベルを測定した。プレートを室温で３０分間インキュベートし、発光量を測定した。生存率は、次式を使用してビヒクル対照のみに対して正規化した：生存率（％）＝１００×（発光量サンプル－発光量ＬＣ）／（発光量ＨＣ－発光量ＬＣ）。以下の表Ｂ２に示されるＩＣ５０値は、ＸＬＦｉｔソフトウェアまたはＰｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄＳｏｆｔｗａｒｅ）を使用して算出した。グラフ曲線のフィッティングは、シグモイド用量反応による非線形回帰モデルを使用して行った。

40

50

【表 B 2】

表 B 2

化合物	Ba/F3 ERBB2 YVMA, IC ₅₀ , nM
ツカチニブ	105
ネラチニブ	3.5
1	7.77
2	116
3	18
4	8.63
5	304
6	15.8
7	78.7
8	> 500
9	85.9
10	7.02
11	37.7
12	44
13	8.92
14	21.6
15	82.3
16	14
17	> 500
18	21.6
19	> 500
20	5.28
21	5.23
22	56.1
23	222
24	6.4
25	2.02
26	24.9
27	10.6
28	6.84
29	19.6
30	10.5

化合物	Ba/F3 ERBB2 YVMA, IC ₅₀ , nM
31	19.9
32	4.54
33	12
34	7.18
35	1.29
36	6.19
37	52.3
38	11.8
39	5.54
40	29.4
41	8.67
42	10.3
43	4.65
44	9.18
45	46.7
46	7.04
47	13
48	4.85
49	37.6
50	62.6
51	3.37
52	109
53	117
54	8.66
実施例S55、 エナンチオマー1	5.88
実施例S55、 エナンチオマー2	> 500
57	173
58	7.79
59	6.5

【0418】

実施例 B 2 . リン酸化 E R B B 2 (p E R B B 2) 及びリン酸化 E G F R (p E G F R) の検出

96 ウェルに B T - 474 細胞を 2.0×10^4 細胞 / $100 \mu\text{l}$ / ウェルで播種した。

【0419】

化合物を溶解し、DMSO で連続希釈した。次いで、化合物を加え、混合し、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で4時間インキュベートした。化合物は、4倍希釈を使用して、 $10 \mu\text{M} \sim 0.01 \text{nM}$ の範囲の最終濃度で加えた。

【0420】

化合物と4時間インキュベーションした後、細胞溶解物を調製した。プレートを 3000RPM で5分間遠心分離し、上清を各ウェルから除去した。 $150 \mu\text{l}$ の PBS 中に再懸濁することによって細胞を3回洗浄し、続いて、上記と同様に遠心分離し、上清を除去した。次いで、 $1 \times \text{complete ULTRA}$ カクテル阻害剤 (Thermo Scientific (商標)、カタログ番号 78443) を添加した $100 \mu\text{l}$ の細胞溶解

10

20

30

40

50

バッファー（Boston BioProducts、カタログ番号BP-115D）を、洗浄した細胞に加えた。細胞を溶解バッファーとともに4℃で1時間インキュベートし、-80℃で保存した。

【0421】

酵素結合免疫吸着法（ELISA）を実施して、リン酸化ERBB2レベルを測定した。リン酸化及び非リン酸化ERBB2を検出することが可能な捕捉抗体（R&D Systems、カタログ番号841425）をELISAプレートに加え、4℃で一晩インキュベートした。翌日、プレートをPBS+0.05% Tween（登録商標）20（PBST）で洗浄した。150μlの5% BSAブロッキング溶液を振盪しながら室温で1時間加えた。プレートをPBSTで洗浄した。細胞溶解物を解凍し、100μlの溶解物をELISAプレートに加えた。プレートを振盪しながら室温で2時間インキュベートした。次いで、ELISAプレートをPBSTで洗浄し、リン酸化チロシンに結合するHRP標識検出抗体（R&D Systems、カタログ番号841913）を各ウェルに100μl加えた。プレートを振盪しながら室温で1時間インキュベートした。次いで、プレートをPBSTで洗浄し、100μlのTMB基質溶液（R&D Systems、カタログ番号DY999）を加えた。プレートを室温の暗所内で20分間インキュベートした。50μlの停止溶液（R&D Systems、カタログ番号DY994）（50μl）を各ウェルに加え、混合した。

【0422】

450nmの光学密度をEnSpireプレートリーダー（Perkin Elmer）で読み取った。残りのキナーゼ活性は、次式を使用して算出した： $\text{相対活性}(\%) = 100 \times (A_{450\text{サンプル}} - A_{450\text{LC}}) / (A_{450\text{HC}} - A_{450\text{LC}})$ 。低発光対照及び高発光対照（「LC」及び「HC」）は、細胞を含まないウェルまたは0.1% DMSOで処理した細胞を含むウェルの溶解物からそれぞれ生成した。以下の表B3に示されるIC₅₀値は、シグモイド用量反応による非線形回帰モデルを使用して、XLFitソフトウェアの使用により算出した。

10

20

30

40

50

【表 B 3】

表 B 3

化合物	pERBB2 IC ₅₀ (nM)
ツカチニブ	12.0
ネラチニブ	13.2
1	9.77
2	422
3	28.3
4	7.36
5	1200
6	34.2
7	41.3
8	547
9	18.9
10	5.2
11	103
12	42.8
13	15.8
14	43.8
15	343
16	242
17	1050
18	62.8
19	1930
20	21.1
21	25
22	70
23	209
24	8.38
25	5.54
26	41.1
27	14.4
28	10.8
29	16.8
30	10.6

化合物	pERBB2 IC ₅₀ (nM)
31	18.5
32	8.41
33	16.8
34	17.7
35	5.48
36	9.92
37	28
38	126
39	8.92
40	18.5
41	24.5
42	10.8
43	8.69
44	36
45	27.3
46	6.84
47	29.2
48	10.8
49	31.5
50	72.4
51	8.84
52	635
53	51.1
54	29.2
実施例S55、 エナンチオマー1	17.4
実施例S55、 エナンチオマー2	304
57	32.8
58	5.5
59	9

【0423】

A431細胞（10% FBS）を使用した酵素結合免疫吸着法（ELISA）を実施し、リン酸化EGFRレベルを測定した。A431（ 1.0×10^4 細胞/40 μ L/ウェル）細胞を384ウェルに播種した。化合物をDMSO中に溶解し、DMSOで連続希釈し、次いで、添加し、混合し、37℃、5% CO₂で4時間インキュベートした。4時間インキュベーションした後、インキュベーター内で、最終濃度30 ng/mLのEGF（Invitrogen、カタログ番号PHG0311）により細胞を10分間刺激した。培地を吸引し、プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤（PerkinElmer、カタログ番号ALSU-PEGFR-A50K）を含む溶解バッファー10 μ Lで細胞を溶解した。プレートをシェーカー上に5分間置き、次いで、完全に溶解させるために4℃で30分間インキュベートした。溶解物をOptiplate（PerkinElmer、カタログ番号6007290）に移した。

【0424】

アクセプターミックス（PerkinElmer、カタログ番号ALSU-PEGFR

－A50K)を使用直前に調製し、5 µLを全てのウェルに分注し、続いて、室温の暗所内で1.5～2時間インキュベーションした。ドナーミックス(PerkinElmer、カタログ番号ALSUP-EGFR-A50K)を使用前に低照度条件下で調製し、5 µLのドナーミックスを減光照明またはグリーンフィルタ下で全てのウェルに加えた。プレートをシェーカー上に5分間置き、密封し、室温の暗所内でインキュベートした。標準的なAlphaLISA設定を使用して、プレートをEnvision(PerkinElmer)で読み取った。

【0425】

EGFRリン酸化に対する阻害率を次式に従って算出した：阻害率(%) = $100 \times (\text{発光量HC} - \text{発光量サンプル}) / (\text{発光量HC} - \text{発光量LC})$ 。低発光対照及び高発光対照(LC/HC)は、DMSOまたは10mM スタウロスポリン(BioAustralis、カタログ番号BIA-S1086)で処理した細胞を含むウェルの溶解物からそれぞれ生成する。IC50値は、XLfit(v5.3.1.3)の201番の式： $Y = \text{ボトム} + (\text{トップ} - \text{ボトム}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{ヒルスロープ})})$ を使用した曲線のフィッティングによって、算出した。IC50値を以下の表B4に示す。

【表B4-1】

表B4

化合物	pEGFR IC ₅₀ (nM)
1	450
2	> 10.0E+03
3	1470
4	1860
5	> 10.0E+03
6	2190
7	> 10.0E+03
8	> 10.0E+03
9	> 10.0E+03
10	3040
11	> 10.0E+03
12	7060
13	1580
14	532
15	> 10.0E+03

化合物	pEGFR IC ₅₀ (nM)
16	> 10.0E+03
17	> 10.0E+03
18	4430
19	> 10.0E+03
20	192
21	621
22	684
23	> 10.0E+03
24	2160
25	338
26	> 10.0E+03
27	5260
28	8770
29	> 10.0E+03
30	> 10.0E+03

10

20

30

40

50

【表 B 4 - 2】

化合物	pEGFR IC ₅₀ (nM)
31	> 10.0E+03
32	920
33	164
34	465
35	309
36	1620
37	3620
38	3080
39	6170
40	> 10.0E+03
41	7300
42	1940
43	1400
44	337
45	> 10.0E+03
46	2470

化合物	pEGFR IC ₅₀ (nM)
47	> 10.0E+03
48	3300
49	2650
50	> 10.0E+03
51	177
52	> 10.0E+03
53	3390
54	> 10.0E+03
実施例S55、 エナンチオマー1	> 10.0E+03
実施例S55、 エナンチオマー2	> 10.0E+03
57	> 10.0E+03
58	869
59	1380

10

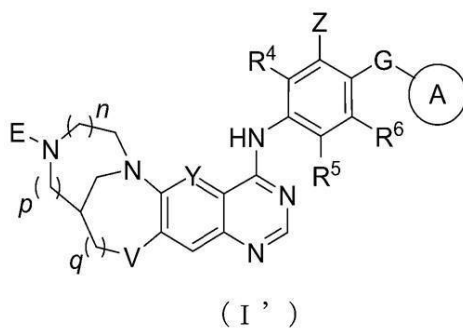
20

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

式(I')の化合物

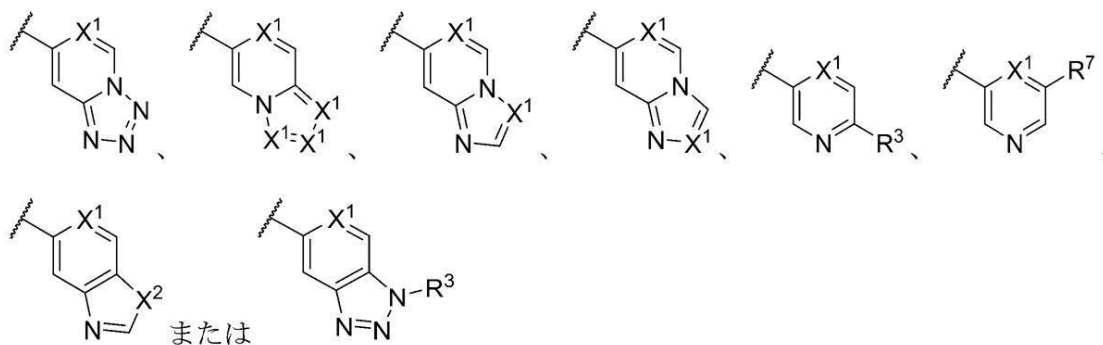
【化434】



30

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物(式中、環Aは、

【化435】



40

50

であり、

Eは、 $-C(=O)-R^1$ であり、

Gは、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、

Vは、O、S、または $N-R^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、NまたはCHであり、

X^2 は、O、S、または $N-R^3$ であり、

Yは、Nまたは $C-R^4$ であり、ここで、 R^4 は、 $-H$ または $-F$ であり、

Zは、 $-H$ 、ハロゲン、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3～7員の炭素連結N-ヘテロシクロアルキル、または $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される1～4個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6員のN-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換され、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独立して、1～4個のフッ素によって任意選択により置換され、

R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、 R^4 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^5 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^6 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、

nは、1または2であり、

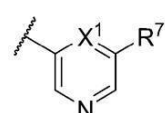
pは、0または1であり、

qは、1または2である)。

(項目2)

環Aが、

【化436】

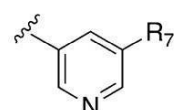


である、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目3)

環Aが、

【化437】



である、項目1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

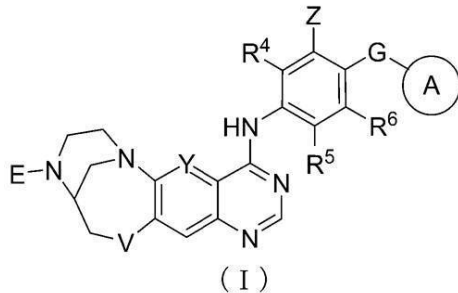
(項目 4)

R^7 が、 $-F$ である、項目 2 もしくは 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 5)

前記化合物が、式 (I) の化合物

【化 4 3 8】



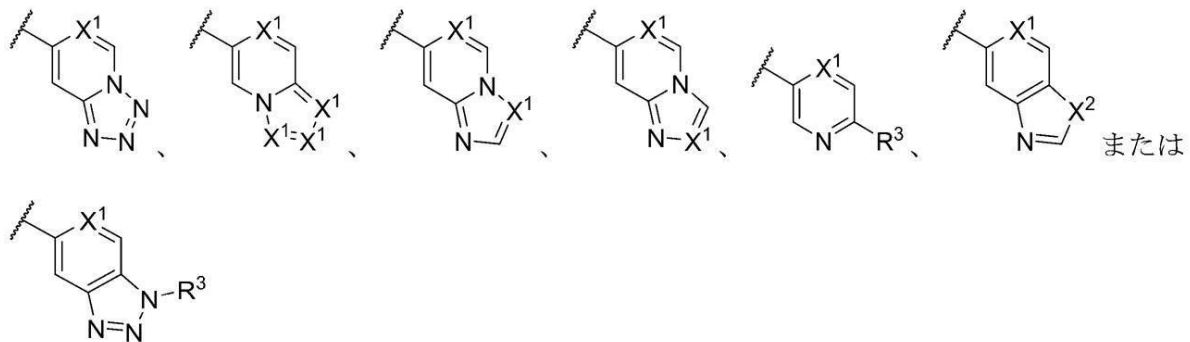
10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物 (式中、

環 A は、

【化 4 3 9】

20



30

であり、

E は、 $-C(=O)-R^1$ であり、

G は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-CH_2-$ であり、

V は、O、S、または $N-R^2$ であり、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり、

X^2 は、O、S、または $N-R^3$ であり、

Y は、N または $C-R^4$ であり、ここで、 R^4 は、 $-H$ または $-F$ であり、

40

Z は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または C_1-C_2 アルキルであり、

R^1 は、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_2-C_4 アルキニルであり、そのそれぞれは、独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、3~7 員の炭素連結 N-ヘテロシクロアルキル、または $-NR^{1a}R^{1b}$ からなる群から選択される 1~4 個の置換基によって任意選択により置換され、ここで、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-H$ 、 C_1-C_3 アルキル、もしくは $-CD_3$ であるか、またはジェミナルの R^{1a} と R^{1b} の各ペアは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3~6 員の N-ヘテロシクリルを形成し得、ここで、各ヘテロシクリルの窒素原子は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキルで任意選択により置換され、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 シクロアルキルであり、そのそれぞれは、独

50

立して、1～4個のフッ素によって任意選択により置換され、

R^3 は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ または C_1-C_6 シクロアルキルであり、 R^4 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

R^5 は、 $-H$ またはハロゲンであり、

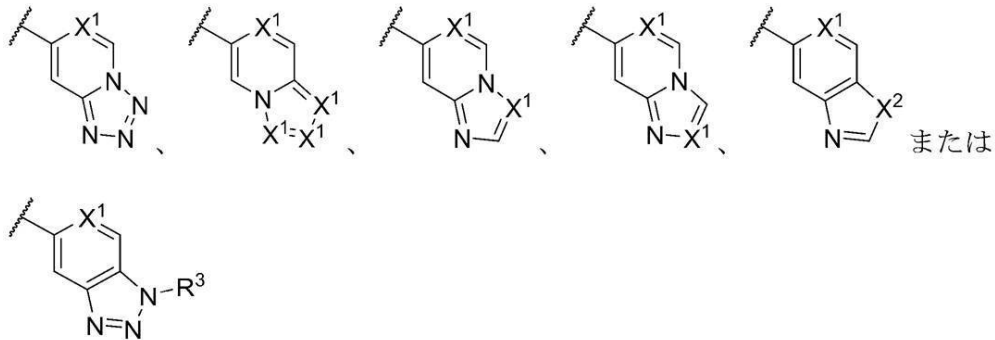
R^6 は、 $-H$ またはハロゲンである）である、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目6)

環Aが、

【化440】

10



20

である、項目1もしくは5に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目7)

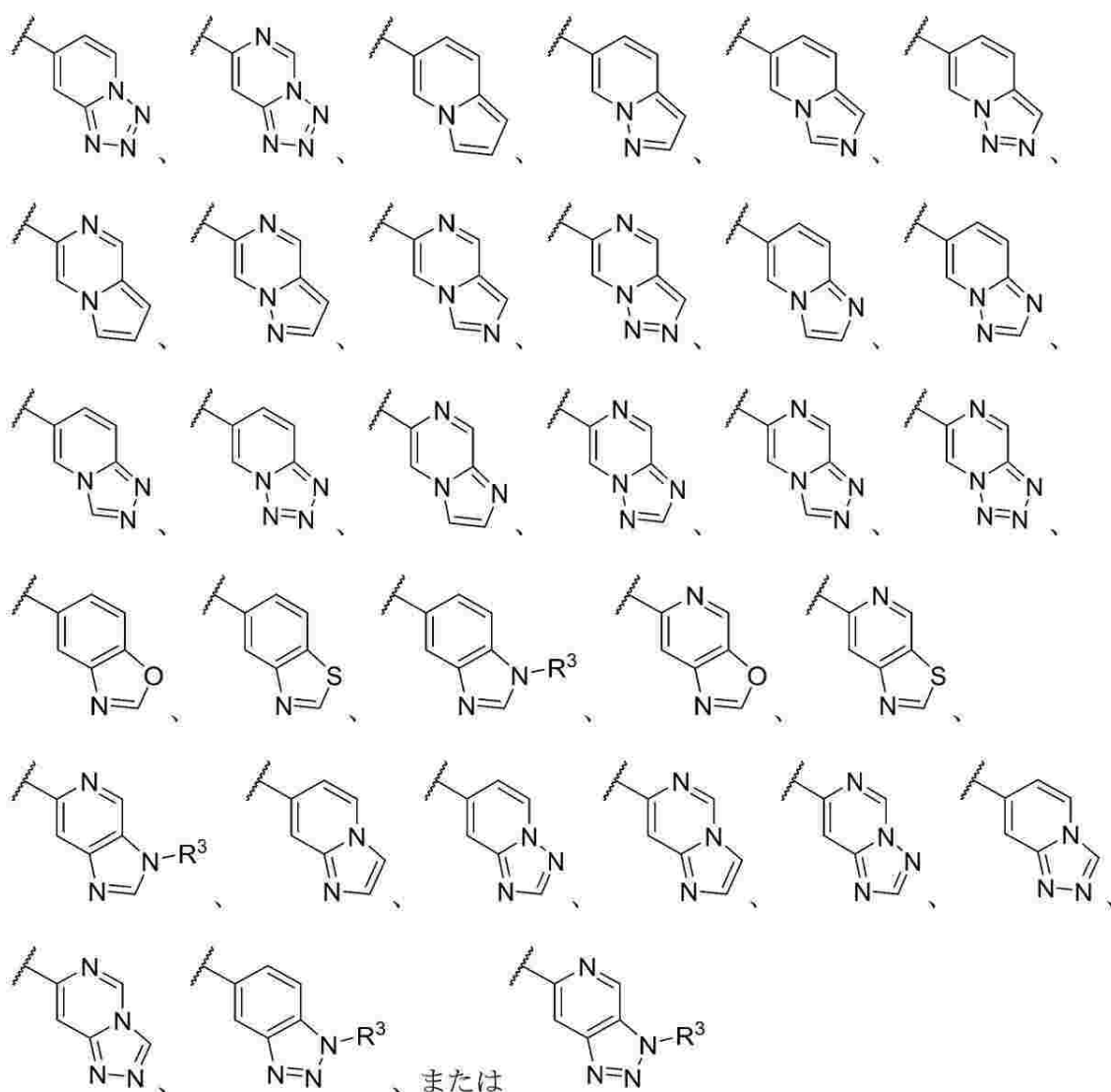
環Aが、

30

40

50

【化 4 4 1】

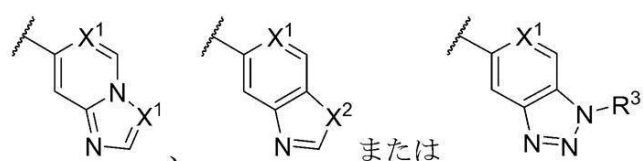


である、項目 1、5 及び 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 8)

環 A が、

【化 4 4 2】



である、項目 1、5 及び 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 9)

環 A が、

10

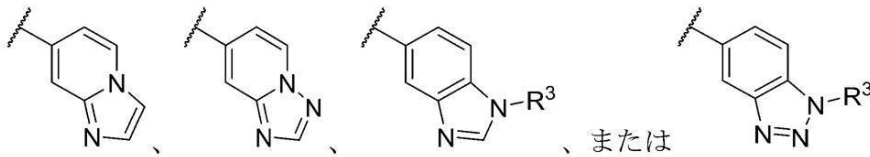
20

30

40

50

【化 4 4 3】



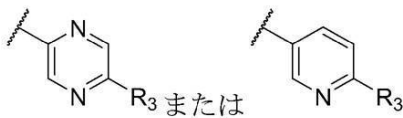
である、項目 1 及び 5 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

10

(項目 1 0)

環 A が、

【化 4 4 4】



である、項目 1 もしくは 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

20

(項目 1 1)

R^3 が、 $-CH_3$ である、項目 1 及び 5 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 1 2)

Z が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-CH_3$ である、項目 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 1 3)

Z が、 $-CH_3$ である、項目 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

30

(項目 1 4)

R^1 が、 C_2-C_4 アルケニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ によって任意選択により置換される、項目 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 1 5)

R^1 が、 $-CH=CH_2$ である、項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

40

(項目 1 6)

R^1 が、 $-CH=CH-CH_2-N(CH_3)_2$ または $-CH=CH-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ である、項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 1 7)

R^1 が、 C_2-C_4 アルキニルであり、 $-NR^{1a}R^{1b}$ によって任意選択により置換される、項目 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

50

(項目 1 8)

R^1 が、 $-C \equiv C-CH_3$ である、項目 1～13 及び 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 1 9)

Yが、Nである、項目 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 2 0)

Yが、 $C-R^Y$ である、項目 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

10

(項目 2 1)

Yが、 $C-R^Y$ であり、 R^Y が、 $-H$ である、項目 1～18 及び 20 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 2 2)

Yが、 $C-R^Y$ であり、 R^Y が、 $-F$ である、項目 1～18 及び 20 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 2 3)

Vが、Oである、項目 1～22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

20

(項目 2 4)

Vが、Sである、項目 1～22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 2 5)

Vが、 $N-R^2$ である、項目 1～22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 2 6)

Gが、 $-O-$ である、項目 1～25 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

30

(項目 2 7)

Gが、 $-C(=O)-$ である、項目 1～25 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 2 8)

Gが、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である、項目 1～25 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

40

(項目 2 9)

Gが、 $-CH_2-$ である、項目 1～25 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 3 0)

R^4 が、 $-H$ である、項目 1～29 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 3 1)

50

R⁴が、ハロゲンである、項目1～29のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目32)

R⁵が、-Hである、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目33)

R⁵が、ハロゲンである、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

10

(項目34)

R⁶が、-Hである、項目1～33のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目35)

R⁶が、ハロゲンである、項目1～33のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目36)

20

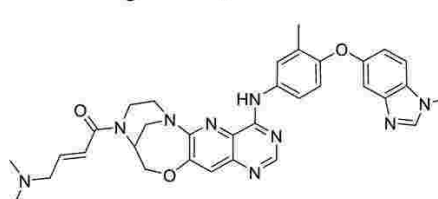
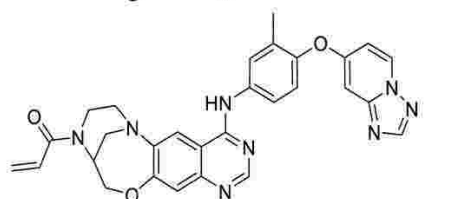
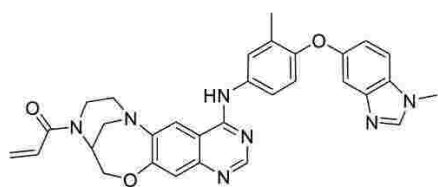
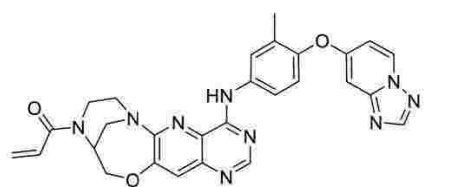
以下からなる群から選択される、化合物：

30

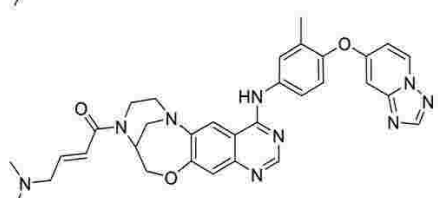
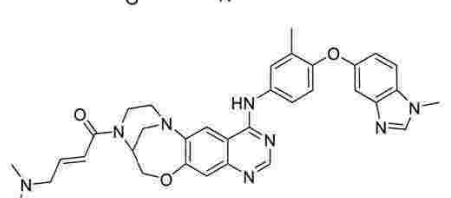
40

50

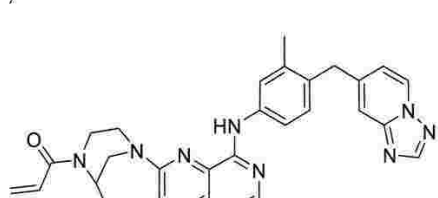
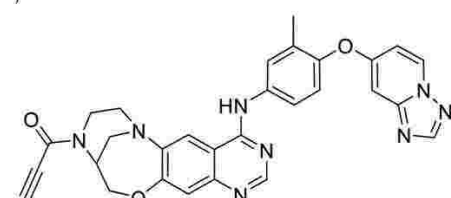
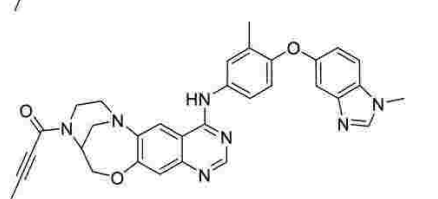
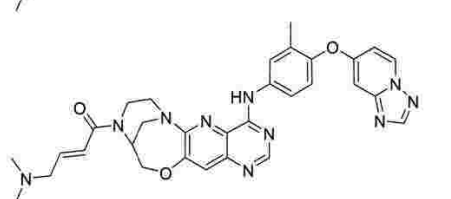
【化 4 4 5】



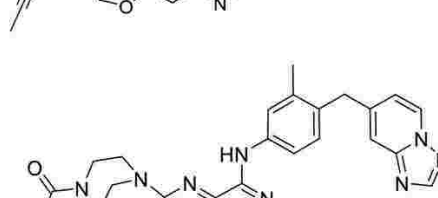
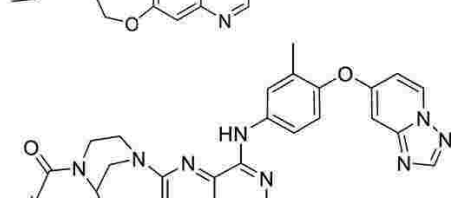
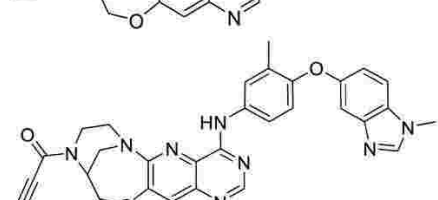
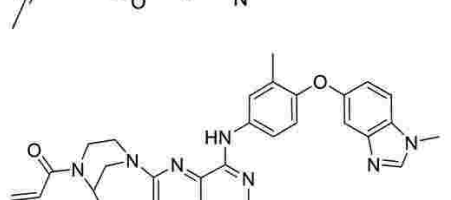
10



20



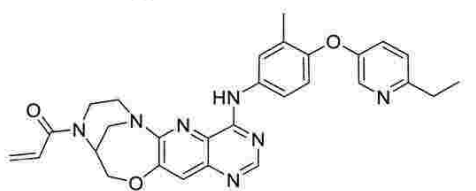
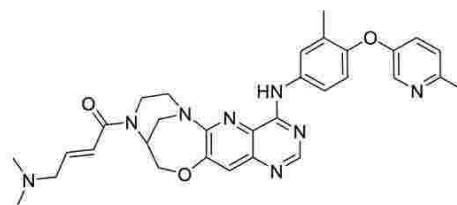
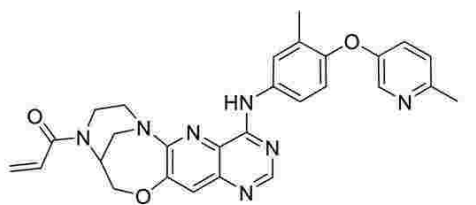
30



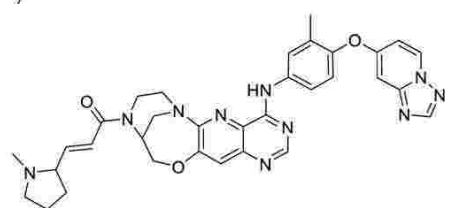
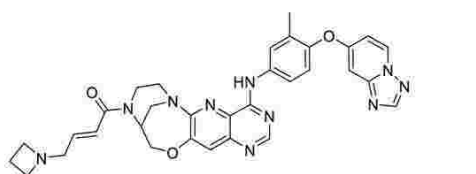
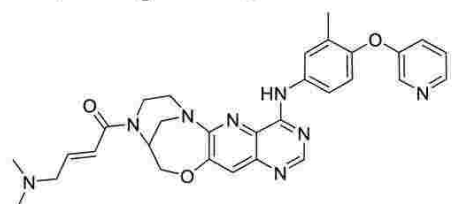
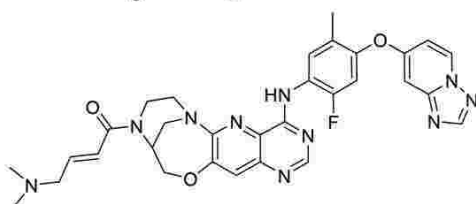
40

50

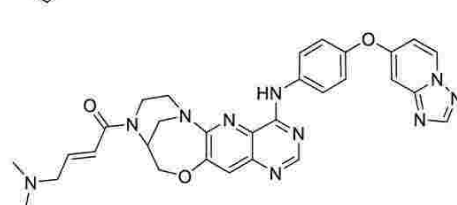
【化 4 4 6】



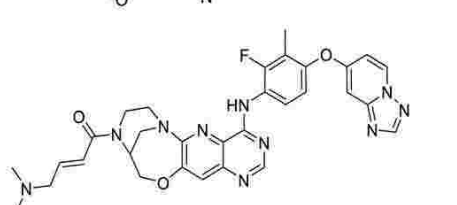
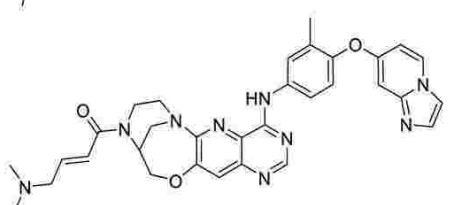
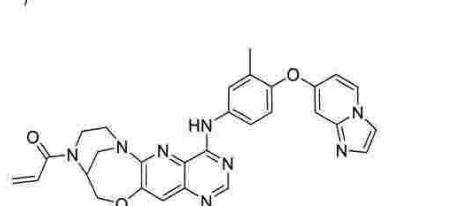
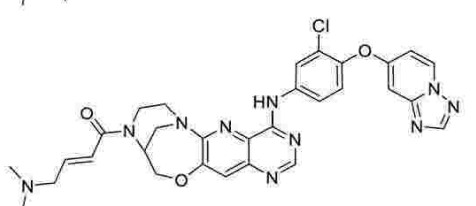
10



20



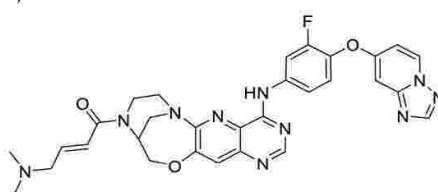
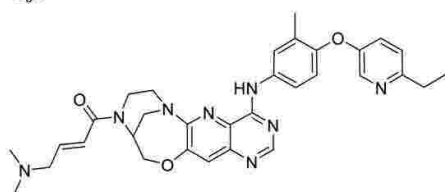
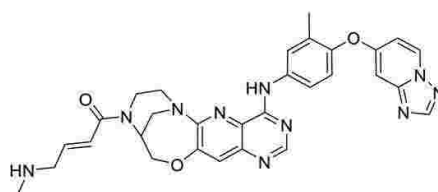
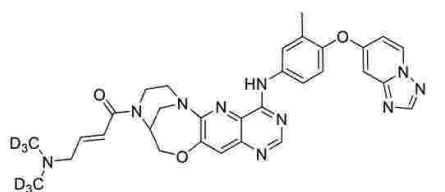
30



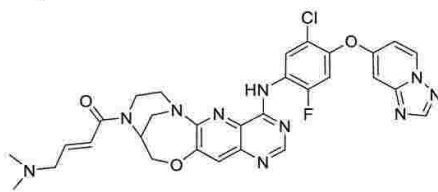
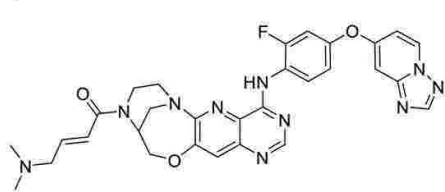
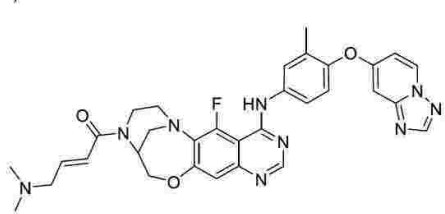
40

50

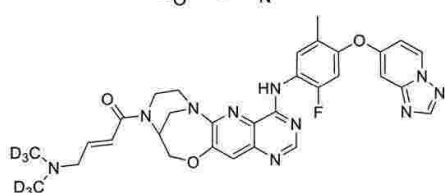
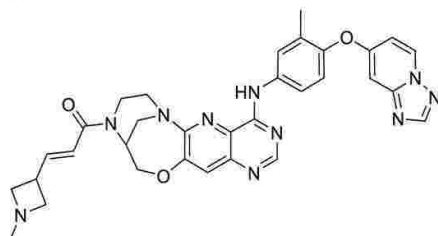
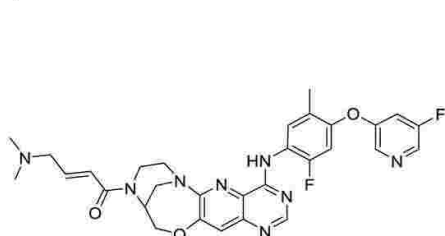
【化 4 4 7】



10



20



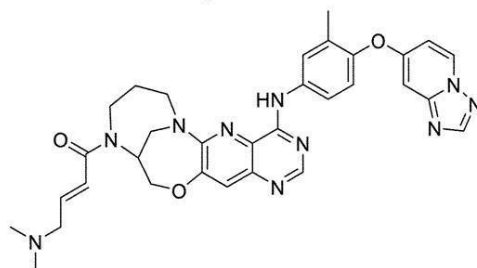
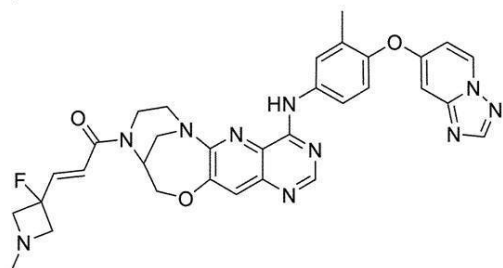
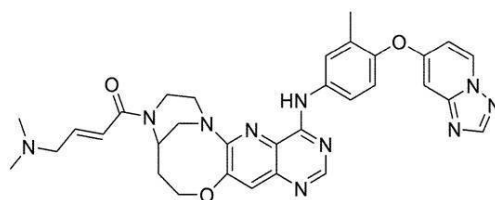
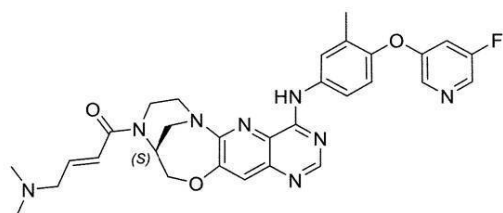
30



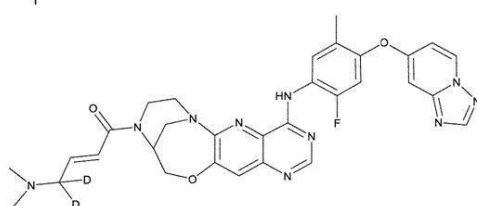
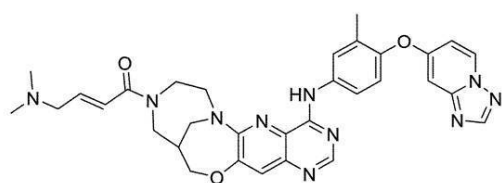
40

50

【化 4 4 8】

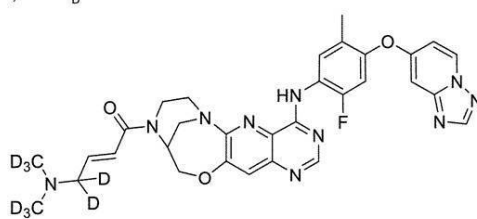


10



20

及び



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 3 7)

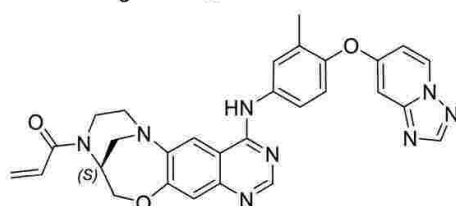
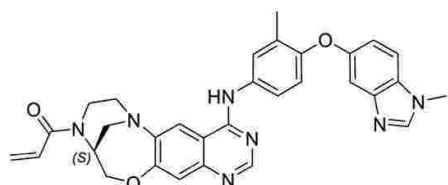
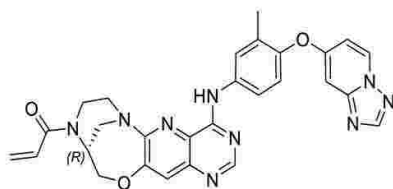
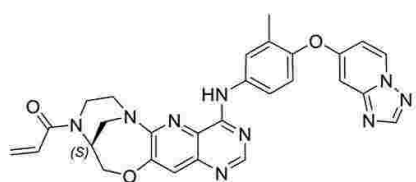
30

以下からなる群から選択される、化合物：

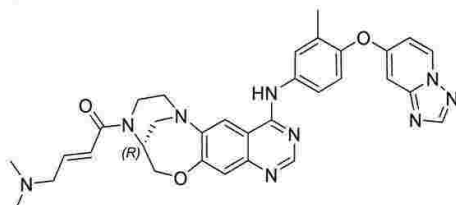
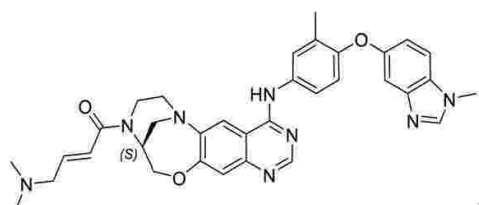
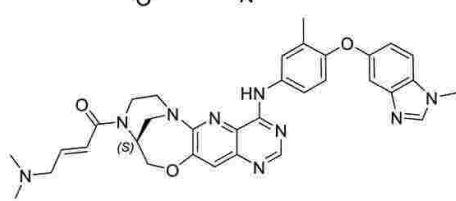
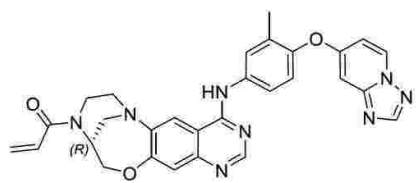
40

50

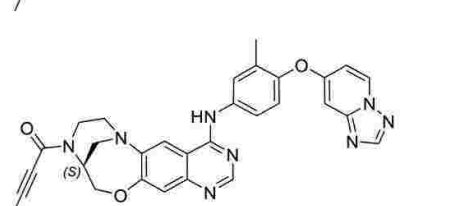
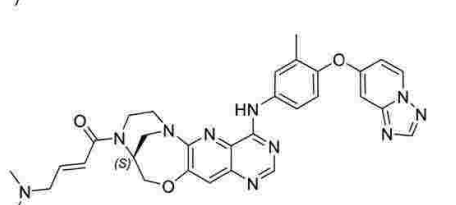
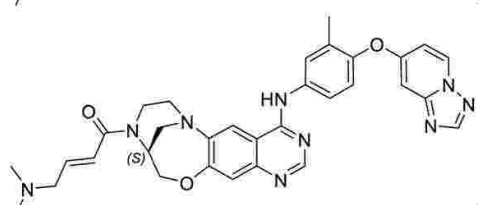
【化 4 4 9】



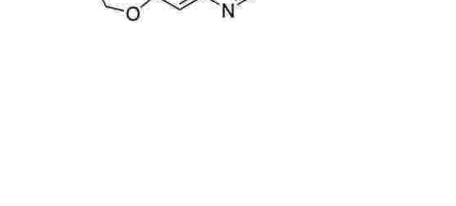
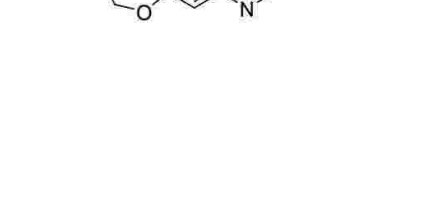
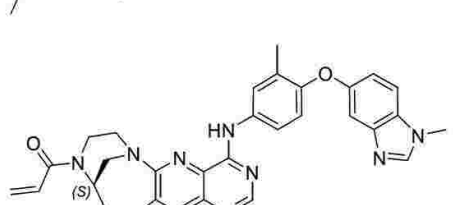
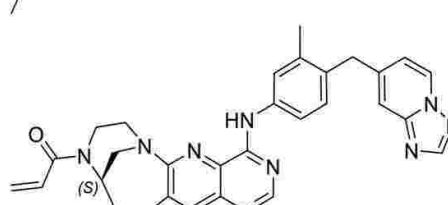
10



20



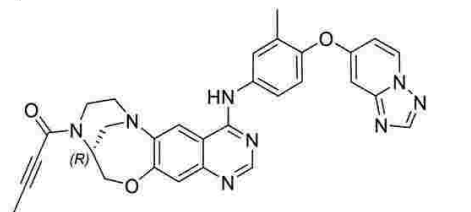
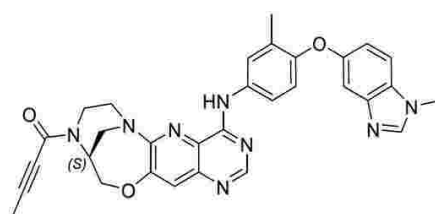
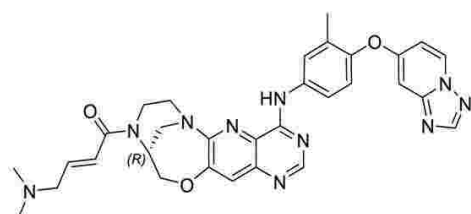
30



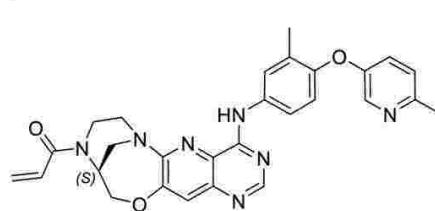
40

50

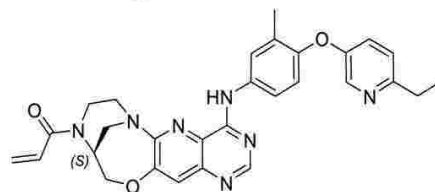
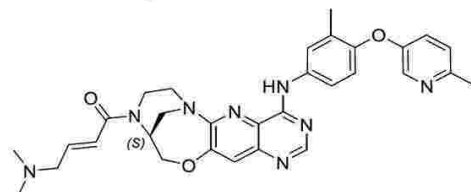
【化 4 5 0】



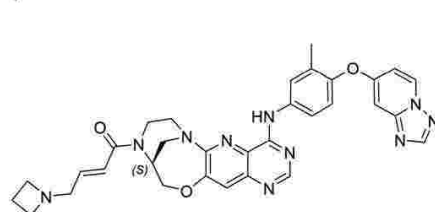
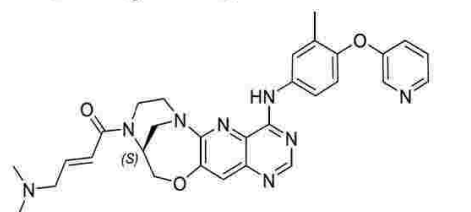
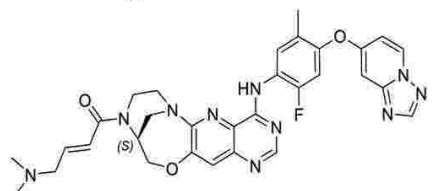
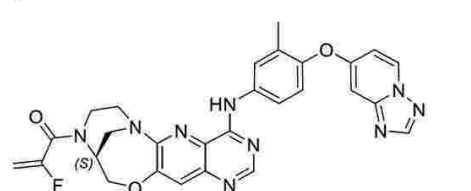
10



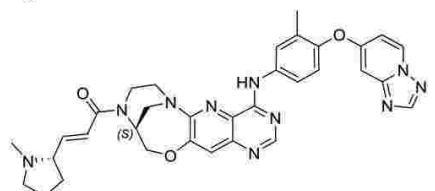
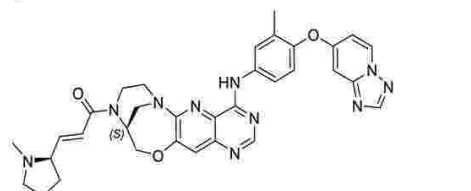
20



30

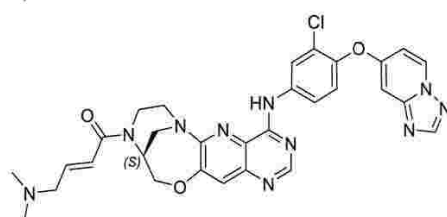
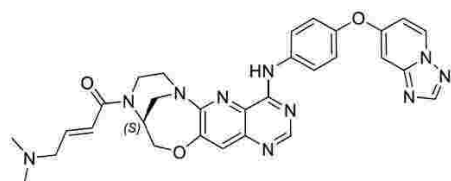
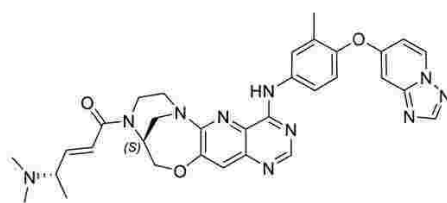
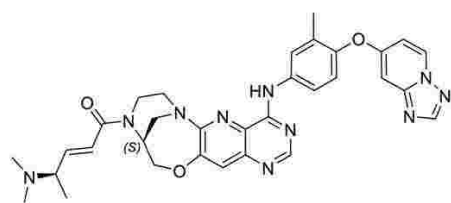


40

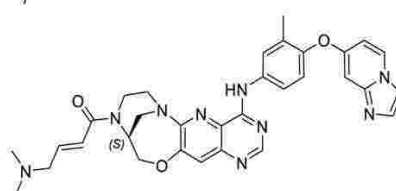
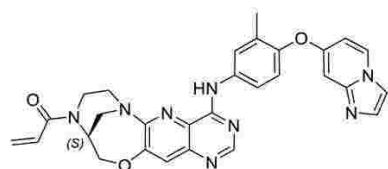


50

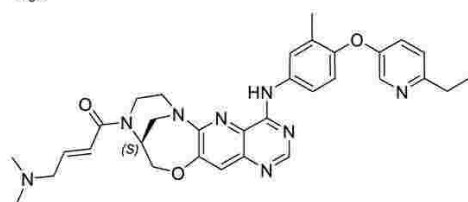
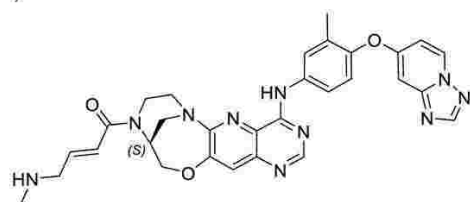
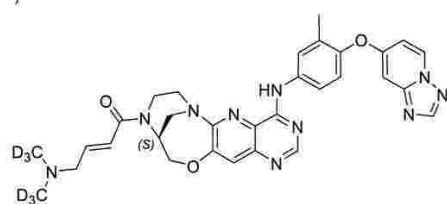
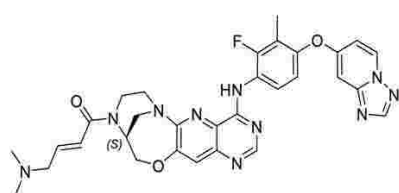
【化 4 5 1】



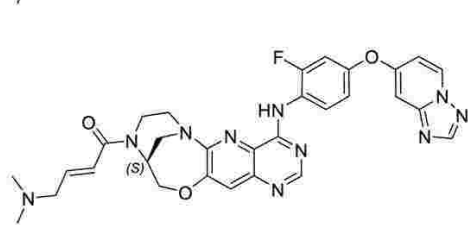
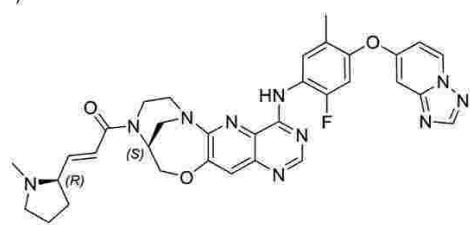
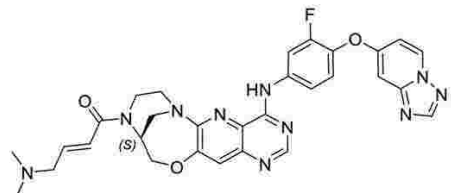
10



20



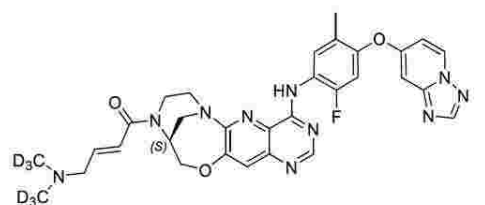
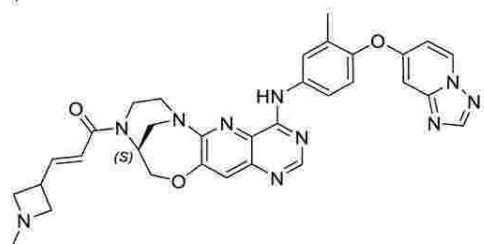
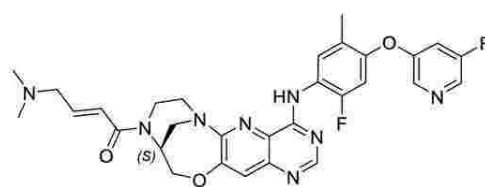
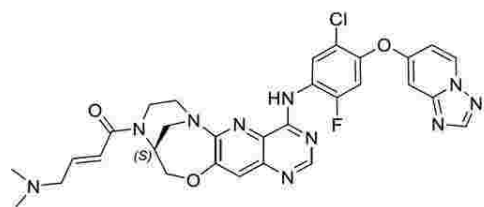
30



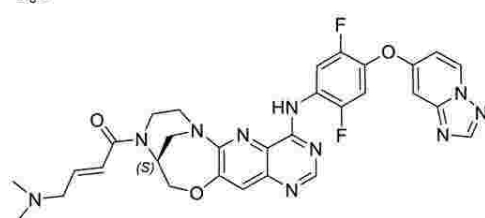
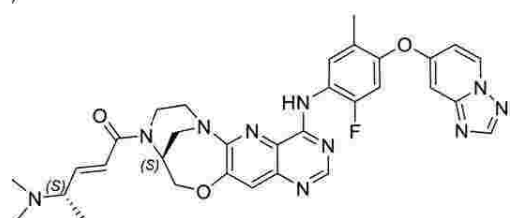
40

50

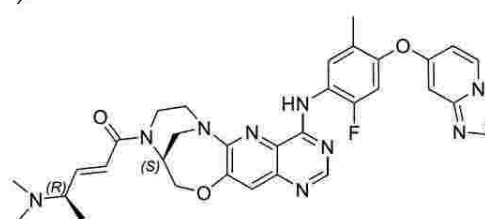
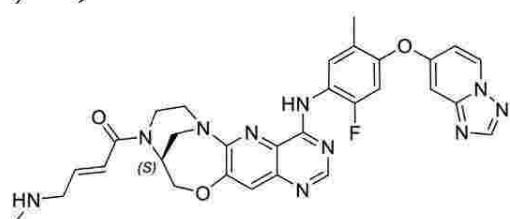
【化 4 5 2】



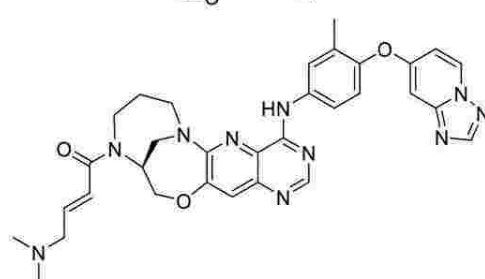
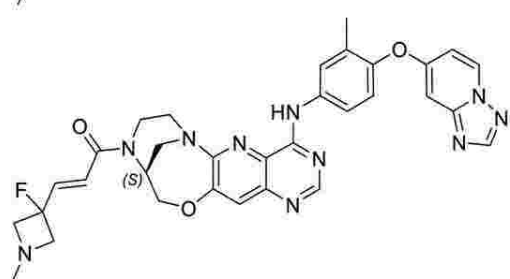
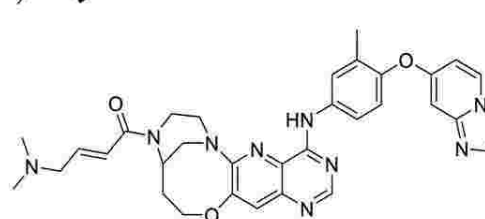
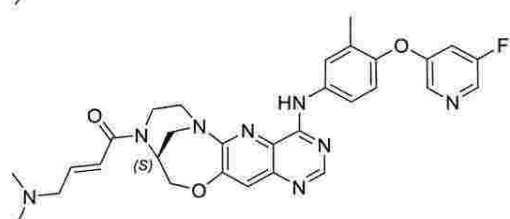
10



20



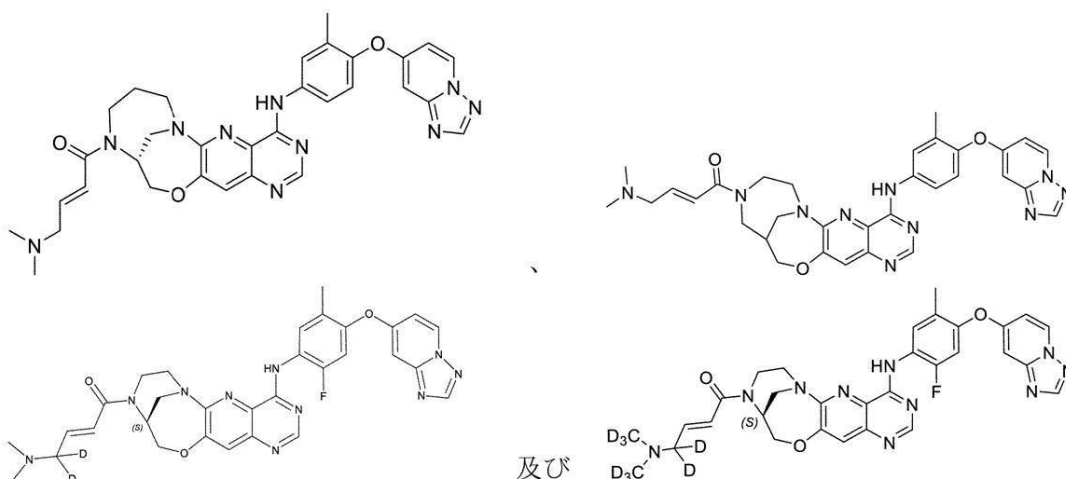
30



40

50

【化 4 5 3】



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物。

(項目 38)

項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは共結晶、または前述のうちのいずれかの混合物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

(項目 39)

ヒト受容体型チロシンキナーゼ E r b B 2 または変異型のヒト E r b B 2 のキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記 E r b B 2 または前記変異型を、治療上有効な量の項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または治療上有効な量の項目 3 8 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

(項目 40)

前記変異型のヒト E r b B 2 が、エクソン 20 に変異を含む、項目 39 に記載の方法。

(項目 41)

前記変異型のヒトErbb2が、A775 A776insYVMA、A775 A776insAYVM、A775 A776insYVMS、A775 A776insYVMA、A775 A776insMMAY、A775 A776insYVMA-R678Q、G778 P780insGSP、G776delinsVC、P780 Y781insGSP、M774delinsWLV、A775 G776insSVMA、A775 G776insI、G776delinsLC、G776delinsLV、G776delinsVV、G776insIC、G776delinsCVC、G776delinsAVGS、G776delinsAVGA、G776delinsAVGCG776 V777insLeu、G776 V777insVGS、G778 S779InsCPG；V777 G778insGSP、V777 G778insGC、V777 G778insCG、V777 G778insQ、V777 G778insG、G778 S779insLPS、及びG778 S779insAVGからなる群から選択されるアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する1つ以上の変異を含む、項目39または項目40に記載の方法。

(項目 42)

前記変異型のヒト E r b B 2 が、E r b B 2 に疾患関連点変異を含む、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 43)

前記変異型のヒト E r b B 2 が、

(a) P122L, R217C, I263T, A293T, S305C, S310F/Y
/P, H470Q, I655V, V659E/D, L674F, G660D, R678Q

／C、L755R／S／P／Y／M、I767M、D769H／N／Y、V777L／M、V842I、R868W、H878Y、E930K／D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V842I、G776S／C／V／A、V773M、L869R、Y803F、H878Y、R896G、及びE1195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または

(b) A1232のフレームシフト

を導入する、ErbB2における1つ以上の点変異を含む、項目39または42に記載の方法。

(項目44)

前記変異型のヒトErbB2が、HER2のアミノ末端切断型カルボキシル末端断片を含む、項目40に記載の方法。

(項目45)

がんを有する患者を治療する方法であって、前記患者に、治療上有効な量の項目1～37のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または治療上有効な量の項目38に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

(項目46)

前記がんが、対照と比較して、ErbB2キナーゼ活性が増加している細胞または細胞組織を含む、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記がんが、ErbB2のエクソン20に1つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む、項目45または項目46に記載の方法。

(項目48)

前記がんが、A775 A776 ins YVMA、A775 A776 ins AYVM、A775 A776 ins YVMS、A775 A776 ins VVMA、A775 A776 ins MMAY、A775 A776 ins YVMA-R678Q、G778 P780 ins GSP、G776 del ins VC、P780 Y781 ins GSP、M774 del ins WL V、A775 G776 ins SVMA、A775 G776 ins I、G776 del ins LC、G776 del ins LV、G776 del ins VV、G776 ins IC、G776 del ins CVC、G776 del ins AVGS、G776 del ins AVGA、G776 del ins AVGC G776 V777 ins Leu、G776 V777 ins VGS、G778 S779 Ins CPG；V777 G778 ins GSP、V777 G778 ins GC、V777 G778 ins CG、V777 G778 ins Q、V777 G778 ins G、G778 S779 ins LPS、及びG778 S779 ins AVGからなる群から選択されるアミノ酸の欠失及び／または挿入を導入する、ErbB2のエクソン20における1つ以上の変異を有する細胞または細胞組織を含む、項目45～47のいずれか1項に記載の方法。

(項目49)

前記がんが、ErbB2に1つ以上の疾患関連点変異を有する細胞または細胞組織を含む、項目45または項目46に記載の方法。

(項目50)

前記がんが、

(a) P122L、R217C、I263T、A293T、S305C、S310F／Y／P、H470Q、I655V、V659E／D、L674F、G660D、R678Q／C、L755R／S／P／Y／M、I767M、D769H／N／Y、V777L／M、V842I、R868W、H878Y、E930K／D、E1021Q、F1030C、V1128I、N1219S、G222C、A1057V、V842I、G776S／C／V／A、V773M、L869R、Y803F、H878Y、R896G、及びE1195Gからなる群から選択されるアミノ酸置換、または

(b) A1232のフレームシフト

を導入する1つ以上の点変異を有する細胞または細胞組織を含む、項目45、46及び4

10

20

30

40

50

9のいずれか1項に記載の方法。(項目51)

前記がんが、HER2のアミノ末端切断型カルボキシル末端断片を有するか、発現するか、または過剰発現する、細胞または細胞組織を含む、項目45または46に記載の方法。

(項目52)

前記がんが、肺癌、神経膠腫、皮膚癌、頭頸部癌、唾液腺癌、乳癌、食道癌、肝臓癌、胃癌、子宮癌、子宮頸癌、胆道癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌または前立腺癌である、項目45～51のいずれか1項に記載の方法。

(項目53)

前記がんが、非小細胞肺癌である、項目45～52のいずれか1項に記載の方法。

10

(項目54)

前記患者が、前記がんに対して、少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つの前治療を受けている、項目45～53のいずれか1項に記載の方法。

(項目55)

前記前治療のうちの1つ以上が、ラパチニブ、ネラチニブ、アファチニブ、ピロチニブ、ポジオチニブ、TAK-788、及びツカチニブからなる群から選択される、項目54に記載の方法。

(項目56)

前記方法が、1つ以上の追加の抗がん剤を投与することを更に含む、項目45～55のいずれか1項に記載の方法。

20

(項目57)

前記方法が、抗HER2抗体または抗HER2薬物コンジュゲートを投与することを更に含む、項目56に記載の方法。

(項目58)

前記方法が、KADCYLA（登録商標）（ado-トラスツズマブエムタンシン）、ENHERTU（登録商標）（fam-トラスツズマブデルクスステカン-nxki）、またはその任意のバイオシミラーを投与することを更に含む、項目56または57に記載の方法。

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

(72)発明者 リシカトス, ジョセフ ピー.

アメリカ合衆国 コロラド 80301-3319, ボールダー, ルックアウト ロード 6200, フロア 1, エンライブン インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 キンツ, サミュエル

アメリカ合衆国 コロラド 80301-3319, ボールダー, ルックアウト ロード 6200, フロア 1, エンライブン インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 レン, リー

アメリカ合衆国 コロラド 80301-3319, ボールダー, ルックアウト ロード 6200, フロア 1, エンライブン インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 スー, チャン

中華人民共和国 100176 ベイジン, タイーヘ ロード ビーディーエー 6, ファーマロン
ベイジン カンパニー, リミテッド 気付

審査官 中村 政彦

(56)参考文献 特表2019-507170 (JP, A)

特表2007-510708 (JP, A)

特表2007-502295 (JP, A)

国際公開第2021/156180 (WO, A1)

国際公開第2020/197991 (WO, A1)

特表2023-545219 (JP, A)

特表2023-546352 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D 498/00

C07D 519/00

A61K 31/00

A61P 35/00

CAplus/REGISTRY (STN)