

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

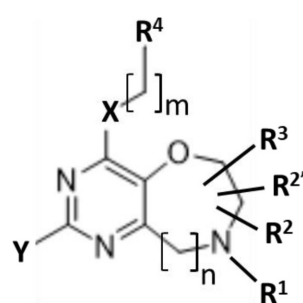
(11)公表番号
特表2024-533046
(P2024-533046A)

(43)公表日 令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)		C 0 7 D 498/04		1 1 1 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		C 0 7 D 498/04		C S P	
A 6 1 K 31/5383(2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/5383			
		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全177頁)	
(21)出願番号	特願2024-509097(P2024-509097)	(71)出願人	524057784		
(86)(22)出願日	令和4年8月31日(2022.8.31)		ジャグエーエイチアール セラピューテ		
(85)翻訳文提出日	令和6年3月28日(2024.3.28)		イクス ピーティーイー リミテッド		
(86)国際出願番号	PCT/SG2022/050633		シンガポール共和国, シンガポール		
(87)国際公開番号	WO2023/033740		3 9 1 9 0, センテナル タワー, レ		
(87)国際公開日	令和5年3月9日(2023.3.9)		ベル 1 8, 3 テマセク アベニュー		
(31)優先権主張番号	10202109626X	(74)代理人	100114775		
(32)優先日	令和3年9月2日(2021.9.2)		弁理士 高岡 亮一		
(33)優先権主張国・地域又は機関	シンガポール(SG)	(74)代理人	100121511		
(31)優先権主張番号	10202109806R		弁理士 小田 直		
(32)優先日	令和3年9月7日(2021.9.7)	(74)代理人	100202751		
(33)優先権主張国・地域又は機関	シンガポール(SG)		弁理士 岩堀 明代		
(31)優先権主張番号	10202250248T	(74)代理人	100208580		
	最終頁に続く	(74)代理人	弁理士 三好 玲奈		
			100191086		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 A h Rシグナル伝達の調節に有用な化合物

(57)【要約】
【化1】



(I)

本明細書中に記載および定義されるような一般化学式 (I) の化合物、該化合物を調製する方法、該化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、および疾患、特に、癌または免疫機能異常を伴う病態、または異常な A h Rシグナル伝達に関連するその他の病態の治療または予防における、単剤または他の有効成分との組み合わせとしての該化合物および医薬組成物の用途。

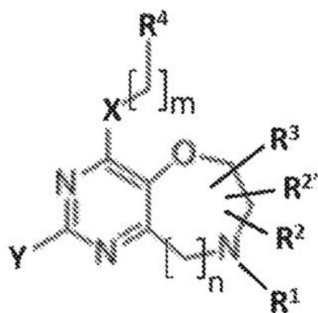
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

10

であって、
ここで

Y が、フェニルまたは 3～6 員環（5 または 6 員環など）であり、任意選択的に N、O および S から選択される 1、2、または 3 つのヘテロ原子を含んでもよく、該フェニルまたは環が R⁵ および R⁶ で置換されていてもよく；

20

R¹ が、H、C₁～3 アルキル、(–CH₂)^pCN、–COC₁～3 アルキル、–CO(CH₂)^qNR⁷R⁸、–SO₂C₁～3 アルキル、–SO₂NR⁷R⁸、–(CH₂)^qPh、C₃～5 シクロアルキル、1～6 つのハロゲン基を有する C₁～3 アルキル、OR^Y および –NR⁷R⁸ から独立に選択される 1 種類以上を有する C₁～3 アルキル（1 つの OR^Y および任意選択的に 1–NR⁷R⁸ など）、1～6 つのハロゲン基で置換された –(CH₂)^{p'}OC₁～3 アルキル（–(CH₂)^{p'}OCF₃ など）、–C₀～3 アルキレンC(O)C₀～3 アルキル（ここで該アルキルは、OR^Y および –NR⁷R⁸ から選択される少なくとも 1 つの基であるか、または含む（1 つの OR^Y および任意選択的に 1–NR⁷R⁸ など））、オキセタン、Z、–C(O)(CH₂)^qZ、–C(O)O(CH₂)^qZ、–C(O)O(CH₂)^pPh、–C(O)(CH₂)^qZ'、–C(O)O(CH₂)^qZ' であり；

30

R² が、H または C₁～3 アルキル、C₃～5 シクロアルキル、ハロゲンおよび任意選択的に OR^Y、ハロゲン–NR⁷R⁸ から独立に選択される 1 種類以上の基を有する C₁～3 アルキル（OR^Y およびハロゲン（例えば、F）、特に単独基など）であり；

R^{2'} が、H、C₁～3 アルキルまたはハロゲンであり；

R³ が、H または C₁～3 アルキルであり；

R⁴ が、N、O および S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を有する複素 9～13 員環（例えば、芳香族または部分的飽和）であり、置換基 R⁹、R^{9'} および R¹⁰ を有し；

40

R⁵ が、H、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン（F、Cl など）、CN、C₁～3 アルキル、C₃～5 シクロアルキル、–OC₁～3 アルキル（–OCH₃ など）、1～6 つのハロゲン基を有する –(O)₀～1 C₁～3 アルキル（CF₃ または OCHF₂ など）、1 つ以上の OR^Y 基を有する C₁～3 アルキル、–C(O)C₁～3 アルキルNR⁷R⁸、–SO₂C₁～3 アルキル、–SO₂NR⁷R⁸、または NR⁷R⁸（NH₂ など）であり；

R⁶ が、H、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン（F、Cl など）、CN、C₁～3 アルキル、–C(O)C₁～3 アルキルNR⁷R⁸、–SO₂C₁～3 アルキル、または –SO₂NR⁷R⁸ であり；

R⁷ が、H または C₁～3 アルキル、または –C(O)OR^Y、例えば、H または C₁～3 アルキル（–CH₃ など）であり；

50

R^8 が、H または $C_1 \sim 3$ アルキル ($-CH_3$ など) であり；

R^9 が、H、ヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ (OMe など)、1～6つのハロゲン基を有する $C_1 \sim 3$ アルキル (CF_3 など)、1つ以上のORY基を有する $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-C_3 \sim 5$ シクロアルキル、1～6つのハロゲン基で置換された $-(CH_2)_q OC_1 \sim 3$ アルキル ($-C_1 \sim 3$ アルキル OCF_3 など)、 $-COC_1 \sim 3$ アルキル $NR^7 R^8$ 、 $-SO_2 C_1 \sim 3$ アルキル、または $-SO_2 NR^7 R^8$ であり；

$R^{9'}$ が、H、ヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ (OMe など)、1～6つのハロ基を有する $C_1 \sim 3$ アルキル (CF_3 など)、1つ以上のヒドロキシ基を有する $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-CO(CH_2)_q NR^7 R^8$ 、 $-SO_2 C_1 \sim 3$ アルキル、または $-SO_2 NR^7 R^8$ であり；

R^{10} が、H、ヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim 3$ アルキル $NR^7 R^8$ 、 $-SO_2 C_1 \sim 3$ アルキル、または $-SO_2 NR^7 R^8$ であり；

R^{11} が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル ($-CH_3$ など) または $C_2 \sim 6$ ヒドロキシアルキル ($-CH_2CH_2OH$ など) であり；

R^Y が、H または $C_1 \sim$ アルキル、例えば、H または $C_1 \sim 3$ アルキル (H、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ など) であり；

X が、 CH_2 、S、 $-SO_2$ 、 NR^{11} または O であり；

Z' が、N、O および S から選択される少なくとも1つのヘテロ原子 (例えば、1または2つの窒素) を有する5または6員環ヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールは、任意選択的にヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される1、2または3つの置換基を含んでもよく；

Z が、任意選択的にN、OおよびSから選択される1、2、または3つのヘテロ原子 (例えば、1または2つの窒素) を含んでもよい3～6員環であり、 R^5 および R^6 (例えば、N、OおよびSから選択される少なくともヘテロ原子を含む5または6員環シクロアルキルまたは複素環であり、任意選択的に、ヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_1 \sim 3$ アルキル (置換基を全く有していないなど)) から選択される1、2または3つの置換基を有するのであってもよい) を有し (例えば、ピリジンまたはピリミジンであり)；

n が、0 または 1 (0 など) であり；

n' が、0 または 1 であり；

m が、0、1、2 または 3 であり；

p が、整数 1、2 または 3 (1 など) であり；

p' が、整数 2 または 3 (2 など) であり；

q が、0、1、2 または 3 (0 または 1 など) である、
化学式 (I) の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 2】

請求項 1 にしたがう化学式 (I) の化合物であって；

ここで Y が、任意選択的にN、OおよびSから選択される1、2、または3つのヘテロ原子を含んでもよい3～6員環であり、それぞれが R^5 および R^6 で置換されており、例えば、N、OおよびSから選択される1、2、または3つのヘテロ原子を含む、 R^5 および R^6 で置換されている5～6員環である、
化学式 (I) の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 にしたがう化学式 (I) の化合物であって；

ここで Y が窒素を含む5または6員環である、
化学式 (I) の化合物。

【請求項 4】

請求項 3 にしたがう化学式 (I) の化合物であって；

ここで該環が芳香族環である、
化学式 (I) の化合物。

【請求項 5】

請求項 3 または 4 にしたがう化学式 (I) の化合物であって；
ここで該環が、ピリミジン、ピリジン、トリアゾールおよびチアゾール、特に、ピリミジンおよび／またはピリジンから独立に選択される、
化学式 (I) の化合物。

【請求項 6】

請求項 5 にしたがう化学式 (I) の化合物であって；
ここで R^5 が該 Y 基の 5 位に位置する、
化学式 (I) の化合物。

10

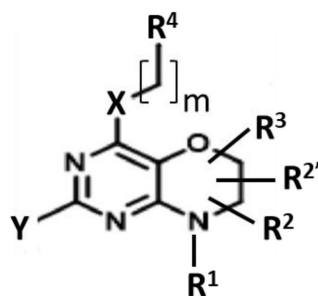
【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって、ここで n が 0 である、化合物。

【請求項 8】

請求項 1 にしたがう化学式 (II)：

【化 2】



(II)

20

の化合物であって；
ここで X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および m が、化学式 (I) の化合物について上記で
定義されているものである、
化学式 (II) 化合物または薬学的に許容可能なその塩。

30

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；
ここで R^1 が水素、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、オキセタン、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、例えば、水素または $-C_{1\sim3}$ アルキルから独立に選
択される（特に、H である）、
化合物。

【請求項 10】

請求項 9 にしたがう化合物であって；
ここで R^1 がメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルから選択される（特に、イソ
プロピルである）、
化合物。

40

【請求項 11】

請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；
ここで R^2 が H、メチル、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ から独立に選択される（H またはメチルなどである）、
化合物。

【請求項 12】

請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；

50

ここで R^2 がメチルまたは H である（H などである）、
化合物。

【請求項 13】

請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；

ここで R^3 が H である、

化合物。

【請求項 14】

請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；

ここで R^4 が、例えば、インドール、テトラヒドロベンゾインドール、テトラヒドロカルバゾールおよびテトラヒドロピリドインドールから選択される部分的に飽和した 9 または 13 員環または芳香族複素環（例えば、9 ～ 13 員環ヘテロアリール）である、

化合物。

【請求項 15】

請求項 14 にしたがう化合物であって；

ここで R^4 が複素 9 員環、例えば、複素環式芳香族（トリプトファンなど）である、

化合物。

【請求項 16】

請求項 15 にしたがう化合物であって；

ここで R^4 が複素 13 員環、例えば、部分的に飽和した複素環（テトラヒドロカルバゾールなど）である、

化合物。

【請求項 17】

請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；

ここで R^5 が、オキソ、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ およびハロゲンを含む基から独立に選択される（ハロゲンなど、例えば、フルオロである）、

化合物。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；

ここで R^6 がメチル、エチル、 $-OCH_3$ 、および H から独立に選択される（H などである）、

化合物。

【請求項 19】

請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；

ここで R^7 が H である、

化合物。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；

ここで R^8 が H である、

化合物。

【請求項 21】

請求項 1 ～ 20 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；

ここで R^9 が、H、メチル、 OCF_3 および $-C_3 \sim 5$ シクロアルキルから独立に選択される（H、メチル、または $-C_3 \sim 5$ シクロアルキル、あるいは H、メチルまたは OCF_3 などである）、

化合物。

【請求項 22】

請求項 1 ～ 21 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；

ここで R^9 が H、F およびメチルから独立に選択される（H または F などである）、

化合物。

【請求項 23】

10

20

30

40

50

請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；
 ここで R^{10} が、H、F およびメチルから独立に選択される（H または F など、特に H で
 ある）、
 化合物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；
 ここで X が NR^{11} である、
 化合物。

【請求項 2 5】

請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；
 ここで R^{11} が H である、
 化合物。

10

【請求項 2 6】

請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；
 ここで m が 2 である、
 化合物。

【請求項 2 7】

請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；
 ここで m が 1 である、
 化合物。

20

【請求項 2 8】

請求項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；
 ここで n が 1 である、
 化合物。

【請求項 2 9】

請求項 1 ～ 2 8 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって；
 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチ
 ル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - ア
 ミン；2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチ
 ル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - ア
 ミン；2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル)
) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン -
 4 - アミン；2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [(3 R) - 2, 3, 4, 9 -
 テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5,
 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン；2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル)
 - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ
 - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン；2 - (5 - フルオ
 ロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 8 - イソプ
 ロピル - 6, 7 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン；
 N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5
 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4
 - アミン；(7 S) - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インド
 ール - 3 - イル) エチル] - 7 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 -
 b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン；(7 R) - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル)
) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - メチル - 7, 8 - ジヒド
 ロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン；N - [2 - (1
 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル - 7, 8
 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン；2 - [2
 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - [2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル
 - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - イル]

30

40

50

アミノ] エタノール; 2 - (2 - エチル - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; N - [(3 R) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - N - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [c d] インドール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン;

N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (5 - フルオロ - 6 - メチル - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 3 - [4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン; 3 - (4 - ((2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール; 5 - [4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン; 5 - (4 - ((2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール; 3 - [4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン; N - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 3 - [4 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン; 3 - (4 - ((2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール; 2 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 - (2 - メトキシ - 5 - メチル - 3 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 4 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エトキシ] - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン; 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エトキシ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン; 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エトキシ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール; (R) - 3 - (4 - ((2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン; (R) - 3 - (4 - ((2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール; (R) - 3 - (4 - ((2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン; (R) - 3 - (4 - ((2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル

) ピリジン-2-オール; (7S)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン; (6S)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン;

(6R)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン; 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン; (7R)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン; N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-8-(オキセタン-3-イル))-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン; 2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-イル))-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン; (7R)-8-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7-(メトキシメチル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル])-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン; (7R)-8-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-4-[[[3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ])-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7-イル]メタノール; 2-[2-(2-メチルチアゾール-5-イル-4-[[[3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ])-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-8-イル]エタノール; 7-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル])-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン; 8-メチルスルホニル-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル])-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン; 3-(4-((2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ))-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン; 3-(4-((2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ))-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール; 3-[4-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ])-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン; 3-(4-((2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ))-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール; 3-[4-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ])-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン; 3-(4-((2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ))-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール; 3-(4-((2-(6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ))-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン; 3-(4-((2-(6-(トリフルオロメ

トキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H -
 プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) プリジン - 2 - オール; 3 -
 (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 8 - メチル - 7, 8 -
 ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) プリジン
 - 2 (1 H) - オン; 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミ
 ノ) - 8 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサ
 ジン - 2 - イル) プリジン - 2 - オール;

(S) - 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7 - (メ
 トキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサ
 ジン - 2 - イル) プリジン - 2 (1 H) - オン; (S) - 3 - (4 - (2 - (1 H - イ
 ンドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ -
 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) プリジン - 2 - オール
 ; (7 R) - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3
 - イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5,
 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; (R) - 3 - (4 - (2 - (6 - フルオ
 ロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8
 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) プリジン
 - 2 (1 H) - オン;

(R) - 3 - (4 - (2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) ア
 ミノ) - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1,
 4] オキサジン - 2 - イル) プリジン - 2 - オール; 3 - [(7 R) - 4 - [2 - (1
 H - インドール - 3 - イル) エトキシ] - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ
 - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] - 1 H - プリジン -
 2 - オン;

(R) - 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エトキシ) - 7 - (メトキシ
 メチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2
 - イル) プリジン - 2 - オール; (7 R) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N -
 [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジ
 ヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (3 -
 フルオロフェニル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジ
 ヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン;

2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - N - [(3 R) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒド
 ロ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b
] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (2, 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル)
 - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリ
 ミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; (7 R) - 7 - (メトキシメチ
 ル) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - N - [(3 R) - 2, 3, 4, 9 - テト
 ラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5,
 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; [(7 R) - 2 - (2 - メチルチアゾール
 - 5 - イル - 4 - [(3 R) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール -
 3 - イル] アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキ
 サジン - 7 - イル] メタノール; N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] -
 2 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5,
 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; (7 R) - 2 - (4 - フルオロフェニル)
 - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7,
 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; (7
 R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチ
 ル] - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1,
 4] オキサジン - 4 - アミン; 5 - [4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチ
 ルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - プリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン -

10

20

30

40

50

2-イル] - 1-メチル-ピリジン-2-オン; (7R) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; (7R) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] - 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-7-イル] メタノール; 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-N - [(4R) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-イル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-N - [(4S) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-イル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 3 - [4 - [(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル] - 1H-ピリジン-2-オン; (R) - 3 - (4 - (2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール; N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 2 - (2-メトキシ-3-ピリジル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 2 - (5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル) - N - [(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 3 - (4 - (2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 5-フルオロピリジン-2(1H)-オン; 3 - (4 - (2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 5-フルオロピリジン-2-オール; 2 - (5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 3 - (4 - (2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 5-メチルピリジン-2(1H)-オン; 3 - (4 - (2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 5-メチルピリジン-2-オール; 3 - (4 - (2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2(1H)-オン; 3 - (4 - (2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-オール; 5-フルオロ-3 - (4 - (2 - (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2(1H)-オン; 5-フルオロ-3 - (4 - (2 - (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール; (R) - 5-フルオロ-3 - (4 - (2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2(1H)-オン; (R) - 5-フルオロ-3 - (4 - (2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール; 3 - (4 - (2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 5-クロロピリジン-2(1H)-オン; 3 - (4 - (2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-

ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 5-クロロピリジン-2-オール; 3-[4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル]-6-メチル-1H-ピリジン-2-オン; 3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル)-6-メチルピリジン-2-オール、および 2-(2-アミノ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミンから独立に選択される、化合物、または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 30】

10

請求項 1～29 のいずれか 1 項にしたがう化合物であって;

ここで該化合物が、3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン、または薬学的に許容可能なその塩である、化合物。

【請求項 31】

請求項 1～30 のいずれか 1 項にしたがう化合物、および薬学的に許容可能な添加剤、希釈剤、または担体を含む医薬組成物。

【請求項 32】

請求項 1～30 のいずれか 1 項にしたがう化合物または請求項 31 にしたがう組成物であって、治療、特に癌治療における用途用。

20

【請求項 33】

請求項 1～30 のいずれか 1 項にしたがう化合物または請求項 31 にしたがう組成物の、癌治療のための治療薬剤の製造における用途。

【請求項 34】

治療有効量の、請求項 1～30 のいずれか 1 項にしたがう化合物または請求項 31 にしたがう組成物を、それを必要とする患者に、例えば、癌治療のために投与することを含む治療法。

【請求項 35】

本明細書に開示のような、請求項 1～30 のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書に記載し定義する一般化学式 (I) の化合物、該化合物を調製する方法、該化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、および疾患、特に、癌または免疫機能異常を伴う病態、または異常な AhR シグナル伝達に関連するその他の病態の治療または予防における該化合物および医薬組成物の単独薬剤としての、または他の有効成分との組み合わせの用途に関するものである。そのような化合物はまた、造血幹細胞 (HSC) の増殖ならびに遺伝的免疫疾患および自己免疫疾患ならびに様々な造血障害を有する患者の治療のための自家または同種異系移植における HSC の利用においても有用である。

40

【背景技術】

【0002】

芳香族炭化水素受容体 (AhR) は、塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス-Per/ARNT/Sim ファミリーに属するリガンド活性化因子である。細胞質中でのリガンド結合後に、AhR は Hsp90 および AhR 相互作用蛋白質 XAP2 との複合体から解離して、リガンド結合した AhR の核移行が可能となる。核内において、AhR は AhR 核輸送体 (ARNT) と共に二量体を形成し、次いで、異物応答要素 (XRE) に結合して、多くの異なる組織において複数標的遺伝子の上方制御または下方制御を促進する。AhR は、環境毒素への結合ならびにそれらの除去に必要な CYP1A1、CYP1A2 お

50

よびCYP1B1を含むチトクロームP450ファミリーの各種メンバーの誘導に関して最も良く知られている。生体異物によるAhRの活性化に関しては、この受容体が胚発生、腫瘍形成および炎症を含む様々な生理的プロセスにおいて役割を担うことが示されている(EsserおよびRannug、Pharmacol Rev、2015、67:259; Romanら、Pharmacol Ther、2018、185:50)。

【0003】

AhRは、樹状細胞、マクロファージ、T細胞、NK細胞およびB細胞を含む多様な免疫細胞に発現し、免疫調整に重要な役割を担う(QuintanaおよびSherr、Pharmacol Rev、2013、65:1148; Nguyenら、Front Immunol、2014、5:551)。古典的外因性AhR作用因子(2, 3, 7, 8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン(TCDD)など)の毒性/有害作用については周知であり、強力な免疫抑制および悪性化の開始を含む(Esserら、Trends Immunol、2009、30:447; Fengら、Biochimica et Biophysica Acta、2013、1836:197)。AhR作用因子の免疫細胞に対する生理学的効果としては、制御性T細胞(Treg)生成の促進(Pot、Swiss Med Wkly、2012、142:w13592)、Th17細胞の分化および活性化の調節(Bariczaら、Cell Mol Life Sci、2016、73:95)、およびヒト活性化末梢血単核細胞およびT細胞におけるインターロイキン-22(IL-22)発現および/または放出の刺激(Ramirezら、Eur J Immunol、2010、40:2450; Effnerら、Sci Rep、2017、7:44005)が挙げられる。AhRは、樹状細胞およびマクロファージなどの抗原提示細胞の機能をも調節する。AhR活性化によって、クラスII主要組織適合性遺伝子複合体および共刺激分子の発現が低下し、また樹状細胞によるTh1およびTh17分極化サイトカインの産生も低下する(Mezrichら、J Immunol、2010、185:3190; Nguyenら、Proc Natl Acad Sci USA、2010、107:19961; Quintanaら、2010、Proc Natl Acad Sci USA、107:20768)。実際、AhR活性化は、DCが制御性T細胞の分化を促進する能力を増強する(Jurado-Manzanoら、2017、Immunol Lett、190:84)。

【0004】

AhRは、生体異物に加えて、キヌレニン(KYN)およびキヌレン酸(KYNA)を含むトリプトファン分解の代謝産物にも結合することができる。インドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼ1および2(IDO1/IDO2)ならびにトリプトファン2, 3-ジオキシゲナーゼ2(TDO2)は、KYN代謝経路のコミットメント段階を触媒し、免疫細胞(IDO1)および様々な癌細胞(IDO1およびTDO2)に発現する(Piloteら、Proc Nat Acad Sci、2012、109:2497)。IDO1の阻害剤は、免疫系を刺激して癌細胞を認識および除去する潜在的な新規治療として大きな注目を集めている(CheongおよびSun、Trends Pharmacol Sci、2018、39:307)。従来から、IDO1の免疫抑制効果は、主に、GCN2(general control non-derepressible 2)キナーゼを活性化し、流入領域リンパ節および腫瘍微小環境の両方においてT細胞増殖/活性化を阻害するトリプトファンレベルの低下によるものとされている。より最近では、IDO阻害剤の効力の一部はAhR作用因子産生低下の結果の可能性があることが明らかになっている。これら内在的に形成されるAhR作用因子は、樹状細胞におけるIDO1の上方制御(Julliardら、Front Immunol、2014、5:458)、ヒトT細胞増殖阻害(Frumentoら、J Exp Med、2002; 196:459; Ternessら、J Exp Med、2002; 196:447; Opitzら、Nature、2011、478:197)、および細胞傷害性Tリンパ球におけるPD-1発現の上方制御(Liuら、Cancer Cell、2018; 33:480)を含む免疫細胞に対する多様な効果を発揮することが示されている。上記で強調

されるように、IDO1は内因性AhR作用因子の唯一のソースではない。IDO2は、主に肝臓に発現するが、一部の癌、特に悪性の神経膠腫、肝細胞癌、黒色腫、膀胱癌、乳癌、肺癌および結腸直腸癌においても構成的に発現する（Opitzら、Nature、2011、478：197；Pilotteら、Proc Nat Acad Sci、2012、109：2497；D'Amatoら、Cancer Res、2015、75（21）：4651；Hsuら、Oncotarget、2016、7（19）：27584；Chenら、Dis Markers、2016、2016：8169724）。そのようなデータは、AhR拮抗剤が、選択的IDO-1阻害剤よりも広範な有効性を有している可能性を示唆するが、その理由は、AhR拮抗剤がそのソースとは無関係に、内因性AhR作用因子シグナル伝達を減弱するであろうということである。この主張は、内因性AhR作用因子の生成を可能にするもう一つの酵素、すなわちインターロイキン4誘導性1（IL4I1）が最近発見されたことによって、重要視されるようになった（Sadikら、Cell、2020、182：10）。

10

【0005】

免疫細胞に対するそれらの効果に加えて、そのような内因性アゴニストはまた腫瘍に対する直接的影響を介した癌の進行にも関与するものとされている。例えば、KYNは、ヒト膠芽細胞腫の細胞生存および遊走を増強する（Opitzら、Nature、2011、478：197）。他の複数の研究はまた、環境リガンド非存在下でAhRが癌の進行に関連することを示唆している。AhRリプレッサー（AHRP）蛋白質は、ヒトの複数の癌において腫瘍抑制遺伝子として作用する（Zudaireら、J Clin Invest、2008、118：640）。乳癌細胞におけるAhRの発現および「構成的」（内因性リガンド作動性）活性は、腫瘍悪性度に相関し（Schleznigerら、Biol Chem、2006、387：1175；Yangら、J Cell Biochem、2008、104：402）、腫瘍浸潤に関連する遺伝子の発現を制御する（Yangら、Oncogene、2005、24：7869）。非悪性ヒト乳腺上皮細胞における異所性AhR発現は、上皮間葉転換を誘導して細胞増殖速度を50%超増加させ（BrooksおよびEltom、Curr Cancer Drug Targets、2011、11：654）、またヒト乳癌細胞株におけるAhRノックダウン誘導性遺伝子変化は、間葉性細胞から悪性度がより低い表現型の上皮細胞への復帰と整合する（Narasimhanら、Int J Mol Sci、2018、19：1388）。AhR拮抗薬またはAhRノックダウンは、培養においてヒト乳癌細胞の増殖、生存、侵襲性および遊走を低下させ（Parksら、Mol Pharmacol、2014、86：593；D'Amatoら、Cancer Res、2015、75（21）：4651；Narasimhanら、Int J Mol Sci、2018、19：1388）、また膠芽細胞腫細胞の生存を低下させる（Gramatzkiら、Oncogene、2009、28：2593；Opitzら、Nature、2011、478：197；Guastellaら、J Neuro-oncol、2018、印刷中）ことが示されている。最後に、AhR拮抗薬は、腫瘍細胞のサブセットであり、腫瘍の開始、進行および転移を司る癌幹細胞（CSC）によって形成される腫瘍様塊の形成を阻害する（Stanfordら、Mol Cancer Res、2016、14：696）。

20

30

40

【0006】

このように、免疫細胞および腫瘍細胞から放出されるAhR作用因子は、自己分泌および傍分泌の様式において作用し腫瘍増殖を促進する。したがって、これらの効果を低下させる、あるいは阻害する薬剤は、癌および／または免疫機能異常を伴う病態の治療に有用であり得る。したがって、そのような薬剤は、その他の多様な疾患／病態（肥満（Rojasら、Int J Obesity、2020、44：948）および各種のウイルス感染（Giovannoniら、Nat Neurosci、2020、23：939；Giovannoniら、Res Sq、2020、rs.3.rs-25639）が挙げられるが、これらのみに限定されるものではない）においてもまた有用であり得る。

【0007】

50

WO2017/202816は、癌または免疫反応異常を有する病態、あるいは異常なAhRシグナル伝達に関連するその他の障害を治療または予防するための化合物および組成物に関するものである。特に、WO2017/202816、WO2018/146010およびWO2019/101642は、とりわけ、AhR機能を阻害可能な複素環化合物に関するものである。WO2020/081840は、置換したイミダゾピリジン類およびイミダゾピラジン類などの芳香族炭化水素受容体拮抗薬ならびにこれらの化学物質の存在下で造血幹細胞または前駆細胞を培養することにより造血幹細胞を増幅する方法に関するものである。WO2020/039093は、テトラヒドロピリドピリミジン誘導体をAhR調節因子として用いる組成物および方法に関するものである。

【0008】

WO2018/153893は、芳香族炭化水素受容体(AhR)調節因子として、特に、AhR拮抗薬として作用することのできる6-アミド-1H-インドール-2-イル化合物に関するものである。本発明はさらに、該化合物の該芳香族炭化水素受容体への結合を介した、疾患および/または病態の治療および/または予防における該化合物の用途に関する。WO2020/021024は、芳香族炭化水素受容体(AhR)調節因子として、特に、AhR拮抗薬として作用することのできる二環式化合物に関するものである。本発明はさらに、該化合物の該芳香族炭化水素受容体への結合を介した、疾患および/または病態の治療および/または予防における該化合物の用途に関する。WO2020/043880は、疾患、特に癌または免疫機能異常を伴う病態、あるいは異常なAhRシグナル伝達に関連するその他の病態を予防するための単剤として、または他の有効成分との組み合わせで用いるARH阻害剤としての複素環式化合物に関するものである。WO2020/018848は、少なくとも部分的には、AhRに拮抗する化合物を用いることによって、幹細胞および/または系統特異的前駆細胞(造血幹細胞および/または系統特異的前駆細胞など)を増幅する方法に関するものである。WO2020/050409は、芳香族炭化水素受容体拮抗薬活性を有し、血小板産生の促進に有用な新規複素環式化合物に関するものである。WO2019/236766は、少なくとも部分にはAhRに拮抗するラクタム化合物を用いることによって、幹細胞および/または系特異的前駆細胞を増幅する方法に関するものである。WO2019/018562は、少なくとも部分にはAhRによって調節される疾患の治療にヘテロアリアルアミド類をAhR調節性化合物として用いる組成物および方法に関するものである。WO2018/195397は、インドールAhR阻害剤に関する組成物および方法に関するものである。WO2018/146010は、疾患、特に癌または免疫反応異常を伴う病態を治療または予防するための単剤として、または他の有効成分との組み合わせで用いる2-ヘテロアリアル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボキサミド類の調製に関するものである。WO2010/059401は、移植を目的としてCD34+細胞の数を増幅する化合物および組成物に関するものである。特に、WO2010/059401は、とりわけAhRの活性および/または発現を下方制御可能な複素環化合物に関係する。

【0009】

WO2012/015914は、AhR活性を調節する組成物および方法に関するものである。特に、WO2012/015914はとりわけ、癌細胞の増殖ならびに腫瘍細胞の浸潤および転移を阻害する治療組成物に用いる、AhR活性を調節する複素環式化合物に関係する。WO2020/051207は、AhR拮抗薬ならびにAhR活性を調節する方法、およびこれらの化学物質の存在下で造血幹細胞または前駆細胞を培養することによって造血幹細胞を増幅する方法に関するものである。さらに、本開示は、これらのAhR拮抗薬を投与することによって癌などの様々な病態を治療する方法を提供する。US2018/327411A1は、AhRに関連する様々な疾患、障害および病態を治療するためのAhR阻害剤として有用な化合物および組成物に関するものである。US2019/389857A1は、AhR調節剤、特に、AhR拮抗薬として作用し得る化合物に関するものである。WO2020/039093は、AhR調節剤を開示する。

【0010】

本開示の化合物は、医薬品としての利用に特に好適な1種類以上の有益な特性を有する：例えば、高い有効性（例えば、U937および／またはIL-22アッセイ）、適切な生体可用性、低い心臓毒性（例えば、hERGアッセイにおいて）、適切な細胞浸透性（例えば、Caco-2アッセイにおいて）、良好な溶解度（例えば、動的溶解度）、5未満のchromlogD値、および／または代謝安定性の改善（CYP3A4代謝の改善など）。有効性アッセイについては、例えば、後述のものが挙げられる。本発明者らは、多くの異なる鑄型および構造活性関連データを取得しているが、本明細書に記載のような活性および特性のレベルを有する化合物を設計するのは容易なことではない。

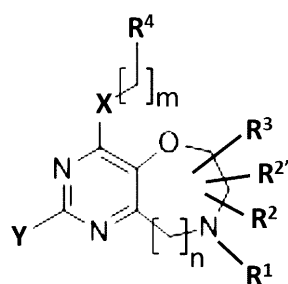
【発明の概要】

【0011】

10

〔1〕化学式（I）の化合物：

【化1】



(I)

20

であって；

ここで

Yが、フェニルまたは3～6員環（5または6員環など）であり、任意選択的にN、OおよびSから選択される1、2、または3つのヘテロ原子を含んでもよく、該フェニルまたは環はR⁵およびR⁶で置換されていてもよく；

R¹が、H、C₁～3アルキル、(–CH₂)^pCN、–COC₁～3アルキル、–CO(CH₂)^qNR⁷R⁸、–SO₂C₁～3アルキル、–SO₂NR⁷R⁸、–(CH₂)^qPh、C₃～5シクロアルキル、1～6つのハロゲン基を有するC₁～3アルキル、OR^yおよび–NR⁷R⁸から独立に選択される1種類以上を有するC₁～3アルキル（1つのOR^yおよび任意選択的に1–NR⁷R⁸など）、1～6つのハロゲン基で置換された–(CH₂)^{p'}OC₁～3アルキル（–(CH₂)^{p'}OCF₃など）、–C₀～3アルキレンC(O)C₀～3アルキル（ここで該アルキルは、OR^yおよび–NR⁷R⁸から選択される少なくとも1つの基（1つのOR^yおよび任意選択的に1–NR⁷R⁸など）を含む）、オキセタン、Z、–C(O)(CH₂)^qZ、–C(O)O(CH₂)^qZ、–C(O)O(CH₂)^pPh、–C(O)(CH₂)^qZ'、–C(O)O(CH₂)^qZ'であり；

30

R²が、HまたはC₁～3アルキル、C₃～5シクロアルキル、ハロゲンおよび任意選択的にOR^y、ハロゲン–NR⁷R⁸から独立に選択される1種類以上の基を有するC₁～3アルキル（OR^yおよびハロゲン（例えば、F）、特に単独基など）であり；

40

R^{2'}が、H、C₁～3アルキルまたはハロゲンであり；

R³が、HまたはC₁～3アルキルであり；

R⁴が、N、OおよびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有する複素9～13員環（例えば、芳香族または部分的飽和）であり、置換基R⁹、R^{9'}およびR¹⁰を有し；

R⁵が、H、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン（F、Clなど）、CN、C₁～3アルキル、C₃～5シクロアルキル、–OC₁～3アルキル（–OCH₃など）、1～6つのハロ

50

ゲン基を有する $-(O)_{0 \sim 1} C_{1 \sim 3}$ アルキル (CF_3 または $OCHF_2$ など)、1つ以上の ORY 基を有する $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-C(O)C_{1 \sim 3}$ アルキル NR^7R^8 、 $-SO_2C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-SO_2NR^7R^8$ 、または NR^7R^8 (NH_2 など) であり；
 R^6 が、H、オキソ、ヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-C(O)C_{1 \sim 3}$ アルキル NR^7R^8 、 $-SO_2C_{1 \sim 3}$ アルキル、または $-SO_2NR^7R^8$ であり；

R^7 が、H または $C_{1 \sim 3}$ アルキル、または $-C(O)OR^Y$ 、例えば、H または $C_{1 \sim 3}$ アルキル ($-CH_3$ など) であり；

R^8 が、H または $C_{1 \sim 3}$ アルキル ($-CH_3$ など) であり；

R^9 が、H、ヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ (OMe など)、1～6つのハロゲン基を有する $C_{1 \sim 3}$ アルキル (CF_3 など)、1つ以上の ORY 基を有する $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-C_{3 \sim 5}$ シクロアルキル、1～6つのハロゲン基で置換された $-(CH_2)_qOC_{1 \sim 3}$ アルキル ($-C_{1 \sim 3}$ アルキル OCF_3 など)、 $-COC_{1 \sim 3}$ アルキル NR^7R^8 、 $-SO_2C_{1 \sim 3}$ アルキル、または $-SO_2NR^7R^8$ であり；

$R^{9'}$ が、H、OH、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ (OMe など)、1～6つのハロ基を有する $C_{1 \sim 3}$ アルキル (CF_3 など)、1つ以上の OH 基を有する $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-CO(CH_2)_qNR^7R^8$ 、 $-SO_2C_{1 \sim 3}$ アルキル、または $-SO_2NR^7R^8$ であり；

R^{10} が、H、ヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-C(O)C_{1 \sim 3}$ アルキル NR^7R^8 、 $-SO_2C_{1 \sim 3}$ アルキル、または $-SO_2NR^7R^8$ であり；

R^{11} が、H、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル ($-CH_3$ など) または $C_{2 \sim 6}$ ヒドロキシアルキル ($-CH_2CH_2OH$ など) であり；

R^Y が、H または $C_{1 \sim 4}$ アルキル、例えば、H または $C_{1 \sim 3}$ アルキル (H、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ など) であり；

X が、 CH_2 、S、 $-SO_2$ 、 NR^{11} または O であり；

Z' が、N、O および S から選択される少なくとも1つのヘテロ原子 (例えば、1または2つの窒素) を有する5または6員環ヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルは、任意選択的にヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_{1 \sim 3}$ アルキルから選択される1、2または3つの置換基を含んでもよく；

Z が、任意選択的に N、O および S から選択される1、2、または3つのヘテロ原子 (例えば、1または2つの窒素) を含んでもよい3～6員環であり、 R^5 および R^6 (例えば、N、O および S から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5または6員環シクロアルキルまたは複素環であり、任意選択的に、ヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl など)、CN、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル (置換基を全く有していないなど)) から選択される1、2または3つの置換基を有するのであってもよい) を有し；

n が、0 または 1 (0 など) であり；

n' が、0 または 1 であり；

m が、0、1、2 または 3 であり；

p が、整数 1、2 または 3 (1 など) であり；

p' が、整数 2 または 3 (2 など) であり；

q が、0、1、2 または 3 (0 または 1 など) である、

化学式 (I) の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

[2] 項目 [1] にしたがう化学式 (I) の化合物であって、ここで Y が任意選択的に N、O および S から選択される、1、2、または3つのヘテロ原子を含む3～6員環であって、それぞれが R^5 および R^6 で置換されている3～6員環、例えば、N、O および S から選択される1、2、または3つのヘテロ原子を含む5～6員環であって、それぞれが R^5 および R^6 で置換されている5～6員環である、化学式 (I) の化合物。

[3] 項目 [1] または [2] にしたがう化学式 (I) の化合物であって、ここで Y が窒

10

20

30

40

50

素含有の 5 または 6 員環である、
化学式 (I) の化合物。

[4] 項目 [3] にしたがう化学式 (I) の化合物であって、ここで該環が芳香族である、
化学式 (I) の化合物。

[5] 項目 [3] または [4] にしたがう化学式 (I) の化合物であって、ここで該環が
ピリミジン、ピリジン、トリアゾールおよびチアゾール、特に、ピリミジンおよび／または
ピリジンから独立に選択される、

化学式 (I) の化合物。

[6] 項目 [5] にしたがう化学式 (I) の化合物であって、ここで R^5 が、該 Y 基の 5
位に位置する、

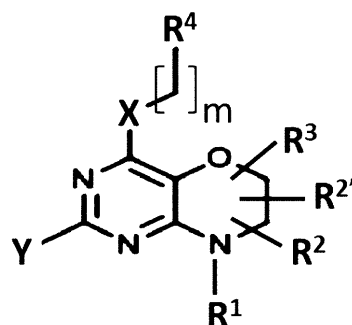
化学式 (I) の化合物。

[7] 項目 [1] ～ [6] のいずれか 1 項にしたがう化合物であって、ここで n が 0 である、

化学式 (I) の化合物。

[8] 項目 [1] にしたがう化学式 (II) の化合物であって：

[化 2]



(II)

ここで X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および m が、化学式 (I) の化合物に関して上記で
定義されるものである、

化学式 (II) の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

[9] 項目 [1] ～ [8] のいずれか 1 項にしたがう化合物であって、ここで R^1 が、水
素、 $-C_{1\sim3}$ アルキル、オキセタン、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ から独立に選択される (R^1 が、例えば、水素または $-C_{1\sim3}$ アル
キル、特に H である)、

化学式 (I) の化合物。

[10] 項目 [9] にしたがう化合物であって、ここで R^1 が、メチル、エチル、プロピ
ルおよびイソプロピル、特にイソプロピルから選択される、

化合物。

[11] 項目 [1] ～ [10] のいずれか 1 項にしたがう化合物であって、ここで R^2 が
、H、メチル、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 CF_3 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ から
独立に選択される (R^2 が H またはメチルなどである)、

化合物。

[12] 項目 [1] ～ [11] のいずれか 1 項にしたがう化合物であって、ここで $R^{2'}$
がメチルまたは H である ($R^{2'}$ が H などである)、

化合物。

[13] 項目 [1] ～ [12] のいずれか 1 項にしたがう化合物であって、ここで R^3 が
H である、

化合物。

〔14〕項目〔1〕～〔13〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで R^4 が、例えば、インドール、テトラヒドロベンゾインドール、テトラヒドロカルバゾールおよびテトラヒドロピリドインドールから選択される部分的に飽和した9または13員環または芳香族複素環である（例えば、 R^4 が9～13員環ヘテロアリールである）、化合物。

〔15〕項目〔14〕にしたがう化合物であって、ここで R^4 が複素9員環、例えば、複素環式芳香族である（ R^4 がトリプトファンなどである）、化合物。

〔16〕項目〔15〕にしたがう化合物であって、ここで R^4 が複素13員環、例えば、部分的に飽和した複素環（テトラヒドロカルバゾールなど）である、化合物。

〔17〕項目〔1〕～〔16〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで R^5 が、オキソ、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ およびハロゲンを含む基（ハロゲンなど、例えば、フルオロ）から独立に選択される、化合物。

〔18〕項目〔1〕～〔17〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで R^6 が、メチル、エチル、 $-OCH_3$ 、およびHから独立に選択される（ R^6 がHなどである）、化合物。

〔19〕項目〔1〕～〔18〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで R^7 がHである、化合物。

〔20〕項目〔1〕～〔19〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで R^8 がHである、化合物。

〔21〕項目〔1〕～〔20〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで R^9 が、H、メチル、 OCF_3 および $-C_3\sim 5$ シクロアルキルから独立に選択される（ R^9 が、H、メチル、または $-C_3\sim 5$ シクロアルキル、あるいはH、メチルまたは OCF_3 などである）、化合物。

〔22〕項目〔1〕～〔21〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで $R^{9'}$ が、H、Fおよびメチルから独立に選択される（ $R^{9'}$ が、HまたはFである）、化合物。

〔23〕項目〔1〕～〔22〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで R^{10} が、H、Fおよびメチルから独立に選択される（ R^{10} が、HまたはFなど、特にHである）、化合物。

〔24〕項目〔1〕～〔23〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここでXが NR^{11} である、化合物。

〔25〕項目〔1〕～〔24〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで R^{11} がHである、化合物。

〔26〕項目〔1〕～〔25〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここでmが2である、化合物。

〔27〕項目〔1〕～〔25〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここでmが1である、化合物。

〔28〕項目〔1〕～〔27〕のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここでnが1

10

20

30

40

50

である、
化合物。

[29] 項目 [1] ~ [28] のいずれか 1 項にしたがう化合物であって、
2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [(3 R) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 8 - イソプロピル - 6, 7 - ジヒドロピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; (7 S) - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; (7 R) - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル - [2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - イル] アミノ] エタノール; 2 - (2 - エチル - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; N - [(3 R) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル] - 2 - チアゾール - 2 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - N - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [c d] インドール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 2 - (5 - フルオロ - 6 - メチル - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 3 - [4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン; 3 - (4 - ((2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール; 5 - [4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン; 5 - (4 - ((2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール; 3 - [4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン; N - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 - (6 - メチル

ルー3-ピリジル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 3-[4-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル] - 1H-ピリジン-2-オン; 3-(4-(2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール; 2-[2-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル] - N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル] - 2-(2-メトキシ-5-メチル-3-ピリジル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 4-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ] - 2-(2-メチルチアゾール-5-イル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン; 3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン; 3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール; (R)-3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ) - 7-(メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン; (R)-3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ) - 7-(メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール; (R)-3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ) - 7-(ヒドロキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン; (R)-3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ) - 7-(ヒドロキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール; (7S)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル) - N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル] - 7-(メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; (6S)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル) - N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル] - 6-メチル - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; (6R)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル) - N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル] - 6-メチル - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 2-(5-フルオロ-3-ピリジル) - N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル] - 7, 7-ジメチル - 6, 8-ジヒドロピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; (7R)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル) - N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル] - 7-(トリフルオロメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル] - 2-(2-メチルチアゾール-5-イル) - 8-(オキセタン-3-イル) - 6, 7-ジヒドロピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 2-(2-メチルチアゾール-5-イル) - N-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3, 2-b] インドール-8-イル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; (7R)-8-[2-(ジメチルアミノ)エチル] - 7-(メトキシメチル) - 2-(2-メチルチアゾール-5-イル) - N-[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] - 6, 7-ジヒドロピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; [(7R)-8-[2-(ジメチルアミノ)エチル] - 2-(2-メチルチアゾール-5-イル) - 4-[[3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ] - 6, 7-ジヒドロピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-7-イル]メタノール; 2-[2

- (2-メチルチアゾール-5-イル) - 4 - [[(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒ
 ドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] - 6, 7-ジヒドロピリミド [5, 4-
 b] [1, 4] オキサジン-8-イル] エタノール; 7 - [(ジメチルアミノ) メチル]
 - 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-N - [(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒ
 ドロ-1H-カルバゾール-3-イル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-
 b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 8-メチルスルホニル-2 - (2-メチルチア
 ザール-5-イル-N - [(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾ
 ール-3-イル] - 6, 7-ジヒドロピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-
 アミン; 3 - (4 - ((2 - (2-クロロ-1H-インドール-3-イル) エチル) アミ
 ノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル
) ピリジン-2 (1H) - オン; 3 - (4 - ((2 - (2-クロロ-1H-インドール
 - 3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1
 , 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール; 3 - [4 - [2 - (7-フルオロ
 - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] - 7, 8-ジヒドロ-6H
 -ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル] - 1H-ピリジン-2-オ
 ン; 3 - (4 - ((2 - (7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) エ
 チル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジ
 ン-2-イル) ピリジン-2-オール; 3 - [4 - [2 - (5, 7-ジフルオロ-2-メ
 チル-1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミ
 ド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル] - 1H-ピリジン-2-オン; 3 -
 (4 - ((2 - (5, 7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) エチ
 ル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン
 - 2-イル) ピリジン-2-オール; 3 - (4 - ((2 - (6 - (トリフルオロメトキシ
) - 1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミ
 ド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2 (1H) - オン; 3 -
 (4 - ((2 - (6 - (トリフルオロメトキシ) - 1H-インドール-3-イル) エチル
) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-
 2-イル) ピリジン-2-オール; 3 - (4 - ((2 - (1H-インドール-3-イル)
 エチル) アミノ) - 8-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1
 , 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2 - (1H) - オン; 3 - (4 - ((2 - (1
 H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 8-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-
 ピ
 リミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール; (S)
 - 3 - (4 - ((2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7 - (メトキシ
 メチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-
 2-イル) ピリジン-2 (1H) - オン; (S) - 3 - (4 - ((2 - (1H-インド
 ール-3-イル) エチル) アミノ) - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-
 ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール; (7
 R) - 2 - (5-フルオロ-3-ピリジル) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル
) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b
] [1, 4] オキサジン-4-アミン; (R) - 3 - (4 - ((2 - (6-フルオロ-1
 H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8-ジ
 ヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2 (1
 H) - オン; (R) - 3 - (4 - ((2 - (6-フルオロ-1H-インドール-3-イ
 ル) エチル) アミノ) - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5
 , 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール; 3 - [(7R)
 - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) エトキシ] - 7 - (メトキシメチル) - 7
 , 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル] - 1
 H-ピリジン-2-オン; (R) - 3 - (4 - (2 - (1H-インドール-3-イル) エ
 トキシ) - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b]

10

20

30

40

50

[1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール; (7R) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 2 - (3-フルオロフェニル) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-N - [(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 2 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; (7R) - 7 - (メトキシメチル) - 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-N - [(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; [(7R) - 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-4 - [[(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) メタノール; N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 2 - (1-メチルトリアゾール-4-イル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; (7R) - 2 - (4-フルオロフェニル) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; (7R) - 2 - (3-フルオロフェニル) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 5 - [4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル] - 1-メチル-ピリジン-2-オン; (7R) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; [(7R) - 4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] - 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) メタノール; 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-N - [(4R) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-イル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 2 - (2-メチルチアゾール-5-イル-N - [(4S) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-イル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 3 - [4 - [[(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル] - 1H-ピリジン-2-オン; (R) - 3 - (4 - ((2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール; N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 2 - (2-メトキシ-3-ピリジル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 2 - (5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル) - N - [(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン; 3 - (4 - ((2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 5-フルオロピリジン-2(1H)-オン; 3 - (4 - ((2 - (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) - 5-フルオロピリジン-2-オール; 2 - (5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エ

チル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン; 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) - 5 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン; 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) - 5 - メチルピリジン - 2 - オール; 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン; 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール; 5 - フルオロ - 3 - (4 - (2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン; 5 - フルオロ - 3 - (4 - (2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール; (R) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - (2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン; (R) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - (2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール; 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) - 5 - クロロピリジン - 2 (1 H) - オン; 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) - 5 - クロロピリジン - 2 - オール; 3 - [4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] - 6 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン; 3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) - 6 - メチルピリジン - 2 - オール; および 2 - (2 - アミノ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン、
または薬学的に許容可能なその塩から独立に選択される、化合物。

[28] 項目 [1] ~ [27] のいずれか 1 項にしたがう化合物であって、ここで該化合物が、3 - (4 - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エトキシ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンまたは薬学的に許容可能なその塩である、化合物。

[29] 項目 [1] ~ [26] のいずれか 1 項にしたがう化合物であって、ここで該化合物が、本明細書に開示される新規構造物または薬学的に許容可能なその塩から選択される、化合物。

[30] 項目 [1] ~ [29] のいずれか 1 項にしたがう化合物であって、ここで該化合物が：

10

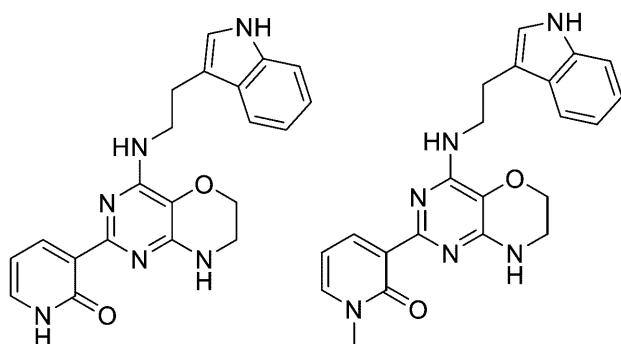
20

30

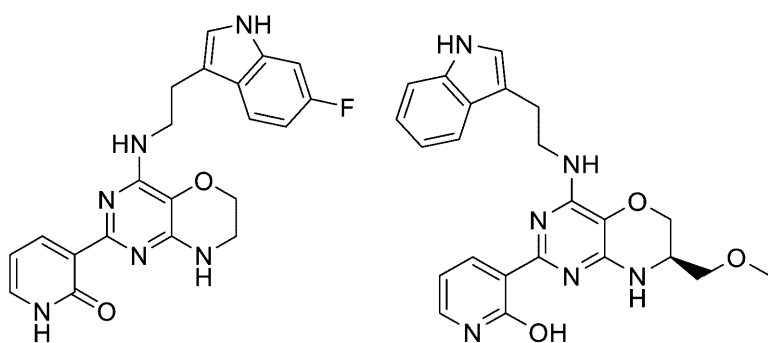
40

50

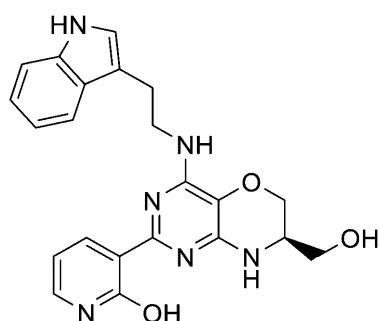
【化 3】



10



20

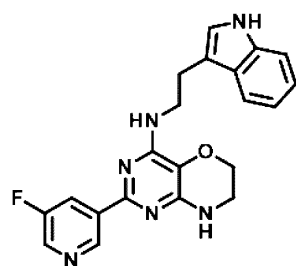


30

または薬学的に許容可能なその塩から選択される、化合物。

【31】項目【1】～【29】のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで該化合物が：

【化 4】



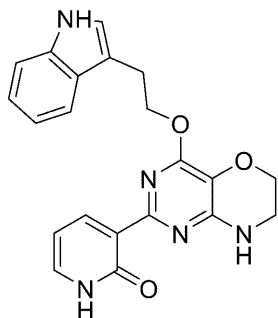
40

または薬学的に許容可能なその塩である、化合物。

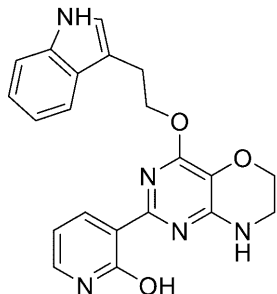
【32】項目【1】～【29】のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここで該化合物が：

50

【化 5】



または



10

20

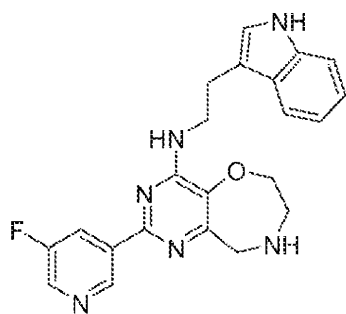
または薬学的に許容可能なその塩である、化合物。

【33】項目【1】～【26】のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここでmが1である、化合物。

【34】項目【1】～【26】のいずれか1項にしたがう化合物であって、ここでnが1である、化合物。

【35】項目【34】にしたがう化合物であって、ここで該化合物が：

【化 6】



30

40

または薬学的に許容可能なその塩である、化合物。

【36】項目【1】～【35】のいずれか1項にしたがう化合物および薬学的に許容可能な添加剤、希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【37】治療、特に癌治療に用いる項目【1】～【35】のいずれか1項にしたがう化合物または項目【36】にしたがう組成物。

【38】癌治療のための治療薬剤の製造における、項目【1】～【35】のいずれか1項にしたがう化合物または項目【36】にしたがう組成物の用途。

【39】治療有効量の項目【1】～【35】のいずれか1項にしたがう化合物または項目【36】にしたがう組成物を、それを必要とする患者に、例えば、癌治療のために投与す

50

ることを含む治療法。

〔40〕項目〔37〕にしたがう用途、または項目〔38〕にしたがう用途のための化合物または組成物であって、1種類以上のチェックポイント阻害剤、例えば：

PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PD-L2阻害剤、CTLA-4阻害剤、チェックポイントキナーゼ阻害剤1（CHEK1／CHK1）、チェックポイントキナーゼ阻害剤2（CHEK2／CHK2）、ATMおよびRad3近縁遺伝子産物（ATR）阻害剤、毛細血管拡張性運動失調症変異遺伝子産物（ATM）阻害剤、Wee1二重特異性蛋白質キナーゼ（Wee1）阻害剤、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤およびMyt1阻害剤を含む群から選択される1種類以上のチェックポイント阻害剤をさらに含む、

10

化合物または組成物。

〔41〕項目〔39〕にしたがう方法であって、1種類以上のチェックポイント阻害剤、例えば：

PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PD-L2阻害剤、CTLA-4阻害剤、チェックポイントキナーゼ阻害剤1（CHEK1／CHK1）、チェックポイントキナーゼ阻害剤2（CHEK2／CHK2）、ATMおよびRad3近縁遺伝子産物（ATR）阻害剤、ATMおよびRad3近縁遺伝子産物（ATR）阻害剤、Wee1二重特異性蛋白質キナーゼ（Wee1）阻害剤、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤およびMyt1阻害剤を含む群から選択される1種類以上のチェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、

20

方法。

〔42〕併用療法であって、

項目〔1〕～〔35〕のいずれか1項にしたがう化合物または項目〔36〕にしたがう組成物、および1種類以上のチェックポイント阻害剤、例えば：

PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PD-L2阻害剤、CTLA-4阻害剤、チェックポイントキナーゼ阻害剤1（CHEK1／CHK1）、チェックポイントキナーゼ阻害剤2（CHEK2／CHK2）、ATMおよびRad3近縁遺伝子産物（ATR）阻害剤、毛細血管拡張性運動失調症変異遺伝子産物（ATM）阻害剤、Wee1二重特異性蛋白質キナーゼ（Wee1）阻害剤、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤およびMyt1阻害剤を含む群から選択される1種類以上のチェックポイント阻害剤を含む、併用療法。

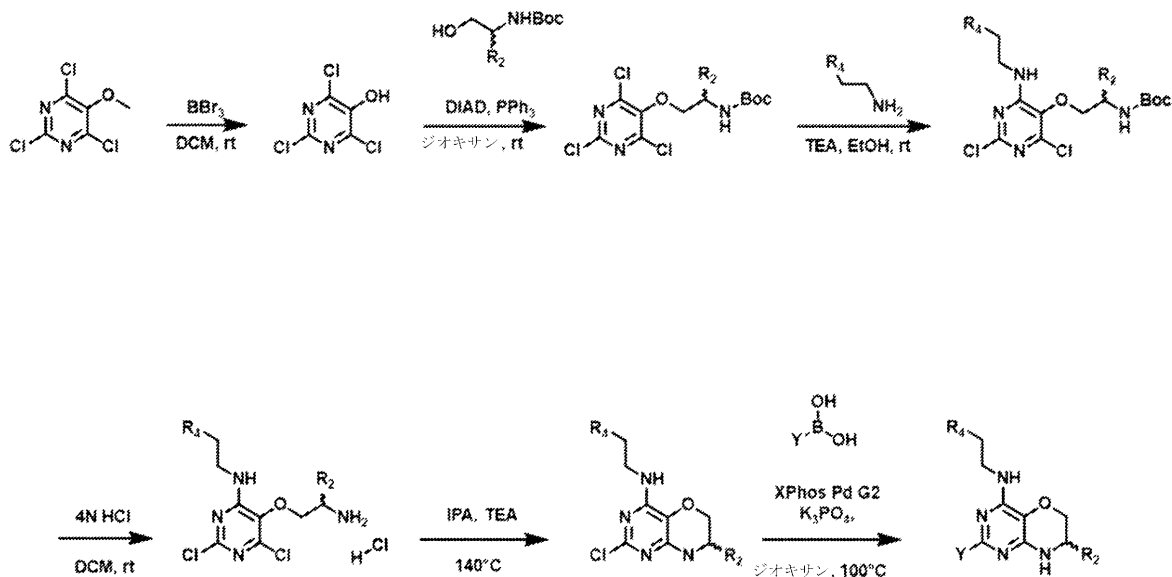
30

〔43〕項目〔1〕～〔35〕のいずれか1項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

40

50

【化 7】



10

を含み；

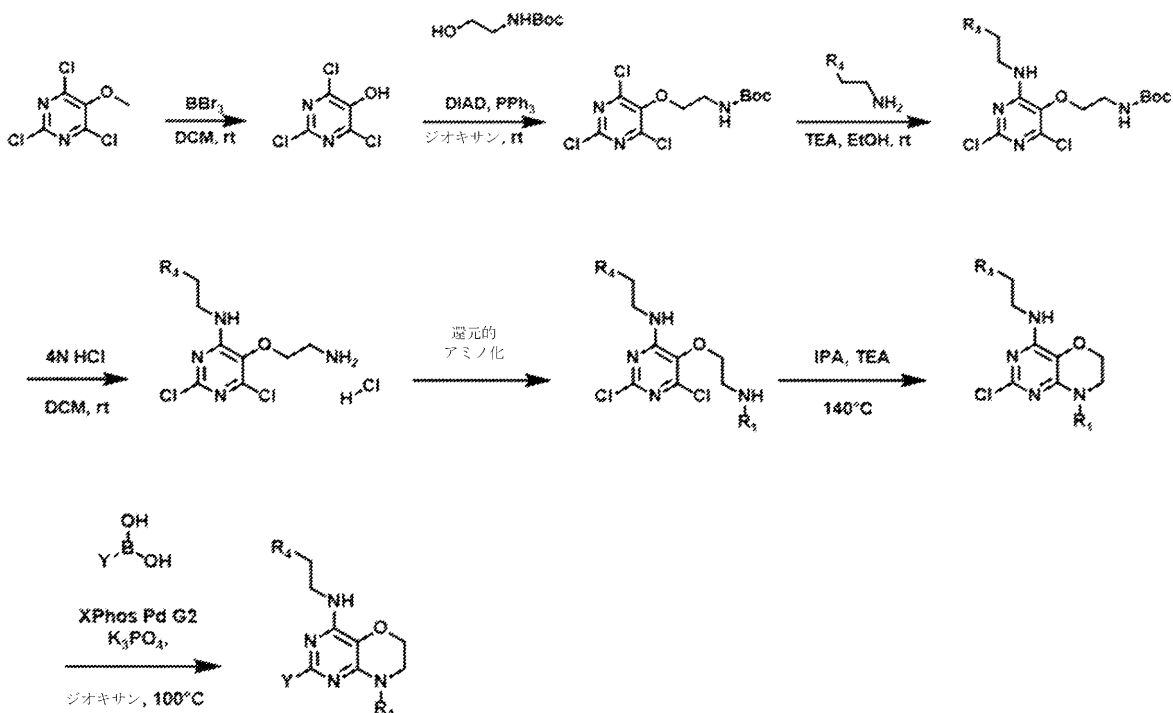
ここで R_2 、 R_4 、および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

20

方法。

【44】項目 [1] ~ [35] のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

【化 8】



30

40

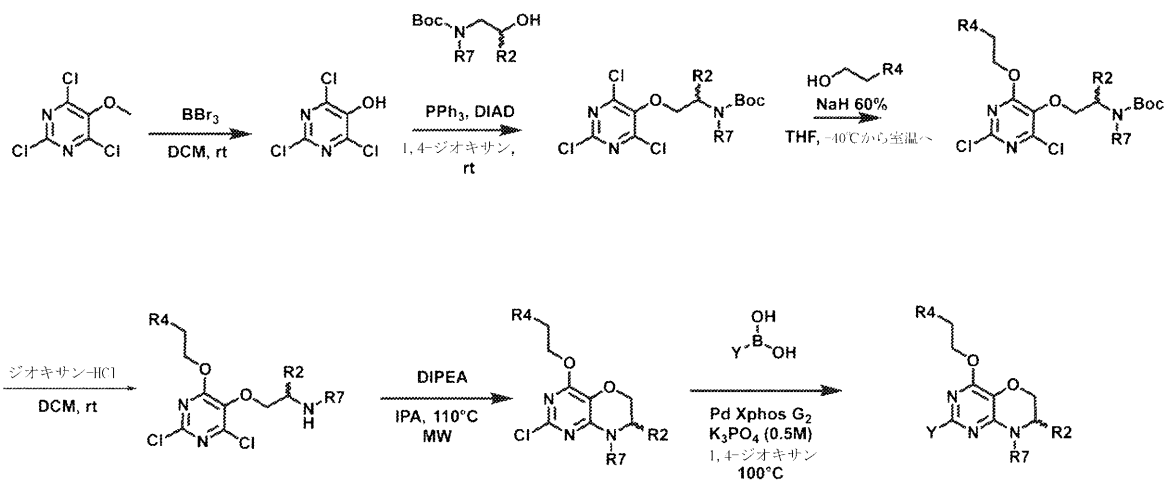
を含み；

ここで R_4 、 R_1 および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

方法。

50

【45】項目【1】～【35】のいずれか1項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：
【化9】

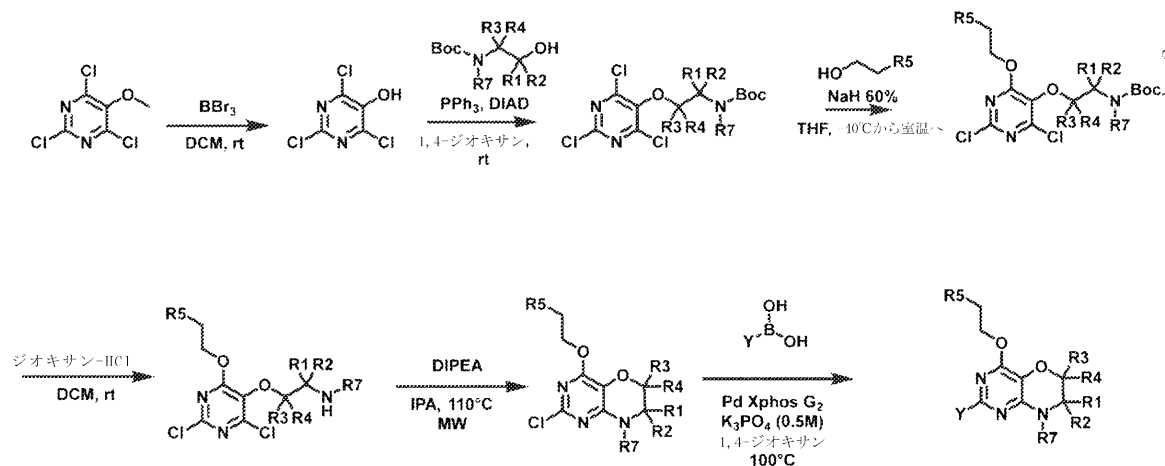


10

を含み；
ここでR2、R4、R7およびYが項目【1】で定義されるものであり、およびBがホウ素である、
方法。

20

【46】項目【1】～【35】のいずれか1項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：
【化10】



30

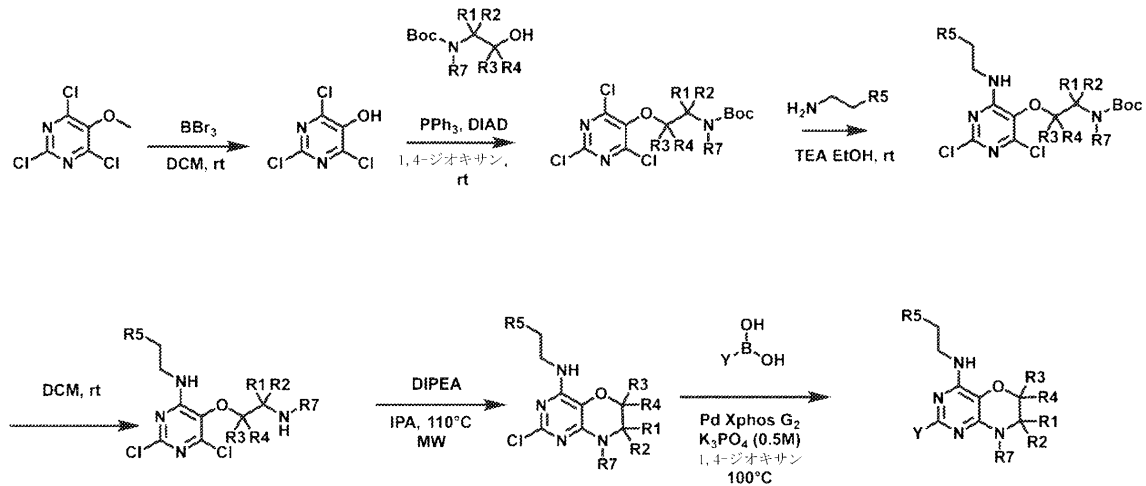
を含み；
ここでR1、R2、R3、R4、R5、R7およびYが項目【1】で定義されるものであり、およびBがホウ素である、
方法。

40

【47】項目【1】～【35】のいずれか1項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

50

【化 1 1】



10

を含み；

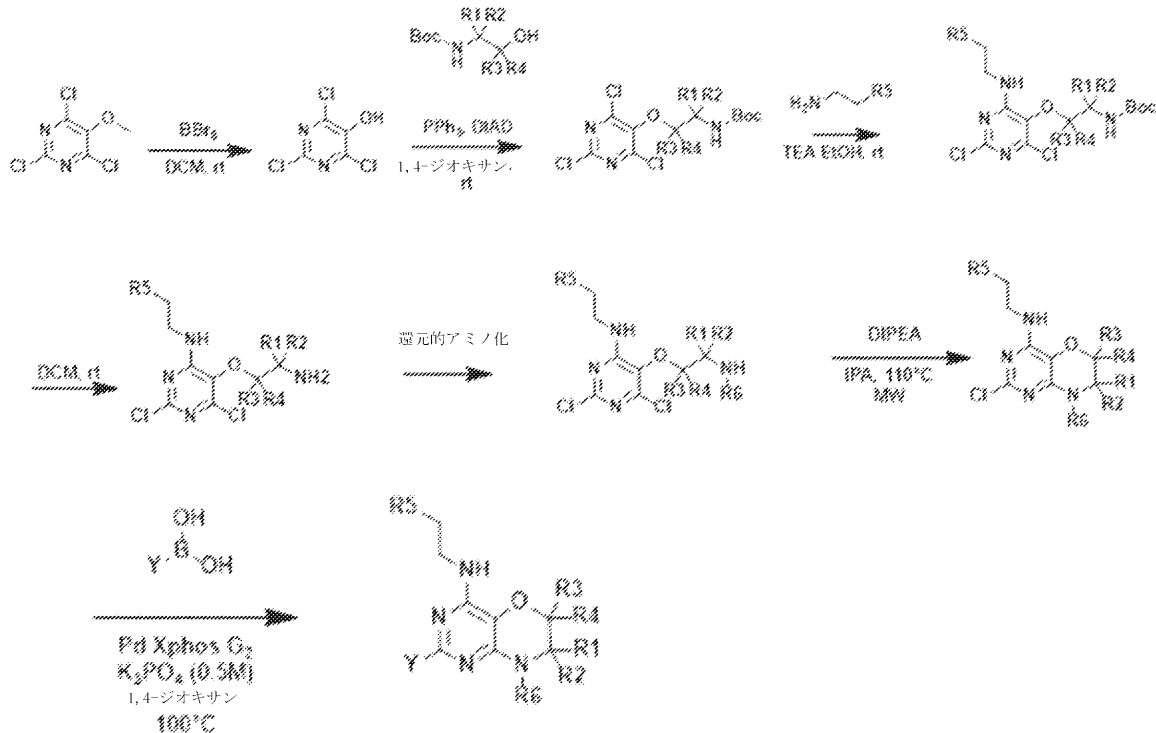
ここで R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 7 および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

方法。

20

【 4 8 】 項目 [1] ～ [3 5] のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

【化 1 2】



30

を含み；

ここで R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6 および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

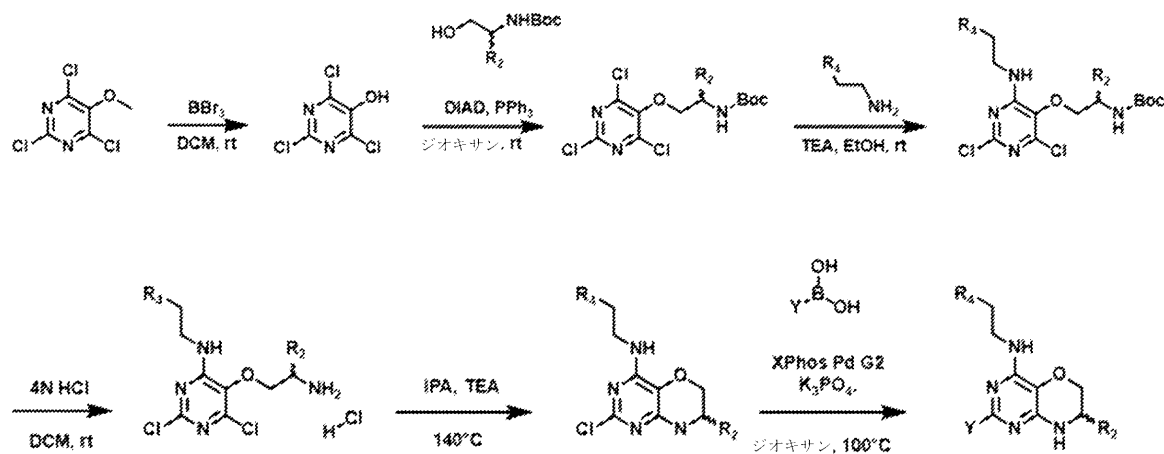
方法。

40

【 4 9 】 項目 [1] ～ [3 5] のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

50

【化 1 3】



10

を含み；

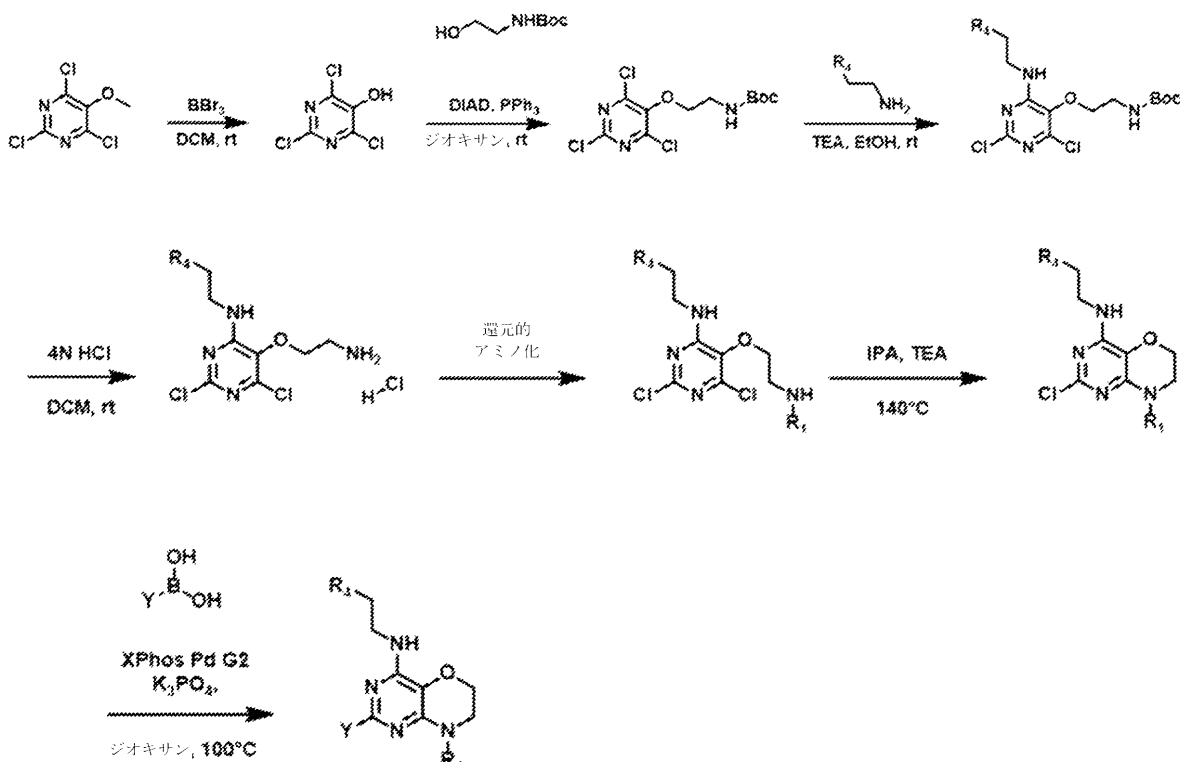
ここで R_2 、 R_4 および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

方法。

[50] 項目 [1] ~ [35] のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

20

【化 1 4】



30

40

を含み；

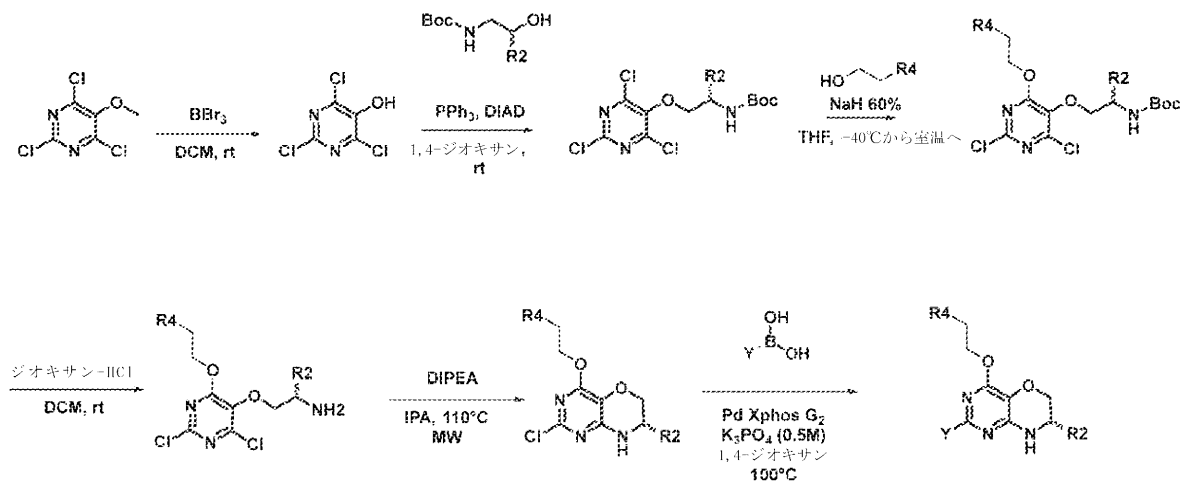
ここで R_1 、 R_4 、および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

方法。

[51] 項目 [1] ~ [35] のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

50

【化 1 5】



10

を含み；

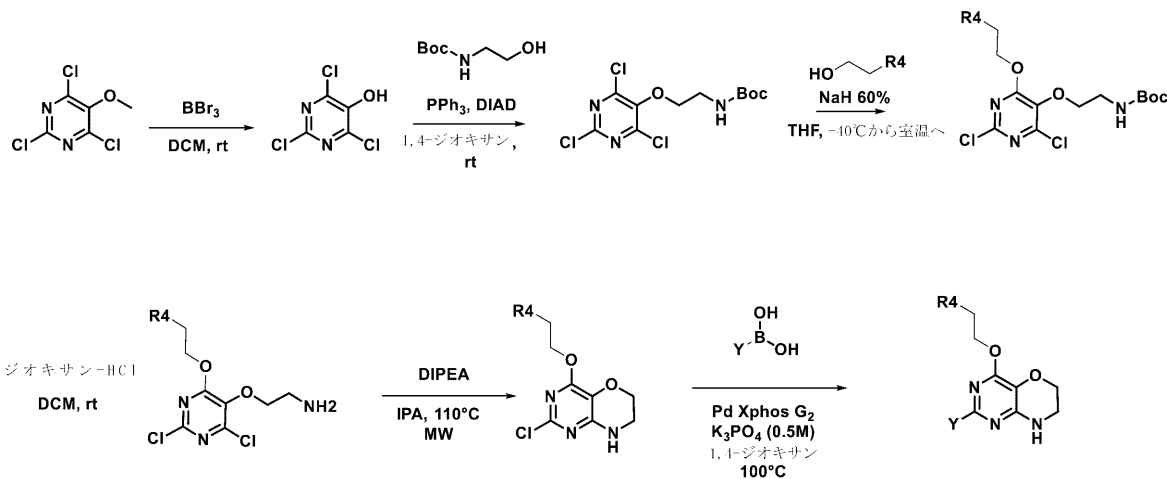
ここで R_2 、 R_4 、および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

方法。

20

【52】 項目 [1] ～ [35] のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

【化 1 6】



30

を含み；

ここで R_4 および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

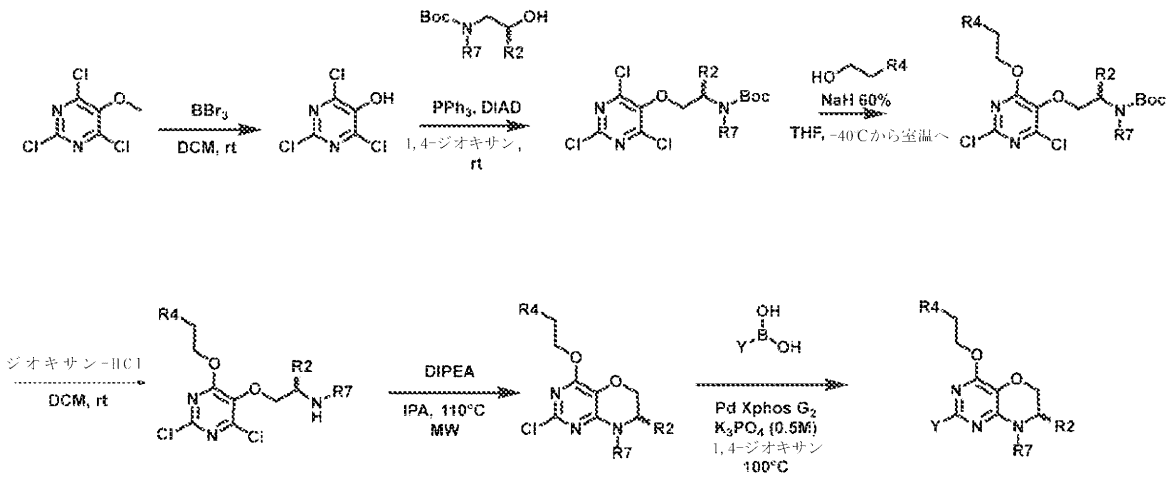
方法。

40

【53】 項目 [1] ～ [35] のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

50

【化 1 7】



10

を含み；

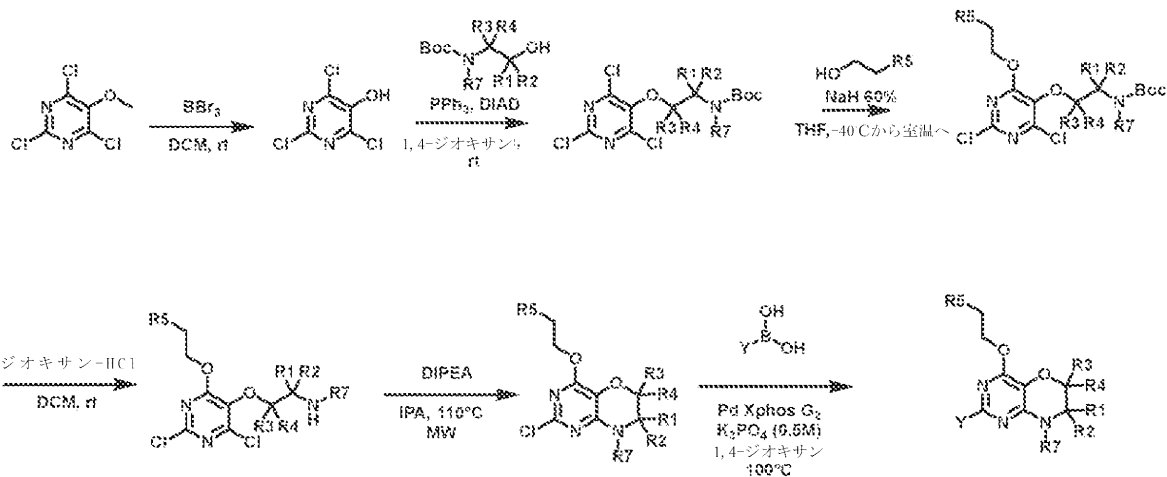
ここで R 2、R 4、R 7 および Y 項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

方法。

[54] 項目 [1] ~ [35] のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

20

【化 1 8】



30

を含み；

ここで R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 7 および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

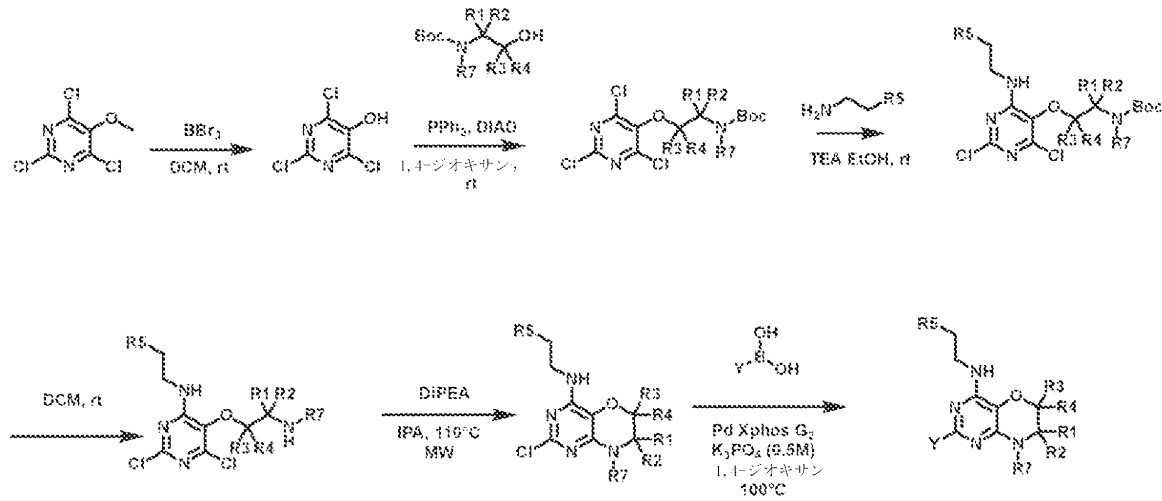
方法。

[55] 項目 [1] ~ [35] のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

40

50

【化 1 9】



10

を含み；

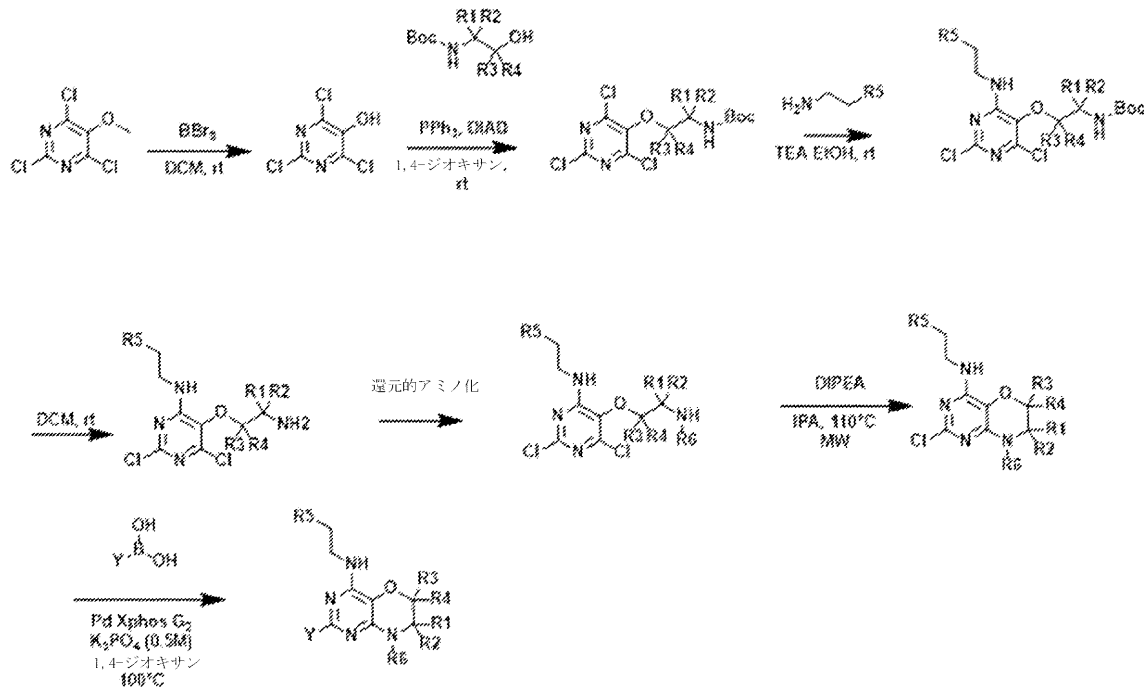
ここで R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷ および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

方法。

20

【56】 項目 [1] ～ [35] のいずれか 1 項にしたがう化合物を調製する方法であって、工程：

【化 2 0】



30

を含み；

ここで R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および Y が項目 [1] で定義されるものであり、および B がホウ素である、

方法。

40

【0012】

一実施態様においては、R¹ は C(O)OR^Y である。一実施態様においては、R^Y は

50

Hである。

【0013】

一実施態様においては、 R^Y は $C_{1\sim3}$ アルキル(CH_3 など)である。一実施態様においては、 R^2 はHではない。一実施態様においては、 $R^{2'}$ はHではない。一実施態様においては、 R^3 はHではない。一実施態様においては、 R^2 および $R^{2'}$ はHではない。一実施態様においては、 R^2 および R^3 はHではない。一実施態様においては、 $R^{2'}$ および R^3 はHではない。一実施態様においては、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 はHではない。一実施態様においては、mが1で、nが1または2であり、およびYがピリジンである場合に、 R^5 および R^6 の一方または両方がHではない。一実施態様においては、Yがピリジンである場合に、 R^5 および R^6 の一方または両方がHではない。一実施態様においては、 R^4 は、複素9員環、例えば、Nを有する複素9員環である。一実施態様においては、 R^4 はインドールである。一実施態様においては、 R^5 はHではない。一実施態様においては、 R^5 はヒドロキシである。一実施態様においては、 R^5 はオキソである。一実施態様においては、 R^5 は $OCHF_2$ である。一実施態様においては、 R^5 は $-OC_{1\sim3}$ アルキル($-OCH_3$ など)である。一実施態様においては、 R^6 はHではない。一実施態様においては、 R^9 はHである。一実施態様においては、 R^9 はHではない。一実施態様においては、 $R^{9'}$ はHではない。

10

【0014】

一実施態様においては、 R^{10} はHではない。一実施態様においては、 R^{11} は $C_{2\sim6}$ ヒドロキシアルキル($-CH_2CH_2OH$ など)である。一実施態様においては、XはOである。一実施態様においては、nは0である。一実施態様においては、mは1である。

20

【0015】

一実施態様においては、本開示の化合物は、U937アッセイにおいて10 nM以下(例えば、5 nM以下)の活性を有する(9、8、7、6、5、4、3、2または1 nMなど、特に1 nM)。

【0016】

一実施態様においては、本開示の化合物は、IL-22アッセイにおいて20 nM以下(例えば、10 nM以下)の活性を有する(9、8、7、6、5、4、3、2 nMなど、特に2 nM)。

【0017】

一実施態様においては、本開示の化合物は、Caco-2/流出アッセイにおいて6.6/1.7超の比を有する。

30

有利なことは、最も重要なこの高効力のおかげで、候補薬剤標的プロファイルを満たす他の特性について該分子の最適化が可能となり、それによって該分子が「薬剤的」となるように全ての特性を均衡化することができることである。

【0018】

本発明の化合物は、AhRを有効に阻害する。該化合物は、外因性および内因性AhRリガンドが異常な免疫反応を誘導する病態(例えば、腫瘍細胞の非制御性細胞成長、増殖および/または生存、免疫抑制)の治療または予防に有用である。この制御異常は、癌、不適切な細胞性免疫応答、および不適切な細胞炎症反応に関連して観察されることがある。

40

【0019】

一実施態様においては、本開示の化合物は、癌、例えば、液状および/または固形の腫瘍、および/またはその転移の治療に有用である。癌の例としては、頭頸部癌(脳腫瘍および脳転移など)、非小細胞癌および小細胞肺癌を含む胸部の癌、および、消化管(胃、食道、結腸、および結腸直腸を含む)の癌、胆道癌、膵癌、肝臓癌、内分泌癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、腎臓癌、前立腺癌、骨の癌および皮膚癌が挙げられる。

【0020】

一実施態様においては、該癌は上皮癌である。一実施態様においては、該癌は肉腫である。一実施態様においては、該癌は転移性である。

50

【発明を実施するための形態】

【0021】

一実施態様においては、Yは、ピリジン、ピリミジン、チアゾール、トリアゾールおよびピリドンから独立に選択される。

【0022】

一実施態様においては、R⁵は独立的にオキソである。

【0023】

一般的に、本開示の分子に用いる置換基は、治療分子としての用途に好適なものである。反応性分子（エポキシド類など）は通常、中間体に用いられるものである。

【0024】

本明細書のC₁~₃アルキルは、直鎖または分岐鎖アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルを指す。該アルキルが任意選択的に本明細書の定義のように置換される場合には、一般的に、直鎖または分岐鎖アルキレンとなるであろう。

【0025】

本明細書のC₁~_xアルキレンは、末端置換基（アルコールなど）を有する長さ1~X炭素の直鎖または分岐鎖アルキルを指すが、例えば、-CH₂CH₂CH₂-置換基は、C₃直鎖アルキレンである。該アルキレンが分岐状である場合には、原子価を満たすように分枝がアルキル基で終止し、例えば、-CH₂CH(CH₃)-置換基は、C₃分岐鎖アルキレンである。

【0026】

本明細書のC₁~₃アルコキシは、鎖中に位置する酸素原子を含む分岐状または直鎖状アルキル鎖を指すが、例えば、その場合、該酸素は、該アルコキシ基を分子の残りの部分（-OCH₃など）に連結するか、または炭素が該アルコキシ基を分子の残りの部分に連結し、該酸素はアルコキシ鎖（-CH₂OCH₃など）内部に位置する。

【0027】

本明細書のハロゲンとしては、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードが挙げられる。

【0028】

6つまでのハロゲン基を有するアルキルの例としては、-CH₂F、-CH₂Cl、-CHF₂、-CHCl₂、-CF₃、-CCl₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CH₂CHCl₂、-CHCCl₃が挙げられる。

【0029】

C(O)は、カルボニルを表す。

【0030】

C₃~₅シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルが挙げられる。

【0031】

任意選択的に窒素、酸素および硫黄から選択される1、2または3つのヘテロ原子を含む3~6員環は、3または6原子を含む環であって、飽和した、部分的に飽和した、または芳香族の（例えば、下で定義されるような）環を指す。

【0032】

一実施態様においては、該3~6員環は、ヘテロ原子を含まない。一実施態様においては、該3~6員環は、窒素、酸素および硫黄から選択される1、2または3つのヘテロ原子を含む。

【0033】

一実施態様においては、該環は飽和している。飽和環の例としては、シクロプロパン、シクロブテン、シクロペンタン、シクロヘキサン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、オキサチオラン、1,3-ジオキサレン、ピラゾリジン、ピロリジン、チオラン、イミダゾリン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、モルホリン、チアン、ジチアン、ピペラジンおよびチオモルホリンが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0034】

一実施態様においては、任意選択的に窒素、酸素および硫黄から選択される1、2または3つのヘテロ原子を含むような5または6員環が提供されるが、これは、5または6原子を含む飽和した、部分的に飽和した、または芳香族の環を指すが、ここで全原子が炭素である場合、あるいは窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1、2または3つのヘテロ原子が存在する場合を含み、例えば：シクロペンタジエン、フェニル、チオフエン、フラン、ピロリン、ピロール、ピラゾリン、ピラゾール、イミダゾリン、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、チアジン、オキサジン、チオピラン、2Hピラン、4Hピラン、ダイオキシシ、2Hチオピラン、4Hチオピラン、4H-1, 2-オキサジン、2H-1, 2-オキサジン、6H-1, 2-オキサジン、4H-1, 3-オキサジン、6H-1, 3-オキサジン、4H-1, 4-オキサジン、4H-1, 4-チアジン、2H-1, 2-チアジン、6H-1, 2-チアジンが挙げられる。

10

【0035】

一実施態様においては、窒素、酸素および硫黄から選択される1、2または3つのヘテロ原子を含む5または6員環が提供されるが、これは、5または6原子を含む、飽和した、部分的に飽和した、または芳香族の環を指し、ここで窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1、2または3つのヘテロ原子が存在する；上記で定義されるように、例えば、チオフエン、フラン、ピロリン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、チアジン、オキサジン、ピロリン、4-Hピラン、チオピランなどが挙げられる。

20

【0036】

一実施態様においては、該環は飽和している。

【0037】

一実施態様においては、該環は飽和炭素環である。一実施態様においては、該環は飽和複素環である。一実施態様においては、該環は部分的に飽和した環または芳香族環である。一実施態様においては、該環は部分的に飽和した環または芳香族炭素環である。一実施態様においては、該環は部分的に飽和した環または芳香族複素環である。一実施態様においては、該環は5員環である。一実施態様においては、該環は6員環である。一実施態様においては、該5または6員環は不飽和または芳香族である。一実施態様においては、該5または6員環はシクロペンタジエン、フェニル、ピリジンおよびピラジン、から選択される（フェニルおよびピリジンなどである）。一実施態様においては、Z'は、N、OおよびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1または2つの窒素）を有する5または6員環ヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルは、任意選択的にヒドロキシ、ハロゲン（F、Clなど）、CN、C₁~₃アルキルから選択される1、2または3つの置換基を含んでいてもよい。

30

【0038】

本明細書の5または6員環ヘテロアリアルは、5または6原子を含む環であり、ここで少なくとも1つの原子がヘテロ原子（例えば、窒素、酸素または硫黄から選択される）である；該5または6員環ヘテロアリアルは、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフエン、オキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、チオピラン、オキサジンおよびチアジンなどである（ピロール、ピラゾールおよびピリジンおよびピリミジンなどである）。

40

【0039】

文脈がそうでないことを示すのでない限り、本明細書の複素5~6員環は一般的に、5または6原子を含む非芳香環を指すが、ここで少なくとも1つの原子がヘテロ原子（例えば、O、NおよびSから独立に選択される1、2、3または4つのヘテロ原子）であり、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサチオラン、テトラヒドロフ

50

ラン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、チアン、ジチアン、チオモルホリンなどを指す。

【0040】

本明細書の複素9～13員環は、例えば、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1、2、3、または4つのヘテロ原子を含む9～13原子を含む二環式または三環式システムであって、飽和した、部分的に不飽和である、または芳香族である二環式または三環式システムを指す。

【0041】

本明細書の9～13員環ヘテロアリアルは、9～13原子を含む二環式または三環式システムを指すが、ここで少なくとも1つの環が芳香族であり、少なくとも1つの環が、ヘテロ原子を含み、例えば、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1、2、3、または4つのヘテロ原子を含む；そのような9～13員環ヘテロアリアルとしては、インドリン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、ベンズイミダゾール、アザインドール、ピラゾロピリミジン、プリン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアジアゾール、アデニン、グアニン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、キノキサリン、フタラジン、シンノリン、ナフチリジン、ピリドピリミジン、ピリドピラジン、ピリドピラジン、プテリジン、クロメン、イソクロメン、クロメノン、ベンゾオキサジン、キノリノン、イソキノリノン、ジベンゾフラン、カルバゾール、アクリジン、フェノチアジン、2，3，4，9-テトラヒドロ-1H-カルバゾールなどが挙げられる。

【0042】

一実施態様においては、 R^4 は9または10員環ヘテロアリアルである。

【0043】

本明細書の9～10員環ヘテロアリアルは、9または10原子を含む二環状システムを指すが、ここで少なくとも1つの環が芳香族であり、少なくとも1つの環がヘテロ原子を含み、例えば、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1、2、3、または4つのヘテロ原子を含む；そのような9～10員環ヘテロアリアルとしては、インドリン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、ベンズイミダゾール、アザインドール、ピラゾロピリミジン、プリン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアジアゾール、アデニン、グアニン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、キノキサリン、フタラジン、シンノリン、ナフチリジン、ピリドピリミジン、ピリドピラジン、ピリドピラジン、プテリジン、クロメン、イソクロメン、クロメノン、ベンゾオキサジン、キノリノン、およびイソキノリノンなどが挙げられる。

【0044】

一実施態様においては、該9または10員環ヘテロアリアルは、インドリルおよびベンゾイミダゾリルから選択される（インドール-3-イルまたはベンズイミダゾール-2-イルなど）。

【0045】

本明細書のPhはフェニルを指す。

【0046】

一実施態様においては、 R^1 はオキセタニルである。一実施態様においては、 n' は0である。一実施態様においては、 n' は1である。

【0047】

本明細書に記載の方法によって、本開示の化合物を調製することができる。

【0048】

一実施態様においては、下記の化学式（III）：

10

20

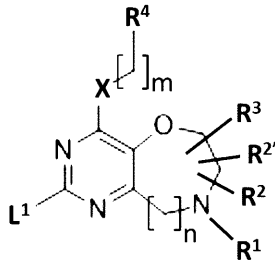
30

40

50

【化 2 1】

(I I I)



10

の化合物、

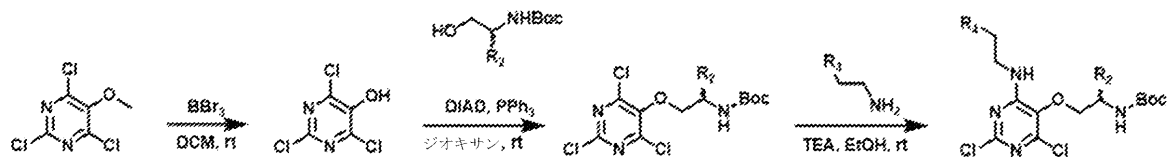
および

 $Y' - R^x$

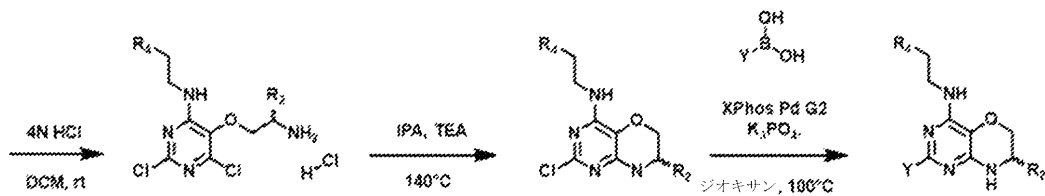
を反応させることによる化学式 (I) の化合物を調製する製造工程を提供するが、ここで R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 X 、 m および n は、化学式 (I) の化合物に関して定義されるものであり、 Y' は Y (Y もまた化学式 (I) で定義される) の活性化誘導体であり、 R^x は活性化基である。一実施態様においては、該反応は縮合反応である。本開示の化合物の作成には、一般経路 1～8 を用いることができる：

20

【化 2 2】



30

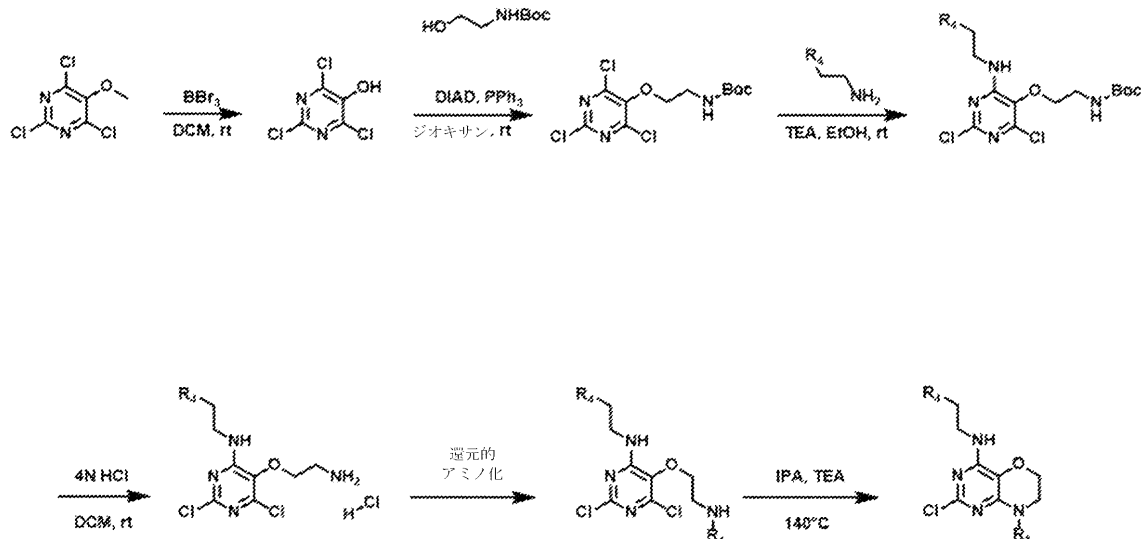


40

一般経路 1

50

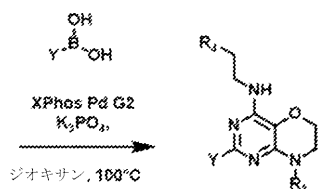
【化 2 3】



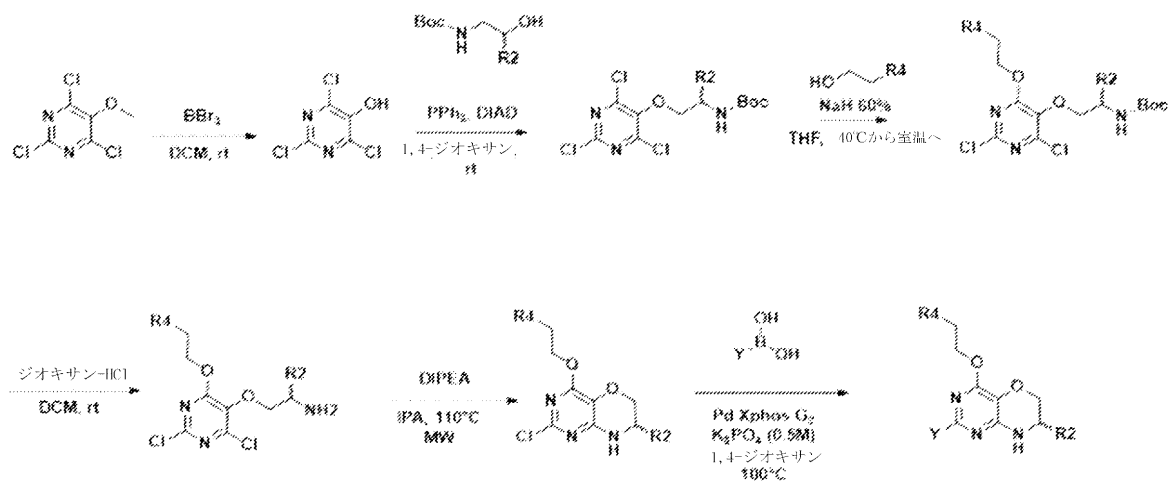
10

20

一般経路 2



【化 2 4】



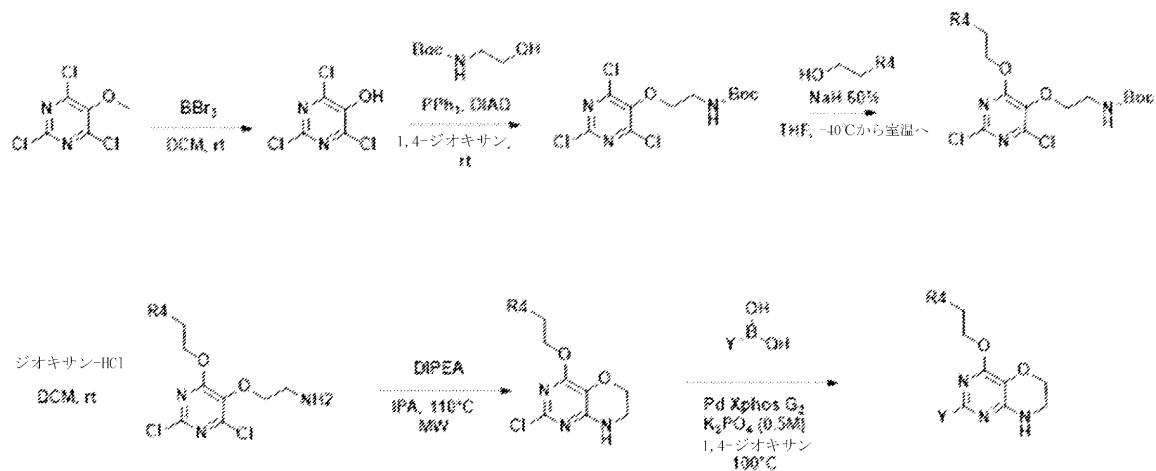
30

40

一般経路 3

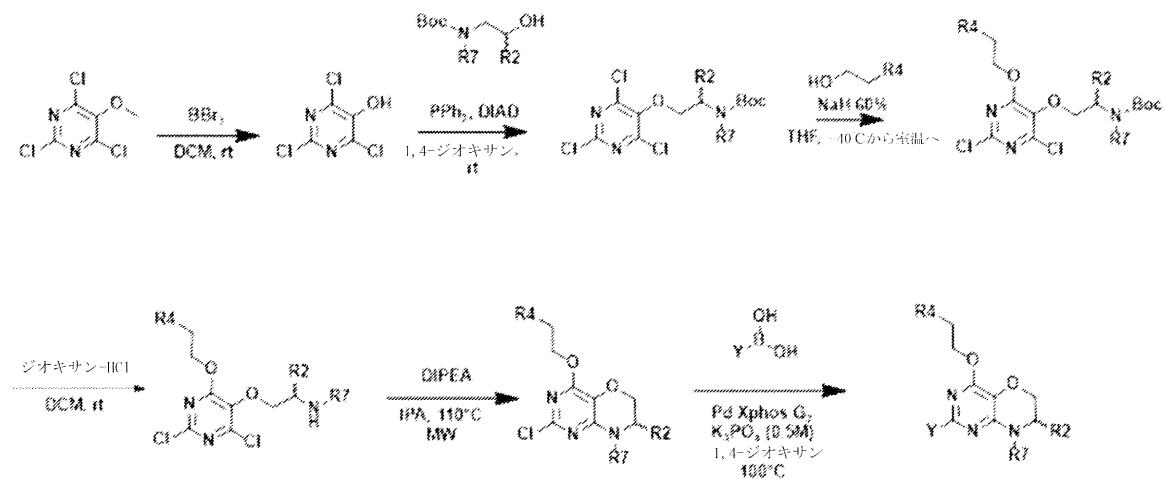
50

【化 2 5】



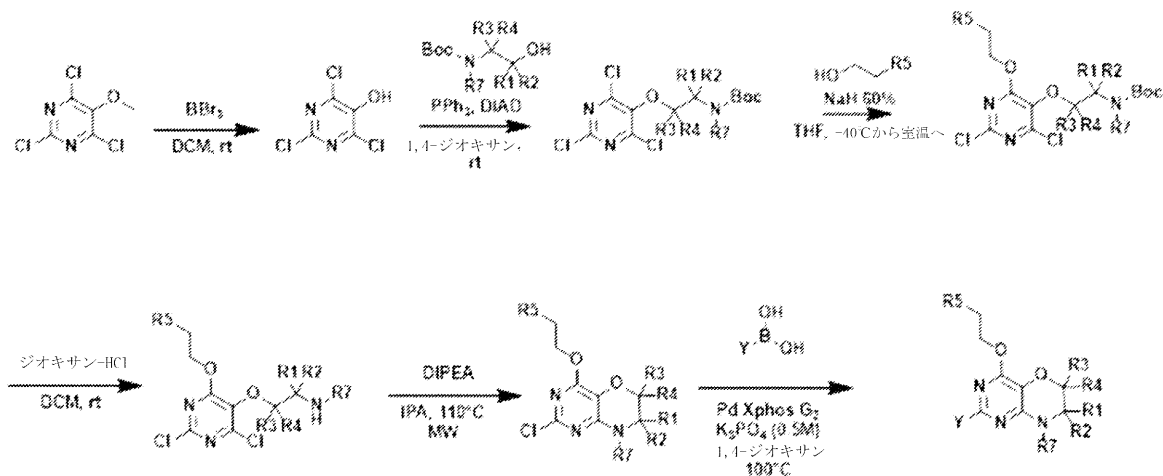
一般経路 4

【化 2 6】



一般経路 5

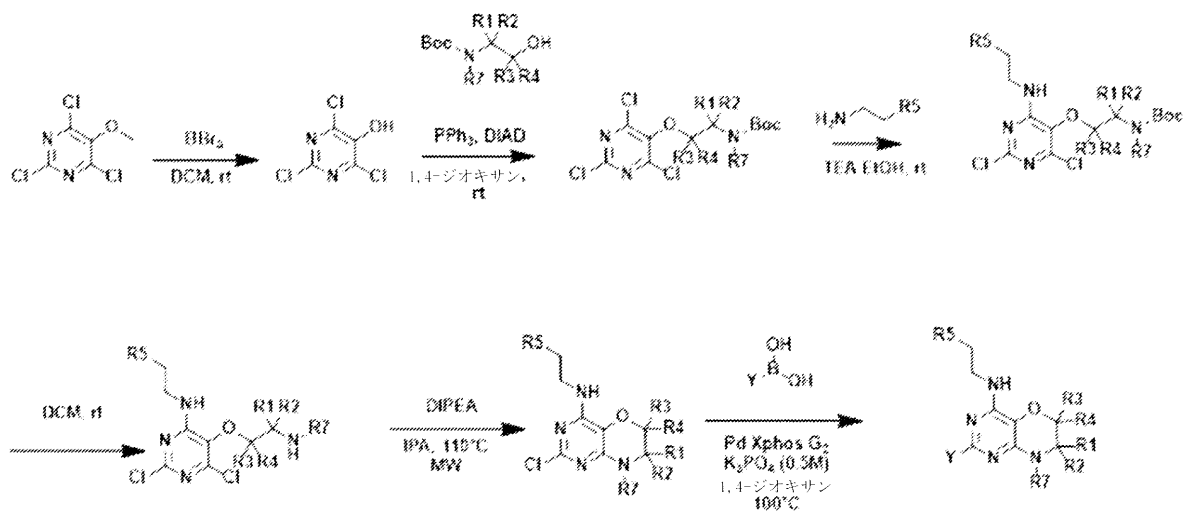
【化 2 7】



10

一般経路 6

【化 2 8】



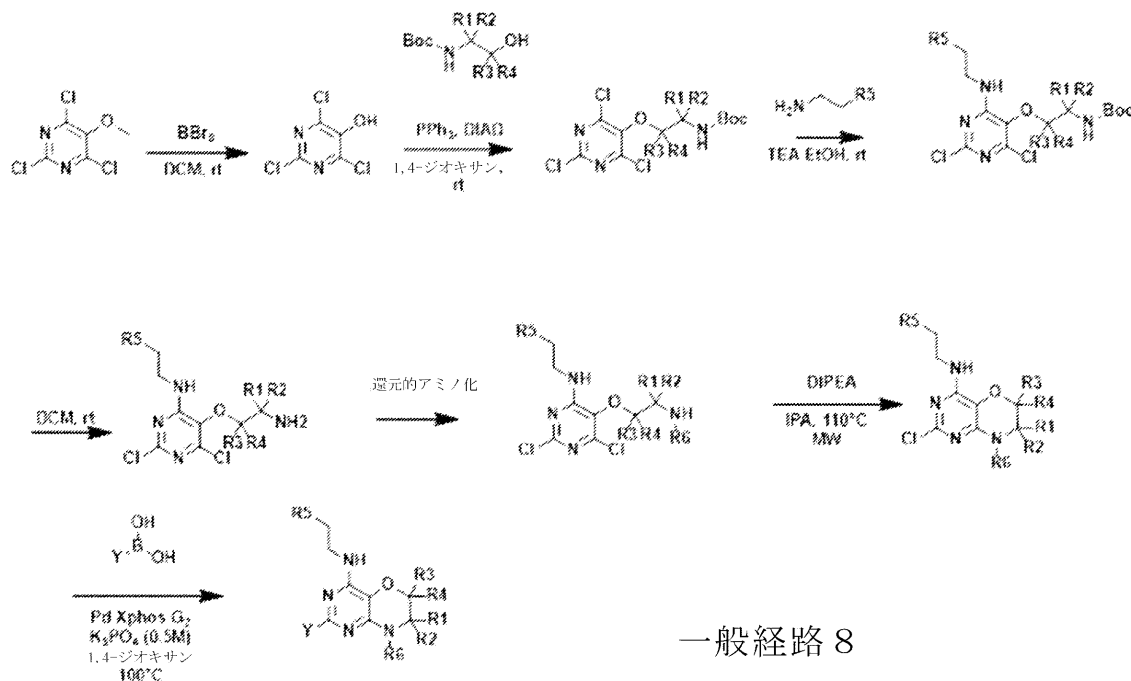
30

一般経路 7

40

50

【化 2 9】



10

20

【0049】

一実施態様においては、一般経路 1～8 のいずれか 1 つを用いる。

【0050】

一実施態様においては、一般経路 1～4 のいずれか 1 つを用いる。一実施態様においては、一般経路 5～8 のいずれか 1 つを用いる。一実施態様においては、一般経路 1、2 または 5～8 のいずれか 1 つを用いる。一実施態様においては、一般経路 1 を用いる。一実施態様においては、一般経路 2 を用いる。一実施態様においては、一般経路 3 を用いる。一実施態様においては、一般経路 4 を用いる。一実施態様においては、一般経路 5 を用いる。一実施態様においては、一般経路 6 を用いる。一実施態様においては、一般経路 7 を用いる。一実施態様においては、一般経路 8 を用いる。

30

【0051】

保護基は、該製造工程を効率的に実施する目的で、上記の反応の 1 つ以上の経過中において化学的に感受性の高い基を保護するために必要となることがある。したがって、所望の場合、あるいは必要に応じて、従来の保護基を利用して、中間体化合物を保護するのであってもよい。保護基およびそれらの除去法については、「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」(Theodora W. Greene および Peter G. M. Wuts、John Wiley & Sons 社出版；改訂第 4 版、2006、ISBN-10: 0471697540) に記載がある。

40

【0052】

本開示の化合物の塩の例としては、全ての薬学的に許容可能な塩が挙げられる（非限定的には、強鉱酸の酸付加塩（HCl および HBr 塩など）および有機強酸の付加塩（メタンスルホン酸塩など）など）。

【0053】

本開示は、本明細書に開示の化合物の溶媒和物をも含む。溶媒和物の例としては、水合物が挙げられる。

【0054】

新規中間体は、本発明の一面面である。

【0055】

50

本開示のさらなる局面は、本明細書に開示の化合物を作成する方法である。

【0056】

本明細書においては、本開示にしたがう化合物ならびに添加剤、希釈剤または担体を含む医薬組成物をも提供する。「レミントンの薬学」(Mack Publishing Company, N. J., 1991)には、薬学的に許容可能な担体に関する精細な考察が記載されている。

【0057】

本開示の医薬組成物は、様々な経路で投与することができ、そのような経路としては、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、くも膜下腔、心室内、経皮的、経皮的（例えば、WO 98 / 20734を参照のこと）、皮下、腹腔内、鼻腔内、経腸、局所、舌下、腔内、または直腸などの経路が挙げられるが、これらのみに限定されるものではない。本発明の医薬組成物の投与に、皮下噴射器もまた利用することができる。

10

【0058】

一実施態様においては、該治療組成物を溶液または懸濁液の注射可能液として調製するのであってもよい。注射前には固形形態であって、液状ビヒクルと混ぜて溶液または懸濁液とする好適な固形形態もまた、調製することができる。そのような固体形態（凍結乾燥固形物を含む）を再構成するための好適な液体は、水溶液から選択するのであってもよく、例えば、注射用の食塩水、デキストロース、または水などが挙げられる。一実施態様においては、該再構成された液状製剤は等浸透圧である。

【0059】

一実施態様においては、本開示にしたがう医薬組成物は、経口投与用の錠剤またはカプセルとして提供される。

20

【0060】

治療

本開示はまた、患者を治療する方法であって、治療有効量の本開示の化合物（または同上を含む医薬組成物）を投与することを含む方法（例えば、癌治療のための方法）をも含む。

【0061】

治療に用いる（例えば、癌治療に用いる）本開示の化合物（または同上を含む医薬組成物）もまた提供する。

30

【0062】

さらなる一局面においては、癌治療のための治療薬剤の製造に用いる本開示の化合物（または同上を含む医薬組成物）を提供する。

【0063】

一実施態様においては、該癌は上皮癌であり、例えば、肝臓癌（肝細胞癌など）、胆道癌、乳癌（エストロゲン受容体非陽性乳癌など）、前立腺癌、結腸直腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、胃癌、膵臓、骨の癌、膀胱癌、頭頸部癌、甲状腺癌、皮膚癌、腎癌、および食道癌から選択される例から選択され、例えば、胃癌である。

【0064】

一実施態様においては、該癌は、肝細胞癌、胆管癌、乳癌、前立腺癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、胃癌、膵臓および食道癌を含む群から選択される。

40

【0065】

一実施態様においては、該胆管癌は、肝内胆管、左肝管、右肝管、総肝管、胆嚢管、総胆管、ファーター膨大部およびそれらの組み合わせから選択される部位の癌である。

【0066】

一実施態様においては、該胆管癌は肝内胆管の癌である。一実施態様においては、該胆管癌は左肝管の癌である。一実施態様においては、該胆管癌は右肝管の癌である。一実施態様においては、該胆管癌は総肝管の癌である。一実施態様においては、該胆管癌は胆嚢管の癌である。一実施態様においては、該胆管癌は総胆管の癌である。一実施態様においては、該胆管癌はファーター膨大部の癌である。一実施態様においては、該上皮癌は癌腫

50

である。

【0067】

一実施態様においては、本開示にしたがう治療はアジュバント療法、例えば、外科手術後のアジュバント療法である。

【0068】

一実施態様においては、本開示にしたがう療法はネオアジュバント治療、例えば、外科手術前に腫瘍を縮小させるためのネオアジュバント治療である。

【0069】

一実施態様においては、該腫瘍は固形腫瘍である。一実施態様においては、該癌は、原発癌、二次癌、転移癌またはそれらの組み合わせである。一実施態様においては、本開示にしたがう治療は、二次腫瘍の治療に好適なものである。一実施態様においては、該癌は転移性癌である。一実施態様においては、本開示にしたがう治療は、原発癌および転移癌の治療に好適なものである。一実施態様においては、本開示にしたがう治療は、二次癌および転移癌の治療に好適なものである。一実施態様においては、本開示にしたがう治療は、原発癌、二次癌および転移癌の治療に好適なものである。

10

【0070】

一実施態様においては、本開示にしたがう治療は、リンパ節の癌性細胞の治療に好適なものである。

【0071】

一実施態様においては、該肝臓癌は原発性肝臓癌である。一実施態様においては、該肝臓癌は二次肝臓癌である。一実施態様においては、該肝臓癌は、ステージ1、2、3A、3B、3C、4Aまたは4Bである。

20

【0072】

一実施態様においては、該胃癌は、ステージ0、I、II、IIIまたはIVである。

【0073】

ヒト対象にとって正確な治療有効量は、病状の重症度、該対象の一般的健康、該対象の年齢、体重および性別、食事、投与の回数と頻度、薬剤の組み合わせ、療法に対する反応感受性および耐性／応答に依存するであろう。この量は、定期的検査によって決定することができ、また臨床医の裁量の範囲内にある。一般的には、治療有効量は、 $0.01\text{ mg/kg} \sim 1000\text{ mg/kg}$ 、例えば、 $0.1\text{ mg/kg} \sim 500\text{ mg/kg}$ であろう。医薬組成物は、利便性から用量当たり所定量の本発明の活性物質を含む単位用量形態で提供されるのであってもよい。

30

【0074】

併用療法

一実施態様においては、本開示の化合物を併用療法で用いるが、例えば、ここで該さらなる療法は抗癌療法である。

【0075】

一実施態様においては、該抗癌療法は化学療法である。

【0076】

本明細書においては、化学療法剤および化学療法または細胞傷害剤は文脈がそうでないことを示すのでない限り、同義語として用いられる。

40

【0077】

本明細書の化学療法は、悪性の細胞および組織を「選択的に」破壊する特定の抗腫瘍性化学薬剤または薬剤（例えば、アルキル化薬、チミジル酸生成酵素阻害剤を含む代謝拮抗剤、アントラサイクリン類、植物アルカロイド類を含む微小管阻害薬、トポイソメラーゼ阻害剤、parp阻害剤およびその他の抗腫瘍剤）を指すことが意図される。勿論、これらの薬剤の多くは重篤な副作用を有しているので、上記に関して「選択的に」は非厳密的に用いるものである。

【0078】

好ましい用量は、治療中の癌の性質に基づいて医師が選択するのであってもよい。

50

【0079】

本開示の方法に用いるのであってもよいアルキル化薬の例としては、ナイトロジェンマスタード類、ニトロソウレア類、テトラジン類、アジリジン類、プラチン類、および誘導体、および非古典的アルキル化薬から選択されるアルキル化薬が挙げられる。

【0080】

白金含有化学療法剤（プラチン類ともよばれる）としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン（nedaplatin）、トリプラチンおよびポプラチン（リボソーム型シスプラチン）、特に、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンが挙げられる。

【0081】

シスプラチンの用量は、実際の癌に応じて約20～約270mg/m²の範囲である。その用量は約70～約100mg/m²の範囲であることが多い。

【0082】

ナイトロジェンマスタード類としては、メクロレタミン、シクロホスファミド、メルファラン（melphalan）、クロラムブシル、イホスファミド（ifosfamide）およびブスルファンが挙げられる。

【0083】

ニトロソ尿素類としては、N-ニトロソ-N-メチル尿素（MNU）、カルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）およびセムスチン（semustine）（MeCCNU）、フォテムスチンおよびストレプトゾトシンが挙げられる。テトラジン類としては、ダカルバジン、ミトゾロミドおよびテモゾロミド（temozolomide）が挙げられる。

【0084】

アジリジン類としては、チオテパ、およびジアジクオン（AZQ）が挙げられる。

【0085】

本開示の方法に用いるのであってもよい代謝拮抗剤の例としては、抗葉酸類（例えば、メトトレキサートおよびベメトレキセド）、プリン類似体（例えば、チオプリン類（アザチオプリン、メルカプトプリン、チオプリンなど））、フルダラビン（リン酸型を含む）、ペントスタチンおよびクラドリビン）、ピリミジン類似体（例えば、フルオロピリミジン類（5-フルオロウラシルなどおよびそのプロドラッグ（カペシタビン [Xeloda（登録商標）] など））、フロクスウリジン、ゲムシタビン、シタラビン、デシタビン、ラルチトレキセド（トムデックス）塩酸塩、クラドリビンおよび6-アザウラシルが挙げられる。

【0086】

本開示の方法に用いるのであってもよいアントラサイクリン類の例としては、ダウノルビシン（ダウノマイシン）、ダウノルビシン（リボソーム）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ドキソルビシン（リボソーム）、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン（現在は、膀胱癌治療にのみ用いられる）およびミトキサントロン（アントラサイクリン類似体）、特にドキソルビシンが挙げられる。

【0087】

本開示の方法に用いるのであってもよい微小管阻害剤の例としては、ビンカアルカロイド類およびタキサン類が挙げられる。

【0088】

ビンカアルカロイド類としては、完全に天然の化学物質、例えば、ビンクリスチンおよびビンブラスチン、ならびにまた半合成ビンカアルカロイド類、例えば、ビノレルビン、ビンデシン、およびビンフルニンが挙げられる。

【0089】

タキサン類としては、パクリタキセル、ドセタキセル、アブラキサン、カバジタキセルおよびその誘導体が挙げられる。本明細書のタキサン類の誘導体としては、タキソールなどのタキサン類の改質物が挙げられ、例えば、ミセル製剤においては、誘導体としてはま

10

20

30

40

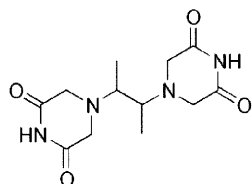
50

た、タキサンを出発材料として合成化学を用いて修飾された化学的誘導体が挙げられる。

【0090】

本開示の方法に用いるのであってもよいトポイソメラーゼ阻害剤としては、I型トポイソメラーゼ阻害剤、II型トポイソメラーゼ阻害剤およびII型トポイソメラーゼポイズンが挙げられる。I型阻害剤としては、トポテカン、イリノテカン、インドテカンおよびインジミテカンが挙げられる。II型阻害剤としては、ゲニステインおよび以下の構造を有するICRF193が挙げられる：

【化30】



10

【0091】

II型ポイズンとしては、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシドおよびドキシソルビシンおよびフルオロキノロン類が挙げられる。

【0092】

一実施態様においては、用いる化学療法剤の組み合わせは、例えば、プラチンと5-FUまたはそのプロドラッグ、例えば、シスプラチンまたはオキサプラチンおよびカペシタビンまたはゲムシタビン（FOLFOXなど）である。

【0093】

一実施態様においては、該化学療法は、化学療法剤、特に細胞傷害性化学療法剤の組み合わせを含む。

【0094】

一実施態様においては、該化学療法の組み合わせは、プラチン（シスプラチンなどとフルオロウラシルまたはカペシタビンを含む）。

【0095】

一実施態様においては、該化学療法の組み合わせは、カペシタビンとオキサリプラチン（Xelox）である。

【0096】

一実施態様においては、該化学療法は、フォリン酸および5-FUの組み合わせであり、任意選択的にオキサリプラチンを含む組み合わせであってもよい。

【0097】

一実施態様においては、該化学療法は、フォリン酸、5-FUおよびイリノテカン（FOLFIRI）の組み合わせであり、任意選択的にオキサリプラチン（FOLFIRINOX）を含む組み合わせであってもよい。該レジメンは、以下から成る：イリノテカン（ 180 mg/m^2 を90分間の静注点滴）と同時にフォリン酸（ 400 mg/m^2 [または $2 \times 250\text{ mg/m}^2$]を120分間の静注点滴）、それに続いてフルオロウラシル（ $400 \sim 500\text{ mg/m}^2$ のボーラス静注投与）、次いでフルオロウラシル（ $2400 \sim 3000\text{ mg/m}^2$ を46時間の静脈内点滴）。典型的にはこのサイクルを2週間毎に繰り返す。上に示す用量は、サイクル毎に変えてもよい。

40

【0098】

一実施態様においては、該化学療法の組み合わせには、微小管阻害剤、例えば、硫酸ビンクリスチン、エポチロンA、N-[2-[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]-3-ピリジニル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド（ABT-751）、タキソール由来化学療法剤、例えば、パクリタキセル、アブラキサン、またはドセタキセルまたはそれらの組み合わせを用いる。

50

【0099】

一実施態様においては、該化学療法の組み合わせは、カペシタビン（xeloda）、リン酸フルダラビン、フルダラビン（フルダラ）、デシタビン、ラルチトレキセド（トムデックス）、ゲムシタビン塩酸塩およびクラドリビンなどの代謝拮抗剤を含む。

【0100】

一実施態様においては、該抗癌療法の組み合わせには、mT o r 阻害剤を用いる。mT o r 阻害剤の例としては、エベロリムス（RAD001）、WYE-354、KU-0063794、パマイシン（シロリムス）、テムシロリムス、デホロリムス（MK-8669）、AZD8055およびBEZ235（NVP-BEZ235）が挙げられる。

【0101】

一実施態様においては、該抗癌療法の組み合わせには、MEK 阻害剤を用いる。MEK 阻害剤の例としては、AS703026、CI-1040（PD184352）、AZD6244（セルメチニブ）、PD318088、PD0325901、AZD8330、PD98059、U0126-EtOH、BIX02189またはBIX02188が挙げられる。

【0102】

一実施態様においては、該化学療法の組み合わせには、AKT 阻害剤を用いる。AKT 阻害剤の例としては、MK-2206およびAT7867が挙げられる。

【0103】

一実施態様においては、該抗癌療法にはオーロラキナーゼ阻害剤を用いる。オーロラキナーゼ阻害剤の例としては、オーロラA 阻害剤I、VX-680、AZD1152-HQPA（バラセルチブ）、SNS-314メシラート、PHA-680632、ZM-447439、CCT129202およびヘスペラジンが挙げられる。

【0104】

一実施態様においては、該化学療法の組み合わせには、p38 阻害剤、例えば、WO2010/038086に開示されるような、N-[4-({4-[3-(3-tert-ブチル-1-ポートリル-1H-ピラゾール-5-イル)ウレイド]ナフタレン-1-イルオキシ}メチル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミドなどを用いる。

【0105】

一実施態様においては、該組み合わせには、Bcl-2 阻害剤を用いる。Bcl-2 阻害剤の例としては、オバトクラクスメシラート、ABT-737、ABT-263（ナビトクラックス）およびTW-37が挙げられる。

【0106】

一実施態様においては、該化学療法の組み合わせはガンシクロビルを含むが、これは免疫応答および／または腫瘍血管形成の制御を支援し得る。

【0107】

一実施態様においては、該抗癌療法としては、PARP 阻害剤が挙げられる。

【0108】

一実施態様においては、該抗癌療法としては、DHODH 酵素の活性を特異的に阻害する癌代謝の阻害剤が挙げられる。

【0109】

一実施態様においては、本開示の化合物をチェックポイント阻害剤と組み合わせて（例えば、併用療法において）用いる。したがって、本開示は、本開示の化合物または医薬組成物およびチェックポイント阻害剤またはチェックポイント阻害剤の組み合わせを含む併用療法を提供する。

【0110】

一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、PD-1 阻害剤、PD-L1 / L2 阻害剤、CTLA-4 阻害剤、チェックポイントキナーゼ阻害剤1（CHEK1 / CHK1）、チェックポイントキナーゼ阻害剤2（CHEK2 / CHK2）、ATM および Rad3 近縁遺伝子産物（ATR）阻害剤、毛細血管拡張性運動失調症変異遺伝子産物（

10

20

30

40

50

A T M) 阻害剤、W e e 1 二重特異性蛋白質キナーゼ (W e e 1) 阻害剤、ポリ A D P リボースポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤および M y t 1 阻害剤を含む群から選択される。

【0111】

一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、P D - 1 阻害剤、P D - L 1 / L 2 阻害剤、C T L A - 4 阻害剤、およびそれらの組み合わせを含む群から選択される。
一実施態様においては、P D - 1 阻害剤と P D - L 1 阻害剤の組み合わせが用いられる。
一実施態様においては、P D - 1 と C T A - 4 阻害剤の組み合わせが用いられる。一実施態様においては、P D - L 1 と C T A - 4 阻害剤の組み合わせが用いられる。一実施態様においては、P D - 1、P D - L 1 および C T A - 4 阻害剤の組み合わせが用いられる。

【0112】

一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は P D - 1 阻害剤である。一実施態様においては、該 P D - 1 阻害剤は、ニボルマブ (O P D I V O (登録商標)、5 C 4、B M S - 9 3 6 5 5 8、M D X - 1 1 0 6、および O N O - 4 5 3 8 としても公知である)、ペムブロリズマブ (M e r c k ; K E Y T R U D A (登録商標)、ランプロリズマブ、および M K - 3 4 7 5 としても公知である)、P D R 0 0 1 (N o v a r t i s ; スパルタリズマブとしても公知である)、M E D I - 0 6 8 0 (A s t r a Z e n e c a ; A M P - 5 1 4 としても公知である)、センプリマブ (R e g e n e r o n ; R E G N - 2 8 1 0 としても公知である)、J S 0 0 1 または「トリパリマブ」 (T A I Z H O U J U N S H I P H A R M A)、B G B - A 3 1 7 (「チスレリズマブ」; B e i g e n e)、I N C S H R 1 2 1 0 (J i a n g s u H e n g r u i M e d i c i n e ; 「カムレリズマブ」、S H R - 1 2 1 0 としても公知である)、T S R - 0 4 2 または「ドスタルリマブ」 (T e s a r o B i o p h a r m a c e u t i c a l ; A N B 0 1 1 としても公知である)、G L S - 0 1 0 (W u x i / H a r b i n G l o r i a P h a r m a c e u t i c a l s ; W B P 3 0 5 5 としても公知である)、S T I - 1 1 1 0 (S o r r e n t o T h e r a p e u t i c s)、A G E N 2 0 3 4 または「バルスチリマブ」 (A g e n u s)、M G A 0 1 2 または「レチファンリマブ」 (M a c r o g e n i c s)、I B I 3 0 8 または「シンチリマブ」 (I n n o v e n t)、B C D - 1 0 0 または「ベバシズマブ」 (B i o c a d)、および J T X - 4 0 1 4 (J o u n c e T h e r a p e u t i c s) を含む群から選択される。

【0113】

一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブである。一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、ニボルマブである。一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、センプリマブである。一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、ドスタルリマブである。

【0114】

一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、P D - L 1 阻害剤である。一実施態様においては、該 P D - L 1 阻害剤は、アテゾリズマブ (T e c e n t r i q)、アベルマブ (B a v e n c i o)、デュルバルマブ (イミフィンジ)、K N 0 3 5、C K - 3 0 1 (C h e c k p o i n t T h e r a p e u t i c s)、A U N P 1 2 (A u r i g e n e)、C A - 1 7 0 A u r i g e n / C u r i s) および B M S - 9 8 6 1 8 9 (B M S) を含む群から選択される。

【0115】

一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、アテゾリズマブである。一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、アベルマブである。一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、デュルバルマブである。

【0116】

一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、C T L A - 4 阻害剤である。一実施態様においては、該 C T L A - 4 阻害剤は、イピリムマブ (ヤーボイ (Y e r v o y))、トレメリムマブを含む群から選択される。

【0117】

10

20

30

40

50

一実施態様においては、該チェックポイント阻害剤は、チェックポイント蛋白質、特に本明細書に開示のもの（PD-1、PD-L1またはCTLA-4など）に特異的な抗体または結合断片である。

【0118】

一実施態様においては、該チェックポイントキナーゼ阻害剤は、以下から独立に選択される：

3-[(アミノカルボニル)アミノ]-5-(3-フルオロフェニル)-N-(3S)-3-ピペリジニル-2-チオフェンカルボキサミド塩酸塩；(3R, 4S)-4-[[2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]アミノ]- α , α -ジメチル-3-ピロリジンメタノール二塩酸塩；4, 4'-ジアセチルジフェニル尿素ビス(グアニルヒドラゾン)ジトシラート；9-ヒドロキシ-4-フェニル-ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-1, 3(2H, 6H)-ジオン；(R)- α -アミノ-N-[5, 6-ジヒドロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-オキソ-1H-ピロロ[4, 3, 2-ef][2, 3]ベンゾジアゼピン-8-イル]-シクロヘキサナセトアミド；9, 10, 11, 12-テトラヒドロ-9, 12-エポキシ-1H-ジインドロ[1, 2, 3-fg:3', 2', 1'-kl]ピロロ[3, 4-i][1, 6]ベンゾジアゾシン-1, 3(2H)-ジオン；4'-[5-[3-[(シクロプロピルアミノ)メチル]フェニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-イル]-[1, 1'-ビフェニル]-2, 4-ジオール；および
(R)-5-((4-((モルホリン-2-イルメチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボニトリル(CCT245737)。

10

20

【0119】

一実施態様においては、本明細書の方法に用いる1種類以上の療法は規則正しいものであり、他の治療方法と併用して投与することの多い低用量の抗癌剤による連続的または頻回の治療である。

【0120】

一実施態様においては、複数のサイクルの治療（化学療法など）、例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回または8回のサイクルの治療が用いられる。

【0121】

本明細書に関して「含む(comprising)」は、「含む(including)」を意味することを意図する。技術的に適切な場合には、本発明の実施態様を組み合わせるのであってもよい。

30

【0122】

本明細書においては、実施態様を特定の特徴／要素を含むものとして記載する。本開示はまた、該特徴／要素から成る別の実施態様、または本質的に該特徴／要素から成る別の実施態様をも含むものである。

【0123】

特許および特許出願などの技術的参考文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

【0124】

本明細書に具体的かつ明示的に列举される実施態様はいずれも、単独または1種類以上のさらなる実施態様と組み合わせて一部権利放棄の根拠となり得る。

40

【0125】

本発明を、以下に記載の実施例を参照しながら説明するが、これは単に具体例であって、本発明の範囲を限定するものと見なすべきではない。

【0126】

実施例

本発明の化合物は、WO2020/039093およびPCT/SG2021/050095に記載される方法に類似の方法によって作成することができる；これらの文献は、その両方が、参照として本明細書に組み入れられる。

50

【0127】

一般的方法 1

フラスコ中の 1, 4-ジオキサン (6 mL) に、2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-オール (1.0 当量)、tert-ブチル N-(2-ヒドロキシエチル) カルバメート (1.10 当量)、トリフェニルホスフィン (1.20 当量)、およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.20 当量) を加えて、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応物を濃縮して真空下で乾固させて残渣を得た；次いで、これを、15% EtOAc を含むイソヘキサンで溶出するシリカの自動化フラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g のカートリッジ) で精製して、所望の産物を固体として取得した。

【0128】

一般的方法 2 a

アリールハロゲン化物 (1 当量)、アミン (1.1 当量)、メタノールまたはエタノール (10 mL / mmol)、およびトリエチルアミン (2 当量) を好適な丸底フラスコまたはリアクティブバイアルに入れて、周囲温度で 3~16 時間攪拌した (UPLC 分析で反応をモニターした)。この反応混合物を蒸発乾固させて、得られた残渣を酢酸エチルおよび水で分離させた。有機相を分離してから、飽和重炭酸溶液、水、塩水で逐次洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥させた；濾過して、蒸発させた。必要な場合には、クロマトグラフィーまたはトリチュレーションによる精製を実施した。

【0129】

一般的方法 2 b

ミネラルオイル中の 60% 水素化ナトリウム溶液 (1.00 当量) および THF 中の インドール-3-エタノール (1.10 当量) を 30 分間攪拌して、-78°C で THF 中の適切なクロロピリミジン (1.00 当量) 溶液に加えた。この混合物を一晩攪拌し、経時的に冷却浴が乾燥するに任せた (すなわち、ゆっくりと暖めた)。反応物を DCM で希釈した後、その混合物を 2.5 M クエン酸溶液および水で洗浄した。有機相を濃縮乾固して産物を得た。必要な場合には、クロマトグラフィーまたはトリチュレーションによる精製を実施した。

【0130】

一般的方法 3

Boc 保護アミン (1.0 当量) を含むジクロロメタン溶液 (10 mL / mmol) を、4 N 塩化水素を含む 1, 4-ジオキサン溶液 (25.0 当量) で処理して、得られた混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、得られた残渣に対してジエチルエーテル (50 mL / mmol) を用いたトリチュレーションを行った；これを濾過し真空乾燥して所望の産物を得た。

【0131】

一般的方法 4

適切な中間体 (1.0 当量) のイソプロパン-2-オール溶液をトリエチルアミン (1.4 当量) で処理して、得られた混合物を電子レンジ (CEM, 200 ワット) に入れて 110~160°C で 2~6 時間攪拌した。反応物を濃縮乾固して固体残渣を得た；攪拌しながら水に懸濁した。この混合物を濾過し、その固体を真空乾燥して所望の産物を固体として得た。必要な場合には、クロマトグラフィーまたはトリチュレーションによる精製を実施した。

【0132】

一般的方法 5 a

アリールハロゲン化物 (1 当量)、アリールボロン酸 (1.5~2.0 当量)、炭酸カリウム (1.5~2.0 当量)、ジオキサン/水 ([5:1] 約 60 容) を好適な丸底フラスコまたはリアクティブバイアルに加えた。上部空間に窒素ガスを吹き込んだ後、二塩化 [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.2~0.3 当量) を加えた。この反応混合物を、UPLC 分析で反応完了と判定されるまで窒素雰囲気下 100°C で 2~24 時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固した。必要

10

20

30

40

50

な場合には、クロマトグラフィーまたはトリチュレーションによる精製を実施した。

【0133】

一般的方法 5 b

アリールハロゲン化物（1当量）、アリールボロン酸（1.5～2.0当量）、リン酸三カリウム（0.5 M水溶液、1.5～2.0当量）、ジオキサンを好適な丸底フラスコまたはリアクティブバイアルに加えた。上部空間に窒素ガスを吹き込んだ後、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）]パラジウム（II）（0.2～0.3当量）を加えた。この反応混合物を、UPLC分析で反応完了と判定されるまで窒素雰囲気下100℃で2～24時間加熱した。必要な場合には、クロマトグラフィーまたはトリチュレーションによる精製を実施した。

10

【0134】

一般的方法 5 c

（トリ-n-ブチルスタニル）アリール（1.10当量）にクロロアリール（1.00当量）を含むトルエン（4 mL）を加えた後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.2当量）を添加した。この溶液を110℃で1時間加熱した。反応完了後、混合物を室温まで冷却して、反応物を濃縮乾固した。必要な場合には、クロマトグラフィーまたはトリチュレーションによる精製を実施した。

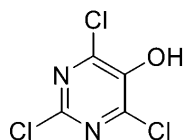
【0135】

実施例 1 の中間体

1. 1: 2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-オール

20

【化 3 1】



2, 4, 6-トリクロロ-5-メトキシーピリミジン（1.05 g、4.92 mmol、1.0当量）を含むジクロロメタン溶液（35 mL）を攪拌して0℃に冷却し、1 Mの三臭化ホウ素を含むジクロロメタン溶液（17 mL、17.2 mmol、3.5当量）で処理した；得られた混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、メタノール（10 mL）および水（50 mL）を逐次加えることにより希釈した；得られた混合物をジクロロメタン（30 mL、2回）で抽出した。2回分を組み合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過してから真空下で濃縮し、2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-オールをオフホワイトの固体として得た（1.01 g、4.81 mmol、収率98%）。この物質を、さらなる精製を行うことなく次の工程に直接的に用いた。

30

UPLC-MS分析（2分、酸性）：rt=0.79分、m/z=196.9/198.9/200.9 [M-H]⁻、純度93%。

40

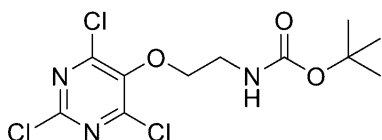
¹³C NMR（101 MHz、DMSO） δ 149.73、145.68、145.64。

【0136】

1. 2: tert-ブチルN-[2-（2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-イル）オキシエチル]カルバメート

50

【化 3 2】



一般的方法 1 にしたがひ、2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-オール (0.35 g、1.63 mmol、1.0 当量) および tert-ブチル N-(2-ヒドロキシエチル) カルバメート (0.28 mL、1.80 mmol、1.10 当量) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (40 g のカートリッジ) により 15% EtOAc を含むイソヘキサンで溶出して精製し、tert-ブチル N-[2-(2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-イル) オキシエチル] カルバメートを白色固体として得た (0.42 g、1.21 mmol、収率 74.21%)。

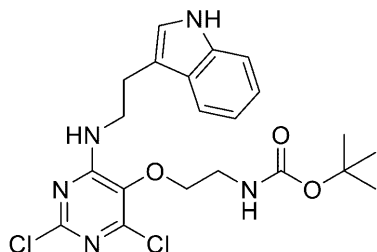
UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.18$ 分、イオン化なし)、純度 100 %。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- D_6) δ 7.03 (t、 $J = 5.6$ Hz、1 H)、4.13 (t、 $J = 5.7$ Hz、2 H)、3.37 – 3.33 (m、2 H)、1.39 (s、9 H)。

【0137】

1.3 : tert-ブチル N-[2-[2, 4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル) エチルアミノ]ピリミジン-5-イル] オキシエチル] カルバメート

【化 3 3】



一般的方法 2a にしたがひ、tert-ブチル N-[2-(2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-イル) オキシエチル] カルバメート (0.36 g、1.05 mmol、1.0 当量) およびトリプタミン (0.18 g、1.10 mmol、1.05 当量) を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して、残渣を水 (25 mL) に分散した。得られた懸濁液を濾過して、tert-ブチル N-[2-[2, 4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル) エチルアミノ]ピリミジン-5-イル] オキシエチル] カルバメートをオフホワイトの固体として得た (500 mg、1.05 mmol、収率 99.99%)。この産物をさらなる精製を行うことなく次の工程に用いた。

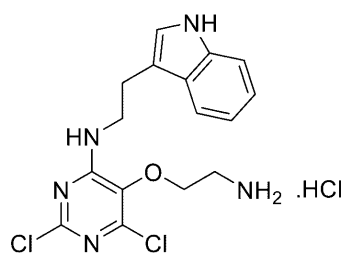
UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.25$ 分 ($M+H^+ = 466.2 / 468.3 / 470.3$)、純度 98 %

^1H NMR (400 MHz、DMSO- D_6) δ 10.83 (s、1 H)、8.03 (d、 $J = 6.2$ Hz、1 H)、7.64 (d、 $J = 7.9$ Hz、1 H)、7.35 (dt、 $J = 8.1$ 、1.0 Hz、1 H)、7.19 (d、 $J = 2.3$ Hz、1 H)、7.13 – 7.00 (m、2 H)、7.03 – 6.93 (m、1 H)、3.92 (t、 $J = 5.4$ Hz、2 H)、3.62 (q、 $J = 6.9$ Hz、2 H)、3.30 – 3.22 (m、2 H)、2.99 (t、 $J = 7.6$ Hz、2 H)、1.39 (s、9 H)。

【0138】

1.4 : 5-(2-アミノエトキシ)-2, 6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル] オキシエチル] カルバメート

ールー３－イル) エチル] ピリミジン－４－アミン塩酸塩
【化３４】



10

一般的方法３にしたがい、tert-ブチルN-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート(1.00当量、0.50g、1.05mmol)を用いて、5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩をオフホワイトの固体として得た(0.47g、1.05mmol、収率99.97%)。この産物をさらなる精製を行うことなく次の工程に用いた。

UPLC-MS分析(2分、塩基性):rt=1.09分(M+H+=366.2/368.2/370.2)、純度92%。

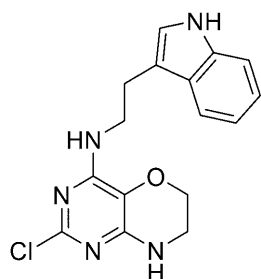
20

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.86(d、J=2.4Hz、1H)、8.38(t、J=6.0Hz、1H)、8.30(s、3H)、7.67(d、J=7.8Hz、1H)、7.35(d、J=8.1Hz、1H)、7.20(d、J=2.3Hz、1H)、7.14-7.04(m、1H)、7.04-6.94(m、1H)、4.14(t、J=5.0Hz、2H)、3.70-3.58(m、2H)、3.23(h、J=5.5Hz、2H)、3.06-2.91(m、2H)。

【0139】

1.5:2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン
【化３５】

30



40

一般的方法４にしたがい、5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(1.00当量、0.25g、0.571mmol)を用いて、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(0.18g、0.488mmol、収率85.52%)。この産物をさらなる精製を行うことなく次の工程に用いた。

UPLC-MS分析(2分、塩基性):rt=1.03分(M+H+=330.2/332.2)、純度91%

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.79(s、1H)、7.6

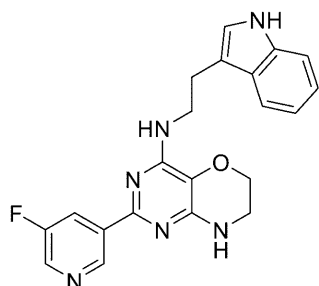
50

7 (d、J = 7.9 Hz、1 H)、7.33 (d、J = 7.9 Hz、1 H)、7.22 – 6.91 (m、4 H)、6.61 (s、1 H)、4.07 (s、2 H)、3.60 – 3.48 (m、2 H)、3.39 (s、2 H)、2.90 (t、J = 7.9 Hz、2 H)。

【0140】

実施例 1：2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化36】



10

一般的方法 5b にしたがひ、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン (1.0 当量、150 mg、0.414 mmol) および 5-フルオロピリジン-3-ボロン酸 (2.0 当量、117 mg、0.828 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (40 g のカラム) により、90~100% (v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た (50 mg、0.128 mmol、収率 30.94%)。

20

UPLC-MS 分析 (4 分、塩基性) : rt = 1.79 分 (M+H+ = 391.3)、純度 100%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.81 (s、1 H)、9.23 (t、J = 1.8 Hz、1 H)、8.59 (d、J = 2.9 Hz、1 H)、8.28 – 8.15 (m、1 H)、7.63 (dd、J = 7.9、1.1 Hz、1 H)、7.34 (dt、J = 7.9、0.9 Hz、1 H)、7.20 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、7.14 – 7.03 (m、1 H)、7.03 – 6.95 (m、1 H)、6.92 (d、J = 2.6 Hz、1 H)、6.45 (t、J = 5.9 Hz、1 H)、4.25 – 4.08 (m、2 H)、3.80 – 3.62 (m、2 H)、3.45 (q、J = 3.8 Hz、2 H)、3.07 – 2.91 (m、2 H)。

30

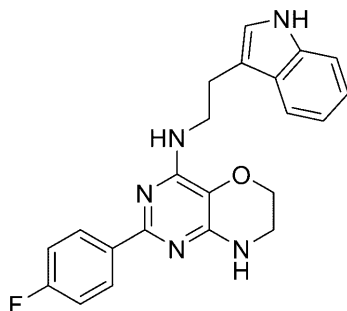
¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -128.14。

【0141】

実施例 2：2-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

40

【化 3 7】



10

一般的方法 5 b にしたがひ、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(65 mg、0.18 mmol、1.0 当量)および4-フルオロベンゼンボロン酸(50 mg、0.359 mmol、2.0 当量)を用いて調製した。この粗生成物を精製したカラムクロマトグラフィー(20 g のカラム)により、30~80% (v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサンを用いる溶出で精製し、2-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを淡黄色の固体として得た(33 mg、0.0839 mmol、収率 46.77%)。

20

UPLC-MS 分析(4 分、塩基性): $r_t = 2.00$ 分 ($M+H^+ = 390.3$ 、 $M-H^- = 388.2$)、純度 99%。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 10.81 (s、1H)、8.38 – 8.11 (m、2H)、7.63 (dt、 $J = 7.8$ 、1.0 Hz、1H)、7.35 (dt、 $J = 8.1$ 、0.9 Hz、1H)、7.33 – 7.12 (m、3H)、7.14 – 7.03 (m、1H)、7.03 – 6.94 (m、1H)、6.84 – 6.67 (m、1H)、6.27 (t、 $J = 5.9$ Hz、1H)、4.24 – 4.06 (m、2H)、3.83 – 3.63 (m、2H)、3.43 (q、 $J = 3.7$ Hz、2H)、3.11 – 2.89 (m、2H)。

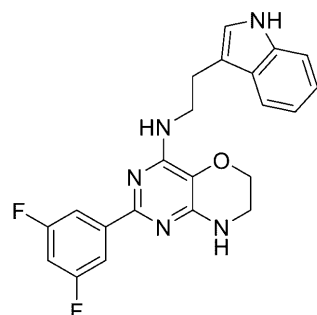
^{19}F NMR (376 MHz、DMSO- d_6) δ -113.65。

30

【0142】

実施例 3: 2-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化 3 8】



40

一般的方法 5 b にしたがひ、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(65 mg、0.18 mmol、1.0 当量)および3,5-ジフルオロベンゼンボロン酸(57 mg、0.36 mmol、2.0 当量)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(20 g のカートリッジ)により、30~80% (v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、2-(3,5-ジフルオロ

50

フェニル) - N - [2 - (1H-インドール-3-イル) エチル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た (9.0 mg、0.0221 mmol、収率12.32%)。

UPLC-MS分析 (4分、塩基性) : rt=2.14分、m/z=408.2 [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.82 (s、1H)、7.95 - 7.76 (m、2H)、7.65 (dd、J=7.7、1.1 Hz、1H)、7.41 - 7.31 (m、1H)、7.31 - 7.22 (m、1H)、7.19 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.12 - 7.04 (m、1H)、7.02 - 6.93 (m、1H)、6.93 - 6.84 (m、1H)、6.42 (t、J=5.9 Hz、1H)、4.20 - 4.06 (m、2H)、3.79 - 3.61 (m、2H)、3.44 (q、J=3.7 Hz、2H)、3.03 - 2.88 (m、2H)。

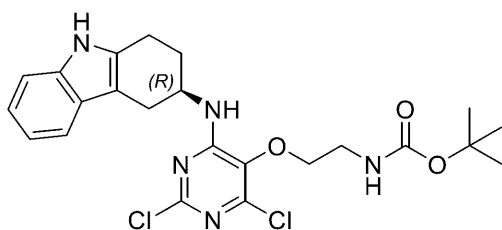
¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -110.27。

【0143】

実施例4の中間体

4.1: tert-ブチル N - [2 - [2, 4-ジクロロ-6 - [[(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピリミジン-5-イル] オキシエチル] カルバメート

【化39】



一般的方法2aにしたがい、tert-ブチル N - [2 - (2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-イル) オキシエチル] カルバメート (0.34 g、0.99 mmol、1.0当量) および (R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (203 mg、1.09 mmol、1.10当量) を含むエタノール (3 mL) を50℃で用いて調製した。この反応物を真空下で濃縮乾固して油状残渣を得た；これを水 (25 mL) に分散させた。得られた懸濁液を濾過し、真空下でその固体を乾燥して、tert-ブチル N - [2 - [2, 4-ジクロロ-6 - [[(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピリミジン-5-イル] オキシエチル] カルバメートをオフホワイトの固体として得た (0.33 g、0.693 mmol、収率70.33%)。この物質をさらに精製して次の工程に直接用いた。

UPLC-MS分析 (2分、塩基性) : rt=1.30分、m/z=492.1 / 494.1 / 496.1 [M+H]⁺、純度97%。

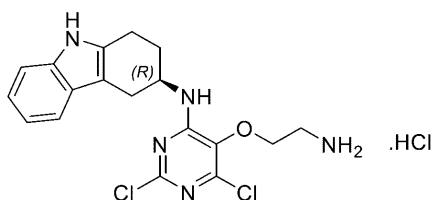
¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.75 (s、1H)、7.90 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.34 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.26 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.17 (d、J=6.8 Hz、1H)、7.01 (t、J=7.6 Hz、1H)、6.93 (t、J=7.4 Hz、1H)、4.33 (s、1H)、4.00 (d、J=5.9 Hz、2H)、3.19 - 2.96 (m、2H)、2.88 (s、2H)、2.78 - 2.63 (m、1H)、2.13 (s、1H)、2.08 - 1.96 (m、1H)、1.39 (s、9H)、1.18 (t、J=7.4 Hz、1H)。

【0144】

4.2: (3R) - N - [5 - (2-アミノエトキシ) - 2, 6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル] - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸

塩

【化 4 0】



一般的方法 3 にしたがひ、tert-ブチル N-〔2-〔2,4-ジクロロ-6-〔〔(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕アミノ〕ピリミジン-5-イル〕オキシエチル〕カルバメート (500 mg、0.99 mmol、1.0 当量) を用いて調製した。この粗産物をメタノール (3 mL) に溶解し攪拌して、得られた溶液をジエチルエーテル (50 mL) で処理した。得られた懸濁液を濾過し、その固体をジエチルエーテルで洗浄して、(3R)-N-〔5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル〕-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸塩をオフホワイトの固体として得た (0.33 g、0.693 mmol、収率 70.33%)。この物質をさらなる精製を行うことなく次の工程に直接用いた。

10

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.17$ 分、 $m/z = 392.1 / 394.1 / 396.1$ [M+H]⁺、純度 90%。

20

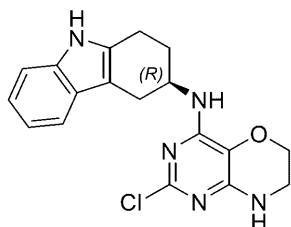
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.77 (s、1H)、8.26 (s、3H)、8.07 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.33 (d、J=7.7 Hz、1H)、7.27 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.01 (t、J=7.5 Hz、1H)、6.94 (t、J=7.4 Hz、1H)、4.37 (d、J=10.6 Hz、1H)、4.19 (t、J=5.3 Hz、2H)、3.31 - 3.22 (m、2H)、3.02 (dd、J=14.8、5.5 Hz、1H)、2.98 - 2.70 (m、3H)、2.22 - 2.00 (m、2H)。

【0145】

4.3:2-クロロ-N-〔(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5,4-b〕〔1,4〕オキサジン-4-アミン

30

【化 4 1】



40

一般的方法 4 にしたがひ、(3R)-N-〔5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル〕-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸塩 (130 mg、0.27 mmol、1.0 当量) を用いて、2-クロロ-N-〔(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5,4-b〕〔1,4〕オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た (98 mg、0.273 mmol、収率 99.92%)。この物質をさらなる精製を行うことなく次の工程に直接用いた。

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.08$ 分、 $m/z = 356.2 / 358.2$ [M+H]⁺、純度 99%。

50

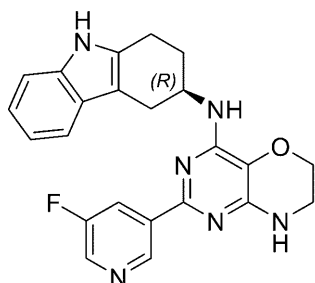
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 10.70 (s, 1H)、7.53 – 7.06 (m, 3H)、7.10 – 6.80 (m, 2H)、6.42 (d、 $J=8.6\text{ Hz}$ 、1H)、4.27 (s, 1H)、4.09 (s, 2H)、3.40 (s, 2H)、3.02 – 2.78 (m, 3H)、2.67 – 2.59 (m, 1H)、2.00 (s, 2H)。

【0146】

実施例4：2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化42】

10



一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(95mg、0.26mmol、1.0当量)および5-フルオロピリジン-3-ボロン酸(74mg、0.53mmol、2.0当量)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(40gのカートリッジ)により、90~100%(v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(48mg、0.115mmol、収率43.61%)。

20

UPLC-MS分析(4分、塩基性)：rt=1.95分、m/z=417.2 [M+H]⁺、純度100%。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 10.73 (s, 1H)、9.18 (t、 $J=1.7\text{ Hz}$ 、1H)、8.56 (d、 $J=2.9\text{ Hz}$ 、1H)、8.27 – 8.11 (m, 1H)、7.33 (d、 $J=7.7\text{ Hz}$ 、1H)、7.26 (dt、 $J=8.0$ 、 1.0 Hz 、1H)、7.08 – 6.85 (m, 3H)、6.17 (d、 $J=8.3\text{ Hz}$ 、1H)、4.65 – 4.43 (m, 1H)、4.27 – 4.07 (m, 2H)、3.52 – 3.41 (m, 2H)、3.06 (dd、 $J=14.9$ 、 5.3 Hz 、1H)、3.01 – 2.88 (m, 1H)、2.88 – 2.78 (m, 1H)、2.74 – 2.63 (m, 1H)、2.20 – 2.10 (m, 1H)、2.07 – 1.92 (m, 1H)。

40

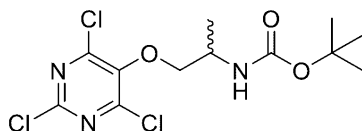
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- D_6) δ -128.07。

【0147】

実施例5の中間体

5.1：tert-ブチルN-[1-メチル-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシ-エチル]カルバメート

【化 4 3】



一般的方法 1 にしたがひ、2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-オール (0.30 g、1.43 mmol、1.0 当量) および N-Boc-2-アミノ-1-プロパノール (0.24 mL、1.57 mmol、1.10 当量) を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して残渣をシリカの自動化フラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g のカートリッジ) により 18~20% EtOAc を含むイソヘキサンで溶出して精製し、tert-ブチル N-[1-メチル-2-(2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-イル) オキシ-エチル] カルバメートを白色固体として得た (208 mg、0.583 mmol、収率 40.81%)。

10

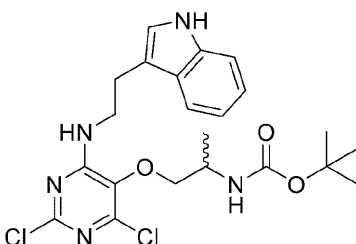
UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.26$ 分、イオン化なし、純度 100%。

^1H NMR (400 MHz、DMSO) δ 6.92 (d、 $J = 7.9$ Hz、1 H)、4.01 (q、 $J = 5.0$ Hz、2 H)、3.86 (dd、 $J = 13.8$ 、7.2 Hz、1 H)、1.38 (s、9 H)、1.18 (dd、 $J = 9.2$ 、6.8 Hz、3 H) [0148]

20

5.2 : tert-ブチル N-[2-[2, 4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル) エチルアミノ]ピリミジン-5-イル] オキシ-1-メチルエチル] カルバメート

【化 4 4】



30

一般的方法 2a にしたがひ、tert-ブチル N-[1-メチル-2-(2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-イル) オキシ-エチル] カルバメート (0.21 g、0.58 mmol、1.0 当量) およびトリプタミン (0.098 g、0.61 mmol、1.05 当量) を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して油状残渣を得た；これを攪拌しながら水 (25 mL) に懸濁した。得られた懸濁液を濾過して、tert-ブチル N-[2-[2, 4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル) エチルアミノ]ピリミジン-5-イル] オキシ-1-メチルエチル] カルバメートをオフホワイトの固体として得た (267 mg、0.478 mmol、収率 81.95%)。この物質を、さらなる精製を行うことなく次の工程に直接用いた。

40

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.30$ 分、 $m/z = 480.2$ [$M+H$]⁺、純度 86%。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 10.87 - 10.82 (m、1 H)、8.01 (s、1 H)、7.63 (d、 $J = 7.8$ Hz、1 H)、7.35 (dt、 $J = 8.1$ 、1.0 Hz、1 H)、7.19 (d、 $J = 2.4$ Hz、1 H)、7.12 - 6.94 (m、3 H)、3.87 (d、 $J = 7.9$ Hz、1 H)、3.72 (

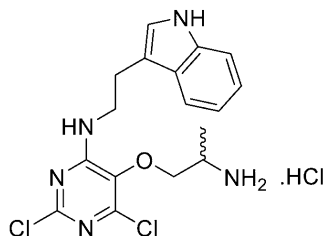
50

d t、J=9.5、4.8 Hz、1 H)、3.68 – 3.58 (m、2 H)、3.00 (t、J=7.7 Hz、2 H)、1.40 (s、8 H)、1.17 (t、J=7.2 Hz、2 H)、1.07 (d、J=6.0 Hz、3 H)。

【0149】

5.3:5-(2-アミノプロポキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩

【化45】



10

一般的方法3にしたがい、tert-ブチルN-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシ-1-メチルエチル]カルバメート(0.27 g、0.56 mmol、1.0当量)を用いて、5-(2-アミノプロポキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩をオフホワイトの固体として得た(0.26 g、0.530 mmol、収率95.42%)。この物質をさらなる精製を行うことなく次の工程に直接用いた。

20

UPLC-MS分析(2分、塩基性):rt=1.09分、m/z=380.2/382.2/384.1 [M+H]⁺、純度85%。

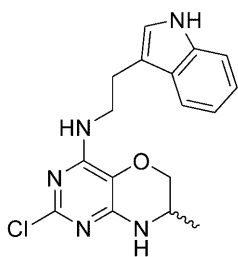
¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.86 (s、1 H)、8.32 (t、J=5.7 Hz、3 H)、7.67 (d、J=7.8 Hz、1 H)、7.39 – 7.28 (m、1 H)、7.21 (d、J=2.3 Hz、1 H)、7.12 – 7.05 (m、1 H)、7.04 – 6.94 (m、1 H)、4.07 – 3.95 (m、2 H)、3.64 (q、J=6.7 Hz、3 H)、3.03 – 2.95 (m、2 H)、1.26 (d、J=6.8 Hz、3 H)。

30

【0150】

5.4:2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化46】



40

一般的方法4にしたがい、5-(2-アミノプロポキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(0.20 g、0.48 mmol、1.0当量)を用いて、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(0.17 g、

50

0.500 mmol、収率83.4%)。この物質をさらなる精製を行うことなく次の工程に直接用いた。

UPLC-MS分析(2分、塩基性): $r_t = 1.09$ 分、 $m/z = 344.2 / 346.1$ [M+H]⁺、純度100%。

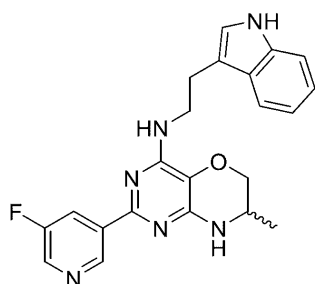
¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.79 (s、1H)、7.67 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.33 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.26 – 7.14 (m、2H)、7.07 (t、J=7.5 Hz、1H)、6.98 (t、J=7.4 Hz、1H)、6.64 (t、J=5.9 Hz、1H)、4.19 – 4.03 (m、1H)、3.74 – 3.41 (m、4H)、2.90 (t、J=7.7 Hz、2H)、1.11 (d、J=6.3 Hz、3H)。

10

【0151】

実施例5: 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化47】



20

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(80 mg、0.23 mmol、1.0当量)および5-フルオロピリジン-3-ボロン酸(66 mg、0.47 mmol、2.0当量)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(20 gのカートリッジ)により、30~70% (v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、2-(5-フル

30

オロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(55 mg、0.136 mmol、収率58.44%)。

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 1.91$ 分、 $m/z = 405.2$ [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.81 (s、1H)、9.23 (t、J=1.7 Hz、1H)、8.59 (d、J=2.9 Hz、1H)、8.31 – 8.14 (m、1H)、7.72 – 7.59 (m、1H)、7.39 – 7.29 (m、1H)、7.20 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.11 – 7.04 (m、1H)、7.04 – 6.93 (m、2H)、6.48 (t、J=6.0 Hz、1H)、4.26 – 4.11 (m、1H)、3.81 – 3.65 (m、3H)、3.61 (tt、J=6.9、5.5、3.9 Hz、1H)、2.99 (dd、J=8.8、6.4 Hz、2H)、1.17 (d、J=6.4 Hz、3H)。

40

¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -128.12。

【0152】

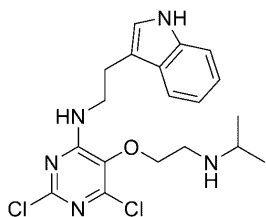
実施例5の物質(51 mg、0.125 mmol)をキラル分離して、2種類の光学異性体を得た(実施例8および実施例9)。

【0153】

実施例6の中間体

50

6. 1 : N - (2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - 2 , 6 - ジクロロ 5 - (2 - (イソプロピルアミノ) エトキシ) ピリミジン - 4 - アミン
【化 4 8】



10

5 - (2 - アミノエトキシ) - 2 , 6 - ジクロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (1 3 4 m g 、 0 . 3 3 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 トリエチルアミン (0 . 0 4 6 m L 、 0 . 3 3 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 酢酸 (0 . 0 3 8 m L 、 0 . 6 7 m m o l 、 2 . 0 当量) 、 およびアセトン (0 . 0 7 4 m L 、 0 . 9 9 m m o l 、 3 . 0 当量) を含む 1 , 2 , ジクロロエタン (1 0 m L) 溶液を攪拌して、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 0 6 m g 、 0 . 4 9 m m o l 、 1 . 5 当量) で処理し、得られた混合物を 4 時間攪拌した。メタノール (1 m L) を加えることによってこの反応を停止させ、得られた混合物を真空下の蒸発により乾固させた。残渣を E t O A c (1 0 m L) と水 (1 0 m L) で分離した。有機相を取り、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させる前に水 (1 0 m L) で 3 回洗浄した ; これを、濾過して蒸発乾固させて、2 , 6 - ジクロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 5 - [2 - (イソプロピルアミノ) エトキシ] ピリミジン - 4 - アミンをベージュ色の油として得た (1 6 0 m g 、 0 . 3 1 4 m m o l 、 収率 9 4 . 4 5 %) 。この物質をさらに精製して次の工程に直接用いた。

20

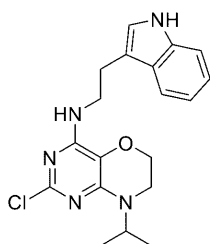
U P L C - M S 分析 (2 分、塩基性) : r t = 1 . 2 8 分、m / z = 4 0 8 . 2 / 4 1 0 . 2 / 4 1 2 . 2 [M + H] ⁺、純度 9 7 %。

¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6) δ 1 0 . 8 5 (s 、 1 H) 、 9 . 1 8 (s 、 1 H) 、 7 . 6 1 (d 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 3 5 (d t 、 J = 8 . 2 、 0 . 9 H z 、 1 H) 、 7 . 1 8 (d 、 J = 2 . 3 H z 、 1 H) 、 7 . 0 8 (d d d 、 J = 8 . 1 、 7 . 0 、 1 . 2 H z 、 1 H) 、 6 . 9 9 (d d d 、 J = 8 . 0 、 6 . 9 、 1 . 1 H z 、 1 H) 、 3 . 8 9 (t 、 J = 4 . 9 H z 、 2 H) 、 3 . 6 2 (t 、 J = 7 . 4 H z 、 2 H) 、 2 . 9 8 (t 、 J = 7 . 4 H z 、 2 H) 、 2 . 7 7 (d 、 J = 2 6 . 7 H z 、 3 H) 、 0 . 9 6 (d 、 J = 6 . 3 H z 、 6 H) 。

30

【 0 1 5 4 】

6. 2 : 2 - クロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 8 - イソプロピル - 6 , 7 - ジヒドロピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミン
【化 4 9】



40

一般的方法 4 にしたがひ、2 , 6 - ジクロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 5 - [2 - (イソプロピルアミノ) エトキシ] ピリミジン - 4 - アミン (1 6 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を用いて調製した。この反応液を E t O A

50

c (10 mL) と水 (10 mL) で分離した。水相を EtOAc (10 mL) で 2 回抽出して、組み合わせた有機物を乾燥 (Na₂SO₄) させた；これを、濾過して蒸発乾固させ、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-8-イソプロピル-6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンを褐色の油として得た (136 mg、0.344 mmol、収率 109.47%)。この物質をさらに精製して次の工程に直接用いた。

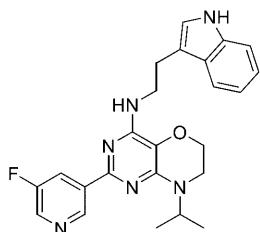
UPLC-MS 分析 (塩基性、2 分) : rt = 1.25 分、m/z = 372.2 / 374.2 [M+H]⁺、純度 94%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.79 (s、1H)、7.67 (dt、J = 7.8、1.0 Hz、1H)、7.33 (dt、J = 8.1、1.0 Hz、1H)、7.16 (d、J = 2.2 Hz、1H)、7.07 (ddd、J = 8.1、7.0、1.2 Hz、1H)、6.98 (ddd、J = 8.0、7.0、1.1 Hz、1H)、6.56 (t、J = 5.9 Hz、1H)、4.73 (hept、J = 6.8 Hz、1H)、4.09 (dd、J = 5.0、3.7 Hz、2H)、3.57 – 3.49 (m、2H)、3.36 (t、J = 4.4 Hz、2H)、2.90 (dd、J = 8.8、6.5 Hz、2H)、1.10 (d、J = 6.8 Hz、6H)。

[0155]

実施例 6 : 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-8-イソプロピル-6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン

[化 50]



一般的方法 5b にしたがひ、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-8-イソプロピル-6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン (145 mg、0.37 mmol、1.0 当量) および 5-フルオロピリジン-3-ボロン酸 (103 mg、0.73 mmol、2.0 当量) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (40 g のカートリッジ) により、20 ~ 40% (v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-8-イソプロピル-6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た (85 mg、0.190 mmol、収率 51.93%)。

UPLC-MS 分析 (塩基性、4 分) : rt = 2.29 分、m/z = 433.3 [M+H]⁺、純度 97%。

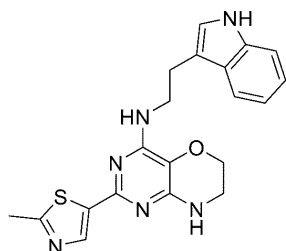
¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.81 (s、1H)、9.28 (s、1H)、8.60 (d、J = 3.0 Hz、1H)、8.27 (d、J = 10.1 Hz、1H)、7.63 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.34 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.20 (s、1H)、7.07 (t、J = 7.5 Hz、1H)、6.97 (t、J = 7.4 Hz、1H)、6.39 (t、J = 6.0 Hz、1H)、5.07 (p、J = 6.7 Hz、1H)、4.18 (t、J = 4.3 Hz、2H)、3.72 (q、J = 7.1 Hz、2H)、3.42 (t、J = 4.3 Hz、2H)、2.98 (t、J = 7.6 Hz、2H)、1.17 (d、J = 6.7 Hz、6H)。

¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -128.13。

【0156】

実施例7：N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化51】



10

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、200mg、0.606mmol)および2-メチル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール(1.50当量、205mg、0.910mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィ(40gのカートリッジ)により、EtOAc/DCM70%~90%勾配で溶出して精製し、N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを褐色の固体として得た(98mg、0.239mmol、収率39.39%)。

20

UPLC-MS分析(塩基性、4分)：rt=1.70分、m/z=393.0 [M+H]⁺、純度96%。

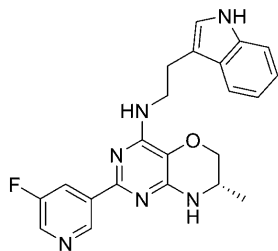
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.81(s, 1H)、8.02(s, 1H)、7.66(d, J=8.0Hz, 1H)、7.35(dt, J=8.1、1.0Hz, 1H)、7.19(d, J=2.3Hz, 1H)、7.08(m, 1H)、7.00(m, 1H)、6.87(s, 1H)、6.36(t, J=5.9Hz, 1H)、4.12 - 4.08(m, 2H)、3.63(q, J=6.8Hz, 2H)、3.41(t, J=3.8Hz, 2H)、2.99 - 2.92(m, 2H)、2.64(s, 3H)。

30

【0157】

実施例8：(7S)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化52】



40

表題化合物(17mg、0.0420mmol、収率33.66%)

化学的純度：99.94%、m/z=405.3

鏡像体過剰率：98.6

UPLC-MS分析(6分、塩基性、EtOH、30%NH₃)：rt=2.99分、m/z=405.3 [M+H]⁺、純度100%。

50

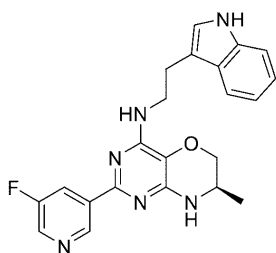
¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -128.12

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.81 (s、1H)、9.23 (t、J=1.7 Hz、1H)、8.59 (d、J=2.9 Hz、1H)、8.22 (m、1H)、7.63 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.34 (dt、J=8.0、0.9 Hz、1H)、7.20 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.07 (m、1H)、7.02 - 6.93 (m、2H)、6.48 (t、J=5.9 Hz、1H)、4.23 - 4.15 (m、1H)、3.70 (dd、J=10.4、6.8 Hz、3H)、3.61 (s、1H)、3.03 - 2.95 (m、2H)、1.16 (d、J=6.4 Hz、3H)。

【0158】

実施例9：(7R)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化53】



表題化合物 (17 mg、0.0420 mmol、収率 33.66%)

化学的純度：99.93%、m/z = 405.3

鏡像体過剰率：95.8

¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -128.12。

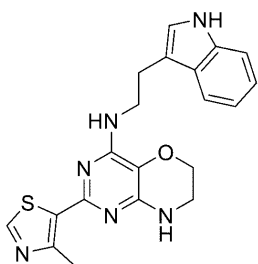
UPLC-MS分析 (6分、塩基性、EtOH、30% NH₃) : rt = 3.36分、m/z = 405.3 [M+H]⁺、純度 100%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.81 (s、1H)、9.23 (t、J=1.7 Hz、1H)、8.59 (d、J=2.9 Hz、1H)、8.22 (m、1H)、7.63 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.34 (dt、J=8.2、0.9 Hz、1H)、7.20 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.07 (m、1H)、7.02 - 6.93 (m、2H)、6.48 (t、J=5.9 Hz、1H)、4.23 - 4.15 (m、1H)、3.70 (dd、J=10.4、6.9 Hz、3H)、3.61 (d、J=7.0 Hz、1H)、3.03 - 2.95 (m、2H)、1.16 (d、J=6.4 Hz、3H)。

【0159】

実施例10：N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化54】



10

20

30

40

50

一般的方法 5 b にしたがって、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、95mg、0.289mmol)および4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール(1.50当量、98mg、0.434mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(20gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%)勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た(70mg、0.177mmol、収率61.06%)。

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t=1.71$ 分、 $m/z=393.3$ [M+H]⁺、純度99%。

10

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.80(s、1H)、8.85(s、1H)、7.58(d、J=8.0Hz、1H)、7.34(dt、J=8.0、0.9Hz、1H)、7.16(d、J=2.3Hz、1H)、7.07(m、1H)、6.98(m、1H)、6.82(s、1H)、6.35(t、J=5.9Hz、1H)、4.11(t、J=4.3Hz、2H)、3.70-3.60(m、2H)、3.41(d、J=4.0Hz、2H)、3.02-2.93(m、2H)、2.79(s、3H)。

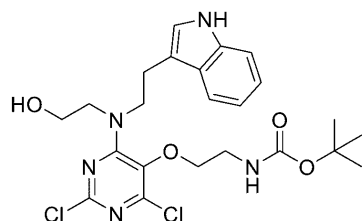
20

【0160】

実施例 11 の中間体

11.1: tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-ヒドロキシエチル-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート

【化 55】



30

一般的方法 2 a にしたがって、tert-ブチル N-[2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメート(1.00当量、0.40g、1.17mmol)および2-{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}エタノール(1.29当量、0.31g、1.50mmol)を用いて、tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-ヒドロキシエチル-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメートを白色固体として得た(707mg、1.09mmol、収率93.70%)。

40

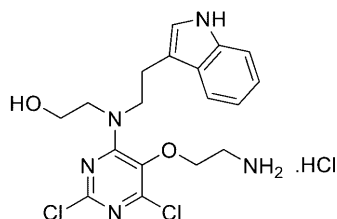
UPLC-MS分析(塩基性、2分): $r_t=1.16$ 分、 $m/z=510.2/512.2/514.2$ [M+H]⁺、純度79%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.88-10.78(m、1H)、7.67(d、J=7.8Hz、1H)、7.40-7.27(m、1H)、7.17(d、J=2.3Hz、1H)、7.13-7.05(m、1H)、7.05-6.93(m、2H)、4.81(t、J=5.4Hz、1H)、3.87(t、J=7.8Hz、2H)、3.81(t、J=5.7Hz、2H)、3.70(d、J=5.6Hz、2H)、3.58(q、J=5.6Hz、2H)、3.24(q、J=5.7Hz、2H)、3.07(t、J=7.1Hz、1H)、2.99(dd、J=9.0、6.6Hz、2H)、1.38(s、9H)。

50

【0161】

11.2: 2-[[5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロピリミジン-4-イル]-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]エタノール塩酸塩
【化56】



10

一般的方法3にしたがい、tert-ブチルN-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-ヒドロキシエチル]-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチルカルバメート(1.00当量、707mg、1.09mmol)を用いて、2-[[5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロピリミジン-4-イル]-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]エタノール塩酸塩を黄色の固体として得た(568mg、1.27mmol、粗収率116.26%)。UPLC-MS分析(塩基性、2分): rt=0.80分、m/z=410.3/412.3/414.3 [M+H]⁺、純度100%。

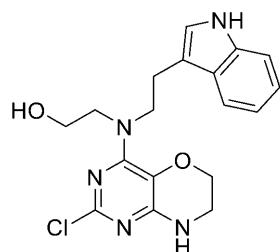
20

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.87(d、J=2.3Hz、1H)、8.20(s、3H)、7.68(d、J=7.7Hz、1H)、7.34(dt、J=8.1、1.0Hz、1H)、7.18(d、J=2.4Hz、1H)、7.07(m、1H)、6.99(m、1H)、4.03(t、J=5.4Hz、2H)、3.85(t、J=7.9Hz、4H)、3.60(t、J=5.7Hz、4H)、3.18-3.13(m、2H)、3.04-2.93(m、2H)、1.19(t、J=7.3Hz、1H)。

【0162】

11.3: 2-[(2-クロロ-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-イル)-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]エタノール
【化57】

30



40

一般的方法4にしたがい、2-[[5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロピリミジン-4-イル]-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]エタノール塩酸塩(1.00当量、150mg、0.336mmol)を用いて、2-[(2-クロロ-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-イル)-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]エタノールをベージュ色の固体として得た(110mg、0.246mmol、収率73.35%)。UPLC-MS分析(塩基性、2分): rt=0.97分、m/z=374.3/376.3 [M+H]⁺、純度84%。

50

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.81(s、1H)、7.6

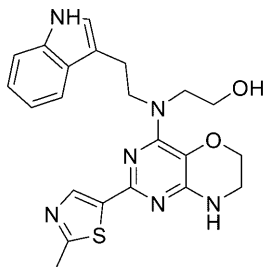
8 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.39 – 7.28 (m、2H)、7.12 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.06 (ddd、J=8.1、7.0、1.2 Hz、1H)、6.98 (ddd、J=8.0、6.9、1.1 Hz、1H)、4.71 – 4.64 (m、1H)、4.01 (t、J=4.4 Hz、2H)、3.81 – 3.66 (m、2H)、3.56 (q、J=4.6 Hz、4H)、3.39 (q、J=4.0 Hz、2H)、3.00 – 2.85 (m、2H)。

【0163】

実施例11：2-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル-[2-(2-メチルチアゾール-5-イル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-イル)アミノ]エタノール

10

【化58】



20

一般的方法5bにしたがい、2-[2-(2-クロロ-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-イル)-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]エタノール(1当量、110mg、0.246mmol)および2-メチル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール(1.50当量、76mg、0.339mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(24gのカートリッジ)により、MeOH/EtOAc 0%–10%勾配で溶出して精製し、2-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル-[2-(2-メチルチアゾール-5-イル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-イル)アミノ]エタノールをオレンジ色の固体として得た(38mg、0.0876mmol、収率38.72%)。

30

UPLC-MS分析(塩基性、4分)：rt=1.63分、m/z=437.1 [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.84 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.99 (s、1H)、7.59 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.34 (dt、J=8.2、1.0 Hz、1H)、7.16 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.13 – 7.04 (m、2H)、6.99 (m、1H)、4.74 – 4.68 (m、1H)、4.05 (t、J=4.3 Hz、2H)、3.84 – 3.76 (m、2H)、3.62 (q、J=5.0、4.1 Hz、4H)、3.42 (d、J=4.1 Hz、2H)、2.99 (dd、J=9.7、6.0 Hz、2H)、2.64 (s、3H)。

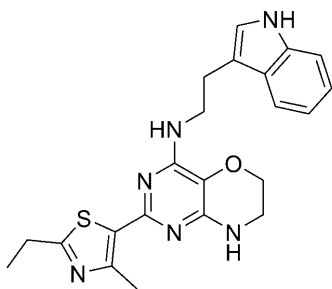
【0164】

40

実施例12：2-(2-エチル-4-メチルチアゾール-5-イル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

50

【化59】



10

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(73mg、0.220mmol、1当量)および2-エチル-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール(1.50当量、84mg、0.331mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(24gのカートリッジ)により、EtOAc/Hex70%~90%勾配で溶出して精製し、2-(2-エチル-4-メチル-チアゾール-5-イル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(68mg、0.163mmol、収率73.79%)。

20

UPLC-MS分析(塩基性、4分): $r_t = 1.96$ 分、 $m/z = 421.1$ [M+H]⁺、純度100%。

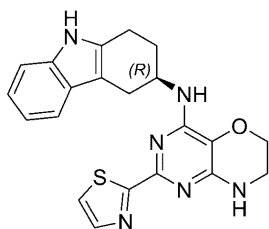
¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.82(s、1H)、7.59(d、J=7.8Hz、1H)、7.33(dt、J=8.1、0.9Hz、1H)、7.15(d、J=2.2Hz、1H)、7.07(m、1H)、6.97(m、1H)、6.78(d、J=2.6Hz、1H)、6.34(t、J=5.9Hz、1H)、4.09(t、J=4.2Hz、2H)、3.62(q、J=6.7Hz、2H)、3.39(d、J=4.7Hz、2H)、2.95(t、J=7.7Hz、2H)、2.88(q、J=7.5Hz、2H)、2.71(s、3H)、1.28(t、J=7.5Hz、3H)。

30

【0165】

実施例13: N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-2-チアゾール-2-イル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化60】



40

一般的方法5cにしたがい、2-クロロ-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、107mg、0.301mmol)および2-(トリ-n-ブチルスタンニル)チアゾール(1.10当量、0.10mL、0.331mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(12gのカートリッジ)により、EtOAc(60%~100%)勾配を含むヘキサ

50

ンで溶出して精製し、N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-2-チアゾール-2-イル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た(23mg、0.0579mmol、収率19.25%)。

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 1.84$ 分、 $m/z = 405.1$ [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR(400MHz、DMSO) δ 10.71(s、1H)、7.83(d、J=3.2Hz、1H)、7.67(d、J=3.2Hz、1H)、7.33(d、J=7.7Hz、1H)、7.26(dt、J=8.1、0.9Hz、1H)、7.06(d、J=2.6Hz、1H)、7.00(m、1H)、6.92(m、1H)、6.21(d、J=8.3Hz、1H)、4.46(s、1H)、4.17(t、J=4.4Hz、2H)、3.45(d、J=4.1Hz、2H)、3.05(m、1H)、2.92-2.82(m、2H)、2.71-2.65(m、1H)、2.20-1.88(m、2H)。

10

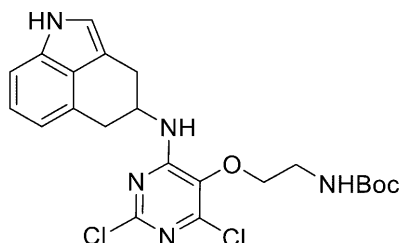
【0166】

実施例14

14.1: tert-ブチルN-[2-[2,4-ジクロロ-6-(1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-4-イルアミノ)ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート

【化61】

20



一般的方法2aにしたがい、tert-ブチルN-[2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメート(1.00当量、163mg、0.477mmol)、1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-4-アミン(1.29当量、106mg、0.614mmol)を含むエタノール(2.1679mL)を用いて、tert-ブチルN-[2-[2,4-ジクロロ-6-(1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-4-イルアミノ)ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメートをベージュ色の固体として得た(239mg、0.470mmol、収率98.55%)。

30

UPLC-MS分析(2分、塩基性): $r_t = 1.26$ 分、 $m/z = 478.3/480.3/482.3$ [M+H]⁺、純度94%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.71(d、J=2.2Hz、1H)、7.92(d、J=8.6Hz、1H)、7.21-7.08(m、2H)、7.07-6.95(m、3H)、6.74(d、J=7.2Hz、1H)、4.42(dd、J=9.8、5.1Hz、1H)、4.01(t、J=5.3Hz、2H)、3.18-3.01(m、4H)、2.98-2.88(m、1H)、1.39(s、9H)。

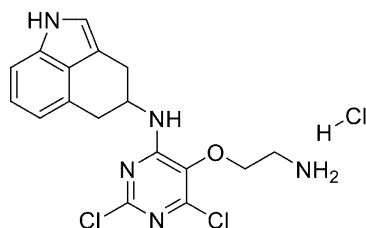
40

【0167】

14.2: N-[5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル]-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-4-アミン塩酸塩

50

【化 6 2】



一般的方法 3 にしたがひ、N-[2-[2,4-ジクロロ-6-(1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-イルアミノ) ピリミジン-5-イル] オキシエチル] カルバメート (1.00 当量、239 mg、0.470 mmol) を用いて、N-[5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル]-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-アミン塩酸塩を灰色の固体として得た (204 mg、0.493 mmol、収率 83.85%)。

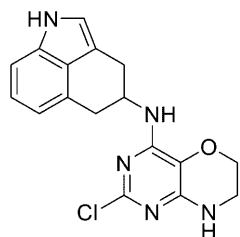
UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : rt = 1.11 分、m/z = 378.1、381.1、383.1 [M+H]⁺、純度 75%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.72 (d、J = 2.1 Hz、1H)、8.35 (s、3H)、8.24 (t、J = 9.4 Hz、1H)、7.16 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.04 - 6.95 (m、2H)、6.74 (d、J = 6.9 Hz、1H)、4.45 (m、1H)、4.24 - 4.17 (m、2H)、3.27 (m、3H)、3.11 - 2.99 (m、3H)。

【0168】

14.3 : 2-クロロ-N-(1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-イル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン

【化 6 3】



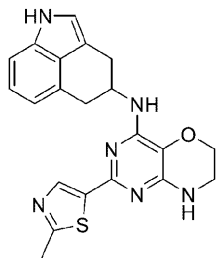
一般的方法 4 にしたがひ、N-[5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル]-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-アミン塩酸塩 (1.00 当量、558 mg、1.13 mmol) を用いて、2-クロロ-N-(1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-イル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンを灰色の固体として得た (409 mg、0.958 mmol、収率 84.69%)。

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : rt = 1.04 分、m/z = 342.2 / 344.2 [M+H]⁺、純度 98%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.65 (s、1H)、7.17 (d、J = 3.0 Hz、1H)、7.13 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.04 - 6.96 (m、2H)、6.71 (d、J = 7.0 Hz、1H)、6.34 (d、J = 8.8 Hz、1H)、4.52 - 4.36 (m、1H)、4.08 (t、J = 4.3 Hz、2H)、3.39 (q、J = 3.8 Hz、2H)、3.01 (q、J = 5.9 Hz、3H)、2.86 (m、1H)。

【0169】

実施例 14：2-（2-メチルチアゾール-5-イル-N-（1，3，4，5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-イル）-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5，4-b] [1，4] オキサジン-4-アミン
【化 6 4】



10

一般的方法 5 b にしたがひ、2-クロロ-N-（1，3，4，5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-イル）-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5，4-b] [1，4] オキサジン-4-アミン（1.00 当量、60 mg、0.176 mmol）および 2-メチル-5-（テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，3-チアゾール（1.50 当量、75 mg、0.331 mmol）を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィ（12 g のカートリッジ）により、EtOAc（80%～100%；v/v）勾配を含むヘプタンで溶出して精製し、2-（2-メチルチアゾール-5-イル-N-（1，3，4，5-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-4-イル）-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5，4-b] [1，4] オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た（27 mg、0.0646 mmol、収率 36.77%）。

20

UPLC-MS 分析（2 分、塩基性）：rt = 1.80 分；m/z = 405.1 [M+H]⁺、純度 100%。

¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 10.64（d、J = 2.1 Hz、1H）、7.90（s、1H）、7.14（d、J = 8.1 Hz、1H）、7.02 – 6.97（m、2H）、6.92（d、J = 2.6 Hz、1H）、6.71（d、J = 6.9 Hz、1H）、6.00（d、J = 8.6 Hz、1H）、4.57（tt、J = 9.2、4.6 Hz、1H）、4.09（t、J = 4.3 Hz、2H）、3.42 – 3.36（m、2H）、3.15 – 2.99（m、3H）、2.95 – 2.83（m、1H）、2.57（s、3H）。

30

【0170】

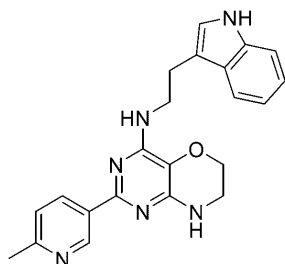
実施例 14 の表題化合物（125 mg、0.309 mmol）の物質をキラル分離して、2 種類の光学異性体を得た（実施例 61 および実施例 62）。

【0171】

実施例 15：N-〔2-（1H-インドール-3-イル）エチル〕-2-（6-メチル-3-ピリジル）-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5，4-b] [1，4] オキサジン-4-アミン

40

【化 6 5】



50

一般的方法 5 a にしたがって、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、90mg、0.273mmol)および2-メチルピリジン-5-ボロン酸(1.50当量、56mg、0.409mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(20gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%)勾配を含むイソヘキサンで溶出した後、調製用HPLCで精製して、N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(6-メチル-3-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た(8.0mg、0.0205mmol、収率7.51%)。

10

UPLC-MS分析(6分、塩基性): $r_t = 2.94$ 分、 $m/z = 387.1$ [M+H]⁺、純度99%。

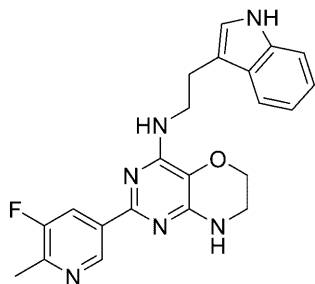
¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.76(s, 1H)、9.19(dd, J=2.3, 0.8Hz, 1H)、8.31(dd, J=8.1, 2.2Hz, 1H)、7.58(d, J=7.8Hz, 1H)、7.30(dd, J=8.1, 1.0Hz, 1H)、7.24(d, J=8.1Hz, 1H)、7.15(d, J=2.2Hz, 1H)、7.03(m, 1H)、6.94(m, 1H)、6.78(s, 1H)、6.27(t, J=5.9Hz, 1H)、4.11 – 4.05(m, 2H)、3.66(dt, J=8.3, 6.2Hz, 2H)、3.38(q, J=3.7Hz, 2H)、2.99 – 2.90(m, 2H)。3Hは観察されない(Me)。

20

【0172】

実施例 16: 2-(5-フルオロ-6-メチル-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化66】



30

一般的方法 5 b にしたがって、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、90mg、0.273mmol)および3-フルオロ-2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(20gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%)勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、2-(5-フルオロ-6-メチル-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た(8.0mg、0.0192mmol、収率7.03%)。

40

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 1.85$ 分、 $m/z = 405.1$ [M+H]⁺、純度97%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.76(s, 1H)、9.04(t, J=1.6Hz, 1H)、8.09(dd, J=10.9, 1.7Hz, 1H)、7.58(dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H)、7.30(dt, J=8.1, 0.9Hz, 1H)、7.15(d, J=2.4Hz, 1H)、7.03(m, 1H)、6

50

． 9 3 (m、1 H)、6 . 8 5 (s、1 H)、6 . 3 6 (t、J = 5 . 9 H z、1 H)、4 . 0 9 (t、J = 4 . 3 H z、2 H)、3 . 7 1 – 3 . 6 1 (m、2 H)、3 . 3 9 (d、J = 3 . 9 H z、2 H)、2 . 9 8 – 2 . 9 0 (m、2 H)。3 Hは観察されない。

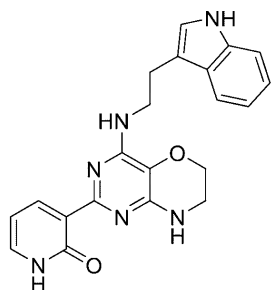
¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D6) δ 126.00

【0173】

実施例 17：3-〔4-〔2-（1H-インドール-3-イル）エチルアミノ〕-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5，4-b〕〔1，4〕オキサジン-2-イル〕-1H-ピリジン-2-オン

【化67】

10



20

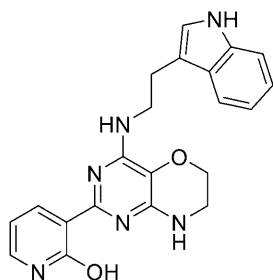
一般的方法 5bにしたがい、2-クロロ-N-〔2-（1H-インドール-3-イル）エチル〕-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5，4-b〕〔1，4〕オキサジン-4-アミン（1.00当量、150mg、0.455mmol）および（2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル）ボロン酸（1.50当量、95mg、0.682mmol）を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（40gのカートリッジ）により、EtOAc（0%～100%；v/v）勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、3-〔4-〔2-（1H-インドール-3-イル）エチルアミノ〕-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5，4-b〕〔1，4〕オキサジン-2-イル〕-1H-ピリジン-2-オンをベージュ色の固体として得た（83mg、0.214mmol、収率46.98%）。

30

【0174】

実施例 17はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：3-（4-（（2-（1H-インドール-3-イル）エチル）アミノ）-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5，4-b〕〔1，4〕オキサジン-2-イル）ピリジン-2-オール。

【化68】



40

UPLC-MS分析（2分、塩基性）：rt=1.64分、m/z=389.1 [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D6) δ 10.78 (s、1 H)、8.47 (s、1 H)、8.07 (s、1 H)、7.55 (d、J = 7.9 H z、1 H)、7.30 (dt、J = 8.0、0.9 H z、2 H)、7.17 (d、J = 2.4 H z、1 H)

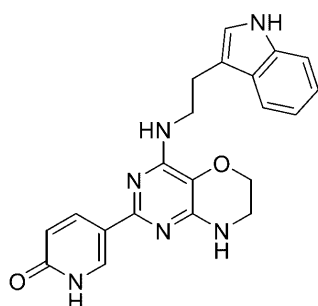
50

、7.03 (m、1H)、6.94 (m、1H)、6.88 (s、1H)、6.73 (s、1H)、4.11 (t、J=4.3 Hz、2H)、3.63 (q、J=6.8 Hz、2H)、3.43 (d、J=3.7 Hz、2H)、3.02 – 2.92 (m、2H)。1Hは観察されない。

【0175】

実施例18：5-[4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【化69】



10

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(150mg、0.455mmol)および6-ヒドロキシピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステル(151mg、0.682mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(40gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%; v/v)勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、5-[4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オンを黄色の固体として得た(77mg、0.195mmol、収率42.81%)。

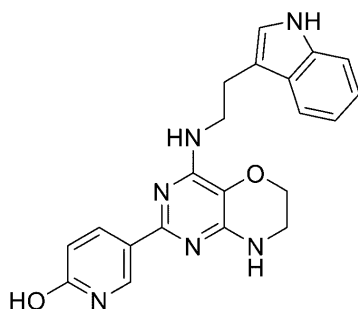
20

【0176】

実施例18はケト/エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：5-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール。

30

【化70】



40

UPLC-MS分析(2分、塩基性)：rt=1.46分、m/z=389.1 [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR分析 ¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.78 (s、1H)、8.47 (s、1H)、8.07 (s、1H)、7.55 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.30 (dt、J=8.0、0.9 Hz、2H)、7.17 (d、J=2.4 Hz、1H)、7.03 (m、1H)、6.94 (m、1H)、6.88 (s、1

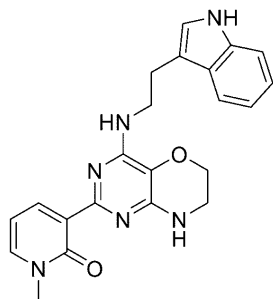
50

H)、6.73 (s、1H)、4.11 (t、 $J=4.3$ Hz、2H)、3.63 (q、 $J=6.8$ Hz、2H)、3.43 (d、 $J=3.7$ Hz、2H)、3.02 – 2.92 (m、2H)。1Hは観察されない。

【0177】

実施例19：3-[4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1-メチル-ピリジン-2-オン

【化71】



10

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(150mg、0.455mmol)および1-メチル-2-オキソピリジン-3-ボロン酸(104mg、0.682mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(12gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100% v/v)勾配を含むヘキサンで溶出して精製し、3-[4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1-メチル-ピリジン-2-オンを黄色の固体として得た(13mg、0.0304mmol、収率6.68%)。

20

UPLC-MS分析(4分、塩基性)：rt=1.38分、 $m/z=403.1$ [M+H]⁺、純度94%。

¹H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 10.70 (s、1H)、7.70 (d、 $J=6.7$ Hz、1H)、7.60 (d、 $J=7.9$ Hz、1H)、7.54 (s、1H)、7.27 (dd、 $J=8.2$ 、1.1 Hz、1H)、7.10 (d、 $J=2.3$ Hz、1H)、6.99 (m、1H)、6.88 – 6.79 (m、1H)、6.65 (s、1H)、6.19 (t、 $J=6.8$ Hz、2H)、4.05 (dt、 $J=13.1$ 、4.8 Hz、2H)、3.51 (q、 $J=7.0$ Hz、2H)、3.42 (s、3H)、3.37 (s、2H)、2.93 – 2.85 (m、2H)。

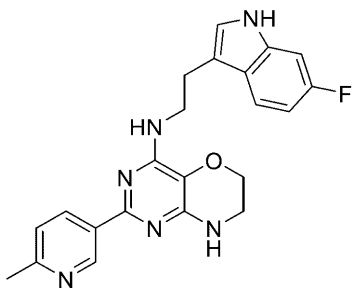
30

【0178】

実施例20：N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(6-メチル-3-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

40

【化 7 2】



10

一般的方法 5 b にしたがって、2-クロロ-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(140 mg、0.403 mmol)および2-メチルピリジン-5-ボロン酸(83 mg、0.604 mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(24 gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%; v/v)勾配を含むイソヘキサンで溶出した後、調製用HPLCで精製し、N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(6-メチル-3-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをとして得た(37 mg、0.0887 mmol、収率22.04%)。UPLC-MS分析(6分、塩基性): rt=2.98分、m/z=405.1 [M+H]⁺、純度100%。

20

¹H NMR(400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.84(s, 1H)、9.17(dd, J=2.3、0.8 Hz、1H)、8.29(dd, J=8.0、2.2 Hz、1H)、7.54(dd, J=8.7、5.5 Hz、1H)、7.24(dt, J=8.1、0.7 Hz、1H)、7.15(d, J=2.1 Hz、1H)、7.06(dd, J=10.2、2.3 Hz、1H)、6.84-6.74(m, 2H)、6.28(t, J=5.9 Hz、1H)、4.11-4.00(m, 2H)、3.65(q, J=6.9 Hz、2H)、3.39(t, J=3.9 Hz、2H)、2.97-2.88(m, 2H)。3Hは観察されない。

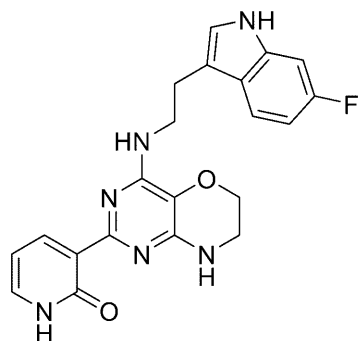
30

¹⁹F NMR(376 MHz、DMSO-D₆) δ -122.37 - -122.40(m)。

【0179】

実施例 21: 3-[4-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【化 7 3】



40

一般的方法 5 b にしたがって、2-クロロ-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]

50

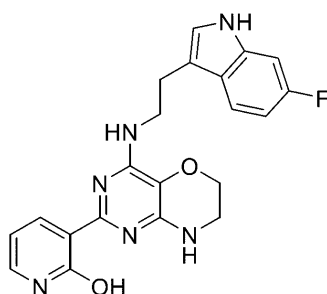
オキサジン-4-アミン (160 mg、0.461 mmol) および (2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル) ボロン酸 (96 mg、0.691 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (20 g のカートリッジ) により、EtOAc (0%~100%; v/v) 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、3-[4-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オンをベージュ色の固体として得た (5.0 mg、0.0122 mmol、収率 2.64%)。

【0180】

実施例 21 はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：3-(4-(2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール。

10

【化74】



20

UPLC-MS 分析 (6 分、塩基性) : $r_t = 2.73$ 分、 $m/z = 407.1$ [M+H]⁺、純度 99%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.86 (s、1H)、8.46 (d、J=7.8 Hz、1H)、8.10 (s、1H)、7.52 (dd、J=8.6、5.6 Hz、1H)、7.30 (s、1H)、7.16 (s、1H)、7.06 (dd、J=10.2、2.4 Hz、1H)、6.90 (s、1H)、6.80 (t、J=9.0 Hz、1H)、6.70 (s、1H)、4.11 (t、J=4.3 Hz、2H)、3.61 (d、J=7.5 Hz、2H)、3.42 (s、2H)、2.94 (t、J=7.6 Hz、2H)。1H は観察されない。

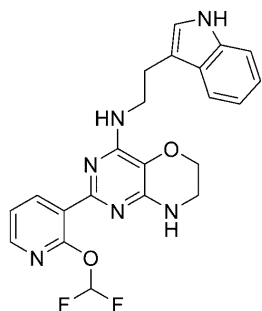
30

¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -122.36。

【0181】

実施例 22 : 2-[2-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]-N-[2-(1H-インドール-3-イル) エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン

【化75】



40

一般的方法 5b にしたがひ、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)

50

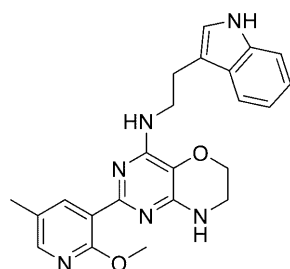
エチル] - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン (1.0当量、150mg、0.414mmol) および5-フルオロピリジン-3-ボロン酸 (2.0当量、117mg、0.828mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (20gのカートリッジ) により、EtOAc (0%~100%; v/v) 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、2-[2-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た (79mg、0.175mmol、収率57.64%)。

UPLC-MS分析 (4分、塩基性) : rt=1.79分、m/z=439.1 [M+H]⁺、純度97%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.70 (s、1H)、8.23 (dd、J=4.9、2.0Hz、1H)、8.03 (dd、J=7.5、2.0Hz、1H)、7.68 (s、1H)、7.56 - 7.48 (m、1H)、7.34 - 7.23 (m、2H)、7.08 (d、J=2.3Hz、1H)、6.99 (m、1H)、6.85 - 6.76 (m、2H)、6.30 (t、J=5.9Hz、1H)、4.13 - 4.06 (m、2H)、3.55 (q、J=7.0Hz、2H)、3.38 (q、J=3.7Hz、2H)、2.94 - 2.86 (m、2H)。

¹⁹F NMR (376MHz、DMSO-D₆) δ -86.79、-86.82 [0182]

実施例23：N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(2-メトキシ-5-メチル-3-ピリジル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン
【化76】



一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン (180mg、0.546mmol) および(2-メトキシ-5-メチル-3-ピリジル) ボロン酸 (137mg、0.819mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (20gのカートリッジ) により、EtOAc (0%~100%; v/v) 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(2-メトキシ-5-メチル-3-ピリジル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た (175mg、0.408mmol、収率74.67%)。

UPLC-MS分析 (2分、塩基性) : rt=1.07分、m/z=417.2、[M+H]⁺、純度98%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.72 (s、1H)、7.95 (dd、J=2.5、0.9Hz、1H)、7.62 (dd、J=2.5、0.7Hz、1H)、7.57 (d、J=7.9Hz、1H)、7.26 (m、1H)、7.09 (d、J=2.3Hz、1H)、6.99 (m、1H)、6.82 - 6.71 (m、2H)、6.25 (t、J=5.9Hz、1H)、4.0 (q、J=3.7Hz、2H)、3.73 (s、3H)、3.56 - 3.46 (m、2H)、3.40 - 3.34

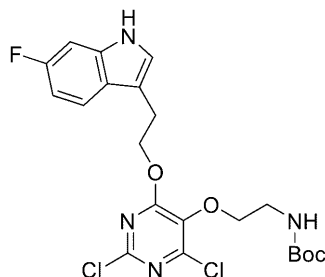
(m、2H)、2.94 – 2.86 (m、2H)、2.20 (s、3H)。

【0183】

実施例24の中間体

24.1: *tert*-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート

【化77】



10

一般的方法2bにしたがい、2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エタノール(1.10当量、261mg、1.46mmol)および*tert*-ブチル N-[2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメート(1.00当量、454mg、1.33mmol)を用いて、*tert*-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメートを黄色の固体として得た(654mg、1.09mmol、収率82.25%)。

20

UPLC-MS分析(酸性、2分): *rt*=1.31分、イオン化なし、純度81%。

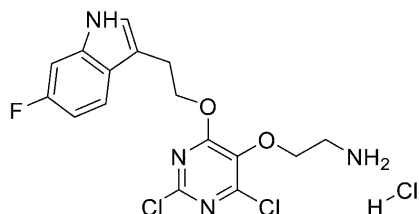
¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.96(s、1H)、7.63(dd、*J*=8.7、5.4Hz、1H)、7.26(d、*J*=2.3Hz、1H)、7.12(dd、*J*=10.2、2.3Hz、1H)、6.92 – 6.77(m、2H)、4.62(t、*J*=7.0Hz、2H)、4.00(d、*J*=5.7Hz、2H)、3.26 – 3.12(m、4H)、1.37(d、*J*=2.6Hz、9H)。¹⁹F NMR(376MHz、DMSO-D₆) δ -122.28

30

【0184】

24.2: 2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ]ピリミジン-5-イル]オキシエタンアミン塩酸塩

【化78】



40

一般的方法3にしたがい、*tert*-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート(1.00当量、854mg、1.42mmol)を用いて、2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ]ピリミジン-5-イル]オキシエタンアミン塩酸塩をピンク色の固体として得た(484mg、1.02mmol、収率71.65%)。

UPLC-MS分析(2分、塩基性): *rt*=1.10分、*m/z*=385.2、387

50

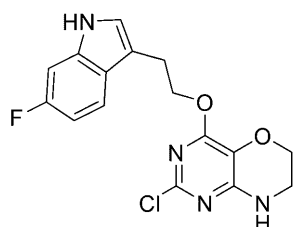
． 2、389．2 [M+H]⁺、純度89%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 11.03 (m、1H)、8.11 (s、3H)、7.64 (dd、J=8.7、5.5Hz、1H)、7.28 (d、J=2.3Hz、1H)、7.14 (dd、J=10.2、2.4Hz、1H)、6.88 (m、1H)、4.65 (t、J=7.1Hz、2H)、4.18 (t、J=5.3Hz、2H)、3.22 (t、J=7.1Hz、2H)、3.14 (q、J=5.4Hz、2H)。

¹⁹F NMR (376MHz、DMSO-D₆) δ -122.19。

【0185】

24.3: 2-クロロ-4-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン
【化79】



20

一般的方法4にしたがい、2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ]ピリミジン-5-イル]オキシエタンアミン塩酸塩(1.00当量、400mg、0.949mmol)を用いて、2-クロロ-4-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジンをベージュ色の固体として得た(285mg、0.449mmol、収率47.38%)。

UPLC-MS分析(2分、塩基性): rt=1.07分、m/z=349.2、351.2 [M+H]⁺、純度55%。

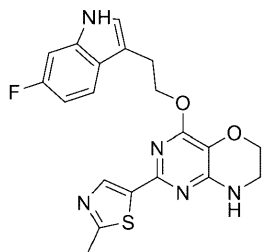
¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.90 (s、1H)、7.79 (s、1H)、7.59 (dd、J=8.7、5.4Hz、1H)、7.16 (d、J=2.3Hz、1H)、7.11 - 7.06 (m、1H)、6.83 - 6.75 (m、1H)、4.39 (t、J=7.1Hz、2H)、4.03 (t、J=4.3Hz、2H)、3.38 (q、J=3.8Hz、2H)、3.04 (t、J=7.1Hz、2H)。¹⁹F NMR (376MHz、DMSO-D₆) δ -122.40。

30

【0186】

実施例24: 4-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン

【化80】



40

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-4-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エトキシ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]

50

〕オキサジン（１．００当量、１４０ｍｇ、０．２２１ｍｍｏｌ）および２－メチル－５－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－チアゾール（１．５０当量、７５ｍｇ、０．３３１ｍｍｏｌ）を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（１２ｇのカートリッジ）により、ＥｔＯＡｃ（１００％；ｖ／ｖ）勾配を含むイソヘキサンで溶出した後、調製用ＨＰＬＣで精製し、４－〔２－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）エトキシ〕－２－（２－メチルチアゾール－５－イル）－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピリミド〔５，４－ｂ〕〔１，４〕オキサジンを白色固体として得た（５．５ｍｇ、０．０１３０ｍｍｏｌ、収率５．８７％）。

ＵＰＬＣ－ＭＳ分析（４分、塩基性）：ｒｔ＝１．７８分、 m/z ＝４１２．１〔Ｍ＋Ｈ〕⁺、純度９７％。

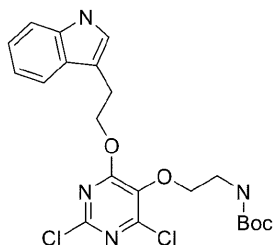
¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－Ｄ₆） δ １０．９３（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｄｄ、 J ＝８．７、５．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｄ、 J ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、 J ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２－７．０２（ｍ、１Ｈ）、６．８１（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｔ、 J ＝７．３Ｈｚ、２Ｈ）、４．０５（ｔ、 J ＝４．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．４２－３．３５（ｍ、２Ｈ）、３．０９（ｔ、 J ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６０（ｓ、３Ｈ）。

【０１８７】

実施例２５の中間体

２５．１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－〔２－〔２，４－ジクロロ－６－〔２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エトキシ〕ピリミジン－５－イル〕オキシエチル〕カルバメート

【化８１】



一般的方法２ｂにしたがい、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－〔２－（２，４，６－トリクロロピリミジン－５－イル）オキシエチル〕カルバメート（１．００当量、０．３６ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびトリプトフォール（１．１０当量、１９０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（２０ｇのカラム）により、２０～３０％ＥｔＯＡｃを含むイソヘキサンで溶出して精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－〔２－〔２，４－ジクロロ－６－〔２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エトキシ〕ピリミジン－５－イル〕オキシエチル〕カルバメートを白色固体として得た（０．３１ｇ、０．６５０ｍｍｏｌ、収率６１．８６％）。

ＵＰＬＣ－ＭＳ分析（酸性、２分）：ｒｔ＝１．３０分、イオン化なし、純度９８％。¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－Ｄ₆） δ １０．８６（ｓ、１Ｈ）、７．６０（ｄ、 J ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｄｔ、 J ＝８．１、１．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄ、 J ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄｄｄ、 J ＝８．１、６．９、１．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄｄｄ、 J ＝７．９、６．９、１．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｔ、 J ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７（ｔ、 J ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．９７（ｔ、 J ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．１６（ｄｔ、 J ＝７．９、６．４Ｈｚ、４Ｈ）、１．３３（ｓ、９Ｈ）。

【０１８８】

２５．２：２－〔２，４－ジクロロ－６－〔２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エトキシ〕ピリミジン－５－イル〕オキシエタンアミン塩酸塩

10

20

30

40

50

Nc1c[nH]c2ccccc12CCOC1=C(Cl)N=CN=C1OCCN.[Cl-]

10

UPLC-MS分析：(2分、酸性)：rt=0.89分、m/z=367.2/369.2/371.2 [M+H]⁺、純度97%。

20

25. 3:2-クロロ-4-[2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ]-7,
8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン

O=C1C(=O)N(C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3

30

40

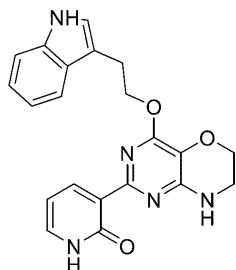
UPLC-MS分析：(2分、塩基性)：rt=1.10分、m/z=331.1/333.1 [M+H]⁺、純度90%。

50

【0190】

実施例25：3-（4-（2-（1H-インドール-3-イル）エトキシ）-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5，4-b][1，4]オキサジン-2-イル）ピリジン-2（1H）-オン

【化84】



10

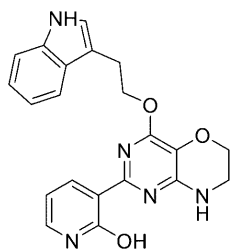
一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-4-〔2-（1H-インドール-3-イル）エトキシ〕-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5，4-b][1，4]オキサジン（1.0当量、50mg、0.151mmol）および（2-ヒドロキシ-3-ピリジル）ボロン酸（1.5当量、31.49mg、0.226mmol）を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（20gのカートリッジ）により、MeOH（10～15%；v/v）勾配を含むDCMで溶出して精製し、3-〔4-〔2-（1H-インドール-3-イル）エトキシ〕-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5，4-b][1，4]オキサジン-2-イル〕ピリジン-2-オールをベージュ色の固体として得た（13mg、0.0308mmol、収率20.39%）。

20

【0191】

実施例25はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：3-（4-（2-（1H-インドール-3-イル）エトキシ）-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5，4-b][1，4]オキサジン-2-イル）ピリジン-2-オール。

【化85】



30

UPLC-MS分析（4分、塩基性）：rt=1.33分、m/z=390.3 [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） δ 13.93（s、1H）、10.89（s、1H）、8.51（s、1H）、8.17（s、1H）、8.07（s、1H）、7.62（d、J=7.9Hz、1H）、7.35（d、J=8.1Hz、1H）、7.25（s、1H）、7.07（t、J=7.5Hz、1H）、6.98（s、2H）、4.62（s、2H）、4.13（d、J=13.8Hz、2H）、3.49（s、2H）、3.22 - 3.11（m、2H）。

40

【0192】

50

【表 1】

ChromLogD	2.39
動的溶解度 (μ M)	119
肝細胞 Hu/m Cl _{int} (μ L/分/百万細胞)	7.1/115
Caco-2 Papp A から B (×10 ⁻⁶ cm/s) /流出比	7.16/4
CYP3A4 (μ M)/倍差 (3A4/U937)	7.2/1986 1A2 45.3、2C9 4.7 2C19 43.4、2D6 50
hERG (μ M)	7.3

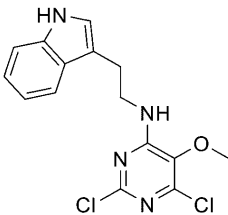
10

【0193】

実施例 26 の中間体

26.1: 2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-メトキシ-ピリミジン-4-アミン

【化86】



20

一般的方法 2a にしたがって、2,4,6-トリクロロ-5-メトキシピリミジン（1当量、1.50 g、7.03 mmol）およびトリプタミン（1.15 当量、1.29 g、8.08 mmol）を含むエタノール（15 mL）を用いて調製した。揮発性物質の除去および水／MeOH によるトリチュレーションで、2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-メトキシ-ピリミジン-4-アミンを得た（2.30 g、6.82 mmol、収率 97.06％）。

30

UPLC-MS 分析（4 分、塩基性）：rt=1.93 分、m/z=336.9／338.8 [M+H]⁺、純度 97％。

¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 10.82（s、1H）、8.19（t、J=5.9 Hz、1H）、7.63（d、J=7.9、1.4、0.7 Hz、1H）、7.34（dt、J=8.1、1.0 Hz、1H）、7.18（d、J=2.4 Hz、1H）、7.07（td、J=8.1、7.0、1.2 Hz、1H）、6.98（td、J=8.0、7.0、1.1 Hz、1H）、3.70（s、3H）、3.60（q、2H）、2.97（t、2H）。

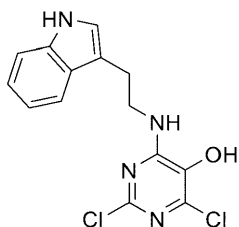
40

【0194】

26.2: 2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-オール

50

【化 8 7】



窒素雰囲気下で、2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-メトキシ-ピリミジン-4-アミン(1当量、2.30g、6.82mmol)を含むDCM溶液(120mL)に、三臭化ホウ素(1.2当量、8.2mL、8.19mmol)を含むDCM(1M)を加え、その混合物を18時間攪拌した。UPLC分析によって判定されるような反応完了には、さらに三臭化ホウ素溶液を加えて攪拌することが必要であった。

MeOH(30mL)および水(300mL)を加えて、この反応混合物の反応を停止させた。層を分離して、水性層をDCMで2回抽出した。その有機物を濃縮して、シリカに吸収させた。これをシリカ充填カラム内に導入して、EtOAc:ヘキサン混合物を用いて産物を溶出し、2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-オールを褐色の固体として得た(1.50g、4.64mmol、収率68.05%)。

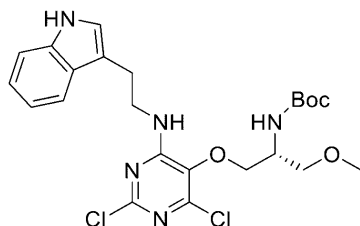
注記：20%トランスハロゲン化が起こり、2-ブロモ-4-クロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-オールが生成した。この副産物は、そのクロロ対応物と同一に反応させる合成経路の場合には常に存在するものであった。UPLC-MS分析(4分、酸性)：rt=1.09分、m/z=322.9/324.9/326.9 [M-H]⁻、純度99%。20%の臭素化位置異性体。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.81(s、1H)、10.16(s、1H)、7.78(t、J=5.9Hz、1H)、7.66(d、1H)、7.33(dt、J=8.1、1.0Hz、1H)、7.17(d、J=2.3、1.2Hz、1H)、7.07(ddd、J=8.1、7.0、1.2Hz、1H)、6.98(ddd、J=8.0、7.0、1.2Hz、1H)、3.60(q、2H)、2.95(t、2H)。

【0195】

26.3：tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシエチル]カルバメート

【化 8 8】



一般的方法1にしたがい、2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-オール(1当量、360mg、1.11mmol)およびN-Boc-(S)-2-アミノ-3-メトキシ-1-プロパノール(1.4当量、0.32g、1.56mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン、次いで10:1および4:1のヘキサン:EtOAcで溶

出して精製し、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2-ブromo-4-クロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメートを褐色の油として得た(100mg、0.177mmol、収率15.86%)。

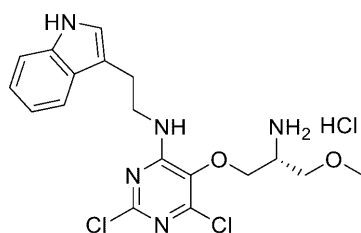
UPLC-MS分析(4分、塩基性): rt=2.31分、m/z=510.0/512.1/514.2 [M+H]⁺、純度98%。1H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.84(s, 1H)、8.87(s, 1H)、7.91(m, 1H)、7.63(d, J=8.1Hz, 1H)、7.34(d, J=8.1Hz, 1H)、7.18(s, 1H)、7.11-7.02(m, 1H)、6.98(t, J=8.5, 6.0Hz, 1H)、4.81-4.72(m, 1H)、4.00-3.83(m, 2H)、3.62(q, J=7.6Hz, 2H)、3.36(s, 2H)、3.23(s, 3H)、2.98(t, J=7.7Hz, 2H)、1.39(s, 9H)。

10

【0196】

26.4: 5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシ-プロポキシ]-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩

【化89】



20

一般的方法3にしたがい、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメート(1当量、400mg、0.635mmol)を用いて、5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシ-プロポキシ]-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩を得た(330mg、0.739mmol、収率90.63%)。

30

UPLC-MS分析(4分、塩基性): rt=1.91分、m/z=410.0/412.0/414.0 [M+H]⁺、純度80%。

1H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.85(s, 1H)、8.87(s, 1H)、8.47(brs, 3H)、7.66(d, J=8.1Hz, 1H)、7.34(d, J=7.9Hz, 1H)、7.20(s, 1H)、7.06(t, J=7.8Hz, 1H)、6.99(t, J=7.5Hz, 1H)、4.81-4.72(m, 1H)、4.20-4.11(m, 1H)、4.04(dd, J=10.2, 6.0Hz, 1H)、3.72(brs, 1H)、3.67-3.58(m, 3H)、3.32(s, 3H)、2.98(t, J=7.9Hz, 2H)。

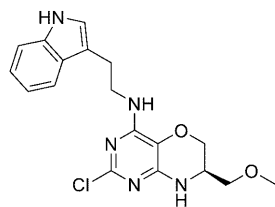
40

【0197】

26.5: (7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

50

【化 9 0】



一般的方法 4 にしたがひ、5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(1当量、330mg、0.739mmol)を用いて、(7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを得た(160mg、0.428mmol、収率57.43%)。

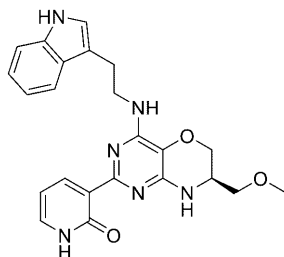
UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 1.74$ 分、 $m/z = 374/376$ [M+H]⁺、純度81%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.80(s, 1H)、7.65(d, J=8.0Hz, 1H)、7.36-7.25(m, 2H)、7.16(s, 1H)、7.06(t, J=7.5Hz, 1H)、6.97(t, J=7.4Hz, 1H)、6.75(t, 1H)、4.81-4.72(m, 1H)、4.04(d, J=11.0Hz, 1H)、3.95(d, J=10.5Hz, 1H)、3.64(brs, 1H)、3.50(q, J=7.7Hz, 2H)、3.28(s, 3H)、2.89(t, J=7.8Hz, 2H)。1Hは観察されない。

【0198】

実施例 26: (R)-3-(4-((2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【化 9 1】



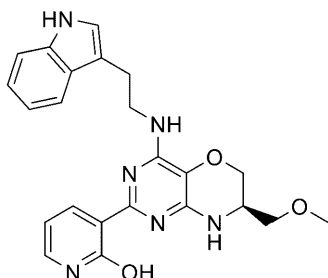
一般的方法 5b にしたがひ、(7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(0.82当量、160mg、0.428mmol)および(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸(1.6当量、116mg、0.838mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、逆相クロマトグラフィー(12gのカートリッジ)により、MeCN(0%~100%; v/v)勾配を含む水(酸性緩衝液)で溶出して精製し、3-[(7R)-4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]ピリジン-2-オールを黄色の固体として得た(45mg、0.0978mmol、収率18.68%)、157374-4。

【0199】

実施例 26 はケト/エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある: (R

)-3-(4-((2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール。

【化92】



10

UPLC-MS分析(4分、酸性): $r_t = 1.50$ 分、 $m/z = 433.1$ [M+H]⁺、純度94%。

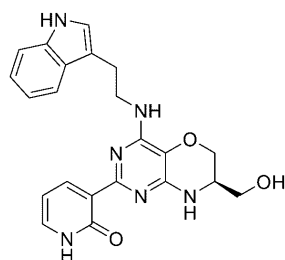
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 – 10.81 (m, 1H)、8.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、8.14 (brs, 1H)、7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.54 (brs, 1H)、7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)、7.07 (t, $J = 8.1$ 、6.9、Hz, 1H)、7.02 – 6.94 (m, 2H)、6.86 (brs, 1H)、4.08 (m, $J = 10.7$ 、5.9 Hz, 2H)、3.73 (brs, 1H)、3.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H)、3.46 – 3.36 (m, 2H)、3.31 (m, 4H)、2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)。

20

【0200】

実施例27: (R)-3-(4-((2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7-(ヒドロキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【化93】



30

3-[(7R)-4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]ピリジン-2-オール(1当量、30 mg、0.0694 mmol)を含むDCM溶液(2 mL)に、三臭化ホウ素を含むDCM溶液(1 M、3当量、0.21 mL、0.208 mmol)を加え、その混合物を周囲温度で1時間攪拌した。

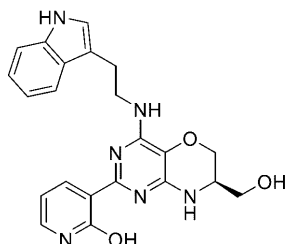
40

MeOH(0.5 mL)を加えて反応混合物を慎重に停止させ、次いで1 MのNaOH(激しく攪拌)を加えてpH=7とした。有機層の容積を減らして乾固させ、乾燥物をシリカ充填カラム内に導入した。MeCN、次いで1%、5%、および10%の水を含むMeCNを用いて産物を溶出した。ジエチルエーテル(0.5 mL)で粗物質のトリチュレーションを行い、濾過して吸気下、次いで真空下、45℃で2時間乾燥させて、3-[(7R)-7-(ヒドロキシメチル)-4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-

50

イル] ピリジン-2-オールを黄色の固体として得た (4.0 mg、0.00908 mmol、収率13.09%)。実施例27はケト/エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：(R)-3-(4-((2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7-(ヒドロキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール。

【化94】



10

UPLC-MS分析(4分、酸性)：rt=1.53分、m/z=419.1 [M+H]⁺、純度95%。¹H NMR(400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.84 (s、1H)、8.53 (d、J=7.6 Hz、1H)、8.12 (brs、1H)、7.58 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.46 (brs、1H)、7.34 (dt、J=8.1、0.9 Hz、1H)、7.21 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.07 (ddd、J=8.1、6.9、1.2 Hz、1H)、6.97 (m、2H)、6.83 (brs、1H)、5.02 (t、J=5.1 Hz、1H)、4.10 (qd、J=10.6、3.2 Hz、2H)、3.66 (q、J=7.1 Hz、2H)、3.51 (m、2H)、3.45 - 3.36 (m、1H)、2.99 (t、J=7.6 Hz、2H)。

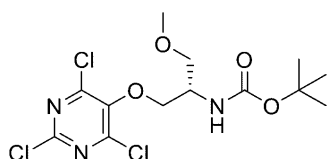
20

【0201】

実施例28の中間体

28.1：tert-ブチルN-[(1S)-1-(メトキシメチル)-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメート

【化95】



30

一般的方法1にしたがい、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-オール(1.00当量、0.30 g、1.43 mmol)およびN-Boc-(R)-2-アミノ-3-メトキシ-1-プロパノール(1.10当量、0.24 mL、1.57 mmol)およびN-Boc-(R)-2-アミノ-3-メトキシ-1-プロパノール(1.10当量、0.24 mL、1.57 mmol)を用いて調製した。

40

この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(40 gのカラム、DCM充填)により、18~20% EtOAcを含むイソヘキサンで溶出して精製し、tert-ブチルN-[(1S)-1-(メトキシメチル)-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメートを白色固体として得た(256 mg、0.636 mmol、収率44.47%)。

UPLC-MS分析(2分、塩基性)：rt=1.24分、イオン化なし、純度100%。

¹H NMR(400 MHz、DMSO-D₆) δ 6.97 (d、J=8.2 Hz、1H)、4.19 (dd、J=9.7、4.8 Hz、1H)、4.08 (dd、J=9.7、4.8 Hz、1H)。

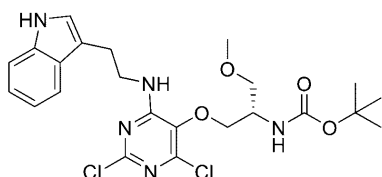
50

7、6.4 Hz、1 H)、4.01 – 3.88 (m、1 H)、3.43 (d、J = 6.1 Hz、2 H)、3.28 (s、3 H)、1.39 (s、9 H)。

【0202】

28.2: tert-ブチル N-[(1S)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメート

【化96】



10

一般的方法2aにしたがい、tert-ブチル N-[(1S)-1-(メトキシメチル)-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシ-エチル]カルバメート (1.00当量、0.25 g、0.647 mmol) およびトリプタミン (1.05当量、0.11 g、0.679 mmol) を用いて調製した。

この反応物を濃縮乾固して油状残渣を得た；これを攪拌しながら水 (25 mL) に懸濁した。得られた懸濁液を濾過して、その固体を真空下で乾燥し、tert-ブチル N-[(1S)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメートをオフホワイトの固体として得た (297 mg、0.378 mmol、収率58.50%)。UPLC-MS分析 (2分、塩基性)：rt=1.31分、m/z=510.2/512.2/514.2 [M+H]⁺、純度65%。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.84 (s、1 H)、7.91 (s、1 H)、7.64 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.35 (dt、J = 8.0、0.9 Hz、1 H)、7.19 (d、J = 2.4 Hz、1 H)、7.12 – 7.03 (m、2 H)、6.99 (ddd、J = 8.0、7.0、1.1 Hz、1 H)、3.96 (d、J = 6.4 Hz、2 H)、3.88 (t、J = 6.4 Hz、1 H)、3.63 (q、J = 7.0 Hz、2 H)、3.38 (d、J = 4.3 Hz、2 H)、3.24 (s、3 H)、2.99 (t、J = 7.7 Hz、2 H)、1.40 (s、9 H)。

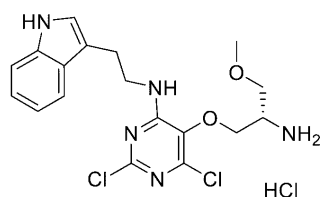
20

30

【0203】

28.3: 2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(2S)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]ピリミジン-4-アミン塩酸塩

【化97】



40

一般的方法3にしたがい、tert-ブチル N-[(1S)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメート (1.00当量、0.30 g、0.582 mmol) を用いて、2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(2S)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]ピリミジン-4-アミン塩酸塩をベージュ色の固体として得た (260 mg、0.559 mmol、

50

収率 96.01%)。

UPLC-MS分析：(2分、塩基性)：rt=1.13分、m/z=410.3/412.3/414.3 [M+H]⁺、純度96%。

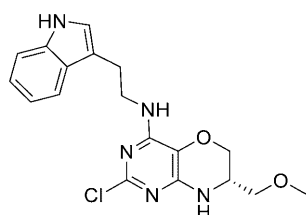
¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.85 (d、J=2.1Hz、1H)、8.43 (s、3H)、8.27 (t、J=6.0Hz、1H)、7.67 (d、J=7.7Hz、1H)、7.35 (dt、J=8.1、1.0Hz、1H)、7.21 (d、J=2.4Hz、1H)、7.08 (ddd、J=8.2、7.0、1.2Hz、1H)、7.00 (ddd、J=8.0、7.0、1.1Hz、1H)、4.15 (dd、J=10.2、4.1Hz、1H)、4.05 (dd、J=10.1、6.1Hz、1H)、3.74 (s、1H)、3.68 – 3.59 (m、4H)、3.04 – 2.95 (m、2H)。3Hは観察されない；水シグナル下にあるため。

10

【0204】

28.4：(7S)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化98】



20

一般的方法4にしたがい、2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(2S)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(1.00当量、0.25g、0.560mmol)を用いて、(7S)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(371mg、0.556mmol、収率99.31%)。

30

UPLCMS(塩基性、2分)：rt=1.08分、m/z=374.2/376.2 [M+H]⁺、純度96%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.80 (s、1H)、7.66 (d、J=7.8Hz、1H)、7.33 (dt、J=8.0、0.9Hz、1H)、7.27 (d、J=3.2Hz、1H)、7.16 (d、J=2.4Hz、1H)、7.07 (ddd、J=8.2、7.0、1.2Hz、1H)、6.98 (ddd、J=7.9、7.0、1.1Hz、1H)、6.72 (t、J=5.9Hz、1H)、4.05 (dd、J=10.7、3.9Hz、1H)、3.96 (dd、J=10.7、2.9Hz、1H)、3.69 – 3.61 (m、1H)、3.57 – 3.47 (m、2H)、3.07 (q、J=7.3Hz、2H)、2.95 – 2.86 (m、2H)、1.19 (d、J=7.3Hz、3H)。

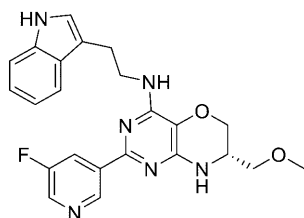
40

【0205】

実施例28：(7S)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

50

【化 9 9】



一般的方法 5 b にしたがひ、(7S)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン (1.00 当量、330 mg、0.883 mmol) および 5-フルオロピリジン-3-ボロン酸 (2.00 当量、249 mg、1.77 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (20 g のカラム) により、30~70% (v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、(7S)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンを褐色の固体として得た (60 mg、0.138 mmol、収率 15.64%)。

10

UPLC-MS 分析: (4 分、塩基性): $r_t = 1.87$ 分、 $m/z = 435.3$ [M + H]⁺、純度 100%。

20

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.89 – 10.72 (m、1H)、9.23 (t、J = 1.8 Hz、1H)、8.60 (d、J = 2.9 Hz、1H)、8.29 – 8.15 (m、1H)、7.63 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.35 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.20 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.11 – 7.01 (m、2H)、7.02 – 6.92 (m、1H)、6.56 (t、J = 5.9 Hz、1H)、4.18 – 3.99 (m、2H)、3.79 – 3.63 (m、3H)、3.48 – 3.35 (m、2H)、3.32 (s、3H)、3.00 (t、J = 7.6 Hz、2H)。

¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -128.09。

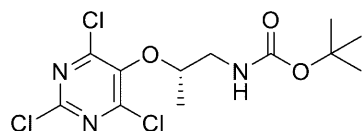
30

【0206】

実施例 29 の中間体

29.1: tert-ブチル N-[(1S)-1-(メトキシメチル)-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシ-エチル]カルバメート

【化 100】



40

一般的方法 1 にしたがひ、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-オール (1.00 当量、150 mg、0.715 mmol) および (R)-1-(Boc-アミノ)-2-プロパノール (1.10 当量、138 mg、0.786 mmol) を用いて調製した。DIAD および アミノアルコール および トリフェニルホスフィンのさらなる付加を繰り返して、混合物をさらに 24 時間攪拌し、反応を完了させた。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、9:1 および 4:1 のヘキサン:EtOAc で溶出して精製し、tert-ブチル N-[(2S)-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシプロピル]カルバメートを白色固体として得た (150 mg、0.421 mmol、収率 58.86%)。

50

UPLC-MS分析：（４分、塩基性）： $r t = 2.05$ 分、イオン化なし、純度93%。

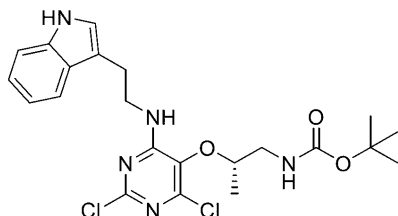
1H NMR（400MHz、DMSO- D_6 ） δ 7.02（t、 $J = 5.9$ Hz、1H）、4.62（q、 $J = 6.1$ Hz、1H）、3.29 – 3.12（m、2H）、1.36（s、9H）、1.26（d、 $J = 6.3$ Hz、3H）。

【0207】

29.2：tert-ブチルN-[(2S)-2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシプロピル]カルバメート

【化101】

10



一般的方法2aにしたがい、tert-ブチルN-[(2S)-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシプロピル]カルバメート（1.00当量、150mg、0.421mmol）およびトリプタミン（1.05当量、71mg、0.442mmol）を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して油状残渣を得た；これを攪拌しながら水（15mL）に懸濁した。得られた懸濁液を濾過し、その固体を真空下で乾燥して、tert-ブチルN-[(2S)-2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシプロピル]カルバメートを褐色の固体として得た（165mg、0.343mmol、収率81.66%）。UPLC-MS（4分、塩基性）： $r t = 2.21$ 分、 $m/z = 480.3 / 482.3 / 484.3$ [M+H]⁺、純度100%。

20

1H NMR（400MHz、DMSO- D_6 ） δ 10.82（d、 $J = 2.4$ Hz、1H）、7.96（d、 $J = 6.3$ Hz、1H）、7.69 – 7.64（m、1H）、7.34（dt、 $J = 8.1, 1.0$ Hz、1H）、7.17（d、 $J = 2.3$ Hz、1H）、7.11 – 6.92（m、3H）、4.37（q、 $J = 5.9$ Hz、1H）、3.68 – 3.54（m、 $J = 6.5$ Hz、2H）、3.17（t、 $J = 5.6$ Hz、2H）、2.96（t、 $J = 7.7$ Hz、2H）、1.37（d、 $J = 2.5$ Hz、9H）、1.16（d、 $J = 6.2$ Hz、3H）。

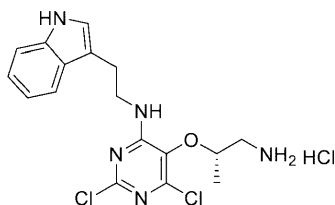
30

【0208】

29.3：2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(1S)-2-アミノ-1-メチル-エトキシ]ピリミジン-4-アミン塩酸塩

【化102】

40



一般的方法3にしたがい、tert-ブチルN-[(2S)-2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシプロピル]カルバメート（1.00当量、200mg、0.416mmol）を用い

50

て、2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(1S)-2-アミノ-1-メチル-エトキシ]ピリミジン-4-アミン塩酸塩を褐色の固体として得た(173mg、0.415mmol、収率99.71%)

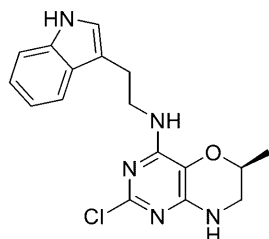
UPLC-MS分析(2分、塩基性): $r_t = 1.13$ 分、 $m/z = 380.3 / 382.3 / 384.3$ [M+H]⁺、純度88%。

【0209】

29.4: (6S)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化103】

10



一般的方法4にしたがい、2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(1S)-2-アミノ-1-メチル-エトキシ]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(1.00当量、173mg、0.415mmol)を用いて調製した。この反応混合物の容積を減らして乾固させ、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、(6S)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを白色固体として得た(70mg、0.204mmol、収率49.04%)。

20

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 1.74$ 分、 $m/z = 344.2 / 346.2$ [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.79(s, 1H)、7.67(d, J=7.8Hz, 1H)、7.33(dt, J=8.1, 1.0Hz, 1H)、7.15(d, J=2.3Hz, 1H)、7.12 - 7.02(m, 2H)、6.97(ddd, J=8.0, 7.0, 1.1Hz, 1H)、6.48(t, J=5.9Hz, 1H)、4.08 - 3.96(m, 1H)、3.52(dt, J=8.3, 6.4Hz, 2H)、3.41(ddd, J=12.7, 4.2, 2.6Hz, 1H)、3.03(ddd, J=12.6, 7.9, 1.3Hz, 1H)、2.90(dd, J=8.9, 6.4Hz, 2H)、1.29(d, J=6.2Hz, 3H)。

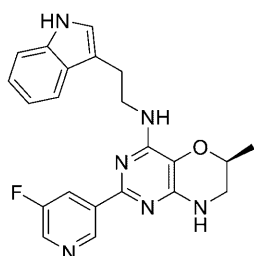
30

【0210】

実施例29: (6S)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

40

【化104】



50

一般的方法 5 b にしたがって、(6 S) - 2 - クロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 6 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン (1.00 当量、70 mg、0.204 mmol) および 5 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸 (2.00 当量、57 mg、0.407 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、1 : 1 および 2 : 1 の EtOAc : ヘキサンで溶出して精製し、(6 S) - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 6 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミンをベージュ色の固体として得た (18 mg、0.0441 mmol、収率 21.64%)。

UPLC-MS 分析：(4 分、塩基性) : rt = 1.89 分、m/z = 405.3 [M + H]⁺、純度 99%。

10

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.81 (s、1H)、9.22 (t、J = 1.7 Hz、1H)、8.58 (d、J = 2.9 Hz、1H)、8.21 (ddd、J = 10.3、2.9、1.6 Hz、1H)、7.67 - 7.62 (m、1H)、7.34 (dt、J = 8.1、0.9 Hz、1H)、7.19 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.07 (ddd、J = 8.2、6.9、1.2 Hz、1H)、6.97 (ddd、J = 7.9、7.0、1.0 Hz、1H)、6.91 (d、J = 3.6 Hz、1H)、6.32 (t、J = 6.0 Hz、1H)、4.15 - 4.05 (m、1H)、3.71 (q、J = 6.9 Hz、2H)、3.46 (ddd、J = 12.4、4.0、2.6 Hz、1H)、3.10 (ddd、J = 12.5、7.8、1.4 Hz、1H)、3.03 - 2.95 (m、2H)、1.33 (d、J = 6.2 Hz、3H)。

¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -128.14 (dd、J = 10.4、1.9 Hz)。

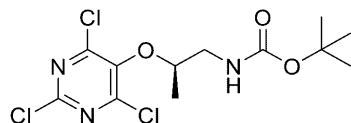
20

【0211】

実施例 30 の中間体

30.1 : tert-ブチル N - [(2R) - 2 - (2, 4, 6 - トリクロロピリミジン - 5 - イル) オキシプロピル] カルバメート

【化 105】



30

一般的方法 1 にしたがって、2, 4, 6 - トリクロロピリミジン - 5 - オール (1.00 当量、200 mg、0.9528 mmol) および (S) - 1 - (Boc-アミノ) - 2 - プロパノール (1.10 当量、184 mg、1.047 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (40 g のカラム) により、18 ~ 20 % EtOAc を含むイソヘキサンで溶出して精製し、tert-ブチル N - [(2R) - 2 - (2, 4, 6 - トリクロロピリミジン - 5 - イル) オキシプロピル] カルバメートを白色固体として得た (335 mg、0.705 mmol、収率 73.94%)。

UPLC-MS 分析：(2 分、塩基性) : rt = 1.24 分、イオン化なし、純度 100%。

40

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 7.01 (t、J = 5.8 Hz、1H)、4.63 (dt、J = 12.1、6.3 Hz、1H)、3.29 - 3.21 (m、1H)、3.21 - 3.14 (m、1H)、1.38 (s、9H)、1.26 (d、J = 6.3 Hz、3H)。

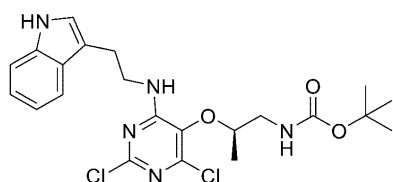
【0212】

30.2 : tert-ブチル N - [(2R) - 2 - [2, 4 - ジクロロ - 6 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] ピリミジン - 5 - イル] オキシプロピル]

50

カルバメート

【化106】



一般的方法2aにしたがい、tert-ブチルN-[(2R)-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシプロピル]カルバメート(1.00当量、335mg、0.9393mmol)およびトリプタミン(1.05当量、158mg、0.9863mmol)を用いて、tert-ブチルN-[(2R)-2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシプロピル]カルバメートをオフホワイトの固体として得た(383mg、0.551mmol、収率58.61%)。

10

UPLC-MS(2分、酸性): $r_t = 1.28$ 分、 $m/z = 480.3 / 482.3 / 484.3$ [M+H]⁺、純度69%。

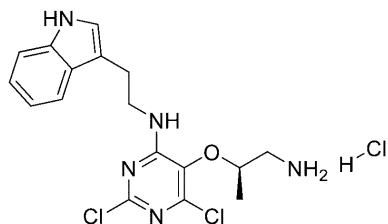
¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.82(s、1H)、7.95(s、1H)、7.67(s、1H)、7.37 – 7.31(m、1H)、7.17(d、J=2.4Hz、1H)、7.10 – 7.04(m、1H)、7.04 – 6.94(m、2H)、4.37(d、J=6.0Hz、1H)、3.68 – 3.57(m、2H)、3.17(t、J=5.8Hz、2H)、2.96(t、J=7.7Hz、2H)、1.37(s、9H)、1.19 – 1.18(m、3H)。

20

【0213】

30.3:5-[(1R)-2-アミノ-1-メチル-エトキシ]-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩

【化107】



30

一般的方法3にしたがい、tert-ブチルN-[(2R)-2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシプロピル]カルバメート(1.00当量、383mg、0.5505mmol)を用いて、5-[(1R)-2-アミノ-1-メチル-エトキシ]-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩を黄色の固体として得た(227mg、0.387mmol、収率70.25%)。

40

UPLC-MS分析(2分、酸性): $r_t = 0.96$ 分、 $m/z = 380.1 / 382.1 / 384.1$ [M+H]⁺、純度71%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.85(s、1H)、8.21(s、4H)、7.68(d、J=7.8Hz、1H)、7.35(dt、J=8.0、0.9Hz、1H)、7.19(d、J=2.4Hz、1H)、7.08(ddd、J=8.2、5.9、1.3Hz、1H)、7.00(ddd、J=8.0、7.0、1.1Hz、1H)、4.83 – 4.68(m、1H)、4.70 – 4.57(m、1H)、3.63(d、J=6.7Hz、1H)、3.20 – 3.13(m、2H)

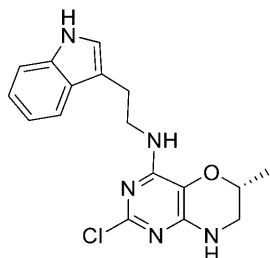
50

、 2.97 (t、J=7.7 Hz、2H)、1.17 (d、J=6.6 Hz、3H)。

【0214】

30.4: (6R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化108】



10

一般的方法4にしたがい、5-[(1R)-2-アミノ-1-メチル-エトキシ]-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(1.00当量、227mg、0.3541mmol)を用いて調製した。この反応混合物の容積を減らして乾固させ、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(40gのカートリッジ)により、EtOAc/DCMO%~20%で溶出して精製し、(6R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た(71mg、0.2065mmol、収率58.3%)。

20

UPLC-MS分析(2分、塩基性): rt=1.09分、m/z=344.2/346.2 [M+H]⁺、純度100%。

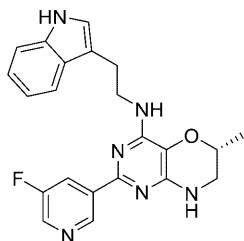
¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.80(s、1H)、7.71-7.60(m、1H)、7.38-7.28(m、1H)、7.16(d、J=2.3Hz、1H)、7.13-7.05(m、2H)、6.98(ddd、J=7.9、6.9、1.1Hz、1H)、6.49(t、J=5.9Hz、1H)、4.07-3.93(m、1H)、3.52(q、J=7.0Hz、2H)、3.42(ddd、J=12.5、4.0、2.5Hz、1H)、3.04(dd、J=12.5、8.0Hz、1H)、2.95-2.87(m、2H)、1.29(d、J=6.3Hz、3H)。

30

【0215】

実施例30: (6R)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化109】



40

一般的方法5bにしたがい、(6R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、71mg、0.2065mmol)お

50

よび 5-フルオロピリジン-3-ボロン酸 (1.50 当量、44 mg、0.3098 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (12 g のカートリッジ) により、DCM/EtOAc 60%~80% で溶出した後、調製用 HPLC で精製し、(6R)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンを白色固体として得た (24 mg、0.0592 mmol、収率 28.69%)。

UPLC-MS 分析: (4 分、塩基性): $r_t = 1.90$ 分、 $m/z = 405.0$ [M+H]⁺、純度 100%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.82 (s、1H)、9.23 (t、J=1.7 Hz、1H)、8.59 (d、J=2.9 Hz、1H)、8.22 (ddd、J=10.3、2.9、1.6 Hz、1H)、7.64 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.35 (dt、J=8.2、1.0 Hz、1H)、7.20 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.15 – 7.06 (m、1H)、6.98 (ddd、J=8.0、7.0、1.1 Hz、1H)、6.92 (d、J=3.6 Hz、1H)、6.33 (t、J=6.0 Hz、1H)、4.10 (ddd、J=7.8、6.3、2.5 Hz、1H)、3.72 (q、J=6.8 Hz、2H)、3.47 (ddd、J=12.4、4.0、2.5 Hz、1H)、3.16 – 3.06 (m、1H)、3.00 (dd、J=8.8、6.4 Hz、2H)、1.33 (d、J=6.2 Hz、3H)

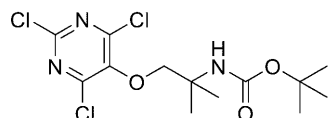
¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -128.14

[0216]

実施例 31 の中間体

31.1: tert-ブチル N-[1,1-ジメチル-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシ-エチル]カルバメート

[化 110]



一般的方法 1 にしたがひ、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-オール (1.00 当量、250 mg、1.25 mmol) および tert-ブチル N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)カルバメート (1.10 当量、261 mg、1.38 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン、ならびに 20:1 および 9:1 のヘキサン:EtOAc で溶出して精製し、tert-ブチル N-[1,1-ジメチル-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシ-エチル]カルバメートを無色の油として得た (40 mg、0.108 mmol、収率 8.61%)。

UPLC-MS 分析: (4 分、塩基性): $r_t = 2.15$ 分、イオン化なし、純度 100%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 7.02 (s、1H)、3.36 (d、J=6.6 Hz、2H)、1.38 (s、15H)。

[0217]

31.2: tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシ-1,1-ジメチルエチル]カルバメート

10

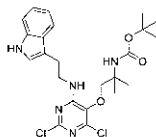
20

30

40

50

【化 1 1 1】



一般的方法 2 a にしたが い、tert-ブチル N- [1, 1-ジメチル-2- (2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-イル) オキシ-エチル] カルバメート (1. 00 当量、40 mg、0. 108 mmol) およびトリプタミン (1. 00 当量、17 mg、0. 108 mmol) を含むエタノール (2 mL) を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して油状残渣を得た；これを水 (10 mL) に懸濁した。

得られた懸濁液を濾過し、真空下でその固体を乾燥して、tert-ブチル N- [2- [2, 4-ジクロロ-6- [2- (1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] ピリミジン-5-イル] オキシ-1, 1-ジメチルエチル] カルバメートをオフホワイトの固体として得た (64 mg、0. 104 mmol、収率 95. 96%)。

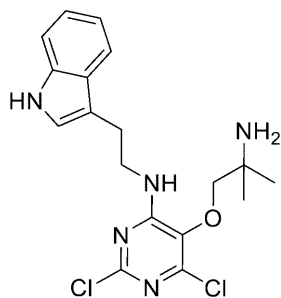
UPLC-MS (4 分、塩基性) : rt = 2. 31 分、m/z = 494. 0 / 496. 0 / 468. 0、[M+H]⁺、純度 93%

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10. 83 (s、1H)、8. 19 (s、1H)、7. 65 (d、J = 7. 7 Hz、1H)、7. 41 – 7. 31 (m、2H)、7. 18 (s、1H)、7. 07 (t、J = 7. 5 Hz、1H)、6. 98 (t、J = 7. 4 Hz、1H)、3. 65 (s、2H)、3. 15 (s、1H)、3. 00 (t、J = 7. 8 Hz、2H)、1. 42 (s、9H)、1. 39 (s、6H)。1H は観察されない；水ピーク下のため。

【0 2 1 8】

31. 3 : 5- (2-アミノ-2-メチル-プロポキシ) -2, 6-ジクロロ-N- [2- (1H-インドール-3-イル) エチル] ピリミジン-4-アミン

【化 1 1 2】



一般的方法 3 にしたが い、tert-ブチル N- [2- [2, 4-ジクロロ-6- [2- (1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] ピリミジン-5-イル] オキシ-1, 1-ジメチルエチル] カルバメート (1. 00 当量、64 mg、0. 104 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、MeOH (5% アンモニア含有) を含む EtOAc で溶出して精製し、5- (2-アミノ-2-メチル-プロポキシ) -2, 6-ジクロロ-N- [2- (1H-インドール-3-イル) エチル] ピリミジン-4-アミンを白色固体として得た (14 mg、0. 0320 mmol、収率 30. 86%)。

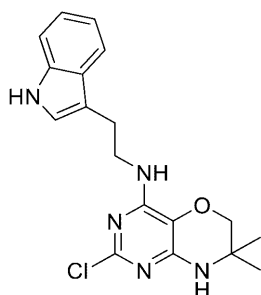
UPLC-MS 分析 (4 分、塩基性) : rt = 2. 00 分、m/z = 394. 3 / 396. 3 / 398. 3 [M+H]⁺、純度 90%

【0 2 1 9】

31. 4 : 2-クロロ-N- [2- (1H-インドール-3-イル) エチル] -7, 7-ジメチル-6, 8-ジヒドロピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミ

ン

【化 1 1 3】



10

一般的方法 4 にしたがひ、5-(2-アミノ-2-メチル-プロポキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン(1.00 当量、14 mg、0.0355 mmol)を用いて、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを得た(12 mg、0.0335 mmol、収率 103.18%)。

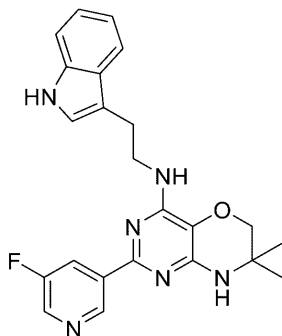
UPLC-MS 分析(2 分、塩基性): $r_t = 1.11$ 分、 $m/z = 358.3 / 360.3$ [M+H]⁺、純度 96%。

20

【0 2 2 0】

実施例 31: 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化 1 1 4】



30

一般的方法 5b にしたがひ、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00 当量、12 mg、0.0335 mmol)および 5-フルオロピリジン-3-ボロン酸(2.00 当量、9.5 mg、0.0671 mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、2:1 および 1:1 のヘキサン: EtOAc で溶出して精製し、2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,7-ジメチル-6,8-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを白色固体として得た(5.0 mg、0.0114 mmol、収率 33.85%)。

40

UPLC-MS 分析: (4 分、塩基性): $r_t = 1.17$ 分、 $m/z = 419.3$ [M+H]⁺、純度 95%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.81 (s、1H)、9.23 (t、J = 1.7 Hz、1H)、8.58 (d、J = 2.9 Hz、1H)、8.24 - 8.18 (m、1H)、7.63 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.34 (d、J

50

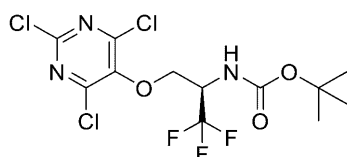
= 8.1 Hz、1 H)、7.17 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、7.07 (t、J = 7.6 Hz、1 H)、7.02 – 6.92 (m、2 H)、6.22 (t、J = 6.0 Hz、1 H)、3.70 (q、J = 7.1 Hz、2 H)、3.16 (d、J = 2.6 Hz、2 H)、2.99 (t、J = 7.6 Hz、2 H)、1.28 (s、6 H)。¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -128.17 (dd、J = 10.2、2.0 Hz)。

【0221】

実施例 32 の中間体

32.1: tert-ブチル N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシメチル]エチル]カルバメート
【化115】

10



一般的方法 1 にしたがひ、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-オール (1.00 当量、210 mg、1.05 mmol) および tert-ブチル N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]カルバメート (1.10 当量、265 mg、1.16 mmol) を用いて調製した。

20

この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン、次いで 20: および 10:1 のヘキサン: EtOAc で溶出して精製し、tert-ブチル N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシメチル]エチル]カルバメートを白色固体として得た (290 mg、0.706 mmol、収率 67.07%)。UPLC-MS 分析: (4 分、塩基性): rt = 2.16 分、イオン化なし、純度 100%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 7.84 (d、J = 9.1 Hz、1 H)、4.66 (dt、J = 13.1、8.3 Hz、1 H)、4.45 (dd、J = 10.6、4.4 Hz、1 H)、4.26 (dd、J = 10.7、8.1 Hz、1 H)、1.41 (s、9 H)。

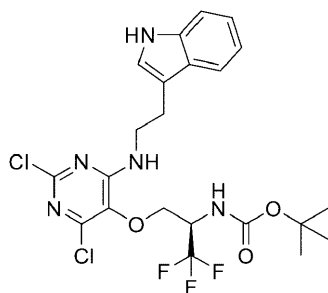
30

¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -72.99 (d、J = 8.1 Hz)。

【0222】

32.2: tert-ブチル N-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2,2,2-トリフルオロエチル]カルバメート
【化116】

40



一般的方法 2a にしたがひ、tert-ブチル N-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシメチル]エチル]

50

カルバメート（１．００当量、２９０ｍｇ、０．７０６ｍｍｏｌ）およびトリプタミン（１．００当量、１１３ｍｇ、０．７０６ｍｍｏｌ）を含むエタノール（５ｍＬ）を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して油状残渣を得た；これを水（１０ｍＬ）に懸濁した。得られた懸濁液を濾過し、真空下で固体を乾燥させて、tert-ブチル N-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2,2,2-トリフルオロエチル]カルバメートをオフホワイトの固体として得た（５００ｍｇ、０．７０２ｍｍｏｌ、収率 99.36%）。

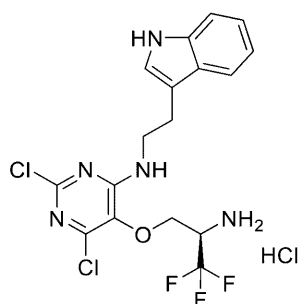
UPLC-MS（４分、塩基性）：rt=2.28分、m/z=534.0/535.9/537.9、[M+H]⁺、純度 100%

10

【0223】

32.3：2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(2R)-2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロポキシ]ピリミジン-4-アミン塩酸塩

【化117】



20

一般的方法 3 にしたがひ、tert-ブチル N-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2,2,2-トリフルオロエチル]カルバメートを用いて、2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(2R)-2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロポキシ]ピリミジン-4-アミン塩酸塩を紫色の固体として得た（２６０ｍｇ、０．５３６ｍｍｏｌ、収率 57.26%）。

30

UPLC-MS 分析（４分、塩基性）：rt=2.02分、m/z=433.9/435.8/437.9 [M+H]⁺、純度 97%

¹H NMR（４００MHz、DMSO-D₆） δ 10.85（s、1H）、9.77-9.71（m、3H）、8.61（t、J=6.0Hz、1H）、7.70（d、J=7.8Hz、1H）、7.34（d、J=8.1Hz、1H）、7.21（d、J=2.3Hz、1H）、7.07（t、J=7.5Hz、1H）、6.99（t、J=7.4Hz、1H）、4.88-4.74（m、1H）、4.44（dd、J=11.0、4.0Hz、1H）、3.65（dt、J=13.1、7.0Hz、2H）、3.00（t、J=7.8Hz、2H）。¹H は観察されない；水ピーク下のため。¹⁹F NMR（３７６MHz、DMSO-D₆） δ -70.26（d、J=8.1Hz）。

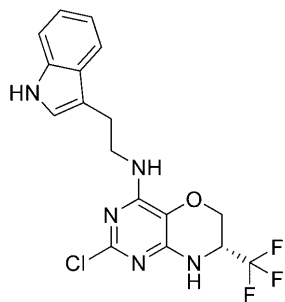
40

【0224】

32.4：(7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

50

【化 1 1 8】



10

一般的方法 4 にしたがひ、2, 6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(2R)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(1.00当量、252mg、0.536mmol)を用いて165℃で調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン：アセトンで溶出して精製し、(7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-b][1, 4]オキサジン-4-アミンを黄色の固体として得た(23mg、0.0578mmol、収率10.79%)。

20

UPLC-MS分析(2分、塩基性)：rt=1.80分、m/z=398.3/400.3、[M+H]⁺、純度99%。

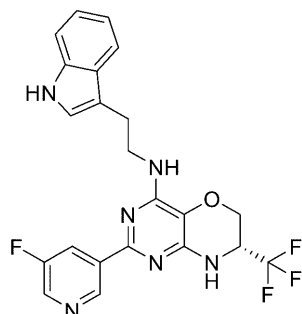
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.79(s、1H)、8.02(d、J=5.5Hz、1H)、7.65(d、J=7.9Hz、1H)、7.32(d、J=8.1Hz、1H)、7.16(s、1H)、7.06(t、J=7.6Hz、1H)、6.97(t、J=7.4Hz、2H)、4.48(d、J=12.2Hz、2H)、3.90(d、J=12.1Hz、1H)、3.52(q、J=7.2Hz、2H)、2.90(t、J=7.9Hz、2H)。

【0 2 2 5】

実施例 32：(7R)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-b][1, 4]オキサジン-4-アミン

30

【化 1 1 9】



40

一般的方法 5b にしたがひ、(7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(トリフルオロメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-b][1, 4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、23mg、0.0578mmol)および5-フルオロピリジン-3-ボロン酸(2.00当量、16mg、0.116mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、3：1～3：2のヘキサン：EtOAcで溶出して精製し、(7R)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-

50

(トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミンを白色固体として得た (14 mg、0.0305 mmol、収率 52.82%)。

UPLC-MS 分析: (4 分、塩基性): $r_t = 1.94$ 分、 $m/z = 459.3$ [M + H]⁺、純度 100%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.81 (s、1H)、9.23 (t、J = 1.7 Hz、1H)、8.61 (d、J = 2.9 Hz、1H)、8.22 (ddd、J = 10.2、2.9、1.6 Hz、1H)、7.83 (d、J = 5.7 Hz、1H)、7.62 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.34 (d、J = 1.0 Hz、1H)、7.19 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.06 (ddd、J = 8.1、7.0、1.2 Hz、1H)、6.97 (ddd、J = 8.0、7.0、1.1 Hz、1H)、6.77 (t、J = 5.9 Hz、1H)、4.54 (d、J = 12.1 Hz、1H)、4.52 - 4.41 (m、1H)、4.01 - 3.93 (m、1H)、3.71 (dt、J = 10.7、7.2 Hz、2H)、2.99 (t、J = 7.7 Hz、2H)。¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -73.59 - -73.74 (m)、-127.99 (d、J = 10.5 Hz)。

10

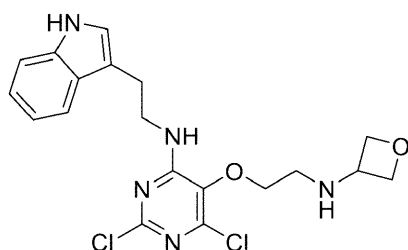
【0226】

実施例 33 の中間体

33.1: 2, 6 - ジクロロ - N - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル] - 5 - [2 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) エトキシ] ピリミジン - 4 - アミン

20

【化120】



30

5 - (2 - アミノエトキシ) - 2, 6 - ジクロロ - N - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル] ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (1.00 当量、150 mg、0.372 mmol) および 3 - オキセタノン (1.30 当量、0.031 mL、0.484 mmol) を含むメタノール (3.7 mL) 溶液を攪拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.00 当量、70 mg、1.12 mmol) で処理し、その結果得られた混合物を 18 時間攪拌した。

3 - オキセタノン (0.01 mL) をさらに加えた後、反応液を室温で 2 時間攪拌した。水 (25 mL) を加えることによって反応を停止させ、ジクロロメタン (30 mL、2 回) で抽出した。得られた溶液を飽和ブライン溶液 (25 mL) で逐次洗浄した。次いで、有機相を分離して、濃縮乾固前に乾燥させた (Na₂SO₄)。この粗生成物を、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g のカラム) により、5 カラム容積のイソヘキサン/EtOAc 0~100%、次いで EtOAc/MeOH 勾配で溶出して精製し (10% MeOH で溶出した産物)、2, 6 - ジクロロ - N - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル] - 5 - [2 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) エトキシ] ピリミジン - 4 - アミンをオフホワイトの固体として得た (115 mg、0.251 mmol、収率 67.26%)。

40

UPLC-MS 分析: (2 分、塩基性): $r_t = 1.12$ 分、 $m/z = 422.1/424.1/426.1$ [M + H]⁺、純度 100%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.86 (s、1H)、8.74 (t、J = 5.8 Hz、1H)、7.69 - 7.53 (m、1H)、7.36 (d

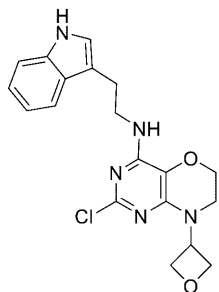
50

t、J=8.1、1.0 Hz、1 H)、7.19 (d、J=2.4 Hz、1 H)、7.08 (s、1 H)、7.04 – 6.93 (m、1 H)、4.57 (t、J=6.6 Hz、2 H)、4.27 (t、J=6.1 Hz、2 H)、3.94 – 3.83 (m、2 H)、3.80 (p、J=6.5 Hz、1 H)、3.60 (td、J=8.1、7.6、6.0 Hz、2 H)、2.97 (t、J=7.5 Hz、2 H)、2.88 (s、1 H)、2.70 (t、J=5.1 Hz、2 H)。

【0227】

33.2: 2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-8-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化121】



2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[2-(オキセタン-3-イルアミノ)エトキシ]ピリミジン-4-アミン(1.00当量、95 mg、0.207 mmol)を含む1,4-ジオキサン溶液(4.1 mL)に、室温でカリウムtert-ブトキシド(1.25当量、29 mg、0.259 mmol)を加えた。N₂を吹き込むことによって溶液を脱気する際に、トリ-*o*-トリルホスフィン(0.0800当量、5.0 mg、0.0166 mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(Pd2(dba)₃)(0.0400当量、7.6 mg、0.00828 mmol)を逐次的に加えて、予備加熱した100℃のプレート上で24時間攪拌した。

この反応液をEtOAcで希釈して、セライトパッドで濾過した。この濾液を水で洗浄し、次いで有機物をNa₂SO₄上で乾燥させて濃縮乾固した。この粗生成物を、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー(20 gのカートリッジ、DCM充填)により、EtOAc勾配を含むイソ-ヘキサン(0%~100% v/v; 80% EtOAcで溶出した産物)で溶出して精製し、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-8-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを黄色味がかかった個体として得た(15 mg、0.0389 mmol、収率18.78%)。

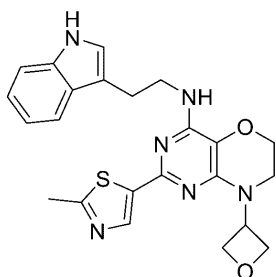
UPLC-MS分析:(2分、酸性):rt=1.11分、m/z=386.0/387.9 [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.80 (s、1 H)、7.66 (d、J=7.8 Hz、1 H)、7.34 (dt、J=8.1、1.0 Hz、1 H)、7.16 (d、J=2.3 Hz、1 H)、7.13 – 7.0 (m、1 H)、7.04 – 6.93 (m、1 H)、6.78 (t、J=5.9 Hz、1 H)、5.39 (p、J=7.1 Hz、1 H)、4.84 – 4.58 (m、4 H)、4.34 – 4.14 (m、2 H)、3.63 (t、J=4.3 Hz、2 H)、3.58 – 3.41 (m、2 H)、3.02 – 2.82 (m、2 H)。

【0228】

実施例33: N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-8-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

， 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミン
【化 1 2 2】



10

一般的方法 5 b にしたが い、 2 - クロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 8 - (オキセタン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミン (1 . 0 0 当量、 1 2 m g 、 0 . 0 3 1 1 m m o l) および 2 - メチル - 5 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール (1 . 5 0 当量、 1 1 m g 、 0 . 0 4 6 7 m m o l) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (2 0 g のカラム) により、 0 ~ 1 0 0 % (v / v) E t O A c 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、 N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - 8 - (オキセタン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミンを灰色の固体として得た (4 . 5 m g 、 0 . 0 1 0 0 m m o l 、 収率 3 2 . 2 6 %) 。

20

U P L C - M S 分析 : (4 分、塩基性) : r t = 1 . 8 3 分、 m / z = 4 4 9 . 3 [M + H] + 、純度 1 0 0 % 。

¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6) δ 1 0 . 8 0 (s 、 1 H) 、 8 . 0 6 (s 、 1 H) 、 7 . 7 0 - 7 . 6 0 (m 、 1 H) 、 7 . 3 5 (d t 、 J = 8 . 1 、 1 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 1 8 (d 、 J = 2 . 3 H z 、 1 H) 、 7 . 1 2 - 7 . 0 3 (m 、 1 H) 、 7 . 0 2 - 6 . 9 3 (m 、 1 H) 、 6 . 5 1 (t 、 J = 5 . 9 H z 、 1 H) 、 5 . 2 5 (p 、 J = 7 . 3 H z 、 1 H) 、 4 . 8 8 - 4 . 6 7 (m 、 4 H) 、 4 . 3 3 - 4 . 2 0 (m 、 2 H) 、 3 . 7 3 - 3 . 5 9 (m 、 2 H) 、 3 . 5 1 (t 、 J = 4 . 3 H z 、 2 H) 、 3 . 0 1 - 2 . 8 7 (m 、 2 H) 、 2 . 6 5 (s 、 3 H) 。

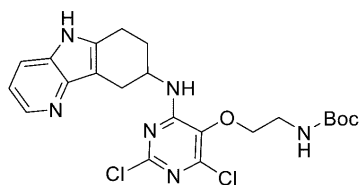
30

【 0 2 2 9 】

実施例 3 4 の中間体

3 4 . 1 : t e r t - ブチル N - [2 - [2 , 4 - ジクロロ - 6 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 8 - イルアミノ) ピリミジン - 5 - イル] オキシエチル] カルバメート

【化 1 2 3】



40

一般的方法 2 a にしたが い、 t e r t - ブチル N - [2 - (2 , 4 , 6 - トリクロロピリミジン - 5 - イル) オキシエチル] カルバメート (1 . 0 0 当量、 0 . 3 0 g 、 0 . 8 7 6 m m o l) および 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 2 - b] インドール - 8 - アミン (1 . 1 0 当量、 0 . 2 6 g 、 0 . 9 6 3 m m o l) (W O 2 0 2 0 8 1 6 3 6) を含むエタノール (4 . 4 m L) を 5 0 ° C で 4 時間反応させて、 t e r t -

50

ブチル N- [2- [2, 4-ジクロロ-6- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3, 2-b] インドール-8-イルアミノ) ピリミジン-5-イル] オキシエチル] カルバメートを褐色の固体として得た (0.52 g、0.843 mmol、収率 96.29%)。

UPLC-MS 分析: (2分、塩基性): $r_t = 1.11$ 分、 $m/z = 493.3 / 495.3 / 497.3$ [M+H]⁺、純度 89%。

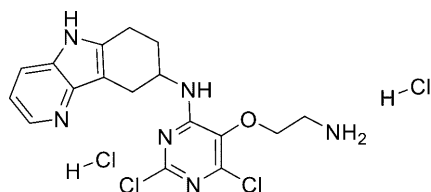
¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 11.04 (s、1H)、8.20 (dd、J=4.6、1.5 Hz、1H)、7.93 (d、J=8.2 Hz、1H)、7.65 – 7.50 (m、1H)、7.20 (t、J=5.9 Hz、1H)、7.00 (dd、J=8.1、4.6 Hz、1H)、4.44 – 4.21 (m、1H)、4.09 – 3.94 (m、2H)、3.15 (dd、J=15.1、5.4 Hz、1H)、3.10 – 2.78 (m、3H)、2.76 – 2.65 (m、1H)、2.22 – 1.93 (m、3H)、1.38 (s、9H)。

10

【0230】

34.2: N- [5- (2-アミノエトキシ) -2, 6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3, 2-b] インドール-8-アミン二塩酸塩

【化124】



20

一般的方法3にしたがい、tert-ブチル N- [2- [2, 4-ジクロロ-6- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3, 2-b] インドール-8-イルアミノ) ピリミジン-5-イル] オキシエチル] カルバメート (1.00当量、0.30 g、0.486 mmol) を用いて、N- [5- (2-アミノエトキシ) -2, 6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル] -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3, 2-b] インドール-8-アミン二塩酸塩を褐色の固体として得た (0.27 g、0.486 mmol、収率 100.01%)。

30

UPLC-MS 分析: (2分、塩基性): $r_t = 0.94$ 分、 $m/z = 393.3 / 395.3 / 397.3$ [M+H]⁺、純度 90%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 15.97 (s、1H)、12.74 (s、1H)、8.74 – 8.19 (m、6H)、7.61 – 7.50 (m、1H)、4.47 (t、J=7.1 Hz、1H)、4.33 – 4.15 (m、2H)、3.34 – 3.18 (m、3H)、3.15 – 2.94 (m、3H)、2.35 – 2.24 (m、1H)、2.18 – 2.06 (m、1H)。

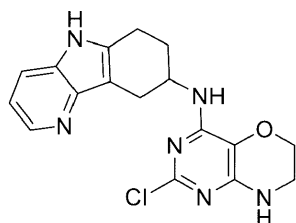
40

【0231】

34.3: 2-クロロ-N- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3, 2-b] インドール-8-イル) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン

50

10



20

30

40

50

Cc1nc(C2=NC3=C(NC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6N7C(=O)NCCN7C2=O)C=C3)cs1

一般的方法 5 b にしたがひ、2-クロロ-N-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-8-イル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-b][1, 4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、90mg、0.224mmol)および2-メチル-5-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3-チアゾール(1.50当量、76mg、0.337mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(20gのカラム)により、0~100%(v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサン、次いで、EtOAc/MeOH(0~15% MeOH)で溶出して精製し、2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3, 2-b]インドール-8-イル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-b][1, 4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た(34mg、0.0786mmol、収率35.02%)。

UPLC-MS分析：（４分、塩基性）：rt=1.42分、m/z=420.1 [M+H]⁺、純度97%。

¹H NMR（400MHz、DMSO-D₆） δ 10.98（s、1H）、8.20（dd、J=4.6、1.5Hz、1H）、7.97（s、1H）、7.61（dd、J=8.1、1.4Hz、1H）、6.99（dd、J=8.1、4.6Hz、1H）、6.95 – 6.83（m、1H）、6.14（d、J=8.1Hz、1H）、4.45 – 4.33（m、1H）、4.13（t、J=4.3Hz、2H）、3.48 – 3.38（m、2H）、3.09（dd、J=15.2、5.3Hz、1H）、3.01 – 2.81（m、2H）、2.78 – 2.68（m、1H）、2.60（s、3H）、2.22 – 2.10（m、1H）、2.02 – 1.90（m、1H）。

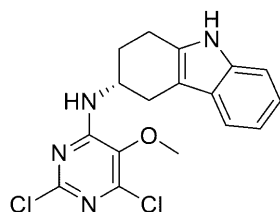
10

【0233】

実施例35の中間体

35.1：（3R）-N-（2,6-ジクロロ5-メトキシピリミジン-4-イル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化127】



20

一般的方法2aにしたがい、2,4,6-トリクロロ-5-メトキシピリミジン（1.00当量、0.32mL、2.34mmol）および（R）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（1.05当量、0.46g、2.46mmol）を含むエタノール（5mL）を用いて、（3R）-N-（2,6-ジクロロ5-メトキシピリミジン-4-イル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミンをオフホワイトの固体として得た（0.84g、2.31mmol、収率98.72%）。

30

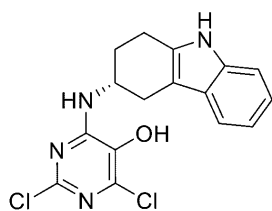
UPLC-MS（4分、塩基性）：rt=2.06分、m/z=363.2/365.2/367.2 [M+H]⁺、純度96%。

¹H NMR（400MHz、DMSO-D₆） δ 10.75（s、1H）、8.15（d、J=8.3Hz、1H）、7.33（d、J=7.8Hz、1H）、7.25（d、J=7.9Hz、1H）、7.09 – 6.86（m、2H）、4.33（s、1H）、3.76（s、3H）、3.07（s、1H）、2.99（dd、J=14.9、5.3Hz、1H）、2.85（s、2H）、2.09 – 1.98（m、2H）。

【0234】

35.2：2,4-ジクロロ-6-[[（3R）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-オール

【化128】



40

（3R）-N-（2,6-ジクロロ5-メトキシピリミジン-4-イル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（1.00当量、600mg、

50

1.65 mmol)を含むDCM溶液(10 mL)に、三臭化ホウ素(3.00当量、5.0 mL、4.96 mmol)を含むDCM(1 M)を窒素雰囲気下に加え、その混合物を18時間攪拌した。UPLC分析によって判定されるような反応完了には、さらに三臭化ホウ素溶液を加えて攪拌することが必要であった。

MeOH(10 mL)および水(20 mL)を加えて、この反応混合物の反応を停止させた。DCM層を分離し、水性層をDCMで2回抽出して、有機物を塩水で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥して濾過し、ロータリー・エバポレーターで真空下40℃にて、その容積を減らし乾固させ、2,4-ジクロロ-6-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]ピリミジン-5-オールを赤色の固体として得た(530 mg、1.52 mmol、収率91.88%)。

10

UPLC-MS(4分、酸性): $r_t = 0.80 / 0.82$ 分、 $m/z = 349.2 / 351.2 / 353.2$ [M+H]⁺、純度97%。

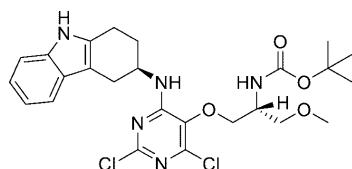
¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.75(s, 1H)、10.21(s, 1H)、7.64(d, J=8.3 Hz, 1H)、7.33(d, J=7.7 Hz, 1H)、7.28 – 7.20(m, 1H)、7.00(ddd, J=8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H)、6.92(td, J=7.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H)、4.34(h, J=7.3 Hz, 1H)、2.98(dd, J=14.9, 5.3 Hz, 1H)、2.83(tt, J=11.7, 6.3 Hz, 2H)、2.74 – 2.63(m, 1H)、2.04(h, J=5.1 Hz, 2H)。

20

【0235】

35.3: tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシエチル]カルバメート

【化129】



30

一般的方法1にしたがい、2,4-ジクロロ-6-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]ピリミジン-5-オール(1.00当量、0.75 g、2.10 mmol)およびtert-ブチルN-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシエチル]カルバメート(1.05当量、454 mg、2.21 mmol)を用いて調製した。

この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、ヘキサンのみ、次いで5:1および4:1のヘキサン:EtOAcで溶出して精製し、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシエチル]カルバメートを白色固体として得た(1.10 g、1.93 mmol、収率91.58%)。

40

UPLC-MS(4分、塩基性): $r_t = 2.33$ 分、 $m/z = 536.2 / 538.2 / 540.2$ [M+H]⁺、純度94%。

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.76(s, 1H)、7.72(d, J=8.2 Hz, 1H)、7.34(d, J=7.7 Hz, 1H)、7.26(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.13(d, J=7.8 Hz, 1H)、7.01(t, J=7.5 Hz, 1H)、6.93(t, J=7.4 Hz, 1H)、4.34(s, 1H)、3.96(d, J=8.8 Hz, 3H)、3.41(d, J=5.7 Hz, 2H)、3.26(s, 3H)、3.07(dd, J=14.8, 5.3 Hz, 1H)、2.91

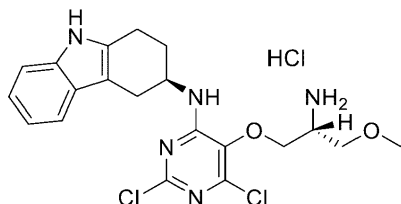
50

(d、J=15.0 Hz、2H)、2.78 – 2.59 (m、1H)、2.16 (d、J=12.0 Hz、1H)、2.05 (d、J=11.8 Hz、1H)、1.39 (s、9H)。

【0236】

35.4: (3R)-N-[5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]-2,6-ジクロロピリミジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸塩

【化130】



10

一般的方法3にしたがい、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシエチル]カルバメート(1.00当量、1.10g、2.04mmol)を用いて、(3R)-N-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]-2,6-ジクロロピリミジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸塩を白色固体として得た(600mg、1.27mmol、収率62.12%)。

20

UPLC-MS(2分、塩基性):rt=1.02分、m/z=436.1/438.1/440.1 [M+H]⁺。

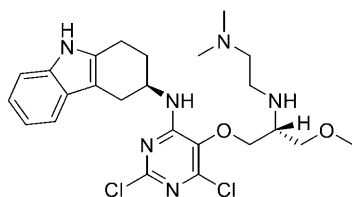
¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.76(s、1H)、8.51(s、3H)、8.04(d、J=8.4 Hz、1H)、7.33(d、J=7.8 Hz、1H)、7.26(d、J=8.0 Hz、1H)、7.01(t、J=7.5 Hz、1H)、6.93(t、J=7.4 Hz、1H)、4.38(s、1H)、4.27(dd、J=10.1、3.9 Hz、1H)、4.10(dd、J=10.1、5.7 Hz、1H)、3.76(s、1H)、3.66(d、J=6.0 Hz、2H)、3.34(d、J=1.6 Hz、3H)、3.02(dd、J=14.9、5.4 Hz、1H)、2.94 – 2.75(m、3H)、2.10(s、2H)。

30

【0237】

35.5: N-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシエチル]-N',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

【化131】



40

(3R)-N-[5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]-2,6-ジクロロピリミジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸塩(1.00当量、350mg、0.740mmol)、(ジメチ

50

ルアミノ) 亜硫酸アセトアルデヒド (1 : 1) (1.10 当量、138 mg、0.814 mmol) およびトリエチルアミン (1.00 当量、0.10 mL、0.740 mmol) を含むメタノール溶液 (5 mL) を攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.00 当量、140 mg、2.22 mmol) で処理して、その混合物を室温で3日間攪拌した。

水 (25 mL) を加えることによって反応を停止させ、ジクロロメタン (30 mL、2回) で抽出した。得られた溶液を飽和ブライン溶液 (25 mL) で逐次洗浄した。次いで、有機相を分離して、濃縮乾固前に乾燥させた (Na_2SO_4)。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc、次いで5%および10% MeOHを含むEtOAc (アンモニア緩衝液) で溶出して精製し、N-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]-N',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミンをピンク色の固体として得た (200 mg、0.370 mmol、収率50.05%)。

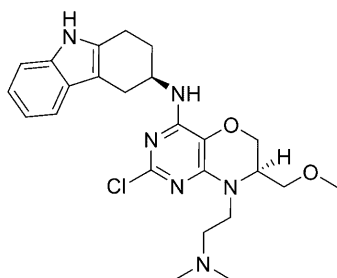
UPLC-MS分析 (4分、塩基性) : $r_t = 2.09$ 分、 $m/z = 507.3 / 509.3 / 511.3$ [M+H]⁺、純度94%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.75 (s、1H)、8.64 (s、1H)、7.34 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.26 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.01 (t、J=7.6 Hz、1H)、6.93 (t、J=7.5 Hz、1H)、4.33 (s、1H)、4.03 (q、J=7.4 Hz、2H)、3.75 (t、J=8.5 Hz、1H)、3.45 – 3.32 (m、6H)、3.11 (dd、J=14.9、5.3 Hz、1H)、2.99 (s、1H)、2.86 (d、J=13.9 Hz、2H)、2.68 (s、3H)、2.21 (s、6H)、2.03 (s、1H)、1.26 – 1.13 (m、2H)。

【0238】

35.6 : (7R)-2-クロロ-8-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7-(メトキシメチル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン

【化132】



一般的方法4にしたがい、N-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]-N',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (1.00 当量、200 mg、0.394 mmol) を用いて、(7R)-2-クロロ-8-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7-(メトキシメチル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンを白色固体として得た (140 mg、0.282 mmol、収率71.65%)。

UPLC-MS分析 (4分、塩基性) : $r_t = 2.04$ 分、 $m/z = 471.4 / 473.4$ 、[M+H]⁺、純度87%。

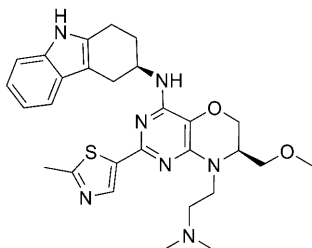
¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 10.69 (s、1H)、7.32 (d

、 $J=7.7\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 7.24 （ d 、 $J=7.9\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 6.99 （ t 、 $J=7.5\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 6.91 （ t 、 $J=7.4\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 6.53 （ d 、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 4.31 （ d 、 $J=10.7\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 4.25 （ s 、 1 H ）、 3.84 （ dq 、 $J=13.4$ 、 6.7 Hz 、 2 H ）、 3.74 （ d 、 $J=10.6\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 3.45 （ dd 、 $J=9.5$ 、 5.9 Hz 、 1 H ）、 3.35 （ dd 、 $J=17.3$ 、 9.0 Hz 、 6 H ）、 3.02 – 2.74 （ m 、 4 H ）、 2.72 – 2.56 （ m 、 1 H ）、 2.25 （ s 、 6 H ）、 2.09 – 1.88 （ m 、 2 H ）。

【0239】

実施例35：（7R）-8-[2-（ジメチルアミノ）エチル]-7-（メトキシメチル）-2-（2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化133】



一般的方法5bにしたがい、（7R）-2-クロロ-8-[2-（ジメチルアミノ）エチル]-7-（メトキシメチル）-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン（ 1.00 当量、 70 mg 、 0.149 mmol ）および2-メチル-5-（テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3-チアゾール（ 2.00 当量、 67 mg 、 0.297 mmol ）を用いて、（7R）-8-[2-（ジメチルアミノ）エチル]-7-（メトキシメチル）-2-（2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを白色固体として得た（ 40 mg 、 0.0712 mmol 、収率 47.91% ）。

UPLC-MS分析：（4分、塩基性）： $rt=2.09$ 分、 $m/z=534.4$ [M+H]⁺、純度 95% 。

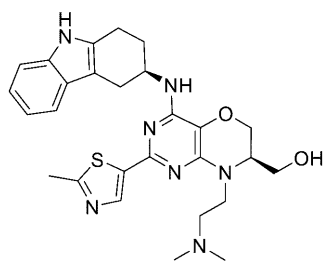
$^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 10.70 （ s 、 1 H ）、 7.99 （ s 、 1 H ）、 7.32 （ d 、 $J=7.7\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 7.25 （ d 、 $J=7.9\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 6.99 （ ddd 、 $J=8.1$ 、 7.0 、 1.3 Hz 、 1 H ）、 6.97 – 6.86 （ m 、 1 H ）、 6.18 （ d 、 $J=8.2\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 4.47 – 4.34 （ m 、 1 H ）、 4.31 （ dd 、 $J=10.7$ 、 1.4 Hz 、 1 H ）、 3.98 （ dt 、 $J=13.9$ 、 6.9 Hz 、 1 H ）、 3.78 （ ddd 、 $J=13.2$ 、 9.3 、 4.2 Hz 、 2 H ）、 3.46 （ dd 、 $J=9.4$ 、 5.5 Hz 、 1 H ）、 3.38 （ dt 、 $J=9.3$ 、 6.9 Hz 、 2 H ）、 3.31 （ s 、 3 H ）、 3.02 （ dd 、 $J=14.9$ 、 5.3 Hz 、 1 H ）、 2.84 （ td 、 $J=16.2$ 、 15.5 、 9.9 Hz 、 2 H ）、 2.72 – 2.63 （ m 、 1 H ）、 2.60 （ s 、 3 H ）、 2.22 （ s 、 6 H ）、 2.14 – 2.05 （ m 、 1 H ）、 2.02 – 1.88 （ m 、 1 H ）。

2 H は、 DMSO シグナル下。

【0240】

実施例36：[(7R)-8-[2-（ジメチルアミノ）エチル]-2-（2-メチルチアゾール-5-イル-4-[[（3R）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オ

キサジン-7-イル] メタノール
【化134】



10

(7R)-8-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7-(メトキシメチル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、18mg、0.0320mmol)を含むDCM溶液(3mL)に、三臭化ホウ素を含むDCM溶液(1M、2.00当量、0.064mL、0.0641mmol)を加えて、その混合物を周囲温度で18時間攪拌した。

UPLC分析によって判定されるような反応完了には、さらに三臭化ホウ素溶液を加えて攪拌することが必要であった。MeOH(1mL)、次いで水を加えることによって、この反応混合物の反応を慎重に停止させた。層を分離し、水性層をDCMで2回抽出した。有機物をNa₂SO₄上で乾燥させてから、濾過し濃縮乾固した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、1%~5%MeOHを含むDCM(アンモニア緩衝液)で溶出して精製し、[(7R)-8-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7-イル]メタノールを白色固体として得た(7.0mg、0.0129mmol、収率40.36%)。

20

UPLC-MS(4分、酸性):rt=1.84分、m/z=520.4 [M+H]⁺、純度96%

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.70(s、1H)、7.99(s、1H)、7.32(d、J=7.7Hz、1H)、7.25(d、J=8.1Hz、1H)、6.99(ddd、J=8.1、7.0、1.3Hz、1H)、6.96-6.87(m、1H)、6.11(d、J=8.2Hz、1H)、5.17(s、1H)、4.38(d、J=10.3Hz、2H)、3.94(dt、J=13.7、6.7Hz、1H)、3.76(d、J=10.4Hz、1H)、3.61-3.50(m、2H)、3.50-3.34(m、2H)、3.02(dd、J=14.8、5.3Hz、1H)、2.84(q、J=15.5、12.4Hz、2H)、2.60(s、3H)、2.24(s、6H)、2.11(d、J=12.1Hz、1H)、1.95(ddd、J=14.2、8.9、4.8Hz、1H)。3Hは溶媒シグナル下であった。

30

40

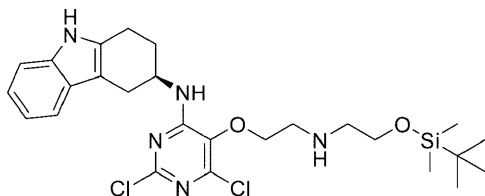
【0241】

実施例37の中間体

37.1: (3R)-N-[5-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチルアミノ]エトキシ]-2,6-ジクロロピリジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

50

【化 1 3 5】



(3R)-N-[5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロピリミジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸塩 (1.00当量、300mg、0.700mmol) および (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) アセトアルデヒド (1.30当量、0.19mL、0.910mmol) を含むメタノール溶液 (5mL) を攪拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.00当量、132mg、2.10mmol) で処理し、この混合物を室温で5時間攪拌した。

水 (25mL) を加えてこの反応を停止させ、ジクロロメタン (60mL) で2回抽出した。得られた溶液を飽和ブライン溶液 (25mL) で逐次洗浄した。次いで、有機相を分離して、濃縮乾固前に乾燥させた (Na_2SO_4)。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc (0%~100%; v/v) を含むイソヘキサンで溶出して精製し、(3R)-N-[5-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチルアミノ]エトキシ]-2,6-ジクロロピリミジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミンをワックス状白色固体として得た (180mg、0.180mmol、収率25.70%)。

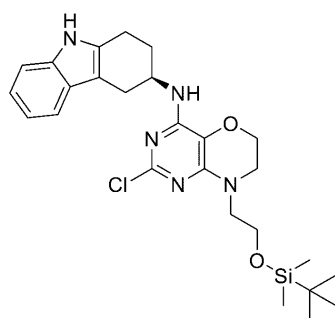
UPLC-MS分析：(2分、塩基性)：rt=1.51分、m/z=550.3/552.3/554.3 [M+H]⁺、純度55%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.76 (d、J=4.5Hz、1H)、8.87 (s、1H)、7.34 (d、J=7.6Hz、1H)、7.27 (dt、J=8.0、1.0Hz、1H)、7.06 - 6.98 (m、1H)、6.98 - 6.89 (m、1H)、4.31 (s、1H)、4.05 - 3.94 (m、2H)、3.72 - 3.58 (m、2H)、3.58 - 3.43 (m、1H)、3.14 - 3.04 (m、1H)、2.99 - 2.83 (m、4H)、2.75 - 2.63 (m、3H)、2.21 - 2.11 (m、1H)、2.06 - 1.95 (m、1H)、0.93 - 0.76 (m、9H)、0.12 - -0.10 (m、6H)。

【0242】

37.2: 8-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-クロロ-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化 1 3 6】



一般的方法4にしたがい、(3R)-N-[5-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチルアミノ]エトキシ]-2,6-ジクロロピリミジン-4

－イル]－2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (1.00当量、180mg、0.180mmol) を用いて、8-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]－2-クロロ-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]－6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た (130mg、0.177mmol、収率98.44%)。

UPLC-MS分析 (2分、塩基性) : $r_t = 1.49$ 分、 $m/z = 514.3 / 516.3$ [M+H]⁺、純度70%。¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.65 (s、1H)、7.27 (d、J=7.8Hz、1H)、7.21 (dd、J=8.1、4.9Hz、1H)、6.95 (t、J=7.4Hz、1H)、6.88 (t、J=7.4Hz、1H)、6.32 (d、J=8.6Hz、1H)、4.09 (t、J=4.4Hz、2H)、3.71 (t、J=5.8Hz、2H)、3.51 (t、J=4.3Hz、3H)、2.97 – 2.75 (m、4H)、2.67 – 2.53 (m、2H)、2.03 – 1.88 (m、2H)、0.80 (s、9H)、-0.06 (s、6H)。

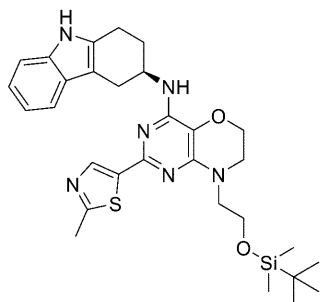
10

【0243】

37.3 : 8-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]－2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]－6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン

20

【化137】



30

一般的方法5bにしたがい、8-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]－2-クロロ-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]－6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン (1.00当量、120mg、0.163mmol) および2-メチル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール (1.50当量、55mg、0.245mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (20gのカラム) により、0~60% (v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、8-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]－2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]－6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンを淡黄色の油として得た (75mg、0.124mmol、収率75.60%)。

40

UPLC-MS分析 : (2分、塩基性) : $r_t = 1.53$ 分、 $m/z = 577.4$ [M+H]⁺、純度97%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.70 (s、1H)、7.98 (s、1H)、7.31 (d、J=7.7Hz、1H)、7.25 (dt、J=7.9、0.9Hz、1H)、7.06 – 6.95 (m、1H)、6.94 – 6.85 (m、1H)、6.03 (d、J=8.3Hz、1H)、4.40 (s、1H)、4.16 (s、2H)、3.81 (t、J=6.0Hz、2H)、3.64 (t、J=6.0H

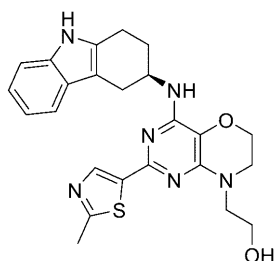
50

z、2H)、3.57 (t、J=4.4 Hz、2H)、3.01 (dd、J=14.8、5.3 Hz、1H)、2.94 – 2.74 (m、2H)、2.59 (s、3H)、2.57 – 2.52 (m、1H)、2.16 – 2.05 (m、1H)、2.01 – 1.91 (m、1H)、0.85 (s、9H)、0.04 (s、6H)。

【0244】

実施例37：2-[2-(2-メチルチアゾール-5-イル-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]-6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-8-イル] エタノール

【化138】



10

8-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン (1.00 当量、75 mg、0.124 mmol) を含む MeCN 溶液 (2.4704 mL) に、4 M の塩化水素を含むジオキサン溶液 (30.0 当量、0.93 mL、3.71 mmol) を加え、その反応混合物を室温で15分間攪拌した。この反応物を濃縮乾固し残渣を取得し、MTBE (10 mL) および Et₂O (5 mL x 3) でトリチュレーションを行って、2-[2-(2-メチルチアゾール-5-イル-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]-6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-8-イル] エタノールを黄色の固体として得た (36 mg、0.0778 mmol、収率63.01%)。

20

UPLC-MS 分析：(4分、塩基性)：rt=1.93分、m/z=463.1 [M+H]⁺、純度100%。

30

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.76 (s、1H)、8.12 (s、1H)、7.36 (d、J=7.7 Hz、1H)、7.33 – 7.26 (m、1H)、7.08 – 6.99 (m、1H)、6.99 – 6.91 (m、1H)、6.14 (bs、1H)、4.48 – 4.40 (m、1H)、4.21 (t、J=4.5 Hz、2H)、3.78 – 3.50 (m、6H)、3.05 (dd、J=14.9、5.2 Hz、1H)、2.98 – 2.82 (m、2H)、2.75 – 2.68 (m、1H)、2.67 (s、3H)、2.20 – 2.08 (m、1H)、2.08 – 1.95 (m、1H)。1Hは観察されない。

40

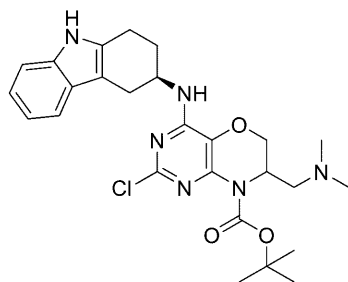
【0245】

実施例38の中間体

38.1：tert-ブチル 2-クロロ-7-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]-6,7-ジヒドロピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-8-カルボキシラート

50

【化 1 3 9】



10

2, 4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピリミジン-5-オール (1. 00 当量、0. 35 g、1. 00 mmol)、[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(ジメチルアミノ) プロピル] メタンスルホン酸塩 (1. 44 当量、0. 45 g、1. 44 mmol) (対応するN-Bocアミノアルコールからメシラート合成し精製せずに用いた) および炭酸セシウム (2. 00 当量、0. 65 g、2. 00 mmol) を含むDMF (6. 6817 mL) の混合物を110℃で24時間攪拌した。この混合物を冷却し、次いで砕いた氷を含む水 (100 mL) の中に注いだ。得られた沈殿を濾過した後、DCM/MeOH (9: 1) の混合液に溶解し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。これを濾過して濃縮した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc (0%~100%; v/v) 勾配を含むイソヘキサン、次いでMeOH (0%~20%; v/v) を含むEtOAcで溶出して精製し、tert-ブチル2-クロロ-7-[(ジメチルアミノ) メチル]-4-[[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]-6, 7-ジヒドロピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-8-カルボキシラートを褐色の固体として得た (155 mg、0. 266 mmol、収率26. 53%)。

20

注記：2か所の立体中心のうち一方のラセミ化によるジアステレオ異性体混合物として単離した産物。

UPLC-MS分析：(2分、塩基性)：rt=1. 29分、m/z=513. 3/515. 3 [M+H]⁺、純度88%。

30

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10. 71 (s、1H)、7. 36 - 7. 27 (m、2H)、7. 27 - 7. 23 (m、1H)、7. 02 - 6. 97 (m、1H)、6. 95 - 6. 91 (m、1H)、4. 53 - 4. 47 (m、1H)、4. 39 - 4. 26 (m、1H)、4. 06 - 3. 98 (m、1H)、3. 03 - 2. 94 (m、2H)、2. 87 - 2. 78 (m、2H)、2. 41 - 2. 31 (m、1H)、2. 27 - 2. 17 (m、7H)、2. 11 - 1. 93 (m、3H)、1. 49 (s、9H)。

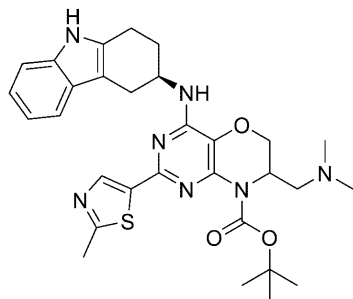
【0246】

38. 2: tert-ブチル7-[(ジメチルアミノ) メチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-4-[[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]-6, 7-ジヒドロピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-8-カルボキシラート

40

50

【化 1 4 0】



10

一般的方法 5 b にしたがって、tert-ブチル 2-クロロ-7-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-8-カルボキシレート (1.00 当量、165 mg、0.212 mmol) および 2-メチル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール (1.50 当量、72 mg、0.318 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (20 g のカラム) により、0~100% (v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサン、次いで 0~20% (v/v) MeOH を含む EtOAc で溶出して精製し、tert-ブチル 7-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-8-カルボキシレートを黄色の油として得た (90 mg、0.127 mmol、収率 59.65%)。

20

注記：前工程において 2 か所の立体中心のうちの一方のラセミ化によるジアステレオ異性体混合物として単離した産物。

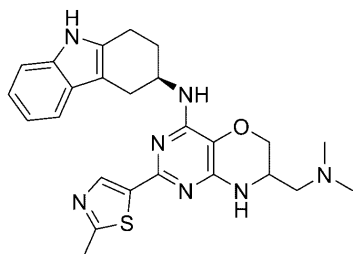
UPLC-MS 分析：(2 分、塩基性)：rt = 1.29 / 1.30 分、m/z = 576.3 [M+H]⁺、純度 81%。

【0 2 4 7】

実施例 38：7-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

30

【化 1 4 1】



40

tert-ブチル 7-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-8-カルボキシレート (1.00 当量、150 mg、0.229 mmol) を含む DCM 溶液 (1.1959 mL) に、4 M の塩化水素を含むジオキサン溶液 (25.0 当量、1.4 mL、5.73 mmol) を加えて、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応物を濃縮乾固して残渣を取得し、Et₂O (10 mL) でトリチュレーションを行い濾

50

過した。この粗生成物を調製用HPLC（基本的方法）で精製して、7-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(12mg、0.0241mmol、収率10.50%)。

注記：前工程において2か所の立体中心のうち一方のラセミ化によるジアステレオ異性体混合物として単離した産物。

UPLC-MS分析：4分、塩基性)：rt=1.96/1.97分、m/z=476.3 [M+H]⁺、純度97%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.71 (s、1H)、7.97 (s、1H)、7.33 (d、J=7.7Hz、1H)、7.29 - 7.20 (m、1H)、7.06 - 6.97 (m、1H)、6.97 - 6.88 (m、1H)、6.80 - 6.70 (m、1H)、6.21 (d、J=8.2Hz、1H)、4.48 - 4.34 (m、1H)、4.12 - 3.96 (m、2H)、3.68 - 3.56 (m、1H)、3.07 - 2.97 (m、1H)、2.97 - 2.78 (m、2H)、2.72 - 2.63 (m、1H)、2.60 (s、3H)、2.42 - 2.26 (m、2H)、2.20 (s、6H)、2.15 - 2.06 (m、1H)、2.04 - 1.91 (m、1H)。

10

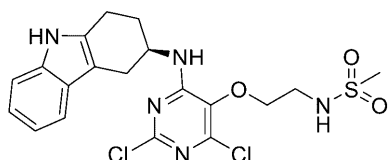
【0248】

実施例39の中間体

20

39.1：N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]メタンスルホンアミド

【化142】



30

(3R)-N-[5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸塩(1.00当量、0.30g、0.616mmol)およびトリエチル-アミン(2.00当量、0.17mL、1.23mmol)を含むDCM溶液(6.1576mL)に、0℃で塩化メタンスルホン(1.10当量、0.052mL、0.677mmol)を滴下によって加え、この反応混合物を室温に3時間放置して暖めた。反応混合物をDCM(30mL)で希釈した後、有機相を1NのHCl(15mL)で3回洗浄しNa₂SO₄上で乾燥させて、濾過し濃縮乾固した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc(0%~100%; v/v)勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]メタンスルホンアミドを粘稠な淡黄色の油として得た(290mg、0.536mmol、収率87.1%)。

40

UPLC-MS分析：(2分、塩基性)：rt=1.12分、m/z=470.2/472.2/474.2 [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.74 (s、1H)、7.69 (s、1H)、7.41 (s、1H)、7.33 (d、J=7.7Hz、1H)、7.25 (dt、J=8.0、1.0Hz、1H)、7.07 - 6.97 (m、1H)、6.95 - 6.85 (m、1H)、4.40 - 4.25 (m、1H)、4.09 - 4.02 (m、2H)、3.38 (t、J=5.5Hz、2H)、3.04 (dd

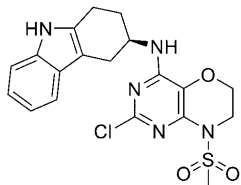
50

、 $J = 14.8, 5.4 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 2.96 (s, 3 H) 、 $2.92 - 2.79 \text{ (m, 2 H)}$ 、 $2.76 - 2.64 \text{ (m, 1 H)}$ 、 $2.17 - 2.07 \text{ (m, 1 H)}$ 、 $2.08 - 1.99 \text{ (m, 1 H)}$ 。

【0249】

39. 2：2-クロロ-8-メチルスルホニル-N-[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6, 7-ジヒドロピリミド[5, 4-b][1, 4]オキサジン-4-アミン

【化143】



10

N-[[2-[[2, 4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]メタンスルホンアミド(220 mg、 0.407 mmol)およびリン酸三カリウム(121 mg、 0.570 mmol)の混合物を含む1, 4-ジオキサン(4.0691 mL)に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd2(dba)3) (7.5 mg、 0.00814 mmol)および4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(キサントホス) (14 mg、 0.0244 mmol)を加えた。この混合物を 100°C で24時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈しセライトで濾過した後、濾液を蒸発乾固させた。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc(0%~80%; v/v)勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、2-クロロ-8-メチルスルホニル-N-[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6, 7-ジヒドロピリミド[5, 4-b][1, 4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(130 mg、 0.291 mmol 、収率71.42%)。

20

UPLC-MS分析：(2分、塩基性)：rt=1.14分、 $m/z = 434.3/436.3$ [M+H]⁺、純度97%。

30

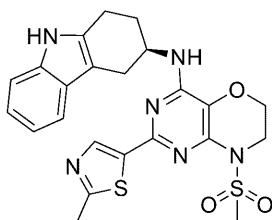
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ 10.72 (s、1 H)、7.42 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.36 - 7.29 (m、1 H)、7.31 - 7.21 (m、1 H)、7.03 - 6.97 (m、1 H)、6.96 - 6.87 (m、1 H)、4.43 - 4.24 (m、3 H)、3.97 - 3.88 (m、2 H)、3.49 (s、3 H)、3.01 - 2.93 (m、1 H)、2.93 - 2.78 (m、2 H)、2.73 - 2.62 (m、1 H)、2.09 - 2.00 (m、2 H)。

【0250】

実施例39：8-メチルスルホニル-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6, 7-ジヒドロピリミド[5, 4-b][1, 4]オキサジン-4-アミン

40

【化144】



50

一般的方法 5 b にしたがって、2-クロロ-8-メチルスルホニル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(115 mg、0.257 mmol)および2-メチル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール(1.50 当量、87 mg、0.386 mmol)を用いて、8-メチルスルホニル-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-6,7-ジヒドロピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(107 mg、0.215 mmol、収率 83.81%)。

UPLC-MS 分析：(4分、塩基性)：rt=1.93分、m/z=497.2 [M+H]⁺、純度 100%。

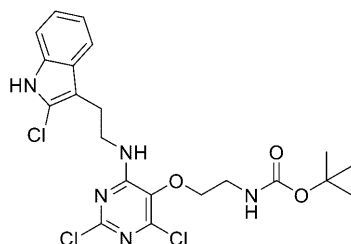
¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.74 (s、1H)、8.08 (s、1H)、7.41 – 7.29 (m、1H)、7.29 – 7.20 (m、1H)、7.11 – 6.95 (m、2H)、6.95 – 6.87 (m、1H)、4.50 (s、1H)、4.39 – 4.27 (m、2H)、3.95 (t、J=4.3 Hz、2H)、3.59 (s、3H)、3.03 (dd、J=14.9、5.3 Hz、1H)、2.98 – 2.80 (m、2H)、2.78 – 2.68 (m、1H)、2.64 (s、3H)、2.17 – 2.08 (m、1H)、2.08 – 1.96 (m、1H)。

【0251】

実施例 40 の中間体

40.1：tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート

【化 145】



一般的方法 2 a にしたがって、tert-ブチル N-[2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメート(857 mg、2.50 mmol)および2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エタンアミン塩酸塩(578 mg、2.50 mmol)(トリプタミン塩酸塩の塩素化によって合成し、精製を行わずに用いた)を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して、得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、ヘキサンから4:1のヘキサン：EtOAcの勾配で溶出して精製し、tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメートを褐色の固体として得た(570 mg、1.14 mmol、収率 45.53%)。

UPLC-MS 分析：(4分、塩基性)：rt=2.31分、m/z=500.0/502.0/504.0 [M+H]⁺、純度 100%。

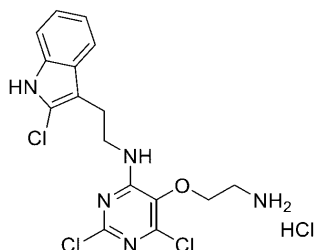
¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 11.67 (s、1H)、8.09 (t、J=6.0 Hz、1H)、7.63 – 7.56 (m、1H)、7.27 (dt、J=8.1、1.0 Hz、1H)、7.15 – 6.99 (m、3H)、3.87 (t、J=5.4 Hz、2H)、3.53 (q、J=6.9 Hz、2H)、3.23 (q、J=5.6 Hz、2H)、2.99 – 2.91 (m、2H)、1.37 (s、9H)

)。

【0252】

40.2:5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩

【化146】



10

一般的方法3にしたがい、tert-ブチルN-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート(570mg、1.14mmol)を用いて、5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩を黄色の固体として得た(330mg、0.755mmol、収率66.33%)。

20

UPLC-MS分析(4分、塩基性):rt=1.90分、m/z=400.0/402.0/404.0 [M+H]⁺、純度99%。

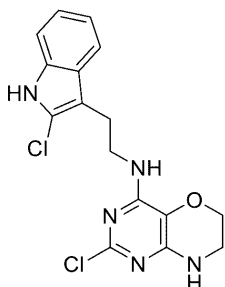
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 11.70(s, 1H)、8.36(t, J=6.0Hz, 1H)、8.22(s, 3H)、7.64(d, J=7.8Hz, 1H)、7.28(dt, J=8.1, 0.9Hz, 1H)、7.14-7.10(m, 1H)、7.10-7.00(m, 1H)、4.09(t, J=5.0Hz, 2H)、3.56-3.49(m, 2H)、3.25-3.18(m, 2H)、3.00-2.92(m, 2H)。

【0253】

40.3:2-クロロ-N-[2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

30

【化147】



40

一般的方法4にしたがい、5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩(370mg、0.846mmol)を用いて調製した。この反応混合物の容積を減らして乾固させ、得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、3:1および1:1のヘキサン:EtOAcで溶出して精製し、2-クロロ-N-[2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを褐色の固体として得た(120mg、0.329mmol、収率38.93%)。

50

UPLC-MS分析（4分、塩基性）：rt=1.87分、m/z=364.0/366.0 [M+H]⁺、純度75%。

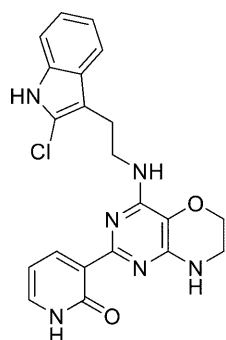
¹H NMR（400MHz、DMSO-D₆） δ 11.62（s、1H）、7.69 – 7.62（m、1H）、7.26（dt、J=8.1、1.0Hz、1H）、7.14（t、J=2.6Hz、1H）、7.10（ddd、J=8.2、7.1、1.2Hz、1H）、7.02（ddd、J=8.1、7.1、1.1Hz、1H）、6.69（t、J=6.0Hz、1H）、4.07 – 3.98（m、2H）、3.47 – 3.35（m、4H）、2.91 – 2.83（m、2H）。

【0254】

実施例40：3-（4-（（2-（2-クロロ-1H-インドール-3-イル）エチル）アミノ）-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル）ピリジン-2（1H）-オン

10

【化148】



20

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-（2-クロロ-1H-インドール-3-イル）エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン（120mg、0.329mmol）および（2-ヒドロキシ-3-ピリジル）ボロン酸（46mg、0.329mmol）を用いて調製した。この粗生成物を調製用HPLCで精製し、3-[4-[2-（2-クロロ-1H-インドール-3-イル）エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]ピリジン-2-オールを黄色の固体として得た（3.0mg、0.00709mmol、収率2.15%）。

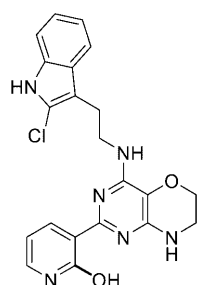
30

【0255】

実施例40はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：

3-（4-（（2-（2-クロロ-1H-インドール-3-イル）エチル）アミノ）-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル）ピリジン-2-オール。

【化149】



40

UPLC-MS分析（4分、塩基性）：rt=1.71分、m/z=423.1/425.1 [M+H]⁺、純度100%。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.64 (s, 1H)、8.51 (m, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.12 (m, 1H)、7.56 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.35 (m, 1H)、7.26 (dt, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1H)、7.10 (ddd, $J=8.1, 7.1, 1.3$ Hz, 1H)、7.08 – 6.98 (m, 1H)、6.91 (m, 1H)、6.78 (m, 1H)、4.13 (t, $J=4.2$ Hz, 2H)、3.59 (q, $J=6.9$ Hz, 2H)、3.46 (m, $J=4.7$ Hz, 2H)、3.01 – 2.92 (m, 2H)。

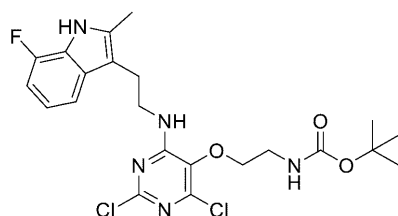
【0256】

実施例41の中間体

41.1: *tert*-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート

10

【化150】



20

一般的方法2aにしたがい、*tert*-ブチル N-[2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメート (400 mg、1.17 mmol) および 2-(7-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エタンアミンシュウ酸塩 (330 mg、1.17 mmol) を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して、20:1の MeCN:MeOH を用いて残渣のトリチュレーションを行った。これを濾過して、ジエチルエーテルで洗浄し、*tert*-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメートを褐色の固体として得た (500 mg、1.00 mmol、収率 85.93%)。

30

UPLC-MS 分析: (2分、塩基性): $r_t=1.30$ 分、 $m/z=498.2/500.2/502.2$ [M+H] $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.20 (s, 1H)、8.06 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)、7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.90 (td, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H)、6.84 – 6.75 (m, 1H)、3.87 (h, $J=6.2$ Hz, 2H)、3.47 (q, $J=6.8$ Hz, 2H)、3.2 (q, $J=5.3$ Hz, 2H)、2.94 – 2.86 (m, 2H)、2.34 (s, 3H)、1.38 (d, $J=2.0$ Hz, 9H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- D_6) δ -134.21。

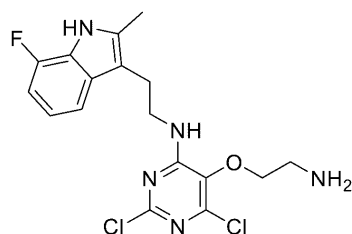
40

【0257】

41.2: 5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン

50

【化 1 5 1】



一般的方法 3 にしたがひ、tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート (500 mg、1.00 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、EtOAc/MeOH (塩基性緩衝液、TEA) を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た (210 mg、0.527 mmol、収率 52.56%)。

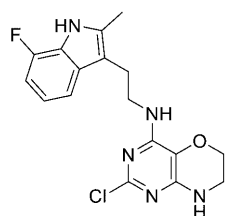
UPLC-MS 分析 (4 分、塩基性) : $r_t = 1.96$ 分、 $m/z = 398.0 / 400.0 / 402.0$ [M+H]⁺、純度 94%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 11.21 (s、1H)、7.34 (d、J=7.8 Hz、1H)、6.90 (td、J=7.8、4.8 Hz、1H)、6.80 (dd、J=11.4、7.8 Hz、1H)、3.79 (t、J=5.0 Hz、2H)、3.51 – 3.41 (m、2H)、2.96 – 2.86 (m、2H)、2.80 (t、J=5.1 Hz、2H)、2.34 (s、3H)。3H は観察されない。
¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -134.18 (dd、J=11.7、4.8 Hz)。

【0 2 5 8】

41.3 : 2-クロロ-N-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン

【化 1 5 2】



一般的方法 4 にしたがひ、5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン (192 mg、0.483 mmol) を用いて、2-クロロ-N-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た (170 mg、0.470 mmol、収率 97.27%)。

UPLC-MS 分析 (4 分、塩基性) : $r_t = 1.75$ 分、 $m/z = 362.0 / 364.0$ [M+H]⁺、純度 94%。

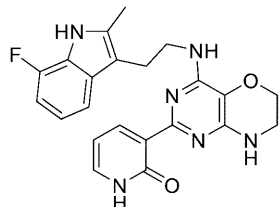
¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 11.14 (s、1H)、7.39 – 7.33 (m、1H)、7.11 (s、1H)、6.88 (td、J=7.8、4.9 Hz、1H)、6.79 (ddd、J=11.5、7.8、0.9 Hz、1H)、

6.61 (t、J=6.0 Hz、1H)、4.05 (dd、J=4.9、3.7 Hz、2H)、3.38 (s、4H)、2.87 – 2.77 (m、2H)、2.33 (s、3H)。

【0259】

実施例41：3-[4-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【化153】



10

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(85mg、0.235mmol)および(2-オキソー-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸(1.50当量、49mg、0.352mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc(0%~100%; v/v)勾配を含むイソヘキサン、次いでMeOH(0%~20%; v/v)を含むEtOAcで溶出して精製し、3-[4-[2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オンを淡黄色の固体として得た(40mg、0.0932mmol、収率39.69%)。

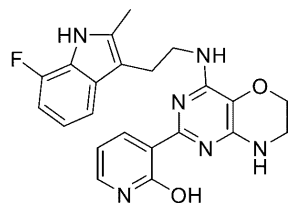
20

【0260】

実施例41はケト/エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：3-(4-((2-(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール。

30

【化154】



40

UPLC-MS分析(4分、塩基性)：rt=1.86分、m/z=421.4 [M+H]⁺、純度98%。¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 11.15 (s、1H)、8.46 (dd、J=7.6、2.1 Hz、1H)、8.14 (dd、J=4.8、2.1 Hz、1H)、7.43 – 7.28 (m、2H)、7.01 – 6.86 (m、2H)、6.85 – 6.69 (m、2H)、4.14 (t、J=4.3 Hz、2H)、3.54 (q、J=7.0 Hz、2H)、3.47 (d、J=4.9 Hz、2H)、2.91 (t、J=7.6 Hz、2H)、2.34 (s、3H)。¹Hは観察されない。

¹⁹F NMR(376MHz、DMSO-D₆) δ -134.27。

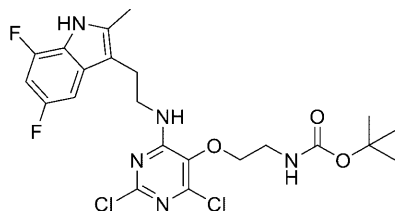
50

【0261】

実施例42の中間体

42.1: *tert*-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート

【化155】



10

一般的方法2aにしたがい、*tert*-ブチル N-[2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメート (350mg、1.02mmol) および 2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エタンアミン塩酸塩 (413mg、1.02mmol) を用いて調製した。この反応物を蒸発させた後、残渣を水に懸濁し濾過により沈殿を取得した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc (0%~80%; v/v) の勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、*tert*-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメートをオフホワイトの固体として得た (230mg、0.343mmol、収率33.57%)。

20

UPLC-MS分析 (2分、塩基性): *rt*=1.29分、*m/z*=516.2/518.1/520.1 [M+H]⁺、純度77%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s、1H)、8.01 (t、*J*=5.9Hz、1H)、7.12 (dd、*J*=9.6、2.2Hz、1H)、7.09 - 6.99 (m、1H)、6.85 - 6.73 (m、1H)、3.84 (t、*J*=5.5Hz、2H)、3.42 (q、*J*=6.8Hz、2H)、3.22 (q、*J*=5.5Hz、2H)、2.82 (t、*J*=7.6Hz、2H)、2.29 (s、3H)、1.34 (s、9H)。

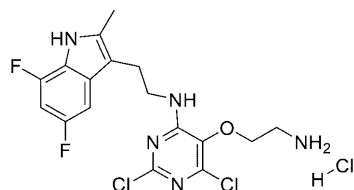
30

¹⁹F NMR (376MHz、DMSO-*d*₆) δ -123.23、-130.75。

【0262】

42.2: 5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩

【化156】



40

一般的方法3にしたがい、*tert*-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート (225mg、0.336mmol) を用いて、5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩

50

酸塩をオフホワイトの固体として得た（210mg、0.325mmol、収率96.78%）。

UPLC-MS分析（2分、塩基性）：rt=1.20分、m/z=416.3/418.2/420.2 [M+H]⁺、純度81%。

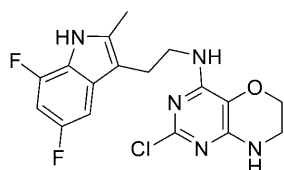
¹H NMR（400MHz、DMSO-D₆） δ 11.29（s、1H）、8.42（t、J=6.0Hz、1H）、8.29（s、3H）、7.17（dd、J=9.5、2.2Hz、1H）、6.86 – 6.72（m、1H）、4.08（t、J=5.0Hz、2H）、3.43（q、J=6.6Hz、2H）、3.25 – 3.15（m、2H）、2.88 – 2.80（m、2H）、2.31（d、J=6.4Hz、3H）。¹⁹F NMR（376MHz、DMSO-D₆） δ -123.16（t、J=9.5Hz）、-130.72（d、J=11.2Hz）。

10

【0263】

42.3：2-クロロ-N-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化157】



20

一般的方法4にしたがい、5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩（190mg、0.340mmol）を用いて、2-クロロ-N-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た（150mg、0.336mmol、収率98.75%）。

UPLC-MS分析（2分、塩基性）：rt=1.21分、m/z=380.3/382.2 [M+H]⁺、純度67%。

30

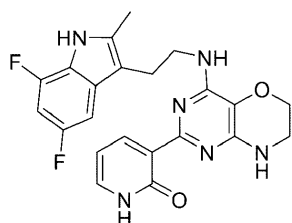
¹H NMR（400MHz、DMSO-D₆） δ 11.22（s、1H）、7.16（dt、J=9.6、2.5Hz、1H）、7.08（d、J=2.5Hz、1H）、6.84 – 6.70（m、1H）、6.58（t、J=5.7Hz、1H）、4.09 – 3.91（m、2H）、3.33（q、J=3.3Hz、2H）、3.30（d、J=5.6Hz、2H）、2.81 – 2.67（m、2H）、2.34 – 2.20（m、3H）。¹⁹F NMR（376MHz、DMSO-D₆） δ -123.40、-130.96。

【0264】

実施例42：3-[4-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン

40

【化158】



50

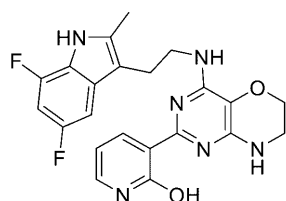
一般的方法 5 b にしたがひ、2-クロロ-N-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(90 mg、0.201 mmol)および(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸(1.50 当量、42 mg、0.302 mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(20 g のカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%; v/v)の勾配を含むイソヘキサン、次いでMeOH(0%~20%; v/v)を含むEtOAcで溶出して精製し、3-[4-[2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オンを黄色の固体として得た(40 mg、0.0912 mmol、収率 45.29%)。

10

【0265】

実施例 42 はケト/エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：3-(4-(2-(5,7-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール。

【化159】



20

UPLC-MS 分析(4分、塩基性): $r_t = 1.90$ 分、 $m/z = 439.3$ [M+H]⁺、純度 100%。

¹H NMR(400 MHz、DMSO-D₆) δ 11.22(s, 1H)、8.41(dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz, 1H)、8.10(dd, $J = 4.8, 2.1$ Hz, 1H)、7.31(s, 1H)、7.08(dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 1H)、6.87(dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H)、6.82 – 6.72(m, 1H)、6.69(t, $J = 6.2$ Hz, 1H)、4.09(t, $J = 4.2$ Hz, 2H)、3.49(q, $J = 7.0$ Hz, 2H)、3.42(s, 2H)、2.83(t, $J = 7.4$ Hz, 2H)、2.29(s, 3H)。1H は観察されない。

30

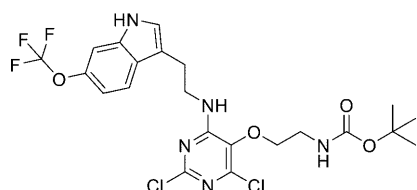
¹⁹F NMR(376 MHz、DMSO-D₆) δ -123.40、-130.90。

【0266】

実施例 43 の中間体

43.1: tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-[6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)]エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート

【化160】



40

一般的方法 2 a にしたがひ、tert-ブチル N-[2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメート(0.50 g、1.46 mmol)および 2-[6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)]エタンアミ

50

ン (356 mg、1.46 mmol) を用いて調製した。低圧下で溶媒を蒸発させて乾固させ、得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより MeOH (0% ~ 5%; v/v) の勾配を含む DCM で溶出して精製し、tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-[6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)]エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメートをベージュ色の固体として得た (676 mg、1.07 mmol、収率 73.22%)。

UPLC-MS 分析 (2分、酸性) : rt = 1.33 分、m/z = 550.2 / 552.2 / 554.2 [M+H]⁺、純度 87%。

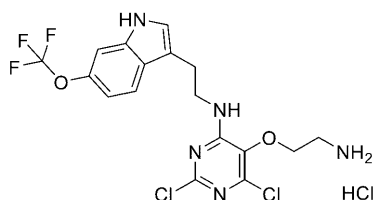
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.09 (s、1H)、8.05 (s、1H)、7.72 (d、J = 8.6 Hz、1H)、7.31 (t、J = 2.6 Hz、2H)、7.09 (s、1H)、7.01 - 6.94 (m、1H)、3.90 (t、J = 5.5 Hz、2H)、3.61 (q、J = 7.0 Hz、2H)、3.31 - 3.23 (m、2H)、2.98 (t、J = 7.5 Hz、2H)、1.38 (d、J = 1.8 Hz、9H)。

¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-d₆) δ -56.71。

【0267】

43.2 : 5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-[6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)]エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩

【化161】



一般的方法 3 にしたがひ、tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-[6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)]エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]カルバメート (676 mg、1.23 mmol) を用いて、5-(2-アミノエトキシ)-2,6-ジクロロ-N-[2-[6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)]エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩を褐色の固体として得た (645 mg、1.22 mmol、収率 99.26%)。

UPLC-MS 分析 (2分、酸性) : rt = 0.98 分、m/z = 450.2 / 452.2 / 454.2 [M+H]⁺、純度 92%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.13 (s、1H)、8.43 (d、J = 35.9 Hz、4H)、7.76 (d、J = 8.9 Hz、1H)、7.35 - 7.29 (m、2H)、6.97 (d、J = 8.6 Hz、1H)、4.1 (d、J = 5.4 Hz、2H)、3.61 (d、J = 6.1 Hz、2H)、3.22 (s、2H)、2.98 (t、J = 7.5 Hz、2H)。¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-d₆) δ -56.70。

【0268】

43.3 : 2-クロロ-N-[2-[6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)]エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン

10

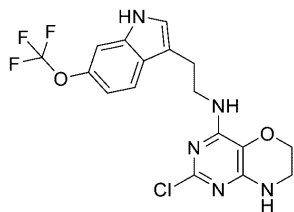
20

30

40

50

【化 1 6 2】



一般的方法 4 にしたがひ、5 - (2 - アミノエトキシ) - 2, 6 - ジクロロ - N - [2 - [6 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] エチル] ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (676 mg、1.39 mmol) を用いて調製した。低圧下で溶媒を蒸発させて乾固させ、得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより MeOH (0% ~ 10%; v/v) 勾配を含む DCM で溶出して精製し、2 - クロロ - N - [2 - [6 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミンを褐色の固体として得た (320 mg、0.565 mmol、収率 56.00%)。

10

UPLC-MS 分析 (2 分、酸性) : $r_t = 1.15$ 分、 $m/z = 414.2 / 416.2$ [M + H]⁺、純度 73%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.05 (s、1H)、7.75 (d、J = 8.6 Hz、1H)、7.29 (dd、J = 5.8、2.2 Hz、2H)、7.12 (s、1H)、6.95 (ddd、J = 8.7、2.2、1.1 Hz、1H)、6.67 (t、J = 5.9 Hz、1H)、4.06 (t、J = 4.4 Hz、2H)、3.50 (q、J = 7.0 Hz、2H)、3.38 (p、J = 3.7 Hz、2H)、2.93 - 2.85 (m、2H)。

20

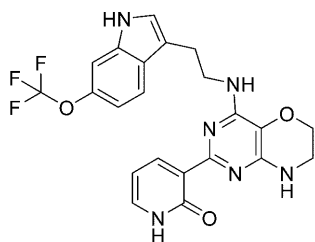
¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-d₆) δ -56.70。

【0269】

実施例 43 : 3 - (4 - ((2 - (6 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1H) - オン

30

【化 1 6 3】



一般的方法 5 b にしたがひ、2 - クロロ - N - [2 - [6 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] エチル] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン (1.00 当量、320 mg、0.773 mmol) および (2 - ヒドロキシ - 3 - ピリジル) ボロン酸 (1.50 当量、161 mg、1.16 mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (20 g のカートリッジ) により、MeOH (0% ~ 10%; v/v) 勾配を含む DCM で溶出し、次いで調製用 HPLC (基本的方法) で精製し、3 - [4 - [2 - [6 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - オールを黄色味がかった固体として得た (19 mg、0.0404 mmol、収率 5.23%)。

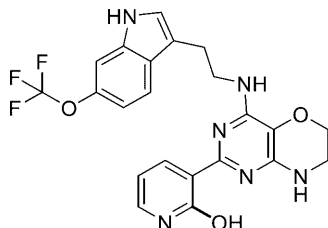
40

50

【0270】

実施例43はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：3-(4-((2-(6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール。

【化164】



10

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 2.01$ 分、 $m/z = 473.3$ [M+H]⁺、純度99%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 11.09(s, 1H)、8.50(d, J=7.5Hz, 1H)、8.14(s, 1H)、7.65(d, J=8.5Hz, 1H)、7.42-7.25(m, 3H)、6.96(d, J=10.6Hz, 2H)、6.78(s, 1H)、4.14(s, 2H)、3.66(s, 2H)、3.46(s, 2H)、3.00(s, 2H)。¹Hシグナルは観察されない。

20

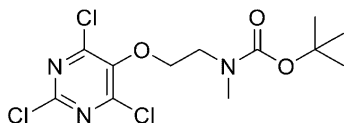
¹⁹F NMR(376MHz、DMSO-d₆) δ -56.69。

【0271】

実施例44の中間体

44.1: tert-ブチルN-メチル-N-[2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメート

【化165】



30

一般的方法1にしたがい、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-オール(0.30g、1.43mmol)およびtert-ブチルN-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバメート(0.29mL、1.71mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(40gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~45%; v/v)勾配を含むヘプタンで溶出して精製し、tert-ブチルN-メチル-N-[2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシエチル]カルバメートを無色油として得た(130mg、0.365mmol、収率25.51%)。

40

UPLC-MS分析(2分、塩基性): $r_t = 1.27$ 分、イオン化なし、純度100%。

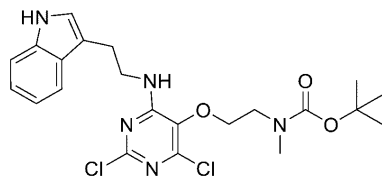
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 4.16(s, 2H)、3.53(t, J=5.4Hz, 2H)、2.85(s, 3H)、1.35(s, 9H)。

【0272】

44.2: tert-ブチルN-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシエチル]-N-メチルカルバメート

50

【化 1 6 6】



一般的方法 2 a にしたがひ、tert-ブチル N-メチル-N-[2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル) オキシエチル] カルバメート (1.00 当量、120 mg、0.336 mmol) およびトリプタミン (1.11 当量、60 mg、0.374 mmol) を含むエタノール (1.8 mL) を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して油状残渣を取得し、攪拌しながらこれを水 (25 mL) に懸濁した。得られた懸濁液を濾過して、その固体を真空下で乾燥して、tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] ピリミジン-5-イル] オキシエチル]-N-メチルカルバメートを白色固体として得た (145 mg、0.284 mmol、収率 84.32%)。

10

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.30$ 分、 $m/z = 480.2 / 482.2 / 484.1$ [M+H]⁺、純度 94%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.81 (s、1H)、8.05 (d、J=41.3 Hz、1H)、7.59 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.30 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.15 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.02 (t、J=7.4 Hz、1H)、6.94 (t、J=7.4 Hz、1H)、3.91 (d、J=18.9 Hz、2H)、3.57 (q、J=7.0 Hz、2H)、3.46 (s、2H)、2.94 (d、J=7.7 Hz、2H)、2.83 (s、3H)、1.36 (s、9H)。

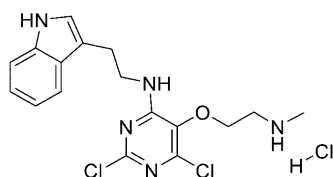
20

【0 2 7 3】

44.3 : 2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル) エチル]-5-[2-(メチルアミノ) エトキシ] ピリミジン-4-アミン塩酸塩

【化 1 6 7】

30



一般的方法 3 にしたがひ、tert-ブチル N-[2-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] ピリミジン-5-イル] オキシエチル]-N-メチルカルバメート (140 mg、0.274 mmol) を用いて、2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル) エチル]-5-[2-(メチルアミノ) エトキシ] ピリミジン-4-アミン塩酸塩をベージュ色の固体として得た (125 mg、0.258 mmol、収率 94.17%)。

40

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.20$ 分、 $m/z = 380.3 / 382.2 / 384.2$ [M+H]⁺、純度 86%。

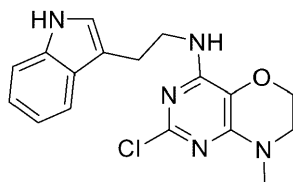
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.86 (s、1H)、9.29 (s、2H)、8.50 (t、J=6.0 Hz、1H)、7.68 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.34 (d、J=8.2 Hz、1H)、7.30 - 7.17 (m、1H)、7.07 (t、J=7.7 Hz、1H)、6.99 (q、J=8.1 Hz、1H)、4.18 (t、J=4.9 Hz、2H)、3.63 (q、J=7.1 Hz、2H)、3

50

． 1 2 - 2 . 9 5 (m , 4 H) 、 2 . 6 0 (t , J = 5 . 3 H z , 3 H) 。

【 0 2 7 4 】

4 4 . 4 : 2 - クロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 8 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミン
【 化 1 6 8 】



10

一般的方法 4 にしたが、2, 6 - ジクロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 5 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 (1 . 0 0 当量、1 2 0 m g 、 0 . 2 4 7 6 m m o l) を用いて、2 - クロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 8 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミンをオフホワイトの固体として得た (9 0 m g 、 0 . 2 4 6 m m o l 、 収率 9 9 . 3 6 %) 。

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : r t = 1 . 1 3 分、m / z = 3 4 4 . 1 / 3 4 6 . 1 [M + H] + 、純度 9 4 % 。

20

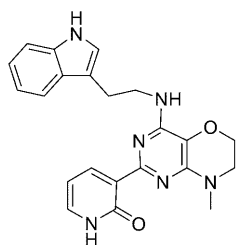
¹H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - D 6) δ 1 0 . 7 5 (s , 1 H) 、 7 . 6 2 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 2 9 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 1 1 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 0 7 - 6 . 9 6 (m , 1 H) 、 6 . 9 6 - 6 . 8 9 (m , 1 H) 、 6 . 5 5 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) 、 4 . 1 1 (t , J = 4 . 4 H z , 2 H) 、 3 . 4 7 (q , J = 7 . 0 H z , 2 H) 、 3 . 3 8 (t , J = 4 . 4 H z , 2 H) 、 2 . 9 2 (s , 3 H) 、 2 . 8 5 (t , J = 7 . 7 H z , 2 H) 。

【 0 2 7 5 】

実施例 4 4 : 3 - (4 - ((2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 8 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン

30

【 化 1 6 9 】



一般的方法 5 b にしたが、2 - クロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 8 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミン (8 5 m g 、 0 . 2 3 2 m m o l) および (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (4 8 m g 、 0 . 3 4 9 m m o l) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (2 0 g のカートリッジ) により、EtOAc (0 ~ 1 0 0 % ; v / v) 勾配を含むイソヘキサン、次いで MeOH (0 ~ 1 0 % ; v / v) を含む EtOAc で溶出して精製し、3 - [4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 8 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - オールをオフホワイトの固体として得た (2 4 m g 、 0 . 0 5 6 7 m m o l 、 収率 2 4 . 3 8 %) 。

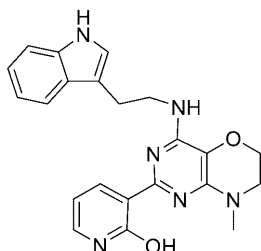
40

【 0 2 7 6 】

50

実施例 44 はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：3-（4-（（2-（1H-インドール-3-イル）エチル）アミノ）-8-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル）ピリジン-2-オール。

【化170】



10

UPLC-MS分析（4分、塩基性）：rt=1.82分、m/z=403.4 [M+H]⁺、純度95%。

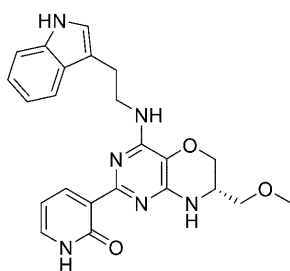
¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） δ 10.84（s、1H）、8.58（s、1H）、8.15（s、1H）、7.58（d、J=7.9Hz、1H）、7.34（d、J=8.0Hz、1H）、7.21（d、J=2.3Hz、1H）、7.12-7.03（m、1H）、7.04-6.91（m、2H）、6.78（s、1H）、4.24（t、J=4.4Hz、2H）、3.64（q、J=7.0Hz、2H）、3.51（s、2H）、3.11（s、3H）、2.99（t、J=7.6Hz、2H）。1Hは観察されない。

20

【0277】

実施例 45：（S）-3-（4-（（2-（1H-インドール-3-イル）エチル）アミノ）-7-（メトキシメチル）-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル）ピリジン-2（1H）-オン

【化171】



30

一般的方法5bにしたがい、（7S）-2-クロロ-N-[2-（1H-インドール-3-イル）エチル]-7-（メトキシメチル）-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン（150mg、0.401mmol）および（2-ヒドロキシ-3-ピリジル）ボロン酸（84mg、0.602mmol）を用いて調製した。この粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（23gのカートリッジ）により、MeCNを含む水勾配（5%～95%酸性緩衝液）で溶出して精製し、3-〔（7S）-4-〔2-（1H-インドール-3-イル）エチルアミノ〕-7-（メトキシメチル）-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル〕ピリジン-2-オールを黄色の固体として得た（41mg、0.0920mmol、収率22.92%）。

40

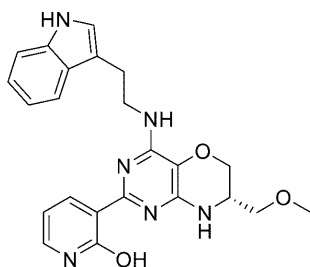
【0278】

実施例 45 はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：（S）-3-（4-（（2-（1H-インドール-3-イル）エチル）アミノ）-7-（メト

50

キシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン
- 2-イル) ピリジン-2-オール。

【化172】



10

UPLC-MS分析 (4分、酸性) : $r t = 1.32$ 分、 $m/z = 433.4$ [M+H]
]+、純度97%。

1H NMR (400MHz、DMSO- D_6) δ 10.84 (s、1H)、8.53 (s、1H)、8.19 - 8.06 (m、1H)、7.58 (d、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.53 (s、1H)、7.34 (dd、 $J = 8.1$ 、1.0 Hz、1H)、7.21 (d、 $J = 2.2$ Hz、1H)、7.10 - 7.03 (m、1H)、7.03 - 6.90 (m、2H)、6.85 (s、1H)、4.18 - 3.99 (m、2H)、3.73 (s、1H)、3.66 (q、 $J = 6.9$ Hz、2H)、3.48 - 3.40 (m、2H)、2.99 (t、 $J = 7.6$ Hz、2H)。4Hは観察されない。
 1H NMR (400MHz、メタノール- D_4) δ 8.54 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、7.95 (d、 $J = 5.4$ Hz、1H)、7.63 - 7.55 (m、1H)、7.29 (dq、 $J = 8.1$ 、1.1 Hz、1H)、7.11 (s、1H)、7.09 - 7.03 (m、1H)、7.03 - 6.94 (m、1H)、6.81 (dd、 $J = 7.5$ 、5.5 Hz、1H)、4.19 - 4.07 (m、2H)、3.78 (t、 $J = 7.1$ Hz、3H)、3.52 - 3.43 (m、2H)、3.40 (s、 $J = 1.0$ Hz、3H)、3.08 (t、 $J = 7.2$ Hz、2H)。

20

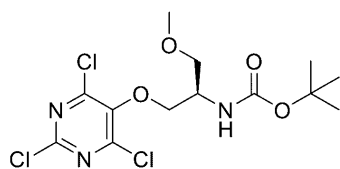
【0279】

実施例46の中間体

30

46.1: tert-ブチルN-[(1R)-1-(メトキシメチル)-2-(2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-イル) オキシ-エチル] カルバメート

【化173】



40

一般的方法1にしたがい、2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-オール (1.00当量、0.30g、1.43mmol) および tert-ブチルN-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-エチル] カルバメート (1.10当量、0.32g、1.57mmol) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (40gのカラム) により、18~20% EtOAcを含むイソヘキサンで溶出して精製し、tert-ブチルN-[(1R)-1-(メトキシメチル)-2-(2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-イル) オキシ-エチル] カルバメートを白色固体として得た (380mg、0.983mmol、収率68.77%)。

UPLC-MS分析: (2分、塩基性) : $r t = 1.22$ 分、イオン化なし、純度100%。

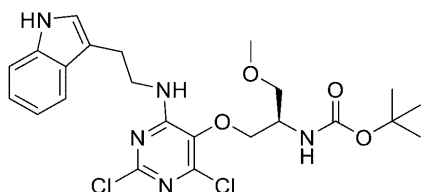
50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

【0280】

46.2: *tert*-ブチル N-[(1*R*)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(1*H*-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメート

【化174】



10

一般的方法2aにしたがい、*tert*-ブチル N-[(1*R*)-1-(メトキシメチル)-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシ-エチル]カルバメート (1.00当量、0.38g、0.983mmol) およびトリプタミン (1.05当量、0.17g、1.03mmol) を含むエタノール (4.2mL) を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して油状残渣を取得し、これを水 (10mL) に懸濁して攪拌した。得られた懸濁液を濾過して、その固体真空下で乾燥し、*tert*-ブチル N-[(1*R*)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(1*H*-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメートをオフホワイトの固体として得た (534mg、0.942mmol、収率95.81%)。

20

UPLC-MS分析 (2分、塩基性) : *r*_t = 1.29分、*m/z* = 510.3 / 512.3 / 514.3 [M+H]⁺、純度95%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.35 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.63 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

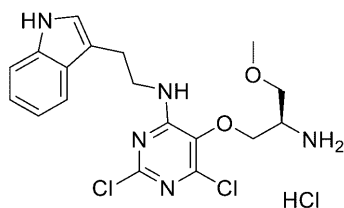
30

【0281】

46.3: 2,6-ジクロロ-N-[2-(1*H*-インドール-3-イル)エチル]-5-[(2*R*)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]ピリミジン-4-アミン塩酸塩

40

【化175】



50

一般的方法 3 にしたが、tert-ブチル N-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシエチル]カルバメート (1.00 当量、0.53 g、1.05 mmol) を用いて、5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩をベージュ色の固体として得た (465 mg、0.937 mmol、収率 89.54%)。

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $rt = 1.13$ 分、 $m/z = 410.3 / 412.3 / 414.2$ [M+H]⁺、純度 92%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.85 (s、1H)、8.59 (s、3H)、8.48 (t、J=6.0 Hz、1H)、7.68 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.37 – 7.30 (m、1H)、7.20 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.10 – 7.03 (m、1H)、7.02 – 6.95 (m、1H)、4.21 (d、J=6.2 Hz、1H)、4.06 (dd、J=10.1、5.6 Hz、1H)、3.75 – 3.68 (m、1H)、3.69 – 3.58 (m、4H)、3.32 (s、3H)、3.04 – 2.93 (m、2H)。

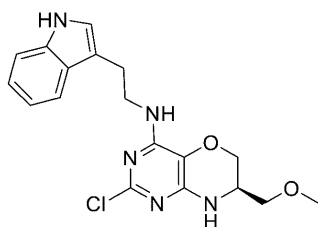
10

【0282】

46.4 : (7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン

20

【化 176】



一般的方法 4 にしたが、5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]-2,6-ジクロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン塩酸塩 (1.00 当量、0.47 g、0.937 mmol) を用いて、(7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た (0.34 g、0.833 mmol、収率 88.97%)。

30

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $rt = 1.06$ 分、 $m/z = 374.2 / 376.1$ [M+H]⁺、純度 93%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.79 (s、1H)、7.66 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.33 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.27 (d、J=3.2 Hz、1H)、7.16 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.12 – 7.03 (m、1H)、7.03 – 6.94 (m、1H)、6.72 (t、J=5.9 Hz、1H)、4.04 (dd、J=10.7、4.0 Hz、1H)、3.96 (dd、J=10.7、2.9 Hz、1H)、3.70 – 3.59 (m、1H)、3.52 (q、J=6.9 Hz、2H)、3.38 – 3.33 (m、2H)、3.29 (s、3H)、2.90 (t、J=7.7 Hz、2H)。

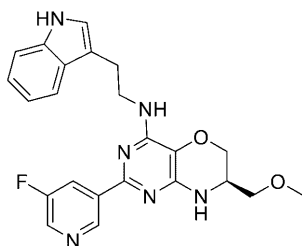
40

【0283】

実施例 46 : (7R)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン

50

【化 1 7 7】



10

一般的方法 5 b にしたがひ、(7 R) - 2 - クロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミン (1 . 0 0 当量、1 0 0 m g 、 0 . 2 4 9 m m o l) および 5 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸 (2 . 0 0 当量、7 0 m g 、 0 . 4 9 8 m m o l) を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (2 0 g のカラム) により、0 ~ 1 0 0 % (v / v) E t O A c 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、(7 R) - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミンをオフホワイトの固体として得た (6 2 m g 、 0 . 1 4 3 m m o l 、 収率 5 7 . 3 6 %) 。

20

U P L C - M S 分析 (4 分、塩基性) : r t = 1 . 8 6 分、m / z = 4 3 5 . 4 [M + H] + 、純度 1 0 0 % 。

¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6) δ 1 0 . 8 1 (s 、 1 H) 、 9 . 2 3 (t 、 J = 1 . 8 H z 、 1 H) 、 8 . 6 0 (d 、 J = 2 . 9 H z 、 1 H) 、 8 . 3 0 - 8 . 1 6 (m 、 1 H) 、 7 . 6 3 (d 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 3 4 (d t 、 J = 8 . 1 、 1 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 2 0 (d 、 J = 2 . 3 H z 、 1 H) 、 7 . 1 5 - 7 . 0 3 (m 、 2 H) 、 7 . 0 3 - 6 . 9 3 (m 、 1 H) 、 6 . 5 6 (t 、 J = 5 . 9 H z 、 1 H) 、 4 . 1 3 - 4 . 0 1 (m 、 2 H) 、 3 . 7 8 - 3 . 6 5 (m 、 3 H) 、 3 . 4 5 - 3 . 3 5 (m 、 2 H) 、 3 . 3 2 (s 、 3 H) 、 2 . 9 9 (d d 、 J = 8 . 9 、 6 . 4 H z 、 2 H) 。 ¹⁹ F N M R (3 7 6 M H z 、 D M S O - D 6) δ - 1 2 8 . 1 0 。

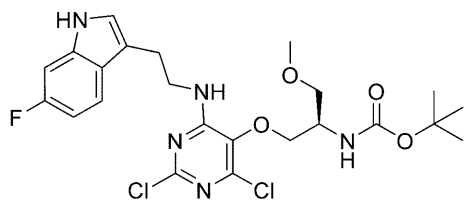
30

【 0 2 8 4 】

実施例 4 7 の中間体

4 7 . 1 : t e r t - ブチル N - [(1 R) - 1 - [[2 , 4 - ジクロロ - 6 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] ピリミジン - 5 - イル] オキシメチル] - 2 - メトキシ - エチル] カルバメート

【化 1 7 8】



40

一般的方法 2 a にしたがひ、t e r t - ブチル N - [(1 R) - 1 - (メトキシメチル) - 2 - (2 , 4 , 6 - トリクロロピリミジン - 5 - イル) オキシ - エチル] カルバメート (1 . 0 0 当量、2 5 0 m g 、 0 . 6 4 7 m m o l) および 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エタンアミン (1 . 1 0 当量、1 2 7 m g 、 0 . 7 1 4 m m o l) を含むエタノール (4 . 3 m L) を用いて調製した。この反応物を濃縮乾固して油状

50

残渣を取得し、これを水（50 mL）に懸濁して攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、その固体を真空下で乾燥して、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメートを白色固体として得た（290 mg、0.472 mmol、収率73.00%）。

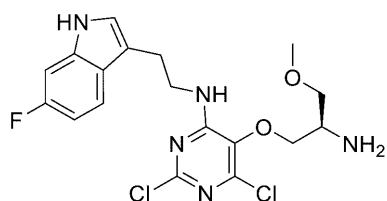
UPLC-MS分析（2分、塩基性）：rt=1.29分、m/z=529.3/531.3/533.3 [M+H]⁺、純度86%。

¹H NMR（400 MHz、DMSO-D₆） δ 10.88（s、1H）、7.87（s、1H）、7.58（dd、J=8.6、5.5 Hz、1H）、7.14（d、J=2.3 Hz、1H）、7.07（dd、J=10.2、2.3 Hz、1H）、7.02 - 6.91（m、1H）、6.80（ddd、J=9.8、8.6、2.4 Hz、1H）、3.94 - 3.78（m、3H）、3.70 - 3.39（m、2H）、3.38 - 3.30（m、2H）、3.21（d、J=15.4 Hz、3H）、2.92（t、J=7.6 Hz、2H）、1.34（d、J=0.8 Hz、9H）。

【0285】

47.2：2,6-ジクロロ-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]ピリミジン-4-アミン

【化179】



一般的方法3にしたがい、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメート（220 mg、0.416 mmol）を用いて調製した。この反応物を濃縮し、得られた粗生成物を、EtOAc/MeOH（1%を含むTEA）を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、2,6-ジクロロ-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシプロポキシ]ピリミジン-4-アミンをオフホワイトの物質として得た（70 mg、0.159 mmol、収率38.08%）。

UPLC-MS分析（2分、塩基性）：rt=1.18分、m/z=428.0/430.0/432.0 [M+H]⁺、純度97%。

¹H NMR（400 MHz、DMSO-D₆） δ 10.87（s、1H）、7.56（dd、J=8.7、5.5 Hz、1H）、7.15（d、J=2.3 Hz、1H）、7.07（ddd、J=10.2、2.4、0.5 Hz、1H）、6.80（ddd、J=9.8、8.6、2.4 Hz、1H）、4.05（q、J=5.3 Hz、2H）、3.88（dd、J=9.9、3.7 Hz、1H）、3.61 - 3.49（m、3H）、3.22（s、1H）、3.20（s、4H）、3.01（dd、J=13.5、7.1 Hz、1H）、2.92（t、J=7.4 Hz、2H）。¹Hピークは観察されない。

【0286】

47.3：(7R)-2-クロロ-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

10

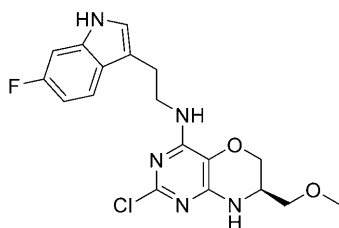
20

30

40

50

【化 1 8 0】



10

一般的方法 4 にしたがひ、5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシ-プロポキシ]-2,6-ジクロロ-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]ピリジン-4-アミン(70mg、0.163mmol)を用いて、(7R)-2-クロロ-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た(50mg、0.115mmol、収率70.27%)。

注記：反応は、複数回のマイクロ波照射サイクルを必要とした(140℃で総計13時間)。

UPLC-MS分析(2分、塩基性)：rt=1.07分、m/z=392.3/394.3 [M+H]⁺、純度90%。

20

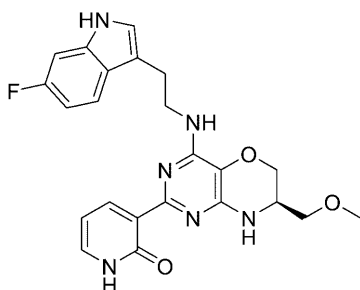
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.83(s、1H)、7.61(dd、J=8.6、5.6Hz、1H)、7.24(d、J=3.2Hz、1H)、7.12(d、J=2.2Hz、1H)、7.05(dd、J=10.2、2.4Hz、1H)、6.82-6.75(m、1H)、6.71(t、J=5.9Hz、1H)、4.03-3.85(m、3H)、3.60(s、2H)、3.44(dd、J=8.5、6.3Hz、2H)、3.25(s、3H)、2.87-2.79(m、2H)。

【0287】

実施例 47：(R)-3-(4-((2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン

30

【化 1 8 1】



40

一般的方法 5b にしたがひ、(7R)-2-クロロ-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(50mg、0.128mmol)および(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)ボロン酸(27mg、0.191mmol)を用いて調製した。この粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー(23gのカートリッジ)により、MeCNを含む水勾配(5%~95%酸性緩衝液)で溶出して精製し、3-[(7R)-4-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチルア

50

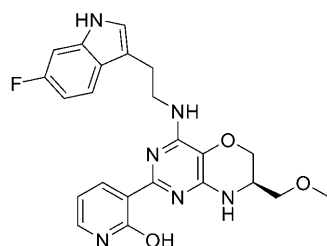
ミノ] - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - オールを黄色の固体として得た (11 mg、0.0232 mmol、収率 18.18%)。

【0288】

実施例 47 はケト / エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：

(R) - 3 - (4 - ((2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オール。

【化182】



10

UPLC-MS 分析 (4 分、酸性) : $r_t = 1.34$ 分、 $m/z = 451.3$ [M+H]⁺、純度 95%。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.91 (s、1H)、8.47 (brs、1H)、8.16 (s、1H)、8.11 (brs、1H)、7.55 (dd、J=8.7、5.5 Hz、1H)、7.51 (brs、1H)、7.21 (d、J=2.2 Hz、1H)、7.10 (dd、J=10.2、2.4 Hz、1H)、6.92 (brs、1H)、6.89 - 6.78 (m、2H)、4.15 - 4.01 (m、2H)、3.73 (m、1H)、3.65 (q、J=7.0 Hz、2H)、3.45 - 3.35 (m、2H)、3.31 (s、3H)、3.02 - 2.93 (t、2H)。

20

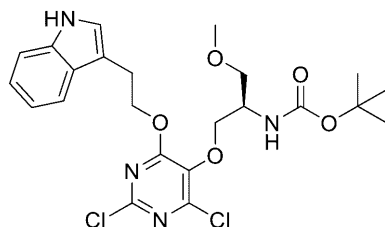
¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -122.36 (td、J=10.0、5.5 Hz)。

【0289】

実施例 48 の中間体

48.1 : tert-ブチル N-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメート

【化183】



40

一般的方法 2b にしたがひ、tert-ブチル N-[(1R)-1-(メトキシメチル)-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシ-エチル]カルバメート (590 mg、1.53 mmol) およびトリプトフォール (246 mg、1.53 mmol) を -40℃ で用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、8:1~3:1 のヘキサン : EtOAc で溶出して精製し、tert-ブチル N-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメートを

50

白色固体として得た (350 mg、0.684 mmol、収率 44.85%)。

UPLC-MS 分析 (4 分、塩基性) : $r_t = 2.28$ 分、イオン化なし、純度 98%。

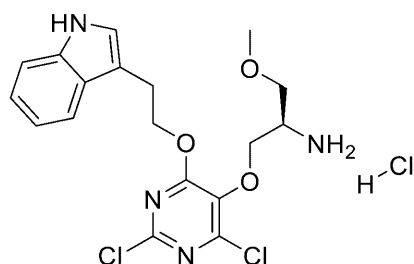
^1H NMR (400 MHz、DMSO- D_6) δ 10.89 (s、1H)、7.63 (d、 $J = 7.9$ Hz、1H)、7.35 (dq、 $J = 8.1$ 、0.9 Hz、1H)、7.25 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、7.08 (ddd、 $J = 8.2$ 、6.6、1.2 Hz、1H)、7.00 (ddt、 $J = 7.8$ 、6.9、0.8 Hz、1H)、6.79 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、4.62 (t、 $J = 7.1$ Hz、2H)、4.08 (dd、 $J = 10.2$ 、5.2 Hz、1H)、4.03 – 3.91 (m、1H)、3.90 – 3.81 (m、1H)、3.33 (d、 $J = 6.1$ Hz、2H)、3.22 (d、 $J = 7.4$ Hz、5H)、1.37 (s、9H)。

10

【0290】

48.2 : (2R) - 1 - [2, 4-ジクロロ-6 - [2 - (1H-インドール-3-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル] オキシ-3-メトキシ-プロパン-2-アミン塩酸塩

【化184】



20

一般的方法 3 にしたが、tert-ブチル N - [(1R) - 1 - [[2, 4-ジクロロ-6 - [2 - (1H-インドール-3-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル] オキシメチル] - 2-メトキシ-エチル] カルバメート (1.00 当量、350 mg、0.657 mmol) を用いて、(2R) - 1 - [2, 4-ジクロロ-6 - [2 - (1H-インドール-3-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル] オキシ-3-メトキシ-プロパン-2-アミン塩酸塩を紫色の固体として得た (210 mg、0.422 mmol、収率 64.25%)。

30

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.13$ 分、 $m/z = 411.2 / 413.1 / 415.2$ [M+H]⁺、純度 90%。

^1H NMR (400 MHz、DMSO- D_6) δ 10.95 (s、1H)、8.39 (s、3H)、7.63 (d、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.36 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、7.28 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、7.09 (t、 $J = 7.5$ Hz、1H)、7.00 (t、 $J = 7.4$ Hz、1H)、4.66 (t、 $J = 7.1$ Hz、2H)、4.16 (q、 $J = 2.4$ Hz、2H)、3.57 (s、2H)、3.29 (s、3H)、3.23 (t、 $J = 7.1$ Hz、2H)。1H は観察されない、水ピークと重複している可能性が高い。

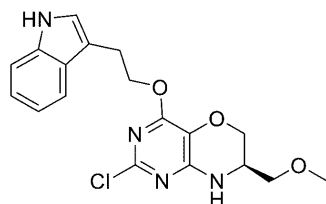
40

【0291】

48.3 : (7R) - 2-クロロ-4 - [2 - (1H-インドール-3-イル) エトキシ] - 7 - (メトキシメチル) - 7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン

50

【化 1 8 5】



一般的方法 4 にしたがひ、(2R)-1-[2,4-ジクロロ-6-[2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ]ピリミジン-5-イル]オキシ-3-メトキシプロパン-2-アミン塩酸塩 (180 mg、0.402 mmol) を用いて、(7R)-2-クロロ-4-[2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジンをオフホワイトの固体として得た (150 mg、0.344 mmol、収率 85.61%)。

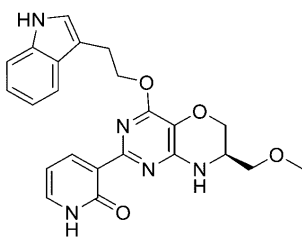
UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.09$ 分、 $m/z = 375.2 / 377.1$ [M+H]⁺、純度 86%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.83 (s、1H)、7.97 (d、J=3.2 Hz、1H)、7.59 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.30 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.17 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.03 (t、J=7.5 Hz、1H)、6.94 (t、J=7.4 Hz、1H)、4.40 (t、J=7.3 Hz、2H)、4.06 – 3.86 (m、2H)、3.65 (s、1H)、3.25 (s、3H)、3.07 (t、J=7.3 Hz、2H)。2H は観察されない；水シグナル下のため。

【0292】

実施例 48 : 3-[(7R)-4-[2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【化 1 8 6】

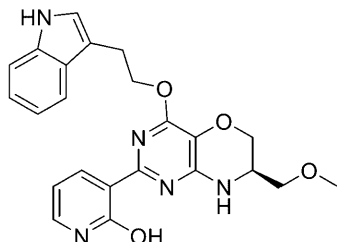


一般的方法 5 b にしたがひ、(7R)-2-クロロ-4-[2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン (100 mg、0.229 mmol) および (2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル) ボロン酸 (48 mg、0.344 mmol) を用いて調製した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー (20 g のカートリッジ) により、EtOAc (0~100% ; v/v) 勾配を含むイソヘキサン、次いで MeOH (0~10% ; v/v) を含む EtOAc で溶出した後、逆相カラムクロマトグラフィー (12 g のカートリッジ) で MeCN (0.1% NH₃) (0%~95% ; v/v) を含む水 (0.1% NH₃) 勾配を用いて溶出して精製し、3-[(7R)-4-[2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オンをオフホワイトの固体として得た (47 mg、0.105 mmol、収率 45.84%)。

【0293】

実施例48はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：(R)-3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ)-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2-オール。

【化187】



10

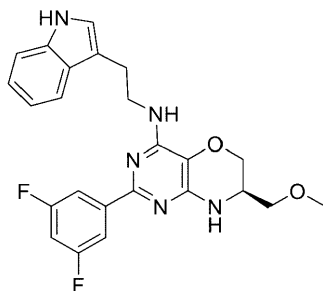
UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 1.64$ 分、 $m/z = 343.3$ [M+H]⁺、純度97%。¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 13.86(s, 1H)、10.89(s, 1H)、8.51(s, 1H)、8.28(s, 1H)、8.17(s, 1H)、7.61(d, J=7.9Hz, 1H)、7.35(d, J=8.1Hz, 1H)、7.25(s, 1H)、7.07(t, J=7.5Hz, 1H)、6.98(s, 2H)、4.63(s, 2H)、4.08(s, 2H)、3.79(s, 1H)、3.42(d, J=6.3Hz, 2H)、3.18(s, 2H)、2.54(s, 3H)。

20

【0294】

実施例49: (7R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化188】



30

一般的方法5bにしたがい、(7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、150mg、0.373mmol)および3,5-ジフルオロベンゼンボロン酸(1.00当量、59mg、0.373mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(40gのカラム)により、0~100%(v/v)EtOAc勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、(7R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを黄色の固体として得た(58mg、0.128mmol、収率34.43%)。

40

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 2.18$ 分、 $m/z = 452.4$ [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.82(s, 1H)、7.9

50

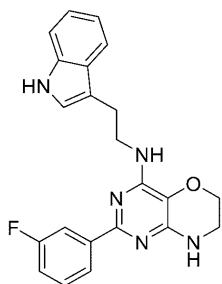
0 - 7.77 (m, 2H)、7.72 - 7.58 (m, 1H)、7.35 (dt、J=8.1、1.0 Hz、1H)、7.26 (tt、J=9.0、2.5 Hz、1H)、7.20 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.14 - 7.03 (m, 1H)、7.03 - 6.91 (m, 2H)、6.53 (t、J=5.9 Hz、1H)、4.18 - 3.99 (m, 2H)、3.82 - 3.59 (m, 3H)、3.47 - 3.35 (m, 2H)、3.31 (s, 3H)、3.04 - 2.94 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -110.24。

【0295】

実施例50：2-(3-フルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

10

【化189】



20

一般的方法5aにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、75mg、0.227mmol)および3-フルオロベンゼンボロン酸(1.50当量、48mg、0.341mmol)を用いて調製した。真空下でこの反応混合物の容積を減らして乾固させ、得られた粗生成物を、逆相カラムクロマトグラフィーにより、MeCN+0.1%NH₃/水+0.1%NH₃で溶出して精製し、2-(3-フルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た(17mg、0.0423mmol、収率18.62%)。

30

UPLC-MS分析(4分、塩基性)：rt=2.01分、m/z=390.3 [M+H]⁺、純度97%。¹H NMR(400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.81 (s, 1H)、8.07 (dt、J=7.9、1.3 Hz、1H)、8.02 - 7.88 (m, 1H)、7.65 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.46 (td、J=8.1、6.1 Hz、1H)、7.39 - 7.31 (m, 1H)、7.28 - 7.15 (m, 2H)、7.13 - 7.03 (m, 1H)、7.03 - 6.94 (m, 1H)、6.82 (d、J=2.8 Hz、1H)、6.34 (t、J=6.0 Hz、1H)、4.14 (t、J=4.3 Hz、2H)、3.71 (q、J=7.0 Hz、2H)、3.52 - 3.38 (m, 2H)、3.06 - 2.92 (m, 2H)。

40

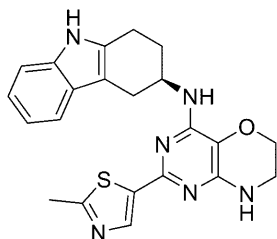
¹⁹F NMR(376 MHz、DMSO-D₆) δ -113.94。

【0296】

実施例51：2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

50

【化 190】



一般的方法 5 b にしたがひ、2-クロロ-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、70mg、0.197mmol)および2-メチル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール(1.50当量、66mg、0.295mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(20gのカラム)により、0~100%(v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(60mg、0.143mmol、収率72.87%)。

10

20

30

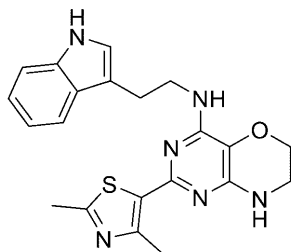
UPLC-MS分析(4分、塩基性): $rt = 2.23$ 分、 $m/z = 419.2$ [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.72(s, 1H)、7.96(s, 1H)、7.3(d, J=7.7Hz, 1H)、7.26(dt, J=8.0、1.0Hz, 1H)、7.03 – 6.95(m, 1H)、6.95 – 6.85(m, 2H)、6.10(d, J=8.2Hz, 1H)、4.49 – 4.33(m, 1H)、4.20 – 4.05(m, 2H)、3.51 – 3.35(m, 2H)、3.02(dd, J=14.9、5.3Hz, 1H)、2.95 – 2.76(m, 2H)、2.72 – 2.62(m, 1H)、2.60(s, 3H)、2.17 – 2.06(m, 1H)、2.04 – 1.92(m, 1H)。

【0297】

実施例 52: 2-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化 191】



40

一般的方法 5 b にしたがひ、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、100mg、0.303mmol)および2,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール(1.50当量、109mg、0.455mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(24gのカラム)により、0~100%(v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し(95~100% EtO

50

Acで溶出した産物)、2-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(87mg、0.214mmol、収率70.58%)。

UPLC-MS分析(4分、塩基性):rt=1.77分、m/z=407.3 [M+H]⁺、純度100%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.8(s, 1H)、7.60-7.55(m, 1H)、7.35-7.31(m, 1H)、7.15(d, J=2.3Hz, 1H)、7.09-7.03(m, 1H)、7.00-6.93(m, 1H)、6.79-6.75(m, 1H)、6.32(t, J=5.9Hz, 1H)、4.13-4.06(m, 2H)、3.62(q, J=6.8Hz, 2H)、3.44-3.35(m, 2H)、3.00-2.90(m, 2H)、2.70(s, 3H)、2.55(s, 3H)。

10

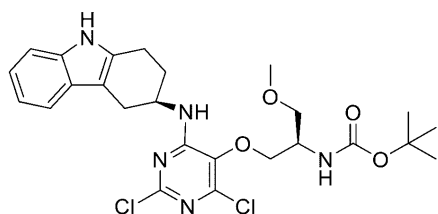
[0298]

実施例53の中間体

53.1:tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメート

[化192]

20



一般的方法2aにしたがい、tert-ブチルN-[(1R)-1-(メトキシメチル)-2-(2,4,6-トリクロロピリミジン-5-イル)オキシ-エチル]カルバメート(1.00当量、0.20g、0.476mmol)および(R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(1.10当量、0.097g、0.523mmol)を含むエタノール(3.4483mL)を50℃で用いて調製した。

30

この反応物を濃縮乾固して油状残渣を取得し、これを水(20mL)に分散した。得られた懸濁液を濾過して、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメートをオフホワイトの固体として得た(0.26g、0.461mmol、収率96.89%)。

UPLC-MS分析(2分、塩基性):rt=1.35分、m/z=536.1/538.1/540.1 [M+H]⁺、純度97%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.74(s, 1H)、7.70(d, J=8.0Hz, 1H)、7.33(d, J=7.8Hz, 1H)、7.25(dt, J=8.0, 0.9Hz, 1H)、7.10(d, J=8.0Hz, 1H)、7.05-6.96(m, 1H)、6.96-6.87(m, 1H)、4.40-4.27(m, 1H)、4.11-4.01(m, 1H)、3.98-3.90(m, 1H)、3.40(d, J=5.7Hz, 2H)、3.26(s, 3H)、3.06(dd, J=14.9, 5.3Hz, 1H)、2.94-2.79(m, 2H)、2.76-2.66(m, 1H)、2.21-2.10(m, 1H)、2.09-1.93(m, 1H)、1.39(s, 9H)、1.17-1.02(m, 1H)。

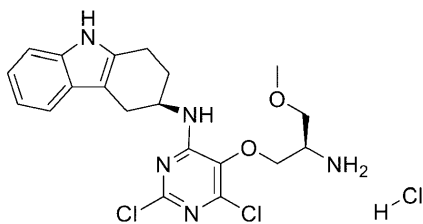
40

[0299]

53.2:(3R)-N-[5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシ-プロポキシ

50

]-2, 6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸塩
【化193】



10

一般的方法3にしたがい、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[2,4-ジクロロ-6-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]オキシメチル]-2-メトキシ-エチル]カルバメート(1.00当量、0.25g、0.452mmol)を用いて、(3R)-N-[5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシ-プロポキシ]-2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸塩をベージュ色の固体として得た(0.23g、0.452mmol、収率100.08%)

UPLC-MS分析(2分、塩基性): rt=1.21分、m/z=436.3.0/438.2/440.3 [M+H]⁺、純度93%。

20

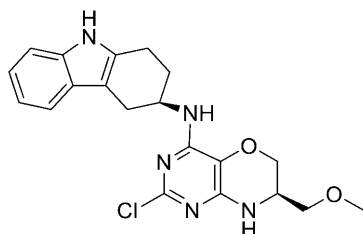
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.77(s、1H)、8.57(s、3H)、8.12(d、J=8.4Hz、1H)、7.33(d、J=7.8Hz、1H)、7.29-7.21(m、1H)、7.05-6.96(m、1H)、6.93(td、J=7.4、1.1Hz、1H)、4.45-4.33(m、1H)、4.29(dd、J=10.2、4.0Hz、1H)、4.14-4.06(m、1H)、3.80-3.71(m、1H)、3.70-3.65(m、2H)、3.34(s、3H)、3.11-2.95(m、2H)、2.95-2.76(m、3H)、2.12-2.04(m、1H)。

【0300】

30

53.4: (7R)-2-クロロ-7-(メトキシメチル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化194】



40

一般的方法4にしたがい、(3R)-N-[5-[(2R)-2-アミノ-3-メトキシ-プロポキシ]-2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン塩酸塩(1.00当量、200mg、0.393mmol)を用いて、(7R)-2-クロロ-7-(メトキシメチル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た(0.16g、0.384mmol、収率97.64%)。

UPLC-MS分析(2分、塩基性): rt=1.12分、m/z=400.3/402

50

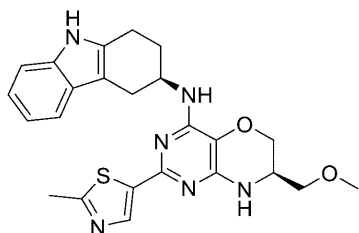
． 3 [M+H]⁺、純度96%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.70 (s、1H)、7.41 – 7.27 (m、2H)、7.24 (d、J=7.9Hz、1H)、6.99 (t、J=7.4Hz、1H)、6.91 (t、J=7.4Hz、1H)、6.58 (d、J=8.5Hz、1H)、4.30 – 4.17 (m、1H)、4.12 – 3.93 (m、2H)、3.65 (s、1H)、3.38 – 3.34 (m、1H)、3.29 (s、3H)、2.94 (dd、J=14.9、5.3Hz、1H)、2.88 – 2.76 (m、2H)、2.69 – 2.56 (m、1H)、2.07 – 1.90 (m、2H)、1.11 – 1.00 (m、1H)。

【0301】

実施例53：(7R)-7-(メトキシメチル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル])-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化195】



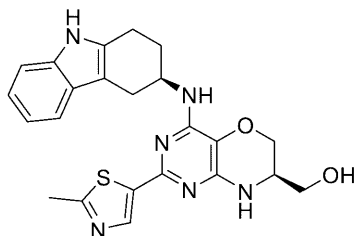
一般的方法5bにしたがい、(7R)-2-クロロ-7-(メトキシメチル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(1.00当量、90mg、0.216mmol)および2-メチル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール(1.50当量、73mg、0.324mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(20gのカラム)により、0~100%(v/v) EtOAc 勾配を含むイソヘキサン、次いで、EtOAc/MeOHで溶出して精製し(5~7% MeOHで溶出した産物)、(7R)-7-(メトキシメチル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル])-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(48mg、0.104mmol、収率48.03%)。UPLC-MS分析(4分、塩基性)：rt=1.93分、m/z=463.4 [M+H]⁺、純度98%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.74 (s、1H)、7.96 (s、1H)、7.33 (d、J=7.6Hz、1H)、7.30 – 7.20 (m、1H)、7.0 (d、J=3.1Hz、1H)、7.03 – 6.96 (m、1H)、6.92 (td、J=7.5、1.1Hz、1H)、6.30 (d、J=8.2Hz、1H)、4.40 (s、1H)、4.12 – 3.98 (m、2H)、3.73 – 3.62 (m、1H)、3.44 – 3.36 (m、2H)、3.30 (s、3H)、3.01 (dd、J=15.0、5.3Hz、1H)、2.87 (d、J=21.8Hz、2H)、2.66 (s、1H)、2.60 (s、3H)、2.10 (d、J=12.4Hz、1H)、2.02 – 1.89 (m、1H)。

【0302】

実施例54：[(7R)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-4-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ])-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7-イル]メタノール

【化 1 9 6】



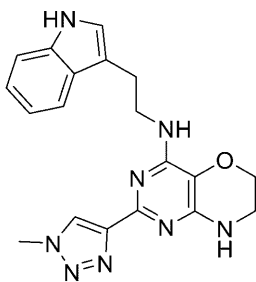
(7R)-7-(メトキシメチル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[
 (3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-
 ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン (1.00
 当量、23 mg、0.0497 mmol) を含む DCM (2 mL) に、三臭化ホウ素を含
 む DCM 溶液 (1 M、1.00 当量、0.050 mL、0.0497 mmol) を加えて
 、その混合物を周囲温度で 24 時間攪拌した。MeOH (0.5 mL) を加えることによ
 ってその反応混合物を慎重に停止させてから、蒸発させた。この粗生成物を、シリカカラ
 ムクロマトグラフィーにより、MeOH (0%~5%; v/v) 勾配を含む DCM で溶出
 して精製し、[(7R)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル-4-[[(3R)-
 2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]-7,8-ジ
 ヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-7-イル] メタノールを
 白色固体として得た (9.0 mg、0.0187 mmol、収率 37.53%)。UPLC-MS 分析 (4 分、塩基性) : $r_t = 1.67$ 分、 $m/z = 449.4$ [M+H]⁺
 、純度 93%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.70 (s、1H)、7.95 (s、1H)、7.32 (d、 $J = 7.7$ Hz、1H)、7.25 (dt、 $J = 8.0$ 、0.9 Hz、1H)、6.99 (ddd、 $J = 8.1$ 、7.0、1.3 Hz、1H)、6.95 – 6.88 (m、2H)、6.17 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、4.93 (t、 $J = 5.3$ Hz、1H)、4.40 (s、1H)、4.07 (d、 $J = 3.3$ Hz、2H)、3.56 – 3.45 (m、2H)、3.42 – 3.33 (m、1H)、3.01 (dd、 $J = 14.9$ 、5.3 Hz、1H)、2.84 (td、 $J = 16.2$ 、10.0 Hz、2H)、2.71 – 2.61 (m、1H)、2.59 (s、3H)、2.14 – 2.07 (m、1H)、1.96 (qd、 $J = 10.8$ 、5.9 Hz、1H)。

【0303】

実施例 55 : N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(1-メチル
 トリアゾール-4-イル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]
]オキサジン-4-アミン

【化 1 9 7】



一般的方法 5b にしたがひ、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)
 エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-
 アミン (1.00 当量、200 mg、0.606 mmol) および 1-メチル-4- (

4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール (1.00当量、126mg、0.606mmol) を用いて調製した。反応混合物を濃縮して、その産物をDCM/EtOAc混合液中に沈殿させた。この粗生成物を、逆相クロマトグラフィー (16gのカートリッジ) により、MeCN/水0%~95%の勾配で溶出した後、調製用HPLC (基本的方法) で精製し、N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(1-メチルトリアゾール-4-イル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミを白色固体として得た (2.3mg、0.00599mmol、収率0.98%)。UPLC-MS分析 (6分、塩基性) : $r_t = 2.41$ 分、 $m/z = 377.1$ [M+H]⁺、純度98%。

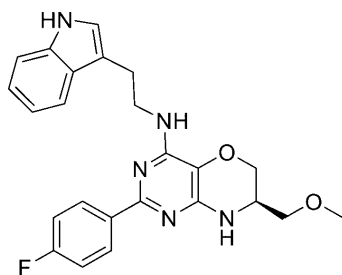
10

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ 7.98 (s、1H)、7.61 (d、J=7.9Hz、1H)、7.30 (d、J=8.1Hz、1H)、7.07 (d、J=7.3Hz、2H)、7.01 (t、J=7.5Hz、1H)、4.15 (t、J=4.5Hz、2H)、4.11 (s、3H)、3.81 (t、J=7.1Hz、2H)、3.50 (t、J=4.3Hz、2H)、3.03 (t、J=7.1Hz、2H)。

[0304]

実施例56 : (7R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン
[化198]

20



一般的方法5bにしたがい、(7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン (55mg、0.137mmol) および4-フルオロベンゼンボロン酸 (38mg、0.274mmol) を用いて調製した。真空下でこの反応混合物の容積を減らし乾固させた。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、4:1および2:1のヘキサン:EtOAcで溶出して精製し、(7R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミンを白色固体として得た (22mg、0.0508mmol、収率37.09%)。

30

UPLC-MS分析 (4分、塩基性) : $r_t = 2.07$ 分、 $m/z = 434.4$ [M+H]⁺、純度100%。

40

¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ 10.80 (s、1H)、8.29 - 8.19 (m、2H)、7.61 (d、J=7.8Hz、1H)、7.34 (d、J=8.1、1.0Hz、1H)、7.27 - 7.16 (m、3H)、7.07 (ddd、J=8.1、7.0、1.2Hz、1H)、6.98 (ddd、J=7.9、7.0、1.1Hz、1H)、6.87 (d、J=3.1Hz、1H)、6.37 (t、J=5.9Hz、1H)、4.05 (qd、J=10.6、3.5Hz、2H)、3.69 (dt、J=8.9、6.5Hz、3H)、3.45 - 3.33 (m、2H)、3.31 (s、3H)、3.03 - 2.94 (m、2H)。

¹⁹F NMR (376MHz、DMSO-D₆) δ -113.49 - -113

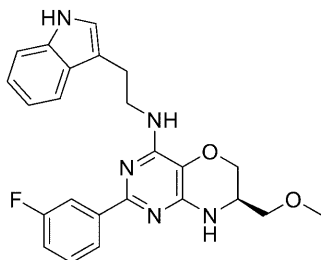
50

． 6 0 (m)

【 0 3 0 5 】

実施例 5 7 : (7 R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミン

【 化 1 9 9 】



10

一般的方法 5 b にしたがひ、(7 R) - 2 - クロロ - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミン (5 0 m g 、 0 . 0 9 7 6 m m o l) および 3 - フルオロベンゼンボロン酸 (2 7 m g 、 0 . 1 9 5 m m o l) を用いて調製した。真空下で反応混合物の容積を減らし乾固させた。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、4 : 1 および 2 : 1 のヘキサン : E t O A c で溶出して精製し、(7 R) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 4 - アミンをオフホワイトの固体として得た (1 6 m g 、 0 . 0 3 6 5 m m o l 、 収率 3 7 . 4 3 %) 。

20

U P L C - M S 分析 (4 分、塩基性) : r t = 2 . 0 9 分、m / z = 4 3 4 . 4 [M + H] + 、純度 9 9 % 。

¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6) δ 1 0 . 8 1 (s 、 1 H) 、 8 . 0 6 (d t 、 J = 7 . 8 、 1 . 2 H z 、 1 H) 、 7 . 9 4 (d d d 、 J = 1 1 . 0 、 2 . 8 、 1 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 6 4 (d 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 4 5 (t d 、 J = 8 . 0 、 6 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 3 4 (d t 、 J = 8 . 1 、 0 . 9 H z 、 1 H) 、 7 . 2 8 - 7 . 1 6 (m 、 2 H) 、 7 . 0 7 (d d d 、 J = 8 . 1 、 6 . 9 、 1 . 2 H z 、 1 H) 、 6 . 9 7 (d d d 、 J = 8 . 0 、 7 . 0 、 1 . 1 H z 、 1 H) 、 6 . 9 2 (d 、 J = 3 . 0 H z 、 1 H) 、 6 . 4 4 (t 、 J = 5 . 9 H z 、 1 H) 、 4 . 0 6 (q d 、 J = 1 0 . 6 、 3 . 5 H z 、 2 H) 、 3 . 7 4 - 3 . 6 4 (m 、 3 H) 、 3 . 4 6 - 3 . 3 2 (m 、 2 H) 、 3 . 3 1 (s 、 3 H) 、 2 . 9 9 (d d 、 J = 8 . 9 、 6 . 4 H z 、 2 H) 。

30

¹ 9 F N M R (3 7 6 M H z 、 D M S O - D 6) δ - 1 1 3 . 9 0 (d d d 、 J = 1 0 . 9 、 8 . 6 、 6 . 1 H z) 。

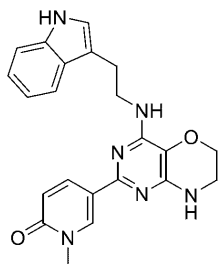
【 0 3 0 6 】

実施例 5 8 : 5 - [4 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル] - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン

40

50

【化200】



10

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(150mg、0.455mmol)および1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(160mg、0.682mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(40gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%;v/v)勾配を含むイソヘキサン、次いでMeOH(0%~15%;v/v)を含むEtOAcで溶出して精製し、5-[4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-1-メチル-ピリジン-2-オンをベージュ色の固体として得た(110mg、0.273mmol、収率60.09%)。

20

UPLC-MS分析(4分、塩基性):rt=1.54分、m/z=403.1 [M+H]⁺、純度100%。

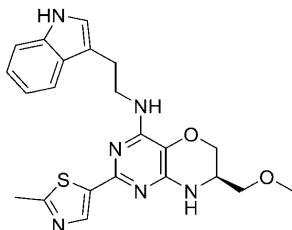
¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.80(s, 1H)、8.35(d, J=2.5Hz, 1H)、8.16(dd, J=9.5, 2.4Hz, 1H)、7.60(d, J=7.8Hz, 1H)、7.39-7.30(m, 1H)、7.19(d, J=2.3Hz, 1H)、7.07(dd, J=8.1, 6.9Hz, 1H)、7.03-6.91(m, 1H)、6.66(t, J=2.5Hz, 1H)、6.41(d, J=9.5Hz, 1H)、6.21(t, J=6.0Hz, 1H)、4.09(t, J=4.3Hz, 2H)、3.67(q, J=7.0Hz, 2H)、3.49(s, 3H)、3.41(q, J=3.0Hz, 2H)、2.96(t, J=7.6Hz, 2H)。

30

【0307】

実施例59:(7R)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化201】



40

一般的方法5bにしたがい、(7R)-2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-(メトキシメチル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(300mg、0.746mmol)および2-メチル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール(218mg、0.970mmol)を用いて調製した。反真空下で応混

50

合物を濃縮して乾固させた。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、3 : 1 および 1 : 1 のヘキサン : EtOAc で溶出して精製し、(7R) - N - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン) を白色固体として得た (157 mg、0.360 mmol、収率 48.19 %)。

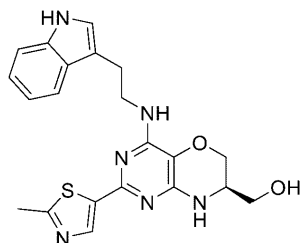
UPLC - MS 分析 (2 分、塩基性) : $r_t = 1.09$ 分、 $m/z = 437.1$ [M + H]⁺、純度 100 %。

¹H NMR (400 MHz、DMSO - D₆) δ 10.80 (s、1H)、8.02 (s、1H)、7.65 (ddt、 $J = 7.8$ 、1.3、0.7 Hz、1H)、7.34 (dt、 $J = 8.1$ 、0.9 Hz、1H)、7.19 (d、 $J = 2.3$ Hz、1H)、7.07 (ddd、 $J = 8.2$ 、7.0、1.2 Hz、1H)、7.03 - 6.95 (m、2H)、6.45 (t、 $J = 5.9$ Hz、1H)、4.03 (qd、 $J = 10.6$ 、3.5 Hz、2H)、3.70 - 3.57 (m、3H)、3.38 (d、 $J = 7.7$ Hz、2H)、3.29 (s、3H)、2.95 (dd、 $J = 9.0$ 、6.4 Hz、2H)、2.64 (s、3H)。

[0308]

実施例 60 : [(7R) - 4 - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) メタノール

[化 202]



(7R) - N - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - (メトキシメチル) - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - アミン (140 mg、0.321 mmol) を含む DCM (4 mL) に、三臭化ホウ素を含む DCM 溶液 (1 M、0.38 mL、0.385 mmol) を加えて、その混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。MeOH (1 mL) および水 (4 mL) を加えることによって、反応混合物を慎重に停止させ、次いで、DCM で 2 回抽出した。その有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥させてから、濾過し濃縮乾固した。この粗生成物を、逆相カラムクロマトグラフィー (4 g のカラム) により、MeCN を含む水勾配 (5 % ~ 95 % 塩基性緩衝液) で溶出して精製し、[(7R) - 4 - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチルアミノ] - 2 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) メタノールをオフホワイトの固体として得た (22 mg、0.0521 mmol、収率 16.24 %)。

UPLC - MS 分析 (4 分、塩基性) : $r_t = 1.56$ 分、 $m/z = 423.1$ [M + H]⁺、純度 100 %。

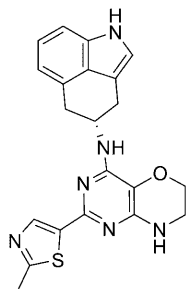
¹H NMR (400 MHz、DMSO - D₆) δ 10.80 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.03 (s、1H)、7.65 (ddt、 $J = 7.8$ 、1.3、0.7 Hz、1H)、7.34 (dt、 $J = 8.1$ 、0.9 Hz、1H)、7.18 (d、 $J = 2.3$ Hz、1H)、7.07 (ddd、 $J = 8.2$ 、7.0、1.3 Hz、1H)、6.99 (ddd、 $J = 7.9$ 、7.0、1.1 Hz、1H)、6.91 (s、1H)、6.47 (s、1H)、4.11 - 3.99 (m、2H)、3.62 (s、2H)、3.5

4 - 3.42 (m、2H)、3.40 - 3.31 (m、1H)、2.95 (dd、J=9.0、6.4 Hz、2H)、2.64 (s、3H)。1Hは観察されない。

【0309】

実施例61：2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(4R)-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-4-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化203】



10

以下のように想定した：2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(4R)-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-4-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン (29mg、0.0717mmol、収率7.49%)。化学的純度：99.51%、m/z=405.21

20

鏡像体過剰率：100。

UPLC-MS分析(4分、塩基性)：rt=1.75分、m/z=405.1 [M+H]⁺、純度100%。

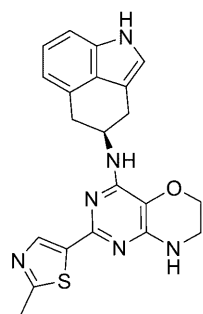
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.60 (s、1H)、7.87 (s、1H)、7.10 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.01 - 6.91 (m、3H)、6.88 (s、1H)、6.67 (d、J=7.0 Hz、1H)、5.96 (d、J=8.6 Hz、1H)、4.53 (dt、J=9.0、4.5 Hz、1H)、4.05 (t、J=4.1 Hz、2H)、3.35 (d、J=4.2 Hz、2H)、3.03 (dt、J=12.3、7.4 Hz、3H)、2.85 (dd、J=15.0、9.6 Hz、1H)、2.54 (s、3H)。光学異性体Rであると想定している。

30

【0310】

実施例62：2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(4S)-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-4-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化204】



40

以下のように想定した：2-(2-メチルチアゾール-5-イル-N-[(4S)-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-4-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン (36mg、0.0881mmol、収率9.20%)。

50

化学的純度：98.75%、 $m/z = 405.21$

鏡像体過剰率：97.0。

UPLC-MS分析（4分、塩基性）： $r_t = 1.75$ 分、 $m/z = 405.1$ [M+H]⁺、純度100%。

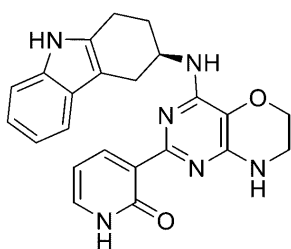
¹H NMR（400MHz、DMSO-D₆） δ 10.60（s、1H）、7.87（s、1H）、7.10（d、 $J = 8.1$ Hz、1H）、6.98 – 6.93（m、2H）、6.88（s、1H）、6.71 – 6.60（m、1H）、5.96（d、 $J = 8.6$ Hz、1H）、4.53（dt、 $J = 9.0, 4.5$ Hz、1H）、4.05（t、 $J = 4.2$ Hz、2H）、3.35（d、 $J = 4.2$ Hz、2H）、3.09 – 2.95（m、3H）、2.86（dd、 $J = 15.4, 9.5$ Hz、1H）、2.54（s、3H）。光学異性体Sであると想定している。

10

【0311】

実施例63：3-〔4-〔〔（3R）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕アミノ〕-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5,4-b〕〔1,4〕オキサジン-2-イル〕-1H-ピリジン-2-オン

【化205】



20

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-〔（3R）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5,4-b〕〔1,4〕オキサジン-4-アミン（75mg、0.198mmol）および（2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）ボロン酸（1.50当量、41mg、0.297mmol）を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（20gのカートリッジ）により、EtOAc（0%～100%；v/v）勾配を含むイソヘキサン、次いでMeOH（0%～15%；v/v）を含むEtOAcで溶出して精製し、3-〔4-〔〔（3R）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕アミノ〕-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5,4-b〕〔1,4〕オキサジン-2-イル〕-1H-ピリジン-2-オンを黄色の固体として得た（24mg、0.0579mmol、収率29.23%）。

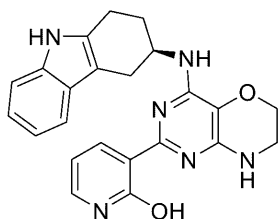
30

【0312】

実施例63はケト/エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：（R）-3-（4-（（2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル）アミノ）-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド〔5,4-b〕〔1,4〕オキサジン-2-イル）ピリジン-2-オール。

40

【化206】



50

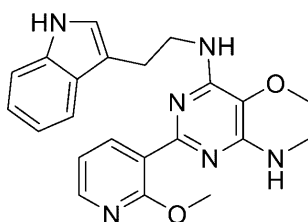
UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 1.76$ 分、 $m/z = 415.2$ $[M+H]^+$ 、純度100%。 1H NMR(400MHz、DMSO- D_6) δ 10.73(s、1H)、8.53 – 8.46(m、1H)、8.11(dd、 $J = 4.8$ 、 2.1 Hz、1H)、7.37(d、 $J = 7.4$ Hz、1H)、7.33(d、 $J = 7.7$ Hz、1H)、7.28 – 7.24(m、1H)、7.03 – 6.97(m、1H)、6.94 – 6.89(m、2H)、6.60 – 6.49(m、1H)、4.38(s、1H)、4.18(s、2H)、3.48(s、2H)、3.03(dd、 $J = 14.9$ 、 5.3 Hz、1H)、2.87(q、 $J = 13.3$ Hz、2H)、2.74(dd、 $J = 14.9$ 、 9.5 Hz、1H)、2.20 – 2.08(m、1H)、2.06 – 1.92(m、1H)。1Hは観察されない。

10

【0313】

実施例64: N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(2-メトキシ-3-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化207】



20

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(80mg、0.243mmol)および(2-メトキシ-3-ピリジル)ボロン酸(1.50当量、56mg、0.364mmol)を用いて調製した。追加量のボロン酸、触媒およびリガンドを加えて、反応液を100℃で24時間攪拌した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(40gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%; v/v)勾配を含むイソヘキサン、次いでMeOH(0%~5%; v/v)を含むEtOAcで溶出して精製し、N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-(2-メトキシ-3-ピリジル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た(45mg、0.112mmol、収率46.09%)。

30

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 1.62$ 分、 $m/z = 403.1$ $[M+H]^+$ 、純度100%。

1H NMR(400MHz、DMSO- D_6) δ 10.73(s、1H)、8.18(dd、 $J = 4.9$ 、 2.0 Hz、1H)、7.81(dd、 $J = 7.3$ 、 2.0 Hz、1H)、7.62 – 7.57(m、1H)、7.30(dt、 $J = 8.1$ 、 0.9 Hz、1H)、7.13(d、 $J = 2.3$ Hz、1H)、7.06 – 7.00(m、2H)、6.86 – 6.80(m、1H)、6.79 – 6.74(m、1H)、6.27(t、 $J = 5.9$ Hz、1H)、4.17 – 4.08(m、2H)、3.81(s、3H)、3.61 – 3.51(m、2H)、3.45 – 3.35(m、2H)、2.98 – 2.89(m、2H)。

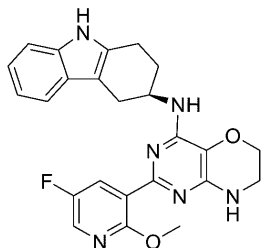
40

【0314】

実施例65: 2-(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

50

【化 2 0 8】



一般的方法 5 b にしたがひ、2-クロロ-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(130mg、0.329mmol)および5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-ボロン酸(84mg、0.493mmol)を用いて調製した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー(20gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%; v/v)勾配を含むイソヘキサン、次いでMeOH(0%~10%; v/v)を含むEtOAcで溶出して精製し、2-(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを黄色の固体として得た(112mg、0.251mmol、収率76.29%)。

UPLC-MS分析(4分、塩基性): rt=1.89分、m/z=447.2 [M+H]⁺、純度100%。

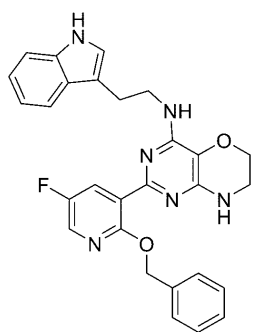
¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.64(s, 1H)、8.09(d, J=3.2Hz, 1H)、7.77-7.65(m, 1H)、7.28(d, J=7.7Hz, 1H)、7.19(dt, J=8.0, 1.0Hz, 1H)、7.01-6.91(m, 1H)、6.91-6.81(m, 2H)、5.99(d, J=8.2Hz, 1H)、4.35-4.21(m, 1H)、4.10(t, J=4.4Hz, 2H)、3.76(s, 3H)、3.37(d, J=6.1Hz, 2H)、3.00(dd, J=14.9, 5.3Hz, 1H)、2.83-2.72(m, 2H)、2.58(dd, J=15.0, 9.1Hz, 1H)、2.13-2.02(m, 1H)、2.01-1.87(m, 1H)。¹⁹F NMR(376MHz、DMSO-D₆) δ -139.81。

【0315】

実施例 66 の中間体

66.1: 2-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化 2 0 9】



一般的方法 5 b にしたがひ、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-

ーアミン (120 mg、0.364 mmol) および 2-(ベンジルオキシ)-5-フルオロピリジン-3-イル-ボロン酸 (135 mg、0.546 mmol) を用いて調製した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー (20 g のカートリッジ) により、EtOAc (0%~100%; v/v) 勾配を含むイソヘキサン、次いで MeOH (0%~15%; v/v) を含む EtOAc で溶出して精製し、2-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た (105 mg、0.190 mmol、収率 52.30%)。

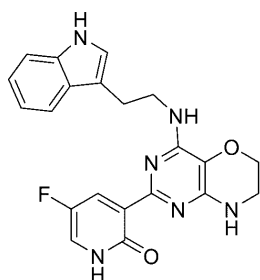
UPLC-MS 分析 (4 分、塩基性) : $r_t = 2.20$ 分、 $m/z = 497.2$ [M+H]⁺、純度 97%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.71 (s、1H)、8.14 (d、J=3.1 Hz、1H)、7.76 (dd、J=8.6、3.1 Hz、1H)、7.55 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.38 – 7.33 (m、2H)、7.26 (dt、J=8.1、1.0 Hz、1H)、7.21 – 7.13 (m、3H)、7.06 (d、J=2.4 Hz、1H)、6.98 (ddd、J=8.1、6.9、1.2 Hz、1H)、6.82 – 6.73 (m、2H)、6.27 (t、J=5.9 Hz、1H)、5.31 (s、2H)、4.09 (t、J=4.3 Hz、2H)、3.53 (q、J=6.9 Hz、2H)、3.38 (q、J=3.7 Hz、2H)、2.91 – 2.82 (m、2H)。¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -139.38。

【0316】

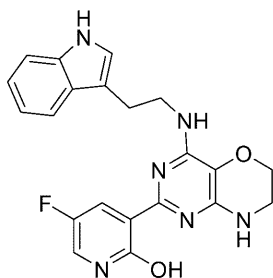
実施例 66 : 3-(4-((2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-2-イル)-5-フルオロピリジン-2(1H)-オン

【化 210】



2-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-4-アミン (95 mg、0.191 mmol) を含むエタノール溶液 (3.8265 mL) に、パラジウム-活性炭素 (10% Pd) (30 mg、0.191 mmol) を加えて、分子状水素雰囲気下、室温にてこの反応液を 18 時間攪拌した。この懸濁液をセライトで濾過して濾液を蒸発乾固させた。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー (20 g のカートリッジ) により、EtOAc (0%~100%; v/v) 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、5-フルオロ-3-[4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-2-イル]ピリジン-2-オールをオフホワイトの固体として得た (49 mg、0.119 mmol、収率 62.39%)。実施例 66 はケト/エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある : 3-(4-((2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-b] [1,4] オキサジン-2-イル)-5-フルオロピリジン-2-オール。

【化 2 1 1】



10

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r t = 1.79$ 分、 $m/z = 407.3$ [M+H]⁺、純度99%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.84(s、1H)、8.30(dd、 $J = 9.1, 3.3$ Hz、1H)、8.15(d、 $J = 3.2$ Hz、1H)、7.60(dd、 $J = 7.8, 1.1$ Hz、1H)、7.42(d、 $J = 2.7$ Hz、1H)、7.34(dt、 $J = 8.1, 0.9$ Hz、1H)、7.20(d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、7.11 – 7.04(m、1H)、7.02 – 6.94(m、1H)、6.84(t、 $J = 5.9$ Hz、1H)、4.21 – 4.11(m、2H)、3.72 – 3.60(m、2H)、3.47(q、 $J = 3.8$ Hz、2H)、3.04 – 2.93(m、2H)。1Hは観察されない。

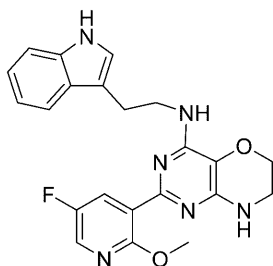
20

¹⁹F NMR(376MHz、DMSO-D₆) δ -139.71。

【0317】

実施例67: 2-(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化 2 1 2】



30

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(85mg、0.232mmol)および5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-ボロン酸(59mg、0.348mmol)を用いて調製した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー(20gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%; v/v)勾配を含むイソヘキサン、次いでMeOH(0%~10%; v/v)を含むEtOAcで溶出して精製し、2-(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た(65mg、0.155mmol、収率66.65%)。

40

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r t = 1.77$ 分、 $m/z = 421.3$ [M+H]⁺、純度99%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.82 – 10.68(m、1H)、8.18(dd、 $J = 3.1, 1.0$ Hz、1H)、7.80 – 7.71

50

(m、1H)、7.60 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.30 (dt、J=8.1、0.9 Hz、1H)、7.13 (dd、J=2.3、1.0 Hz、1H)、7.09 – 6.98 (m、1H)、6.91 – 6.77 (m、2H)、6.38 (t、J=5.9 Hz、1H)、4.12 (t、J=4.3 Hz、2H)、3.80 (d、J=0.9 Hz、3H)、3.56 (q、J=6.8 Hz、2H)、3.41 (s、2H)、2.99 – 2.87 (m、2H)。

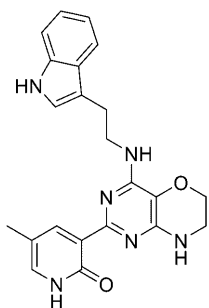
¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -139.90 (d、J=0.9 Hz)。

【0318】

実施例68：3-（4-（（2-（1H-インドール-3-イル）エチル）アミノ）-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5，4-b][1，4]オキサジン-2-イル）-5-メチルピリジン-2（1H）-オン

10

【化213】



20

N-〔2-（1H-インドール-3-イル）エチル〕-2-（2-メトキシ-5-メチル-3-ピリジル）-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5，4-b][1，4]オキサジン-4-アミン（80 mg、0.192 mmol）を含むDCM（2 mL）に、三臭化ホウ素を含むDCM溶液（1 M、0.091 mL、0.960 mmol）を加え、その混合物を周囲温度で一晩撹拌した。MeOH（1 mL）を加えることによって、反応混合物を慎重に停止させてから、濃縮乾固した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（20 gのカートリッジ）により、EtOAc（0%～100%；v/v）勾配を含むイソヘキサンで溶出し、次いで調製用HPLCで精製して、所望の産物3-〔4-〔2-（1H-インドール-3-イル）エチルアミノ〕-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5，4-b][1，4]オキサジン-2-イル〕-5-メチルピリジン-2-オールを白色固体として得た（30 mg、0.0745 mmol、収率38.81%）。

30

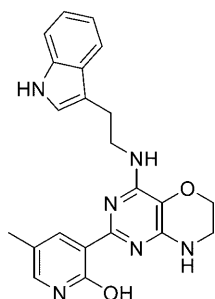
【0319】

実施例68はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：

3-（4-（（2-（1H-インドール-3-イル）エチル）アミノ）-7，8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5，4-b][1，4]オキサジン-2-イル）-5-メチルピリジン-2-オール。

40

【化214】



50

UPLC-MS分析（6分、塩基性）：rt=3.10分、m/z=403.2 [M+H]⁺、純度100%。

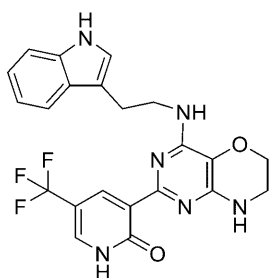
¹H NMR（400MHz、DMSO-D₆） δ 10.82（s、1H）、8.34（d、J=2.6Hz、1H）、7.96 – 7.90（m、1H）、7.57（d、J=7.9Hz、1H）、7.31（d、J=8.0Hz、2H）、7.20 – 7.14（m、1H）、7.03（ddt、J=8.2、6.9、1.4Hz、1H）、6.99 – 6.90（m、1H）、6.73（t、J=5.8Hz、1H）、4.10（d、J=4.5Hz、2H）、3.61（q、J=7.1Hz、2H）、3.42（s、2H）、2.96（t、J=7.8Hz、2H）、2.20（s、3H）。¹Hは観察されない。

10

【0320】

実施例69：3-（4-（（2-（1H-インドール-3-イル）エチル）アミノ）-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2（1H）-オン

【化215】



20

N-〔2-（1H-インドール-3-イル）エチル〕-2-〔2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル〕-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン（70mg、0.149mmol）を、4N塩化水素を含むジオキサン（5.0mL、20.0mmol）で処理し、この混合物を70℃で18時間加熱した。反応物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（12gカラム）により、その残渣を15～30%メタノールを含むDCMを用いて溶出して精製し、3-〔4-〔2-（1H-インドール-3-イル）エチルアミノ〕-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル〕-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-オールを黄色の固体として得た（39mg、0.0836mmol、収率56.22%）。

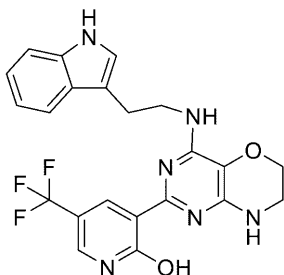
30

【0321】

実施例69はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：

3-（4-（（2-（1H-インドール-3-イル）エチル）アミノ）-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-オール。

【化216】



40

UPLC-MS分析（4分、塩基性）：rt=1.50分、m/z=457.3 [M+H]⁺

50

H] +、純度100%。

NMR (400MHz、DMSO-D6) δ 10.84 (s、1H)、8.69 (s、1H)、8.49 (s、1H)、7.59 (s、1H)、7.53 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.30 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.14 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.02 (ddd、J=10.7、6.0、2.5 Hz、2H)、6.93 (td、J=7.4、1.1 Hz、1H)、4.13 (t、J=4.3 Hz、2H)、3.62 (q、J=7.0 Hz、2H)、3.46 (d、J=4.7 Hz、2H)、3.00 – 2.92 (m、2H)。1Hは観察されない。

¹⁹F NMR (376MHz、DMSO-D6) δ -59.66。

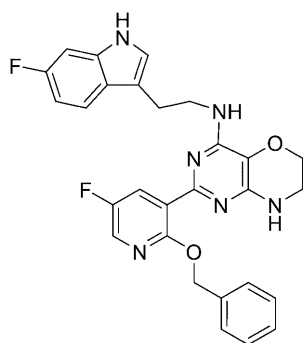
【0322】

10

実施例70の中間体

70.1: 2-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化217】



20

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(100mg、0.288mmol)および2-(ベンジルオキシ)-5-フルオロピリジン-3-イル-ボロン酸(107mg、0.431mmol)を用いて調製した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(20gのカートリッジ)により、EtOAc(0%~100%; v/v)勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、2-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミンを黄色味があった固体として得た(80mg、0.140mmol、収率48.66%)。

30

UPLC-MS分析(2分、塩基性): rt=1.23分、m/z=515.3 [M+H]⁺、純度94%。

¹H NMR (400MHz、DMSO-D6) δ 10.79 (s、1H)、8.14 (dd、J=3.1、1.8 Hz、1H)、7.81 – 7.70 (m、1H)、7.52 (dd、J=8.4、6.0 Hz、1H)、7.38 – 7.32 (m、2H)、7.19 – 7.13 (m、3H)、7.07 – 6.99 (m、2H)、6.76 (s、1H)、6.63 – 6.56 (m、1H)、6.30 (t、J=5.7 Hz、1H)、5.30 (s、2H)、4.08 (s、2H)、3.51 (d、J=7.6 Hz、2H)、3.38 (s、2H)、2.84 (t、J=7.6 Hz、2H)。¹⁹F NMR (376MHz、DMSO-D6) δ -139.36。

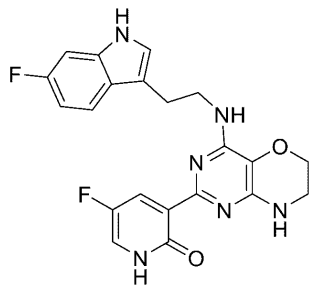
40

【0323】

実施例70: 5-フルオロ-3-(4-((2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン

50

【化 2 1 8】

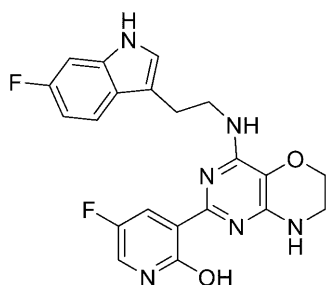


10

2-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(90mg、0.157mmol)を含むエタノール溶液(3.1485mL)に、パラジウム-活性炭ペースト(5%Pd)(60mg、0.157mmol)を加えて、その反応液を分子状水素雰囲気下、室温にて18時間攪拌した。この懸濁液をセライトで濾過して、濾液を蒸発乾固させた。この粗物質について、DCM/MeOH(1:1、2mL)を用いてトリチュレーションを行い、5-フルオロ-3-[4-[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]ピリジン-2-オールをオフホワイトの固体として得た(25mg、0.0577mmol、収率36.67%)。実施例70はケト/エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある: 5-フルオロ-3-(4-(2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]ピリジン-2-オール。

20

【化 2 1 9】



30

UPLC-MS分析(4分、塩基性): $r_t = 1.85$ 分、 $m/z = 425.3$ [M+H]⁺、純度99%。

¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.91(s、1H)、8.25(dd、J=9.0、3.2Hz、1H)、8.14(d、J=3.2Hz、1H)、7.56(dd、J=8.7、5.5Hz、1H)、7.42(d、J=3.0Hz、1H)、7.20(d、J=2.3Hz、1H)、7.10(dd、J=10.2、2.3Hz、1H)、6.88-6.77(m、2H)、4.16(t、J=4.2Hz、2H)、3.65(q、J=7.0Hz、2H)、3.51-3.42(m、2H)、3.02-2.92(m、2H)。1Hは観察されない。

40

¹⁹F NMR(376MHz、DMSO-D₆) δ -122.36、-139.73。

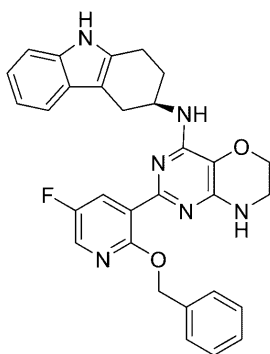
【0324】

実施例71の中間体

71.1: 2-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒド

50

ロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン
【化220】



10

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン (80 mg、0.202 mmol) および 2-(ベンジルオキシ)-5-フルオロピリジン-3-イル-ボロン酸 (75 mg、0.304 mmol) を用いて調製した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー (20 g のカートリッジ) により、EtOAc (0%~100%; v/v) 勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、所望の産物 2-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミンを黄色の固体として得た (50 mg、0.0957 mmol、収率 47.28%)。

20

UPLC-MS 分析 (4 分、塩基性) : rt = 2.29 分、m/z = 523.2 [M+H]⁺、純度 97%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.62 (s、1H)、8.08 (d、J = 3.1 Hz、1H)、7.74 (dd、J = 8.6、3.1 Hz、1H)、7.37 (d、J = 1.7 Hz、1H)、7.36 – 7.34 (m、1H)、7.23 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.20 – 7.10 (m、4H)、6.93 (ddd、J = 8.1、7.1、1.3 Hz、1H)、6.85 (ddd、J = 8.0、7.0、1.1 Hz、1H)、6.80 (s、1H)、5.99 (d、J = 8.5 Hz、1H)、5.30 (s、2H)、4.36 (s、1H)、4.10 (s、2H)、3.46 – 3.35 (m、2H)、2.90 (dd、J = 14.9、5.3 Hz、1H)、2.69 (s、2H)、2.58 (dd、J = 15.1、9.2 Hz、1H)、1.95 (s、2H)。¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -139.32。

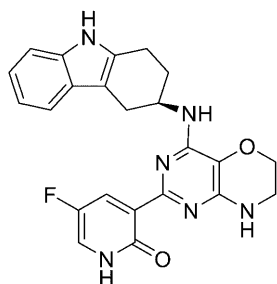
30

【0325】

実施例 71 : (R)-5-フルオロ-3-(4-((2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【化221】

40

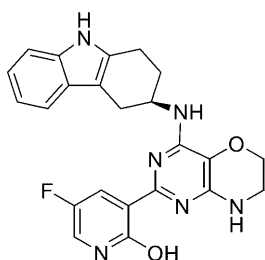


50

2- (2-ベンジルオキシ-5-フルオロ-3-ピリジル) -N- [(3R) -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン (45 mg、0.0775 mmol) を含むエタノール溶液 (3.4445 mL) に、パラジウム-活性炭ペースト (5% Pd) (30 mg、0.0775 mmol) を加えて、その反応液を分子状水素雰囲気下、室温にて18時間攪拌した。この懸濁液をセライトで濾過して、濾液を蒸発乾固させた。この粗物質について、DCM/MeOH (1:1、2 mL) を用いてトリチュレーションを行い、5-フルオロ-3- [4- [[(3R) -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル] ピリジン-2-オールをオフホワイトの固体として得た (13 mg、0.0301 mmol、収率38.79%)。実施例71はケト/エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある: (R) -5-フルオロ-3- (4- ((2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) アミノ) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) ピリジン-2-オール。

10

【化222】



20

UPLC-MS分析 (4分、塩基性): $r_t = 1.97$ 分、 $m/z = 433.3$ [M+H]⁺、純度100%。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.71 (s、1H)、8.32 – 8.19 (m、1H)、8.08 (d、J=3.2 Hz、1H)、7.43 (s、1H)、7.29 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.22 (d、J=8.0 Hz、1H)、6.96 (t、J=7.5 Hz、1H)、6.88 (t、J=7.4 Hz、1H)、6.62 (d、J=8.3 Hz、1H)、4.34 (s、1H)、4.15 (s、2H)、3.45 (s、2H)、3.05 – 2.64 (m、4H)、2.17 – 2.05 (m、1H)、2.04 – 1.88 (m、1H)。¹H は観察されない。

30

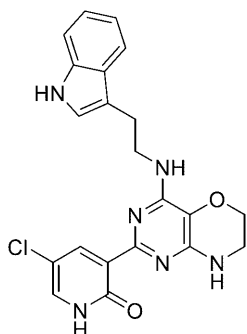
¹⁹F NMR (376 MHz、DMSO-D₆) δ -139.61。

【0326】

実施例72: 3- (4- ((2- (1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル) -5-クロロピリジン-2 (1H) -オン

40

【化 2 2 3】



10

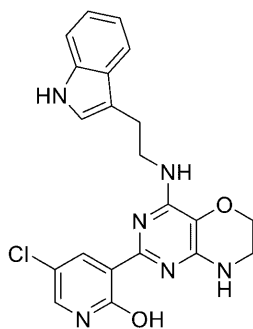
2-(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン(80mg、0.183mmol)を含むDCM(10mL)に、三臭化ホウ素を含むDCM溶液(1M、0.087mL、0.916mmol)を加え、その混合物を周囲温度で一晩攪拌した。MeOH(2mL)を加えることによって反応混合物を慎重に停止させてから、濃縮乾固した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc(0%~100%;v/v)勾配を含むイソヘキサンで溶出して精製し、5-クロロ-3-[4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]ピリジン-2-オールを黄色の固体として得た(18mg、0.0404mmol、収率22.08%)。

20

【0327】

実施例72はケト/エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)-5-クロロピリジン-2-オール。

【化 2 2 4】



30

UPLC-MS分析(4分、塩基性):rt=1.93分、m/z=423.3/425.3 [M+H]⁺、純度95%。

40

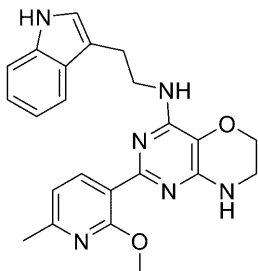
¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ 10.81(s、1H)、8.47(d、J=2.8Hz、1H)、8.15(d、J=2.8Hz、1H)、7.56(dt、J=7.7、0.9Hz、1H)、7.42(s、1H)、7.30(dt、J=8.0、1.0Hz、1H)、7.16(d、J=2.3Hz、1H)、7.03(dd、J=8.1、7.0、1.3Hz、1H)、6.96(dd、J=8.0、7.0、1.1Hz、1H)、6.84(t、J=5.9Hz、1H)、4.12(t、J=4.2Hz、2H)、3.66-3.57(m、2H)、3.46-3.41(m、2H)、2.99-2.91(m、2H)。1Hは観察されない。

【0328】

50

実施例 73 の中間体

73. 1 : N- [2- (1H-インドール-3-イル) エチル] -2- (2-メトキシ-6-メチル-3-ピリジル) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン
【化 2 2 5】



10

一般的方法 5b にしたがひ、2-クロロ-N- [2- (1H-インドール-3-イル) エチル] -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミン (1.00 当量、150 mg、0.455 mmol) および 2-メトキシ-6-メチルピリジン-3-ボロン酸 (1.50 当量、114 mg、0.682 mmol) を用いて調製した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー (20 g のカートリッジ) により、EtOAc (50% ~ 100%; v/v) 勾配を含むヘキサンで溶出して精製し、所望の産物 N- [2- (1H-インドール-3-イル) エチル] -2- (2-メトキシ-6-メチル-3-ピリジル) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-アミンをベージュ色の固体として得た (76 mg、0.168 mmol、収率 37.01%)。

20

UPLC-MS 分析 (2 分、塩基性) : rt = 1.17 分、m/z = 417.4 [M+H]⁺、純度 92%。

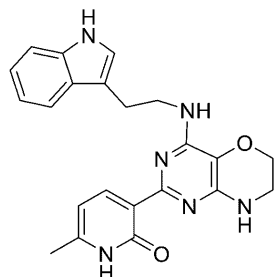
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.75 (s、1H)、7.72 (dd、J = 7.3、5.0 Hz、1H)、7.60 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.34 - 7.28 (m、1H)、7.13 (s、1H)、7.03 (s、1H)、6.86 (d、J = 8.6 Hz、2H)、6.75 (s、1H)、6.25 (d、J = 5.5 Hz、1H)、4.11 (s、2H)、3.79 (d、J = 4.4 Hz、3H)、3.55 (s、2H)、3.40 (s、2H)、2.94 (s、2H)、2.43 (d、J = 4.0 Hz、3H)。

30

【0329】

実施例 73 : 3- [4- [2- (1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキサジン-2-イル] -6-メチル-1H-ピリジン-2-オン

【化 2 2 6】



40

N- [2- (1H-インドール-3-イル) エチル] -2- (2-メトキシ-6-メチル-3-ピリジル) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, 4-b] [1, 4] オキ

50

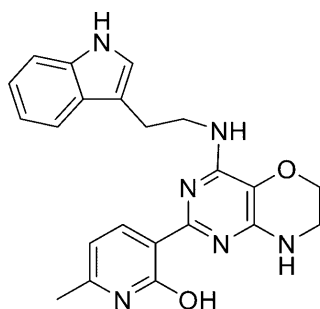
サジン-4-アミン（76 mg、0.183 mmol）を、4 N 塩化水素を含むジオキサン（6.1 mL、24.6 mmol）で処理して、その混合物を70℃で18時間加熱した。この反応物を濃縮乾固して、残渣をカラムクロマトグラフィー（12 gのカートリッジ）によりEtOAcで溶出して精製し、所望の産物3-[4-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル]-6-メチル-1H-ピリジン-2-オンを黄色の固体として得た（55 mg、0.132 mmol、収率72.23%）。

【0330】

実施例73はケト／エノール互変異性である。以下の形態で存在することもある：3-(4-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-2-イル)-6-メチルピリジン-2-オール。

10

【化227】



20

UPLC-MS分析（4分、塩基性）：rt=1.81分、m/z=403.4 [M+H]⁺、純度96%。

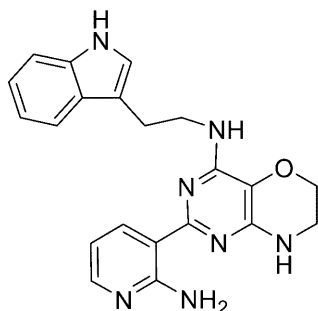
¹H NMR 0.12 (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.84 (s、1H)、8.44 (d、J=7.7 Hz、1H)、8.14 (s、1H)、7.57 (d、J=8.0 Hz、2H)、7.33 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.20 (s、1H)、7.13 - 6.94 (m、2H)、6.62 (d、J=7.7 Hz、1H)、4.18 (s、2H)、3.71 (s、2H)、3.52 (s、2H)、3.00 (s、2H)、2.38 (s、3H)。1Hは観察されない。

30

【0331】

実施例74：2-(2-アミノ-3-ピリジル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン

【化228】



40

一般的方法5bにしたがい、2-クロロ-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,8-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-b][1,4]オキサジン-4-アミン（100 mg、0.294 mmol）および3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン（97 mg、0.

50

441 mmol) を用いて調製した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー (20 g のカートリッジ) により、MeOH (5%~10%; v/v) 勾配を含むDCMで溶出した後、調製用HPLC (基本的方法) で精製して、表題化合物を黄色の固体として得た (52 mg、0.129 mmol、収率43.80%)。

UPLC-MS分析 (4分、塩基性): $r_t = 1.66$ 分、 $m/z = 388.3$ [M+H]⁺、純度96%。

¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 10.83 (s、1H)、8.78 (dd、J=7.6、1.8 Hz、1H)、8.05 (dd、J=5.8、1.8 Hz、1H)、7.56 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.33 (dd、J=8.1、1.0 Hz、1H)、7.20 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.13 (s、1H)、7.10 - 7.03 (m、1H)、7.02 - 6.96 (m、1H)、6.89 (dd、J=7.7、5.8 Hz、1H)、6.57 (t、J=5.9 Hz、1H)、4.20 - 4.09 (m、2H)、3.66 (q、J=6.9 Hz、2H)、3.46 (s、2H)、2.98 (t、J=7.5 Hz、2H)。2Hは観察されない。

10

【0332】

インビトロアッセイ1: U937細胞 (Promega P450-Glo (登録商標) アッセイ) におけるAhR拮抗作用

U937細胞 (ヒト組織球性リンパ腫に由来する骨髓系細胞株) により、AhR拮抗作用を評価した。細胞質中でリガンドがAhRに結合し、AhR/リガンド複合体は核に移行してAhR核輸送体 (Arnt) と共にヘテロ二量体を形成する。この複合体はCYP1A1プロモーターの5'上流領域の異物応答要素 (XRE) に結合して、CYP1A1発現を促進する。ルシフェリン-C EEがルシフェリンに変換されると、次にルシフェラーゼと反応して光を発するのであるが、このような変換を評価することにより、CYP1A1活性を判定するのである。生成する光の量は、チトクロームP450活性に直接的に比例する。

20

【0333】

U937細胞を含む血清不含Ultraculture培地 (Lonza) を、100,000細胞/ウェルで96穴丸底組織培養プレートに播種した。被検化合物を7種類の濃度 (最終 [DMSO] 1%) で加えて、10分間インキュベートしてから300 μ MのKYNAを加えた。次いで、このプレートを37°C、湿度 $\geq$ 85%、5%のCO₂の恒温器に24時間置いた。上清吸引後に、CYP1A1基質ルシフェリン-C EE ([最終] 83 μ M) を加えて3時間インキュベートした後に、ルシフェリン検出試薬を添加することにより反応を停止させた。20分後に発光値を読み取った。

30

【0334】

インビトロアッセイ2: CYP1A1阻害アッセイ

被検化合物の直接的CYP1A1阻害活性についても、Promega P450-Glo (登録商標) アッセイシステムを用いて評価した。被検化合物を7種類の濃度で白色96穴プレートの2分の1の領域に加えた。Cypex社のCYP1A1 bactosomes ([最終] 0.5 pmol) およびCYP1A1基質ルシフェリン-C EE ([最終] 30 μ M) を0.1 Mのリン酸カリウム緩衝液で調製し、被検化合物と共に37°Cで5分間インキュベートした。次いで、0.2 mMのNADPHを加えて、プレートを37°Cで10分間インキュベートした。ルシフェリン検出試薬を添加することによって反応を停止させ、20分後に発光値を読み取った。

40

【0335】

インビトロアッセイ3: ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) におけるAhR拮抗作用-インターロイキン-22 (IL-22) 放出阻害

Lymphoprep (登録商標) を用いてヒト末梢血からPBMCを単離し、10%ウシ胎仔血清、1%ペニシリン-ストレプトマイシンおよび1%非必須アミノ酸を含むRPMI培地で1x10⁶細胞/mlとなるように希釈した。次いで、CD3/CD28作用薬混合物 (ヒトT細胞TransAct (登録商標) (Miltenyi Biote

50

c)) を $1 \mu\text{L} / 100,000$ 細胞で用いて P B M C を活性化した後、 $100,000$ 細胞／ウェルで 96 穴丸底組織培養プレートに播種した。刺激から 1 時間後に、7 種類の濃度の各被検化合物またはビヒクル（最終 [DMSO] 0.2%）を加えた。次いで、プレートを 37°C 、湿度 $\geq 85\%$ 、5%の CO_2 の恒温器に 72 時間置いた後、培地を除去して、サイトカイン分析まで -20°C で保存した。ヒト IL-22 DuoSet ELISA（R&D systems）を用いて製造元の指示にしたがい、IL-22 の測定を行った。インビトロアッセイの結果を表下の 1 に示す。

【0336】

【表 2】

表 1：インビトロアッセイの結果

EG	hPBMC による CD3/CD28 誘導性 IL-22 放出の阻害： 平均 pIC50	U937 拮抗作用 pIC50-VAF347： 平均 pIC50	EG	hPBMC による CD3/CD28 誘導性 IL-22 放出の阻害： 平均 pIC50	U937 拮抗作用 pIC50-VAF347： 平均 pIC50
1	8.72	9.14	38	7.05	7.18
2	7.25	7.6	39		7.05
3	8.4	8.45	40		7.82
4	7.08	7.79	41		7.71
5	9.02	8.73	42		6.68
6	8.87	8.11	43		8.15
7	8.02	8.04	44	> 8.81	7.99
8	8.98	8.95	45	> 8.99	8.42
9	9.18	9.29	46	> 8.87	9.12
10	8.09	8.34	47		8.49
11	6.28	7.04	48	8.79	8.36
12	6.85	7.05	49	8.16	8.47
13	< 5.75	6.64	50	7.65	8.26
14	7	7.13	51		6.69
15		7.05	52		7.75
16		7.48	53	6.12	7.09
17	8.78	8.42	54	6.3	6.64
18		6.35	55	< 5.70	6.12
19	7.61	7.29	56	7.73	7.92
20	7.36	7.04	57	8.7	8.51
21	8.84	8.56	58		6.46
22	< 5.70	6.91	59	8.49	8.42
23		6.34	60	8.13	8.37
24	8.54	8.58	61	5.9	6.47
25	8.77	8.57	62	6.88	7.3
26	9.14	8.32	63	6.8	7.03
27	8.67	8.31	64	6.84	7.21
28	9.21	9.29	65		< 6.09
29	8.52	8.66	66	9.49	8.99
30	8.4	8.26	67		7.18
31		7.79	68		7.48
32	7.84	8.6	69		7.09
33	7.87	7.85	70	9.19	8.8
34	< 5.70	< 6.12	71	7.16	6.9
35	6.01	< 6.00	72		7.83
36	5.97	< 6.00	73		6.73
37	6.91	6.6	74	8.54	7.92

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/SG2022/050633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D498/04 A61K31/553 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/050409 A1 (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]) 12 March 2020 (2020-03-12) the whole document -----	1-35
A	WO 2018/195397 A2 (KYN THERAPEUTICS [US]) 25 October 2018 (2018-10-25) the whole document -----	1-35

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2023

Date of mailing of the international search report

20/01/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/SG2022/050633

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020050409 A1	12-03-2020	AU 2019335968 A1	06-05-2021
		CA 3109610 A1	12-03-2020
		CN 112654627 A	13-04-2021
		EA 202190654 A1	27-05-2021
		EP 3847176 A1	14-07-2021
		IL 280821 A	29-04-2021
		JP 2021536482 A	27-12-2021
		KR 20210056373 A	18-05-2021
		SG 11202101963X A	30-03-2021
		TW 202035423 A	01-10-2020
		US 2021340157 A1	04-11-2021
		WO 2020050409 A1	12-03-2020
WO 2018195397 A2	25-10-2018	AU 2018256459 A1	07-11-2019
		BR 112019021992 A2	09-06-2020
		CA 3059939 A1	25-10-2018
		CL 2019003015 A1	27-03-2020
		CN 110831600 A	21-02-2020
		CO 2019011584 A2	18-02-2020
		EP 3612030 A2	26-02-2020
		JP 2020517734 A	18-06-2020
		JP 2022116319 A	09-08-2022
		KR 20190141722 A	24-12-2019
		SG 11201909710X A	28-11-2019
		TW 201841917 A	01-12-2018
		US 10689388 B1	23-06-2020
		US 2018327411 A1	15-11-2018
		US 2020331917 A1	22-10-2020
		WO 2018195397 A2	25-10-2018

フロントページの続き

(32)優先日 令和4年6月21日(2022.6.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

シンガポール(SG)

(31)優先権主張番号 10202250348V

(32)優先日 令和4年6月30日(2022.6.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

シンガポール(SG)

(31)優先権主張番号 10202250775C

(32)優先日 令和4年8月18日(2022.8.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関

シンガポール(SG)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,D E,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT, JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,T M,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 ストックス, マイケル

イギリス国, レスターシャー エルイー 1 4 2 イーワイ, グレート ダルビー, 2 7 ネザー エンド, エルム ツリー ファーム ハウス

(72)発明者 グラハム, マーク

イギリス国, レスターシャー エルイー 1 3 8 キューキュー, バロー オン ソアー, 7 3 サールミア ロード

(72)発明者 ヒッチン, ジェームス

イギリス国, ノッティンガム ノッティンガムシャー エヌジー 1 1 ジーエフ, ペニーフット ストリート, バイオシティー ノッティンガム, チャーンウッド モレキュラー内

(72)発明者 マキナリー, トム

イギリス国, ノッティンガム ノッティンガムシャー エヌジー 1 1 ジーエフ, ペニーフット ストリート, バイオシティー ノッティンガム, チャーンウッド モレキュラー内

(72)発明者 スイリブラシ, ヴィンチェンツォ

イタリア国, 9 0 0 2 0 パレルモ, カステッラーナ シークラ, 1 6, ヴィア アッキレ グランディ

(72)発明者 コンペイン, サンディ

イギリス国, ノッティンガム ノッティンガムシャー エヌジー 1 5 5 ビージー, 1 4 オックスフォード ストリート, フラット 2

(72)発明者 サラバティ, ダヴィデ

イタリア国, 4 3 0 1 8 パルマ, シッサ トレカザーリ, ロンコ カンポ カンネート, 6 6, ヴィア ベルトロッタ

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20