

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7516029号
(P7516029)

(45)発行日 令和6年7月16日(2024.7.16)

(24)登録日 令和6年7月5日(2024.7.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 1 6

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/519

請求項の数 59 外国語出願 (全152頁)

(21)出願番号	特願2019-205198(P2019-205198)	(73)特許権者	500049716
(22)出願日	令和1年11月13日(2019.11.13)		アムジェン・インコーポレーテツド
(65)公開番号	特開2020-90482(P2020-90482A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1
(43)公開日	令和2年6月11日(2020.6.11)		3 2 0, サウザンド オークス, ワン ア
審査請求日	令和4年11月10日(2022.11.10)		ムジェン センター ドライブ
(31)優先権主張番号	62/768,802	(74)代理人	110001173
(32)優先日	平成30年11月16日(2018.11.16)		弁理士法人川口国際特許事務所
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	アンドリュー・トーマス・パーソンズ
			アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1
			3 2 0-1 7 9 9、サウザンド・オーク
			ス、ワン・アムジェン・センター・ドラ
			イブ
		(72)発明者	ブライアン・マクニール・コ克蘭
			アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1
			3 2 0-1 7 9 9、サウザンド・オーク
			最終頁に続く

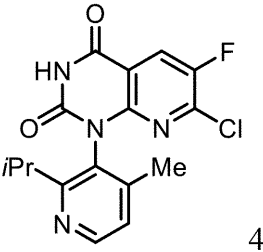
(54)【発明の名称】 K R A S G 1 2 C 阻害剤化合物の重要な中間体の改良合成法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

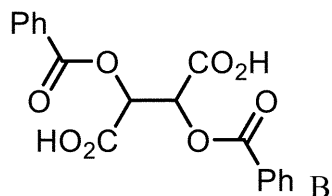
組成物であって、式4：

【化1】



の化合物、及び式B：

【化 2】



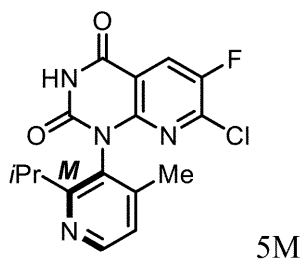
の化合物を含む組成物。

10

【請求項 2】

前記式 4 の化合物は式 5 M :

【化 3】



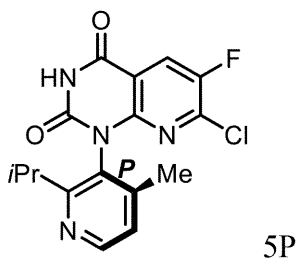
20

の化合物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記式 4 の化合物は式 5 P :

【化 4】



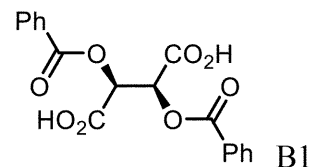
30

の化合物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記式 B の化合物は式 B 1 :

【化 5】



40

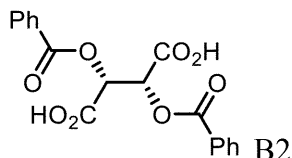
の化合物である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記式 B の化合物は式 B 2 :

50

【化 6】



の化合物である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物は、2 : 1 の比の前記式 4 の化合物と前記式 B の化合物とを含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 7】

前記組成物は 2-メチルテトラヒドロフランをさらに含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

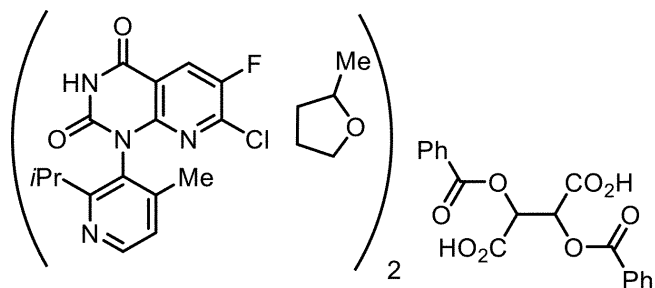
前記 2-メチルテトラヒドロフランと前記式 B の化合物との比は 2 : 1 である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記組成物は式：

【化 7】

20



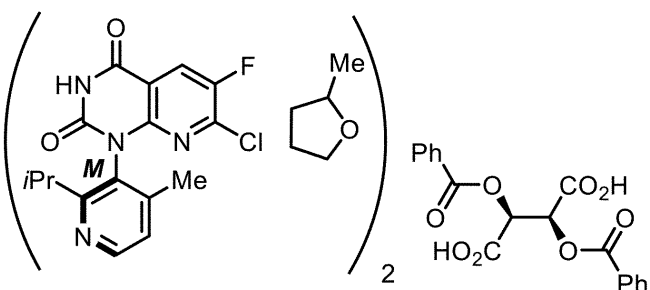
である、請求項 1 に記載の組成物。

30

【請求項 10】

前記組成物は式：

【化 8】



40

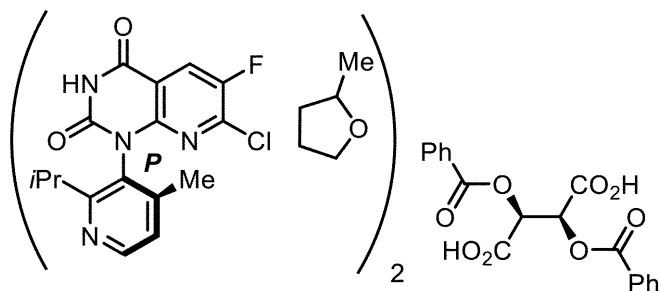
である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組成物は式：

50

【化 9】



10

である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記組成物は結晶状態である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

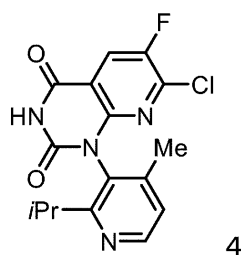
【請求項 1 3】

前記組成物は共結晶である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

式 4：

【化 1 0】



20

の化合物の製造方法であって、2，6-ジクロロ-5-フルオロ-N- { [4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]カルバモイル}ピリジン-3-カルボキサミドを、ナトリウムt-ブトキシドと混合し、前記式 4 の化合物を形成することを含む、方法。

30

【請求項 1 5】

1 モル当量の前記 2，6-ジクロロ-5-フルオロ-N- { [4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]カルバモイル}ピリジン-3-カルボキサミドを、2.0 モル当量の前記ナトリウムt-ブトキシドと混合する、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 2，6-ジクロロ-5-フルオロ-N- { [4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]カルバモイル}ピリジン-3-カルボキサミドを、溶媒中で前記ナトリウムt-ブトキシドと混合し、ここで、前記溶媒は 2-メチルテトラヒドロフランを含む、請求項 1 4 又は請求項 1 5 に記載の方法。

40

【請求項 1 7】

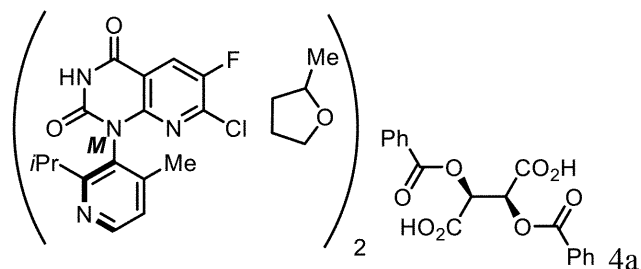
前記混合中、前記溶媒の温度を 5 ～ 10 °C に維持し、その後、23 °C にまで温め、3 時間攪拌する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

式 4 a：

50

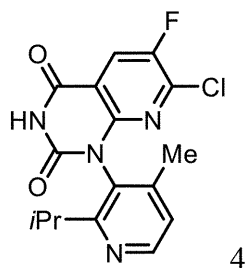
【化 1 1】



10

の組成物の製造方法であって、式 4：

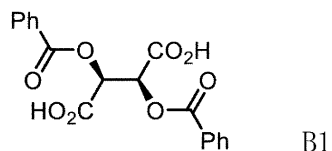
【化 1 2】



20

の化合物を、2-メチルテトラヒドロフランの存在下、式 B 1：

【化 1 3】



30

の化合物と混合し、前記式 4 a の組成物を形成することを含む、方法。

【請求項 1 9】

1. 0 モル当量の前記式 4 の化合物を、2. 0 モル当量の前記式 B 1 の化合物と混合する、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記式 4 の化合物及び前記式 B 1 の化合物を溶媒中で混合し、ここで、前記溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン及びヘプタンを含む、請求項 1 8 又は請求項 1 9 に記載の方法。

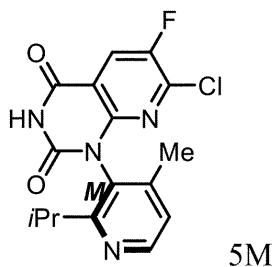
【請求項 2 1】

40

式 5 M：

50

【化 1 4】

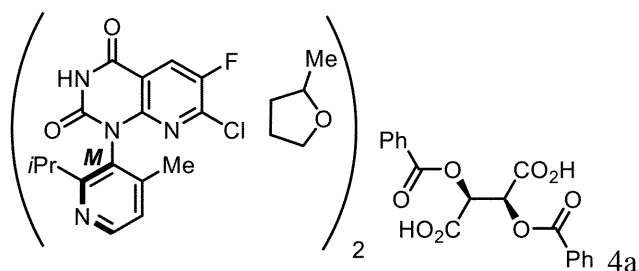


10

の化合物の製造方法であって、

式 4 a :

【化 1 5】



20

の組成物を塩基と混合し、前記式 5 M の化合物を形成することを含む、方法。

【請求項 2 2】

前記塩基は Na_2HPO_4 である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記塩基は NaHCO_3 である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

1. 0 モル当量の前記式 4 a の組成物を、2. 0 モル当量の前記塩基と混合する、請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

30

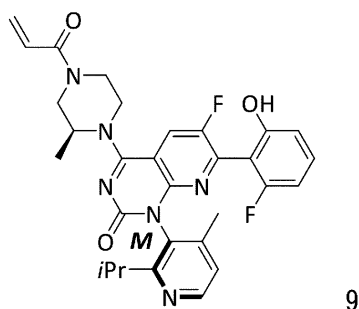
【請求項 2 5】

前記式 4 a の組成物を、溶媒中で前記塩基と混合し、ここで、前記溶媒は、メチル tert ブチルエーテル及び水を含む、請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

式 9 :

【化 1 6】



40

の化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法であって、7-クロロ-6-フルオロ-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを POCl_3 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミンと混合し、4, 7-ジクロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル

50

－４－メチルピリジン－３－イル）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２（１Ｈ）－オンを形成し、ここで、前記７－クロロ－６－フルオロ－１－〔４－メチル－２－（プロパン－２－イル）ピリジン－３－イル〕ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンは、７－クロロ－６－フルオロ－（１Ｍ）－１－〔４－メチル－２－（プロパン－２－イル）ピリジン－３－イル〕ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンで立体異性体的にリッチである、方法。

【請求項２７】

１モル当量の前記７－クロロ－６－フルオロ－１－〔４－メチル－２－（プロパン－２－イル）ピリジン－３－イル〕ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンを、１．２モル当量の前記ＰＯＣｌ_３と混合する、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】

１モル当量の前記７－クロロ－６－フルオロ－１－〔４－メチル－２－（プロパン－２－イル）ピリジン－３－イル〕ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンを、２．０モル当量の前記Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンと混合する、請求項２６又は請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】

前記７－クロロ－６－フルオロ－１－〔４－メチル－２－（プロパン－２－イル）ピリジン－３－イル〕ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン、前記ＰＯＣｌ_３及び前記Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを、溶媒中で混合し、ここで、前記溶媒はトルエンを含む、請求項２６～２８のいずれか一項に記載の方法。

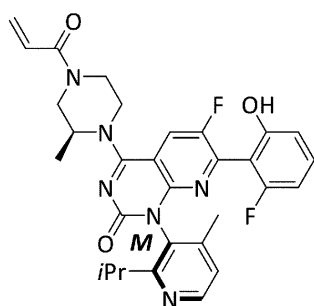
【請求項３０】

前記７－クロロ－６－フルオロ－１－〔４－メチル－２－（プロパン－２－イル）ピリジン－３－イル〕ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンは、実質的に立体異性体的に純粋な７－クロロ－６－フルオロ－（１Ｍ）－１－〔４－メチル－２－（プロパン－２－イル）ピリジン－３－イル〕ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンである、請求項２６～２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】

式９：

【化１７】



9

の化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法であって、４，７－ジクロロ－６－フルオロ－１－（２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２（１Ｈ）－オンをｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンと混合し、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－〔７－クロロ－６－フルオロ－１－〔４－メチル－２－（プロパン－２－イル）ピリジン－３－イル〕－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル〕－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを形成し、ここで、前記４，７－ジクロロ－６－フルオロ－１－（２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２（１Ｈ）－オンは、４，７－ジクロロ－６－フルオロ－（１Ｍ）－１－（２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２（１Ｈ）－オンで立体異性体的にリッチである

、方法。

【請求項 3 2】

1 モル当量の前記 4，7-ジクロロ-6-フルオロ-1-（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）ピリド〔2，3-d〕ピリミジン-2（1H）-オンを、1.1 モル当量の前記 *tert*-ブチル（3S）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートと混合する、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

1 モル当量の前記 4，7-ジクロロ-6-フルオロ-1-（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）ピリド〔2，3-d〕ピリミジン-2（1H）-オンを、1.0 モル当量の前記 N，N-ジイソプロピルエチルアミンと混合する、請求項 3 1 又は請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記 4，7-ジクロロ-6-フルオロ-1-（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）ピリド〔2，3-d〕ピリミジン-2（1H）-オン、*tert*-ブチル（3S）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、及び N，N-ジイソプロピルエチルアミンを、溶媒中で混合し、ここで、前記溶媒はトルエンを含む、請求項 3 1～3 3 のいずれか一項に記載の方法。

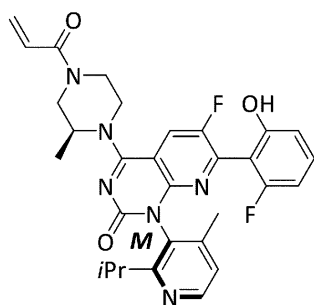
【請求項 3 5】

前記 4，7-ジクロロ-6-フルオロ-1-（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）ピリド〔2，3-d〕ピリミジン-2（1H）-オンは、実質的に立体異性的に純粋な 4，7-ジクロロ-6-フルオロ-（1M）-1-（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）ピリド〔2，3-d〕ピリミジン-2（1H）-オンである、請求項 3 1～3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

式 9：

【化 1 8】



9

の化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法であって、*tert*-ブチル（3S）-4-〔7-クロロ-6-フルオロ-1-〔4-メチル-2-（プロパン-2-イル）ピリジン-3-イル〕-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリド〔2，3-d〕ピリミジン-4-イル〕-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、トリフルオロ（2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル）ホウ酸カリウム、〔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）、及び酢酸カリウムを混合し、*tert*-ブチル（3S）-4-（6-フルオロ-7-（2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル）-1-〔4-メチル-2-（プロパン-2-イル）ピリジン-3-イル〕-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリド〔2，3-d〕ピリミジン-4-イル）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを形成し、ここで、前記 *tert*-ブチル（3S）-4-〔7-クロロ-6-フルオロ-1-〔4-メチル-2-（プロパン-2-イル）ピリジン-3-イル〕-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリド〔2，3-d〕ピリミジン-4-イル〕-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートは、*tert*-ブチル（3S）-4-〔7-クロロ-6-フルオロ-（1M）-1-〔4-メチル-2-（プロパン-2-イル）ピリ

ジン-3-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートで立体異性体的にリッチである、方法。

【請求項37】

1. 0モル当量の前記tert-ブチル(3S)-4-{7-クロロ-6-フルオロ-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、1.2モル当量の前記トリフルオロ(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)ホウ酸カリウムと混合する、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

1. 0モル当量の前記tert-ブチル(3S)-4-{7-クロロ-6-フルオロ-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、0.01モル当量の前記[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)と混合する、請求項36又は請求項37に記載の方法。

【請求項39】

1. 0モル当量の前記tert-ブチル(3S)-4-{7-クロロ-6-フルオロ-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、5.0モル当量の酢酸カリウムと混合する、請求項36~38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

前記tert-ブチル(3S)-4-{7-クロロ-6-フルオロ-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、前記トリフルオロ(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)ホウ酸カリウム、前記[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)、及び前記酢酸カリウムを、溶媒中で混合し、ここで、前記溶媒はジオキサンを含む、請求項36~39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項41】

前記tert-ブチル(3S)-4-{7-クロロ-6-フルオロ-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートは、実質的に立体異性的に純粋なtert-ブチル(3S)-4-{7-クロロ-6-フルオロ-(1M)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートである、請求項36~40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項42】

式9：

10

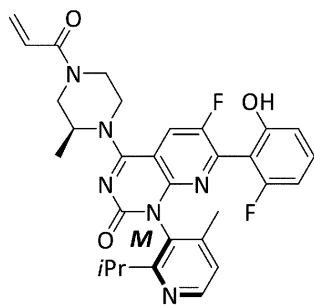
20

30

40

50

【化 19】



9

10

の化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法であって、tert-ブチル (3S) - 4 - {6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート及びトリフルオロ酢酸を混合し、6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S) - 2-メチルピペラジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド [2,3-d]ピリミジン-2 (1H)-オンを形成し、ここで、前記tert-ブチル (3S) - 4 - {6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートは、tert-ブチル (3S) - 4 - {6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)- (1M) - 1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートで立体異性性的にリッチである、方法。

20

【請求項 43】

前記tert-ブチル (3S) - 4 - {6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート及び前記トリフルオロ酢酸を、溶媒中で混合し、ここで、前記溶媒はジクロロメタンを含む、請求項 42 に記載の方法。

30

【請求項 44】

前記tert-ブチル (3S) - 4 - {6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートは、実質的に立体異性的に純粋なtert-ブチル (3S) - 4 - {6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)- (1M) - 1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートである、請求項 42 又は請求項 43 に記載の方法。

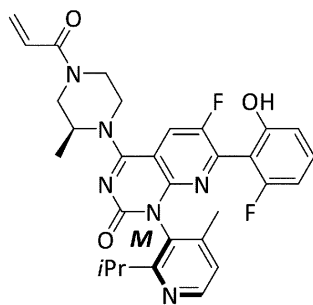
40

【請求項 45】

式 9 :

50

【化 20】



9

10

の化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法であって、6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを塩化アクリロイルと混合し、6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4-[(2S)-2-メチル-4-(プロブ-2-エノイル)ピペラジン-1-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを形成し、ここで、前記6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-1-[(1M)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンで立体異性的にリッチである、方法。

20

【請求項 46】

1. 0モル当量の前記6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを、1.3モル当量の塩化アクリロイルと混合する、請求項45に記載の方法。

30

【請求項 47】

前記6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン及び前記塩化アクリロイルを、溶媒中で混合し、ここで、前記溶媒はN-メチルピロリドンを含む、請求項45又は請求項46に記載の方法。

【請求項 48】

前記6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、実質的に立体異性的に純粋な6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-1-[(1M)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンである、請求項45～47のいずれか一項に記載の方法。

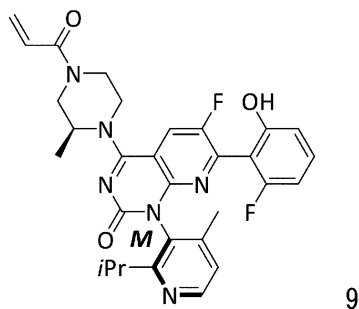
40

【請求項 49】

式 9：

50

【化 2 1】



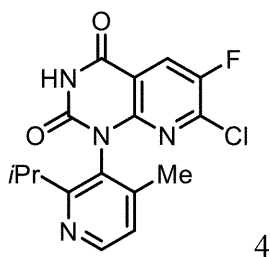
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法であって、請求項 1 4 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の方法を含む、方法。

【請求項 5 0】

組成物であって、式 4：

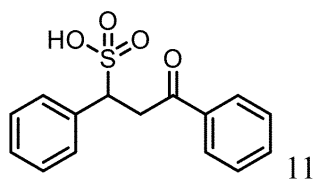
【化 2 2】



20

の化合物、及び式 1 1：

【化 2 3】



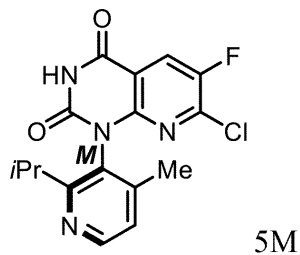
30

の化合物を含む組成物。

【請求項 5 1】

前記式 4 の化合物は式 5 M：

【化 2 4】



40

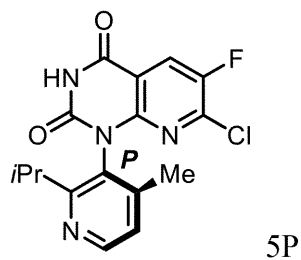
の化合物である、請求項 5 0 の組成物。

【請求項 5 2】

前記式 4 の化合物は式 5 P：

50

【化 2 5】



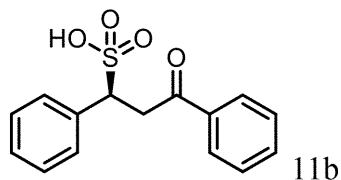
の化合物である、請求項 5 0 の組成物。

10

【請求項 5 3】

前記式 1 1 の化合物は式 1 1 b :

【化 2 6】



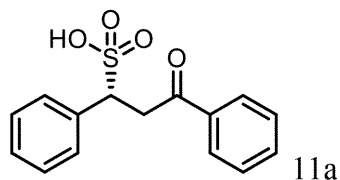
20

の化合物である、請求項 5 0 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記式 1 1 の化合物は式 1 1 a :

【化 2 7】



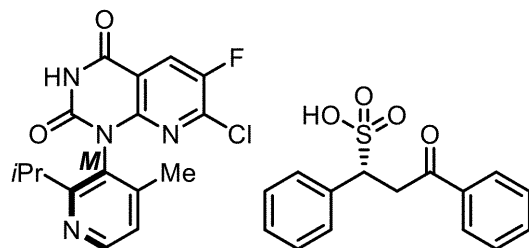
30

の化合物である、請求項 5 0 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記組成物は式 :

【化 2 8】



40

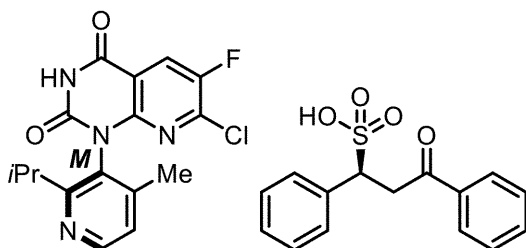
である、請求項 5 0 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記組成物は式 :

50

【化 2 9】



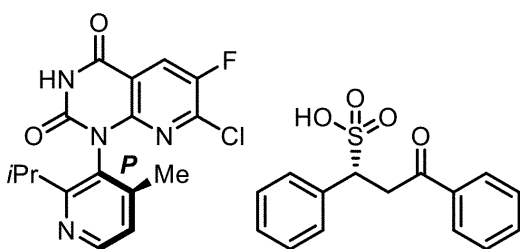
10

である、請求項 5 0 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記組成物は式：

【化 3 0】



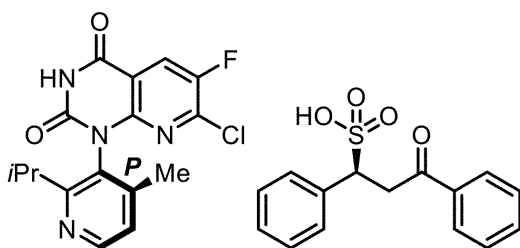
20

である、請求項 5 0 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記組成物は式：

【化 3 1】



30

である、請求項 5 0 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記組成物は、1 : 1 の比の前記式 4 の化合物と前記式 1 1 の化合物とを含む、請求項 5 0 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

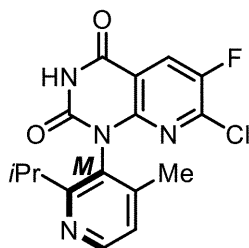
40

【0 0 0 1】

本発明は、K R A S G 1 2 C 変異を阻害する化合物の合成に有用な、下記の構造を有する、化合物 5 M などの中間体化合物を調製するための、改良された効率的でスケーラブルな方法に関する。

50

【化 1】



【背景技術】

10

【0002】

KRAS遺伝子変異は、膵臓がん、肺腺がん、結腸直腸がん、胆嚢がん、甲状腺がん、及び胆管がんで一般的である。KRAS変異はまた、NSCLC患者の約25%において観察され、いくつかの研究では、KRAS変異がNSCLC患者の負の予後因子であることを示している。最近、V-Ki-ras2 Kirstenラット肉腫ウイルス癌遺伝子相同体(KRAS)変異は、結腸直腸がんにおける上皮成長因子受容体(EGFR)標的療法に対する耐性を付与することが見出されており、したがって、KRASの変異状態は、重要な情報をTKI療法の処方前に提供することができる。まとめると、膵臓がん、肺腺がん、又は結腸直腸がんを有する患者、特にKRAS変異を特徴とするがんを有すると診断された患者、及び化学療法後にまで進行した患者を含む患者のための新しい医学的治療が必要とされている。

20

【図面の簡単な説明】

【0003】

【図1】図1は、組成物4aの結晶配置を示す。

【図2-1】図2-1は、ジオンラセミ体A~E型のXRPDオーバーレイを示す。

【図2-2】図2-2は、(1S)-(−)-カンファン酸共結晶のXRPDオーバーレイを示す。

【図2-3】図2-3は、(+)-2,3-ジベンゾイル-D-酒石酸共結晶のXRPDオーバーレイを示す。

【図2-4】図2-4は、D-(+)-リンゴ酸共結晶のXRPDオーバーレイを示す。

30

【図2-5】図2-5は、異なる温度でのM-ジオン共結晶のXRPDオーバーレイを示す。

【図2-6】図2-6は、異なる温度でのP-ジオン共結晶のXRPDオーバーレイを示す。

【図2-7】図2-7は、異なる温度でのM-ジオン共結晶とP-ジオン共結晶の混合物のXRPDオーバーレイを示す。

【図2-8】図2-8は、異なる温度(I/II)でのジオンラセミ体のXRPDオーバーレイを示す。

【図2-9】図2-9は、異なる温度(II/II)でのジオンラセミ体のXRPDオーバーレイを示す。

40

【図2-10】図2-10は、M/P-ジオン共結晶の三元相図を示す。

【図2-11】図2-11は、M/P-ジオンの三元相図を示す。

【図3-1】図3-1は、ジオンラセミ体A型のXRPDを示す。

【図3-2】図3-2は、ジオンラセミ体A型のTGA/DSCオーバーレイを示す。

【図3-3】図3-3は、ジオンラセミ体A型の¹H NMRスペクトルを示す。

【図3-4】図3-4は、ジオンラセミ体A型のPLM像を示す。

【図3-5】図3-5は、ジオンラセミ体B型のXRPDを示す。

【図3-6】図3-6は、ジオンラセミ体B型のTGA/DSCオーバーレイを示す。

【図3-7】図3-7は、ジオンラセミ体B型の¹H NMRスペクトルを示す。

【図3-8】図3-8は、ジオンラセミ体C型のXRPDを示す。

50

- 【図3-9】図3-9は、ジオンラセミ体C型のTGA/DSCオーバーレイを示す。
- 【図3-10】図3-10は、ジオンラセミ体C型の ^1H NMRスペクトルを示す。
- 【図3-11】図3-11は、ジオンラセミ体D型のXRPDを示す。
- 【図3-12】図3-12は、ジオンラセミ体D型のTGA/DSCオーバーレイを示す。
- 【図3-13】図3-13は、ジオンラセミ体D型の ^1H NMRスペクトルを示す。
- 【図3-14】図3-14は、ジオンラセミ体E型のXRPDオーバーレイを示す。
- 【図3-15】図3-15は、ジオンラセミ体E型のTGA/DSCオーバーレイを示す。
- 【図3-16】図3-16は、ジオンラセミ体E型の ^1H NMRスペクトルを示す。
- 【図3-17】図3-17は、M-ジオン共結晶A型のXRPDを示す。
- 【図3-18】図3-18は、M-ジオン共結晶A型のTGA/DSCオーバーレイを示す。
- 【図3-19】図3-19は、M-ジオン共結晶A型の ^1H NMRスペクトルを示す。
- 【図3-20】図3-20は、P-ジオン共結晶A型のXRPDを示す。
- 【図3-21】図3-21は、P-ジオン共結晶A型のTGA/DSCオーバーレイを示す。
- 【図3-22】図3-22は、P-ジオン共結晶A型の ^1H NMRスペクトルを示す。
- 【図3-23】図3-23は、ジオンラセミ体形態のXRPDオーバーレイを示す。
- 【図3-24】図3-24は、競合スラリー試料のXRPDを示す。
- 【図3-25】図3-25は、調製されたP-ジオン共結晶のXRPDオーバーレイを示す。
- 【図3-26】図3-26は、M/P-ジオン共結晶の ^1H NMRスペクトルオーバーレイを示す。
- 【図3-27】図3-27は、調製されたP-ジオン共結晶のXRPDオーバーレイを示す。
- 【図4-1】図4-1は、M-ジオンDBTA共結晶の結晶形態の相互変化図である。
- 【図5-1】図5-1は、M-ジオンDBTA共結晶の結晶形態（A～E型）のXRPDオーバーレイを示す。
- 【図5-2】図5-2は、M-ジオンDBTA共結晶の結晶形態（F～K型）のXRPDオーバーレイを示す。
- 【図5-3】図5-3は、M-ジオンDBTA共結晶の結晶形態（L～Q型）のXRPDオーバーレイを示す。
- 【図5-4】図5-4は、A型のXRPDパターンを示す。
- 【図5-5】図5-5は、A型のTGA/DSC曲線を示す。
- 【図5-6】図5-6は、A型の ^1H NMRを示す。
- 【図5-7】図5-7は、B型のXRPDオーバーレイを示す。
- 【図5-8】図5-8は、B型のTGA/DSC曲線を示す。
- 【図5-9】図5-9は、B型の ^1H NMRを示す。
- 【図5-10】図5-10は、C型のXRPDパターンを示す。
- 【図5-11】図5-11は、C型のTGA/DSC曲線を示す。
- 【図5-12】図5-12は、C型の ^1H NMRを示す。
- 【図5-13】図5-13は、D型のXRPDパターンを示す。
- 【図5-14】図5-14は、D型のTGA/DSC曲線を示す。
- 【図5-15】図5-15は、D型の ^1H NMRを示す。
- 【図5-16】図5-16は、E型のXRPDパターンを示す。
- 【図5-17】図5-17は、E型のTGA/DSC曲線を示す。
- 【図5-18】図5-18は、E型の ^1H NMRを示す。
- 【図5-19】図5-19は、F型のXRPDパターンを示す。
- 【図5-20】図5-20は、F型のTGA/DSC曲線を示す。
- 【図5-21】図5-21は、F型の ^1H NMRを示す。
- 【図5-22】図5-22は、G型のXRPDパターンを示す。

10

20

30

40

50

- 【図 5-23】図 5-23 は、G 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-24】図 5-24 は、G 型の ^1H NMR を示す。
 【図 5-25】図 5-25 は、H 型の XRPD パターンを示す。
 【図 5-26】図 5-26 は、H 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-27】図 5-27 は、H 型の ^1H NMR を示す。
 【図 5-28】図 5-28 は、I 型の XRPD パターンを示す。
 【図 5-29】図 5-29 は、I 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-30】図 5-30 は、I 型の ^1H NMR を示す。
 【図 5-31】図 5-31 は、J 型の XRPD パターンを示す。
 【図 5-32】図 5-32 は、J 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-33】図 5-33 は、J 型の ^1H NMR を示す。
 【図 5-34】図 5-34 は、K 型の XRPD パターンを示す。
 【図 5-35】図 5-35 は、K 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-36】図 5-36 は、K 型の ^1H NMR を示す。
 【図 5-37】図 5-37 は、L 型の XRPD パターンを示す。
 【図 5-38】図 5-38 は、L 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-39】図 5-39 は、L 型の ^1H NMR を示す。
 【図 5-40】図 5-40 は、M 型の XRPD パターンを示す。
 【図 5-41】図 5-41 は、M 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-42】図 5-42 は、M 型の ^1H NMR を示す。
 【図 5-43】図 5-43 は、N 型の XRPD パターンを示す。
 【図 5-44】図 5-44 は、N 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-45】図 5-45 は、N 型の ^1H NMR を示す。
 【図 5-46】図 5-46 は、O 型の XRPD パターンを示す。
 【図 5-47】図 5-47 は、O 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-48】図 5-48 は、O 型の ^1H NMR を示す。
 【図 5-49】図 5-49 は、P 型の XRPD パターンを示す。
 【図 5-50】図 5-50 は、P 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-51】図 5-51 は、P 型の ^1H NMR を示す。
 【図 5-52】図 5-52 は、Q 型の XRPD パターンを示す。
 【図 5-53】図 5-53 は、Q 型の TGA/DSC 曲線を示す。
 【図 5-54】図 5-54 は、Q 型の ^1H NMR を示す。

10

20

30

【図 6-1】図 6-1 は、1, 3-ジフェニル-3-オキソプロパンスルホン酸による分割からの M-5 の HPLC を示す。

【図 6-2】図 6-2 は、1, 3-ジフェニル-3-オキソプロパンスルホン酸による分割からの 5 (P-アトロプ異性体過剰) の HPLC を示す。

【発明の概要】

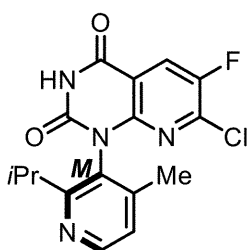
【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、下記の化学構造

40

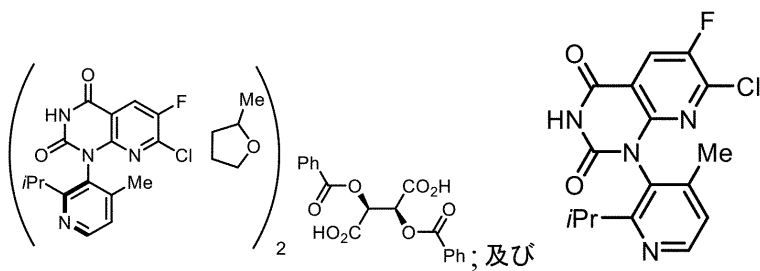
【化 2】



を有する化合物、並びにその重要な中間体、すなわち、下記の化学構造

50

【化 3】



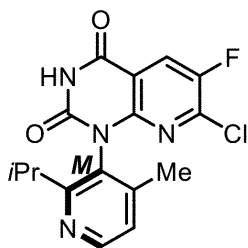
を含む組成物及び化合物の改良調製法に関する。

10

【0005】

本発明はさらに、下記の化学構造

【化 4】



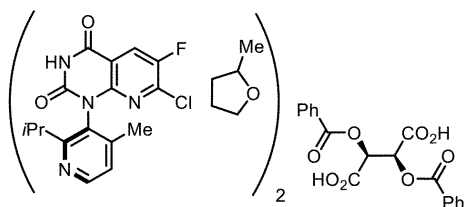
20

を有する化合物 5 M の調製方法に関する。

【0006】

本発明はさらに、構造

【化 5】



30

を含む組成物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0007】

定義

略語：以下の略語が本明細書で使用され得る：

【0008】

40

50

【表 1】

ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
aq 又は aq.	水性(の)
BOC 又は Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
BuOH	n-ブタノール
BuOAc	酢酸ブチル
cpme	シクロペンチルメチルエーテル
CHCl ₃	トリクロロメタン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DABCO	1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン
DCM	ジクロロメタン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf, DPPF 又は dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
eq 又は eq. 又は equiv.	等量
ESI 又は ES	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
g	グラム
h	時間
H ₂ O	水
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
iPr	イソプロピル

10

20

30

40

【 0 0 0 9 】

50

【表 2】

IPA	イソプロピルアルコール
IPAc	酢酸イソプロピル
iPr ₂ NEt または DIPEA	N-エチルジイソプロピルアミン(ヒューニツヒ塩基)
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラジド
KOAc	酢酸カリウム
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
ローソン試薬	2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-2,4-ジチオキソ-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン、2,4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン 2,4-ジスルフィド
LC MS, LCMS, LC-MS または LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析
LG	脱離基 (例えば、ハロゲン、メシラート、トリフラート)
LHMDS または LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
m/z	質量電荷比
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
Met	クロスカップリング用の金属種 (例えば、MgX、ZnX、Sn R ₃ 、SiR ₃ 、B(OR) ₂)
2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
mg	ミリグラム
min	分
MIBK	4-メチル-2-ペンタノン
mL	ミリリットル
MS	質量スペクトル
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
n-BuLi	n-ブチリチウム
NaHMDS	ナトリウムヘキサメチルジシラジド
NBS	N-ブロモコハク酸イミド
NCS	N-クロロコハク酸イミド
NMR	核磁気共鳴
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

【 0 0 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 3】

Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	[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)、ジクロロメタン付加体
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0)
Ph	フェニル
PR 又は PG 又は Prot. 基	保護基
rbf	丸底フラスコ
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー
RT 又は rt	室温
sat. 又は satd.	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
SPhos Pd G3 又は SPhos G3	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホネート
TBAF	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -テトラメチル- <i>O</i> -(ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムテトラフルオロボラート
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -ブタノール
TEA 又は Et ₃ N	トリメチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
UV	紫外線
XRPD	X 線粉末回折

【0011】

本発明を説明する文脈における（特に、特許請求の範囲の文脈における）用語「1つの（a）」、「1つの（an）」、「その（the）」、及び同様の指示対象の使用は、別段の指示がない限り、単数形及び複数形の両方を包含するものと解釈されるべきである。本明細書中の値の範囲の記載は、本明細書中で別段の指示がない限り、単に、その範囲内に入る各別個の値を個々に言及する簡潔な方法としての役割を果たすことを意図しているにすぎず、各別個の値は、本明細書中で個々に列挙されたかのように、本明細書中に組み込まれる。本明細書で提供されるあらゆる例、又は例示的な言語（例えば、「～など（such as）」）の使用は、本発明をより良く説明することを意図しており、特に言及しない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書中の言語は、言及していないかなる要素も本発明の実施に必須であると指示していると解釈されてはならない。

【0012】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖状及び分岐状のC₁～C₈炭化水素基、例えば、以下に限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-

メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、及び2-エチルブチルを指す。用語 $C_m \sim n$ は、アルキル基が「m」～「n」個の炭素原子を有することを意味する。「アルキレン」という用語は、置換基を有するアルキル基を指す。アルキル（例えば、メチル）又はアルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）基は、例えば、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $-NC$ 、アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-OCCO C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから独立して選択される、1個以上、通常1～3個で置換され得る。「ハロアルキル」という用語は、具体的には、アルキル基の水素原子の少なくとも1個、例えば、1～6個、又は全てがハロ原子で置換されているアルキル基を指す。

10

【0013】

「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は、それぞれ二重結合又は三重結合をさらに含むアルキル基を示す。

【0014】

本明細書で使用される場合、「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを指す。「アルコキシ」という用語は、 $-OR$ （ここで、Rはアルキルである）として定義される。

【0015】

本明細書で使用される場合、「アミノ」又は「アミン」という用語は、互換的に $-NR_2$ 基（ここで、各Rは、例えば、H又は置換基である）を指す。いくつかの実施形態では、アミノ基はさらに置換されて、アンモニウムイオン、例えば、 NR_3^+ を形成する。アンモニウム部分は、「アミノ」又は「アミン」の定義に特に含まれる。置換基は、例えば、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミド、又はカルボキシレートであり得る。R基はさらに、例えば、ハロ、シアノ、アルケニル、アルキニル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、尿素、カルボニル、カルボキシレート、アミン、及びアミドから選択される1個以上、例えば、1～4個の基でさらに置換され得る。「アミド」又は「アミド」基は、アミン又はアミノ基に類似するが、 $C(O)$ 、例えば、 $-C(O)NR_2$ をさらに含む基を互換的に指す。

20

30

【0016】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、 $C_6 \sim 14$ 単環式又は多環式芳香族基、好ましくは $C_6 \sim 10$ 単環式若しくは二環式芳香族基、又は $C_{10} \sim 14$ 多環式芳香族基を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ビフェニル、及びテルフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。アリールはまた、ここで、1つの環は芳香環であり、他は飽和環、部分不飽和環、又は芳香環である、 $C_{10} \sim 14$ の二環式及び三環式炭素環、例えば、ジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、又はテトラヒドロナフチル（テトラリニル）を指す。特に明記しない限り、アリール基は、例えば、ハロ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OH$ 、アルコキシ、アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-OCCO C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ アリール、及び $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから独立して選択される1個以上、特に1～4個の基で置換されていてもよい。

40

【0017】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、単環式又は多環式の非芳香族炭素環（ここで、多環式環は、縮合、架橋、又はスピロであり得る）を指す。炭素環は、3～10個の炭素環原子を有し得る。考えられる炭素環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル

50

、及びシクロノニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0018】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、3個以上（例えば、3～12個、4～10個、4～8個、又は5～7個）の全原子を含有し、そのうちの1～5個（例えば、1、2、3、4、又は5個）の原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される単環式又は多環式（例えば、二環式）で飽和又は部分不飽和の環系を意味する。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジヒドロピロリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロピリジニル、オキサシクロヘプチル、ジオキサシクロヘプチル、チアシクロヘプチル、及びジアザシクロヘプチルが挙げられる。

10

【0019】

特に明記しない限り、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、非置換であっても、1個以上、特に1～4個の基で置換されていてもよい。いくつかの考えられる置換基としては、ハロ、 $C_1\sim 8$ アルキル、 $C_2\sim 8$ アルケニル、 $C_2\sim 8$ アルキニル、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OH$ 、アルコキシ、アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1\sim C_8$ アルキル、 $-OCOC_1\sim C_8$ アルキル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5\sim C_{10}$ アリール、及び $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールが挙げられる。

【0020】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、1～3個の芳香環を含み、芳香環中に窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～4個（例えば、1、2、3、又は4個）のヘテロ原子を含む単環式又は多環式（例えば、二環式）の環系を指す。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、5～20個、5～15個、5～10個、又は5～7個の原子を有する。ヘテロアリールはまた、1つの環は芳香環であり、他は飽和環、部分不飽和環、又は芳香環である、 $C_{10}\sim 14$ の二環式及び三環式環を指す。ヘテロアリール基の例としては、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロピリジル、キノリニル、キノキサリニル、キアゾリニル、チアジアゾロピリミジル、及びチエノピリジルが挙げられるが、これらに限定されない。特に明記しない限り、ヘテロアリール基は、非置換であっても、1個以上、特に1～4個又は1若しくは2個の置換基で置換されていてもよい。考えられる置換基としては、ハロ、 $C_1\sim 8$ アルキル、 $C_2\sim 8$ アルケニル、 $C_2\sim 8$ アルキニル、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OH$ 、アルコキシ、アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1\sim C_8$ アルキル、 $-OCOC_1\sim C_8$ アルキル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5\sim C_{10}$ アリール、及び $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールが挙げられる。

20

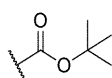
30

40

【0021】

本明細書で使用される場合、用語 Boc は、以下の構造を指す。

【化6】



【0022】

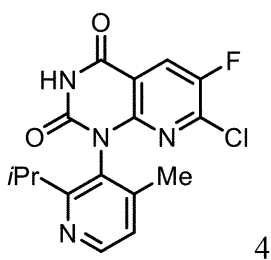
50

実施形態

実施形態 1

本発明の一実施形態では、本発明は、組成物であって、式 4

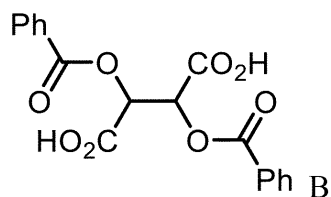
【化 7】



10

の化合物、及び式 B

【化 8】



20

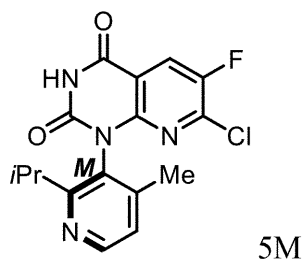
の化合物を含む組成物を含む。

【 0 0 2 3 】

実施形態 2

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 4 の化合物が式 5 M

【化 9】



30

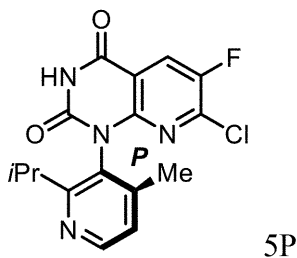
の化合物である、実施形態 1 の組成物を含む。

【 0 0 2 4 】

実施形態 3

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 4 の化合物が式 5 P

【化 1 0】



40

50

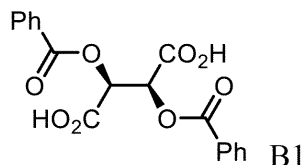
の化合物である、実施形態 1 の組成物を含む。

【0025】

実施形態 4

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 B の化合物が式 B 1

【化 1 1】



10

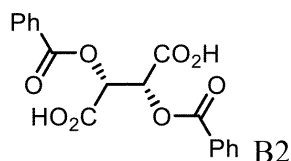
の化合物である、実施形態 1～3 のいずれか 1 つの組成物を含む。

【0026】

実施形態 5

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 B の化合物が式 B 2

【化 1 2】



20

の化合物である、実施形態 1～3 のいずれか 1 つの組成物を含む。

【0027】

実施形態 6

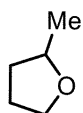
本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が 2 : 1 の比の式 4 の化合物と式 B の化合物とを含む、実施形態 1～5 のいずれか 1 つの組成物を含む。

【0028】

実施形態 7

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が式

【化 1 3】



30

を有する 2-メチルテトラヒドロフランをさらに含む、実施形態 1～6 のいずれか 1 つの組成物を含む。

【0029】

実施形態 8

本発明の別の実施形態では、本発明は、2-メチルテトラヒドロフランと式 B の化合物との比が 2 : 1 である、実施形態 1～7 のいずれか 1 つの組成物を含む。

【0030】

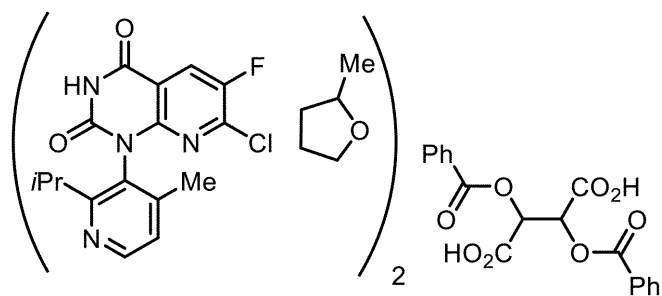
実施形態 9

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が式

40

50

【化 1 4】



10

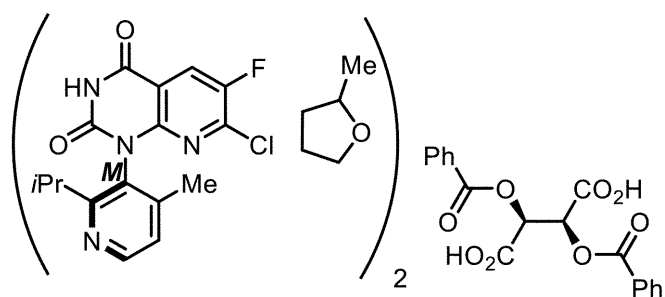
を有する、実施形態 1 の組成物を含む。

【 0 0 3 1】

実施形態 1 0

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が式

【化 1 5】



20

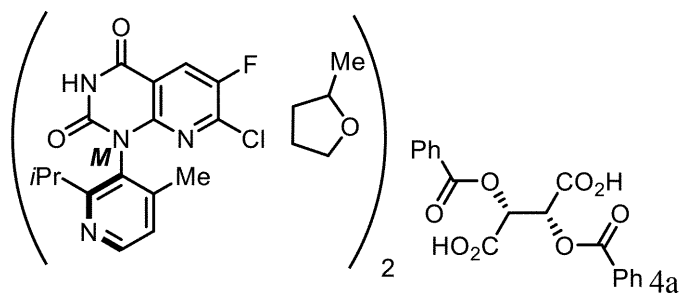
を有する、実施形態 9 の組成物を含む。

【 0 0 3 2】

実施形態 1 1

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が式

【化 1 6】



40

を有する、実施形態 9 の組成物を含む。

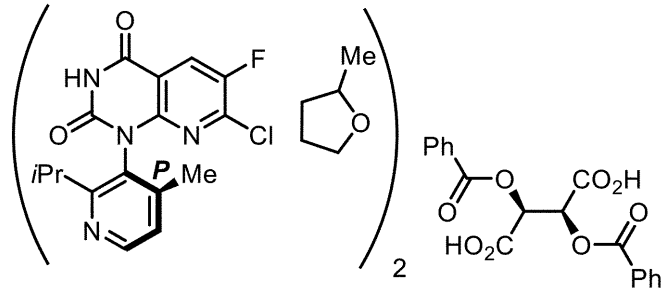
【 0 0 3 3】

実施形態 1 2

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が式

50

【化 17】



10

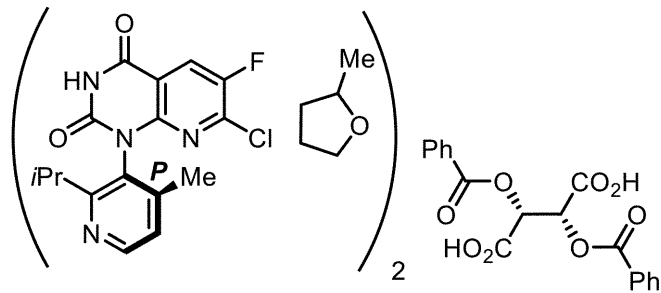
を有する、実施形態 9 の組成物を含む。

【 0 0 3 4 】

実施形態 13

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が式

【化 18】



20

を有する、実施形態 9 の組成物を含む。

【 0 0 3 5 】

実施形態 14

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が結晶状態である、実施形態 1 ～ 13 のいずれか 1 つの組成物を含む。

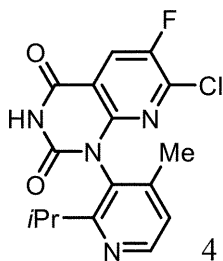
30

【 0 0 3 6 】

実施形態 15

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 4 a の組成物の製造方法であって、下記の化学構造

【化 19】

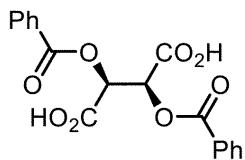


40

を有する化合物 4 を、2-メチルテトラヒドロフランの存在下、式

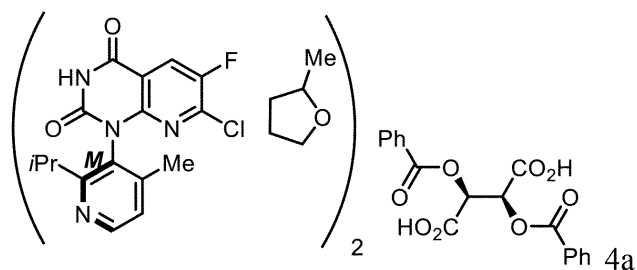
50

【化 2 0】



を有する化合物 B 1 と反応させて、構造

【化 2 1】



10

を有する式 4 a の組成物を形成することを含む方法を含む。

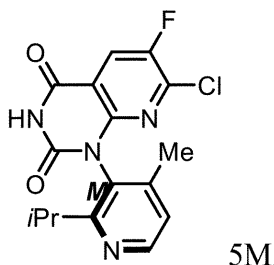
【 0 0 3 7】

20

実施形態 1 6

本発明の別の実施形態では、本発明は、下記の化学構造

【化 2 2】

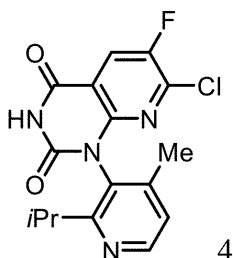


30

を有する式 5 M の化合物を得る方法であって、

a) 下記の化学構造

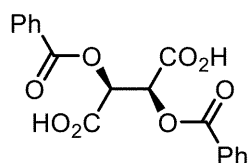
【化 2 3】



40

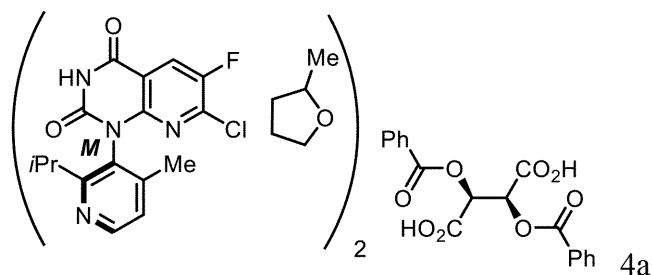
を有する化合物 4 を、2-メチルテトラヒドロフランの存在下、式

【化 2 4】



50

を有する化合物 B 1 と反応させて、構造
【化 2 5】



10

を有する式 4 a の組成物を結晶として形成すること；

b) 組成物 4 a を単離すること；

c) 単離された組成物 4 a を塩基で処理して、式 5 M の化合物を生成すること
を含む方法を含む。

【0038】

実施形態 1 7

本発明の別の実施形態では、本発明は、塩基が Na_2HPO_4 である、実施形態 1 6 に記載の方法を含む。

【0039】

20

実施形態 1 8

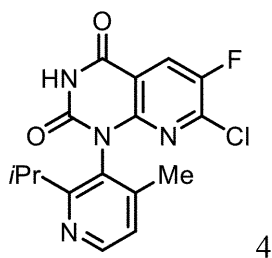
本発明の別の実施形態では、本発明は、塩基が NaHCO_3 である、実施形態 1 6 に記載の方法を含む。

【0040】

実施形態 1 9

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物であって、式 4

【化 2 6】

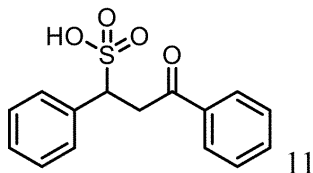


4

30

の化合物、及び式 1 1

【化 2 7】



11

40

の化合物を含む組成物を含む。

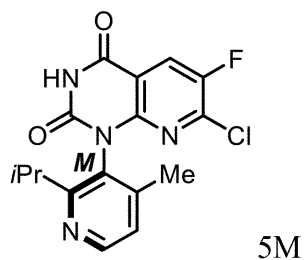
【0041】

実施形態 2 0

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 4 の化合物が式 5 M

50

【化 2 8】



の化合物である、実施形態 19 の組成物を含む。

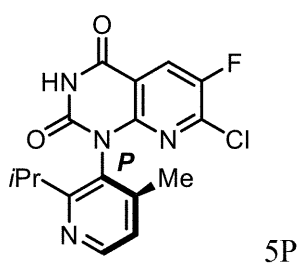
10

【0042】

実施形態 21

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 4 の化合物が式 5 P

【化 2 9】



20

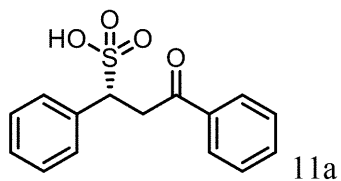
の化合物である、実施形態 19 の組成物を含む。

【0043】

実施形態 22

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 11 の化合物が式 11 a

【化 3 0】



30

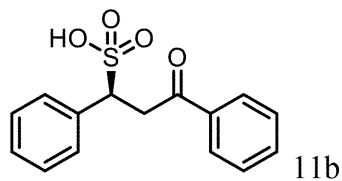
の化合物である、実施形態 19 ~ 21 のいずれか 1 つの組成物を含む。

【0044】

実施形態 23

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 11 の化合物が式 11 b

【化 3 1】



40

の化合物である、実施形態 19 ~ 21 のいずれか 1 つの組成物を含む。

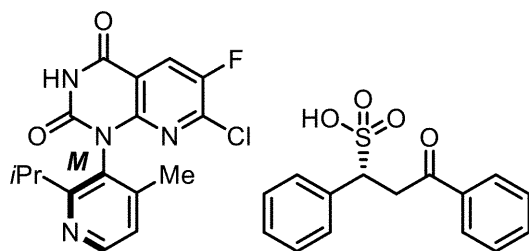
【0045】

実施形態 24

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が式

50

【化 3 2】



を有する、実施形態 19 の組成物を含む。

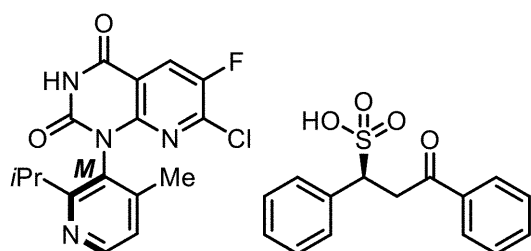
10

【 0 0 4 6】

実施形態 25

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が式

【化 3 3】



20

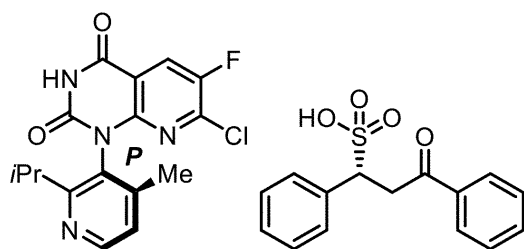
を有する、実施形態 19 の組成物を含む。

【 0 0 4 7】

実施形態 26

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が式

【化 3 4】



30

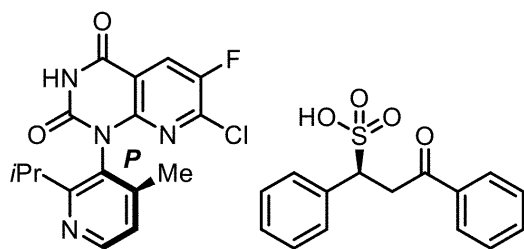
を有する、実施形態 19 の組成物を含む。

【 0 0 4 8】

実施形態 27

本発明の別の実施形態では、本発明は、組成物が式

【化 3 5】



40

を有する、実施形態 19 の組成物を含む。

【 0 0 4 9】

50

実施形態 28

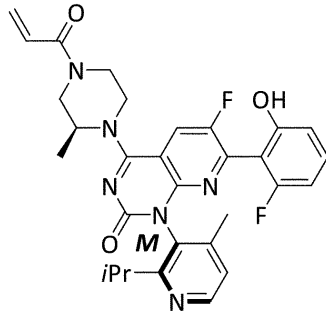
本発明の別の実施形態では、本発明は、1 : 1 の比の式 4 の化合物と式 11 の化合物とを含む、実施形態 19 ~ 27 のいずれか 1 つの組成物を含む。

【0050】

実施形態 29

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 5 M の化合物を使用して、式

【化 36】



を有する化合物を生成する、実施形態 16 の方法を含む。

【0051】

本開示の化合物

以下により詳細に説明する構造を有する K R A S 阻害剤を、本明細書において提供する。

【0052】

本明細書に開示する化合物は、本明細書に開示する化合物の 1 つ以上の原子が、同じ原子番号を有するが、天然に通常見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換されている、薬学的に許容される同位体標識化合物を全て含む。開示する化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び ^{125}I が挙げられる。これらの放射性標識化合物は例えば、作用の部位若しくは様式、又は薬理学的に重要な作用部位への結合親和性を特徴付けることによって、化合物の有効性を決定又は測定するのを助けるために有用であり得る。本開示の特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み込む化合物は、薬物及び／又は基質組織分布の研究において有用である。放射性同位体のトリチウム、すなわち ^3H 、及び炭素-14、すなわち ^{14}C は、それらの組み込みの容易さ及び検出の容易な手段の観点から、この目的に特に有用である。

【0053】

重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、増加したインビボ半減期又は減少した投薬必要量から生じる特定の治療上の利点を提供し得るため、いくつかの状況においては好ましい。

【0054】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N などの陽電子放出同位体による置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出トポグラフィー（PET）研究において有用であり得る。構造（I）の同位体標識化合物は一般に、当業者に知られた従来の技術によって、又は以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、以下に記載する調製及び実施例に記載されるものと類似のプロセスによって調製され得る。

【0055】

本明細書に開示する同位体標識化合物は一般に、当業者に知られた従来の技術によって、又は以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して添付の実施例及びスキームに記載されるものと類似のプロセスによって調製され得る。

【0056】

10

20

30

40

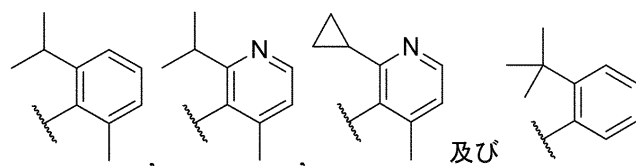
50

本明細書に開示される化合物のいくつかは、光学異性体及び立体配座異性体（又は、コンフォーマー）を含む立体異性体（すなわち、原子の空間配置のみが異なる異性体）として存在し得る。本明細書に開示する化合物は、全ての立体異性体を、純粋な個々の立体異性体調製物としても、各々がリッチの調製物としても、また、そのような立体異性体のラセミ混合物としても、当業者に知られた方法に従って分割し得る個々のジアステレオマー及びエナンチオマーとしても含む。さらに、本明細書に開示する化合物は、それら化合物の全ての互変異性型を含む。

【0057】

本明細書中に開示する化合物のいくつかは、分子の他の部分との立体相互作用の結果として、分子中の単結合の周りの回転が妨げられるか、又は非常に遅くされる場合に生じる立体配座異性体であるアトロプ異性体として存在し得る。本明細書に開示する化合物は、全てのアトロプ異性体を、純粋な個々のアトロプ異性体調製物としても、それぞれがリッチの調製物としても、又はそれぞれの非特異的混合物としても含む。単結合の周りの回転障壁が十分に高く、配座間の相互変換が十分に遅い場合、異性体種の分割及び単離が可能であり得る。例えば、以下に限定されないが、下記の基が回転を制限し得る。

【化37】



【0058】

「一水和物」という用語は、約1つの水分子が結合した化合物9の塩を意味する。当業者であれば、結合する水分子の正確な数は、温度、圧力、及び他の環境の影響が変化すると、いつでもわずかに変化し得ることを理解しているであろう。結合する水分子の数のわずかな変化は全て、本発明の範囲内であると考えられる。

【0059】

「二水和物」という用語は、約2つの水分子が結合した化合物9の塩を意味する。当業者であれば、結合する水分子の正確な数は、温度、圧力、及び他の環境の影響が変化すると、いつでもわずかに変化し得ることを理解しているであろう。結合する水分子の数のわずかな変化は全て、本発明の範囲内であると考えられる。

【0060】

「共結晶」という用語は、周囲温度（20℃～25℃、好ましくは20℃）で2つ以上の化合物を含む結晶性材料を意味し、そのうちの少なくとも2つは弱い相互作用によって結合しており、化合物のうちの少なくとも1つは共結晶形成剤であり、その他は化合物5である。弱い相互作用はイオン性でも共有結合性でもない相互作用として定義され、例えば、水素結合、ファンデルワールス力、及びπ-π相互作用が挙げられる。

【0061】

「アモルファス形態」又は「アモルファス」という用語は、長距離秩序を欠き、それ自体、明確なX線回折ピーク、すなわちブラッグ回折ピークを示さない材料を意味する。アモルファス材料のXRPDパターンは、1つ以上のアモルファスハローを特徴とする。「アモルファスハロー」という用語は、アモルファス物質のX線粉末パターンにおけるほぼ釣鐘状の極大である。

【0062】

「実質的に純粋な」という用語は、約95%超、特には約99.5%超、より特には約99.8%超、さらに特には約99.9%超の純度を有する化合物9の固体形態を指す。

【0063】

「患者」という用語は、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ及びヒトなどの動物を意味する。特定の患者は哺乳動物である。患者という用語は、雄及び雌を含む。

【0064】

「治療している」、「治療する」又は「治療」などの用語には、予防的 (preventative) (例えば、予防的 (prophylactic)) 及び緩和的治療が含まれる。

【0065】

「賦形剤」という用語は、医薬品有効成分 (API) 以外の薬学的に許容される添加剤、担体、希釈剤、アジュバント、又は他の成分を意味し、これは、通常、製剤化及び／又は患者への投与のために含まれる。

【0066】

医薬組成物、用量、及び投与経路

また、本明細書に提供されるのは、本明細書で開示される化合物と、例えば、希釈剤又は担体などの薬学的に許容される賦形剤とをともに含む医薬組成物である。本発明での使用に適した化合物及び医薬組成物は、化合物がその意図された目的を達成するのに有効な量で投与することができるものを含む。化合物の投与は、以下でより詳細に記載される。

【0067】

当業者は、投与経路及び所望の用量に応じて、適切な医薬剤形を決定することができる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Easton, Pennsylvania, 1990) を参照されたい。剤形は、投与された薬剤の物理的状态、安定性、インピボ放出速度、及びインピボ消失速度に影響を及ぼし得る。投与経路に依存して、適切な用量は、体重、体表面積又は器官サイズに従って計算され得る。適切な治療用量を決定するのに必要な計算のさらなる改良は、特に本明細書で開示される用量情報及び分析、並びに動物又はヒトの臨床試験を通して得られる薬物動態学的データに照らして、過度の実験なしに当業者によってルーチンとしてなされる。

【0068】

「薬学的に許容される」又は「薬理学的に許容される」という語句は、動物又はヒトに投与される場合に、有害なアレルギー性、又は他の不都合な反応をもたらさない分子実体及び組成物を指す。本明細書では、「薬学的に許容される」は、任意の、且つ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などを含む。薬学的に活性な物質用のそのような賦形剤の使用は、当技術分野で周知である。任意の従来の媒体又は薬剤が治療組成物と不適合でなければ、治療組成物におけるその使用が意図される。補助的な活性成分もまた、組成物に組み込むことができる。例示的な実施形態では、製剤は、コーンシロップ固体、高オレインベニバナ油、ココナッツ油、大豆油、L-ロイシン、リン酸三カルシウム、L-チロシン、L-プロリン、酢酸L-リジン、DATEM (乳化剤)、L-グルタミン、L-バリン、リン酸二カリウム、L-イソロイシン、L-アルギニン、L-アラニン、グリシン、L-アスパラギン-水和物、L-セリン、クエン酸カリウム、L-トレオニン、クエン酸ナトリウム、塩化マグネシウム、L-ヒスチジン、L-メチオニン、アスコルビン酸、炭酸カルシウム、L-グルタミン酸、L-シスチン二塩酸塩、L-トリプトファン、L-アスパラギン酸、塩化コリン、タウリン、m-イノシトール、硫酸第一鉄、パルミチン酸アスコルビル、硫酸亜鉛、L-カルニチン、アルファートコフェリルアセテート、塩化ナトリウム、ナイアシンアミド、トコフェロール混合物、パントテン酸カルシウム、硫酸銅、塩化チアミン塩酸塩、ビタミンAパルミテート、硫酸マンガン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、葉酸、 β -カロテン、ヨウ化カリウム、フィロキノン、ビオチン、セレン酸ナトリウム、塩化クロム、モリブデン酸ナトリウム、ビタミンD3及びシアノコバラミンを含み得る。

【0069】

化合物は、薬学的に許容される塩として医薬組成物中に存在することができる。本明細書では、「薬学的に許容される塩」は、例えば、塩基付加塩及び酸付加塩を含む。

【0070】

薬学的に許容される塩基付加塩は、アルカリ及びアルカリ土類金属又は有機アミンなど

10

20

30

40

50

の金属又はアミンを用いて生成し得る。化合物の薬学的に許容される塩は、また、薬学的に許容されるカチオンを用いて調製し得る。適切な薬学的に許容されるカチオンは当業者に周知であり、アルカリ、アルカリ土類、アンモニウム及び第四級アンモニウムカチオンを含む。炭酸塩又は炭酸水素塩も可能である。カチオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、アンモニウム、カルシウム、又は第二鉄などである。適切なアミンの例としては、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、塩化プロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、及びプロカインが挙げられる。

【0071】

薬学的に許容される酸付加塩には、無機又は有機酸塩が含まれる。適切な酸塩の例には、塩酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、硝酸塩、リン酸塩が含まれる。薬学的に許容される、他の適切な塩は当業者に周知であり、例えば、ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、若しくはマンデル酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸又はリン酸；有機カルボン酸、スルホン酸、スルホ酸若しくはホスホ酸又はN-置換スルファミン酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸(TFA)、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、シュウ酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、エンボン酸、ニコチン酸又はイソニコチン酸を有するもの；及び、天然のタンパク質の合成に関与する20種のアルファアミノ酸、例えば、グルタミン酸又はアスパラギン酸などのアミノ酸を有するもの、そしてまた、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン1, 2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン2-スルホン酸、ナフタレン1, 5-ジスルホン酸、2-又は3-ホスホグリセリン酸、グルコース6-リン酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸(シクラメートの形成を伴う)を有するもの、又はアスコルビン酸などの他の酸性有機化合物を有するものを含む。

【0072】

本明細書で開示される化合物を含有する医薬組成物は、従来法で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉末化、乳化、カプセル化、封入、又は凍結乾燥プロセスによって製造することができる。適切な剤形は、選択する投与経路に依存する。

【0073】

経口投与用では、適切な組成物は、本明細書で開示される化合物を、当技術分野で周知の担体などの薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることによって、容易に剤形化することができる。そうした賦形剤及び担体は、治療される患者による経口摂取のために、本発明の化合物を、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして剤形化することを可能にする。経口使用のための医薬調製物は、本明細書で開示される化合物に固体賦形剤を加え、得られた混合物を任意選択により粉碎し、錠剤又は糖衣錠のコアを得るためには、必要に応じて適切な補助剤を添加した後、顆粒の混合物を処理することによって得ることができる。適切な賦形剤には、例えば、フィラー及びセルロース調製物が含まれる。必要に応じて、崩壊剤を添加することができる。薬学的に許容される成分は、種々のタイプの製剤が周知であり、例えば、バインダー(例えば、天然又は合成ポリマー)、潤滑剤、界面活性剤、甘味料及び香味料、コーティング材料、保存料、染料、増粘剤、アジュバント、抗菌剤、抗酸化剤及び種々の製剤タイプのための担体であり得る。

【0074】

本明細書で開示される化合物の治療有効量が経口投与される場合、組成物は、通常、固体(例えば、錠剤、カプセル、丸剤、粉末、又はトローチ)又は液体製剤(例えば、水性懸濁液、溶液、エリキシル、又はシロップ)の形態である。

【0075】

錠剤形態で投与される場合、組成物は、ゼラチン又はアジュバントなどの機能性固体及び／又は固体担体をさらに含有することができる。錠剤、カプセル、及び粉末は、約１～約９５％の化合物、好ましくは約１５～約９０％の化合物を含有することができる。

【００７６】

液体又は懸濁液の形態で投与する場合、水、石油、又は動物若しくは植物起源の油などの、機能性液体及び／又は液体担体を加えることができる。組成物の液体形態は、生理食塩水、糖アルコール溶液、デキストロース又は他の糖溶液、又はグリコールをさらに含有することができる。液体又は懸濁液の形態で投与する場合、組成物は、約０．５～約９０重量％の本明細書で開示される化合物、好ましくは約１～約５０％の本明細書で開示される化合物を含有することができる。考えられる一実施形態では、液体担体は非水性又は実質的に非水性である。液体形態での投与では、組成物は、投与の直前に溶解又は懸濁させるために、迅速に溶解する固体製剤として供給し得る。

【００７７】

本明細書で開示される化合物の治療有効量が、静脈内、皮膚、又は皮下注射によって投与される場合、組成物は発熱物質を含まない、非経口的に許容される水溶液の形態である。pH、等張性、安定性などを十分に考慮して、そのような非経口的に許容される溶液を調製することは、当業者の範囲内である。静脈内、皮膚、又は皮下注射用として好ましい組成物は、通常、本明細書で開示される化合物に加えて、等張性ビヒクルを含有する。そのような組成物は、ヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤と適切に混合された水中の、遊離塩基又は薬理学的に許容される塩の溶液として投与するように調製され得る。分散液も、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びそれらの混合物、並びに油中で調製することができる。貯蔵及び使用の通常の条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために、任意選択により保存料を含有することができる。

【００７８】

注射用組成物は、無菌注射溶液、懸濁液、又は分散液の即時調製のための無菌水溶液、懸濁液、又は分散液、及び無菌粉末を含むことができる。全ての実施形態で、この形態は、無菌でなければならず、そして注射針通過性が容易な程度に流動性がなければならない。それは、製造及び貯蔵の条件下で安定でなければならず、任意選択により保存料を含めることによって、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に抵抗しなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、それらの適切な混合物、並びに植物油を含有する溶媒又は分散媒体とすることができる。考えられる一実施形態では、担体は非水性又は実質的に非水性である。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散体の実施形態では化合物の必要とされる粒径の維持及び界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたらすことができる。多くの実施形態で、等張化剤、例えば、糖又は塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の吸収の延長は、吸収を遅延する作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中で使用することによりもたらすことができる。

【００７９】

無菌注射溶液は、必要な量の活性な化合物を、必要であれば上で列挙した種々の他の成分と共に適当な溶媒中に組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製される。一般的に、分散体は、上で列挙した基本の分散媒体及び必要な他の成分を含有する無菌ビヒクルに、滅菌された種々の活性成分を組み込むことによって調製される。無菌注射溶液を調製するための無菌粉末の実施形態では、好ましい調製方法は、活性成分及び任意の追加の所望成分の粉末を、予め滅菌濾過されたそれらの溶液から得られる、真空乾燥及びフリーズドライの手法である。

【００８０】

徐放性又は持続放出性製剤もまた、GI管内で体液と接触して活性化合物の制御放出を

10

20

30

40

50

達成し、活性化合物の実質的に一定且つ有効な血漿中濃度を提供するために調製され得る。例えば、放出は、溶解、拡散、及びイオン交換のうちの1つ以上によって制御することができる。さらに、徐放アプローチは、GI管内の可飽和又は制限経路を介して吸収を増強し得る。例えば、化合物はこの目的のために、生分解性ポリマー、水溶性ポリマー、又は両混合物のマトリックス、及び任意選択により適切な界面活性剤の中に埋め込まれ得る。埋め込みは、この文脈では、微粒子をポリマーマトリックス中へ組み込むことを意味する。制御放出製剤はまた、周知の分散又は乳化コーティング技術により、分散微粒子又は乳化微小液滴のカプセル化によって得られる。

【0081】

吸入による投与では、本発明の化合物は、適切な噴射剤を使用して、加圧容器又はネブライザーからエアロゾルスプレーの提供形態で便利に送達される。加圧エアロゾルの実施形態では、用量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定することができる。吸入器又は注入器で使用するための、例えば、ゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物と、ラクトース又はデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物を含有させて製剤化することができる。

【0082】

本明細書で開示される化合物は、注射（例えば、ボラス注射又は連続注入）による非経口投与のために製剤化することができる。注射製剤は、保存料を添加した単位用量形態（例えば、アンプル又は多数回投与容器）で提供することができる。組成物は、懸濁液、溶液、又は油性又は水性ビヒクル中のエマルジョンなどの形態をとることができ、懸濁剤、安定化剤、及び／又は分散剤などの製剤化剤を含有することができる。

【0083】

非経口投与用の医薬製剤は、水溶性形態化合物の水溶液を含む。さらに、化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製することができる。適切な親油性溶媒又はビヒクルには、脂肪油又は合成脂肪酸エステルが含まれる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有することができる。任意選択により、懸濁液もまた、化合物の溶解度を増加させ、高度に濃縮された溶液の調製を可能にする適切な安定剤又は薬剤を含有することができる。或いは、本組成物は、使用前に適切なビヒクル（例えば、無菌の発熱物質を含まない水）で構成するために、粉末形態とすることができる。

【0084】

本明細書で開示される化合物はまた、坐薬又は保持浣腸剤（例えば、従来の座薬基剤を含む）などの直腸組成物に製剤化させることができる。先に記載した製剤に加えて、化合物はデポ製剤として製剤化することもできる。そのような長期作用性製剤は埋め込み（例えば、皮下又は筋肉内）によって、又は筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、化合物は、適切なポリマー若しくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）、又はイオン交換樹脂とともに、或いは難溶性誘導体として、例えば、難溶性の塩として製剤化することができる。

【0085】

特に、本明細書で開示される化合物は、デンプン又はラクトースなどの賦形剤を含有する錠剤の形態で、又はカプセル若しくはオビュールの形態で、単独で、又は賦形剤との混合物で、又は香味剤又は着色剤を含有するエリキシル剤又は懸濁液の形態で、経口、口腔内、又は舌下に投与することができる。そのような液体調製物は、懸濁剤などの薬学的に許容される添加剤とともに調製することができる。化合物はまた、非経口的に、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、又は冠動脈内に注射することができる。非経口投与では、溶液を血液と等張にするために、化合物は他の物質、例えば、塩、又はマンニトールなどの糖アルコール、又はグルコースを含むことができる無菌水溶液の形態で最もよく使用される。

【0086】

獣医学的使用では、本明細書で開示される化合物は、通常の獣医学的実践に従って、適切に許容される製剤として投与される。獣医は、特定の動物に最も適切な投与計画及び投与経路を容易に決定することができる。

【0087】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物を単独で使用するか、又は別の薬剤若しくはこのような疾患の治療のために伝統的に使用される治療介入と組み合わせて使用する、K R A S 関連障害の治療に必要なすべての成分はキットにパッケージ化され得る。具体的には、本発明は、本明細書で開示される化合物、並びに前記薬剤を送達可能な形態に調製するための緩衝剤及び他の成分、並びに／又はそのような薬剤を送達するためのデバイス、及び／又は本明細書で開示される化合物との併用療法で使用される任意の薬剤、及び／又は薬剤とともにパッケージされた疾患治療の説明書を含むパッケージ化された薬剤セットを含む、疾患の治療介入で使用するキットを提供する。説明書は、印刷された紙、又はコンピュータ可読磁気若しくは光学媒体などの任意の有形媒体に固定されていてよく、或いは、説明書はインターネットによりアクセス可能なワールドワイドウェブページなどのリモートコンピュータのデータソースを参照するものでもよい。

10

【0088】

「治療有効量」とは、治療される対象の現在の症状を治療するか、又は進行を抑えるか、或いは軽減するのに有効な量を意味する。有効量の決定は、特に本明細書で提供される詳細な開示に照らせば、十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、「治療有効量」は、所望の効果の達成をもたらす化合物の量を指す。例えば、好ましい一実施形態では、本明細書で開示される化合物の治療有効量は、対照と比較して、K R A S 活性を少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、又は少なくとも90%減少させる。

20

【0089】

投与される化合物の量は、治療される対象、対象の年齢、健康、性別及び体重、併用治療の種類（もしあれば）、苦痛の重症度、所望する効果の性質、治療の方法及び頻度、並びに処方医師の判断に依存し得る。投与の頻度もまた、動脈酸素圧に対する薬力学的効果に依存し得る。しかしながら、最も好ましい用量は、当業者によって理解され、決定されるように、過度の実験なしに、個々の被験者に合わせて決定することができる。これは、通常、標準用量の調節（例えば、患者体重が軽い場合の用量の減少）を含む。

30

【0090】

個々の必要性は変化するが、化合物の有効量の最適範囲の決定は、当業者の範囲内である。本明細書で同定される状態及び障害の治療的又は予防的治療におけるヒトへの投与では、例えば、本発明の化合物の典型的な用量は、約0.05mg/kg/日～約50mg/kg/日、例えば、少なくとも0.05mg/kg、少なくとも0.08mg/kg、少なくとも0.1mg/kg、少なくとも0.2mg/kg、少なくとも0.3mg/kg、少なくとも0.4mg/kg、又は少なくとも0.5mg/kg、そして好ましくは50mg/kg以下、40mg/kg以下、30mg/kg以下、20mg/kg以下、又は10mg/kg以下とすることができ、これは、例えば、約2.5mg/日（0.5mg/kg×5kg）～約5000mg/日（50mg/kg×100kg）であり得る。例えば、化合物の用量は、約0.1mg/kg/日～約50mg/kg/日、約0.05mg/kg/日～約10mg/kg/日、約0.05mg/kg/日～約5mg/kg/日、約0.05mg/kg/日～約3mg/kg/日、約0.07mg/kg/日～約3mg/kg/日、約0.09mg/kg/日～約3mg/kg/日、約0.05mg/kg/日～約0.1mg/kg/日、約0.1mg/kg/日～約1mg/kg/日、約1mg/kg/日～約10mg/kg/日、約1mg/kg/日～約5mg/kg/日、約1mg/kg/日～約3mg/kg/日、約3mg/日～約500mg/日、約5mg/日～約250mg/日、約10mg/日～約100mg/日、約3mg/日～約10mg/日、又は約100mg/日～約250mg/日とすることができ、そのような用量は、単回用量で投与され得るか、又は複数回用量に分割され得る。

40

50

【0091】

KRAS G12C阻害剤の使用方法

本開示は、細胞と、本明細書で開示される1種以上の化合物の有効量とを接触させることを含む、RAS媒介細胞シグナル伝達を阻害する方法を提供する。RAS媒介シグナル伝達の阻害は、当技術分野で周知の広範な種々の方法によって評価及び実証することができる。非限定的な例としては、(a) RASのGTPアーゼ活性の減少；(b) GTP結合親和性の減少又はGDP結合親和性の増加；(c) GTPのK_{off}の増加又はGDPのK_{off}の減少；(d) pMEK、pERK、又はpAKTレベルの減少などの、RAS経路の下流のシグナル伝達分子のレベルの減少；及び／又は(e) Rafを含むがこれに限定されない下流のシグナル伝達分子へのRAS複合体の結合の減少を示すことができる。上記の1つ以上を決定するために、キット及び市販のアッセイを利用することができる。

10

【0092】

本開示はまた、G12C KRAS、HRAS又はNRAS変異に関連する状態（例えば、がん）を含むが、これらに限定されない疾患状態を治療するために、本開示の化合物又は医薬組成物を使用する方法を提供する。

【0093】

いくつかの実施形態では、がんの治療のための方法が提供され、その方法は、本明細書で開示される化合物を含む前述の医薬組成物のいずれかの有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、がんはKRAS、HRAS又はNRASのG12C変異によって媒介される。種々の実施形態では、がんは膵臓がん、結腸直腸がん又は肺がんである。いくつかの実施形態では、がんは胆嚢がん、甲状腺がん、及び胆管がんである。

20

【0094】

いくつかの実施形態では、本開示は治療を必要とする対象の障害を治療する方法であって、対象がKRAS、HRAS又はNRASのG12C変異を有するかどうかを決定し、そして対象がKRAS、HRAS又はNRASのG12C変異を有すると決定されれば、本明細書で開示される少なくとも1つの化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、対象に投与することを含む方法を提供する。

【0095】

開示された化合物は足場非依存性細胞増殖を阻害し、したがって腫瘍の転移を阻害する可能性を有する。したがって、別の実施形態では、本開示は腫瘍転移を阻害するための方法を提供し、その方法は本明細書で開示される化合物の有効量を投与することを含む。

30

【0096】

KRAS、HRAS又はNRASのG12C変異はまた、血液学的悪性腫瘍（例えば、血液、骨髄及び／又はリンパ節に影響を及ぼすがん）で同定されている。したがって、特定の実施形態は、血液学的悪性腫瘍の治療を必要とする患者への、開示された化合物（例えば、医薬組成物の形態で）の投与に関する。このような悪性腫瘍には白血病及びリンパ腫が含まれるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性単球性白血病（AMoL）及び／又は他の白血病などの疾患の治療に使用することができる。別の実施形態では、化合物はリンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫のすべてのサブタイプの治療に有用である。様々な実施形態では、化合物は、多発性骨髄腫、マンツル細胞リンパ腫、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症などの形質細胞悪性腫瘍の治療に有用である。

40

【0097】

腫瘍又はがんがG12C KRAS、HRAS又はNRAS変異を含むかどうかの決定は、KRAS、HRAS又はNRASタンパク質をコードするヌクレオチド配列を評価することによって、KRAS、HRAS又はNRASタンパク質のアミノ酸配列を評価する

50

ことによって、又は推定KRAS、HRAS又はNRAS変異体タンパク質の特性を評価することによって行うことができる。野生型ヒトKRAS、HRAS又はNRASの配列は当該技術分野で周知である（例えば、アクセッション番号NP203524）。

【0098】

KRAS、HRAS又はNRASヌクレオチド配列の変異を検出する方法は、当業者に周知である。これらの方法には、ポリメラーゼ連鎖反応—制限酵素断片長多型（PCR-RFLP）アッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応—本鎖立体配座多型（PCR-SSCP）アッセイ、リアルタイムPCRアッセイ、PCRシーケンシング、変異体対立遺伝子特異的PCR増幅（MASA）アッセイ、直接配列決定、プライマー伸長反応、電気泳動、オリゴヌクレオチド連結アッセイ、ハイブリダイゼーションアッセイ、TaqManアッセイ、SNPジェノタイピングアッセイ、高解像度融解曲線解析法及びマイクロアレイ分析が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、試料は、リアルタイムPCRによって、G12C KRAS、HRAS又はNRASの変異が評価される。リアルタイムPCRでは、KRAS、HRAS又はNRASのG12C変異に特異的な蛍光プローブが使用される。変異が存在すると、プローブは結合し、蛍光が検出される。いくつかの実施形態では、KRAS、HRAS又はNRASのG12C変異は、KRAS、HRAS又はNRAS遺伝子中の特定の領域（例えば、エクソン2及び／又はエクソン3）の直接配列決定法を用いて同定される。この手法は、配列決定された領域の全ての可能な変異を同定する。

【0099】

KRAS、HRAS又はNRASタンパク質の変異を検出する方法は、当業者に周知である。これらの方法は、変異体タンパク質に特異的な結合剤（例えば、抗体）、タンパク質の電気泳動及びウェスタンブロット、並びに直接ペプチド配列決定を使用する、KRAS、HRAS又はNRAS変異体の検出を含むが、これらに限定されない。

【0100】

腫瘍又はがんがG12C KRAS、HRAS又はNRAS変異を含むかどうかを決定する方法には、様々な試料を使用することができる。いくつかの実施形態では、試料は腫瘍又はがんを有する対象から採取される。いくつかの実施形態では、試料は新鮮な腫瘍／がん試料である。いくつかの実施形態では、試料は冷凍された腫瘍／がん試料である。いくつかの実施形態では、試料はホルマリン固定パラフィン包埋試料である。いくつかの実施形態では、試料は循環腫瘍細胞（CTC）試料である。いくつかの実施形態では、試料は、細胞溶解物へと処理される。いくつかの実施形態では、試料は、DNA又はRNAへと処理される。

【0101】

本開示はまた、哺乳動物の過剰増殖性障害の治療方法であって、本明細書で開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を、前記哺乳動物に投与することを含む方法に関する。いくつかの実施形態では、前記方法は、急性骨髄性白血病、青年期のがん、小児副腎皮質がん、AIDS関連がん（例えば、リンパ腫とカポジ肉腫）、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、非定型奇形、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形、胚芽腫、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頸がん、小児がん、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性疾患、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管がん（DCIS）、胚芽腫、CNSがん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼がん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、腎臓がん、喉頭がん、口唇及び口腔がん、肝臓がん、上皮内小葉がん（LCIS）、肺がん、リンパ腫、再発した原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、正中線がん、口腔がん、多発性内分泌腫瘍症候

群、多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、多発性骨髄腫、メルケル細胞がん、悪性中皮腫、骨の悪性線維性組織球腫及び骨肉腫、鼻腔及び副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、口腔がん、口唇及び口腔がん、中咽頭がん、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、移行上皮がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん、胃（胃）がん、小細胞肺癌、小腸がん、軟部組織肉腫、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽頭がん、胸腺腫及び胸腺がん、甲状腺がん、腎盂及び尿管の移行上皮がん、絨毛性腫瘍、小児の異常がん、尿道がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、又はウイルス誘発がんなどのがんに罹患した対象の治療に関する。いくつかの実施形態では、前記方法は、皮膚の良性過形成（例えば、乾癬）、再狭窄、又は前立腺（例えば、良性前立腺肥大（BPH））などの非がん性過剰増殖性障害の治療に関する。

10

【0102】

いくつかの実施形態では、治療の方法は肺がんの治療に関し、この方法は有効量の上記化合物（又はそれを含む医薬組成物）のいずれかを、それを必要とする対象に投与することを含む。特定の実施形態では、肺がんは非小細胞肺癌（NSCLC）、例えば、腺がん、扁平上皮肺癌又は大細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、肺がんは小細胞肺癌である。開示された化合物で治療可能な他の肺がんには、腺がん、カルチノイド腫瘍、及び未分化がん腫が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0103】

本開示はさらに、G12C変異体KRAS、HRAS又はNRASタンパク質活性を調節する方法であって、このタンパク質を有効量の本開示の化合物と接触させる方法を提供する。調節は、タンパク質の活性を阻害又は活性化することであり得る。いくつかの実施形態では、本開示は、G12C変異体KRAS、HRAS又はNRASタンパク質を、有効量の本開示の化合物と溶液中で接触させることにより、タンパク質活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、G12C変異体KRAS、HRAS、又はNRASタンパク質の活性を阻害する方法であって、目的のタンパク質を発現する細胞、組織、又は器官を接触させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の化合物の有効量を対象に投与することによって、げっ歯類及び哺乳動物（例えば、ヒト）を含む（これらに限定されない）対象内のタンパク質の活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、調節のパーセンテージは25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、又は90%を超える。いくつかの実施形態では、阻害のパーセンテージは25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、又は90%を超える。

30

【0104】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞中のKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を、前記細胞と、前記細胞中のKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させることによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、組織内のKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を、前記組織と、前記組織中におけるKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させることによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、生物内部のKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を、前記生物と、前記生物内部におけるKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させることによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、動物内部のKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を、前記動物と、前記動物内部におけるKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させることによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、哺乳動物内部のKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を、前記哺乳動物

40

50

と、前記哺乳動物内部におけるKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させることによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ヒト内部でのKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を、前記ヒトと、前記ヒト内部におけるKRAS、HRAS又はNRASのG12C活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物と接触させることによって阻害する方法を提供する。本開示は、KRAS、HRAS又はNRASのG12C活性により媒介された疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする対象を治療する方法を提供する。

【0105】

併用療法

本開示はまた、他の経路を調節する、若しくは同じ経路の他の成分を調節することが知られている薬剤、又は重複する標的酵素のセットも、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用される併用治療の方法を提供する。1つの態様では、このような治療は、相乗的又は相加的な治療効果を提供するために、本開示の1つ以上の化合物と、化学療法薬、治療抗体、及び放射線治療との併用を含むが、これらに限定されない。

【0106】

現在、多くの化学療法薬が当技術分野で周知であり、本開示の化合物と併用することができる。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、インターカレート抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節物質、抗ホルモン、血管新生阻害剤、及び抗アンドロゲンからなる群から選択される。非限定的な例は、化学療法薬、細胞毒性剤、及びGleevec（登録商標）（イマチニブメシレート）、Kyprolis（登録商標）（カルフィルゾミブ）、Velcade（登録商標）（ボルテゾミブ）、Casodex（ピカルタミド）、Iressa（登録商標）（ゲフィチニブ）、Venclexta（商標）（ベネトクラクス）及びAdriamycin（商標）（ドキソルビシン）などの非ペプチド小分子、並びに化学療法薬のホストである。化学療法薬の非限定的な例には、チオテパ及びシクロホスファミド（Cytosan（商標））などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びビボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチルオロメラミンを含むエチレンイミン及びメチラメラミン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロシクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビシン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソ尿素；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン（アンスラマイシン）、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、Casodex（商標）、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-1-β-D-リボシリン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなどの抗生物質；メトトレキサート及び5-フルオロウラシル（5-FU）などの代謝拮抗剤；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロ

10

20

30

40

50

ン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗アドレナル；フロリン酸などの葉酸補給剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；酢酸エリブチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン、例えば、パクリタキセル及びドセタキセル；レチノイン酸；エスペラマイシン；カペシタビン；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体が含まれる。

【0107】

適切な化学療法細胞コンディショナーとして、例えば、タモキシフェン（Nolvadex（商標））、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5）イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、及びトレミフェン（Fareston）を含む抗エストロゲン；フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金類似体；ビンブラスチン；プラチナ；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ピノレルビン；ナベルピン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；カンプトテシン-11（CPT-11）；トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）などの、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害する抗ホルモン剤も含まれる。

【0108】

所望であれば、本開示の化合物又は医薬組成物は、Herceptin（登録商標）、Avastin（登録商標）、Erbix（登録商標）、Rituxan（登録商標）、Taxol（登録商標）、Arimidex（登録商標）、Taxotere（登録商標）、ABVD、AVICINE、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アダカツムマブ、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、アルファラジン、アルボシジブ、3-アミノピリジン-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗-CD22免疫毒素、抗腫瘍薬、抗腫瘍形成性ハーブ、アパジコン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、BI BW2992、ビリコダール、プロスタリシン、ブリオスタチン、ブチオニンスルホキシミン、CBV（化学療法）、カリクリン、細胞周期非特異的抗腫瘍剤、ジクロロ酢酸、ジスコデルモリド、エルサミトルシン、エノシタビン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エクサテカン、エクシスリンド、フェルギノール、フロロデシン、ホスフェストロール、ICE化学療法レジメン、IT-101、イメキソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダール、ラロタキセル、レナリドマイド、ルカントン、ルルトテカン、マホスファミド、ミトゾロミド、ナホキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタキセル、PAC-1、ポーポー、ピキサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベカマイシン、レシキモド、ルビテカン、SN-38、サリノスポラミドA、サパシタビン、スタンフォードV、スワインソニン、タラポルフィン、タリキダール、テガフルーウラシル、テモダール、テセタキセル、四硝酸トリプラチン、トリス（2-クロロエチル）アミン、トロキサシタビン、ウラムスチン、バジメザン、ピンフルニン、ZD6126、又はゾスキダルなどの一般に処方されている抗がん剤と併用することができる。

【0109】

【 0 1 1 0 】

20

【 0 1 1 1 】

【 0 1 1 2 】

50

ーゼ（すなわち、MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、及びMMP-13）と比較してMMP-2及び／又はAMP-9を選択的に阻害するものである。本開示で有用なMMP阻害剤のいくつかの特定の例は、AG-3340、RO32-3555、及びRS13-0830である。

【0113】

また、本化合物は、エースマンナン、アクリルピシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレライド、アナストロゾール、ANCER、アンセスチム、ARGLABIN、三酸化ヒ素、BAM002 (Novelos)、ベキサロテン、ビカルタミド、ブロクスウリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリクス、クラドリピン、クロトリマゾール、シタラビンオクホスファート、DA3030 (Dong-A)、ダシリツマブ、デニロイキンジフチトクス、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジラゼブ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、プロモクリブチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、HITジクロフェナク、インターフェロンアルファ、ダウノルビシン、ドキシソルピシン、トレチノイン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロールニチン、エミテフル、エピルピシン、エポエチンベータ、リン酸エトポシド、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナスチリド、リン酸フルダラビン、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ギメラシル／オテラシル／テガフル配合剤、グリコピン (glycopine)、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児性アルファ-フェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルピシン、(イミキモド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、天然型、インターフェロンアルファ-2、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-N1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ、天然型、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ-1a、インターフェロンベータ-1b、インターフェロンガンマ、天然型インターフェロンガンマ-1a、インターフェロンガンマ-1b、インターロイキン-1ベータ、イオベングアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、LC9018 (Yakult)、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、白血球アルファインターフェロン、リュ-プロレリン、レバミソール+フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコル、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミスマッチ二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球産生刺激タンパク質製剤、NSC631570オクトレオチド、オブレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペグアスパラガーゼ、ペグインターフェロンアルファ-2b、ポリ硫酸ペントサンナトリウム、ペントスタチン、ピシバニル、ピラルピシン、ウサギの抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンアルファ-2a、ポルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリエンボディメント (rasburibodiment)、エチドロン酸レニウムRe186、RIIレチンアミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム (153Sm) レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、塩化ストロンチウム89、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、チマルファシン、チロトロピンアルファ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ-ヨウ素131、トラスツズマブ、トレオサルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキセート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子アルファ、天然型、ウベニメクス、膀胱がんワクチン、丸山ワクチン、メラノーマ溶解液ワクチン、バルルピシン、ベルテポルフィ

10

20

30

40

50

ン、ビノレルビン、VIRULIZIN、ジノスタチンステマラマー、又はゾレドロン酸；アバレリクス；AE941 (Aeterna)、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bcl-2 (Genta)、APC8015 (Dendreon)、セツキシマブ、デシタビン、デクスアミノグルテチミド、ジアジクオン、EL532 (Elan)、EM800 (Endorecherche)、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムSD01 (Amgen)、フルベストラント、ガロシタビン、ガストリン17免疫抗原、HLA-B7遺伝子治療薬 (Vical)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、IM862 (Cyttran)、インターロイキン2、イプロキシフェン、LDI200 (Milkhaus)、レリジスチム、リンツズマブ、CA125MAb (Biomira)、cancer MAb (Japan Pharmaceutical Development)、HER-2及びFcMAb (Medarex)、イディオタイプ105AD7 MAb (CRC Technology)、イディオタイプCEA MAb (Trilex)、LYM-1-iodine 131 MAb (Techniclone)、多型性上皮ムチン-イットリウム90 MAb (Antisoma)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ、モテキサフィンガドリニウム、MX6 (Galderna)、ネララビン、ノラトレキセド、P30タンパク質、ペグビソマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、RL0903 (Shire)、ルビテカン、サトラプラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルホス酸、SRL172 (SRPharma)、SU5416 (SUGEN、現在はPfizer, Inc.)、TA077 (Tanabe)、テトラチオモリブデート、タリブラスチン、トロンボポエチン、スズエチルエチオブルプリン、チラパザミン、がんワクチン (Biomira)、メラノーマワクチン (New York University)、メラノーマワクチン (Sloan Kettering Institute)、メラノーマ腫瘍縮退性ワクチン (New York Medical College)、ウイルス性メラノーマ細胞溶解物ワクチン (Royal Newcastle Hospital)、又はバルスポダールなどの、他の抗腫瘍薬との併用療法で使用してもよい。

【0114】

本発明の化合物は、VEGFR阻害剤と共にさらに使用し得る。併用療法では、以下の特許及び特許出願に記載されている他の化合物を使用することができる： 米国特許第6, 258, 812号明細書、米国特許出願公開第2003/0105091号明細書、国際公開第01/37820号パンフレット、米国特許第6, 235, 764号明細書、国際公開第01/32651号パンフレット、米国特許第6, 630, 500号明細書、米国特許第6, 515, 004号明細書、米国特許第6, 713, 485号明細書、米国特許第5, 521, 184号明細書、米国特許第5, 770, 599号明細書、米国特許第5, 747, 498号明細書、国際公開第02/68406号パンフレット、国際公開第02/66470号パンフレット、国際公開第02/55501号パンフレット、国際公開第04/05279号パンフレット、国際公開第04/07481号パンフレット、国際公開第04/07458号パンフレット、国際公開第04/09784号パンフレット、国際公開第02/59110号パンフレット、国際公開第99/45009号パンフレット、国際公開第00/59509号パンフレット、国際公開第99/61422号パンフレット、米国特許第5, 990, 141号明細書、国際公開第00/12089号パンフレット、及び国際公開第00/02871号パンフレット。

【0115】

いくつかの実施形態では、併用薬は少なくとも1種の抗血管新生薬と組み合わせた本発明の組成物を含む。薬剤はインビトロで合成により調製された化学組成物、抗体、抗原結合領域、放射性核種、並びにこれらの組み合わせ及び結合体を含むが、これらに限定されない。薬剤はアゴニスト、アンタゴニスト、アロステリック調節剤、毒素であり得、又はより一般的には、それは、その標的を阻害又は刺激し（例えば、受容体又は酵素の活性化又は抑止）、それによって細胞死を促進又は細胞増殖を阻むように作用し得る。

【0116】

例示的な抗血管新生薬には、ERBITUX（商標）（IMC-C225）、KDR（キナーゼドメイン受容体）阻害剤（例えば、キナーゼドメイン受容体に特異的に結合する抗体及び抗原結合領域）、AVASTIN（商標）又はVEGF-TRAP（商標）などの抗VEGF薬（例えば、VEGF若しくは可溶性VEGF受容体又はそのリガンド結合領域に特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）、及び抗VEGF受容体薬（例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）、Vectibix（パニツムマブ）、IRESSA（商標）（ゲフィチニブ）、TARCEVA（商標）（エルロチニブ）、抗Ang1及び抗Ang2薬（例えば、それ又はそれらの受容体、例えば、Tie2/Tekに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）並びに抗Tie2キナーゼ阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）などのEGFR阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）が含まれる。本発明の医薬組成物はまた、肝細胞成長因子（HGF、分散因子でも公知される）の拮抗物質のように、成長因子に特異的に結合し、その活性を抑制する1種以上の薬剤（例：抗体、抗原結合領域、又は可溶性の受容体）及びその受容体「c-met」に特異的に結合する抗体又は抗原結合領域を含むことができる。

10

【0117】

他の抗血管新生薬には、Campath、IL-8、B-FGF、Tekアンタゴニスト（Cerettiら、米国特許出願公開第2003/0162712号明細書；米国特許第6,413,932号明細書）、抗TWEAK剤（例えば、特異的に結合する抗体若しくは抗原結合領域；又は可溶性TWEAK受容体アンタゴニスト；Wiley、米国特許第6,727,225号明細書を参照されたい）、インテグリンのそのリガンドへの結合に拮抗するADAMジスインテグリンドメイン（Fanslowら、米国特許出願公開第2002/0042368号明細書）、特異的に結合する抗eph受容体抗体及び／若しくは抗eph rin抗体又は抗原結合領域（米国特許第5,981,245号明細書；同第5,728,813号明細書；同第5,969,110号明細書；同第6,596,852号明細書；同第6,232,447号明細書；同第6,057,124号明細書及びその特許ファミリーのメンバー）、及び抗PDGF-BBアンタゴニスト（例えば、特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）並びにPDGF-BBリガンドに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域、及びPDGFRキナーゼ阻害剤（例えば、抗体）それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）が含まれる。

20

30

【0118】

さらなる抗血管新生／抗腫瘍剤には、以下のものが含まれる：SD-7784（Pfizer、USA）；シレンジタイド、（Merck KGaA、Germany、欧州特許第770622号明細書）；ペガプタニブハナトリウム、（Gilead Sciences、USA）；アルファスタチン、（BioActa、UK）；M-PGA、（Celgene、USA、米国特許第5712291号明細書）；イロマスタット、（Arriva、USA、米国特許第5892112号明細書）；エマキサニブ、（Pfizer、USA、米国特許第5792783号明細書）；バタラニブ、（Novartis、Switzerland）；2-メトキシエストラジオール、（EntreMed、現在はCASI Pharmaceuticals、USA）；TLC ELL-12、（Elan、Ireland）；酢酸アネコルタブ、（Alcon、USA）；アルファ-D148 Mab、（Amgen、USA）；CEP-7055、（Cephalon、USA）；anti-Vn Mab、（Crucell、Netherlands）DAC：抗血管新生薬、（ConjuChem、Canada）；アンギオシジン、（InKine Pharmaceutical、USA）；KM-2550、（Kyowa Hakko、Japan）；SU-0879、（Pfizer、USA）；CGP-79787、（Novartis、Switzerland、欧州特許第970070号明細書）；ARGENT technology、（Ariad、USA）；YIGSR-Stealth、（Johnson&Johnson、USA）；フィブリノーゲン-Eフラグメント

40

50

、(BioActa、UK)；血管新生阻害剤、(Trigen、UK)；TBC-1635、(Encysive Pharmaceuticals、USA)；SC-236、(Pfizer、USA)；ABT-567、(Abbott、USA)；メタスタチン、(EntreMed、USA)；血管新生阻害剤、(Tripep、Sweden)；マスピン、(そーせい、日本国)；2-メトキシエストラジオール、(Oncology Sciences Corporation、USA)；ER-68203-00、(IVAX、USA)；ベネフィン、(Lane Labs、USA)；Tz-93、(株式会社ツムラ、日本国)；TAN-1120、(武田薬品工業株式会社、日本国)；FR-111142、(藤沢薬品工業株式会社)、日本国、特開平02-233610号公報)；血小板第4因子、(RepliGen、USA、欧州特許第407122号明細書)；血管内皮増殖因子アンタゴニスト、(Boreau、Denmark)；ペバシマブ(pINN)、(Genentech、USA)；血管新生阻害剤、(SUGEN、USA)；XL 784、(Exelixis、USA)；XL 647、(Exelixis、USA)；MAb、アルファ5ベータ3インテグリン、第2世代、(Applied Molecular Evolution、USA及びMedImmune、USA)；遺伝子療法、網膜症、(Oxford BioMedica、UK)；エンザスタウリン塩酸塩(USAN)、(Lilly、USA)；CEP 7055、(Cephalon、USA及びSanofi-Synthelabo、France)；BC 1、(Genoa Institute of Cancer Research、Italy)；血管新生阻害剤、(Alchemia、Australia)；VEGFアンタゴニスト、(Regeneron、USA)；rBPI 21及びBPI-由来の抗血管新生薬、(XOMA、USA)；PI 88、(Progen、Australia)；シレンジタイド(pINN)、(Merck KGaA、Germany；Munich Technical University、Germany、Scripps Clinic及びResearch Foundation、USA)；セツキシマブ(INN)、(Aventis、France)；AVE 8062、(味の素株式会社、日本国)；AS 1404、(Cancer Research Laboratory、New Zealand)；SG 292、(Telios、USA)；エンドスタチン、(Boston Childrens Hospital、USA)；ATN 161、(Attenuon、USA)；ANGIOSTATIN、(Boston Childrens Hospital、USA)；2-メトキシエストラジオール、(Boston Childrens Hospital、USA)；ZD 6474、(AstraZeneca、UK)；ZD 6126、(Angiogene Pharmaceuticals、UK)；PPI 2458、(Praecis、USA)；AZD 9935、(AstraZeneca、UK)；AZD 2171、(AstraZeneca、UK)；vatalanib(pINN)、(Novartis、Switzerland及びSchering AG、Germany)；組織因子経路阻害剤、(EntreMed、USA)；ペガブタニブ(Pinn)、(Gilead Sciences、USA)；キサントリゾール、(Yonsei University、South Korea)；ワクチン、遺伝子ベース、VEGF-2、(Scripps Clinic and Research Foundation、USA)；SPV5.2、(Supratek、Canada)；SDX 103、(University of California at San Diego、USA)；PX 478、(ProlX、USA)；METASTATIN、(EntreMed、現在はCASI Pharmaceuticals、USA)；トロポニンI、(Harvard University、USA)；SU 6668、(SUGEN、現在はPfizer、Inc.、USA)；OXI 4503、(OXIGENE、USA)；o-グアニジン、(Dimensional Pharmaceuticals、USA)；モツポラミンC、(British Columbia University、Canada)；CDP 791、(Celltech Group、UK)；アチプリモド(pINN)、(GlaxoSmithKline、UK)；E 7820、エ

10

20

30

40

50

ーザイ株式会社、日本国) ; CYC 381、(Harvard University、USA) ; AE 941、(Aeterna、Canada) ; ワクチン、血管新生薬、(EntreMed、現在はCASI Pharmaceuticals、USA) ; ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子阻害剤、(Dendreon、USA) ; オグルファニド (pINN)、(Melmotte、USA) ; HIF-1アルファ阻害剤、(Xenova、UK) ; CEP 5214、(Cephalon、USA) ; BAY RES 2622、(Bayer、Germany) ; アンジオシジン、(InKine、USA) ; A6、(Angstrom、USA) ; KR31372、(Korea Research Institute of Chemical Technology、South Korea) ; GW 2286、(GlaxoSmithKline、UK) ; EHT 0101、(ExonHit、France) ; CP 868596、(Pfizer、USA) ; CP 564959、(OSI、USA) ; CP 547632、(Pfizer、USA) ; 786034、(GlaxoSmithKline、UK) ; KRN 633、(麒麟麦酒株式会社、日本国) ; 薬物送達システム、眼内薬、2-メトキシエストラジオール、(EntreMed、USA) ; アンジネクス、(Maastricht University、Netherlands、and Minnesota University、USA) ; ABT 510、(Abbott、USA) ; AAL 993、(Novartis、Switzerland) ; VEGI、(ProteomTech、USA) ; 腫瘍壊死因子-アルファ阻害剤、(National Institute on Aging、USA) ; SU 11248、(Pfizer、USA and SUGEN USA) ; ABT 518、(Abbott、USA) ; YH16、(Yantai Rongchang、China) ; S-3APG、(Boston Childrens Hospital、USA及びEntreMed、USA) ; MAb、KDR、(ImClone Systems、USA) ; MAb、アルファ5ベータ1、(Protein Design、USA) ; KDR キナーゼ阻害剤、(Celltech Group、UK、及びJohnson&Johnson、USA) ; GFB 116、(South Florida University、USA 及びYale University、USA) ; CS 706、(三共株式会社、日本国) ; コンブレタスタチンA4プロドラッグ、(Arizona State University、USA) ; コンドロイチナーゼAC、(IBEX、Canada) ; BAY RES 2690、(Bayer、Germany) ; AGM 1470、(Harvard University、USA、武田薬品工業株式会社、日本国、及びTAP、USA) ; AG 13925、(Agouron、USA) ; テトラチオモリブデート、(University of Michigan、USA) ; GCS 100、(Wayne State University、USA) CV 247、(Ivy Medical、UK) ; CKD 732、(Chong Kun Dang、South Korea) ; MAb、血管内皮増殖因子、(Xenova、UK) ; イルソグランジン (INN)、(日本新薬株式会社、日本国) ; RG 13577、(Aventis、France) ; WX 360、(Wilex、Germany) ; スクアラミン (pINN)、(Genaera、USA) ; RPI 4610、(Sirna、USA) ; がん治療、(Marinova、Australia) ; ヘパラナーゼ阻害剤、(Insight、Israel) ; KL 3106、(Kolon、South Korea) ; ホノキオール、(Emory University、USA) ; ZK CDK、(Schering AG、Germany) ; ZK Angio、(Schering AG、Germany) ; ZK 229561、(Novartis、Switzerland、及び Schering AG、Germany) ; XMP 300、(XOMA、USA) ; VGA 1102、(大正製薬株式会社、日本国) ; VEGF受容体調節因子、(Pharmacopeia、USA) ; VE-カドヘリン-2アンタゴニスト、(ImClone Systems、USA) ; バソスタチン、(National Institutes of Health、USA) ; ワクチン、Flk-1、(ImClone Systems、USA) ; TZ 93、(株式会社ツムラ

10

20

30

40

50

、日本国)；ツムスタチン、(Beth Israel Hospital, USA)；切断型可溶性FLT 1 (血管内皮増殖因子受容体1)、(Merck&Co, USA)；Tie-2リガンド、(Regeneron, USA)；及びトロンボスポンジン1阻害剤、(Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA)。

【0119】

オートファジー阻害剤にはクロロキン、3-メチルアデニン、ヒドロキシクロロキン (Plaquenil (商標))、バフィロマイシンA1、5-アミノ-4イミダゾールカルボキサミドリボシド (AICAR)、オカダ酸、2A型又は1型のタンパク質ホスファターゼを阻害するオートファジー抑制薬類毒素、cAMPの類似体、及びアデノシン、LY204002、N6-メルカプトプリンリボシド、及びビンブラスチンなどのcAMPレベルを上昇させる薬剤が含まれるが、これらに限定されない。さらに、ATG5 (オートファジーに関与する) (これに限定されない) を含むタンパク質の発現を阻害するアンチセンス又はsiRNAもまた使用し得る。

【0120】

がんの治療に使用でき、且つ本発明の1種以上の化合物と併用できるさらなる薬学的に活性な化合物／薬剤には、エポエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、パニツムマブ、ペグフィルグラスチム、パリフェルミン、フィルグラスチム、デノスマブ、アンセスチム、AMG102、AMG176、AMG386、AMG479、AMG655、AMG745、AMG951、及びAMG706、又はその薬学的に許容される塩が含まれる。

【0121】

特定の実施形態では、本明細書で提供される組成物は化学療法薬と一緒に投与される。適切な化学療法薬には、ピンカアルカロイド (例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びビノレルビン)、パクリタキセル、エビジポドフィロトキシシン (例えば、エトポシド及びテニポシド)、抗生物質 (例えば、ダクチノマイシン (アクチノマイシンD)、ダウノルビシン、ドキソルビシン、及びイダルビシン)、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン (ミトラマイシン) マイトマイシン、酵素 (例えば、L-アスパラギンを全身的に代謝し、それら自体のアスパラギンを合成する能力を有さない細胞を奪うL-アスパラギナーゼ)、抗血小板薬、ナイトロジェンマスタードなどの抗増殖性／抗有糸分裂性アルキル化剤 (例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド及び類似体、メルファラン並びにクロラムブシル)、エチレンイミン及びメチルメラミン (例えば、ヘキサメチルメラミン及びチオテパ)、CDK阻害剤 (例えば、セリシクリブ、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、ジナシクリブ、P27-00、AT-7519、RGB286638、及びSCH727965)、アルキルスルホネート (例えば、ブスルファン)、ニトロソウレア (例えば、カルムスチン (BCNU) 及び類似体、並びにストレプトゾシン)、トラゼン-ダカルバジニン (DTIC)、葉酸類似体 (例えば、メトトレキサート) などの抗増殖性／抗有糸分裂性代謝拮抗剤、ピリミジン類似体 (例えば、フルオロウラシル、フロキシウリジン及びシタラビン) プリン類似体及び関連阻害剤 (例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、2-クロロデオキシアデノシン)、アロマターゼ阻害剤 (例えば、アナストロゾール、エキセメスタン、及びレトロゾール) 及び白金配位錯体 (例えば、シスプラチン及びカルボプラチン)、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤 (例えば、トリコスタチン、酪酸ナトリウム、アピシダン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、ボリノスタット、LBH589、ロミデプシン、ACY-1215、及びパノビノスタット)、mTOR阻害剤 (例えば、テムシロリムス、エベロリムス、リダフォロリムス、及びシロリムス)、KSP (Eg5) 阻害剤 (例えば、Array520)、DNA結合剤 (例えば、Zalypsis)、PI3Kデルタ阻害剤 (例えば、GS-1101及びTGR-1202)、PI3Kデルタ及びガンマ阻害剤 (例えば、CAL-130)、マルチキナーゼ阻害剤 (例えば、TGO2及びソラフェニブ)、ホルモン (例えば、エストロゲン) 及び黄体形成ホルモン放出ホルモン (

10

20

30

40

50

LHRH) アゴニスト (例えば、ゴセレリン、ロイプロリド及びトリプトレリン) などのホルモンアゴニスト、BAFF中和抗体 (例えば、LY2127399)、IKK阻害剤、p38MAPK阻害剤、抗IL-6 (例えば、CNT0328)、テロメラーゼ阻害剤 (例えば、GRN163L)、オーロラキナーゼ阻害剤 (例えば、MLN8237)、細胞表面モノクローナル抗体 (例えば、抗CD38 (HUMAX-CD38)、抗CS1 (例えば、エロツズマブ)、HSP90阻害剤 (例えば、17AAG及びKOS953)、P13K/Akt阻害剤 (例えば、ペリフォシン)、Akt阻害剤 (例えば、GSK-2141795)、PKC阻害剤 (例えば、エンザスタウリン)、FTI (例えば、Zarnestra (商標))、抗CD138 (例えば、BT062)、Torc1/2特異的キナーゼ阻害剤 (例えば、INK128)、キナーゼ阻害剤 (例えば、GS-1101)、ER/UPR標的化剤 (例えば、MKC-3946)、cFMS阻害剤 (例えば、ARRY-382)、JAK1/2阻害剤 (例えば、CYT387)、PARP阻害剤 (例えば、オラパリブ及びベリパリブ (ABT-888))、BCL-2アンタゴニストなどの天然生成物が含まれる。他の化学療法薬としては、メクロレタミン、カンプトテシン、イホスファミド、タモキシフェン、ラロキシフェン、ゲムシタビン、ナベルピン、ソラフェニブ、又は上記の任意の類似体若しくは誘導変異体が含まれ得る。

【0122】

本発明の化合物はまた、放射線療法、ホルモン療法、手術及び免疫療法と組み合わせて使用し得、これらの療法は、当業者に周知である。

【0123】

特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、ステロイドと一緒に投与される。適切なステロイドには21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニソン、クロベタゾール、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラソン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキシロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロンアセタート、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、フルチカゾンプロピオネート、ホルモコルタール、ハルシノニド、ハロベタゾールプロピオネート、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、ロテプレドノールエタボネート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン25-ジエチルアミノアセテート、リン酸プレドニゾロンナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキシロン、チクソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサセトニド、及び/又はそれらの塩及び誘導体が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、薬学的に活性な、悪心を治療するさらなる薬剤と併用することができる。悪心を治療するために使用できる薬剤の例には、ドロナビノール；グラニセトロン；メトクロプラミド；オンダンセトロン；及びプロクロルペラジン；又はその薬学的に許容される塩が含まれる。

【0124】

本発明の化合物はまた、RAS-RAF-ERK又はPI3K-AKT-TORシグナル伝達経路を破壊又は阻害する、薬学的に活性なさらなる化合物と併用し得る。他のそのような併用では、薬学的に活性なさらなる化合物は、PD-1及びPD-L1アンタゴニストである。本開示の化合物又は医薬組成物はまた、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、PI3K阻害剤、AKT阻害剤、TOR阻害剤、Mcl-1阻害剤、BCL-2阻害剤、SHIP2阻害剤、プロテアソーム阻害剤及び免疫療法剤 (例えば、モノクローナル抗体、免疫調節薬イミド (IMI)、抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA4、抗LAG1及び抗OX40剤、GITRアゴニスト、CAR-T細胞及びBiTEを含む) から選択さ

10

20

30

40

50

れる1つ以上の物質のある量と併用することができる。

【0125】

EGFR阻害剤には、小分子アンタゴニスト、抗体阻害剤、又は特異的アンチセンスヌクレオチド若しくはsiRNAが含まれるが、これらに限定されない。EGFRの有用な抗体阻害剤としては、セツキシマブ(Erbibix)、パニツムマブ(Vectibix)、ザルツムマブ、ニモツズマブ、及びマツズマブが挙げられる。EGFRの小分子アンタゴニストとしては、ゲフィチニブ、エルロチニブ(Tarceva)、及びごく最近ではラパチニブ(TykerB)が挙げられる。例えば、Yan L, et al., Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, Bio Techniques 2005; 39(4): 565-8、及びPaez JG, et al., EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004; 304(5676): 1497-500を参照されたい。

【0126】

小分子EGFR阻害剤の非限定的な例としては、以下の特許公報に記載されている任意のEGFR阻害剤、並びに前記EGFR阻害剤の薬学的に許容される塩及び溶媒和物のすべてが挙げられる：1992年12月30日に公開された欧州特許出願公開第520722号明細書；1993年10月20日に公開された欧州特許出願公開第566226号明細書；1996年10月31日に公開された国際公開第96/33980号パンフレット；1998年5月5日に発行された米国特許第5,747,498号明細書；1996年10月3日に公開された国際公開第96/30347号パンフレット；1997年8月6日に公開された欧州特許出願公開第787772号明細書；1997年8月21日に公開された国際公開第97/30034号パンフレット；1997年8月21日に公開された国際公開第97/30044号パンフレット；1997年10月23日に公開された国際公開第97/38994号パンフレット；1997年12月31日に公開された国際公開第97/49688号パンフレット；1998年4月22日に公開された欧州特許出願公開第837063号明細書；1998年1月22日に公開された国際公開第98/02434号パンフレット；1997年10月23日に公開された国際公開第97/38983号パンフレット；1995年7月27日に公開された国際公開第95/19774号パンフレット；1995年7月27日に公開された国際公開第95/19970号パンフレット；1997年4月17日に公開された国際公開第97/13771号パンフレット；1998年1月22日に公開された国際公開第98/02437号パンフレット；1998年1月22日に公開された国際公開第98/02438号パンフレット；1997年9月12日に公開された国際公開第97/32881号パンフレット；1998年1月29日に公開された独国特許出願公開第19629652号明細書；1998年8月6日に公開された国際公開第98/33798号パンフレット；1997年9月12日に公開された国際公開第97/32880号パンフレット；1997年9月12日に公開された国際公開第97/32880号パンフレット；1995年11月15日に公開された欧州特許出願公開第682027号明細書；1997年1月23日に公開された国際公開第97/02266号パンフレット；1997年7月31日に公開された国際公開第97/27199号パンフレット；1998年2月26日に公開された国際公開第98/07726号パンフレット；1997年9月25日に公開された国際公開第97/34895号パンフレット；1996年10月10日に公開された国際公開第96/31510号パンフレット；1998年4月9日に公開された国際公開第98/14449号パンフレット；1998年4月9日に公開された国際公開第98/14450号パンフレット；1998年4月9日に公開された国際公開第98/14451号パンフレット；1995年4月13日に公開された国際公開第95/09847号パンフレット；1997年5月29日に公開された国際公開第97/19065号パンフレット；1998年4月30日に公開された国

10

20

30

40

50

際公開第98/17662号パンフレット；1998年8月4日に発行された米国特許第5,789,427号明細書；1997年7月22日に発行された米国特許第5,650,415号明細書；1997年8月12日に発行された米国特許第5,656,643号明細書；1999年7月15日に公開された国際公開第99/35146号パンフレット；1999年7月15日に公開された国際公開第99/35132号パンフレット；1999年2月18日に公開された国際公開第99/07701号パンフレット；及び1992年11月26日に公開された国際公開第92/20642号パンフレット。小分子EGFR阻害剤のさらなる非限定的な例には、Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8 (12) : 1599-1625に記載されているEGFR阻害剤の全てが含まれる。

【0127】

抗体ベースのEGFR阻害剤には、その天然リガンドによるEGFR活性化を部分的又は完全に阻止することができる、全ての抗EGFR抗体又は抗体断片が含まれる。抗体ベースのEGFR阻害剤の非限定的な例としては、Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 15:59 (8) : 1935-40; and Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243に記載されているものが挙げられる。したがって、EGFR阻害剤は、モノクローナル抗体Mab E7.6.3 (Yang, 1999、前掲)、又はMab C225 (ATCCアクセッション番号HB-8508)、又はその結合特異性を有する抗体若しくは抗体フラグメントであり得る。

【0128】

本発明のKRAS^{G12C}阻害剤は、MEK阻害剤と併用することができる。本発明の併用で 사용할ことができる具体的なMEK阻害剤には、PD-325901、トラメチニブ、ピマセルチブ、MEK162 [ピニメチニブとしても知られている]、TAK-733、GDC-0973及びAZD8330が含まれる。本発明の併用で、KRAS^{G12C}阻害剤と一緒に 사용할ことができる具体的なMEK阻害剤は、トラメチニブ（商品名：Mekinist（登録商標）、Novartis Pharmaceuticals Corp. から市販されている）。別の具体的なMEK阻害剤は、N-((2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)ベンズアミドであり、AMG1009089、1009089又はPD-325901としても知られている。本発明の併用で 사용할ことができる、別の具体的なMEK阻害剤には、コピメチニブが含まれる。MEK阻害剤には、CI-1040、AZD6244、PD318088、PD98059、PD334581、RDEA119、ARRY-142886、及びARRY-438162が含まれるが、これらに限定されない。

【0129】

PI3K阻害剤には、国際公開第06/044453号パンフレットに記載があるウォルトマンニン、17-ヒドロキシウォルトマンニン類似体、4-[2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-[4-(メチルスルホニル)ピペラジーン-1-イル]メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]モルホリン (GDC 0941としても知られ、国際公開第09/036,082号パンフレット及び国際公開第09/055,730号パンフレットに記載がある)、2-メチル-2-[4-[3-メチル-2-オキソ-8-(キノリン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]フェニル]プロピオニトリル (BEZ235又はNVP-BEZ235としても知られ、国際公開第06/122806号パンフレットに記載がある)、(S)-1-(4-((2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メチル-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジーン-1-イル)-2-ヒドロキ

シプロパン-1-オン（国際公開第2008/070740号パンフレットに記載がある）、LY294002（2-（4-モルホリニル）-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、Axon Medchemから入手可能）、PI103塩酸塩（3-〔4-（4-モルホリニルピリド-〔3', 2': 4, 5〕フロ〔3, 2-d〕ピリミジン-2-イル〕フェノールヒドロクロリド、Axon Medchemから入手可能）、PIK75（N'-〔（1E）-（6-ブロモイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル）メチレン〕-N, 2-ジメチル-5-ニトロベンゼンスルホノ-ヒドラジドヒドロクロリド、Axon Medchemから入手可能）、PIK90（N-（7, 8-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-イミダゾ〔1, 2-c〕キナゾリン-5-イル）-ニコチンアミド、Axon Medchemから入手可能）、GDC-0941ビスメシレート（2-（1H-インダゾール-4-イル）-6-（4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル）-4-モルホリン-4-イル-チエノ〔3, 2-d〕ピリミジンビスメシレート、Axon Medchemから入手可能）、AS-252424（5-〔1-〔5-（4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル）-フラン-2-イル〕-メト-（Z）-イリデン〕-チアゾリジン-2, 4-ジオン、Axon Medchemから入手可能）、並びにTGX-221（7-メチル-2-（4-モルホリニル）-9-〔1-（フェニルアミノ）エチル〕-4H-ピリド-〔1, 2-a〕ピリミジン-4-オン、Axon Medchemから入手可能）、XL-765及びXL-147が含まれるが、これらに限定されない。他のPI3K阻害剤には、デメトキシピリジン、ペリフォシン、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、Palomid529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907及びAEZS-136が含まれる。

【0130】

AKT阻害剤としては、Akt-1-1（Akt1を阻害）（Barnett et al. (2005) Biochem. J., 385 (Pt. 2), 399-408）；Akt-1-1, 2（Akt1及び2を阻害）（Barnett et al. (2005) Biochem. J. 385 (Pt. 2), 399-408）；API-59CJ-Ome（例えば、Jin et al. (2004) Br. J. Cancer 91, 1808-12）；1-H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジニル化合物（例えば、国際公開第05/011700号パンフレット）；インドール-3-カルビノール及びその誘導体（例えば、米国特許第6,656,963号明細書；Sarkar and Li (2004) J Nutr. 134 (12 Suppl), 3493S-3498S）；ペリフォシン（例えば、Aktの膜への局在を妨害；Dasmahapatra et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10 (15), 5242-52, 2004）；ホスファチジルイノシトールエーテル脂質アナログ（例えば、Gills and Dennis (2004) Expert. Opin. Investig. Drugs 13, 787-97）；及びトリシリピン（TCN又はAPI-2又はNCI識別子：NSC154020；Yang et al. (2004) Cancer Res. 64, 4394-9）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0131】

TOR阻害剤には、AP-23573、CCI-779、エベロリムス、RAD-001、ラパマイシン、テムシロリムス、ATP競合TORC1/TORC2阻害剤（PI-103、PP242、PP30及びTorin1を含む）が含まれるが、これらに限定されない。他のTOR阻害剤には、FKBP12エンハンサー；ラパマイシン及びその誘導体（以下を含む：CCI-779（テムシロリムス）、RAD001（エベロリムス）；国際公開第9409010）及びAP23573；例えば、国際公開第98/02441号パンフレット及び国際公開第01/14387号パンフレットに開示されているラパログ、例えば、AP23573、AP23464、又はAP23841；40-（2-ヒドロキシエチル）ラパマイシン、40-〔3-ヒドロキシ（ヒドロキシメチル）メチルプロ

パノエート]ーラパマイシン (CC1779とも呼ばれる)、40ーエピー (テトラゾリル)ーラパマイシン (ABT578とも呼ばれる)、32ーデオキソラパマイシン、16ーペンチニルオキシ-32 (S)ージヒドロラパマイシン、及び国際公開第05005434号パンフレットに開示されている他の誘導体) ; 米国特許第5, 258, 389号明細書、国際公開第94/090101号パンフレット、国際公開第92/05179号パンフレット、米国特許第5, 118, 677号明細書、米国特許第5, 118, 678号明細書、米国特許第5, 100, 883号明細書、米国特許第5, 151, 413号明細書、米国特許第5, 120, 842号明細書、国際公開第93/111130号パンフレット、国際公開第94/02136号パンフレット、国際公開第94/02485号パンフレット、国際公開第95/14023号パンフレット、国際公開第94/02136号パンフレット、国際公開第95/16691号パンフレット、国際公開第96/41807号パンフレット、国際公開第96/41807号パンフレット及び米国特許第5, 256, 790号明細書に開示されている誘導体 ; リン含有ラパマイシン誘導体 (例えば、国際公開第05016252号パンフレット) ; 4H-1ーベンゾピラン-4ーオン誘導体 (例えば、米国仮特許出願第60/528, 340号明細書) が含まれる。

【0132】

MCL-1阻害剤には、AMG-176、MIK665、及びS63845が含まれるが、これらに限定されない。骨髓性細胞白血病-1 (MCL-1) タンパク質は、B細胞リンパ腫-2 (BCL-2) タンパク質ファミリーの重要な抗アポトーシスメンバーの1つである。MCL-1の過剰発現は、伝統的な化学療法だけでなく、ABT-263などのBCL-2阻害剤を含む標的治療に対する、腫瘍の進行並びに耐性に密接に関連してきた。

【0133】

KRAS^{G12C}阻害剤はまた、本発明において、SHP2阻害剤と組み合わせて使用され得る。本発明の併用療法において使用され得るSHP2阻害剤としては、SHP099、並び及びRedwood City, CAのRevolutions Medicine製のRMC-4550又はRMC-4630が挙げられるが、これらに限定されない。

【0134】

プロテアソーム阻害剤には、Kyprolis (登録商標) (カルフィルゾミブ)、Velcade (登録商標) (ボルテゾミブ)、及びオプロゾミブが含まれるが、これらに限定されない。

【0135】

免疫療法には、抗PD-1薬、抗PDL-1薬、抗CTLA-4薬、抗LAG1薬、及び抗OX40薬が含まれるが、これらに限定されない。

【0136】

モノクローナル抗体には、Darzalex (登録商標) (ダラツムマブ)、Herceptin (登録商標) (トラスツズマブ)、Avastin (登録商標) (ベバシズマブ)、Rituxan (登録商標) (リツキシマブ)、Lucentis (登録商標) (ラニビズマブ)、及びEylea (登録商標) (アフリベルセプト) などが含まれるが、これらに限定されない。

【0137】

免疫調節剤 (IMiD) は、イミド基を含有する免疫調節薬 (免疫応答を調節する薬剤) の一クラスである。IMiDクラスには、サリドミド及びその類似体 (レナリドミド、ボマリドミド、及びアプレミラスト) が含まれる。

【0138】

抗体を含むがこれに限定されない抗PD-1阻害剤には、ペムブロリズマブ (Keytruda (登録商標)) 及びニボルマブ (Opdivo (登録商標)) が含まれるが、これらに限定されない。例示的な抗PD-1抗体及びそれらの使用法は、Goldberg et al., Blood 110 (1) : 186-192 (2007)、Thompson et al., Clin. Cancer Res. 13 (6) : 1757-176

10

20

30

40

50

1 (2007) 及び Korman et al. , 国際出願第 PCT/JP2006/309606 号明細書 (国際公開第 2006/121168 A1 号パンフレット) に記載されており、これらのそれぞれは、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。含まれるもの: Yervoy (商標) (イピリムマブ) 又はトレメリムマブ (CTLA-4 に)、ガリキシマブ (B7. 1 に)、BMS-936558 (PD-1 に)、MK-3475 (PD-1 に)、AMP224 (B7DC に)、BMS-936559 (B7-H1 に)、MPDL3280A (B7-H1 に)、MEDI-570 (ICOS に)、AMG557 (B7H2 に)、MGA271 (B7H3 に)、IMP321 (LAG-3 に)、BMS-663513 (CD137 に)、PF-05082566 (CD137 に)、CDX-1127 (CD27 に)、anti-OX40 (Providence Health Services)、huMAbOX40L (OX40L に)、アタシセプト (TACI に)、CP-870893 (CD40 に)、ルカツムマブ (CD40 に)、ダセツズマブ (CD40 に)、ムロモナブ-CD3 (CD3 に)、イピリムマブ (CTLA-4 に)。免疫療法はまた、遺伝子操作された T 細胞 (例えば、CAR-T 細胞) 及び二重特異性抗体 (例えば、BiTE) を含む。

【0139】

GITR アゴニストには、米国特許第 6, 111, 090 box. c 号明細書、欧州特許第 090505B1 号明細書、米国特許第 8, 586, 023 号明細書、国際公開第 2010/003118 号パンフレット及び同第 2011/090754 号パンフレットに記載がある GITR 融合タンパク質、又は、例えば、米国特許第 7, 025, 962 号明細書、欧州特許第 1947183B1 号明細書、米国特許第 7, 812, 135 号明細書、米国特許第 8, 388, 967 号明細書、米国特許第 8, 591, 886 号明細書、欧州特許第 1866339 号明細書、国際公開第 2011/028683 号パンフレット、国際公開第 2013/039954 号パンフレット、国際公開第 2005/007190 号パンフレット、国際公開第 2007/133822 号パンフレット、国際公開第 2005/055808 号パンフレット、国際公開第 99/40196 号パンフレット、国際公開第 2001/03720 号パンフレット、国際公開第 99/20758 号パンフレット、国際公開第 2006/083289 号パンフレット、国際公開第 2005/115451 号パンフレット、米国特許第 7, 618, 632 号明細書、及び国際公開第 2011/051726 号パンフレットに記載がある抗 GITR 抗体などの、GITR 融合タンパク質及び抗 GITR 抗体 (例えば、二価抗 GITR 抗体) が含まれるが、これらに限定されない。

【0140】

本明細書に記載の化合物は、治療される状態に依存して、本明細書で開示した薬剤又は他の適切な薬剤と併用することができる。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の 1 種以上の化合物は、上記の他の薬剤と同時投与されよう。併用療法で使用される場合、本明細書に記載の化合物は、第 2 の薬剤と同時に又は別々に投与される。この併用投与は、同じ投薬形態の 2 つの薬剤の同時投与、別々の投薬形態の同時投与、及び別々の投与を含むことができる。すなわち、本明細書に記載の化合物及び上記の薬剤はいずれも、同じ投薬形態で一緒に剤形化し、同時に投与することができる。或いは本開示の化合物及び上記の薬剤のいずれもは、同時に投与することができ、ここで、両薬剤は別々の剤形中に存在する。別の代替法では、本開示の化合物は、上記薬剤のいずれかの直前に投与するか、又はその逆とすることができる。別々に投与するプロトコルのいくつかの実施形態では、本開示の化合物及び上記の薬剤のいずれかを、数分間離して、又は数時間離して、又は数日間離して投与する。

【0141】

本発明の 1 つの態様は、別々に投与され得る薬学的に活性な化合物の組み合わせによる、疾患/状態の治療を意図しているので、本発明はさらに、別々の薬学的組成物をキット形態に組み合わせることに関する。キットは、2 つの別々の医薬組成物: 本発明の化合物、及び第 2 の医薬化合物を含む。キットは、分割されたボトル又は分割された箔パッケージ

10

20

30

40

50

などの、別々の組成物を収容する容器を含む。容器のさらなる例には、シリンジ、箱、及びバッグが含まれる。いくつかの実施形態では、キットは別々の成分の使用に関する説明書を含む。キット形態は、好ましくは別々の成分が異なる投薬形態（例えば、経口及び非経口）で投与される場合、異なる投薬間隔で投与される場合、又は、処方する医療専門家が組み合わせの個々の成分の用量設定を望む場合に特に有利である。

【0142】

本明細書に列挙された全ての特許及び他の刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0143】

以下に示す実施例は、本発明の特定の実施形態を例示する。これらの実施例は代表的なものであることを意味し、いかなる方法でも特許請求の範囲を限定するものではない。

【実施例】

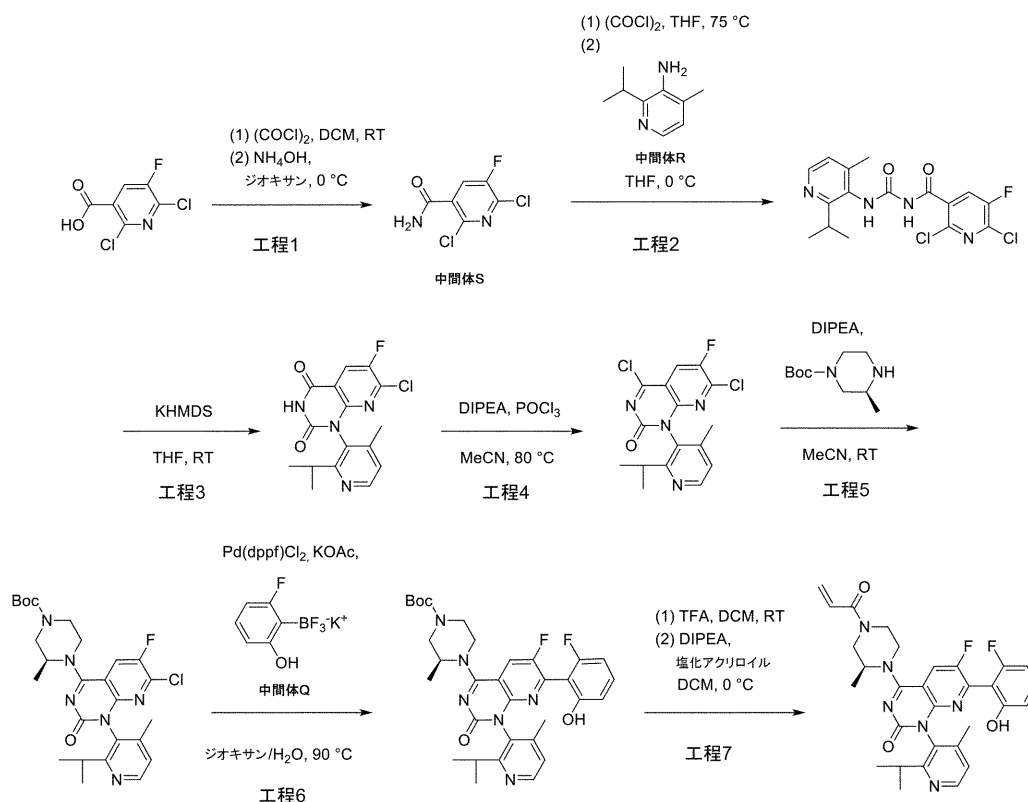
【0144】

以下の6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-(4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-4-((2S)-2-メチル-4-(2-プロペノイル)-1-ピペラジニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンの中間化合物は本発明の代表的な例であって、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0145】

化合物9及び関連する中間体の合成は、2017年5月22日に出願された米国仮特許出願に記載されている。6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-(4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-4-((2S)-2-メチル-4-(2-プロペノイル)-1-ピペラジニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを、キラルクロマトグラフィーにより最終生成物の異性体を単離する以下の方法を用いて調製した。

【化38】



【0146】

工程 1：2，6-ジクロロ-5-フルオロニコチンアミド（中間体 S）。ジクロロメタン（48 mL）中の 2，6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸（4.0 g、19.1 mmol、AstaTech Inc、Bristol、PA）の混合物に、塩化オキサリル（DCM 中の 2 M 溶液、11.9 mL、23.8 mmol）、続いて触媒量の DMF（0.05 mL）を加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、その後、濃縮した。残渣を 1，4-ジオキサン（48 mL）に溶解し、0℃に冷却した。水酸化アンモニウム溶液（28.0～30% NH₃ ベース、3.6 mL、28.6 mmol）を、シリンジからゆっくりと加えた。得られた混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、次いで濃縮した。EtOAc／ヘプタンの 1：1 混合物で残渣を希釈し、5 分間攪拌し、その後、濾過した。濾過した固体は廃棄し、残りの母液を半分の体積まで部分的に濃縮し、濾過した。濾過した固体をヘプタンで洗浄し、減圧オープン（45℃）中で終夜乾燥させて、2，6-ジクロロ-5-フルオロニコチンアミドを得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 8.23（d，J=7.9 Hz，1H）8.09（br s，1H）7.93（br s，1H）。m/z（ESI，+ve イオン）：210.9（M+H）。

【0147】

工程 2：2，6-ジクロロ-5-フルオロ-N-（（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）カルバモイル）ニコチンアミド。THF（20 mL）中の 2，6-ジクロロ-5-フルオロニコチンアミド（中間体 S、5.0 g、23.9 mmol）の氷冷スラリーに、塩化オキサリル（DCM 中の 2 M 溶液、14.4 mL、28.8 mmol）をシリンジによりゆっくりと加えた。得られた混合物を 75℃で 1 時間加熱し、その後、加熱を停止し、反応物を半分の体積にまで濃縮した。0℃に冷却した後、THF（20 mL）を加え、その後、2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-アミン（中間体 R、3.59 g、23.92 mmol）の THF（10 mL）溶液を、カニューレにより滴下した。得られた混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、その後、塩水と飽和塩化アンモニウム水溶液の 1：1 混合物でクエンチした。混合物を EtOAc（3×）で抽出し、一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、2，6-ジクロロ-5-フルオロ-N-（（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）カルバモイル）ニコチンアミドを得た。この物質は、さらに精製することなく次の工程で使用した。m/z（ESI，+ve イオン）：385.1（M+H）+。

【0148】

工程 3：7-クロロ-6-フルオロ-1-（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）ピリド [2，3-d] ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン。2，6-ジクロロ-5-フルオロ-N-（（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）カルバモイル）ニコチンアミド（9.2 g、24.0 mmol）の氷冷 THF（40 mL）溶液に、KHMDs（1 M の THF 溶液、50.2 mL、50.2 mmol）をシリンジによりゆっくりと加えた。氷浴を除去し、得られた混合物を室温で 40 分間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した（3×）。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離剤：0～50% の 3：1 の EtOAc－EtOH／ヘプタン）により精製して、7-クロロ-6-フルオロ-1-（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）ピリド [2，3-d] ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオンを得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 12.27（br s，1H），8.48－8.55（m，2H），7.29（d，J=4.8 Hz，1H），2.87（五重項，J=6.6 Hz，1H），1.99－2.06（m，3H），1.09（d，J=6.6 Hz，3H），1.01（d，J=6.6 Hz，3H）。¹⁹F NMR（376 MHz，DMSO-d₆）δ：-126.90（s，1 F）。m/z（ESI，+ve イオン）：349.1（M+H）+。

【0149】

工程 4：4，7-ジクロロ-6-フルオロ-1-（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）ピリド [2，3-d] ピリミジン-2（1H）-オン。7-クロロ-6

10

20

30

40

50

ーフルオロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(4.7g、13.5mmol)及びDIPEA(3.5mL、20.2mmol)のアセトニトリル(20mL)溶液に、オキシ塩化リン(1.63mL、17.5mmol)をシリンジから滴下した。得られた混合物を80℃で1時間加熱し、その後、室温に冷却し、濃縮して、4, 7-ジクロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを得た。この物質は、さらに精製することなく次の工程で使用了。m/z(ESI、+ve イオン): 367.1(M+H)+.

【0150】

工程5: (S)-tert-ブチル4-(7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート。4, 7-ジクロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン(13.5mmol)の氷冷アセトニトリル(20mL)溶液に、DIPEA(7.1mL、40.3mmol)、続いて(S)-4-N-Boc-2-メチルピペラジン(3.23g、16.1mmol、Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA, USA)を加えた。得られた混合物を室温にまで温め、1時間攪拌し、その後、冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)及びEtOAc(300mL)で希釈した。混合物をさらに5分間攪拌し、層を分離し、水層をさらなるEtOAc(1×)で抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤: 0~50%のEtOAc/ヘプタン)により精製し、(S)-tert-ブチル4-(7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを得た。m/z(ESI、+ve イオン): 531.2(M+H)+.

【0151】

工程6: (3S)-tert-ブチル4-(6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート。1, 4-ジオキササン(80mL)中の(S)-tert-ブチル4-(7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(4.3g、8.1mmol)、トリフルオロ(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)ホウ酸カリウム(中間体Q、2.9g、10.5mmol)、酢酸カリウム(3.2g、32.4mmol)及び[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)、ジクロロメタンとの錯体(661mg、0.81mmol)の混合物を窒素で1分間脱気した。脱酸素水(14mL)を加え、得られた混合物を90℃で1時間加熱した。反応物を室温にまで冷却し、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、EtOAc(2×)及びDCM(1×)で抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤: 0~60%の3:1のEtOAc-EtOH/ヘプタン)により精製し、(3S)-tert-ブチル4-(6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19(br s, 1H), 8.38(d, J=5.0Hz, 1H), 8.26(dd, J=12.5, 9.2Hz, 1H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.18(d, J=5.0Hz, 1H), 6.72(d, J=8.0Hz, 1H), 6.68(t, J=8.9Hz, 1H), 4.77-4.

10

20

30

40

50

9.8 (m, 1H), 4.24 (br t, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.93–4.08 (m, 1H), 3.84 (br d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.52–3.75 (m, 1H), 3.07–3.28 (m, 1H), 2.62–2.74 (m, 1H), 1.86–1.93 (m, 3H), 1.43–1.48 (m, 9H), 1.35 (dd, $J=10.8, 6.8$ Hz, 3H), 1.26–1.32 (m, 1H), 1.07 (dd, $J=6.6, 1.7$ Hz, 3H), 0.93 (dd, $J=6.6, 2.1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -115.65 (s, 1 F), -128.62 (s, 1 F). m/z (ESI, +ve イオン): 607.3 (M+H).
【0152】

工程7: 6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-(4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-4-((2S)-2-メチル-4-(2-プロペノイル)-1-ピペラジニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン。トリフルオロ酢酸(25 mL、324 mmol)を、(3S)-tert-ブチル4-(6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(6.3 g、10.4 mmol)のDCM(30 mL)溶液に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣をDCM(30 mL)に溶解し、0℃に冷却し、DIPEA(7.3 mL、41.7 mmol)及び塩化アクリロイル(0.849 mL、10.4 mmol)のDCM(3 mL; シリンジにより滴下)溶液で順次処理した。反応物を0℃で10分間攪拌し、その後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、DCMで抽出した(2×)。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 0~100% 3:1 EtOAc-EtOH/ヘプタン)で精製して、6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-(4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-4-((2S)-2-メチル-4-(2-プロペノイル)-1-ピペラジニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを得た。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.20 (s, 1H), 8.39 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.24–8.34 (m, 1H), 7.23–7.32 (m, 1H), 7.19 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J=16.3, 11.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.21 (br d, $J=16.2$ Hz, 1H), 5.74–5.80 (m, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.23–4.45 (m, 2H), 3.97–4.21 (m, 1H), 3.44–3.79 (m, 2H), 3.11–3.31 (m, 1H), 2.67–2.77 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR(376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -115.64 (s, 1 F), -128.63 (s, 1 F). m/z (ESI, +ve イオン): 561.2 (M+H)⁺.

【0153】

本発明は以下の工程を含み、工程4及び5におけるrac-ジオンの分割がアトロプ異性体の分離の成功を促進している。

10

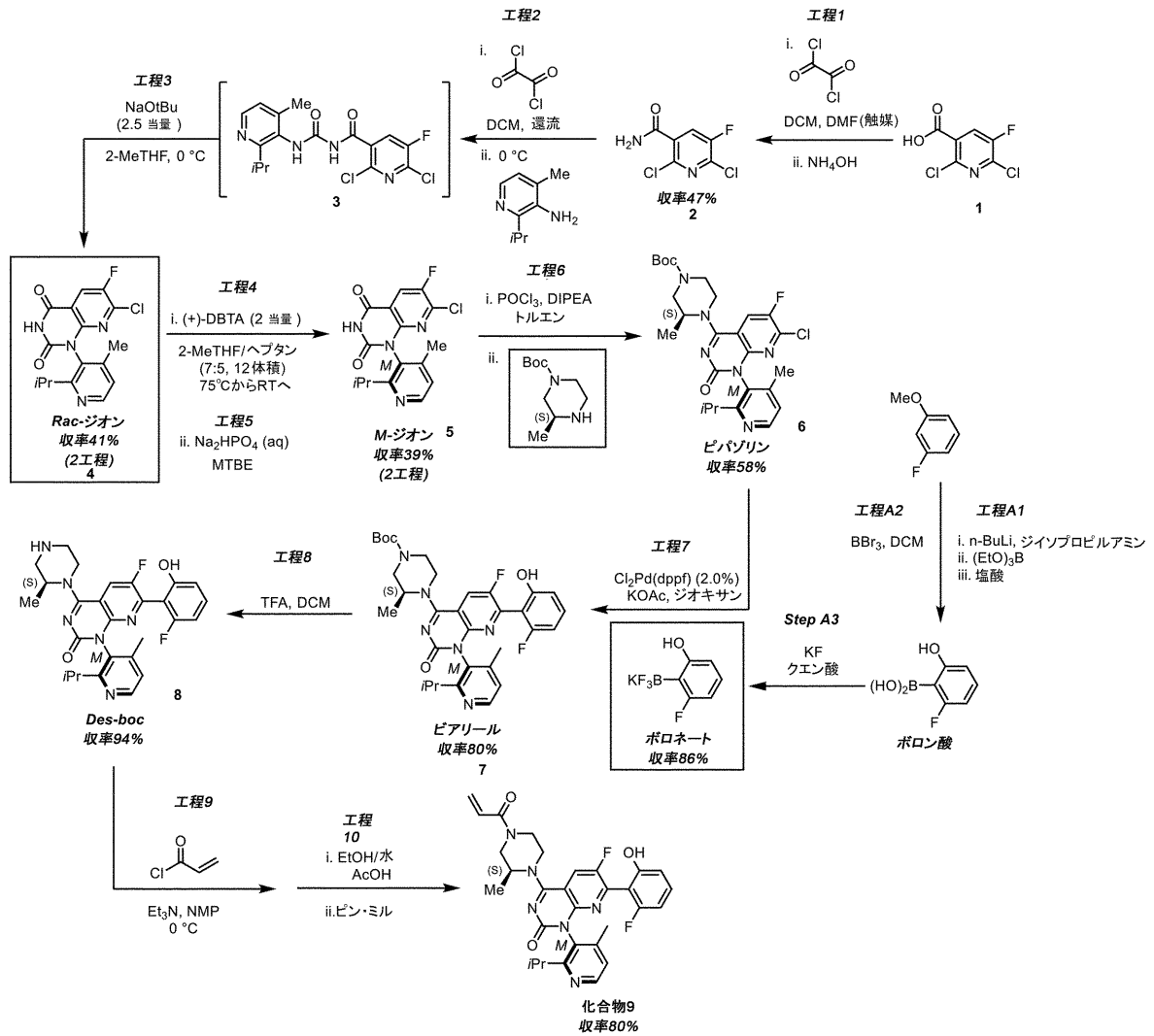
20

30

40

50

【化 3 9】

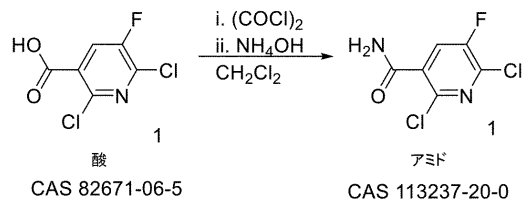


【 0 1 5 4】

プロセスの説明

工程 1

【化 4 0】



【 0 1 5 5】

10

20

30

40

50

【表 5】

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	モル	理論量
アミド (2,6-ジクロロ-5-フル オロニコチンアミド)	113237-20-0	209.99	1.0 当量	77.8	16.27 kg
塩化オキサリル	79-37-8	126.93	1.2 当量	93.8	11.9 kg (7.9 L)
ジクロロメタン	75-09-2	84.93	該当なし	該当なし	730.7 kg (551.5 L)
アニリン DCM 溶液 2-イソプロピル-4-メチ ルピリジン-3-アミン	1698293-93-4	150.22	1.1 当量	85.9	12.9 kg (アニリン 含有重量)

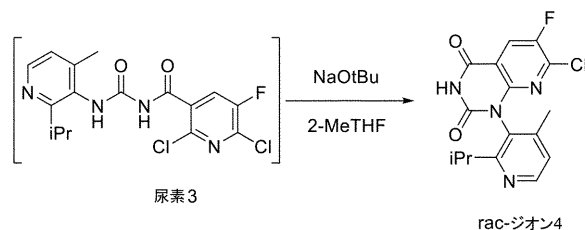
【 0 1 5 9 】

反応器A内で、2，6-ジクロロ-5-フルオロニコチンアミド（化合物2）（16．27kg；77．8mol）のジクロロメタン（359．5kg）溶液に、温度 $\leq 25^{\circ}\text{C}$ を75分間維持しながら、塩化オキサリル（11．9kg；93．8mol）を加えた。その後、得られた溶液を $40^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ に加熱し、3時間エージングした。真空を使用して、溶液を蒸留し、溶液が攪拌機の下になるまでジクロロメタンを除去した。その後、ジクロロメタン（300kg）を加え、混合物を $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ に冷却した。清浄な乾燥した反応器（反応器B）に、2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-アミン（ANILINE）（12．9kg；85．9mol）、続いてジクロロメタン（102．6kg）を加えた。内部温度を $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ の間に維持しながら、KF分析で溶液が乾燥（限界 $\leq 0．05\%$ ）するまでさらなるジクロロメタンで置き換えながら、真空蒸留によりANILINE溶液を共沸乾燥した。ジクロロメタンにより、溶液の体積を約23L体積に調節した。その後、乾燥したANILINE溶液を反応器Aに加えた（その間、 $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ の内部温度を維持した）。その後、混合物を 23°C に加熱し、1時間エージングした。溶液を清浄な反応器中へ仕上げ濾過し、DCM中の溶液として2，6-ジクロロ-5-フルオロ-N-（（2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル）カルバモイル）ニコチンアミド（化合物3）を得、次の工程で直接使用した。

【 0 1 6 0 】

工程 3

【化 4 2】



【 0 1 6 1 】

【表 6】

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	モル	理論量
尿素, DCM 溶液 2,6-ジクロロ-5-フルオロ- N-[[4-メチル-2-(プロパン -2-イル)ピリジン-3-イル]カル バモイル}ピリジン-3-カル ボキサミド	該当なし	385.22	1.0 当量	38.9	208.3 kg (15 kg 含有重量)
2-メチルテトラヒドロフラン	96-47-9	86.13	該当なし	該当なし	308 kg (358 L)
ナトリウム tert-ブトキシド	865-48-5	96.11	2.0 当量	97.8	9.4 kg
塩化アンモニウム	12125-02-9	53.49	該当なし	430	23.0 kg
塩酸	7467-01-0	36.46	該当なし	41	1.6 kg
硫酸マグネシウム	7487-88-9	120.37	該当なし	195	23.5 kg
塩化ナトリウム	7647-14-5	58.44	該当なし	282	16.5 kg
ヘプタン	142-82-5	100.21	該当なし	該当なし	94 L
10% クエン酸					75 kg

【0162】

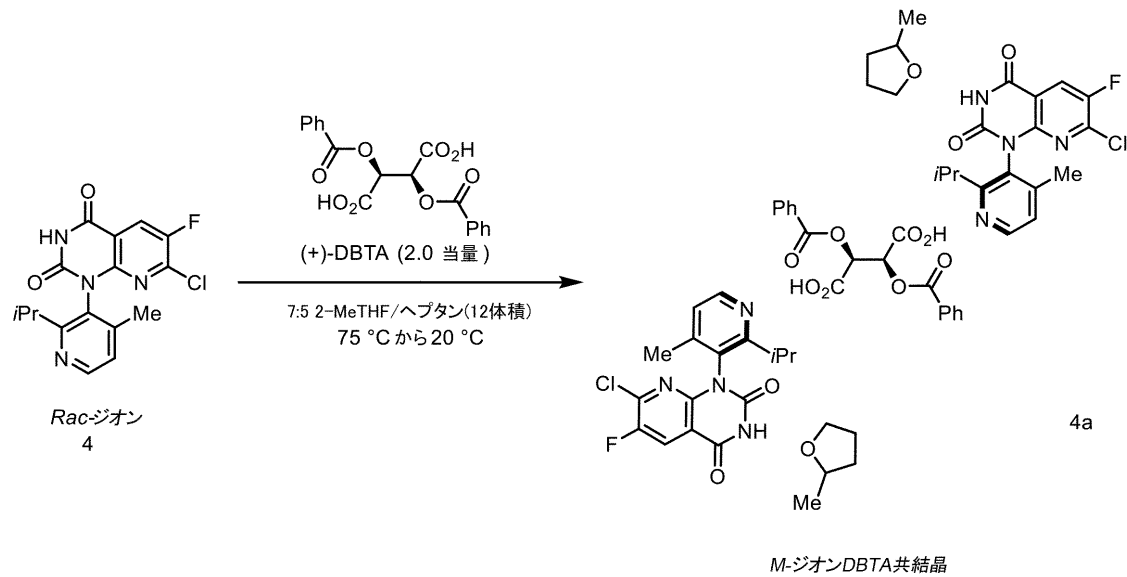
20～25℃の内部温度を維持しながら、2,6-ジクロロ-5-フルオロ-N-[[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]カルバモイル}ピリジン-3-カルボキサミド(UREA(化合物3))(15kg含有;38.9mol)のジクロロメタン溶液を、真空蒸留を用いて2-MeTHFに溶媒交換した。反応器容積を40Lに調節し、その後、追加の2-MeTHF(105.4kg)を投入した。5～10℃を維持しながら、ナトリウムtert-ブトキシド(9.4kg;97.8mol)を添加した。内容物を23℃に温め、3時間攪拌した。その後、内容物を0～5℃に冷却し、DI水60Lの溶液として塩化アンモニウム(23.0kg;430mol)を加えた。混合物を20℃に温め、DI水(15L)を加え、さらに30分間エージングした。攪拌を停止し、層を分離した。水層を除去し、有機層にDI水(81.7L)を加えた。濃HCl(1.5kg)と水(9L)の混合物を調製し、その後、pHが4～5と測定されるまで反応器にゆっくりと加えた。層を分離し、2-MeTHF(42.2kg)を用いて水層を逆抽出した。2つの有機層を一緒にし、10%クエン酸溶液(75kg)、続いて水(81.7L)と飽和NaCl(19.8kg)の混合物で洗浄した。その後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム(75kg)で洗浄し、水性物の目標pH≥7.0を達成した(必要であれば洗浄を繰り返した)。有機層を塩水(54.7kg)で再び洗浄し、次いで硫酸マグネシウム(5kg)上で乾燥させた。混合物を濾過して硫酸マグネシウムを除去し、濾過ベッドを2-MeTHF(49.2kg)で濯いだ。一緒にした濾液及び洗浄液を、40Lの体積にまで真空蒸留した。濃縮溶液を55℃に加熱し、ヘプタン(10～12kg)を曇り点までゆっくりと加えた。2時間かけて溶液を23℃に冷却し、その後2時間かけて、ヘプタン(27.3kg)を加えた。生成物スラリーを20～25℃で3時間エージングし、その後濾過し、2-MeTHF(2.8kg)とヘプタン(9kg)の混合物で洗浄した。生成物を窒素及び真空を用いて乾燥させ、7-クロロ-6-フルオロ-

1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(rac-DIONE(化合物4))の固体を得た。

【0163】

工程4

【化43】



【0164】

【表7】

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	モル	理論量
Rac-ジオン	該当なし	348.76	1.0		
(+)-2,3-ジベンゾイル l-D-酒石酸	17026-42-5	358.30	2.0		
2-メチルテトラヒドロフラン	96-47-9	86.13	7.0		
ヘプタン	142-82-5	100.21	2.0		
ヘプタン	142-82-5	100.21	3.0		
2-メチルテトラヒドロフラン	96-47-9	86.13	4.0		
ヘプタン	142-82-5	100.21	2.0		

【0165】

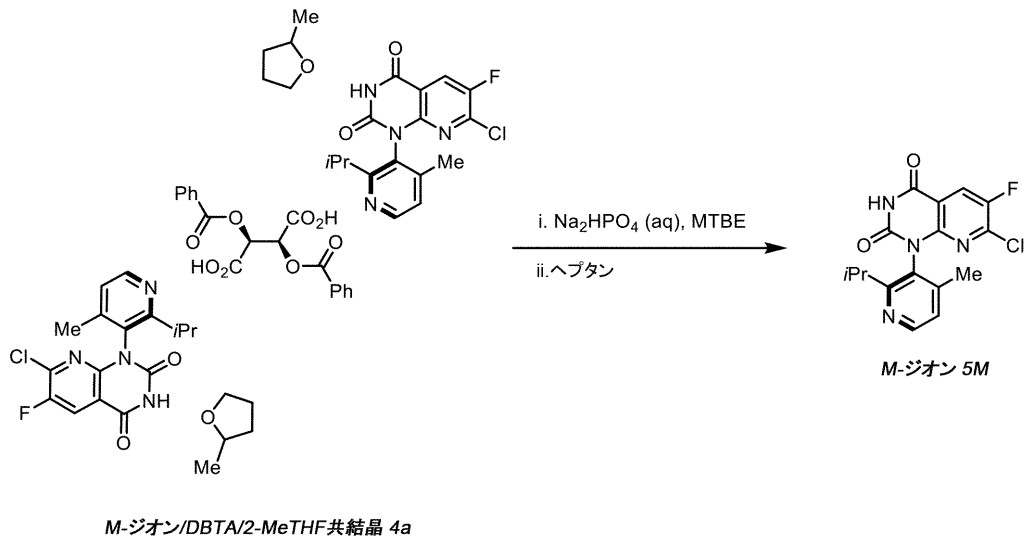
窒素雰囲気下、(+)-2,3-ジベンゾイル l-D-酒石酸(2.0当量)とともに、化合物4(1.0当量)の2-メチルテトラヒドロフラン(7.0L/kg)中攪拌懸濁液を容器に加えた。2-MeTHFはキラルであるが、ラセミ混合物として使用される。2-MeTHFの異なる鏡像異性体は、共結晶中にランダムに組み込まれる。得られた懸濁液を75℃に温め、完全な溶解が観察されるまで(≦30分)、75℃でエージングした。得られた溶液を75℃で第2の容器中に仕上げ濾過(polish filtered)した。仕上げ濾過した溶液に、内部温度を65℃より高く維持する速度でn-ヘプタン(2.0L/kg)を投入した。その後、溶液を60℃に冷却し、結晶の種(0.01kg/kg)を加え、30分間熟成させた。得られた懸濁液を4時間かけて20℃に冷却し

、その後、HPLCによるキラル純度分析のためにサンプリングした。懸濁液にn-ヘプタン（3.0L/kg）を投入し、その後、窒素雰囲気下、20℃で4時間エージングした。懸濁液を濾過し、単離した固体を（2：1）n-ヘプタン：2-メチルテトラヒドロフラン（3.0L/kg）で2回洗浄した。この物質を窒素及び真空下で乾燥させて、M-ジオン：DBTA：Me-THF複合体（化合物4a）を得た。

【0166】

工程 5

【化44】



【0167】

【表 8】

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	モル	理論量
M-ジオン/DBTA/Me-THF 共結晶	該当なし	1228.08	1.0	74.2	46.9 kg (25.9 kg M-ジオンに対し て補正)
メチル <i>tert</i> -ブチル エーテル	1634-04-4	88.15	45.0	17593	2100 L
リン酸水素二ナトリウム	7558-79-4	141.96	2.0	148.4	21.1 kg
USP 精製水					必要に応じて
硫酸マグネシウム	7487-88-9	120.37	該当なし	該当なし	25 kg
ヘプタン	142-82-5	100.20	60.0	19322	2835 L

【0168】

容器Aに、リン酸水素二ナトリウム（21.1kg、2.0当量）のDI水（296.8L、6.3L/kg）中懸濁液を、溶解が観察されるまで（≧30分）攪拌した。容器Bに、M-ジオン：DBTA：Me-THF複合体（組成物4a）[46.9kg（M-ジオンについて補正して25.9kg、1.0当量）]のメチル*tert*-ブチルエーテル（517.8L、11.0L/kg）中懸濁液を15～30分間攪拌した。容器Aから

得られた溶液を容器Bに加え、その後、混合物を3時間超攪拌した。攪拌を停止させ、分離のために二相混合物を30分超放置した。下部の水相を除去し、その後、メチルtert-ブチルエーテル(77.7 L、1.7 L/kg)で逆抽出した。有機相を容器B中で一緒にし、硫酸マグネシウム(24.8 kg、0.529 kg/kg)で乾燥させた。容器Bから得られた懸濁液を3時間超攪拌し、その後、容器Cに濾過した。容器Bに、メチルtert-ブチルエーテル(46.9 L、1.0 L/kg)リンス液を投入し、その後、容器Cに濾過した。容器Cの内容物を10℃に冷却し、その後、真空下で35℃までゆっくりと加温しながら蒸留した。320~350 kg(6.8~7.5 kg/kg)のメチルtert-ブチルエーテルが回収されるまで蒸留を続けた。容器Cの内容物を20℃に冷却した後、n-ヘプタン(278.7 L、5.9 L/kg)を1時間かけて投入し、その後、35℃にまでゆっくりと加温しながら真空蒸留した。190~200 kg(4.1~4.3 kg/kg)のメチルtert-ブチルエーテル及びn-ヘプタン混合物が回収されるまで蒸留を続けた。容器Cの内容物を20℃に冷却した後、2回目のn-ヘプタン(278.7 L、5.9 L/kg)を1時間かけて投入し、その後、35℃にまでゆっくりと加温しながら真空蒸留した。190~200 kg(4.1~4.3 kg/kg)のメチルtert-ブチルエーテル及びn-ヘプタン混合物が回収されるまで蒸留を続けた。容器Cの内容物を20℃に冷却した後、3回目のn-ヘプタン(195.9 L、4.2 L/kg)を1時間かけて投入し、その後、GCによる溶媒組成分析用にサンプリングした。容器Cの懸濁液を1時間超攪拌し続けた。懸濁液を濾過し、その後、容器Cからのn-ヘプタン(68.6 L、1.5 L/kg)リンス液で洗浄した。単離された固体を50℃で乾燥させ、試料を貯蔵適合性のために提出した。7-クロロ-6-フルオロ-(1M)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(M-DIONE)の化合物5Mを得た。

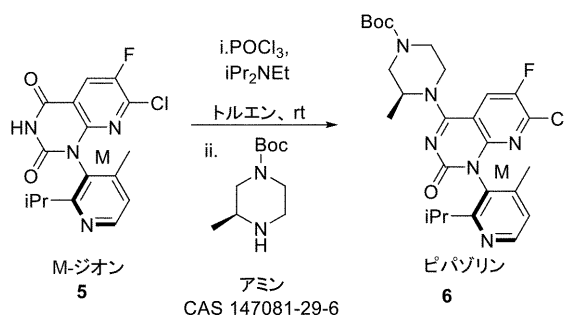
【0169】

上で強調した第1世代のプロセスでは、200+kgのrac-ジオン出発物質(化合物5)では規模の対応ができた。このプロセスでは、結晶化に熱力学的に安定なrac-ジオン結晶形態(これは低い溶解度を示す)の種を加えることは、バッチの失敗を引き起こすであろう。我々のその後の研究に基づき、我々はヘプタン投入スケジュールを調節することによる、DBTA当量の増加、及び種の添加温度の低下が、プロセスの頑健性を改善することを見出した。改良された方法は熱力学的に安定なrac-ジオン結晶形態の存在に対して抵抗性があり、アトロプ異性体分離の成功を促進する。その後のバッチは、大規模製造のために、改善されたプロセスを組み込むであろう。

【0170】

工程6

【化45】



【0171】

10

20

30

40

50

【表 9】

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	モル	理論量
M-ジオン	該当なし	348.76	1 当量	9.8	3.7 kg
トルエン	108-88-3	92.14	該当なし	375	34.6 kg (40 L)
塩化ホスホリル	10025-87-3	153.33	1.2 当量	11.7	1.8 kg (1.1 L)
N,N-ジイソプロピル エチルアミン	7087-68-5	129.24	3.0 当量	29.4	3.8 kg (5.1 L)
(s)-1-Boc-3- メチルピペラジン	147081-29-6	200.28	1.1 当量	10.8	2.214 kg
重炭酸ナトリウム	144-55-8	84.01	該当なし	該当なし	973 g
ジクロロメタン	75-09-2	84.93	該当なし	871	74 kg (55.6 L)
塩化ナトリウム	7647-14-5	58.44	該当なし	103	6.0 kg
酢酸エチル	141-78-6	88.11	該当なし	288	25.4 kg (28.2 L)

【 0 1 7 2 】

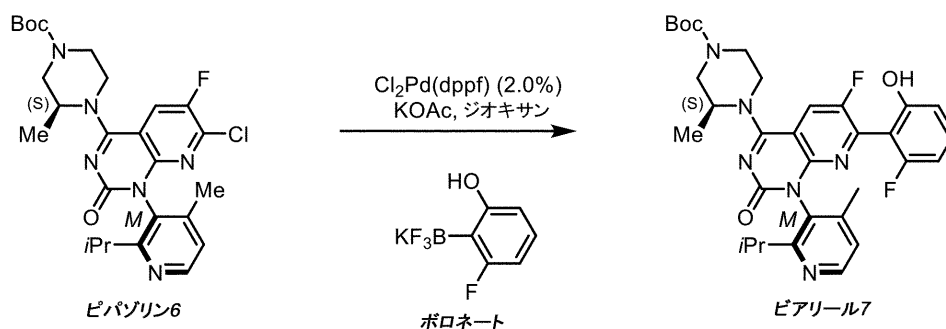
7-クロロ-6-フルオロ-(1M)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(M-DIONE)(3.7kg;9.8mol)を10.5kgのトルエンと反応器(A)中で一緒にし、設定点を45℃に維持しながら、油状になるまで蒸留して水を除去した。トルエン(21kg)を残渣に加え、混合物を40~45℃で30分間攪拌した。内容物を22℃に冷却し、その後、塩化ホスホリル(1.8kg;11.7mol)を加えた。混合物を0~5℃に冷却した後、温度を5℃未満に維持しながら、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.5kg;19.34mol)を加えた。溶液を22℃で3時間エージングした。別の反応器(B)中で、(s)-1-boc-3-メチルピペラジン(2.21kg;10.8mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.26kg;9.75mol)をトルエン(6kg)中で一緒にし、<25℃を維持しながら反応器(A)に投入した。反応混合物を22℃で15分間エージングし、その後、温度<25℃を維持しながら、水(12.9L)中の炭酸水素ナトリウム(973g)でクエンチした。混合物を30分間攪拌し、その後、1時間攪拌し続けながらDCM(36.8kg)を加えた。層を分離することが可能となり、下部の有機層を反応器(C)に排出した。反応器(A)中の水層を、DCM(18.4kg)を用いて逆抽出し、一緒にした有機層を塩水溶液(6.0kgのNaCl;16.5kgのDI水)で洗浄した。内部温度を45~55℃に維持しながら、有機層を大気圧下で蒸留した。蒸留中にDCMを交換して、溶液を共沸乾燥させる。蒸留後、DCMを用いて溶液体積を19Lに調節した。溶液を30℃に冷却し、仕上げ濾過した。濾液に酢酸エチル(8.5kg)を加え、その後、11~13kgが受器に回収されるまで大気圧で蒸留した。溶液に30gの真正生成物の種を加え、25~30℃で1時間エージングし、その後、大気圧下、45~55℃の内部温度で、8.2kgの留出物が回収されるまでさらに蒸留した。スラリーを22℃に冷却し、一晚エージングさせた後、さらに0~5℃に冷却した。生成物を濾過により回収し、酢酸エチル(各4.2kg)を用いて2回洗浄した。ケーキを窒素及び真空下で乾燥させて、t

tert-ブチル (3S) - 4 - { 7 - クロロ - 6 - フルオロ - (1M) - 1 - [4 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル } - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 6、PIPAZOLINE) を得た。

【 0 1 7 3 】

工程 7

【 化 4 6 】



10

【 0 1 7 4 】

20

30

40

50

【表 10】

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	モル	理論量
[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)	72287- 26-4	731.714	0.020	1.01	0.74 kg
ジクロロメタン	75-09-2	84.93		該当なし	400 kg
1,4-ジオキサン	123-91-1	88.1052	5.0	該当なし	168 kg
エチレンジアミン四酢酸二水素二 ナトリウム二水和物	6381-92- 6	336.207	1.0	45.2	15.2 kg
ヘプタン	142-82-5	100.21			200 kg
窒素					必要に応じて
ピパゾリン	該当なし	531.0	1.0	45.2	24.0 kg
酢酸カリウム	127-08-2	98.1417	5.0	225.99	22.2 kg
トリフルオロ(2-フルオロ-6- ヒドロキシフェニル)ボロン酸カリウム	該当なし	233.03	1.20	54.24	12.6 kg
2-プロパノール	67-63-0	66.10		該当なし	850 kg
Si-チオール	該当なし	該当なし		該当なし	13.2 kg
水酸化ナトリウム	1310-73- 2	40.00			6.5 kg
USP 精製水					必要に応じて

【0175】

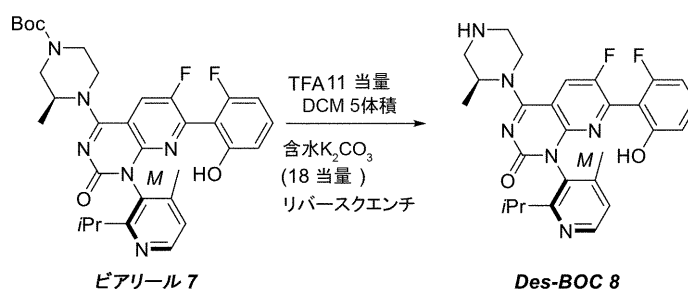
反応器に、脱気したジオキサン（74.2 kg）、tert-ブチル（3S）-4- { 7-クロロ-6-フルオロ-（1M）-1-[4-メチル-2-（プロパン-2-イル）ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（化合物6、ピパゾリン）（24.0 kg、45.2 mol）、酢酸カリウム（22.2 kg、45.2 mol）、及び（dppf）PdCl₂（0.74 kg、1.01 mol）を加えた。反応器は窒素ガスで不活性化された。酸素含有量が<500 mg/Lになるまで、溶液に窒素ガスを注入した。反応物を87.5℃に加熱した。酸素含有率<500 mg/Lの、トリフルオロ（2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル）ホウ酸カリウム（12.6 kg、54.3 mol）の脱気ジオキサン（49.4 kg）及び脱気水（14.4 kg）中溶液を、82.5℃±7.5℃の内部温度を維持しながら反応物に移した。反応物を87.5℃±1.5℃に調節し、75分間±15分間攪拌した。1.0MのEDTA溶液（47.3 kg）、続いて水（40.1 kg）を、85℃±5℃の内部温度を維持しながら反応器に投入した。反応物を>2時間かけて20℃±3℃に冷却し、>16時間攪拌した。反応物を濾過し、粗固体を水（3×120 kg）で濯いだ。固体をヘプタン（28.8 kg）と2-プロパノール（33.1 kg）の混合物で濯ぎ、その後、<50℃で>10時間乾燥させた。清浄な反応器に粗固体及びジクロロメタン（240 kg）を加えた。内容物を20℃±5

℃で>30分間撹拌した。反応器に、S i -チオール(144kg)及びジクロロメタン(14.9kg)を加えた。反応物を20℃±5℃で18時間撹拌した。反応物を濾過し、ジクロロメタン(84kg)で濯いだ。溶液を蒸留し、溶媒を2-プロパノールに交換した。反応物を60℃±3℃に加熱し、反応温度を60℃±3℃に維持しながらヘプタン(108kg)を投入した。反応物を45分間撹拌し、その後冷却し、20℃±5℃で2.5時間撹拌した。反応物を濾過し、50%v/vのヘプタン/2-プロパノール(61.9kg)で濯いだ。単離した固体を<50℃で12時間乾燥させ、tert-ブチル(3S)-4-{6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-(1M)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(化合物7、BIARYL)を得た。

【0176】

工程8

【化47】



【0177】

【表11】

一般注記事項:すべての当量及び体積はビアリアル7を基準に報告される

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	モル	理論量
ビアリアル 7	該当なし	606.67	1.0 当量	5.27	2.75 kg
TFA	76-05-1	114.02	11 当量	49.7	5.67 kg
DCM	74-09-2	84.93	5 体積	該当なし	13.71 L
メタノール	67-56-1	32.04	5 体積	該当なし	13.71 L
水	7732-18-5	18.02	20 体積	該当なし	54.8 L
炭酸カリウム	584-08-7	138.20	18 当量	94.91	11.24 kg
DCM	74-09-2	84.93	1 体積	該当なし	2.75 L
水	7732-18-5	18.02	10 体積	該当なし	27.5 L
水	7732-18-5	18.02	10 体積	該当なし	27.5 L

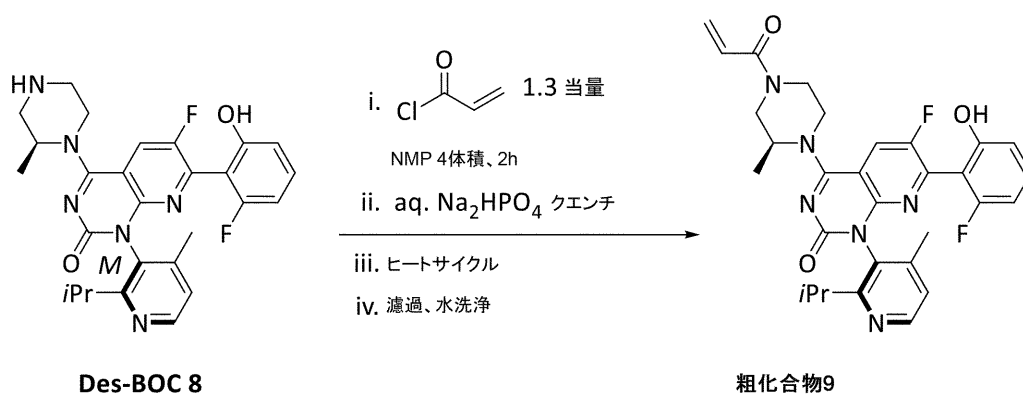
【0178】

反応器にtert-ブチル(3S)-4-{6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-(1M)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリ

ジン-3-イル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(化合物7、BIARYL)(2.75kg、5.27mol)、DCM(13.7L)及びTFA(5.67kg、49.7mol)を加えた。反応物を $20 \pm 5^\circ\text{C}$ で8~16時間撹拌した。第2の反応器に、炭酸カリウム(11.24kg)、水(54.8L)、及びメタノール(13.7L)を加えて、均質な溶液を生成させた。反応混合物を炭酸カリウム溶液に2時間かけて加えた。混合物を $20 \pm 5^\circ\text{C}$ でさらに12時間撹拌した。得られたスラリーを濾過し、水($2 \times 27.5\text{L}$)で濯いだ。湿潤ケーキを24時間乾燥させて、6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-1M-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン(化合物8、DESBOC)を得た。
【0179】

工程9

【化48】



【0180】

【表 1 2】

一般注記事項:すべての当量及び体積は脱 BOC を基準に報告される

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	mmol	質量	体積
脱 BOC	該当なし	506.56	1.0 当量	308.4	156.25g	
塩化アクリロイル ¹	814-68-6	90.51	1.3 当量	401.0	36.29g	-
						-
NMP N-メチル ピロリジノン ²	872-50-4	99.13	4 体積	該当なし	-	625mL
水	7732-18-5	18.02	20 体積	該当なし	3125g	3125mL
Na ₂ HPO ₄ ³	7558-79-4	141.96	4 当量	1233.6	175.12g	-
水	7732-18-5	18.02	20 体積	該当なし	3125g	3,125mL

¹ 塩化アクリロイルをこの規模で7min かけて添加した。過冷却反応を回避すること。反応温度が低いと反応が遅くなり、出発材料が生成物と反応するので、m/z 1066 不純物の濃度が高くなる。理想的な温度範囲は 22～25℃である。

² 乾燥ケーキのNMP含量は通常1～2重量%である。

³ 表中のリン酸二ナトリウムは無水ベースである。水和物を使用し得るが、それに応じて質量を所望の mmol 量が得られるように調整されたい。

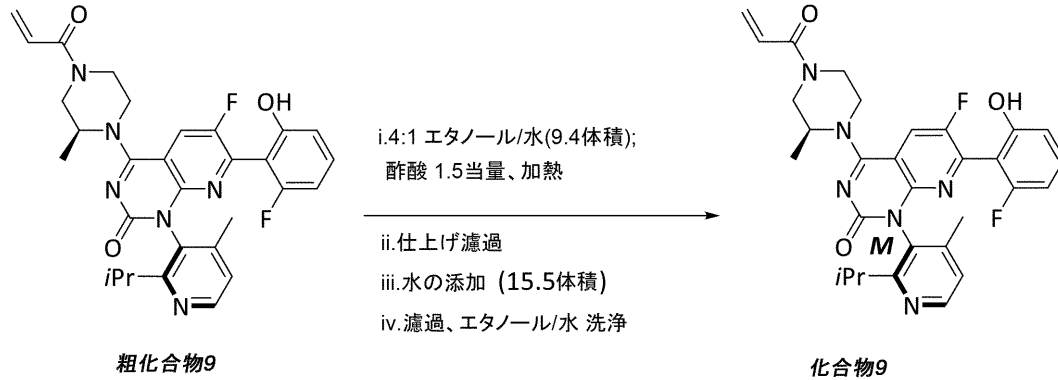
【0 1 8 1】

6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-1-[(1M)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン(化合物8、DESBOC)(156.25g)にN-メチルピロリジノン(625mL)を加え、周囲温度で攪拌した。<30℃の内部温度を維持しながら、得られた溶液に塩化アクリロイル(36.29g;401.0mmol)を加えた。内容物を25℃で2時間攪拌した。別の反応器に、リン酸二ナトリウム(175.1g;1234mmol)のDI水(3.1L)溶液を調製した。その後、リン酸二ナトリウム溶液を含有する反応器に、25℃で、>2時間かけて粗生成物溶液を移した。添加の途中でスラリーを45℃に加熱し、完全に加えた後、同じ温度で2時間エージングした。混合物を25℃に冷却し、4時間エージングした後、真空濾過により固体を回収した。固体を水で2回洗浄し(各1.5L)、生成物を窒素及び真空下で乾燥させて、生成物6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-(1M)-1-[(4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-[(2S)-2-メチル-4-(プロプ-2-エノイル)ピペラジン-1-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを得た(粗化合物9)。⁴

【0 1 8 2】

工程 1 0

【化 4 9】



10

【 0 1 8 3】

【表 1 3】

一般注記事項:すべての当量及び体積は粗薬剤物質を基準に報告される

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	mmol	質量	体積
粗化合物 9	該当なし	560.60	1.0 当量	253.9	142.33g	-
エタノール (200 プルーフ)	64-17-5	-	7.5 V	-	-	1067mL
USP 水	-	18.02	1.9V	-	-	270 mL
酢酸	64-19-7	60.05	1.5 当量	380.8	22.87g	21.82mL
WFI 水	-	18.02	15.5 体積	-	-	2200mL
エタノール(洗浄用)	64-17-5	-	2.5 V	-	-	356 mL
WFI 水(洗浄用)	-	-	5.0 V	-	-	712 mL
化合物 9 シード ⁵	-	560.60	0	-	0.3-0.7g	-

20

30

⁴ このリードロットの結果: 単離質量154.06g、93重量%、補正収率82.9%、NMP 18,000ppm

⁵ シードは、ミルでの粉碎により、又はミルを利用できない場合、他のタイプの機械的粉碎(乳鉢／乳棒)により粒径を小さくすると、最も良好に機能する。実際に使用するシードはシードアベイラビリティに基づく。目標量の0.25～0.5%がシードである。

40

【 0 1 8 4】

6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-(1M)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4-[(2S)-2-メチル-4-(プロプ-2-エノイル)ピペラジン-1-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン(粗化合物9)(142.33g; 253.9mmol)にエタノール(996mL)及び水(270mL)を加えた。酢酸(21.8mL; 380.8mmol)を加え、混合物を75℃に加熱して溶液を生成し、これを清浄な反応器中に仕上げ濾過した。溶液を45℃に冷却し、その後、内部温度を>40℃に維持しながら、水(1067mL)を加えた。溶液に真正化合物9の種を加え、得られた混合物を30分間エージングした。その後、水(1138mL)を2時間かけて加えた。混合物を25℃

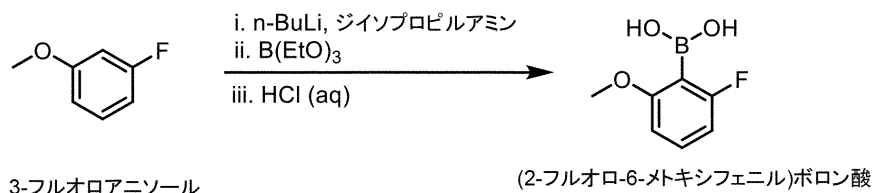
50

に冷却し、8時間エージングし、その後、固体を真空濾過によって回収し、エタノール（355.8 mL）及び水（711.6 mL）の混合物を使用して洗浄した。真空及び窒素を使用して固体を乾燥させ、6-フルオロ-7-（2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル）-（1M）-1-[4-メチル-2-（プロパン-2-イル）ピリジン-3-イル]-4-[（2S）-2-メチル-4-（プロパ-2-エノイル）ピペラジン-1-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2（1H）-オン（化合物9）を得た。

【 0 1 8 5 】

工程 A 1 反応スキーム及び投入表

【化 5 0】



【 0 1 8 6 】

【表 14】

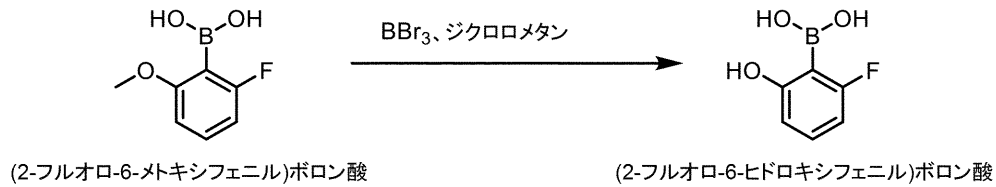
材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	mol	質量 (g)	体積 (L)
3-フルオロアニソール	456-49-5	126.13	1.0	1.19	150	0.136
n-ブチルリチウム (2.5 M ヘキサン中)	109-72-8	64.06	1.5	1.78	該当なし	0.712
ジイソプロピルアミン	108-18-9	101.19	1.4	1.66	168	0.233
ホウ酸トリエチル	150-46-9	145.99	2.0	2.38	347.5	0.405
テトラヒドロフラン	109-99-9	72.11	12 体積	該当なし	該当なし	1.8
塩酸 (2N)	7647-01-0	36.46	10 体積	該当なし	該当なし	1.5
メチル tert-ブチル エーテル	1634-04-4	88.15	12 体積	該当なし	該当なし	1.8
ヘプタン	142-82-5	100.20	10.5 体積	該当なし	該当なし	1.575

【 0 1 8 7 】

反応器AにTHF（6体積）及びジイソプロピルアミン（1.4当量）を投入した。得られた溶液を -70°C に冷却し、 $n\text{-BuLi}$ （ヘキサン中2.5M、1.5当量）をゆっくりと加えた。添加完了後、3-フルオロアニソール（1.0当量）のTHF（6体積）溶液をゆっくりと加え、 -70°C で5分間保持した。B(EtO)₃（2.0当量）をゆっくり加え、 -70°C で10分間保持した。反応混合物は、2NのHClでクエンチした。クエンチした反応混合物をMTBE（3×4体積）で抽出した。一緒にした有機相を1.5~3の総体積に濃縮した。ヘプタン（7~9体積）を滴下し、混合物を0~10°Cに冷却し、3時間攪拌した。混合物を濾過し、ヘプタン（1.5体積）で濯いだ。固体を窒素下、 $<30^{\circ}\text{C}$ で乾燥させ、（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ボロン酸を得た。

【 0 1 8 8 】

工程 A 2 反応スキーム及び投入表
【化 5 1】



【 0 1 8 9 】
【表 1 5】

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	mol	質量 (g)	体積 (L)
(2-フルオロ-6- メトキシフェニル)ボロン酸。	78495-63-3	169.95	1.0	0.118	20	該当なし
酸臭化ホウ素	10294-33-4	250.52	1.5	0.177	44.2	0.017
ジクロロメタン	75-09-2	84.93	4 体積	該当なし	該当なし	0.080
水	7732-18-5	18.02	13 体積	該当なし	該当なし	0.26
メチル tert-ブチル エーテル	1634-04-4	88.15	13 体積	該当なし	該当なし	0.26
ヘプタン	142-82-5	100.20	10 体積	該当なし	該当なし	0.20

【 0 1 9 0 】

反応器 A に、ジクロロメタン（4 体積）及び 2-フルオロ-6-メトキシ-4-メチルフェニルボロン酸（1 当量）を加えた。反応混合物を -30°C に冷却し、1.5 BBr₃（1.5 当量）を滴下した。添加が完了したならば、混合物を 25°C に加温し、2 時間攪拌した。反応混合物を氷冷（ $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ ）水（10 体積）に入れてクエンチした。MTBE（10 体積）を加え、混合物を 25°C に温め、1～2 時間、又はすべての固体が溶解するまで攪拌した。水相を分離し、MTBE（3 体積）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水（3 体積）で洗浄し、その後、全体が 1 容量になるまで濃縮した。ヘプタン（10 体積）を混合物に加え、2 時間攪拌した。得られた生成物を濾過により単離し、 $< 30^{\circ}\text{C}$ で乾燥させて（2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル）ボロン酸を得た。

【 0 1 9 1 】

工程 A 3 反応スキーム及び投入表
【化 5 2】



【 0 1 9 2 】

【表 16】

材料	CAS 番号	MW (g/mol)	当量 / 体積	mol	質量 (g)	体積 (L)
(2-フルオロ-6- ヒドロキシフェニル) ボロン酸	1256345- 60-4	155.92	1.0	89.79	14.00	該当なし
クエン酸一水和物	5949-29-1	210.14	1.64	147.26	30.94	該当なし
アセトニトリル	75-05-8	41.05	21 体積	該当なし	220.1	294
フッ化カリウム	7789-23-3	58.10	4.00	359.16	20.87	該当なし
USP 水	7732-18-5	18.02	2.0 体積	該当なし	28.00	28.00
セライト	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	7.00	該当なし
2-プロパノール	67-63-0	60.10	25 体積	該当なし	275	350

【0193】

工程 A 3

反応器（反応器 A）中で、フッ化カリウム（21.0 kg；20.87 mol）に水（28 L）を加え、内容物を 30 分間攪拌した。別の反応器（反応器 B）に、（2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル）ボロン酸（14.00 kg、89.79 mol）、続いてアセトニトリル（206.1 kg）及びクエン酸（30.94 kg；147.26 mol）を 25℃で投入した。反応器 A の内容物を 25℃で反応器 B に加え、その温度で 10 時間攪拌した。反応混合物をセライトのベッド（7.0 kg）を通して濾過し、アセトニトリル（42 kg）で濯いだ。濾液にイソプロパノール（56 kg）を加え、その後、真空下、＜35℃の温度で蒸留し、反応器への蒸留体積をイソプロパノールで置き換え、必要に応じて繰り返して、アセトニトリルからイソプロパノールへの溶媒交換を完了させた。スラリーを 15℃に冷却し、1 時間エージング後、濾過し、28 kg のイソプロパノールで洗浄した。ケーキを真空及び窒素を用いて乾燥させ、包装して化合物 A 3 を得た。

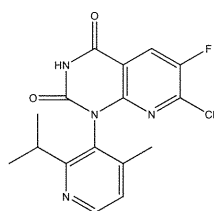
【0194】

M-ジオン化合物 5 の分割

M-ジオン中間体のクロマトグラフィーによる分割

化合物 4 から M-ジオンを単離するために、多数のキラルクロマトグラフィー技術及び方法が使用された。その技術及び固定相は当技術分野で周知であり、表 1 に概説されている。

【化 53】



化合物4

【0195】

【表 17】

表 1

手法	固定相	移動相	収率 [^]
SFC	Chiralpak® AD	40% メタノール / 60% CO ₂ *	約 95%
HPLC	Chiralpak® AD	90/10/0.1 エタノール/ メタノール/トリエチルア ミン	約 94%
HPLC	Chiralpak® IG	60/40/0.1 エタノール/ メタノール/ トリエチルアミン	約 92%
疑似移動床法(SMB)	Chiralpak® IC	アセトニトリル	約 96%

[^]収率は、要求純度> 98% ee で回収された、利用可能な M-ジオンの%と定義される。

* この分離は複数回実施された。各ロットの材料に対して、移動相は、ロットの変動に合わせて僅かに改変されることがあり得た。精製に使用した追加の移動相には以下が含まれた：

- 1) 25/75 メタノール/CO₂、
- 2) 30/70 メタノール/CO₂、及び
- 3) 50/50 メタノール/CO₂。

【0196】

SFC、HPLC、及びSMB技術は当技術分野で周知であり、Chiralpak（登録商標）固定相は、Fisher Scientific及び株式会社ダイセルなどの商業的供給源から市販されている。

【0197】

しかしながら、M-ジオン（化合物5）を単離するためのより効率的な方法を開発することが望ましい。

【0198】

典型的な分割

本発明は、M/P-ジオンラセミ体（化合物4）のための実行可能な典型的な分割法の開発に関する。

【0199】

合計100回の共結晶スクリーニング実験を行い、3つの可能性があるジオンの共結晶を同定した。残留固体中のM/P-ジオンの最大面積比及び上清中の最小面積比に基づき、分割のためのキラル試薬として（+）-2、3-ジベンゾイル-D-酒石酸（DBTA）を選択した。

【0200】

100回の共結晶スクリーニング実験及び20回以上の溶媒スクリーニングからの結果によれば、2-MeTHF/n-ヘプタンが、他の溶媒系よりも良好な分割結果を提供することが見出された。2-MeTHF及びn-ヘプタンの異なる比率での、M-ジオン共結晶とP-ジオン共結晶の溶解度の結果に基づき、分割のための最適溶媒組成として2-MeTHF/n-ヘプタン（1.4：1、v/v）を選択した。

【0201】

キラル分解の結晶化過程で、ジオンラセミ体又はM/P-ジオンへの可能な形態変換を見出すために、2-MeTHF/n-ヘプタン(1.4:1、体積/体積)中で、M-ジオン共結晶、P-ジオン共結晶、M+P-ジオン共結晶混合物(1:1、重量/重量)、ジオンラセミ体及びDBTAの溶解度を異なる温度で決定した。異なる温度で7日間、M-ジオン共結晶及びP-ジオン共結晶について形態変化は観察されなかった。しかしながら、M+P-ジオン共結晶混合物(1:1、重量/重量)の混合物を異なる温度で7日間攪拌した後では、ジオンラセミ体C型が得られた。ジオンラセミ体D型(20及び30℃)又はジオンラセミ体C型(40、50、60及び65℃)が、対応する温度で7日間、ジオンラセミ体を攪拌した後に観察された。全ての温度で、DBTAの溶解度は、約100mg/mLであることが観察された。

10

【0202】

分割プロセスをさらに最適化するために、M/P-ジオン共結晶の三元相図を平衡溶解度の結果に基づいて描いたが、恐らく、M-ジオン共結晶とP-ジオン共結晶の両方が存在する場合にラセミ体C型が結晶化できるため、共晶点は得られなかった。M/P-Dioneの別の三元相図を平衡溶解度の結果に基づいて描いたが、恐らく、M-ジオン及びP-ジオンの両方が存在する場合にジオンラセミ体C型又はD型が結晶化できるため、共晶点は得られなかった。

【0203】

要約すると、ジオンラセミ体の分割用として、キラル試薬(DBTA)及び溶媒系(2-MeTHF/n-ヘプタン(1.4:1、体積/体積))を同定した。本分割試薬及び溶媒系を使用する小規模結晶化プロセスは、M-ジオンについて収率39%及びee純度99%を達成できた。さらに、スクリーニング実験中にジオンラセミ体の多型を観察し、調査した。

20

【0204】

2. スクリーニング実験

2.1 共結晶スクリーニング

20種の酸及び5種の溶媒系を用いて、合計100回の共結晶スクリーニング実験を行った(結果を表2-1にまとめた)。一般に、XRPDの単離前に、ジオンラセミ体及び酸を1:1のモル比で混合し、RTで3日間攪拌した。XRPDの結果に基づき、ジオンラセミ体の共結晶を形成する可能性のある3種の酸、(1S)-(-)-カンファン酸(図2-2)、(+)-2,3-ジベンゾイル-D-酒石酸(図2-3)及びD-(+)-リンゴ酸(図2-4)を含む酸が特定された。また、XRPDの結果に基づき、4種の新しい遊離塩基結晶形態が得られ、これをジオンラセミ体B~E型とした。

30

【0205】

表2-2に示すように、3種の潜在的共結晶の上清及び残留固体を、HPLCによってさらに試験した。M-ジオン/P-ジオンの比率を測定し、表2-2にまとめた。その結果、DBTA共結晶は上清で0.11、残留固体で4.4のM-ジオン/P-ジオンの面積比を示し、M-ジオンとP-ジオンがDBTAと共結晶を形成した後に良好な分割を示すことを示唆した。したがって、DBTAを、さらなる分割最適化のためのキラル試薬として選択した。

40

【0206】

50

【表 1 8】

表 2-1 共結晶スクリーニング実験の概要

酸 \ 溶媒	アセトン	H ₂ O/ACN (1:1, v/v)	EtOAc	2-MeTHF/n- ヘプタン (1:1, v/v)	MTBE/n- ヘプタン (1:1, v/v)
ブランク	B 型 ⁺	C 型 ⁺	C 型 ⁺	D 型 ⁺	E 型 ⁺
L-アスパラギン酸	B 型	C 型	C 型+酸	D 型	E 型
(R)-1,4-ベンゾジオキサン- 2-カルボン酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型+酸
(1S)-(-)-カンファン酸	B 型	C 型	共結晶 A 型*	共結晶 B 型*	共結晶 A 型*
(-)-ショウノウ酸	B 型	C 型+ 酸	C 型+酸	D 型	E 型+酸

【 0 2 0 7】

【表 19】

酸 \ 溶媒	アセトン	H ₂ O/ACN (1:1, v/v)	EtOAc	2-MeTHF/n- ヘプタン (1:1, v/v)	MTBE/n- ヘプタン (1:1, v/v)
(+)-2,3-ジベンゾイル-D- 酒石酸	B 型	C 型	アモルファス	共結晶 A 型 [#]	共結晶 A 型 [#]
D-グルタミン酸	B 型	C 型	C 型+酸	D 型	E 型
D-(+)-リンゴ酸	B 型	C 型	共結晶 A 型 ^{\$}	D 型	E 型
(R)-(-)-マンデル酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型+酸
(-)-メチルオキシ酢酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型
(S)-(+)- α -メトキシフェニル 酢酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型
(R)-(+)- α -メトキシ- α -トリフ ルオロメチルフェニル酢酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型
(R)-(-)-5-オキソ-2-テトラヒ ドロフランカルボン酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型
(R)-(+)-N-(1-フェニルエチ ル)スクシンアミド酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型+酸
(S)-(+)-2-フェニルプロピオ ン酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型
L-ピログルタミン 酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型+酸
D-(-)-キナ酸	B 型+ 酸	C 型	C 型+酸	D 型+酸	E 型+酸
L-(+)-酒石酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型
L-アスコルビン酸	B 型+ 酸	C 型	C 型+酸	D 型	E 型
N,N-ビス[(R)-(-)-1-フェニ ルエチル]フタルアミド酸	B 型	C 型	C 型	D 型	E 型+酸
(S)-フェニルスクシンアミド 酸	B 型	C 型	C 型+酸	D 型	E 型+酸

⁺ 遊離 rac-ジオン (共結晶の形成なし)、*: (1S)-(-)-カンファン酸共結晶、[#]: (+)-2,3-ジベンゾイル
-D-酒石酸共結晶、^{\$}: D-(+)-リンゴ 酸 共結晶

【0208】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 2-2 3種の共結晶のHPLCデータの一覧

試料	ピーク面積	上清			固体		
		P-ジオン (面積)	M-ジオン (面積)	M/P	P-ジオン (面積)	M-ジオン (面積)	M/P
(1S)-(-)-カンファン酸共結晶 A 型(810465-06-C3)		9021.4	8274.2	0.9	6418.6	6360.4	1.0
(1S)-(-)-カンファン酸共結晶 B 型 (810465-06-D3)		4673.2	4303.4	0.9	4768.3	4736.9	1.0
DBTA 共結晶 A 型 (810465-06-D5)		17673.1	1858.6	0.11	1180.2	5249.8	4.4
D-(+)-リンゴ酸共結晶 A 型 (810465-06-C7)		11382.6	10696.5	0.9	6443.3	6366.7	1.0

【0209】

2.2 溶媒スクリーニング

M-ジオン及びP-ジオンをさらに分割するのに好適な溶媒を選択するために、M/P-ジオンのHPLCからの面積比を、20種超の溶媒/溶媒混合物で収集した。表2-3に示すように、2-MeTHFは、上清のM-ジオン/P-ジオン面積比が0.7、残留固体のM-ジオン/P-ジオン面積比が4.1で最良の分割を示した。しかしながら、2-MeTHF/n-ヘプタン(1:1、v/v)は共結晶スクリーニングにおいてより良好な分割結果を示し(表2-2)、したがって、2-MeTHF/n-ヘプタンをさらなる最適化のために選択した。M/P-ジオンのHPLCからの面積比を、異なる酸/塩基比による2-MeTHF/n-ヘプタンの異なる比で収集した。表2-4の結果は、2-MeTHF/n-ヘプタン(8:1又は4:1、v/v)で、酸/FBの比率が高いこと(2:1又は1.5:1)が、単離された固体におけるM/P-ジオンの比率の改善に望ましいことを示した。

【0210】

また、2-MeTHF/n-ヘプタンの異なった比率におけるM-共結晶とP-共結晶の溶解度を5℃及び25℃で実施し、これを表2-5にまとめた。M-共結晶はクライアントによって提供され、P-共結晶は反貧溶媒及び貧溶媒により調製した(実験の詳細はセクション4.3を参照)。表2-5の溶解度の結果は、1.5:1の2-MeTHF/n-ヘプタンの体積比がRTで最良の分割を与え得ることを示した。より多くの分割実験がクライアントによって実施され、それにより、1.4:1の体積比が最良の分割の結果を示した。したがって、1.4:1の2-MeTHF/n-ヘプタンの体積比を、分割のための溶媒系として選択した。

【0211】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 2-3 ジオンラセミ体DBTA共結晶(M-ジオン/P-ジオン面積比)の溶媒スクリーニング

溶媒	上清	固体	溶媒	上清	固体
2-MeTHF	0.7	4.1	DMSO/n-ヘプタン (1:1, v/v)	該当なし	該当なし
MTBE	0.04	3.5	DMF/n-ヘプタン (1:1, v/v)	0.9	1.0
MeOH	0.9	1.0	トルエン/n-ヘプタン (1:1, v/v)	0.8	1.0
IPA	1.0	1.0	酢酸	該当なし	該当なし
EtOH/n-ヘプタン (1:1, v/v)	0.9	1.0	ギ酸	該当なし	該当なし
MIBK	0.9	1.0	DCM	該当なし	該当なし
MEK	1.0	1.0	クメン	0.9	1.0
IPAc	0.9	1.0	1-ブタノール	0.9	1.0
THF	該当なし	該当なし	n-プロパノール	0.9	1.0
NMP	該当なし	該当なし	1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン	0.9	1.0

NA: 透明な溶液が得られ、固体は単離されなかった。

【0 2 1 2】

【表 2 2】

表 2-4 ジオンラセミ体DBTA共結晶(M-ジオン/P-ジオン面積比)による、
酸/塩基比及び2-MeTHF/n-ヘプタン比のスクリーニングの結果

酸/塩基比 2-MeTHF/n- ヘプタン (v/v)	2:1			1.5:1			1:1.5			1:2		
	形態	L	S	形態	L	S	形態	L	S	形態	L	S
8:1	CA	0.4	13.4	CA	0.4	8.9	CA	0.5	7.0	CA	0.6	2.6
4:1	CA	0.3	8.7	CA	0.3	6.2	CA	0.4	6.2	CA	0.4	5.7
2:1	CA	0.2	6.0	CA	0.2	5.6	CA	0.2	4.7	CA	0.2	5.2
1:2	CA	0.3	1.2	CA	0.1	1.3	CA	0.1	1.4	CA	0.1	1.7
1:4	DA	1.4	1.0	CA	0.4	1.0	CA ⁺ DA	0.1	1.0	CA	0.1	1.0
1:8	CA ⁺ DA	0.9	1.0	DA	0.5	1.0	DA	0.3	1.0	DA	0.3	1.0

L: 上清, S: 固体, CA: 共結晶 A 型, DA: ジオンラセミ体 A 型

【0 2 1 3】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 2-5 M/P-ジオン共結晶の 2-MeTHF/n-ヘプタン比のスクリーニング

温度(℃)	2-MeTHF/n- ヘプタン (v/v)	M-ジオン共結晶		P-ジオン共結晶	
		溶解度 (mg/mL)	XRPD	溶解度 (mg/mL)	XRPD
5	1:1	11.3	A 型*	38.5	A 型 [#]
	1.5:1	17.3	A 型*	60.8	A 型 [#]
	2:1	22.2	A 型*	66.9	A 型 [#]
	3:1	28.6	A 型*	86.6	A 型 [#]
	4:1	30.8	A 型*	82.9	A 型 [#]
	6:1	47.1	A 型*	92.1	該当なし
	8:1	55.1	A 型*	90.6	該当なし
25	1:1	13.4	A 型*	52.9	A 型 [#]
	1.5:1	20.3	A 型*	80.8	A 型 [#]
	2:1	28.1	A 型*	81.7	A 型 [#]
	3:1	39.0	A 型*	87.0	該当なし
	4:1	43.0	A 型*	86.5	該当なし
	6:1	53.2	A 型*	81.9	該当なし
	8:1	65.0	A 型*	89.2	該当なし

*: M-共結晶 A 型, [#]: P-共結晶 A 型

【0 2 1 4】

2. 3 ジオン DBTA 共結晶、ジオンラセミ体及び DBTA の溶解度

2-MeTHF/n-ヘプタン (1.4:1、v/v) 中の、M-ジオン共結晶、P-ジオン共結晶、M+P-ジオン共結晶混合物 (1:1、w/w)、及びジオンラセミ体の 7 日間平衡溶解度を、異なる温度 (20、30、40、50、60、65、75 及び 80℃) で求めた。5 日後、75 及び 80℃では、分解を示唆する変色が観察されたので、溶解度は収集しなかった。M-共結晶と P-共結晶を異なる温度で 7 日間攪拌しても、形態の変化は観察されなかった (図 2-5 及び図 2-6)。異なる温度で 7 日間、M-ジオン共結晶と P-ジオン共結晶混合物 (1:1、w/w) の混合物を攪拌した後、ジオンラセミ体 C 型が得られた (図 2-7)。異なる温度で 7 日間、ジオンラセミ体を攪拌した後、ジオンラセミ体 D 型 (20 及び 30℃) 及びジオンラセミ体 C 型 (40、50、60 及び 65℃) が観察された (図 2-8 及び図 2-9)。

2-MeTHF/n-ヘプタン (1.4:1、v/v) 中の DBTA の 5 日間平衡溶解度を、種々の温度 (20、30、40、50、60 及び 65℃) で求めた。全ての温度で、溶解度約 100 mg/mL が観察された。温度の変化による有意差は観察されなかった (表 2-7)。

【0 2 1 5】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 2-6 2-MeTHF/n-ヘプタン(1.4:1, v/v)中の、ジオン DBTA 共結晶、M/P-ジオン共結晶
混合物、ジオンラセミ体の溶解度

試料番号	材料	温度(°C)	溶解度(mg/mL)		結晶形態
			M-ジオン	P-ジオン	
1-01-A1	M-ジオン 共結晶	20	13.1	-	M-共結晶 A 型
1-01-A2		30	15.8	-	M-共結晶 A 型
1-01-A3		40	18.4	-	M-共結晶 A 型
1-01-A4		50	17.2	-	M-共結晶 A 型
1-01-A5		60	34.6	-	M-共結晶 A 型
1-01-A6		65	35.4	-	M-共結晶 A 型
1-01-B1	P-ジオン, 共結晶	20	-	39.4	P-共結晶 A 型
1-01-B2		30	-	56.5	P-共結晶 A 型
1-01-B3		40	-	55.8	P-共結晶 A 型
1-01-B4		50	-	79.9	P-共結晶 A 型
1-01-B5		60	-	113.9	P-共結晶 A 型
1-01-B6		65	-	110.0	P-共結晶 A 型
1-01-C1	M+P-ジオン 共結晶混合 物	20	7.3	10.4	ジオンラセミ体 C 型
1-01-C2		30	9.2	16.0	ジオンラセミ体 C 型
1-01-C3		40	9.8	12.2	ジオンラセミ体 C 型
1-01-C4		50	12.1	21.9	ジオンラセミ体 C 型
1-01-C5		60	18.7	26.7	ジオンラセミ体 C 型
1-01-C6		65	13.4*	18.0*	ジオンラセミ体 C 型
1-01-D1	ジオン ラセミ体	20	18.0	15.2	ジオンラセミ体 D 型
1-01-D2		30	20.1	17.1	ジオンラセミ体 D 型
1-01-D3		40	11.5	9.9	ジオンラセミ体 C 型
1-01-D4		50	14.2	11.8	ジオンラセミ体 C 型
1-01-D5		60	13.7	11.7	ジオンラセミ体 C 型
1-01-D6		65	15.3	13.1	ジオンラセミ体 C 型

【 0 2 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 2-7 2-MeTHF/n-ヘプタン (1.4:1, v/v)中のDBTAの溶解度

試料番号	温度(°C)	溶解度(mg/mL)
1-15-A1	20	99.1
1-15-A2	30	100.3
1-15-A3	40	98.9
1-15-A4	50	88.0
1-15-A5	60	105.0
1-15-A6	65	96.1

10

【0 2 1 7】

2. 4 三元相図

2. 4. 1 M/P-ジオン共結晶

M-ジオン共結晶及びP-ジオン共結晶を、表 2-8 に記載した対応する質量として秤量し、2-MeTHF/n-ヘプタン (1.4:1, v/v) 中、RTで72時間攪拌した。72時間平衡溶解度データに基づいて、M/P-ジオン共結晶の三元相図を描いたが、共晶点は得られなかった (図 2-10)。

20

【0 2 1 8】

【表 2 6】

表 2-8 M/P-ジオン共結晶の溶解度データの一覧

番号	M-共結晶の重量 (mg)	P-共結晶の重量 (mg)	de (%)	上清				固体		
				[M] mg/mL	[P] mg/mL	de (%)	[M]/[P]	M mg	P mg	de (%)
1	50.7	0	100.0	22.9	0.0	100.0	該当なし	27.8	0.0	100.0
2	0	99.7	-100.0	0.0	81.2	-100.0	該当なし	0.0	18.5	-100.0
3	21.1	83.4	-59.6	5.1	59.4	-84.2	11.680	16.0	24.0	-20.0
4	41	83.5	-34.1	5.9	45.0	-76.9	7.658	35.1	38.5	-4.6
5	84	85	-0.6	11.5	23.7	-34.9	2.070	72.5	61.3	8.4
6	167.7	83.1	33.7	12.2	20.8	-26.2	1.711	155.5	62.3	42.8
7	49.7	50.4	-0.7	17.5	40.8	-40.0	2.331	32.2	9.6	54.1
8	49.7	25	33.1	19.9	21.8	-4.6	1.095	29.8	3.2	80.7
9	49.2	12.2	60.3	21.3	9.6	37.9	0.451	27.9	2.6	82.9

30

40

【0 2 1 9】

2. 4. 2 M/P-ジオン

M-ジオン及びP-ジオンを、表 2-9 に記載した対応する質量として秤量し、2-MeTHF/n-ヘプタン (1.4:1, v/v) 中、RTで5日間攪拌した。RTにおける1.0mLの2-MeTHF/n-ヘプタン (1.4:1, v/v) 中の5日間平衡溶解度データに基づいて、三元相図を描いた。M-ジオンA型、P-ジオンA型、ジオンラ

50

セミ体 C 型及び D 型が溶解度試料の残留固体中で観察された。相図では共晶点は得られなかった（図 2－1 1）。

【 0 2 2 0 】
【 表 2 7 】

表 2-9 M/P-ジオンの三元相図のデータ一覧

番号	M-ジオン の重量 (mg)	P-ジオン の重量 (mg)	de (%)	上清				固体			XRPD
				[M] mg/mL	[P] mg/mL	de (%)	[M]/[P]	M mg	P mg	de (%)	
1	99.3	0	100.0	80.1	0	100.0	該当なし	19.2	0.0	100.0	A
2	0	100.6	-100.0	0	77.1	-100.0	該当なし	0.0	23.5	-100.0	A
3	20.2	119.3	-71.0	7.7	50.3	-73.6	0.2	12.5	69.0	-69.2	A+RD
4	89.8	90.3	-0.3	16.2	17.5	-3.9	0.9	73.6	72.8	0.6	RD
5	121.1	40.7	49.7	53.0	1.6	94.2	33.4	68.1	39.1	27.0	A+RC
6	90.2	19.5	64.4	52.6	1.4	94.8	37.6	37.6	18.1	35.0	A+RC
7	41.6	39.9	2.1	9.8	9.0	4.4	1.1	31.8	30.9	1.4	RC
8	39.2	120.3	-50.8	7.6	48.1	-72.8	0.2	31.6	72.2	-39.1	A+RD
9	119.1	20.5	70.6	54.1	1.6	94.4	34.5	65.0	18.9	54.9	A+RC

RC: ジオンラセミ体 C 型; RD: ジオンラセミ体 D 型; A: M 又は P-ジオン A 型 (M-ジオン A 型及び P-ジオン A 型の XRPD パターンは同じであり、区別されなかった)。

【 0 2 2 1 】
3 結晶形態の固体状態の解析

全部で 5 種のジオンラセミ体結晶形態と 2 種の共結晶形態が得られた。これらの形態を全て、XRPD、TGA、DSC、PLM及び¹H NMRによって解析し、表 2－1 0 にまとめた。固体状態の解析データは、ジオンラセミ体 A 型及び D 型が 2－MeTHF 溶媒和物として同定され、B 型がアセトン溶媒和物として同定され、C 型が無水物として同定され、E 型が MTBE 溶媒和物として同定されたことを示唆した。

【 0 2 2 2 】
M－ジオン共結晶 A 型及び P－ジオン共結晶 A 型はいずれも 2－MeTHF 溶媒和物であることがわかった。全ての解析データを図 3－1～図 3－2 2 に示す。
【 0 2 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表 2-10 結晶形態の一覧

試料番号	結晶形態	吸熱 (ピーク, °C)	TGA (重量%)	¹ H NMR (重量%)
5-05-A	ジオンラセミ体 A 型	110.2, 248.6, 213.4*	2.5 (150 °C)	2.4 (2-MeTHF)
1-10-A1	ジオンラセミ体 B 型	113.4, 126.0, 250.9	9.8 (150 °C)	6.2 (アセトン)
1-01-D5	ジオンラセミ体 C 型	251.9	3.0 (150 °C)	ND ^{&}
1-01-D1	ジオンラセミ体 D 型	120.5, 253.3	15.4 (150 °C)	12.0 (2-MeTHF)
1-10-A4	ジオンラセミ体 E 型	151.6, 158.6, 248.7	14.7 (160 °C)	7.5 (MTBE)
5-17-A	M-ジオン共結晶 A 型	109.6, 119.2	6.6 (125 °C)	10.6 (2-MeTHF)
5-16-A	P-ジオン共結晶 A 型	88.3, 112.3, 132.8	9.2 (140 °C)	10.6 (2-MeTHF)

*: 発熱ピーク; 及び: 測定せず。

【0 2 2 4】

3. 1. 1 ジオンラセミ体形態の競合スラリー

RTで、ジオンラセミ体B～E型を、それぞれアセトン、H₂O／ACN（1：1、v／v）、2-MeTHF／n-ヘプタン（1.4：1、v／v）及びMTBE／n-ヘプタン（1：1、v／v）中のジオンラセミ体A型のスラリーを用いて、正常に再生成した。

【0 2 2 5】

約5mgの各ジオンラセミ体（A～E型）をHPLC瓶に秤量し、この瓶に2-MeTHF／n-ヘプタン（1.4：1、v／v）中のジオンラセミ体の飽和溶液0.3mLを添加し、次いで、この混合物を20、30、40、50、60及び65℃で5日間攪拌した。

【0 2 2 6】

ターゲット温度の2-MeTHF／n-ヘプタン（1.4：1、v／v）の競合スラリーによって、全ての遊離塩基の形態がジオンラセミ体C型に変換され、このことは、ジオンラセミ体C型が20～65℃の2-MeTHF／n-ヘプタン（1.4：1、v／v）中で最も熱力学的に安定な形態であることを示唆している。

【0 2 2 7】

【表 2 9】

表 2-11 競合スラリーの結果

出発形態	実験番号	溶媒	温度 (°C)	固体形態
ジオンラセミ体 A～E 型	1-16-B1	2-MeTHF/n-ヘプタン (1.4:1, v/v)	20	ジオンラセミ体 C 型
	1-16-B2		30	ジオンラセミ体 C 型
	1-16-B3		40	ジオンラセミ体 C 型
	1-16-B4		50	ジオンラセミ体 C 型
	1-16-B5		60	ジオンラセミ体 C 型
	1-16-B6		65	ジオンラセミ体 C 型

10

20

30

40

50

【0228】

3.2 P-ジオン共結晶の調製

3.2.1 小規模

2 g の P-ジオンと 1 g の DBTA とを 18 mL の 2-MeTHF に 65 °C で溶解して、ほぼ透明な溶液を得た。この溶液に 1 時間かけて 18 mL のヘプタンを添加した。この溶液を 4 時間かけて 20 °C に冷却し、一晩熟成させた。エアブローを用いて室温で約 1 時間、この溶液を蒸発させ、黄色味を帯びた油状ペーストを得た。この混合物を 2 時間攪拌しながら、さらに 54 mL のヘプタンを添加した。懸濁液を濾過した。固体試料を 810465-16-A とした。

【0229】

3.2.2 大規模

10 g の P-ジオンと 5 g の DBTA とを 100 mL の 2-MeTHF に 65 °C で溶解した。この溶液を 0.45 μm の PTFE フィルターで濾過し、透明な溶液を得た。この透明な溶液を、最初の実験で生成した約 1 g の種子 (810465-16-A) を含有する 400 mL のヘプタンの懸濁液に滴下した。この懸濁液を RT で 5 時間攪拌し続けた後、単離した。約 10 g の P-ジオン共結晶 (810465-20-A) が約 66 % の収率で生成された。

【0230】

4 機器及び方法

4.1 XRPD

XRPD 分析に、PANalytical X 線粉末回折計を反射モードで使用した。使用した XRPD パラメータを表 4-1 に示す。

【0231】

【表30】

表 4-1 XRPD 試験のパラメータ

パラメータ	PANalytical	PANalytical	PANalytical
型	Empyrean	X' Pert ³	X' Pert ³
X 線の波長	Cu, ka, Kα1 (Å): 1.540598, Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1 強度比: 0.50	Cu, ka, Kα1 (Å): 1.540598, Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1 強度比: 0.50	Cu, ka Kα1 (Å): 1.540598, Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1 強度比: 0.50
X 線管設定値	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
発散スリット	自動	1/8°	固定 1/8°
スキャンモード	連続	連続	連続
スキャン範囲 (°2θ)	3°-40°	3°-40°	3°-40°
スキャンステップ時間 (s)	17.8	46.7	18.9
ステップサイズ (°2θ)	0.0167	0.0263	0.0131
試験時間	5 min 30 s	5 min 04 s	4 min 15 s

【0232】

4.2 TGA及びDSC

TA Instruments製のTA discovery 550、Q500及びQ5000 TGAを用いてTGAデータを収集した。DSCは、TA Instruments製のQ500、Q5000及びDiscovery 2500 DSCを用いて行った。使用した詳細なパラメータを表4-2に示す。

【0233】

【表31】

表 4-2 TGA 試験及び DSC 試験のパラメータ

パラメータ	TGA	DSC
方法	Ramp	Ramp
試料パン	アルミニウム, 開放	アルミニウム, クリンプ
温度	RT - 350 °C	25 °C - 300 °C
加熱速度	10 °C/min	10 °C/min
パージガス	N ₂	N ₂

10

20

【0234】

4.3 HPLC

Agilent 1100 / 1260 HPLCを用いて溶解度を試験した。詳細な方法を表4-3に示す。

【0235】

【表32】

表 4-3 溶解度試験のための HPLC 法

HPLC	DAD 検出器を備えた Agilent 1100
カラム	CHIRALPAK IC-3, 4.6×100mm, 3µm
移動相	A: n-ヘプタン
	B: MeOH/EtOH (1:1, v/v)
定組成溶離	A:B=75:25, 60:40
ランタイム	10.0 min
ポストタイム	0.0 min
流量	1.0 mL/min
注入量	5 µL
検出器波長	UV 215 nm で
カラム温度	40 °C
サンプラー温度	RT
希釈液	EtOH

30

40

50

【 0 2 3 6 】
【表 3 3】

表 4-4 溶解度試験 (DBTA)のための HPLC 法

HPLC	DAD 検出器を備えた Agilent 1260
カラム	Agilent ZORBAX 300SB-C3, 150×4.6 mm, 3.5 μm
移動相	A: 0.05% TFA(H ₂ O 中)
	B: 0.05% TFA(ACN 中)
定組成溶離	A:B=65:35
ランタイム	5.0 min
ポストタイム	0.0 min
流量	0.6 mL/min
注入量	5 μL
検出器波長	UV 215 nm で
カラム温度	40 °C
サンプラー温度	RT
希釈液	EtOH

10

20

【 0 2 3 7 】

4 . 4 ¹ H NMR

¹ H NMRスペクトルを、溶媒としてDMSO-d₆を使用して、B r u k e r 4 0 0 M NMR分光計で収集した。

30

【 0 2 3 8 】

4 . 5 P L M

偏光顕微鏡写真を、N i k o n D S - F i 2 正立顕微鏡により室温で撮影した。

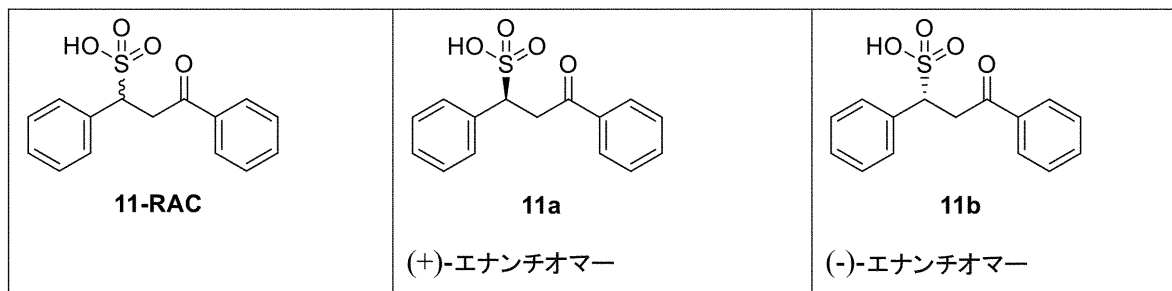
【 0 2 3 9 】

1 , 3 - ジフェニル - 3 - オキソプロパンスルホン酸 1 1 b による化合物 5 のさらなるスクリーニング。

化合物 5 のピリジン部分の塩基度が小さく、標準的なスクリーニング設定による結晶塩の形成に関して「ヒット」が限られているため、ラセミ化合物 4 を 1 , 3 - ジフェニル - 3 - オキソプロパンスルホン酸 1 1 b により 0 . 0 6 m m o l スケールでスクリーニングすることが選択された。

40

【化 5 4】



10

【0 2 4 0】

ラセミ化合物 5 のグラムスケールでの分割：250 mL の丸底フラスコに、200 mL の EtOH : AcOH (90 : 10 体積 : 体積) 中の 2.0 g のラセミ化合物 4 (5.7 mmol、1.0 eq.) を投入した。物質が溶解した後、この溶液に 832 mg のスルホン酸 11b (2.9 mmol、0.5 eq.) を添加した。透明な溶液を、攪拌速度 800 rpm で 15 時間攪拌した。白色の沈殿物が生成し、これを母液から単離した。単離した塩を CH₂Cl₂ に懸濁し、分液漏斗を用いて濃 NaHCO₃ 水溶液で処理した。有機層を単離し、塩基性水層を CH₂Cl₂ で抽出した (2 ×)。有機層を合わせ、Na₂SO₃ で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、415 mg の (M) - 5 (96% ee) を得た (図 6 - 1 を参照)。

20

【0 2 4 1】

透明な母液を蒸発乾固した。黄色の油状物質を CH₂Cl₂ に溶解し、分液漏斗を用いて濃 NaHCO₃ 水溶液で処理した。有機層を単離し、塩基性水層を CH₂Cl₂ で抽出した (2 ×)。有機層を合わせ、Na₂SO₃ で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、1579 mg の 5 ((P) - アトロプ異性体中、23% ee ; 図 6 - 2) を得た。

【0 2 4 2】

M - ジオン DBTA 共結晶の多形スクリーニング

5 M - ジオン DBTA 共結晶の結晶形態の解析

M - ジオンについての多形スクリーニング実験は、スラリーコンバージョン法、緩慢に蒸発させる方法、徐冷法、貧溶媒添加法、蒸気拡散法、温度サイクル法、及び湿式粉碎法を使用して、100 の条件下で行った。全部で 17 種の結晶形態 (A ~ Q 型) をスクリーニングから得た。形態の関係を図 4 - 1 に示す。詳細な解析データを表 5 - 1 に示し、XRPD パターンのオーバーレイを図 5 - 1 に示す。固体状態の解析の結果は、G 型が水和物であり、他の型は溶媒和物であることを示唆した。

30

【0 2 4 3】

5. 1 機器及び方法

5. 1. 1 XRPD

XRPD を、Si ゼロバックグラウンドホルダー上で Panalytical X'Pert³ 粉末 XRPD を用いて行った。2θ 位置を、Panalytical Si リファレンス標準ディスクに対して校正した。使用したパラメータを表 5 - a に示す。

40

【0 2 4 4】

50

【表 3 4】

表 5-a XRPD 試験のパラメータ

パラメータ	反射モード
X 線の波長	Cu, $\text{K}\alpha$ $\text{K}\alpha 1$ (Å): 1.540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1.544426, $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$ 強度比: 0.50
X 線管設定値	45 kV, 40 mA
発散スリット	固定 $1/8^\circ$
スキャンモード	連続
スキャン範囲 ($^\circ 2\theta$)	3-40
スキャンステップ時間 [s]	18.87
ステップサイズ ($^\circ 2\theta$)	0.0131
試験時間	4 min 15 s

【0 2 4 5】

5. 1. 2 TGA/DSC

TA Instrument製のTA Discovery 550 TGAを用いてTGAデータを収集した。DSCは、TA Instrument製のTA Q2000 DSCを用いて行った。DSCをインジウムリファレンス標準で校正し、TGAを、ニッケルリファレンス標準を用いて校正した。使用した詳細なパラメータを表5-bに示す。

【0 2 4 6】

【表 3 5】

表 5-b TGA 及び DSC 試験のパラメータ

パラメータ	TGA	DSC
方法	Ramp	Ramp
試料パン	白金, 開放	アルミニウム, クリンプ
温度	RT – 所望の温度	
加熱速度	10 $^\circ\text{C}/\text{min}$	
パージガス	N_2	

【0 2 4 7】

5. 2 多形スクリーニング

A型(3-05-A)の溶解度をRTで推定した。約2mgの固体を3mLガラス瓶に

加えた。次いで、表 5 - c の溶媒を、固体が溶解するか、又は総体積が 2 mL に達するまで、瓶に段階的に (5 0 / 5 0 / 2 0 0 / 7 0 0 μ L) 添加した。表 5 - c に結果をまとめ、多形スクリーニングの溶媒選択の指針とした。

【 0 2 4 8 】

種々の結晶化法又は固体転移法を用いて多形スクリーニング実験を行った。利用した方法及び同定された結晶型を表 5 - c に要約する。

【 0 2 4 9 】

【表 3 6】

表 5-c RT における出発物質(6010013-05-A) のおおよその溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶媒	溶解度 (mg/mL)
MTBE	S<3.1	アセトン	S>52.0
H ₂ O	2.4<S<8.0	DMF	S>40.0
n-ヘプタン	3.0<S<10.0	アニソール	S>40.0
トルエン	2.7<S<9.0	酢酸	S>40.0
ヘキサン	2.9<S<9.7	THF	S>50.0
IPA	26.0<S<52.0	ACN	S>46.0
2-MeTHF	24.0<S<48.0	CHCl ₃	S>50.0
1,4-ジオキサン	25.0<S<50.0	EtOAc	S>72.0
n-BuOH	23.0<S<46.0	DMSO	S>72.0
MIBK	38.0<S<76.0	MeOH	S>78.0
BuOAc	S>28.0	EtOH	S>68.0
IPAc	S>32.0	--	--

【 0 2 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

表 5-d 多形スクリーニング実験の一覧

方法	実験数	結晶型
RT/5°C でのスラリー	37	A ~ G 型, J 型, N 型, N 型
緩慢な蒸発	16	A 型, C 型, D 型, J 型, K 型, L 型, N 型, O 型
徐冷	9	C 型, J 型, L 型, O 型
貧溶媒添加	9	A 型, C 型, H 型, 及び I 型
液体蒸気拡散	5	L 型, M 型, Q 型
固体蒸気拡散	6	A 型 及び M 型
温度サイクル	7	A 型, G 型, O 型
湿式粉碎	10	A 型
合計	99	A ~ Q 型

10

20

【0 2 5 1】

5 . 2 . 1 R Tにおけるスラリー

スラリー実験を種々の溶媒系において R Tで行った。約 2 0 m g の A 型（3 - 0 5 - A）を、3 m L ガラス瓶中の 0 . 2 m L の溶媒に懸濁した。懸濁液を R Tで 1 3 日間磁気的に攪拌した後、残った固体を X R P D 分析のために単離した。表 5 - e にまとめた結果は、A ~ D 型及び J 型が得られたことを示した。

【0 2 5 2】

30

40

50

【表 3 8】

表 5-e RT におけるスラリー実験の一覧

実験番号	溶媒 (v:v)	固体形態
3-07-A1	MTBE	B 型
3-07-A2	H ₂ O	A 型
3-07-A3	n-ヘプタン	低結晶性
3-07-A4	トルエン	低結晶性
3-07-A5	ヘキサン	A 型
3-07-A6*	IPA	A 型
3-07-A7*	2-MeTHF	B 型
3-07-A8*	1,4-ジオキサン	J 型
3-07-A9	n-BuOH	低結晶性
3-07-A10*	MIBK	A 型
3-07-A11	BuOAc	C 型
3-07-A12	IPAc	D 型
3-07-A13*	アセトン	アモルファス
3-07-A14*	DMF	P 型
3-07-A15	アニソール	E 型
3-07-A16	THF/n-ヘプタン(1:9)	低結晶性
3-07-A17	2-MeTHF/n-ヘプタン(1:9)	A 型
3-07-A18	IPA/H ₂ O(1:9)	A 型
3-07-A19	IPAc/H ₂ O(1:9)	F 型
3-07-A20	n-BuOH/H ₂ O(1:9)	A 型
3-07-A21	n-BuOH/MTBE(1:9)	A 型
3-07-A22	CHCl ₃ /MTBE(1:9)	A 型
3-07-A23*	MeOH/H ₂ O (937:63, aw=0.2)	アモルファス
3-07-A24*	MeOH/H ₂ O (844:156, aw=0.4)	N 型
3-07-A25*	MeOH/H ₂ O (693:304, aw=0.6)	G 型
3-07-A26	MeOH/H ₂ O (569:431, aw=0.8)	G 型

*: RT での緩慢な蒸発によって得られた固体

【0 2 5 3】

5. 2. 2 緩慢な蒸発

緩慢な蒸発実験を 16 の条件下で行った。簡単に記すと、20 mg の A 型（3-05-A）を、20 mL ガラス瓶中の 0.2 ~ 0.8 mL の溶媒に溶解した。溶解しなかった場合、PTFE 膜（孔径 0.2 μm）を使用して懸濁液を濾過し、濾液を次の工程に使用した。視覚的に透明な溶液を、5 ~ 10 個のピンホールを有する Parafilm（登録商標）で覆い、RT で蒸発させた。固体を XRPD 分析のために単離した。表 5-f にまとめた結果は、A 型、C 型、D 型、J 型、K 型、L 型、N 型、O 型が得られたことを示した。

【0 2 5 4】

【表 3 9】

表 5-f 緩慢な蒸発実験の一覧

実験番号	溶媒 (v:v)	固体形態
3-08-A1	酢酸	アモルファス
3-08-A2	THF	J 型
3-08-A3	ACN	アモルファス
3-08-A4	CHCl ₃	アモルファス
3-08-A5	EtOAc	C 型
3-08-A6	DMSO	アモルファス
3-08-A7	MeOH	アモルファス
3-08-A8	EtOH	N 型
3-08-A9	1,4-ジオキサン	J 型
3-08-A10	n-BuOH	A 型
3-08-A11	MIBK	O 型
3-08-A12	BuOAc	C 型
3-08-A13	IPAc	D 型
3-08-A14	アセトン	K 型
3-08-A15	DMF	ゲル
3-08-A16	2-MeTHF	L 型

【 0 2 5 5 】

5 . 2 . 3 徐冷

徐冷実験を 9 種の溶媒系で行った。約 2 0 m g の A 型 (3 - 0 5 - A) を、R T で 3 m L ガラス瓶中の 1 m L の溶媒に懸濁した。次いで、懸濁液を 5 0 ° C に加熱し、2 時間平衡化し、P T F E 膜 (孔径 0 . 2 0 μ m) を用いて濾過した。濾液を 0 . 1 ° C / m i n の速度で 5 ° C までゆっくりと冷却した。表 5 - g にまとめた結果は、C 型、G 型、J 型、L 型及び O 型が確認されたことを示した。

【 0 2 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 4 0】

表 5-g 徐冷実験の一覧

実験番号	溶媒 (v:v)	固体形態
3-09-A1*	IPA	O 型
3-09-A2	2-MeTHF	L 型
3-09-A3*	1,4-ジオキサン	J 型
3-09-A4*	n-BuOH	L 型
3-09-A5*	酢酸	G 型 (低結晶性)
3-09-A6	THF	J 型
3-09-A7*	ACN	アモルファス
3-09-A8	CHCl ₃	低結晶性
3-09-A9*	EtOAc	C 型

*: RT での蒸発により得られた固体。

【 0 2 5 7】

5. 2. 4 貧溶媒添加

全部で9つの貧溶媒添加実験を行った。約20mgの出発物質(3-05-A)を0.2~1.4mLの溶媒に溶解して、透明な溶液を得た。溶液を磁氣的に攪拌し、続いて、沈殿が現れるか、又は貧溶媒の総量が15.0mLに達するまで、0.2mLの貧溶媒を段階的に添加した。得られた沈殿物をXRPD分析のために単離した。表5-hの結果は、A型、C型、H型及びI型が得られたことを示した。

【 0 2 5 8】

【表 4 1】

表 5-h 貧溶媒添加実験の一覧

実験番号	溶媒	貧溶媒	固体形態
3-10-A1*	H ₂ O	アセトン	H 型
3-10-A2		THF	アモルファス
3-10-A3*		DMSO	I 型
3-10-A4*	MTBE	EtOH	A 型
3-10-A5*		CHCl ₃	A 型
3-10-A6		EtOAc	A 型
3-10-A7*	n-ヘプタン	アセトン	C 型
3-10-A8*		2-MeTHF	A 型
3-10-A9*		IPAc	C 型

*: RT での蒸発により得られた固体。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 9 】

5. 2. 5 液体蒸気拡散

5つの液体蒸気拡散実験を行った。約20mgの出発物質（3-05-A）を3mLの瓶中、適当な溶媒に溶解して、透明な溶液を得た。次いで、この溶液を、3mLの揮発性溶媒と共に20mL瓶に入れた。20mL瓶をキャップで密封し、有機蒸気が溶液と相互作用するのに十分な時間、RTに保った。沈殿物をXRPD分析のために単離した。表5-iにまとめた結果は、L型、M型及びQ型が生成されたことを示した。

【 0 2 6 0 】

【表42】

表 5-i 液体蒸気拡散実験の一覧

実験番号	溶媒	貧溶媒	固体形態
3-11-A1	MIBK	n-ヘプタン	Q 型
3-11-A2	EtOAc	IPA	M 型
3-11-A3	THF	MTBE	L 型
3-11-A4	2-MeTHF	n-ヘプタン	L 型
3-11-A5*	DMF	トルエン	ゲル

*: RT での蒸発によって固体を得た。

【 0 2 6 1 】

5. 2. 6 固体蒸気拡散

6種の異なる溶媒を用いて固体蒸気拡散実験を行った。約10mgの出発物質（3-05-A）を3mL瓶に秤量し、これを2mLの揮発性溶媒と共に20mLバイアルに入れた。20mLバイアルをキャップで密封し、RTで7日間保持し、溶媒蒸気を試料と相互作用させた。固体をXRPDによって試験し、表5-jにまとめた結果は、A型及びM型が生成されたことを示した。

【 0 2 6 2 】

【表43】

表 5-j 固体蒸気拡散実験の一覧

実験番号	溶媒	固体形態
3-12-A1	EtOH	M 型
3-12-A2	MTBE	A 型
3-12-A3	H ₂ O	A 型
3-12-A4	アセトン	アモルファス
3-12-A5	2-MeTHF	A 型
3-12-A6	IPAc	A 型

【 0 2 6 3 】

5. 2. 7 温度サイクル

温度サイクル実験を、7種の溶媒系で行った。約20mgの出発物質（3-05-A）を、RTで3mLガラス瓶中の1mLの溶媒に懸濁した。次いで、懸濁液を50℃に加熱

し、1時間平衡化し、PTFE膜（孔径0.20 μm）を用いて濾過した。濾液を0.2 °C/minの速度で5 °Cまでゆっくりと冷却し、次いで、1 °C/minの速度で50 °Cまで加熱した。このサイクルをもう1回繰り返した後、0.2 °C/minの速度で5 °Cまで冷却する。固体を単離し、XRPDを用いて分析するまで、試料を5 °Cに保存した。表5-kにまとめた結果は、A型、G型及びO型が確認されたことを示した。

【0264】

【表44】

表 5-k 温度サイクル実験の一覧

実験番号	溶媒 (v:v)	固体形態
3-13-A1*	2-MeTHF	A 型
3-13-A2*	MeOH	G 型
3-13-A3*	MIBK	A 型
3-13-A4*	ACN	アモルファス
3-13-A5	CHCl ₃	低結晶性
3-13-A6*	トルエン	アモルファス
3-13-A7*	IPA	O 型

*: RT での蒸発により得られた固体。

【0265】

5.2.8 5 °Cにおけるスラリー

スラリー実験を種々の溶媒系において5 °Cで行った。約20 mgの出発物質（3-05-A）を、3 mL ガラス瓶中の0.2 mLの溶媒に懸濁した。懸濁液を5 °Cで7日間磁気的に攪拌した後、残った固体をXRPD分析のために単離した。表5-lにまとめた結果は、A型、C型～E型及びJ型が得られたことを示した。

【0266】

10

20

30

40

50

【表 4 5】

表 5-1 5 °C におけるスラリー実験の一覧

実験番号	溶媒 (v:v)	固体形態
3-14-A1*	BuOAc	C 型
3-14-A2*	IPAc	D 型
3-14-A3*	アセトン	低結晶性
3-14-A4*	DMF	ゲル
3-14-A5	アニソール	E 型
3-14-A6*	2MeTHF	A 型
3-14-A7*	ACN	低結晶性
3-14-A8*	CHCl ₃	低結晶性
3-14-A9*	EtOAc	低結晶性
3-14-A10*	MeOH	C 型
3-14-A11*	THF	J 型

*: RT での蒸発により得られた固体。

【 0 2 6 7 】

5 . 2 . 9 湿式粉碎

湿式研削実験を 5 つの条件下で行った。簡単に記すと、1 0 m g の A 型（3 - 0 5 - A）を乳鉢に入れ、約 2 0 μ L の溶媒中で 5 分間粉碎した。固体を X R P D 分析のために単離した。表 5 - m にまとめた結果は、A 型が得られたことを示した。

【 0 2 6 8 】

【表 4 6】

表 5-m 湿式粉碎実験の一覧

実験番号	溶媒 (v:v)	固体形態
3-15-A1	MTBE	アモルファス
3-15-A2	H ₂ O	アモルファス
3-15-A3	n-ヘプタン	アモルファス
3-15-A4	トルエン	アモルファス
3-15-A5	ヘキサン	アモルファス
3-15-A6	IPA	アモルファス
3-15-A7	2-MeTHF	A 型 (低結晶性)
3-15-A8	1,4-ジオキサン	A 型
3-15-A9	n-BuOH	アモルファス
3-15-A10	MIBK	アモルファス

10

20

【 0 2 6 9 】

30

40

50

【表 4 7】

表 5-1 M-ジオン DBTA 共結晶の結晶形態の解析

結晶形態 (バッチ番号)	調製条件	TGA における 重量の減少 (%)	DSC 吸熱 (ピーク, °C)	形態の識別
A 型 (3-05-A)	DBTA による 典型的な分割 (2-MeTHF)	7.31 125°C まで	109.4 120.0	2-MeTHF 溶媒和物
B 型 (3-07-A1)	RT でのスラリー (MTBE)	7.21 125°C まで	115.7	MTBE 溶媒和物
C 型 (3-08-A5)	緩慢な蒸発 (EtOAc)	7.99 125°C まで	92.7 116.4	EtOAc 溶媒和物
D 型 (3-07-A12)	RT でのスラリー (IPAc)	7.51 130 °C まで	75.4, 110.5, 148.0, 116.6 , 265.9(発熱).	IPAc 溶媒和物
E 型 (3-07-A15)	RT でのスラリー (Anisole)	8.63 125°C まで	103.8 119.0	アニソール 溶媒和物
F 型 (3-07-A19)	RT でのスラリー IPAc/H ₂ O (v:v 1:9)	6.2 130 °C まで	86.5, 107.9	IPAc 溶媒和物
G 型 (3-07-A26)	RT でのスラリー (MeOH/H ₂ O aw=0.8)	6.44 100°C まで	86.0 127.2 133.1	水和物

【 0 2 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

Type H (3-10-A1)	貧溶媒 (アセトン/ H ₂ O)	3.58 130℃ まで	107.6	アセトン溶媒和物
Type I (3-10-A3)	貧溶媒 (DMSO/ H ₂ O)	7.26 150 °C まで	128.9	DMSO 溶媒和物
J 型 (3-08-A2)	緩慢な蒸発 (THF)	7.27% 125℃ まで	115.7	THF 溶媒和物
K 型 (3-08-A14)	緩慢な蒸発 (アセトン)	5.71 150 °C まで	96.7, 119.8 147.4 157.4 (発熱)	アセトン溶媒和物
L 型 (3-11-A4)	液体蒸気拡散 (2-MeTHF/n- ヘプタン)	7.94 130 °C まで	126.2	2-MeTHF 溶媒和物
M 型 (3-11-A2)	液体蒸気拡散 (EtOAc/IPA)	3.73 150 °C まで	122.6	IPA 溶媒和物
N 型 (3-08-A8)	緩慢な蒸発 (EtOH)	4.08 150 °C まで	85.4, 126.5 150.9	EtOH 溶媒和物
O 型 (3-08-A11)	緩慢な蒸発 (MIBK)	2.03 130 °C まで	106.2, 151.2	MIBK 溶媒和物
P 型 (3-07-A14)	緩慢な蒸発 (DMF)	8.33 130 °C まで	89.9	DMF 溶媒和物
Q 型 (3-11-A1)	液体蒸気拡散 (MIBK/n- ヘプタン)	6.00 120 °C まで	92.9, 148.9 170.0	MIBK 溶媒和物

【 0 2 7 1】

5 . 3 A 型

A 型（3－05－A）は、クライアントによって提供された。図 5－4 に示した X R P D の結果は、結晶性であることを示唆した。図 5－5 の T G A 及び D S C データによって示されるように、重量の減少は 1 2 5 °C まで 7 . 3 % であり、1 0 9 . 4 °C 及び 1 2 0 . 0 °C（ピーク）に 2 つの吸熱が観察された。図 5－6 に示すように、¹ H N M R スペクトルで 2－M e T H F の存在が確認された。これらの結果に基づき、A 型は 2－M e T H F 溶媒和物であると見なした。

【 0 2 7 2】

10

20

30

40

50

5.4 B型

B型試料(3-07-A1)を、RTでMTBE中のA型のスラリーによって得た。図5-7に示すXRPDパターンは、結晶性を示唆した。図5-10のTGA及びDSCデータによって示されるように、125℃まで7.2%の重量減少と、115.7℃(ピーク)での吸熱が観察された。図5-9に示すように、¹H NMRスペクトルでMTBEの存在が確認された。これらの結果に基づくと、B型はMTBE溶媒和物と考えられた。
【0273】

5.5 C型

C型試料(3-08-A5)を、EtOAc中、RTでゆっくりと蒸発させて得た。図5-10に示すXRPDパターンは、結晶性を示唆した。図5-11に示したTGA及びDSCデータは、125℃まで8.0%の重量減少と、92.7℃及び116.4℃(ピーク)での2つの吸熱を示した。図5-12に示すように、¹H NMRスペクトルでEtOAcの存在が確認された。これらの結果に基づくと、C型はEtOAc溶媒和物と考えられた。

【0274】

5.6 D型

D型(3-07-A12)を、RTでIPAc中のA型のスラリーによって得た。図5-13に示したXRPDの結果は、結晶性を示唆した。図5-14のTGA及びDSCデータによって示されるように、130℃まで7.5%の重量減少と、75.4℃、110.5℃、148.0℃、及び116.6℃(ピーク)での吸熱と、265.9℃での発熱が観察された。図5-15に示すように、¹H NMRスペクトルでIPAcの存在が確認された。

これらの結果に基づくと、D型はIPAc溶媒和物と考えられた。

【0275】

5.7 E型

E型(3-07-A15)は、RTで、アニソール中のA型のスラリーによって得た。図5-16に示したXRPDの結果は、結晶性を示唆した。図5-17のTGA及びDSCデータによって示されるように、125℃まで8.6%の重量減少と、103.8℃及び119.0℃(ピーク)での2つの吸熱が観察された。図5-18に示すように、¹H NMRスペクトルでIPAcの存在が確認された。これらの結果に基づくと、E型はアニソール溶媒和物と考えられた。

【0276】

5.8 F型

F型(3-07-A19)を、RTでIPAc/H₂O(体積:体積 1:9)中のA型のスラリーにより得た。図5-19に示したXRPDの結果は、結晶性を示唆した。図5-20のTGA及びDSCデータによって示されるように、130℃まで6.2%の重量減少と、86.5℃及び107.9℃(ピーク)での2つの吸熱が観察された。図5-18に示すように、¹H NMRスペクトルでIPAcの存在が確認された。これらの結果に基づくと、F型はIPAc溶媒和物と考えられた。

【0277】

5.9 G型

G型(3-07-A26)を、RTでMeOH/H₂O(a_w=0.8)中のA型のスラリーにより得た。図5-22に示したXRPDの結果は、結晶性を示唆した。図5-23のTGA及びDSCデータによって示されるように、100℃まで6.4%の重量減少と、86.0℃、127.2℃及び133.1℃(ピーク)での吸熱が確認された。図5-24に示すように、溶液¹H NMRスペクトルではMeOHのシグナルもMeTHFのシグナルも観察されなかった。これらの結果に基づくと、G型は水和物と考えられた。

【0278】

5.10 H型

H型(3-10-A1)を、アセトン/H₂Oを用いた貧溶媒添加によって得た。図5

10

20

30

40

50

－ 25 に示した XRPD の結果は、結晶性を示唆した。図 5－26 の TGA 及び DSC データによって示されるように、130℃まで 3.6% の重量減少と、107.6℃（ピーク）での吸熱が確認された。図 5－27 に示すように、¹H NMR スペクトルでアセトンの存在が確認された。これらの結果に基づくと、H 型はアセトン溶媒和物と考えられた。
【0279】

5.11 I 型

I 型（3－10－A3）を、DMSO/H₂O を用いた貧溶媒添加によって得た。図 5－28 に示した XRPD の結果は、結晶性を示唆した。図 5－29 の TGA 及び DSC データによって示されるように、150℃まで 7.3% の重量減少と、128.9℃（ピーク）での吸熱が観察された。図 5－30 に示すように、¹H NMR スペクトルで DMSO の存在が確認された。これらの結果に基づくと、I 型は DMSO 溶媒和物と考えられた。
【0280】

5.12 J 型

J 型（3－08－A2）を、THF 中での緩慢な蒸発によって得た。図 5－31 に示した XRPD の結果は、結晶性を示唆した。図 5－32 の TGA 及び DSC データによって示されるように、125℃まで 7.3% の重量減少と、115.7℃（ピーク）での吸熱が観察された。図 5－33 に示すように、¹H NMR スペクトルで THF の存在が確認された。これらの結果に基づくと、J 型は THF 溶媒和物と考えられた。

【0281】

5.13 K 型

K 型（3－08－A14）を、アセトン中での緩慢な蒸発によって得た。図 5－34 に示した XRPD の結果は、結晶性を示唆した。図 5－35 の TGA 及び DSC データによって示されるように、150℃まで 5.7% の重量減少と、96.7℃、119.8℃及び 147.4℃（ピーク）での吸熱と、157.4℃（ピーク）での発熱が観察された。図 5－36 に示すように、¹H NMR スペクトルでアセトンの存在が確認された。これらの結果に基づくと、K 型はアセトン溶媒和物と考えられた。

【0282】

5.14 L 型

L 型（3－11－A4）を、2-MeTHF/n-ヘプタン中での液体蒸気拡散によって得た。図 5－37 に示した XRPD の結果は、好ましい配向を有する結晶であることを示唆した。図 5－38 の TGA 及び DSC データによって示されるように、130℃まで 7.9% の重量減少と、126.2℃（ピーク）での吸熱が確認された。図 5－39 に示すように、¹H NMR スペクトルで、アセトンの存在は確認されたが、n-ヘプタンのシグナルは観察されなかった。これらの結果に基づき、L 型は 2-MeTHF 溶媒和物と考えられた。

【0283】

5.15 M 型

M 型（3－11－A2）を、EtOAc/IPA 中での液体蒸気拡散から得た。図 5－40 に示した XRPD の結果は、結晶性を示唆した。図 5－41 の TGA 及び DSC データによって示されるように、150℃まで 3.7% の重量減少と、122.6℃（ピーク）での吸熱が観察された。図 5－42 に示すように、¹H NMR スペクトルで、IPA の存在は確認されたが、EtOAc のシグナルは観察されなかった。これらの結果に基づくと、M 型は IPA 溶媒和物と考えられた。

【0284】

5.16 N 型

N 型（3－08－A8）を、EtOH 中での緩慢な蒸発によって得た。図 5－43 に示した XRPD の結果は、結晶性を示唆した。図 5－44 の TGA 及び DSC データによって示されるように、150℃まで 4.1% の重量減少と、85.4℃、126.5℃及び 150.9℃（ピーク）での吸熱が観察された。図 5－45 に示すように、¹H NMR スペクトルで EtOH の存在が確認された。これらの結果に基づくと、N 型は EtOH 溶

10

20

30

40

50

媒和物と考えられた。

【0285】

5.17 O型

O型(3-08-A11)を、MIBK中での緩慢な蒸発によって得た。図5-46に示したXRPDの結果は、結晶性を示唆した。図5-47のTGA及びDSCデータによって示されるように、130℃まで2.0%の重量減少と、106.2℃及び151.2℃(ピーク)での吸熱が観察された。図5-48に示すように、¹H NMRスペクトルでMIBKの存在が確認された。これらの結果に基づくと、O型はMIBK溶媒和物と考えられた。

【0286】

5.18 P型

P型(3-07-A14)を、DMF中での緩慢な蒸発によって得た。図5-49に示したXRPDの結果は、結晶性を示唆した。図5-50のTGA及びDSCデータによって示されるように、130℃まで8.3%の重量減少と、89.9℃(ピーク)での吸熱が確認された。図5-51に示すように、¹H NMRスペクトルでDMFの存在が確認された。これらの結果に基づくと、P型はDMF溶媒和物と考えられた。

【0287】

5.19 Q型

Q型(3-11-A1)を、MIBK/n-ヘプタン中での液体蒸気拡散によって得た。図5-52に示したXRPDの結果は、結晶性であることを示唆した。図5-53のTGA及びDSCデータによって示されるように、120℃まで6.0%の重量減少と、92.9℃、148.9℃及び170.0℃(ピーク)での吸熱が観察された。図5-54に示すように、¹H NMRスペクトルで、MIBKの存在は確認されたが、n-ヘプタンのシグナルは観察されなかった。これらの結果に基づくと、Q型はMIBK溶媒和物と考えられた。

【0288】

6. 組成物4aの結晶データ及び実験

実験。(組成物4a)の単一の無色の板状結晶を、受け取ったままで使用した。好適な結晶(0.28×0.18×0.09)mm³を選択し、Bruker APEX-II CCD回折計のナイロンループ上にパラトン油を用いて取り付けた。データ収集中、結晶をT=173(2)Kに保った。Olex2(Dolomanov et al., 2009)を使用して、構造を、固有位相決定法(Intrinsic Phasing solution method)を用いるXT(Sheldrick, 2015)構造解析プログラムで解析した。モデルは、最小二乗法を使用するXLのバージョン(Sheldrick, 2008)で精密化した。

【0289】

結晶データ。 $C_{65}H_{72}Cl_2F_2N_8O_{15}$ 、 $M_r=1314.20$ 、三斜晶系、P1(No.1)、 $a=11.5683(10)\text{Å}$ 、 $b=11.6705(10)\text{Å}$ 、 $c=13.9593(12)\text{Å}$ 、 $\alpha=68.1780(10)^\circ$ 、 $\beta=69.4150(10)^\circ$ 、 $\gamma=87.7760(10)^\circ$ 、 $V=1628.7(2)\text{Å}^3$ 、 $T=173(2)\text{K}$ 、 $Z=1$ 、 $Z'=1$ 、 $\mu(\text{Mo K}\alpha)=0.178$ 、測定された反射26758、ユニーク11949($R_{int}=0.0528$)、これらを全ての計算に使用した。最終 wR_2 は0.2465(全データ)であり、 R_1 は0.0835($I>2(I)$)。pであった。

【0290】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

表 6-1: 組成物4Aの分率原子座標($\times 10^4$)及び等価等方性変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。 U_{eq} は直交 U_{ij} のトレースの1/3と定義される。

原子	x	y	z	U_{eq}
O1C	5607(5)	3451(5)	6493(5)	44.9(14)
O2C	6723(6)	4580(6)	6921(5)	49.9(15)
O3C	3704(5)	3216(6)	5826(5)	45.6(14)
O4C	2800(6)	3841(6)	4560(6)	55.9(16)
O5C	3369(5)	5630(6)	6567(5)	50.2(15)
O6C	3636(5)	3990(6)	7917(5)	50.8(15)
O7C	5703(6)	2984(7)	4257(5)	55.4(16)

10

【 0 2 9 1】

20

30

40

50

【表 5 0】

原子	x	y	z	U_{eq}
O8C	6595(5)	4867(6)	3832(5)	49.1(15)
C1C	5032(7)	4527(8)	6031(7)	41(2)
C2C	4615(7)	4267(8)	5203(7)	39.1(19)
C3C	3928(8)	4667(8)	6968(7)	42(2)
C4C	5705(8)	3954(9)	4361(7)	42(2)
C5C	6393(8)	3601(8)	6961(7)	42(2)
C6C	6820(9)	2403(8)	7493(8)	49(2)
C7C	7721(15)	2378(12)	7941(13)	98(3)
C8C	8179(15)	1311(13)	8410(13)	94(3)
C9C	7697(17)	223(14)	8497(14)	107(5)
C10C	6708(16)	185(12)	8178(13)	98(3)
C11C	6265(15)	1303(12)	7665(13)	94(3)
C12C	2953(8)	3028(9)	5341(7)	44(2)
C13C	2359(9)	1762(9)	5860(8)	54(2)
C14C	1223(9)	1501(10)	5822(8)	56(2)
C15C	671(11)	300(12)	6312(10)	75(3)
C16C	1261(14)	-658(13)	6805(13)	98(5)
C17C	2446(14)	-407(13)	6720(13)	97(4)
C18C	2954(13)	800(12)	6325(12)	87(4)
Cl1B	6935(2)	1601(2)	11106(2)	66.0(7)
F1B	4643(5)	1859(6)	10647(5)	66.7(16)
O1B	8509(6)	7968(6)	7303(6)	58.0(17)
O2B	4575(6)	6378(7)	8234(6)	66.1(19)
N1B	7896(6)	6005(6)	8607(6)	40.4(16)
N2B	7345(6)	3931(7)	9798(6)	42.2(17)
N3B	6567(7)	7139(7)	7745(6)	49.2(18)
N4B	11242(6)	5811(7)	8040(6)	47.4(18)
C1B	7710(8)	7096(9)	7832(8)	48(2)
C2B	7030(8)	4974(8)	9152(6)	40(2)
C3B	6537(8)	2952(9)	10275(7)	47(2)
C4B	5411(8)	2909(8)	10151(7)	47(2)

10

20

30

40

【 0 2 9 2】

50

【表 5 1】

原子	x	y	z	U_{eq}
C5B	5070(8)	3977(10)	9543(7)	49(2)
C6B	5884(8)	5054(9)	9031(7)	44(2)
C7B	5584(8)	6210(9)	8328(8)	50(2)
C8B	9103(7)	5996(7)	8717(7)	41(2)
C9B	9205(8)	6331(8)	9550(7)	43(2)
C10B	10370(9)	6393(9)	9588(7)	49(2)
C11B	11350(8)	6131(8)	8840(7)	44(2)
C12B	10113(7)	5734(7)	7981(7)	38.9(19)
C13B	8078(9)	6634(9)	10360(8)	55(2)
C14B	10040(9)	5292(9)	7127(8)	54(2)
C15B	10546(10)	4041(10)	7234(10)	65(3)
C16B	10688(11)	6301(12)	5939(9)	73(3)
Cl1A	11316(3)	-588(3)	4003(3)	82.7(9)
F1A	13799(6)	-251(6)	4033(5)	77.9(18)
O1A	12158(6)	6025(6)	1115(6)	57.3(17)
O2A	15430(6)	4363(7)	1981(6)	63.4(18)
N1A	11949(6)	3944(6)	2039(6)	38.9(16)
N2A	11735(7)	1804(7)	3004(6)	48.6(19)
N3A	13776(6)	5170(7)	1580(6)	45.5(18)
N4A	8608(6)	4153(7)	2689(6)	46.4(18)
C1A	12607(8)	5110(9)	1551(7)	47(2)
C2A	12449(7)	2876(8)	2555(7)	40(2)
C3A	12216(10)	797(10)	3464(8)	56(2)
C4A	13389(10)	813(9)	3546(8)	56(3)
C5A	14083(9)	1886(10)	3114(8)	54(2)
C6A	13638(8)	2995(8)	2564(7)	44(2)
C7A	14365(8)	4199(9)	2043(8)	48(2)
C8A	10709(7)	3834(8)	2039(6)	37.4(19)
C9A	10540(8)	3371(9)	1305(8)	47(2)
C10A	9326(8)	3313(8)	1314(7)	47(2)
C11A	8421(8)	3689(8)	2008(7)	45(2)

10

20

30

40

【 0 2 9 3 】

50

【表 5 2】

原子	x	y	z	U_{eq}
C12A	9733(7)	4227(7)	2738(7)	39.4(19)
C13A	11568(8)	2995(10)	522(8)	55(2)
C14A	9890(8)	4703(9)	3549(7)	50(2)
C15A	9619(11)	6056(11)	3255(11)	71(3)
C16A	9045(10)	3875(11)	4734(8)	64(3)
O3S	355(10)	1070(10)	9718(9)	116(3)
C11S	-300(40)	-220(40)	11630(40)	142(14)
C11T	-1050(40)	-700(50)	11410(40)	190(20)
C12S	160(30)	-310(30)	10410(20)	180(9)
C13S	1360(40)	-510(50)	10600(40)	151(11)
C13T	1220(40)	-820(40)	9990(40)	151(11)
C14S	2240(20)	280(20)	9240(20)	155(8)
C15S	1510(20)	1150(20)	8834(18)	139(7)
O2S	6461(8)	-721(8)	5995(7)	83(2)
C6S	5780(20)	-1920(20)	5275(19)	145(7)
C7S	6000(20)	-720(20)	5170(20)	155(8)
C8S	7200(30)	-180(30)	4150(30)	241(15)
C9S	7990(20)	670(20)	4390(20)	153(7)
C10S	7490(30)	340(30)	5490(30)	202(11)
O1S	4966(9)	7468(9)	1097(8)	99(3)
C1S	5930(20)	8160(20)	2110(20)	176(9)
C2S	5018(15)	7306(16)	2147(14)	105(5)
C3S	3770(20)	7280(20)	2920(20)	146(7)
C4S	3200(30)	8270(30)	2170(30)	207(12)
C5S	4180(20)	8430(20)	990(20)	162(8)

【 0 2 9 4】

【表 5 3】

表 6-2: 組成物4Aの異方性変位パラメータ($\times 10^4$)。異方性変位因子指数は次の形をとる:-

$$2\pi^2[h^2a^{*2} \times U_{11} + \dots + 2hka^* \times b^* \times U_{12}]$$

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1C	37(3)	57(4)	52(3)	-27(3)	-25(3)	9(3)
O2C	47(4)	54(4)	52(4)	-21(3)	-21(3)	4(3)

10

20

30

40

50

【 0 2 9 5 】

【表 5 4】

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O3C	33(3)	63(4)	39(3)	-21(3)	-10(3)	-3(3)
O4C	52(4)	68(4)	53(4)	-20(4)	-26(3)	1(3)
O5C	34(3)	56(4)	53(4)	-19(3)	-11(3)	9(3)
O6C	44(3)	71(4)	35(4)	-21(3)	-11(3)	3(3)
O7C	46(4)	71(5)	56(4)	-34(4)	-15(3)	3(3)
O8C	33(3)	56(4)	55(4)	-22(3)	-11(3)	7(3)
C1C	31(4)	48(5)	47(5)	-20(4)	-14(4)	1(4)
C2C	35(5)	42(5)	41(5)	-16(4)	-14(4)	2(4)
C3C	37(5)	52(5)	39(5)	-21(4)	-14(4)	2(4)
C4C	36(5)	51(5)	45(5)	-17(4)	-22(4)	6(4)
C5C	40(5)	48(5)	35(4)	-16(4)	-11(4)	5(4)
C6C	58(6)	45(5)	51(5)	-22(4)	-26(5)	10(4)
C7C	141(9)	68(6)	117(8)	-37(6)	-85(8)	23(6)
C8C	124(9)	77(6)	120(8)	-41(6)	-86(7)	41(6)
C9C	155(14)	87(10)	133(13)	-53(9)	-107(12)	68(10)
C10C	141(9)	68(6)	117(8)	-37(6)	-85(8)	23(6)
C11C	124(9)	77(6)	120(8)	-41(6)	-86(7)	41(6)
C12C	35(5)	65(6)	38(5)	-26(5)	-15(4)	3(4)
C13C	50(6)	59(6)	56(6)	-23(5)	-23(5)	6(5)
C14C	47(6)	71(7)	58(6)	-31(5)	-22(5)	1(5)
C15C	54(6)	101(10)	73(8)	-34(7)	-22(6)	-21(6)
C16C	96(10)	81(9)	114(11)	-3(8)	-67(9)	-27(8)
C17C	98(10)	73(8)	110(11)	-10(8)	-51(9)	-2(7)
C18C	88(9)	77(8)	102(10)	-20(7)	-56(8)	-9(7)
Cl1B	67.9(16)	57.4(14)	64.2(16)	-10.1(12)	-27.3(13)	-6.4(12)
F1B	67(4)	76(4)	55(3)	-19(3)	-22(3)	-23(3)
O1B	41(4)	55(4)	71(4)	-12(3)	-23(3)	-6(3)
O2B	36(4)	89(5)	78(5)	-31(4)	-28(3)	11(3)
N1B	23(3)	42(4)	51(4)	-12(3)	-13(3)	-6(3)
N2B	33(4)	54(5)	35(4)	-14(3)	-10(3)	-5(3)
N3B	40(4)	58(5)	48(4)	-12(4)	-23(4)	2(4)

10

20

30

40

【 0 2 9 6 】

50

【表 5 5】

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N4B	35(4)	47(4)	59(5)	-17(4)	-18(4)	7(3)
C1B	38(5)	55(6)	58(6)	-27(5)	-22(4)	9(5)
C2B	37(5)	53(5)	27(4)	-15(4)	-9(4)	1(4)
C3B	46(5)	55(6)	40(5)	-19(4)	-14(4)	6(4)
C4B	49(5)	54(6)	36(5)	-16(4)	-14(4)	-12(4)
C5B	29(5)	83(7)	35(5)	-25(5)	-9(4)	-6(5)
C6B	32(5)	64(6)	37(5)	-21(4)	-10(4)	-8(4)
C7B	38(5)	67(6)	50(5)	-23(5)	-19(4)	3(4)
C8B	34(5)	43(5)	48(5)	-15(4)	-19(4)	2(4)
C9B	39(5)	51(5)	42(5)	-22(4)	-12(4)	1(4)
C10B	49(6)	59(6)	42(5)	-20(4)	-20(4)	10(4)
C11B	42(5)	50(5)	46(5)	-17(4)	-23(4)	4(4)
C12B	28(4)	42(5)	47(5)	-17(4)	-14(4)	2(3)
C13B	44(5)	62(6)	52(6)	-25(5)	-8(4)	7(5)
C14B	40(5)	62(6)	61(6)	-26(5)	-18(5)	0(4)
C15B	52(6)	72(7)	89(8)	-52(6)	-22(6)	7(5)
C16B	66(7)	99(9)	50(6)	-23(6)	-21(5)	-10(6)
Cl1A	84(2)	60.8(16)	85(2)	-4.6(15)	-34.1(16)	-3.2(14)
F1A	89(5)	73(4)	76(4)	-21(3)	-45(4)	31(3)
O1A	45(4)	60(4)	64(4)	-17(4)	-23(3)	1(3)
O2A	42(4)	87(5)	76(5)	-38(4)	-33(3)	8(3)
N1A	26(3)	53(4)	37(4)	-16(3)	-12(3)	1(3)
N2A	41(4)	59(5)	37(4)	-13(4)	-9(3)	0(4)
N3A	31(4)	58(4)	51(4)	-27(4)	-12(3)	-4(3)
N4A	36(4)	59(5)	40(4)	-16(4)	-12(3)	1(3)
C1A	44(5)	57(6)	41(5)	-21(4)	-16(4)	2(5)
C2A	30(4)	65(6)	33(4)	-26(4)	-13(4)	12(4)
C3A	61(6)	65(6)	48(6)	-20(5)	-28(5)	6(5)
C4A	57(6)	55(6)	60(6)	-29(5)	-19(5)	18(5)
C5A	54(6)	79(7)	48(5)	-36(5)	-27(5)	18(5)
C6A	34(5)	59(6)	45(5)	-26(4)	-15(4)	13(4)

10

20

30

40

【 0 2 9 7 】

50

【表 5 6】

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C7A	35(5)	72(6)	47(5)	-34(5)	-13(4)	5(5)
C8A	32(4)	46(5)	30(4)	-10(4)	-12(4)	6(4)
C9A	33(5)	61(6)	48(5)	-18(4)	-16(4)	5(4)
C10A	38(5)	59(6)	46(5)	-17(4)	-18(4)	-5(4)
C11A	30(5)	59(6)	38(5)	-14(4)	-8(4)	-1(4)
C12A	31(4)	47(5)	34(4)	-9(4)	-10(4)	3(4)
C13A	39(5)	91(7)	41(5)	-34(5)	-10(4)	12(5)
C14A	36(5)	73(6)	46(5)	-31(5)	-12(4)	5(4)
C15A	64(7)	81(8)	78(8)	-44(6)	-22(6)	6(6)
C16A	58(6)	96(8)	39(5)	-21(5)	-25(5)	16(6)
O3S	113(8)	120(8)	98(7)	-25(6)	-37(6)	19(7)

10

20

【 0 2 9 8 】

30

40

50

【表 5 7】

表 6-3:組成物4Aの結合長(Å)。

原子	原子	長さ/Å
O1C	C1C	1.439(10)
O1C	C5C	1.341(10)
O2C	C5C	1.194(10)
O3C	C2C	1.427(10)
O3C	C12C	1.341(10)
O4C	C12C	1.215(11)
O5C	C3C	1.313(10)
O6C	C3C	1.193(10)
O7C	C4C	1.194(10)
O8C	C4C	1.306(10)
C1C	C2C	1.525(11)
C1C	C3C	1.528(12)
C2C	C4C	1.532(12)
C5C	C6C	1.478(13)
C6C	C7C	1.386(16)
C6C	C11C	1.358(16)
C7C	C8C	1.358(17)

原子	原子	長さ/Å
C8C	C9C	1.35(2)
C9C	C10C	1.373(19)
C10C	C11C	1.411(17)
C12C	C13C	1.454(14)
C13C	C14C	1.384(13)
C13C	C18C	1.366(16)
C14C	C15C	1.375(15)
C15C	C16C	1.375(18)
C16C	C17C	1.368(19)
C17C	C18C	1.375(18)
C11B	C3B	1.732(10)
F1B	C4B	1.339(10)
O1B	C1B	1.212(11)
O2B	C7B	1.221(11)
N1B	C1B	1.398(12)
N1B	C2B	1.381(10)
N1B	C8B	1.458(10)

【 0 2 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 8】

原子	原子	長さ/Å
N2B	C2B	1.344(11)
N2B	C3B	1.305(11)
N3B	C1B	1.367(11)
N3B	C7B	1.385(12)
N4B	C11B	1.346(11)
N4B	C12B	1.346(10)
C2B	C6B	1.391(12)
C3B	C4B	1.378(13)
C4B	C5B	1.357(13)
C5B	C6B	1.389(12)
C6B	C7B	1.456(14)
C8B	C9B	1.400(12)
C8B	C12B	1.369(12)
C9B	C10B	1.372(12)
C9B	C13B	1.526(13)
C10B	C11B	1.359(13)
C12B	C14B	1.492(13)
C14B	C15B	1.526(14)
C14B	C16B	1.562(15)
C11A	C3A	1.714(11)
F1A	C4A	1.336(11)
O1A	C1A	1.216(11)
O2A	C7A	1.223(11)
N1A	C1A	1.386(11)
N1A	C2A	1.405(11)
N1A	C8A	1.446(10)
N2A	C2A	1.331(11)
N2A	C3A	1.321(12)
N3A	C1A	1.373(12)
N3A	C7A	1.368(12)
N4A	C11A	1.335(11)

原子	原子	長さ/Å
N4A	C12A	1.335(11)
C2A	C6A	1.394(12)
C3A	C4A	1.402(14)
C4A	C5A	1.324(14)
C5A	C6A	1.419(13)
C6A	C7A	1.453(13)
C8A	C9A	1.393(12)
C8A	C12A	1.398(12)
C9A	C10A	1.405(12)
C9A	C13A	1.485(13)
C10A	C11A	1.339(13)
C12A	C14A	1.497(12)
C14A	C15A	1.527(16)
C14A	C16A	1.541(14)
O3S	C12S	1.51(3)
O3S	C15S	1.44(2)
C11S	C12S	1.64(5)
C11T	C12S	1.51(3)
C12S	C13S	1.49(5)
C12S	C13T	1.39(5)
C13S	C14S	1.70(5)
C13T	C14S	1.55(5)
C14S	C15S	1.39(3)
O2S	C7S	1.43(2)
O2S	C10S	1.52(3)
C6S	C7S	1.38(3)
C7S	C8S	1.54(4)
C8S	C9S	1.57(4)
C9S	C10S	1.34(3)
O1S	C2S	1.429(18)
O1S	C5S	1.41(2)

10

20

30

40

【 0 3 0 0 】

50

【表 5 9】

原子	原子	長さ/Å
C1S	C2S	1.45(3)
C2S	C3S	1.46(3)
C3S	C4S	1.53(3)
C4S	C5S	1.59(4)

10

【 0 3 0 1】

20

30

40

50

【表 6 0】

表 6-4:組成物 4Aの結合角(°)。

原子	原子	原子	角度/°
C5C	O1C	C1C	116.5(6)
C12C	O3C	C2C	117.1(7)
O1C	C1C	C2C	105.3(6)
O1C	C1C	C3C	108.6(7)
C3C	C1C	C2C	111.5(7)
O3C	C2C	C1C	106.6(6)
O3C	C2C	C4C	108.9(6)
C1C	C2C	C4C	110.9(7)
O5C	C3C	C1C	109.9(7)
O6C	C3C	O5C	126.1(8)
O6C	C3C	C1C	124.0(8)
O7C	C4C	O8C	127.3(8)
O7C	C4C	C2C	122.3(8)
O8C	C4C	C2C	110.4(7)
O1C	C5C	C6C	110.8(8)
O2C	C5C	O1C	124.1(8)
O2C	C5C	C6C	125.1(8)
C7C	C6C	C5C	119.6(9)
C11C	C6C	C5C	121.9(9)
C11C	C6C	C7C	118.1(10)
C8C	C7C	C6C	122.4(12)
C9C	C8C	C7C	119.1(13)
C10C	C9C	C8C	120.6(12)
C9C	C10C	C11C	119.5(13)
C6C	C11C	C10C	119.7(12)
O3C	C12C	C13C	112.4(8)
O4C	C12C	O3C	122.7(8)
O4C	C12C	C13C	124.9(8)
C14C	C13C	C12C	120.6(9)
C18C	C13C	C12C	120.4(9)

10

20

30

40

【 0 3 0 2】

50

【表 6 1】

原子	原子	原子	角度/°
C18C	C13C	C14C	118.8(10)
C15C	C14C	C13C	120.1(10)
C16C	C15C	C14C	120.5(10)
C15C	C16C	C17C	118.7(12)
C16C	C17C	C18C	120.4(14)
C13C	C18C	C17C	120.5(12)
C1B	N1B	C8B	115.5(7)
C2B	N1B	C1B	121.7(7)
C2B	N1B	C8B	122.6(7)
C3B	N2B	C2B	116.6(7)
C1B	N3B	C7B	126.9(8)
C12B	N4B	C11B	118.8(8)
O1B	C1B	N1B	121.2(8)
O1B	C1B	N3B	122.4(9)
N3B	C1B	N1B	116.3(8)
N1B	C2B	C6B	119.7(8)
N2B	C2B	N1B	117.3(7)
N2B	C2B	C6B	123.1(8)
N2B	C3B	C11B	116.9(7)
N2B	C3B	C4B	125.0(8)
C4B	C3B	C11B	118.0(7)
F1B	C4B	C3B	121.5(8)
F1B	C4B	C5B	120.2(8)
C5B	C4B	C3B	118.3(8)
C4B	C5B	C6B	119.2(8)
C2B	C6B	C7B	120.9(8)
C5B	C6B	C2B	117.7(8)
C5B	C6B	C7B	121.2(8)
O2B	C7B	N3B	121.3(9)
O2B	C7B	C6B	124.9(9)
N3B	C7B	C6B	113.8(7)

10

20

30

40

【0 3 0 3】

50

【表 6 2】

原子	原子	原子	角度/°
C9B	C8B	N1B	118.0(7)
C12B	C8B	N1B	120.2(7)
C12B	C8B	C9B	121.7(7)
C8B	C9B	C13B	121.4(8)
C10B	C9B	C8B	116.6(8)
C10B	C9B	C13B	122.0(8)
C11B	C10B	C9B	119.9(8)
N4B	C11B	C10B	123.0(8)
N4B	C12B	C8B	119.9(8)
N4B	C12B	C14B	116.2(7)
C8B	C12B	C14B	123.8(7)
C12B	C14B	C15B	113.0(8)
C12B	C14B	C16B	110.5(8)
C15B	C14B	C16B	111.7(9)
C1A	N1A	C2A	121.5(7)
C1A	N1A	C8A	118.9(7)
C2A	N1A	C8A	119.5(7)
C3A	N2A	C2A	116.6(8)
C7A	N3A	C1A	126.9(8)
C12A	N4A	C11A	120.6(7)
O1A	C1A	N1A	120.7(8)
O1A	C1A	N3A	122.4(8)
N3A	C1A	N1A	116.9(8)
N2A	C2A	N1A	116.6(7)
N2A	C2A	C6A	124.3(8)
C6A	C2A	N1A	119.1(8)
N2A	C3A	C11A	116.6(7)
N2A	C3A	C4A	123.7(9)
C4A	C3A	C11A	119.7(8)
F1A	C4A	C3A	119.7(9)
C5A	C4A	F1A	121.1(9)

10

20

30

40

【 0 3 0 4】

50

【表 6 3】

原子	原子	原子	角度/°
C5A	C4A	C3A	119.2(9)
C4A	C5A	C6A	119.7(9)
C2A	C6A	C5A	116.4(9)
C2A	C6A	C7A	121.0(8)
C5A	C6A	C7A	122.6(8)
O2A	C7A	N3A	120.9(9)
O2A	C7A	C6A	124.4(9)
N3A	C7A	C6A	114.7(8)
C9A	C8A	N1A	118.0(7)
C9A	C8A	C12A	122.2(7)
C12A	C8A	N1A	119.7(7)
C8A	C9A	C10A	115.9(8)
C8A	C9A	C13A	123.3(8)
C10A	C9A	C13A	120.7(8)
C11A	C10A	C9A	119.5(8)
C10A	C11A	N4A	123.5(8)
N4A	C12A	C8A	118.2(8)
N4A	C12A	C14A	118.8(7)
C8A	C12A	C14A	123.0(7)
C12A	C14A	C15A	110.2(8)
C12A	C14A	C16A	109.8(8)
C15A	C14A	C16A	111.6(9)
C15S	O3S	C12S	101.0(16)
O3S	C12S	C11S	98(2)
C11T	C12S	O3S	114(3)
C13S	C12S	O3S	101(3)
C13S	C12S	C11T	119(4)
C13T	C12S	O3S	108(3)
C13T	C12S	C11S	124(4)
C12S	C13S	C14S	94(3)
C12S	C13T	C14S	106(3)

10

20

30

40

【 0 3 0 5】

50

【表 6 4】

原子	原子	原子	角度/°
C15S	C14S	C13S	105(2)
C15S	C14S	C13T	98(2)
C14S	C15S	O3S	109.6(18)
C7S	O2S	C10S	109.8(17)
O2S	C7S	C8S	98(2)
C6S	C7S	O2S	110(2)
C6S	C7S	C8S	105(2)
C7S	C8S	C9S	108(3)
C10S	C9S	C8S	104(3)
C9S	C10S	O2S	110(2)
C5S	O1S	C2S	99.3(14)
O1S	C2S	C1S	115.3(16)
O1S	C2S	C3S	109.3(14)
C1S	C2S	C3S	113.3(18)
C2S	C3S	C4S	102.4(19)
C3S	C4S	C5S	100(2)
O1S	C5S	C4S	110(2)

【 0 3 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

表 6-5: 組成物4Aの水素原子の分率原子座標($\times 10^4$)及び等価等方性変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

U_{eq} は直交 U_{ij} のトレースの1/3と定義される。

原子	x	y	z	U_{eq}
H5C	2738	5676	7079	75
H8C	7257	4612	3523	74
H1C	5642	5286	5648	49
H2C	4246	5000	4813	47
H7C	8030	3133	7918	117
H8CA	8829	1329	8674	113
H9C	8046	-520	8781	129
H10C	6325	-589	8302	117
H11C	5582	1286	7440	113
H14C	824	2153	5456	67

【 0 3 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 6】

原子	x	y	z	U_{eq}
H15C	-125	131	6310	90
H16C	854	-1479	7197	118
H17C	2922	-1070	6936	117
H18C	3724	966	6375	104
H3B	6442	7830	7268	59
H5B	4284	3988	9467	59
H10B	10491	6619	10136	58
H11B	12147	6175	8883	53
H13A	7637	7233	9947	82
H13B	8351	6990	10789	82
H13C	7521	5873	10864	82
H14B	9141	5177	7246	64
H15A	11415	4105	7168	98
H15B	10492	3806	6645	98
H15D	10055	3410	7957	98
H16A	10303	7074	5885	109
H16B	10596	6013	5392	109
H16D	11573	6448	5797	109
H3A	14191	5912	1268	55
H5A	14875	1914	3171	65
H10A	9147	3010	831	57
H11A	7601	3622	2016	54
H13D	12178	3715	8	83
H13E	11236	2674	104	83
H13F	11970	2347	938	83
H14A	10773	4660	3501	60
H15E	9817	6386	3737	106
H15F	8738	6107	3360	106
H15G	10127	6543	2480	106
H16E	8174	3966	4816	96
H16F	9227	4126	5267	96

10

20

30

40

【 0 3 0 8 】

50

【表 6 7】

原子	x	y	z	U_{eq}
H16G	9198	3006	4874	96
H11D	403	121	11721	212
H11E	-600	-1054	12212	212
H11F	-968	318	11703	212
H11G	-1060	-259	11882	290
H11H	-1114	-1599	11825	290
H11I	-1750	-509	11154	290
H12S	128	-753	9931	215
H12A	-557	-686	10345	215
H13G	1497	-1393	10872	182
H13H	1451	-115	11089	182
H13I	1087	-1267	9548	182
H13J	1458	-1412	10592	182
H14D	3019	696	9168	186
H14E	2460	-284	8839	186
H14F	2628	537	9673	186
H14G	2896	104	8645	186
H15H	1338	997	8243	167
H15I	1947	1996	8512	167
H6SA	6575	-2283	5108	218
H6SB	5393	-1922	4756	218
H6SC	5233	-2417	6034	218
H7S	5282	-222	5136	186
H8SA	7003	307	3490	290
H8SB	7680	-861	4007	290
H9SA	8880	527	4152	184
H9SB	7923	1561	4003	184
H10D	7155	1055	5667	243
H10E	8144	66	5812	243
H1SA	6626	7716	2249	264
H1SB	5541	8496	2685	264

10

20

30

40

【 0 3 0 9 】

50

【表 6 8】

原子	x	y	z	U_{eq}
H1SC	6226	8839	1383	264
H2S	5277	6457	2441	126
H3SA	3789	7506	3528	175
H3SB	3293	6455	3231	175
H4SA	3168	9048	2302	249
H4SB	2364	7965	2275	249
H5SA	3745	8410	500	195
H5SB	4689	9246	647	195

10

【 0 3 1 0】

【表 6 9】

表 6-6 :組成物 4Aの水素結合情報。

20

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/度
O5C	H5C	N4B ¹	0.84	1.82	2.656(9)	170.9
O8C	H8C	N4A	0.84	1.79	2.624(9)	171.6
N3B	H3B	O2S ²	0.88	1.94	2.805(12)	168.1
C14B	H14B	N1B	1.00	2.44	2.937(12)	110.1
N3A	H3A	O1S ³	0.88	1.95	2.798(12)	160.7

¹-1+x,+y,+z; ²+x,1+y,+z; ³1+x,+y,+z

30

【 0 3 1 1】

40

50

【表 7 0】

表 6-7 :組成物4Aにおいて完全には占有されていない全ての原子の原子占有率。

原子	占有率
C11S	0.5
H11D	0.5
H11E	0.5
H11F	0.5
C11T	0.5
H11G	0.5
H11H	0.5
H11I	0.5
H12S	0.5
H12A	0.5
C13S	0.5
H13G	0.5
H13H	0.5
C13T	0.5
H13I	0.5
H13J	0.5
H14D	0.5
H14E	0.5
H14F	0.5
H14G	0.5

【 0 3 1 2】

上記は単に本発明を例示するものであり、本発明を開示された用途に限定することを意図するものではない。当業者にとって日常的である変形及び変更は、添付の特許請求の範囲に定義される本発明の範囲及び性質内であることが意図される。言及された全ての参考文献、特許、出願及び刊行物は、本明細書に記載されているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

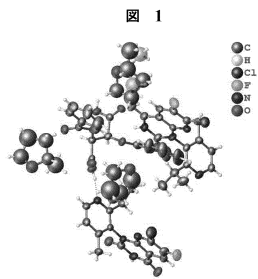
30

40

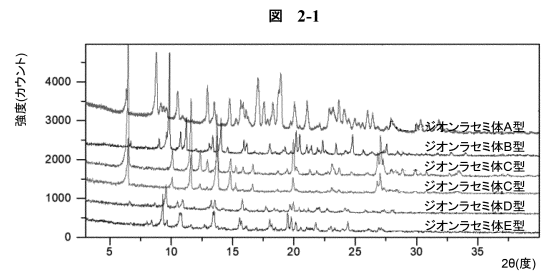
50

【図面】

【図 1】

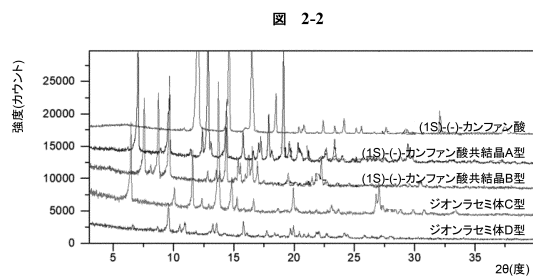


【図 2 - 1】

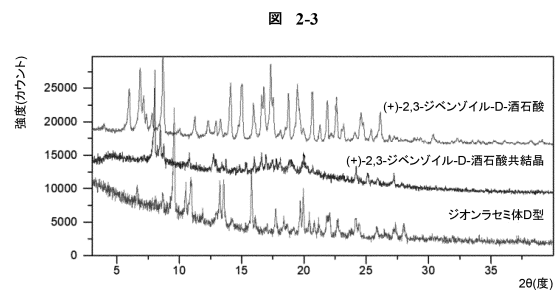


10

【図 2 - 2】



【図 2 - 3】



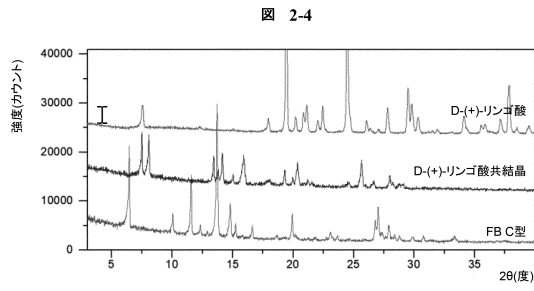
20

30

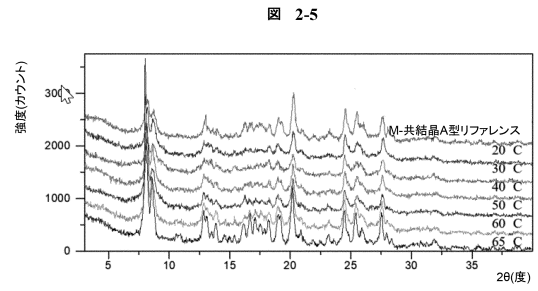
40

50

【図 2 - 4】

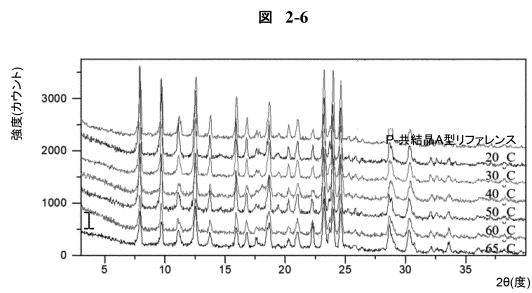


【図 2 - 5】



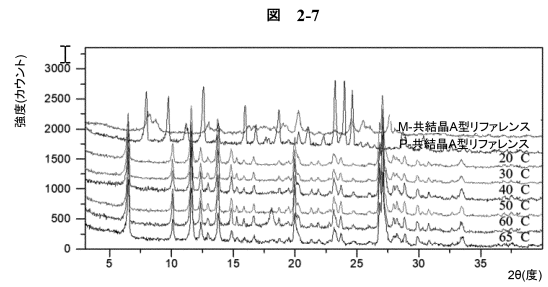
10

【図 2 - 6】



20

【図 2 - 7】

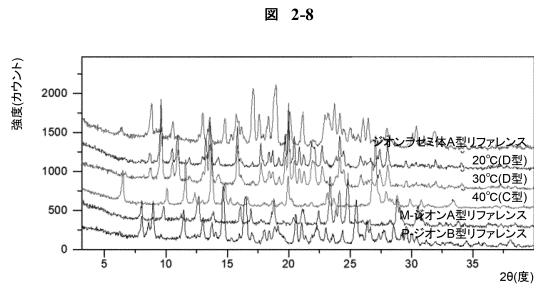


30

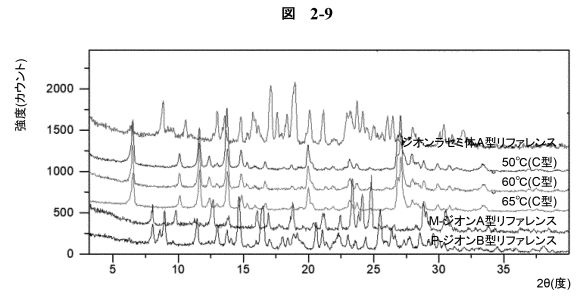
40

50

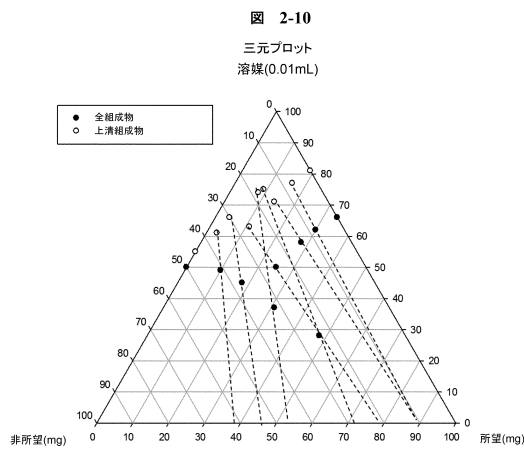
【図 2 - 8】



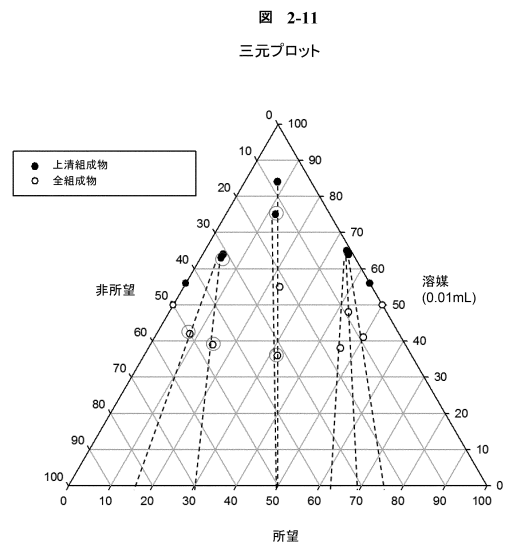
【図 2 - 9】



【図 2 - 10】



【図 2 - 11】



10

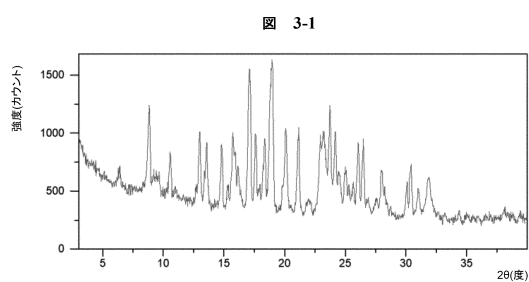
20

30

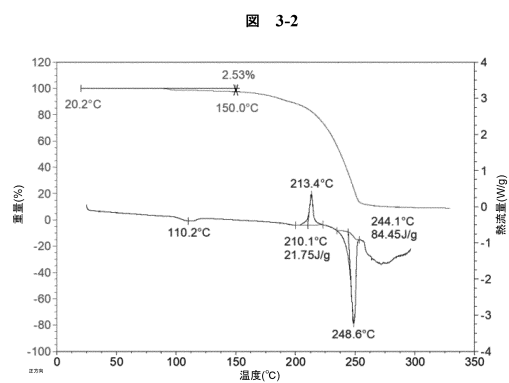
40

50

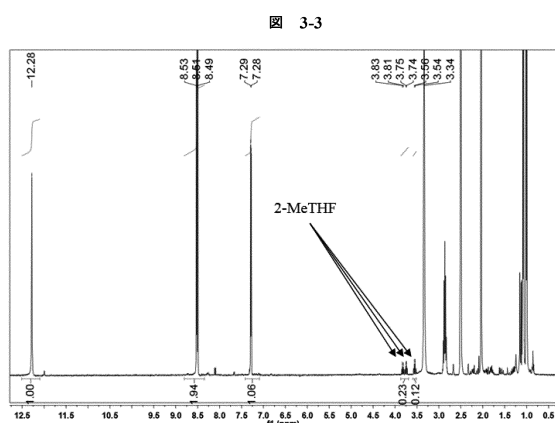
【図 3 - 1】



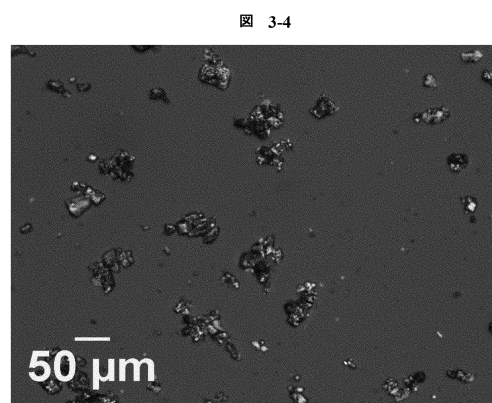
【図 3 - 2】



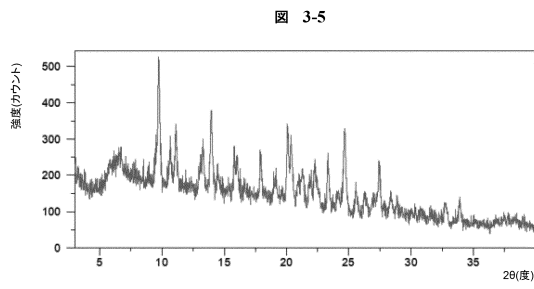
【図 3 - 3】



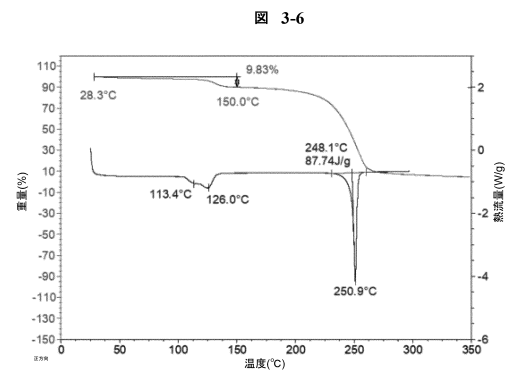
【図 3 - 4】



【図 3 - 5】

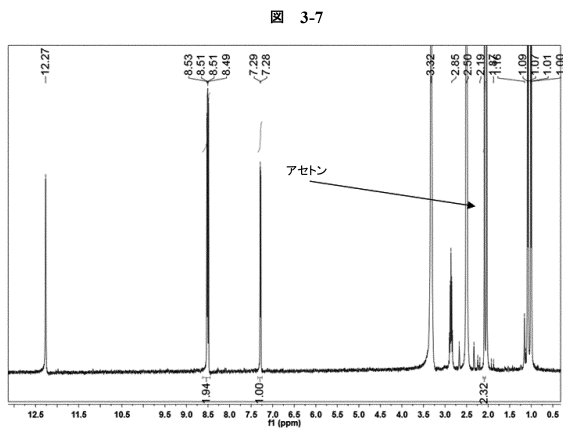


【図 3 - 6】

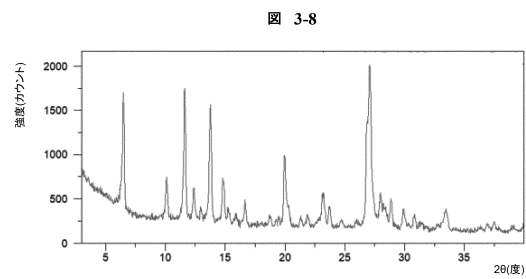


10

【図 3 - 7】



【図 3 - 8】



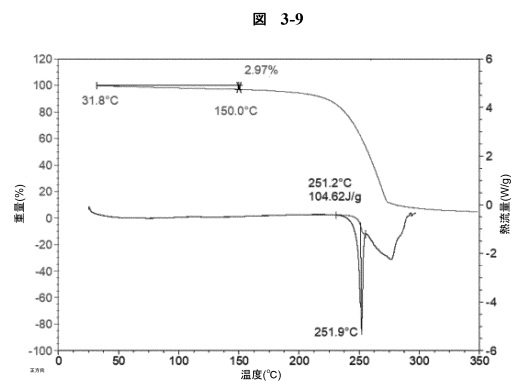
20

30

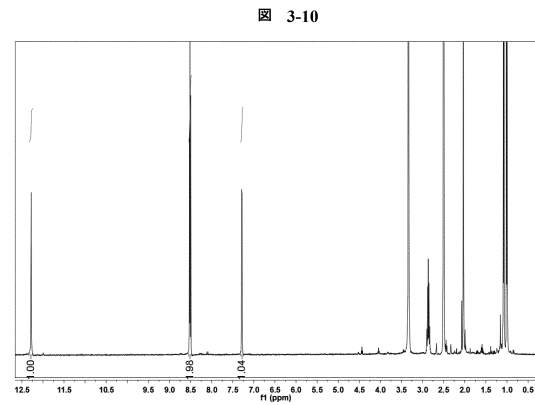
40

50

【図 3 - 9】

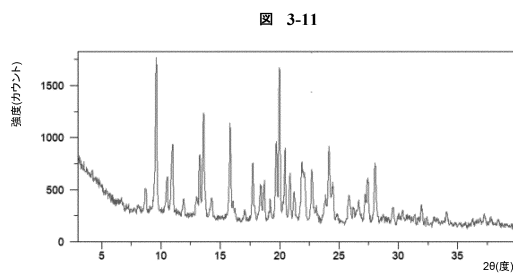


【図 3 - 10】

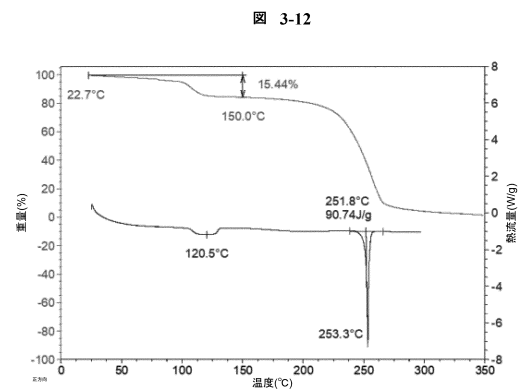


10

【図 3 - 11】



【図 3 - 12】



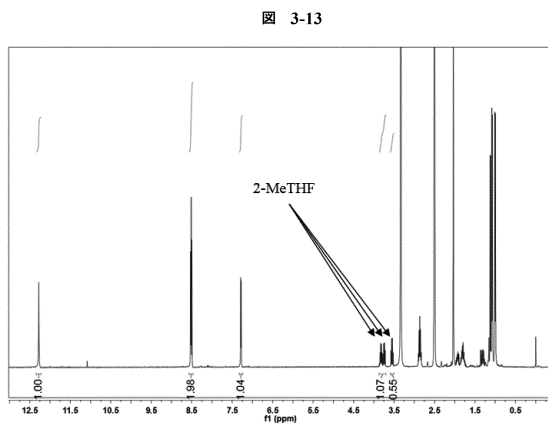
20

30

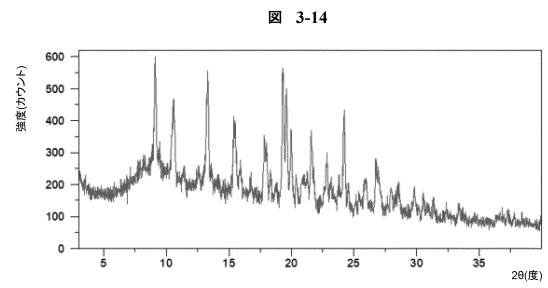
40

50

【図 3 - 1 3】

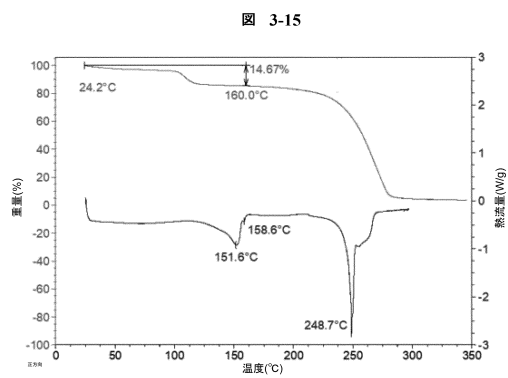


【図 3 - 1 4】

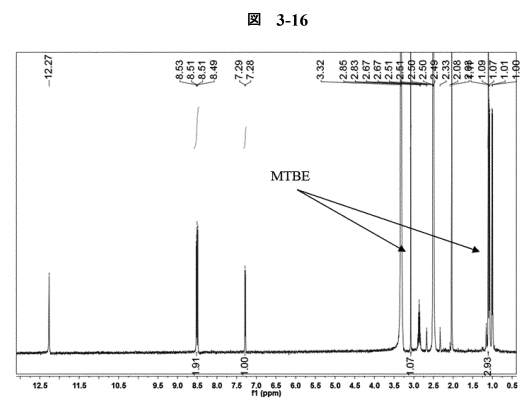


10

【図 3 - 1 5】



【図 3 - 1 6】



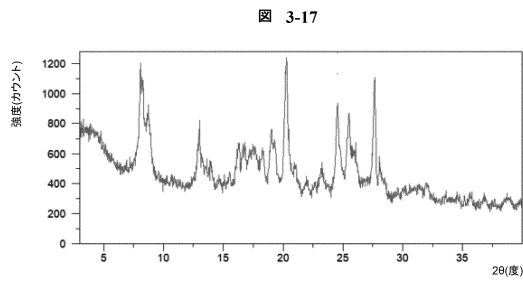
20

30

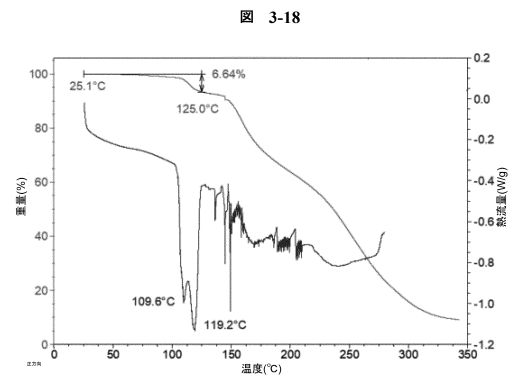
40

50

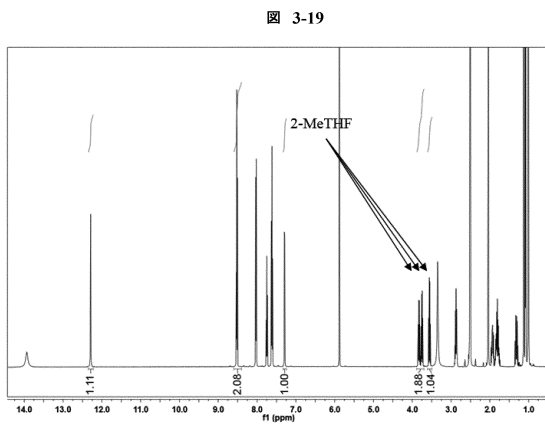
【図 3 - 1 7】



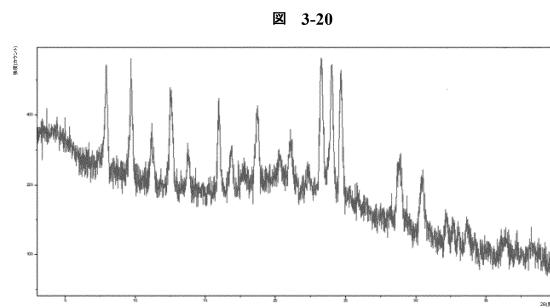
【図 3 - 1 8】



【図 3 - 1 9】



【図 3 - 2 0】



10

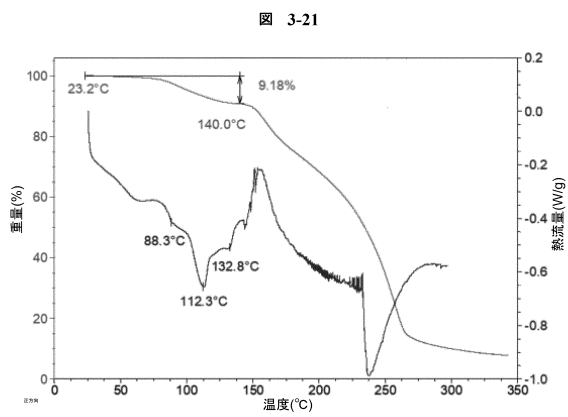
20

30

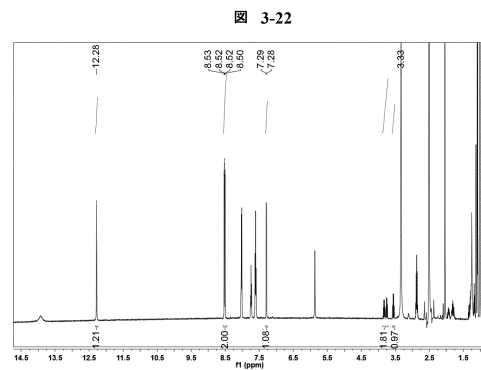
40

50

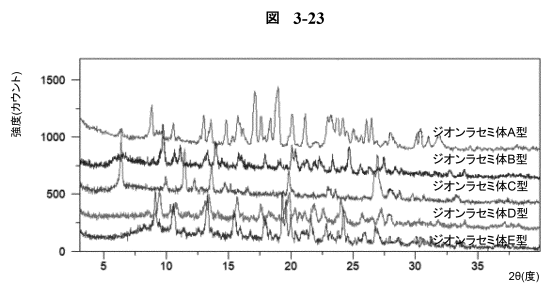
【図 3 - 2 1】



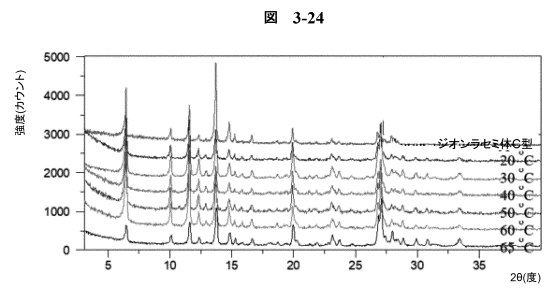
【図 3 - 2 2】



【図 3 - 2 3】



【図 3 - 2 4】



10

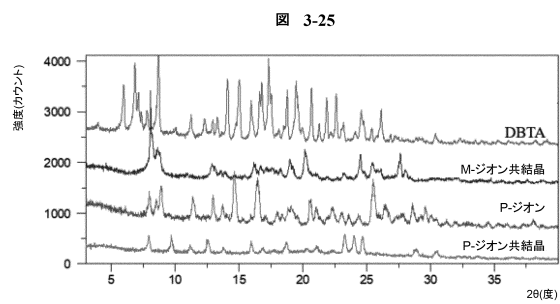
20

30

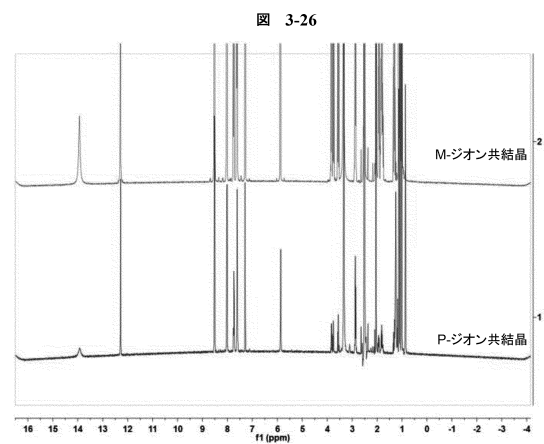
40

50

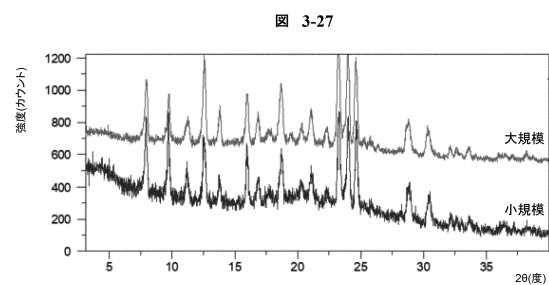
【図 3 - 2 5】



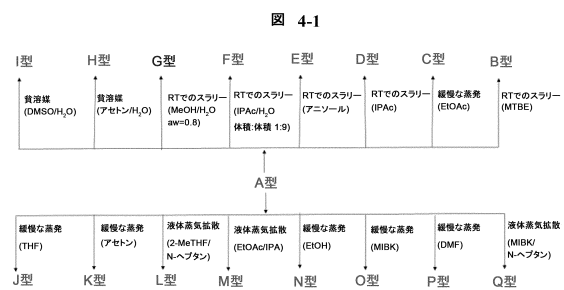
【図 3 - 2 6】



【図 3 - 2 7】



【図 4 - 1】



10

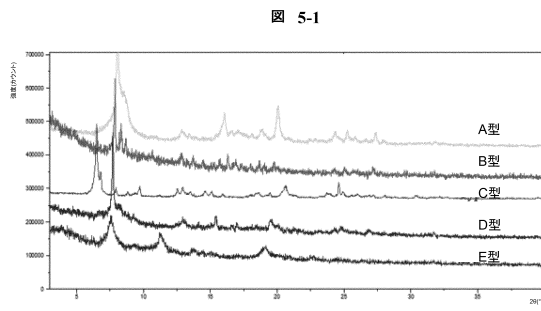
20

30

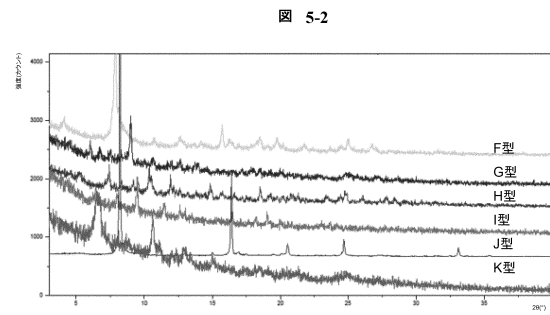
40

50

【図 5 - 1】

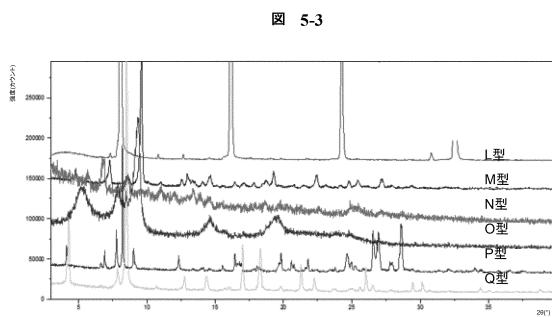


【図 5 - 2】

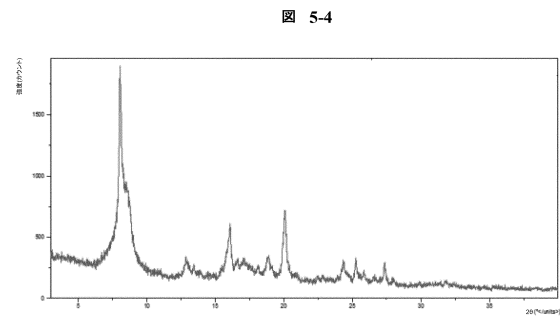


10

【図 5 - 3】



【図 5 - 4】



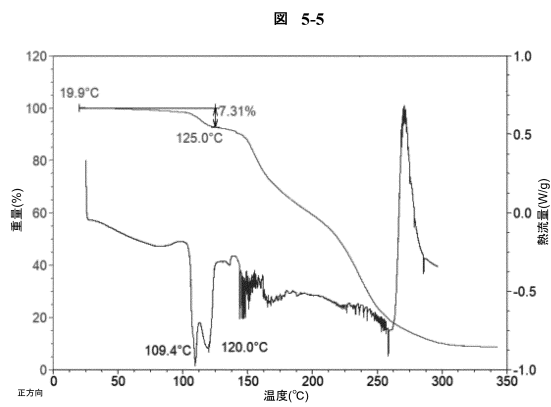
20

30

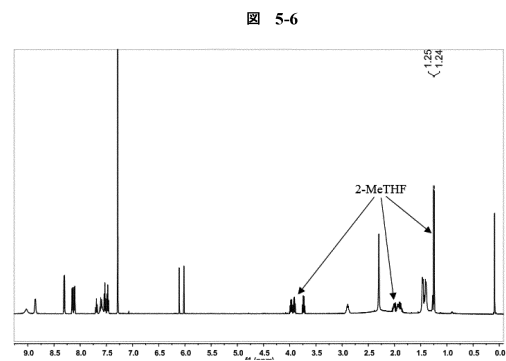
40

50

【図 5 - 5】

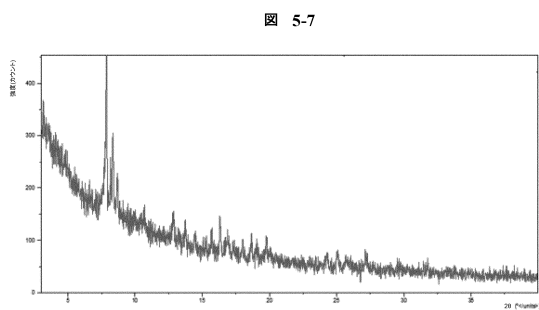


【図 5 - 6】

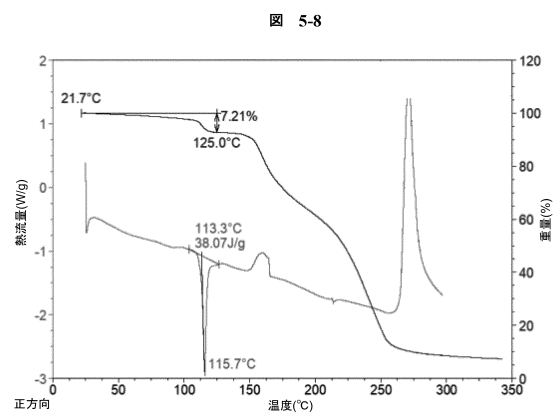


10

【図 5 - 7】



【図 5 - 8】



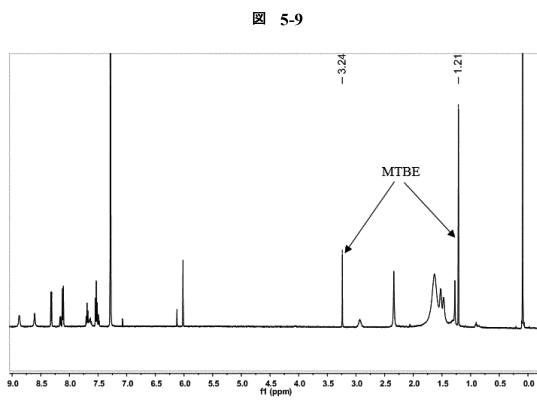
20

30

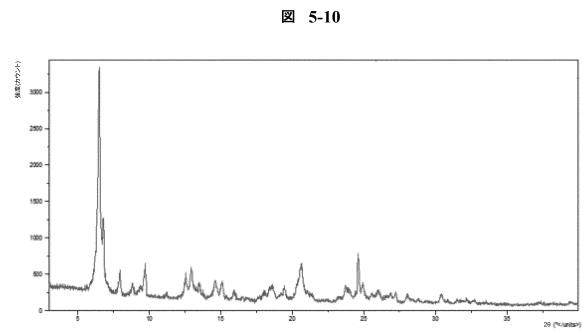
40

50

【図 5 - 9】

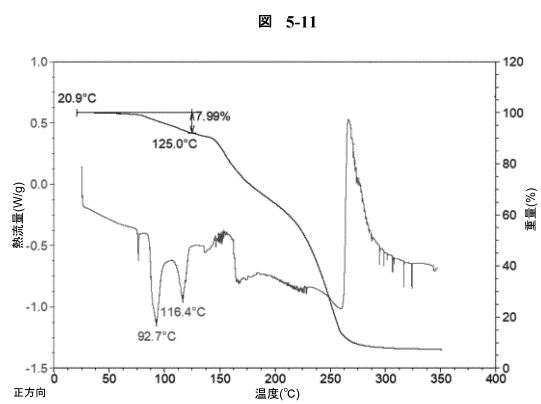


【図 5 - 10】

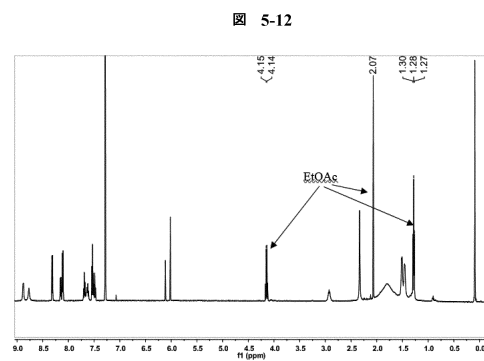


10

【図 5 - 11】



【図 5 - 12】



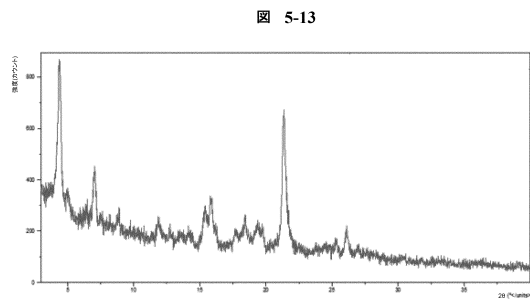
20

30

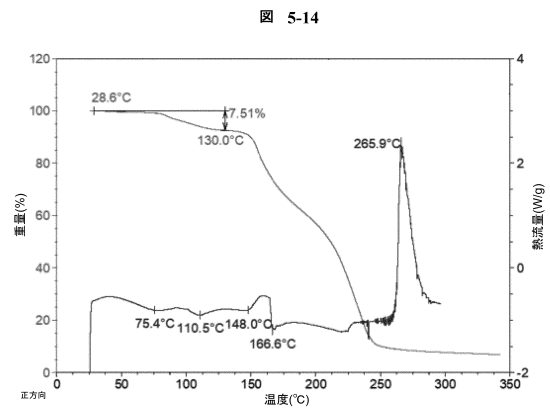
40

50

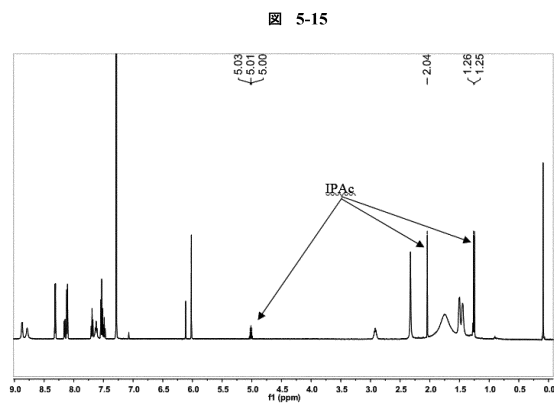
【図 5 - 1 3】



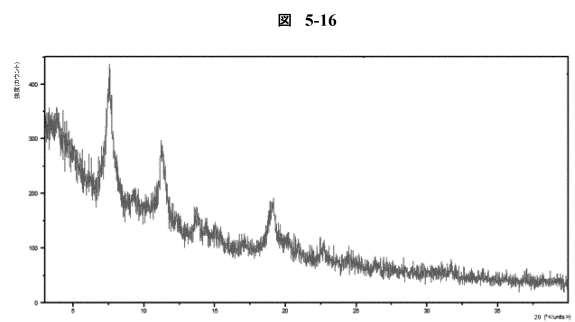
【図 5 - 1 4】



【図 5 - 1 5】



【図 5 - 1 6】



10

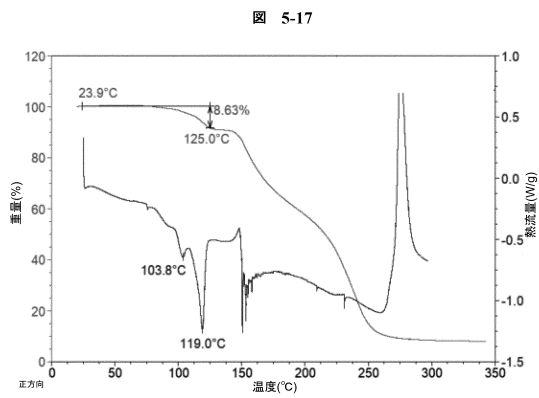
20

30

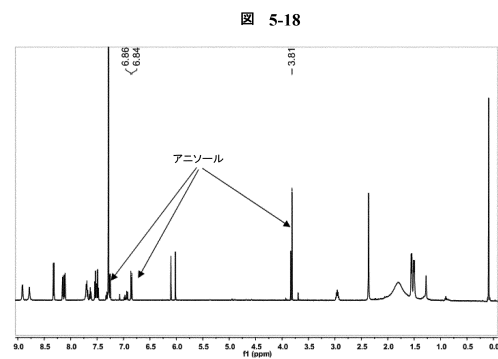
40

50

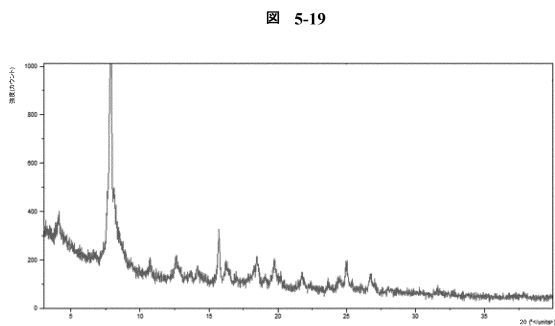
【図 5 - 1 7】



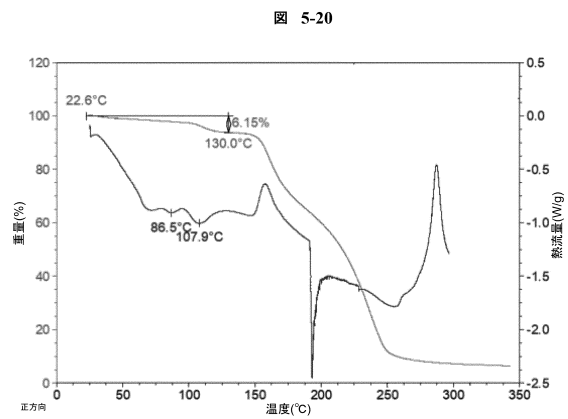
【図 5 - 1 8】



【図 5 - 1 9】



【図 5 - 2 0】



10

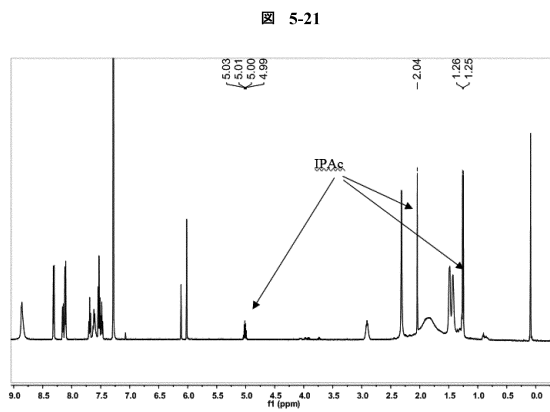
20

30

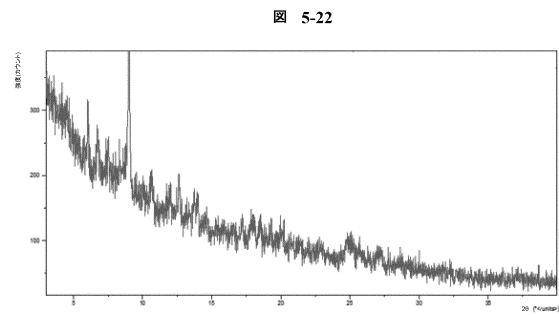
40

50

【図 5 - 2 1】

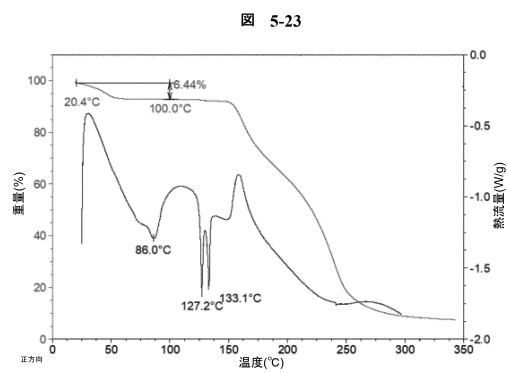


【図 5 - 2 2】

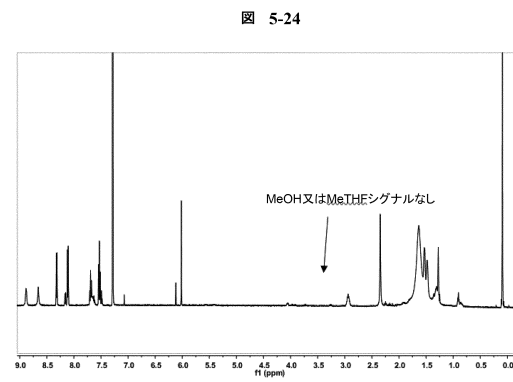


10

【図 5 - 2 3】



【図 5 - 2 4】



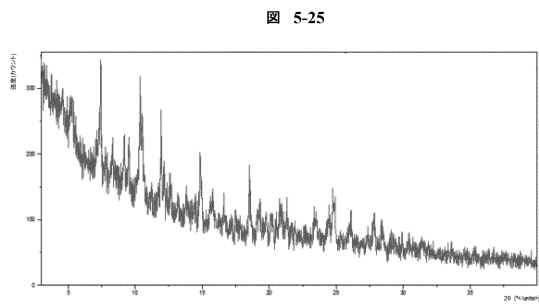
20

30

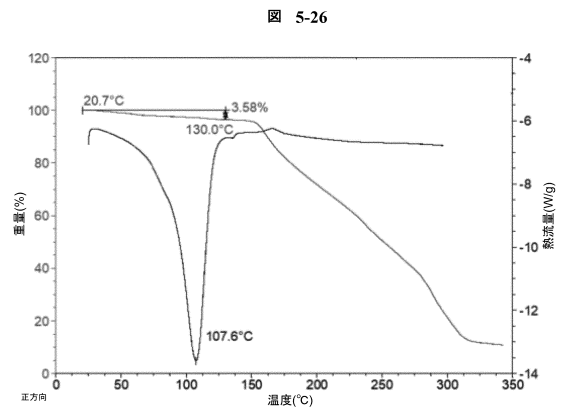
40

50

【図 5 - 2 5】

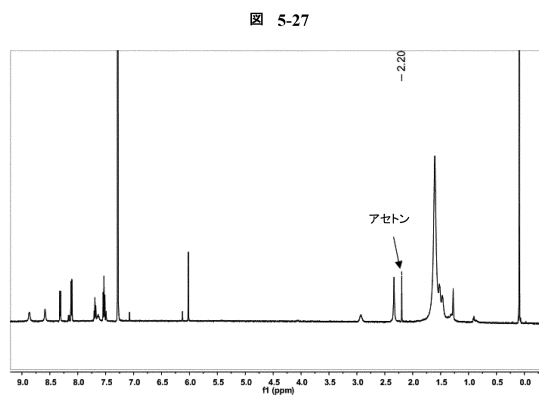


【図 5 - 2 6】

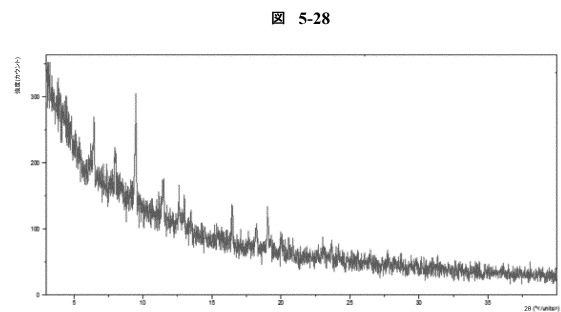


10

【図 5 - 2 7】



【図 5 - 2 8】



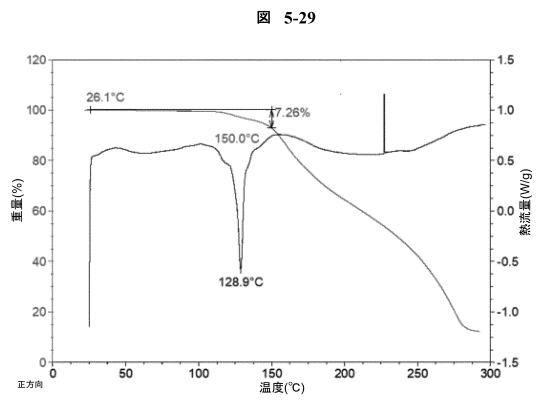
20

30

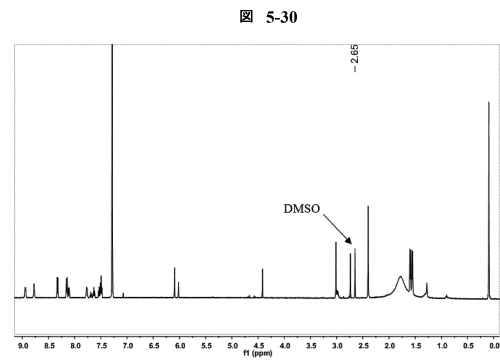
40

50

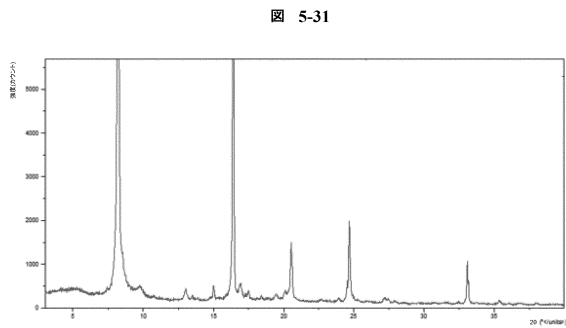
【図 5 - 2 9】



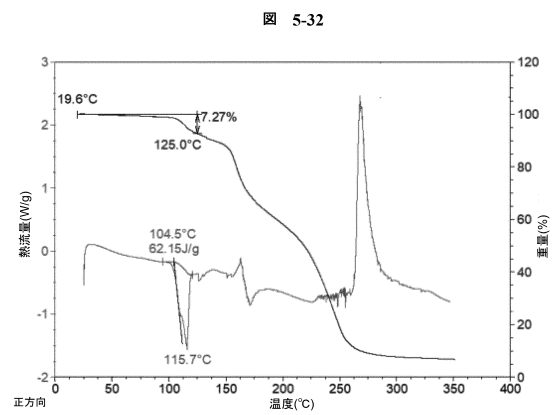
【図 5 - 3 0】



【図 5 - 3 1】



【図 5 - 3 2】



10

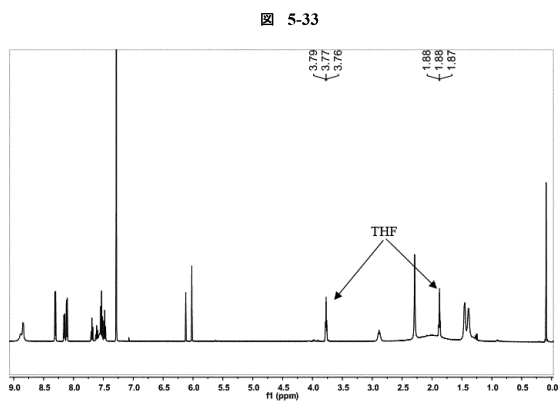
20

30

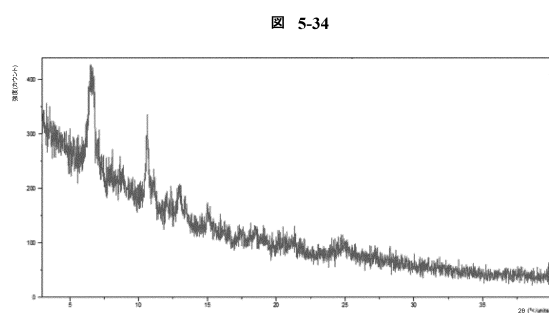
40

50

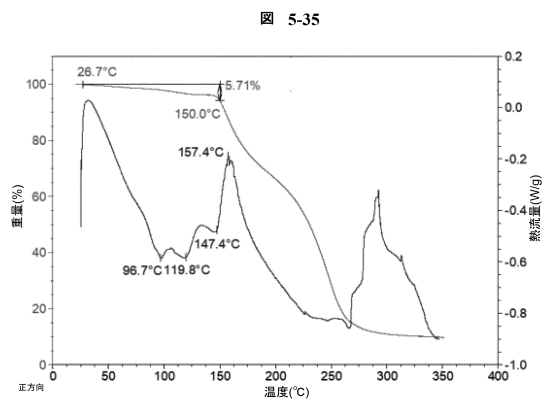
【図 5 - 3 3】



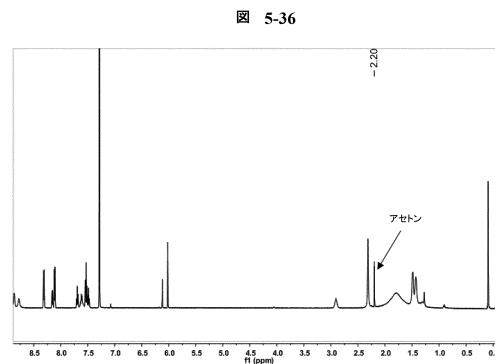
【図 5 - 3 4】



【図 5 - 3 5】



【図 5 - 3 6】



10

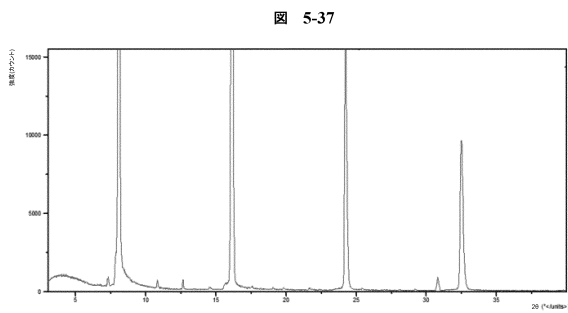
20

30

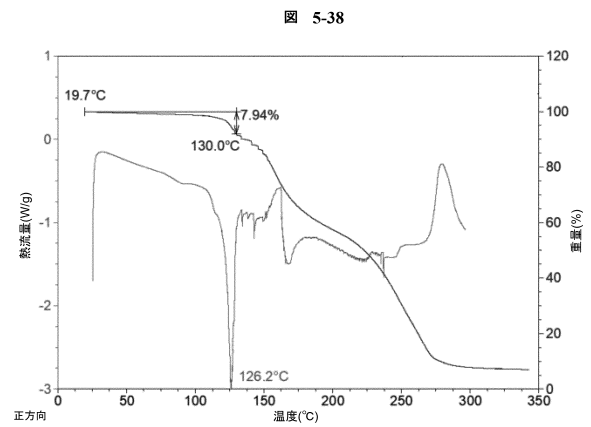
40

50

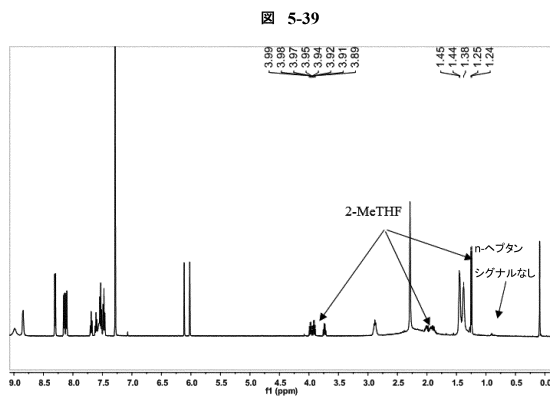
【図 5 - 3 7】



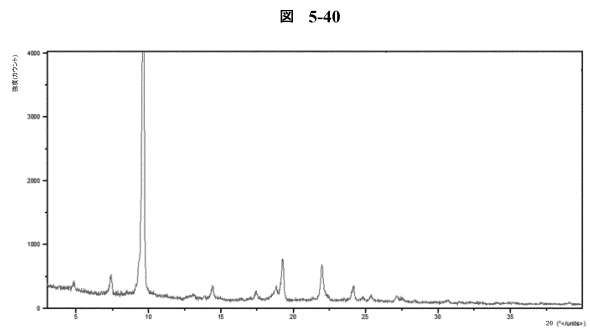
【図 5 - 3 8】



【図 5 - 3 9】



【図 5 - 4 0】



10

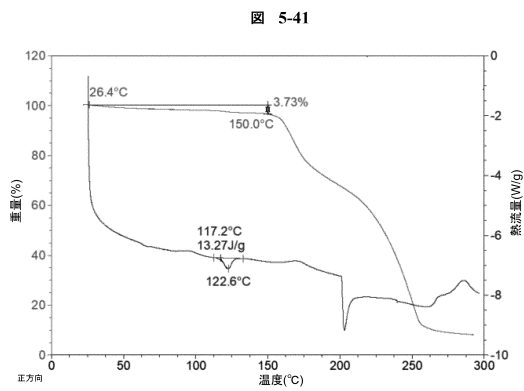
20

30

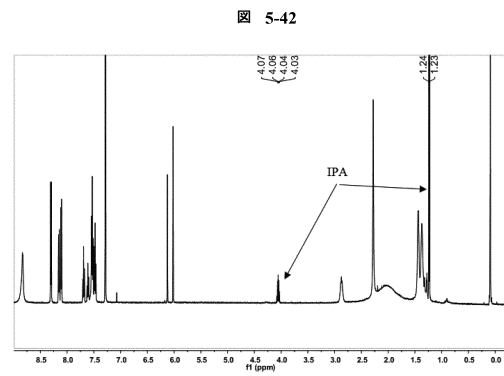
40

50

【図 5 - 4 1】

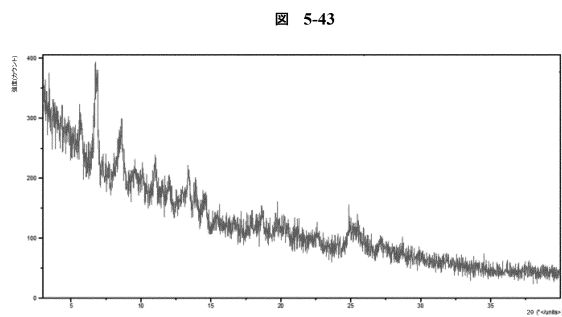


【図 5 - 4 2】

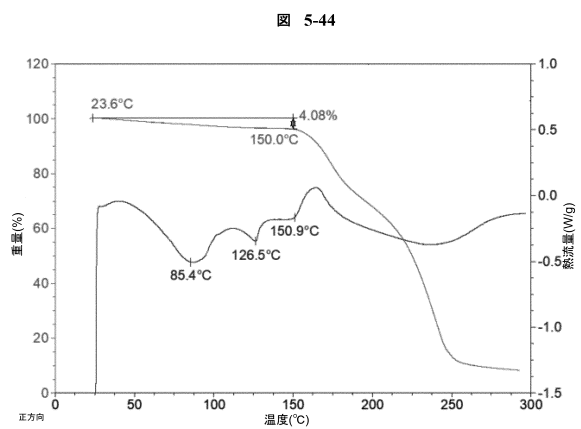


10

【図 5 - 4 3】



【図 5 - 4 4】



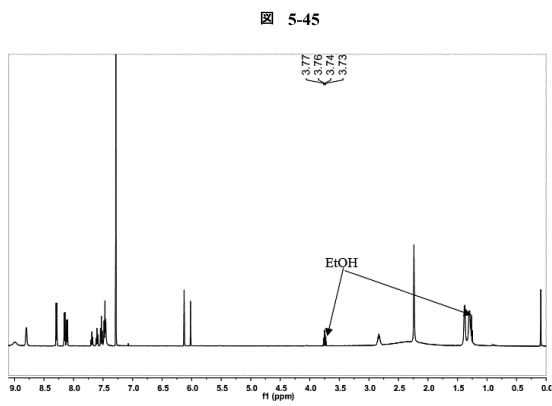
20

30

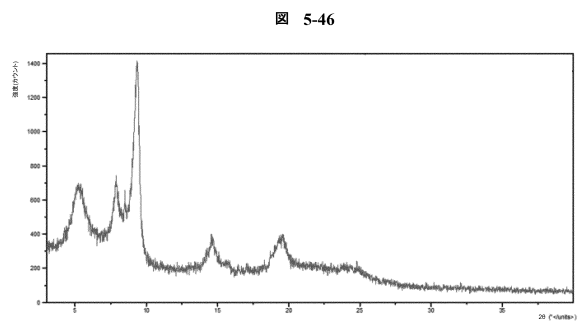
40

50

【図 5 - 4 5】

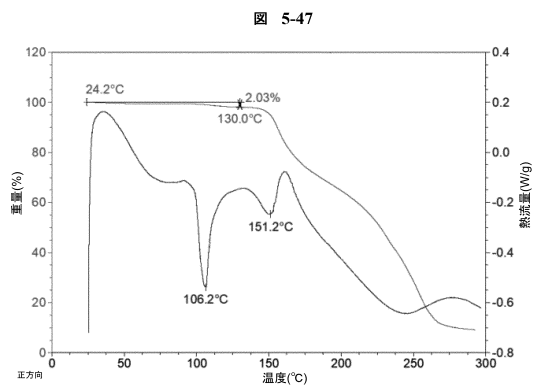


【図 5 - 4 6】

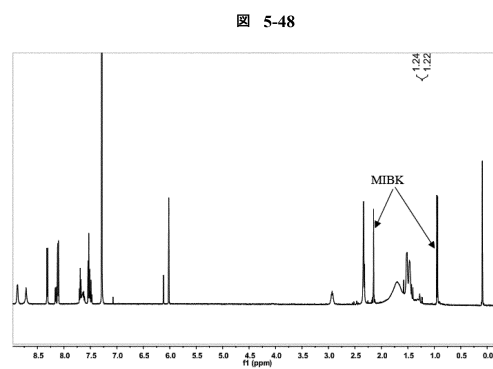


10

【図 5 - 4 7】



【図 5 - 4 8】



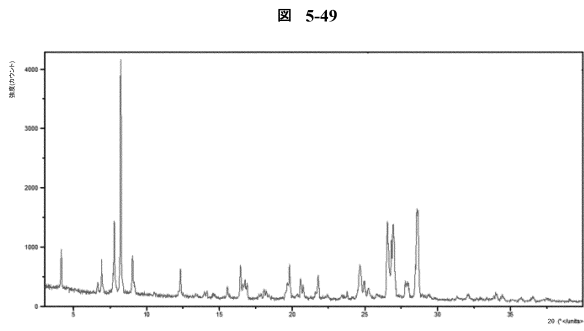
20

30

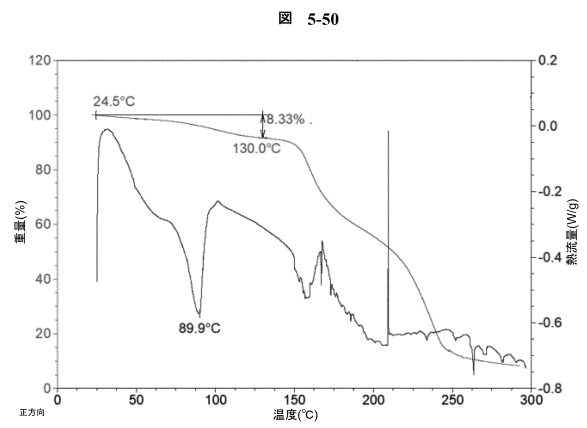
40

50

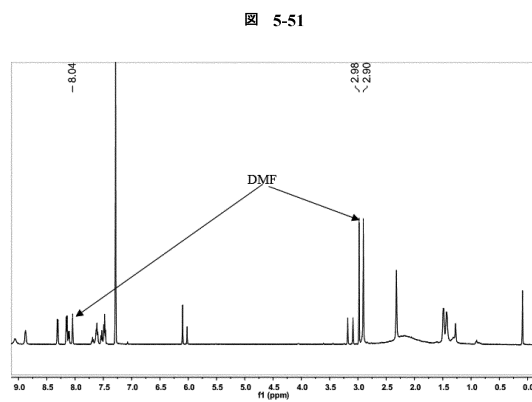
【図 5 - 4 9】



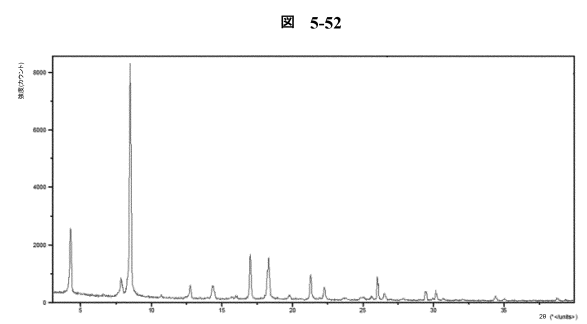
【図 5 - 5 0】



【図 5 - 5 1】



【図 5 - 5 2】



10

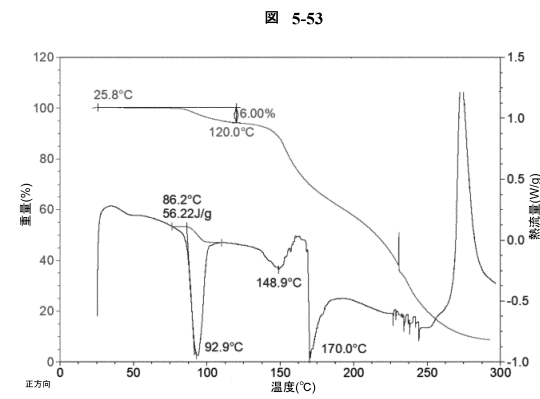
20

30

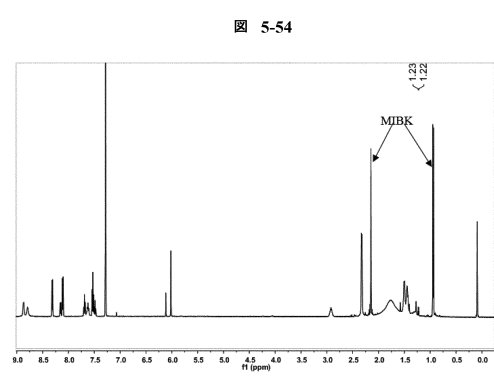
40

50

【図 5 - 5 3】

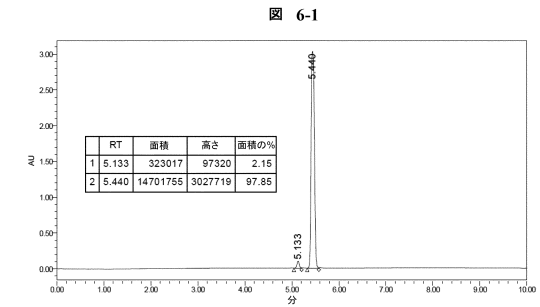


【図 5 - 5 4】

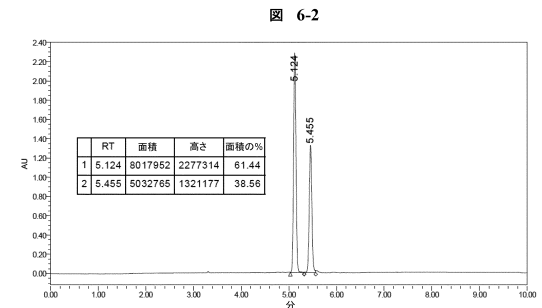


10

【図 6 - 1】



【図 6 - 2】



20

30

40

50

フロントページの続き

- ス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ
(72)発明者 ウィリアム・ポワジニク・ザ・フォース
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320-1799、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ
(72)発明者 マーク・アンソニー・カポリーニ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320-1799、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ
審査官 三木 寛
(56)参考文献 国際公開第2019/213516 (WO, A1)
米国特許出願公開第2018/0334454 (US, A1)
国際公開第2019/051291 (WO, A1)
JANES MATTHEW R ET AL, Targeting KRAS Mutant Cancers with a Covalent G12C-Specific Inhibitor, CELL, 2018年, Vol.172(3), p.578-589
STATSYUK ALEXANDER V, Let K-Ras activate its own inhibitor, NAT. STRUCT. MOL. BIOL., 2018年, Vol.25(6), p.435-437
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D 471/04
A61P 35/00
A61K 31/519
CAPLUS/REGISTRY (STN)