

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-505609
(P2025-505609A)

(43)公表日 令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 213/82 (2006.01)		C 0 7 D 213/82		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14		C S P	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)		C 0 7 D 405/04			
A 6 1 K 31/4545(2006.01)		A 6 1 K 31/4545			
審査請求		未請求	予備審査請求	未請求	(全321頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-546123(P2024-546123)	(71)出願人	522254206		
(86)(22)出願日	令和5年2月3日(2023.2.3)		シュレーディングー, インコーポレイ		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月1日(2024.10.1)		テッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/012307		アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3		
(87)国際公開番号	WO2023/150291		6, ニューヨーク, ブロードウェイ		
(87)国際公開日	令和5年8月10日(2023.8.10)		1 5 4 0, 2 4 ティーエイチ フロア		
(31)優先権主張番号	63/306,784	(74)代理人	100078282		
(32)優先日	令和4年2月4日(2022.2.4)		弁理士 山本 秀策		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413		
(31)優先権主張番号	63/376,595		弁理士 森下 夏樹		
(32)優先日	令和4年9月21日(2022.9.21)	(74)代理人	100181674		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100181641		
	最終頁に続く		弁理士 石川 大輔		
		(74)代理人	230113332		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 複素環式化合物及び使用方法

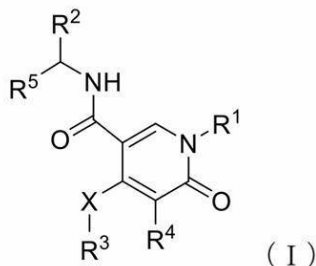
(57)【要約】
本出願は、本明細書に定義される式（I）の化合物、及びその薬学的に許容される塩に関する。本出願はまた、式（I）の化合物、及びその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物、並びにある特定のタンパク質－タンパク質相互作用を阻害するため、及びがんを治療するための化合物及び組成物を使用する方法を記載する。本明細書では、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物もまた提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、

【化 1】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^1 が、 C_1-C_6 アルキル、4～10員ヘテロシクリル、又は C_3-C_{10} シクロアルキルであり、各アルキル、ヘテロシクリル、及びシクロアルキルが、1つ以上の R^a で任意選択的に置換されており、

R^a が、各々独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロゲン、 $-C(O)C_1-C_3$ アルキル、又は $-C(O)-C_3-C_6$ シクロアルキルであり、各シクロアルキルが、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

20

R^2 が、 C_6 アリール又は5～10員ヘテロアリールであり、各アリール及びヘテロアリールが、1つ以上の R^b で任意選択的に置換されており、

R^b が、各々独立して、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキル、又は C_3 シクロアルキルであり、

R^3 が、 $-H$ 、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキレン- $O-NH-C(NH)(NH_2)$ 、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキレン-5～10員ヘテロアリール、 C_1-C_6 アルキレン-4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_6 アルキレン- $(C_3-C_{10}$ シクロアルキル)、又は C_3-C_{10} シクロアルキルであり、各アルキルヘテロシクリル、シクロアルキル、及びヘテロアリールが、1つ以上の R^c で任意選択的に置換されており、

30

R^c が、各々独立して、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル)、 C_1-C_6 アルキレン- $O-CH_3$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキレン-5～10員ヘテロシクリル、 $-N(CH_3)(CH_3)$ 、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルであり、各ヘテロシクリル、シクロアルキル、及びアルキルが、1つ以上の重水素、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換されており、

R^4 が、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、又はハロゲンであり、

R^5 が、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 ハロアルキルであり、

X が、 NH 又は S である、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

40

R^4 が、 H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 が、1つ以上の R^b で任意選択的に置換された C_6 アリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

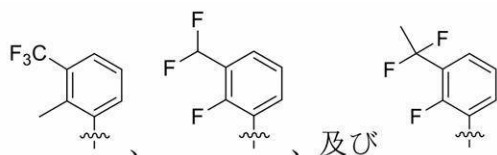
R^2 が、2つの R^b で置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、

50

【化 2】



から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

X が、NH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R⁵ が、C₁ - C₃ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

R³ が、1 つ以上の R^c で任意選択的に置換された 4 ～ 10 員ヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R³ が、1 つの R^c で置換された 4 ～ 6 員ヘテロシクリルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^c が、-CH₃ 又は -CD₃ である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R³ が、ピペリジニルである、請求項 10 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

R¹ が、1 つ以上の R^a で任意選択的に置換された 4 ～ 10 員ヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物。

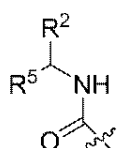
【請求項 13】

各 R^a が、独立して、C₁ - C₃ アルキル、ハロゲン、C₁ - C₃ ハロアルキル、及び -C(O)C₁ - C₃ アルキルから選択される、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

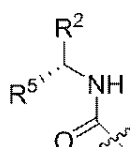
式 (I) 中の

【化 3】



が、

【化 4】



30

40

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R¹ が、1 つ以上の R^a で任意選択的に置換された C₃ - C₁₀ シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R¹ が、1 つの R^a で置換されたシクロプロピルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R³ が、4 ～ 10 員ヘテロシクリル、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキレン-O

50

—NH—C(NH)(NH₂)、C₃—C₁₀シクロアルキル、C₁—C₆アルキレン—5～10員ヘテロアリール、C₁—C₆アルキレン—4～10員ヘテロシクリル、C₁—C₆アルキレン—(C₃—C₁₀シクロアルキル)、又はC₃—C₁₀シクロアルキルであり、各アルキルヘテロシクリル、シクロアルキル、及びヘテロアリールが、1つ以上のR^cで任意選択的に置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

以下：

(R)—N—(1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—4—((1—メチルピペリジン—4—イル)アミノ)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

10

(R)—4—((2—(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)—N—(1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

N—((R)—1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—4—((R)—1—メチルピロリジン—3—イル)アミノ)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

N—((R)—1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—4—((S)—1—メチルピロリジン—3—イル)アミノ)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

20

N—((R)—1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—4—((R)—1—メチルピペリジン—3—イル)アミノ)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

N—((R)—1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—4—((S)—1—メチルピペリジン—3—イル)アミノ)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

4—((1_r, 3_R)—3—(ジメチルアミノ)シクロブチル)アミノ)—N—((R)—1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

30

(R)—N—(1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—4—((1—メチルアゼチジン—3—イル)メチル)アミノ)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

(R)—4—((3—(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)—N—(1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

40

(R)—4—((1—メチル—1H—イミダゾール—5—イル)メチル)アミノ)—N—(1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

(R)—N—(1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—6—オキソ—4—((テトラヒドロ—1H—ピロリジン—7a(5H)—イル)メチル)アミノ)—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—1, 6—ジヒドロピリジン—3—カルボキサミド、

(R)—N—(1—(2—メチル—3—(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)—4—(メチルアミノ)—6—オキソ—1—(テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル)—

50

1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

4-((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-N-(R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

4-((1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-N-(R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

10

(R)-4-((1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-ブロモ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

20

(R)-5-メトキシ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-メチル-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-シアノ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

30

(R)-4-((2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-(R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

40

N-(R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1R, 5S, 6r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

4-((3R, 4R)-3-メトキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

4-((3S, 4S)-3-メトキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)

50

－N－（（R）－1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド、

（実施例24のジアステレオマー、任意に割り当てられた絶対立体化学））、

N－（（R）－1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－4－（（（1R，5S，6s）－3－メチル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド、

4－（（（1s，3S）－3－（ジメチルアミノ）シクロブチル）アミノ）－N－（（R）－1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド、

10

（R）－N－（1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－4－（（1－メチルアゼチジン－3－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド、

（R）－4－（（（3－メトキシ－1－メチルアゼチジン－3－イル）メチル）アミノ）－N－（1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド、

（R）－4－（（（3－フルオロ－1－メチルアゼチジン－3－イル）メチル）アミノ）－N－（1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド、

20

N－（（R）－1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－4－（（（1R，5S，8s）－3－メチル－3－アザビシクロ[3.2.1]オクタン－8－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド（絶対立体化学は任意に割り当てられる））、

N－（（R）－1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－4－（（（1R，5S，8r）－3－メチル－3－アザビシクロ[3.2.1]オクタン－8－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド（絶対立体化学は任意に割り当てられる））、

30

（実施例31のジアステレオマー、絶対立体化学は任意に割り当てられる））、

N－（（R）－1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－4－（（（S）－1－メチルアゼパン－4－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド（絶対立体化学は任意に割り当てられる））、

N－（（R）－1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－4－（（（R）－1－メチルアゼパン－4－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド（絶対立体化学は任意に割り当てられる））、

40

N－（（R）－1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－4－（（（S）－1－メチルアゼパン－3－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド、

N－（（R）－1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－4－（（（R）－1－メチルアゼパン－3－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド、

N－（（R）－1－（2－メチル－3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－4－（（（1R，2R，4S）－7－メチル－7－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

50

－ 2－イル) アミノ) － 6－オキソ－ 1－ (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) － 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド (絶対立体化学は任意に割り当てられる) 、

N－ ((R) － 1－ (2－メチル－ 3－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) － 4－ (((1 S, 2 S, 4 R) － 7－メチル－ 7－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン－ 2－イル) アミノ) － 6－オキソ－ 1－ (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) － 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド (絶対立体化学は任意に割り当てられる) 、

N－ ((R) － 1－ (2－メチル－ 3－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) － 4－ (((S) － 4－メチル－ 4－アザスピロ [2. 5] オクタン－ 7－イル) アミノ) － 6－オキソ－ 1－ (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) － 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド (絶対立体化学は任意に割り当てられる) 、

10

N－ ((R) － 1－ (2－メチル－ 3－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) － 4－ (((R) － 4－メチル－ 4－アザスピロ [2. 5] オクタン－ 7－イル) アミノ) － 6－オキソ－ 1－ (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) － 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド (絶対立体化学は任意に割り当てられる) 、

(R) － N－ (1－ (3－ (ジフルオロメチル) － 2－フルオロフェニル) エチル) － 4－ ((1－メチルピペリジン－ 4－イル) アミノ) － 6－オキソ－ 1－ (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) － 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド、

(R) － N－ (1－ (2－メチル－ 3－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) － 6－オキソ－ 1－ (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) － 4－ ((テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) アミノ) － 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド、

20

(R) － 4－ (アゼチジン－ 3－イルアミノ) － N－ (1－ (2－メチル－ 3－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) － 6－オキソ－ 1－ (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) － 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド、

N－ ((R) － 1－ (2－メチル－ 3－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) － 6－オキソ－ 4－ (ピロリジン－ 3－イルアミノ) － 1－ (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) － 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド、

(R) － 4－ ((1, 4－ジメチルピペリジン－ 4－イル) アミノ) － N－ (1－ (2－メチル－ 3－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) － 6－オキソ－ 1－ (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) － 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド、

30

(R) － 4－ ((2－ (グアニジノオキシ) エチル) アミノ) － N－ (1－ (2－メチル－ 3－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) － 6－オキソ－ 1－ (テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル) － 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド、

N－ ((R) － 1－ (3－ (ジフルオロメチル) － 2－フルオロフェニル) エチル) － 4－ ((1－メチルピペリジン－ 4－イル) アミノ) － 1－ ((S) － 3－メチルテトラヒドロフラン－ 3－イル) － 6－オキソ－ 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド (任意に割り当てられた絶対立体化学) 、

N－ ((R) － 1－ (3－ (ジフルオロメチル) － 2－フルオロフェニル) エチル) － 4－ ((1－メチルピペリジン－ 4－イル) アミノ) － 1－ ((R) － 3－メチルテトラヒドロフラン－ 3－イル) － 6－オキソ－ 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド (任意に割り当てられた絶対立体化学) 、

40

(R) － N－ (1－ (3－ (ジフルオロメチル) － 2－フルオロフェニル) エチル) － 1－ (1－ (ジフルオロメチル) シクロプロピル) － 4－ ((1－メチルピペリジン－ 4－イル) アミノ) － 6－オキソ－ 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド、

(R) － 1－ (1－ (ジフルオロメチル) シクロプロピル) － N－ (1－ (2－メチル－ 3－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) － 4－ ((1－メチルピペリジン－ 4－イル) アミノ) － 6－オキソ－ 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド、

(R) － N－ (1－ (3－ (1, 1－ジフルオロエチル) － 2－フルオロフェニル) エチル) － 1－ (1－ (ジフルオロメチル) シクロプロピル) － 4－ ((1－メチルピペリ

50

ジン-4-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-N-(1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(1-(3, 3-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-N-(1-(3-フルオロベンゾフラン-7-イル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 6r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-(メチル-d3)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-エチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

4-(((1R, 5S, 6s)-3-シクロプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-4-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (任意に割り当てられた絶対立体化学)、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3R, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリ

10

20

30

40

50

ジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3R, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3S, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-(メチル-d3)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3R, 4S)-3-フルオロ-1-(メチル-d3)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3S, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3R, 4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）e、

1-((1S, 2R)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）、

1-((1R, 2S)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）、

1-((1R, 2S)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）、

1-((1S, 2R)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（任意に割り当てられた絶対立体化学）、

(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロブチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-

10

20

30

40

50

1 - (1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - ((3 S, 4 R) - 3 - フルオロテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - ((3 R, 4 S) - 3 - フルオロテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((2 - モルホリノエチル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((1 - (2 - フルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 4 - (((R) - キヌクリジン - 3 - イル) アミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 4 - (((S) - キヌクリジン - 3 - イル) アミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 4 - (((S) - キヌクリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 4 - (((R) - キヌクリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((S) - 1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) エチル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((R) - 1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) エチル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキ

10

20

30

40

50

ソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-(ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-(メチル-d3)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-(R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-(S)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(R)-2, 2-ジメチルシクロプロピル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(S)-2, 2-ジメチルシクロプロピル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1s, 3S)-3-フルオロシクロブチル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1r, 3R)-3-フルオロシクロブチル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-1-(3-メチルピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-イソプロピル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-シクロプロピル)-N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-(1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-(R)-2, 2-ジフルオロシクロブチル)-N-(R)-1-(3-(ジフ

10

20

30

40

50

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - ((S) - スピロ [2 . 2] ペンタン - 1 - イ

50

ル) - 1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1 - ((R) - スピロ [2.2] ペンタン-1-イル) - 1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1 - ((S) - スピロ [2.3] ヘキサン-1-イル) - 1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1 - ((R) - スピロ [2.3] ヘキサン-1-イル) - 1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) - 1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (2-フルオロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) - 1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (1, 1-ジフルオロエチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 1 - (2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((3aR, 5r, 6aS) - 2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((3aR, 5s, 6aS) - 2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 1 - (6, 6-ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) - 4 - (((3S, 4R) - 3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 1 - (6, 6-ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) - 4 - (((3R, 4S) - 3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) -

10

20

30

40

50

1-シクロプロピル-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 8s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-

50

3-カルボキサミド、

1-シクロプロピル-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 8r)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3R, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ)-1-(3-フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ)-1-(3-フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((S)-2, 2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((R)-2, 2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((S)-2, 2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) メチル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((R)-2, 2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) メチル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((S)-2, 2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(1, 1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((R)-2, 2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(1, 1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-シクロブチル-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-1-((S)-3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-1-((R)-3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-

10

20

30

40

50

1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((3 S, 4 R) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((3 R, 4 S) - 3 - メトキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 6 - オキソ - 4 - (((R) - キヌクリジン - 3 - イル) アミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

10

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 6 - オキソ - 4 - (((S) - キヌクリジン - 3 - イル) アミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - N - (1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルチオ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((S) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

20

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - N - ((R) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - N - ((R) - 1 - (3 - (ペンタフルオロ - l 6 - スルファネイル) フェニル) エチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド：

30

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - N - ((R) - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (ペンタフルオロ - l 6 - スルファネイル) フェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - シクロブチル - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - N - ((R) - 1 - (3 - (ペンタフルオロ - l 6 - スルファネイル) フェニル) エチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

40

(R) - 1 - シクロブチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - N - (1 - (3 - (ペンタフルオロ - l 6 - スルファネイル) フェニル) エチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - N - (1 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(S) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - N - (1 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カル

50

ボキサミド、

(R) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - N - (1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(S) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - N - (1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (1 - (4 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1 - (1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (1 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - N - (1 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(S) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - N - (1 - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - N - (1 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロ (ピリジン - 4 - イル) メチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((S) - 1 - (3 - (ジフルオロ (ピリジン - 4 - イル) メチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (1 - (3 - (ジフルオロ (オキサゾール - 4 - イル) メチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - N - ((R) - 1 - (2 - クロロ - 3 - シアノフェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロ - 3 - シアノフェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - N - ((R) - 1 - (2 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) -

10

20

30

40

50

3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -N-((R) -1-(3-シアノ-2-メチルフェニル) エチル) -4-(((1R, 5S, 6s) -3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R) -N-(1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-(((3-ヒドロキシビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

10

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -6-オキソ-4-(((S) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) アミノ) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -6-オキソ-4-(((R) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) アミノ) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R) -N-(1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-(((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) メチル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

20

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-(((S) -4-フルオロキヌクリジン-3-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-(((R) -4-フルオロキヌクリジン-3-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

30

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-(((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) メチル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R) -4-(((3-アミノビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) アミノ) -1-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -N-(1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R) -4-アミノ-1-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -N-(1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

40

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-((1-(1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル) エチル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-(2-オキサビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-4-イル) -N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -4-(((1R, 5S, 6s) -3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R) -1-(3-シアノ-2-メチルフェニル) エチル) -1-((1R, 3

50

R) - 2, 2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3-シアノ-2-メチルフェニル) エチル) - 1 - ((1 S, 3 S) - 2, 2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1 - ((1 R, 3 R) - 2, 2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル) - N - ((R) - 1 - (3 - (1, 1-ジフルオロエチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

10

1 - ((1 S, 3 S) - 2, 2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル) - N - ((R) - 1 - (3 - (1, 1-ジフルオロエチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1 - ((1 R, 3 R) - 2, 2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル) - N - ((R) - 1 - (2-フルオロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1 - ((1 S, 3 S) - 2, 2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル) - N - ((R) - 1 - (2-フルオロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

20

1 - ((R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル) - N - ((R) - 1 - (2-フルオロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1 - ((S) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル) - N - ((R) - 1 - (2-フルオロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

30

1 - ((R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル) - N - ((R) - 1 - (3 - (1, 1-ジフルオロエチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1 - ((S) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル) - N - ((R) - 1 - (3 - (1, 1-ジフルオロエチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((3 R, 4 S) - 3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

40

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((3 S, 4 R) - 3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - N - ((R) - 1 - (2-フルオロ-3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オ

50

N - ((R) - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル)
- 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ 50

ン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1-((R) -スピロ [2.2] ペンタン-1-イル) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R) -1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル) -4-(((1R, 5S, 6s) -3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1-((S) -スピロ [2.2] ペンタン-1-イル) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R) -N-(1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-メチル-2-オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-イル) -4-((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

10

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-(((R) -1-メチルピロリジン-2-イル) メチル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R) -1-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル) -N-(1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -4-((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R) -N-(1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -4-((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル) シクロペンチル) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

20

1-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル) -N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -4-(((1R, 5S, 6s) -3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R) -N-(1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -4-((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル) シクロブチル) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-((((1R, 5S, 6s) -3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) メチル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

30

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-(((1R, 5S) -3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-(((1S, 5R) -3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4-(((1s, 3S) -3-(ジメチルアミノ) シクロブチル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

40

(R) -1-(1-(1, 1-ジフルオロエチル) シクロプロピル) -N-(1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -4-((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R) -1-(3-(ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1-(6, 6-ジフルオロスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) -4-(((1R, 5S, 6s) -3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ

50

) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - ((S) - 3 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - ((R) - 3 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - ((S) - 3 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - ((R) - 3 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 S, 4 S, 5 S) - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 S, 4 S, 5 R) - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R, 4 R, 5 R) - 2 - メチル - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((4 - メチル - 4 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (1 - シクロブチルシクロプロピル) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (6, 6 - ジフルオロスピロ [2. 5] オクタン - 1 - イル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - ((3 S, 4 R) - 3 - フルオロテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (((1 R, 5 S, 6 r) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - ((3 S, 4 R) - 3 - フルオロテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (

10

20

30

40

50

((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R , 5 S , 8 r) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R , 5 S , 8 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (3 - シクロプロピルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - ((1 s , 3 S) - 3 - シクロプロピルシクロブチル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - ((1 r , 3 R) - 3 - シクロプロピルシクロブチル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロブチル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - ((R) - スピロ [2 . 2] ペンタン - 1 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - ((S) - スピロ [2 . 2] ペンタン - 1 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1-((R)-2,2-ジフルオロシクロブチル)-4-(((1R,5S,6S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-N-((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1 - ((S) - 2, 2 - ジフルオロシクロブチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - N - ((R) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 8r) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 8s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

10

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1R, 5S, 8r) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1R, 5S, 8s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

20

(R) - 1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((3 - メトキシビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) メチル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 4 - イル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (1 - アセチル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

30

1 - ((S) - 1 - アセチル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - ((R) - 1 - アセチル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

40

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (1 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - ((S) - 1 - (1 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) -

50

1 - ((R) - 1 - (1 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 1 - ((1S, 2S) - 2 - メチルシクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 1 - ((1R, 2R) - 2 - メチルシクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 1 - ((1S, 2R) - 2 - メチルシクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 1 - ((1R, 2S) - 2 - メチルシクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((S) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

4 - (((S) - 4 - アザスピロ [2.5] オクタン - 7 - イル) アミノ) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

4 - (((R) - 4 - アザスピロ [2.5] オクタン - 7 - イル) アミノ) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

4 - (((1R, 5S, 8r) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) アミノ) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

4 - (((1R, 5S, 8s) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) アミノ) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジ

10

20

30

40

50

ヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

4-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-4-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((1S,5S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-(メチル-d3)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((1S,5S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-(1-メチルシクロプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((1S,5S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((1S,5S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((R)-3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-((S)-3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1R,5S,8r)-3-(メチル-d3)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-

10

20

30

40

50

1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((1 R, 5 S, 8 s) - 3 - (メチル - d 3) - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - 4 - ((1 - (2 - メトキシエチル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) アミノ) - N - (1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - ((1 S, 4 R) - 6 - メチル - 6 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 1 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

10

N - ((R) - 1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - ((1 R, 4 S) - 6 - メチル - 6 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 1 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - ((1 S, 4 S) - 6 - メチル - 6 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 1 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - ((1 R, 4 R) - 6 - メチル - 6 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 1 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

20

N - ((R) - 1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - ((5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) アミノ) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

4 - ((1 r, 4 R) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) メチル) アミノ) - N - ((R) - 1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

30

4 - ((1 s, 4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) メチル) アミノ) - N - ((R) - 1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((7 R, 8 a S) - オクタヒドロインドリジン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((7 S, 8 a R) - オクタヒドロインドリジン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

40

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((7 S, 8 a S) - オクタヒドロインドリジン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((7 R, 8 a R) - オクタヒドロインドリジン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3

50

ーカルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - ((R) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - ((S) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - ((R) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - ((S) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((S) - 4 - メチル - 4 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((R) - 4 - メチル - 4 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (3 - エチルビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物。

【請求項 19】

請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 20】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、有効量の、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 21】

前記がんが、Ras 経路関連がんである、請求項 20 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、がんなどの増殖性障害を治療するのに有用である、複素環式化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

がんは、異常な細胞成長及び増殖によって特徴付けられる。Ras タンパク質は、細胞増殖、分化、及び生存を制御するシグナル伝達ネットワークの重要な構成要素である。例えば、Fernandes - Medarde and Santos, Genes Cancer, Vol. 2, No. 3, pp. 344 - 358 (2011) を参照されたい。

10

20

30

40

50

Ras は、活性 GTP 結合状態と非活性 GDP 結合状態との間の分子スイッチとして作用する GTPアーゼである。GTP 結合 Ras は、細胞周期の進行、生存、及びアポトーシスに關与するいくつかの下流シグナル伝達経路を活性化することができる。

SOS1 などのグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) は、GDP (不活性 Ras) と GTP (活性 Ras) との交換を促進することによって、Ras を活性化するために必要である。SOS1 自体は、アロステリック相互作用を介して Ras によって活性化され、これは SOS1 の GEF 機能を強く活性化し、したがって、SOS1 と Ras との間に正のフィードバックループを作成する。例えば、Bandaru, et al., Cold Spring Harb. Perspect Med., Vol. 9, No. 2, a031534 (2019) を参照されたい。Ras の変異は、多くのヒトがんで生じるが、現在、Ras タンパク質を標的とする薬物は承認されていない。Hillig, et al., Proc. Nat. Acad. Sci., Vol. 117, No. 7, pp. 2551-2560 (2019) を参照されたい。したがって、Ras シグナル伝達を破壊する新規の治療法の必要性が残っている。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Fernandes-Medarde and Santos, Genes Cancer, Vol. 2, No. 3, pp. 344-358 (2011)

【非特許文献2】Bandaru, et al., Cold Spring Harb. Perspect Med., Vol. 9, No. 2, a031534 (2019)

20

【非特許文献3】Hillig, et al., Proc. Nat. Acad. Sci., Vol. 117, No. 7, pp. 2551-2560 (2019)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

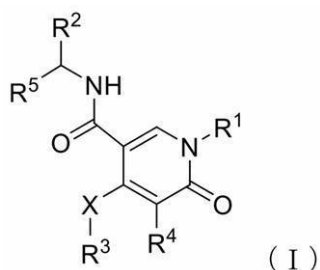
ここで、ある特定の複素環式化合物が SOS1 活性の阻害剤であり、がんなどの様々な疾患及び障害を治療するのに有用であることが見出された。

【0005】

したがって、本明細書では、式 (I) の化合物：

30

【化1】



(I)

又はその薬学的に許容される塩が提供され、式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及び X は、本明細書に定義されるとおりである。

40

【0006】

本明細書では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物もまた提供される。

【0007】

本明細書では、インビトロ又はインビボで哺乳動物細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の、本明細書に定義される式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物と接触させることを含む、方法もまた提供される。

【0008】

本明細書では、がんの治療を必要としている対象においてがんを治療する方法であって

50

、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

【0009】

本明細書では、SOS1関連がんの治療を必要としている対象においてがんを治療する方法であって、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

【0010】

本明細書では、対象におけるRas経路関連疾患又は障害を治療する方法であって、Ras経路関連疾患又は障害を有すると特定又は診断された対象に、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

10

【0011】

本明細書では、対象におけるRas経路関連がんを治療する方法であって、Ras経路関連がんを有すると特定又は診断された対象に、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

【0012】

本明細書では、対象におけるRas関連疾患又は障害を治療する方法であって、Ras関連疾患又は障害を有すると特定又は診断された対象に、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

20

【0013】

本明細書では、対象におけるRas関連がんを治療する方法であって、Ras関連がんを有すると特定又は診断された対象に、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

【0014】

本明細書では、対象におけるSOS1関連がんを治療する方法であって、SOS1関連がんを有すると特定又は診断された対象に、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

30

【0015】

本明細書では、がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、

（a）がんが、Ras経路遺伝子、Ras経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連していることを決定することと、

（b）対象に、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。

40

【0016】

本明細書では、がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、Ras経路遺伝子、Ras経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連しているがんを有すると決定された対象に、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

【0017】

本明細書では、がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、

（a）がんが、Ras遺伝子、Rasタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現

50

若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連していることを決定することと、

(b) 対象に、有効量の、本明細書に定義される式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。

【0018】

本明細書では、がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連しているがんを有すると決定された対象に、有効量の、本明細書に定義される式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

10

【0019】

本明細書では、がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連しているがんを有すると決定された対象に、有効量の、本明細書に定義される式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

【0020】

本明細書では、がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、

(a) がんが、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連していることを決定することと、

20

(b) 対象に、有効量の、本明細書に定義される式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。

【0021】

本明細書では、哺乳動物細胞の増殖を阻害するための方法であって、哺乳動物細胞を式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法もまた提供される。

【0022】

本明細書では、哺乳動物細胞におけるR a s 経路活性を阻害するための方法であって、哺乳動物細胞を式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法もまた提供される。

30

【0023】

本明細書では、哺乳動物細胞におけるS O S 1 活性を阻害するための方法であって、哺乳動物細胞を式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法もまた提供される。

【0024】

本明細書では、哺乳動物細胞におけるR a s 活性を阻害するための方法であって、哺乳動物細胞を式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法もまた提供される。

40

【0025】

本明細書では、哺乳動物細胞におけるS O S 1 - R a s タンパク質-タンパク質相互作用を阻害するための方法であって、哺乳動物細胞を式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法もまた提供される。

【0026】

転移の阻害の治療を必要としている、特定のがんを有する対象において転移を阻害するための方法であって、有効量の、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。

【0027】

50

本明細書では、がんの治療で使用するための、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物もまた提供される。

【0028】

本明細書では、Ras経路関連疾患又は障害の治療で使用するための、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物もまた提供される。

【0029】

本明細書では、Ras経路関連がんの治療で使用するための、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物もまた提供される。

【0030】

本明細書では、がんの治療及び／又は特定のがんに関連する転移の阻害で使用するのための、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物もまた提供される。

【0031】

本明細書では、哺乳動物細胞におけるSOS1-Rasタンパク質-タンパク質相互作用の阻害に使用するのための、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩もまた提供される。

【0032】

本明細書では、哺乳動物細胞におけるSOS1-Rasタンパク質-タンパク質相互作用の阻害のための医薬の製造における、本明細書に定義される式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩もまた提供される。

【0033】

本明細書では、Ras経路関連疾患又は障害の治療のための医薬の製造における、本明細書に定義される式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩もまた提供される。

【0034】

本明細書では、Ras経路関連がんの治療のための医薬の製造における、本明細書に定義される式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩もまた提供される。

【0035】

本明細書では、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスもまた提供される。

【0036】

本明細書では、本明細書に定義される化合物を調製するプロセスによって得られる、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩もまた提供される。

【0037】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び図面、及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0038】

別途明示されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解されているものと同じ意味を有する。方法及び材料は、本発明で使用するために本明細書に記載されており、当該技術分野で既知の他の好適な方法及び材料も使用することができる。材料、方法、及び実施例は、例示的であるにすぎず、限定することを意図するものではない。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、及び他の参照は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。矛盾する場合には、本明細書が、定義を含めて優先される。

【0039】

定義

「化合物」という用語は、本明細書で使用される場合、示されている構造のうちの全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体富化されたバリエーションを含むことを

10

20

30

40

50

意味する。本明細書において、1つの特定の互変異性形態としての名称又は構造によって特定される化合物は、別途指定されない限り、他の互変異性形態を含むことが意図される。

【0040】

「互変異性体」という用語は、本明細書で使用される場合、原子の配置において構造が著しく異なるが、容易かつ迅速な平衡で存在する化合物を指し、本明細書に提供される化合物は、異なる互変異性体として示されてもよく、化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態は、本発明の範囲内であることが意図され、化合物の命名は、任意の互変異性体を除外しないことを理解すべきである。互変異性形態の例には、以下の例が挙げられる：

10

【化2】



。

【0041】

本明細書に提供されるある特定の化合物は、1つ以上の非対称性の中心を含有し得、したがって、ラセミ混合物などの異性体の混合物中で、又はエナンチオマー的に純粋な形態で調製及び単離され得ることが理解されるであろう。

20

【0042】

「ハロ」という用語は、ハロゲン、周期表の17族のうちの1つを指す。具体的には、この用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指す。好ましくは、この用語は、フッ素又は塩素を指す。

【0043】

「C₁ - C₆ アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、及びn-ヘキシルを含有する、直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素鎖を指す。

30

【0044】

「C₁ - C₆ アルキレン」という用語は、1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を含有する、それぞれ炭素及び水素のみからなるラジカル基に、分子の残りの部分を連結する、直鎖又は分岐鎖二価炭化水素（アルキル）鎖を指す。アルキレンは、1～12個の炭素原子、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどを有することができる。アルキレン鎖は、単結合又は二重結合を通して分子の残りに結合される。分子の残りへのアルキレン鎖の結合点は、鎖内の1つの炭素又は任意の2つの炭素を通してあり得る。

【0045】

「C₁ - C₆ ハロアルキル」という用語は、各出現において独立して選択される少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素により置換された本明細書に定義されるC₁ - C₆ アルキルを指す。ハロゲン原子（複数可）は、アルキル基上の任意の位置に存在してもよい。例えば、C₁ - C₆ ハロアルキルは、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、例えば、1-クロロエチル及び2-クロロエチル、トリクロロエチル、例えば、1, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、フルオロエチル、例えば、1-フルオロメチル及び2-フルオロエチル、ジフルオロエチル、例えば1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、例えば、1, 2, 2-トリフルオロエチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチル、クロロプロピル、トリクロロプロピル、フルオロプロピル、トリフルオロプロピルを指し得る。

40

50

【0046】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」という用語は、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、系中の少なくとも1つの環内の1つ以上の炭素原子が、N、O、及びSから独立して選択されるヘテロ原子により置き換えられている、5～10員の単環式又は二環式基を指す。ヘテロアリアル基の非限定的な例としては、フラニル、フラザニル、チオフラニル、ベンゾチオフェニル、フタラジニル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール、チアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、インダゾール、ピラゾリル、ベンゾピラゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、トリアジニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5] ピリジニルが挙げられる。

10

【0047】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、C₃～C₁₀シクロアルキル基及びC₃～C₆シクロアルキル基などの3～10炭素原子を有する飽和又は部分的に不飽和の単環式又は二環式炭素基を指す。二環式シクロアルキル基としては、縮合、スピロ、及び架橋環系が挙げられる。シクロアルキル基の非限定的な例としては、フェニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン、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、スピロ [2. 3] ヘキシル、スピロ [3. 3] ヘプタニル、及びビスシクロ [1. 1. 1] ペンチル、ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、及びスピロ [2. 5] オクチルが挙げられる。

20

【0048】

「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、及びSから選択される環内に少なくとも1つのヘテロ原子を有する、芳香族ではない、3～10個の環原子を有する、飽和又は部分的に不飽和の炭化水素単環式又は二環式環系を指す。二環式ヘテロシクリル基としては、縮合、スピロ、及び架橋環系が挙げられる。ヘテロシクリル基は、例えば、「5～10員ヘテロシクリル基」として示されてもよく、これは、少なくとも1つの原子がヘテロ原子である、5、6、7、8、9、又は10個の原子を含有する環系である。ヘテロシクリル基は、例えば、1、2、3、又はそれ以上のヘテロ原子を有することができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、1又は2つの独立して選択されたヘテロ原子を有する。複素環は、1つ以上のカルボニル又はチオカルボニル官能基を更に含有し得、定義のように、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、及び環状カルバメートなどのオキソ系及びチオ系を含む。ヘテロシクリル基は、任意の炭素原子を通して、又は窒素などのヘテロ原子を通して分子の残りに結合され得る。例示的なヘテロシクリル基としては、アゼパニル、1, 3-ジオキサラン、1, 4-ジオキサラニル、マレイミジル、スクシンイミジル、ジオキサピペラジニル、ヒダントイニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、ピペリジニルN-オキシド、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリジオニル、4-ピペリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、2-オキサピロリジニル、テトラヒドロピラニル、キヌクリジニル、4H-ピラニル、アゼチジニル、オキセタニル、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、3-オキサビスシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、3-アザビスシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、3-アザビスシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、4-アザスピロ [2. 5] オクタニル、6-アザスピロ [3. 5] ノナニル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル、7-アザビスシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2-アザビスシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2, 5-ジアザビスシクロ [2. 2. 2] オクタニル、2, 5-ジアザビスシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2-オキサビスシクロ [2. 1. 1] ヘキサニル、3-ア

30

40

50

ザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、ヘキサヒドロ－1H－シクロペンタ〔c〕ピロリル、3－オキサ－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、及びヘキサヒドロ－1H－ピロリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

本明細書で使用される場合、環が「部分的不飽和」であると記載される場合、それは、環が芳香族でないことを条件として、上記環が（環自体に起因する不飽和度に加えて、例えば、構成環原子間の1つ以上の二重又は三重結合）1つ以上の追加の不飽和度を有することを意味する。そのような環の例としては、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピロール、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェンなどが挙げられる。

10

【0050】

式（I）の化合物は、その薬学的に許容される塩を含む。加えて、式（I）の化合物は、必ずしも薬学的に許容される塩ではなく、式（I）の化合物を調製及び／若しくは精製するための、並びに／又は式（I）の化合物のエナンチオマーを分離するための中間体として有用であり得る、そのような化合物の他の塩も含む。

【0051】

更に、式（I）の化合物又はそれらの塩は、溶媒和物の形態で単離されてもよく、したがって、任意のそのような溶媒和物は、本発明の範囲内に含まれることが理解されるであろう。例えば、式（I）の化合物及びその塩は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒とともに、非溶媒和形態及び溶媒和形態で存在し得る。

20

【0052】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、実施例1～313の化合物並びにその立体異性体及び薬学的に許容される塩及び溶媒和物を含む。いくつかの実施形態では、実施例1～313の化合物は、遊離塩基形態にある。いくつかの実施形態では、実施例1～313の化合物は、薬学的に許容される塩の形態にある。

【0053】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に著しい刺激を引き起こさず、化合物の生物活性及び特性を消失させない化合物の製剤を指す。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載される化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、サリチル酸などの酸と反応させることによって得られる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載される酸性基を有する化合物を塩基と反応させて、塩（例えば、アンモニウム塩）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩）、有機塩基の塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン、N－メチル－D－グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、及びアミノ酸を含む塩（例えば、アルギニン及びリジン）などを形成することによって、又は以前に決定される他の方法によって得ることができる。薬理的に許容される塩は、それが医薬に使用され得る限り、具体的に限定されない。塩基を有する本明細書に記載される化合物の塩の例としては、以下が挙げられる：ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、及びアルミニウムなどの無機塩基を有するそれらの塩、メチルアミン、エチルアミン及びエタノールアミンなどの有機塩基を有するそれらの塩、リジン及びオルニチンなどの塩基性アミノ酸を有するそれらの塩、並びにアンモニウム塩。塩は、酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸などの無機酸との付加塩：ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、及びエタンスルホン酸などの有機酸、アスパラギン酸及びグルタミン酸などの酸性アミノ酸であり得る。

30

40

【0054】

本明細書に提供される化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの1つ以上において、非天然の割合の原子同位体を含有し得る。すなわち、原子は、具体的には式

50

(I) による化合物に関して言及される場合、天然に存在するか、又は合成的に産生されるかのいずれかで、天然の存在量を有するか、又は同位体富化された形態のいずれかで、その原子のうちの全ての同位体及び同位体混合物を含む。例えば、別途明記されない限り、水素が言及される場合、原子は ^1H 、 ^2H 、 ^3H 、又はそれらの混合物を指すと理解され、炭素が言及される場合、原子は ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、又はそれらの混合物を指すと理解され、窒素が言及される場合、原子は ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 、又はそれらの混合物を指すと理解され、酸素が言及される場合、原子は ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、又はそれらの混合物を指すと理解され、フルオロが言及される場合、原子は ^{18}F 、 ^{19}F 、又はそれらの混合物を指すと理解される。例えば、重水素化アルキル及び重水素化アルコキシ基では、1つ以上の水素原子が重水素(^2H)により特異的に置き換えられている。前述の同位体のいくつかは放射性であるため、したがって、本明細書に提供される化合物はまた、放射性化合物を含む、1つ以上の原子のうちの1つ以上の同位体を有する化合物、及びそれらの混合物を含み、1つ以上の非放射性原子は、その放射性富化された同位体のうちの1つによって置き換えられている。放射標識化合物は、治療薬剤、例えば、がん治療薬剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断薬剤、例えば、インビボ撮像薬剤として有用である。本明細書に提供される化合物のうちの全ての同位体変形は、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

10

【0055】

試験化合物がSOS1-Ras（例えば、KRas（例えば、KRas G12C））相互作用の阻害剤として作用する能力は、本明細書に記載される生物学的アッセイによって示され得る。SOS1-Ras相互作用を阻害するためのIC₅₀値を表Aに示す。表面プラズモン共鳴（SPR）SOS1結合アッセイにおけるhSOS1 K_D値を表Bに示す。

20

【0056】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、脳及び／又は中枢神経系（CNS）浸透度を示す。そのような化合物は、血液脳関門を横断し、脳及び／又は他のCNS構造内のSOS1活性を阻害することが可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、有効量で血液脳関門を横断することが可能である。例えば、がん（例えば、Ras経路関連がん（例えば、SOS1関連がん、Ras関連がん（例えば、KRas関連がん、HRas関連がん、及び／又はNRas関連がん）、EGFR関連がん、ErbB2関連がん、ErbB3関連がん、ErbB4関連がん、NF1関連がん、PDGFR-A関連がん、PDGFR-B関連がん、FGFR1関連がん、FGFR2関連がん、FGFR3関連がん、IGF1R関連がん、INSR関連がん、ALK関連がん、ROS関連がん、TrkA関連がん、TrkB関連がん、TrkC関連がん、RET関連がん、c-MET関連がん、VEGFR1関連がん、VEGFR2関連がん、VEGFR3関連がん、AXL関連がん、SHP2関連がん、RAF関連がん（例えば、BRAF関連がん）、PI3K関連がん、AKT関連がん、mTOR関連がん、MEK関連がん、ERK関連がん、又はそれらの組み合わせ）例えば、Ras経路関連脳腫瘍又はCNSがん）を有する対象の治療としては、対象への化合物の投与（例えば、経口投与）が挙げられ得る。いくつかのそのような実施形態では、本明細書に提供される化合物は、原発性脳腫瘍又は転移性脳腫瘍を治療するのに有用である。例えば、Ras経路関連原発性脳腫瘍又は転移性脳腫瘍。

30

40

【0057】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、SOS1阻害剤で治療され得る疾患又は障害、例えば、血液がん、固形腫瘍、神経線維腫症1型（NF1）、ヌーナン症候群（NS）、ヒョウ症候群、毛細血管奇形動静脈奇形症候群（CM-AVM）、コステロ症候群（CS）、心臓-顔面-皮膚症候群（CFC）、レギウス症候群、及び遺伝性歯肉線維腫を含む、Ras経路関連疾患又は障害（例えば、SOS1関連疾患若しくは障害、Ras関連疾患若しくは障害（例えば、KRas関連疾患若しくは障害、HRas関連疾

50

患若しくは障害、及び／又はN R a s 関連疾患若しくは障害）、E G F R 関連疾患若しくは障害、E r b B 2 関連疾患若しくは障害、E r b B 3 関連疾患若しくは障害、E r b B 4 関連疾患若しくは障害、N F 1 関連疾患若しくは障害、P D G F R - A 関連疾患若しくは障害、P D G F R - B 関連疾患若しくは障害、F G F R 1 関連疾患若しくは障害、F G F R 2 関連疾患若しくは障害、F G F R 3 関連疾患若しくは障害、I G F 1 R 関連疾患若しくは障害、I N S R 関連疾患若しくは障害、A L K 関連疾患若しくは障害、R O S 関連疾患若しくは障害、T r k A 関連疾患若しくは障害、T r k B 関連疾患若しくは障害、T r k C 関連疾患若しくは障害、R E T 関連疾患若しくは障害、c - M E T 関連疾患若しくは障害、V E G F R 1 関連疾患若しくは障害、V E G F R 2 関連疾患若しくは障害、V E G F R 3 関連疾患若しくは障害、A X L 関連疾患若しくは障害、S H P 2 関連疾患若しくは障害、R A F 関連疾患若しくは障害（例えば、a B R A F 関連疾患若しくは障害）、P I 3 K 関連疾患若しくは障害、A K T 関連疾患若しくは障害、m T O R 関連疾患若しくは障害、M E K 関連疾患若しくは障害、E R K 関連疾患若しくは障害、又はそれらの組み合わせ）の治療にとって有用である。

10

【0058】

式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、血液がん及び固形腫瘍を含むR a s 経路関連がんなどの、S O S 1 阻害剤によって治療され得る疾患及び障害を治療するのに有用である。

【0059】

本明細書で使用される場合、「治療する」又は「治療」という用語は、治療的又は緩和的措置を指す。有益な又は所望の臨床結果には、検出可能であるか検出不可能であるかにかかわらず、疾患又は障害又は状態と関連する症状の全部又は部分的な軽減、疾患の程度の低下、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患の進行の遅延又は緩徐、疾患状態（例えば、疾患の1つ以上の症状）の改善又は緩和、及び寛解（部分的であるか完全であるかにかかわらず）が含まれるが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けていない場合に予想される生存と比較して、生存を延長することを意味し得る。

20

【0060】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、及びヒトなどの哺乳動物を含む任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療及び／又は予防される疾患又は障害の少なくとも1つの症状を経験及び／又は示している。

30

【0061】

いくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路遺伝子（例えば、S O S 1、R a s（例えば、K R a s、H R a s 及び／又はN R a s）、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、N F 1、P D G F R - A、P D G F R - B、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、I G F 1 R、I N S R、A L K、R O S、T r k A、T r k B、T r k C、R E T、c - M E T、V E G F R 1、V E G F R 2、V E G F R 3、A X L、S H P 2、R A F（例えば、B R A F）、P I 3 K、A K T、m T O R、M E K、E R K 又はそれらの組み合わせ）、R a s 経路タンパク質（例えば、S O S 1、R a s（例えば、K R a s、H R a s 及び／又はN R a s）、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、N F 1、P D G F R - A、P D G F R - B、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、I G F 1 R、I N S R、A L K、R O S、T r k A、T r k B、T r k C、R E T、c - M E T、V E G F R 1、V E G F R 2、V E G F R 3、A X L、S H P 2、R A F（例えば、B R A F）、P I 3 K、A K T、m T O R、M E K、E R K 又はそれらの組み合わせ）、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベル（R a s 経路関連がん）（例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような）の調節不全を伴うがんを有すると特定又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（例えば

40

50

、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有する。対象は、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(複数可)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された)を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する(例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなものと特定される)対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象が R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する(及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す)。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかの実施形態では、対象は、組織学的検査に基づいて、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連すると決定されるがん(R a s 経路関連がん)を有すると特定又は診断されている。

10

【0062】

いくつかの実施形態では、対象は、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん(R a s 関連がん)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有する。対象は、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(複数可)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された)を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する(例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなものと特定される)対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象が R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する(及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す)。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかの実施形態では、対象は、組織学的検査に基づいて、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連すると決定されるがん(R a s 関連がん)を有すると特定又は診断されている。

20

30

40

【0063】

いくつかの実施形態では、対象は、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん(K R a s 関連がん)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有する。対象は、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(複数可)(例えば、規制機関

50

が承認した、例えば、FDAが承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された）を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、KRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する（例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、FDAが承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなものと特定される）対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、KRAS関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象がKRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する（及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す）。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかの実施形態では、対象は、組織学的検査に基づいて、KRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連すると決定されるがん（KRAS関連がん）を有すると特定又は診断されている。

10

20

30

40

50

【0064】

いくつかの実施形態では、対象は、HRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん（HRAS関連がん）（例えば、規制機関が承認した、例えば、FDAが承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような）を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、HRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような）を有する。対象は、HRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（複数可）（例えば、規制機関が承認した、例えば、FDAが承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された）を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、HRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する（例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、FDAが承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなものと特定される）対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、HRAS関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象がHRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する（及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す）。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかの実施形態では、対象は、組織学的検査に基づいて、HRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連すると決定されるがん（HRAS関連がん）を有すると特定又は診断されている。

【0065】

いくつかの実施形態では、対象は、NRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん（NRAS関連がん）（例えば、規制機関が承認した、例えば、FDAが承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような）を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、NRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような）を有する。対象は、NRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（複数可）（例えば、規制機関が承認した、例えば、FDAが承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された）を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、NRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する（例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、FDAが承認したキット又はアッセイを使用して、そのよう

なものと特定される)対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、N R a s 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象がN R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する(及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す)。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかの実施形態では、対象は、組織学的検査に基づいて、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連すると決定されるがん(N R a s 関連がん)を有すると特定又は診断されている。

【0066】

いくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん(S O S 1 関連がん)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有する。対象は、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(複数可)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された)を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する(例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなものと特定される)対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象がS O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する(及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す)。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかの実施形態では、対象は、組織学的検査に基づいて、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連すると決定されるがん(S O S 1 関連がん)を有すると特定又は診断されている。

【0067】

「小児対象」という用語は、本明細書で使用される場合、診断又は治療の時点で21歳未満の対象を指す。「小児」という用語は、新生児(出生から生後1ヶ月まで)、乳児(1ヶ月から2歳まで)、子供(2歳から12歳まで)、及び青年(12歳から21歳まで(22歳の誕生日までを含むが、22歳の誕生日は含まない))を含む様々な亜集団に更に分けることができる。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996、Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002、及びAvery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。いくつかの実施形態では、小児対象は、出生から生後28日まで、生後29日から2歳未満、2歳から12歳未満、又は12歳から21歳まで(22歳の誕生日までを含むが、これは含まない)である。

【0068】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、本明細書に定義される疾患及び障害(例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、及びがん)を予防す

10

20

30

40

50

るのに有用である。「予防する」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に記載される疾患若しくは状態、又はその症状のうちの全部又は部分的な発症、再発又は拡散の予防を意味する。

【0069】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、本明細書に定義される疾患及び障害（例えば、Ras経路関連疾患又は障害、本明細書に記載される（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、及びがん）を予防するのに有用である。「予防する」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に記載される疾患若しくは状態、又はその症状のうちの全部又は部分的な発症、再発又は拡散の予防を意味する。

【0070】

異常な細胞成長及び増殖は、がんの特徴である。そのような異常な細胞成長が生じ得るそのような経路の1つは、Rasファミリータンパク質シグナル伝達を介するものである。ヒトRasタンパク質（例えば、KRas（V-Ki-Ras2 Kirstenラット肉腫2ウイルスがん遺伝子ホモログ）、HRas（V-Ha-Rasハーヴェイラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ）、及び／又はNRas（神経芽腫RASウイルス（V-Ras）がん遺伝子ホモログ）、それぞれ、KRAS、HRAS、及びNRAS、又はK-Ras H-Ras、及びN-Rasとも呼ばれることがある）は、多くのがん遺伝子シグナル伝達カスケードに関与する、膜結合型グアノシン三リン酸（GTP）／グアノシン二リン酸（GDP）結合型（G）タンパク質である。これらのタンパク質の各々は、約21kDのサイズである。KRasは、KRas4A及びKRas4Bとして知られる2つの一般的なアイソフォームを有する。

【0071】

成熟Rasタンパク質は、典型的には、プレニル化（例えば、「CAAXボックス」のファルネシル化、式中、Cは、システインを表し、Aは、脂肪族アミノ酸を表し、Xは、メチオニン、セリン、ロイシン、又はグルタミンである）などの翻訳後修飾を介して、細胞膜と会合する。不活性状態では、Rasタンパク質はGDPに結合する。例えば、Adjei, J. Nat'l. Cancer Inst. 93. 14 (2001): 1062-1074を参照されたい。

【0072】

Rasタンパク質の活性化は、受容体チロシンキナーゼ（TKI）（例えば、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR-A/B、FGFR1/2/3、IGF1R、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1/2/3、AXL）、T細胞受容体、B細胞受容体、単球コロニー刺激因子受容体、Gタンパク質共役受容体（GPCR）、及びインテグリンファミリータンパク質を含む複数のタイプの細胞表面受容体を介して開始することができる。これらのタイプの細胞表面受容体のうちの1つの活性化は、一般に、直接的又は間接的に、GTPが結合することを可能にする、GDPを放出するようにRasタンパク質を促進する、1つ以上のグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）の活性化につながる。GEFの非限定的な例としては、SOS（Son of Sevenlessホモログ）タンパク質及びRASGRF1（Rasタンパク質特異的グアニンヌクレオチド放出因子1、Cdc25とも呼ばれることがある）が挙げられる。例えば、EGFRの活性化、二量体化、及び自己リン酸化の際に、受容体は、アダプタタンパク質成長因子受容体結合タンパク質2（GRB2）のSH2ドメインに結合することができ、その後、アダプタタンパク質成長因子受容体結合タンパク質2（GRB2）は、SOSタンパク質（例えば、それぞれ、SOS1又はSOS2、場合によっては、SOS-1及びSOS-2とも呼ばれる）に結合することができ、それによって、SOSタンパク質を細胞膜におけるRasファミリータンパク質と共局在化する。例えば、Xuehua et al., Proc. Nat. Acad. Sci. Nov. 2017, 114 (47) E10092-E10101; Vetter and Wittinghofer, Science 294. 5545 (2001): 1299-1304; Downward, Nat. Rev. Cancer 3. 1

10

20

30

40

50

(2003):11-22; Pierre and Coumoul, Biochem. Pharmacol. 82. 9 (2011):1049-1056. Kortum, et al. Proc. Nat. Acad. Sci. 108. 30 (2011):12407-12412; 米国出願公開第2019/0358230号及び第2019/0194192号、並びにPCT公開第WO2018/172250号及び第WO2019/201848号を参照されたい。

【0073】

GTP結合によって活性化されると、Rasタンパク質は、RAFファミリータンパク質、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)、及びRALファミリータンパク質を含む、多数の下流エフェクターに結合し、活性化することができる。例えば、Gurung and Bhattacharjee, Oncology & Hematology Review, 2015; 11(2):147-52(2015)を参照されたい。例えば、Ras-RAF-MAPK経路を介したシグナル伝達は、膵臓がん、甲状腺がん(例えば、乳頭状甲状腺がん)、結腸がん、肺がん(例えば、非小細胞肺がん)、黒色腫、胆道がん、小腸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮頸がん、前立腺がん、軟部組織がん、腹腔がん、肝臓がん、尿路がん、乳がん、及びそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない多くのがんに関与している。例えば、Kinsey, et al. Nat. Medicine 25. 4 (2019):620-627; Roberts and Der. Oncogene 26. 22 (2007):3291-3310、Santarpia, et al. Expert Opinion on Therapeutic Targets 16. 1 (2012):103-119を参照されたい。別の例として、ラパマイシンのRas-PI3K/AKT/哺乳類標的(mTOR)経路を介したシグナル伝達は、黒色腫、卵巣がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、乳がん、前立腺がん、脳がん(例えば、膠芽腫)、肺がん(例えば、非小細胞肺がん)、膵臓がん、膀胱がん、結腸がん、頭頸部がん、白血病、甲状腺がん、リンパ腫、腸がん、胃がん、及びそれらの組み合わせを含むがんの多くにおいて役割を果たすことが示されているが、これらに限定されない。例えば、Chappell, et al. Oncotarget 2. 3 (2011):135、Vara, et al. Cancer Treatment Reviews 30. 2 (2004):193-204; Hennessy, et al. Nat. Rev. Drug Disc. 4. 12 (2005):988-1004、Osaki, et al. Apoptosis 9. 6 (2004):667-676、Luo, et al. Cancer Cell 4. 4 (2003):257-262を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0074】

Rasタンパク質は、固有のGTPアーゼ活性を有するが、典型的には、生理学的に関連しない。代わりに、結合したGTPの加水分解は、神経線維腫症1型(NF1)又はp120^{GAP}などのGTPアーゼ活性化タンパク質(GAP)の結合によって強化される(例えば、最大約5桁)。例えば、Adjiei, Journal of the National Cancer Institute 93. 14 (2001):1062-1074; Downward, Nature Reviews Cancer 3. 1 (2003):11-22、Scheffzek, et al. Science 277. 5324 (1997):333-339を参照されたい。

【0075】

Rasファミリータンパク質における(特に、残基G12、G13、及び／又はQ61における)活性化変異は、全てのヒトがんの最大約30%に存在すると推定される。一般に、Rasファミリータンパク質における活性化変異は、Rasタンパク質をGAPの活性に非感受性にさせる。例えば、Santarpia, et al. Expert Opinion on Therapeutic Targets 16. 1 (2012):103-119を参照されたい。Ras変異の例示的な非限定的な例は、表1(KRas変異)、2(HRas変異)、及び3(NRas変異)に提示される。

【0076】

本明細書で使用される「R a s 経路関連疾患又は障害」という用語は、R a s 経路内の遺伝子、R a s 経路内のタンパク質、又はそれらのうちのいずれか（例えば、1つ以上）の発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全（例えば、本明細書に記載される R a s 経路内の遺伝子、R a s 経路内のタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全の種類の中のいずれか）と関連するか、又は調節不全を有する、疾患又は障害を指す。R a s 経路関連疾患又は障害の非限定的な例としては、例えば、神経線維腫症1型（N F 1）、ヌーナン症候群（N S）、ヒョウ症候群、毛細血管奇形—動静脈奇形症候群（C M—A V M）、コステロ症候群（C S）、心臓—顔面—皮膚症候群（C F C）、レギウス症候群、遺伝性歯肉線維腫症、及びがんが挙げられる。

10

【0077】

いくつかの実施形態では、R a s 経路関連疾患又は障害は、R a s 経路関連がんである。本明細書で使用される「R a s 経路関連がん」という用語は、R a s 経路内の遺伝子、R a s 経路内のタンパク質、又はそれらのうちのいずれか（例えば、1つ以上）の発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全（例えば、本明細書に記載される R a s 経路内の遺伝子、R a s 経路内のタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全の種類の中のいずれか）と関連するか、又は調節不全を有する、がんを指す。R a s 経路関連がんの非限定的な例が、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、R a s 経路関連がんは、K R a s 関連がん、H R a s 関連がん、N R a s 関連がん、S O S 1 関連がん、E G F R 関連がん、E r b B 2 関連がん、E r b B 3 関連がん、E r b B 4 関連がん、N F 1 関連がん、P D G F R—A 関連がん、P D G F R—B 関連がん、F G F R 1 関連がん、F G F R 2 関連がん、F G F R 3 関連がん、I G F 1 R 関連がん、I N S R 関連がん、A L K 関連がん、R O S 関連がん、T r k A 関連がん、T r k B 関連がん、T r k C 関連がん、R E T 関連がん、c—M E T 関連がん、V E G F R 1 関連がん、V E G F R 2 関連がん、V E G F R 3 関連がん、A X L 関連がん、S H P 2 関連がん、R A F 関連がん（例えば、B R A F 関連がん）、P I 3 K 関連がん、A K K T 関連がん、m T O R 関連がん、M E K 関連がん、E R K 関連がん、又はそれらの組み合わせであり得る。

20

【0078】

「R a s 関連がん」という用語は、本明細書で使用される場合、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれか（例えば、1つ以上）の発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全（例えば、本明細書に記載される、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全の種類の中のいずれか）と関連するか、又は調節不全を有するがんを指す。R a s 関連がんの非限定的な例が、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、R a s 関連がんは、K R a s 関連がん、H R a s 関連がん、N R a s 関連がん、又はそれらの組み合わせであり得る。

30

【0079】

「R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異（例えば、融合タンパク質の発現をもたらす R a s（K R a s、N R a s、又は H R a s）遺伝子転座、野生型 R a s タンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含む R a s タンパク質の発現をもたらす R a s 遺伝子における変異、野生型 R a s タンパク質と比較して1つ以上の点変異を伴う R a s タンパク質の発現をもたらす R a s 遺伝子における変異、野生型 R a s タンパク質と比較して少なくとも1つの挿入されたアミノ酸を伴う R a s タンパク質の発現をもたらす R a s 遺伝子における変異、細胞内の R a s タンパク質のレベルの増加をもたらす遺伝子重複、又は細胞内の R a s タンパク質のレベルの増加をもたらす調節配列（例えば、プロモーター及び／又はエンハンサー）における変異）、（例えば、野生型 R a s タンパク質と比較して、R a s タンパク質中の少なくとも1つのアミノ酸の欠失を有する R a s タンパク質をもたらすか又は野生型 R a s タンパク質と比較して、R a s タンパク質中

40

50

の少なくとも1つのアミノ酸の挿入を有するR a s タンパク質をもたらす) R a s m R N A の代替スプライスバージョン、又は(例えば、対照の非がん性細胞と比較して)異常な細胞シグナル伝達及び／又は調節不全のオートクリン／パラクリンシグナル伝達による哺乳動物細胞内の野生型R a s タンパク質の発現の増加(例えば、レベルの増加)を指す。別の例として、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、変異を含まないR a s 遺伝子によってコードされたタンパク質と比較して、構成的に活性であるか、又は増加した活性を有するR a s タンパク質をコードする、R a s 遺伝子における変異であり得る。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、G 1 2 変異、G 1 3 変異、Q 6 1 変異、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。

10

【0080】

表1は、いくつかの非限定的な例示的なK R a s 変異を列挙する。表1 A は、非限定的な例示的なK R a s 融合を列挙する。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、G 1 2 変異(例えば、G 1 2 I、G 1 2 A、G 1 2 C、G 1 2 D、G 1 2 E、G 1 2 F、G 1 2 L、G 1 2 N、G 1 2 R、G 1 2 S、G 1 2 T、G 1 2 V、G 1 2 W、又はG 1 2 Y)、G 1 3 変異(例えば、G 1 3 A、G 1 3 C、G 1 3 D、G 1 3 E、G 1 3 F、G 1 3 I、G 1 3 M、G 1 3 N、G 1 3 P、G 1 3 R、G 1 3 S、G 1 3 V、又はG 1 3 Y)、Q 6 1 変異(例えば、Q 6 1 D、Q 6 1 E、Q 6 1 H、Q 6 1 K、Q 6 1 L、Q 6 1 P、Q 6 1 R)、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。

20

【0081】

表2は、いくつかの非限定的な例示的なH R a s 変異を列挙する。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、G 1 2 変異(例えば、G 1 2 A、G 1 2 C、G 1 2 D、G 1 2 R、G 1 2 S、G 1 2 V)、G 1 3 変異(例えば、G 1 3 A、G 1 3 C、G 1 3 D、G 1 3 R、G 1 3 S、G 1 3 V)、Q 6 1 変異(例えば、Q 6 1 H、Q 6 1 K、Q 6 1 L、Q 6 1 P、Q 6 1 R、Q 6 1 *)、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。

30

【0082】

表3は、いくつかの非限定的な例示的なH R a s 変異を列挙する。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、G 1 2 変異(例えば、G 1 2 A、G 1 2 C、G 1 2 D、G 1 2 R、G 1 2 S、G 1 2 V、G 1 2 W、G 1 2 N)、G 1 3 変異(例えば、G 1 3 A、G 1 3 C、G 1 3 D、G 1 3 R、G 1 3 S、G 1 3 V)、Q 6 1 変異(例えば、Q 6 1 E、Q 6 1 H、Q 6 1 K、Q 6 1 L、Q 6 1 P、Q 6 1 R、Q 6 1 E、Q 6 1 N)、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。

40

【表 1 - 1】

表 1. KRAS タンパク質アミノ酸の置換／挿入／欠失^A

アミノ酸の位置(複数可)	非限定的な例示的変異	非限定的な例示的 RAS 関連がん
5	K5E ² , K5N ² , K5R ¹	
6	L6F ¹	
7	V7E ¹ , V7M ¹	
8	V8A ¹ , V8V ^{1†}	
9	V9I ¹ , V9V ^{1†}	
10	G10E ¹ , G10G ^{1†} , G10R ¹	
11	A11A ^{1†} , A11P ¹ , A11T ¹ , A11V ²	
12	G12I ¹ , G12A ² , G12C ² , G12D ² , G12E ¹ , G12F ² , G12G ^{*1†} , G12L ² , G12N ² , G12R ² , G12S ² , G12T ¹ , G12V ² , G12W ¹ , G12Y ¹	胆管がん ¹¹ , 胆嚢がん ¹¹ , 結腸直腸がん ¹¹ , 造血腫瘍 ¹¹ , リンパ腫 ¹¹ , 肺腺がん ¹¹ , NSCLC ¹¹ , 膵管がん ¹¹ , 前立腺がん ¹¹ , 黒色腫 ¹¹ , 胃腺がん ¹¹
13	G13A ² , G13C ¹ , G13D ² , G13E ¹ , G13F ¹ , G13G ^{1†} , G13I ¹ , G13M ¹ , G13N ² , G13P ¹ , G13R ² , G13S ² , G13V ² , G13Y ¹	大腸がん ¹¹ , 造血腫瘍 ¹¹ , リンパ腫 ¹¹ , 胃腺がん ¹¹
14	V14A ¹ , V14G ¹ , V14I ² , V14L ¹	
15	G15D ² , G15G ^{1†} , G15S ¹ , G15W ⁹	
16	K16R ¹	
17	S17G ² , S17N ¹	
18	A18D ² , A18T ¹ , A18V ¹	
19	L19F ²	
20	T20A ¹	
20	T20A ¹ , T20M ¹ , T20R ² , T20S ¹ , T20T ^{1†}	
21	I21R ¹	
22	Q22 ^{*1} , Q22K ¹ , Q22Q ^{1†} , Q22R ²	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

アミノ酸の位置(複数可)	非限定的な例示の変異	非限定的な例示の RAS 関連がん
23	L23I ¹ , L23R ²	
24	I24F ¹ , I24N ² , I24V ²	
27	H27H ^{1†} , H27L ² , H27N ²	
28	F28S ¹	
30	D30E ¹	
31	E31K ¹ , E31Q ¹ , E37G ⁵ , E31Q ¹	
33	D33E ¹	
34	P34L ¹ , P34S ²	
35	T35A ¹ , T35I ² , T35S ⁵ , T35T ^{1†}	
36	I36L ¹ , I36M ¹	
37	E37G ⁵ , E37K ¹	
40	Y40C ⁵	
45	V45V ^{1†}	
49	E49* ¹ , E49K ¹	
51	C51C ^{1†}	
52	L52F ¹	
57	D57N ¹	
58	T58I ² , T58T ^{1†}	
59	A59A ^{1†} , A59D ⁴ , A59del ¹ , A59E ² , A59G ² , A59S ¹ , A59T ¹	
60	G60A ¹ , G60D ² , G60E ⁸ , G60G ^{1†} , G60R ¹ , G60V ¹ , G61H ²	
61	Q61D ¹ , Q61E ² , Q61H ² , Q61K ² , Q61L ² , Q61P ² , Q61R ¹	肺腺がん ¹¹ , NSCLC ¹¹ , 結腸直腸がん ¹¹
62	E62D ² , E62G ¹ , E62K ¹	
63	E63del ¹ , E62E ^{1†} , E63K ²	
64	Y64D ¹ , Y64H ¹ , Y64N ¹	
65	S65I ¹	
67	M67L ²	
66	A66T ¹⁰ , A66V ¹⁰	
68	R68G ¹ , R68M ¹ , R68S ¹	
69	D69G ¹	
70	Q70P ¹	
71	Y71C ¹	
72	M72I ² , M72T ¹ , M72V ¹	
73	R73M ¹	
74	T74P ² , T74T ^{1†}	
75	G75E ¹⁰	
76	E76G ⁶ , E76K ⁶ , E76Q ⁶	
77	G77A ¹	
80	C80S ¹ , C80Y ¹	
86	N86K ¹	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

アミノ酸の位置(複数可)	非限定的な例示的変異	非限定的な例示的 RAS 関連がん
88	K88* ¹ 、K88K ^{1†}	
91	E91K ¹	
92	D92G ¹ 、D92Y ¹	
95	H95L ¹	
97	R97I ¹	
98	E98* ¹	
102	R102fs*2 ¹	
110	P110S ¹	
117	K117E ¹ 、K117N ² 、K117R ¹	
118	C118S ¹	
120	L120V ⁷	
121	P121H ¹ 、P121S ¹	
127	T127I ¹	
130	A130V ¹	
134	A134T ¹	
134	S136N ¹	
135	R135T ¹	
138	G138E ¹ 、G138R ¹	
140	P140S ¹	
145	S145T ⁷	
146	A146A ^{1†} 、A146G ¹ 、A146P ² 、 A146T ² 、A146V ²	
147	A147T ³ 、K147N ¹	
153	D153N ¹ 、D153V ¹	
154	D154delD ¹	
156	F156L ²	
161	R161* ¹	
164	R164L ¹ 、R164Q ¹ 、R164R ^{1†}	
173	D173D ¹	
183	T183_K184delTK ¹	
185	C185R ¹ 、C185S ¹	
188	M188L ¹	
挿入及び欠失		
	A11_G12insGA ¹	
	V14_G15insG ²	
	A66_M67insEEYSA ¹	
	D69fs*4 ¹	
	E3fs*3 ¹	
	E62_S65>D ² (c.186_194del9)	
	G10_A11insG ² (c.30_31insGGA)	
	G12_G13insA ² (c.37_37insGCG)	
	G12_G13insG ² (c.36_37insGGT)	
	G12fs*3 ¹	
	G12V9F ¹	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

アミノ酸の位置(複数可)	非限定的な例示的変異	非限定的な例示的 RAS 関連がん
	G13 V14>DI ¹	
	G13 V14insG ² (c.39 40insGGC)	
	G60fs*27 ¹	
	K16_S17insW ¹	
	L19_T20>FA ¹	
	M72_R73ins15 ¹	
	S65_A66ins15 ¹	
	T183_K184delTK ¹	
	T58_A59insVA ¹	
	D154delD ¹	
	V9 G10insG ² (c.27 28insGTA)	
	V9 G10insV ¹	

10

20

30

40

¹示されるKRAS変異は、例えば、野生型KRASと比較して、KRASモジュレーター（例えば、KRAS阻害剤）に対するKRASの活性化変異及び／又は増加した耐性を付与し得る。

[†]KRASタンパク質の発現に影響を与える可能性のある同義変異を示す。例えば、Waters et al., PLOS One 2016; 11 (9), doi:10.1371/journal.pone.0163272を参照されたい。

¹米国特許第9,810,690号

²米国公開番号2014/0199405号

³PCT公開第WO2012/016050号

⁴米国特許第10,238,650号

⁵PCT公開第WO2009/052467号

⁶米国公開第2013/0317037号

⁷PCT公開第WO2020/012068号

⁸米国公開第2017/0130271号

⁹米国公開第2017/0051356号

¹⁰Abe et al. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2020:522 (3):P. 360-696。

¹¹Prior et al. Cancer Res. 2012 May 15; 72 (10): 2457-2467。

【表 2】

表 1 A. 例示的なKRAS融合タンパク質及びがん

非限定的な例示的な KRAS 融合	非限定的な例示的な KRAS 関連がん(複数可)
UBE2L3-KRAS ¹	転移性前立腺がん

¹Wang et al. Cancer Discovery. 2011; 9 (1): 35-43. doi:10.1158-2159-8274. CD-10-0022。

50

【表 3】

表 2. HRAS タンパク質アミノ酸の置換／挿入／欠失[△]

アミノ酸の位置(複数可)	非限定的な例示的変異	非限定的な例示的 HRAS 関連がん
12	G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V ¹	唾液腺がん、前立腺がん、黒色腫、胃腺がん ¹ 、上皮性筋上皮がん ³
13	G13A、G13C、G13D、G13R、G13S、G13V ¹	
18	A18V ²	経口扁平上皮がん ²
61	Q61H、Q61K、Q61L、Q61P、Q61R、Q61E、Q61* ^{1,3,4}	上皮性筋上皮がん ³

10

[△]示されるHRAS変異は、例えば、野生型HRASと比較して、変異を活性化し、及び／又はHRASモジュレーター（例えば、HRAS阻害剤）に対するHRASの増加した耐性を付与し得る。

¹Prior et al. Cancer Res. 2012 May 15;72(10):2457-2467。

²Koumaki, Dimitra, et al. Oncology Reports 27(2012):1555-1560。

³Urano, Makoto, et al. The American journal of surgical pathology 43. 7(2019):984-994。

20

⁴米国特許第10,722,484号

30

40

50

【表 4】

表3. NRASタンパク質アミノ酸の置換／挿入／欠失^A

アミノ酸の位置(複数可)	非限定的な例示的な変異	非限定的な例示的な NRAS 関連がん
12	G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G12W、G12N ^{1,2,4}	骨髄性白血病 ² 、大腸がん ⁴
13	G13A、G13C、G13D、G13R、G13S、G13V ^{1,2}	骨髄性白血病 ²
15	G15W ⁶	大腸がん ⁶
60	G60E ^{2,6}	骨髄性白血病 ²
61	Q61E、Q61H、Q61K、Q61L、Q61P、Q61R、Q61E、Q61N ^{1,2,4,5}	骨髄性白血病 ² 、大腸がん ^{4,5}
117	K117N ⁴	大腸がん ⁴
146	A146T、A146P、A146V ^{3,4}	大腸がん ⁴

^A示されるNRAS変異は、例えば、野生型NRASと比較して、NRASモジュレーター（例えば、NRAS阻害剤）に対するNRASの活性化変異及び／又は増加した耐性を付与し得る。

¹Prior et al. Cancer Res. 2012 May 15; 72 (10) : 2457-2467。

²Tyner, Jeffrey W., et al. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 113. 8 (2009) : 1749-1755。

³米国特許第10,668,063号

⁴Payandeh, et al. American Journal of Cancer Prevention 3. 1 (2015) : 19-22。

⁵Villahermosa, et al. Journal of Clinical Oncology 2014 32:15_suppl, e22159-e22159

⁶Shen, et al. PloS One 8. 12 (2013) : e81628。

【0083】

しかしながら、Rasタンパク質は、しばしば「薬物療法不能」と考えられており、直接的なRas阻害剤は、米国食品医薬品局によって承認されていない。したがって、Rasファミリータンパク質の上流及び下流の両方の標的を含む、これらの経路を通る異常なシグナル伝達を抑制するために、Rasシグナル伝達経路における他の標的が標的化されている。例えば、Cox, et al. Nat. Rev. Drug Disc. 13. 11 (2014) : 828-851、Khan, et al. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research 1867. 2 (2020) : 118570、Kessler, et al. Proc. Nat. Acad. Sci. 116. 32 (2019) : 15823-15829、Dang, et al. Nat. Rev. Cancer 17. 8 (2017) : 502; Baker and Der, Nature 497. 7451 (2013) : 577-578を参照されたい。

【0084】

Rasファミリータンパク質によって結合されたGTPに対するGDPの交換を促進するグアニンヌクレオチド交換因子は、Ras経路を介したシグナル伝達を低減するのに好適な標的となり得る。GEFの阻害は、Rasファミリータンパク質の不活性（GDP結合）状態を促進し、したがって、経路を通るシグナル伝達を減少させ得る。例えば、Evelyn, et al. Chemistry & Biology 21. 12 (2014)

: 1618-1628、Hillig, et al. Proc. Nat. Acad. Sci. 116. 7 (2019): 2551-2560、Patgiri, et al. Nat. Chem. Bio. 7. 9 (2011): 585-587; Maurer, et al. Proc. Nat. Acad. Sci. 109. 14 (2012): 5299-5304、Winter, et al. J. Med. Chem. 58. 5 (2015): 2265-2274を参照されたい。そのようなGEFの1つがSOS1である。

【0085】

SOS1は、約500個の残基の中央「触媒」コア(SOS^{AT}cat)を有し、これは、Ras活性化活性に十分である。SOS1は、Rasタンパク質のヌクレオチド結合部位に結合し、それによって結合されたヌクレオチド(例えば、GDP)の放出を促進し、別のヌクレオチド(例えば、GTP)を可能にすることができる一次(時には「触媒性」部位とも呼ばれる)Ras結合部位(例えば、Cdc25相同性ドメインを含む)を有する。SOS1は、三元複合体中の2つのRas分子に結合することができ、Ras・GTP複合体のSOS1上の第2の(時には「アロステリック」部位とも呼ばれる)部位への結合は、正のフィードバック型メカニズムにおけるSOS1の触媒活性を更に活性化する。例えば、Margarita, et al. Cell 112. 5 (2003): 685-695; Freedman, et al. Proc. Nat. Acad. Sci. 103. 45 (2006): 16692-16697を参照されたい。更に、SOS1の低分子結合剤がそのGEF活性を調節し得ることが示されている。例えば、Burns, et al. Proc. Nat. Acad. Sci. 111. 9 (2014): 3401-3406を参照されたい。いくつかの場合において、SOS1の小分子結合剤は、Rasタンパク質とのそのGEF活性を負に調節することができ、そのような分子は、本明細書において「SOS1阻害剤」とも称され得、「SOS1活性」を阻害すると称され得。いくつかのSOS1阻害剤は、例えば、Tyr884の側鎖の移動を引き起こし、KRasのArg73との好ましいスタッキング相互作用を低減させる、一次Ras結合部位の近位に結合することが示されている。更に、いくつかのそのようなSOS1阻害剤の抗増殖活性が実証されている。例えば、Hillig, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 116. 7 (2019): 2551-2560、米国特許出願公報第2019/0358230号及び2019/0194192号、並びにPCT公開第WO2018/172250号及びWO2019/201848号を参照されたい。

【0086】

「SOS1関連がん」という用語は、本明細書で使用される場合、SOS1遺伝子、SOS1-GEF(SOS1タンパク質とも本願明細書に呼ばれる)、又はそれらのうちのいずれか(例えば、1つ以上)の発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全(例えば、本明細書に記載される、SOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全の種類のうちのいずれか)と関連するか、又は調節不全を有するがんを指す。SOS1関連がんの非限定的な例が、本明細書に記載されている。

【0087】

「SOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子変異(例えば、融合タンパク質の発現をもたらすSOS1遺伝子転座、野生型SOS1タンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含むSOS1タンパク質の発現をもたらすSOS1遺伝子における変異、野生型SOS1タンパク質と比較して1つ以上の点変異を伴うSOS1タンパク質の発現をもたらすSOS1遺伝子における変異、野生型SOS1タンパク質と比較して少なくとも1つの挿入されたアミノ酸を伴うSOS1タンパク質の発現をもたらすSOS1遺伝子における変異、細胞内のSOS1タンパク質のレベルの増加をもたらす遺伝子重複、又は細胞内のSOS1タンパク質のレベルの増加をもたらす調節配列(例えば、プロモーター及び/又はエンハンサー)における変異)、(例えば、野生型SOS1タンパク質と比較して、SOS1タンパク質中の少なくとも1つのアミノ酸の欠失を有するSOS1

タンパク質をもたらすか又は野生型 SOS1 タンパク質と比較して、SOS1 タンパク質中の少なくとも1つのアミノ酸の挿入を有する SOS1 タンパク質をもたらす) SOS1 mRNA の代替スプライスバージョン、又は (例えば、対照の非がん性細胞と比較して) 異常な細胞シグナル伝達及び／又は調節不全のオートクリン／パラクリンシグナル伝達による哺乳動物細胞内の野生型 SOS1 タンパク質の発現の増加 (例えば、レベルの増加) を指す。別の例として、SOS1 遺伝子、SOS1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、変異を含まない SOS1 遺伝子によってコードされたタンパク質と比較して、構成的に活性であるか、又は増加した活性を有する SOS1 タンパク質をコードする、SOS1 遺伝子における変異であり得る。SOS1 タンパク質点変異／挿入／欠失の非限定的な例が、表 4 に記載されている。表 4 A は、非限定的な例示的な SOS1 融合を列挙する。

10

【表 5 - 1】

表 4. SOS1 タンパク質アミノ酸の置換／挿入／欠失^A

アミノ酸の位置 (複数可)	非限定的な例示的変異	非限定的な例示的 SOS1 関連がん
65	R65R ^{1†}	結腸がん ¹
102	P102R ³	横紋筋肉腫 ³
248	R248H ²	T-ALL ²
233	N233Y ⁴	肺腺がん ⁴
265	D265N ⁴	肺腺がん ⁴
316	S316L ¹	結腸がん ¹
327	I327T ⁴	肺腺がん ⁴
340	P340S ¹	結腸がん ¹
378	T378A ³	Sertoli 細胞腫瘍 ³
410	Q410Q ^{2†}	肺腺がん ²
414	G414G ^{1†}	結腸がん ¹
477	Q477* ¹	結腸がん ¹
478	P478L ⁴	肺腺がん ⁴
494	F494L ⁵	AML ⁵
535	N535S ⁴	肺腺がん ⁴
552	R552G ³	皮膚の顆粒細胞腫瘍 ³
04	G604V ⁴	肺腺がん ⁴
610	I610T ⁵	AML ⁵
684	P684S ¹	結腸がん ¹
688	R688Q ²	膵臓がん ²
733	I733V、I733F ⁴	肺腺がん ⁴
806	G806R ¹	結腸がん ¹
861	V861I ¹	結腸がん ¹

20

30

40

【表 5 - 2】

アミノ酸の位置 (複数可)	非限定的な例示的変異	非限定的な例示的 SOS1 関連がん
888	H888Q ²	肺腺がん ²
938	L938F ⁴	肺腺がん ⁴
1019	R1019Q ¹	結腸がん ¹
1051	R1051G ⁴	肺腺がん ⁴
1236	P1236P ^{1†}	結腸がん ¹
挿入、欠失、及び UTR		
	SOS1-116G>T ¹	結腸がん ¹
	IVS8+5G>C ¹	結腸がん ¹

10

¹示される SOS1 変異は、例えば、野生型 SOS1 と比較して、SOS1 モジュレーター（例えば、SOS1 阻害剤）に対する SOS1 の活性化変異及び／又は増加した耐性を付与し得る。

[†] SOS1 タンパク質の発現又は SOS1 の調節又は機能の他の側面に影響を及ぼす可能性がある、又は及ぼさない可能性のある同義変異を示す。

¹米国特許出願公開第 2010/0227778 号

²Swanson, et al. Genes, Chromosomes and Cancer 47, 3 (2008) 253-259. doi:10.1002/gcc.20527

20

³Denayer, et al. Genes, Chromosomes and Cancer 49, 3 (2010) : 242-252. doi:10.1002/gcc.20735

⁴Cai, et al. Mol. Cancer Res, 17, 4 (2019) : 1002-1012. doi:10.1158/1541-7786.MCR-18-0316

⁵Tanizaki, et al. International Journal of Hematology 88, 4 (2008) : 460-462。

【表 6】

30

表 4 A. 例示的な SOS1 融合タンパク質及びがん

非限定的な例示的な SOS1 融合パートナー	非限定的な例示的な SOS1 関連がん(複数可)
ADCY3 ¹	肺腺がん ¹

¹PCT 公開第 WO2013/113942 号

【0088】

「野生型」という用語は、核酸又はタンパク質（例えば、SOS1 関連疾患又は障害）と関連する疾患又は障害を有していない（並びに任意選択的に、核酸若しくはタンパク質と関連する疾患若しくは障害を発症するリスクの増加も有していない、及び／又は核酸若しくはタンパク質と関連する疾患若しくは障害を有する疑いがない）対象に見出されるか、あるいは核酸又はタンパク質と関連する疾患又は障害（例えば、核酸又はタンパク質と関連するがん）を有していない（並びに任意選択的に、核酸若しくはタンパク質と関連する疾患若しくは障害を発症するリスクの増加も有していない、及び／又は核酸若しくはタンパク質と関連する疾患若しくは障害を有する疑いがない）対象からの細胞又は組織に見出される、核酸（例えば、SOS1 遺伝子又は mRNA）又はタンパク質（例えば、SOS1 タンパク質）を記載する。

40

【0089】

「規制機関」という用語は、国によって薬学的薬剤の医療用途を承認するための国の機

50

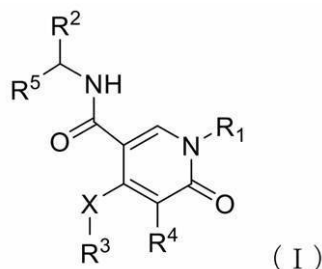
関を指す。例えば、規制機関の非限定的な例は、米国食品医薬品局（FDA）である。

【0090】

化合物

本明細書では、式（I）の化合物：

【化3】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^1 が、 $C_1 - C_6$ アルキル、4～10員ヘテロシクリル、又は $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、各アルキル、ヘテロシクリル、及びシクロアルキルが、1つ以上の R^a で任意選択的に置換されており、

R^a が、各々独立して、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロゲン、 $-C(O)C_1 - C_3$ アルキル、又は $-C(O) - C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、各シクロアルキルが、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されており、

20

R^2 が、 C_6 アリール又は5～10員ヘテロアリールであり、各アリール及びヘテロアリールが、1つ以上の R^b で任意選択的に置換されており、

R^b が、各々独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルキル、又は C_3 シクロアルキルであり、

R^3 が、 $-H$ 、4～10員ヘテロシクリル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキレン- $O-NH-C(NH)(NH_2)$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキレン-5～10員ヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ アルキレン-4～10員ヘテロシクリル、 $C_1 - C_6$ アルキレン- $(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、又は $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、各アルキルヘテロシクリル、シクロアルキル、及びヘテロアリールが、1つ以上の R^c で任意選択的に置換されており、

30

R^c が、各々独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキレン- $O-CH_3$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキレン-5～10員ヘテロシクリル、 $-N(CH_3)(CH_3)$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、各ヘテロシクリル、シクロアルキル、及びアルキルが、1つ以上の重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は $C_1 - C_6$ ハロアルキルで任意選択的に置換されており、

R^4 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、又はハロゲンであり、

R^5 が、 $C_1 - C_3$ アルキル又は $C_1 - C_3$ ハロアルキルであり、

X が、 NH 又は S である、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

40

【0091】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、4～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ以上の R^a で任意選択的に置換された4～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つの R^a で置換された4～10員ヘテロシクリルである。

【0092】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、4～6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ以上の R^a で任意選択的に置換された4～6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つの R^a で置換された4～6員ヘテロシクリル

50

である。

【0093】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ以上の R^a で任意選択的に置換された、アゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、マレイミジル、スクシンイミジル、ジオキサピペラジニル、ヒダントイニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、ピペリジニルN-オキシド、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリジオニル、4-ピペリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、2-オキサピロリジニル、テトラヒドロピラニル、キヌクリジニル、4H-ピラン、アゼチジニル、オキセタニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、4-アザスピロ[2.5]オクタニル、6-アザスピロ[3.5]ノナニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロリル、3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、又はヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルである。

10

20

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ以上の R^a で任意選択的に置換されたテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つの R^a で置換されたテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルである。

【0095】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、又はアゼチジニルである。

30

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_3-C_{10} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ以上の R^a で任意選択的に置換された C_3-C_{10} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つの R^a で置換された C_3-C_{10} シクロアルキルである。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_3 又は C_4 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ以上の R^a で任意選択的に置換された C_3 又は C_4 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つの R^a で置換された C_3 又は C_4 シクロアルキルである。

40

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ以上の R^a で任意選択的に置換されたシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つの R^a で置換されたシクロプロピルである。

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^a は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、メチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、メチルである。

【0100】

いくつかの実施形態では、 R^a は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^a は

50

、Cl、F、又はBrである。いくつかの実施形態では、 R^a は、Fである。

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^a は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、フルオロメチルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、ジフルオロメチルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、トリフルオロメチルである。

【0102】

いくつかの実施形態では、 R^a は、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された C_3 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された C_4 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された C_5 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された C_6 シクロアルキルである。

10

【0103】

いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-C(O)C_1-C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-C(O)CH_3$ である。

【0104】

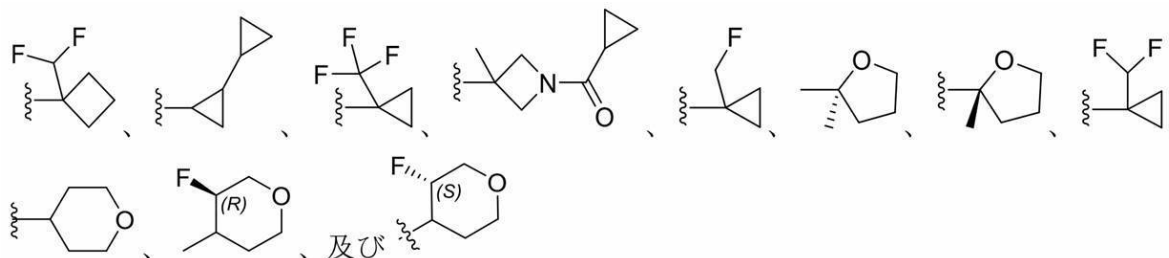
いくつかの実施形態では、 R^a は、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された $-C(O)-C_3-C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された $-C(O)-$ シクロプロピルである。

20

【0105】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化4】



30

から選択される。

【0106】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ以上の R^a で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_3-C_6 シクロアルキルで任意選択的に置換された C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピルプロパン-2-イルである。

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、1つ以上の R^b で任意選択的に置換された C_6 アリールである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、1つ以上の R^b で任意選択的に置換されたフェニルである。 R^b 基（複数可）は、フェニル環内の5つの利用可能な位置のうちのいずれかにあることができる。

40

【0108】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、1つの R^b によって置換されたフェニルである。1つの R^b 基は、 R^2 を分子の残部に接続する結合に対して、オルト、メタ、又はパラ位置にあり得る。いくつかの実施形態では、 R^2 は、2つの独立して選択された R^b によって置換されたフェニルである。2つの独立して選択された R^b 基は、互いに対してオルト、メタ、又はパラの位置にあり得る。いくつかの実施形態では、 R^2 は、3つの独立して選択された R^b によって置換されたフェニルである。3つの独立して選択された R^b 基は、

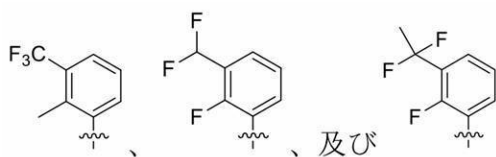
50

フェニル環上の5つの利用可能な位置の任意の組み合わせに位置することができる。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換フェニルである。

【0109】

いくつかの実施形態では、 R^2 は

【化5】



10

から選択される。

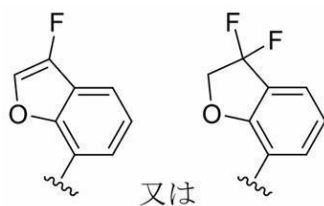
【0110】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、5～10員ヘテロアリアルであり、任意選択的に置換された1つ以上の R^b である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、1つ以上の R^b で任意選択的に置換された9員ヘテロアリアルである。

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、

【化6】



20

である。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^b は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^b は、F、Cl、Br、又はIである。いくつかの実施形態では、 R^b は、Fである。

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、例えば、1-クロロエチル及び2-クロロエチル、トリクロロエチル、例えば、1, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、フルオロエチル、例えば、1-フルオロメチル及び2-フルオロエチル、ジフルオロエチル、例えば、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、例えば、1, 2, 2-トリフルオロエチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチル、クロロプロピル、トリクロロプロピル、フルオロプロピル、又はトリフルオロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、又は1, 1-ジフルオロエチルである。

30

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、メチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、メチルである。

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_3 シクロアルキルである。

【0116】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、-Hである。

【0117】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、4～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施

50

形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c で任意選択的に置換された4～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つの R^c で置換された4～10員ヘテロシクリルである。

【0118】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、4～6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c で任意選択的に置換された4～6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つの R^c で置換された4～6員ヘテロシクリルである。

【0119】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c で任意選択的に置換された、アゼパニル、1,3-ジオキサラン、1,4-ジオキサニル、マレイミジル、スクシンイミジル、ジオキサピペラジニル、ヒダントイニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、ピペリジニルN-オキシド、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリジオニル、4-ピペリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、2-オキサピロリジニル、テトラヒドロピラニル、キヌクリジニル、4H-ピラニル、アゼチジニル、オキセタニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、4-アザスピロ[2.5]オクタニル、6-アザスピロ[3.5]ノナニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロリル、3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、又はヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルである。

【0120】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c で任意選択的に置換された、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、4-アザスピロ[2.5]オクタニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、又はヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロリルである。

【0121】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c で任意選択的に置換されたピペリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つの R^c で置換されたピペリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ピペリジニルである。

【0122】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

10

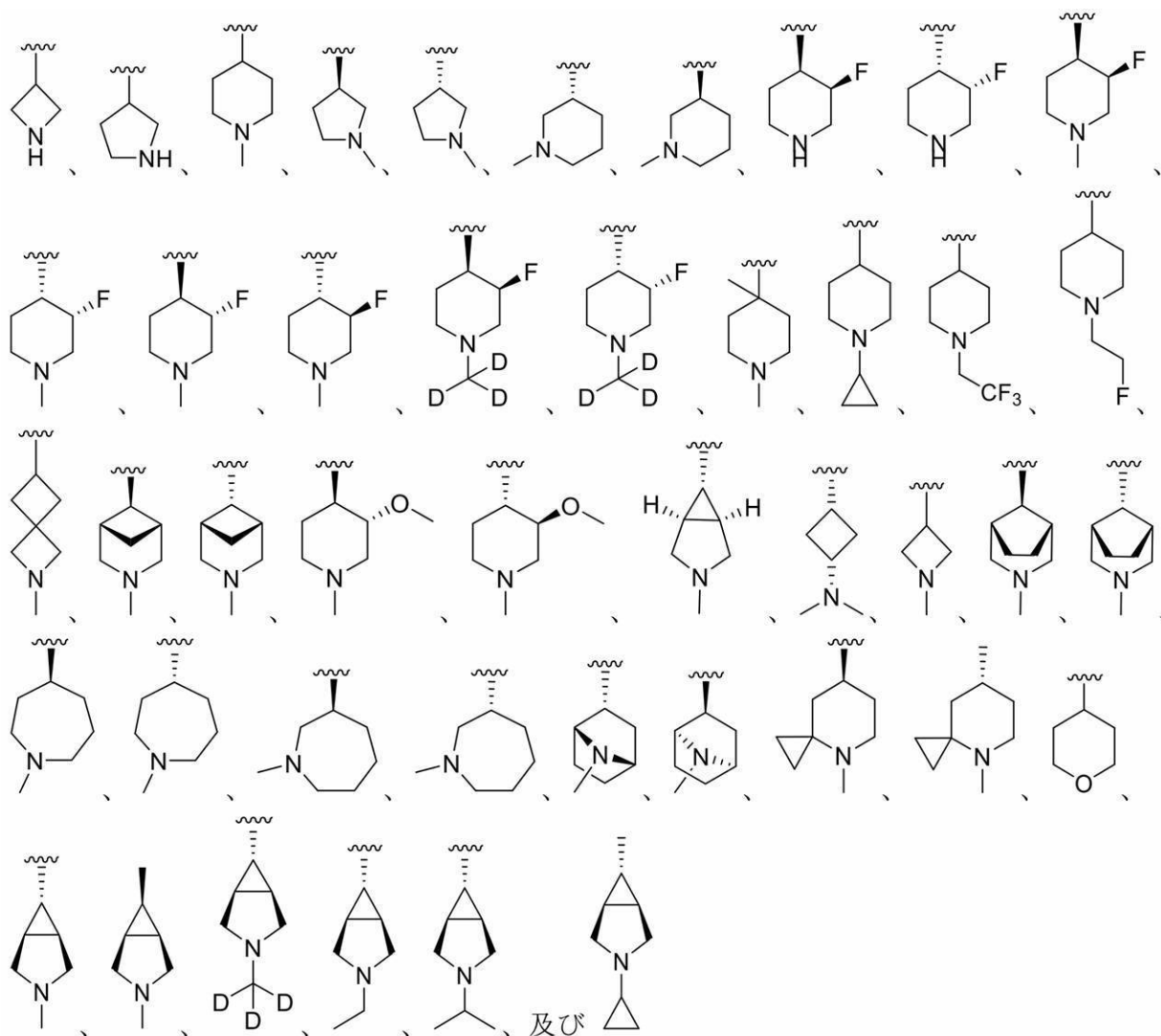
20

30

40

50

【化 7】



10

20

30

から選択される。

【0123】

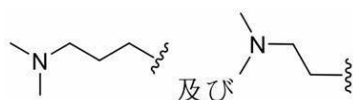
いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c により任意選択的に置換された C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c で任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c で任意選択的に置換されたエチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c で任意選択的に置換された n -プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^c で任意選択的に置換されたイソプロピルである。

40

【0124】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化 8】



から選択される。

【0125】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキレン- $O-NH-C(NH_2)$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2-O-NH-C(NH_2)$ である。

50

H₂)である。

【0126】

いくつかの実施形態では、R³は、1つ以上のR^cで任意選択的に置換された、C₃–C₁₀シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R³は、1つ以上のR^cで任意選択的に置換された、C₃–C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R³は、1つ以上のR^cで任意選択的に置換された、C₃シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R³は、1つ以上のR^cで任意選択的に置換された、C₄シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R³は、1つ以上のR^cで任意選択的に置換された、C₅シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R³は、1つ以上のR^cで任意選択的に置換された、C₆シクロアルキルである。

10

【0127】

いくつかの実施形態では、R³は、1つ以上のR^cで任意選択的に置換された、フェニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン、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、スピロ[2.3]ヘキシル、スピロ[3.3]ヘプタン、及びビスシクロ[1.1.1]ペンチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、及びスピロ[2.5]オクチルから選択される。

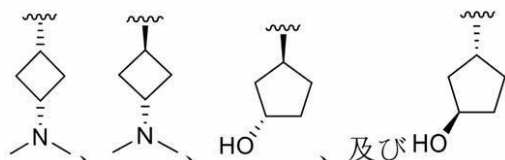
【0128】

いくつかの実施形態では、R³は、1つ以上のR^cで任意選択的に置換された、シクロブチル又はシクロペンチルである。

【0129】

いくつかの実施形態では、R³は、

【化9】



から選択される。

【0130】

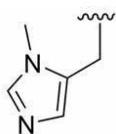
いくつかの実施形態では、R³は、少なくとも1つのR^cで任意選択的に置換された、C₁–C₆アルキレン–5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R³は、少なくとも1つのR^cで任意選択的に置換された、–CH₂–5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R³は、少なくとも1つのR^cで任意選択的に置換された、CH₂–5員ヘテロアリールである。

30

【0131】

いくつかの実施形態では、R³は、

【化10】



40

である。

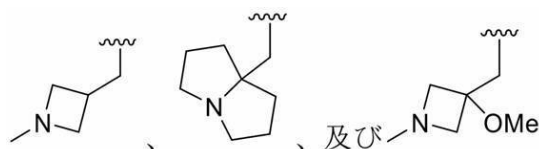
【0132】

いくつかの実施形態では、R³は、少なくとも1つのR^cで任意選択的に置換されたC₁–C₆アルキレン–4～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R³は、少なくとも1つのR^cで任意選択的に置換された–CH₂–5～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、R³は、少なくとも1つのR^cで任意選択的に置換されたCH₂–6員ヘテロシクリルである。

【0133】

50

いくつかの実施形態では、 R^3 は、
【化11】



から選択される。

【0134】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、少なくとも1つの R^c で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキレンー(C_3-C_{10} シクロアルキル)である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、少なくとも1つの R^c で任意選択的に置換された $-CH_2-5\sim 10$ 員シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、少なくとも1つの R^c で任意選択的に置換された CH_2-6 員シクロアルキルである。

10

【0135】

いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換されたメチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、メチルである。

20

【0136】

いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-OH$ である。

【0137】

いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された $-O-$ (C_1-C_6 アルキル)である。いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された $-O-$ (C_1-C_3 アルキル)である。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-O-CH_3$ である。

【0138】

いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキレンー $-O-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された C_1-C_3 アルキレンー $-O-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ である。

30

【0139】

いくつかの実施形態では、 R^c は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^c は、 Cl 、 F 、 Br 、又は I である。いくつかの実施形態では、 R^c は、 F である。

【0140】

いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキレンー $5\sim 10$ 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された $-CH_2-CH_2-5\sim 10$ 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン、 CN 、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された $-CH_2-CH_2-5$ 員ヘテロシクリルである。

40

【0141】

いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-N(CH_3)(CH_3)$ である。

【0142】

いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、ハロゲン

50

、CN、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された C_3-C_{10} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、-OH、ハロゲン、CN、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、1つ以上の C_1-C_6 アルキル、-OH、ハロゲン、CN、又は C_1-C_6 ハロアルキルで任意選択的に置換された C_3 シクロアルキルである。

【0143】

いくつかの実施形態では、 R^c は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、例えば、1-クロロエチル及び2-クロロエチル、トリクロロエチル、例えば、1, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、フルオロエチル、例えば、1-フルオロメチル及び2-フルオロエチル、ジフルオロエチル、例えば1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、例えば、1, 2, 2-トリフルオロエチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチル、クロロプロピル、トリクロロプロピル、フルオロプロピル、又はトリフルオロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、又は1, 1-ジフルオロエチルである。

10

【0144】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、-Hである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、-CH₃である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、CNである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、-OMeである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲンである。

20

【0145】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、又はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、重水素化 C_1-C_3 アルキルである。

【0146】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロエチル、例えば、1, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、フルオロエチル、例えば、1-フルオロメチル及び2-フルオロエチル、ジフルオロエチル、例えば1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、例えば、1, 2, 2-トリフルオロエチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチル、フルオロプロピル、又はトリフルオロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、又は1, 1-ジフルオロエチルである。

30

【0147】

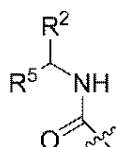
いくつかの実施形態では、Xは、NHである。いくつかの実施形態では、Xは、Sである。

40

【0148】

いくつかの実施形態では、式I中の

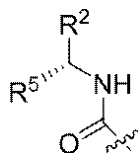
【化12】



は、

50

【化 1 3】



である。

【0 1 4 9】

いくつかの実施形態では、化合物は、実施例 1 ～ 3 1 3 から選択される化合物である。

【0 1 5 0】

治療方法

本明細書では、がん（例えば、R a s 経路関連がん）の治療を必要としている対象においてがんを治療する方法であって、有効量の、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、がんは、R a s 経路関連がんである。いくつかの実施形態では、がんは、R a s 関連がんである。いくつかの実施形態では、がんは、K R a s 関連がんである。いくつかの実施形態では、がんは、H R a s 関連がんである。いくつかの実施形態では、がんは、N R a s 関連がんである。いくつかの実施形態では、がんは、S O S 1 関連がんである。

【0 1 5 1】

例えば、R a s 経路関連がん（例えば、S O S 1 関連がん、R a s 関連がん（例えば、K R a s 関連がん、H R a s 関連がん、及び／又は N R a s 関連がん）、E G F R 関連がん、E r b B 2 関連がん、E r b B 3 関連がん、E r b B 4 関連がん、N F 1 関連がん、P D G F R - A 関連がん、P D G F R - B 関連がん、F G F R 1 関連がん、F G F R 2 関連がん、F G F R 3 関連がん、I G F 1 R 関連がん、I N S R 関連がん、A L K 関連がん、R O S 関連がん、T r k A 関連がん、T r k B 関連がん、T r k C 関連がん、R E T 関連がん、c - M E T 関連がん、V E G F R 1 関連がん、V E G F R 2 関連がん、V E G F R 3 関連がん、A X L 関連がん、S H P 2 関連がん、R A F 関連がん（例えば、B R A F 関連がん）、P I 3 K 関連がん、A K T 関連がん、m T O R 関連がん、M E K 関連がん、E R K 関連がん、又はそれらの組み合わせ）を治療するための方法であって、そのような治療を必要とする対象における、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性又はレベルの調節不全を対象からの試料中で検出することと、b) 有効量の式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1 つ以上の融合タンパク質を含む。

【0 1 5 2】

例えば、本明細書では、R a s 関連がんの治療を必要としている対象において R a s 関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中の R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1 つ以上の融合タンパク質を含む。

【0 1 5 3】

例えば、本明細書では、K R a s 関連がんの治療を必要としている対象において K R a s 関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中の K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、K R a s 遺

伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1つ以上の融合タンパク質を含む。

【0154】

例えば、本明細書では、HRAS関連がんの治療を必要としている対象においてHRAS関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中のHRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、HRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1つ以上の融合タンパク質を含む。

10

【0155】

例えば、本明細書では、NRAS関連がんの治療を必要としている対象においてNRAS関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中のNRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、NRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1つ以上の融合タンパク質を含む。

【0156】

例えば、本明細書では、SOS1関連がんの治療を必要としている対象においてSOS1関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中のSOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、SOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1つ以上の融合タンパク質を含む。

20

【0157】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、(a) 対象においてRAS経路関連がんを検出することと、(b) 有効量の、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤(例えば、小分子又は免疫療法)を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中のRAS経路遺伝子、RAS経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えばFDAが承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、RAS経路関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

30

40

【0158】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、(a) 対象においてRAS関連がんを検出することと、(b) 有効量の、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤(例えば、小分子又は免疫療法)を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中のRAS遺伝子、RASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えばFDAが承

50

認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、R a s 関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

【0159】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、(a) 対象においてK R a s 関連がんを検出することと、(b) 有効量の、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤(例えば、小分子又は免疫療法)を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中のK R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えばF D A が承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、K R a s 関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

【0160】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、(a) 対象においてH R a s 関連がんを検出することと、(b) 有効量の、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤(例えば、小分子又は免疫療法)を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中のH R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えばF D A が承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、H R a s 関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

【0161】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、(a) 対象においてN R a s 関連がんを検出することと、(b) 有効量の、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤(例えば、小分子又は免疫療法)を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中のN R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えばF D A が承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、N R a s 関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

【0162】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、(a) 対象においてS O S 1 関連がんを検出することと、(b) 有効量の、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤(例えば、小分子又は免疫療法)を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生

検試料中の S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えば F D A が承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、S O S 1 関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

【 0 1 6 3 】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連しているがんを有すると決定された対象に、有効量の、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与することを含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中の R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えば F D A が承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、R a s 経路関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

10

20

【 0 1 6 4 】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連しているがんを有すると決定された対象に、有効量の、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与することを含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中の R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えば F D A が承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、R a s 関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

30

【 0 1 6 5 】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連しているがんを有すると決定された対象に、有効量の、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与することを含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中の K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えば F D A が承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、K R a s 関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

40

【 0 1 6 6 】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、H R a

50

s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連しているがんを有すると決定された対象に、有効量の、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与することを含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中のH R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えばF D A が承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、H R a s 関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

10

【0167】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連しているがんを有すると決定された対象に、有効量の、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与することを含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中のN R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えばF D A が承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、N R a s 関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

20

【0168】

がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための方法であって、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全と関連しているがんを有すると決定された対象に、有効量の、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与することを含む、方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、対象又は対象からの生検試料中のS O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するための規制機関が承認した、例えばF D A が承認した試験若しくはアッセイの使用によって、又は本明細書に記載されるアッセイの非限定的な実施例のいずれかを実施することによって、S O S 1 関連がんを有すると決定される。いくつかの実施形態では、試験又はアッセイは、キットとして提供される。

30

40

【0169】

対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象が、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することと、有効量の、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルを有すると決定された対象に投与すること（例えば、具体的又は選択的に投与すること）と、を含む、対象の治療方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除

50

、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路関連がんを有する疑いがある対象、R a s 経路関連がんのうちの1つ以上の症状を呈する対象、又はR a s 経路関連がんを発症するリスクが高い対象である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離F I S H分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、F D A が承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。これらの方法で使用され得る追加の非限定的なアッセイが、本明細書に記載されている。追加のアッセイもまた、当該技術分野で既知である。

【0170】

対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象が、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することと、有効量の、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルを有すると決定された対象に投与すること（例えば、具体的又は選択的に投与すること）と、を含む、対象の治療方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 関連がんを有する疑いがある対象、R a s 関連がんのうちの1つ以上の症状を呈する対象、又はR a s 関連がんを発症するリスクが高い対象である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離F I S H分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、F D A が承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。これらの方法で使用され得る追加の非限定的なアッセイが、本明細書に記載されている。追加のアッセイもまた、当該技術分野で既知である。

【0171】

対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象が、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することと、有効量の、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルを有すると決定された対象に投与すること（例えば、具体的又は選択的に投与すること）と、を含む、対象の治療方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、K R a s 関連がんを有する疑いがある対象、K R a s 関連がんのうちの1つ以上の症状を呈する対象、又はK R a s 関連がんを発症するリスクが高い対象である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離F I S H分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、F D A が承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。これらの方法で使用され得る追加の非限定的なアッセイが、本明細書に記載されている。追加のアッセイもまた、当該技術分野で既知である。

【0172】

対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象が、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することと、有効量の、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルを有すると決定された対象

に投与すること（例えば、具体的又は選択的に投与すること）と、を含む、対象の治療方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、H R a s 関連がんを有する疑いがある対象、H R a s 関連がんのうちの1つ以上の症状を呈する対象、又はH R a s 関連がんを発症するリスクが高い対象である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離F I S H分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、F D Aが承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。これらの方法で使用され得る追加の非限定的なアッセイが、本明細書に記載されている。追加のアッセイもまた、当該技術分野で既知である。

10

【0173】

対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象が、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することと、有効量の、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルを有すると決定された対象に投与すること（例えば、具体的又は選択的に投与すること）と、を含む、対象の治療方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、N R a s 関連がんを有する疑いがある対象、N R a s 関連がんのうちの1つ以上の症状を呈する対象、又はN R a s 関連がんを発症するリスクが高い対象である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離F I S H分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、F D Aが承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。これらの方法で使用され得る追加の非限定的なアッセイが、本明細書に記載されている。追加のアッセイもまた、当該技術分野で既知である。

20

30

【0174】

対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象が、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することと、有効量の、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルを有すると決定された対象に投与すること（例えば、具体的又は選択的に投与すること）と、を含む、対象の治療方法もまた提供される。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、対象に別の抗がん剤（例えば、小分子又は免疫療法）を投与することを更に含む。これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん治療、例えば、腫瘍の少なくとも部分的切除、又は放射線療法によって以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 関連がんを有する疑いがある対象、S O S 1 関連がんのうちの1つ以上の症状を呈する対象、又はS O S 1 関連がんを発症するリスクが高い対象である。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離F I S H分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、F D Aが承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。これらの方法で使用され得る追加の非限定的なアッセイが、本明細書に記載されている。追加のアッセイもまた、当該技術分野で既知である。

40

【0175】

対象から得られた試料に対してアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を行い、対象

50

が R a s 経路タンパク質、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、対象が R a s 経路関連がんを有すると特定又は診断された対象における R a s 経路関連がんの治療に使用するための式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物であって、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象が R a s 経路関連がんを有することを特定する、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物もまた提供される。対象から得られた試料に対してアッセイを行い、対象が R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、R a s 経路関連がんを有すると特定又は診断された対象における R a s 経路関連がんの治療のための医薬の製造のための式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用であって、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象が R a s 経路関連がんを有することを特定する、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用もまた提供される。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態は、アッセイの実施を通じて、対象が R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定されたことを対象の臨床記録 (例えば、コンピュータ可読媒体) に記録し、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与されるべきであることを更に含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離 F I S H 分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、F D A が承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

10

20

【0176】

対象から得られた試料に対してアッセイ (例えば、インビトロアッセイ) を行い、対象が R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、R a s 関連がんを有すると特定又は診断された対象における R a s 関連がんの治療に使用するための式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物であって、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象が R a s 関連がんを有することを特定する、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物もまた提供される。対象から得られた試料に対してアッセイを行い、対象が R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、対象が R a s 関連がんを有すると特定又は診断された対象における R a s 関連がんの治療のための医薬の製造のための式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用であって、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象が R a s 関連がんを有することを特定する、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用もまた提供される。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態は、アッセイの実施を通じて、対象が R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定されたことを対象の臨床記録 (例えば、コンピュータ可読媒体) に記録し、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与されるべきであることを更に含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離 F I S H 分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、F D A が承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

30

40

50

【0177】

対象から得られた試料に対してアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を行い、対象がKRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、KRAS関連がんを有すると特定又は診断された対象におけるKRAS関連がんの治療に使用するための式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物であって、KRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象がKRAS関連がんを有することを特定する、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物もまた提供される。対象から得られた試料に対してアッセイを行い、対象がKRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、対象がKRAS関連がんを有すると特定又は診断された対象におけるKRAS関連がんの治療のための医薬の製造のための式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用であって、KRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象がKRAS関連がんを有することを特定する、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用もまた提供される。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態は、アッセイの実施を通じて、対象がKRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定されたことを対象の臨床記録（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録し、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与されるべきであることを更に含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離FISH分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、FDAが承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

10

20

【0178】

対象から得られた試料に対してアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を行い、対象がHRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、HRAS関連がんを有すると特定又は診断された対象におけるHRAS関連がんの治療に使用するための式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物であって、HRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象がHRAS関連がんを有することを特定する、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物もまた提供される。対象から得られた試料に対してアッセイを行い、対象がHRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、対象がHRAS関連がんを有すると特定又は診断された対象におけるHRAS関連がんの治療のための医薬の製造のための式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用であって、HRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象がHRAS関連がんを有することを特定する、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用もまた提供される。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態は、アッセイの実施を通じて、対象がHRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定されたことを対象の臨床記録（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録し、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与されるべきであることを更に含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離FISH分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイ

30

40

50

は、規制機関が承認したアッセイ、例えば、FDAが承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

【0179】

対象から得られた試料に対してアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を行い、対象がNRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、NRAS関連がんを有すると特定又は診断された対象におけるNRAS関連がんの治療に使用するための式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物であって、NRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象がNRAS関連がんを有することを特定する、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物もまた提供される。対象から得られた試料に対してアッセイを行い、対象がNRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、対象がNRAS関連がんを有すると特定又は診断された対象におけるNRAS関連がんの治療のための医薬の製造のための式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用であって、NRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象がNRAS関連がんを有することを特定する、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用もまた提供される。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態は、アッセイの実施を通じて、対象がNRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定されたことを対象の臨床記録（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録し、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与されるべきであることを更に含む。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離FISH分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、FDAが承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

【0180】

対象から得られた試料に対してアッセイ（例えば、インビトロアッセイ）を行い、対象がSOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、SOS1関連がんを有すると特定又は診断された対象におけるSOS1関連がんの治療に使用するための式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物であって、SOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象がSOS1関連がんを有することを特定する、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物もまた提供される。対象から得られた試料に対してアッセイを行い、対象がSOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するステップを通じて、対象がSOS1関連がんを有すると特定又は診断された対象におけるSOS1関連がんの治療のための医薬の製造のための式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用であって、SOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全の存在が、対象がSOS1関連がんを有することを特定する、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物の使用もまた提供される。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態は、アッセイの実施を通じて、対象がSOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定されたことを対象の臨床記録（例えば、コンピュータ可読媒体）に記録し、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を投与されるべきであることを更に含む

。いくつかの実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、又は分離 F I S H 分析を利用する。いくつかの実施形態では、アッセイは、規制機関が承認したアッセイ、例えば、F D A が承認したキットである。いくつかの実施形態では、アッセイは、液体生検である。

【0181】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんを有すると特定又は診断されている。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍を有する。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、腫瘍が、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、本明細書では、R a s 経路関連がんの治療を必要としている対象において R a s 経路関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中の R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1 つ以上の R a s 経路タンパク質点変異／挿入／欠失を含む。

【0182】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんを有すると特定又は診断されている。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍を有する。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、腫瘍が、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、R a s 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、本明細書では、R a s 関連がんの治療を必要としている対象において R a s 関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中の R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1 つ以上の R a s タンパク質点変異／挿入／欠失を含む。

【0183】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは

活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんを有すると特定又は診断されている。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍を有する。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、腫瘍が、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、K R a s 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、本明細書では、K R a s 関連がんの治療を必要としている対象において K R a s 関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中の K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1 つ以上の K R a s タンパク質点変異／挿入／欠失を含む。K R a s タンパク質点変異／挿入／欠失の非限定的な例が、表 1 に記載されている。

10

20

【0184】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんを有すると特定又は診断されている。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍を有する。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、腫瘍が、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、H R a s 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、本明細書では、H R a s 関連がんの治療を必要としている対象において H R a s 関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中の H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1 つ以上の H R a s タンパク質点変異／挿入／欠失を含む。H R a s タンパク質点変異／挿入／欠失の非限定的な例が、表 2 に記載されている。

30

40

【0185】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんを有すると特定又は診断されている。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍を有する。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に

50

して陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、腫瘍が、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、N R a s 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、本明細書では、N R a s 関連がんの治療を必要としている対象においてN R a s 関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中のN R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、N R a s 10 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1つ以上のN R a s タンパク質点変異／挿入／欠失を含む。N R a s タンパク質点変異／挿入／欠失の非限定的な例が、表3に記載されている。

10

20

30

40

50

【0186】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんを有すると特定又は診断されている。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍を有する。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、腫瘍が、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する対象であり得る。本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、本明細書では、S O S 1 関連がんの治療を必要としている対象においてS O S 1 関連がんを治療するための方法であって、a) 対象からの試料中のS O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出することと、b) 有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することと、を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、S O S 1 10 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、1つ以上のS O S 1 タンパク質点変異／挿入／欠失を含む。S O S 1 タンパク質点変異／挿入／欠失の非限定的な例が、表4に記載されている。

【0187】

いくつかの実施形態では、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんは、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。いくつかの実施形態では、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴う腫瘍は、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。

【0188】

いくつかの実施形態では、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんは、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。いくつかの実施形態では、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴う腫瘍は、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。

【0189】

いくつかの実施形態では、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんは、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。いくつかの実施形態では、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴う腫瘍は、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。

【0190】

いくつかの実施形態では、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんは、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。いくつかの実施形態では、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴う腫瘍は、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。

【0191】

いくつかの実施形態では、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんは、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。いくつかの実施形態では、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴う腫瘍は、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。

【0192】

いくつかの実施形態では、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがんは、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。いくつかの実施形態では、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴う腫瘍は、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定される。

【0193】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、対象が、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する。有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、対象が R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する対象に投与することを含む、対象の治療方法もまた提供される。

【0194】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、対象が、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する。有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、対象が R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する対象に投与することを含む、対象の治療方法もまた提供される。

【0195】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、対象が、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する。有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、対象が K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する対象に投与することを含む、対象の

治療方法もまた提供される。

【0196】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、対象が、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する。有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、対象が H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する対象に投与することを含む、対象の治療方法もまた提供される。

【0197】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、対象が、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する。有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、対象が N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する対象に投与することを含む、対象の治療方法もまた提供される。

【0198】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、対象が、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する。有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、対象が S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する対象に投与することを含む、対象の治療方法もまた提供される。

【0199】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象が R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することを含む。いくつかのそのような実施形態では、本方法はまた、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定された対象に、有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料に対して実施されるアッセイを介して、対象が R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有することを決定することを含む。そのような実施形態では、本方法は、対象に、有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0200】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象が R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することを含む。いくつかのそのような実施形態では、本方法はまた、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定された対象に、有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料に対して実施されるアッセイを介して、対象が R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有することを決定することを含む。そのような実施形態では、本方法は、対象に、有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0201】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象がKRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することを含む。いくつかのそのような実施形態では、本方法はまた、KRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定された対象に、有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料に対して実施されるアッセイを介して、対象がKRAS遺伝子、KRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有することを決定することを含む。そのような実施形態では、本方法は、対象に、有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

10

【0202】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象がHRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することを含む。いくつかのそのような実施形態では、本方法はまた、HRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定された対象に、有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料に対して実施されるアッセイを介して、対象がHRAS遺伝子、HRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有することを決定することを含む。そのような実施形態では、本方法は、対象に、有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

20

【0203】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象がNRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することを含む。いくつかのそのような実施形態では、本方法はまた、NRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定された対象に、有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料に対して実施されるアッセイを介して、対象がNRAS遺伝子、NRASタンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有することを決定することを含む。そのような実施形態では、本方法は、対象に、有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

30

【0204】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、対象から得られた試料に対してアッセイを実施して、対象がSOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定することを含む。いくつかのそのような実施形態では、本方法はまた、SOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有すると決定された対象に、有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象から得られた試料に対して実施されるアッセイを介して、対象がSOS1遺伝子、SOS1タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくはレベルの調節不全を有することを決定することを含む。そのような実施形態では、本方法は、対象に、有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

40

【0205】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、血液がんである。血液がん（例えば、RAS経路関連がんである血液がん）の例とし

50

ては、例えば、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、特定若年性骨髄単球性白血病（JMML）、及び有毛細胞白血病）及びリンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病皮膚T細胞リンパ腫、及びパーキットリンパ腫）が挙げられる。

【0206】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍である。固形腫瘍（例えば、Ras経路関連がんである固形腫瘍）の例としては、例えば、甲状腺がん（例えば、乳頭状甲状腺がん、甲状腺髄様がん）、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、気管支腺腫、及び胸膜肺芽腫）、膵臓がん、膵管がん、胆道がん、乳がん（例えば、浸潤性導管がん、浸潤性小葉がん、上皮内導管がん、及び上皮内小葉がん）、胃がん、小腸がん、結腸がん、結腸直腸がん、腹膜がん、卵巣がん、子宮がん、肝がん、子宮がん、子宮内膜がん、前立腺がん（良性前立腺過形成を含む）、精巣がん、膀胱がん、尿管がん、子宮がん、頭頸がん、脳がん（例えば、膠芽腫、脳幹及び下幹膠腫、脳及び脳星状細胞腫、髄芽腫、及び上衣腫）、扁平がん、及び悪性腫瘍が挙げられる。

10

【0207】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【0208】

式（I）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物はまた、Ras経路関連がんを治療するのに有用である。

20

【0209】

したがって、本明細書では、Ras経路関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なRas経路関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、実施例1～313、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0210】

したがって、本明細書では、Ras経路関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なRas経路関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、実施例1～313、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

30

【0211】

式（I）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物はまた、Ras関連がんを治療するのに有用である。

【0212】

したがって、本明細書では、Ras関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なRas関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、実施例1～313、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

40

【0213】

したがって、本明細書では、Ras関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なRas関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、実施例1～313、又はその薬学的

50

に許容される塩から選択される。

【0214】

式(I)の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物はまた、KRAS関連がんを治療するのに有用である。

【0215】

したがって、本明細書では、KRAS関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なKRAS関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、実施例1～313、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

10

【0216】

したがって、本明細書では、KRAS関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なKRAS関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、実施例1～313、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0217】

式(I)の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物はまた、HRAS関連がんを治療するのに有用である。

20

【0218】

したがって、本明細書では、HRAS関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なHRAS関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、実施例1～313、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0219】

したがって、本明細書では、HRAS関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なHRAS関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、実施例1～313、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

30

【0220】

式(I)の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物はまた、NRAS関連がんを治療するのに有用である。

【0221】

したがって、本明細書では、NRAS関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なNRAS関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、実施例1～313、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

40

【0222】

したがって、本明細書では、NRAS関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的なNRAS関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供

50

される。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、実施例 1～313、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0223】

式（I）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物はまた、SOS1 関連がんを治療するのに有用である。

【0224】

したがって、本明細書では、SOS1 関連がん、例えば、本明細書に開示される例示的な SOS1 関連がんのうちのいずれかを有すると診断又は特定された対象を治療するための方法であって、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、実施例 1～313、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

10

【0225】

Ras 経路タンパク質、Ras 経路遺伝子、又はそれらのうちのいずれか（例えば、1 つ以上）の発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、腫瘍形成に寄与し得る。例えば、融合タンパク質は、野生型 Ras 経路タンパク質と比較して増加した活性（例えば、SOS1 の場合、より有利な結合による増加した Ras 活性及び／又は増加した GEF 活性）を有し得、哺乳動物細胞内の野生型 Ras 経路タンパク質の増加した発現（例えば、増加したレベル）は、（例えば、対照の非がん性細胞と比較して）異常な細胞シグナル伝達及び／又は調節不全のオートクリン／パラクリンシグナル伝達により生じ得、Ras 経路 mRNA スプライスバリエントもまた、Ras 経路の調節不全をもたらし得る。

20

【0226】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、脳及び／又は中枢神経系（CNS）浸透度を示す。そのような化合物は、血液脳関門を横断することが可能であり、脳及び／又は他の CNS 構造内の Ras 経路（例えば、SOS1、Ras（例えば、KRas、HRas、及び／又はNRas）、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、NF1、PDGFR-A、PDGFR-B、FGFR1、FGFR2、FGFR3、IGF1R、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、AXL、SHP2、RAF（例えば、BRAF）、PI3K、AKT、mTOR、MEK、ERK、又はそれらの組み合わせ）活性を阻害することが可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、有効量で血液脳関門を横断することが可能である。例えば、がん（例えば、Ras 経路関連脳又は CNS がんなどの Ras 経路関連がん）を有する対象の治療は、対象への化合物の投与（例えば、経口投与）を含むことができる。いくつかのそのような実施形態では、本明細書に提供される化合物は、原発性脳腫瘍又は転移性脳腫瘍を治療するのに有用である。例えば、化合物は、膠芽腫（多形性膠芽腫としても既知である）、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、及び混合膠腫、髄膜腫、髄芽腫、神経節膠腫、シュワン細胞腫（神経鞘腫）、並びに頭蓋咽頭腫などのうちの 1 つ以上の膠腫（例えば、Louis, D. N. et al. Acta Neuropathol 131 (6), 803-820 (2016 年 6 月) に列挙されている腫瘍を参照されたい）の治療に使用され得る。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、原発性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、対象は、別の抗がん剤、例えば、別の Ras 経路阻害剤（例えば、一般式（I）の化合物ではない化合物、又は別の Ras 経路遺伝子若しくはタンパク質の阻害剤（例えば、Ras（例えば、KRas、HRas、及び／又はNRas）、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、NF1、PDGFR-A、PDGFR-B、FGFR1、FGFR2、FGFR3、IGF1R、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、AXL、SHP2、RAF（例えば、BRAF）、PI3K、AKT、mTOR、MEK、ERK、又はそれらの組み合わせ）、又はそれらの組み合わせ）によって以前に治療されている。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、転移性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、対象は

30

40

50

、別の抗がん剤、例えば、別の R a s 経路阻害剤（例えば、式（I）の化合物ではない化合物、又は別の R a s 経路遺伝子若しくはタンパク質の阻害剤によって以前に治療されている。

【0227】

本明細書に記載される化合物が B B B を横断する能力は、当該技術分野で既知のアッセイによって実証することができる。そのようなアッセイには、トランスウェルシステム、中空繊維（ダイナミックインビトロ B B B）モデル、他のマイクロ流体 B B B システム、B B B スフェロイドプラットフォーム、及び他の細胞凝集塊ベースの B B B モデルなどの B B B モデルが含まれる。例えば、Ch o e t a l. Nat Commun. 2017; 8: 15623、Bagchi, et al. Drug Des Devel Ther. 2019; 13: 3591-3605、Gastfriend, et al. Curr Opin Biomed Eng. 2018 Mar; 5: 6-12、及び Wang et al. Biotechnol Bioeng. 2017 Jan; 114 (1): 184-194 を参照されたい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、蛍光標識され、蛍光標識は、顕微鏡法（例えば、共焦点顕微鏡法）を使用して検出することができる。いくつかのそのような実施形態では、モデルの表面バリアを貫通する化合物の能力は、表面の下の所与の深さでの蛍光強度によって表すことができる。カルセイン-AM ベースのアッセイなどのいくつかのアッセイでは、蛍光標識は、生細胞に浸透するまで非蛍光であり、細胞内エステラーゼによって加水分解されて、細胞内に保持され、分光光度計で定量することができる蛍光化合物を生成する。本明細書に記載されるアッセイで使用され得る蛍光標識の非限定的な例としては、Cy5、ローダミン、赤外線 I R Dye（登録商標）CW-800（L I C O R # 929-71012）、遠赤外線 I R Dye（登録商標）650（L I C O R # 929-70020）、フルオレセインナトリウム（Na-F）、ルシファーイエロー（LY）、5'カルボキシフルオレセイン、及びカルセイン-アセトキシメチルエステル（カルセイン-AM）が挙げられる。いくつかの実施形態では、B B B モデル（例えば、組織又は細胞凝集塊）を切片化することができ、本明細書に記載される化合物は、質量分析（例えば、MALDI-MSI 分析）を使用して1つ以上の切片で検出することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物が、受容体媒介性輸送（RMT）、キャリア媒介性輸送（CMT）、又は活性流出輸送（AET）などの貫通細胞輸送系を介して B B B を横断する能力は、当該技術分野で既知のアッセイによって実証することができる。例えば、Wang, et al. Drug Deliv. 2019; 26 (1): 551-565 を参照されたい。いくつかの実施形態では、化合物が P 糖タンパク質（Pgp）によって流出され得るかどうかを決定するアッセイには、モデル Pgp 基質であるジゴキシンの移動を測定することによって、Pgp を通る化合物の移動が定量化される単層流出アッセイが含まれる（例えば、Doan et al. 2002. J Pharmacol Exp Ther. 303 (3): 1029-1037 を参照されたい）。血液脳関門を通過する化合物を特定するための代替のインビボアッセイとしては、ファージベースのシステムが挙げられる（例えば、Peng et al. 2019. ChemRxiv. Preprint doi. org/10.26434/chemrxiv.8242871.v1 を参照されたい）。いくつかの実施形態では、脳組織への本明細書に記載される化合物の結合が定量化される。例えば、脳組織結合アッセイは、平衡透析を使用して実施され得、脳組織に結合していない本明細書に記載される化合物の画分は、LC-MS/MS（Cyprotex: 脳組織結合アッセイ www.cyprotex.com/admepk/protein_binding/brain-tissue-binding/）を使用して検出することができる。

【0228】

いくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん（R a s 経路関連がん）（例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又は

10

20

30

40

50

キットを使用して決定されるような)を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有する。対象は、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(複数可)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された)を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する(例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなものと特定される)対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象が R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する(及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す)。

10

20

30

40

50

【0229】

いくつかの実施形態では、対象は、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん(R a s 関連がん)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有する。対象は、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(複数可)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された)を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する(例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなものと特定される)対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象が R a s 遺伝子、R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する(及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す)。

【0230】

いくつかの実施形態では、対象は、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん(K R a s 関連がん)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有する。例えば、対象は、表1に記載されるような変異に対して陽性である腫瘍を有する。対象は、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(複数可)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された)を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する(例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなもの

と特定される) 対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、K R a s 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象が K R a s 遺伝子、K R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する(及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す)。

【0231】

いくつかの実施形態では、対象は、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん(H R a s 関連がん)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有する。例えば、対象は、表2に記載されるような変異に対して陽性である腫瘍を有する。対象は、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(複数可)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された)を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する(例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなものと特定される)対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、H R a s 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象が H R a s 遺伝子、H R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する(及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す)。

【0232】

いくつかの実施形態では、対象は、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん(N R a s 関連がん)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような)を有する。例えば、対象は、表3に記載されるような変異に対して陽性である腫瘍を有する。対象は、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍(複数可)(例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された)を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する(例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなものと特定される)対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、N R a s 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象が N R a s 遺伝子、N R a s タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する(及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す)。

【0233】

いくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれら

のうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を伴うがん（S O S 1 関連がん）（例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような）を有すると特定されているか、又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（例えば、規制機関が承認したアッセイ又はキットを使用して決定されるような）を有する。例えば、対象は、表 4 に記載されるような変異に対して陽性である腫瘍を有する。対象は、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全に対して陽性である腫瘍（複数可）（例えば、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したアッセイ又はキットを使用して、陽性と特定された）を有する対象であり得る。対象は、腫瘍が、S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する（例えば、腫瘍が、規制機関が承認した、例えば、F D A が承認したキット又はアッセイを使用して、そのようなものと特定される）対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、S O S 1 関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象が S O S 1 遺伝子、S O S 1 タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す、臨床記録を有する（及び任意選択的に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかによって治療されるべきであることを示す）。

10

20

【0234】

本明細書に記載される方法又は使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象からの試料を使用して、対象が、R a s 経路遺伝子、若しくは R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を有するかどうかを決定するために使用されるアッセイは、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡検査、分離 F I S H 分析、サザンブロッティング、ウェスタンブロッティング、F A C S 分析、ノーザンブロッティング、及び P C R ベースの増幅（例えば、R T - P C R 及び定量的リアルタイム R T - P C R）を含むことができる。当該技術分野で周知であるように、アッセイは、典型的には、例えば、少なくとも 1 つの標識核酸プローブ又はその少なくとも 1 つの標識抗体若しくは抗原結合断片を用いて実施される。アッセイは、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出するために、当該技術分野で既知の他の検出方法を利用することができる。いくつかの実施形態では、試料は、対象からの生物学的試料又は生検試料（例えば、パラフィン包埋生検試料）である。いくつかの実施形態では、対象は、R a s 経路関連がんを有する疑いがある対象、R a s 経路関連がんのうちの 1 つ以上の症状を有する対象、又は R a s 経路関連がんを発症するリスクが増加する対象である。

30

【0235】

いくつかの実施形態では、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全は、液体生検（流体生検又は流体相生検と様々に称される）を使用して特定され得る。例えば、K a r a c h i a l i o u e t a l . , “ R e a l - t i m e l i q u i d b i o p s i e s b e c o m e a r e a l i t y i n c a n c e r t r e a t m e n t ” , A n n . T r a n s l . M e d . , 3 (3) : 3 6 , 2 0 1 6 を参照されたい。液体生検方法は、総腫瘍量及び／あるいは R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出するために使用され得る。液体生検は、（例えば、単純な採血を介して）対象から比較的容易に得られた生物学的試料に実施され得、一般に、腫瘍量及び／あるいは R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出するために使用される従来の方法よりも侵襲性が低い。いくつかの実施形態では、液体生検は、従来の方法よりも早い段階で、R a s 経路遺伝子、R a s 経路タンパク質、又はそれらのう

40

50

ちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全の存在を検出するために使用され得る。いくつかの実施形態では、液体生検において使用される生物学的試料は、血液、血漿、尿、脳脊髄液、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、胆汁、リンパ液、囊胞液、便、腹水、及びそれらの組み合わせを含むことができる。いくつかの実施形態では、液体生検は、循環腫瘍細胞（CTC）を検出するために使用され得る。いくつかの実施形態では、液体生検は、無細胞DNAを検出するために使用され得る。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して検出された無細胞DNAは、腫瘍細胞に由来する循環腫瘍DNA（ctDNA）である。（例えば、限定するものではないが、次世代シーケンシング（NGS）、従来のPCR、デジタルPCR、又はマイクロアレイ分析などの高感度検出技術を使用する）ctDNAの分析は、Ras経路遺伝子、Ras経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するために使用され得る。

10

【0236】

いくつかの実施形態では、液体生検は、循環腫瘍細胞（CTC）を検出するために使用され得る。いくつかの実施形態では、液体生検は、無細胞DNAを検出するために使用され得る。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して検出された無細胞DNAは、腫瘍細胞に由来する循環腫瘍DNA（ctDNA）である。（例えば、限定するものではないが、次世代シーケンシング（NGS）、従来のPCR、デジタルPCR、又はマイクロアレイ分析などの高感度検出技術を使用する）ctDNAの分析は、Ras経路遺伝子、Ras経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を特定するために使用され得る。

20

【0237】

いくつかの実施形態では、単一の遺伝子に由来するctDNAは、液体生検を使用して検出され得る。いくつかの実施形態では、複数の遺伝子（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100以上、又はこれらの数の間の任意の数の遺伝子）に由来するctDNAは、液体生検を使用して検出され得る。いくつかの実施形態では、複数の遺伝子に由来するctDNAは、様々な市販の試験パネル（例えば、Ras経路遺伝子、Ras経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出するように設計された市販の試験パネル）のうちのいずれかを使用して検出され得る。液体生検は、限定するものではないが、点変異若しくは単一ヌクレオチドバリエーション（SNV）、コピー数バリエーション（CNV）、遺伝子融合（例えば、転座又は再配列）、挿入、欠失、又はそれらの任意の組み合わせを含む、Ras経路遺伝子、Ras経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全を検出するために使用され得る。いくつかの実施形態では、液体生検は、生殖細胞変異を検出するために使用され得る。いくつかの実施形態では、液体生検は、体細胞変異を検出するために使用され得る。いくつかの実施形態では、液体生検は、一次遺伝子変異（例えば、疾患、例えば、がんの初期発症と関連する一次変異又は一次融合）を検出するために使用され得る。いくつかの実施形態では、液体生検を使用して特定されたRas経路遺伝子、Ras経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全はまた、対象に（例えば、腫瘍に）存在するがん細胞に存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、Ras経路遺伝子、Ras経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全の種類の中のいずれかは、液体生検を使用して検出され得る。いくつかの実施形態では、液体生検を介して特定された遺伝子変異は、対象を特定の治療のための候補として特定するために使用され得る。例えば、対象におけるRas経路遺伝子、Ras経路タンパク質、又はそれらのうちのいずれかの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全の検出は、対象が式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の投与を含む治療に応答するであろうことを示すことができる。

30

40

【0238】

50

これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、第1の時点と第2の時点との間で、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩のうちの少なくとも1回の用量を対象に投与することを更に含むことができる。例えば、第1の時点で対象から得られたcfDNA内のRas経路遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度(AF)と比較した、第2の時点で対象から得られたcfDNA内のRas経路遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度(AF)の低減(例えば、1%~約99%低減、1%低減~約50%低減、約1%低減~約10%低減、約50%~約99%低減、又は約75%~約95%低減)は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が対象において有効であったことを示す。いくつかの実施形態では、AFは、レベルが機器の検出限界を下回るように低減される。代替的に、第1の時点で対象から得られたcfDNA内のRas経路遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度(AF)と比較した、第2の時点で対象から得られたcfDNA内のRas経路遺伝子の調節不全の対立遺伝子頻度(AF)の増加は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が対象において有効ではなかったことを示す。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、追加の用量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が有効であると決定された対象に投与することを更に含むことができる。これらの方法のうちのいくつかの実施形態は、異なる治療(例えば、単剤療法としての式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の投与を含まない治療)を、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩が有効ではないと決定された対象に投与することを更に含むことができる。

10

20

30

40

50

【0239】

これらの方法のうちのいくつかの例では、第1の時点と第2の時点との間の時間差は、約1日~約1年、約1日~約1ヶ月、約1日~約5日、約1ヶ月~約3ヶ月、約3ヶ月~約6ヶ月、又は約7ヶ月~約9ヶ月であり得る。これらの方法のうちのいくつかの実施形態では、対象は、調節不全のRas経路遺伝子(例えば、本明細書に記載される調節不全のRas経路遺伝子の例のうちのいずれか)を有するがんを有すると以前に特定され得る。これらの方法のうちのいくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載されるがんの種類の中のいずれかを有すると以前に診断されていてもよい。これらの方法のうちのいくつかの実施形態では、対象は、1つ以上の転移(例えば、1つ以上の脳転移)を有し得る。

【0240】

上記の実施形態のうちのいくつかでは、cfDNAは、Ras経路関連(例えば、SOS1、Ras(例えば、KRas、HRas、及び/又はNRas)、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、NF1、PDGFR-A、PDGFR-B、FGFR1、FGFR2、FGFR3、IGFR1、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、AXL、SHP2、RAF(例えば、BRAF)、PI3K、AKT、mTOR、MEK、ERK、又はそれらの組み合わせ)関連)ctDNAなどのctDNAを含む。例えば、cfDNAは、Ras経路関連ctDNAなどのctDNAである。いくつかの実施形態では、cfDNAの少なくともいくつかの部分は、Ras経路関連ctDNAであると決定され、例えば、全cfDNAのシーケンシング及び/又は定量化された量は、Ras経路融合及び/又はRas経路の過剰発現を有すると決定される。

【0241】

組み合わせ

医療腫瘍学の分野では、異なる形態の治療の組み合わせを使用し、がんを有する各対象を治療することが通常の実践である。医療腫瘍学では、本明細書に提供される組成物に加えて、そのような併用治療(joint treatment)又は療法の他の構成要素(複数可)は、例えば、手術、放射線療法、及び他のRas経路阻害剤、キナーゼ阻害剤、シグナル伝達阻害剤、及び/又はモノクローナル抗体などの化学療法剤であり得る。例えば、手術は、開放手術又は低侵襲手術であり得る。したがって、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩はまた、がん治療に対するアジュバントとしても有用で

あり得、すなわち、それらは、1つ以上の追加の療法又は治療薬剤、例えば、同じ又は異なる作用機構によって機能する化学療法剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、追加の治療薬剤又は追加の療法の投与の前に使用され得る。例えば、それを必要としている対象は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩のうちの1回以上の用量を一定期間投与され、次いで、腫瘍の少なくとも部分的切除を受けることができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩のうちの1回以上の用量による治療は、腫瘍の少なくとも部分的切除の前に腫瘍のサイズ(例えば、腫瘍量)を低減させる。いくつかの実施形態では、それを必要としている対象は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩のうちの1回以上の用量を、一定期間、1回以上のラウンドの放射線療法の下で投与され得る。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩のうちの1回以上の用量による治療は、1回以上のラウンドの放射線療法の前に腫瘍のサイズ(例えば、腫瘍量)を低減させる。

10

【0242】

「Ras経路標的化治療薬剤」は、本明細書で使用される場合、Ras経路における任意のタンパク質の不活性化活性(例えば、活性部位(例えば、競合)阻害、アロステリック阻害、二量体化の阻害、発現の阻害、タンパク質-タンパク質相互作用の阻害、及び分解の誘導)を示す任意の化合物を含む。Ras経路におけるタンパク質の非限定的な例としては、Ras-Raf-MAPK経路又はPI3K/AKT経路におけるタンパク質のうちのいずれか1つ、例えば、Ras(例えば、KRas、HRas、及び/又はNRas)、EGFR、Erbb2、Erbb3、Erbb4、NF1、PDGFR-A、PDGFR-B、FGFR1、FGFR2、FGFR3、IGF1R、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、AXL、SHP2、RAF(例えば、BRAf)、PI3K、AKT、mTOR、MEK、ERK、又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、Ras経路標的化治療薬剤は、Ras経路におけるタンパク質に対して選択的であり得る。例えば、Ras経路標的化治療薬剤は、Rasタンパク質(例えば、KRas、HRas、及び/又はNRas、又はそれらのいずれかの変異型)に対して選択的であり得る。そのような薬剤は、「Rasモジュレーター」とも称され得る。いくつかの実施形態では、Rasモジュレーターは、共有結合阻害剤である。いくつかの実施形態では、Ras経路標的化治療薬剤は、特定のRasタンパク質(例えば、KRas、HRas、又はNRas)、又はその変異形態(例えば、G12変異体、G13変異体、又はQ61変異体)に対して選択的であり得る。KRas標的化治療薬剤(例えば、KRas阻害剤(KRas G12C阻害剤など))の非限定的な例としては、AMG510、ARS-3248、ARS1620、SML-8-73-1、SML-10-70-1、VSA9、AA12、MRTX-849、MRTX849、LY3499446、JNJ-74699157、ARS853、AZD4785、及びJNJ-74699157が挙げられる。

20

30

【0243】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の追加の療法又は治療薬剤、例えば、同じ又は異なる作用機構によって機能する化学療法剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、追加の治療薬剤又は追加の療法の投与の前に使用され得る。例えば、それを必要としている対象は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩のうちの1回以上の用量を一定期間投与され、次いで、腫瘍の少なくとも部分的切除を受けることができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩のうちの1回以上の用量による治療は、腫瘍の少なくとも部分的切除の前に腫瘍のサイズ(例えば、腫瘍量)を低減させる。いくつかの実施形態では、それを必要としている対象は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩のうちの1回以上の用量を、一定期間、1回以上のラウンドの放射線療法の下で投与され得る。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物又は

40

50

その薬学的に許容される塩のうちの1回以上の用量による治療は、1回以上のラウンドの放射線療法の前に腫瘍のサイズ（例えば、腫瘍量）を低減させる。

【0244】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法又は治療薬剤は、独立して、EGFR阻害剤（例えば、アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、及びオルムチニブ）、ErbB2/Her2阻害剤（例えば、アファチニブ、ラパチニブ、トラスツズマブ、及びペルツズマブ）、ALK阻害剤（例えば、クリゾチニブ、アレクチニブ、エントレクチニブ、ブリガチニブ）、ROS1阻害剤（例えば、クリゾチニブ、エントレクチニブ、ロルラチニブ、セリチニブ、及びメレスチニブ）、MEK阻害剤（例えば、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、リファメチニブ）、RAS（KRas、HRas、及び／又はNRas）阻害剤（例えば、MRTX849、LY3499446、JNJ-74699157、AMG510、及びAZD4785）、Bcr-Abl阻害剤（例えば、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ）、FGFR1、2、又は3阻害剤（例えば、ニンテダニブ）、MET阻害剤（例えば、カプマチニブ）、AXL阻害剤（例えば、シトラバチニブ）、RET阻害剤（例えば、スニチニブ及びセルペルカチニブ）、ERK阻害剤（例えば、ウリキセルチニブ）、Shp2阻害剤（例えば、RLY-1971、RMC-4630、TNO155、及びJAB-3068）、Bcl-2阻害剤（例えば、ABT-263、オバトクラクス、ABT-737、及びナビトクラクス）、mTOR阻害剤（例えば、エベロリムスとタクロリムス）、Trk阻害剤（例えば、ラトロレクチニブ及びエントレクチニブ）、チェックポイント阻害剤（例えば、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、及びビディリズマブ）又は他の免疫療法（例えば、モノクローナル抗体）、PARP阻害剤（例えば、オラパリブ）、PI3K阻害剤（例えば、ブパリシブ）、BET阻害剤（例えば、GSK1210151A）、Raf阻害剤（例えば、エンコラフェニブ）、MCL-1阻害剤（例えば、AZD5991）、AKT阻害剤（例えば、ミルテフォシン）、PDK1阻害剤（例えば、GSK2334470）、及び他の化学療法剤、例えばタキサン（例えば、パクリタキセル及びドセタキセル）、白金系薬剤（例えば、シスプラチン及びカルボプラチン）、細胞毒性薬剤（例えば、5-フルオロウラシル、カペシタビン、フロクスウリジン、シタラビン、及びゲムシタビン）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポテカン及びイリノテカン）、DNA合成阻害剤（例えば、カペシタビン（登録商標）及びゲムシタビン塩酸塩（Gemzar（登録商標）））、アルキル化剤（例えば、テモゾロミド（登録商標）及びテモダル（登録商標））、ダクチノマイシン（アクチノマイシン-D、コスメゲン（登録商標）としても知られている）、カルムスチン（BiCNU（登録商標））、ベンダムスチン（登録商標）、及びロムスチン（Ceenu（登録商標）））、並びに細胞毒性薬剤（例えば、ピンクリスチン、シタラビン、及びペムセド）から選択される。

【0245】

オシメルチニブ（AZD9291、メレクチニブ、TAGRISSO（登録商標））、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標））、ゲフィチニブ（IRESSA（登録商標））、セツキシマブ（ERBITUX（登録商標））、ネシツムマブ（PORTRAZZA（登録商標）、IMC-11F8）、ネラチニブ（HKI-272、NERLYNX（登録商標））、ラパチニブ（TYKERB（登録商標））、パニツムマブ（ABX-EGF、VECTIBIX（登録商標））、バンダタニブ（CAPRELSA（登録商標））、ロセリニブ（CO-1686）、オルムチニブ（OLITA（登録商標））、HM61713、BI-1482694）、ナコチニブ（ASP8273）、ナザルチン（EGF816、NVS-816）、PF-06747775、イコチニブ（BPI-2009H）、アファチニブ（BIBW2992、GILOTRIF（登録商標））、ダコミチン（PF-00299804、PF-804、PF-299、PF-299804）、アビチニブ（AC0010）、AC0010MA EAI045、matuzumab（EMD-72

00)、ニモツズマブ(h-R3、BIOMAb EGFR(登録商標))、ザルツマブ、MDX447、デパツキシズマブ(ヒト化mAb806、ABT-806)、デパツキシズマブマホドチン(ABT-414)、ABT-806、mAb806、カネルチニブ(CI-1033)、シコニン、シコニン誘導体(例えば、デオキシシコニン、イソブチリルシコニン、アセチルシコニン、β、β-ジメチルアクリルシコニン及びアセチルアルカンニン)、ポジオチニブ(NOV120101、HM781-36B)、AV-412、イブルチニブ、WZ4002、ブリガチニブ(AP26113、ALUNBRIG(登録商標))、ペリチニブ(EKB-569)、タルロキソチニブ(TH-4000、PR610)、BPI-15086、Hemay022、ZN-e4、テセバチニブ(KD019、XL647)、YH25448、エピチニブ(HMPL-813)、CK-101、MM-151、AZD3759、ZD6474、PF-06459988、バリンチニブ(ASLAN001、ARRY-334543)、AP32788、HLX07、D-0316、AEE788、HS-10296、アピチニブ、GW572016、ピロチニブ(SHR1258)、SCT200、CPGJ602、Sym004、Mab-425、モドツキシマブ(TAB-H49)、フツキシマブ(992DS)、ザルツマブ、KL-140、RO5083945、IMGN289、JNJ-61186372、LY3164530、Sym013、AMG595、BDTX-189、アバチニブ、Disruption、CL-387785、EGFRBiアーム型自己T細胞、並びにEGFRCAR-T療法などの上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤。いくつかの実施形態では、EGFR標的化治療薬剤は、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、AZD-9291、CL-387785、CO-1686、又はWZ4002から選択される。

10

20

30

40

50

【0246】

ヒト上皮成長因子受容体2(HER2受容体)(Neu、ErbB-2、CD340、又はp185としても知られる)阻害剤、例えば、トラスツズマブ(例えば、TRAZIMERA(商標)、HERCEPTIN(登録商標))、ペルツズマブ(例えば、PERJETA(登録商標))、トラスツズマブエムタンシン(T-DM1又はアド-トラスツズマブエムタンシン、例えば、KADCYLA(登録商標))、ラパチニブ、KU004、ネラチニブ(例えば、NERLYNX(登録商標))、ダコミチニブ(例えば、VIZIMPRO(登録商標))、アファチニブ(GILOTRIF(登録商標))、トゥカチニブ(例えば、TUKYSA(商標))、エルロチニブ(例えば、TARCEVA(登録商標))、ピロチニブ、ポジオチニブ、CP-724714、CUDC-101、サピチニブ(AZD8931)、タンスピシン(17-AAG)、IPI-504、PF299、ペリチニブ、S-222611、及びAEE-788。

【0247】

いくつかの実施形態では、FGFR阻害剤は、インフィグラチニブ、AZD4547、エルダフィチニブ(JNJ-42756493)、ニンテダニブドピチニブ、ポナチニブ、及びTAS120から選択される。

【0248】

いくつかの実施形態では、ALK阻害剤は、アレクチニブ、クリゾチニブ(XALKORI(登録商標))、セリチニブ、AP26113、ASP3026、TSR-011、PF-06463922、X-396、及びCEP-37440から選択される。

【0249】

いくつかの実施形態では、ROS1阻害剤は、クリゾチニブ(XALKORI(登録商標))、セリチニブ、ロルラチニブ、ブリガチニブ、カボザンチニブ、及びレポトレクチニブから選択される。

【0250】

いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤は、エベロリムス、タクロリムスラパマイシン、ペリフォシン、及びテムシロリムスから選択される。

【0251】

いくつかの実施形態では、Trk阻害剤は、ラトロクチニブ、レスタウルチニブ、及びエントレクチニブから選択される。

【0252】

いくつかの実施形態では、RET阻害剤は、スニチニブ（Sunitinib（登録商標））、セルベルカチニブ（RETENVIMO（登録商標））、バンデタニブ（Caprelsa（登録商標））、モテサニブ（AMG706）、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、及びダヌセルチブから選択される。

【0253】

いくつかの実施形態では、MET阻害剤は、カプマチニブ、テポチニブ、サボリチニブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、チバンチニブ、ボジチニブ、メレスチニブ、グレサチニブ、シトラバチニブ、オナルツズマブ、及びエミベツズマブから選択される。

【0254】

いくつかの実施形態では、AXL阻害剤は、シトラバチニブ、ベムセンチニブ、デュベルマチニブ、DS-1205、SLC-391、INCB081776、ONO-7475、及びBA3011から選択される。

【0255】

いくつかの実施形態では、Shp2阻害剤は、TNO155、BBP-398、JAB-3068、RMC-4360、及びRLY-1971から選択される。

【0256】

いくつかの実施形態では、RAF阻害剤は、BRAFR阻害剤、例えば、ベムラフェニブ（ZELBORAF（登録商標））、ダブラフェニブ（TAFINLAR（登録商標））、エンコラフェニブ（BRAFTOVI（登録商標））、BMS-908662、ソラフェニブ、LGX818、PLX3603、RAF265、RO5185426、GSK2118436、ARQ736、GDC-0879、PLX-4720、AZ304、PLX-8394、HM95573、RO5126766、及びLXH254である。

【0257】

いくつかの実施形態では、PI3K阻害剤は、ブパリシブ（BKM120）、アルペリシブ（BYL719）、WX-037、コパンリシブ（ALIQOPA（登録商標））、BAY80-6946）、ダクトリシブ（NVP-BEZ235、BEZ-235）、タセリシブ（GDC-0032、RG7604）、ソノリシブ（PX-866）、CUDC-907、PQR309、ZSTK474、SF1126、AZD8835、GDC-0077、ASN003、ピクチリシブ（GDC-0941）、ピララリシブ（XL147、SAR245408）、ゲダトリシブ（PF-05212384、PKI-587）、セラベリシブ（TAK-117、MLN1117、INK1117）、BGT-226（NVP-BGT226）、PF-04691502、アピトリシブ（GDC-0980）、オミパリシブ（GSK2126458、GSK458）、ボクタリシブ（XL756、SAR245409）、AMG511、CH5132799、GSK1059615、GDC-0084（RG7666）、VS-5584（SB2343）、PKI-402、ワートマニン、LY294002、PI-103、リゴセルチブ、XL-765、LY2023414、SAR260301、KIN-193（AZD-6428）、GS-9820、AMG319、及びGSK2636771から選択される。

【0258】

いくつかの実施形態では、AKT阻害剤は、ミルテフォシン（IMPADIVO（登録商標））、ワートマニン、NL-71-101、H-89、GSK690693、CCT128930、AZD5363、イパタセルチブ（GDC-0068、RG7440）、A-674563、A-443654、AT7867、AT13148、アップロセルチブ、アフレセルチブ、DC120、MK-2206、エデルフォシン、ミルテフォシン、ペリフォシン、エルシルホホコリン、エルフォシン、SR13668、OSU-A9、PH-316、PHT-427、PIT-1、DM-PIT-1、トリシリピン、API-1、ARQ092、BAY1125976、3-オキソーチルカルリン酸、ラクトキノマイ

10

20

30

40

50

シン、GSK2141795、ONC201、トリシルビン、A674563、及びAT7867から選択される。

【0259】

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤は、トラメチニブ（MEKINIST（登録商標））、コビメチニブ（COTELLIC（登録商標））、ピニメチニブ（MEKTOVI（登録商標））、セルメチニブ（AZD6244）、PD0325901、MSC1936369B、SHR7390、TAK-733、RO5126766、CS3006、WX-554、PD98059、CI1040（PD184352）、及びヒフオテマイシンから選択される。

【0260】

いくつかの実施形態では、ERK阻害剤は、FRI-20（ON-01060）、VTX-11e、25-OH-D3-3-BE（B3CD、プロモアセトキシカルシジオール）、FR-180204、AEZ-131（AEZS-131）、AEZS-136、AZ-13767370、BL-EI-001、LY-3214996、LTT-462、KO-947、MK-8353（SCH900353）、SCH772984、ウリキセルチニブ（BVD-523）、CC-90003、GDC-0994（RG-7482）、ASN007、FR148083、5-7-オキソゼアエノール、5-ヨードベルシジン、GDC0994、及びONC201から選択される。

【0261】

いくつかの実施形態では、PARP阻害剤は、オラパリブ（LYNPARZA（登録商標））、タラゾパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、ベリパリブ、BGB-290（パミパリブ）、CEP9722、E7016、イニパリブ、IMP4297、NOV1401、2X-121、ABT-767、RBN-2397、BMN673、KU-0059436（AZD2281）、BSI-201、PF-01367338、INO-1001、及びJPI-289を含む。

【0262】

いくつかの実施形態では、RAS阻害剤は、MRTX849、LY3499446、JNJ-74699157、AMG 510、ARS3248、ARS853、ARS1620、AZD4785、JNJ-74699157、SML-8-73-1、SML-10-70-1、VSA9、AA12、及びMRTX-849である。

【0263】

いくつかの実施形態では、PDK-1阻害剤は、GSK2334470、JX06、SNS-510、及びAR-12から選択される。

【0264】

いくつかの実施形態では、BET阻害剤は、GSK1210151A、GSK525762、OTX-015、TEN-010、CPI-203、CPI-0610、オリノン、RVX-208、ABBV-744、LY294002、AZD5153、MT-1、及びMS645から選択される。

【0265】

いくつかの実施形態では、MCL-1阻害剤は、AZD5991である。

【0266】

いくつかの実施形態では、Bcl-2タンパク質ファミリー阻害剤は、ABT-263、テトロカルシンA、アンチマイシン、ゴッシポール（（-）BL-193）、オバトクラクス、HA14-1、オブライマーセン（Genasense（登録商標））、（-）-ゴッシポール酢酸（AT-101）、ABT-737、及びナビトクラックスから選択される。

【0267】

いくつかの実施形態では、Bcr/Ablキナーゼ阻害剤は、イマチニブ（Gleevec（登録商標））、イニロチニブ、ニロチニブ（Tasigna（登録商標））、ダサチニブ（BMS-345825）、ボスチニブ（SKI-606）、ポナチニブ（AP2

10

20

30

40

50

4534)、パフェチニブ(INNO406)、ダヌセルチブ(PHA-739358)、AT9283、サラカチニブ(AZD0530)、及びPF-03814735から選択される。

【0268】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、イピリムマブ(YERVOY(登録商標))、ペムブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標))、ニボルマブ(OPDIVO(登録商標))、セミプリマブ(LIBTAYO(登録商標))、アテゾリズマブ(TECENTRIQ(登録商標))、アベルマブ(BAVENCIO(登録商標))、デュルバルマブ(IMFINZI(登録商標))、IMP701(LAG525)、CPI-444、MBG453、エノブリツズマブ、JNJ-61610588、及びインドキシモドから選択される。例えば、Marin-Acevedo, et. al., J Hematol Oncol. 11:39(2018)。

10

【0269】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、抗体療法(例えば、モノクローナル抗体)である。いくつかの実施形態では、抗体療法は、ベバシズマブ(Mvast(商標)、Avastin(登録商標))、トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))、リツキシマブ(MabThera(商標)、Rituxan(登録商標))、エドレコロマブ(Panorex)、ダラツムアブ(Darzalex(登録商標))、オララツマブ(Lartruvo(商標))、オフアツムマブ(Arzer(登録商標))、アレムツズマブ(Campath(登録商標))、セツキシマブ(Erbibitux(登録商標))、オレゴボマブ、ジヌチキシマブ(Unituxin(登録商標))、オビヌツズマブ(Gazyva(登録商標))、トレメリマブ(CP-675, 206)、ラムシルマブ(Cyramza(登録商標))、ウブリツキシマブ(TG-1101)、パニツムマブ(Vectibix(登録商標))、エロツズマブ(Emplliciti(商標))、ネシツムマブ(Portrazza(商標))、シルムツズマブ(UC-961)、イブリツモマブ(Zevalin(登録商標))、イサツキシマブ(SAR650984)、ニモツズマブ、フレソリムマブ(GC1008)、リリルマブ(INN)、モガムリズマブ(Poteligeo(登録商標))、フィクラツズマブ(AV-299)、デノスマブ(Xgeva(登録商標))、ガニツマブ、ウレルマブ、ピディリズマブ、及びアマツキシマブから選択される。

20

30

【0270】

いくつかの実施形態では、他の化学療法剤は、アントラサイクリン、アルキル化剤、タキサン、白金系薬剤、エリブリン(HALLAVEN(商標))、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、DNA合成阻害剤、及び細胞毒性薬剤から選択される。

【0271】

いくつかの実施形態では、タキサンは、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、アブラキサン、及びタキソテールから選択される。

【0272】

いくつかの実施形態では、アントラサイクリンは、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、及びそれらの組み合わせから選択される。

40

【0273】

いくつかの実施形態では、白金系薬剤は、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、ネドプラチン、トリプラチン四硝酸塩、フェナントリプラチン、ピコプラチン、及びサトラプラチンから選択される。

【0274】

いくつかの実施形態では、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、ロナファルニブ、チピファルニブ、BMS-214662、L778123、L744832、及びFTI-277から選択される。

【0275】

50

いくつかの実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤は、トポイソメラーゼ I 阻害剤（例えば、イリノテカン（Camptosar（登録商標））、トポテカン（Hycamtin（登録商標））、及び 7-エチル-10-ヒドロキシカンボテシン（SN38））、又はトポイソメラーゼ II 阻害剤（例えば、エトポシド（Toposar（登録商標））、Vepesid（登録商標）、及び Etopophos（登録商標））、テニポシド（VM-26、Vumon（登録商標））、及びタフルポシドである。

【0276】

いくつかの実施形態では、DNA 合成阻害剤は、カペシタビン（Xeloda（登録商標））、塩酸ゲムシタビン（Gemzar（登録商標））、ネララビン（Arranon（登録商標））及び Atriance（登録商標））、及びサパシタビンから選択される。

10

【0277】

いくつかの実施形態では、アルキル化剤は、テモゾロミド（Temodar（登録商標））及び Temodal（登録商標））、ダクチノマイシン（アクチノマイシン-D、Cosmegen（登録商標）としても知られる）、メルファラン（Alkeran（登録商標））、アルトレタミン（Hexalen（登録商標））、カルムスチン（BiCNU（登録商標））、ベンダムスチン（Treanda（登録商標））、ブスルファン（Busulfex（登録商標））及び Myleran（登録商標））、ロムスチン（CeeNU（登録商標））、クロラムブシル（Leukeran（登録商標））、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））及び Neosar（登録商標））、ダカルバジン（DTIC-Dome（登録商標））、アルトレタミン（Hexalen（登録商標））、イホスファミド（Ifex（登録商標））、プレドヌムスチン、プロカルバジン（Matulane（登録商標））、メクロロレタミン（Mustargen（登録商標））、ストレプトゾシン（Zanosar（登録商標））、及びトリオテパ（Thioplex（登録商標））から選択される。

20

【0278】

いくつかの実施形態では、細胞毒性薬剤は、ブレオマイシン、シタラビン、ダカルバジン、メトトレキサート、マイトマイシンC、ペメトレキセド、及びビンクリスチンから選択される。

【0279】

本明細書では、(i) がんの治療を必要としている対象においてがんを治療するための薬学的な組み合わせであって、(a) 式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、(b) 少なくとも 1 つの追加の治療薬剤（例えば、本明細書に記載されている又は当該技術分野で既知の例示的な追加の治療薬剤のうちのいずれか）、及び (c) がんの治療のための同時、別個又は順次使用のための任意選択的な少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体を含み、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び追加の治療薬剤の量が、がんの治療とともに有効である、薬学的な組み合わせ、(ii) そのような組み合わせを含む薬学的組成物、(iii) がんの治療のための医薬の調製のためのそのような組み合わせの使用、並びに (iv) 並行、別個の又は順次使用のための組み合わせた製剤としてのそのような組み合わせを含む市販パッケージ又は製品、及びそれを必要としている対象におけるがんの治療方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、がんは、Ras 経路関連がんである。

30

40

【0280】

本明細書で使用される場合、「薬学的な組み合わせ」という用語は、2 つ以上の活性成分の混合又は組み合わせから生じる医薬療法を指し、活性成分の組み合わせが固定されているものも固定されていないものも含まれる。「固定組み合わせ」という用語は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 つの追加の治療薬剤（例えば、化学療法剤）が、両方とも、単一の組成物又は投薬の形態で対象に同時に投与されることを意味する。「非固定組み合わせ」という用語は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 つの追加の治療薬剤（例えば、化学療法剤）が、それを必要としている対象に、可変の中間時間制限と同時に、同時に、又は逐次的に投与

50

され得るように、別個の組成物又は投薬として製剤化され、そのような投与が、対象の体内の2つ以上の化合物の有効レベルを提供することを意味する。これらはまた、カクテル療法、例えば、3つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【0281】

したがって、がんの治療を必要としている対象に、(a)式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び(b)追加の治療薬剤を含む、がんの治療のための薬学的組み合わせを投与することを含む、がんを治療する方法もまた本明細書に提供され、式(I)の化合物及び追加の治療薬剤は、同時に、別個に又は逐次的に投与され、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の量と、追加の治療薬剤とが一緒になってがんの治療に有効である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び追加の治療薬剤は、別個の投薬として同時に投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び追加の治療薬剤は、任意の順序で逐次的に別個の投薬として、共同で有効な量で、例えば、毎日又は断続的投薬で投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び追加の治療薬剤は、組み合わせた投薬として同時に投与される。いくつかの実施形態では、がんは、Ras経路関連がんである。

10

【0282】

したがって、本明細書では、がんの転移を阻害し、予防し、予防を支援し、又は症状を減少させることを必要としている対象においてそれを行うための方法であって、有効量の、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法もまた提供される。そのような方法は、本明細書に記載されるがんのうちの1つ以上の治療に使用され得る。例えば、米国公開第2013/0029925号、国際公開第2014/083567号、及び米国特許第8,568,998号を参照されたい。例えば、Hezam K et al., Rev Neurosci 2018 Jan 26; 29:93-98、Gao L, et al., Pancreas 2015 Jan; 44:134-143、Ding K et al., J Biol Chem 2014 Jun 6; 289:16057-71、及びAmit Met al., Oncogene 2017 Jun 8; 36:3232-3239を参照されたい。いくつかの実施形態では、がんは、Ras経路関連がんである。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、本明細書に記載される、追加の療法又は別の治療薬剤と組み合わせて使用される。

20

30

【0283】

「転移」という用語は、当該技術分野で既知の用語であり、対象における原発腫瘍から遠隔の部位での追加の腫瘍（例えば、固形腫瘍）の形成を意味し、追加の腫瘍は、原発腫瘍と同じ又は類似のがん細胞を含む。

【0284】

Ras経路関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、対象を、Ras経路関連がんを有すると選択、特定、又は診断することと、有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、Ras経路関連がんを有すると選択、特定、又は診断された対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。Ras経路関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、有効量の、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、Ras経路関連がんを有する対象に投与することを含む、方法もまた提供される。Ras経路関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクの減少は、治療前の対象における転移若しくは追加の転移を発症するリスクと比較されるか、又は治療を受けていない、若しくは異なる治療を受けた、類似若しくは同じRas経路関連がんを有する対象若しくは対象の集団と比較され得る。いくつかの実施形態では、追加の治療薬剤は、MRTX849、LY3499446、JNJ-74699157、AMG510、ARS3248、ARS853、ARS1620、AZD4785、JNJ-74699157、SML-8-73-1、SML-10-70-1、VSA9、AA12

40

50

、及びMRTX-849から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の1回以上の用量を投与されている。

【0285】

Ras関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、対象を、Ras関連がんを有すると選択、特定、又は診断することと、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、Ras関連がんを有すると選択、特定、又は診断された対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。Ras関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、Ras関連がんを有する対象に投与することを含む、方法もまた提供される。Ras関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクの減少は、治療前の対象における転移若しくは追加の転移を発症するリスクと比較されるか、又は治療を受けていない、若しくは異なる治療を受けた、類似若しくは同じRas関連がんを有する対象若しくは対象の集団と比較され得る。いくつかの実施形態では、追加の治療薬剤は、MRTX849、LY3499446、JNJ-74699157、AMG 510、ARS3248、ARS853、ARS1620、AZD4785、JNJ-74699157、SML-8-73-1、SML-10-70-1、VSA9、AA12、及びMRTX-849から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の1回以上の用量を投与されている。

10

20

【0286】

KRas関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、対象を、KRas関連がんを有すると選択、特定、又は診断することと、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、KRas関連がんを有すると選択、特定、又は診断された対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。KRas関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、KRas関連がんを有する対象に投与することを含む、方法もまた提供される。KRas関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクの減少は、治療前の対象における転移若しくは追加の転移を発症するリスクと比較されるか、又は治療を受けていない、若しくは異なる治療を受けた、類似若しくは同じKRas関連がんを有する対象若しくは対象の集団と比較され得る。いくつかの実施形態では、追加の治療薬剤は、MRTX849、LY3499446、JNJ-74699157、AMG 510、ARS3248、ARS853、ARS1620、AZD4785、JNJ-74699157、SML-8-73-1、SML-10-70-1、VSA9、AA12、及びMRTX-849から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の1回以上の用量を投与されている。

30

【0287】

HRas関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、対象を、HRas関連がんを有すると選択、特定、又は診断することと、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HRas関連がんを有すると選択、特定、又は診断された対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。HRas関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HRas関連がんを有する対象に投与することを含む、方法もまた提供される。HRas関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクの減少は、治療前の対象における転移若しくは追加の転移を発症するリスクと比較されるか、又は治療を受けていない、若しくは異なる治療を受けた、類似若しくは同じHRas関連がんを有する対象若しくは対象の集団と比較され得る。いくつかの実施形態では、追加の治療薬剤は、MRTX849、LY3499446、JNJ-74699157、AMG 510、AR

40

50

S 3 2 4 8、A R S 8 5 3、A R S 1 6 2 0、A Z D 4 7 8 5、J N J - 7 4 6 9 9 1 5 7、S M L - 8 - 7 3 - 1、S M L - 1 0 - 7 0 - 1、V S A 9、A A 1 2、及び M R T X - 8 4 9 から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩の 1 回以上の用量を投与されている。
【0288】

N R a s 関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、対象を、N R a s 関連がんを有すると選択、特定、又は診断することと、有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を、N R a s 関連がんを有すると選択、特定、又は診断された対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。N R a s 関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を、N R a s 関連がんを有する対象に投与することを含む、方法もまた提供される。N R a s 関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクの減少は、治療前の対象における転移若しくは追加の転移を発症するリスクと比較されるか、又は治療を受けていない、若しくは異なる治療を受けた、類似若しくは同じ N R a s 関連がんを有する対象若しくは対象の集団と比較され得る。いくつかの実施形態では、追加の治療薬剤は、M R T X 8 4 9、L Y 3 4 9 9 4 4 6、J N J - 7 4 6 9 9 1 5 7、A M G 5 1 0、A R S 3 2 4 8、A R S 8 5 3、A R S 1 6 2 0、A Z D 4 7 8 5、J N J - 7 4 6 9 9 1 5 7、S M L - 8 - 7 3 - 1、S M L - 1 0 - 7 0 - 1、V S A 9、A A 1 2、及び M R T X - 8 4 9 から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩の 1 回以上の用量を投与されている。
【0289】

S O S 1 関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、対象を、S O S 1 関連がんを有すると選択、特定、又は診断することと、有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を、S O S 1 関連がんを有すると選択、特定、又は診断された対象に投与することと、を含む、方法もまた提供される。S O S 1 関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクを減少させる方法であって、有効量の、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を、S O S 1 関連がんを有する対象に投与することを含む、方法もまた提供される。S O S 1 関連がんを有する対象において転移又は追加の転移を発症するリスクの減少は、治療前の対象における転移若しくは追加の転移を発症するリスクと比較されるか、又は治療を受けていない、若しくは異なる治療を受けた、類似若しくは同じ S O S 1 関連がんを有する対象若しくは対象の集団と比較され得る。いくつかの実施形態では、追加の治療薬剤は、M R T X 8 4 9、L Y 3 4 9 9 4 4 6、J N J - 7 4 6 9 9 1 5 7、A M G 5 1 0、A R S 3 2 4 8、A R S 8 5 3、A R S 1 6 2 0、A Z D 4 7 8 5、J N J - 7 4 6 9 9 1 5 7、S M L - 8 - 7 3 - 1、S M L - 1 0 - 7 0 - 1、V S A 9、A A 1 2、及び M R T X - 8 4 9 から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、薬学的組成物の投与前に、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩の 1 回以上の用量を投与されている。
【0290】

「転移を発症するリスク」という語句は、原発腫瘍を有する対象が、一定の期間にわたって、対象における原発腫瘍から遠隔の部位での追加の腫瘍（例えば、固形腫瘍）を発症するリスクを意味し、追加の腫瘍は、原発腫瘍と同じ又は類似のがん細胞を含む。がんを有する対象における転移を発症するリスクを低減させるための方法が、本明細書に記載されている。

【0291】

「追加の転移を発症するリスク」という語句は、原発腫瘍及び原発腫瘍から遠隔の部位での 1 つ以上の追加の腫瘍を有する対象（1 つ以上の追加の腫瘍が、原発腫瘍と同じ又は類似のがん細胞を含む場合）が、原発腫瘍から遠隔の 1 つ以上の更なる腫瘍を発症するリスクを意味し、更なる腫瘍は、原発腫瘍と同じ又は類似のがん細胞を含む。追加の転移を発症するリスクを低減させるための方法が、本明細書に記載されている。

【0292】

マルチキナーゼ阻害剤（MKI）又は標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、BRAF阻害剤、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、ALK阻害剤、ROS1阻害剤、MET阻害剤、アロマターゼ阻害剤、RAF阻害剤、RET阻害剤、又はRas阻害剤）によるがんを有する対象の治療は、がんにおけるRas経路遺伝子、Ras経路タンパク質、又はそれらの発現若しくは活性若しくはレベルの調節不全をもたらし得る。例えば、Bhingee et al., Oncotarget 8:27155-27165, 2017、Chang et al., Yonsei Med. J. 58:9-18, 2017、及びLopez-Delisle et al., doi:10.1038/s41388-017-0039-5, Oncogene 2018を参照されたい。

10

【0293】

マルチキナーゼ阻害剤又は標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、BRAF阻害剤、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、ALK阻害剤、ROS1阻害剤、MET阻害剤、アロマターゼ阻害剤、RAF阻害剤、RET阻害剤、又はRAS阻害剤）と組み合わせたSOS1阻害剤によるがんを有する対象の治療は、単剤療法としてのSOS1阻害剤、又は単剤療法としてのマルチキナーゼ阻害剤若しくは標的特異的キナーゼ阻害剤による同じ対象又は類似の対象の治療と比較して、治療効果を高めることができる。例えば、Tang et al., doi:10.1038/modpathol.2017.109, Mod. Pathol. 2017、Andreucci et al., Oncotarget 7:80543-80553, 2017、Nelson-Taylor et al., Mol. Cancer Ther. 16:1623-1633, 2017、及びKato et al., Clin. Cancer Res. 23:1988-1997, 2017を参照されたい。

20

【0294】

本明細書では、がん（例えば、本明細書に記載されるがんのいずれか）を有し、マルチキナーゼ阻害剤（MKI）又は標的特異的キナーゼ阻害剤（例えば、Ras阻害剤、BRAF阻害剤、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、ALK阻害剤、ROS1阻害剤、MET阻害剤、アロマターゼ阻害剤、RAF阻害剤、RET阻害剤、又はRas阻害剤）（例えば、単剤療法として）を以前に投与された対象を治療する方法であって、対象に、（i）有効量の式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を単独療法として、又は（ii）有効量の式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、及び有効量の以前に投与されたMKI若しくは以前に投与された標的特異的キナーゼ阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。

30

【0295】

哺乳動物細胞におけるSOS1活性を阻害するための方法であって、哺乳動物細胞を式（I）の化合物と接触させることを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビトロである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボであり、本方法は、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、SOS1活性を有する哺乳動物細胞を有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、哺乳動物細胞は、哺乳動物がん細胞である。いくつかの実施形態では、哺乳動物がん細胞は、本明細書に記載される任意のがんである。いくつかの実施形態では、哺乳動物がん細胞は、Ras経路関連がん細胞である。

40

【0296】

哺乳動物細胞におけるRas活性を阻害するための方法であって、哺乳動物細胞を式（I）の化合物と接触させることを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビトロである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボであり、本方法は、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、Ras活性を有する哺乳動物細胞を有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、哺乳動物細胞

50

胞は、哺乳動物がん細胞である。いくつかの実施形態では、哺乳動物がん細胞は、本明細書に記載される任意のがんである。いくつかの実施形態では、哺乳動物がん細胞は、Ras経路関連がん細胞である。

【0297】

哺乳動物細胞におけるSOS1-Ra（例えば、KRas、HRas及び／又はNRas）タンパク質-タンパク質相互作用を阻害するための方法であって、哺乳動物細胞を式（I）の化合物と接触させることを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビトロである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボであり、本方法は、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、SOS1-Ra（例えば、KRas、HRas及び／又はNRas）タンパク質-タンパク質相互作用を有する哺乳動物細胞を有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、哺乳動物細胞は、哺乳動物がん細胞である。いくつかの実施形態では、哺乳動物がん細胞は、本明細書に記載される任意のがんである。いくつかの実施形態では、哺乳動物がん細胞は、Ras経路関連がん細胞である。

10

【0298】

哺乳動物細胞におけるRas経路活性を阻害するための方法であって、哺乳動物細胞を式（I）の化合物と接触させることを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビトロである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボであり、本方法は、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、Ras経路活性を有する哺乳動物細胞を有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、哺乳動物細胞は、哺乳動物がん細胞である。いくつかの実施形態では、哺乳動物がん細胞は、本明細書に記載される任意のがんである。いくつかの実施形態では、哺乳動物がん細胞は、Ras経路関連がん細胞である。

20

【0299】

本明細書で使用される場合、「接触させること」という用語は、インビトロ系又はインビボ系における示される部分を一緒にすることを指す。例えば、SOS1タンパク質を本明細書に提供される化合物と「接触させる」ことは、SOS1タンパク質を有するヒトなどの対象への本明細書に提供される化合物の投与、及び例えば、SOS1タンパク質を含有する哺乳動物細胞又は精製調製物を含有する試料中に本明細書に提供される化合物を導入することを含む。

30

【0300】

本明細書では、インビトロ又はインビボで哺乳動物細胞の増殖を阻害する方法であって、哺乳動物細胞を、有効量の、本明細書に定義される式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその薬学的組成物と接触させることを含む、方法もまた提供される。

【0301】

「有効量」という語句は、そのような治療を必要としている対象に投与されたときに、（i）Ras経路関連疾患若しくは障害（Ras経路関連がんなど）を治療するか、（ii）特定の疾患、状態、若しくは障害のうちの1つ以上の症状を減衰、改善、若しくは排除するか、又は（iii）本明細書に記載される特定の疾患、状態、若しくは障害のうちの1つ以上の症状の発症を遅延させるために十分である。式（I）の化合物の量、又はそのような量に対応するであろうその薬学的に許容される塩は、特定の化合物、疾患状態及びその重症度、治療を必要としている対象の個性（例えば、体重）などの要因に応じて変動するであろうが、それにもかかわらず、当業者によって日常的に決定され得る。

40

【0302】

薬学的組成物

薬品として用いられる場合、その薬学的に許容される塩を含む、式（I）の化合物は、薬学的組成物の形態で投与され得る。これらの組成物は、薬学的分野で周知の方法で調製

50

され得、局所又は全身治療が所望されるかどうか、及び治療される領域に応じて、様々な経路によって投与され得る。投与は、局所（経皮、表皮、眼、並びに鼻腔内、膣、及び直腸送達を含む粘膜を含む）、肺（例えば、噴霧器によるものを含む粉末又はエアロゾルの吸入又は吹送による、気管内又は鼻腔内）、経口又は非経口であり得る。経口投与は、1日1回又は1日2回（B I D）投与のために製剤化された剤形を含み得る。非経口投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、又は注射若しくは注入、あるいは頭蓋内、例えば、髄腔内又は脳室内投与を含む。非経口投与は、単回ボラス用量の形態であり得るか、又は例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所投与用の薬学的組成物及び製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液体、及び粉末を含むことができる。従来の薬学的担体、水性基剤、粉末基剤又は油性基剤、増粘剤などが、必要となるか又は望ましい場合がある。

10

【0303】

本発明では、活性成分として、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する、薬学的組成物もまた提供される。例えば、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を使用して調製された薬学的組成物。いくつかの実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。本明細書に提供される組成物を作製する際に、活性成分は、典型的には、賦形剤と混合されるか、賦形剤によって希釈されるか、又は例えば、カプセル、サッシェ、紙、若しくは他の容器の形態でそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、又は媒体として作用する固体、半固体、又は液体物質であり得る。したがって、組成物は、例えば、最大10重量%の活性化合物、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射溶液、並びに滅菌包装粉末を含有する、錠剤、丸薬、粉末、舐剤、サッシェ、カシェ剤、エリキシル、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル（固体として、又は液体媒体内）、軟膏の形態であり得る。いくつかの実施形態では、組成物は、経口投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、組成物は、固形経口製剤である。いくつかの実施形態では、組成物は、錠剤又はカプセルとして製剤化される。

20

【0304】

本明細書では、薬学的に許容される担体とともに、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する、薬学的組成物が更に提供される。式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含有する薬学的組成物は、従来の薬学的配合技法に従って、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を薬学的担体と密接に混合することによって調製され得る。担体は、所望の投与経路（例えば、経口、非経口）に応じて、多種多様な形態をとることができる。いくつかの実施形態では、組成物は、固形経口組成物である。

30

【0305】

好適な薬学的に許容される担体は、当該技術分野で周知である。これらの薬学的に許容される担体のうちのいくつかの説明は、米国製薬協会及び英国薬剤師会によって発行されたThe Handbook of Pharmaceutical Excipientsに見出すことができる。

40

【0306】

薬学的組成物を製剤化する方法は、Lieberman et alによって編集された、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3、Avis et alによって編集された、Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2、及びLieberman et alによって編集され、Marcel Dekker, Incによって発行された、Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2などの多数の刊行物に記載されている。

50

【0307】

経口剤形で組成物を調製する際に、通常の薬学的媒体のうちのいずれかが用いられ得る。したがって、懸濁液、エリキシル、及び溶液などの液体経口調製物については、好適な担体及び添加剤は、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、安定剤、着色剤などを含み、粉末、カプセル、及び錠剤などの固形経口調製物については、好適な担体及び添加剤は、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などを含む。好適な結合剤は、限定するものではないが、デンプン、ゼラチン、グルコース又はベータラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカント、又はオレイン酸ナトリウムなどの天然及び合成ガム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊薬は、限定するものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含む。固形経口調製物はまた、主要な吸収部位を調節させるように、糖などの物質でコーティングされるか、又は腸溶コーティングされ得る。非経口投与については、担体は、通常、滅菌水で構成され、他の成分が、溶解性又は保存性を増加させるために添加され得る。注射懸濁液又は溶液もまた、適切な添加剤とともに水性担体を利用して調製され得る。本明細書の薬学的組成物は、投薬単位、例えば、錠剤、カプセル、粉末、注射、小さじ一杯など当たり、本明細書に記載される有効用量を送達するために必要な活性成分の量含有するであろう。

10

【0308】

式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組成物は、単位剤形で製剤化され得、各投薬は、約5～約1,000mg（1g）、より通常は、約100mg～約500mgの活性成分含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の対象のための単位投薬として好適な物理的に別々の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤と関連して、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質（すなわち、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩）含有する。

20

【0309】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約5mg～約50mgの活性成分含有する。

【0310】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約50mg～約500mgの活性成分含有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約10mg、約20mg、約80mg、又は約160mgの活性成分含有する。

30

【0311】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物は、約500mg～約1,000mgの活性成分含有する。

【0312】

式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の1日の投薬は、1日当たり成人当たり1.0～10,000mg、又はそれ以上、若しくはその中の任意の範囲の広い範囲にわたって変動し得る。経口投与については、組成物は、好ましくは、治療される対象への投薬の症候性調整のために、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、160、200、250、及び500ミリグラムの活性成分含有する錠剤の形態で提供される。有効量の薬物は、通常、1日当たり、体重の約0.1mg/kg～約1000mg/kgの投薬レベル、又はその中の任意の範囲で供給される。好ましくは、範囲は、1日当たり、体重の約0.5～約500mg/kg、又はその中の任意の範囲である。一例では、範囲は、1日当たり、体重の約0.1～約50.0mg/kg、又はその中の任意の量若しくは範囲であり得る。別の例では、範囲は、1日当たり、体重の約0.1～約15.0mg/kg、又はその中の任意の範囲であり得る。なお別の例では、範囲は、1日当たり、体重の約0.5～約7.5mg/kg、又はその中の任意の量若しくは範囲であり得る。式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩含有する薬学的組成物は、1日当たり1～4回の

40

50

レジメンで、又は1日1回の用量で投与され得る。

【0313】

活性化合物は、広い投薬範囲にわたって有効であり得、一般に、薬学的に有効な量で投与される。投与される最適な投薬は、当業者によって容易に決定され得る。したがって、実際に投与される化合物の量は、通常、医師によって決定され、投与方法、投与される実際の化合物、調製物の強度、治療される状態、及び疾患状態の進行を含む、関連する状況に従って変動するであろうことを理解されるであろう。加えて、対象の応答、年齢、体重、食事、投与時間、及び対象の症状の重症度を含む、治療されている特定の対象と関連する要因が、投薬を調整する必要性をもたらすであろう。

【0314】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約1mg/kg～約100mg/kgの範囲の量で投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、約1mg/kg～約20mg/kg、約5mg/kg～約50mg/kg、約10mg/kg～約40mg/kg、約15mg/kg～約45mg/kg、約20mg/kg～約60mg/kg、又は約40mg/kg～約70mg/kgの量で投与され得る。いくつかの実施形態では、そのような投与は、1日1回又は1日2回（BID）投与であり得る。

【0315】

当業者は、好適な、既知で、かつ一般に受け入れられている細胞及び／又は動物モデルを使用するインビボ及びインビトロ試験の両方が、所与の障害を治療又は予防する試験化合物の能力を予測することを認識するであろう。

【0316】

当業者は更に、健康な対象及び／又は所与の障害に罹患している対象におけるヒト初の用量範囲及び有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床及び医療分野で周知の方法に従って完了され得ることを認識するであろう。

【0317】

本明細書では、例えば、有効量の本明細書に提供される化合物を含む薬学的組成物を含有する、1つ以上の容器を含む、がんなどのRas経路関連疾患又は障害の治療に有用な薬学的キットが提供される。そのようなキットは、所望される場合、例えば、当業者に容易に明白となるように、1つ以上の薬学的に許容される担体を伴う容器、追加の容器などの様々な従来の薬学的キット構成要素のうちの1つ以上を更に含むことができる。インサート又は標識のいずれかとして、投与される構成要素の量、投与のためのガイドライン、及び／又は構成要素を混合するためのガイドラインを示す指示もまた、キットに含まれ得る。

【実施例】

【0318】

略語

°C = 摂氏温度

¹H NMR = プロトン核磁気共鳴スペクトル

ACN又はMeCN = アセトニトリル

AcOH = 酢酸

Boc = tert-ブトキシカルボニル

con. = 濃度

d = ダブレット

DAST = 三フッ化ジエチルアミノ硫黄

DCM = ジクロロメタン

DIPEA又はDIEA = N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF = N, N-ジメチルホルムアミド

DMF-DMA = ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

DMSO = ジメチルスルホキシド

D P P A = ジフェニルホスホリルアジド	
E D C I = 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド	
E t = エチル	
E t O A c 又は E A = 酢酸エチル	
E t O H = メタノール	
E S I = エレクトロスプレーイオン化	
g = グラム (複数可)	
H A T U = (1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ ロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート、ヘキサフルオ ロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム	10
h r = 時間 (複数可)	
H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C = 高速液体クロマトグラフィー	
I P A = 2 - プロパノール	
L C M S = 液体クロマトグラフ - 質量スペクトル	
M = 質量	
M T B A = メチル t e r t - ブチルエーテル	
m / z = 質量対電荷比	
M e = メチル	
M e C N = アセトニトリル	20
M e O H = メタノール	
M e O N a = ナトリウムメトキシド	
m g = ミリグラム (複数可)	
m L = ミリリットル	
m m o l = ミリモル (複数可)	
m o l = モル (複数可)	
M S = 質量スペクトル	
N B S = N - プロモスクシンイミド	
o b s d . = 観察された	
P d (O A c) ₂ = 酢酸パラジウム (I I)	30
P d (d p p f) C l ₂ = (1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パ ラジウム (I I) ジクロリド	
P E = 石油エーテル	
p p m = 1 0 0 万分率	
r t = 室温	
s = シングレット	
S P h o s - P d - G 3 = (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 (I I) メタン スルホネート	
T f = トリフルオロメタンスルホニル	40
T 3 P = 無水プロピルホスホン化合物	
t = トリプレット	
T B A F = フッ化テトラブチルアンモニウム	
T E A = トリエチルアミン	
T F A = トリフルオロ酢酸	
T H F = テトラヒドロフラン	
T L C = 薄層クロマトグラフィー	
U P C C = ウльтраパフォーマンスクロマトグラフィー	
[0 3 1 9]	
材料及び方法	50

その塩を含む、本明細書に提供される化合物は、既知の有機合成技術を使用して調製され得、多数の可能な合成経路のうちのいずれかに従って合成され得る。

【0320】

本明細書に提供される化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で行われ得る。好適な溶媒は、反応が行われる温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲の温度で、出発物質（反応物質）、中間体、又は生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒又は2つ以上の溶媒の混合物中で実行され得る。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒は、当業者によって選択され得る。

【0321】

本明細書に提供される化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、並びに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定することができる。保護基の化学は、例えば、Protecting Group Chemistry, 1st Ed., Oxford University Press, 2000、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Ed., Wiley-Interscience Publication, 2001、及びPetursson, S. et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 74 (11), 1297 (1997)に見出すことができる。

【0322】

反応は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法に従ってモニタリングされ得る。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H 若しくは ^{13}C ）、赤外線分光法、分光測光法（例えば、UV-可視光）、質量分光法などの分光学的手段によって、又は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー質量分析（LCMS）、若しくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィー方法によってモニタリングされ得る。化合物は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（"Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" K. F. Blom, et al., J. Comb. Chem. 6 (6), 874 (2004)、順相シリカクロマトグラフィー、及び超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を含む、様々な方法によって当業者により精製され得る。

【0323】

反応は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法に従ってモニタリングされ得る。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H 若しくは ^{13}C ）、赤外線分光法、分光測光法（例えば、UV-可視光）、質量分光法などの分光学的手段によって、又は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー質量分析（LCMS）、若しくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィー方法によってモニタリングされ得る。化合物は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（"Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" K. F. Blom, et al., J. Comb. Chem. 6 (6), 874 (2004)、順相シリカクロマトグラフィー、及び超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を含む、様々な方法によって当業者により精製され得る。

【0324】

全ての溶媒及び試薬は、別途示されない限り、商業的供給源から入手し、更に精製することなく使用した。無水溶媒を購入し、供給されたとおりに使用した。反応を、UVランプ（254 nm）及び KMnO_4 染色を用いて可視化する薄層クロマトグラフィー（TLC）によってモニタリングした。NMRスペクトルは、400 MHzで動作するBruker Neo 400 M分光計で得た。化学シフトは、示される溶媒中のテトラメチシラ

ン共鳴から百万分率（ δ ）で報告される。LC-質量スペクトルを、Welch Biomateカラム（C18、 $2.7\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 50\text{mm}$ ）又はwaters H-Class SQD2システムを使用して、Agilent 1260-6125B単一四重極質量分析計で取得した。検出は、DAD（ 254nm 及び 210nm 及び 280nm ）によって行った。キラルHPLCは、Daicel chiralpak AD-H（ $5\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 250\text{mm}$ ）、Daicel chiralpak OD-H（ $5\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 250\text{mm}$ ）、Daicel chiralpak IG-3（ $3\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 150\text{mm}$ ）、Chiral Technologies Europe AD-3（ $3\mu\text{m}$ 、 $3.0\times 150\text{mm}$ ）及びTrefoil（商標）Technology Trefoil（商標）AMY1（ $2.5\mu\text{m}$ 、 $3.0\times 150\text{mm}$ ）他の指定されたカラム上の塩基含有下で、Waters acquity UPC2システム又は他の指定されたカラム上で行った。検出は、DAD（ 254nm ）によって行った。分取HPLCは、Welch XB-C18カラム（ $5\mu\text{m}$ 、 $21.2\times 150\text{mm}$ ）を使用して、GILSON Trilution LCシステム上で行った。フラッシュクロマトグラフィーは、Welch WelFlashフラッシュカラム（ $40\sim 63\mu\text{m}$ ）を使用して、Biotage Isolera Primeシステム上で実施した。合成される化合物は、別途指定されない限り、全て95%以上の純度を有する。

10

20

30

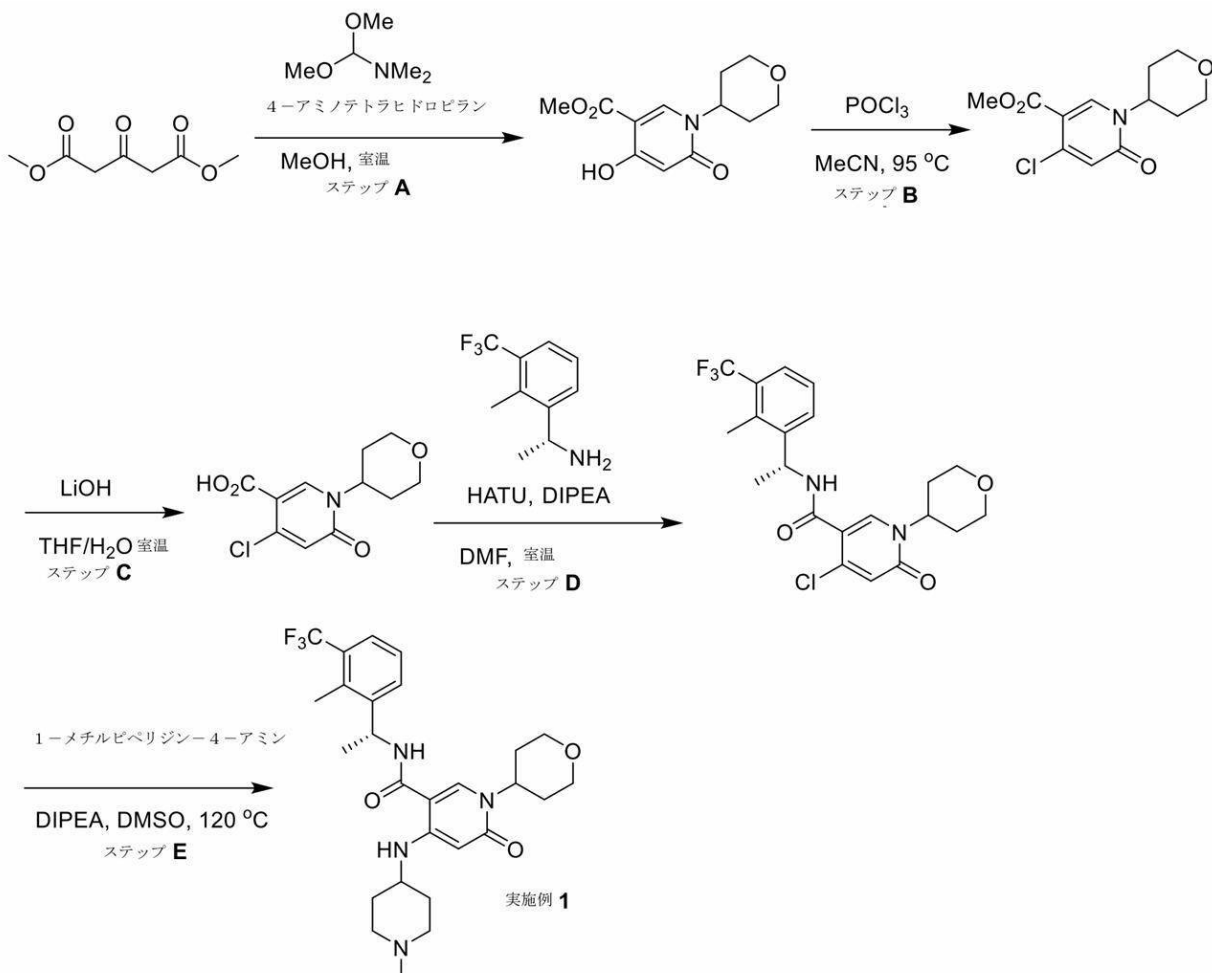
40

50

【0325】

実施例1：（R）-N-（1-（2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化14】



ステップA：メチル4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン-3-カルボキシレート

MeOH (30 mL) 中のジメチル3-オキソペンタンジオエート (7.83 g、44.9 mmol、6.6 mL) の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6.43 g、53.9 mmol、7.2 mL) を添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。4-アミノテトラヒドロピラン (5.00 g、49.4 mmol) を添加し、得られた混合物を24時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (3.6 g、収率31%) を得た。MS obsd. (ESI+) 254.1 [M+H]⁺。

【0326】

ステップB：メチル4-クロロ-6-オキソ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン-3-カルボキシレート

アセトニトリル (15 mL) 中のメチル4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン-3-カルボキシレート (2.0 g、7.9 mmol) の溶液に、オキシ塩化リン (32.7 g、213 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を95℃で6時間攪拌した。次いで、混合物を真空下で濃縮した。残留物をNa₂CO₃水溶液で処理し、EtOAc (3×40 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (960 mg、収率45%) を得た。MS obsd. (ESI+) ³⁵Cl / ³⁷Cl 272.1 / 274.1 [M+H]⁺。

【0327】

ステップC：4-クロロ-6-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

THF (15.0 mL) 及びH₂O (5.0 mL) 中のメチル4-クロロ-6-オキソ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン-3-カルボキシレート (2.0 g、7.36 mmol) 及びLiOH (264 mg、11.0 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、混合物を真空下で濃縮した。残留物をH₂O (100 mL) 中に溶解させ、pHを約3に調整した。混合物をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (1.82 g、粗製物) を得た。この物質を更に精製することなく後続のステップで使用する。MS obsd. (ESI+) 258.1 [M+H]⁺。

【0328】

ステップD：(R)-4-クロロ-N- (1- (2-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) -6-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

DMF (50 mL) 中の4-クロロ-6-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (1.80 g、粗製物、7.0 mmol と仮定) の溶液に、HATU (4.0 g、10.5 mmol) を添加し、混合物を30分間攪拌した。次いで、(R)-1- (2-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル) エタン-1-アミン (2.10 g、10.5 mmol) 及びDIPEA (2.70 g、20.9 mmol) を添加し、混合物を1時間攪拌した。反応物をH₂Oでクエンチし、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の0~6%のMeOHで溶出) によって精製して、表題化合物 (3.0 g) を得た。MS obsd. (ESI+) ³⁵Cl / ³⁷Cl 443.5 / 445.2 [M+H]⁺。

【0329】

ステップE：(R)-N- (1- (2-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) -4- ((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -6-オキソ-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサ

ミド（実施例 1）：

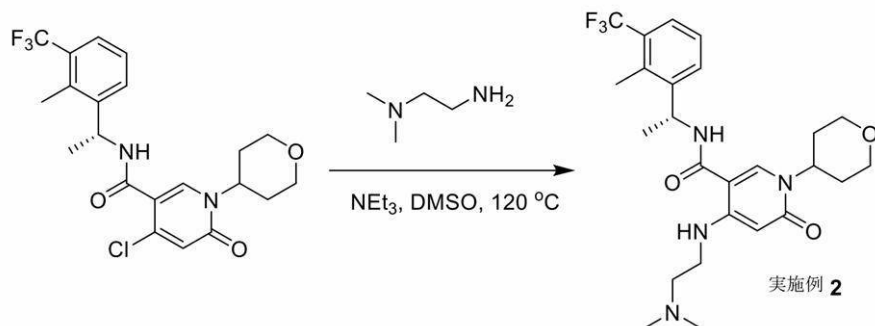
DMSO（4.2 mL）中の（R）-4-クロロ-N-（1-（2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（206 mg、0.47 mmol）及び1-メチルピペリジン-4-アミン（80 mg、0.70 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（142 mg、1.4 mmol）を添加した。反応物をマイクロ波反応器中の密封バイアル中で120℃で10時間攪拌した。次いで、混合物を水で希釈し、EtOAc（4×30 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の20～30%のMeOHで溶出）によって精製して、表題化合物（150 mg、収率61%）を得た。MS obsd. (ESI+) 521.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.75 (1H), 8.12 (2H), 7.71 (1H), 7.59 (1H), 7.43 (1H), 5.34 (1H), 5.26 (1H), 4.86 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.22 (1H), 2.56 (2H), 2.46 (3H), 2.13 (3H), 2.05 (4H), 1.83 (2H), 1.66 (2H), 1.45 (3H), 1.41-1.27 (2H)。

10

【0330】

実施例 2：（R）-4-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）-N-（1-（2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

20



30

DMSO（1.5 mL）中の（R）-4-クロロ-N-（1-（2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（67 mg、0.15 mmol）及びN',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン（20 mg、0.23 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（46 mg、0.45 mmol）を添加した。反応物をマイクロ波反応器中の密封管中で120℃で6時間攪拌した。次いで、混合物をH₂Oで希釈し、EtOAc（4×30 mL）で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の5～10%のMeOHで溶出）、続いて分取HPLC（MeCN／0.1%のNH₄HCO₃水溶液）によって精製して、（R）-4-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）-N-（1-（2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（19.7 mg、収率26%）を得た。MS obsd. (ESI+) 495.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.71 (1H), 8.07 (2H), 7.71 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.32 (1H), 5.21 (1H), 4.86 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.04 (2H), 2.46 (3H), 2.38 (2H), 2.11 (6H), 2.05 (2H), 1.65 (2H), 1.45 (3H)。

40

【0331】

50

以下の実施例は、(R)-4-クロロ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドから開始して、使用されるアミン試薬を変化させる、実施例2と同様の方法で合成することができる。

【表7-1】

実施例番号	化合物の構造	名称	使用されるアミン試薬	MS obsd(ES I+)[M+ H] ⁺
3		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		507.2
4		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		507.2
5		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((R)-1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		521.2
6		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((S)-1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		521.2

10

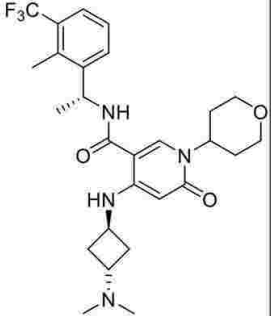
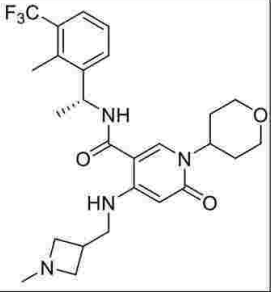
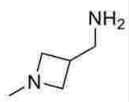
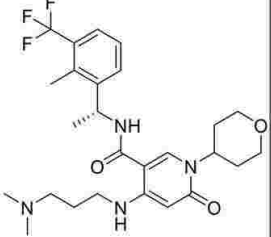
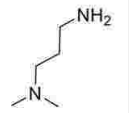
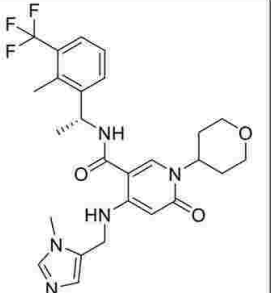
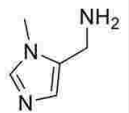
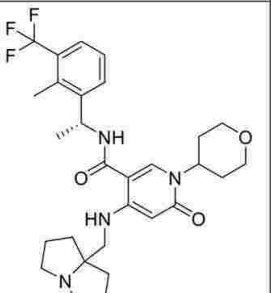
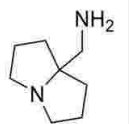
20

30

40

50

【表 7 - 2】

7		4-(((1r,3R)-3-(ジメチルアミノ)シクロブチル)アミノ)-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(2-メチル-3-(1,6-ジヒドロピリジン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		521.2
8		(R)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-オキソ-1-(2-メチル-3-(1,6-ジヒドロピリジン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		507.5
9		(R)-4-(((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(2-メチル-3-(1,6-ジヒドロピリジン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		509.6
10		(R)-4-(((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(2-メチル-3-(1,6-ジヒドロピリジン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		518.2
11		(R)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-4-(((1-(2-メチル-3-(1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)amino)-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-oxo-1-(2-メチル-3-(1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxamide		547.3

【0332】

実施例 12 : (R) - N - (1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - (メチルアミノ) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

10

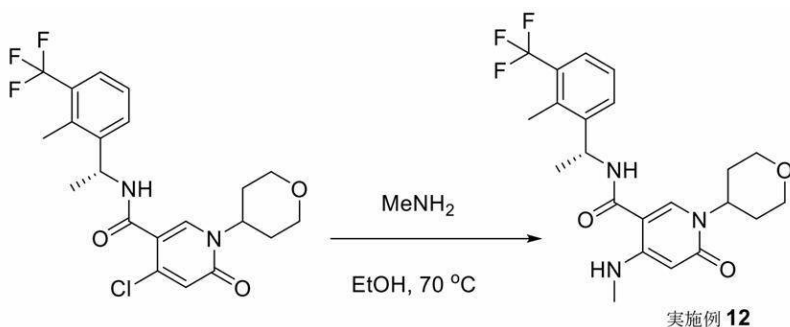
20

30

40

50

【化 1 6】



10

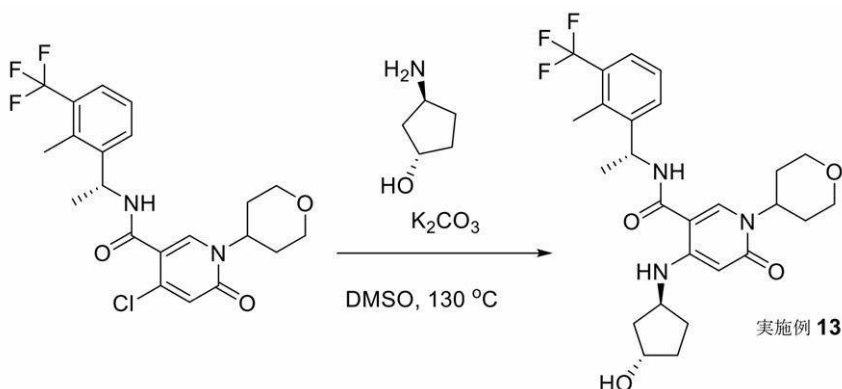
丸底フラスコに、(R)-4-クロロ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (35 mg、0.079 mmol) 及びメチルアミン (EtOH 中 33%、1 mL) を添加し、混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を分取 HPLC (ACN/水/0.1% NH₄CO₃) によって精製して、表題化合物 (20.3 mg、収率 58%) を得た。MS obsd. (ESI+) 438.5 [M+H]⁺。

【0333】

実施例 13：4-((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

20

【化 1 7】



30

DMSO (2 mL) 中の (R)-4-クロロ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (50 mg、0.11 mmol) の混合物に、(1S, 3S)-3-アミノシクロペンタノール (11.4 mg、0.11 mmol)、及び炭酸カリウム (46.8 mg、0.34 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波加熱下 130 °C で 1 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、EtOAc (6 mL) で希釈した。有機混合物を H₂O (4 mL × 3) 及びブライン (4 mL × 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (アセトニトリル：0.1% NH₄HCO₃ (水中) = 10% ~ 95%) によって精製して、表題化合物 (15.8 mg、収率 28%) を得た。MS obsd. (ESI+) 508.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (1H), 8.12 (2H), 7.70 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.31 (1H), 5.19 (1H), 4.87 (1H), 4.56 (1H), 4.16 (1H), 4.02 (2H), 3.78 (1H), 3.48 (2H), 2.45 (3H), 2.17-1.98 (3H), 1.93 (1H), 1.87-1.74 (1H), 1.6

40

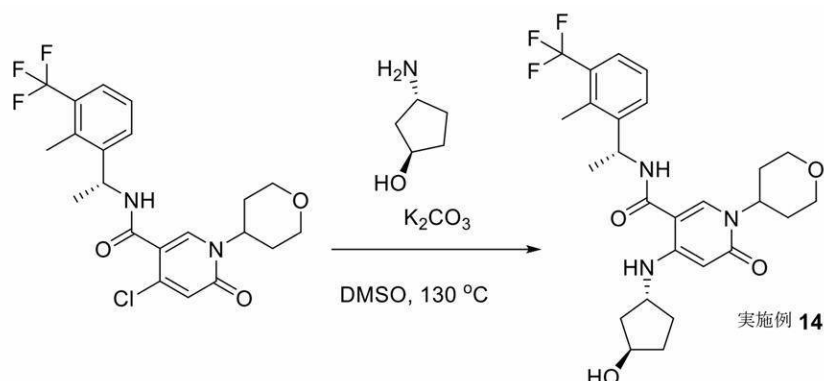
50

6 (2H), 1.50 (1H), 1.44 (3H), 1.33-1.25 (1H)。

【0334】

実施例14：4-((1R, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-N-(R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化18】



10

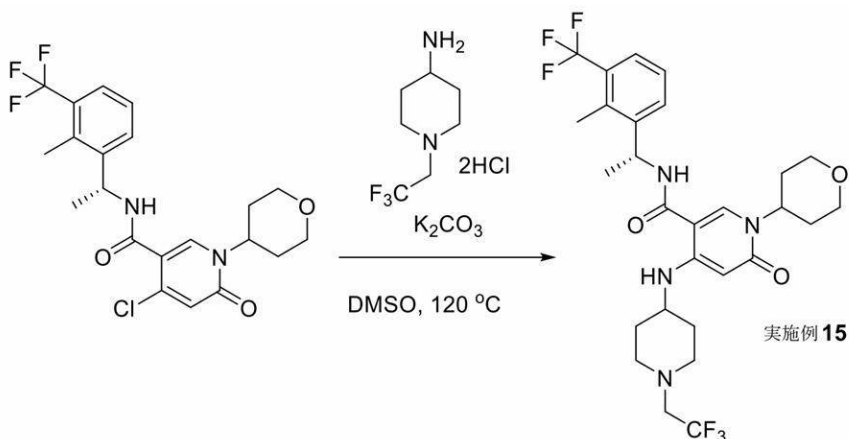
(1S, 3S)-3-アミノシクロペンタノールの代わりに(1R, 3R)-3-アミノシクロペンタノールを使用して、実施例13と類似の手順に従って調製した。MS o b s d. (ESI+) 508.4 [M+H]⁺。

20

【0335】

実施例15：(R)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化19】



30

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-アミン、二塩酸塩(57.60mg、0.23mmol)及び炭酸カリウム(62.4mg、0.45mmol)をDMSO(5mL)中に室温で溶解させ、混合物をこの温度で5分間攪拌した。次いで、(R)-4-クロロ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(50mg、0.11mmol)を混合物に添加した。得られた溶液を120℃で24時間攪拌した。次いで、混合物を水(50mL)に注ぎ、EtOAc(30mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(DCM中の0%~10%のMeOH)によって精製して、表題化合物(6.30mg、収率4%)を得た。MS

40

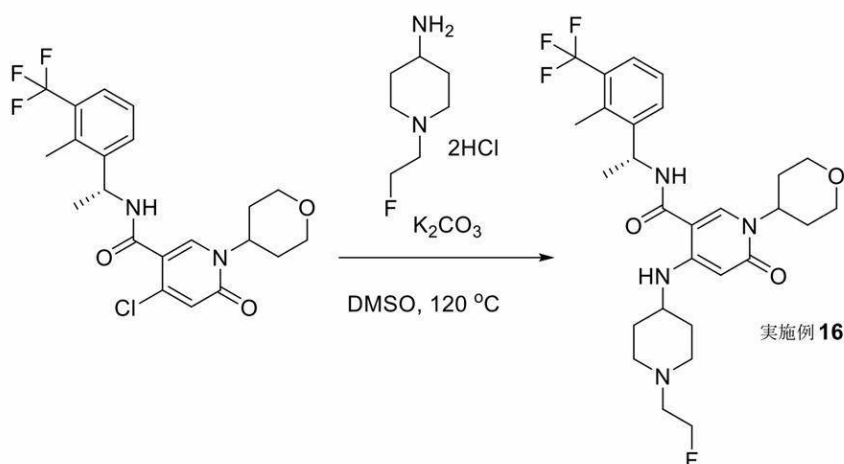
50

o b s d. (ESI+) 589.6 [M+H]⁺.

【0336】

実施例16：(R)-4-((1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化20】



10

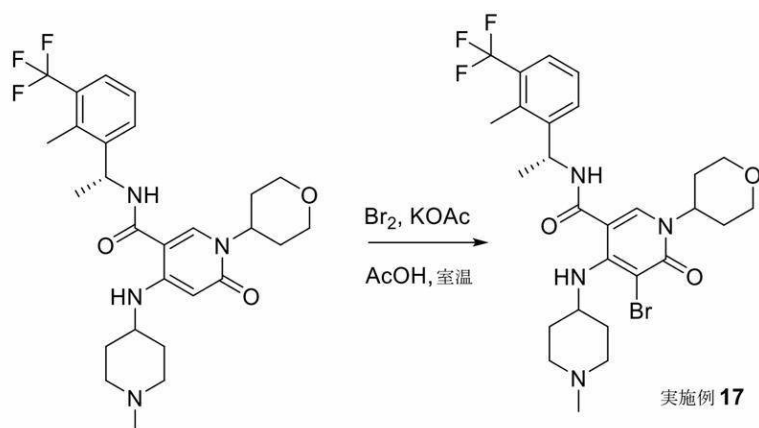
20

1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-アミン二塩酸塩を使用して、実施例15と類似の手順に従って調製した。MS o b s d. (ESI+) 553.7 [M+H]⁺.

【0337】

実施例17：(R)-5-ブromo-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化21】



30

40

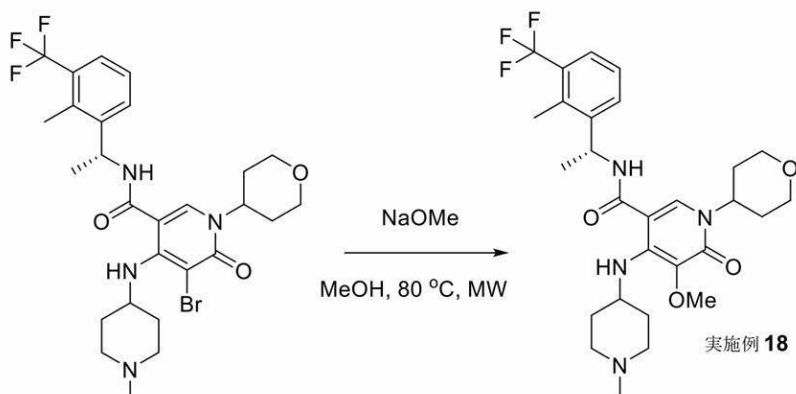
AcOH (5 mL) 中の (R)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (200 mg、0.38 mmol) の溶液に、分子臭素 (92 mg、0.57 mmol) 及び酢酸カリウム (57 mg、0.57 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を分取 TLC (10:1のDCM:MeOHで溶出) によって精製して、表題化合物 (120 mg、収率53%) を得た。MS o b s d. (ESI+) ⁷⁹Br / ⁸¹Br 599.2 / 601.2 [M+H]⁺.

50

【0338】

実施例 18：(R)-5-メトキシ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化22】



10

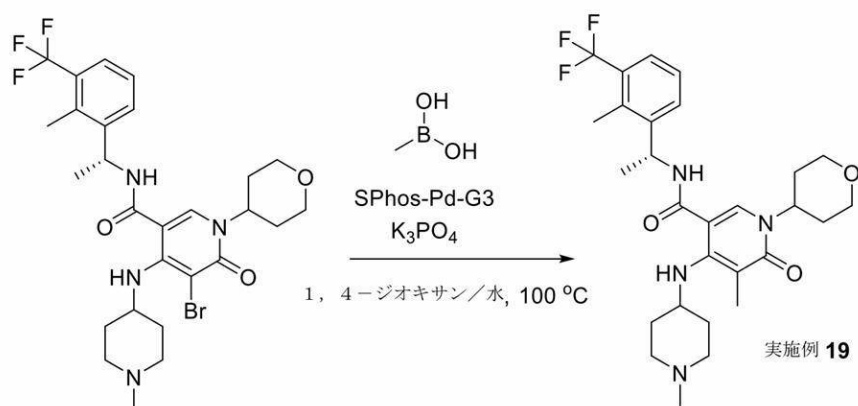
MeOH (3.0 mL) 中の (R)-5-ブロモ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (40 mg、0.066 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド (72 mg、1.33 mmol) を室温で添加した。反応物をマイクロ波反応器中の密閉管中で 80 °C で 2 時間加熱した。次いで、混合物を飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 2% の MeOH で溶出) によって精製して、表題化合物 (7.0 mg、収率 18%) を得た。MS obsd. (ESI+) 551.3 [M+H]⁺。

20

【0339】

実施例 19：(R)-5-メチル-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化23】



40

水 (0.2 mL) 及び 1,4-ジオキサン (0.8 mL) 中の (R)-5-ブロモ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (40 mg、0.06

50

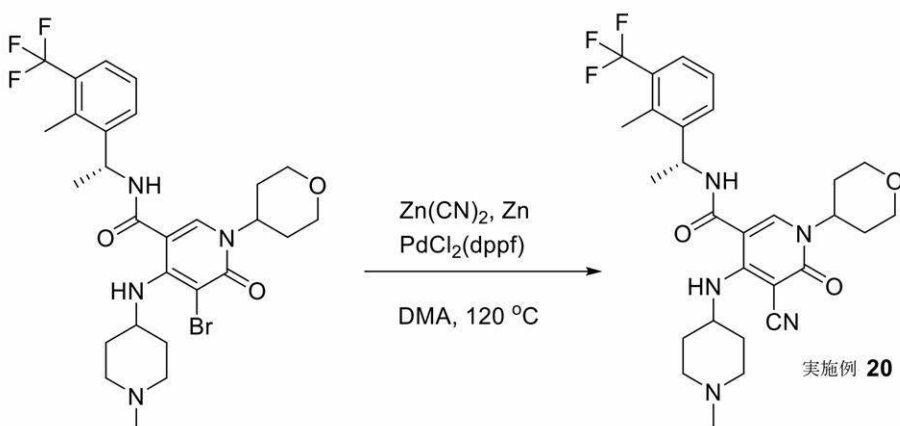
6 mmol) の溶液に、SPhos-Pd-G3 (10.4 mg、0.013 mmol) 及びメチルボロン酸 (12 mg、0.2 mmol) を室温で添加した。密閉管中で混合物を 100 °C で 16 時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物を分取 TLC (DCM 中の 10 % の MeOH)、続いて分取 HPLC (ACN / 水 / 0.1 % の NH₄ HCO₃) によって精製して、表題化合物 (2.25 mg、収率 6 %) を得た。MS obsd. (ESI+) 535.6 [M+H]⁺。

【0340】

実施例 20: (R)-5-シアノ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

【化 24】



20

N,N-ジメチルアセトアミド (0.99 mL) 中の (R)-5-ブromo-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (50 mg、0.08 mmol) の溶液に、シアン化亜鉛 (29.3 mg、0.25 mmol)、亜鉛粉末 (0.5 mg、0.08 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂ (18 mg、0.025 mmol) を室温で添加した。次いで、反応混合物を、N₂ 雰囲気下で、120 °C で 4 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM / MeOH = 10 / 1)、続いて分取 HPLC (ACN / 水 / 0.1 % NH₄ HCO₃) によって精製して、表題化合物 (4 mg、収率 9 %) を得た。MS obsd. (ESI+) 546.2 [M+H]⁺。

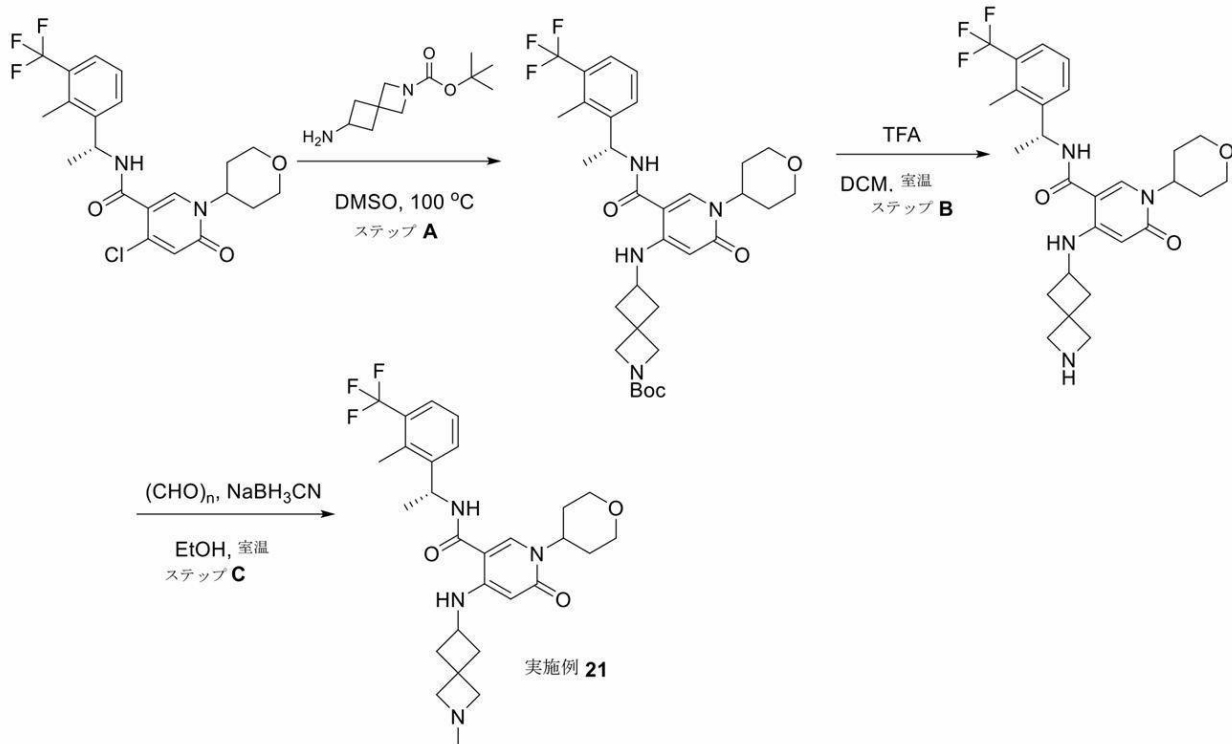
30

【0341】

実施例 21: (R)-4-((2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 2 5】



10

20

ステップ A : *tert*-ブチル (R) - 6 - ((5 - ((1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート

DMSO (1 mL) 中の (R) - 4 - クロロ - N - (1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg 、 0 . 11 mmol) 及び *tert*-ブチル 6 - アミノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (71 mg 、 0 . 34 mmol) の混合物をマイクロ波管に密封し、16 時間 100 °C まで加熱した。混合物を水 (80 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 20 % の MeOH で溶出) によって精製して、表題化合物 (65 mg 、 収率 93 %) を得た。MS obsd . (ESI +) 619 . 7 (M + H) ⁺。

30

40

【 0 3 4 2 】

ステップ B : (R) - 4 - ((2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) アミノ) - N - (1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

TFA (5 . 0 mL) 及び DCM (5 . 0 mL) 中の *tert*-ブチル (R) - 6 - ((5 - ((1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (65 mg 、 0 . 11 mmol) の混合物を、室温で 30 分間攪拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を水 (50 mL) で希釈し、得られた混合物を重炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH 約 10 に調整した。水相を、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (48 mg 、 粗製物) を得た。化合物を更に精製することなく使用した。MS obsd . (ESI +) 519 . 6 (M + H) ⁺。

50

【0343】

ステップC：(R)-4-((2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

EtOH (5 mL) 中の (R)-4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (48 mg、粗製物、0.09 mmol と仮定)、パラホルムアルデヒド (27 mg) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (29 mg、0.46 mmol) の混合物を、室温で16時間攪拌した。次いで、得られた混合物を氷水に注ぎ、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取TLC (DCM中の10%のMeOH) によって精製して、表題化合物 (24 mg、収率50%) を得た。MS obsd. (ESI+) 533.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (1H), 8.21 (1H), 8.15 (1H), 7.70 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.36-5.24 (1H), 5.13 (1H), 4.85 (1H), 4.02 (4H), 3.86 (2H), 3.76-3.66 (1H), 3.47 (2H), 2.74-2.57 (5H), 2.46 (3H), 2.03 (4H), 1.65 (2H), 1.45 (3H)。

10

20

【0344】

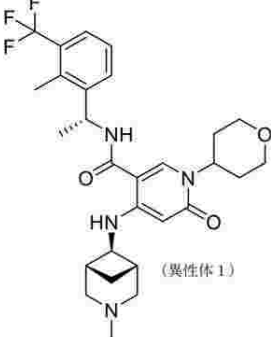
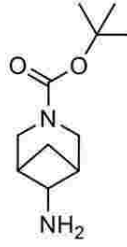
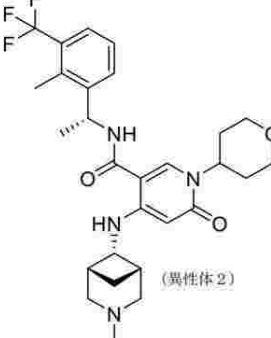
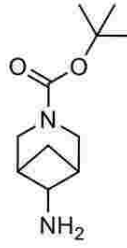
以下の実施例は、(R)-4-クロロ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドから開始して、ステップAで使用するアミン試薬を修飾する、実施例21 (ステップA~C) と同様の方法で合成することができる。

30

40

50

【表 8 - 1】

実施例番号	化合物の構造	化合物名(ジアステレオマーを得て分離した場合の分析キラル UPCC 保持時間)	使用されるアミン試薬	MS obsd(ES I+)[M+H] ⁺
22	 (異性体 1)	N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられたジアステレオマー1) 分析的キラル UPCC:(カラム:OD-3, 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.7 分		533.2
23	 (異性体 2)	N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられたジアステレオマー2) 分析的キラル UPCC:(カラム:OD-3, 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=2.4 分		533.2

10

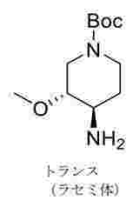
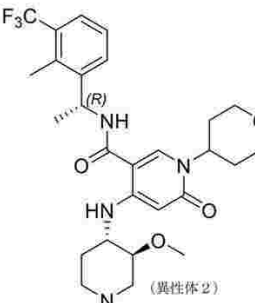
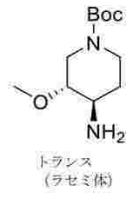
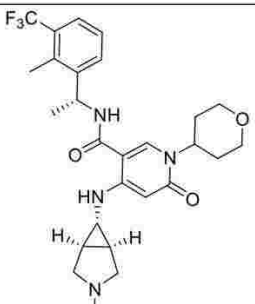
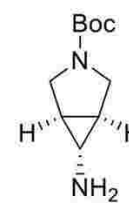
20

30

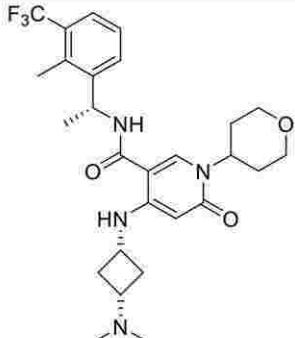
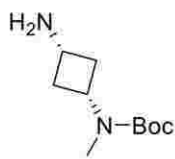
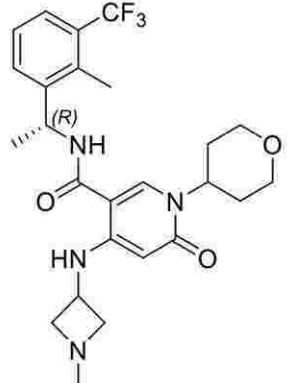
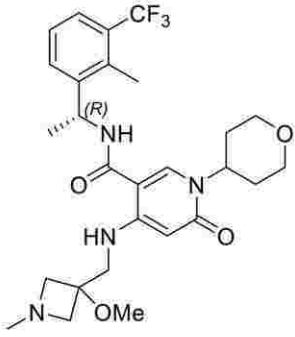
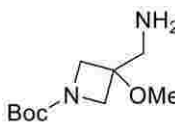
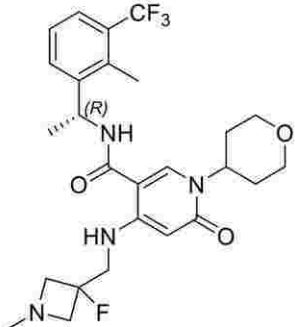
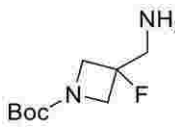
40

50

【表 8 - 2】

24		4-(((3R,4R)-3-メトキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられた異性体 1) 分析的キラル UPCC:(カラム:OD-3、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH3)、温度 40℃)保持時間=1.3 分		551.2	10
25		4-(((3S,4S)-3-メトキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられた異性体 2) 分析的キラル UPCC:(カラム:OD-3、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH3)、温度 40℃)保持時間=2.9 分		551.2	20
26		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		519.6	40

【表 8 - 3】

27		4-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジメチルアミノ)シクロブチル)アミノ)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキسامイド		521.2
28		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキسامイド		493.5
29		(<i>R</i>)-4-(((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)- <i>N</i> -(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキسامイド		537.7
30		(<i>R</i>)-4-(((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)- <i>N</i> -(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキسامイド		525.7

10

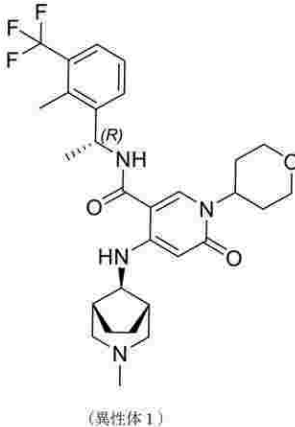
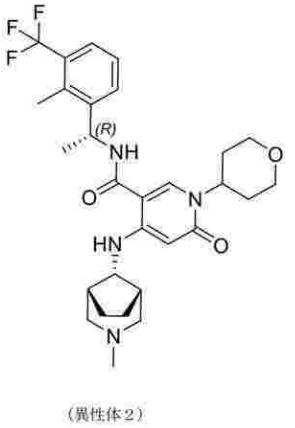
20

30

40

50

【表 8 - 4】

31	 (異性体1)	N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,8s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられたジアステレオマー1) 分析的キラル UPCC:(カラム: セルロース-SC、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間 =1.1 分		547.5
32	 (異性体2)	N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,8r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられたジアステレオマー2) 分析的キラル UPCC:(カラム: セルロース-SC、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間 =1.5 分		547.5

10

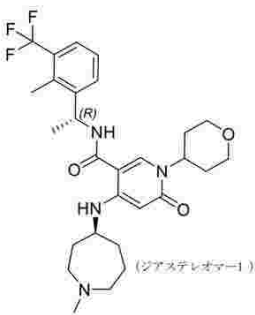
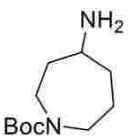
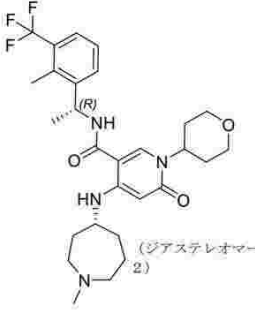
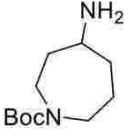
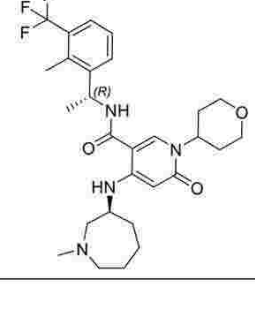
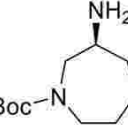
20

30

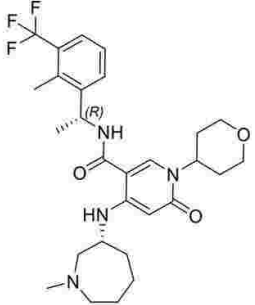
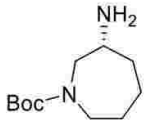
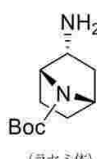
40

50

【表 8 - 5】

33		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((S)-1-メチルアゼパン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられたジアステレオマー1) 分析的キラル UPCC:(カラム: セルロース-SC、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH3)、温度 40℃)保持時間 =2.8 分		535.5	10
34		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((R)-1-メチルアゼパン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられたジアステレオマー2) 分析的キラル UPCC:(カラム: セルロース-SC、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH3)、温度 40℃)保持時間 =3.2 分		535.6	20
35		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((S)-1-メチルアゼパン-3-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		535.7	40

【表 8 - 6】

36		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((R)-1-メチルアゼパン-3-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド		535.7
37		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,2R,4S)-7-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられたジアステレオマー1) 分析的キラル UPCC:(カラム:AS-3、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH3)、温度 40℃)保持時間=2.6 分		533.6
38		N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1S,2S,4R)-7-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられたジアステレオマー2) 分析的キラル UPCC:(カラム:AS-3、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH3)、温度 40℃)保持時間=0.9 分		533.6

10

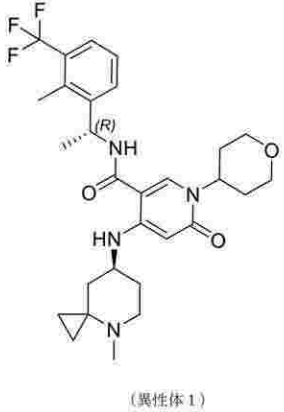
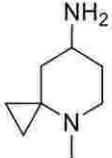
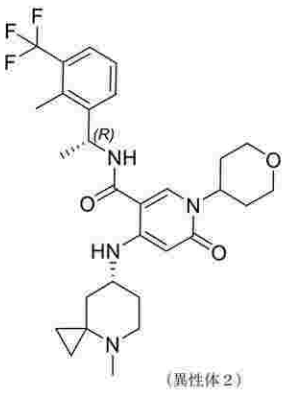
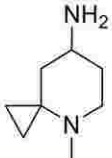
20

30

40

50

【表 8 - 7】

39	 (異性体1)	N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((S)-4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられたジアステレオマー1) 分析的キラル UPCC:(カラム:(R, R)Whelk-O1、4.6x100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の0.2%7M NH3)、温度 40℃)保持時間=1.8 分		547.5	10
40	 (異性体2)	N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((R)-4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(任意に割り当てられたジアステレオマー2) 分析的キラル UPCC:(カラム:(R, R)Whelk-O1、4.6x100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の0.2%7M NH3)、温度 40℃)保持時間=2.1 分		547.5	20

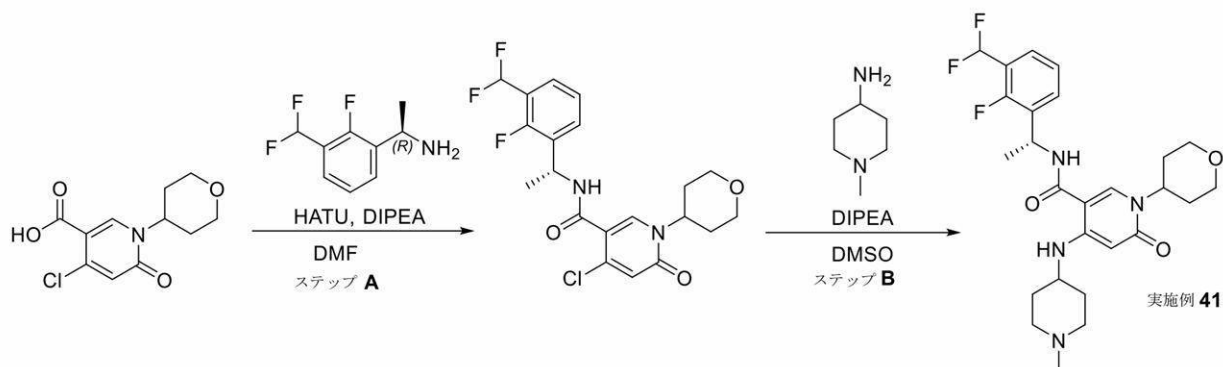
30

【0345】

実施例 41 : (R) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

40

【化 2 6】



10

ステップ A : (R) - 4 - クロロ - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

DMF (10 . 0 m L) 中の (R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - アミン (531 m g 、 2 . 81 m m o l) の溶液に、HATU (1 . 1 g 、 2 . 81 m m o l) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、4 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (482 m g 、 1 . 87 m m o l) 及び DIPEA (725 m g 、 5 . 61 m m o l) を混合物に添加し、室温で 1 時間攪拌した。粗反応混合物を、0 . 097 m m o l スケールで同一の条件下で実行した別個の反応からの混合物と組み合わせた。組み合わせた反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。次いで、有機層を水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、更なる精製なしで使用する表題化合物 (840 m g 、粗製物) を得た。

20

MS obsd . (ESI+) ³⁵Cl / ³⁷Cl 429 . 5 / 431 . 2 [M+H]⁺。

【0346】

ステップ B : (R) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、

30

【化 2 7】



40

DMSO (4 . 0 m L) 中の 1 - メチルピペリジン - 4 - アミン (107 m g 、 0 . 93 m m o l) の溶液を、DIPEA (121 m g 、 0 . 93 m m o l) 及び (R) - 4 - クロロ - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン

50

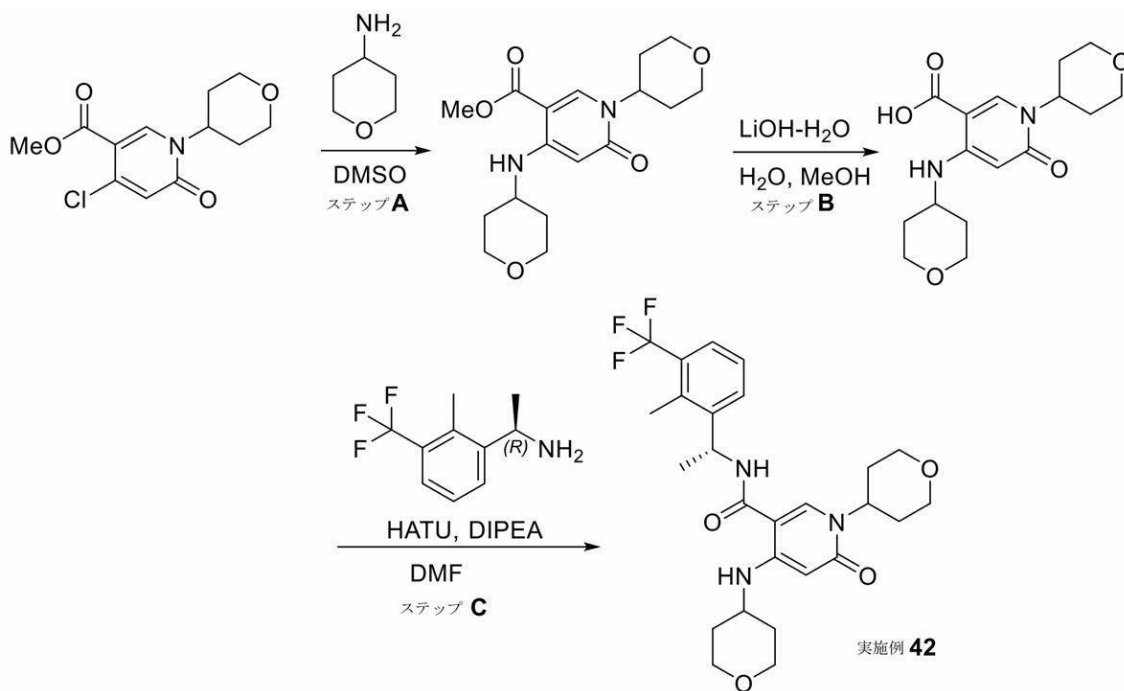
−3−カルボキサミド（100mg、粗製物、0.23mmolと仮定）を添加した。反応物を、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を、0.058mmolスケールで同一の条件下で実行した別個の反応からの粗物質と組み合わせた。組み合わせた反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の10%のMeOHで溶出）によって精製して、表題化合物（31mg、収率20%）を得た。MS obsd. (ESI+) 507.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.77 (1H), 8.14–8.10 (2H), 7.63 (1H), 7.53 (1H), 7.37–7.10 (2H), 5.35–5.27 (2H), 4.87 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.23 (1H), 2.59 (2H), 2.16 (3H), 2.10–1.99 (4H), 1.84 (2H), 1.66 (2H), 1.49 (3H), 1.40–1.30 (2H)。

10

【0347】

実施例42: (R)−N−(1−(2−メチル−3−(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)−6−オキソ−1−(テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イル)−4−((テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イル)アミノ)−1,6−ジヒドロピリジン−3−カルボキサミド

【化28】



20

30

ステップA: メチル6−オキソ−1−(テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イル)−4−((テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イル)アミノ)−1,6−ジヒドロピリジン−3−カルボキシレート

40

DMSO (2mL) 中のメチル4−クロロ−6−オキソ−1−(テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イル)−1,6−ジヒドロピリジン−3−カルボキシレート (100mg、0.37mmol) の溶液に、テトラヒドロピラン−4−アミン (186mg、1.84mmol) を添加した。反応物を105℃で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM (3×30mL) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取TLC (DCM/MeOH=15/1) によって精製して、メチル6−オキソ−1−(テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イル)−4−((テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イル)アミノ)−1,6−ジヒドロピリジン−3−カルボキシレート (120mg、収率96%) を得た。MS obsd. (ESI+) 337.3 [M+H]⁺。

50

【0348】

ステップB：6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

MeOH（4 mL）及び水（1 mL）中のメチル6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（126 mg、0.37 mmol）の溶液に、LiOH・H₂O（30.6 mg、0.74 mmol）を室温で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を1 MのHCl水溶液で酸性化し、DCM（3×30 mL）で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（115 mg、粗製物）を得、これを更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI+) 323.3 [M+H]⁺。

10

【0349】

ステップC：（R）-N-（1-（2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（実施例42）：

20

【化29】



実施例 42

30

DMF（5 mL）中の6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（115 mg、組成物、0.35 mmolと仮定）及びHATU（176 mg、0.46 mmol）の溶液に、DIPEA（138 mg、1.07 mmol）を室温で添加した。反応物を室温で10分間攪拌した。反応混合物に（R）-1-（2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エタン-1-アミン（94 mg、0.46 mmol）を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、この混合物に水を添加し、混合物をDCM中に抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の0%～15%のMeOHで溶出）、続いて分取HPLC（ACN／水／0.1% NH₄HCO₃）によって精製して、（R）-N-（1-（2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（79.4 mg）を得た。MS obsd. (ESI+) 508.5 [(M+H)⁺]

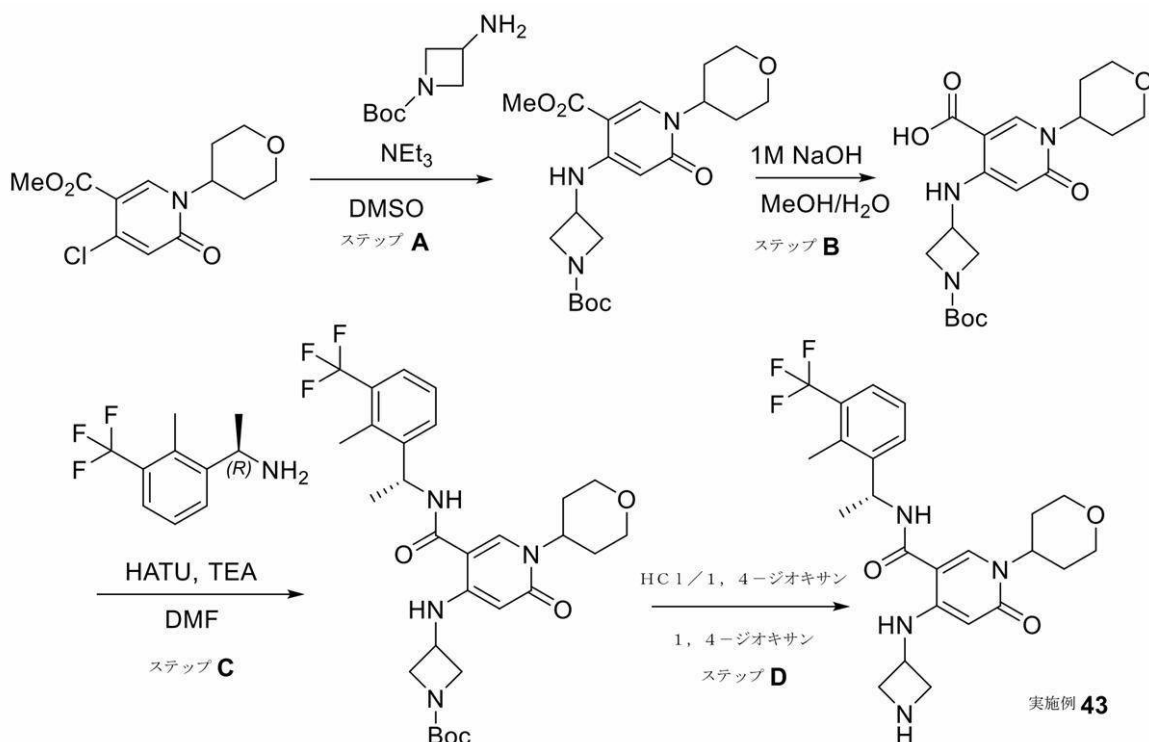
40

【0350】

実施例43：（R）-4-（アゼチジン-3-イルアミノ）-N-（1-（2-メチル

50

－ 3 － （トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－ 6 －オキソ－ 1 －（テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル）－ 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド
【化 3 0】



10

20

ステップ A：メチル 4－（（1－（tert－ブトキシカルボニル）アゼチジン－ 3－イル）アミノ）－ 6－オキソ－ 1－（テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル）－ 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキシレート

DMSO（3 mL）中の tert－ブチル 3－アミノアゼチジン－ 1－カルボキシレート（475 mg、2.76 mmol）、メチル 4－クロロ－ 6－オキソ－ 1－テトラヒドロピラン－ 4－イル－ピリジン－ 3－カルボキシレート（250 mg、0.92 mmol）、及びトリエチルアミン（279 mg、2.76 mmol）の混合物をマイクロ波管に密封した。得られた混合物をマイクロ波反応器中で 120℃まで 2 時間加熱した。次いで、混合物を水で希釈し、EtOAc（80 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PE 中の 30～100% の EA で溶出）によって精製して、表題化合物（260 mg、収率 69%）を得た。MS obsd.（ESI+）408.5 [(M+H)+]。

30

【0351】

ステップ B：4－（（1－（tert－ブトキシカルボニル）アゼチジン－ 3－イル）アミノ）－ 6－オキソ－ 1－（テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル）－ 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボン酸

MeOH（5 mL）及び THF（5 mL）中のメチル 4－（（1－（tert－ブトキシカルボニル）アゼチジン－ 3－イル）アミノ）－ 6－オキソ－ 1－（テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル）－ 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキシレート（260 mg、0.64 mmol）の混合物に、1 M NaOH（1.0 M、6.38 mL）を添加した。得られた混合物を、室温で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を水（50 mL）で希釈し、1 M の HCl 水溶液で pH 約 3 に調整した。得られた混合物を EtOAc（80 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（220 mg、粗製物）を得た。この物質を更に精製することなく次のステップで使用した。MS obsd.（ESI+）394.5 [(M+H)+]。

40

【0352】

ステップ C：tert－ブチル（R）－ 3－（（5－（（1－（2－メチル－ 3－（ト

50

リフルオロメチル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

DMF (8.0 mL) 中の (R) - 1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタン - 1 - アミン (112 mg、0.55 mmol)、4 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (180 mg、粗製物、0.45 mmol と仮定) 及び トリエチルアミン (93 mg、0.91 mmol) の混合物に、HATU (261 mg、0.69 mmol) を部分ごとに添加した。得られた混合物を、室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、続いて Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM 中の 10% の MeOH) によって精製して、表題化合物 (100 mg、収率 37%) を得た。MS obsd. (ESI+) 579.7 [(M+H)⁺].

10

【0353】

ステップ D: (R) - 4 - (アゼチジン - 3 - イルアミノ) - N - (1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 43)

20

【化 31】



実施例 43

30

1, 4 - ジオキサン (0.5 mL) 中の tert - ブチル (R) - 3 - ((5 - ((1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.17 mmol) の混合物に、HCl / 1, 4 - ジオキサン (4 M、0.43 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を 7 M のアンモニア / メタノール溶液で中和した。混合物を再び真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC (ACN / 水 / 0.1% NH₄HCO₃) によって精製して、表題化合物 (13.1 mg、収率 15%) を得た。MS obsd. (ESI+) 479.5 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.80 (1H), 8.40 (1H), 8.15 (1H), 7.71 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.36 - 5.29 (1H), 5.00 (1H), 4.86 (1H), 4.10 (1H), 4.02 (2H), 3.67 (2H), 3.47 (2H), 3.28 - 3.19 (2H), 2.47 (3H), 2.09 - 1.99 (2H), 1.66 (2H), 1.46 (3H).

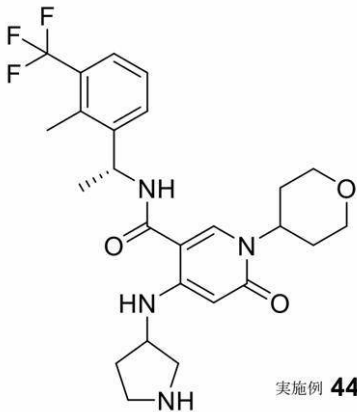
40

【0354】

実施例 44: N - ((R) - 1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル

50

）エチル）－６－オキソ－４－（ピロリジン－３－イルアミノ）－１－（テトラヒドロ－
 ２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド
 【化３２】



10

ステップAでtert-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートを使用し
 て、実施例43に類似の方法で調製した。MS obsd. (ESI+) 493.5 [(
 M+H)⁺]。

【0355】

実施例45：（R）－４－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）アミノ）－N
 －（１－（２－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－６－オキソ－
 １－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カル
 ボキサミド

20

30

40

50

10



乾燥DMF（50 mL）中のメチル4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（850 mg、3.36 mmol）及び1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-（トリフルオロメチルスルホニル）メタンスルホンアミド（1.80 g、5.04 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（1.39 g、10.08 mmol）を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、混合物を100 mLのDCMで3回抽出した。組み合わせた有機層を水（4×100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム（PE中の0～40%のEAで溶出）上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、更なる精製なしで使用した表題化合物（1.01 g、純度約71%）を得た。MS obsd.（ESI+）386.5 [(M+H)⁺]。

50

ステップB：メチル4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

DMSO (1 mL) 中のメチル6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (200 mg、純度約71%、0.36 mmolと仮定) の溶液に、tert-ブチル4-アミノ-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (334 mg、1.56 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で120℃で3.5時間攪拌した。次いで、混合物を水でクエンチし、DCM (3×80 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (3×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の0~10%のMeOHで溶出) によって精製して、不純な表題化合物 (125 mg、純度約46%) を得、これを更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI+) 450.5 [(M+H)⁺]

10

【0357】

ステップC：リチウム4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

MeOH (5 mL) 及び水 (1 mL) 中のメチル4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (125 mg、純度約46%、0.27 mmolと仮定) の溶液に、水酸化リチウム (10 mg、0.42 mmol) を添加した。混合物を、室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗表題化合物 (120 mg、粗製物) を得た。粗生成物を更に精製することなく次のステップで使用した。MS obsd. (ESI+) 436.5 [(M+H)⁺]

20

【0358】

ステップD：tert-ブチル(R)-4-メチル-4-((5-((1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

DMF (5 mL) 中のリチウム4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (120 mg、粗製物) の溶液に、HATU (157 mg、0.41 mmol) を添加した。混合物を室温で20分間攪拌した。次いで、((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン (84 mg、0.41 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (107 mg、0.82 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、DCM (3×80 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (3×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の0~10%のMeOHで溶出) によって精製して、不純な表題化合物 (155 mg、純度約67%) を得た。化合物を更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI+) 621.7 [(M+H)⁺]

40

【0359】

ステップE：(R)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((4-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

DCM (5 mL) 中のtert-ブチル(R)-4-メチル-4-((5-((1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキ

50

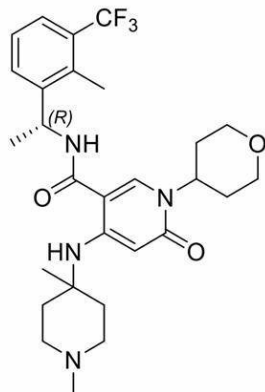
ソー１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１５５ｍｇ、純度約６７％）の溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を添加した。混合物を、室温で１時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗表題化合物（１３０ｍｇ、粗製物）を得た。粗生成物を更に精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）５２１．６〔（Ｍ＋Ｈ）⁺〕。

【０３６０】

ステップＦ：（Ｒ）－４－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－６－オキソ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（実施例４５）

10

【化３４】



20

実施例 45

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の粗製（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－４－（（４－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－６－オキソ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（１３０ｍｇ、粗製物）の溶液に、パラホルムアルデヒド（７５ｍｇ）を添加した。混合物を室温で１５分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（９４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１６時間攪拌した。反応物を水によりクエンチし、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をＮａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～２０％のＭｅＯＨで溶出）、続いて分取ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水／０．０５％ＮＨ₄ＨＣＯ₃）によって精製して、表題化合物（５３ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）５３５．６〔（Ｍ＋Ｈ）⁺〕。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆）δ：８．７５（１Ｈ），８．１８（１Ｈ），８．００（１Ｈ），７．７２（１Ｈ），７．５９（１Ｈ），７．４４（１Ｈ），５．３４（１Ｈ），５．３１（１Ｈ），４．８１（１Ｈ），４．０１（２Ｈ），３．４７（２Ｈ），２．４６（３Ｈ），２．３８（２Ｈ），２．０５－１．８７（９Ｈ），１．６６（２Ｈ），１．５

30

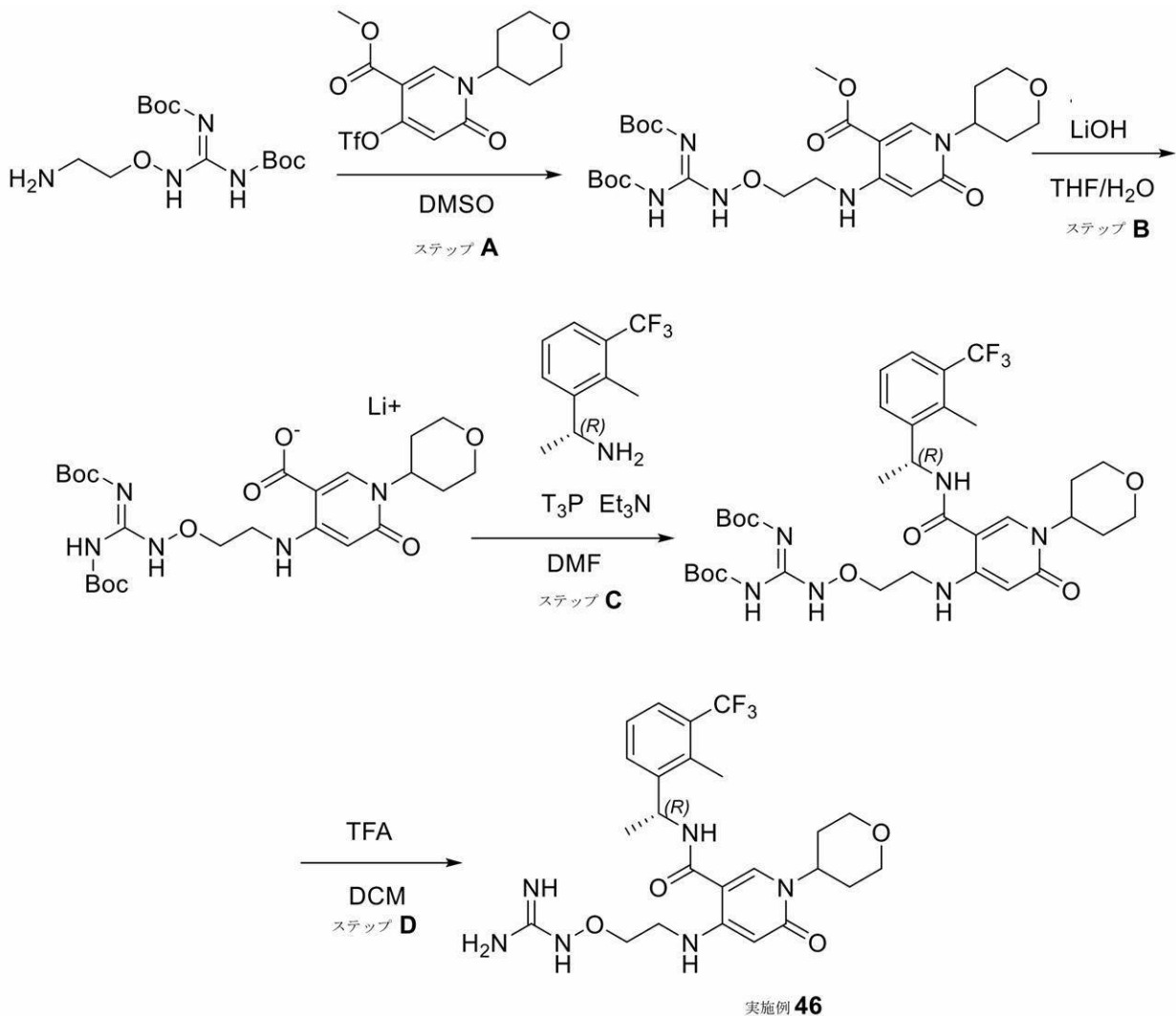
40

【０３６１】

実施例４６：（Ｒ）－４－（（２－（グアニジノオキシ）エチル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－６－オキソ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド

50

【化 3 5】



ステップ A：メチル 4-((5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-9,9-ジメチル-7-オキソ-3,8-ジオキサ-4,6-ジアザデク-5-エン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

DMSO (2 mL) 中のメチル 6-オキソ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-((トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ピリジン-3-カルボキシレート (60 mg、0.16 mmol) の溶液に、[N,N'-ジ-((tert-ブトキシカルボニル))-2-アミノエトキシグアニジン (100 mg、0.31 mmol、J. Med. Chem. 2010, 53, 1843~1856 に記載の手順に従って調製した) を室温で添加した。反応物を 80℃ で 2 時間攪拌した。混合物を DCM (3×15 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、0.2 mmol スケールで実施した反応からの粗物質と組み合わせ、組み合わせた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0%~10% の MeOH で溶出) を介して精製して、表題化合物 (206 mg) を得た。MS obsd. (ESI+) 554.5 [(M+H)⁺]。

【0362】

ステップ B：リチウム 4-((5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-9,9-ジメチル-7-オキソ-3,8-ジオキサ-4,6-ジアザデク-5-エン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

THF / H₂O (4 : 1、2.5 mL) 中のメチル 4-((5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-9,9-ジメチル-7-オキソ-3,8-ジオキサ-4,6-ジアザデク-5-エン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (200 mg、0.36 mmol) の溶液に、LiOH・H₂O (29.6 mg、0.72 mmol) を添加した。反応物を室温で10時間攪拌した。次いで混合物を真空中で濃縮して、粗表題化合物 (190 mg) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。MS obsd. (ESI⁺) 540.5 [(M+H)⁺]。

【0363】

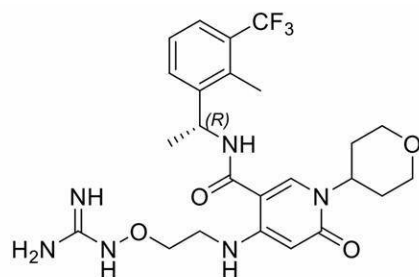
ステップC: tert-ブチル N-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-[2-[[5-[[[(1R)-1-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル]-2-オキソ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピリジル]アミノ]エトキシアミノ]メチレン]カルバメート

DMF (3 mL) 中のリチウム 4-((5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-9,9-ジメチル-7-オキソ-3,8-ジオキサ-4,6-ジアザデク-5-エン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (190 mg、粗製物) の溶液に、トリエチルアミン (143 mg、1.41 mmol)、(R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン (85 mg、0.42 mmol)、及び 2,4,6-トリプロピル-1,3,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド (酢酸エチル中50重量%、443 mg、0.70 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。この混合物に水 (30 mL) を添加し、混合物を DCM (3×20 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 0%~10% の MeOH で溶出) によって精製して、表題化合物 (136 mg) を得た。MS obsd. (ESI⁺): 725.5 [(M+H)⁺]

【0364】

ステップD: (R)-4-((2-(グアニジノオキシ)エチル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 46)

【化 36】



実施例 46

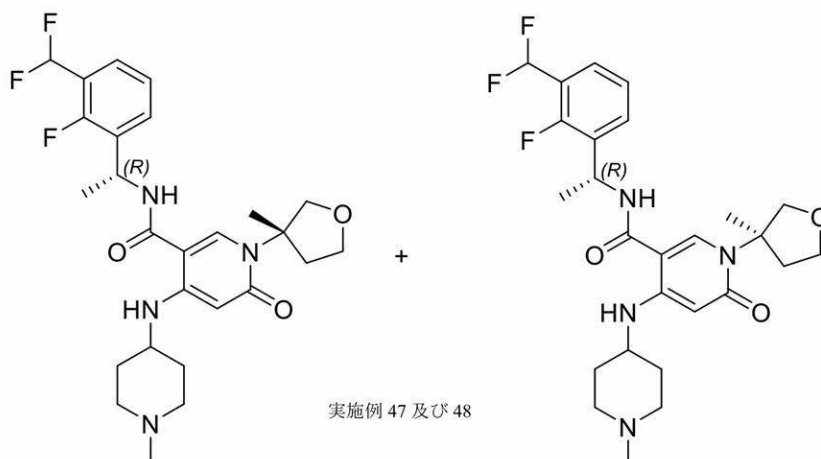
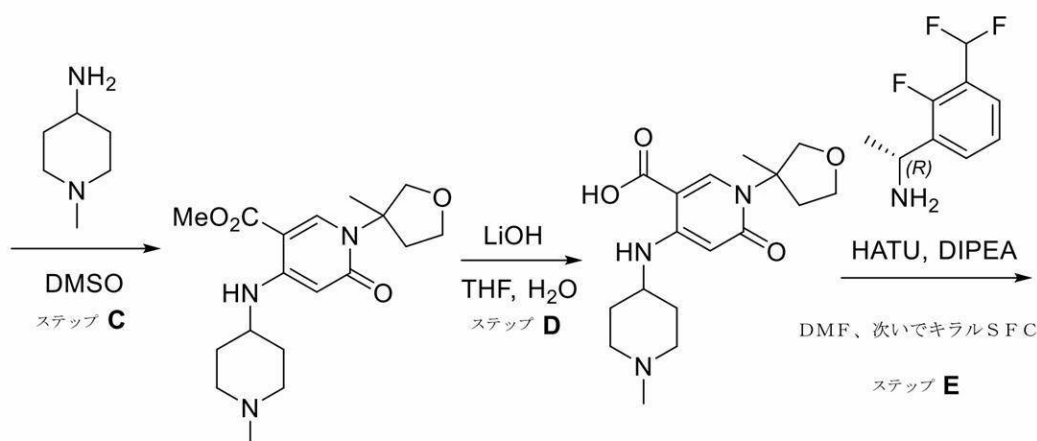
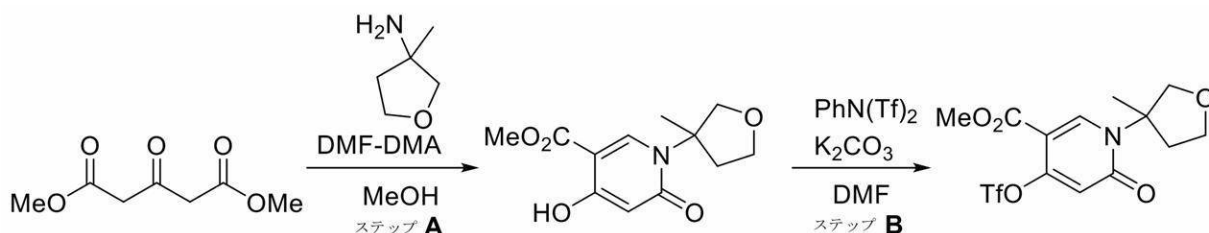
DCM (4.5 mL) 中の tert-ブチル N-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-[2-[[5-[[[(1R)-1-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]カルバモイル]-2-オキソ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピリジル]アミノ]エトキシアミノ]メチレン]カルバメート (126 mg、0.17 mmol、1.0 当量) の溶液に、TFA (1.5 mL) を室温で添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC (ACN/水/0.1% NH₄HCO₃) によって精製して、表題化合物 (46 mg、収率 50%) を得た。MS obsd. (ESI⁺): 525.6 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (40

0 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 8.25 (1H), 8.07 (1H), 7.71 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.32 (1H), 5.24 (1H), 4.98 (2H), 4.86 (1H), 4.34 (2H), 4.02 (2H), 3.72 (2H), 3.47 (2H), 3.15 (2H), 2.46 (3H), 2.12-1.96 (2H), 1.66 (2H), 1.45 (3H)。

【0365】

実施例 47 及び 48：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-((S)-3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-((R)-3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (割り当てられていないジアステレオマー)

【化 37】



ステップ A：メチル 4-ヒドロキシ-1-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

MeOH (10.0 mL) 中のジメチル 3-オキソペンタンジオエート (500 mg、

2.87 mmol) の溶液に、DMF-DMA (411 mg、3.45 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、3-メチルテトラヒドロフラン-3-アミン (334 mg、3.30 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残留物に水を添加し、懸濁液を pH = 11 に調整した。溶液を EtOAc で洗浄した。水相を回収し、飽和クエン酸で酸性化して pH = 4 にした。その後、DCM で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (238 mg、粗製物) を得た。粗物質を更に精製することなく以下のステップで使用した。MS obsd. (ESI+) 254.4 [M+H]⁺。

【0366】

ステップB: メチル 1- (3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) -6-オキソ-4- ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

10

乾燥 DMF (7.5 mL) 中のメチル 4-ヒドロキシ-1- (3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (188 mg、粗製物、0.74 mmol と仮定) 及び PhN(Tf)₂ (398 mg、1.11 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (308 mg、2.23 mmol) を添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 5 mL を添加することによってクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。粗物質を、0.099 mmol スケールで同一の条件下で実行した別個の反応からの粗物質と組み合わせた。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中の 0~20% の EtOAc で溶出) によって精製して、表題化合物 (271 mg) を得た。MS obsd. (ESI+) 386.5 [M+H]⁺。

20

【0367】

ステップC: メチル 4- ((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -1- (3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート:

DMSO (5.0 mL) 中のメチル 1- (3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) -6-オキソ-4- ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (221 mg、0.57 mmol) の溶液に、1-メチルピペリジン-4-アミン (262 mg、2.29 mmol) を添加した。反応物を、80℃で1時間攪拌した。粗物質を、0.065 mmol スケールで同一の条件下で実行した別個の反応からの粗物質と組み合わせた。組み合わせた反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物 (264 mg、粗製物) を白色固体として得た。MS obsd. (ESI+) 350.6 [M+H]⁺。

30

【0368】

ステップD: 4- ((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -1- (3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキソ酸

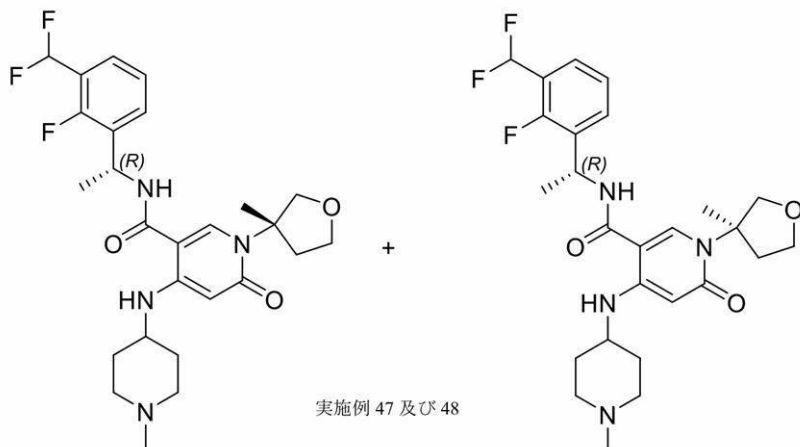
40

H₂O (1.0 mL) 及び THF (3.0 mL) 中のメチル 1- (3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) -6-オキソ-4- ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (239 mg、粗製物、0.68 mmol と仮定) の溶液を LiOH (25 mg、1.03 mmol) に添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。直接的に、混合物を真空下で濃縮した。粗残留物を、0.071 mmol スケールで同一の条件下で実行した別の反応からの粗物質と組み合わせた。残留物を H₂O 中に溶解させ、溶液を HCl 水溶液で pH 約 3 に調整し、混合物を EtOAc で抽出した。次いで、水相を真空中で濃縮して、表題化合物 (250 mg、粗製物) を白色固体として得た。MS obsd. (ESI+) 336.2 [M+H]⁺。

【0369】

50

ステップ E : N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - ((S) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド及び N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - ((R) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 47 及び 48 、 ジアステレオマーは割り当てられていない)
【化 38】



DMF (5 . 0 mL) 中の (R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - アミン (190 mg 、 1 . 01 mmol) の溶液に、HATU (383 mg 、 1 . 01 mmol) を添加し、混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。次いで、4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - (3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (225 mg 、 粗製物、0 . 67 mmol と仮定) 及び DIPEA (347 mg 、 2 . 68 mmol) を添加し、混合物を更に 2 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。次いで、有機層を水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 10 % の MeOH で溶出) を介して精製して、表題化合物 (47 mg 、 0 . 09 mmol) を得た。MS obsd . (ESI+) 507 . 8 [M + H]⁺。

【0370】

個々のジアステレオマーをキラル SFC : (カラム : Daicel IG (25 × 250 mm 、 10 μm) 、移動相 : CO₂ / EtOH [0 . 5 % NH₃ (MeOH 中の 7 M)] = 75 / 25 を介して精製した。絶対構造は決定されなかった。

【0371】

実施例 47 : MS obsd . (ESI+) 507 . 6 [M + H]⁺。分析的キラル UPC : (カラム : IG - 3 、 4 . 6 × 100 mm 3 μm 、流速 : 3 . 0 mL / 分、共溶媒 : EtOH (MeOH 中の 1 % 7 M NH₃) 、温度 40 °C) 保持時間 = 1 . 5 分

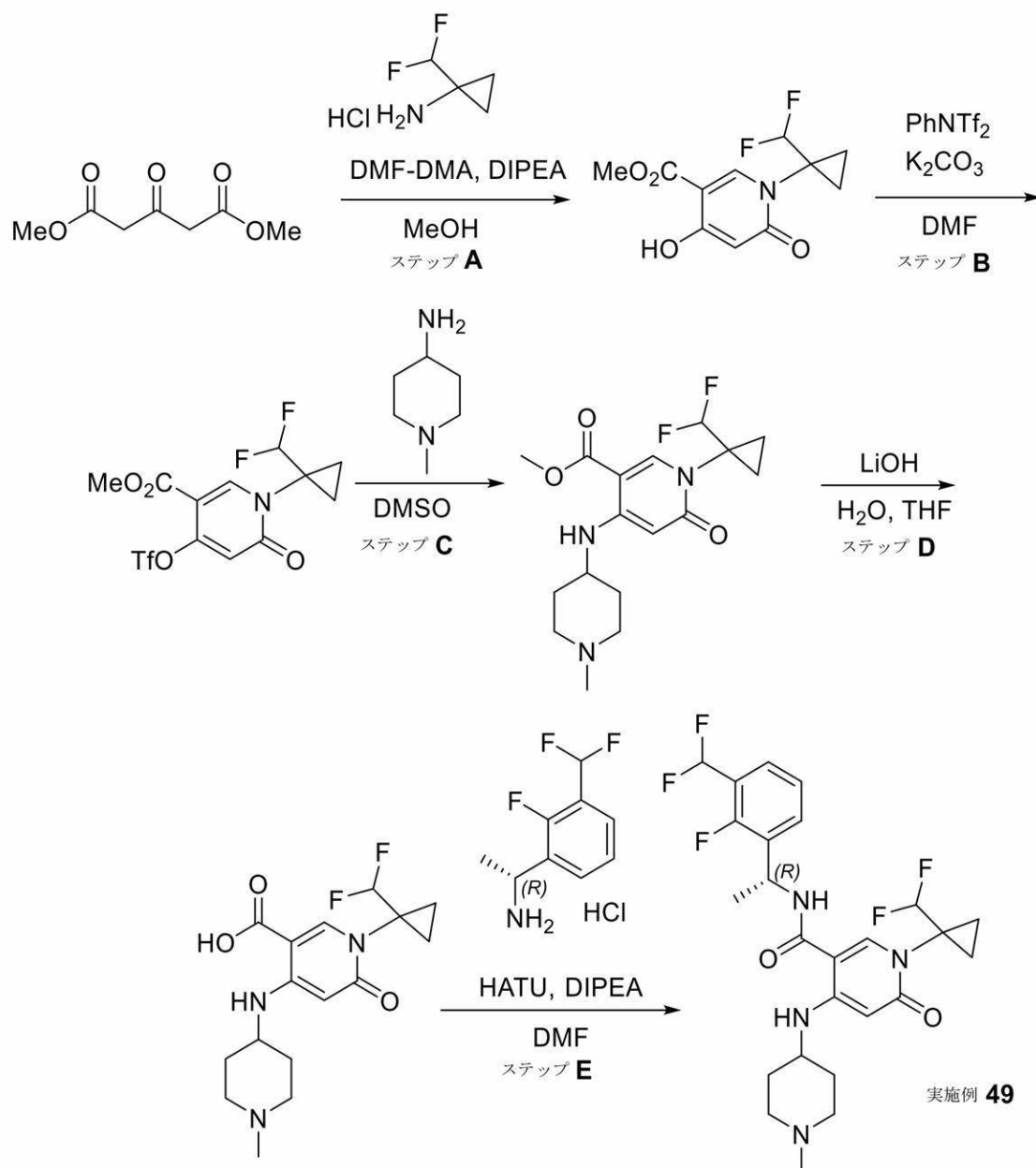
【0372】

実施例 48 : MS obsd . (ESI+) 507 . 6 [M + H]⁺。分析的キラル UPC : (カラム : IG - 3 、 4 . 6 × 100 mm 3 μm 、流速 : 3 . 0 mL / 分、共溶媒 : EtOH (MeOH 中の 1 % 7 M NH₃) 、温度 40 °C) 保持時間 = 2 . 1 分

【0373】

実施例 49 : (R) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 9】



10

20

30

40

50

ステップ A：メチル 1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

MeOH（89 mL）中のジメチル 3-オキソペンタンジオエート（6 g、34.45 mmol、5.06 mL）の溶液に、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチル-メタンアミン（4.93 g、41.34 mmol、5.54 mL）を室温で添加し、混合物を 2 時間撹拌した。別のフラスコで、3 mL の MeOH 中の 1-（ジフルオロメチル）シクロプロパン-1-アミン塩酸塩（4.95 g、34.45 mmol）及び DIPEA（9.80 g、75.80 mmol、13.20 mL）の溶液を室温で 2 時間撹拌した。この時点で、遊離ベースのアミン溶液を反応混合物に添加し、組み合わせた混合物を 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物に水を添加し、懸濁液を K₂CO₃（水溶液）を用いて pH 約 11 を調整した。溶液を EtOAc で抽出し、有機層を捨てた。水層を回収し、飽和クエン酸で pH 約 4 まで酸性化した。次いで、水相を DCM で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（6.6 g、粗製物）を得た。この物質を更に精製することなく使用する。MS obsd. (ESI+) 260.0 [(M+H)⁺]

【0374】

ステップB：メチル1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-6-オキソ-4-（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

乾燥DMF（25mL）中のメチル1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート及び1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド（2.07g、粗製物、5.79mmolと仮定）の溶液に、炭酸カリウム（1.60g、11.57mmol）を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PE中の0～30%のEtOAcで溶出）によって精製して、表題化合物（1.4g、収率62%）を得た。MS obsd. (ESI+) 392.0 [(M+H)⁺]。

10

【0375】

ステップC：メチル1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

DMSO（0.5mL）中のメチル1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-6-オキソ-4-（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（350mg、0.90mmol）の溶液に、1-メチルピペリジン-4-アミン（408mg、3.58mmol）を添加した。混合物を80℃で1時間攪拌した。次いで混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗表題化合物（260mg、粗製物）を得た。この物質を更に精製することなく次のステップで使用した。MS obsd. (ESI+) 356.6 [M+H]⁺。

20

【0376】

ステップD：1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサン酸

H₂O（0.75mL）中のメチル1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（130mg、粗製物、0.36mmolと仮定）の懸濁液に、LiOH（17mg、0.73mmol）及びTHF（0.75mL）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を4MのHCl水溶液でpH=1に酸性化した。溶媒を除去して、粗表題化合物（120mg、粗製物）を得、これを更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI+) 342.4 [M+H]⁺。

30

【0377】

ステップE：（R）-N-（1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（実施例49）

40

【化 4 0】



10

DMF (5.0 mL) 中の 1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (100 mg、粗製物、0.29 mmol と仮定) 及び (R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (79 mg、0.35 mmol) の溶液に、HATU (167 mg、0.44 mmol) 及び DIPEA (151 mg、1.17 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0~20% の MeOH) によって精製して、表題化合物 (実施例 49、47 mg) を得た。MS obsd. (ESI+) 513.6 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.02 (1H), 7.57-7.49 (2H), 7.29 (1H), 7.14-6.86 (1H), 6.29-6.00 (1H), 5.44 (1H), 5.37 (1H), 3.40 (1H), 2.83-2.72 (2H), 2.42-2.32 (2H), 2.33 (3H), 2.03 (2H), 1.61-1.49 (5H), 1.45 (2H), 1.31 (2H)。

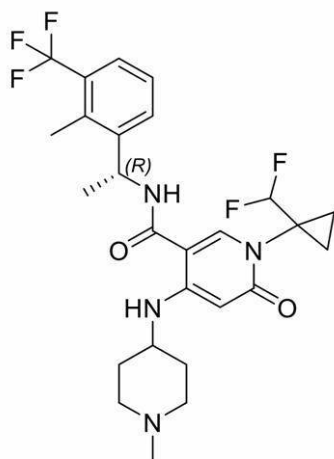
20

【0378】

30

実施例 50: (R)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化 4 1】



40

DMF (5.0 mL) 中の 1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(

50

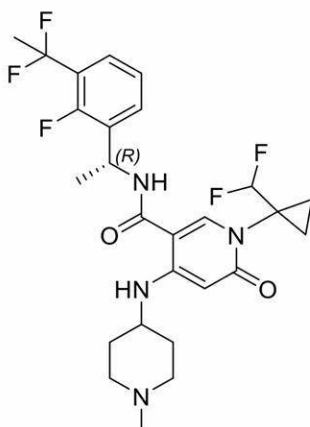
(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(96mg、粗製物、0.28mmolと仮定)及び(R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン(68mg、0.34mmol)の溶液に、HATU(160mg、0.42mmol)及びDIPEA(145mg、1.12mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を逆相HPLC(MeCN/H₂O/NH₃H₂O)によって精製して、表題化合物(58mg)を得た。MS obsd. (ESI+) 527.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.80 (1H), 8.02 (2H), 7.69 (1H), 7.58 (1H), 7.42 (1H), 6.37-6.08 (1H), 5.32 (1H), 5.21 (1H), 3.22 (1H), 2.56 (2H), 2.44 (3H), 2.12 (3H), 2.05 (2H), 1.85-1.77 (2H), 1.44 (3H), 1.34-1.26 (6H)。

10

【0379】

実施例51: (R)-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化42】



20

実施例 51

30

DMF(4.95mL)中の1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(100mg、0.29mmol)の溶液に、HATU(222.7mg、0.56mmol)及びDIPEA(76mg、0.59mmol)を添加した。混合物を室温で15~20分間攪拌した。次いで、(R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン(71.4mg、0.35mmol、WO/2019/122129に記載の手順に従って調製した)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をDCM(100mL)で希釈し、有機混合物を水(100mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM、0~25%)、続いて分取HPLC(MeCN/0.1% HCOOH-水=20~40%)によって精製して、表題化合物(63.9mg、収率41%、0.6当量のギ酸)を得た。MS obsd. (ESI+) 527.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.81 (1H), 8.18 (1H), 8.02 (2H), 7.57 (1H), 7.47 (1H), 7.30 (1H), 6.23 (1H), 5.36-5.26 (1H), 5.24 (1H), 3.42 (1H), 3.26 (2H), 2.60 (2H), 2.17 (3H), 2.15 (2H), 2.02 (3H), 1.84 (2H), 1.48 (3H), 1.44-1.32 (4H)。

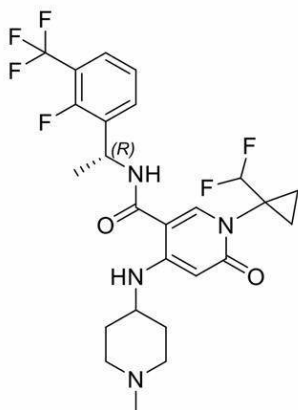
40

50

【0380】

実施例 52：(R)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-N-(1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化 43】



実施例 52

10

DMF (4 mL) 中の 1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (49.0 mg、0.14 mmol) の混合物に、HATU (81.9 mg、0.22 mmol)、DIPEA (55.7 mg、0.43 mmol)、及び (R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (35 mg、0.14 mmol、WO/2019/122129 に記載の手順に従って調製した) を順次添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、有機混合物を H₂O (8 mL × 3) 及びブライン (8 mL × 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM:MeOH = 10:1)、続いて分取 HPLC (アセトニトリル:水中の 0.1% FA = 10% ~ 95%) によって精製して、表題化合物 (33.9 mg、収率 44%、0.54 当量のギ酸) を得た。MS obsd. (ESI+) 531.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (1H), 8.18 (1H), 8.05 (1H), 7.99 (1H), 7.76 (1H), 7.68 (1H), 7.42 (1H), 6.24 (1H), 5.31 (1H), 5.23 (1H), 3.28-3.21 (1H), 2.57 (2H), 2.16 (3H), 2.13 (1H), 1.83 (2H), 1.50 (3H), 1.36 (6H)。

20

30

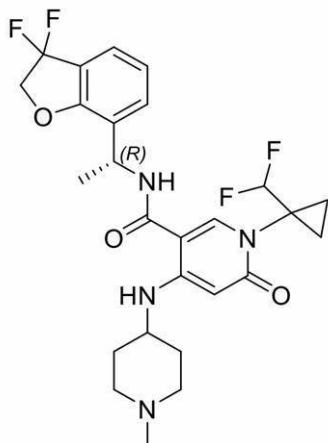
【0381】

実施例 53：(R)-N-(1-(3,3-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

50

【化 4 4】



実施例 53

10

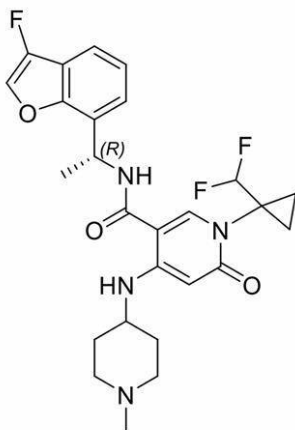
(R) - 1 - (3 , 3 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩 (WO / 2 0 1 9 / 1 2 2 1 2 9 に記載の手順に従って調製した) を使用して、実施例 5 2 と類似の手順に従って調製した。MS obsd. (ESI+) 523.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.76 (1H), 8.01 (2H), 7.53-7.48 (2H), 7.14 (1H), 6.37 (1H), 5.22 (1H), 5.22 (1H), 4.89-4.80 (2H), 3.29-3.19 (3H), 2.60-2.50 (2H), 2.14-2.08 (5H), 1.82 (2H), 1.47 (3H), 1.47-1.24 (4H)。

20

【0382】

実施例 5 4 : (R) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - N - (1 - (3 - フルオロベンゾフラン - 7 - イル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 5】



実施例 54

30

40

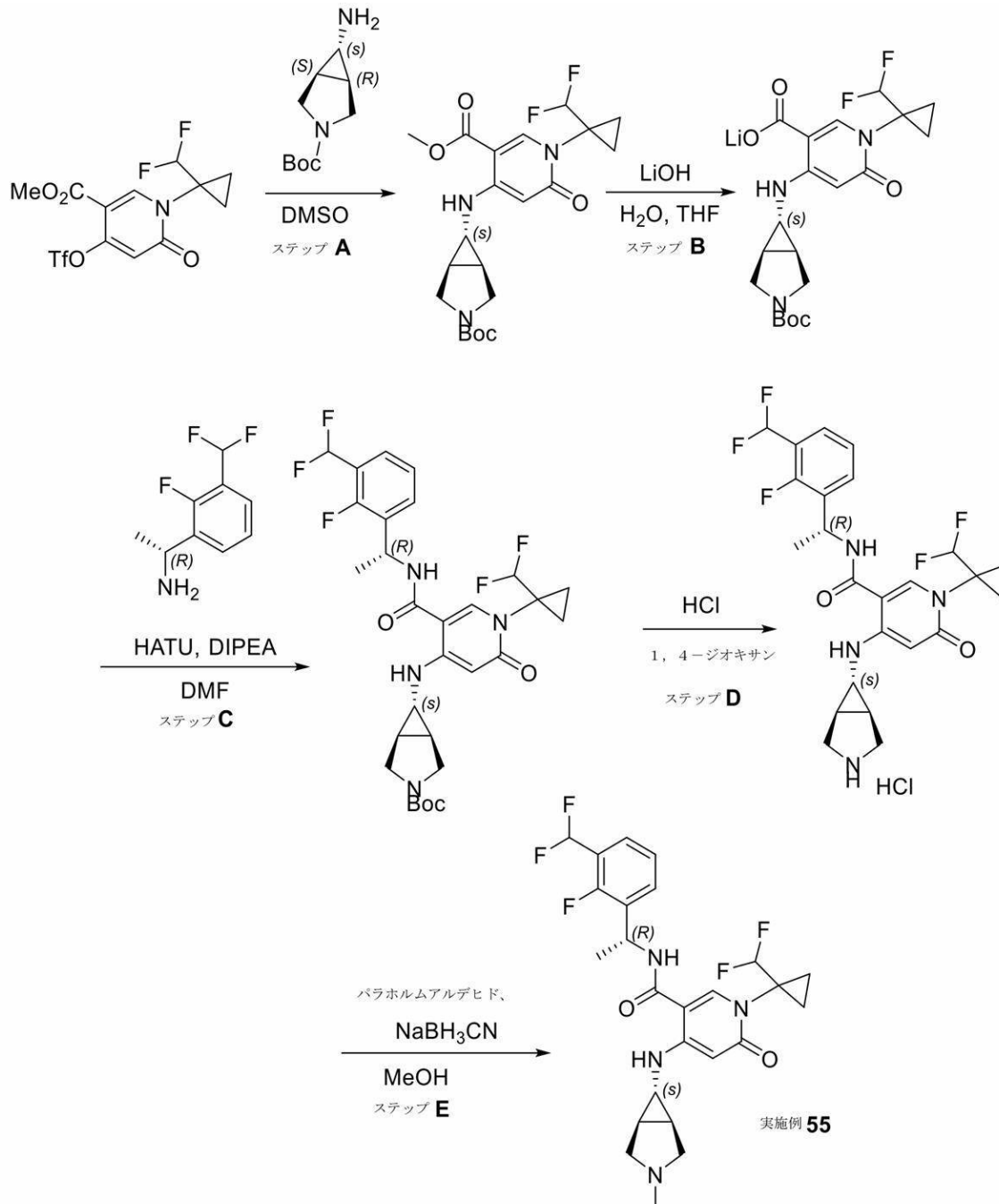
(R) - 1 - (3 - フルオロベンゾフラン - 7 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩 (WO / 2 0 1 9 / 1 2 2 1 2 9 に記載の手順に従って調製した) を使用して、実施例 5 2 と類似の手順に従って調製した。MS obsd. (ESI+) 503.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.89 (1H), 8.30 (1H), 8.03 (2H), 7.59 (1H), 7.38-7.32 (2H), 6.37 (1H), 5.55-5.48 (1H), 5.22 (1H), 3.25-3.18 (1H), 2.59-2.53 (2H), 2.12 (3H), 2.11-2.02 (2H), 1.85 (2H), 1.57 (3H), 1.40-1.24 (6H)。

50

【 0 3 8 3 】

実施例 55：N－（（R）－1－（3－（ジフルオロメチル）－2－フルオロフェニル）エチル）－1－（1－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）－4－（（（1R，5S，6s）－3－メチル－3－アザビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－6－イル）アミノ）－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド

【 化 4 6 】



ステップ A：tert-ブチル（1R，5S，6s）－6－（（1－（1－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）－5－（メトキシカルボニル）－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－4－イル）アミノ）－3－アザビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－3－カルボキシレート

DMSO（8 mL）中のメチル1－（1－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）－6－オキソ－4－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート（1.5 g、3.83 mmol）の溶液に、tert-ブチル（1R，5S，6s）－6－アミノ－3－アザビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－3

ーカルボキシレート (1.52 g、7.67 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過して、表題化合物 (1.3 g、収率 77 %) を得た。MS obsd. (ESI+) 440.3 [M+H]⁺。

【0384】

ステップ B: リチウム 4-((1R, 5S, 6s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

水 (3 mL) 及び MeOH (12 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-((1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル)-5-(メトキシカルボニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (200 mg、0.46 mmol) の溶液に、LiOH (22 mg、0.92 mmol) を室温で添加した。反応混合物を周囲温度で 6 時間攪拌した。反応混合物を直接濃縮して、表題化合物 (200 mg、粗製物) を白色固体として得、これを更に精製することなく使用した。MS obsd. 遊離酸については 426.2 (ESI+) [M+H]⁺

10

【0385】

ステップ C: tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-((5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル) エチル) カルバモイル)-1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

20

DMF (2.55 mL) 中のリチウム 4-((1R, 5S, 6s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (1.3 g、粗製物) の溶液に、HATU (1.38 g、3.62 mmol)、DIPEA (1.17 g、9.04 mmol)、及び (R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル) エタン-1-アミン (684 mg、3.6 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を添加し、混合物を DCM で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を、DCM 中の 0~4 % の MeOH を溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (1.50 g) を得た。MS obsd. (ESI+) 597.4 [M+H]⁺。

30

【0386】

ステップ D: 4-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル) エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-((5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル) エチル) カルバモイル)-1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (1.50 g、2.51 mmol) の溶液に、HCl (1, 4-ジオキサン中 4 M、30 mL) を室温で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を表題化合物 (1.50 g、粗製物) に濃縮し、これを更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI+) 497.2 [M+H]⁺。

40

【0387】

ステップ E: N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル) エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

50

MeOH (5 mL) 中の 4-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (120 mg、粗製物、0.23 mmol と仮定) の溶液に、パラホルムアルデヒド (102.2 mg) を室温で添加した。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (71 mg、1.13 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮した。残留物を分取 TLC (MeOH : DCM = 1 : 10)、続いて分取 HPLC によって精製して、(14.7 mg、収率 13%) を得た。MS obsd. (ESI+) 511.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (1H), 8.06 (1H), 7.98 (1H), 7.59 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.35 (1H), 5.27 (1H), 3.00 (2H), 2.48 (1H), 2.27 (2H), 2.20 (3H), 1.54-1.49 (2H), 1.47 (3H), 1.29-1.23 (4H)。

10

【0388】

実施例 56 : N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1R, 5S, 6r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

20

【化 47】



実施例 56

30

実施例 56 を、ステップ A で tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレートを使用して、実施例 55 に記載の類似の手順に従って合成した。(ESI+) 511.2 [M+H]⁺。

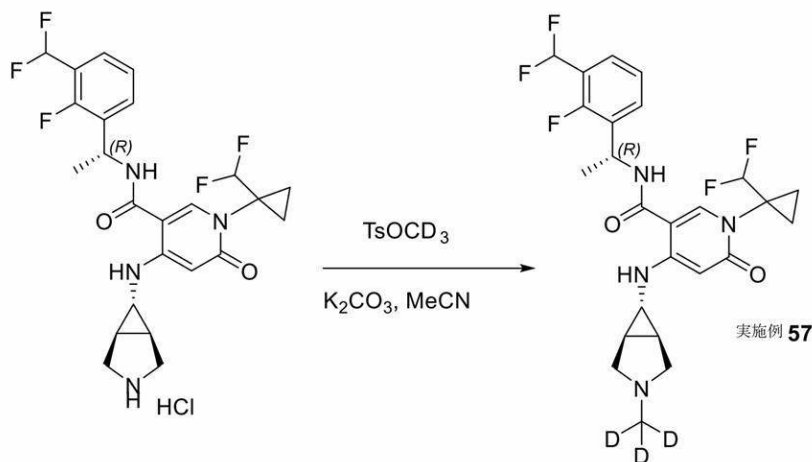
【0389】

実施例 57 : N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-(メチル-d₃)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

50

【化 4 8】



10

アセトニトリル（10 mL）中の4-（（（1R, 5S, 6s）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩（50 mg、粗製物、0.09 mmolと仮定）の溶液に、炭酸カリウム（38.9 mg、0.28 mmol）を室温で添加した。反応混合物を20分間攪拌した。反応混合物に、トリデューテリオメチル4-メチルベンゼンスルホネート（19.53 mg、0.1 mmol）を室温で添加した。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を水（5 mL）に注ぎ、DCM（10 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、同じスケールで実施した反応からの粗生成物と組み合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の0～50%のMeOH）、続いて分取HPLC（ACN／水／0.1% NH₄ HCO₃）によって精製し、白色固体として表題化合物（16.6 mg）にした。MS obsd. (ESI+) 514.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.36 (1H), 5.30–5.23 (1H), 3.00 (2H), 2.47 (1H), 2.27 (2H), 1.49 (5H), 1.39–1.19 (4H)。

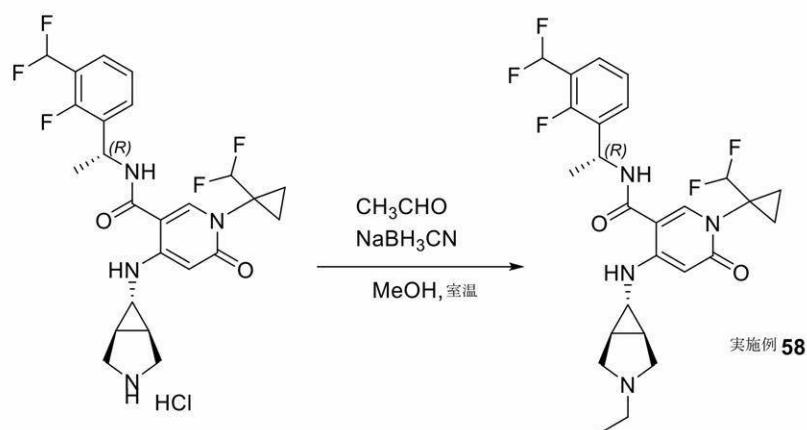
20

30

【0390】

実施例 58：N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-（（（1R, 5S, 6s）-3-エチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化 4 9】



40

50

MeOH (5 mL) 中の 4-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (50 mg、粗製物、0.09 mmol と仮定) の溶液に、アセトアルデヒド (83 mg、1.88 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。次いで、混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (59 mg、0.9 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (5 mL) に注ぎ、DCM (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物を、同一の条件下で実行した反応からの粗物質と組み合わせ、分取 HPLC (ACN/水/0.1% NH₄HCO₃) によって精製して、表題化合物 (34.2 mg) を得た。MS obsd. (ESI+) 525.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (1H), 8.06 (1H), 7.99 (1H), 7.59 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.36 (1H), 5.26 (1H), 3.06 (2H), 2.45 (1H), 2.38 (2H), 2.26 (2H), 1.52 (2H), 1.47 (3H), 1.35-1.30 (4H), 0.97 (3H)。

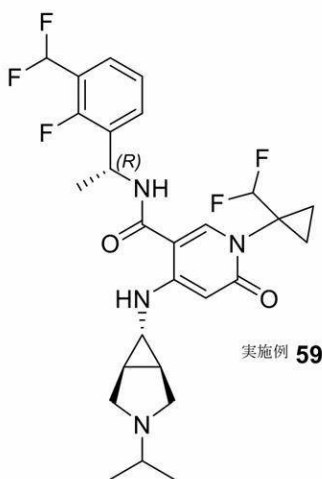
10

【0391】

実施例 59: N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

20

【化 50】



30

実施例 59 を、アセトアルデヒドの代わりにアセトンを使用して、実施例 58 に記載される類似の手順に従って調製した。MS obsd. (ESI+) 539.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (1H), 8.06 (1H), 7.99 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.34 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.36 (1H), 5.26 (1H), 3.05 (2H), 2.42 (1H), 2.39-2.32 (3H), 1.51 (2H), 1.47 (3H), 1.35-1.30 (4H), 0.96 (6H)。

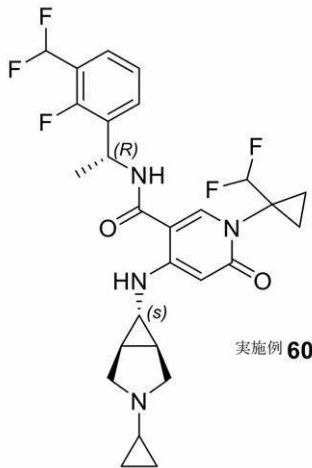
40

【0392】

実施例 60: 4-((1R, 5S, 6s)-3-シクロプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 5 1】



実施例 60

10

MeOH (5 mL) 中の 4-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (50 mg、粗製物、0.09 mmol と仮定) の溶液に、HOAc (23 mg、0.38 mmol)、(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (98 mg、0.56 mmol) 及びシアノ水素化ナトリウム (29.5 mg、0.47 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 65℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を水 (5 mL) に注ぎ、DCM (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物を、同一の条件下で実施した反応からの粗物質を組み合わせ、分取 HPLC (ACN/水/0.1% NH₄HCO₃) によって精製して、表題化合物 (40.6 mg) を得た。MS obsd. (ESI+) 537.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (1H), 8.05 (1H), 7.97 (1H), 7.59 (1H), 7.52 (1H), 7.34 (1H), 7.20 (1H), 6.23 (1H), 5.33 (1H), 5.26 (1H), 3.02 (2H), 2.56 (2H), 2.34 (1H), 1.61 (1H), 1.51 (2H), 1.47 (3H), 1.35-1.30 (4H), 0.34 (2H), 0.24 (2H)。

20

30

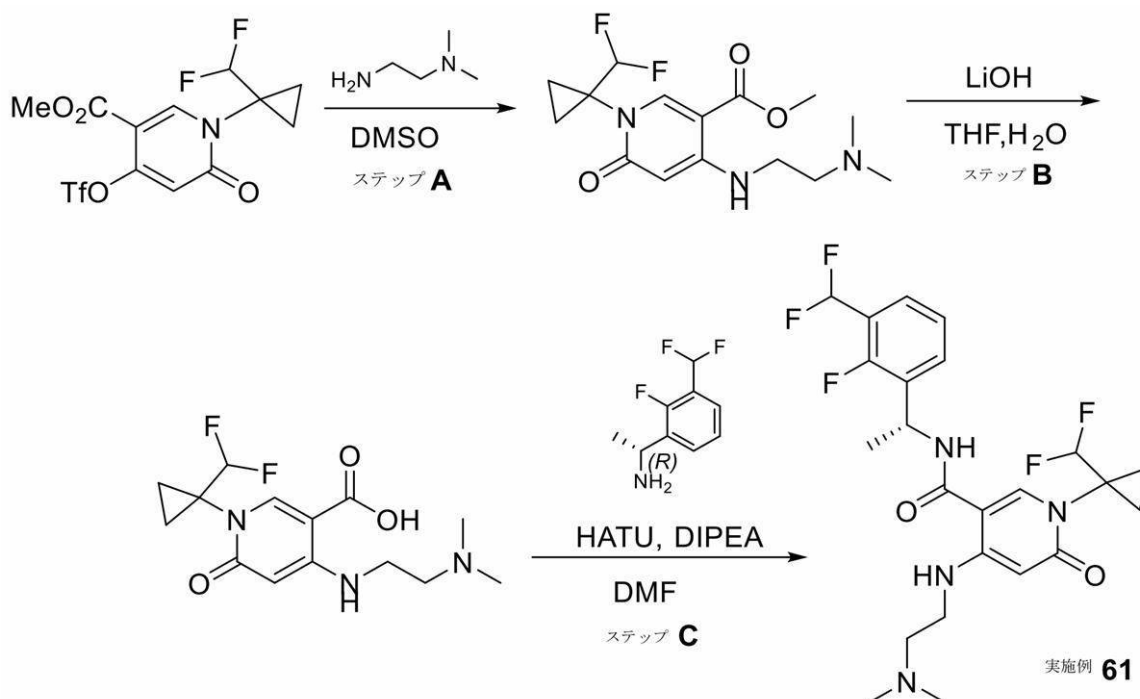
【0393】

実施例 61: (R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

50

【化 5 2】



10

20

30

40

50

ステップ A：メチル 1－（1－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）－4－（（2－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート

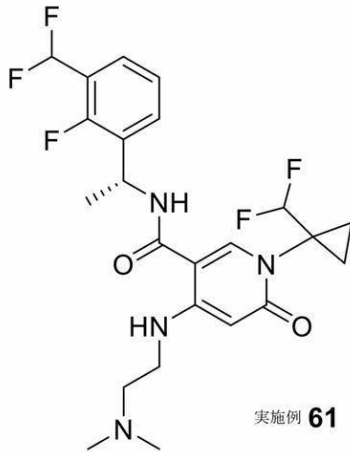
DMSO（8.0 mL）中の N'，N'－ジメチルエタン－1，2－ジアミン（379 mg、4.29 mmol）の溶液に、メチル 1－（1－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）－6－オキソ－4－（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート（525 mg、1.07 mmol）を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM 中の 3 % の MeOH で溶出）によって精製して、表題化合物（244 mg、収率 69 %）を得た。MS obsd. (ESI+) 330.2 [M+H]⁺。【0394】

ステップ B：1－（1－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）－4－（（2－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボン酸

THF（3.0 mL）及び H₂O（1.0 mL）中のメチル 1－（1－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）－4－（（2－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート（244 mg、0.74 mmol）の溶液に、水酸化リチウム（36 mg、1.5 mmol）を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を真空下で直接濃縮した。残留物を H₂O 中に溶解させ、1 M の HCl 水溶液で pH 約 1 に調整し、真空下で濃縮して、表題化合物（340 mg、粗製物）を得た。この粗物質を更に精製することなく以下のステップで使用した。MS obsd. (ESI+) 316.1 [M+H]⁺。【0395】

ステップ C：（R）－N－（1－（3－（ジフルオロメチル）－2－フルオロフェニル）エチル）－1－（1－（ジフルオロメチル）シクロプロピル）－4－（（2－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド

【化 5 3】



10

DMF (5.0 mL) 中の ((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン (164 mg、0.87 mmol)、1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (330 mg、前のステップからの粗製物)、HATU (412 mg、1.08 mmol) 及び DIPEA (280 mg、2.17 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。次いで、混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM中の10%のMeOHで溶出)、続いて分取HPLC (MeCN/H₂O/10% NH₄CO₃) によって精製して、表題化合物 (39 mg) を白色固体として得た。MS obsd. (ESI+) 487.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.86 (1H), 8.14 (1H), 8.06 (1H), 7.63 (1H), 7.54 (1H), 7.36-7.08 (2H), 6.36 (1H), 5.39 (1H), 5.29 (1H), 3.42 (2H), 3.13 (2H), 2.74 (6H), 1.49 (3H), 1.37-1.14 (4H)。

20

【0396】

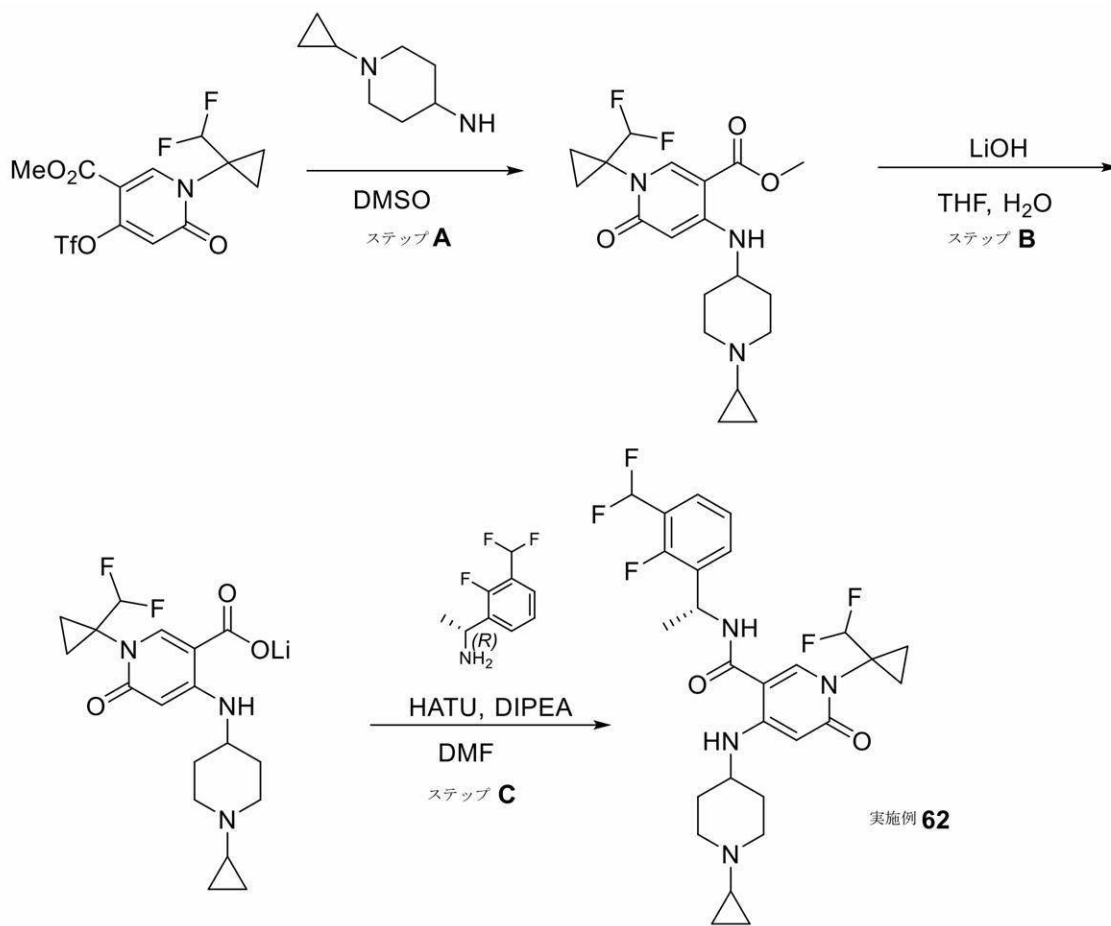
実施例 62: (R)-4-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

30

40

50

【化 5 4】



10

20

30

40

50

ステップ A：メチル 4-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

DMSO (2 mL) 中のメチル 1-(1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-4-((1-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (80 mg、0.20 mmol) の溶液に、1-シクロプロピルピペリジン-4-アミン (86 mg、0.61 mmol) を添加した。混合物を、80℃で2時間攪拌した。次いで混合物を DCM (5 mL) で希釈し、水 (5 mL × 3) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0~10% の MeOH で溶出) を介して精製して、表題化合物 (46 mg、収率 59%) を得た。MS obsd. (ESI+) 382.7 [M+H]⁺。

【0397】

ステップ B：リチウム 4-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

メタノール (5 mL) 中のメチル 4-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (46 mg、0.12 mmol) の溶液に、水 (1 mL) 中に溶解させた LiOH (6 mg、0.24 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで混合物を濃縮して、粗表題化合物 (45 mg、粗製物) を得、これを更に精製することなく次のステップ反応で使用した。MS obsd. 遊離酸については (ESI+) 368.4 [M+H]⁺。

【0398】

ステップC：(R)-4-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例62)

【化55】



DMF (2 mL) 中のリチウム 4-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(1-(3-(ジフルオロメチル)-シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (45 mg、前のステップからの粗製物) の溶液に、トリエチルアミン (36 mg、0.36 mmol)、HATU (91 mg、0.24 mmol)、及び (R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン (25 mg、0.13 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、混合物を DCM (6 mL) で希釈し、水 (4 mL × 3) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (ACN/水/0.1% NH₄HCO₃) によって精製して、表題化合物 (27 mg、収率 42%) を得た。MS obsd. (ESI+) 539.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (1H), 8.04 (2H), 7.61 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.30 (1H), 5.22 (1H), 3.29-3.17 (1H), 2.73 (2H), 2.34 (2H), 1.80 (2H), 1.56 (1H), 1.48 (3H), 1.38-1.20 (6H), 0.42-0.35 (2H), 0.30-0.22 (2H)。

【0399】

実施例 63 及び 64：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(3-(ジフルオロメチル)-シクロプロピル)-4-((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(3-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((3R, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマーは割り当てられていない)

10

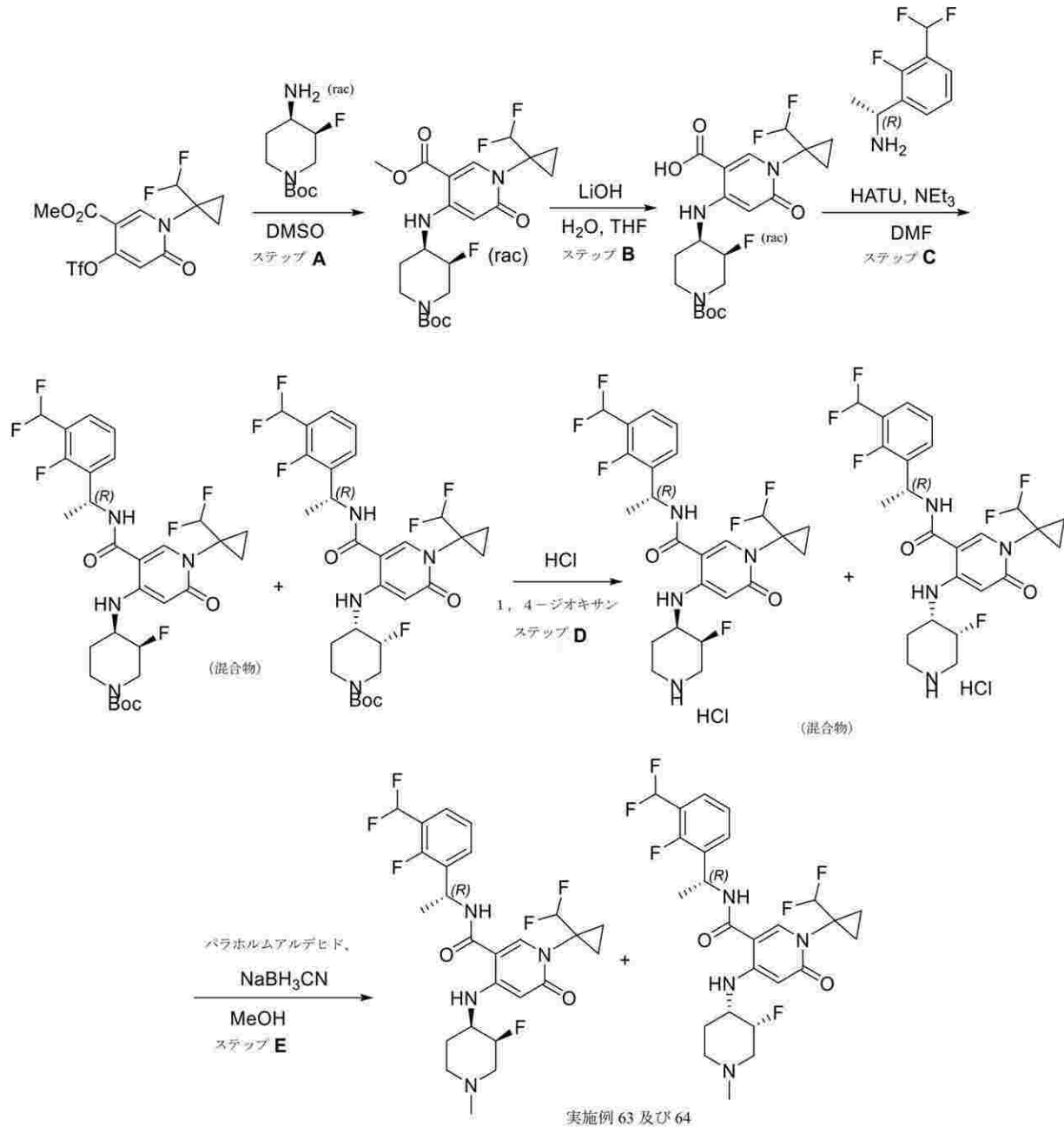
20

30

40

50

【化 5 6】



ステップ A: メチル 4-(((シス) -1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フルオロピペリジン-4-イル) アミノ)-1-(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

DMSO (3 mL) 中のメチル 1-[1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ピリジン-3-カルボキシレート (150 mg、0.38 mmol) の混合物に、シス-tert-ブチル 4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (251 mg、1.15 mmol) を添加した。密閉管中で混合物を 90 °C で 6 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈した。混合物を、水 (10 mL × 3) 及びブライン (10 mL × 3) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM: MeOH = 30:1) によって精製して、不純な表題化合物 (150 mg、純度約 88%) を得、これを更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI+) 460.4 [M+H]⁺。

【0400】

ステップB: 4-((シス)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

0℃でのMeOH(2mL)中のメチル4-((シス)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート(130mg、純度約88%、約0.25mmol)の混合物に、水(0.4mL)中の水酸化リチウム一水和物(23mg、0.56mmol)の溶液を添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を0℃まで冷却し、pH=5を1N HClで調節し、EtOAc(3mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を水(4mL×3)及びブライン(4mL×3)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗表題化合物(126mg、粗製物)を得た。この物質を更に精製することなく後続のステップで使用する。MS obsd. (ESI+) 446.4 [M+H]⁺。

10

【0401】

ステップC: tert-ブチル(3S, 4R)-4-((5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート及びtert-ブチル(3R, 4S)-4-((5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

20

DMF(5mL)中の4-((シス)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(126mg、粗製物)の混合物に、HATU(161mg、0.42mmol)、トリエチルアミン(86mg、0.85mmol)、及び(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩(76mg、0.34mmol)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、H₂O(12mL×3)及びブライン(12mL×3)で洗浄した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の7%のMeOH)によって精製して、表題化合物のジアステレオマー混合物(151mg、収率86%)を得た。MS obsd. (ESI+) 617.6 [M+H]⁺。

30

【0402】

ステップD: N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((3S, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((3R, 4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩

40

1, 4-ジオキサン(2mL)中のtert-ブチル(3S, 4R)-4-((5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート及びtert-ブチル(3R, 4S)-4-((5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(131mg、0.21mmol)の混合物に、HCl(4M、1, 4-ジオキサン、2mL)を添加した。混合物を室温で3

50

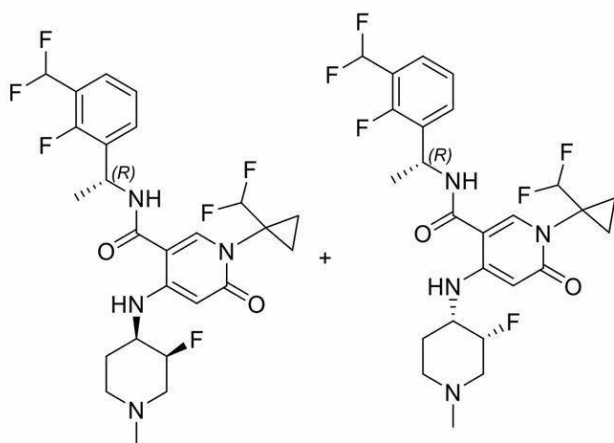
時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗表題化合物（117mg、粗製物）のジアステレオマー混合物を得た。MS obsd. (ESI+) 517.5 [M+H]⁺。

【0403】

ステップE：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3R, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマーは割り当てられていない）

10

【化57】



20

実施例 63 及び 64

MeOH (4mL) 中のN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3R, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩（117mg、粗製物、0.21mmolと仮定）のジアステレオマー混合物に、パラホルムアルデヒド（32mg）を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（66.5mg、1.06mmol）を混合物に添加し、得られた混合物を室温で更に15.5時間攪拌した。反応物をH₂O（10mL）でクエンチし、DCM（10mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層をH₂O（15mL×3）及びブライン（15mL×3）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。残留物を分取TLC（DCM：MeOH=10：1）によって精製して、表題化合物のジアステレオマー混合物（105mg、収率93%）を得た。個々のジアステレオマーをキラルSFCを介して分離した。

30

40

【0404】

実施例63：MS obsd. (ESI+) 531.2 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：（カラム：IG-3、4.6×100mm 3µm、流速：3.0mL/分、共溶媒：IPA（MeOH中の1% 7M NH₃）、温度40℃）保持時間=1.9分

【0405】

実施例64：MS obsd. (ESI+) 531.2 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：（カラム：IG-3、4.6×100mm 3µm、流速：3.0mL/分、共溶媒：IPA（MeOH中の1% 7M NH₃）、温度40℃）。保持時間=2.4分

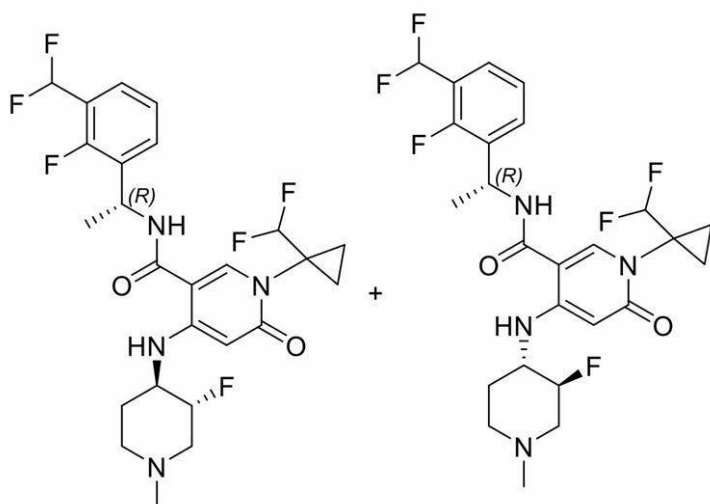
50

【0406】

実施例 65 及び 66：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3R, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3S, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（ジアステレオマーは割り当てられていない）

【化58】

10



20

実施例 65 及び 66

実施例 65 及び 66 を、ステップ A でトランス-tert-ブチル 4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートを使用して、実施例 63 及び 64 に記載の類似の手順に従って合成した。

【0407】

30

実施例 65：MS obsd. (ESI+) 531.4 [M+H]⁺。分析的キラル UPLC：（カラム：AS-3、4.6×100mm 3µm、流速：3.0mL/分、共溶媒：EtOH（MeOH 中の 1% 7M NH₃）、温度 40℃）。保持時間=1.3分

【0408】

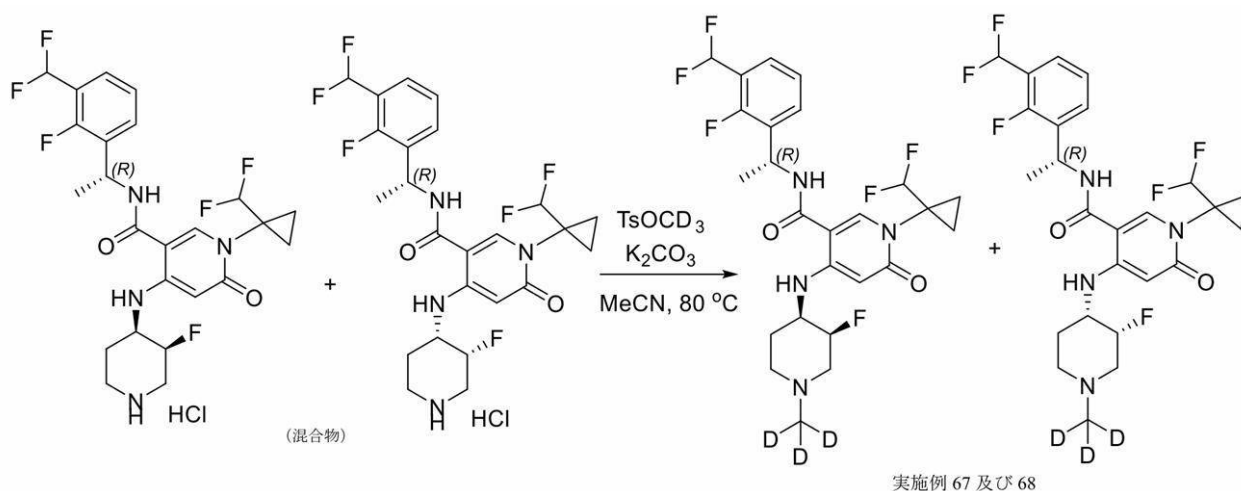
実施例 66：MS obsd. (ESI+) 531.4 [M+H]⁺。分析的キラル UPLC：（カラム：AS-3、4.6×100mm 3µm、流速：3.0mL/分、共溶媒：EtOH（MeOH 中の 1% 7M NH₃）、温度 40℃）。保持時間=2.4分

【0409】

実施例 67 及び 68：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-(メチル-d₃)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3R, 4S)-3-フルオロ-1-(メチル-d₃)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（割り当てられていないジアステレオマー）

40

【化 5 9】



10

20

30

40

CH₃CN (10 mL) 中の N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((3S, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((3R, 4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (370 mg、粗製物、0.67 mmol と仮定) の混合物に、炭酸カリウム (277 mg、2.01 mmol) 及びトリデューテリオメチル 4-メチルベンゼンスルホネート (126.6 mg、0.67 mmol) を添加した。混合物を N₂ 雰囲気下で、80 °C で 2 時間攪拌した。混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) によって精製して、表題化合物のジアステレオマー混合物 (101 mg、収率 28%) を得た。個々のジアステレオマーをキラル SFC によって更に分離し、任意に割り当てられる。

【0410】

実施例 67 : MS obsd. (ESI+) 534.2 [M+H]⁺。分析的キラル UPLC : (カラム : IG-3, 4.6 × 100 mm 3 µm、流速 : 3.0 mL / 分、共溶媒 : IPA (MeOH 中の 1% 7 M NH₃、温度 40 °C)。保持時間 = 1.3 分

【0411】

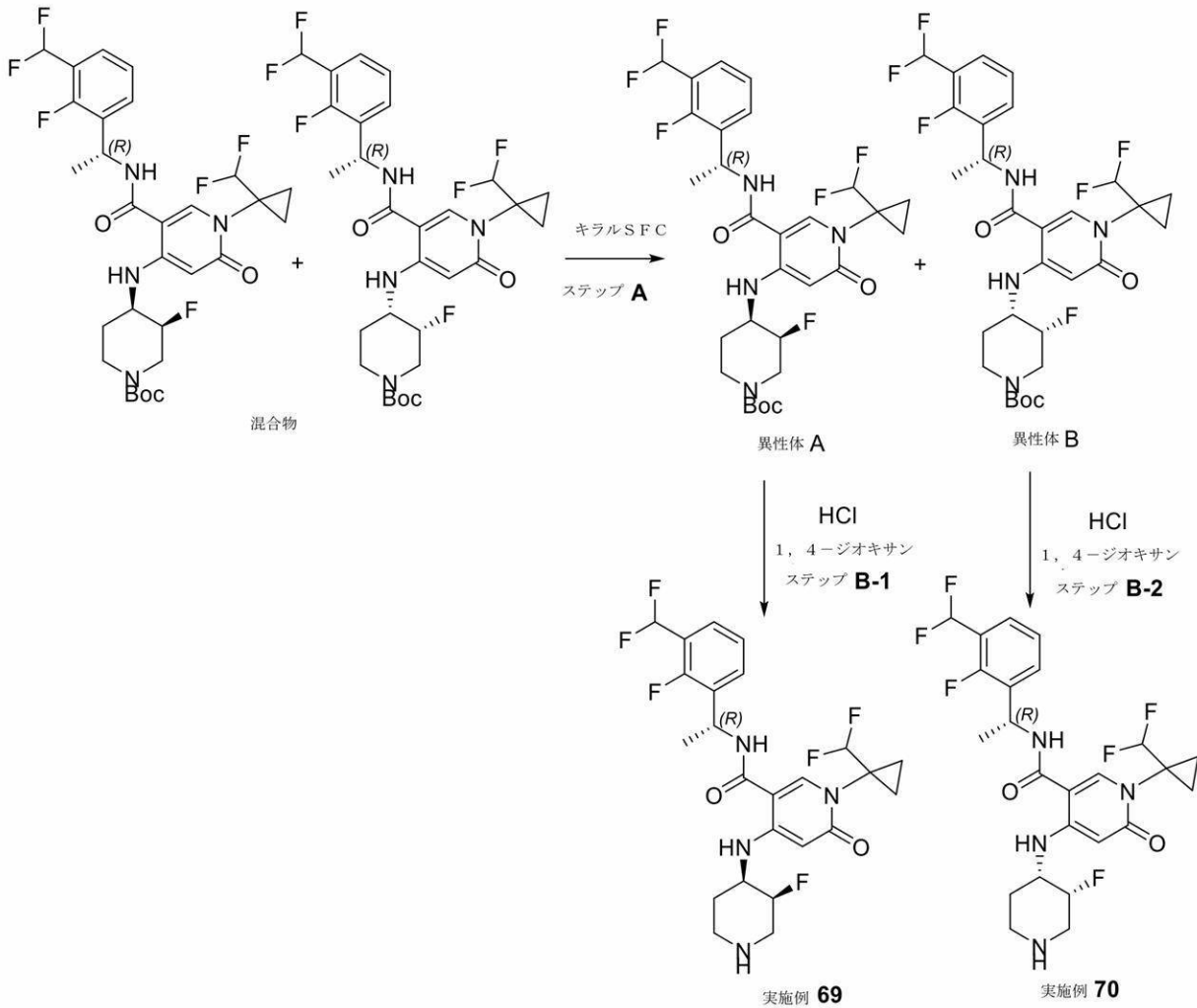
実施例 68 : MS obsd. (ESI+) 534.2 [M+H]⁺。分析的キラル UPLC : (カラム : IG-3, 4.6 × 100 mm 3 µm、流速 : 3.0 mL / 分、共溶媒 : IPA (MeOH 中の 1% 7 M NH₃、温度 40 °C)。保持時間 = 1.5 分

【0412】

実施例 69 及び 70 : N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((3S, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 69、ピペリジン環上の絶対立体化学は任意に定義される) 及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((3R, 4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 70、ピペリジン環上の絶対立体化学は任意に定義される) :

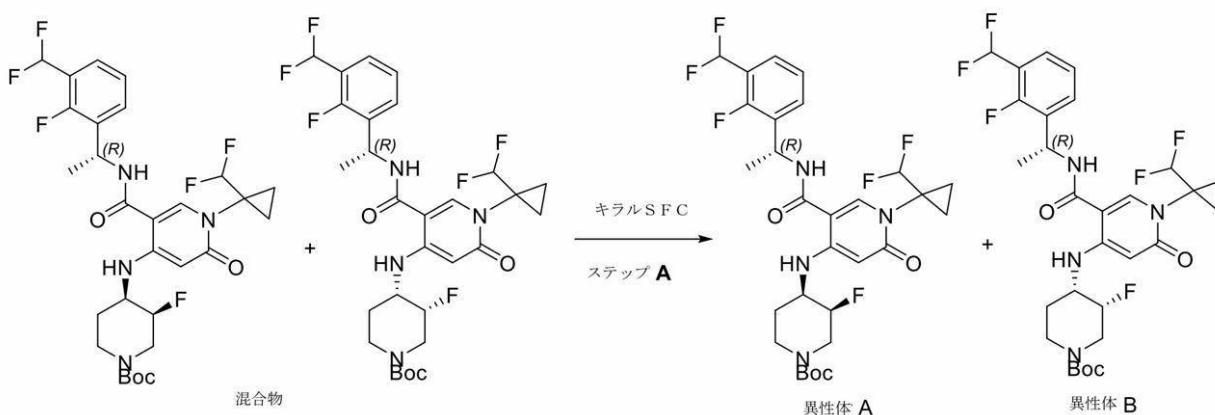
50

【化 6 0】



ステップ A: tert-ブチル (3S, 4R) - 4 - ((5 - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート [異性体 A、任意に定義] 及び tert-ブチル (3R, 4S) - 4 - ((5 - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート [異性体 B、任意に定義]

【化 6 1】



tert-ブチル (3S, 4R) - 4 - ((5 - (((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート及びtert-ブチル (3R, 4S) - 4 - ((5 - (((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (80mg、0.13mmol) をキラル分離 (Daicel IG-3 (4.6×100mm 3μm)、CO₂/EtOH [1% NH₃ (MeOH中の7M)] = 75/25) により分離し、表題化合物を得た。ピペリジン環上の立体化学はシスであり、ジアステレオマーは任意に割り当てられる。

10

【0413】

tert-ブチル (3S, 4R) - 4 - ((5 - (((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (異性体A、任意に割り当てられる) (36mg、収率45%)。MS obsd. (ESI+) 617.4 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC: (カラム: IG-3、4.6×100mm 3μm、流速: 3.0mL/分、共溶媒: EtOH (MeOH中の1% 7M NH₃)、温度40℃)。保持時間=1.3分

20

【0414】

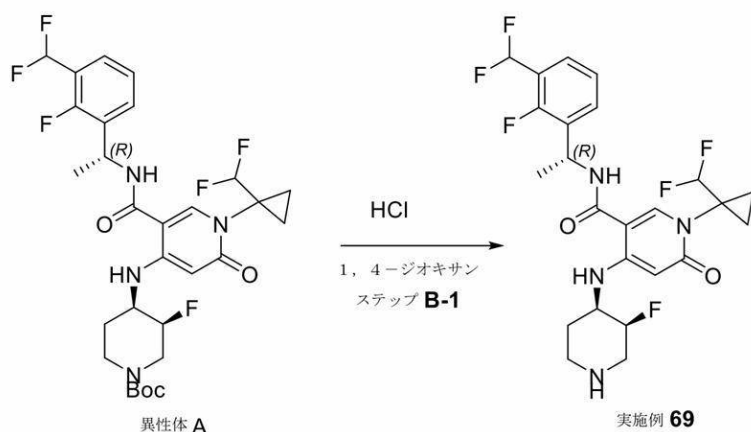
tert-ブチル (3R, 4S) - 4 - ((5 - (((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (異性体B、任意に割り当てられる) (31mg、収率39%)。MS obsd. (ESI+) 617.4 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC: (カラム: IG-3、4.6×100mm 3μm、流速: 3.0mL/分、共溶媒: EtOH (MeOH中の1% 7M NH₃)、温度40℃)。保持時間=1.8分

30

【0415】

ステップB-1: N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((3S, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例69、ピペリジン環上の絶対立体化学は任意に定義される) :

【化62】



40

1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中のtert-ブチル (3S, 4R) - 4 - ((5 - (

50

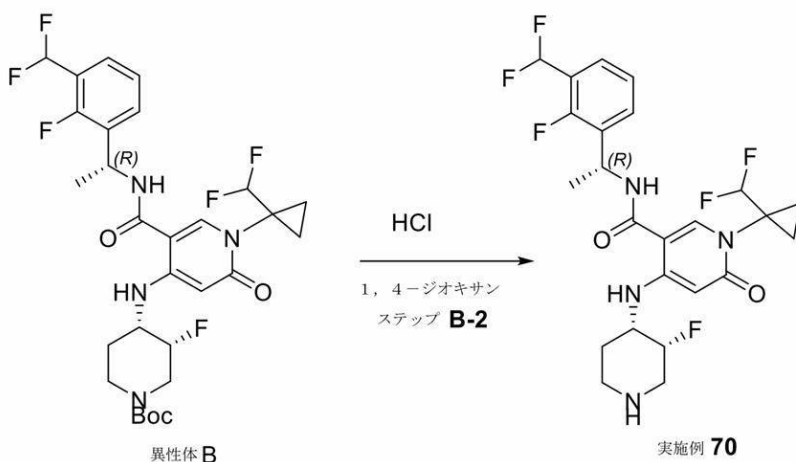
((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート [異性体 A] (36 mg、0.06 mmol) の混合物に、HCl (1, 4 - ジオキサン中の 4 M、2 mL) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を MeOH 中の 2 mL の 7 M NH₃ に溶解することによって塩基性化した。粗物質を分取 HPLC (ACN / 水 / 0.1 NH₄HCO₃) によって精製して、表題化合物 (15.9 mg、収率 53%) を得た。MS obsd. (ESI+) 517.3 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC: (カラム: IG-3、4.6 × 100 mm 3 μm、流速: 3.0 mL / 分、共溶媒: EtOH (MeOH 中の 1% 7 M NH₃)、温度 40 °C)。保持時間 = 2.0 分

10

【0416】

ステップ B - 2 N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((3 R, 4 S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 70、ピペリジン環上の絶対立体化学は任意に定義される):

【化 63】



20

30

1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の tert - ブチル (3 R, 4 S) - 4 - ((5 - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート [異性体 B] (31 mg、0.05 mmol) の混合物に、HCl (ジオキサン中の 4 M、2 mL) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を MeOH 中の 2 mL の 7 M NH₃ に溶解させ、再び濃縮することによって塩基性化した。粗物質を分取 HPLC (ACN / 水 / 0.1% NH₄HCO₃) によって精製して、表題化合物 (17 mg、収率 65%) を得た。MS obsd. (ESI+) 517.3 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC: (カラム: IG-3、4.6 × 100 mm 3 μm、流速: 3.0 mL / 分、共溶媒: EtOH (MeOH 中の 1% 7 M NH₃)、温度 40 °C)。保持時間 = 1.5 分

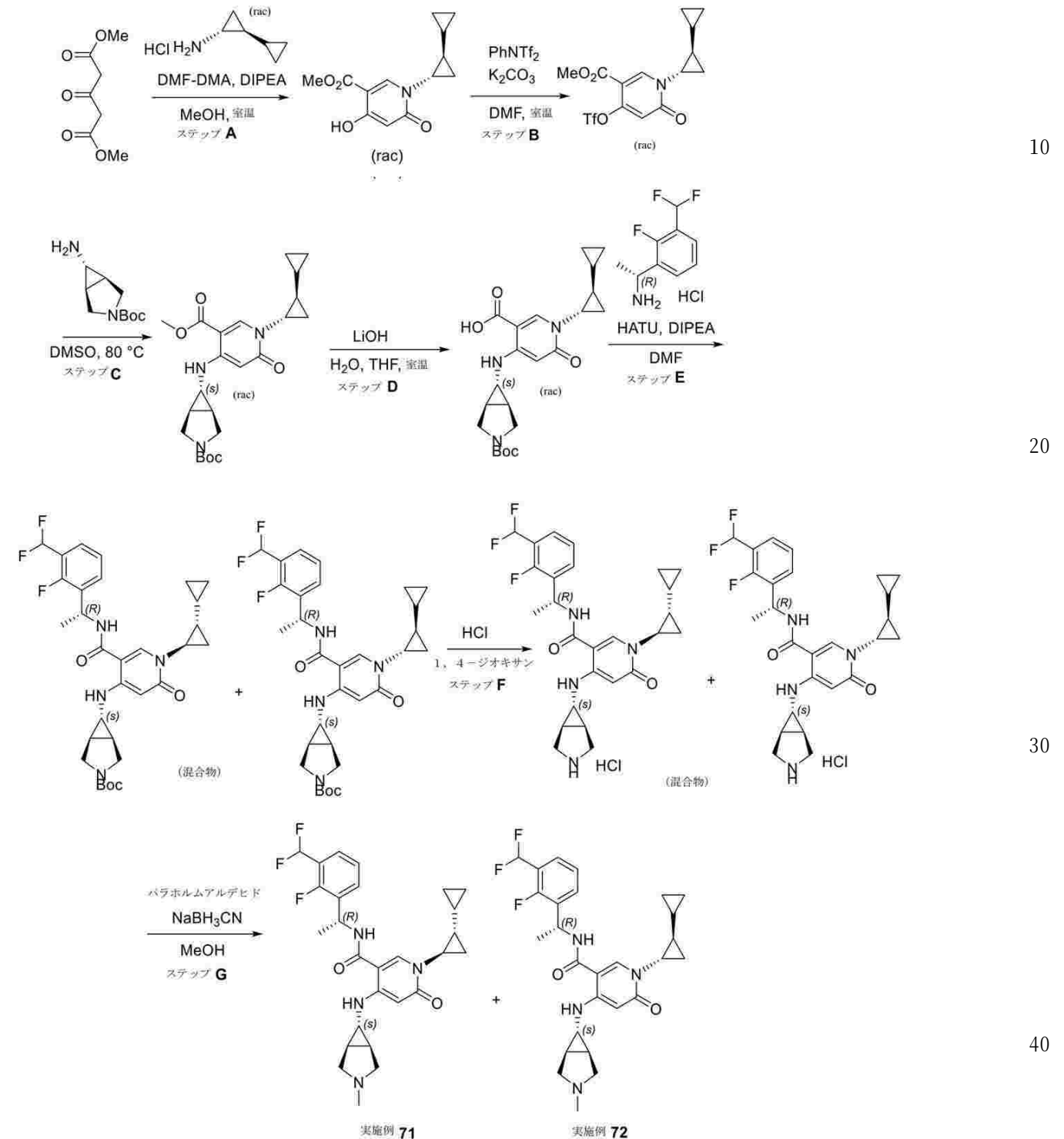
40

【0417】

実施例 71 及び 72: 1 - ((1 S, 2 R) - [1, 1' - ビ (シクロプロパン)] - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 71) 及び 1 - ((1 R, 2 S) - [1, 1' - ビ (シクロプロパン)] - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 72)

50

ル) エチル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 7 2) (割り当てられていないジアステレオマー)
 【化 6 4 】



ステップ A : メチル 1 - ((トランス) - [1 , 1 ' - ビ (シクロプロパン)] - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート

10

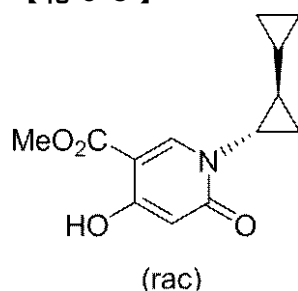
20

30

40

50

【化 6 5】

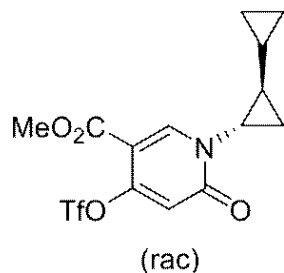


メタノール（7 mL）中のジメチル 3-オキソペンタンジオエート（500 mg、2.87 mmol）の溶液に、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチル-メタンアミン（410 mg、3.45 mmol）を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に、（（トランス）- [1,1'-ビ（シクロプロパン）]-2-アミン塩酸塩（403 mg、3.01 mmol）及びDIPEA（742 mg、5.74 mmol）を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物に水（20 mL）及びDCM（30 mL）を添加し、混合物を飽和クエン酸でpH約4に酸性化した。次いで、それをDCM（50 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（PE中の50%～60%のEtOAc）によって精製して、表題化合物（317 mg、収率44%）を得た。（ESI+）250.2 [M+H]⁺。

【0418】

ステップB：メチル 1-（（トランス）- [1,1'-ビ（シクロプロパン）]-2-イル）-6-オキソ-4-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

【化 6 6】



DMF（5 mL）中のメチル 1-（（トランス）- [1,1'-ビ（シクロプロパン）]-2-イル）-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（317 mg、1.27 mmol）の溶液に、N,N-ビス（トリフルオロメチルスルホニル）アニリン（681.50 mg、1.91 mmol）及び炭酸カリウム（527.31 mg、3.82 mmol）を添加した。反応混合物を1.5時間攪拌した後、5 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液を添加することによってクエンチした。反応混合物をDCM（5 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PE中の20%～30%のEtOAc）によって精製して、表題化合物（360 mg、収率74%）を得た。MS obsd.（ESI+）382.0 [M+H]⁺。

【0419】

ステップC：tert-ブチル（1R,5S,6s）-6-（（1-（（トランス）- [1,1'-ビ（シクロプロパン）]-2-イル）-5-（メトキシカルボニル）-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル）アミノ）-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

10

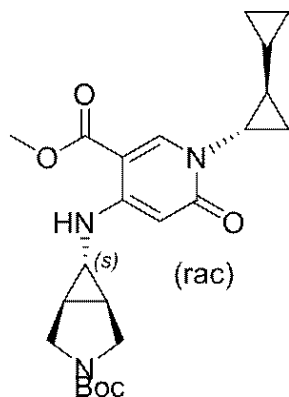
20

30

40

50

【化 6 7】



10

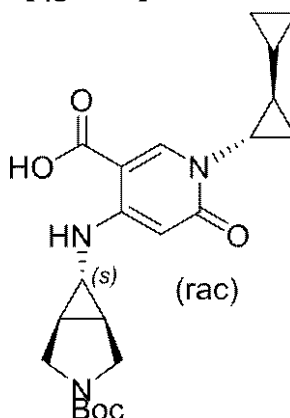
DMSO (20 mL) 中のメチル 1-((1R, 5S, 6s)-6-((1, 1'-ビ(シクロプロパン))-2-イル)-6-オキソ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (5.5 g、14.42 mmol) の溶液に、tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-アミノ-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (5.72 g、28.85 mmol) を添加し、混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中の 50% ~ 60% の EA で溶出) によって精製して、表題化合物 (5.0 g、収率 80%) を得た。MS obsd. (ESI+) 430.2 [M+H]⁺。

20

【0420】

ステップ D: 1-((1R, 5S, 6s)-6-((1, 1'-ビ(シクロプロパン))-2-イル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

【化 6 8】



30

40

THF (20 mL) 及び水 (5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-((1-((1R, 5S, 6s)-6-((1, 1'-ビ(シクロプロパン))-2-イル)-5-(メトキシカルボニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (5.0 g、11.64 mmol) の溶液に、LiOH (557 mg、23.28 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 16 時間攪拌した。次いで、混合物を乾燥するまで濃縮した。残留物に水 (10 mL) 及び DCM (10 mL) を添加し、水相を 1 N の HCl で pH 約 4 に酸性化した。混合物を DCM (30 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗表題化合物 (5.0 g、粗

50

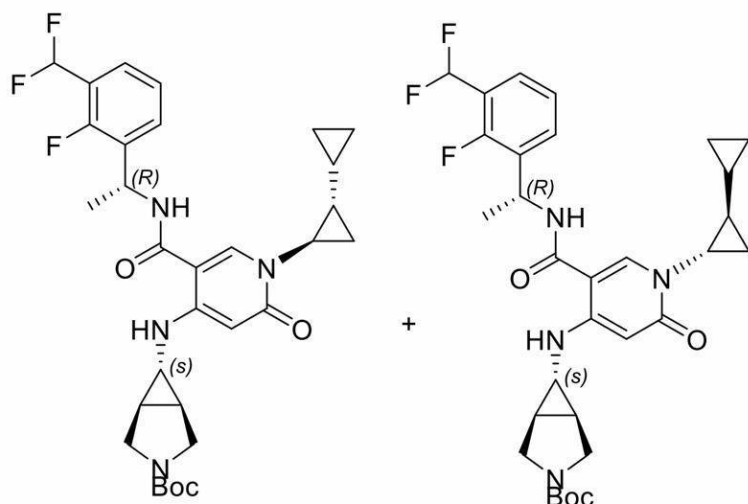
製物)を得、これを更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI+) 416.3 [M+H]⁺。

【0421】

ステップE: tert-ブチル (1R, 5S, 6s) - 6 - ((1 - ((1S, 2R) - [1, 1'-ビ (シクロプロパン)] - 2-イル) - 5 - (((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート及び tert-ブチル (1R, 5S, 6s) - 6 - ((1 - ((1R, 2S) - [1, 1'-ビ (シクロプロパン)] - 2-イル) - 5 - (((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

10

【化69】



(混合物)

20

DMF (50 mL) 中の 1 - ((トランス) - [1, 1'-ビ (シクロプロパン)] - 2-イル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (5.0 g、粗製物) の溶液に、HATU (5.95 g、15.64 mmol) 及び DIPEA (4.67 g、36.10 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に (R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エタン-1-アミン塩酸塩 (3.53 g、15.64 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) に注ぎ、DCM (200 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 5% ~ 10% の MeOH で溶出) によって精製して、表題化合物のジアステレオマー混合物 (6.50 g、2ステップで収率 95%) を得た。MS obsd. (ESI+) 587.4 [M+H]⁺。

30

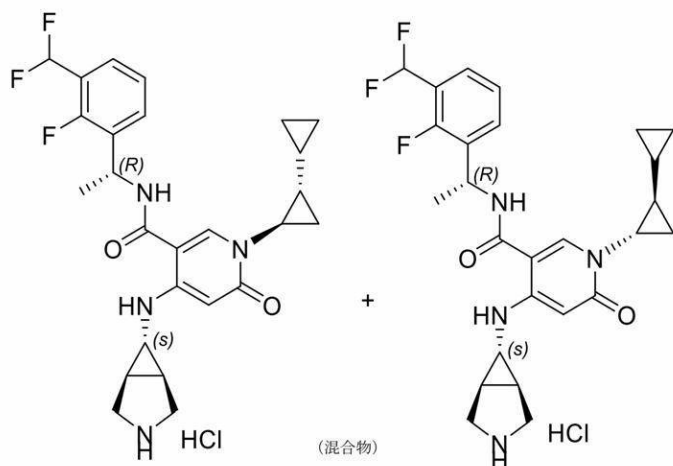
40

【0422】

ステップF: 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 1 - ((1S, 2R) - [1, 1'-ビ (シクロプロパン)] - 2-イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩、及び 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 1 - ((1R, 2S) - [1, 1'-ビ (シクロプロパン)] - 2-イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル) エチル) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩

50

【化 7 0】



10

HCl (1, 4-ジオキサン中の4M、30mL)中のtert-ブチル(1R, 5S, 6s)-6-((1-((1S, 2R)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート及びtert-ブチル(1R, 5S, 6s)-6-((1-((1R, 2S)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(6.5g、11.08mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮して、表題化合物(6g、粗製物)をジアステレオマー混合物として得た。この物質を更に精製することなく後続のステップで使用了。MS obsd. (ESI+) 487.2 [M+H]⁺
【0423】

20

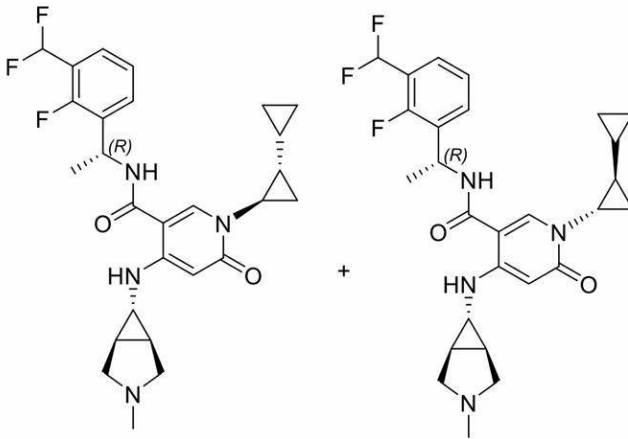
ステップG: 1-((1S, 2R)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び1-((1R, 2S)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例71及び72、割り当てられていないジアステレオマー)

30

40

50

【化 7 1】



実施例 71 及び 72：

MeOH (5 mL) 中の 4-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-1-((1S, 2R)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩及び 4-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-1-((1R, 2S)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (220 mg、0.42 mmol) の溶液に、パラホルムアルデヒド (63.2 mg) を室温で添加した。反応物を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (132 mg、2.10 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、30 分間攪拌した。混合物を DCM (30 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 TLC (MeOH : DCM = 1 : 10)、続いて分取 HPLC (ACN / 水 / 0.08% NH₄HCO₃) によって精製して、80 mg の表題化合物をジ

【0424】

ジastreオマーをキラル SFC (Daicel AD (25 × 250 mm、10 μm)、CO₂ / MeOH [0.2% NH₃ (MeOH 中の 7 M)] = 75 / 25) によって更に分離して、表題化合物を得た。

【0425】

実施例 71 : MS obsd. (ESI+) 501.2 [M+H]⁺。分析的キラル UPLC : (カラム : AD-3、4.6 × 100 mm 3 μm、流速 : 3.0 mL / 分、共溶媒 : MeOH (MeOH 中の 0.2% 7 M NH₃)、温度 40 °C) 保持時間 = 1.0 分

【0426】

実施例 72 : MS obsd. (ESI+) 501.2 [M+H]⁺。分析的キラル UPLC : (カラム : AD-3、4.6 × 100 mm 3 μm、流速 : 3.0 mL / 分、共溶媒 : MeOH (MeOH 中の 0.2% 7 M NH₃)、温度 40 °C) 保持時間 = 2.0 分

【0427】

実施例 73 及び 74 : 1-((1R, 2S)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((1S, 2R)-[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6

10

20

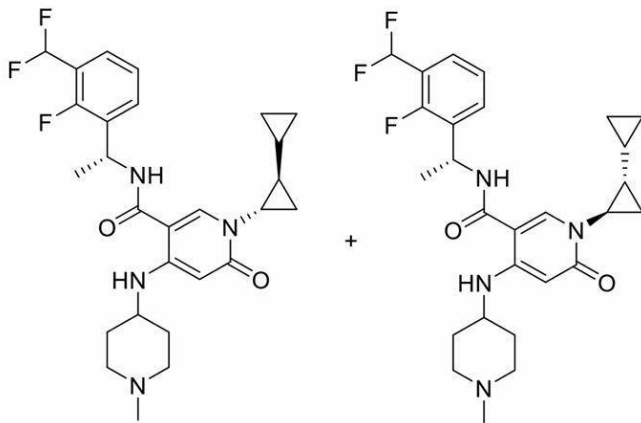
30

40

50

ーオキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド〔割り当てられていないジアステレオマー〕

【化 7 2】



実施例 73 及び 74

実施例 7 3 及び 7 4 を、実施例 7 1 及び 7 2 のステップ A ～ E に記載の類似の手順に従って合成し、ステップ C において、tert-ブチル（1 R，5 S，6 s）－6－アミノ－3－アザビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－3－カルボキシレートの代わりに 1－メチルピペリジン－4－アミンを置換した。

【0 4 2 8】

実施例 7 3：MS obsd. (ESI+) 503.5 [M+H]⁺。分析的キラル UPLC：（カラム：AD-3、4.6×100mm 3µm、流速：3.0mL／分、共溶媒：EtOH（MeOH 中の 1% 7M NH₃）、温度 40℃）保持時間＝0.8 分

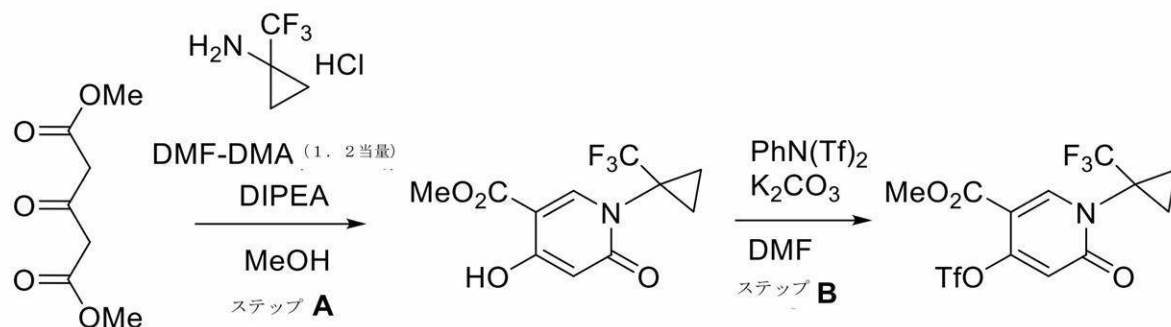
【0 4 2 9】

実施例 7 4：MS obsd. (ESI+) 503.5 [M+H]⁺。分析的キラル UPLC：（カラム：AD-3、4.6×100mm 3µm、流速：3.0mL／分、共溶媒：EtOH（MeOH 中の 1% 7M NH₃）、温度 40℃）保持時間＝1.1 分

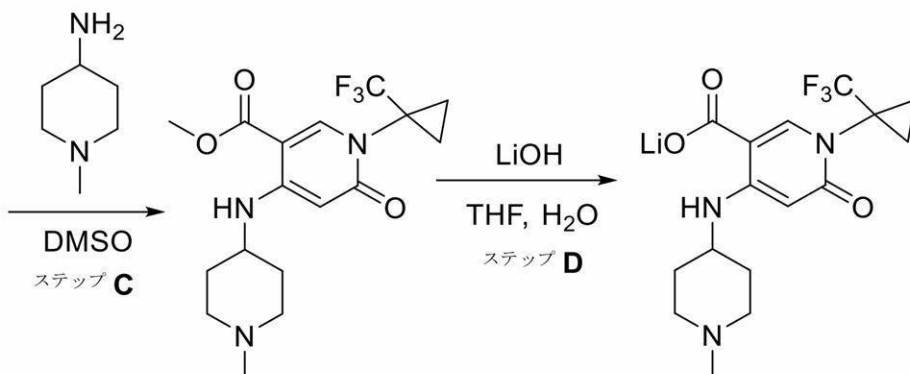
【0 4 3 0】

実施例 7 5：（R）－N－（1－（3－（ジフルオロメチル）－2－フルオロフェニル）エチル）－4－（（1－メチルピペリジン－4－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（1－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）－1，6－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド

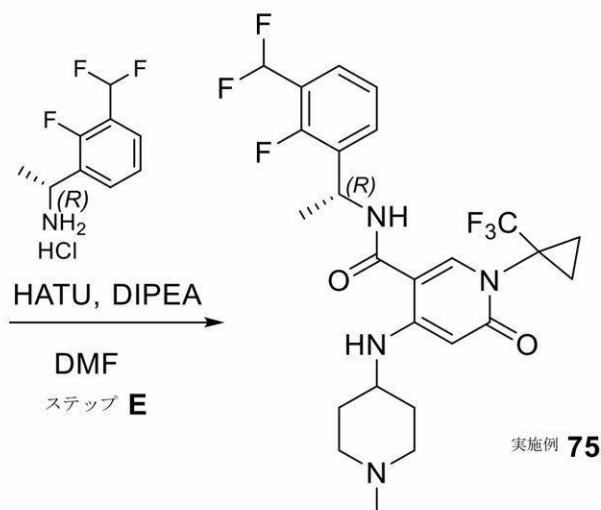
【化 7 3】



10



20



30

ステップ A：メチル 4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

MeOH (20.0 mL) 中の 1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (804 mg、6.75 mmol) の溶液に、ジメチル 3-オキソペンタンジオエート (979 mg、5.63 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンアミン塩酸塩 (1.0 g、6.20 mmol) 及び DIPEA (1.25 g、12.40 mmol) を添加し、16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物に水 (25 mL) を添加し、懸濁液を pH 約 11 に調整した。溶液を EtOAc で抽出した。水相を回収し、飽和クエン酸で pH 約 4 に酸性化した。次いで、水性混合物を DCM で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗表題化合物 (1.1 g、粗製物) を得た。化合物を更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI+) 278.0 [M+H]⁺。

40

【0431】

ステップ B：メチル 6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

50

－4－（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート

乾燥DMF（14.8 mL）中のメチル4－ヒドロキシ－6－オキソ－1－（1－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート（1.1 g、粗製物、3.97 mmolと仮定）及び1，1，1－トリフルオロ－N－フェニル－N－（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド（2.13 g、5.95 mmol）溶液に、炭酸カリウム（1.65 g、11.90 mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラム（PE中の0～40%のEtOAcで溶出）によって精製して、表題化合物（600 mg、収率37%）を得た。MS obsd. (ESI+) 410.0 [M+H]⁺。

10

【0432】

ステップC：メチル4－（（1－メチルピペリジン－4－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（1－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート

DMSO（5.0 mL）中のメチル6－オキソ－1－（1－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）－4－（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート（300 mg、0.73 mmol）の溶液に、1－メチルピペリジン－4－アミン（334 mg、2.93 mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物をEtOAcと水との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（170 mg、粗製物）を得た。化合物を更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI+) 374.1 [M+H]⁺。

20

【0433】

ステップD：リチウム4－（（1－メチルピペリジン－4－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（1－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート

H₂O（0.75 mL）中のメチル4－（（1－メチルピペリジン－4－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（1－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート（200 mg、粗製物、0.53 mmolと仮定）の懸濁液に、LiOH（26 mg、1.07 mmol）及びTHF（1.5 mL）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去して、表題化合物（200 mg、粗製物）を得、これを次のステップで直接使用した。MS obsd. (ESI+) 360.1 [M+H]⁺。

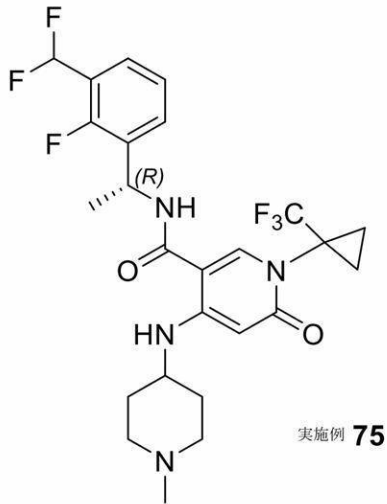
30

【0434】

ステップE：（R）－N－（1－（3－（ジフルオロメチル）－2－フルオロフェニル）エチル）－4－（（1－メチルピペリジン－4－イル）アミノ）－6－オキソ－1－（1－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド（実施例75）

40

【化 7 4】



10

DMF (5.0 mL) 中のリチウム 4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (105 mg、粗製物、0.29 mmol と仮定) 及び (R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (79 mg、0.35 mmol) の溶液に、HATU (167 mg、0.44 mmol) 及び DIPEA (151 mg、1.17 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相 HPLC (MeOH/H₂O/0.1% N H₃H₂O) によって精製して、表題化合物 (63.6 mg) を得た。MS obsd. (ESI+) 531.2 [M+H]⁺。

20

【0435】

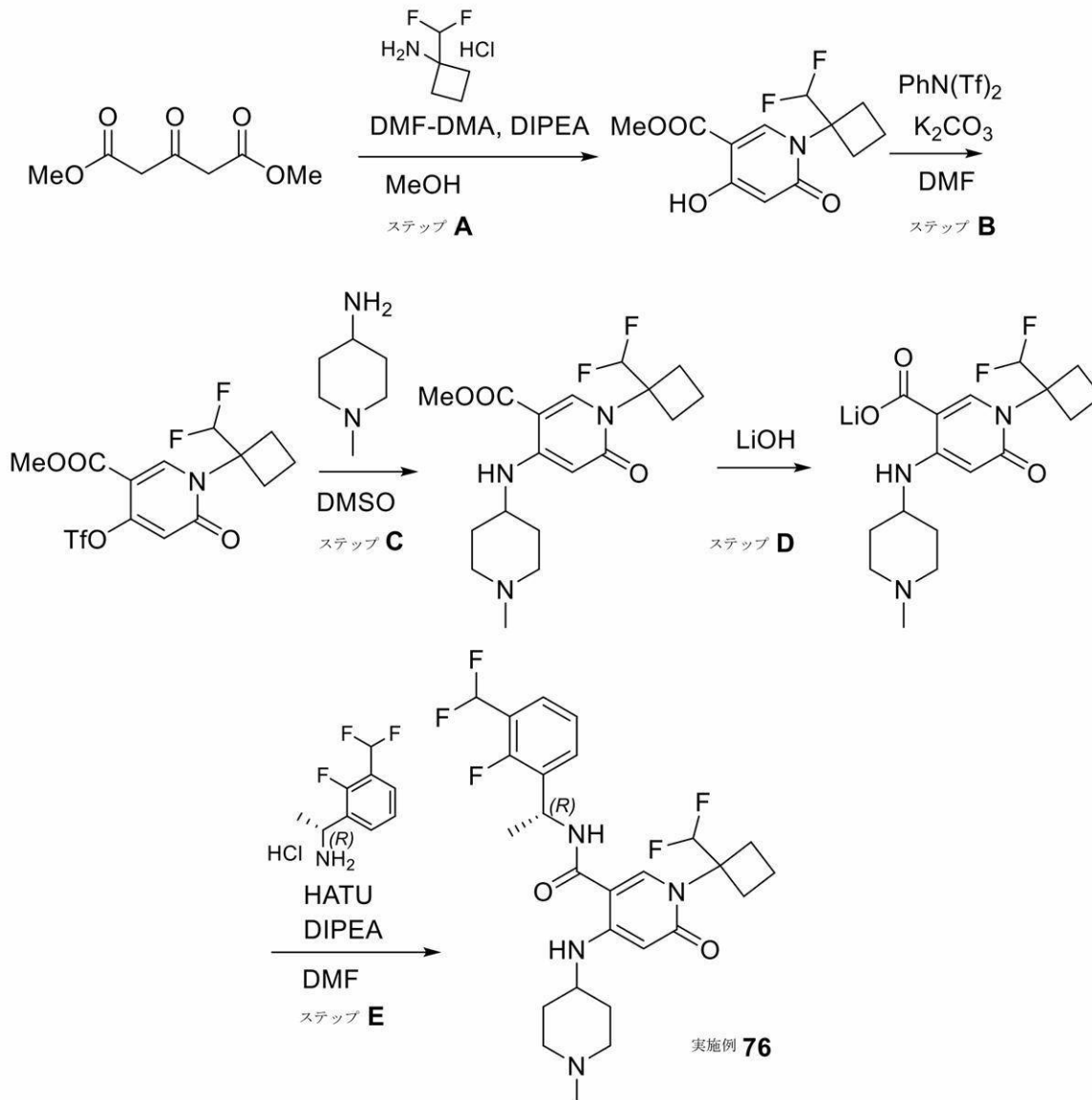
実施例 76: (R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロブチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

30

40

50

【化 7 5】



ステップ A：メチル 1－（1－（ジフルオロメチル）シクロブチル）－4－ヒドロキシ－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート

1－（トリフルオロメチル）シクロプロパンアミン塩酸塩の代わりに 1－（ジフルオロメチル）シクロブタン－1－アミン塩酸塩を使用して、実施例 75、ステップ A と類似の手順に従って調製した。MS obsd. (ESI+) 274.3 [M+H]⁺。

【0436】

ステップ B：メチル 1－（1－（ジフルオロメチル）シクロブチル）－6－オキソ－4－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート

メチル 1－（1－（ジフルオロメチル）シクロブチル）－4－ヒドロキシ－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレートから開始して、実施例 75、ステップ B と類似の手順に従って調製した。MS obsd. (ESI+) 406.4 [M+H]⁺。

【0437】

ステップ C：メチル 1－（1－（ジフルオロメチル）シクロブチル）－4－（（1－メチルピペリジン－4－イル）アミノ）－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート

DMSO（2 mL）中のメチル 3－（1－（ジフルオロメチル）シクロブチル）－4－

オキソ-6-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-1,5-ジエン-1-カルボキシレート(151mg、0.37mmol)の溶液に、1-メチルピペリジン-4-アミン(128mg、1.12mmol)を添加し、混合物を80℃で3時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の0%~20%のMeOHで溶出)によって精製して、表題化合物(123mg、収率89%)を得た。MS obsd. (ESI+) 370.5 [M+H]⁺。

【0438】

ステップD：リチウム1-(1-(ジフルオロメチル)シクロブチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

10

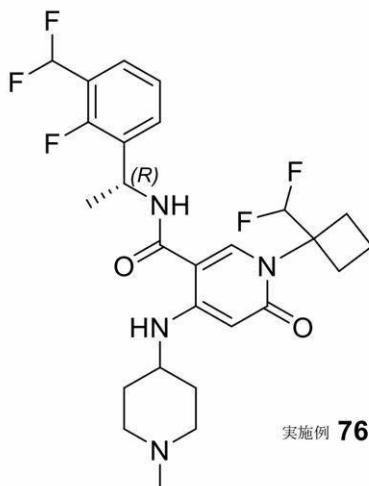
メチル1-(1-(ジフルオロメチル)シクロブチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレートから開始して、実施例75、ステップDと類似の手順に従って調製した。物質は次のステップで粗製物を使用した。MS obsd. (ESI+) 356.4 [M+H]⁺。

【0439】

ステップE：(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロブチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例76)

20

【化76】



実施例 76

30

(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロブチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを、粗リチウム1-(1-(ジフルオロメチル)シクロブチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレートから開始して、実施例75、ステップEと類似の手順に従って調製した。MS obsd. (ESI+) 527.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (1H), 7.90 (1H), 7.74 (1H), 7.60 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.36 (1H), 5.30 (1H), 5.20 (1H), 3.23 (1H), 2.64 (4H), 2.54 (2H), 2.12 (3H), 2.07 (2H), 1.97-1.75 (4H), 1.48 (3H), 1.42-1.26 (2H)。

40

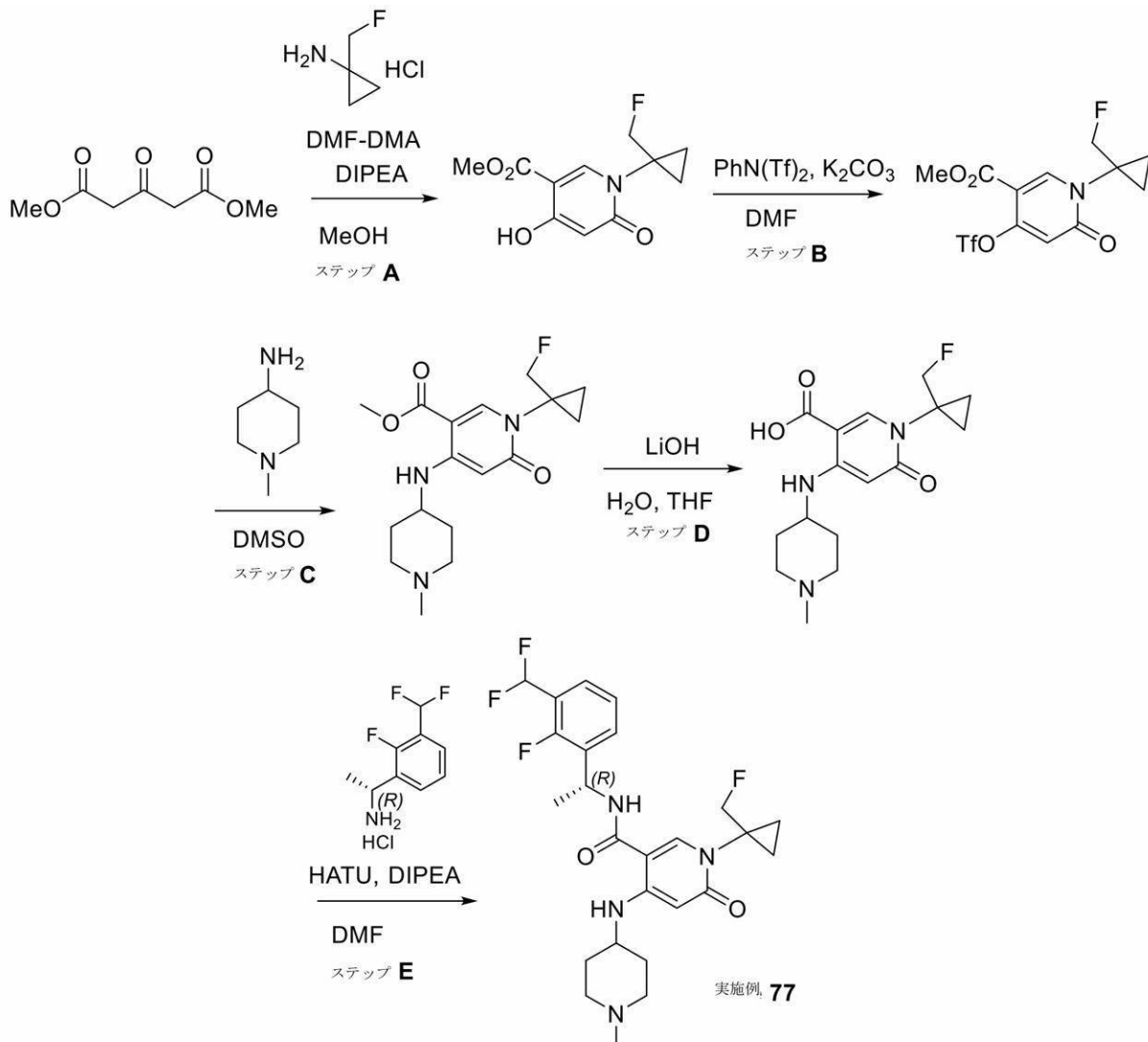
【0440】

実施例77：(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-メチルピペ

50

リジン-4-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化 7 7】



ステップ A：メチル 1-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

メチル 1-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレートを、1-（トリフルオロメチル）シクロプロパンアミン塩酸塩の代わりに 1-（フルオロメチル）シクロプロパン-1-アミン塩酸塩から開始して、実施例 75、ステップ A と類似の手順に従って調製した。MS obsd. (ESI+) 242.3 [M+H]⁺。

【0441】

ステップ B：メチル 1-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）-6-オキソ-4-（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

メチル 1-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）-6-オキソ-4-（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレートを、メチル 1-（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレートから開始して、実施例 75、ステップ B と類似の手順に従って調製した。MS obsd. (ESI+) 374.3 [M+H]⁺。

【0442】

ステップC：メチル1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

メチル1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレートを、メチル1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレートから開始して、実施例75・ステップCと類似の手順に従って調製した。MS obsd. (ESI+) 338.4 [M+H]⁺。

10

【0443】

ステップD：1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

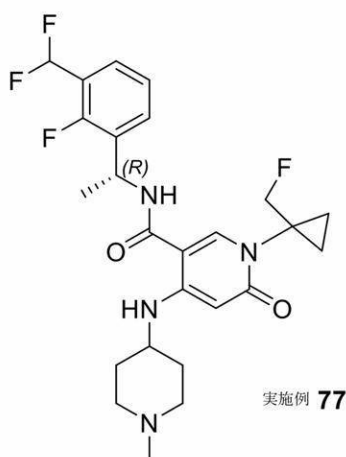
H₂O (0.5 mL) 及び THF (1.5 mL) 中のメチル1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (95 mg、0.28 mmol) の懸濁液に、LiOH (10 mg、0.42 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をHCl (3 M) でpH=4に調整し、次いで混合物を真空下で濃縮して、粗表題化合物 (91 mg、粗製物) を得た。粗物質は、更に製することなく、直接次のステップに使用した。MS obsd. (ESI+) 324.3 [M+H]⁺。

20

【0444】

ステップE：(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例77)

【化78】



30

40

DMF (5.0 mL) 中の1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (91 mg、粗製物) 及び (R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (76 mg、0.33 mmol) の溶液に、HATU (161 mg、0.42 mmol) 及びDIPEA (146 mg、1.13 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を直接濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の0~10%のMeOHで溶出)、続いて逆相カラム (C18、MeCN/水) によって精製して、標的化合物 (21 mg) を白色固体として得た。MS obsd. (ESI+) 495.2 [M+H]⁺. ¹H NMR

50

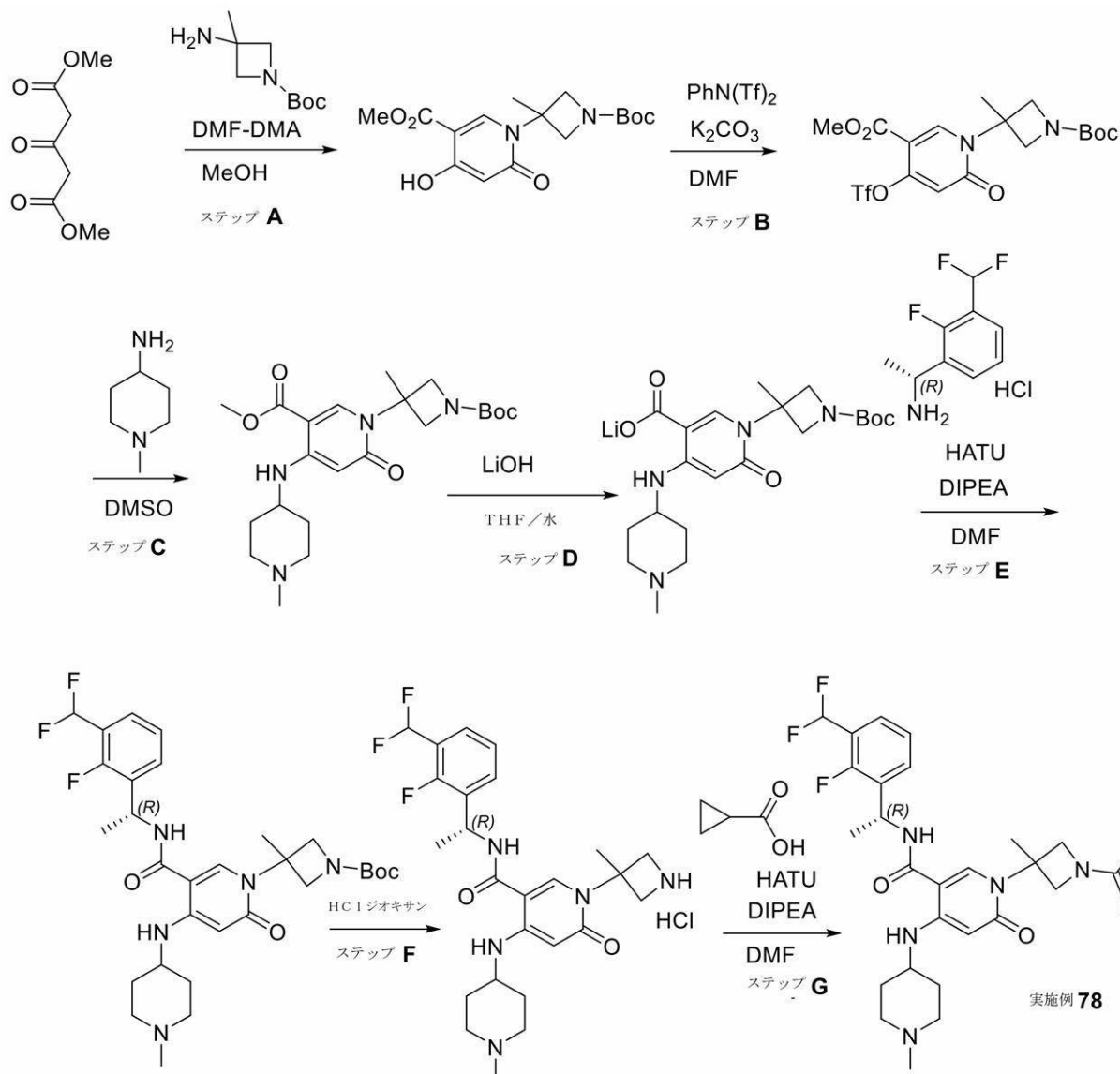
R (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.05 (1H), 7.57–7.49 (2H), 7.30 (1H), 7.14 (1H), 5.45 (1H), 5.41 (1H), 4.58 (2H), 5.38 (1H), 2.81–2.70 (2H), 2.39–2.31 (5H), 2.00 (2H), 1.60–1.52 (5H), 1.32–1.23 (4H)。

【0445】

実施例 78: (R)-1-(1-(シクロプロパンカルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

【化79】



20

30

40

ステップ A: メチル 1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

MeOH (10 mL) 中のジメチル 3-オキソペンタンジオエート (100 mg、0.57 mmol) の溶液に、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (82 mg、0.69 mmol) を添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いで、tert-ブチル 3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (118 mg、0.63 mmol) を混合物に添加した。混合物を室温で 14 時間攪拌した。溶媒を真空

50

中で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PE中の0%～30%のEtOAcで溶出）によって精製して、表題化合物（92mg、収率47%）を得た。MS o b s d. (ESI+) 339.4 [M+H]⁺。

【0446】

ステップB：メチル1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）-6-オキソ-4-（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

乾燥DMF（5mL）中のメチル1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（92mg、0.27mmol）及び1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-（トリフルオロメチルスルホニル）メタンスルホンアミド（146mg、0.41mmol）の溶液に、炭酸カリウム（113mg、0.82mmol）を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、pHを飽和クエン酸水溶液を用いて約4に調整した。反応混合物をDCM（3×50mL）で抽出した。組み合わせた有機層を水（3×50mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PE中の0%～50%のEtOAcで溶出）によって精製して、表題化合物（113mg、収率88%）を得た。MS o b s d. (ESI+) 471.3 [M+H]⁺。

【0447】

ステップC：メチル1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

DMSO（1mL）中のメチル1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）-6-オキソ-4-（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（113mg、0.24mmol）及び1-メチルピペリジン-4-アミン（82mg、0.72mmol）の溶液を、80℃で3時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、DCM（3×80mL）で抽出した。組み合わせた有機層を水（3×50mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PE中の0%～20%のEtOAcで溶出）によって精製して、表題化合物（37mg、収率35%）を得た。MS o b s d. (ESI+) 435.3 [M+H]⁺。

【0448】

ステップD：1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

THF（4mL）及び水（1mL）のメチル1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（37mg、0.09mmol）の溶液に、水酸化リチウム（4mg、0.18mmol）を添加した。混合物を室温で14時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗表題化合物（36mg、粗製物）を得た。粗生成物を、更に精製することなく次のステップで直接使用した。MS o b s d. (ESI+) 421.4 [M+H]⁺。

【0449】

ステップE：tert-ブチル（R）-3-（5-（（1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）カルバモイル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート

DMF（5mL）中の1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（36mg、粗製物）の溶液に、H

A T U (47 mg、0.12 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (32 mg、0.24 mmol) を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (28 mg、0.12 mmol) を添加し、1時間攪拌した。混合物を水によりクエンチし、DCM (3×80 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (3×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の0%~10%のMeOHで溶出) によって精製して、表題化合物 (43 mg、収率87%) を得た。MS obsd. (ESI+) 592.5 [M+H]⁺。

【0450】

ステップF: (R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(3-メチルアゼチジン-3-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩

HCl (1,4-ジオキサン中の4M、5 mL) 中のtert-ブチル(R)-3-(5-((1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (43 mg、0.07 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗表題化合物 (38 mg、粗製物) を得た。粗生成物を、更に精製することなく次のステップで直接使用した。MS obsd. (ESI+) 492.6 [M+H]⁺。

【0451】

ステップG: (R)-1-(1-(シクロプロパンカルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例78)

【化80】



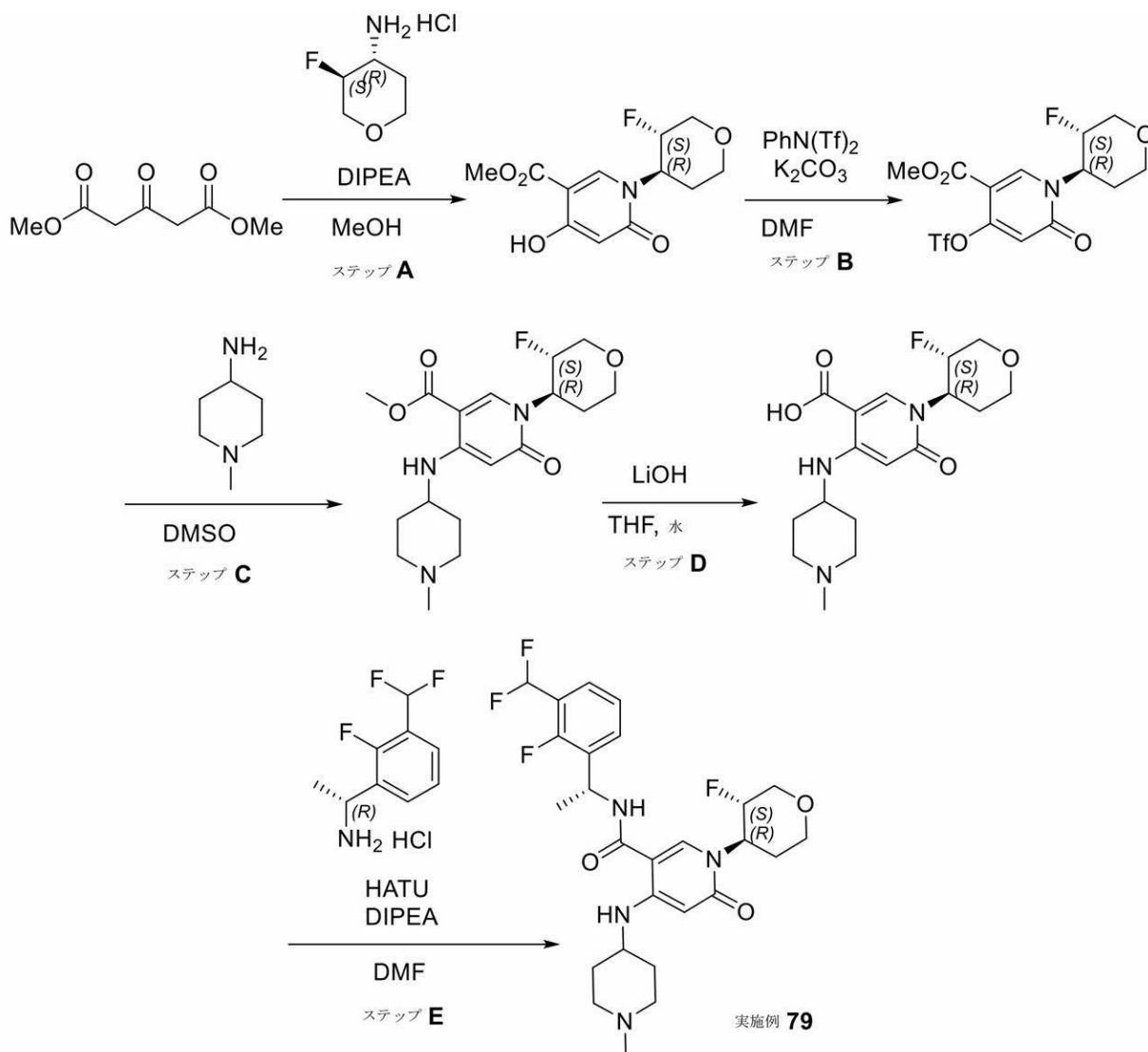
DMF (5 mL) 中のシクロプロパンカルボン酸 (4 mg、0.05 mmol) の溶液に、HATU (27 mg、0.07 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (19 mg、0.14 mmol) を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(3-メチルアゼチジン-3-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (38 mg、粗製物) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水によりクエンチし、DCM (3×80 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (3×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の0%~20%のMeOHで溶出)、続いて分取HPLC (MeCN/水/0.

1% NH_4HCO_3) によって精製して、表題化合物 (9.26 mg) を白色固体として得た。MS obsd. (ESI+) 560.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.72 (1H), 7.87–7.83 (2H), 7.64 (1H), 7.53 (1H), 7.36–7.09 (2H), 5.28 (1H), 5.22 (1H), 4.58 (1H), 4.40 (1H), 4.32 (1H), 3.91 (1H), 3.22 (1H), 2.60–2.48 (2H), 2.13 (3H), 2.07 (2H), 1.84–1.79 (2H), 1.70 (3H), 1.59 (1H), 1.48 (3H), 1.41–1.28 (2H), 0.74–0.67 (4H)。

【0452】

実施例 79: N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((3S, 4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化 81】



ステップ A: メチル 1-((3S, 4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

メタノール (2 mL) 中のジメチル 3-オキソペンタンジオエート (259 mg、1.48 mmol) の溶液に、1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチル-メタンアミン (193 mg、1.62 mmol) を添加し、混合物を室温で 8 時間攪拌した。反応混合物に、

(3S, 4R) - 3 - フルオロテトラヒドロピラン - 4 - アミン; 塩酸塩 (210 mg、1.35 mmol) 及び DIPEA (349 mg、2.70 mmol) を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物に水 (20 mL) 及び DCM (30 mL) を添加し、混合物を飽和クエン酸で pH 約 4 に酸性化した。次いで、それを DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中の 50% ~ 60% の EtOAc で溶出) によって精製して、表題化合物 (184 mg、収率 50%) を白色固体として得た。MS obsd. (ESI+) 272.1 [M+H]⁺。

【0453】

10

ステップ B: メチル 1 - ((3S, 4R) - 3 - フルオロテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 6 - オキソ - 4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート

乾燥 DMF (5 mL) 中のメチル 1 - ((3S, 4R) - 3 - フルオロテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (184 mg、0.68 mmol) の溶液に、N, N - ビス (トリフルオロメチル) スルホニル) アニリン (364 mg、1.02 mmol) 及び炭酸カリウム (281 mg、2.04 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を冷水 (20 mL) に注ぎ、飽和クエン酸で pH 約 4 に酸性化した。次いで、それを DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中の 20% ~ 30% の EA で溶出) によって精製して、表題化合物 (250 mg、収率 91%) を得た。MS obsd. (ESI+) 404.2 [M+H]⁺。

20

【0454】

ステップ C: メチル 1 - ((3S, 4R) - 3 - フルオロテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート

DMSO (2 mL) 中のメチル 1 - ((3S, 4R) - 3 - フルオロテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 6 - オキソ - 4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (250 mg、0.62 mmol) の溶液に、1 - メチルピペリジン - 4 - アミン (212 mg、1.86 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を水 (30 mL) に注ぎ、DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 10 ~ 20% の MeOH で溶出) によって精製して、表題化合物 (180 mg、収率 79%、純度約 85%) を得た。化合物を更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI+) 368.2 [M+H]⁺。

30

【0455】

ステップ D: 1 - ((3S, 4R) - 3 - フルオロテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

40

THF (2 mL) 及び H₂O (0.5 mL) 中のメチル 1 - ((3S, 4R) - 3 - フルオロテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (80 mg、純度約 85%、0.18 mmol) の溶液に、LiOH (11 mg、0.44 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、この混合物を乾燥するまで直接濃縮した。残留物に水 (20 mL) 及び DCM (20 mL) を添加した。混合物を 1 N の HCl で pH 約 4 に酸性化し、DCM (30 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインを用いて洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮して、表題化合物 (80 mg、粗製物) を得た。化合物を更に精製することなく

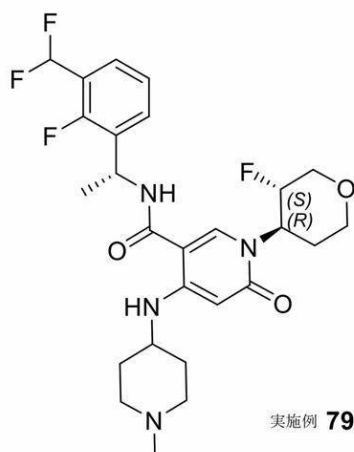
50

使用した。MS obsd. (ESI+) 354.2 [M+H]⁺。

【0456】

ステップE：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((3S, 4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例79)

【化82】



DMF (3 mL) 中の1-((3S, 4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (80 mg、粗製物、0.22 mmolと仮定) の溶液に、HATU (112 mg、0.29 mmol) 及びDIPEA (88 mg、0.68 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (66 mg、0.29 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) に注ぎ、DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の30%~40%のMeOHで溶出)、続いて分取HPLC (MeCN/水/0.1% NH₄HCO₃) によって精製して、表題化合物 (13 mg) を得た。MS obsd. (ESI+) 525.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.73 (1H), 8.24 (1H), 8.12 (1H), 7.65 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 5.32 (1H), 5.27 (1H), 5.25-4.99 (2H), 4.22 (1H), 3.96 (1H), 3.51 (1H), 3.38 (1H), 3.23 (1H), 2.56 (2H), 2.22-2.11 (4H), 2.07 (2H), 1.84 (3H), 1.50 (3H), 1.43-1.27 (2H)。

【0457】

実施例80：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((3R, 4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

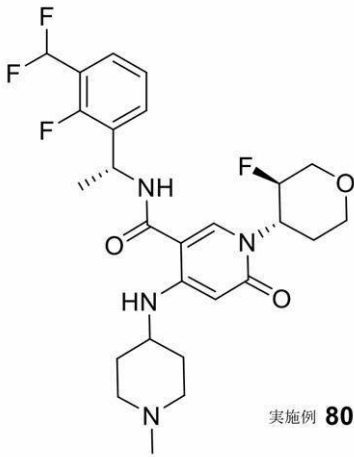
20

30

40

50

【化 8 3】



10

実施例 80 を、実施例 79 のステップ A – E に記載の類似の手順に従って、(3S, 4R) – 3 – フルオロテトラヒドロピラン – 4 – アミン塩酸塩の代わりに、ステップ A で (3R, 4S) – 3 – フルオロテトラヒドロピラン – 4 – アミン塩酸塩を使用して合成した。MS obsd. (ESI+) 525.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 ppm (1H), 8.25 (1H), 8.13 (1H), 7.66 (1H), 7.53 (1H), 7.39–7.08 (2H), 5.32 (1H), 5.27 (1H), 5.25–4.96 (2H), 4.22 (1H), 3.95 (1H), 3.51 (1H), 3.38 (1H), 3.22 (1H), 2.55 (2H), 2.27–2.04 (6H), 1.89–1.77 (3H), 1.49 (3H), 1.34 (2H)。

20

【0458】

以下の実施例は、実施例 62 に類似の手順を介して合成することができる：

30

40

50

【表 9 - 1】

実施例 番号	化合物の構造	化合物名	特性決定
81		(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+) $529.5[M+H]^+$ ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :8.77(1H),8.01(1H),7.94(1H),7.61(1H),7.52(1H),7.39-7.03(2H),6.23(1H),5.29(1H),5.17(1H),3.56-3.40(4H),3.08(2H),2.45(2H),2.33(4H),1.48(3H),1.38-1.27(4H)。
82		(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+) $545.5[M+H]^+$ ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.81(1H),8.04(2H),7.61(1H),7.53(1H),7.35(1H),7.22(1H),6.24(1H),5.37-5.26(1H),5.23(1H),4.55(1H),4.43(1H),3.25(1H),2.68(2H),2.63-2.52(2H),2.22(2H),1.84(2H),1.48(3H),1.42-1.12(6H)。
83		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-4-(((R)-キヌクリジン-3-イル)アミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+) $525.4[M+H]^+$ ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.83(1H),8.36(1H),8.06(1H),7.62(1H),7.53(1H),7.36(1H),7.22(1H),6.24(1H),5.32(1H),5.13(1H),3.39(1H),3.19(1H),2.65(4H),2.34-2.22(1H),1.84(1H),1.62-1.53(2H),1.49(4H),1.40-1.23(5H)。

10

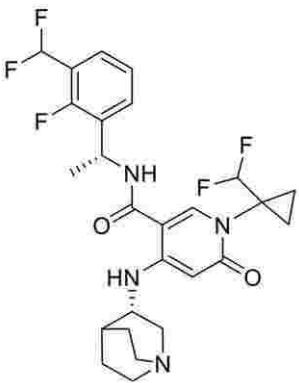
20

30

40

50

【表 9 - 2】

84		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-4-(((S)-キヌクリジン-3-イル)アミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)525.2[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.88(1H),8.41(1H),8.09(1H),7.62(1H),7.53(1H),7.36(1H),7.23(1H),6.24(1H),5.33(1H),5.16(1H),3.50(1H),3.32(1H),2.77(4H),2.44(1H),1.88(1H),1.63(2H),1.57-1.42(5H),1.35(4H)。
85 及び 86	割り当てられていないジアステレオマー  	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-4-(((S)-キヌクリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-4-(((R)-キヌクリジン-2-イル)メチル)アミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 85:</u> MS obsd(ESI+)539.5[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:(R,R)-Whelk-O1、4.6x100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.8 分 <u>実施例 86:</u> MS obsd(ESI+)539.5[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:(R,R)-Whelk-O1、4.6x100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.4 分

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50



ステップ A：メチル 1－（ビシクロ〔1．1．1〕ペンタン－1－イル）－4－ヒドロキシ－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－カルボキシレート

メタノール (5 mL) 中のジメチル 3-オキソペンタンジオエート (320 mg、1.84 mmol) の溶液に、1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチル-メタンアミン (263 mg、2.20 mmol、1.2 当量) を添加し、混合物を室温で 6 時間攪拌した。混合物に、ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-塩化アミニウム (200 mg、1.67 mmol) 及び DIPEA (648 mg、5.02 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (EtOAc / PE、0~50%) によって精製して、表題化合物 (225 mg、収率 57%) を得た。MS obsd (ESI+) 236.2 ([M+H]⁺)

【0460】

ステップ B: メチル 1-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-6-オキソ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

DMF (2 mL) 中のメチル 1-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (225 mg、0.96 mmol) の溶液に、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (513 mg、1.43 mmol) 及び炭酸カリウム (397 mg、2.87 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、混合物を DCM (100 mL) で希釈した。混合物を氷水 (100 mL × 3) で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (EtOAc / PE、0~40%) によって精製して、表題化合物 (262 mg、収率 74%) を得た。MS obsd (ESI+) 368.3 ([M+H]⁺)。

【0461】

ステップ C: tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-((1-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-5-(メトキシカルボニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート:

DMSO (3 mL) 中のメチル 1-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-6-オキソ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (344 mg、0.94 mmol) の溶液に、tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-アミノ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (371 mg、1.87 mmol) を添加し、混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、DCM (100 mL) で希釈した。混合物を水 (100 mL × 3) で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (EtOAc / DCM、10%~40%) によって精製して、表題化合物 (364 mg、収率 93%) を得た。MS obsd (ESI+) 416.4 ([M+H]⁺)。

【0462】

ステップ D: 1-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

メタノール (5 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-((1-(ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-5-(メトキシカルボニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (364 mg、0.88 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (62.94 mg、2.63 mmol) 及び水 (1 mL) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、その時点で混合物を直接濃縮した。残留物を水 (10 mL) 中に溶解させ、次いで HCl 水溶液 (1 M) を用いて 0℃ で pH を 2 に調整した。混合物を DCM (40 mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮

10

20

30

40

50

して、更なる精製なしで使用した表題化合物（340mg、粗製物）を得た。MS obsd (ESI+) 402.4 ([M+H]⁺)。

【0463】

ステップE: tert-ブチル(1R, 5S, 6s)-6-((1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

DMF (2.5mL) 中の1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-((R, 5S, 6s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(340mg、粗製物、0.85mmolと仮定)の溶液に、HATU (483.04mg、1.27mmol) 及びトリエチルアミン(257mg、2.54mmol)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで(R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン(192mg、1.02mmol)を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をDCM(80mL)で希釈し、水(80mL×3)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(EtOAc/DCM、0~50%)によって精製して、表題化合物(350mg、収率72%)を得た。MS obsd (ESI+) 573.5 ([M+H]⁺)。

10

20

【0464】

ステップF: 4-((R, 5S, 6s)-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例89)

4M HCl/1, 4-ジオキサン(10mL)中のtert-ブチル(1R, 5S, 6s)-6-((1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(110mg、0.19mmol)の混合物を、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物に7MのNH₃/MeOH(5mL)を添加した。残留物を真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(ACN/水/10mMのNH₄HCO₃)によって精製して、表題化合物(12.8mg、収率14%)を白色固体として得た。MS obsd (ESI+) 473.5 ([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.83(1H), 7.74(1H), 7.68(1H), 7.60(1H), 7.52(1H), 7.35(1H), 7.21(1H), 5.30(1H), 5.25(1H), 2.97(2H), 2.69(1H), 2.62(1H), 2.29(6H), 2.17(1H), 1.46(5H)。

30

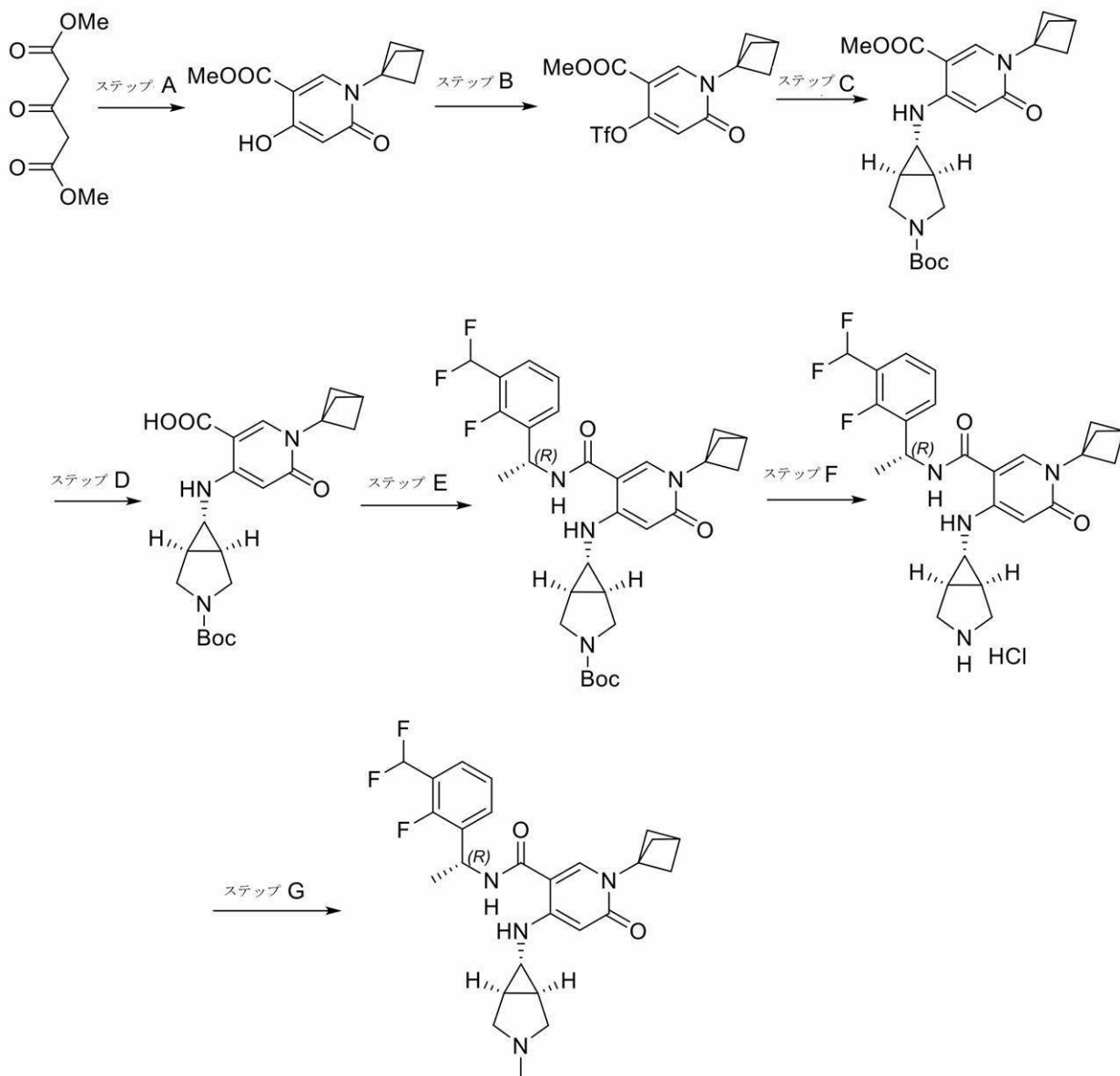
【0465】

実施例90: 1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

50

【化 8 5】



10

20

30

40

50

ステップ A：メチル 1-（ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル）-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

3-オキソペンタン二酸ジメチル（1.11 当量）を AcOH（0.2 当量）中に溶解させ、0℃まで冷却した。ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（1.11 当量）を 30 分かけて滴下した。混合物を更に 1 時間攪拌し、その時点で MeOH（2 V）を添加し、続いてビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-塩化アミニウム（1 当量）を添加した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.50 当量）を 30 分間にわたって滴下した。次いで、混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を冷却した HCl（1.1 M 水溶液、2.0 当量）に注ぎ、温度を 20℃以下に保った。固体を濾過し、水ですすぎ、真空中で乾燥させて、表題化合物（収率 94%）を得た。MS obsd (ESI+) 236.2 ([M+H]⁺)¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (1H), 7.97 (1H), 5.61 (1H), 3.81 (3H), 2.64 (1H), 2.29 (6H)。

【0466】

ステップ B：メチル 1-（ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル）-6-オキソ-4-（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

メチル 1- (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -4-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (1. 0 当量) を N, N-ジメチルアセトアミド (7. 5 体積) 中に溶解させ、続いて K_3PO_4 (1. 20 当量) を添加した。混合物を室温で 15 分間攪拌した。次いで、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N- ((トリフルオロメチル) スルホニル) メタンスルホンアミド (1. 05 当量) を添加し、反応物を 45 °C まで 1 時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、氷水 (20 体積) を 15 分間添加した。混合物を 1 時間更に攪拌し、次いで、濾過した。得られた固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物 (収率 95 %) を得た。MS obsd (ESI+) 368. 0 ([M+H]⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8. 20 (1H), 6. 56 (1H), 3. 83 (3H), 2. 70 (1H), 2. 35 (6H)。

10

【0467】

ステップ C: tert-ブチル (1R, 5S, 6s) -6- ((1- (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -5- (メトキシカルボニル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート:

N, N-ジメチルアセトアミド (5 体積) 中のメチル 1- (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -6-オキソ-4- (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (1. 00 当量) の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1. 20 当量)、続いて tert-ブチル (1R, 5S, 6s) -6-アミノ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (1. 05 当量) を添加した。混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。反応が完了したら、混合物を室温まで冷却し、次いで 30 分間にわたって氷水 (25 体積) 中に注いだ。混合物を 1 時間更に攪拌し、次いで、濾過した。固体を水ですすぎ、次いで真空下で一定重量まで乾燥させて、表題化合物 (収率 95 %) を得、これを更に精製することなく使用した。MS obsd (ESI+) 416. 3 ([M+H]⁺)。

20

【0468】

ステップ D: 1- (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -4- (((1R, 5S, 6s) -3- (tert-ブトキシカルボニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボ

30

ン酸 THF (2 体積) 中の tert-ブチル (1R, 5S, 6s) -6- ((1- (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -5- (メトキシカルボニル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (1. 00 当量) の懸濁液に、水酸化ナトリウム (2. 0 当量、8 体積水中に溶解) を添加した。混合物を 50 °C まで加熱し、HPLC によって判断されるように、反応が完了するまで 3 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、溶液を氷水 (25 体積) にゆっくりと注いだ。2 M のクエン酸水溶液を、pH 約 4 に達するまで混合物に添加した。混合物を 30 分間攪拌し、次いで固体を濾過し、水ですすいだ。固体を真空下で乾燥させて、表題化合物 (収率 96 %) を得、これを更に精製することなく使用した。MS obsd (ESI+) 402. 2 ([M+H]⁺)。

40

【0469】

ステップ E: tert-ブチル (1R, 5S, 6s) -6- ((1- (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -5- ((R) -1- (3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレ

50

ート N, N-ジメチルアセトアミド (5 体積) 中の 1- (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -4- (((1R, 5S, 6s) -3- (tert-ブトキシカルボニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6

ージヒドロピリジン-3-カルボン酸 (1.00 当量) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.0 当量)、HOBt (0.3 当量)、EDCI (1.2 当量) 及び (R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン (1.05 当量) を添加した。混合物を 50℃ に加熱し、HPLC によって判断されるように、反応が完了するまで 16 時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、氷水 (30 体積) にゆっくりと注ぎ、沈殿物を生成した。混合物を 1 時間撹拌し、次いで固体を濾過し、水ですすいだ。固体を真空下で乾燥させて、表題化合物を得た。化合物を更に精製することなく使用した。MS obsd (ESI+) 573.4 ([M+H]⁺)。

【0470】

ステップ F: 4-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-((1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (1.00 当量) を HCl (EtOAc 中に 2M、10 体積) 中に溶解させ、混合物を室温で 1 時間撹拌した。HPLC によって判断される反応の完了時に、MTBE (10 体積) を混合物に添加し、1 時間撹拌した。固体を濾過し、MTBE ですすぎ、真空下で乾燥させて、粗表題化合物を得た。化合物を更に精製することなく使用した。MS obsd (ESI+) 473.4 ([M+H]⁺)。

【0471】

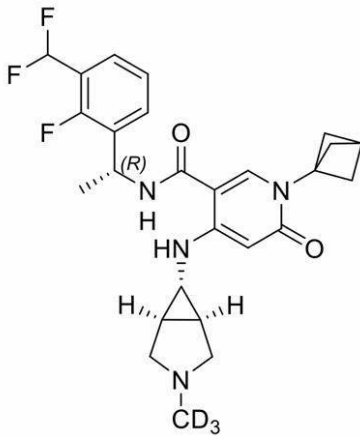
ステップ G: 1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 90)

EtOH (7 体積) 中の 4-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (1.00 当量) の溶液に、30 分間にわたって 0~5℃ の反応温度を維持しながら、NaBH(OAc)₃ を少量ずつ添加した。次いで混合物に、ホルマリン (37% の水溶液、2 当量) を 0~5℃ で 30 分間添加した。次いで混合物をこの温度で更に 30 分間撹拌し、水 (5 体積) でクエンチした。混合物を 20℃ で 1 時間撹拌した。この時点で、追加の水を添加し (45 体積)、混合物を 2N の NaOH (水溶液) で pH 9~10 に塩基性化した。混合物を 25℃ で 30 分間撹拌し、次いで濾過した。粗固体を水 (40 体積) 及び HCl (2M 水溶液、2.5 当量) 中に再懸濁した。混合物を、全ての固体が溶解するまで、この温度で更に 1 時間撹拌した。次いで NaOH (2M の水溶液) を pH=9~10 まで添加し、30 分間撹拌した後、沈殿した固体を遠心濾過によって収集し、次いで水ですすいだ。固体を真空下で乾燥させて、表題化合物 (3 ステップで 87%) を得た。MS obsd (ESI+) 487.3 ([M+H]⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.83 (1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.27 (2H), 2.99 (2H), 2.62 (1H), 2.46 (1H), 2.39-2.22 (8H), 2.19 (3H), 1.53-1.42 (5H)。

【0472】

実施例 91: 1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-(メチル-d₃)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 90)

ル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 8 6】



実施例 91

4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 1 - (ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (111 mg 、 0 . 23 mmol) アセトニトリル (2 mL) の溶液に、炭酸カリウム (97 mg 、 0 . 7 mmol) 及びトリデューテリオメチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (22 mg 、 0 . 12 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (ACN / 水 / 10 mM の NH₄ HCO₃) によって精製して、表題化合物 (11 . 69 mg 、 収率 10 %) を得た。MS obsd (ESI +) 490 . 3 ([M + H] ⁺) 。 ¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ : 8 . 83 (1 H) , 7 . 74 (s , 1 H) , 7 . 71 (1 H) , 7 . 60 (1 H) , 7 . 52 (1 H) , 7 . 35 (1 H) , 7 . 21 (1 H) , 5 . 30 - 5 . 21 (2 H) , 2 . 99 (2 H) , 2 . 62 (1 H) , 2 . 46 (1 H) , 2 . 29 - 2 . 26 (8 H) , 1 . 53 - 1 . 42 (5 H) 。

【 0 4 7 3 】

標的化合物合成のための一般的なスキーム：

10

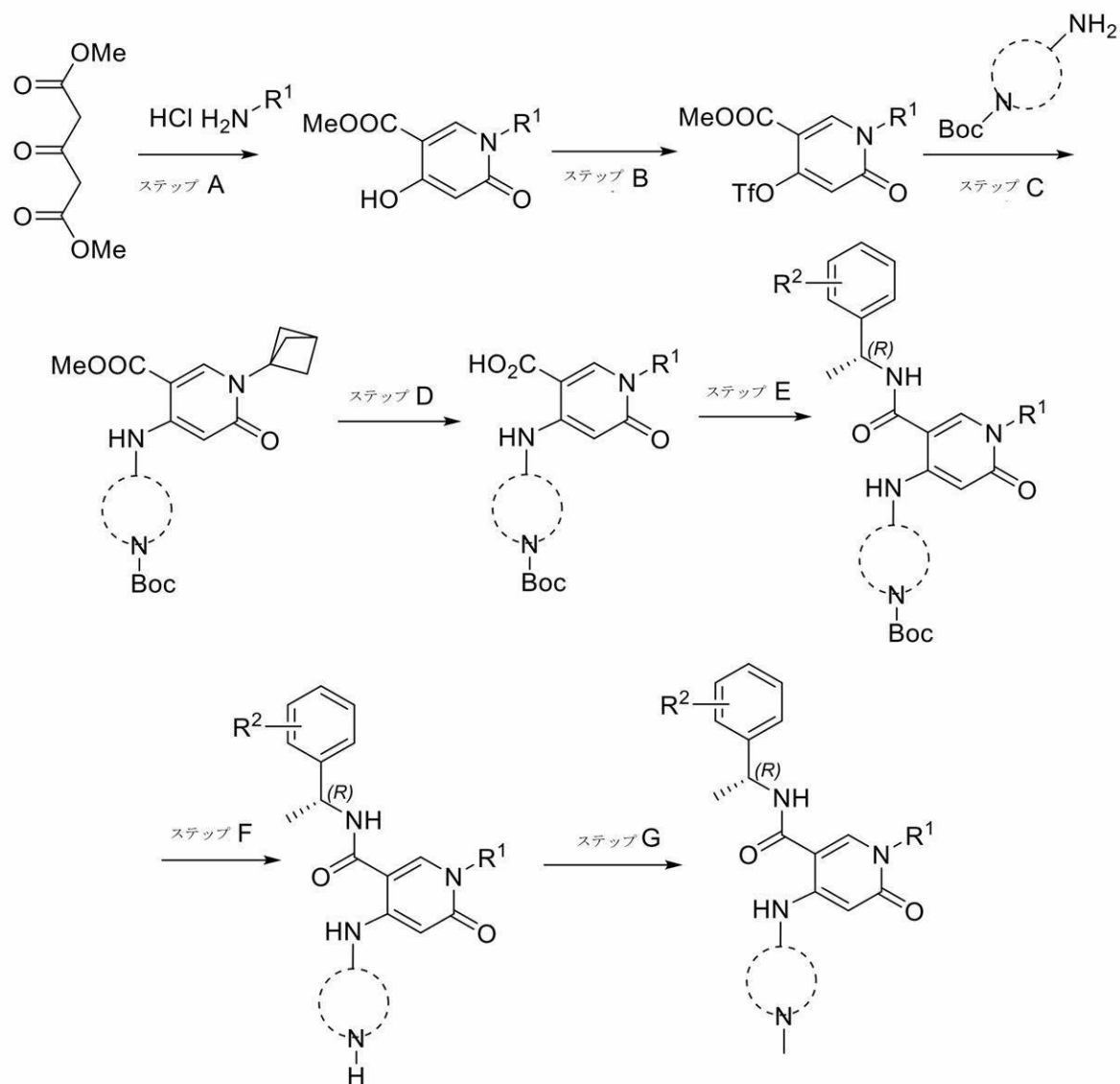
20

30

40

50

【化 8 7】



10

20

30

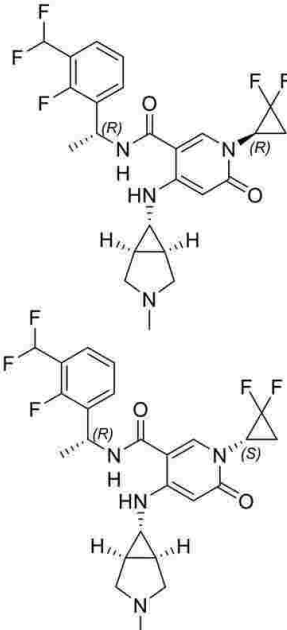
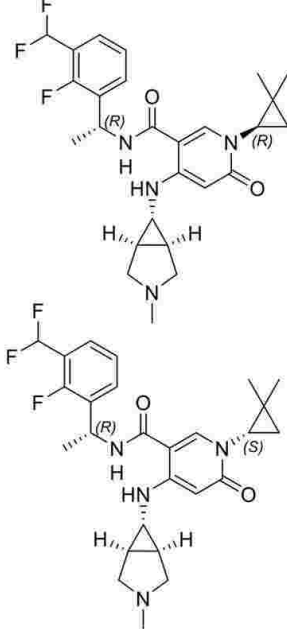
【 0 4 7 4】

以下の実施例は、説明された一般的なスキームにおけるステップ A、C 及び E における適切な試薬置換を使用して、実施例 71 及び 72、90、45 及び 55 について説明された類似の方法に従って、上記の一般的なスキームに従って合成されてもよい。

40

50

【表 10-1】

実施例 番号	化合物の構造	化合物名	特性決定
92 及び 93	割り当てられていないジアステレオマー 	1-((R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	実施例 92: MS obsd(ESI+)$497.4([M+H]^+)$。 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3μm、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保 持時間=0.8 分 実施例 93: MS obsd(ESI+)$497.4([M+H]^+)$。 分析的キラル UPCC:(カ ラム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3μm、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保 持時間=1.7 分
94 及び 95	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((R)-2,2-ジメチルシクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((S)-2,2-ジメチルシクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	実施例 94: MS obsd(ESI+)$489.4([M+H]^+)$。 分析的キラル UPCC:(カ ラム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3μm、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=0.6 分 実施例 95: MS obsd(ESI+)$489.4([M+H]^+)$。 分析的キラル UPCC:(カ ラム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3μm、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.6 分

10

20

30

40

50

【表 10-2】

96		N-((R)-1-(3-(2-フルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-フルオロシクロブチル)-4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)493.4([M+H] ⁺)。 ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ:8.88(1H),8.02(1H),7.84(1H),7.63(1H),7.52(1H),7.40-7.33(1H),7.23(1H),5.38(1H),5.31-5.24(1H),5.0(1H),4.4(1H),3.03(2H),2.91-2.78(2H),2.69-2.55(2H),2.46(1H),2.39-2.17(5H),1.58-1.51(2H),1.48(3H)。
97		N-((R)-1-(3-(2-フルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-フルオロシクロブチル)-4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)493.4([M+H] ⁺)。 ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ:8.76(1H),8.03(1H),7.81(1H),7.63(1H),7.52(1H),7.39-7.33(1H),7.21(1H),5.46-5.14(4H),3.00(2H),2.94-2.78(2H),2.67-2.53(2H),2.47(1H),2.27(2H),2.19(3H),1.49(2H),1.47(3H)。
98		N-((R)-1-(3-(2-フルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-1-(3-メチルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)501.4([M+H] ⁺)。 ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ ppm 8.82(1H),7.72(1H),7.67(1H),7.59(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.32-5.21(2H),2.99(2H),2.46(1H),2.27(2H),2.20(3H),2.15(6H),1.55-1.48(2H),1.45(3H),1.30(3H)。
99		N-((R)-1-(3-(2-フルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-イソプロピル-4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)463.2([M+H] ⁺)。 ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ ppm 8.78(1H),8.10(1H),8.01(1H),7.62(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.42(1H),5.28(1H),4.95(1H),3.63(2H),3.22(2H),2.86-2.60(3H),2.54(1H),1.92(2H),1.48(3H),1.34(6H)。

10

20

30

40

50

【表 10-3】

100		1-(3,3-ジフルオロシクロ ブチル)-N-((R)-1-(3-(ジ フルオロメチル)-2-フル オロフェニル)エチル)-4- (((1R,5S,6s)-3-メチル-3- アザビシクロ[3.1.0]ヘキ サン-6-イル)アミノ)-6- オキソ-1,6-ジヒドロピ リジン-3-カルボキサミ ド	MS obsd(ESI+)511.2([M+H] ⁺). ¹ H NMR(400MHz,DMSO- d ₆)δ 8.80(1H),8.01(1H),7.90(1H ,7.63(1H),7.53(1H),7.35(1 H),7.21(1H),5.42(1H),5.27(1H),4.72(1H),3.69(1H)3.32 (3H),3.27(2H),3.03(2H),2.6 2(3H),2.54(1H),1.86(2H),1. 48(3H)。
101		1-シクロプロピル-N- ((R)-1-(3-(ジフルオロメ チル)-2-フルオロフェニ ル)エチル)-4- (((1R,5S,6s)-3-メチル-3- アザビシクロ[3.1.0]ヘキ サン-6-イル)アミノ)-6- オキソ-1,6-ジヒドロピ リジン-3-カルボキサミ ド	MS obsd(ESI+)461.4([M+H] ⁺). ¹ H NMR(400MHz,DMSO- d ₆)δ:8.76(1H),7.97(1H),7.8 4(1H),7.61(1H),7.52(1H),7. 35(1H),7.15(1H),5.36(1H), 5.25(1H),3.21(1H),3.00(2H ,2.46(1H),2.27(2H),2.20(3 H),1.49(2H),1.45(3H),0.97(2H),0.89(2H)。
102		N-((R)-1-(3-(ジフルオロ メチル)-2-フルオロフェ ニル)エチル)-1-(3-フル オロビシクロ[1.1.1]ペン タン-1-イル)-4- (((1R,5S,6s)-3-メチル-3- アザビシクロ[3.1.0]ヘキ サン-6-イル)アミノ)-6- オキソ-1,6-ジヒドロピ リジン-3-カルボキサミ ド	MS obsd(ESI+)505.4([M+H] ⁺). ¹ H NMR(400MHz,DMSO- d ₆)δ ppm 8.82(1H),7.75(2H),7.60(1H ,7.53(1H),7.35(1H),7.21(1 H),5.32(1H),5.26(1H),3.00(1H),2.98(1H),2.65(6H),2.48 (1H),2.26(2H),2.19(3H),1.5 1(2H),1.46(3H)。

10

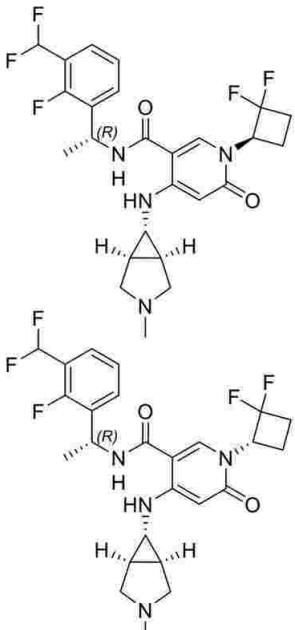
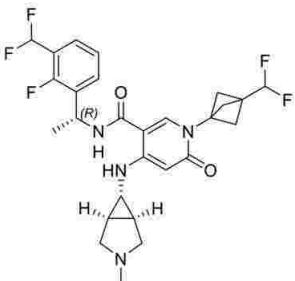
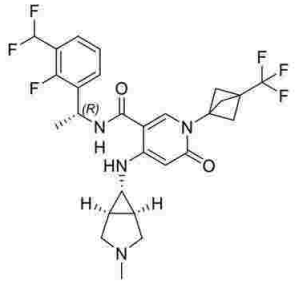
20

30

40

50

【表 10-4】

103 及び 104	割り当てられていないジアステレオマ $\pm$ 	1-((R)-2,2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((S)-2,2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 103</u> MS obsd(ESI+)511.3([M+H]⁺). 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AS-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃), 温度 40℃) 保持時間=1.33 分 <u>実施例 104</u> MS obsd(ESI+)511.4([M+H]⁺). 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AS-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃), 温度 40℃) 保持時間=3.5 分
105		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(3-(ジフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)537.3([M+H]⁺). ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ ppm:7.78(1H),7.57-7.45(2H),7.28(1H),6.99(1H),6.04(1H),5.62(1H),5.34(1H),3.18(2H),2.62(2H),2.57(1H),2.46(6H),2.37(3H),1.66(2H),1.54(3H).
106		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)555.2([M+H]⁺). ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.86(1H),7.83(1H),7.79(1H),7.63(1H),7.53(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.32(1H),5.26(1H),3.10(2H),2.58(6H),2.53(2H),2.32(4H),1.80-1.55(2H),1.47(3H).

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

107		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(スピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)501.5([M+H] ⁺). ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ:8.87(1H),8.12(1H),7.77(1H),7.63(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.38(1H),5.28(1H),5.16(1H),3.00(2H),2.69(2H),2.47(1H),2.33-2.24(4H),2.20(3H),1.53-1.45(5H),0.61-0.47(4H).
108		1-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)503.2([M+H] ⁺). ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ:8.72(1H),8.29(1H),7.58(1H),7.52(1H),7.37-7.07(3H),5.34(1H),5.27(1H),3.00(2H),2.47(1H),2.28(2H),2.20(3H),1.74(1H),1.52(4H),1.47(3H),1.43(4H),0.64-0.47(4H).
109 及び 110	割り当てられていないジアステレオマー 	1-((1R,3R)-2,2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((1S,3S)-2,2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 109:</u> MS obsd(ESI+)511.4([M+H] ⁺). 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALCEL OZ-3、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH ₃)、温度 40°C) 保持時間=1.5 分 <u>実施例 110:</u> MS obsd(ESI+)511.4([M+H] ⁺). 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALCEL OZ-3、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH ₃)、温度 40°C) 保持時間=0.9 分

10

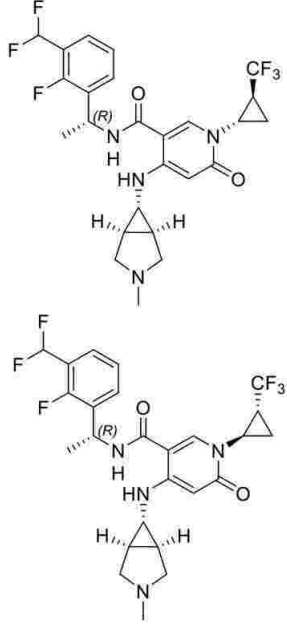
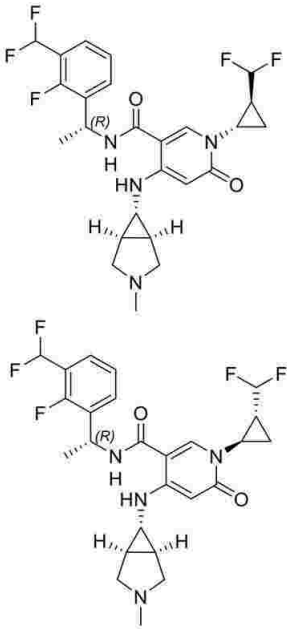
20

30

40

50

【表 10-6】

111 及び 112	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((1S,2S)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(((1R,2R)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 111:</u> MS obsd(ESI+)529.3([M+H]⁺)。分析的キラル UPCC:(カラム:セルロース-SC、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃), 温度 40℃) 保持時間=1.5 分 <u>実施例 112:</u> MS obsd(ESI+)529.3([M+H]⁺)。分析的キラル UPCC:(カラム:セルロース-SC、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃), 温度 40℃) 保持時間=2.0 分
113 及び 114	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((1S,2S)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(((1R,2R)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 113:</u> MS obsd(ESI+)511.4([M+H]⁺)。分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃), 温度 40℃) 保持時間=1.0 分 <u>実施例 114:</u> MS obsd(ESI+)511.4([M+H]⁺)。分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃), 温度 40℃) 保持時間=0.75 分

10

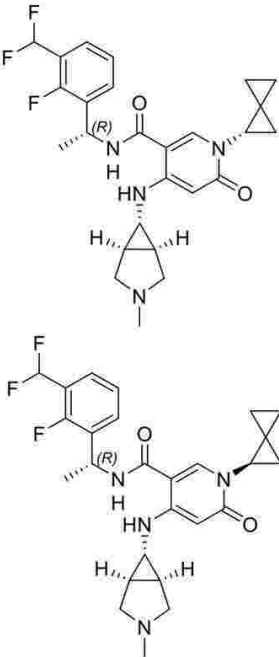
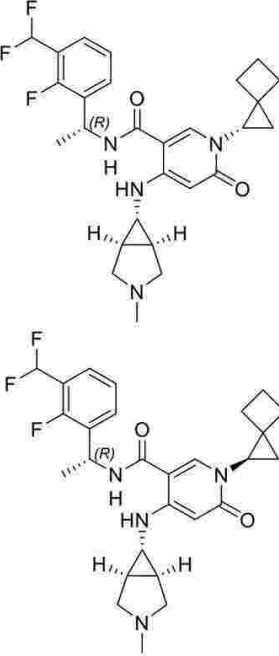
20

30

40

50

【表 10-7】

115 及び 116	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((S)-スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((R)-スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 115:</u> MS obsd(ESI+)$487.4([M+H]^+)$。 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=0.84 分 <u>実施例 116:</u> MS obsd(ESI+)$487.4([M+H]^+)$。 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.86 分
117 及び 118	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((S)-スピロ[2.3]ヘキサン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((R)-スピロ[2.3]ヘキサン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 117:</u> MS obsd(ESI+)$501.4([M+H]^+)$。 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=3.4 分 <u>実施例 118:</u> MS obsd(ESI+)$501.4([M+H]^+)$。 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.0 分

10

20

30

40

50

【表 10-8】

119		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+) $529.3([M+H]^+)$. ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.82(1H),8.12(1H),7.97(1H),7.60(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.34(1H),5.25(1H),3.00(2H),2.47(1H),2.27(2H),2.19(3H),1.76-1.36(9H)
120		N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+) $529.3([M+H]^+)$. ^1H NMR(400MHz,CD $_3$ OD) δ 8.06(1H),7.66(1H),7.59(1H),7.32(1H),5.65(1H),5.37(1H),3.16(2H),2.59(1H),2.57-2.49(2H),2.34(3H),1.81-1.62(3H),1.62-1.48(6H).
121		N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+) $525.2([M+H]^+)$. ^1H NMR(400MHz,CD $_3$ OD、ギ酸塩) δ :8.48(1H),8.01(1H),7.47(2H),7.23(1H),6.14(1H),5.66(1H),5.36(1H),3.33(2H),2.90(2H),2.57(1H),2.53(3H),1.98(3H),1.79(2H),1.54(3H),1.46(2H),1.33(2H).
122		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+) $533.3([M+H]^+)$. ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :8.75(1H),8.08(1H),8.02(1H),7.61(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.40(1H),5.32-5.21(1H),5.09(1H),3.81(1H),3.74(1H),3.00(2H),2.47(1H),2.27(2H),2.19(3H),1.99(1H),1.76-1.68(1H),1.68-1.59(2H),1.49(3H),1.48(2H),1.26(3H),1.24(3H).

10

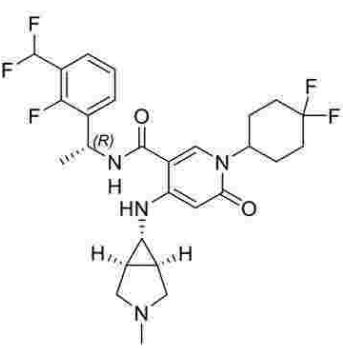
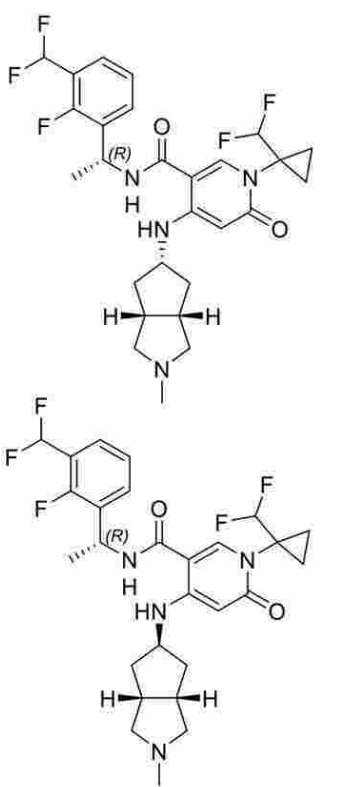
20

30

40

50

【表 10-9】

123		1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)539.5([M+H]⁺). ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ ppm 8.81(1H),7.97(1H),7.91(1H),7.60(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.41(1H),5.27(1H),4.75(1H),3.00(2H),2.46(1H),2.30-2.24(2H),2.19(3H),2.14(3H),2.08-1.96(3H),1.89-1.78(2H),1.54-1.43(5H).
124 及び 125	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3aR,5r,6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	実施例 124: MS obsd(ESI+)539.4([M+H]⁺). ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.80(1H),8.06-7.97(2H),7.60(1H),7.53(1H),7.35(1H),7.21(1H),6.24(1H),5.35-5.21(1H),5.18(1H),3.80(1H),2.55(1H),2.37-2.23(5H),2.18(3H),1.78-1.66(2H),1.64-1.51(2H),1.48(3H),1.36-1.21(4H). 実施例 125: MS obsd(ESI+)539.4([M+H]⁺). ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.79(1H),8.15(1H),7.97(1H),7.61(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),6.24(1H),5.33-5.24(1H),5.23(1H),3.62-3.48(1H),2.43(4H),2.25-2.16(2H),2.15-2.00(5H),1.47(3H),1.37-1.23(4H),1.22-1.05(2H).

10

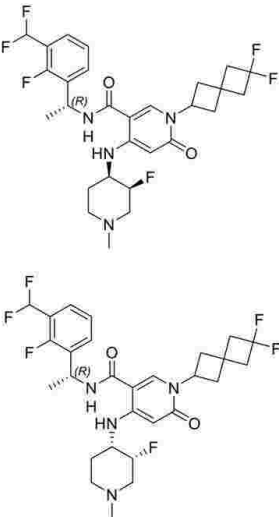
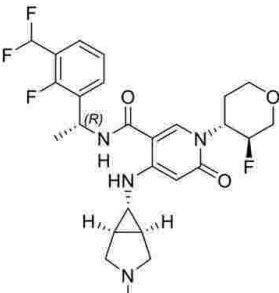
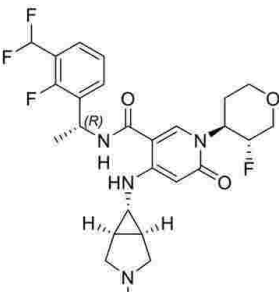
20

30

40

50

【表 10-10】

126 及び 127	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキシノ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキシノ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 126:</u> MS obsd(ESI+)571.3([M+H]⁺)。 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:iPrOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=2.2 分 <u>実施例 127:</u> MS obsd(ESI+)571.3([M+H]⁺)。 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:iPrOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=4.3 分
128		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキシノ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)523.3([M+H]⁺)。 ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ:8.11(1H),7.57(1H),7.50(1H),7.28(1H),6.99(1H),5.73(1H),5.37(1H),5.20-4.95(2H),4.24(1H),4.00(1H),3.54(1H),3.39(1H),3.20(2H),2.64(2H),2.59(1H),2.39(3H),2.28-2.18(1H),1.95(1H),1.68(2H),1.56(3H)。
129		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((3R,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキシノ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)523.3([M+H]⁺)。 ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.73(1H),8.25(1H),8.06(1H),7.64(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.41(1H),5.27(1H),5.23-4.95(2H),4.22(1H),3.96(1H),3.52(1H),3.38(1H),3.01(2H),2.47(1H),2.27(2H),2.20(4H),1.84(1H),1.53-1.44(5H)。

10

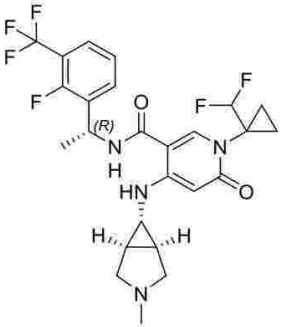
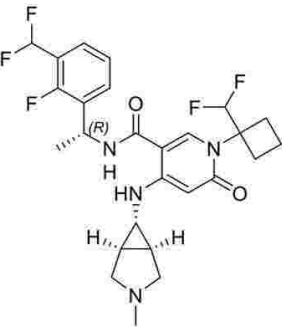
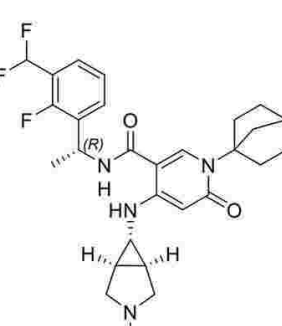
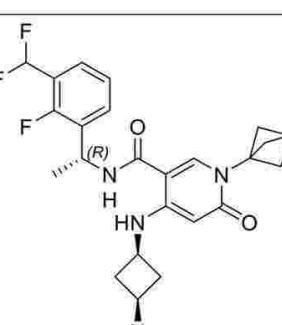
20

30

40

50

【表 10-11】

130		1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)529.3([M+H] ⁺). ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 8.84(1H),8.06(1H),7.95(1H),7.74(1H),7.67(1H),7.42(1H),6.24(1H),5.36(1H),5.28(1H),3.00(2H),2.48(1H),2.27(2H),2.20(3H),1.56-1.44(5H),1.41-1.21(4H)。
131		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)525.2([M+H] ⁺). ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 8.87(1H),8.16(1H),7.86(1H),7.75(1H),7.55(2H),7.28(2H),6.36(1H),5.34(1H),5.26(1H),3.00(2H),2.65(4H),2.29(2H),2.20(3H),1.97-1.79(2H),1.52(2H),1.47(3H)。
132		1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)515.2([M+H] ⁺). ¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ:7.96(1H),7.55-7.48(2H),7.28(1H),6.99(1H),5.66(1H),5.33(1H),3.17(2H),2.61-2.51(5H),2.36(3H),2.31(1H),2.07(2H),1.93-1.82(2H),1.74-1.60(4H),1.58-1.47(5H)。
133		1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1s,3S)-3-(ジメチルアミノ)シクロプロチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)489.4([M+H] ⁺). ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ:8.83(1H),7.78(1H),7.74(1H),7.61(1H),7.53(1H),7.35(1H),7.22(1H),5.28(1H),5.00(1H),3.46(1H),2.61(1H),2.52(1H),2.47(1H),2.38(1H),2.28(6H),1.99(6H),1.48(5H)。

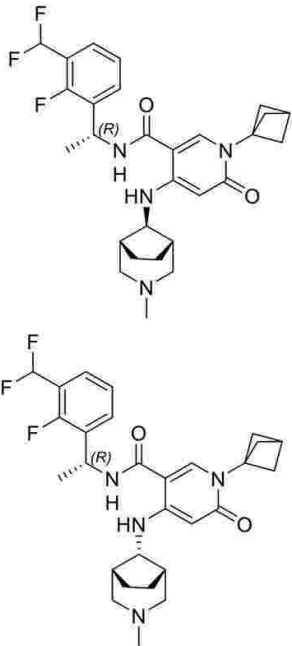
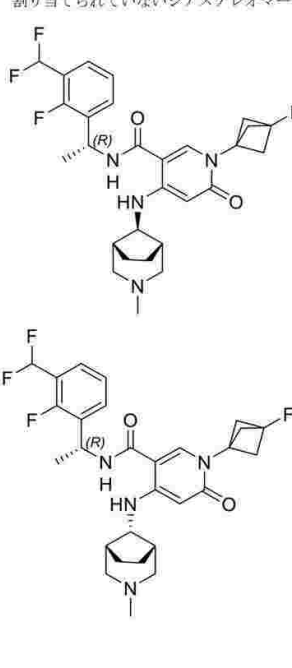
10

20

30

40

【表 10-12】

134 及び 135	割り当てられていないジアステレオマー 	1-(ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,8s)-3-メチル-3-アザビスシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び1-(ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,8r)-3-メチル-3-アザビスシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 134</u> MS obsd(ESI+)515.4([M+H]⁺)。分析的キラル UPCC:(カラム:セルロース-SC、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.2 分 <u>実施例 135</u> MS obsd(ESI+)515.4([M+H]⁺)。分析的キラル UPCC:(カラム:セルロース-SC、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.6 分
136 及び 137	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(3-フルオロビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-(((1R,5S,8s)-3-メチル-3-アザビスシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(3-フルオロビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-(((1R,5S,8r)-3-メチル-3-アザビスシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 136</u> MS obsd(ESI+)533.4([M+H]⁺)。分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AS-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.0 分 <u>実施例 137:</u> MS obsd(ESI+)533.4([M+H]⁺)。分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AS-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=2.0 分

10

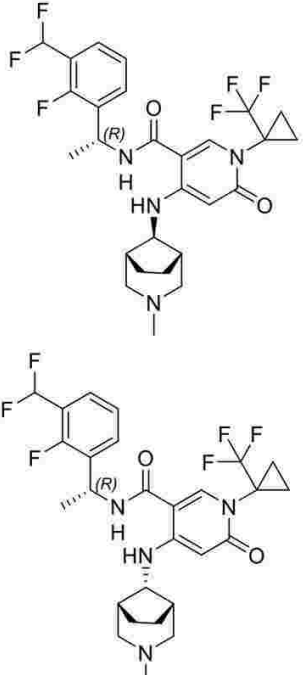
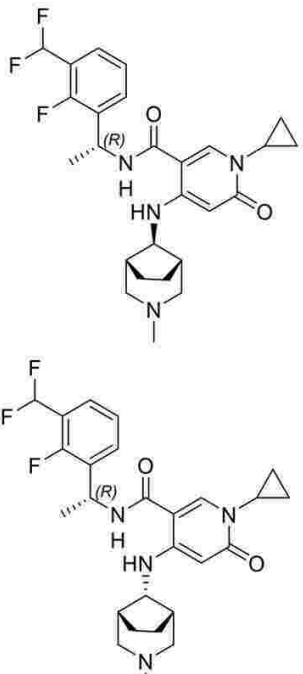
20

30

40

50

【表 10-13】

138 及び 139	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,8s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,8r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 138:</u> MS obsd(ESI+)$557.3([M+H]^+)$。 分析的キラル UPCC:(カラム:セルロース-SC、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.0 分 <u>実施例 139:</u> MS obsd(ESI+)$557.3([M+H]^+)$。 分析的キラル UPCC:(カラム:セルロース-SC、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.5 分
140 及び 141	割り当てられていないジアステレオマー 	1-シクロプロピル-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,8s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-シクロプロピル-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,8r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 140:</u> MS obsd(ESI+)$489.4([M+H]^+)$。 分析的キラル UPCC:(カラム:セルロース-SC、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.4 分 <u>実施例 141:</u> MS obsd(ESI+)$489.4([M+H]^+)$。 分析的キラル UPCC:(カラム:セルロース-SC、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.8 分

10

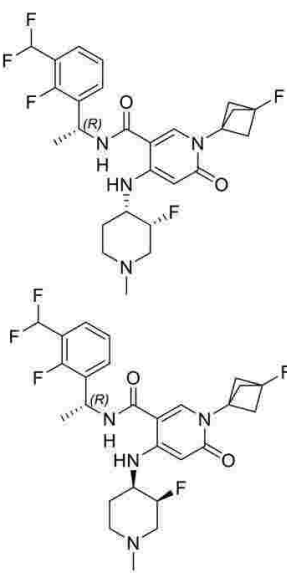
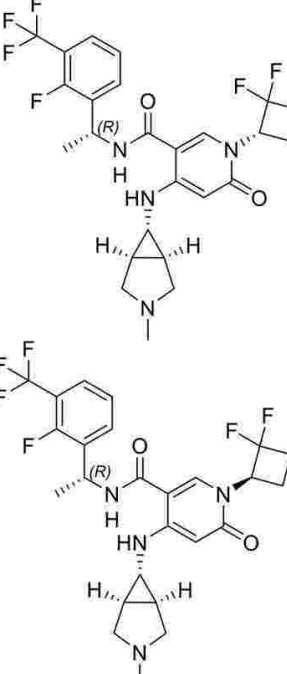
20

30

40

50

【表 10-14】

142 及び 143	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 142:</u> MS obsd(ESI+)$525.5([M+H]^+)$。 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH/iPrOH(1:1)(MeOH 中 1%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=1.5 分 <u>実施例 143:</u> MS obsd(ESI+)$525.5([M+H]^+)$。 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH/iPrOH(1:1)(MeOH 中 1%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=1.8 分
144 及び 145	割り当てられていないジアステレオマー 	1-((S)-2,2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((R)-2,2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 144:</u> MS obsd(ESI+)$528.8([M+H]^+)$。 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AS-3、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=1.1 分 <u>実施例 145:</u> MS obsd(ESI+)$528.7([M+H]^+)$。 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AS-3、 4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=2.9 分

10

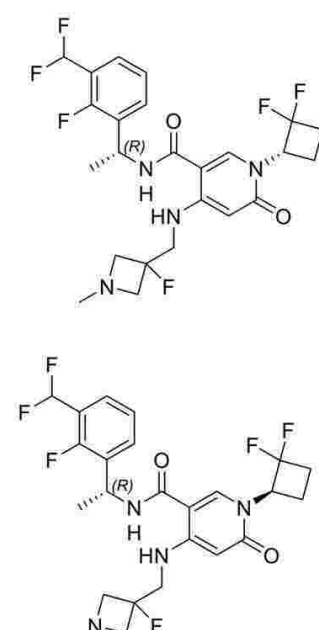
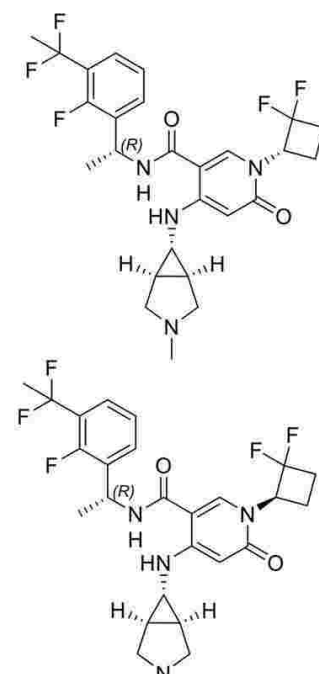
20

30

40

50

【表 10-15】

146 及び 147	割り当てられていないジアステレオマー 	1-((S)-2,2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((R)-2,2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 146:</u> MS obsd(ESI+)517.8([M+H]⁺). 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=0.7 分 <u>実施例 147:</u> MS obsd(ESI+)517.8([M+H]⁺). 分析のキラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.0 分
148 及び 149	割り当てられていないジアステレオマー 	1-((S)-2,2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((R)-2,2-ジフルオロシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 148:</u> MS obsd(ESI+)525.0([M+H]⁺). 分析のキラル UPCC:(カラム:Regis(R, R)-Whelk-O1、4.6x100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=2.0 分 <u>実施例 149:</u> MS obsd(ESI+)525.0([M+H]⁺). 分析のキラル UPCC:(カラム:Regis(R, R)-Whelk-O1、4.6x100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.5 分

10

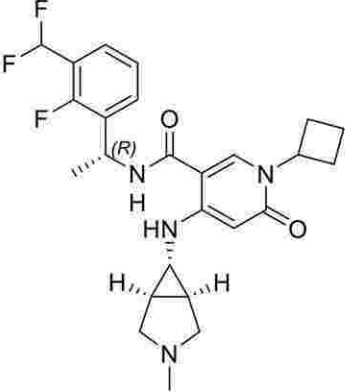
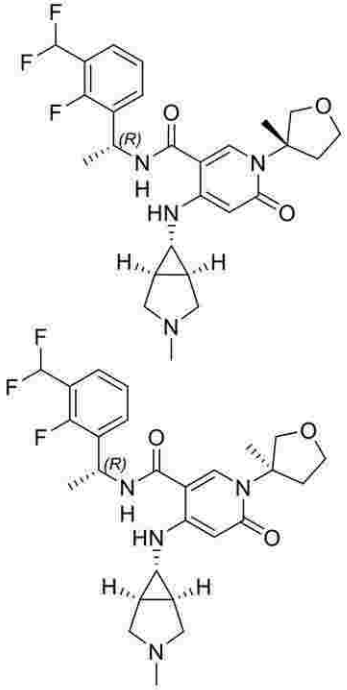
20

30

40

50

【表 10-16】

150		1-シクロブチル-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+)475.6([M+H]⁺). 1H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.82(1H),8.08(1H),7.84(1H),7.63(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.35(1H),5.28(1H),4.95(1H),3.00(2H),2.46(1H),2.38(2H),2.32-2.24(4H),2.20(3H),1.82-1.72(2H),1.50(5H).
151 及び 152	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-1-((S)-3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-1-((R)-3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 151:</u> MS obsd(ESI+)505.5([M+H]⁺). 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.3 分 <u>実施例 152:</u> MS obsd(ESI+)505.5([M+H]⁺). 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=2.1 分

10

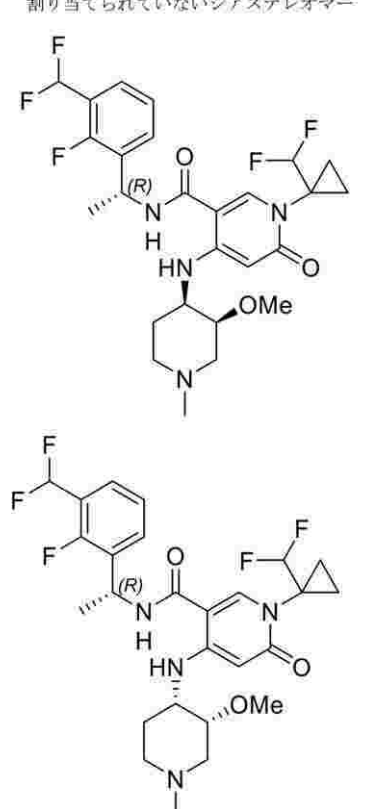
20

30

40

50

【表 10-17】

153 及び 154	割り当てられていないジアステレオマー 	N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3S,4R)-3-メトキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((3R,4S)-3-メトキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	<u>実施例 153:</u> MS obsd(ESI+)543.3([M+H]⁺)。分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK IG-3、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.1 分 <u>実施例 154:</u> MS obsd(ESI+)543.3([M+H]⁺)。分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK IG-3、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=0.7 分

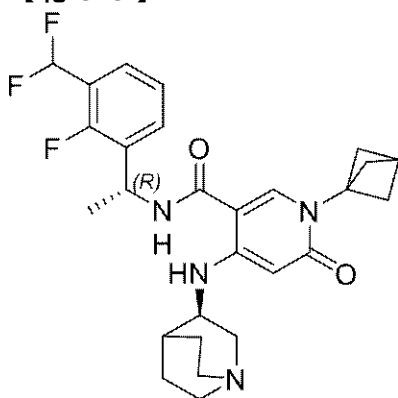
10

20

【0475】

実施例 155: 1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-6-オキソ-4-((R)-キヌクリジン-3-イル)アミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化 88】



30

40

実施例 155 を、tert-ブチル(1R, 5S, 6s)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレートに代わり、ステップ C の (R)-キヌクリジン-3-アミンを使用して、実施例 89 のステップ A-E に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd(ESI+)501.5([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.84(1H), 8.08(1H), 7.75(1H), 7.61(1H), 7.53(1H), 7.36(1H), 7.22(1H), 5.36-5.24(1H), 5.06(1H), 3.40(1H), 3.20(1H), 2.67(4H), 2.61(1H), 2.33(1H), 2.29(6H), 2.24(1H), 1.83(1H), 1.63-1.53(2H), 1.47(3H)

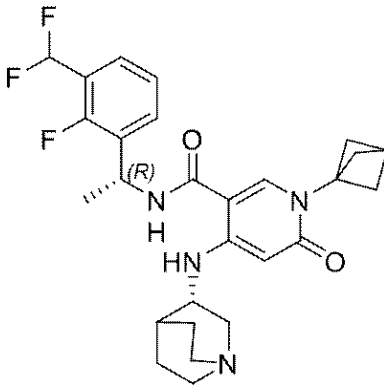
50

, 1.35 (1H)。

【0476】

実施例156：1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-6-オキソ-4-((S)-キヌクリジン-3-イル)アミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化89】

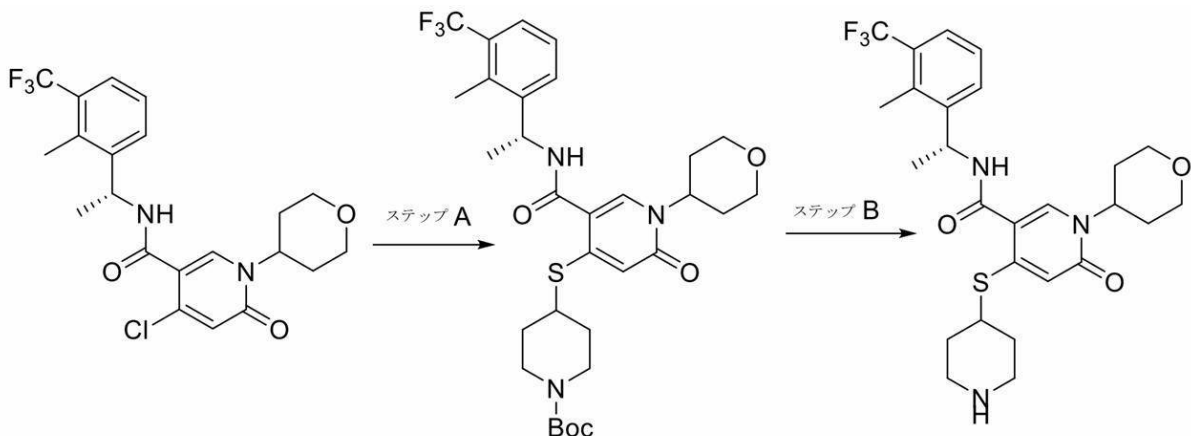


実施例156を、tert-ブチル(1R, 5S, 6s)-6-アミノ-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレートに代わり、ステップCの(S)-キヌクリジン-3-アミンを使用して、実施例89のステップA-Eに記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI+) 501.5 ([M+H]⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.85 (1H), 8.07 (1H), 7.75 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.21 (1H), 5.30 (1H), 5.07 (1H), 3.46-3.37 (1H), 3.27-3.19 (1H), 2.67 (5H), 2.34-2.27 (7H), 1.83 (1H), 1.57 (2H), 1.48 (4H), 1.35 (1H)。

【0477】

実施例157：(R)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルチオ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化90】



実施例 157

ステップA：tert-ブチル(R)-4-((5-((1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)チオ)ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF (2mL) 中の(R)-4-クロロ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフル

オロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (300 mg、0.68 mmol) 及び tert - ブチル 4 - スルファニルピペリジン - 1 - カルボキシレート (442 mg、2.03 mmol) の溶液に、DIPEA (263 mg、2.03 mmol) を添加した。混合物を 120℃で 16 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、DCM (3 × 80 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (3 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0% ~ 10% の MeOH で溶出) によって精製して、表題化合物 (377 mg、収率 89%) を得た。MS obsd (ESI+) 624.3 ([M+H]⁺)。 10

【0478】

ステップ B: (R) - N - (1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルチオ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

DCM (3 mL) 中の tert - ブチル (R) - 4 - ((5 - ((1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) チオ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (377 mg、0.60 mmol) の溶液に、TFA (3 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。20 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液を混合物に添加し、5 分間攪拌した。次いで、水溶液を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (ACN/水/0.08% NH₄HCO₃) によって精製して、表題化合物 (55.2 mg、収率 17%) を得た。MS obsd (ESI+) 524.3 ([M+H]⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.76 (1H), 7.85 (1H), 7.72 (1H), 7.58 (1H), 7.42 (1H), 6.24 (1H), 5.25 (1H), 4.82 (1H), 4.01 (2H), 3.48 (2H), 3.42 - 3.31 (2H), 2.89 (2H), 2.58 (2H), 2.46 (3H), 2.00 (2H), 1.85 (2H), 1.71 (2H), 1.42 (3H), 1.33 (m, 2H)。 20

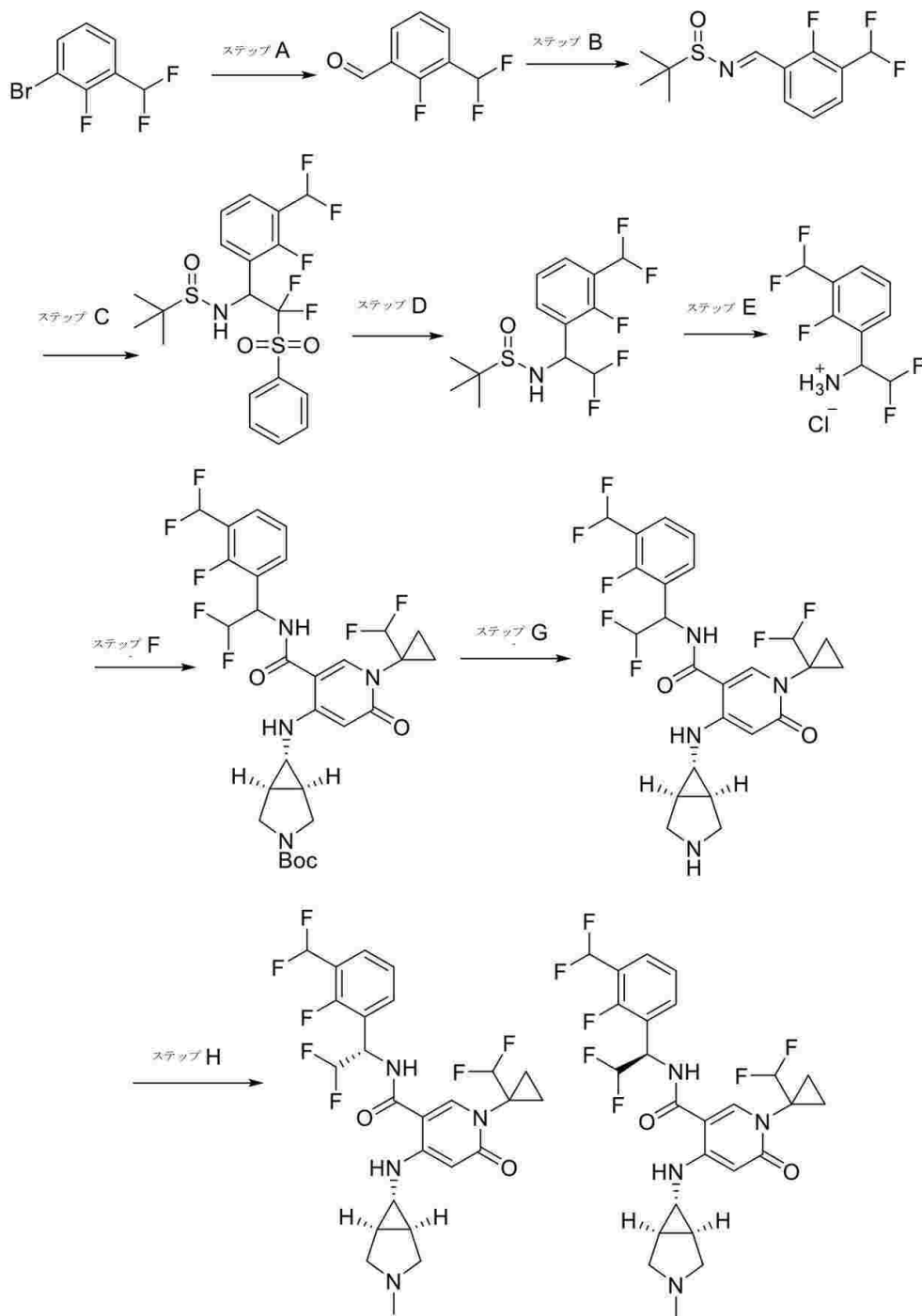
【0479】

実施例 158 及び 159: N - ((S) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 158) 及び N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 159) (割り当てられていないジアステレオマー) 30

40

50

【化 9 1】



実施例 158 及び 159
(割り当てられていないジアステレオマー)

ステップ A : 3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンズアルデヒド

THF (15 mL) 中の 1 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゼン (1.0 g、4.44 mmol) の溶液に、*n*-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、1.9 mL) を添加した。混合物を -78°C で 0.5 時間攪拌した後、DMF (944 mg、12.92 mmol、1 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl によってクエンチし、反応混合物を EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) で抽出した。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE 中の 0 ~ 2 % の EA で溶出) によって精製して、表題化合物 (248 mg、収率 32 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 10.26 (1H), 8.05 (1H), 7.97 (1H), 7.54 (1H), 7.32 (1H)。

【0480】

ステップB: N-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

DCM (13 mL) 中の 3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンズアルデヒド (228 mg、1.31 mmol) の溶液に、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (190 mg、1.57 mmol) 及び Ti(OEt)₄ (140 µL) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE 中の 0~10% の EA で溶出) によって精製して、表題化合物 (320 mg、収率 88%) を得た。MS obsd (ESI+) 278.2 [(M+H)⁺]

10

【0481】

ステップC: N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロ-2-(フェニルスルホニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

THF (4 mL) 中の N-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (300 mg、1.08 mmol) の溶液に、ジフルオロメチルスルホニルベンゼン (208 mg、1.08 mmol、157 µL) 及び LiHMDS (THF 中に 1.0 M、1.4 mL) を添加した。反応物を -78°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl (2 mL) でクエンチし、反応混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を濾過して濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE 中の 15% の EA で溶出) によって精製して、表題化合物 (430 mg、収率 84%) を得た。MS obsd (ESI+) 470.2 [(M+H)⁺]

20

【0482】

ステップD: N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

DMF (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロ-2-(フェニルスルホニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (430 mg、0.92 mmol) の溶液に、HOAc (1.1 g、18.32 mmol)、NaOAc (1.5 g、18.32 mmol)、及び Mg (445 mg、18.32 mmol) を添加した。反応物を 45°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl (2 mL) でクエンチし、反応混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空中で除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE 中の 0~10% の EA で溶出) によって精製して、表題化合物 (340 mg、純度 83%) を無色の油として得た。この物質を更に精製することなく使用する。MS obsd (ESI+) 330.1 [(M+H)⁺]

30

【0483】

ステップE: 1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-塩化アミニウム

1,4-ジオキサン (2 mL) 中の N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (320 mg、ステップDからの純度 83%) の溶液に、HCl/ジオキサン (4 M、2 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題化合物 (243 mg、粗製物) を得た。この物質を更に精製することなく使用する。遊離塩基については MS obsd (ESI+) 226.0 [(M+H)⁺]

40

【0484】

ステップF: tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-((5-((1-(3-(

50

ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) カルバモイル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

DMF (3 mL) 中の粗 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエタン - 1 - 塩化アミニウム (195 mg) の溶液に、HATU (283 mg、0.74 mmol)、4 - ((1R, 5S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (211 mg、0.5 mmol) 及び DIPEA (192 mg、1.49 mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を、水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中の0~5%のMeOHで溶出) によって精製して、表題化合物 (207 mg) を得た。MS obsd (ESI+) 633.7 [(M+H)⁺]

10

[0485]

ステップG: 4 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

20

DCM (6 mL) 中の tert - ブチル (1R, 5S, 6s) - 6 - ((5 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) カルバモイル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (207 mg、0.32 mmol) の溶液に、TFA (3 mL) を添加した。反応物を室温で0.5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をNH₃/MeOH (7 M、2 mL) で中和した。溶媒を真空中で除去して、粗表題化合物 (224 mg、粗製物) を得、これを更に精製することなく使用した。MS obsd (ESI+) 533.8 [(M+H)⁺]

[0486]

30

ステップH: N - ((S) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド及び N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例158及び159、割り当てられていないジアステレオマー)

MeOH (6 mL) 中の粗製 4 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (178 mg) の溶液に、パラホルムアルデヒド (100 mg) を添加した。混合物を30分間攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (84 mg、1.33 mmol) を添加した。反応物を40℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中の9%のMeOHで溶出)、続いてC18シリカゲルカラムクロマトグラフィー (H₂O中の20%のMeCN) によって精製して、ラセミ表題化合物 (88.9 mg) を得た。この材料を、キラルSFC (カラム: Daicel AS (25 × 250 mm、10 µm)、移動相: CO₂/

40

50

EtOH [0.5% NH₃ (MeOH中の7M)] = 90 / 10) によって精製して、表題化合物を得る。

【0487】

実施例158: MS obsd (ESI+) 547.5 [(M+H)⁺]. 分析的キラルUPCC: (カラム: CHIRALPAK AS-3、4.6×100mm 3μm、流速: 3.0mL/分、共溶媒: EtOH (MeOH中の1% 7M NH₃)、温度40℃) 保持時間=0.7分

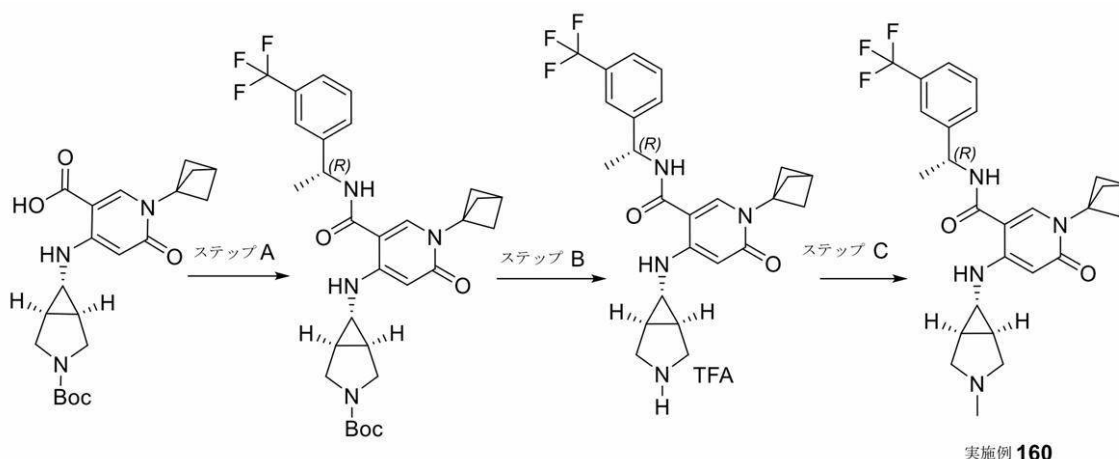
【0488】

実施例159: MS obsd (ESI+) 547.5 [(M+H)⁺]. 分析的キラルUPCC: (カラム: CHIRALPAK AS-3、4.6×100mm 3μm、流速: 3.0mL/分、共溶媒: EtOH (MeOH中の1% 7M NH₃)、温度40℃) 保持時間=1.2分

【0489】

実施例160: 1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-N-((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化92】



実施例 160

ステップA: tert-ブチル(1R, 5S, 6s)-6-(((1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-オキソ-5-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)カルバモイル)-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

DMF (3mL) 中の1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (100mg、0.25mmol) の溶液に、DIPEA (97mg、0.75mmol) 及びHATU (123mg、0.32mmol) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、(1R)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタンアミン (61mg、0.32mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAc (50mL) で希釈し、水 (30mL×3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の5%~10%のMeOHで溶出) によって精製して、表題化合物 (120mg、収率84%) を得た。MS obsd (ESI+) 573.5 [(M+H)⁺].

【0490】

ステップB: (1R, 5S, 6s)-6-(((1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-オキソ-5-(((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)カルバモイル)-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-ア

ザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イウム 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S, 6s) - 6 - ((1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 2-オキソ-5 - ((R) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (120 mg、0.21 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を室温で添加した。混合物を1時間攪拌した。反応物を乾燥するまで濃縮して、表題化合物 (120 mg、粗製物) を得た。MS obsd (ESI+) 473.5 [(M+H)⁺]

【0491】

ステップC: 1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 4 - ((1R, 5S, 6s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-N - ((R) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例160)

MeOH (10 mL) 中の (1R, 5S, 6s) - 6 - ((1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 2-オキソ-5 - ((R) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イウム 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (120 mg、粗製物) の溶液に、パラホルムアルデヒド (92 mg) を室温で添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (64 mg、1.02 mmol) を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、30分間攪拌した。混合物をDCM (30 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、まずシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の15% ~ 20%のMeOHで溶出)、続いて分取HPLC (ACN/水/0.1%のFA) によって精製して、表題化合物 (58 mg) を得た。MS obsd (ESI+) 487.3 [(M+H)⁺]。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 7.76 (1H), 7.66-7.59 (2H), 7.54 (2H), 5.63 (1H), 5.16 (1H), 3.20 (2H), 2.64 (3H), 2.57 (1H), 2.39 (3H), 2.38 (6H), 1.67 (2H), 1.54 (3H)。

【0492】

実施例161: 1 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 4 - ((1R, 5S, 6s) - 3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル) アミノ) - 6-オキソ-N - ((R) - 1 - (3 - (ペンタフルオロ-1,6-スルファネイル) フェニル) エチル) - 1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

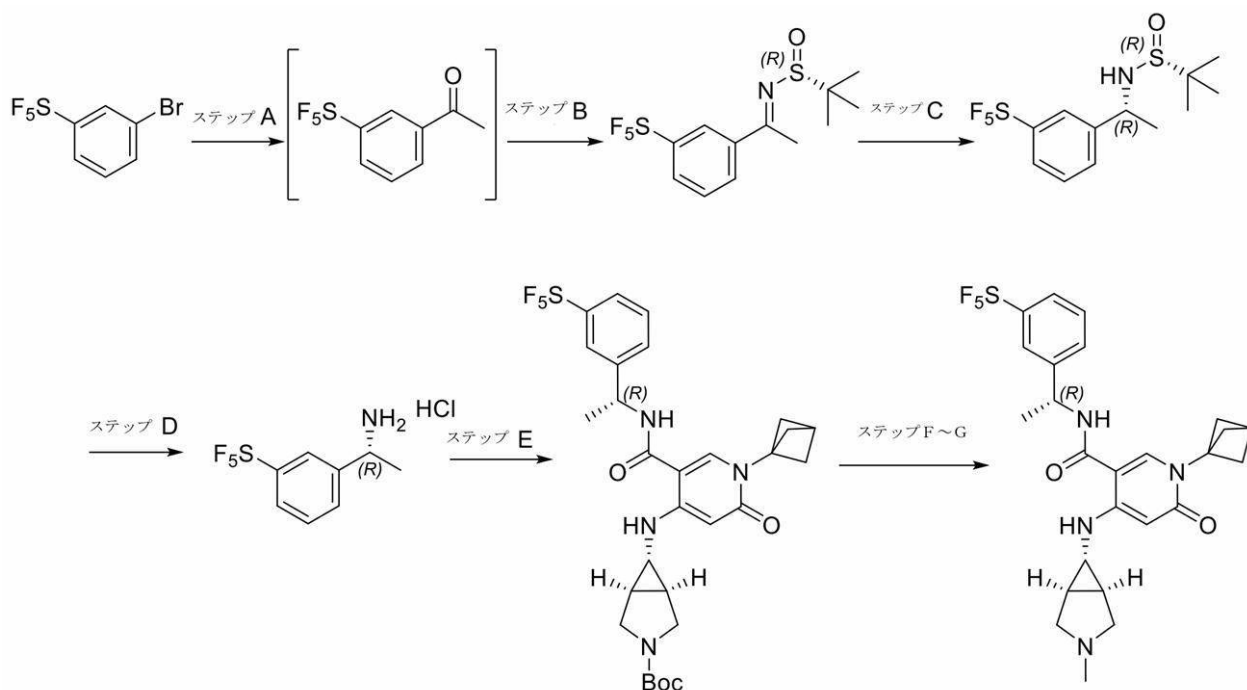
20

30

40

50

【化 9 3】



実施例 161

ステップ A～B：(R)-2-メチル-N-(1-(3-(ペンタフルオロ-1,6-スルファニル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド

ジオキサン(13 mL)中の(3-ブロモフェニル)ペンタフルオロ-1,6-スルファン(10 g、35.32 mmol)の溶液に、トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン(16 g、42.40 mmol)、トリエチルアミン(11 g、106 mmol)、及びPd(PPh₃)₂Cl₂(2.48 g、3.54 mmol)を添加した。混合物を90℃で16時間攪拌し、次いで混合物にフッ化カリウム(飽和水溶液)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をDCM(50 mL×3)で抽出し、組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物に、1,4-ジオキサン(20 mL)及びHCl(40 mL、ジオキサン中に4 M)を添加し、混合物を室温で6時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM(50 mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、更に精製又は分析することなく使用した粗残留物を得た。

【0493】

上述の残留物を、THF(30 mL)中に溶解させた。混合物に、テトラエチルチタネート(22 g、97.48 mmol)及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(6 g、48.74 mmol)を添加した。混合物を70℃で16時間攪拌し、次いで、混合物を水(100 mL)でクエンチした。懸濁液を濾過し、固体をDCM(20% MeOH)で洗浄した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(PE中の10～20%のEtOAcで溶出)によって濃縮精製して、表題化合物(9.8 g、全体で収率86%)を得た。MS obsd (ESI+) 350.1 [(M+H)⁺]。

【0494】

ステップ C：(R)-2-メチル-N-(1-(3-(ペンタフルオロ-1,6-スルファニル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド

THF(25 mL)及び水(0.5 mL)中の(R)-2-メチル-N-(1-(3-(ペンタフルオロ-1,6-スルファニル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(9.8 g、28.05 mmol)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(3.18 g、84.15 mmol)を20℃で少量ずつ添加した。混合物を-20℃で5時間攪拌し、その時点で混合物を水でクエンチし、DCM(30 mL×3)で抽出した。組み

合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PE中の30～40%のEtOAcで溶出）によって精製して、表題化合物（2.0 g、収率20%）を得た。MS obsd (ESI+) 352.2 [(M+H)⁺]。

【0495】

ステップD：(R)-1-(3-(ペンタフルオロ-*l*6-スルファニル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩

(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-(ペンタフルオロ-*l*6-スルファニル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィニアミド（1.7 g、4.84 mmol）をHCl（2Mのジオキサン中、5 mL）中に溶解させた。混合物を室温で6時間攪拌し、溶液を濃縮した。残留物をメチルtert-ブチルエーテルに懸濁し、固体を濾過して収集し、表題化合物（1.3 g 収率94%）を得、これを更に精製することなく使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ ：8.79（3H），8.16（1H），7.91（2H），7.69（1H），4.57（1H），1.55（3H）。

10

【0496】

ステップE：tert-ブチル（1R, 5S, 6s）-6-（（1-（ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-オキソ-5-（（R）-1-（3-（ペンタフルオロ-*l*6-スルファニル）フェニル）エチル）カルバモイル）-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル）アミノ）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

20

DMF（3 mL）中の1-（ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-4-（（1R, 5S, 6s）-3-（tert-ブトキシカルボニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸（163 mg、0.4 mmol）の溶液に、DIPEA（157 mg、1.22 mmol）及びHATU（201 mg、0.53 mmol）を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで(R)-1-(3-(ペンタフルオロ-*l*6-スルファニル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩（150 mg、0.53 mmol）を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その時点でDCM（60 mL）を添加した。混合物を水（60 mL×3）で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の5%～10%のMeOHで溶出）によって精製して、表題化合物（223 mg、収率87%）を得た。MS obsd (ESI+) 631.4 [(M+H)⁺]。

30

【0497】

ステップF～G：1-（ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-4-（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-N-（（R）-1-（3-（ペンタフルオロ-*l*6-スルファニル）フェニル）エチル）-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（実施例161）

ステップF～Gを、実施例160のステップB～Cについて記載の類似の手順に従って実施され、表題化合物を得た。MS obsd (ESI+) 545.3 [(M+H)⁺]。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ ：9.17（1H），7.89（1H），7.83（1H），7.77（1H），7.69（2H），7.58（1H），5.29（1H），5.12（1H），3.32（2H），3.02（1H），2.61（1H），2.53（2H），2.30（6H），2.25（3H），1.50（5H）。

40

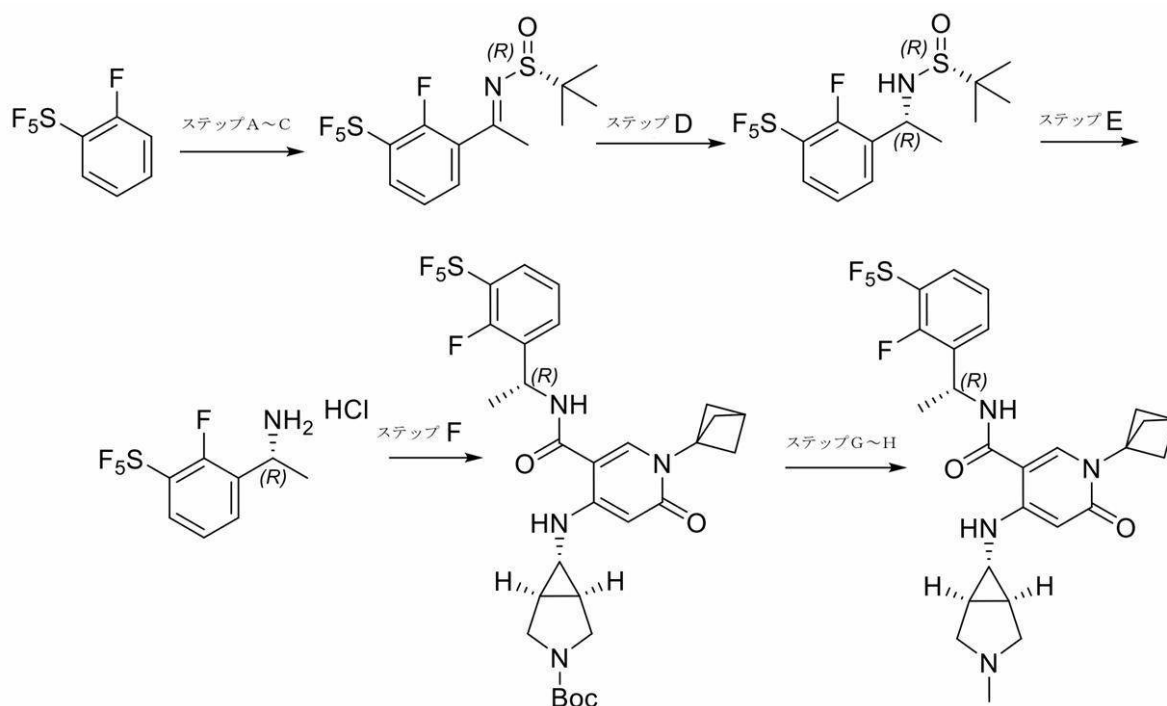
【0498】

実施例162：1-（ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-N-（（R）-1-（2-フルオロ-3-（ペンタフルオロ-*l*6-スルファニル）フェニル）エチル）-4-（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミ

50

ド

【化 9 4】



実施例 162

ステップ A～C：(R)-N-(1-(2-フルオロ-3-(ペンタフルオロ-1,6-スルファニル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド THF (10 mL) 中のペンタフルオロ-(2-フルオロフェニル)-スルファン (500 mg、2.25 mmol) の溶液に、2,2,6,6-テトラメチルピペリジニル塩化マグネシウム塩化リチウム錯体 (THF 中 1 M、4.50 mmol、4.50 mL) を 0℃ で添加した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。次いで、THF (10 mL) 中の分子ヨウ素 (1.14 g、4.50 mmol) を 0℃ で混合物に滴下した。次いで混合物を室温まで温めた。1 時間後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を反応物に添加し、混合物を EtOAc (30 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ペンタフルオロ-(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)-1,6-スルファン (500 mg、粗製物) を得、これを更に精製することなく使用した。粗製 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.22 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.27 (m, 1H)。

【0499】

1,4-ジオキサン (10 mL) 中の上述の残留物の溶液に、トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン (623 mg、1.72 mmol)、トリエチルアミン (436 mg、4.31 mmol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II) (202 mg、0.29 mmol) を添加した。反応物を 100℃ で 16 時間攪拌した。混合物に 5 mL の KF (飽和水性) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を DCM (3×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を 5 mL の HCl (ジオキサン中に 2 M) で処理した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ (水溶液) によって中和し、DCM (3×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。残留物を濃縮して、粗 1-(2-フルオロ-3-(ペンタフルオロ-1,6-スルファニル)フェニル)エタン-1-オンを得、これを更に精製又は分析することなく使用した。

【0500】

上述の粗残留物を THF (10 mL) 中に溶解させ、(R)-2-メチルプロパン-2

ースルフィンアミド (206 mg、1.70 mmol) 及びエトキシドチタン (777 mg、3.41 mmol) を添加した。混合物を、80℃で16時間攪拌した。混合物を冷水 (10 mL) に注ぎ、濾過し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE中の20~30%のEtOAcで溶出) によって精製して、表題化合物 (160 mg) を得た。MS obsd (ESI+) 368.2 [(M+H)⁺]。

【0501】

ステップD: (R)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド THF (5 mL) 中の (R)-N-(1-(2-フルオロ-3-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (160 mg、0.44 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (25 mg、1.5 当量) を0℃で添加した。混合物を0℃で30分間攪拌した。冷水を混合物に注ぎ、DCMで抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE中の50~60%のEtOAcで溶出) によって精製して、表題化合物 (60 mg、収率37%) を得た。MS obsd (ESI+) 370.2 [(M+H)⁺]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.90 (2H), 7.45 (1H), 5.93 (1H), 4.72 (1H), 1.43 (3H), 1.10 (9H)。

【0502】

ステップE: (R)-1-(2-フルオロ-3-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩

ジオキサン (2 mL) 中の (R)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (60 mg、162.43 μmol、1.0 当量) の溶液に、HCl (ジオキサン中に4 M、4 mL) を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮して、表題化合物 (45 mg、粗製物) を得た。MS obsd (ESI+) 266.1 [(M+H)⁺]。

【0503】

ステップF: tert-ブチル (1R, 5S, 6s)-6-((1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-5-((R)-1-(2-フルオロ-3-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

DMF (3 mL) 中の1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (66 mg、0.16 mmol) の溶液に、DIPEA (58 mg、0.45 mmol) 及びHATU (74 mg、0.19 mmol) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで (R)-1-(2-フルオロ-3-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (45 mg、0.15 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、水 (30 mL × 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE中の60~70%のEtOAcで溶出) によって精製して、表題化合物 (70 mg、収率73%) を得た。MS obsd (ESI+) 649.2 [(M+H)⁺]。

【0504】

ステップG~H: 1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル)エチル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘ

キサン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 162)

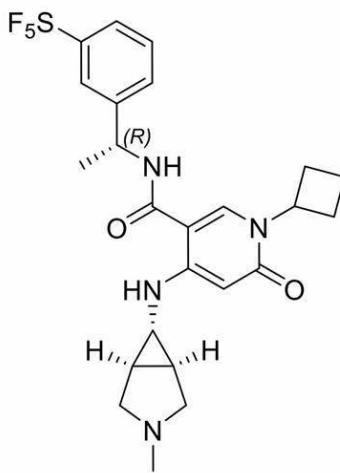
ステップ G~H を、実施例 160 のステップ B~C について記載の類似の手順に従って実施され、表題化合物を得た。MS obsd (ESI+) 563.2 [(M+H)⁺]
。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.87 (1H), 7.89 (1H), 7.77-7.72 (2H), 7.67 (1H), 7.44 (1H), 5.29 (1H), 5.25 (1H), 3.00 (2H), 2.62 (1H), 2.46 (1H), 2.32 (2H), 2.29 (6H), 2.21 (3H), 1.54-1.45 (5H)。

【0505】

10

実施例 163: 1-シクロブチル-4-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-N-(1-(3-(ペンタフルオロ-1,6-スルファニル)フェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化95】



実施例 163

20

30

実施例 163 を、実施例 161 に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI+) 533.2 [(M+H)⁺]
。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.82 (1H), 8.03 (1H), 7.88-7.84 (1H), 7.81-7.73 (2H), 7.67 (1H), 7.69 (1H), 5.36 (1H), 5.14 (1H), 5.04-4.92 (1H), 3.01 (dd, J=9.0, 3.6 Hz, 2H), 2.48 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.39-2.24 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (d, J=7.2 Hz, 5H)。

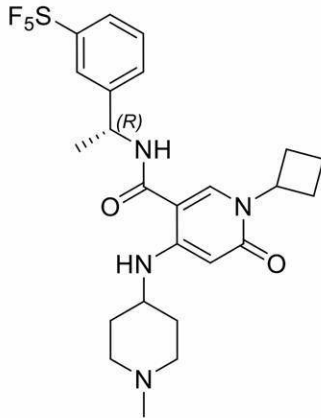
【0506】

40

実施例 164: (R)-1-シクロブチル-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-N-(1-(3-(ペンタフルオロ-1,6-スルファニル)フェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 9 6】



実施例 164

10

実施例 164 を、実施例 161 に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI+) 535.4 [(M+H)⁺]¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (1H), 8.03 (1H), 7.88 (1H), 7.80 (2H), 7.69 (1H), 7.60 (1H), 5.25–5.13 (2H), 4.95 (1H), 3.23 (1H), 2.52 (2H), 2.37–2.21 (4H), 2.11 (5H), 1.90–1.67 (4H), 1.51 (3H), 1.44–1.23 (2H)。

20

【0507】

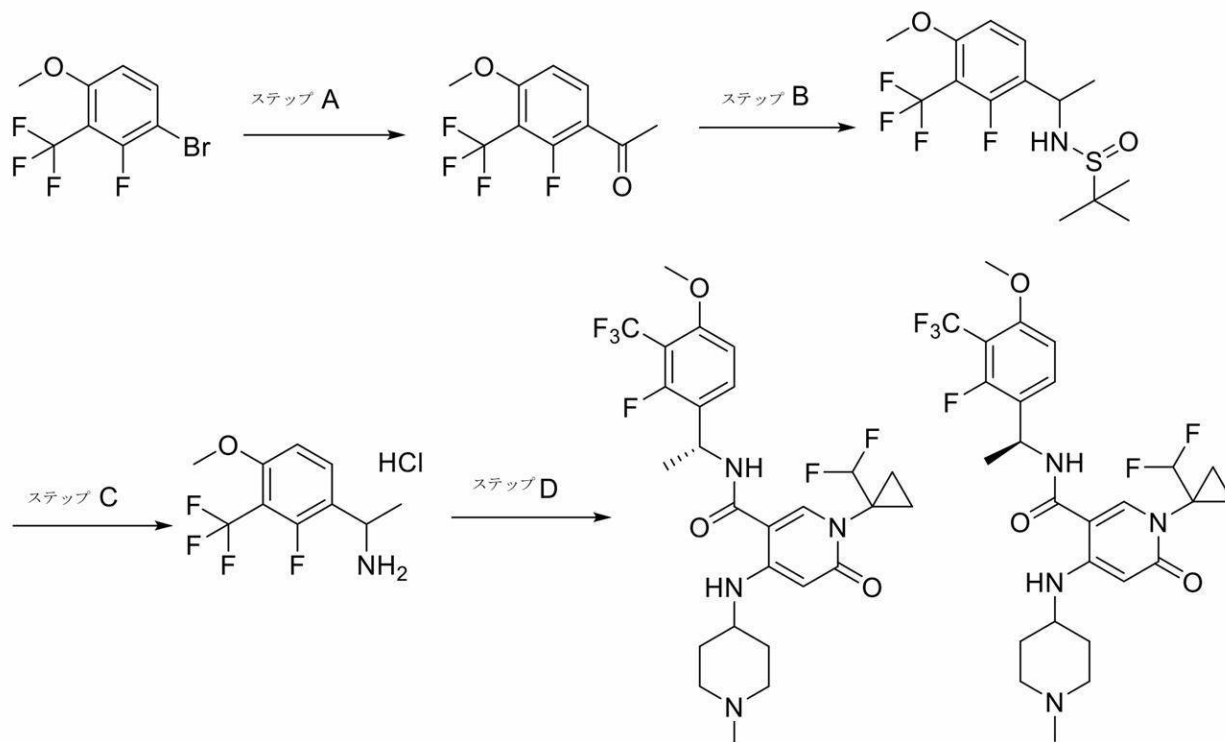
実施例 165 及び 166：(R)–1–(1–(ジフルオロメチル)シクロプロピル)–N–(1–(2–フルオロ–4–メトキシ–3–(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)–4–((1–メチルピペリジン–4–イル)アミノ)–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリジン–3–カルボキサミド (実施例 165)、及び (S)–1–(1–(ジフルオロメチル)シクロプロピル)–N–(1–(2–フルオロ–4–メトキシ–3–(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)–4–((1–メチルピペリジン–4–イル)アミノ)–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリジン–3–カルボキサミド (実施例 166) (割り当てられていない立体異性体)

30

40

50

【化 9 7】



実施例 165 及び 166

ステップ A：1-（2-フルオロ-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エタン-1-オン

1-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）ベンゼン（2 g、7.33 mmol、US 20140275179 A1に記載のプロトコルに従って調製）及びトリブチル（1-エトキシビニル）スタンナン（3.97 g、10.99 mmol）をジオキサン（20 mL）中に溶解させた。Pd（PPh₃）₂Cl₂（660.02 mg、732.54 μmol、0.1当量）及びNEt₃（741.26 mg、7.33 mmol）を混合物に添加し、100℃で2時間撹拌した。残留物を水（100 mL）で希釈し、次いでHCl（1 M）を用いてpH約5に調整した。次いで、混合物をEtOAc（3×100 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1：9のEA／PEで溶出）によって精製して、表題化合物（1.2 g、4.47 mmol、収率61%）を得た。MS obsd（ESI⁺）：237.0 [M+H]⁺

【0508】

ステップ B：N-（1-（2-フルオロ-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィнамド

1-（2-フルオロ-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エタン-1-オン（200 mg、0.85 mmol）及び2-メチルプロパン-2-スルフィナムド（154.6 mg、1.28 mmol）をTHF（5 mL）中に溶解させた。Ti（OEt）₄（819.4 mg、3.59 mmol、4.0当量）を混合物に添加し、80℃で3時間撹拌した。0℃まで冷却した後、LiBH₄（48.22 mg、1.28 mmol）及びMeOH（0.5 mL）を混合物に添加し、0℃で1時間撹拌した。反応物を水（30 mL）でクエンチした。次いで、混合物をEtOAc（3×100 mL）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、表題化合物（150 mg、収率49%）を得た。MS obsd（ESI⁺）：342.0 [M+H]⁺

【0509】

ステップC：1-（2-フルオロ-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エタン-1-アミン塩酸塩

N-（1-（2-フルオロ-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（1.2 g、3.52 mmol）をDCM（20 mL）中に溶解させた。HCl（2 mL、8 mmol、ジオキサン中の4 M）を混合物に添加し、20℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、固体をEtOAcで洗浄して、表題化合物（588.2 mg、収率60%）を得た。MS obsd（ESI+）：237.95 [M+H]⁺。

【0510】

ステップD：（R）-1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-N-（1-（2-フルオロ-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、及び（S）-1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-N-（1-（2-フルオロ-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（実施例165及び166、割り当てられていない立体異性体）

1-〔1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル〕-4-〔（1-メチル-4-ピペリジル）アミノ〕-6-オキソ-ピリジン-3-カルボン酸（276 mg）及びHATU（234 mg、0.61 mmol）をDMF（10 mL）中に溶解させた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、DIPEA（106 mg、0.82 mmol）及び1-（2-フルオロ-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エタン-1-アミン塩酸塩（123 mg、0.45 mmol）を添加した。混合物をこの温度で1.5時間攪拌した。混合物を水（100 mL）に注ぎ、EtOAc（20 mL×3）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（DCM中の0～25%のMeOHで溶出させた）によって精製して、表題化合物（138 mg、収率60%）を得た。MS obsd（ESI+）：561.3 [M+H]⁺。

【0511】

立体異性体混合物をSFC（Daicel AD（25×250 mm、10 μm）、CO₂/EtOH [0.5% NH₃（MeOH中の7 M）] = 85/15）によって精製した。

【0512】

実施例165：MS obsd（ESI+）：561.2 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：（カラム：CHIRALPAK AD-3、4.6×100 mm 3 μm、流速：3.0 mL/分、共溶媒：EtOH（MeOH中の1% 7 M NH₃）、温度40℃）保持時間=0.9分

【0513】

実施例166：MS obsd（ESI+）：561.2 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：（カラム：CHIRALPAK AD-3、4.6×100 mm 3 μm、流速：3.0 mL/分、共溶媒：EtOH（MeOH中の1% 7 M NH₃）、温度40℃）保持時間=1.3分

【0514】

実施例167及び168：（R）-1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-N-（1-（4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（実施例167）、及び（S）-1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-N-（1-（4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-

10

20

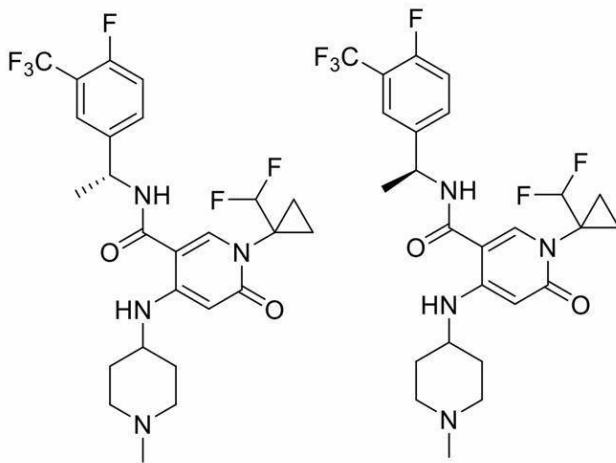
30

40

50

ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（実施例168）（割り当てられていない立体異性体）

【化98】



実施例167及び168

実施例167及び168は、市販の1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩を使用して、実施例165及び166、ステップDに記載の類似の手順に従って合成した。

【0515】

実施例167：MS obsd (ESI+) : 531.3 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：(R,R)Wheilk-O1、4.6x100mm 3um、流速：3.0mL/分、共溶媒：IPA (MeOH中の1% 7M NH3)、温度40℃) 保持時間=2.0分

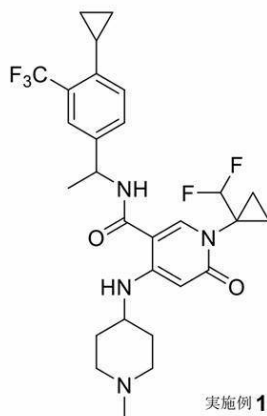
【0516】

実施例168：MS obsd (ESI+) : 531.3 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：(R,R)Wheilk-O1、4.6x100mm 3um、流速：3.0mL/分、共溶媒：IPA (MeOH中の1% 7M NH3)、温度40℃) 保持時間=2.8分

【0517】

実施例169：N-(1-(4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化99】



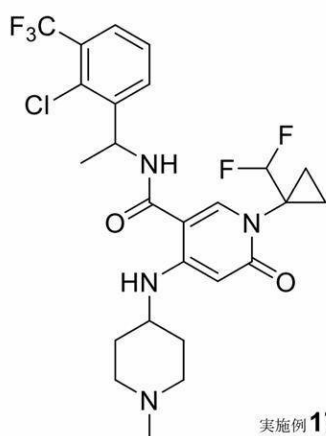
実施例169

実施例169を、既知の化合物1-(4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)

フェニル) エタン-1-オン (WO 2016 / 031833 に記載されるように調製された) から開始して、実施例 165 及び 166 のステップ B ~ D に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd. (ESI⁺): 553.5 [(M+H)⁺] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.16 (1H), 8.80 (1H), 8.05 (2H), 7.60 (1H), 7.51 (1H), 7.14 (1H), 6.20 (1H), 5.37 (1H), 5.18-5.01 (1H), 3.41 (2H), 3.03 (2H), 2.79 (3H), 2.20-2.01 (3H), 1.90 (1H), 1.60-1.39 (5H), 1.38-1.21 (4H), 1.01 (2H), 0.75 (2H)。

【0518】

実施例 170: N-(1-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド
【化100】



実施例 170

実施例 170 を、市販の 1-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オンを使用して、実施例 165 及び 166、ステップ B ~ D に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd. (ESI⁺): 547.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.88 (1H), 8.11 (1H), 7.97 (1H), 7.78 (2H), 7.58 (1H), 6.25 (1H), 5.41 (1H), 5.22 (1H), 3.21 (1H), 2.63-2.53 (2H), 2.12 (3H), 2.10-1.98 (2H), 1.89-1.72 (2H), 1.47 (3H), 1.40-1.23 (6H)。

【0519】

実施例 171 及び 172: (R)-1-(1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-N-(1-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 171) 及び (S)-1-(1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-N-(1-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 172) (立体化学は割り当てられていない)

10

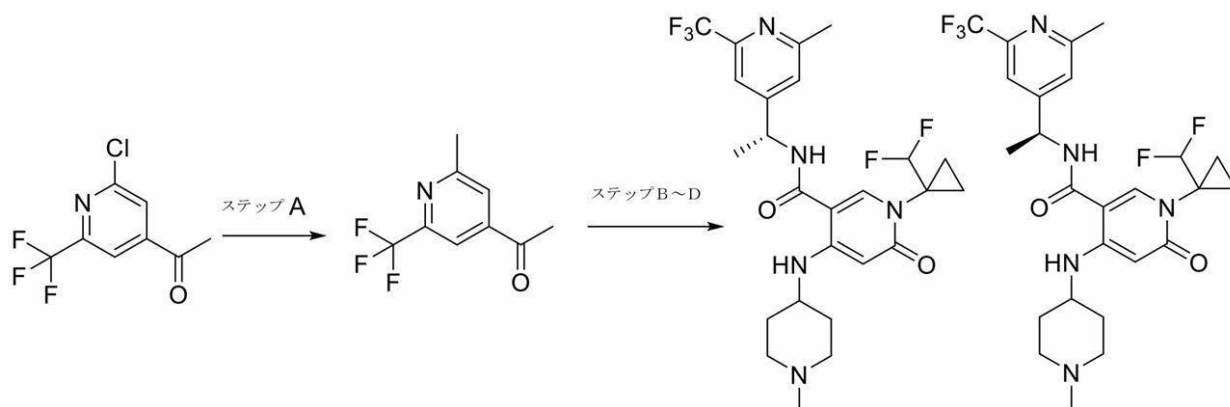
20

30

40

50

【化 1 0 1】



実施例 171 及び 172

10

ステップ A：1-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オン

ジオキサン (50 mL) 及び H₂O (5 mL) 中の 1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オン (2.5 g、11.18 mmol)、メチルボロン酸 (2.01 g、33.55 mmol) 及び K₂CO₃ (4.64 g、33.55 mmol) の溶液に、Pd(PPh₃)₄ (1.29 g、1.12 mmol) を添加した。得られた混合物を 100 °C で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、飽和 NH₄Cl で pH 6~7 に調整した。混合物を DCM (3×100 mL) で抽出した。有機相を組み合わせ、Na₂SO₄ によって乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~30% EA/PE) によって精製して、1-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オン (1.5 g、収率 66%) を得た。MS obsd. (ESI⁺): 203.90 [M+H]⁺。

20

【0520】

ステップ B~D：(R)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-N-(1-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、及び (S)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-N-(1-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 171 及び 172)

30

ステップ B~D は、実施例 165 及び 166 に記載の類似の手順を介して実施された。

【0521】

実施例 171：MS obsd (ESI⁺): 528.3 [M+H]⁺。分析的キラル UPCC：(カラム：CHIRALPAK IG-3、4.6×100 mm 3 µm、流速：3.0 mL/分、共溶媒：EtOH (MeOH 中の 1% 7 M NH₃)、温度 40 °C) 保持時間 = 0.8 分

40

【0522】

実施例 172：MS obsd (ESI⁺): 528.3 [M+H]⁺。分析的キラル UPCC：(カラム：CHIRALPAK IG-3、4.6×100 mm 3 µm、流速：3.0 mL/分、共溶媒：EtOH (MeOH 中の 1% 7 M NH₃)、温度 40 °C) 保持時間 = 1.0 分

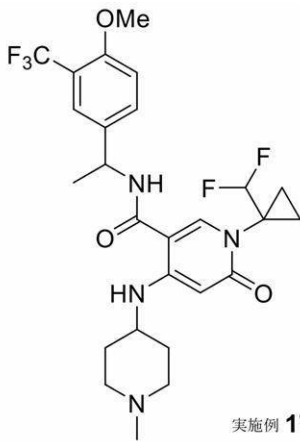
【0523】

実施例 173：1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-N-(1-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミ

50

ド

【化 1 0 2】



実施例 173

10

実施例 173 を、実施例 165 及び 166、ステップ B～D に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd. (ESI⁺): 543.3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.72 (1H), 8.05 (1H), 7.96 (1H), 7.60 (2H), 7.25 (1H), 6.21 (1H), 5.22 (1H), 5.09 (1H), 3.87 (3H), 3.24 (1H), 2.53 (2H), 2.13 (3H), 2.08 (2H), 1.80 (2H), 1.46 (3H), 1.41–1.24 (6H)。

20

【0524】

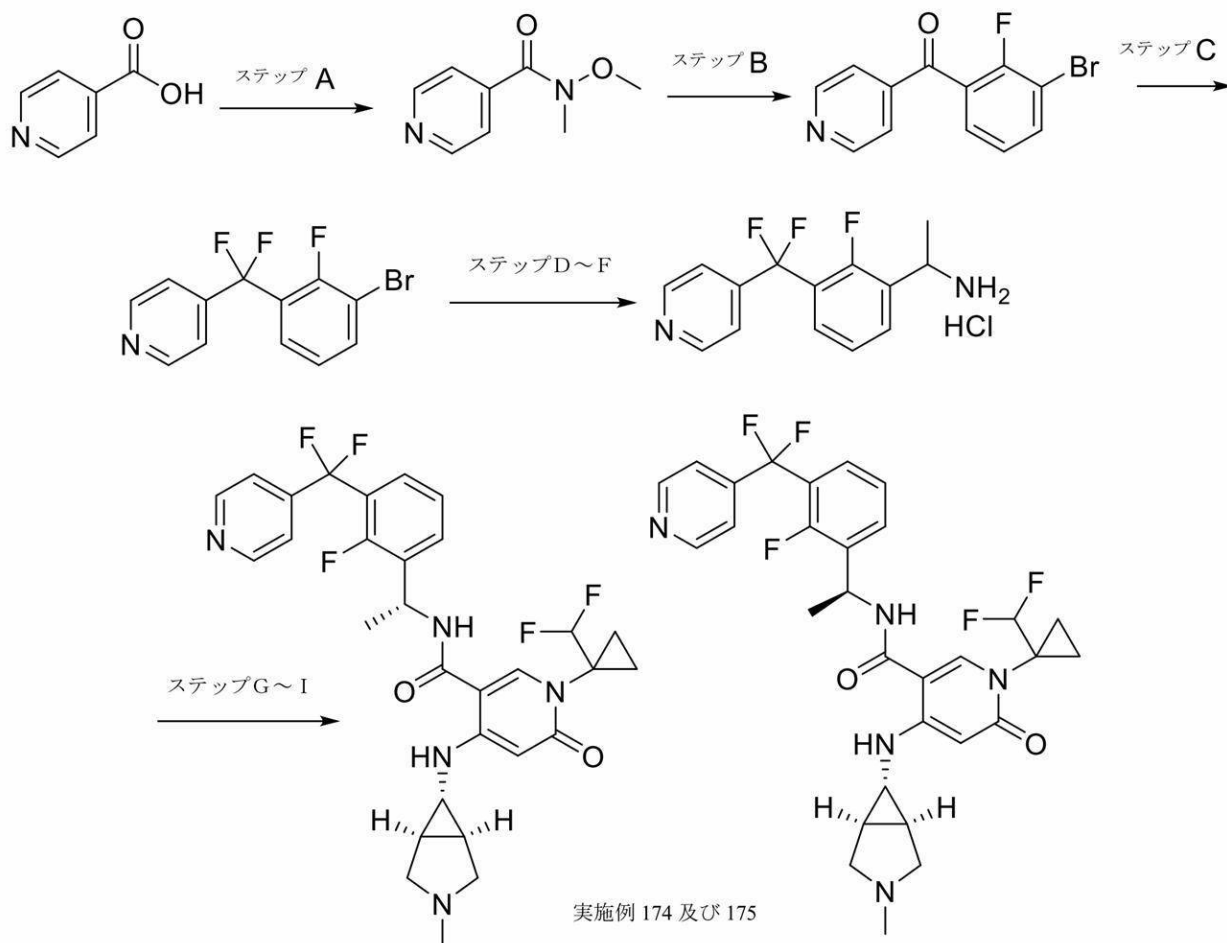
実施例 174 及び 175: N-((R)-1-(3-(ジフルオロ(ピリジン-4-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 174) 及び N-((S)-1-(3-(ジフルオロ(ピリジン-4-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 175) (立体異性体は割り当てられていない)

30

40

50

【化 1 0 3】



10

20

ステップ A : N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミド

DCM (500 mL) 中のイソニコチン酸 (30 g、243.69 mmol) 及び N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (26.15 g、268.05 mmol) の攪拌溶液に、HATU (101.92 g、268.05 mmol) 及び DIPEA (94.48 g、731.06 mmol) を 0℃ で滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水 (500 mL) でクエンチした。得られた混合物を CHCl₃ / i-PrOH (3 / 1、3 × 500 mL) で抽出した。有機層を組み合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100 % の EA / PE) によって精製して、表題化合物 (30 g、収率 74 %) を得た。MS obsd. (ESI⁺) : 167.10 [M+H]⁺。

30

【0525】

ステップ B : (3-ブロモ-2-フルオロフェニル) (ピリジン-4-イル) メタノン

THF (1000 mL) 中の 1, 3-ジブロモ-2-フルオロベンゼン (38.20 g、150.44 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、n-ブチルリチウム (60.2 mL、150.44 mmol、THF 中に 2.5 M) を N₂ 雰囲気下で -78℃ で添加した。得られた溶液を -78℃ で 15 分間攪拌し、次いで THF 中の N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミド (25 g、150.44 mmol) を N₂ 雰囲気下で -78℃ で滴下した。得られた溶液を -78℃ で 30 分間攪拌した。反応物を水 (500 mL) でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 1000 mL) で抽出した。有機層を組み合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 30 % の EA / PE) によって精製して、表題化合物 (25 g、収率 59 %) を得た。MS obsd. (ESI⁺) : 279.85, 281.85 [M+H]⁺。

40

50

【0526】

ステップC：4-((3-ブロモ-2-フルオロフェニル)ジフルオロメチル)ピリジン

DCM (100 mL) 中の (3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-(4-ピリジル)メタノン (25 g、89.26 mmol) の溶液に、DAST (122.00 g、756.87 mmol) を N₂ 雰囲気下で 0℃ で添加した。混合物を、室温で 48 時間攪拌した。得られた混合物を氷水 (500 mL) にゆっくりと注いだ。NaHCO₃ を用いて溶液の pH を 6~7 に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (3×1000 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~30% EA/PE) によって精製して、表題化合物 (16 g、収率 59%) を得た。MS obsd. (ESI⁺): 301.85, 303.85 [M+H]⁺

10

【0527】

ステップD~F：1-(3-(ジフルオロ(ピリジン-4-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩

ステップD~Fを、4-((3-ブロモ-2-フルオロフェニル)ジフルオロメチル)ピリジンから開始して、実施例165及び166のステップA~Cに記載の類似の手順を介して実施した。MS obsd. (ESI⁺): 267.15 [M+H]⁺

【0528】

ステップG~I：N-((R)-1-(3-(ジフルオロ(ピリジン-4-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及びN-((S)-1-(3-(ジフルオロ(ピリジン-4-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例174及び175、エナンチオマーは割り当てられていない)

20

ステップG~Iを、1-(3-(ジフルオロ(ピリジン-4-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩から開始して、実施例160のステップA~Cに記載の類似の手順を介して実施した。ラセミ混合物をSFC Regis (R, R) Wheelk-O1 (25×250 mm、10 µm)、CO₂/EtOH [0.5% NH₃ (MeOH中に7M)] = 70/30によって精製し、表題化合物を得た。

30

【0529】

実施例174：MS obsd (ESI⁺): 588.4 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：Regis (R, R) Wheelk-O1、4.6×100 mm 3 µm、流速：3.0 mL/分、共溶媒：EtOH (MeOH中の1% 7M NH₃)、温度40℃) 保持時間=1.6分

【0530】

実施例175：MS obsd (ESI⁺): 588.2 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：Regis (R, R) Wheelk-O1、4.6×100 mm 3 µm、流速：3.0 mL/分、共溶媒：EtOH (MeOH中の1% 7M NH₃)、温度40℃) 保持時間=1.9分

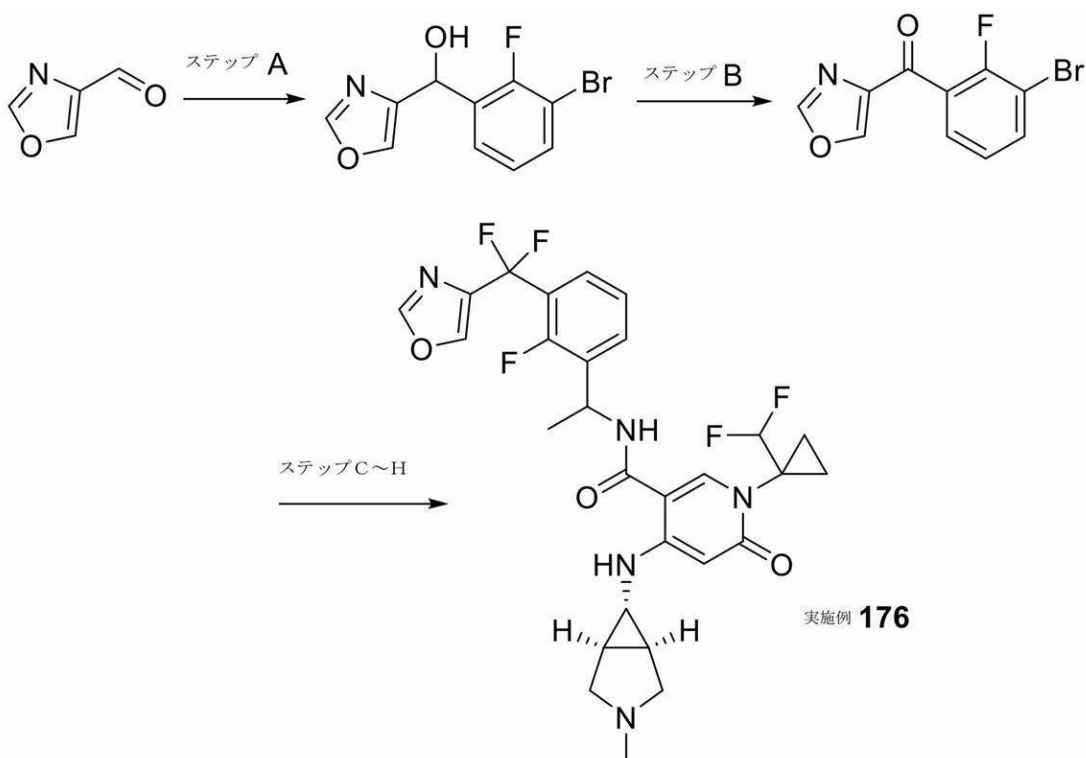
40

【0531】

実施例176：N-(1-(3-(ジフルオロ(オキサゾール-4-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 1 0 4】



10

20

30

40

50

ステップ A：（3-ブロモ-2-フルオロフェニル）（オキサゾール-4-イル）メタノール

1, 3-ジブロモ-2-フルオロベンゼン（23.80 g、93.74 mmol）を THF（1.5 mL）中に溶解させた。次いで、*n*-ブチルリチウム（37.5 mL、93.74 mmol、THF 中 2.5 M）を -78°C で混合物に添加し、2 時間攪拌した。オキサゾール-4-カルバルデヒド（7 g、72.11 mmol）を -78°C で混合物に添加し、室温で 4 時間攪拌した。反応物を H_2O でクエンチし、次いで混合物を EtOAc（ $2 \times 150\text{ mL}$ ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1：3 の EA／PE で溶出）によって精製して、表題化合物（5.5 g、収率 26%）を得た。MS obsd (ESI+)：271.85, 273.85 [M+H]⁺。

【0532】

ステップ B：（3-ブロモ-2-フルオロフェニル）（オキサゾール-4-イル）メタノン

（3-ブロモ-2-フルオロフェニル）-オキサゾール-4-イル-メタノール（300 mg、1.10 mmol）を DCM（50 mL）中に溶解させた。次いで、デスマーチンペルディナン（1.17 g、2.76 mmol）を混合物に添加し、 20°C で 24 時間攪拌した。反応物を水（50 mL）でクエンチし、次いで混合物を EtOAc（ $2 \times 150\text{ mL}$ ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（PE：EA = 11%）によって精製して、表題化合物（250 mg、収率 71%）を得た。MS obsd (ESI+)：269.80, 271.80 [M+H]⁺。

【0533】

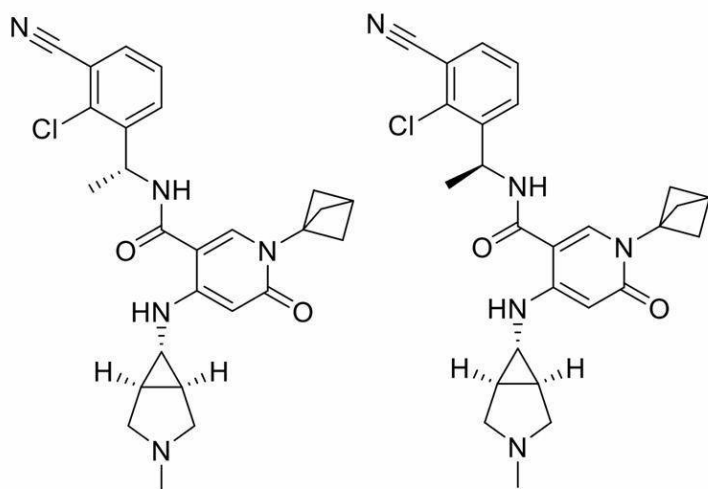
ステップ C~H：N-（1-（3-（ジフルオロ（オキサゾール-4-イル）メチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-（（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（実施例 176）

実施例 176 を、(3-ブロモ-2-フルオロフェニル) (オキサゾール-4-イル) メタノンから開始して、実施例 174 及び 175 のステップ C~I に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI+) : 578.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (1H), 8.58 (1H), 8.55 (1H), 8.02 (1H), 7.95 (1H), 7.62 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 6.23 (1H), 5.35 (1H), 5.24 (1H), 3.00 (2H), 2.48 (1H), 2.26 (2H), 2.19 (3H), 1.50 (2H), 1.44 (3H), 1.37-1.21 (4H)。

【0534】

実施例 177 及び 178 : 1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(2-クロロ-3-シアノフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 177) 及び 1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((S)-1-(2-クロロ-3-シアノフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 178) (割り当てられていない立体異性体)

【化105】



実施例 177 及び 178

実施例 177 及び 178 を、3-ブロモ-2-クロロ-ベンゾニトリルから開始して、ラセミ tert-ブチルスルフィナムドを使用して、実施例 161 に記載の類似の手順に従って合成した。ラセミ生成物を、SFC (Regis (R, R) W helk-O1 (25×250 mm、10 μm)、CO₂/MeOH [0.2% NH₃ (MeOH 中に 7 M)] = 60/40 によって精製して、表題化合物を得た。

【0535】

実施例 177 : MS obsd (ESI+) : 478.0 [M+H]⁺。分析的キラル UPC C : (カラム : Regis (R, R) W helk-O1、4.6 x 100 mm 3 μm、流速 : 3.0 mL/分、共溶媒 : MeOH (MeOH 中の 0.2% 7 M NH₃)、温度 40 °C) 保持時間 = 2.3 分

【0536】

実施例 178 : MS obsd (ESI+) : 478.0 [M+H]⁺。分析的キラル UPC C : (カラム : Regis (R, R) W helk-O1、4.6 x 100 mm 3 μm、流速 : 3.0 mL/分、共溶媒 : MeOH (MeOH 中の 0.2% 7 M NH₃)、温度 40 °C) 保持時間 = 1.4 分

【0537】

実施例 179：1-（ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-N-（（R）-1-（3-シアノ-2-フルオロフェニル）エチル）-4-（（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド
【化106】



10

実施例 179を、3-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリルから開始して、実施例 161に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI+) : 462.5 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (1H), 7.91-7.80 (3H), 7.76 (1H), 7.48 (1H), 5.35 (1H), 5.28 (1H), 3.11 (2H), 2.68 (1H), 2.55 (2H), 2.45 (2H), 2.36 (6H), 2.32 (2H), 1.61 (2H), 1.53 (3H)。

20

【0538】

実施例 180：1-（ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-N-（（R）-1-（2-クロロ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）エチル）-4-（（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

30

【化107】



40

実施例 180を、1-ブロモ-2-クロロ-3-（ジフルオロメトキシ）ベンゼンから開始して、実施例 161に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI+) : 519.7, 521.7 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (1H), 7.78 (1H), 7.70 (1H), 7.50-7

50

. 11 (4H), 5.32 (2H), 3.00 (2H), 2.63 (1H), 2.46 (1H), 2.31 (6H), 2.27 (2H), 2.20 (3H), 1.50 (2H), 1.43 (3H)。

【0539】

実施例181：1-（ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-N-（（R）-1-（3-シアノ-2-メチルフェニル）エチル）-4-（（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化108】

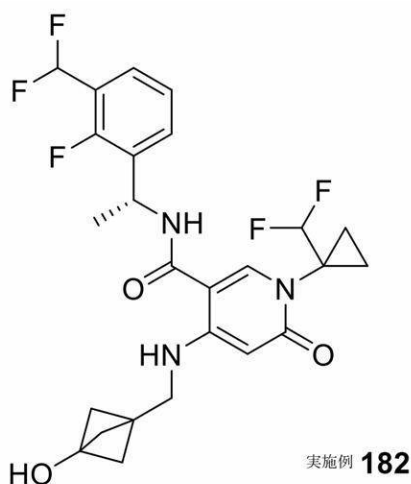


実施例181を、（R）-3-（1-アミノエチル）-2-メチルベンゾニトリルから開始して、実施例160に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI+) : 458.3 [(M+H)+]。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (1H), 7.77 (1H), 7.73 (1H), 7.67 (2H), 7.41 (1H), 5.29 (1H), 5.18 (1H), 3.20 (2H), 2.70 (1H), 2.62 (1H), 2.54 (5H), 2.42 (2H), 2.29 (6H), 1.67 (2H), 1.41 (3H)。

【0540】

実施例182：（R）-N-（1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-1-（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-（（（3-ヒドロキシビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）メチル）アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化109】



10

20

30

40

50

DMSO (3 mL) 中の (R)-5-((1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (300 mg、0.55 mmol)、3-(アミノメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-オール、塩酸塩 (122.7 mg、0.82 mmol) 及び DIPEA (141 mg、1.09 mmol) の混合物をマイクロ波管に密封し、90℃まで3時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EA (30 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取 TLC (100% EA) によって精製して、表題化合物 (18.74 mg、収率 7%) を得た。MS obsd. (ESI⁺): 512.5 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.81 (1H), 8.00 (1H), 7.92 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 6.40–6.07 (2H), 5.31 (1H), 5.16 (1H), 3.18 (2H), 1.66 (6H), 1.49 (3H), 1.32 (4H)。

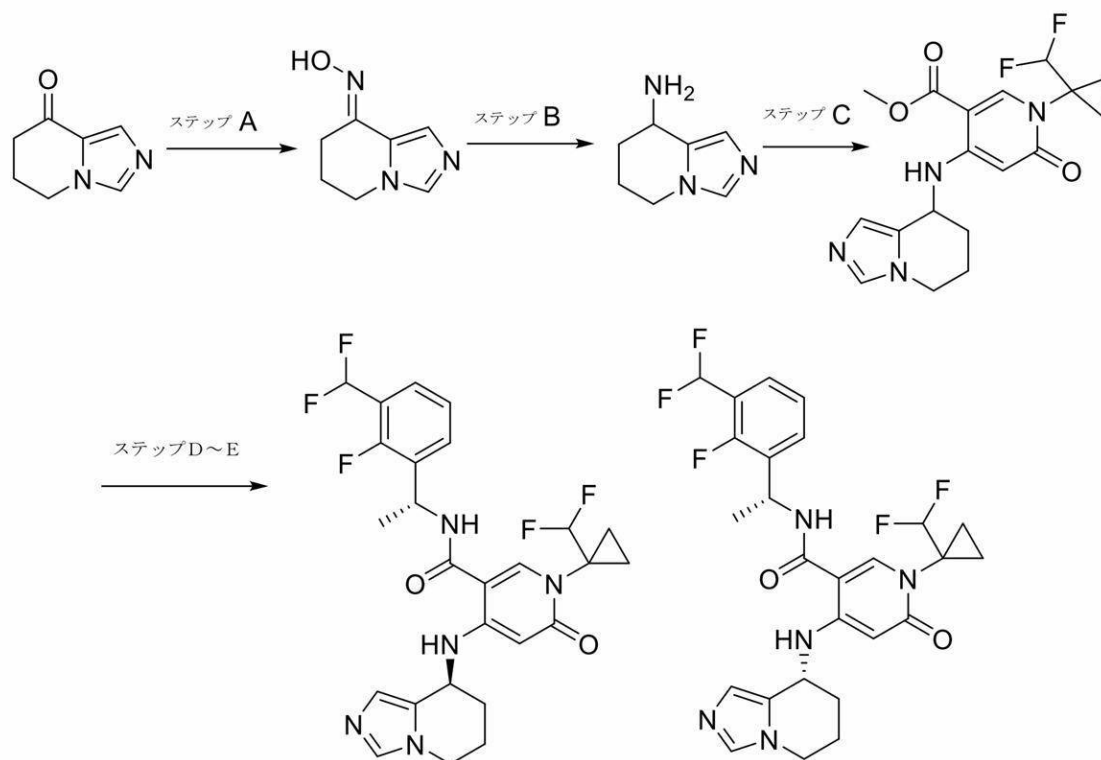
10

【0541】

実施例 183 及び 184: N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-4-(((S)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)アミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 183) 及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-4-(((R)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-イル)アミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 184) (割り当てられていないジアステレオマー)。

20

【化110】



30

40

実施例 183 及び 184

ステップ A: 6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8(5H)-オンオキシム

50

エタノール (2 mL) 中の 6, 7-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-オン (110 mg、0.8 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (62 mg、0.88 mmol) 及びピリジン (192 mg、2.42 mmol) の混合物を、70℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0~15% の MeOH) によって精製して、表題化合物 (80 mg、収率 65%) を得た。MS obsd. (ESI⁺): 152.2 [M+H]⁺。

【0542】

ステップ B: 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-アミン

EtOH (15 mL) 中の 6, 7-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-オンオキシム (80 mg、0.53 mmol) の混合物に、Raney-Ni (500 mg、湿った、0.53 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で H₂ 雰囲気下で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。表題化合物 (100 mg、粗製物) を得た MS obsd. (ESI⁺): 138.2 [M+H]⁺

【0543】

ステップ C: メチル 1- (1- (ジフルオロメチル) シクロプロピル) -6-オキソ-4- ((5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) アミノ) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

DMSO (3 mL) 中のメチル 1- (1- (ジフルオロメチル) シクロプロピル) -6-オキソ-4- ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (160 mg、0.41 mmol)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-アミン (84 mg、0.61 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (158 mg、1.23 mmol) の混合物を、90℃で 3 時間攪拌した。混合物を EtOAc (120 mL) で希釈し、水 (80 mL × 3) で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (EA/PE=1:1) によって精製して、表題化合物 (55 mg、収率 35%) を得た。MS obsd. (ESI⁺): 379.4 [M+H]⁺

【0544】

ステップ D~E: N- ((R) -1- (3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1- (1- (ジフルオロメチル) シクロプロピル) -6-オキソ-4- ((S) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) アミノ) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N- ((R) -1- (3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -1- (1- (ジフルオロメチル) シクロプロピル) -6-オキソ-4- ((R) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) アミノ) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (割り当てられていないジアステレオマー)。

実施例 49 のステップ D~E に類似の方法で合成した。ジアステレオマーを、SFC (Regis (R, R) Wheelk-O1 (25 × 250 mm、10 μm)、CO₂/MeOH [0.2% NH₃ (MeOH 中の 7 M)] = 60/40) によって更に精製して、表題化合物を得た。

【0545】

実施例 183: MS obsd (ESI⁺): 536.5 [M+H]⁺。分析的キラル UPC: (カラム: Regis (R, R) Wheelk-O1、4.6 × 100 mm 3 μm、流速: 3.0 mL/分、共溶媒: MeOH (MeOH 中の 0.2% 7 M NH₃)、温度 40℃) 保持時間 = 2.7 分

【0546】

実施例 184: MS obsd (ESI⁺): 536.4 [M+H]⁺。分析的キラル UPC: (カラム: Regis (R, R) Wheelk-O1、4.6 × 100 mm 3 μm、流速: 3.0 mL/分、共溶媒: MeOH (MeOH 中の 0.2% 7 M NH₃)、温度 40℃) 保持時間 = 1.5 分

10

20

30

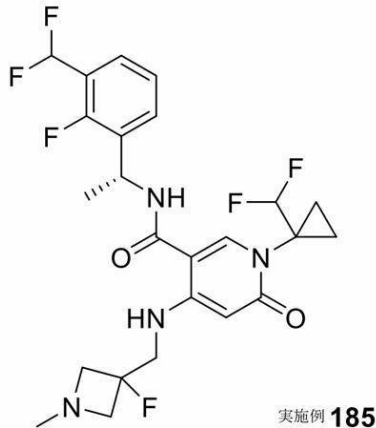
40

50

【 0 5 4 7 】

実施例 185 : (R) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 -フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - ((3 -フルオロ - 1 -メチルアゼチジン - 3 -イル) メチル) アミノ) - 6 -オキソ - 1 , 6 -ジヒドロピリジン - 3 -カルボキサミド

【 化 1 1 1 】



10

実施例 185 を、実施例 55 に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd. (ESI⁺) : 517.2 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.84 (1H), 8.24 (1H), 8.06 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.36 (1H), 5.30 (1H), 3.51 (1H), 3.45 (1H), 3.36 (2H), 3.08 (1H), 3.02 (1H), 2.27 (3H), 1.48 (3H), 1.35 (4H)。

20

【 0 5 4 8 】

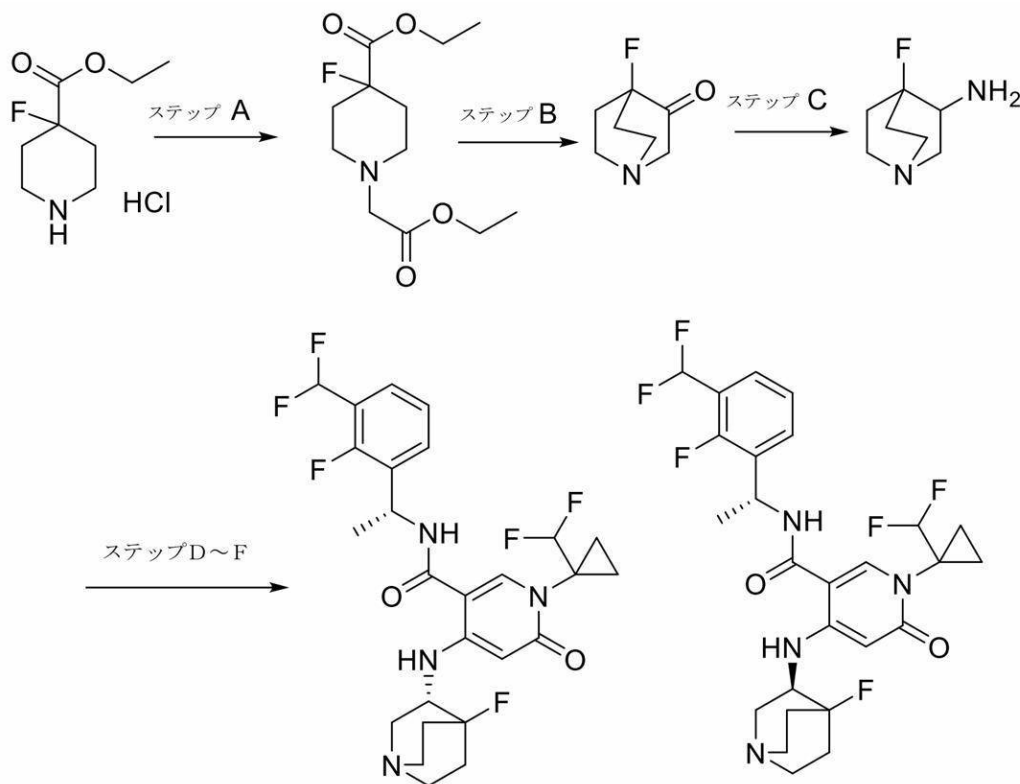
実施例 186 及び 187 : N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 -フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((S) - 4 -フルオロキヌクリジン - 3 -イル) アミノ) - 6 -オキソ - 1 , 6 -ジヒドロピリジン - 3 -カルボキサミド (実施例 186) 及び N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 -フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - ((ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((R) - 4 -フルオロキヌクリジン - 3 -イル) アミノ) - 6 -オキソ - 1 , 6 -ジヒドロピリジン - 3 -カルボキサミド (実施例 187)

30

40

50

【化 1 1 2】



実施例 186 及び 187

ステップ A：エチル 1-（2-エトキシ-2-オキソエチル）-4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-フルオロピペリジン-1-イウム-4-カルボキシレート；塩化物（2 g、9.45 mmol）及び炭酸セシウム（9.2 g、28.35 mmol）を THF（30 mL）中に室温で溶解させた。エチル 2-ブromoアセテート（2.4 g、14.17 mmol、1.6 mL）を添加した。混合物を 70℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。粗残留物を、フラッシュクロマトグラフィーカラム（PE（10～20%）中の EA で溶出）によって精製して、表題化合物（2.4 g、収率 97%）を得た。MS obsd. (ESI⁺): 262.2 [(M+H)⁺]。

【0549】

ステップ B：4-フルオロキヌクリジン-3-オン

エチル 1-（2-エトキシ-2-オキソエチル）-4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート（2.4 g、9.19 mmol）をトルエン（50 mL）中に溶解させ、t-ブトキシドカリウム（2.6 g、22.96 mmol）を添加した。混合物を 110℃で 5 時間攪拌した。混合物を冷却し、濃縮 HCl（50 mL）で抽出した。水性抽出物を 110℃まで 16 時間加熱して、脱カルボキシル化を行った。得られた溶液を室温まで冷却し、pH=13 まで塩基性化し、CH₂Cl₂（3×50 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（600 mg、収率 45%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ: 3.38（2H）, 3.08（4H）, 2.17-2.00（4H）。

【0550】

ステップ C：4-フルオロキヌクリジン-3-アミン

4-フルオロキヌクリジン-3-オン（500 mg、3.49 mmol）をアンモニア（MeOH 中に 7 M、15 mL）中に溶解させ、混合物を 70℃で 16 時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、Pd/C（424 mg、3.49 mmol）を添加した。反応溶液を室温で H₂ 雰囲気下で 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過した。混合物を水

で希釈し、DCMで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物（300mg、粗製物）を得た。 ^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ） δ ：3.38–3.28（1H），3.16（1H），3.10–2.96（4H），2.51（1H），2.20（1H），1.87（1H），1.69–1.53（4H）。

【0551】

ステップD～F：N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-1-（1-（（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-（（（S）-4-フルオロキヌクリジン-3-イル）アミノ）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及びN-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-1-（1-（（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-（（（R）-4-フルオロキヌクリジン-3-イル）アミノ）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

ステップD～Fを、実施例49のステップC～Eに記載の類似の手順に従って合成した。ジアステレオマー混合物を、キラルSFC：Daicel AD（25×250mm、10 μm ）、 CO_2/EtOH [0.5% NH_3 （ MeOH 中に7M）] = 80/20によって精製して、割り当てられていない表題化合物を得た。

【0552】

実施例186：MS obsd（ESI $^+$ ）：543.4 [M+H] $^+$ 。分析的キラルUPCC：（カラム：CHIRALPAK IG-3、4.6×100mm 3 μm 、流速：3.0mL/分、共溶媒：EtOH（ MeOH 中の1% 7M NH_3 ）、温度40 $^\circ\text{C}$ ）保持時間=1.2分

20

【0553】

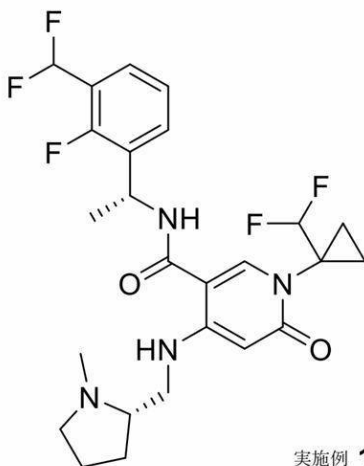
実施例187：MS obsd（ESI $^+$ ）：543.4 [M+H] $^+$ 。分析的キラルUPCC：（カラム：CHIRALPAK IG-3、4.6×100mm 3 μm 、流速：3.0mL/分、共溶媒：EtOH（ MeOH 中の1% 7M NH_3 ）、温度40 $^\circ\text{C}$ ）保持時間=1.7分

【0554】

実施例188：N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-1-（1-（（ジフルオロメチル）シクロプロピル）-4-（（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）メチル）アミノ）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

30

【化113】



実施例 188

40

実施例188を、実施例55に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd.（ESI $^+$ ）：513.4. ^1H NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.76（1H），8.15（1H），7.98（2H），7.61（1H），7.53（1H）

50

), 7.35 (1H), 7.15 (1H), 6.23 (1H), 5.30 (1H), 5.20 (1H), 3.09 (1H), 2.99 (2H), 2.42 (1H), 2.22 (3H), 2.15 (1H), 1.85 (1H), 1.69–1.57 (2H), 1.48 (4H), 1.34 (4H)。

【0555】

実施例189：(R)-4-((3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アミノ)-1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化114】

10



20

実施例189を、実施例89に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd. (ESI⁺): 473.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.21 (1H), 8.24 (1H), 7.90 (1H), 7.70 (1H), 7.52 (1H), 7.36 (1H), 7.21 (1H), 5.34–5.23 (2H), 2.96 (2H), 2.61 (1H), 2.31 (6H), 1.97 (6H), 1.48 (3H)。

【0556】

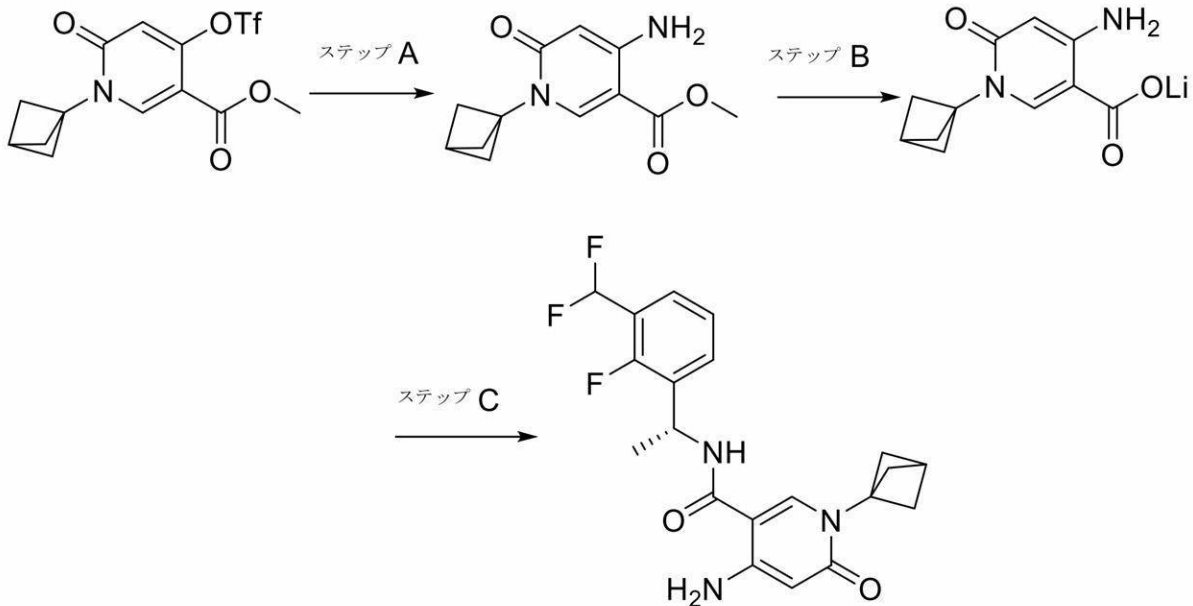
30

実施例190：(R)-4-アミノ-1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

50

【化 1 1 5】



実施例 190

ステップ A：メチル 4-アミノ-1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ニコチンアミド (200 mg、0.54 mmol) 及びアンモニア (ジオキサン中に 0.4 M、14 mL) の混合物を、90 °C で 30 時間反応させた。反応物を水によってクエンチした。混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50 mL × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (PE 中の 0 ~ 80 % の EtOAc で溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS obsd. (ESI⁺) : 235.3

【0557】

ステップ B：リチウム 4-アミノ-1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

メチル 4-アミノ-1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (110 mg、469.58 μmol) 及び水酸化リチウム (34 mg、1.41 mmol) の混合物を、THF (5 mL) 及び H₂O (5 mL) の混合物中で室温で 6 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗表題化合物 (150 mg、粗製物) を得、これを更に精製することなく使用した。MS obsd. (ESI⁺) : 221.3

【0558】

ステップ C：(R)-4-アミノ-1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) -N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

DMF (5 mL) 中のリチウム 4-アミノ-1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (130 mg、粗製物)、(1R)-1-[3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル]エタノールアミン、塩酸塩 (169 mg、0.74 mmol) 及び DIPEA (223 mg、1.72 mmol) の溶液に、HATU (262 mg、0.69 mmol) を室温で添加した。溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応物を水によってクエンチした。水層を分離

10

20

30

40

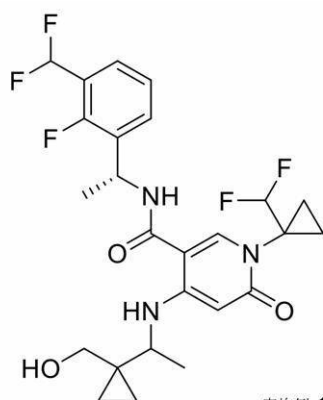
50

し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 10 % の MeOH で溶出)、続いて分取 HPLC (移動相: ACN-H₂O (10 mm の NH₄HCO₃)、勾配: 40 ~ 55 %) によって精製して、表題化合物 (184 mg) を得た。MS obsd. (ESI⁺): 392.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.78 (1H), 7.71 (1H), 7.62 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 6.71 (2H), 5.29 (1H), 5.22 (1H), 2.61 (1H), 2.29 (6H), 1.47 (3H)。

【0559】

実施例 191: N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)エチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化 116】



実施例 191

実施例 191 を、実施例 49 に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd. (ESI⁺): 514.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.76 (1H), 8.08 (1H), 7.99 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 6.24 (1H), 5.30 (1H), 5.23 (1H), 4.70 (1H), 3.48-3.35 (2H), 3.17 (1H), 1.48 (3H), 1.34 (4H), 1.07 (3H), 0.38-0.24 (4H)。

【0560】

以下の実施例は、既知又は市販の試薬との適切な試薬置換を使用して、例えば、実施例 49 又は実施例 92 ~ 154 に記載される類似の方法に従って合成され得る。

10

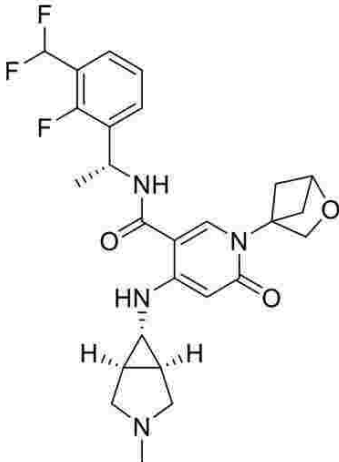
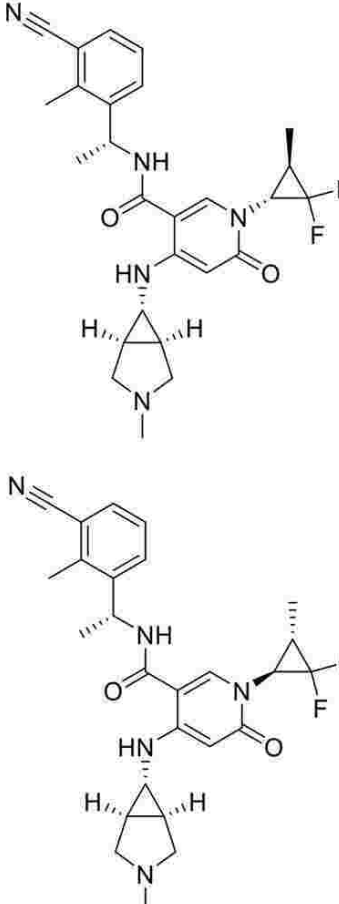
20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

実施例 番号	化合物の構造	化合物名	特性決定
192		1-(2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン-4-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd.(ESI ⁺):503.3[(M+H) ⁺] ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ:8.77(1H),7.80(1H),7.73(1H),7.59(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.33(1H),5.26(1H),4.57(1H),3.76(2H),3.00(2H),2.48(1H),2.27(2H),2.23(2H),2.20(3H),2.13(2H),1.52(2H),1.46(3H).
193 及び 194		N-((R)-1-(3-シアノ-2-メチルフェニル)エチル)-1-(((1R,3R)-2,2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-シアノ-2-メチルフェニル)エチル)-1-(((1S,3S)-2,2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	実施例 193: MS obsd(ESI ⁺):482.3[M+H] ⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:セルロース-SC、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH ₃)、温度 40℃)保持時間=1.5 分 実施例 194: MS obsd(ESI ⁺):482.3[M+H] ⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:セルロース-SC、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH ₃)、温度 40℃)保持時間=2.0 分

10

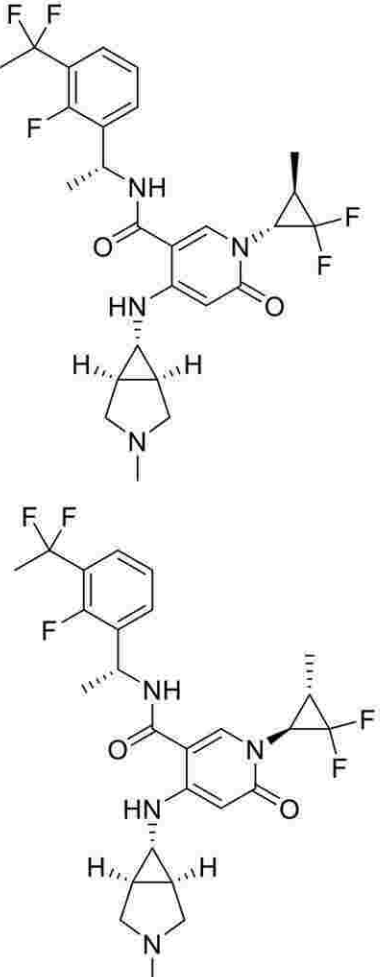
20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

195 及 び 196		1-((1R,3R)-2,2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル)-N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((1S,3S)-2,2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル)-N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	<u>実施例 195:</u> MS obsd(ESI⁺):525.8[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラ ム:CHIRALPAK OZ-3、 4.6×100mm 3μm、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.6 分 <u>実施例 196:</u> MS obsd(ESI⁺):525.8[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラ ム:CHIRALPAK OZ-3、 4.6×100mm 3μm、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.0 分

10

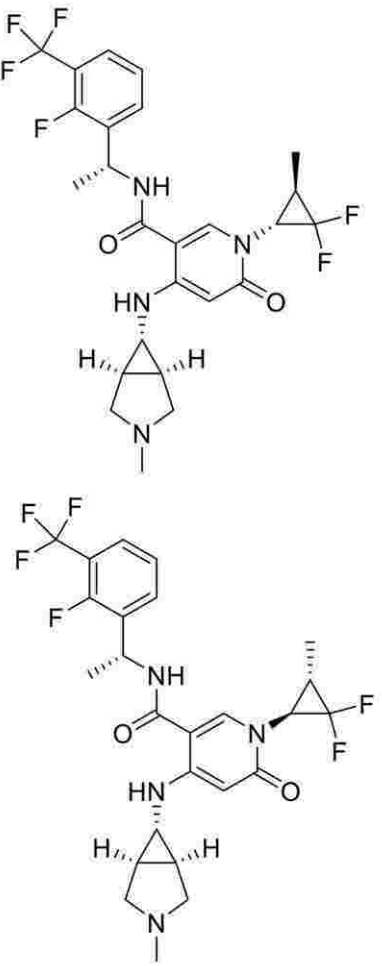
20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

197 及び 198		1-((1R,3R)-2,2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、及び 1-((1S,3S)-2,2-ジフルオロ-3-メチルシクロプロピル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	<u>実施例 197:</u> MS obsd(ESI+):529.0[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK OZ-3、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.0 分 <u>実施例 198:</u> MS obsd(ESI+):529.0[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK OZ-3、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.6 分

10

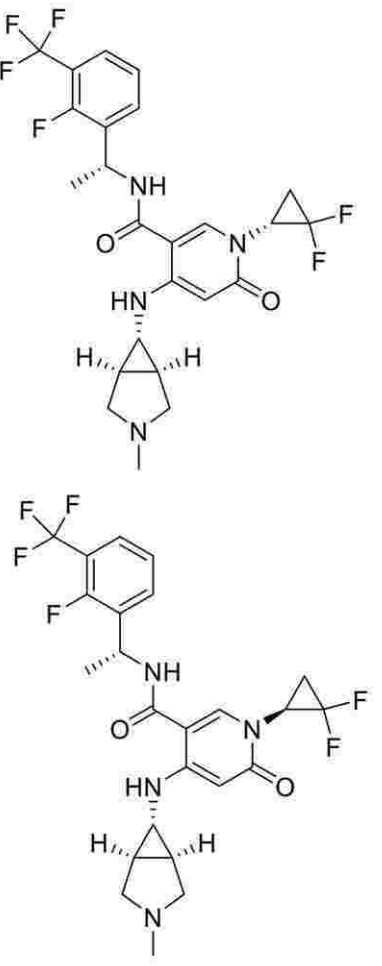
20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

199 及 び 200		1-((R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	<u>実施例 199:</u> MS obsd(ESI+):515.5[M+H]⁺。 分析的キラル UPCC:(カラ ム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3um、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=0.7 分 <u>実施例 200:</u> MS obsd(ESI+):515.5[M+H]⁺。 分析的キラル UPCC:(カラ ム:CHIRALPAK AD-3、 4.6×100mm 3um、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=1.3 分

10

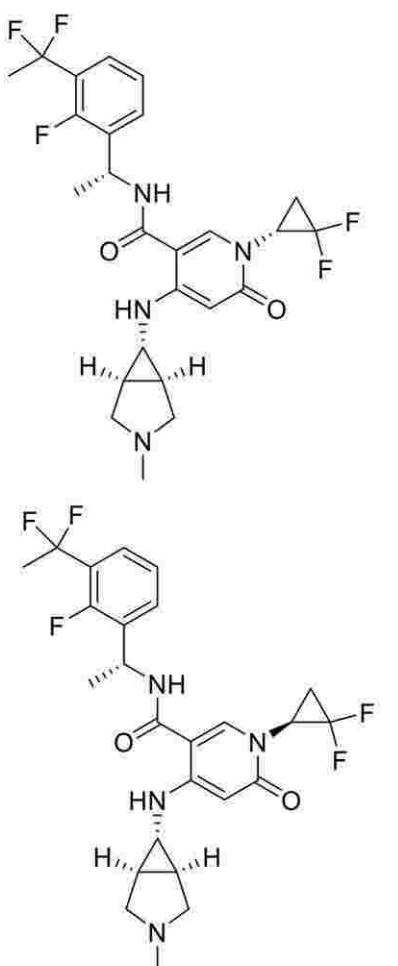
20

30

40

50

【表 1 1 - 5】

201 及び 202		1-((R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	<u>実施例 201:</u> MS obsd(ESI⁺):511.4[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=0.8 分 <u>実施例 202:</u> MS obsd(ESI⁺):511.4[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.4 分

10

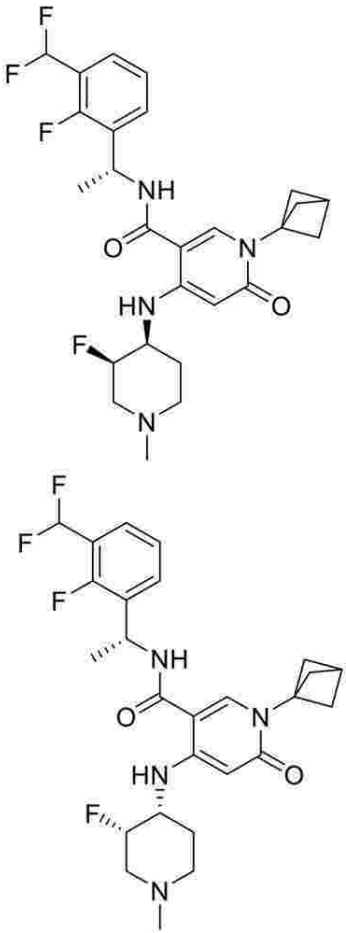
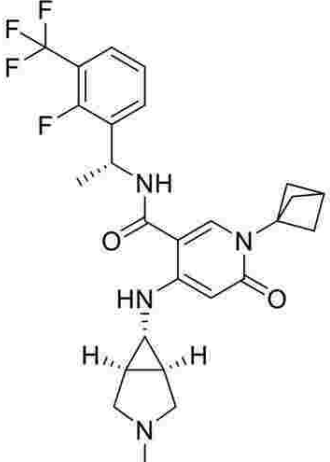
20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

203 及び 204		1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	実施例 203: MS obsd(ESI⁺):507.4[M+H]⁺。 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の1%7M NH₃)、温度40℃)保持時間=1.6 分 実施例 204: MS obsd(ESI⁺):507.4[M+H]⁺。 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の1%7M NH₃)、温度40℃)保持時間=2.3 分
205		1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd.(ESI⁺):505.7[(M+H)⁺]⁺。 ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.95(1H),7.82(2H),7.74(2H),7.48(1H),5.33(2H),3.09(2H),2.69(1H),2.54(1H),2.38(1H),2.36(6H),2.30(3H),1.58(2H),1.54(3H)。

10

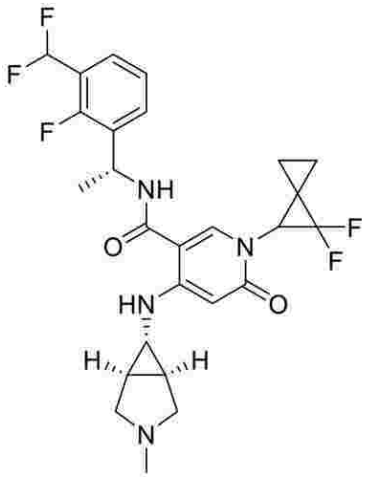
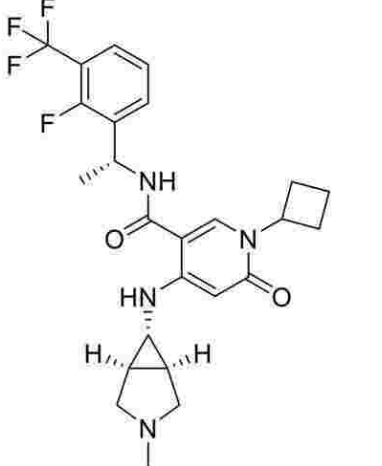
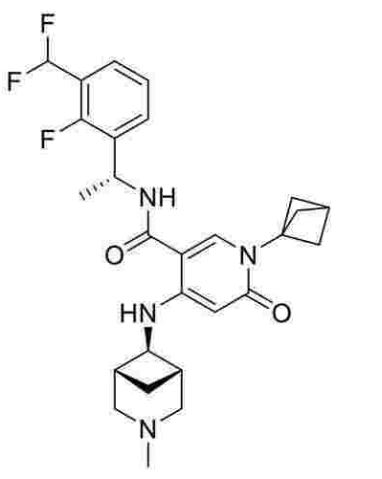
20

30

40

50

【表 1 1 - 7】

206		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(2,2-ジフルオロスピロ[2.2]ペンタン-1-イル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd.(ESI⁺):523.3[(M+H)⁺] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 9.19(1H),8.26(1H),7.94(1H),7.69(1H),7.51(1H),7.35(1H),7.20(1H),5.38(1H),5.28(1H),4.22(1H),3.32(1H),3.01(2H),2.53(2H),2.22(3H),1.74(1H),1.62-1.44(6H),1.31(2H)。
207		1-シクロブチル-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd.(ESI⁺):493.3[(M+H)⁺] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ ppm 9.27(1H),8.31(1H),7.90(2H),7.66(1H),7.41(1H),5.35(1H),5.30(1H),5.00(1H),3.01(2H),2.53(1H),2.45(3H),2.22(6H),1.82-1.68(2H),1.51(5H)。
208		1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd.(ESI⁺):501.4[(M+H)⁺] ¹H NMR(400MHz,DMSO)δ 8.86(1H),8.12(1H),7.78(1H),7.62(1H),7.53(1H),7.36(1H),7.22(1H),5.30(1H),4.80(1H),3.17(1H),2.99(2H),2.82-2.67(2H),2.62(1H),2.29(9H),2.26(2H),2.08(1H),1.68(1H),1.48(3H)。

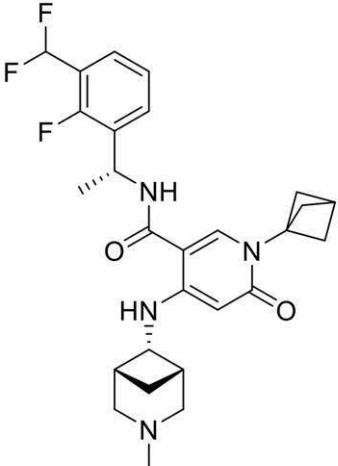
10

20

30

40

【表 1 1 - 8】

209		1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd.(ESI⁺):501.8[(M+H)⁺]. ¹H NMR(400MHz,MeOD)δ 7.89(1H),7.57(1H),7.51(1H),7.29(1H),7.00(1H),5.42(1H),5.36(1H),3.84(1H),3.56(2H),3.00(2H),2.75(2H),2.64(4H),2.39(6H),2.09(1H),1.80(1H),1.58(3H).

10

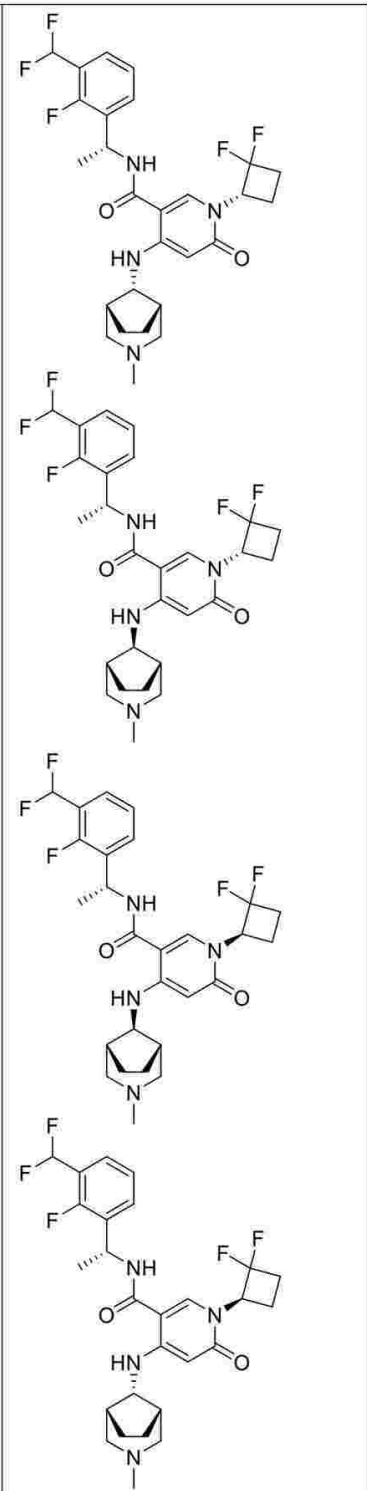
20

30

40

50

【表 1 1 - 9】

210、 211、 212、213		1-((S)-2,2-ジフルオロシクロ ロブチル)-N-((R)-1-(3-(ジ フルオロメチル)-2-フルオ ロフェニル)エチル)-4- (((1R,5S,8r)-3-メチル-3-ア ザビシクロ[3.2.1]オクタン -8-イル)アミノ)-6-オキソ- 1,6-ジヒドロピリジン-3- カルボキサミド、1-((S)- 2,2-ジフルオロシクロロブチ ル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオ ロメチル)-2-フルオロフェ ニル)エチル)-4- (((1R,5S,8s)-3-メチル-3-ア ザビシクロ[3.2.1]オクタン -8-イル)アミノ)-6-オキソ- 1,6-ジヒドロピリジン-3- カルボキサミド、1-((R)- 2,2-ジフルオロシクロロブチ ル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオ ロメチル)-2-フルオロフェ ニル)エチル)-4- (((1R,5S,8s)-3-メチル-3-ア ザビシクロ[3.2.1]オクタン -8-イル)アミノ)-6-オキソ- 1,6-ジヒドロピリジン-3- カルボキサミド、及び 1- ((R)-2,2-ジフルオロシクロ ロブチル)-N-((R)-1-(3-(ジフ フルオロメチル)-2-フルオロ フェニル)エチル)-4- (((1R,5S,8r)-3-メチル-3-ア ザビシクロ[3.2.1]オクタン -8-イル)アミノ)-6-オキソ- 1,6-ジヒドロピリジン-3- カルボキサミド	実施例 210:MS obsd(ESI+):539.8[M+H] +。 分析的キラル UPCC:(カラ ム:CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3um、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH3)、温度 40℃)保持時間=0.8 分 実施例 211: MS obsd(ESI+):539.8[M+H] +。 分析的キラル UPCC:実 施例 210 と同じ条件 保持時間=1.0 分 実施例 212: MS obsd(ESI+):539.8[M+H] +。 分析的キラル UPCC:実 施例 210 と同じ条件 保持時間=1.6 分 実施例 213: MS obsd(ESI+):539.8[M+H] +。 分析的キラル UPCC:実 施例 210 と同じ条件 保持時間=3.4 分

10

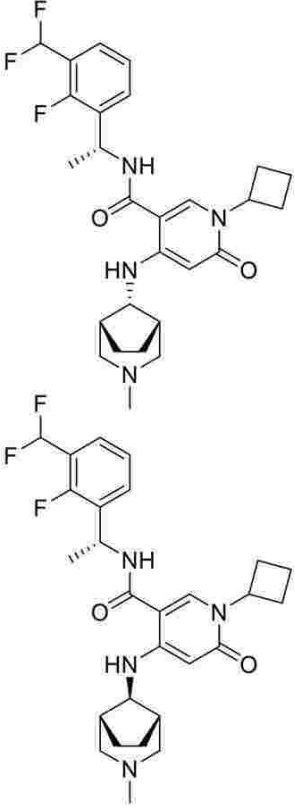
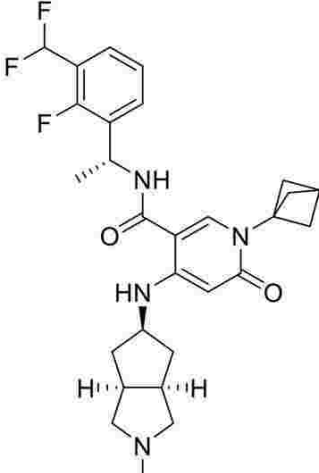
20

30

40

50

【表 11-10】

214 及び 215		1-シクロブチル-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,8r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-シクロブチル-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,8s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	実施例 214: MS obsd(ESI⁺):503.3[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.06(1H),7.53(2H),7.28(1H),7.00(1H),5.47(1H),5.37(1H),4.99(1H),3.34(1H),2.83(2H),2.50-2.13(11H),1.88(2H),1.73(4H),1.57(3H)。 実施例 215: MS obsd(ESI⁺):503.3[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.09(1H),7.59(1H),7.51(1H),7.29(1H),7.01(1H),5.46(1H),5.42(1H),4.98(1H),3.45(1H),2.55(2H),2.47-2.27(6H),2.27-2.10(5H),1.94-1.74(6H),1.59(3H)。
216		1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3aR,5r,6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI⁺):515.5[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.85(1H),7.88(1H),7.71(1H),7.62(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.28(1H),5.17(1H),3.57(1H),2.65-2.51(6H),2.35-2.15(12H),1.46(3H),1.28-1.10(2H)。

10

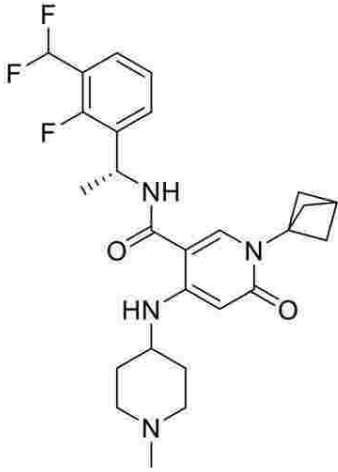
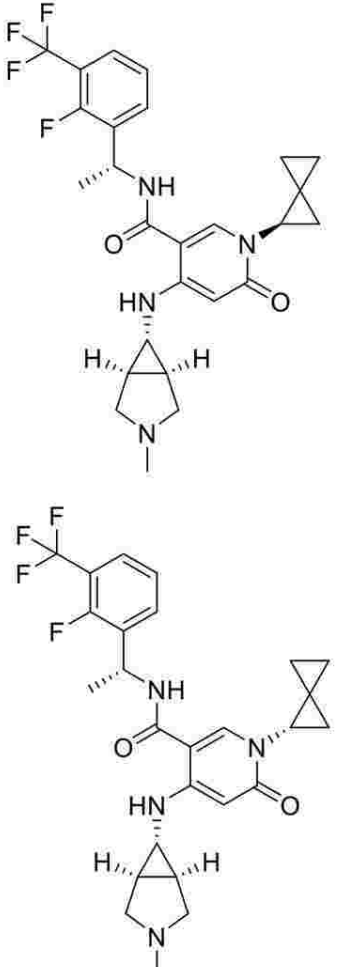
20

30

40

50

【表 11-11】

217		(R)-1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI⁺):489.4[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.82(1H),7.73(2H),7.60(1H),7.53(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.28(1H),5.14(1H),3.21(2H),2.61(1H),2.54(1H),2.28(6H),2.13(3H),2.06(2H),1.82(2H),1.47(3H),1.35(2H).
218 及び 219		N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((R)-スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(((S)-スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	実施例 218: MS obsd(ESI⁺):505.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=0.7 分 実施例 219: MS obsd(ESI⁺):505.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.4 分

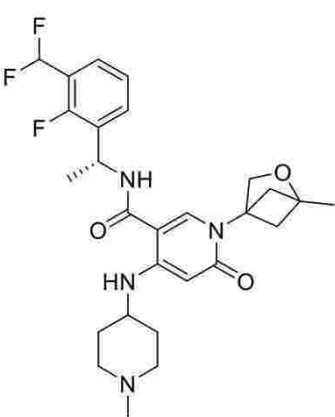
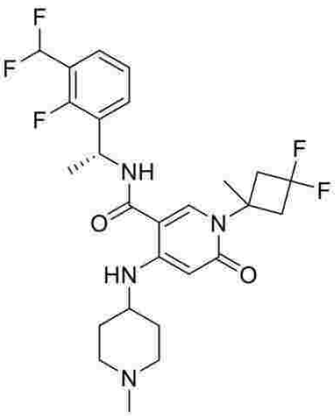
10

20

30

40

【表 1 1 - 1 2】

220		(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-メチル-2-オキサスピロ[2.1.1]ヘキサン-4-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+):519.2[M+H] ⁺ ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ:9.28-9.19(2H),8.61(1H),7.72-7.68(1H),7.58-7.54(1H),7.38-7.10(2H),6.70(1H),5.35(1H),5.26(1H),5.12(2H),3.61(1H),2.92(2H),2.59(2H),2.36(2H),2.21-2.06(5H),1.84(2H),1.56(3H),1.45(5H)。
221		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+):513.5[M+H] ⁺ ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 8.77(1H),7.92(1H),7.85(1H),7.62-7.48(2H),7.36-7.06(2H),6.23(1H),5.28(1H),5.17(s,1H),3.07-2.93(2H),2.88(1H),2.33(1H),2.21(3H),2.07(1H),1.76(1H),1.55-1.21(10H)。
222		(R)-1-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+):527.4[M+H] ⁺ ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ:8.75(1H),7.82(1H),7.74(1H),7.64(1H),7.53(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.28(1H),5.22(1H),3.27-3.12(3H),2.93(2H),2.78-2.60(2H),2.30-2.06(5H),1.79(2H),1.59(3H),1.48(3H),1.45-1.30(2H)。

10

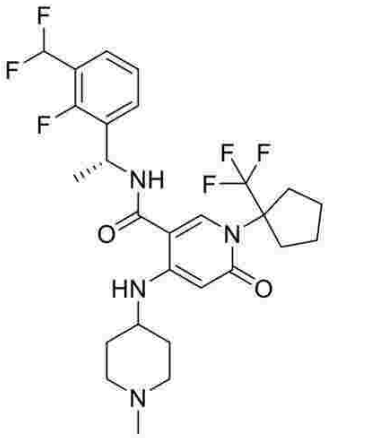
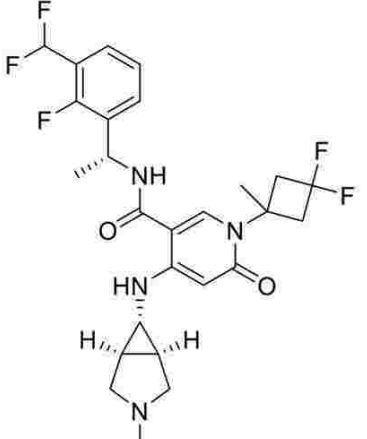
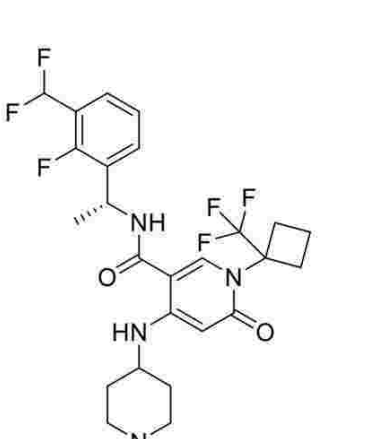
20

30

40

50

【表 1 1 - 1 3】

223		(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI⁺):559.4[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.88(1H),7.83(1H),7.64(1H),7.59(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.29(1H),5.18(1H),3.23(2H),3.17(1H),2.81(2H),2.13(3H),2.08(2H),2.04(1H),1.81(3H),1.75(4H),1.48(3H),1.41-1.30(2H)。
224		1-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI⁺):525.3[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.73(1H),7.81(1H),7.69(1H),7.62(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.35(1H),5.25(1H),3.30-3.15(2H),3.05-2.87(4H),2.47(1H),2.40-2.24(2H),2.21(3H),1.60(3H),1.53-1.44(5H)。
225		(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI⁺):545.4[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.85(1H),7.79(1H),7.66(1H),7.59(1H),7.53(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.33-5.26(1H),5.17(1H),3.23(1H),2.90(2H),2.80-2.69(2H),2.54(2H),2.13(3H),2.10-1.82(6H),1.48(3H),1.39-1.32(2H)。

10

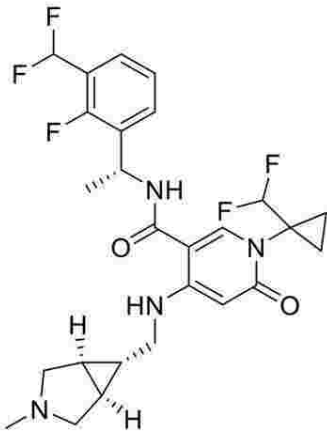
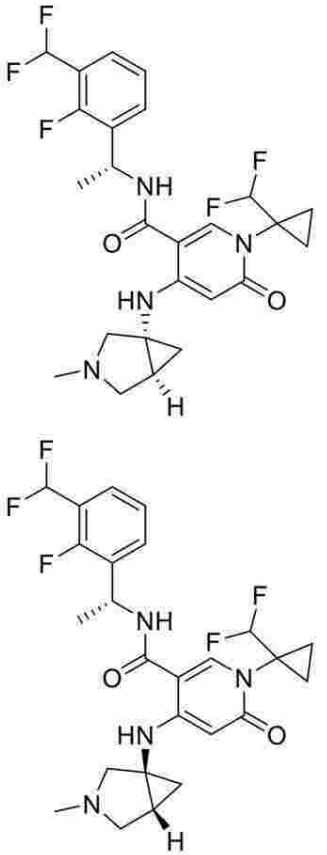
20

30

40

50

【表 1 1 - 1 4】

226		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+):525.5[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.81(1H),8.01(1H),7.97(1H),7.62(1H),7.53(1H),7.36(1H),7.22(1H),6.24(1H),5.31(1H),5.14(1H),2.94-2.74(4H),2.16(5H),1.49(3H),1.41-1.20(m,7H)。
227 及び 228		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1S,5R)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	実施例 227: MS obsd(ESI+):511.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK IG-3、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.6 分 実施例 228: MS obsd(ESI+):511.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK IG-3、4.6×100mm 3um、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=2.3 分

10

20

30

40

【表 11-15】

229		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1s,3S)-3-(ジメチルアミノ)シクロブチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+):513.2[M+H] ⁺ ¹ H NMR(400MHz,MeOD-d ₄)δ:8.02(1H),7.53(2H),7.28(1H),7.00(1H),6.14(1H),5.38(1H),5.31(1H),3.60(1H),2.68(3H),2.19(6H),1.72(2H),1.56(3H),1.44(2H),1.32(2H)。
230		(R)-1-(1-(1,1-ジフルオロエチル)シクロプロピル)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+):527.2[M+H] ⁺ ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 8.81(1H),8.04(1H),7.94(1H),7.60(1H),7.53(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.38-5.24(1H),5.20(1H),3.23(1H),2.57(2H),2.13(3H),2.05(2H),1.80(2H),1.60(3H),1.48(3H),1.42-1.27(6H)。
231		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(6,6-ジフルオロスプロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI+):551.5[M+H] ⁺ ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ ppm 8.76(1H),7.92(1H),7.74(1H),7.61(1H),7.52(1H),7.34(1H),7.20(1H),5.36(1H),5.27(1H),4.80(1H),2.99(2H),2.78(2H),2.65(2H),2.55(3H),2.46(2H),2.27(2H),2.19(3H),1.48(5H)。

10

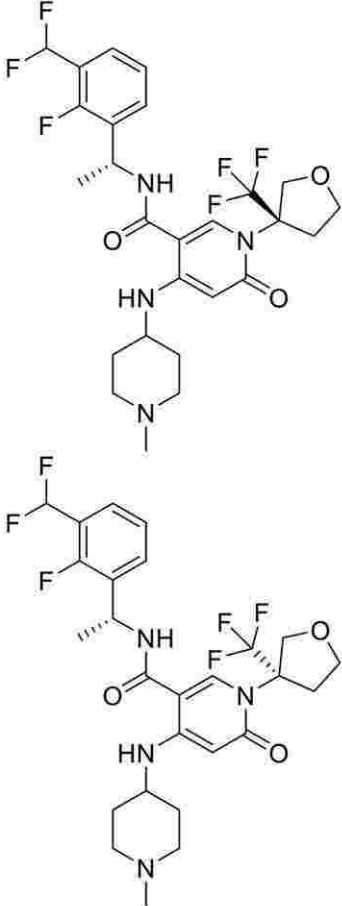
20

30

40

50

【表 11-16】

232 及び 233		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((S)-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((R)-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	<u>実施例 232:</u> MS obsd(ESI⁺):561.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:YMC セルロース-SC、 4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:IPA(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=0.9 分 <u>実施例 233:</u> MS obsd(ESI⁺):561.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:YMC セルロース-SC、 4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:IPA(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=1.4 分

10

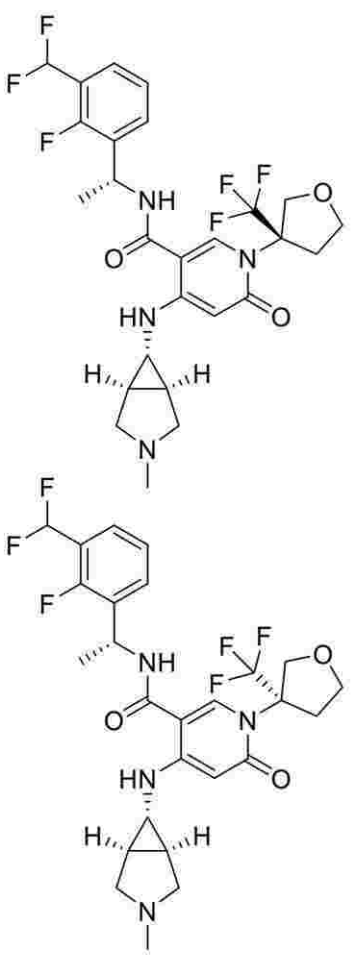
20

30

40

50

【表 11-17】

234 及び 235		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((S)-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((R)-3-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジステレオマー)	<u>実施例 234:</u> MS obsd(ESI+):559.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK OD-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=1.5 分 <u>実施例 235:</u> MS obsd(ESI+):559.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK OD-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=2.1 分

10

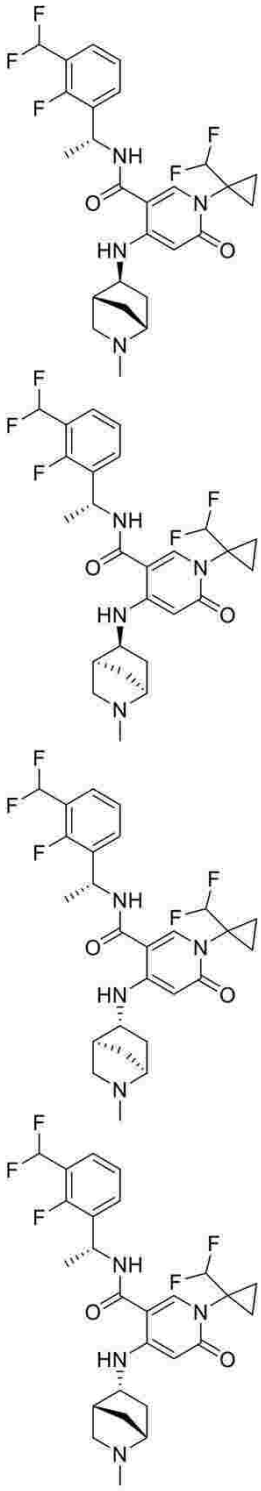
20

30

40

50

【表 11-18】

236、 237、 238、239		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,4R,5S)-2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1S,4S,5S)-2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1S,4S,5R)-2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,4R,5R)-2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (割り当てられていないジステレオマー)	<u>実施例 236:</u> MS obsd(ESI⁺):525.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラ ム:CHIRALPAK IG-3、 4.6×100mm 3µm、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=1.6 分 <u>実施例 237:</u> MS obsd(ESI⁺):525.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:実 施例 236 と同じ条件 保持時間=1.8 分 <u>実施例 238:</u> MS obsd(ESI⁺):525.5[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:実 施例 236 と同じ条件 保持時間=2.4 分 <u>実施例 239:</u> MS obsd(ESI⁺):525.3[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:実 施例 236 と同じ条件 保持時間=3.1 分

10

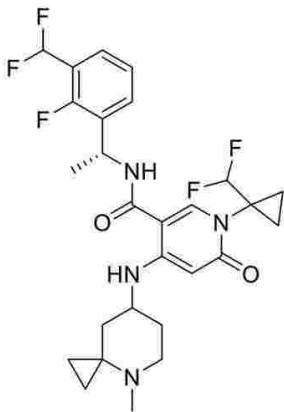
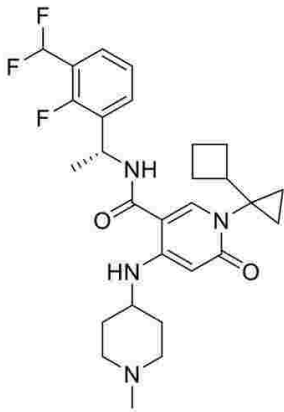
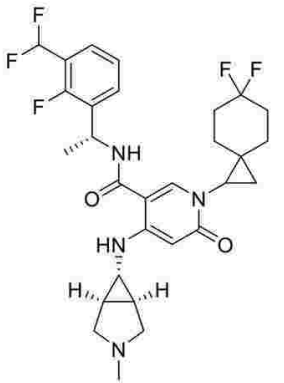
20

30

40

50

【表 11-19】

240		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI ⁺):539.3[M+H] ⁺ ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ ppm 8.80(1H),8.08(1H),8.03(1H),7.61(1H),7.53(1H),7.37- 7.07(2H),6.23(1H),5.30(1H),5.18(1H),3.42(1H),2.86- 2.68(2H),2.24(3H),1.68- 1.59(2H),1.55- 1.42(4H),1.38- 1.15(5H),0.46(2H),0.32(2H)。
241		(R)-1-(1-シクロブチルシクロプロピル)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI ⁺):517.3[M+H] ⁺ ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ:8.71(1H),8.04(1H), 7.89(1H),7.61(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),5.29(1H),5.16(1H),3.17(1H),2.85(1H),2.54(2H),2.12(3H),2.06(2H),1.87- 1.56(8H),1.48(3H),1.39- 1.26(2H),0.98(4H)
242		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(6,6-ジフルオロスピロ[2.5]オクタン-1-イル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI ⁺):565.4[M+H] ⁺ ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 8.77(1H),7.92(1H),7.87(1H),7.60(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.20(1H),5.42(1H),5.25(1H),3.17(1H),3.01(2H),2.48(2H),2.27(2H),2.20(3H),1.98- 1.31(12H),1.19(1H),1.01(1H)。

10

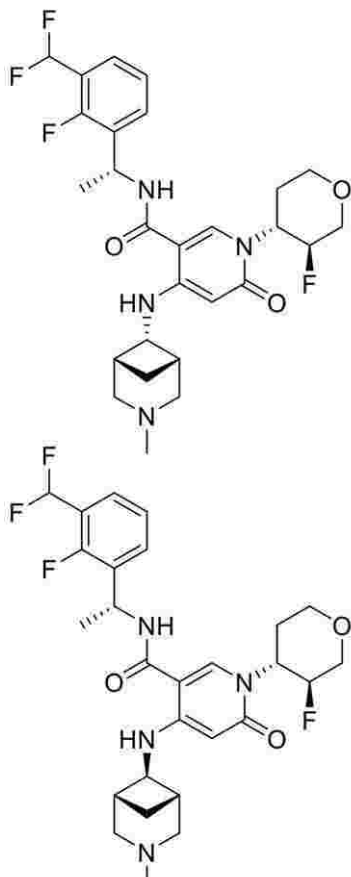
20

30

40

50

【表 11-20】

243 及び 244		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(((1R,5S,6r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1]ヘプタン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジステレオマー)	<u>実施例 243:</u> MS obsd(ESI+):537.3[M+H]⁺。 分析的キラル UPCC:(カラ ム:CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3um、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH3)、温度 40°C)保持時間=0.7 分 <u>実施例 244:</u> MS obsd(ESI+):537.3[M+H]⁺。 分析的キラル UPCC:(カラ ム:CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3um、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH3)、温度 40°C)保持時間=1.2 分

10

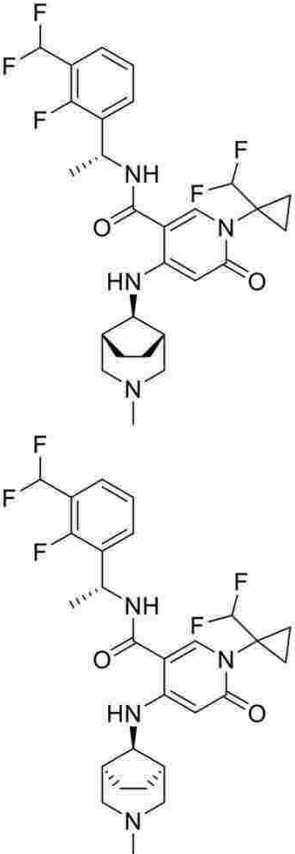
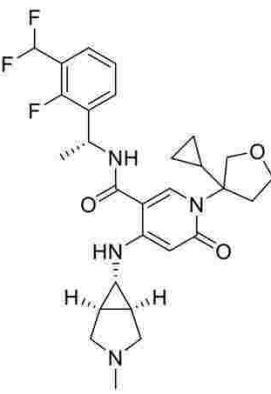
20

30

40

50

【表 1 1 - 2 1】

245 及び 246		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S,8r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S,8s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	実施例 245: MS obsd(ESI⁺):539.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.84(1H),8.46(1H),8.03(1H),7.62(1H),7.53(1H),7.35(1H),7.21(1H),6.24(1H),5.34(1H),5.24(1H),3.35(1H),2.37(2H),2.14-2.05(4H),2.03(3H),1.67(4H),1.50(3H),1.34(4H). 実施例 246: MS obsd(ESI⁺):539.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.81(1H),8.05(1H),7.99(1H),7.60(1H),7.53(1H),7.34(1H),7.22(1H),6.24(1H),5.29(1H),5.21(1H),3.20(1H),2.66-2.54(2H),2.21-2.03(7H),1.61(2H),1.49(5H),1.34(4H).
247		1-(3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI⁺):531.4[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.75(1H),7.80(1H),7.67(1H),7.59(1H),7.52(1H),7.38-7.07(2H),5.34(1H),5.27(1H),4.27(1H),3.90-3.74(3H),2.99(2H),2.47(1H),2.39(2H),2.27(2H),2.19(3H),1.61-1.43(6H),0.62-0.37(4H).

10

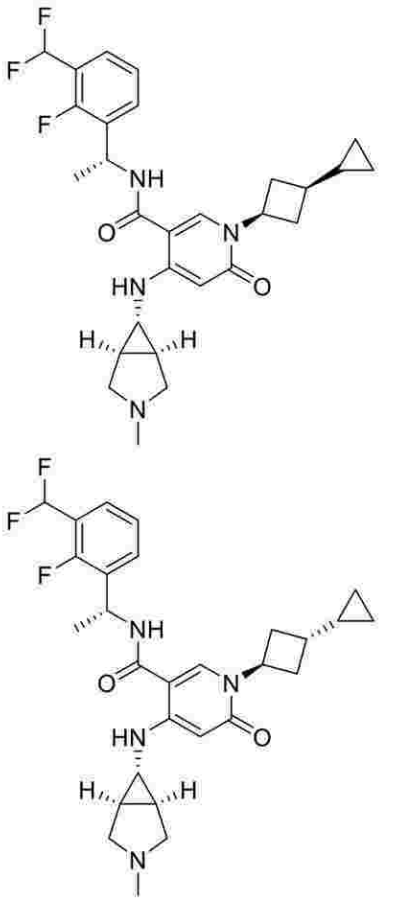
20

30

40

50

【表 1 1 - 2 2】

248 及 び 249		1-((1s,3S)-3-シクロプロピ ルシクロブチル)-N-((R)-1- (3-(ジフルオロメチル)-2- フルオロフェニル)エチ ル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル -3-アザビシクロ[3.1.0]ヘ キサシ-6-イル)アミノ)-6- オキシ-1,6-ジヒドロピリ ジン-3-カルボキサミド及 び 1-((1r,3R)-3-シクロプロ ピルシクロブチル)-N- ((R)-1-(3-(ジフルオロメチ ル)-2-フルオロフェニル) エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メ チル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサシ-6-イル)ア ミノ)-6-オキシ-1,6-ジヒド ロピリジン-3-カルボキサ ミド(割り当てられていな いジアステレオマー)	実施例 248: MS obsd(ESI+):515.2[M+H] +。 ¹H NMR(400MHz,DMSO- d₆)δ:9.07(1H),8.22(1H), 7.87(1H),7.71(1H),7.51(1H),7.34(1H),7.15(1H),5 .35(1H),5.29(1H),5.12(1 H),2.99(2H),2.57(2H),2. 46(1H),2.26(2H),2.19(3 H),2.07(2H),1.93(1H),1. 57- 1.42(5H),1.06(1H),0.49(2H),0.20-0.09(2H)。 実施例 249: MS obsd(ESI+):515.2[M+H] +。 ¹H NMR(400MHz,DMSO- d₆)δ:8.85(1H),7.91(1H), 7.69(1H),7.63(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.15(1H),5 .35(1H),5.28(1H),4.65(1 H),2.99(2H),2.46(1H),2. 37(2H),2.27(2H),2.19(3 H),2.05- 1.91(2H),1.74(1H),1.48(5H),0.87(1H),0.41(2H),0 .17-0.13(2H)。

10

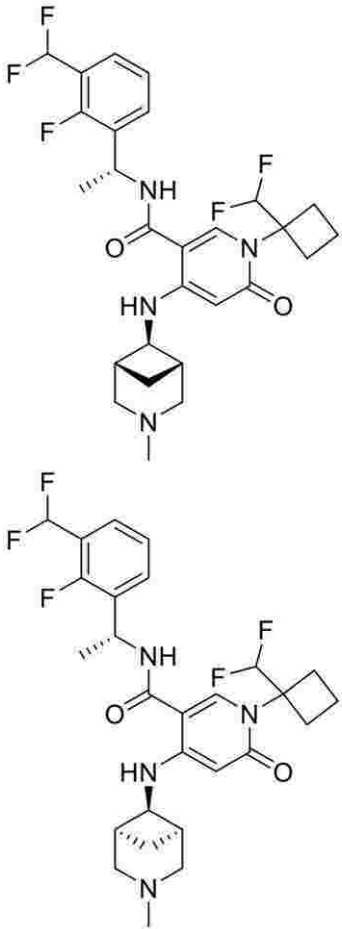
20

30

40

50

【表 1 1 - 2 4】

252 及 び 253		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロブチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロブチル)-4-(((1R,5S,6r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	実施例 252: MS obsd(ESI⁺):539.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.92(1H),8.28(1H),7.80(1H),7.62(1H),7.53(1H),7.36(1H),7.22(1H),6.36(1H),5.33(1H),4.85(1H),3.17(1H),2.99(1H),2.96(1H),2.71(2H),2.65(4H),2.31(3H),2.27(2H),2.07(1H),1.95-1.79(2H),1.68(1H),1.49(3H). 実施例 253: MS obsd(ESI⁺):539.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:8.89(1H),8.20(1H),7.70(1H),7.62(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),6.35(1H),5.32(1H),5.21(1H),3.62(1H),2.91-2.78(2H),2.74-2.58(4H),2.45(1H),2.36(1H),2.08(3H),1.87(2H),1.64(2H),1.49(3H).

10

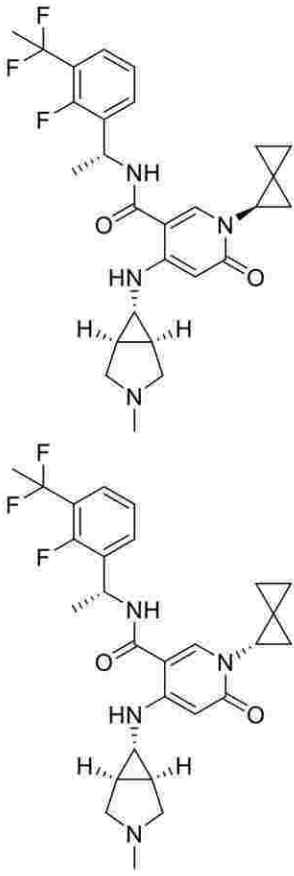
20

30

40

50

【表 11-25】

254 及び 255		N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((R)-スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1-((S)-スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	<u>実施例 254:</u> MS obsd(ESI+):501.4[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=0.7 分 <u>実施例 255:</u> MS obsd(ESI+):501.4[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK AD-3、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.6 分

10

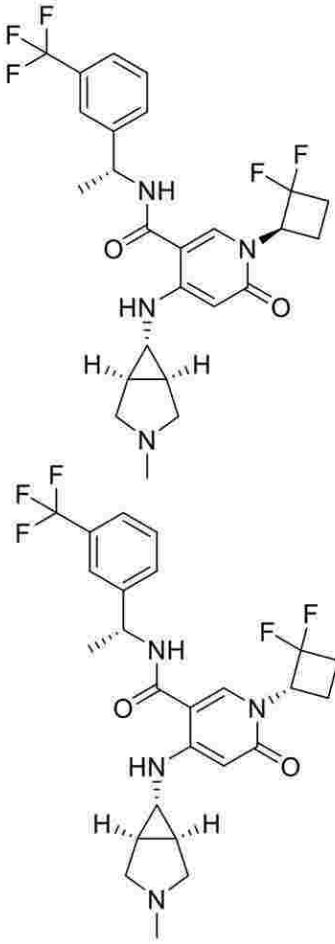
20

30

40

50

【表 11-26】

256 及び 257		1-((R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-N-((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び 1-((S)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-N-((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	<u>実施例 256:</u> MS obsd(ESI+):511.2[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK OD-3、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.1 分 <u>実施例 257:</u> MS obsd(ESI+):511.4[M+H]⁺ 分析的キラル UPCC:(カラム:CHIRALPAK OD-3、4.6×100mm 3μm、流速:3.0mL/分、共溶媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH₃)、温度 40℃)保持時間=1.8 分

10

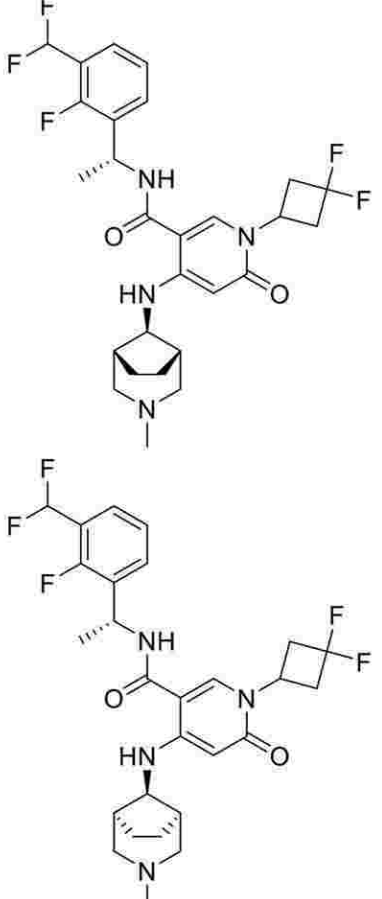
20

30

40

50

【表 11-27】

258 及び 259		1-(3,3-ジフルオロシクロ ブチル)-N-((R)-1-(3-(ジフ フルオロメチル)-2-フルオロ フェニル)エチル)-4- (((1R,5S,8r)-3-メチル-3-ア ザビシクロ[3.2.1]オクタン -8-イル)アミノ)-6-オキソ- 1,6-ジヒドロピリジン-3- カルボキサミド及び 1- (3,3-ジフルオロシクロブ チル)-N-((R)-1-(3-(ジフル オロメチル)-2-フルオロフ ェニル)エチル)-4- (((1R,5S,8s)-3-メチル-3-ア ザビシクロ[3.2.1]オクタン -8-イル)アミノ)-6-オキソ- 1,6-ジヒドロピリジン-3- カルボキサミド(割り当て られていないジアステレ オマー)	実施例 258: MS obsd(ESI⁺):539.3[M+H] ⁺. 分析的キラル UPCC:(カラム:セルロ ース-SC、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共 溶媒:MeOH(MeOH 中 の 0.2%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=1.8 分 実施例 259: MS obsd(ESI⁺):539.5[M+H] ⁺. 分析的キラル UPCC:(カラム:セルロ ース-SC、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共 溶媒:MeOH(MeOH 中 の 0.2%7M NH₃)、温度 40°C)保持時間=1.3 分

10

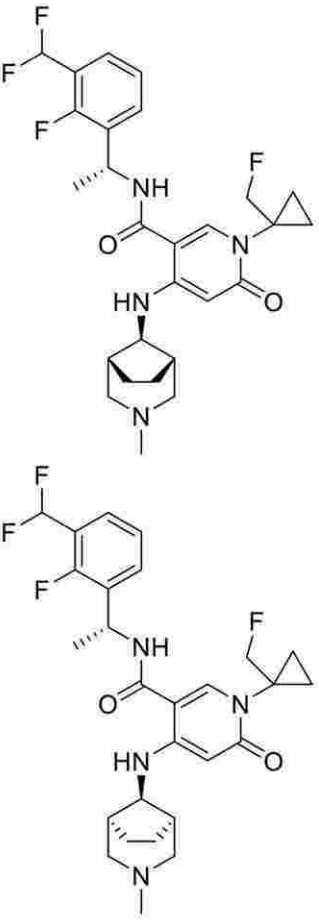
20

30

40

50

【表 11-28】

260 及び 261		N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S,8r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S,8s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	<u>実施例 260:</u> MS obsd(ESI+):521.3[M+H]⁺。 分析的キラル UPCC:(カラ ム:CHIRALPAK OZ-3、 4.6×100mm 3um、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH3)、温度 40°C)保持時間=1.0 分 <u>実施例 261:</u> MS obsd(ESI+):521.3[M+H]⁺。 分析的キラル UPCC:(カラ ム:CHIRALPAK OZ-3、 4.6×100mm 3um、流 速:3.0mL/分、共溶 媒:MeOH(MeOH 中の 0.2%7M NH3)、温度 40°C)保持時間=1.4 分

10

20

30

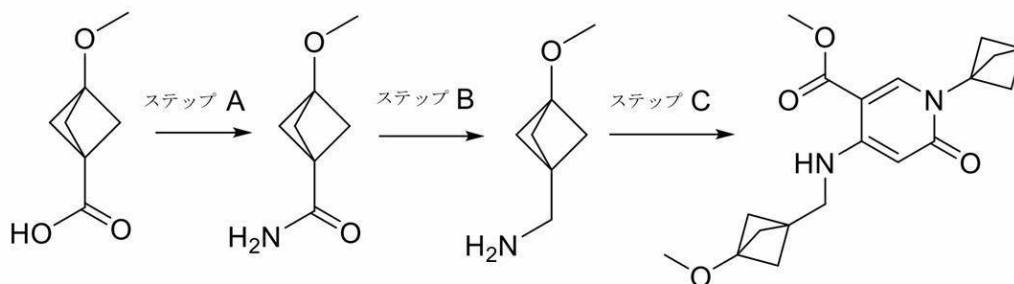
40

50

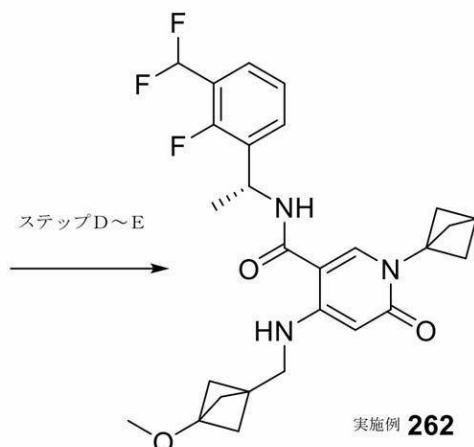
【0561】

実施例 262: (R)-1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((3-メトキシビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化 1 1 7】



10



20

ステップ A：3-メトキシビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド

S O C l₂ (5 mL) 中の 3-メトキシビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボン酸 (500 mg、3.52 mmol) の混合物を 50℃ に加熱し、2 時間攪拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去した。残留物に水酸化アンモニウム (5 mL) を 0℃ で添加し、混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗製標的化合物 (391 mg、粗製物) を得、これを更に精製することなく使用した。MS o b s d (E S I+) : 142.3 [M+H]⁺。

30

【0562】

ステップ B：(3-メトキシビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) メタンアミン

1 M B H₃-T H F (5 mL) 中の 3-メトキシビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド (391 mg、粗製物) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。次いで、氷水 (10 mL) を混合物に滴下し、30 分間攪拌した。次いで、混合物を D C M (3×40 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製標的化合物 (236 mg) を得た。MS o b s d (E S I+) : 128.3 [M+H]⁺。

【0563】

ステップ C：メチル 1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-4-((3-メトキシビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

D M S O (2 mL) 中の (3-メトキシ-1-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル) メタンアミン (203 mg、粗製物) 及びメチル 1-(ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-6-オキソ-4-(((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (451 mg、1.23 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (373 mg、3.68 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、D C M (3×80 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (3×50 mL) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃

40

50

縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の0～5%のMeOHで溶出）によって精製して、表題化合物（127mg、収率30%）を得た。MS obsd（ESI+）：345.3 [M+H]⁺。

【0564】

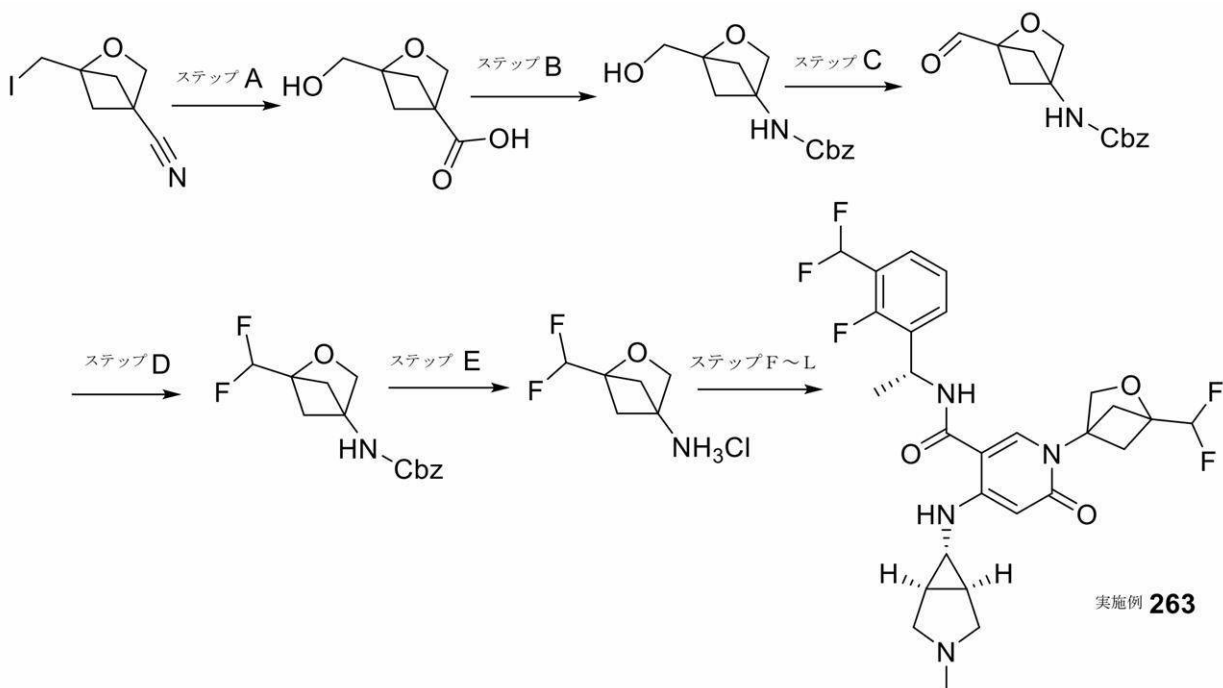
ステップD～E：（R）-1-（ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-N-（1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-4-（（（3-メトキシビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）メチル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（実施例263）

ステップD～Eは、実施例62に記載の類似の手順に従って実施された。MS obsd（ESI+）：502.4 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.84（1H）, 7.71（1H）, 7.67（1H）, 7.61（1H）, 7.53（1H）, 7.35（1H）, 7.21（1H）, 5.29（1H）, 5.12（1H）, 3.24（2H）, 3.15（3H）, 2.61（1H）, 2.29（6H）, 1.70（6H）, 1.47（3H）。

【0565】

実施例263：N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-1-（1-（ジフルオロメチル）-2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン-4-イル）-4-（（（1R,5S,6s）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化118】



ステップA：1-（ヒドロキシメチル）-2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン-4-カルボン酸

DMSO（30mL）中の1-（ヨードメチル）-2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン-4-カルボニトリル（3g、12.05mmol、Angew Chem. 2020, 59, 7161-7167の方法に従って調製した）の溶液に、KOAc（1.77g、18.08mmol）を添加した。混合物を90℃で一晩激しく攪拌した。混合物を水（60mL）で希釈し、MTBE（3×200mL）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をTHF（30mL）中に溶解させ、混合物にH₂O（5mL）中のLiOH（899mg、37.5mmol）を周囲温度で数回に分けて添加した。混合物を

一晚攪拌した。残留物を水 (50 mL) で希釈し、次いで HCl (1 M) を用いて pH 5 ~ 6 に調整した。得られた溶液を EA (3 × 40 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % の EA / PE で溶出) によって精製して、表題化合物を得た。GCMS (ES, m/z) : 158.1 [M]。

【0566】

ステップ B : ベンジル (1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-イル) カルバメート

無水 BnOH (16 mL) 中の 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-カルボン酸 (1.58 g、9.99 mmol) の溶液に、(PhO)₂PON₃ (4.12 g、14.99 mmol) 及び Et₃N (2.02 g、19.98 mmol) を N₂ 雰囲気下で添加し、混合物を 80 °C で 10 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水 (20 mL) を添加し、次いで重炭酸ナトリウムで pH 6 ~ 7 に調整した。溶液を EA (3 × 40 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、以下の条件で逆相フラッシュ : C18、120 g、20 ~ 45 μm、100 Å、移動相、CH₃CN : H₂O (0.05 % TFA) = 20 %、40 分で 70 % に増加) によって精製した。凍結乾燥により、表題化合物 (600 mg、収率 22 %) を白色固体として得た。GCMS (ES, m/z) : 263.3 [M]。

【0567】

ステップ C : ベンジル (1 - ホルミル - 2 - オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-イル) カルバメート

DCM (40 mL) 中の ベンジル (1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-イル) カルバメート (3 g、11.39 mmol) の攪拌混合物に、デスーマーティンペルヨージナン (9.67 g、22.79 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) によってクエンチした。得られた混合物を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次のステップで直接使用した (3.6 g、13.78 mmol、粗製物)。MS obsd (ESI+) : 262.1 [M+H]⁺。

【0568】

ステップ D : ベンジル (1 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-イル) カルバメート

DCM (50 mL) 中の ベンジル (1 - ホルミル - 2 - オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-イル) カルバメート (3.6 g、粗製物) の攪拌混合物に、DAST (6.66 g、41.34 mmol) を 0 °C で添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水によってクエンチした。得られた混合物を DCM (2 × 200 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。反応混合物を、以下の条件で逆相フラッシュ : C18、330 g、20 ~ 45 μm、100 Å、移動相、CH₃CN : H₂O (0.05 % NH₄HCO₃) = 10 % 35 分で 60 % に増加) によって精製した。凍結乾燥により、表題化合物 (500 mg) を得た。MS obsd (ESI+) : 284.1 [M+H]⁺。

【0569】

ステップ E : 1 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-アミン塩酸塩

EA (7 mL) 及び MeOH (7 mL) 中の (1 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-イル) カルバメート (500 mg、1.77 mmol) のベンジル溶液に、加圧タンク中の Pd/C (10 %、430 mg) を添加した。

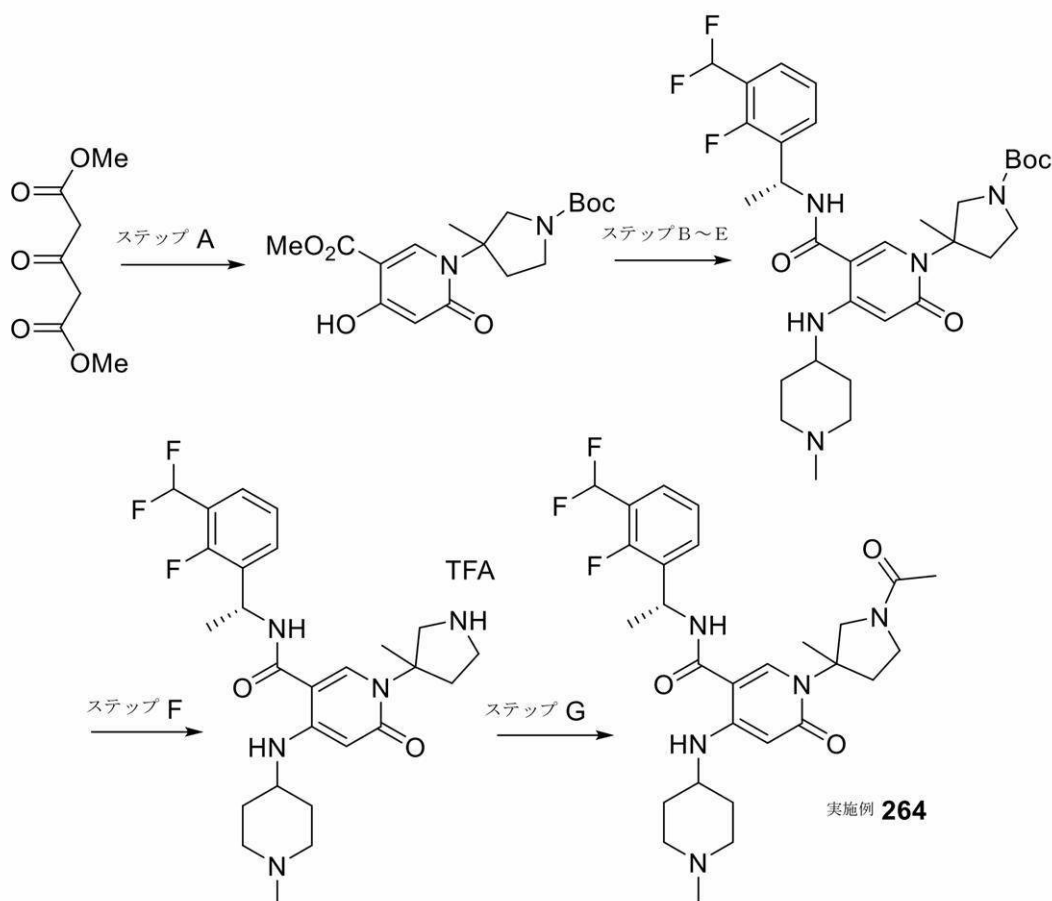
混合物を、30 psi の水素圧力下で16時間室温で撹拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をMTBE (5 mL) 中に溶解させ、HCl (0.5 mL、2.0 mmol、ジオキサン中に4 M) を添加することによって沈殿させた。沈殿した固体を濾過によって収集し、MTBE (5 mL) で洗浄して、表題化合物 (236.3 mg、収率72%) を得た。MS obsd (ESI+) : 150.2 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -128.55. [0570]

ステップF~L : N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 4 - イル) - 4 - (((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

ステップF~Lは、実施例92~154に記載の類似の手順に従って実施された。MS obsd (ESI+) : 553.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.83 (1H), 7.58-7.47 (2H), 7.28 (1H), 6.99 (1H), 6.12 (1H), 5.64 (1H), 5.35 (1H), 4.02 (2H), 3.22 (2H), 2.70 (2H), 2.57 (1H), 2.48 (2H), 2.46-2.38 (3H), 2.36 (2H), 1.70 (2H), 1.54 (3H). [0571]

実施例264 : 1 - (1 - アセチル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化119】



ステップA : メチル 1 - (1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピロリ

ジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

メタノール (10 mL) 中のジメチル3-オキソペンタンジオエート (220 mg、1.26 mmol) の溶液に、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチル-メタンアミン (181 mg、1.52 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、tert-ブチル3-アミノ-3-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (253 mg、1.26 mmol) を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。メトキシドナトリウム (136 mg、2.52 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を H₂O (10 mL) でクエンチし、混合物をクエン酸 (水溶液) を使用して pH = 3 に調整した。混合物を DCM (3 × 15 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空中で除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0% ~ 60% で溶出) によって精製して、表題化合物 (320 mg、収率 72%) を得た。MS obsd. (ESI⁺): 297.3 [(M-tBu+H)⁺]. [0572]

ステップ B ~ E: tert-ブチル3-(5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

実施例 49 のステップ B ~ E に類似の方法で合成する。MS obsd (ESI⁺): 606.7 [M+H]⁺.

[0573]

ステップ F: N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(3-メチルピロリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル3-(5-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (125 mg、0.21 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、表題化合物 (128 mg、粗製物) を得た。粗生成物を、更に精製することなく、次のステップのために使用した。MS obsd (ESI⁺): 506.6 [M+H]⁺.

[0574]

ステップ G: 1-(1-アセチル-3-メチルピロリジン-3-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

DMF (5 mL) 中の N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(3-メチルピロリジン-3-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (113 mg、0.18 mmol) の溶液に、HATU (83 mg、0.22 mmol、1.2 当量) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、酢酸 (13 mg、0.22 mmol) 及び DIPEA (70 mg、0.55 mmol) を添加し、反応物を室温で3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 50% の MeOH で溶出)、続いて分取 HPLC (ACN / 水 / 0.1% の NH₄HCO₃) によって精製して、表題化合物 (33 mg、収率 33%) を得た。MS obsd (ESI⁺): 548.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.87 - 8.72 (1H), 8.7.84 (1H), 7.72 - 7.57 (2H), 7.53 (1H)

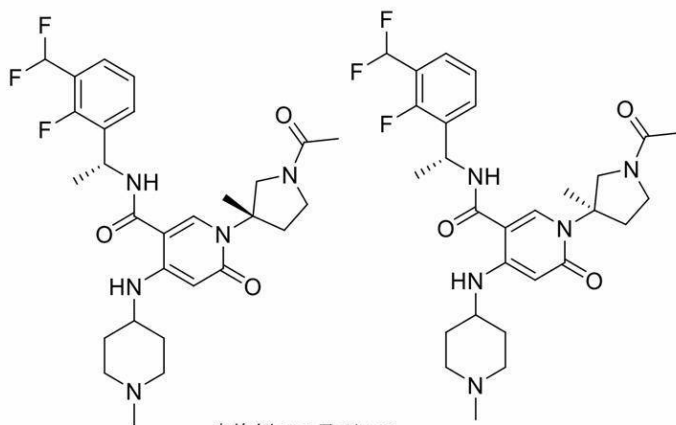
), 7.38-7.07 (2H), 5.34-5.24 (1H), 5.22 (1H), 4.39-4.21 (1H), 3.66-3.52 (2H), 3.45-3.24 (3H), 2.59 (2H), 2.38 (1H), 2.15 (5H), 1.95 (3H), 1.82 (2H), 1.55-1.44 (6H), 1.42-1.28 (2H)。

【0575】

実施例265及び266：1-((S)-1-アセチル-3-メチルピロリジン-3-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例265)及び1-((R)-1-アセチル-3-メチルピロリジン-3-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例266)(割り当てられていないジアステレオマー)

10

【化120】



実施例 265 及び 266

20

実施例264を、キラルSFCを介して個々のジアステレオマーに分離した。(カラム：Daicel AS (25×250mm、10μm)、移動相：CO₂/EtOH [0.5% NH₃ (MeOH中の7M)] = 85/15)。

30

【0576】

実施例265：MS obsd (ESI+) : 548.5 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3μm、流速：3.0mL/分、共溶媒：EtOH (MeOH中の1% 7M NH₃)、温度40℃) 保持時間=0.9分

【0577】

実施例266：MS obsd (ESI+) : 548.5 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3μm、流速：3.0mL/分、共溶媒：EtOH (MeOH中の1% 7M NH₃)、温度40℃) 保持時間=2.0分

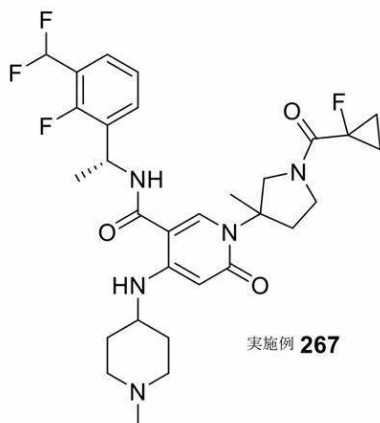
40

【0578】

実施例267：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-3-メチルピロリジン-3-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 1 2 1】



10

実施例 267 を、実施例 264 に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI⁺): 592.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 溶媒ピークによって隠されたいくつかのプロトン) δ ppm 8.80 (1H), 7.87 (1H), 7.67–7.60 (3H), 7.36–7.10 (2H), 5.34–5.18 (2H), 4.77–4.32 (1H), 3.92–3.46 (3H), 3.23 (1H), 2.13–2.07 (5H), 1.82 (2H), 1.62–1.42 (6H), 1.42–1.03 (6H)。

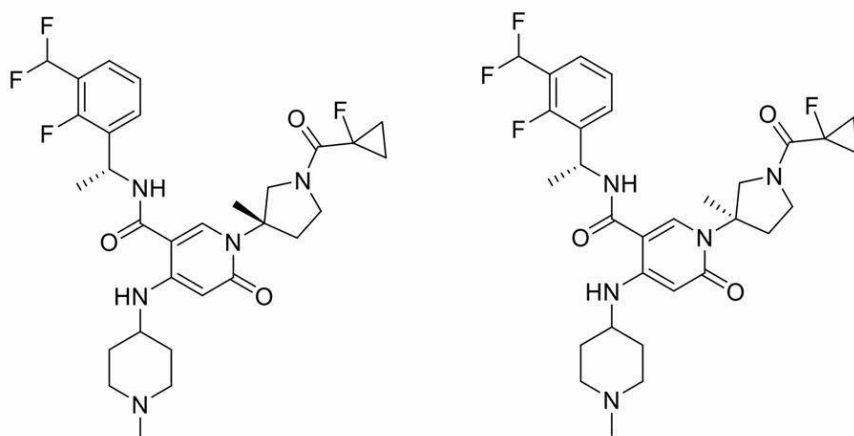
20

【0579】

実施例 268 及び 269: N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((S)-1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-3-メチルピロリジン-3-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 268) 及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((R)-1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-3-メチルピロリジン-3-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 269) (割り当てられていないジアステレオマー)。

30

【化 1 2 2】



実施例 268 及び 269

40

実施例 267 をキラル SFC (YMC セルロース SC (4.6 × 100 mm, 3 μm) CO₂/MeOH [0.2% NH₃ (MeOH 中の 7 M)] = 65/35) を介して分離し、個々のジアステレオマーを得た。

【0580】

実施例 268: MS obsd (ESI⁺): 592.5 [M+H]⁺. 分析的キラル

50

UPCC：（カラム：セルロース-SC、 $4.6 \times 100 \text{ mm}$ $3 \mu\text{m}$ 、流速： $3.0 \text{ mL} / \text{分}$ 、共溶媒：MeOH（MeOH中の $0.2\% 7 \text{ M NH}_3$ ）、温度 40°C ）保持時間＝ 2.0 分

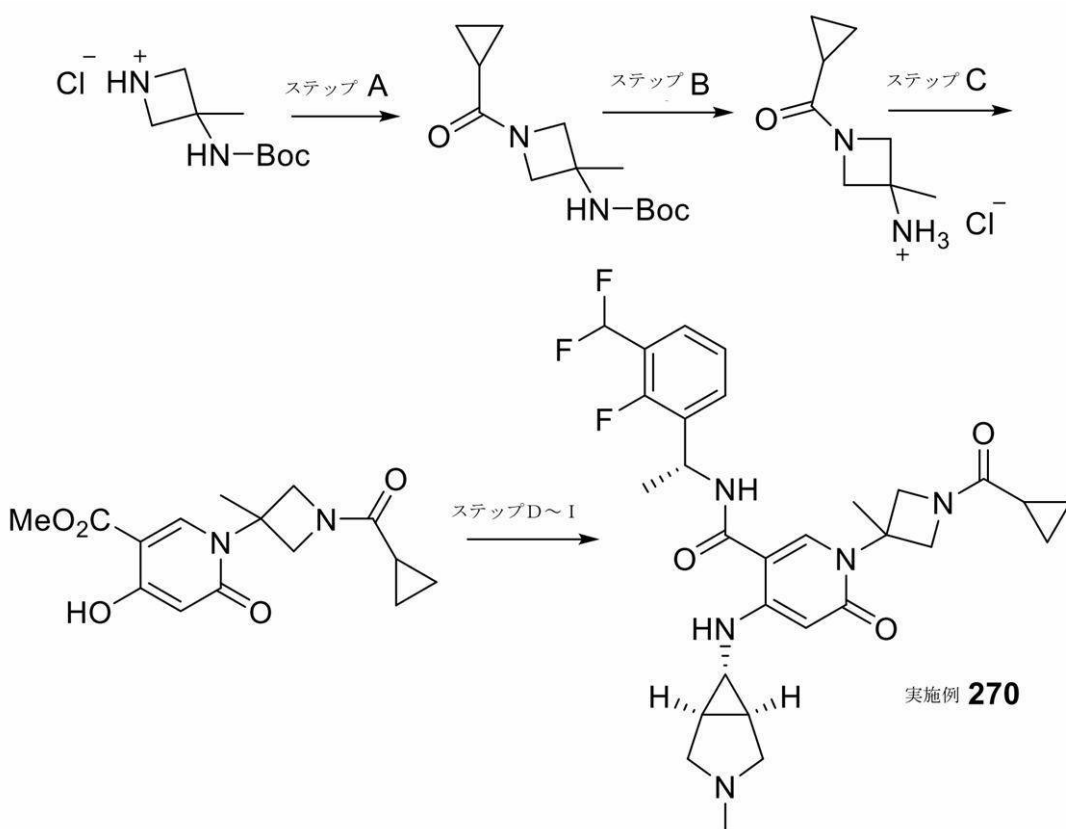
【0581】

実施例269：MS obsd (ESI+)： $592.5 [M+H]^+$ 。分析的キラルUPCC：（カラム：セルロース-SC、 $4.6 \times 100 \text{ mm}$ $3 \mu\text{m}$ 、流速： $3.0 \text{ mL} / \text{分}$ 、共溶媒：MeOH（MeOH中の $0.2\% 7 \text{ M NH}_3$ ）、温度 40°C ）保持時間＝ 4.3 分

【0582】

実施例270：1-（1-（シクロプロパンカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）-N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-4-（（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化123】



ステップA：tert-ブチル（1-（シクロプロパンカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）カルバメート

DCM（ 8 mL ）中の3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-メチルアゼチジン-1-イウムクロリド（ 267 mg 、 1.20 mmol ）の溶液に、TEA（ 485 mg 、 4.79 mmol ）及びシクロプロパンカルボニルクロリド（ 125 mg 、 1.20 mmol ）を 0°C で添加し、次いで混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をNaHCO₃水溶液（ 30 mL ）に 0°C で注ぎ、次いでDCM（ $30 \text{ mL} \times 3$ ）で抽出し、組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（MeOH／DCM、 $0 \sim 6\%$ ）によって精製して、表題化合物（ 288 mg 、収率 94% ）を得た。¹H NMR（ 400 MHz ，CDCl₃） δ ： 4.86 （s，1H）， 4.25 （s，2H）， 3.96 （d，J＝ 8.6 Hz ，2H）， 1.58 （s，3H）， 1.46 （s，9H）， 1.39 （m，1H）， 1.01

− 0.93 (m, 2H), 0.80 − 0.71 (m, 2H)。

【0583】

ステップB：1-（シクロプロパンカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-塩化アミニウム

tert-ブチル（1-（シクロプロパンカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）カルバメート（288mg、1.13mmol）をジオキサン（5mL、4M）中のHCl中に溶解させた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、混合物を蒸発させて、粗表題化合物を得た（210mg、収率97%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ：8.83（s, 3H），4.35（d, J=9.2Hz, 1H），4.17（d, J=9.2Hz, 1H），3.96（d, J=10.2Hz, 1H），3.74（d, J=10.2Hz, 1H），1.60−1.51（m, 4H），0.77−0.67（m, 4H）。

10

【0584】

ステップC：メチル1-（1-（シクロプロパンカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

メタノール（5mL）中のジメチル3-オキソペンタンジオエート（250mg、1.44mmol）の溶液に、1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチル-メタンアミン（257mg、2.15mmol）を添加し、混合物を室温で6時間攪拌した。次いで、1-（シクロプロパンカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-塩化アミニウム（210mg、1.10mmol）及びTEA（265mg、2.62mmol）を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（MeOH/DCM、0~20%）によって精製して、表題化合物（123mg、収率30%）を得た。MS obsd（ESI+）：307.3 [M+H]⁺。

20

【0585】

ステップD~I：1-（1-（シクロプロパンカルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-イル）-N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-4-（（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

30

ステップD~Iは、実施例92~154に記載の類似の手順に従って実施された。MS obsd（ESI+）：558.6 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ：8.74（1H），7.87（1H），7.81（1H），7.63（1H），7.52（1H），7.35（1H），7.21（1H），5.36（1H），5.26（1H），4.58（1H），4.40（1H），4.34（1H），3.92（1H），3.00（2H），2.48（1H），2.28（2H），2.20（3H），1.71（3H），1.59（1H），1.50（2H），1.47（3H），0.79−0.70（3H），0.66（1H）。

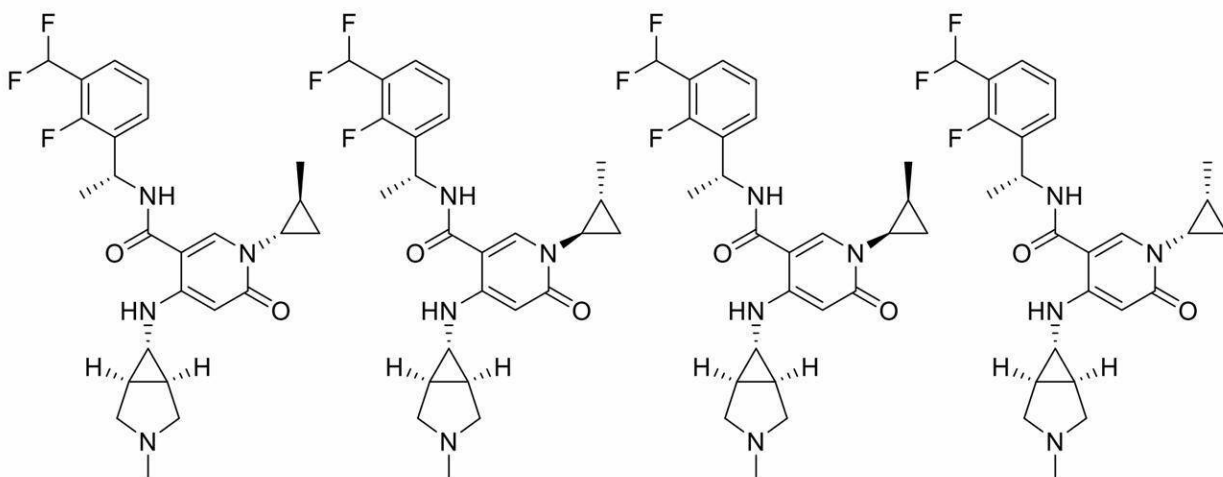
【0586】

40

実施例271~274：N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-4-（（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-1-（（1S, 2S）-2-メチルシクロプロピル）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（実施例271）、N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-4-（（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）アミノ）-1-（（1R, 2R）-2-メチルシクロプロピル）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（実施例272）、N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-4-（（（1R, 5S, 6s）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル

50

) アミノ) - 1 - ((1 S , 2 R) - 2 - メチルシクロプロピル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 273) 、 N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 4 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アミノ) - 1 - ((1 R , 2 S) - 2 - メチルシクロプロピル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 274) (割り当てられていないジアステレオマー)
【化 124】



実施例 271、272、273、274

実施例 271～274 を、実施例 92～154 に記載の類似の手順に従って合成した。ジアステレオマーを最初にキラル SFC (YMC セルロース - SC (4 . 6 × 100 mm 、 3 μm) CO₂ / EtOH [0 . 5 % NH₃ (MeOH 中に 7 M)] = 75 / 25) によって分離し、2つの混合画分を得た。第1の溶出画分をキラル SFC : (Regis (R , R) - W hel k - O 1 (25 × 250 mm 、 10 μm) CO₂ / EtOH [0 . 5 % NH₃ (MeOH 中に 7 M)] = 70 / 30) によって更に分離して、2つの異性体を得た。

【0587】

実施例 271 : MS o b s d (ESI+) : 475 . 3 [M + H] ⁺ . 分析的キラル UPCC : (カラム : Regis (R , R) - W hel k - O 1 、 4 . 6 × 100 mm 3 μm 、 流速 : 3 . 0 mL / 分 、 共溶媒 : EtOH (MeOH 中の 1 % 7 M NH₃) 、 温度 40 °C) 保持時間 = 1 . 7 分

【0588】

実施例 272 : MS o b s d (ESI+) : 475 . 3 [M + H] ⁺ . 分析的キラル UPCC : (カラム : Regis (R , R) - W hel k - O 1 、 4 . 6 × 100 mm 3 μm 、 流速 : 3 . 0 mL / 分 、 共溶媒 : EtOH (MeOH 中の 1 % 7 M NH₃) 、 温度 40 °C) 保持時間 = 2 . 2 分

【0589】

最初の精製からの第2の溶出画分をキラル SFC (Daicel OZ - 3 (25 × 250 mm 、 10 μm) CO₂ / MeOH [0 . 2 % NH₃ (MeOH 中の 7 M)] = 75 / 25) によって更に分離して、2つの異性体を得た。

【0590】

実施例 273 : MS o b s d (ESI+) : 475 . 3 [M + H] ⁺ . 分析的キラル UPCC : (カラム : CHIRALPAK OZ - 3 、 4 . 6 × 100 mm 3 μm 、 流速 : 3 . 0 mL / 分 、 共溶媒 : MeOH (MeOH 中の 0 . 2 % 7 M NH₃) 、 温度 40 °C) 保持時間 = 1 . 0 分

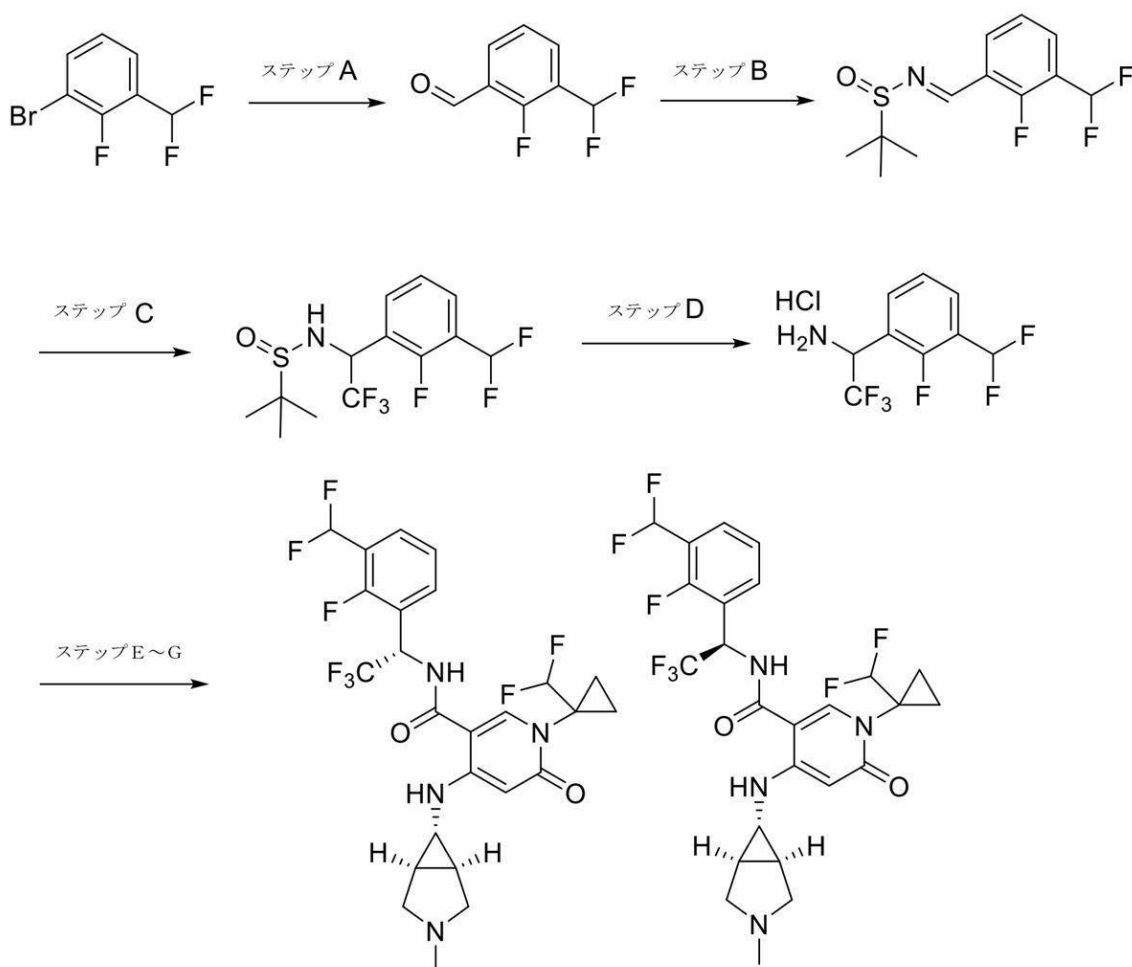
【0591】

実施例274：MS obsd (ESI+)：475.3 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：CHIRALPAK OZ-3、4.6×100mm 3μm、流速：3.0mL/分、共溶媒：MeOH (MeOH中の0.2% 7M NH₃)、温度40℃) 保持時間=1.6分

【0592】

実施例275及び276：N-((S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例275) 及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例276) (割り当てられていない立体異性体)

【化125】



実施例 275 及び 276

ステップA：3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンズアルデヒド

1-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンゼン(2.0g、8.89mmol)を無水THF(20mL)中に溶解させ、-78℃まで冷却した。n-ブチルリチウム(2.5M、3.73mL)を添加し、反応物を1時間攪拌した。DMF(1.7g、23.73mmol)を溶液に添加した。反応物を-78℃で1時間攪拌し、室温まで1時間加温した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ジエチルエーテ

ル (50 mL × 4) で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中の 0 ~ 5 % の EtOAc で溶出) によって精製して、表題化合物 (1.2 g、収率 77 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.26 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 54.0 Hz, 1H)。【0593】

ステップ B: N- (3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロベンジリデン) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

THF (20 mL) 中の 3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロベンズアルデヒド (1.2 g、6.89 mmol) の溶液に、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.0 g、8.27 mmol)、続いて Ti(OEt)₄ (3.2 g、13.78 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、60 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (PE 中の 0 ~ 10 % の EA) によって精製して、表題化合物 (800 mg、収率 41 %) を得た。MS obsd (ESI⁺): 278.3 [M+H]⁺。【0594】

ステップ C: N- (1- (3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) -2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

無水 THF (10 mL) 中の N- (3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロベンジリデン) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (800 mg、2.88 mmol) 及びテトラメチルアンモニウムフルオリド (1.1 g、11.54 mmol) の溶液に、THF (1 mL) 中の TMS CF₃ (6.5 g、12.12 mmol) の溶液を -35 °C で滴加した。混合物をその温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性 NH₄Cl (60 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 60 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (584 mg、収率 58 %) を得た。MS obsd (ESI⁺): 348.1 [M+H]⁺。【0595】

ステップ D: 1- (3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) -2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩

HCl (5 mL、1, 4-ジオキサン中の 4 M) 中の N- (1- (3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) -2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (584 mg、1.68 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物に 20 mL のエーテルを添加し、混合物を 10 分間攪拌し、濾過して、表題化合物 (470 mg、粗製物) を得た。MS obsd (ESI⁺): 244.0 [M+H]⁺。【0596】

ステップ E ~ G: N- ((S) -1- (3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) -2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1- (1- (ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4- ((1R, 5S, 6s) -3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び N- ((R) -1- (3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) -2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1- (1- (ジフルオロメチル) シクロプロピル) -4- ((1R, 5S, 6s) -3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) アミノ) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (割り当てられていない立体異性体)

ステップ E ~ G は、実施例 92 ~ 154 に記載の類似の手順に従って実施された。エナンチオマーをキラル SFC: (カラム: Daicel AS (25 × 250 mm、10 µm)、移動相: CO₂ / EtOH [0.5 % NH₃ (MeOH 中の 7 M)] = 90 / 10) を介して分離した。【0597】

10

20

30

40

50

実施例 275：第 1 の溶出異性体。MS obsd (ESI+) : 565.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (1H), 8.04 (1H), 7.94 (1H), 7.75 (1H), 7.64 (1H), 7.53 (1H), 7.28 (1H), 6.39–6.07 (2H), 5.39 (1H), 3.01 (2H), 2.51 (1H), 2.28 (2H), 2.20 (3H), 1.55 (2H), 1.41–1.22 (4H)。

【0598】

実施例 276：第 2 の溶出異性体。MS obsd (ESI+) : 565.4 [M+H]⁺。

【0599】

以下の化合物は、実施例 92～154 のステップ A～F に記載される方法に従って合成されてもよい。

10

20

30

40

50

【表 12-1】

実施例 番号	化合物の構造	化合物名	特性決定
277 及 び 278		4-(((S)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び4-(((R)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	<u>実施例 277:</u> MS obsd(ESI⁺):525.2[M+H]⁺ 。 分析的キラル UPCC:(カラム:YMC セルロース-SC、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.4 分 <u>実施例 278:</u> MS obsd(ESI⁺):525.2[M+H]⁺ 。 分析的キラル UPCC:(カラム:YMC セルロース-SC、4.6×100mm 3µm、流速:3.0mL/分、共溶媒:EtOH(MeOH 中の 1%7M NH₃)、温度 40℃) 保持時間=1.7 分
279		4-(((1R,5S,6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	MS obsd(ESI⁺):497.3[M+H]⁺ 。 ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.81(1H),8.05(1H),7.95(1H),7.60(1H),7.52(1H),7.35(1H),7.21(1H),6.24(1H),5.37(1H),5.27(1H),2.96(2H),2.65(2H),2.18(1H),1.47(5H),1.39-1.22(4H)。

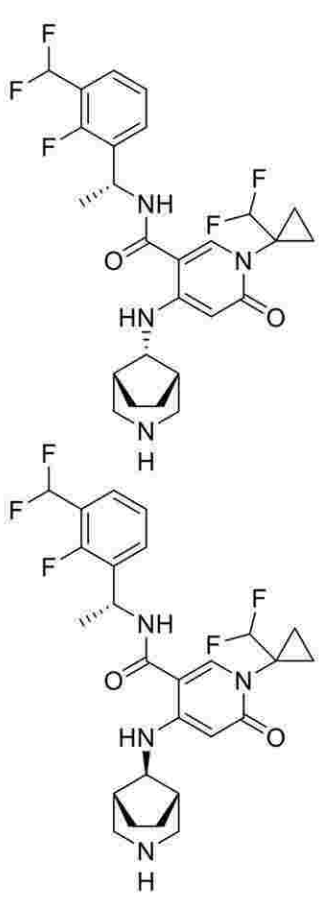
10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

280 及び 281		4-(((1R,5S,8r)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド及び4-(((1R,5S,8s)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(割り当てられていないジアステレオマー)	実施例 280: MS obsd(ESI⁺):525.5[M+H]⁺ 。 ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.86(1H),8.73(1H),8.10(1H),7.64(1H),7.54(1H),7.40- 7.08(2H),6.25(1H),5.35(1H),5.21(1H),3.43(1H),2.73(2H),2.51(1H),2.38- 2.27(2H),1.97(2H),1.77- 1.63(4H),1.50(3H),1.35(4H)。 実施例 281: MS obsd(ESI⁺):525.5[M+H]⁺ 。 ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.80(1H),8.04(1H),7.94(1H),7.60(1H),7.53(1H),7.38- 7.08(2H),6.24(1H),5.30(1H),5.23(1H),3.29(1H),2.68(2H),2.58(2H),2.51(1H), 2.04-1.95(2H),1.60- 1.44(7H),1.34(4H)。

【0600】

実施例 282 : (R) - N - (1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

10

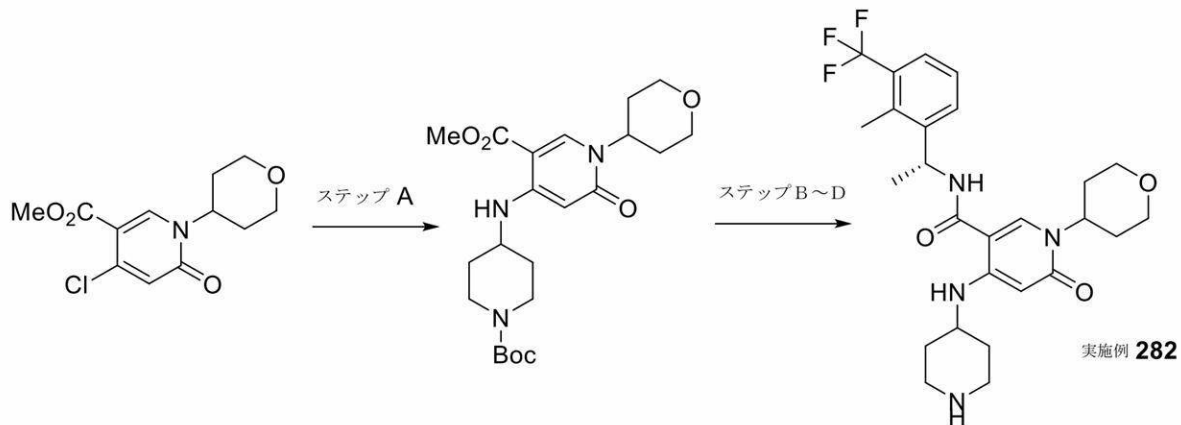
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

ステップ A：メチル 4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

ジオキサン (5 mL) 中のメチル 4-クロロ-6-オキソ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン-3-カルボキシレート (600 mg、2.21 mmol)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (531 mg、2.65 mmol)、キサントホス Pd G3 (209 mg、0.22 mmol)、及び Cs₂CO₃ (2.33 g、6.63 mmol) の混合物を、110℃で5時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 5% の MeOH で溶出) によって精製して、表題化合物 (349 mg、収率 35%) を得た。MS obsd (ESI+) : 436.3 [M+H]⁺。

20

【0601】

ステップ B~D：(R)-N-((1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

ステップ B~D は、実施例 43 のステップ B~D に記載の類似の手順に従って実施された。MS obsd (ESI+) : 507.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (1H), 8.12 (2H), 7.72 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.32 (1H), 5.27 (1H), 4.86 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.26 (1H), 2.83 (2H), 2.54 (1H), 2.46 (3H), 2.14-1.93 (3H), 1.78 (2H), 1.66 (2H), 1.45 (3H), 1.18 (2H)。

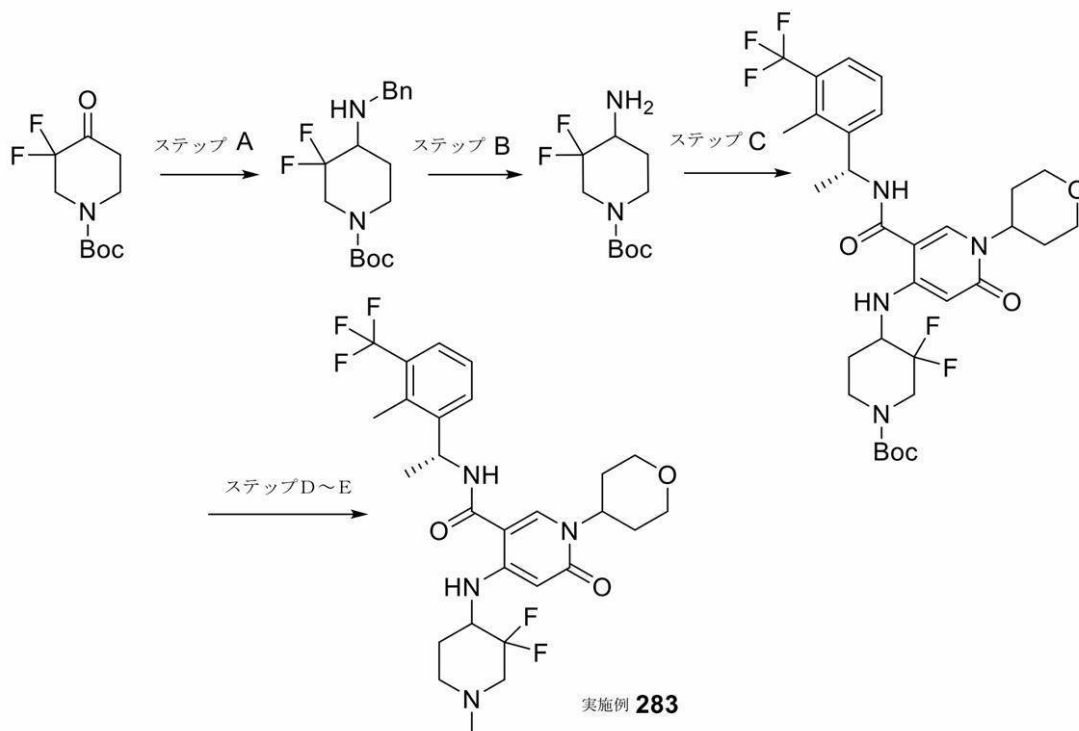
30

【0602】

実施例 283：4-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 1 2 7】



10

20

ステップA：tert-ブチル4-(ベンジルアミノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル3,3-ジフルオロ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (800mg、3.40mmol) 及びベンジルアミン (729mg、6.80mmol) をDCM (30mL) 中に溶解させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.60g、17.00mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。次いで混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーカラム (PE中の10%~30%のEAで溶出) によって精製して、表題化合物 (700mg、収率63%) を得た。MS obsd (ESI+) : 327.4 [M+H]⁺。

30

【0603】

ステップB：tert-ブチル4-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル4-(ベンジルアミノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (700mg、2.14mmol) 及び10%Pd/C (260mg) をMeOH (20mL) 中に溶解させた。混合物をH₂でパージし、室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去して、標的化合物を得た (500mg、収率98%)。MS obsd (ESI+) : 181.1, [M-t-Bu]⁺。

40

【0604】

ステップC：tert-ブチル3,3-ジフルオロ-4-((5-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)カルバモイル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

(R)-4-クロロ-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (100mg、0.22mmol)、tert-ブチル4-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (80mg、0.34mmol)、キサントホス-Pd-G3 (64mg、0.07mmol) 及び炭酸

50

セシウム（147mg、0.45mmol）をジオキサン（1mL）中に懸濁した。混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOAcで洗浄した。溶液を減圧下で濃縮し、粗残留物を分取TLC（MeOH／DCM＝1／30）によって精製して、表題化合物（30mg、収率20％）を得た。MS obsd（ESI⁺）：643.8 [M+H]⁺。

【0605】

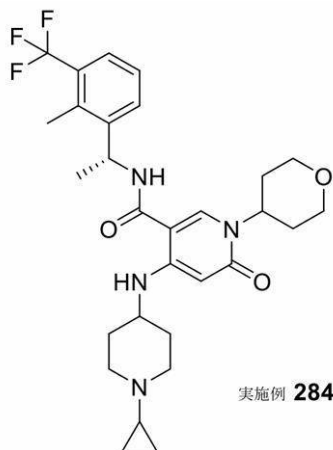
ステップD～E：4-（（3，3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-N-（（R）-1-（2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

ステップD～Eは、実施例21、ステップB～Cに記載の類似の手順に従って実施された。MS obsd（ESI⁺）：557.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ：8.79（1H），8.43（1H），8.15（1H），7.72（1H），7.59（1H），7.43（1H），5.54（1H），5.33（1H），4.86（1H），4.03（2H），3.93（1H），3.47（2H），2.99（1H），2.67（1H），2.46（3H），2.22（3H），2.10-1.87（4H），1.68（2H），1.46（5H）。

【0606】

実施例284：（R）-4-（（1-シクロプロピルピペリジン-4-イル）アミノ）-N-（1-（2-メチル-3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-オキソ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化128】



実施例 284

実施例284を、実施例42に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd（ESI⁺）：547.6 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.75（1H），8.12（2H），7.71（1H），7.58（1H），7.43（1H），5.32（1H），5.26（1H），4.93-4.77（1H），4.02（2H），3.47（2H），3.23（1H），2.74（2H），2.46（3H），2.33（2H），2.11-1.97（2H），1.81（2H），1.65（2H），1.55（1H），1.45（3H），1.34-1.18（2H），0.39（2H），0.30-0.20（2H）。

【0607】

実施例285：1-（（1S，5S）-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）-N-（（R）-1-（3-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-4-（（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

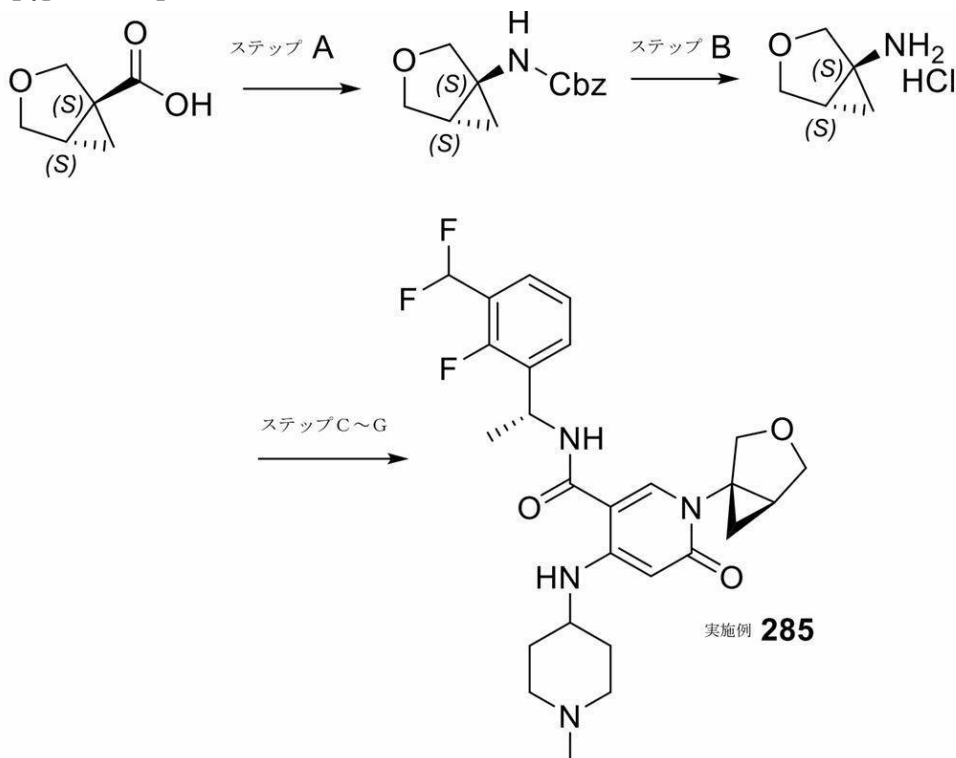
20

30

40

50

【化 1 2 9】



ステップ A：ベンジル（（1S，5S）-3-オキサスピロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）カルバメート

CCl₄（30 mL）中の（1S，5S）-3-オキサスピロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸（2.6 g、20.29 mmol）の溶液に、NEt₃（4.11 g、40.59 mmol）を添加した。溶液を加熱還流し、DPPA（7.40 g、30.44 mmol）を滴加した。溶液を還流で2時間加熱した。加熱を停止した後、BnOH（4.55 g、101.46 mmol）を1回に分けて添加した。混合物を90℃で10時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水（50 mL）でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（3×500 mL）で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、以下の条件で逆相フラッシュ：C18、120 g、20～45 μm、100 Å、移動相、CH₃CN：H₂O（0.05% TFA）= 20%、40分で70%に増加）によって精製して、表題化合物（2.4 g、収率50%）を得た。LCMS（ES，m/z）：234.10 [M+H]⁺。

30

【0608】

ステップ B：（1S，5S）-3-オキサスピロ[3.1.0]ヘキサン-1-アミン塩酸塩

EtOAc（50 mL）及びMeOH（10 mL）中のベンジル（（1S，5S）-3-オキサスピロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）カルバメート（2.6 g、11.15 mmol、1.0当量）の溶液に、Pd/C（676 mg、10% w/w）を添加した。フラスコを排気し、窒素で3回フラッシュし、続いて、水素でフラッシュした。混合物をH₂雰囲気（10気圧）下で30℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をセライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をHCl（20 mL、ジオキサン中に4 M）中に溶解させ、再び濃縮して、表題化合物（1.40 g、収率91%）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 9.10（s，3H），3.85-3.80（m，1H），3.74-3.70（m，2H），3.64-3.55（m，1H），1.96-1.90（m，1H），1.28-1.25（m，1H），0.72-0.65（m，1H）。LCMS（ES，m/z）：100.15 [M+H]⁺。

40

【0609】

ステップC～G：1-((1S, 5S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

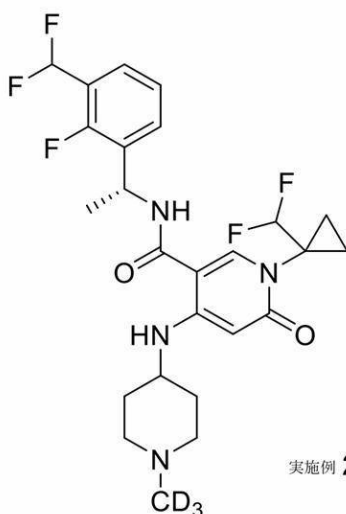
ステップC～Gは、(1S, 5S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-アミン塩酸塩から開始して、実施例49のステップA～Eに記載の類似の手順に従って実施された。MS obsd (ESI+): 505.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.72 (1H), 8.10 (1H), 7.90 (1H), 7.63 (1H), 7.53 (1H), 7.37-7.08 (2H), 5.29 (1H), 5.20 (1H), 4.03 (1H), 3.87 (1H), 3.74 (2H), 3.23 (1H), 2.57 (2H), 2.12-2.00 (6H), 1.82 (2H), 1.48 (3H), 1.40-1.25 (3H), 1.03 (1H)。

10

【0610】

実施例286：(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-(メチル-d₃)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化130】



実施例 286

20

30

アセトニトリル(10.0 mL)中の(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-6-オキソ-4-((ピペリジン-4-イルアミノ)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩(100 mg、0.19 mmol)の溶液に、K₂CO₃(78 mg、0.57 mmol)を室温で添加した。反応混合物を20分間攪拌した。反応混合物に、トリデューテリオメチル4-メチルベンゼンスルホネート(39 mg、0.21 mmol)を室温で添加した。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を水(10 mL)に注ぎ、DCM(20 mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を最初にシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の0～50%のMeOHで溶出)、続いて分取HPLC(ACN/水/0.1% NH₄HCO₃)によって精製して、表題化合物(12.6 mg、収率13%)を白色固体として得た。MS obsd (ESI+): 516.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.80 (1H), 8.04 (1H), 8.02 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.23 (1H), 5.28 (1H), 5.22 (1H), 3.23 (1H), 2.57 (2H), 2.07 (2H), 1.82 (2H), 1.48 (3H), 1.42-1.23 (6H)。

40

50

【0611】

実施例 287：1-((1*S*, 5*S*)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-*N*-((*R*)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1*R*, 5*S*, 6*s*)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化131】



実施例 287を、実施例 92～154に記載の類似の手順に従って合成した。MS o b s d (ESI+) : 503.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (1H), 8.11 (1H), 7.85 (1H), 7.61 (1H), 7.52 (1H), 7.34 (1H), 7.21 (1H), 5.34 (1H), 5.31-5.20 (1H), 4.03 (1H), 3.87 (1H), 3.75 (2H), 3.00 (2H), 2.47 (1H), 2.27 (2H), 2.20 (3H), 2.12-2.04 (1H), 1.49 (2H), 1.47 (3H), 1.35 (1H), 1.04 (1H)。

【0612】

実施例 288：(*R*)-*N*-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-(1-メチルシクロプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

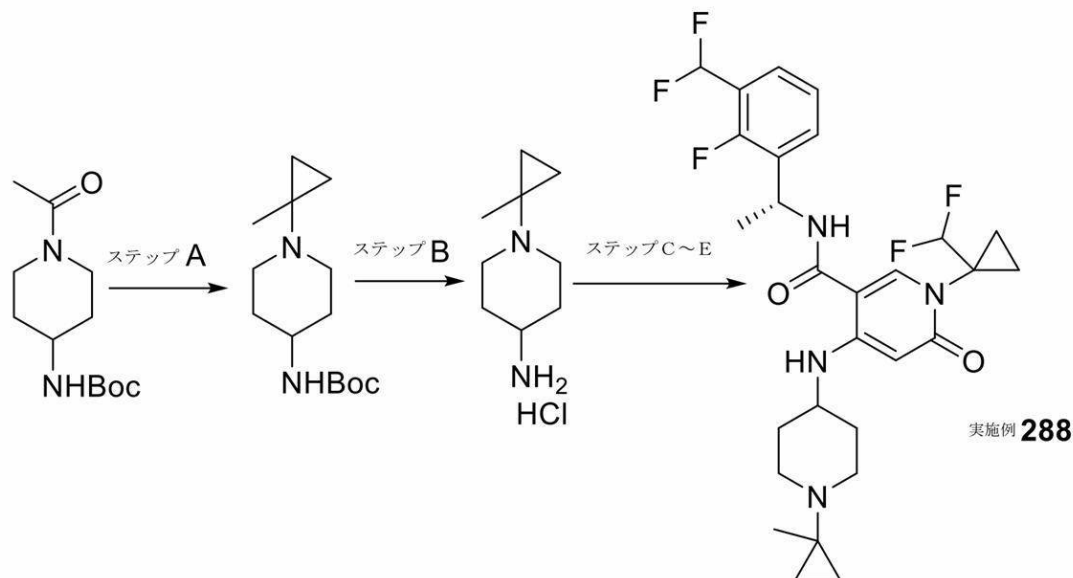
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

20

30

40

50

ステップ A: tert-ブチル (1-(1-メチルシクロプロピル) ピペリジン-4-イル) カルバメート

THF (38 mL) 中の tert-ブチル N-(1-アセチル-4-ピペリジル) カルバメート (900 mg、3.71 mmol) 溶液に、Ti(iOPr)₄ (5.28 g、18.57 mmol) を添加し、室温で5分間攪拌した。次いで、エチルマグネシウムブロミド (THF中に1 M、37.1 mL) を滴加し、混合物を更に16時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl (飽和、水溶液) に注ぎ、次いで EA (100 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM中の0~5%のMeOH) によって精製して、表題化合物 (200 mg、収率21%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.91-6.70 (1H), 3.24-3.06 (1H), 2.69 (2H), 2.39-2.21 (2H), 1.71-1.59 (2H), 1.43-1.31 (7H), 1.30-1.17 (4H), 0.98 (3H), 0.42-0.35 (2H), 0.31-0.23 (2H)。

【0613】

ステップ B: 1-(1-メチルシクロプロピル) ピペリジン-4-アミン塩酸塩

1,4-ジオキサン (1 mL) 中の tert-ブチル (1-(1-メチルシクロプロピル) ピペリジン-4-イル) カルバメート (200 mg、0.78 mmol) の溶液に、HCl/1,4-ジオキサン (4 M、1 mL) を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (210 mg、粗製物) を得た。粗生成物を更に精製又は分析することなく次のステップのために使用した。

【0614】

ステップ C~E: (R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-((1-(1-メチルシクロプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

ステップ C~E は、実施例 49 のステップ C~E に記載の類似の手順に従って実施された。MS obsd (ESI⁺): 553.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (1H), 8.02 (2H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.29 (1H), 5.21 (1H), 3.22 (1H), 2.70-2.58 (2H), 2.45 (2H), 1.80 (2H), 1.48 (3H), 1.37-1.17 (6H), 0.9

6 (3H), 0.44-0.37 (2H), 0.31-0.24 (2H)。

【0615】

実施例289：1-((1S, 5S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化133】



実施例 289

実施例289を、実施例92～154に記載の類似の手順に従って合成した。MS o b s d (ESI+) : 517.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (1H), 8.14 (1H), 7.93 (1H), 7.58 (1H), 7.46 (1H), 7.30 (1H), 5.37 (1H), 5.27 (1H), 4.03 (1H), 3.88 (1H), 3.75 (2H), 2.97 (2H), 2.10 (1H), 2.02 (3H), 1.79 (2H), 1.47 (3H), 1.35 (1H), 1.05 (1H)。

【0616】

実施例290：1-((1S, 5S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)-N-((R)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化134】



実施例 290

10

20

30

40

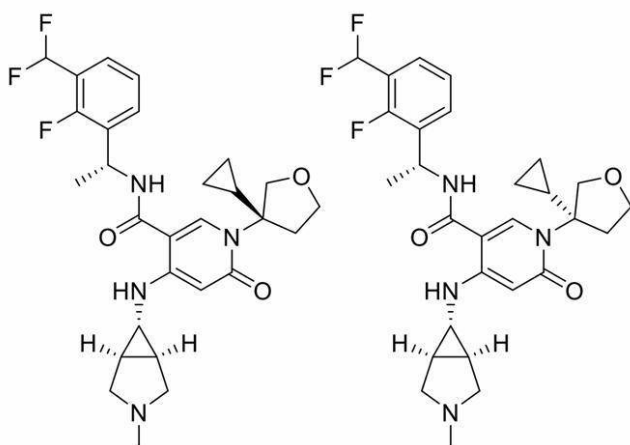
50

実施例 290 を、実施例 92 ～ 154 に記載の類似の手順に従って合成した。MS *obsd* (ESI⁺) : 521.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (1H), 7.76 (1H), 7.60 (1H), 7.53–7.41 (2H), 7.22 (1H), 5.57 (1H), 5.37–5.29 (1H), 4.15 (1H), 3.93 (1H), 3.83 (2H), 3.77–3.66 (2H), 3.14 (2H), 2.84 (1H), 2.75 (3H), 2.06 (1H), 1.89 (2H), 1.59 (3H), 1.23 (2H)。

【0617】

実施例 291 及び 292 : 1-((R)-3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 291) 及び 1-((S)-3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル)-N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 292) (割り当てられていないジアステレオマー)

【化135】



実施例 291 及び 292

実施例 247 を、キラル SFC SFC (Daicel OZ (25 × 250 mm, 10 μm)、CO₂/MeOH [0.2% NH₃ (MeOH 中の 7 M)] = 70/30) によって個々のジアステレオマーに分離して、表題化合物を得た。

【0618】

実施例 291 : MS *obsd* (ESI⁺) : 531.2 [M+H]⁺。分析的キラル UPCC : (カラム : CHIRALPAK OZ-3, 4.6 × 100 mm 3 μm、流速 : 3.0 mL/分、共溶媒 : MeOH (MeOH 中の 0.2% 7 M NH₃)、温度 40 °C) 保持時間 = 1.1 分

【0619】

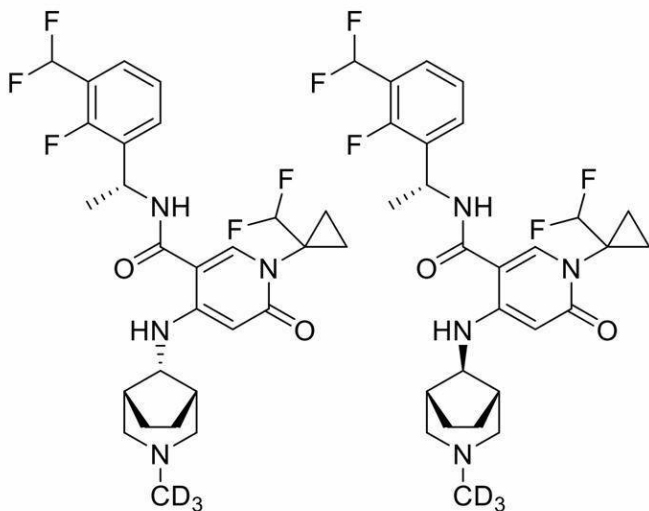
実施例 292 : MS *obsd* (ESI⁺) : 531.2 [M+H]⁺。分析的キラル UPCC : (カラム : CHIRALPAK OZ-3, 4.6 × 100 mm 3 μm、流速 : 3.0 mL/分、共溶媒 : MeOH (MeOH 中の 0.2% 7 M NH₃)、温度 40 °C) 保持時間 = 1.6 分

【0620】

実施例 293 及び 294 : N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 8r)-3-(メチル-d₃)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

(実施例 293) 及び N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((1R, 5S, 8s)-3-(メチル-d3)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 294) (割り当てられていないジアステレオマー)

【化 136】



実施例 293 及び 294

実施例 293 及び 294 を、実施例 286 に記載の類似の手順に従って合成した。個々のジアステレオマーをキラル SFC (カラム: YMC セルロース-SC (20×250 mm、5 µm)、移動相: CO₂/MeOH [0.2% NH₃ (MeOH 中の 7 M)] = 75/25) によって分離した。

【0621】

実施例 293: 第 1 の溶出異性体。MS obsd (ESI+): 542.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (1H), 8.05 (1H), 7.99 (1H), 7.60 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.33–5.26 (1H), 5.21 (1H), 3.20 (1H), 2.66–2.55 (2H), 2.13–2.05 (4H), 1.68–1.56 (2H), 1.52 (2H), 1.48 (3H), 1.38–1.23 (4H).

【0622】

実施例 294: 第 2 の溶出異性体。MS obsd (ESI+): 542.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (1H), 8.46 (1H), 8.03 (1H), 7.63 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.34 (1H), 5.24 (1H), 3.35 (1H), 2.42–2.30 (2H), 2.12–2.05 (4H), 1.73–1.62 (4H), 1.50 (3H), 1.39–1.20 (4H).

【0623】

実施例 295: (R)-4-(((1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

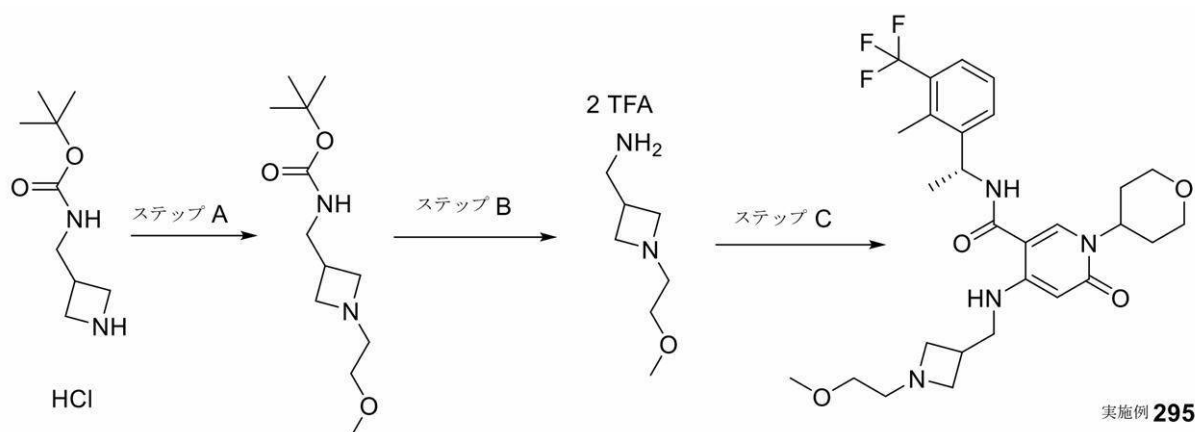
20

30

40

50

【化 1 3 7】



10

ステップ A: tert-ブチル ((1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート

DMF (20 mL) 中の tert-ブチル N-(アゼチジン-1-イウム-3-イルメチル)カルバメート、塩化物 (2.0 g、8.98 mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン (1.5 g、10.78 mmol)、及び DIPEA (2.9 g、22.45 mmol) の溶液を、N₂ 下、室温で 16 時間攪拌した。混合物を水 (150 mL) で希釈し、EA (70 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中の 0~10% の MeOH) によって精製して、表題化合物 (523 mg、収率 23%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.98-6.84 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.12-2.98 (m, 4H), 2.65 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

20

【0624】

ステップ B: (1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-イル)メタンアミントリフルオロ酢酸塩

TFA (5 mL) 及び DCM (5 mL) 中の tert-ブチル ((1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート (485 mg、1.99 mmol) の溶液に、室温で 1 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、表題化合物 (995 mg、粗製物、2 当量 TFA 塩) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.31-10.20 (brs, 1H), 7.99-7.90 (m, 3H), 4.21-4.04 (m, 2H), 4.03-3.82 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.12-2.90 (m, 2H)。

30

【0625】

ステップ C: (R)-4-(((1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)-N-(1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

DMSO (1 mL) 中の 4-クロロ-N-[(1R)-1-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン-3-カルボキサミド (150 mg、0.34 mmol) の溶液に、(1-(2-メトキシエチル)アゼチジン-3-イル)メタンアミントリフルオロ酢酸塩 (252 mg、粗製物)、続いて K₂CO₃ (468 mg、3.39 mmol) を添加した。混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (40 mL) に注ぎ入れ、次いで、EA (30 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 0~25% の MeOH) によって精製して、表題化合物 (54.47 mg、収率 29%)

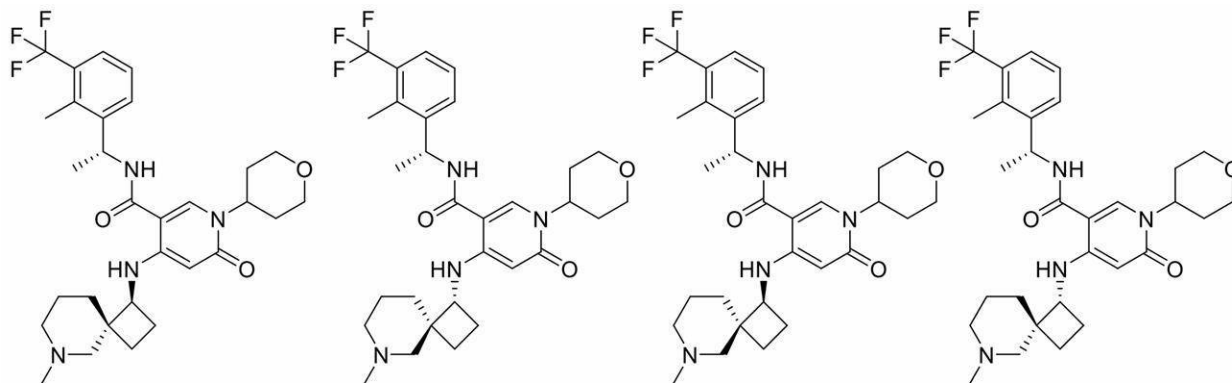
50

を得た。MS obsd (ESI+) : 551.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80–8.72 (1H), 8.13 (1H), 8.09 (1H), 7.70 (1H), 7.58 (1H), 7.42 (1H), 5.37–5.27 (1H), 5.25 (1H), 4.92–4.79 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.36 (2H), 3.26 (2H), 3.21–3.15 (5H), 3.01–2.89 (2H), 2.70–2.54 (3H), 2.46 (3H), 2.11–1.97 (2H), 1.65 (2H), 1.45 (3H)。

【0626】

実施例296～299：N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1S, 4R)-6-メチル-6-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例296)、N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R, 4S)-6-メチル-6-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例297)、N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1S, 4S)-6-メチル-6-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例298)及びN-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((1R, 4R)-6-メチル-6-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例299)(割り当てられていないジアステレオマー)

【化138】



実施例296、297、298、299

N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-(((6-メチル-6-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル)アミノ)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドのジアステレオマー混合物を、実施例21に記載の類似の手順に従って合成した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の0～20%のMeOHで溶出)によって精製して、2つの画分を得た。第1の溶出画分を、分取HPLC(ACN/水/0.1%NH₄HCO₃)、次いでキラルSFC(カラム：Regis(R,R)Whelek-O1、共溶媒：CO₂/MeOH[0.2%NH₃(MeOH中の7M)]=65/35)によって更に精製して、実施例296及び297を得た。

【0627】

実施例296：キラル分離からの第1の溶出異性体。MS obsd (ESI+) : 561.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 溶媒ピークによ

って隠されたいくつかのプロトン) δ : 8.73 (1H), 8.70 (1H), 7.96 (1H), 7.69 (1H), 7.56 (1H), 7.42 (1H), 5.28 (1H), 5.01 (s, 1H), 4.84 (1H), 4.01 (2H), 3.50–3.44 (3H), 2.27 (1H), 2.06–1.97 (4H), 1.89 (3H), 1.64 (2H), 1.61–1.48 (3H), 1.49–1.42 (6H), 1.35–1.23 (1H)。

【0628】

実施例297: キラル分離からの第2の溶出異性体。MS obsd (ESI+): 561.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆、溶媒ピークによって隠されたいくつかのプロトン) δ : 8.67 (1H), 8.63 (1H), 7.91 (1H), 7.70 (1H), 7.57 (1H), 7.42 (1H), 5.29 (1H), 5.02 (1H), 4.83 (1H), 4.01 (2H), 3.46 (3H), 2.29 (1H), 2.05 (2H), 1.98 (5H), 1.70–1.59 (3H), 1.57–1.50 (2H), 1.45–1.40 (4H), 1.37–1.22 (3H)。

10

【0629】

シリカゲルクロマトグラフィーからの第2の溶出面分を、キラルSFC (カラム: Regis (R, R) Wheelk-O1。共溶媒: CO₂/MeOH [0.2% NH₃ (MeOH中の7M)] = 65/35) によって更に精製して、実施例298及び299を得た。

【0630】

20

実施例298: キラル分離からの第1の溶出異性体。MS obsd (ESI+): 561.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆、溶媒ピークによって隠されたいくつかのプロトン) δ : 8.75 (1H), 8.38 (1H), 8.11 (1H), 7.71 (1H), 7.59 (1H), 7.43 (1H), 5.34 (1H), 5.21 (1H), 4.86 (1H), 4.02 (2H), 3.56 (1H), 3.47 (2H), 2.29–2.18 (1H), 2.10 (3H), 2.07–1.96 (3H), 1.78 (1H), 1.71–1.45 (10H), 1.11 (1H)。

【0631】

実施例299: キラル分離からの第2の溶出異性体。MS obsd (ESI+): 561.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆、溶媒ピークによって隠されたいくつかのプロトン) δ : 8.73 (1H), 8.24 (1H), 8.07 (1H), 7.72 (1H), 7.59 (1H), 7.44 (1H), 5.34 (1H), 5.20 (1H), 4.90–4.78 (1H), 4.08–3.95 (2H), 3.55 (1H), 3.47 (2H), 2.30–2.21 (1H), 2.08 (3H), 2.05–1.95 (3H), 1.78–1.41 (12H), 1.05 (1H)。

30

【0632】

実施例300: N-((R)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) アミノ)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 1 3 9】



10

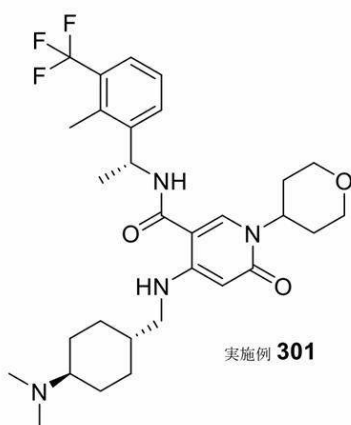
実施例 300 を、実施例 2 に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI⁺): 544.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ジアステレオマー混合物) δ 8.83–8.73 (1H), 8.36 (1H), 8.14 (1H), 7.73–7.66 (1H), 7.60–7.52 (2H), 7.47–7.36 (1H), 6.69 (1H), 5.51 (1H), 5.34–5.21 (1H), 4.96–4.81 (1H), 4.77–4.66 (1H), 4.08–3.86 (4H), 3.49 (2H), 2.42 (3H), 2.16–1.99 (3H), 1.97–1.83 (2H), 1.68 (2H), 1.64–1.51 (1H), 1.44 (3H)。

20

【0 6 3 3】

実施例 301: 4-(((1*r*, 4*R*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)メチル)アミノ)-N-((*R*)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化 1 4 0】



30

実施例 301 を、((1*r*, 4*r*)-4-(アミノメチル)シクロヘキシル)カルバメートから開始して、実施例 21 に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI⁺): 563.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (1H), 8.10 (2H), 7.70 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.37–5.28 (1H), 5.20 (1H), 4.85 (1H), 4.07–3.97 (2H), 3.51–3.47 (2H), 2.85 (2H), 2.46 (3H), 2.20 (7H), 2.11–1.96 (2H), 1.84–1.69 (4H), 1.69–1.61 (2H), 1.45 (4H), 1.23–1.08 (2H), 0.98–0.84 (2H)。

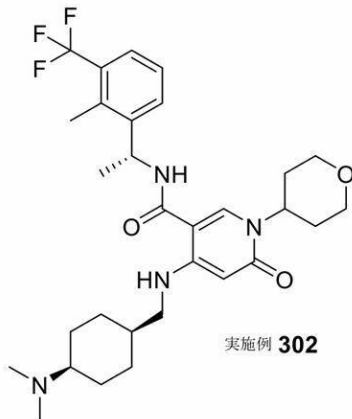
40

【0 6 3 4】

実施例 302: 4-(((1*s*, 4*S*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)

50

メチル) アミノ) - N - ((R) - 1 - (2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 1 4 1 】

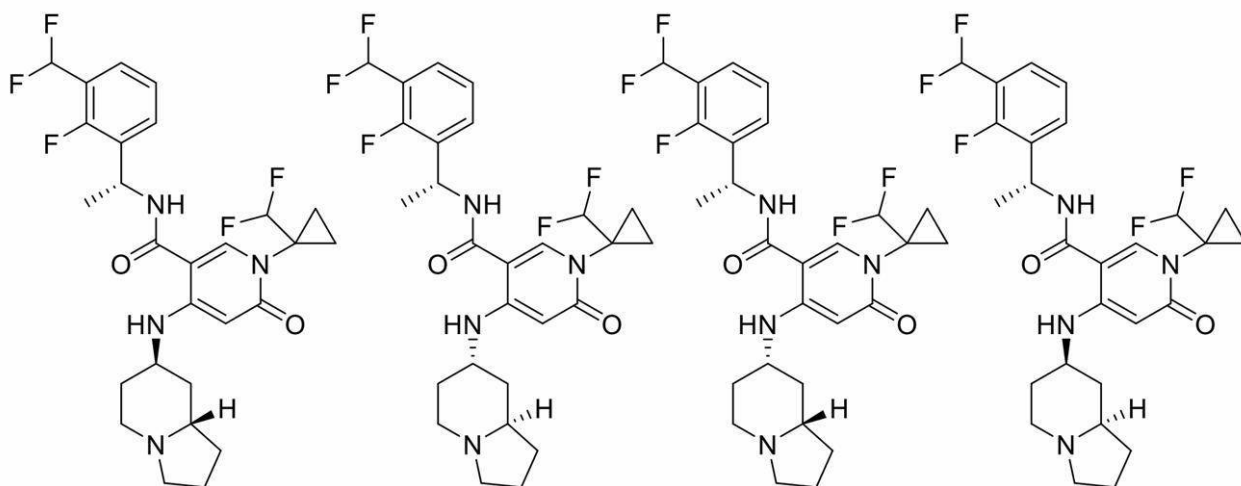


実施例 302 を、 ((1 s , 4 s) - 4 - (アミノメチル) シクロヘキシル) カルバメートから開始して、実施例 21 に記載の類似の手順に従って合成した。MS obsd (ESI+) : 563.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.74 (1H), 8.09 (2H), 7.71 (1H), 7.59 (1H), 7.45 (1H), 5.36-5.29 (1H), 5.21 (1H), 4.86 (1H), 4.02 (2H), 3.50 (2H), 2.92 (2H), 2.46 (3H), 2.13 (6H), 2.08-2.02 (3H), 1.67 (5H), 1.46 (3H), 1.38 (6H)。

【 0 6 3 5 】

実施例 303 ~ 306 : N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((7 R , 8 a S) - オクタヒドロインドリジン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 303)、N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((7 S , 8 a R) - オクタヒドロインドリジン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 304)、N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((7 S , 8 a S) - オクタヒドロインドリジン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 305)、及び N - ((R) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) - 4 - (((7 R , 8 a R) - オクタヒドロインドリジン - 7 - イル) アミノ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 306) (割り当てられていないジアステレオマー)

【化 1 4 2】



実施例 303、304、305、306

10

実施例 303～306を、実施例 49に記載の類似の手順に従って合成した。得られた 4つのジアステレオマーの混合物を、以下のように分離した。キラル SFC Daicel AS (25×250mm、10 μm)、CO₂/EtOH [0.5% NH₃ (MeOH 中に 7M)] = 85/15) による初回精製、2回の画分を得た。次いで、第1の溶出画分をキラル SFC (YMCセルロース-SC (20×250mm、5 μm)、CO₂/EtOH [0.5% NH₃ (MeOH 中の 7M)] = 80/20) によって更に分離して、実施例 303及び304を得た。

20

【0636】

実施例 303：第2のキラル精製における第1の溶出画分。MS obsd (ESI+) : 539.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.81 (1H), 8.05 (1H), 8.00 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.29 (1H), 5.25 (1H), 3.24 (1H), 2.98 (1H), 2.90 (1H), 2.09–1.94 (3H), 1.94–1.83 (2H), 1.75 (1H), 1.70–1.55 (2H), 1.48 (3H), 1.39–1.18 (6H), 0.95 (1H)。

30

【0637】

実施例 304：第2のキラル精製における第2の溶出画分。MS obsd (ESI+) : 539.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.81 (1H), 8.05 (1H), 8.00 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.29 (1H), 5.25 (1H), 3.24 (1H), 2.96 (1H), 2.89 (1H), 2.10–1.82 (5H), 1.77 (1H), 1.71–1.54 (2H), 1.48 (3H), 1.38–1.20 (6H), 0.97 (1H)。

40

【0638】

次いで、最初のキラル SFC 精製からの第2の溶出画分を、キラル SFC (YMCセルロース-SC (20×250mm、5 μm)、CO₂/EtOH [0.5% NH₃ (MeOH 中の 7M)] = 80/20) によって更に分離して、実施例 305及び306を得た。

【0639】

実施例 305：第2のキラル精製における第1の溶出画分。MS obsd (ESI+) : 539.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.80 (1H), 8.25 (1H), 8.02 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1

50

H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.31 (1H), 5.19 (1H), 3.68 (1H), 2.93–2.85 (1H), 2.85–2.78 (1H), 1.98–1.87 (2H), 1.85–1.77 (1H), 1.77–1.52 (6H), 1.49 (3H), 1.38–1.13 (6H)。

【0640】

実施例306：第2のキラル精製における第2の溶出画分。MS obsd (ESI+) : 539.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.81 (1H), 8.28 (1H), 8.04 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.32 (1H), 5.19 (1H), 3.69 (1H), 3.01–2.70 (2H), 2.03–1.52 (9H), 1.49 (3H), 1.41–1.11 (6H)。

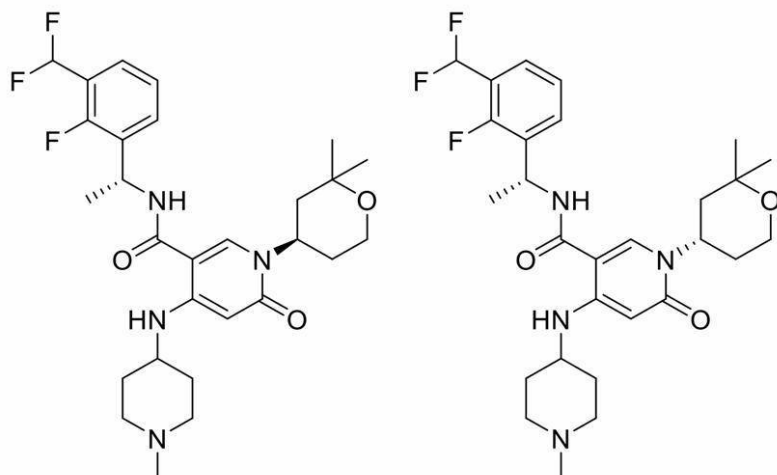
10

【0641】

実施例307及び308：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例307)及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例308)(割り当てられていないジアステレオマー)

20

【化143】



30

実施例 307 及び 308

実施例307及び308を、実施例49に記載の類似の手順に従って合成した。ジアステレオマー混合物をキラルSFC(DaiceI AS(25×250mm、10μm)、CO₂/EtOH[0.5%NH₃(MeOH中に7M)]=85/15)によって分離した。

40

【0642】

実施例307：MS obsd (ESI+) : 535.5 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3μm、流速：3.0mL/分、共溶媒：EtOH(MeOH中の1%7M NH₃)、温度40℃) 保持時間=1.4分

【0643】

実施例308：MS obsd (ESI+) : 535.5 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3μm、流速：3.0mL/分、共溶媒：EtOH(MeOH中の1%7M NH₃)、温度40℃) 保持時間=3.4分

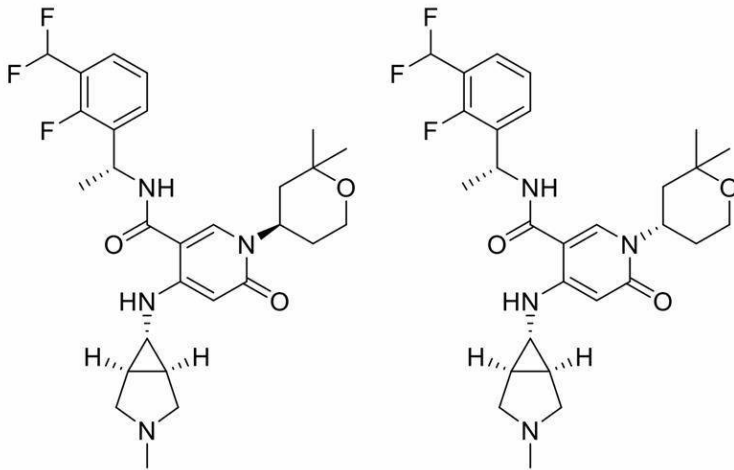
50

【0644】

実施例309及び310：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例309)及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例310)(割り当てられていないジアステレオマー)

10

【化144】



実施例 309 及び 310

20

実施例122を、キラルSFC：Daicel AS-3(4.6×100mm 3um)、CO₂/CH₃OH[0.2% NH₃(CH₃OH中の7M)]=85/15)を介して個々のジアステレオマーに分離した。

【0645】

30

実施例309：MS obsd (ESI+)：533.4 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3um、流速：3.0mL/分、共溶媒：MeOH(MeOH中の0.2% 7M NH₃)、温度40℃)保持時間=1.0分

【0646】

実施例310：MS obsd (ESI+)：533.4 [M+H]⁺。分析的キラルUPCC：(カラム：CHIRALPAK AS-3 4.6×100mm 3um、流速：3.0mL/分、共溶媒：MeOH(MeOH中の0.2% 7M NH₃)、温度40℃)保持時間=1.7分

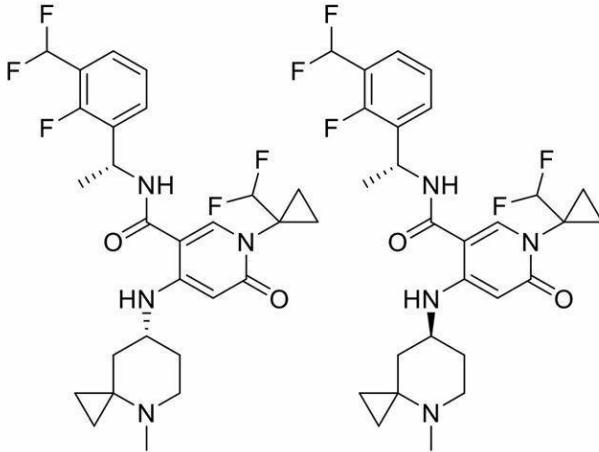
【0647】

40

実施例311及び312：N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((S)-4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例311)及びN-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-4-(((R)-4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)アミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例312)(割り当てられていないジアステレオマー)

50

【化 1 4 5】



実施例 311 及び 312

実施例 240 を、キラル SFC (カラム: YMC セルロース-SC (20×250 mm、5 μm)、移動相: CO₂ / MeOH [0.2% NH₃ (MeOH 中の 7 M)] = 90 / 10) を介して個々のジアステレオマーに分離した。

【0648】

実施例 311: MS obsd (ESI⁺): 539.4 [M+H]⁺。分析的キラル UPCC: (カラム: セルロース-SC、4.6×100 mm 3 μm、流速: 3.0 mL / 分、共溶媒: MeOH (MeOH 中の 0.2% 7 M NH₃)、温度 40 °C) 保持時間 = 1.1 分

【0649】

実施例 312: MS obsd (ESI⁺): 539.4 [M+H]⁺。分析的キラル UPCC: (カラム: セルロース-SC、4.6×100 mm 3 μm、流速: 3.0 mL / 分、共溶媒: MeOH (MeOH 中の 0.2% 7 M NH₃)、温度 40 °C) 保持時間 = 1.2 分

【0650】

実施例 313: N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(3-エチルピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

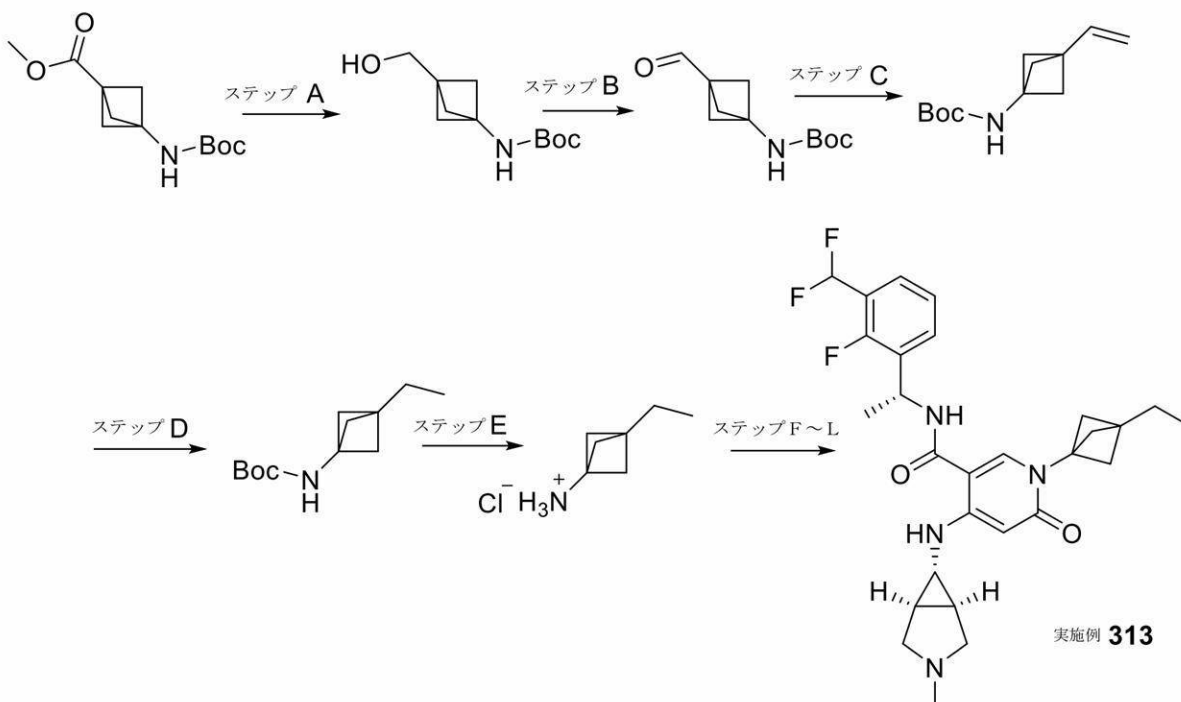
20

30

40

50

【化 1 4 6】



10

20

ステップA：tert-ブチル（3-（ヒドロキシメチル）ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）カルバメート

メチル3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート（4.8 g、19.89 mmol）をTHF（20 mL）中に溶解させ、水素化ホウ素リチウム（THF中2 M、29.84 mL）を0℃で添加した。混合物を50℃に加熱し、2時間攪拌した。冷水を混合物に注ぎ、混合物をEAで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物（4.0 g、収率94%）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ：7.38（s，1H），4.44（t，J=5.6 Hz，1H），3.43（d，J=5.6 Hz，2H），1.73（s，6H），1.37（s，9H）。

30

【0651】

ステップB：tert-ブチル（3-ホルミルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）カルバメート

tert-ブチル（3-（ヒドロキシメチル）ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）カルバメート（3.5 g、16.41 mmol）をCH₃CN（30 mL）中に溶解させ、2-ヨードキシ安息香酸（9.2 g、32.82 mmol）を添加した。混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィーカラム（EA／PE=10～20%で溶出）によって精製して、表題化合物（2.8 g、収率81%）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ：9.59（s，1H），7.64（s，1H），2.12（s，6H），1.38（s，9H）。

40

【0652】

ステップC：tert-ブチル（3-ビニルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）カルバメート

メチルトリフェニル臭化ホスホニウム（11.84 g、33.14 mmol）をTHF（40 mL）中に溶解させ、カリウムtert-ブトキシド（3.72 g、33.14 mmol）を0℃で溶液に添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いでtert-ブチル（3-ホルミルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）カルバメート（2.8 g、13.25 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。冷水を反応

50

混合物に注ぎ、混合物をDCMで抽出した。組み合わせた有機層をブリング (bring) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗製物をフラッシュクロマトグラフィーカラム (PE (10~20%) 中のEAで溶出) によって精製して、表題化合物 (2.4 g、収率86%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.59–7.15 (m, 1H), 6.01–5.89 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.99 (dd, $J=7.6, 2.1$ Hz, 1H), 1.90 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

【0653】

ステップD: tert-ブチル (3-エチルビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート

tert-ブチル (3-ビニルビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート (200 mg、0.96 mmol) 及び炭素上パラジウム (305 mg、純度10%) を CH_3OH (5 mL) 中に溶解させた。混合物を H_2 でパージし、室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を除去して、表題化合物を得た (190 mg、収率94%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.37 (s, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.46 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.81 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

【0654】

ステップE: 3-エチルビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-塩化アミニウム

tert-ブチル (3-エチルビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート (190 mg、0.90 mmol) をHCl (4 Mのジオキサン、4 mL) 中に溶解させ、室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮減圧し、残留物を石油エーテルで粉碎して、3-エチルビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-塩化アミニウム (120 mg、粗製物) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.88 (s, 3H), 1.80 (s, 6H), 1.52 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.83 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

【0655】

ステップF~L: N-((R)-1-(3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1-(3-エチルビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-4-(((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

ステップF~Lは、実施例92~154に記載の類似の手順に従って実施された。MS obsd (ESI+): 515.5 [M+H]⁺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.80 (1H), 7.74 (1H), 7.68 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.33 (1H), 7.14 (1H), 5.30 (1H), 5.24 (1H), 3.00 (1H), 2.98 (1H), 2.46 (1H), 2.26 (2H), 2.20 (3H), 2.12 (6H), 1.60 (2H), 1.58–1.46 (3H), 1.44 (4H), 0.88 (3H)。

【0656】

生物学的アッセイ

SOS1-KRAS (G12C) FRETアッセイ

SOS1: KRAS相互作用の阻害は、精製GSTタグKRAS (res. 1–169、G12C、Hillig, et al., Proc Natl Acad Sci USA (2019)、116(7): 2551–2560) 及び組換えHis10-SOS1 (res. 564–1049; Hillig, et al. に基づいて精製) を使用して測定した。最終アッセイを、PBS、0.1% BSA、5 mMの MgCl_2 、0.0025% Igepal、100 mM KF、5 mM DTTの緩衝液中の0.5 nM SOS1タンパク質及び2.5 nM KRASタンパク質を用いて、白色384平方ウェルOptiPlate (PerkinElmer, Cat. 6007290) を用いて200 Lで行った。5 nMのGST-KRAS G12C及び2 nMの抗GST-Eu (K) (

10

20

30

40

50

C i s b i o , C a t . 6 1 G S T K L A) を含有するアッセイ緩衝液で2回K R A S 作業溶液を調製し、25℃で15分間プレインキュベートした。化合物を100% D M S O の2 m M (陽性対照、化合物I - 1 3、P C T P u b l . 番号W O 2 0 1 8 / 1 1 5 3 8 0) 又は20 m M から連続希釈し、アッセイ緩衝液で1 : 2 0 に希釈してから、抗6 H i s - X L 6 6 5 F R E T ドナー (C i s b i o , C a t . 6 1 H I S X L) と1 : 5 で混合したS O S 1 タンパク質の溶液と25℃で15分間インキュベートしてから、2回K R A S 作業溶液を添加した。最終D M S O 濃度は0.5%である。プレートを室温で2時間インキュベートした後、F R E T シグナルをE n v i s i o n を用いて発光665 n m 及び615 n m で測定した。F R E T シグナルは、次の式を使用して、タンパク質-タンパク質相互作用の割合に変換された。

10

阻害% = 100% - (C - N) / (P - N) × 100%

C : 化合物処理によるシグナル

P : 陽性対照のシグナル (D M S O)

N : 陰性対照のシグナル (S O S 1 が追加されていない)

【0657】

I C 5 0 及びヒル係数は、非線形回帰分析とともに、G r a p h P a d P r i s m (G r a p h P a d s o f t w a r e , I n c , U S A) を使用して得られた。

【0658】

20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

表 A

実施例番号	SOS1-KRas(G12C)FRET IC ₅₀ [uM]
1	0.0274
2	0.0596
3	0.0412
4	0.0459
5	0.0355
6	0.0567
7	0.0534
8	0.0486
9	0.039
10	0.073
11	0.0376
12	0.705
13	0.155
14	0.225
15	0.847
16	0.0294
17	0.717
18	0.0778
19	0.347
20	0.0227
21	0.0537
22	0.0259
23	0.0471
24	0.04
25	0.0713
26	0.0271
27	0.0218
28	0.0592
29	0.0191
30	0.0363
31	0.0276
32	0.0582
33	0.018
34	0.0229
35	0.044
36	0.0308
37	0.0329
38	0.0458
39	0.0437
40	0.0118
41	0.0078
42	0.553
43	0.0757
44	0.0346
45	0.0379

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

46	0.0182
47	0.0045
48	0.0256
49	0.0135
50	0.0203
51	0.0185
52	0.0136
53	0.0156
54	0.0266
55	0.0236
56	0.0342
57	0.0282
58	0.0308
59	0.0315
60	0.0412
61	0.065
62	0.0201
63	0.0113
64	0.015
65	0.0504
66	0.0486
67	0.0106
68	0.0143
69	0.0174
70	0.0127
71	0.0219
72	0.0097
73	0.013
74	0.0046
75	0.0155
76	0.0125
77	0.0137
78	0.0009
79	0.0037
80	0.0167
81	0.174
82	0.0263
83	0.0257
84	0.0102
85	0.0261
86	0.0731
87	0.0617
88	0.0873
89	0.0229
90	0.0134
91	0.0139
92	0.0161
93	0.0232

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

94	0.0134
95	0.0216
96	0.0157
97	0.0167
98	0.0134
99	0.0648
100	0.0182
101	0.024
102	0.0121
103	0.0057
104	0.0454
105	0.013
106	0.0168
107	0.0084
108	0.147
109	0.0036
110	0.0238
111	0.0262
112	0.0136
113	0.0105
114	0.0211
115	0.0141
116	0.0267
117	0.0085
118	0.0166
119	0.0366
120	0.0357
121	0.0289
122	0.0174
123	0.0231
124	0.0314
125	0.0277
126	0.0044
127	0.0030
128	0.0082
129	0.025
130	0.0267
131	0.0221
132	0.0103
133	0.0232
134	0.0090
135	0.0521
136	0.006
137	0.0353
138	0.0197
139	0.0497
140	0.0152
141	0.0628

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

142	0.0049
143	0.0038
144	0.0040
145	0.0352
146	0.0054
147	0.045
148	0.0074
149	0.0616
150	0.0123
151	0.0473
152	0.0074
153	0.0584
154	0.0376
155	0.0212
156	0.0124
157	0.218
158	0.082
159	1.06
160	0.0214
161	0.024
162	0.0278
163	0.0293
164	0.0135
165	7.94
166	0.193
167	>10
168	0.561
169	5.9
170	0.0409
171	1.25
172	>10
173	1.18
174	1.18
175	0.013
176	0.109
177	0.0556
178	>10
179	0.0707
180	0.113
181	0.0798
182	0.0338
183	0.0061
184	0.0558
185	0.0307
186	0.0275
187	0.0223
188	0.0413
189	0.0163

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 5】

190	0.315
191	0.14
192	0.0129
193	0.151
194	0.0193
195	0.00544
196	0.0432
197	0.0317
198	0.00341
199	0.0101
200	0.0167
201	0.014
202	0.0195
203	0.0046
204	0.00361
205	0.0266
206	0.137
207	0.0093
208	0.013
209	0.0634
210	0.0043
211	0.0294
212	0.0382
213	0.149
214	0.0106
215	0.0682
216	0.0191
217	0.0074
218	0.0158
219	0.0269
220	0.0268
221	0.0382
222	0.0276
223	0.0141
224	0.0468
225	0.0139
226	0.0353
227	0.0619
228	0.0643
229	0.0227
230	0.0219
231	0.0102
232	0.0919
233	0.0048
234	0.0092
235	0.142
236	0.0453
237	0.0194

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 6】

238	0.0293
239	0.0215
240	0.0135
241	0.029
242	0.0116
243	0.0063
244	0.0181
245	0.0442
246	0.0161
247	0.0137
248	0.0241
249	0.0165
250	0.0217
251	0.0341
252	0.017
253	0.0431
254	0.013
255	0.027
256	0.0139
257	0.0858
258	0.0763
259	0.0104
260	0.0124
261	0.0414
262	0.116
263	0.0149
264	0.0022
265	0.0278
266	0.0014
267	0.00244
268	0.0328
269	0.00121
270	0.00174
271	0.0369
272	0.0291
273	0.0157
274	0.0106
275	0.361
276	>10
277	0.00946
278	0.0241
279	0.0373
280	0.0158
281	0.0184
282	0.0344
283	0.137
284	0.023
285	0.0047

10

20

30

40

50

【表 13-7】

286	0.0155
287	0.0099
288	0.0236
289	0.0133
290	0.0092
291	0.0755
292	0.0079
293	0.0192
294	0.0534
295	0.0536
296	0.252
297	0.0334
298	0.0881
299	0.0513
300	0.0208
301	0.0453
302	0.0315
303	0.0182
304	0.0257
305	0.0233
306	0.0417
307	0.0049
308	0.0179
309	0.0117
310	0.0372
311	0.0097
312	0.0356
313	0.0105

10

20

30

【0659】

表面プラズモン共鳴（SPR）SOS1結合アッセイ

SOS1への結合は、精製された組換えヒトSOS1基質を用いたSPRアッセイを使用して測定した（res. N末端Aviタグを有する564-1049、Hillig, et al., Proc Natl Acad Sci USA (2019); 116 (7): 2551-2560に基づいて精製及びビチオン化）。SPR測定は、Biacore 8K SPR機器（GE Healthcare、Sweden）で行った。アッセイは、ストレプトアビジンでプレコートしたシリーズS SAセンサーチップ（GE Healthcare, Cat. BR100531）を用いて25℃で行った。試料緩衝液中で希釈したビオチン化SOS1（20mMのTris HCl、150mMのNaCl、1mMのDTT、0.05%のTween（登録商標）20、1mMのMgCl₂、pH8.0）を、5%のDMSOを補充した試料緩衝液を流動緩衝液として使用して、約3,000個の共鳴単位（RU）のチップの1つのフローセルに捕捉した。100、50、又は0.5 μMの流動緩衝液中のアッセイされた化合物の連続希釈を30 μL／分の流速で60秒間注入し、会合相を記録した。試料の解離を600秒間モニタリングした。データ処理は、Biacore Insightソフトウェア（Biacore, GE Healthcare）を用いて行った。捕捉されたタンパク質を含まないSAフローセル上に記録されたセンサーグラムを、SOS1表面上に記録されたセンサーグラムから差し引いた。流動緩衝液のブランク注入を二重参照に使用し、溶媒補正を全ての試料センサー

40

50

グラムに適用して緩衝液のミスマッチを補正した。K_Dは、S O S 1 と化合物との間の 1 : 1 の結合を有する可逆的平衡を説明する動態又は定常状態（該当する場合）の適合モデルを使用して推定した。

【表 1 4 - 1】

表B:

実施例番号	hSOS1 K _D (nM)
1	6
2	27
3	16
4	16
5	20
6	30
7	20
8	12
9	17
10	74
12	245
13	91
14	103
16	23
20	10.4
21	17
24	27
25	45
26	11
29	11
42	186
45	21
47	2
48	7
49	3
50	8
51	8
52	6
55	12
61	34
63	7
64	9
65	48
66	34
69	13
70	4
72	3
74	2
79	2
80	8
81	96
82	17
83	20
84	9
85	12
86	29

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

87	84
88	96
89	12
90	9
91	12
92	9
93	13
94	7
95	12
96	9
97	7
98	6
99	30
100	10
101	11
102	8
103	3
104	24
105	9
106	19
107	3
108	343
109	2
110	12
111	17
112	6
113	6
114	13
115	6
116	11
117	6
118	11
119	23
120	24
121	21
122	9
123	15
124	13
125	13
126	2
127	3
128	3
129	8
130	23
131	17
132	8
133	11
134	5

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

135	31
136	3
137	27
138	12
139	25
140	7
141	33
142	4
143	3
144	3
145	37
146	9
147	73
148	6
149	56
151	12
152	4
153	25
154	23
155	11
156	3

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/012307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - C07D 405/14; C07D 405/12; C07D 405/04; C07D 213/73; A61P 35/00 (2023.01) ADD. CPC - INV. - C07D 405/14; C07D 405/12; C07D 405/04; C07D 213/73; A61P 35/00 (2023.05) ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 8,207,347 B2 (KHANZHIN et al.) 26 June 2012 (26.06.2012) entire document	1-3, 6, 7, 19-21
A	WO 2016/077793 A1 (CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER) 19 May 2016 (19.05.2016) entire document	1-3, 6, 7, 19-21
A	PUBCHEM, Substance Record for SID 386428103, Modify Date: 30 October 2019 [retrieved on 16 May 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/386428103 >. entire document	1-3, 6, 7, 19-21
P, A	WO 2022/251497 A1 (SCHRÖDINGER INC) 01 December 2022 (01.12.2022) entire document	1-3, 6, 7, 19-21
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 May 2023		Date of mailing of the international search report JUL 03 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/012307

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 6, 7, 19-21

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/012307

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1-3, 6, 7 and 19-21 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on a compound of shown Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R1 is a C1 alkyl, wherein R1 is methyl unsubstituted; R2 is a C6 aryl, wherein R2 is phenyl unsubstituted; R3 is H; R4 is H; R5 is C1 alkyl, wherein R5 is methyl unsubstituted; and X is NH; compounds thereof; pharmaceutical compositions thereof; and methods for treating cancer thereof.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-21 are drawn to compounds of Formula (I), pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating cancer thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound of shown Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R1 is a C1 alkyl, wherein R1 is methyl unsubstituted; R2 is a C6 aryl, wherein R2 is phenyl unsubstituted; R3 is H; R4 is H; R5 is C1 alkyl, wherein R5 is methyl unsubstituted; and X is NH; compounds thereof; pharmaceutical compositions thereof; and methods for treating cancer thereof. It is believed that claims 1-3, 6, 7 and 19-21 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of shown Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R1 is a C2 alkyl, wherein R1 is ethyl unsubstituted; R2 is a C6 aryl, wherein R2 is phenyl unsubstituted; R3 is H; R4 is H; R5 is C1 alkyl, wherein R5 is methyl unsubstituted; and X is NH; compounds thereof; pharmaceutical compositions thereof; and methods for treating cancer thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables R1, R2, R3, R4, R5 and X and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound of the core structure of Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a pharmaceutical composition comprising a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient; and a method for treating cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a compound, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 8,207,347 B2 to Khazhin et al. and WO 2016/077793 A1 to Children's Hospital Medical Center.

US 8,207,347 B2 to Khazhin et al. teach a compound of the core structure of Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Col. 45, Lns. 30-45, see shown structure); a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Col. 45, Lns. 30-45, see shown structure).

WO 2016/077793 A1 to Children's Hospital Medical Center teaches a pharmaceutical composition comprising a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient (Claim 19, pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient, and a therapeutically effective amount of a compound); and a method for treating cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a compound (Claim 71, method of treating pancreatic cancer, comprising administering to a subject in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one compound that inhibits Ras GTPase activation).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4433(2006.01)	A 6 1 K	31/4433	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 3 7
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
C 0 7 D	487/08 (2006.01)	C 0 7 D	487/08	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/4412(2006.01)	A 6 1 K	31/4412	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
C 0 7 D	471/08 (2006.01)	C 0 7 D	471/08	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 X
		C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL
,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者

フライ, リア

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ブロードウェイ 1 5 4 0, 2 4
ティーエイチ フロア

(72)発明者

グリーンウッド, ジェレミー ロバート

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ブロードウェイ 1 5 4 0, 2 4
ティーエイチ フロア

(72)発明者

ファン, イブリン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ブロードウェイ 1 5 4 0, 2 4
ティーエイチ フロア

(72)発明者

コンスト, ゼフ

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ブロードウェイ 1 5 4 0, 2 4
ティーエイチ フロア

(72)発明者

レフラー, アバ エリアス

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ブロードウェイ 1 5 4 0, 2 4
ティーエイチ フロア

(72)発明者

レビンソン, アダム マーク

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ブロードウェイ 1 5 4 0, 2 4
ティーエイチ フロア

(72)発明者

ブラチェック, アンドリュー

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ブロードウェイ 1 5 4 0, 2 4
ティーエイチ フロア

(72)発明者

ルビンスキー, アナトリー

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ブロードウェイ 1 5 4 0, 2 4
ティーエイチ フロア

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC31 BC69 CB03 CB05 GA02 GA07
GA08 GA12 GA16 MA01 MA04 MA52 MA55 NA14 ZB26