

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539651

(P2024-539651A)

(43)公表日 令和6年10月29日(2024.10.29)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/4745(2006.01)	C 0 7 D	471/04		C S P
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/4745		
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全369頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-522486(P2024-522486)	(71)出願人	505193450		
(86)(22)出願日	令和4年10月13日(2022.10.13)		インサイト・コーポレーション		
(85)翻訳文提出日	令和6年6月14日(2024.6.14)		INCYTE CORPORATION		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/078048		アメリカ合衆国19803デラウェア州		
(87)国際公開番号	WO2023/064857		ウィルミントン、オーガスティン・カッ		
(87)国際公開日	令和5年4月20日(2023.4.20)		トーフ1801番		
(31)優先権主張番号	63/255,610	(74)代理人	100106518		
(32)優先日	令和3年10月14日(2021.10.14)		弁理士 松谷 道子		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100156144		
(31)優先権主張番号	63/279,464		弁理士 落合 康		
(32)優先日	令和3年11月15日(2021.11.15)	(72)発明者	イエ, チンダ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国19803デラウェア州		
(31)優先権主張番号	63/363,270		ウィルミントン、オーガスティン・カッ		
			トーフ1801、インサイト・コーポ		
			レーション内		
	最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 K R A S の阻害剤としてのキノリン化合物

(57)【要約】

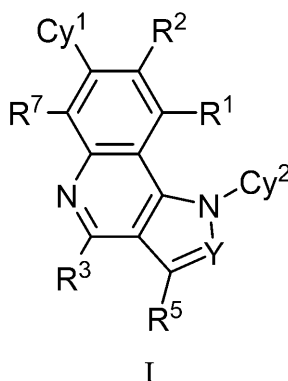
式Iの化合物、K R A S活性を阻害するための化合物の使用の方法、及びそのような化合物を含む薬学的組成物が開示される。当該化合物は、がんなどのK R A S活性に関連する疾患または障害を治療、予防、または改善することに有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Y が、N または C R⁶ であり、

20

R¹ が、H、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a1} から選択され、前記 C₁~3 アルキル及びシクロプロピルが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R² が、H、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、4~6 員ヘテロシクロアルキル-C₁~3 アルキレン、フェニル-C₁~3 アルキレン、5~6 員ヘテロアリール-C₁~3 アルキレン、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、前記 C₁~3 アルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、4~6 員ヘテロシクロアルキル-C₁~3 アルキレン、フェニル-C₁~3 アルキレン、5~6 員ヘテロアリール-C₁~3 アルキレンが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

30

Cy¹ が、C₃~10 シクロアルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び 6~10 員ヘテロアリールから選択され、前記 4~10 員ヘテロシクロアルキル及び 6~10 員ヘテロアリールが各々、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに独立して N、O、及び S から選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、6~10 員ヘテロアリール及び 4~10 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキシによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、前記 C₃~10 シクロアルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び 6~10 員ヘテロアリールが各々、独立して R¹⁰ から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換され、

40

R³ が、H、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、C₃~6 シクロアルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、C₃~6 シクロアルキル-C₁~3 アルキレン、4~6 員ヘテロシクロアルキル-C₁~3 アルキレン、フェニル-C₁~3 アルキレン、5~6 員ヘテロアリール-C₁~3 アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{f3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{j3}、及び NR^{c3}C(O)R^{b3} から選択され、前記 C₁~3 アルキル、C₃~6 シクロアルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、C₃~6 シクロアルキル-C₁~3 アルキレン、4~6 員ヘテロシクロアルキル-C₁~3 アルキレン、フェニル-C₁~3 アルキレン、及び 5~6 員ヘテロアリール-C₁~3 アルキレンが各々、独立して R³⁰ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

50

R^5 が、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、 D 、 CN 、及び OR^{a5} から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル及びシクロプロピルが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^6 が、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～9 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～9 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び 5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

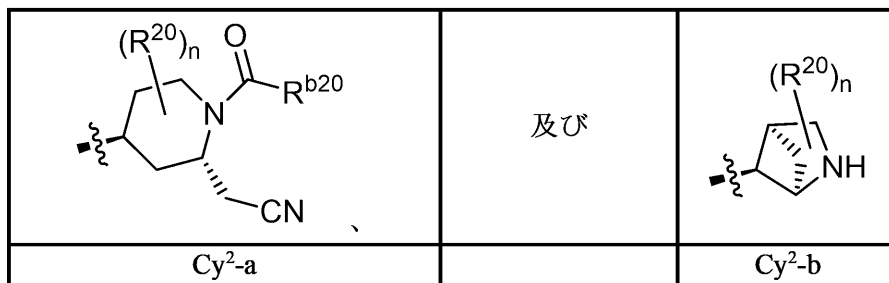
10

R^7 が、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、 D 、 CN 、及び OR^{a7} から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル及びシクロプロピルが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^2 が、以下から選択され、

【化 2】

20



30

式中、 n が、0、1、または 2 であり、

各 R^{10} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から選択され、

各 R^{20} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 D 、 CN 、及び OR^{a20} から選択され、

各 R^{30} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

40

各 R^{31} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から選択され、

各 R^{33} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4 員ヘテロシク

50

ロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{60} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され、

R^{a1} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a2} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合している前記N原子とともに、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

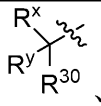
R^{j3} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している R^{c3} 及び R^{j3} が、それらが結合している前記N原子とともに、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{f3} が、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^{f3} が、以下から選択され、

【化3】

	及び	
R^{3-a}		R^{3-b}

式中、 R^x が、Hもしくは $C_{1\sim2}$ アルキルであり、 R^y が、 $C_{1\sim2}$ アルキルであるか、

または R^x 及び R^y が、それらが結合しているC原子とともに、3員もしくは4員シクロアルキル基を形成し、

R^{a5} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^{a7} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a20} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

R^{b20} が、 NH_2 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} が、それらが結合している前記N原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^g が、独立して、D、OH、CN、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim3}$ アルキルアミノ、及びジ ($C_{1\sim3}$ アルキル) アミノから選択され、

但し、前記式Iの化合物が、

3- (1- ((1R, 4R, 5S) -2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサ-5-イル) -8- (2-シアノエチル) -4-エトキシ-6-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -1H-ピロロ [3,2-c] キノリン-2-イル) -N, N-ジメチルプロパンアミド以外であることを条件とする、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

Y が、Nまたは CR^6 であり、

R^1 が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a1} から選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル及びシクロプロピルが各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^2 が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンが各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^1 が、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び6～10員ヘテロアリールが各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに

10

20

30

40

50

独立してN、O、及びSから選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、前記C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び6～10員ヘテロアリールが各々、独立してR¹⁰から選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換され、

R³が、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、C₃～6シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、フェニル-C₁～3アルキレン、5～6員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{f3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{j3}、及びNR^{c3}C(O)R^{b3}から選択され、前記C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、C₃～6シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、フェニル-C₁～3アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンが各々、独立してR³⁰から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換され、

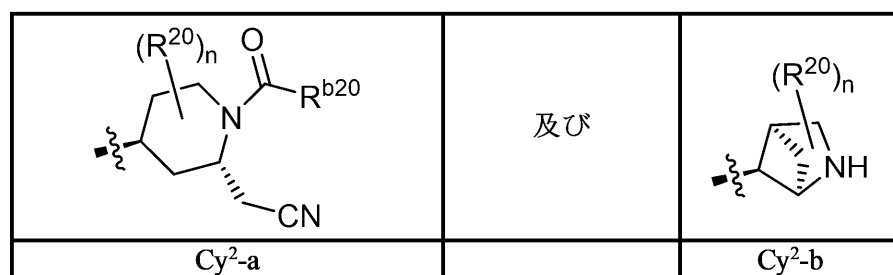
R⁵が、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及びOR^{a5}から選択され、前記C₁～3アルキル及びシクロプロピルが各々、独立してR^gから選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R⁶が、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、C₃～6シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、フェニル-C₁～3アルキレン、5～6員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a6}、及びC(O)NR^{c6}R^{d6}から選択され、前記C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、C₃～6シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、フェニル-C₁～3アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンが各々、独立してR⁶⁰から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R⁷が、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及びOR^{a7}から選択され、前記C₁～3アルキル及びシクロプロピルが各々、独立してR^gから選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy²が、以下から選択され、

【化4】



式中、nが、0、1、または2であり、

各R¹⁰が、独立して、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、及びS(O)₂R^{b10}から選択され、

各R²⁰が、独立して、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、ハロ、D、CN、及

び OR^{a20} から選択され、

各 R^{30} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から選択され、

10

各 R^{33} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{60} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

20

各 R^{61} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され、

R^{a1} が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a2} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

30

または同じN原子に結合している R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合している前記N原子とともに、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{j3} が、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

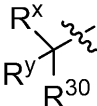
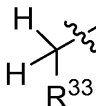
40

または同じN原子に結合している R^{c3} 及び R^{j3} が、それらが結合している前記N原子とともに、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{f3} が、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

50

R^{f3} が、以下から選択され、
【化 5】

	及び	
R^{B-a}		R^{B-b}

10

式中、 R^x が、H もしくは $C_1 \sim 2$ アルキルであり、 R^y が、 $C_1 \sim 2$ アルキルであるか、

または R^x 及び R^y が、それらが結合している C 原子とともに、3 員もしくは 4 員シクロアルキル基を形成し、

R^{a5} が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

R^{a7} が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a20} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

R^{b20} が、 NH_2 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

30

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} が、それらが結合している前記 N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

40

各 R^g が、独立して、D、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノから選択され、

但し、前記式 I の化合物が、

3-((1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-4-エトキシ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル))-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド以外であることを条件とする、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 3】

Y が、 CR^6 であり、

R^1 が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

R^2 が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキルが、独立して R^5 から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^1 が、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 6～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル及び 6～10 員ヘテロアリールが各々、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに独立して N、O、及び S から選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10 員ヘテロアリール及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキシによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 6～10 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{10} から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換され、

10

R^3 が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

R^5 が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及びハロから選択され、

R^6 が、H、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～8 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され、前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～8 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

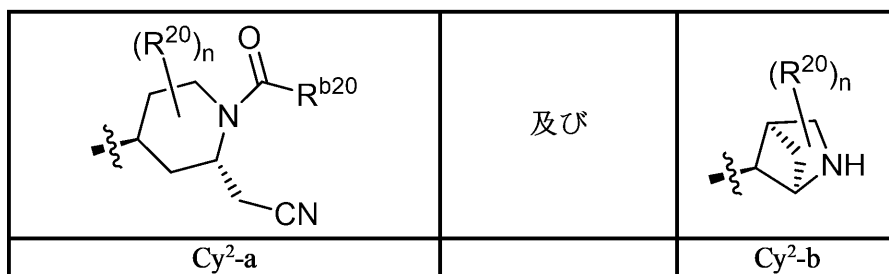
R^6 が、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim 3$ アルキルが、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、及び CN から選択され、

30

Cy^2 が、以下から選択され、

【化 6】



40

式中、n が、0、1、または 2 であり、

各 R^{10} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から選択され、

各 R^{20} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され、

各 R^{30} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアル

50

キル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a30}、C(O)R^{b30}、C(O)NR^{c30}R^{d30}、C(O)OR^{a30}、NR^{c30}R^{d30}、及びS(O)₂R^{b30}から選択され、前記C₁～₃アルキル、C₃～₆シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR³¹から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各R³¹が、独立して、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a31}、C(O)R^{b31}、C(O)NR^{c31}R^{d31}、C(O)OR^{a31}、NR^{c31}R^{d31}、及びS(O)₂R^{b31}から選択され、

各R⁶⁰が、独立して、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a60}、C(O)R^{b60}、C(O)NR^{c60}R^{d60}、NR^{c60}C(O)R^{b60}、C(O)OR^{a60}、NR^{c60}C(O)OR^{a60}、NR^{c60}R^{d60}、NR^{c60}S(O)₂R^{b60}、及びS(O)₂R^{b60}から選択され、前記C₁～₃アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR⁶¹から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各R⁶¹が、独立して、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a61}、及びNR^{c61}R^{d61}から選択され、

各R^{a2}が、独立して、H、C₁～₃アルキル、及びC₁～₃ハロアルキルから選択され、

各R^{b3}、R^{c3}、及びR^{d3}が、独立して、H、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、C₃～₆シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記C₁～₃アルキル、C₃～₆シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合しているR^{c3}及びR^{d3}が、それらが結合している前記N原子とともに、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a6}、R^{c6}、及びR^{d6}が、独立して、H、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、C₃～₆シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記C₁～₃アルキル、C₃～₆シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR⁶⁰から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各R^{a10}、R^{b10}、R^{c10}、及びR^{d10}が、独立して、H、C₁～₃アルキル、及びC₁～₃ハロアルキルから選択され、

各R^{a20}が、独立して、H、C₁～₃アルキル、及びC₁～₃ハロアルキルから選択され、

R^{b20}が、NH₂、C₁～₃アルキル、及びC₁～₃ハロアルキルから選択され、

各R^{a30}、R^{b30}、R^{c30}、及びR^{d30}が、独立して、H、C₁～₃アルキル、及びC₁～₃ハロアルキルから選択され、

各R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}、及びR^{d31}が、独立して、H、C₁～₃アルキル、及びC₁～₃ハロアルキルから選択され、

各R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}、及びR^{d60}が、独立して、H、C₁～₃アルキル、C₁～₃ハロアルキル、C₃～₆シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記C₁～₃アルキル、C₃～₆シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR⁶¹から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}が、それらが結合している前記N原子とともに、独立してR⁶¹から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} が、独立して、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^g が、独立して、 D 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択される、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

Y が、 CR^6 であり、

R^1 が、 H であり、

R^2 が、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、及び $-CH_2CH_2CN$ から選択され、

Cy^1 が、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 6～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 6～10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに独立して N 及び S から選択される 1 個の環形成ヘテロ原子を有し、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 6～10 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{10} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 が、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 が、 H 及びハロから選択され、

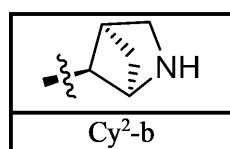
R^6 が、 H 、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～8 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 4～8 員ヘテロシクロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 が、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim 3$ アルキルが、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 が、ハロであり、

Cy^2 が、以下であり、

【化 7】



各 R^{10} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 D 、 CN 、及び OR^{a10} から選択され、

各 R^{30} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルが各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a31} 、及び $NR^{c31}R^{d31}$ から選択され、

各 R^{60} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及

び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、及び CN から選択され、

各 R^{a10} が、独立して、 H 及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} が、独立して、 H 及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} が、独立して、 H 及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} が、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} が、それらが結合している前記 N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

Y が、 CR^6 であり、

R^1 が、 H であり、

R^2 が、 $-CH_2CH_2CN$ であり、

Cy^1 が、フェニルであり、前記フェニルが、独立して R^{10} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 が、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 が、 H 及びハロから選択され、

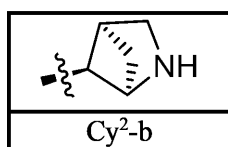
R^6 が、4～8 員ヘテロシクロアルキルから選択され、前記 4～8 員ヘテロシクロアルキルが、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 が、 $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキルが、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 が、ハロであり、

Cy^2 が、以下であり、

【化 8】



各 R^{10} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル及びハロから選択され、

各 R^{30} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、 D 、及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキルが、独立して R^{31} から選択される 1 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} が、 OR^{a31} であり、

各 R^{60} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員

ヘテロアリール、ハロ、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、及び $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ から選択され、前記 $C_1\sim_3$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} が、独立して、 $C_1\sim_3$ アルキル及びハロから選択され、

各 R^{c30} 及び R^{d30} が、独立して、H及び $C_1\sim_3$ アルキルから選択され、

各 R^{a31} が、独立して、H及び $C_1\sim_3$ アルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} が、独立して、H、 $C_1\sim_3$ アルキル、 $C_1\sim_3$ ハロアルキル、 $C_3\sim_6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim_3$ アルキル、 $C_3\sim_6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} が、それらが結合している前記N原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

Yが、 CR^6 であり、

R^1 が、Hであり、

R^2 が、 $-CH_2CH_2CN$ であり、

Cy^1 が、フェニルであり、前記フェニルが、独立して R^{10} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 が、H、メチル、フェニル、1, 2, 4-トリアゾリル、ピラジル、及びピリジルから選択され、前記メチル、フェニル、1, 2, 4-トリアゾリル、ピラジル、及びピリジルが各々、独立して R^{30} から選択される1, 2, または3個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 が、H及びクロロから選択され、

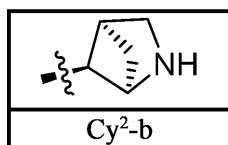
R^6 が、ピロリジニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-イルから選択され、前記ピロリジニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-イルが、独立して R^{60} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 が、 $C_1\sim_2$ アルキルから選択され、前記 $C_1\sim_2$ アルキルが、独立して R^{60} から選択される1もしくは2個の置換基で置換され、

R^7 が、フルオロであり、

Cy^2 が、以下であり、

【化9】



各 R^{10} が、独立して、メチル、フルオロ、及びクロロから選択され、

各 R^{30} が、独立して、メチル、フルオロ、D、及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、前記メチルが、独立して R^{31} から選択される1個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} が、 OR^{a31} であり、

各 R^{60} が、独立して、メチル、フルオロ、3-オキソモルホリニル、2-オキソピラジン-1(2H)-イル)、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、及び $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ から選択され、前記 3-オキソモルホリニル、及び 2-オキソピラジン-1(2H)-イル) が各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} が、独立して、メチル及びフルオロから選択され、

各 R^{c30} 及び R^{d30} が、独立して、H 及びメチルから選択され、

各 R^{a31} が、独立して、H 及びメチルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} が、独立して、H、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 C_{11} ハロアルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、及びチアゾリルから選択され、前記 $C_{1\sim2}$ アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、及びチアゾリルが各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} が、それらが結合している前記 N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されたアゼチジニル基を形成する、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

Y が、N または CR^6 であり、

R^1 が、H であり、

R^2 が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、CN、及び $-CH_2CH_2CN$ から選択され、

Cy^1 が、 $C_{6\sim10}$ アリール及び 6～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 6～10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに N 及び S から独立して選択される 1 個の環形成ヘテロ原子を有し、前記 $C_{6\sim10}$ アリール及び 6～10 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{10} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、及び OR^f3 から選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

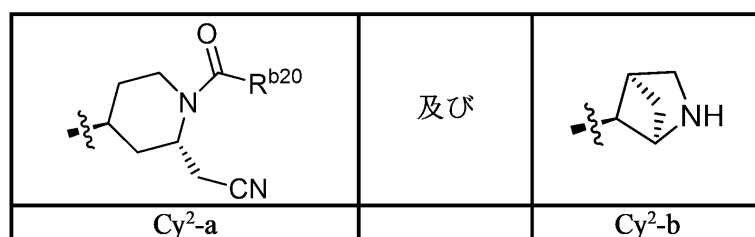
R^5 が、H であり、

R^6 が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^7 が、ハロであり、

Cy^2 が、以下から選択され、

【化 10】



10

20

30

40

50

各 R^{10} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、及び O から選択され、

各 R^{30} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルが各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、及び $NR^{c31}R^{d31}$ から選択され、

R^{33} が、 $C_{2\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び CN から選択され、前記 $C_{2\sim3}$ アルキル、4員ヘテロシクロアルキル、及び6員ヘテロシクロアルキルが各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{60} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ から選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルが各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及びハロから選択され、

R^{f3} が、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキルであるか、または

R^{f3} が、以下から選択され、

【化11】



式中、 R^x が、 H もしくは $C_{1\sim2}$ アルキルであり、 R^y が、 $C_{1\sim2}$ アルキルであり、各 R^{a10} が、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

R^{b20} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{c30} 及び R^{d30} が、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{c31} 及び R^{d31} が、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{c60} 及び R^{d60} が、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルが各々、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} が、それらが結合している前記 N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員もしくは5員ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

Y が、 CR^6 であり、

R^1 が、 H であり、

R^2 が、 CN によって置換されている $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

Cy¹が、独立してR¹⁰から選択される1または2個の置換基で置換されたフェニルであり、各R¹⁰が、独立して、ハ口であり、

R³が、-CH₃、-CH(CH₃)-OH、及び-C(CH₃)₂OHで置換された6員ヘテロアリールから選択され、

R⁵が、Hであり、

R⁶が、-6員ヘテロシクロアルキル-C(O)R^{b60}、-CH(CH₃)-R⁶⁰、及び-CH(CH₃)-NHC(O)R^{b60}から選択され、

R⁷が、ハ口であり、

Cy²が、

【化12】

10



であり、

R⁶⁰が、6員ヘテロシクロアルキルであり、

R^{b60}が、R⁶¹で置換されているC₃~₄シクロアルキルであり、

R⁶¹が、ハ口である、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項9】

Yが、Nである、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

Yが、CR⁶である、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R¹が、Hである、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項12】

R²が、C₁~₃アルキル、ハ口、CN、及び-CH₂CH₂CNから選択される、請求項1~3及び9~11のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

Cy¹が、C₃~₁₀シクロアルキル、C₆~₁₀アリール、及び6~10員ヘテロアリールから選択され、前記6~10員ヘテロアリールが、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN及びSから独立して選択される1個の環形成ヘテロ原子を有し、前記C₃~₁₀シクロアルキル、C₆~₁₀アリール、及び6~10員ヘテロアリールが各々、独立してR¹⁰から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換されている、請求項1~3及び9~12のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項14】

R³が、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハ口アルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、及びOR^{f3}から選択され、前記C₁~₃アルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールが各々、独立してR³⁰から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換されている、請求項1~3及び9~13のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R³が、H、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハ口アルキル、4~6員ヘテロシクロアルキ

50

ル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換されている、請求項 1～3 及び 9～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R^5 が、H である、請求項 1～3 及び 9～15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

R^6 が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換されている、請求項 1～3 及び 9～16 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 18】

R^6 が、H、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～8 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 4～8 員ヘテロシクロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 が、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim 3$ アルキルが、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されている、請求項 1～3 及び 9～17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 19】

R^7 が、ハロである、請求項 1～3 及び 9～18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

Cy^2 が、 $Cy^2 - a$ である、請求項 1～3 及び 9～19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

Cy^2 が、 $Cy^2 - b$ である、請求項 1～3 及び 9～20 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

n が、0 である、請求項 1～3 及び 9～21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 23】

n が、1 である、請求項 1～3 及び 9～22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

各 R^{10} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、及び OR^{a10} から選択される、請求項 1～3 及び 9～23 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

各 R^{20} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、及び CN から選択される、請求項 1～3 及び 9～24 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 26】

各 R^{30} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルが各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換されている、請求項 1～3 及び 9～25 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 27】

各 R^{31} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 R^{31} 、及び $NR^{c31}R^{d31}$ から選択される、請求項 1～3 及び 9～26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R^{33} が、 $C_{2\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び CN から選択され、前記 $C_{2\sim3}$ アルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、及び 6 員ヘテロシクロアルキルが各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換されている、請求項 1～3 及び 9～27 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 29】

各 R^{60} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、ハロ、 D 、 CN 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2R^b$ から選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルが各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換されている、請求項 1～3 及び 9～28 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 30】

各 R^{61} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及びハロから選択される、請求項 1～3 及び 9～29 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

R^{f3} が、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキルである、請求項 1、2、及び 9～30 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R^{f3} が、 R^{f3-a} である、請求項 1、2、及び 9～30 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

R^{f3} が、 R^{f3-b} である、請求項 1、2、及び 9～30 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 34】

R^x が、 H である、請求項 1、2、9～30、32、及び 33 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

R^x が、 $C_{1\sim2}$ アルキルである、請求項 1、2、9～30、32、及び 33 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 36】

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d が、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルが各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

40

同じ N 原子に結合している任意の R^c 及び R^d が、それらが結合している前記 N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項 1～5 及び 9～35 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】

前記式 I の化合物が、

50

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (7 - クロロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (5, 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (6 - フルオロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - ((1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン、

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 2, 8 - ジメチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル、

1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (8 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 8 - カルボニトリル、

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((3 - オキソモルホリノ) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル、

3 - (7 - (ベンゾ [b] チオフエン - 3 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 4 - ((S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H

10

20

30

40

50

ーピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル)-N, N-ジメチルプロパンアミド、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-メチル-2-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-7-(2, 3-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-4-エトキシ-6-フルオロ-2-((4-イソプロピル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((3-オキソモルホリノ)メチル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-4-エトキシ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-(1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(1-((エンド)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-2-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(2-(3-(アゼチジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-7-(7, 8-ジフルオロナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(2-(3-(アゼチジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-7-(6, 7-ジフルオロナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

1-(1-((2S, 4S)-1-アセチル-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル、

8-(1-((2S, 4S)-1-アセチル-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-7-イル)-1-ナ

10

20

30

40

50

フトニトリル、

8 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、及び

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 38】

前記式 I の化合物が、

(2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキサミド、及び

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 39】

前記式 I の化合物が、

メチル (1 S, 3 R, 5 S) - 3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキシレート、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (5 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロインドリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

8 - (2 - ((R) - 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5

10

20

30

40

50

S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボニトリル、

5 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 4 - イル) - N - メチルピコリンアミド、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

10

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

20

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

エチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

30

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチル - d 3) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

40

5 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 4 - イル) - N - メチルピコリンアミド、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキ

50

ソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニ
トリル、

3 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 5 -
イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (5 - メチル
ピラジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H -
ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

メチル (1 R , 3 R , 5 R) - 3 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ
[2 . 1 . 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2 , 3 - ジク
ロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フル
オロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3 . 1 .
0] ヘキサン - 2 - カルボキシレート、

10

3 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 5 -
イル) - 2 - ((1 R , 3 R , 5 R) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 2 - アザビ
シクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) - 7 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 -
フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニト
リル、及び

3 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 5 -
イル) - 7 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキ
シプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジ
ン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 8 - イル) プ
ロパンニトリル、

20

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 40】

前記式 I の化合物が、

メチル (2 R , 4 S) - 2 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ [2 .
1 . 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2 , 3 - ジクロロフ
ェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン -
3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 4 - フルオロピロリジ
ン - 1 - カルボキシレート、

メチル (2 R , 5 R) - 2 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ [2 .
1 . 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2 , 3 - ジクロロフ
ェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン -
3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン
- 1 - カルボキシレート、

30

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1
] ヘキサン - 5 - イル) - 3 - クロロ - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2 , 3 - ジク
ロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリ
ジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 -
カルボキシレート、

4 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 5 -
イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ
- 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロ
ロ [3 , 2 - c] キノリン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド、

40

メチル ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 .
1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2 , 3 - ジクロロフェニ
ル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 2 - イル) エ
チル) カルバメート、

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1]
ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2 , 3 - ジクロロフェニル)
- 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル

50

) - 2, 2-ジフルオロアセトアミド、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチル) - 2, 2-ジフルオロアセトアミド、

(2S) - N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチル) シクロプロパンスルホンアミド、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチル) チアゾール-4-カルボキサミド、及び

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチル) - N-メチルシクロプロパンカルボキサミド、

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項41】

前記式Iの化合物が、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (1-ヒドロキシエチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチル) - 1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド、

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (1-ヒドロキシエチル) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - (1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル) - 2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - (1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル) - 2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) - 4 - (1-ヒドロキシエチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - (1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル) - 2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) - 4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (1-ヒドロキシエチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチル) - 1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (1-ヒドロキシエチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリ

10

20

30

40

50

ン-2-イル)エチル)-1-フルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-(2, 6-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イル)エチル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル、

N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)エチル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)エチル)ピリダジン-3-カルボキサミド、

N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)エチル)-3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボキサミド、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-2-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)エチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル、

5-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-4-イル)-N, N-ジメチルピコリンアミド、及び

メチル(2R)-2-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート、

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項42】

請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項43】

KRAS活性を阻害する方法であって、請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項42に記載の組成物を、KRASと接触させることを含む、前記方法。

【請求項44】

前記接触させることが、前記化合物を患者に投与することを含む、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

KRAS相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、治療有効量の請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項42に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項46】

G12D変異を有するKRASタンパク質を阻害することに関連する疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、治療有効量の請求項1～41のいずれ

10

20

30

40

50

か 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 4 2 に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 4 7】

患者においてがんを治療するための方法であって、前記患者に、治療有効量の請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 4 2 に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 4 8】

前記がんが、癌腫、血液癌、肉腫、及び膠芽細胞腫から選択される、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記血液癌が、骨髄増殖性新生物、骨髄異形成症候群、慢性及び若年性の骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、及び多発性骨髄腫から選択される、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記癌腫が、膵臓、大腸、肺、膀胱、胃、食道、乳房、頭頸部、子宮頸部、皮膚、及び甲状腺の癌腫から選択される、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記疾患または障害が、免疫学的または炎症性障害である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記免疫学的または炎症性障害が、K R A S の体細胞変異によって引き起こされる R a s 関連リンパ増殖性障害及び若年性骨髄単球性白血病である、請求項 5 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、その内容全体が参照によりそれらの全体で本明細書に組み込まれる、2 0 2 1 年 1 0 月 1 4 日に米国仮出願第 6 3 / 2 5 5 , 6 1 0 号、2 0 2 1 年 1 1 月 1 5 日に米国仮出願第 6 3 / 2 7 9 , 4 6 4 号、2 0 2 2 年 4 月 2 0 日に米国仮出願第 6 3 / 3 6 3 , 2 7 0 号、及び 2 0 2 2 年 7 月 1 5 日に米国仮出願第 6 3 / 3 6 8 , 5 6 3 号の優先権を主張するものである。

【0 0 0 2】

本開示は、化合物ならびにそれらの組成物及び使用の方法を提供する。本化合物は、K R A S 活性を調節し、がんを含む種々の疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0 0 0 3】

R a s タンパク質は、増殖因子及び種々の細胞外刺激によって活性化される低分子量 G T P a s e のファミリーの一部である。R a s ファミリーは、細胞の増殖、遊走、生存及び分化に関与する細胞内シグナル伝達経路を調節する。細胞膜での R A S タンパク質の活性化は、重要なエフェクターの結合と、R A F 及び P I 3 K キナーゼ経路を含む細胞内の細胞内シグナル伝達経路のカスケードの開始とをもたらす。R A S における体細胞変異が、制御されていない細胞増殖及び悪性形質転換を生じ得る一方で、R A S タンパク質の活性化は、正常細胞では厳密に調節されている (S i m a n s h u , D . e t a l . C e l l 1 7 0 . 1 (2 0 1 7) : 1 7 - 3 3) 。

【0 0 0 4】

R a s ファミリーは、3 つのメンバー：K R A S 、N R A S 、及び H R A S で構成される。R A S 変異がんは、ヒトがんの約 2 5 % を占める。K R A S が、最も頻繁に変異するアイソフォームであり、すべての R A S 変異の 8 5 % を占める一方で、N R A S 及び H R A S は、それぞれ、すべての R a s 変異がんの 1 2 % 及び 3 % に変異が認められる (S i m a n s h u , D . e t a l . C e l l 1 7 0 . 1 (2 0 1 7) : 1 7 - 3 3) 。K R A S 変異は、上位 3 つの最も致死的ながんの種類：膵臓 (9 7 %) 、大腸 (4 4 %) 、

及び肺（３０％）の間で広く見られる（Cox, A. D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51）。RAS変異の大部分は、アミノ酸残基12、13、及び61で発生する。特定の変異の頻度は、RAS遺伝子アイソフォーム間で異なり、G12及びQ61の変異は、それぞれKRAS及びNRASにおいて優勢であるが、G12、G13及びQ61の変異は、HRASにおいて最も頻繁である。さらに、RASアイソフォームにおける変異のスペクトルは、がんの種類間で異なる。例えば、KRASのG12D変異は、膵臓癌（５１％）、次いで大腸腺癌（４５％）及び肺癌（１７％）において優勢である一方で、KRASのG12V変異は、膵臓癌（３０％）、次いで大腸腺癌（２７％）及び肺腺癌（２３％）に関連する（Cox, A. D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51）。対照的に、KRASのG12C変異は、肺腺癌の１１～１６％を含む非小細胞肺癌（NSCLC）、ならびに膵臓腺癌及び大腸腺癌の２～５％において優勢である（Cox, A. D. et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13:828-51）。数百のがん細胞株にわたるゲノム研究は、KRAS変異を有するがん細胞が、細胞の増殖及び生存のためにKRAS機能に高度に依存していることを実証している（McDonald, R. et al. Cell 170 (2017):577-592）。発がん性ドライバーとしての変異型KRASの役割は、変異型KRASが動物モデルにおける初期腫瘍の発症及び維持に必要であることを示す広範なインビボ実験的証拠によってさらに支持されている（Cox, A. D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51）。

10

20

【０００５】

まとめると、これらの知見は、KRAS変異がヒトがんにおいて重要な役割を担い、したがって、変異KRASを標的とする阻害剤の開発は、KRAS変異を特徴とする疾患の臨床治療において有用であり得ることを示唆する。

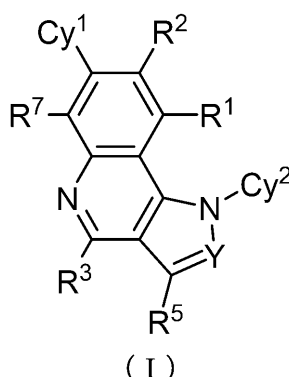
【発明の概要】

【０００６】

本開示は特に、式Ⅰの化合物、

【化１】

30



40

またはその薬学的に許容される塩を提供するものであり、式中、構成変数は本明細書で定義されている。

【０００７】

本開示はさらに、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体もしくは賦形剤と、を含む、薬学的組成物を提供する。

【０００８】

本開示はさらに、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与するこ

50

とを含む、K R A S 活性を阻害する方法を提供する。本開示はまた、治療に使用するための薬物の製造における本明細書に記載される化合物の使用も提供する。本開示はまた、治療に使用するための本明細書に記載される化合物も提供する。

【 0 0 0 9 】

本開示はさらに、治療有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、患者において疾患または障害を治療する方法を提供する。

【 発明を実施するための形態 】

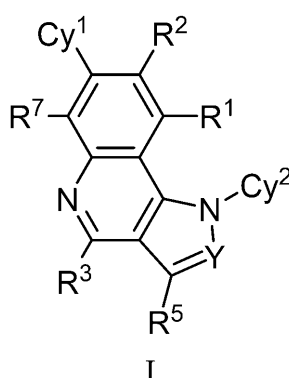
【 0 0 1 0 】

化合物

一態様では、式 (I) :

10

【 化 2 】



20

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Y が、N または C R⁶ であり、

R¹ が、H、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び O R^{a1} から選択され、当該 C₁~3 アルキル及びシクロプロピルが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

30

R² が、H、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、4~6 員ヘテロシクロアルキル-C₁~3 アルキレン、フェニル-C₁~3 アルキレン、5~6 員ヘテロアリール-C₁~3 アルキレン、ハロ、D、CN、及び O R^{a2} から選択され、当該 C₁~3 アルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、4~6 員ヘテロシクロアルキル-C₁~3 アルキレン、フェニル-C₁~3 アルキレン、5~6 員ヘテロアリール-C₁~3 アルキレンが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy¹ が、C₃~10 シクロアルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び 6~10 員ヘテロアリールから選択され、4~10 員ヘテロシクロアルキル及び 6~10 員ヘテロアリールが各々、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに独立して N、O、及び S から選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、6~10 員ヘテロアリール及び 4~10 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、C₃~10 シクロアルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び 6~10 員ヘテロアリールが各々、独立して R¹⁰ から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換され、

40

R³ が、H、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、C₃~6 シクロアルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、C₃~6 シクロアルキ

50

ル-C₁~₃アルキレン、4~6員ヘテロシクロアルキル-C₁~₃アルキレン、フェニル-C₁~₃アルキレン、5~6員ヘテロアリール-C₁~₃アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{f3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{j3}、及びNR^{c3}C(O)R^{b3}から選択され、当該C₁~₃アルキル、C₃~₆シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、C₃~₆シクロアルキル-C₁~₃アルキレン、4~6員ヘテロシクロアルキル-C₁~₃アルキレン、フェニル-C₁~₃アルキレン、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~₃アルキレンが各々、独立してR³⁰から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換され、

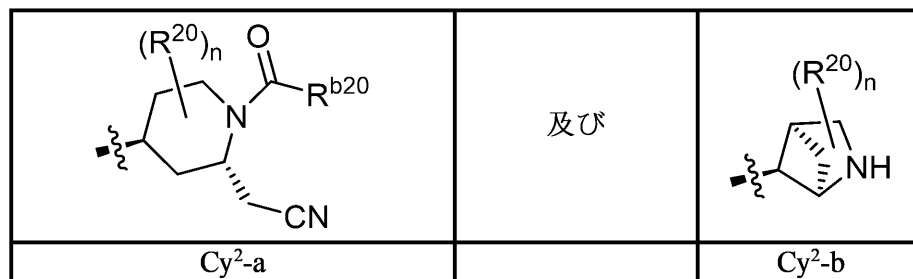
R⁵が、H、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及びOR^{a5}から選択され、当該C₁~₃アルキル及びシクロプロピルが各々、独立してR^gから選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R⁶が、H、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル、C₃~₆シクロアルキル、4~9員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、C₃~₆シクロアルキル-C₁~₃アルキレン、4~6員ヘテロシクロアルキル-C₁~₃アルキレン、フェニル-C₁~₃アルキレン、5~6員ヘテロアリール-C₁~₃アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a6}、及びC(O)NR^{c6}R^{d6}から選択され、当該C₁~₃アルキル、C₃~₆シクロアルキル、4~9員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、C₃~₆シクロアルキル-C₁~₃アルキレン、4~6員ヘテロシクロアルキル-C₁~₃アルキレン、フェニル-C₁~₃アルキレン、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~₃アルキレンが各々、独立してR⁶⁰から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R⁷が、H、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及びOR^{a7}から選択され、当該C₁~₃アルキル及びシクロプロピルが各々、独立してR^gから選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy²が、以下から選択され、

【化3】



式中、nが、0、1、または2であり、

各R¹⁰が、独立して、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、及びS(O)₂R^{b10}から選択され、

各R²⁰が、独立して、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル、ハロ、D、CN、及びOR^{a20}から選択され、

各R³⁰が、独立して、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル、C₃~₆シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a30}、C(O)R^{b30}、C(O)NR^{c30}R^{d30}、C(O)OR^{a30}、NR^{c30}R^{d30}、及びS(O)₂R^{b30}から選択され、当該C₁~₃アルキル、C₃~₆シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5~6員ヘテロアリールが各々、独立してR³¹から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置

換され、

各 R^{31} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から選択され、

各 R^{33} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{60} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され、

R^{a1} が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a2} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} が、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{j3} が、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している R^{c3} 及び R^{j3} が、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{f3} が、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^{f3} が、以下から選択され、

10

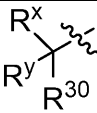
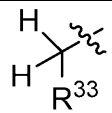
20

30

40

50

【化 4】

	及び	
R ^B -a		R ^B -b

式中、R^xが、HもしくはC₁～2アルキルであり、R^yが、C₁～2アルキルであるか 10

、
またはR^x及びR^yが、それらが結合しているC原子とともに、3員もしくは4員シクロアルキル基を形成し、

R^{a5}が、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^{a6}、R^{c6}、及びR^{d6}が、独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR⁶⁰から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^{a7}が、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、 20

各R^{a10}、R^{b10}、R^{c10}、及びR^{d10}が、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^{a20}が、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

R^{b20}が、NH₂、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^{a30}、R^{b30}、R^{c30}、及びR^{d30}が、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}、及びR^{d31}が、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}、及びR^{d60}が、独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR⁶¹から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、 30

または同じN原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}が、それらが結合しているN原子とともに、独立してR⁶¹から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a61}、R^{c61}、及びR^{d61}が、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^gが、独立して、D、OH、CN、ハロ、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₁～3アルコキシ、C₁～3ハロアルコキシ、アミノ、C₁～3アルキルアミノ、及びジ(C₁～3アルキル)アミノから選択され、 40

但し、式Iの化合物が、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-4-エトキシ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド以外であることを条件とする、化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0011】

式I、またはその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 50

Y は、N または CR^6 であり、

R^1 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a1} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^2 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

10

Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 6～10 員ヘテロアリールから選択され、4～10 員ヘテロシクロアルキル及び 6～10 員ヘテロアリールは各々、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに独立して N、O、及び S から選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10 員ヘテロアリール及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 6～10 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{10} から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

R^3 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{f3} 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{j3}$ 、及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び 5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

30

R^5 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a5} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^6 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～8 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～8 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び 5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

40

R^7 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a7} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^2 は、以下から選択され、

50

【化 5】



10

式中、 n は、0、1、または2であり、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から選択され、

各 R^{20} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

20

各 R^{31} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から選択され、

各 R^{33} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

30

各 R^{60} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

40

各 R^{61} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され、

R^{a1} は、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a2} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR

50

R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している R^{c3} 及び R^{d3} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

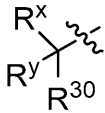
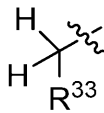
R^{j3} は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している R^{c3} 及び R^{j3} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{f3} は、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^{f3} は、以下から選択され、

【化 6】

	及び	
R^{3-a}		R^{3-b}

式中、 R^x は、H もしくは $C_{1\sim2}$ アルキルであり、 R^y は、 $C_{1\sim2}$ アルキルであるか、

または R^x 及び R^y は、それらが結合している C 原子とともに、3 員もしくは 4 員シクロアルキル基を形成し、

R^{a5} は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^{a7} は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a20} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

R^{b20} は、 NH_2 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5

～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、
4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} か
ら選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合してい
るN原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的
に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$
ハロアルキルから選択され、

各 R^g は、独立して、D、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキ
ル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノ、及
びジ($C_1 \sim 3$ アルキル)アミノから選択され、

10

但し、式Iの化合物が、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-
イル)-8-(2-シアノエチル)-4-エトキシ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキ
シナフタレン-1-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-N, N
-ジメチルプロパンアミド以外であることを条件とする。

[0012]

式I、またはその薬学的に許容される塩の一実施形態では、

Yは、 CR^6 であり、

R^1 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

20

R^2 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2}
から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^g から選択される1または2個の置
換基で任意選択的に置換され、

Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ ア
リール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル
及び6～10員ヘテロアリールは各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに独立
してN、O、及びSから選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、
6～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オ
キソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル
、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び6～10員ヘテロアリー
ルは各々、独立して R^{10} から選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的
に置換され、

30

R^3 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～
6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、C(
O)NR^{c3}R^{d3}、及びNR^{c3}C(O)R^{b3}から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、
 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテ
ロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選
択的に置換され、

R^5 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及びハロから選択され、

R^6 は、H、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～8員ヘテロシク
ロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及びC(O)
NR^{c6}R^{d6}から選択され、当該 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～8員ヘテロシク
ロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選
択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

40

R^6 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^{60} から
選択される1もしくは2個の置換基で置換され、

R^7 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、及びCNから選択され、

Cy^2 は、以下から選択され、

50

【化 7】



10

式中、 n は、0、1、または2であり、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から選択され、

各 R^{20} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

20

各 R^{31} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から選択され、

各 R^{60} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

30

各 R^{61} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され、

各 R^{a2} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

40

または同じN原子に結合している R^{c3} 及び R^{d3} は、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

50

各 R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a20} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

R^{b20} は、 NH_2 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^g は、独立して、D、CN、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択される。

【0013】

式I、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

Yは、 CR^6 であり、

R^1 は、Hであり、

R^2 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、及び $-CH_2CH_2CN$ から選択され、

Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、及び6～10員ヘテロアリアルから選択され、6～10員ヘテロアリアルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに独立してN及びSから選択される1個の環形成ヘテロ原子を有し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、及び6～10員ヘテロアリアルは各々、独立して R^1 から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 は、H及びハロから選択され、

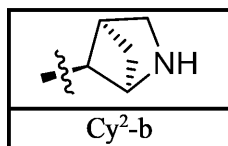
R^6 は、H、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該4～8員ヘテロシクロアルキル及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{60} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される1もしくは2個の置換基で置換され、

R^7 は、ハロであり、

Cy^2 は、以下であり、

【化 8】



各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a10} から選択され、 10

各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a31} 、及び $NR^{c31}R^{d31}$ から選択され、

各 R^{60} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、 20

各 R^{61} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、及びCNから選択され、

各 R^{a10} は、独立して、H及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} は、独立して、H及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} は、独立して、H及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、 30

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0014】 40

式I、またはその薬学的に許容される塩のさらに別の実施形態では、

Yは、 CR^6 であり、

R^1 は、Hであり、

R^2 は、 $-CH_2CH_2CN$ であり、

Cy^1 は、フェニルであり、フェニルは、独立して R^{10} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、 R^{30} から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換され、

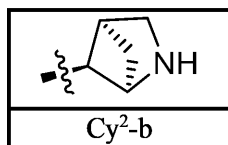
R^5 は、H及びハロから選択され、 50

R^6 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 5～9 員ヘテロシクロアルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 5～9 員ヘテロシクロアルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^7 は、ハ口であり、

Cy^2 は、以下であり、

【化 9】



10

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル及びハ口から選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハ口、OH、及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^{31} から選択される 1 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} は、独立して、OH、 $O(C_1 \sim 3$ アルキル)、及び $N(C_1 \sim 3$ アルキル)₂ から選択され、

20

各 R^{60} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、ハ口、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、及び $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル及びハ口から選択され、

各 R^{c30} 及び R^{d30} は、独立して、H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハ口アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

30

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0015】

式 I、またはその薬学的に許容される塩のなお別の実施形態では、

Y は、 CR^6 であり、

R^1 は、H であり、

40

R^2 は、 $-CH_2CH_2CN$ であり、

Cy^1 は、フェニルであり、フェニルは、独立して R^{10} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

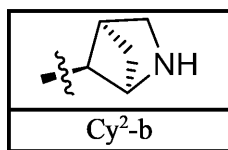
R^3 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 は、H 及びハ口から選択され、

R^6 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 6～9 員縮合ヘテロシクロアルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 6～9 員縮合ヘテロシクロアルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

50

R^7 は、ハ口であり、
 Cy^2 は、以下であり、
 【化 10】



10

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル及びハ口から選択され、
 各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハ口、OH、及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^{31} から選択される 1 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} は、独立して、OH、 $O(C_1 \sim 3$ アルキル)、及び $N(C_1 \sim 3$ アルキル)₂ から選択され、

各 R^{60} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、ハ口、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、及び $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

各 R^{61} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル及びハ口から選択され、

各 R^{c30} 及び R^{d30} は、独立して、H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハ口アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

30

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0016】

式 I、またはその薬学的に許容される塩のさらに別の実施形態では、

Y は、 CR^6 であり、

R^1 は、H であり、

R^2 は、 $-CH_2CH_2CN$ であり、

Cy^1 は、フェニルであり、フェニルは、独立して R^{10} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

40

R^3 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 は、H 及びハ口から選択され、

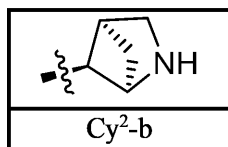
R^6 は、4～8 員ヘテロシクロアルキルから選択され、当該 4～8 員ヘテロシクロアルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 は、ハ口であり、

50

Cy² は、以下であり、
【化 1 1】



10

各 R¹⁰ は、独立して、C₁～3 アルキル及びハロから選択され、

各 R³⁰ は、独立して、C₁～3 アルキル、ハロ、D、及び C(O)NR^{c30}R^{d30} から選択され、当該 C₁～3 アルキルは、独立して R³¹ から選択される 1 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R³¹ は、OR^{a31} であり、

各 R⁶⁰ は、独立して、C₁～3 アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、C(O)R^{b60}、C(O)NR^{c60}R^{d60}、NR^{c60}C(O)R^{b60}、C(O)OR^{a60}、NR^{c60}C(O)OR^{a60}、及び NR^{c60}S(O)₂R^{b60} から選択され、当該 C₁～3 アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R⁶¹ から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

各 R⁶¹ は、独立して、C₁～3 アルキル及びハロから選択され、

各 R^{c30} 及び R^{d30} は、独立して、H 及び C₁～3 アルキルから選択され、

各 R^{a31} は、独立して、H 及び C₁～3 アルキルから選択され、

各 R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}、及び R^{d60} は、独立して、H、C₁～3 アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₃～6 シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 C₁～3 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R⁶¹ から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R⁶¹ から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

30

【0017】

式 I、またはその薬学的に許容される塩のなお別の実施形態では、

Y は、CR⁶ であり、

R¹ は、H であり、

R² は、-CH₂CH₂CN であり、

Cy¹ は、フェニルであり、フェニルは、独立して R¹⁰ から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R³ は、H、メチル、フェニル、1, 2, 4-トリアゾリル、ピラジル、及びピリジルから選択され、当該メチル、フェニル、1, 2, 4-トリアゾリル、ピラジル、及びピリジルは各々、独立して R³⁰ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

40

R⁵ は、H 及びクロロから選択され、

R⁶ は、ピロリジニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び 5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-イルから選択され、当該ピロリジニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び 5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-イルは、独立して R⁶⁰ から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R⁶ は、C₁～2 アルキルから選択され、当該 C₁～2 アルキルは、独立して R⁶⁰ から

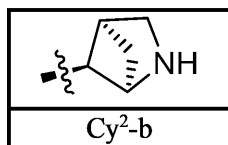
50

選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 は、フルオロであり、

Cy^2 は、以下であり、

【化 12】



10

各 R^{10} は、独立して、メチル、フルオロ、及びクロロから選択され、

各 R^{30} は、独立して、メチル、フルオロ、D、及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該メチルは、独立して R^{31} から選択される 1 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} は、 OR^{a31} であり、

各 R^{60} は、独立して、メチル、フルオロ、3-オキソモルホリニル、2-オキソピラジン-1(2H)-イル、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、及び $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ から選択され、当該 3-オキソモルホリニル、及び 2-オキソピラジン-1(2H)-イルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

各 R^{61} は、独立して、メチル及びフルオロから選択され、

各 R^{c30} 及び R^{d30} は、独立して、H 及びメチルから選択され、

各 R^{a31} は、独立して、H 及びメチルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 ハロアルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、及びチアゾリルから選択され、当該 $C_1 \sim 2$ アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、及びチアゾリルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか

30

、
または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されたアゼチジニル基を形成する。

【0018】

式 I、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

Y は、N または CR^6 であり、

R^1 は、H であり、

R^2 は、 $-CH_2CH_2CN$ であり、

Cy^1 は、 $C_6 \sim 10$ アリールまたは 6 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $C_6 \sim 10$ アリール及び 6 ~ 10 員ヘテロアリールは、独立して R^{10} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

40

R^3 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、及び OR^{f3} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、フェニル、及び 5 ~ 6 員ヘテロアリールは各々、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 は、H 及びハロから選択され、

R^6 は、H、ピリジニル、ピロリジニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び 5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-イルから選択され、当該ピロリジニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び 5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-イルは、独立して R^{60} から選択される

50

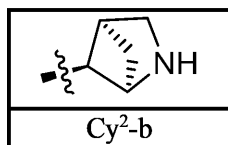
1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 2$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 は、ハロであり、

Cy^2 は、以下であり、

【化 13】



10

各 R^{10} は、独立して、メチル及びハロから選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、 CN 、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

各 R^{31} は、 OR^{a31} であり、

各 R^{60} は、独立して、メチル、ハロ、3-オキソモルホリニル、2-オキソピラジン-1(2H)-イル)、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、及び $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ から選択され、当該 3-オキソモルホリニル、及び 2-オキソピラジン-1(2H)-イル) は各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} は、独立して、メチル及びハロから選択され、

R^{f3} は、 R^{f3-a} であり、

30

各 R^{c30} 及び R^{d30} は、独立して、H 及びメチルから選択され、

各 R^{a31} は、独立して、H 及びメチルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 ハロアルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、及びチアゾリルから選択され、当該 $C_1 \sim 2$ アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、及びチアゾリルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されたアゼチジニル基を形成する。

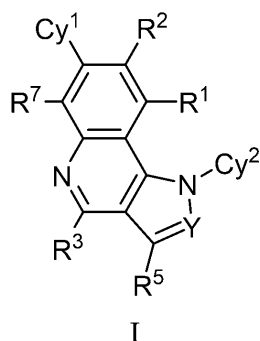
40

【0019】

別の態様では、式 I の化合物：

50

【化 1 4】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Y が、N または C R⁶ であり、

R¹ が、H、C₁～3 アルキル、C₁～3 ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び O R^{a 1} から選択され、当該 C₁～3 アルキル及びシクロプロピルが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

R² が、H、C₁～3 アルキル、C₁～3 ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、4～6 員ヘテロシクロアルキル-C₁～3 アルキレン、フェニル-C₁～3 アルキレン、5～6 員ヘテロアリール-C₁～3 アルキレン、ハロ、D、CN、及び O R^{a 2} から選択され、当該 C₁～3 アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、4～6 員ヘテロシクロアルキル-C₁～3 アルキレン、フェニル-C₁～3 アルキレン、5～6 員ヘテロアリール-C₁～3 アルキレンが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy¹ が、C₃～10 シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び 6～10 員ヘテロアリールから選択され、4～10 員ヘテロシクロアルキル及び 6～10 員ヘテロアリールが各々、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに独立して N、O、及び S から選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10 員ヘテロアリール及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、C₃～10 シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び 6～10 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{1 0} から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換され、

30

R³ が、H、C₁～3 アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₃～6 シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～6 シクロアルキル-C₁～3 アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル-C₁～3 アルキレン、フェニル-C₁～3 アルキレン、5～6 員ヘテロアリール-C₁～3 アルキレン、ハロ、D、CN、O R^{f 3}、C(O) N R^{c 3} R^{d 3}、N R^{c 3} R^{j 3}、及び N R^{c 3} C(O) R^{b 3} から選択され、当該 C₁～3 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～6 シクロアルキル-C₁～3 アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル-C₁～3 アルキレン、フェニル-C₁～3 アルキレン、及び 5～6 員ヘテロアリール-C₁～3 アルキレンが各々、独立して R^{3 0} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

40

R⁵ が、H、C₁～3 アルキル、C₁～3 ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び O R^{a 5} から選択され、当該 C₁～3 アルキル及びシクロプロピルが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R⁶ が、H、C₁～3 アルキル、C₁～3 ハロアルキル、C₃～6 シクロアルキル、4～

50

8員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^7 が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a7} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及びシクロプロピルが各々、独立して R^8 から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^2 が、以下から選択され、

【化15】



式中、 n が、0、1、または2であり、

各 R^{10} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から選択され、

各 R^{20} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され、

各 R^{30} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から選択され、

各 R^{33} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{60} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、及び $S(O)_2$

R^{b60} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 O R^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され、

R^{a1} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a2} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している R^{c3} 及び R^{d3} が、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

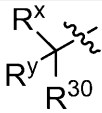
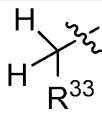
R^{j3} が、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している R^{c3} 及び R^{j3} が、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{f3} が、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^{f3} が、以下から選択され、

【化 16】

	及び	
R^{B-a}		R^{B-b}

式中、 R^x が、H もしくは $C_{1\sim2}$ アルキルであり、 R^y が、 $C_{1\sim2}$ アルキルであるか、

または R^x 及び R^y が、それらが結合している C 原子とともに、3 員もしくは 4 員シクロアルキル基を形成し、

R^{a5} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^{a7} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、
各 R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、
及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、
各 R^{a20} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

R^{b20} が、 NH_2 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、
各 R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、
及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、
各 R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、
及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、
各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} が、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^g が、独立して、D、OH、CN、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim3}$ アルキルアミノ、及びジ ($C_{1\sim3}$ アルキル) アミノから選択され、

但し、式Iの化合物が、

3-((1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-4-エトキシ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル))-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド以外であることを条件とする、化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

[0020]

式I、またはその薬学的に許容される塩の一実施形態では、

Yは、 CR^6 であり、

R^1 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a1} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^2 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^1 は、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び6～10員ヘテロアリールは各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに独立してN、O、及びSから選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び6～10員ヘテロアリー

ルは各々、独立して R^{10} から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び 5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a5} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^6 は、H、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～8 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され、当該 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～8 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び 5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは各々、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a7} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^2 は、以下から選択され、

【化 17】



式中、n は、0、1、または 2 であり、

各 R^{10} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から選択され、

各 R^{20} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$

、 $\text{NR}^{\text{c}30}\text{R}^{\text{d}30}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}30}$ から選択され、当該 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}31}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}31}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}31}\text{R}^{\text{d}31}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}31}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}31}\text{R}^{\text{d}31}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}31}$ から選択され、

各 R^{60} は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、ハロ、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}60}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}60}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}60}\text{R}^{\text{d}60}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}60}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}60}\text{R}^{\text{d}60}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}60}$ から選択され、当該 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}61}$ 、及び $\text{NR}^{\text{c}61}\text{R}^{\text{d}61}$ から選択され、

$\text{R}^{\text{a}1}$ は、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、及び $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 $\text{R}^{\text{a}2}$ は、独立して、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、及び $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され

、
各 $\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}3}$ は、独立して、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している $\text{R}^{\text{c}3}$ 及び $\text{R}^{\text{d}3}$ は、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

$\text{R}^{\text{a}5}$ は、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、及び $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 $\text{R}^{\text{a}6}$ 、 $\text{R}^{\text{c}6}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}6}$ は、独立して、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

$\text{R}^{\text{a}7}$ は、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、及び $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 $\text{R}^{\text{a}10}$ 、 $\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{R}^{\text{c}10}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}10}$ は、独立して、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、及び $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 $\text{R}^{\text{a}20}$ は、独立して、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、及び $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

$\text{R}^{\text{b}20}$ は、 NH_2 、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、及び $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 $\text{R}^{\text{a}30}$ 、 $\text{R}^{\text{b}30}$ 、 $\text{R}^{\text{c}30}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}30}$ は、独立して、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、及び $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 $\text{R}^{\text{a}31}$ 、 $\text{R}^{\text{b}31}$ 、 $\text{R}^{\text{c}31}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}31}$ は、独立して、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、及び $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 $\text{R}^{\text{a}60}$ 、 $\text{R}^{\text{b}60}$ 、 $\text{R}^{\text{c}60}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}60}$ は、独立して、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意の $\text{R}^{\text{c}60}$ 及び $\text{R}^{\text{d}60}$ は、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^g は、独立して、 D 、 OH 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノから選択される。

【0021】

式 I、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

Y は、 CR^6 であり、

R^1 は、 H であり、

R^2 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、及び $-CH_2CH_2CN$ から選択され、

Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 6～10 員ヘテロアリールから選択され、6～10 員ヘテロアリールは、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに独立して N 及び S から選択される 1 個の環形成ヘテロ原子を有し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 6～10 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{10} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 は、 H であり、

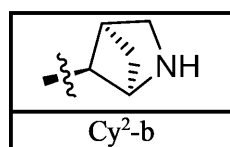
R^6 は、 H 、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～8 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 4～8 員ヘテロシクロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 は、ハロであり、

Cy^2 は、以下であり、

【化 18】



各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、及び OR^{a10} から選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a31} 、及び $NR^{c31}R^{d31}$ から選択され、

各 R^{60} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、 CN 、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、及び $NR^{c60}R^{d60}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは

各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、
各 R^{61} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、及び CN から選択され、

各 R^{a10} は、独立して、 H 及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} は、独立して、 H 及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} は、独立して、 H 及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及び $C_{3\sim6}$ シクロアルキルから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及び $C_{3\sim6}$ シクロアルキルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0022】

式 I、またはその薬学的に許容される塩のさらに別の実施形態では、

Y は、 CR^6 であり、

R^1 は、 H であり、

R^2 は、 $-CH_2CH_2CN$ であり、

Cy^1 は、フェニルであり、フェニルは、独立して R^{10} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 5～6 員ヘテロアリールは、独立して R^{30} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 は、 H であり、

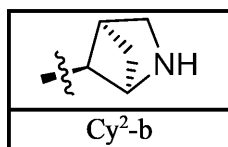
R^6 は、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 4～6 員ヘテロシクロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 は、ハロであり、

Cy^2 は、以下であり、

【化 19】



各 R^{10} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル及びハロから選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{31} から選択される 1 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} は、 OR^{a31} であり、

各 R^{60} は、独立して、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、及び $C(O)OR^{a60}$ から選択され、当該 4～6 員ヘテロシクロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル及びハロから選択され、
 各 R^{c30} 及び R^{d30} は、独立して、H 及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、
 各 R^{a31} は、独立して、H 及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、
 各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、
 及び $C_{3\sim6}$ シクロアルキルから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及び $C_{3\sim6}$ シクロアル
 キルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換
 されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合してい
 る N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的
 に置換された 4 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

10

【0023】

式 I、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

Y は、 CR^6 であり、

R^1 は、H であり、

R^2 は、 $-CH_2CH_2CN$ であり、

Cy^1 は、フェニルであり、フェニルは、独立して R^{10} から選択される 1 または 2 個
 の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、 $C_{1\sim3}$ アルキル及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 5～6 員ヘ
 テロアリールは、独立して R^{30} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置
 換され、

20

R^5 は、H であり、

R^6 は、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、
 当該 4～6 員ヘテロシクロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60}
 から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

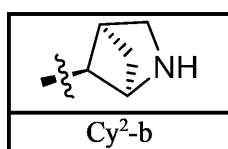
R^6 は、 $C_{1\sim3}$ アルキルであり、当該 $C_{1\sim3}$ アルキルは、独立して R^{60} から選択さ
 れる 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 は、ハロであり、

Cy^2 は、以下であり、

【化20】

30



各 R^{10} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル及びハロから選択され、
 各 R^{30} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から
 選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{31} から選択される 1 個の置換基で任意選択的に
 置換され、

40

各 R^{31} は、 OR^{a31} であり、

各 R^{60} は、独立して、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C
 $(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、及び $C(O)OR^{a60}$ から選択され、当
 該 4～6 員ヘテロシクロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} か
 ら選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル及びハロから選択され、

各 R^{c30} 及び R^{d30} は、独立して、H 及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

各 R^{a31} は、独立して、H 及び $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、

50

及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0024】

式 I、またはその薬学的に許容される塩のさらに別の実施形態では、

Y は、 CR^6 であり、

R^1 は、H であり、

R^2 は、 $-CH_2CH_2CN$ であり、

Cy^1 は、フェニルまたはナフチルであり、フェニル及びナフチルは各々、独立して R^{10} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、H 及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 5～6 員ヘテロアリールは、独立して R^{30} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 は、H であり、

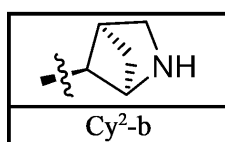
R^6 は、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 4～6 員ヘテロシクロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換され、

R^7 は、ハロであり、

Cy^2 は、以下であり、

【化 21】



各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル及びハロから選択され、
各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、
当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、 R^{31} から選択される 1 個の置換基で任意選択的に置換され、
各 R^{31} は、 OR^{a31} であり、

各 R^{60} は、独立して、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、及び $C(O)OR^{a60}$ から選択され、当該 4～6 員ヘテロシクロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル及びハロから選択され、

各 R^{c30} 及び R^{d30} は、独立して、H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、

各 R^{a31} は、独立して、H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、

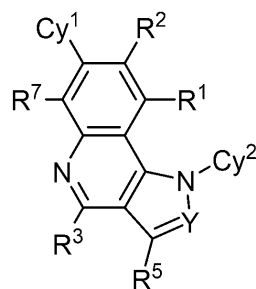
各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0025】

一態様では、式 I :

【化22】



(I)

10

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Y が、N または C R⁶ であり、

R¹ が、H、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a1} から選択され、当該 C₁~3 アルキル及びシクロプロピルが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

R² が、H、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、4~6 員ヘテロシクロアルキル-C₁~3 アルキレン、フェニル-C₁~3 アルキレン、5~6 員ヘテロアリール-C₁~3 アルキレン、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、当該 C₁~3 アルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、4~6 員ヘテロシクロアルキル-C₁~3 アルキレン、フェニル-C₁~3 アルキレン、5~6 員ヘテロアリール-C₁~3 アルキレンが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy¹ が、C₃~10 シクロアルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び 6~10 員ヘテロアリールから選択され、4~10 員ヘテロシクロアルキル及び 6~10 員ヘテロアリールが各々、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに独立して N、O、及び S から選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、6~10 員ヘテロアリール及び 4~10 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、C₃~10 シクロアルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び 6~10 員ヘテロアリールが各々、独立して R¹⁰ から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換され、

30

R³ が、H、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、C₃~6 シクロアルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、C₃~6 シクロアルキル-C₁~3 アルキレン、4~6 員ヘテロシクロアルキル-C₁~3 アルキレン、フェニル-C₁~3 アルキレン、5~6 員ヘテロアリール-C₁~3 アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{f3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{j3}、及び NR^{c3}C(O)R^{b3} から選択され、当該 C₁~3 アルキル、C₃~6 シクロアルキル、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6 員ヘテロアリール、C₃~6 シクロアルキル-C₁~3 アルキレン、4~6 員ヘテロシクロアルキル-C₁~3 アルキレン、フェニル-C₁~3 アルキレン、及び 5~6 員ヘテロアリール-C₁~3 アルキレンが各々、独立して R³⁰ から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

40

R⁵ が、H、C₁~3 アルキル、C₁~3 ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a5} から選択され、当該 C₁~3 アルキル及びシクロプロピルが各々、独

50

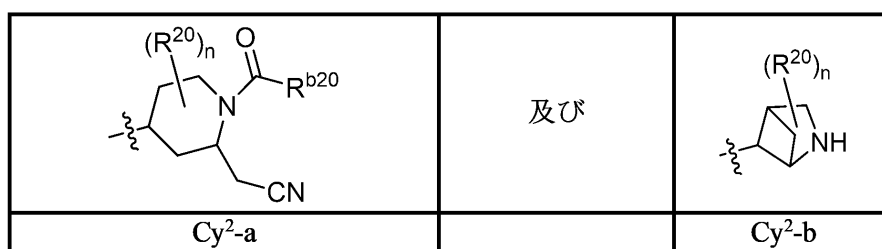
立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^6 が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び 5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^7 が、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a7} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及びシクロプロピルが各々、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^2 が、以下から選択され、

【化 2 3】



式中、 n が、0、1、または 2 であり、

各 R^{10} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から選択され、

各 R^{20} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され、

各 R^{30} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から選択され、

各 R^{33} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{60} が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシク

ロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a60}、C(O)R^{b60}、C(O)NR^{c60}R^{d60}、C(O)OR^{a60}、NR^{c60}R^{d60}、及びS(O)₂R^{b60}から選択され、当該C₁～3アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR⁶¹から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各R⁶¹が、独立して、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a61}、及びNR^{c61}R^{d61}から選択され、

R^{a1}が、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^{a2}が、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

10

各R^{b3}、R^{c3}、及びR^{d3}が、独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合しているR^{c3}及びR^{d3}が、それらが結合しているN原子とともに、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{j3}が、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

20

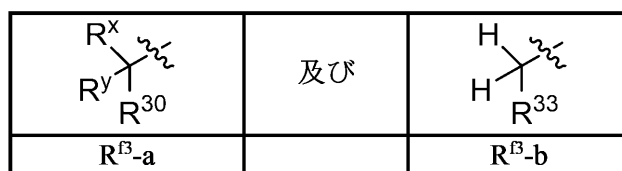
または同じN原子に結合しているR^{c3}及びR^{j3}が、それらが結合しているN原子とともに、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{f3}が、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

30

R^{f3}が、以下から選択され、

【化24】



40

式中、R^xが、HもしくはC₁～2アルキルであり、R^yが、C₁～2アルキルであるか、

またはR^x及びR^yが、それらが結合しているC原子とともに、3員もしくは4員シクロアルキル基を形成し、

R^{a5}が、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^{a6}、R^{c6}、及びR^{d6}が、独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～

50

6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^{a7} が、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a20} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

R^{b20} が、 NH_2 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} が、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} が、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^g が、独立して、D、OH、CN、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $C_{1\sim3}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim3}$ アルキルアミノ、及びジ($C_{1\sim3}$ アルキル)アミノから選択され、

但し、式Iの化合物が、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-4-エトキシ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-N, N-ジメチルプロパンアミド以外であることを条件とする、化合物、またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0026】

式I、またはその薬学的に許容される塩の一実施形態では、

Yは、Nまたは CR^6 であり、

R^1 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a1} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^2 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^1 は、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び6～10員ヘテロアリールは各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに独立してN、O、及びSから選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オ

10

20

30

40

50

キソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $6 \sim 10$ 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{10} から選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{f3} 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{j3}$ 、及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換され、

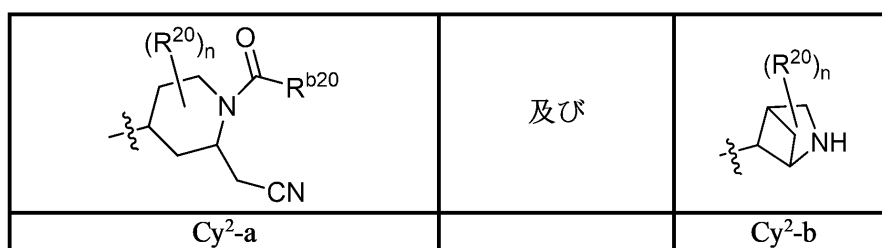
R^5 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a5} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^6 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^7 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a7} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^2 は、以下から選択され、

【化25】



式中、 n は、0、1、または2であり、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から選択され、

各 R^{20} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアル

キル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a30}、C(O)R^{b30}、C(O)NR^{c30}R^{d30}、C(O)OR^{a30}、NR^{c30}R^{d30}、及びS(O)₂R^{b30}から選択され、当該C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR³¹から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各R³¹は、独立して、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a31}、C(O)R^{b31}、C(O)NR^{c31}R^{d31}、C(O)OR^{a31}、NR^{c31}R^{d31}、及びS(O)₂R^{b31}から選択され、

R³³は、C₂～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a30}、C(O)NR^{c30}R^{d30}、及びNR^{c30}R^{d30}から選択され、当該C₂～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR³¹から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各R⁶⁰は、独立して、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a60}、C(O)R^{b60}、C(O)NR^{c60}R^{d60}、C(O)OR^{a60}、NR^{c60}R^{d60}、及びS(O)₂R^{b60}から選択され、当該C₁～3アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR⁶¹から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各R⁶¹は、独立して、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a61}、及びNR^{c61}R^{d61}から選択され、

R^{a1}は、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

R^{a2}は、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^{b3}、R^{c3}、及びR^{d3}は、独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合しているR^{c3}及びR^{d3}は、それらが結合しているN原子とともに、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{j3}は、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合しているR^{c3}及びR^{j3}は、それらが結合しているN原子とともに、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{f3}は、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR³⁰から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^{f3}は、以下から選択され、

10

20

30

40

50

【化 2 6】



10

式中、 R^x は、Hもしくは $C_1\sim 2$ アルキルであり、 R^y は、 $C_1\sim 2$ アルキルであるか

、
または R^x 及び R^y は、それらが結合しているC原子とともに、3員もしくは4員シクロアルキル基を形成し、

R^{a5} は、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

20

R^{a7} は、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a20} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

R^{b20} は、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

30

各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

40

各 R^g は、独立して、D、OH、CN、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、及びジ($C_1\sim 3$ アルキル)アミノから選択される。

【0027】

式I、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

Yは、Nまたは CR^6 であり、

R^1 は、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a1} から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^2 は、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキ

50

ル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^1 は、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び6～10員ヘテロアリールは各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに独立してN、O、及びSから選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び6～10員ヘテロアリールは各々、独立して R^{10} から選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{f3} 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{j3}$ 、及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a5} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^6 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^7 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a7} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及びシクロプロピルは各々、独立して R^g から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^2 は、以下から選択され、

10

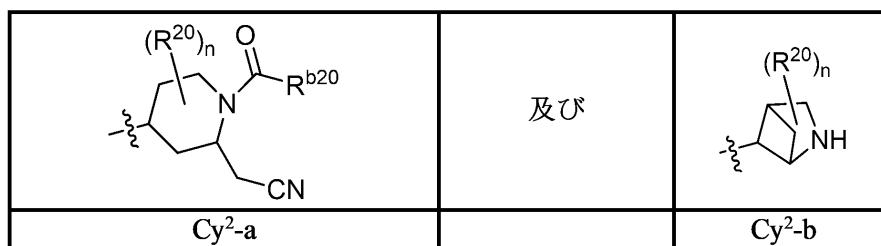
20

30

40

50

【化 27】



10

式中、 n は、0、1、または2であり、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から選択され、

各 R^{20} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

20

各 R^{31} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から選択され、

各 R^{33} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

30

各 R^{60} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

40

各 R^{61} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され、

R^{a1} は、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a2} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、独立して、H、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

50

または同じN原子に結合している R^{c3} 及び R^{d3} は、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

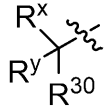
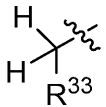
R^{j3} は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している R^{c3} 及び R^{j3} は、それらが結合しているN原子とともに、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{f3} は、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、もしくは3個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^{f3} は、以下から選択され、

【化28】

	及び	
R^{B-a}		R^{B-b}

式中、 R^x は、Hもしくは $C_{1\sim2}$ アルキルであり、 R^y は、 $C_{1\sim2}$ アルキルであるか、

または R^x 及び R^y は、それらが結合しているC原子とともに、3員もしくは4員シクロアルキル基を形成し、

R^{a5} は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R^{a7} は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a20} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

R^{b20} は、 NH_2 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a60} 及び R^{b60} は、独立して、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立

して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{60} 及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_2 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_2 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^g は、独立して、D、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノから選択される。

【0028】

式 I、またはその薬学的に許容される塩のさらに別の実施形態では、

Y は、N または CR^6 であり、

R^1 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及び D から選択され、

R^2 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

Cy^1 は、 $C_6 \sim 10$ アリール及び 6～10 員ヘテロアリールから選択され、6～10 員ヘテロアリールは、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに独立して N、O、及び S から選択される 1、2、または 3 個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、 $C_6 \sim 10$ アリール及び 6～10 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{10} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{f3} 、及び $NR^{c3}R^{j3}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

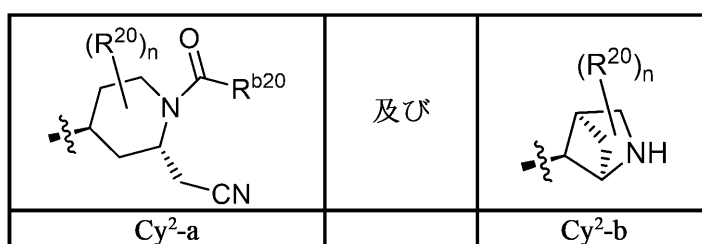
R^5 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及び D から選択され、

R^6 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、D、及び CN から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^7 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、及び CN から選択され、

Cy^2 は、以下から選択され、

【化 29】



10

20

30

40

50

式中、 n は、0 または 1 であり、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a10}、及び NR^{c10}R^{d10} から選択され、

各 R^{20} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、及び CN から選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、ハロ、D、CN、OR^{a30}、及び NR^{c30}R^{d30} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

10

各 R^{31} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a31}、及び NR^{c31}R^{d31} から選択され、

R^{33} は、 $C_2 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、ハロ、D、CN、OR^{a30}、及び NR^{c30}R^{d30} から選択され、当該 $C_2 \sim 3$ アルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{60} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、ハロ、D、CN、OR^{a60}、C(O)NR^{c60}R^{d60}、及び NR^{c60}R^{d60} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

各 R^{61} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、及び CN から選択され、

R^{a2} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

R^{c3} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

30

R^{j3} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している R^{c3} 及び R^{j3} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{f3} は、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、当該 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

40

R^{f3} は、以下から選択され、

50

【化 3 0】



10

式中、R^xは、HもしくはC₁～2アルキルであり、R^yは、C₁～2アルキルであるか、

またはR^x及びR^yは、それらが結合しているC原子とともに、3員もしくは4員シクロアルキル基を形成し、

各R^{a10}、R^{c10}、及びR^{d10}は、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

R^{b20}は、NH₂、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^{a30}、R^{c30}、及びR^{d30}は、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

各R^{a31}、R^{c31}、及びR^{d31}は、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され、

20

各R^{a60}、R^{c60}、及びR^{d60}は、独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該C₁～3アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR⁶¹から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じN原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}は、それらが結合しているN原子とともに、独立してR⁶¹から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員、5員、もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^gは、独立して、D、CN、ハロ、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択される。

30

【0029】

式I、またはその薬学的に許容される塩のなお別の実施形態では、

Yは、NまたはCR⁶であり、

R¹は、Hであり、

R²は、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び-CH₂CH₂CNから選択され、

Cy¹は、C₆～10アリール及び6～10員ヘテロアリールから選択され、6～10員ヘテロアリールは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1または2個の環形成ヘテロ原子を有し、C₆～10アリール及び6～10員ヘテロアリールは各々、独立してR¹⁰から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換され、

40

R³は、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、及びOR^{f3}から選択され、当該C₁～3アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR³⁰から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

R⁵は、Hであり、

R⁶は、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、及びCNから選択され、当該C₁～3アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR⁶⁰

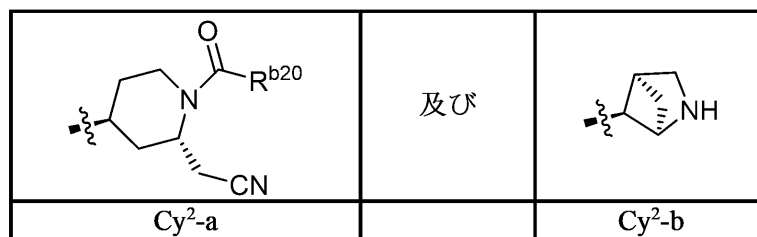
50

から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^7 は、ハロであり、

Cy^2 は、以下から選択され、

【化 3 1】



10

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a10} から選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

各 R^{31} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、及び $NR^{c31}R^{d31}$ から選択され、

R^{33} は、 $C_2 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_2 \sim 3$ アルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、及び 6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{60} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、及び $NR^{c60}R^{d60}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

30

各 R^{61} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、及び CN から選択され、

R^{f3} は、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、当該 4～6 員ヘテロシクロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^{f3} は、以下から選択され、

【化 3 2】



40

式中、 R^x は、H もしくは $C_1 \sim 2$ アルキルであり、 R^y は、 $C_1 \sim 2$ アルキルであり、各 R^{a10} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

50

R^{b20} は、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

10

【0030】

式 I、またはその薬学的に許容される塩の一実施形態では、

Y は、 N または CR^6 であり、

R^1 は、 H であり、

R^2 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、及び $-CH_2CH_2CN$ から選択され、

Cy^1 は、 $C_6 \sim 10$ アリール及び 6～10 員ヘテロアリールから選択され、6～10 員ヘテロアリールは、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに N 及び S から独立して選択される 1 個の環形成ヘテロ原子を有し、 $C_6 \sim 10$ アリール及び 6～10 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{10} から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

20

R^3 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、及び OR^f3 から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^5 は、 H であり、

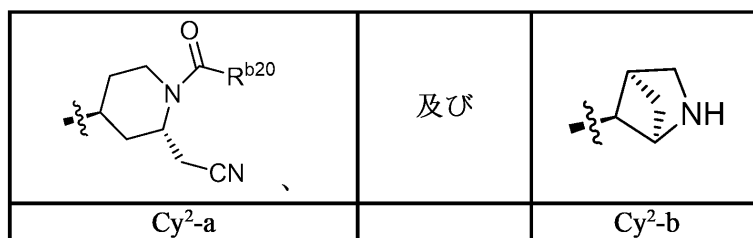
R^6 は、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

30

R^7 は、ハロであり、

Cy^2 は、以下から選択され、

【化33】



40

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、及び OR^{a10} から選択され、

各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

50

各 R^{31} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、及び NR^{c3} から選択され、

R^{33} は、 $C_{2\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び CN から選択され、当該 $C_{2\sim3}$ アルキル、4員ヘテロシクロアルキル、及び6員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{60} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{61} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及びハロから選択され、

R^{f3} は、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキルであるか、または

R^{f3} は、以下から選択され、

【化34】



式中、 R^x は、 H もしくは $C_{1\sim2}$ アルキルであり、 R^y は、 $C_{1\sim2}$ アルキルであり、各 R^{a10} は、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

R^{b20} は、 $C_{1\sim3}$ アルキル及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{c30} 及び R^{d30} は、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{c31} 及び R^{d31} は、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、及び $C_{1\sim3}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{c60} 及び R^{d60} は、独立して、 H 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換された4員もしくは5員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0031】

一実施形態では、

Y は、 N または CR^6 であり、

R^1 は、 H であり、

R^2 は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、 CN 、及び $-CH_2CH_2CN$ から選択され、

Cy^1 は、フェニル、ナフチル、インドリル、ベンゾチオフェニル、及びイソキノリルであり、これらのすべては各々、独立して R^{10} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換され、

R^3 は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び OR^{f3} から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{30} から選択される1または2個の置換

基で任意選択的に置換され、

R^5 は、Hであり、

R^6 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 5～6 員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{60} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

R^7 は、ハロであり、

Cy^2 は、以下から選択され、

【化 3 5】



10

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、及び O H から選択され、

20

各 R^{30} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び N ($C_1 \sim 3$ アルキル)₂ から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{31} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、及び N ($C_1 \sim 3$ アルキル)₂ から選択され、

R^{33} は、 $C_2 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び CN から選択され、当該 $C_2 \sim 3$ アルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、及び 6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換され、

30

各 R^{60} は、独立して、4～6 員ヘテロシクロアルキル及び C(O)NR^{c60}R^{d60} から選択され、4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、任意選択的に、 R^{61} から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換され、

各 R^{61} は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及びハロから選択され、

R^{f3} は、以下から選択され、

【化 3 6】



40

式中、 R^x は、H または $C_1 \sim 2$ アルキルであり、 R^y は、 $C_1 \sim 2$ アルキルであり、 R^{b20} は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

各 R^{c60} 及び R^{d60} は、独立して、H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択されるか、または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合してい

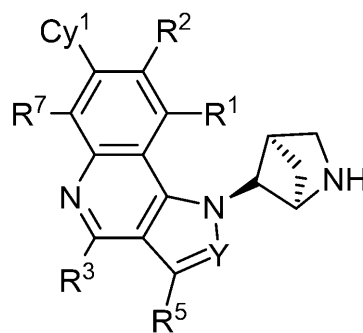
50

る N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員もしくは 5 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0032】

さらに別の実施形態では、式 I の化合物は、式 I a の化合物：

【化37】



I a

10

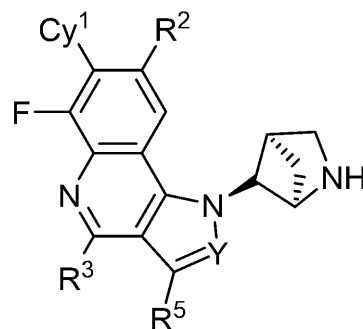
またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0033】

さらに別の実施形態では、式 I の化合物は、式 I b の化合物：

【化38】



I b

30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0034】

一実施形態では、Y は、N である。別の実施形態では、Y は、 CR^6 である。

40

【0035】

さらに別の実施形態では、 R^1 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a1} から選択される。なお別の実施形態では、 R^1 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及び D から選択される。一実施形態では、 R^1 は、H である。一実施形態では、 R^1 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択される。

【0036】

別の実施形態では、 R^2 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^g から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。さらに別の実施形態では、 R^2 は

50

、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び $-CH_2CH_2CN$ から選択される。なお別の実施形態では、 R^2 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、及び $-CH_2CH_2CN$ から選択される。一実施形態では、 R^2 は、 $-CH_2CH_2CN$ である。

【0037】

一実施形態では、 Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び6～10員ヘテロアリールは各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに独立してN、O、及びSから選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び6～10員ヘテロアリールは各々、独立して R^{10} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換される。

10

【0038】

一実施形態では、 Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、6～10員ヘテロアリールは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに独立してN及びSから選択される1個の環形成ヘテロ原子を有し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び6～10員ヘテロアリールは各々、独立して R^{10} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

20

【0039】

別の実施形態では、 Cy^1 は、 $C_6 \sim 10$ アリール及び6～10員ヘテロアリールから選択され、6～10員ヘテロアリールは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに独立してN、O、及びSから選択される1、2、または3個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成し、 $C_6 \sim 10$ アリール及び6～10員ヘテロアリールは各々、独立して R^{10} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換される。

【0040】

さらに別の実施形態では、 Cy^1 は、 $C_6 \sim 10$ アリール及び6～10員ヘテロアリールから選択され、6～10員ヘテロアリールは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN及びSから独立して選択される1個の環形成ヘテロ原子を有し、 $C_6 \sim 10$ アリール及び6～10員ヘテロアリールは各々、独立して R^{10} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換される。

30

【0041】

一実施形態では、 Cy^1 は、フェニルであり、フェニルは、独立して R^{10} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。別の実施形態では、 Cy^1 は、2，3-ジクロロフェニルである。

【0042】

なお別の実施形態では、 Cy^1 は、フェニル、ナフチル、インドール、ベンゾチオフェン、及びイソキノリンであり、これらのすべては各々、独立して R^{10} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換される。

40

【0043】

一実施形態では、 Cy^1 は、独立して R^{10} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されたフェニルである。別の実施形態では、 Cy^1 は、独立して R^{10} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されたナフチルである。別の実施形態では、 Cy^1 は、独立して R^{10} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されたインドリルである。さらに別の実施形態では、 Cy^1 は、独立して R^{10} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されたベンゾチオフェニルである。一実施形態では、 Cy^1 は、独立して R^{10} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されたイソキノリニルである。

50

【0044】

なお別の実施形態では、 R^3 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリアル、ハロ、D、CN、 $OR^f{}^3$ 、及び $NR^c{}^3R^j{}^3$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換される。

【0045】

一実施形態では、 R^3 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、ハロ、D、CN、及び $OR^f{}^3$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

10

【0046】

別の実施形態では、 R^3 は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、及び $OR^f{}^3$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

【0047】

一実施形態では、 R^3 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリアル、ハロ、D、CN、 $C(O)NR^c{}^3R^d{}^3$ 、及び $NR^c{}^3C(O)R^b{}^3$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換される。

20

【0048】

別の実施形態では、 R^3 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換される。

30

【0049】

一実施形態では、 R^3 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{30} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。別の実施形態では、 R^3 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、 R^{30} から独立して選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換される。さらに別の実施形態では、 R^3 は、H、メチル、フェニル、1, 2, 4-トリアゾリル、ピラジル、及びピリジルから選択され、当該メチル、フェニル、1, 2, 4-トリアゾリル、ピラジル、及びピリジルは各々、独立して R^{30} から選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換される。

40

【0050】

一実施形態では、 R^3 は、5～6員ヘテロアリアルであり、当該5～6員ヘテロアリアルは、独立して R^{30} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。一実施形態では、 R^3 は、6員ヘテロアリアルであり、当該6員ヘテロアリアルは、独立して R^{30} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

【0051】

別の実施形態では、 R^3 は、 $C_{1\sim3}$ アルキルである。さらに別の実施形態では、 R^3

50

は、メチルである。

【0052】

さらに別の実施形態では、 R^5 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a5} から選択される。なお別の実施形態では、 R^5 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及びDから選択される。一実施形態では、 R^5 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及びハロから選択される。別の実施形態では、 R^5 は、H及びハロから選択される。さらに別の実施形態では、 R^5 は、H及びクロロから選択される。一実施形態では、 R^5 は、Hである。別の実施形態では、 R^5 は、クロロである。

【0053】

別の実施形態では、 R^6 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

【0054】

さらに別の実施形態では、 R^6 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、及びCNから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

【0055】

さらに別の実施形態では、 R^6 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、及びCNから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

【0056】

なお別の実施形態では、 R^6 は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

【0057】

一実施形態では、 R^6 は、H、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され、当該 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_{1\sim3}$ アルキルであり、当該 $C_{1\sim3}$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される1もしくは2個の置換基で置換される。

【0058】

一実施形態では、 R^6 は、H、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該4～8員ヘテロシクロアルキル及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立して R^{60} から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される1もしくは2個の置換基で置換される。

【0059】

一実施形態では、 R^6 は、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該4～6員ヘテロシクロアルキル及び5～6員ヘテロアリールは各々

10

20

30

40

50

、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換される。

【0060】

一実施形態では、 R^6 は、ピロリジニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び 5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-イルから選択され、当該ピロリジニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び 5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-イルは、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^6 は、 $C_1 \sim 2$ アルキルであり、当該 $C_1 \sim 2$ アルキルは、独立して R^{60} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換される。

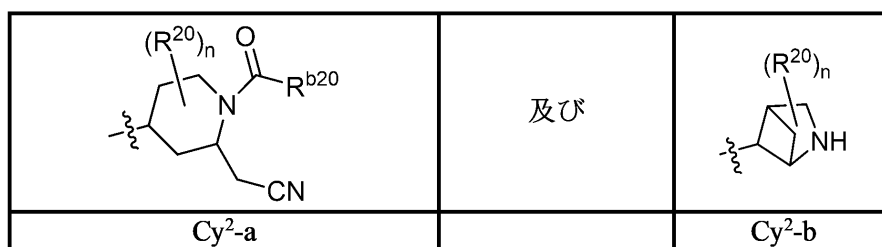
【0061】

一実施形態では、 R^7 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a7} から選択される。別の実施形態では、 R^7 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、及び CN から選択される。別の実施形態では、 R^7 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、及び CN から選択される。さらに別の実施形態では、 R^7 は、ハロである。一実施形態では、 R^7 は、F である。

【0062】

なお別の実施形態では、 Cy^2 は、以下から選択され、

【化39】



式中、 n は、0 または 1 である。

【0063】

一実施形態では、 Cy^2 は、以下から選択され、

【化40】

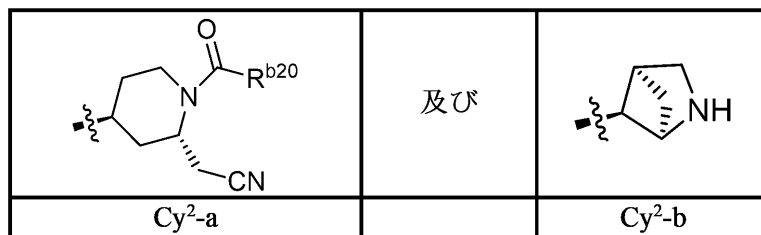


式中、 n は、0 または 1 である。

【0064】

別の実施形態では、 Cy^2 は、以下から選択される。

【化 4 1】



10

【0065】

一実施形態では、 Cy^2 は、 $Cy^2\text{-a}$ 及び $Cy^2\text{-b}$ から選択され、 n は、0 である。
一実施形態では、 Cy^2 は、 $Cy^2\text{-b}$ であり、 n は、0 である。一実施形態では、 Cy^2 は、 $Cy^2\text{-a}$ から選択され、 n は、0 である。別の実施形態では、 Cy^2 は、 $Cy^2\text{-a}$ である。さらに別の実施形態では、 Cy^2 は、 $Cy^2\text{-b}$ である。

【0066】

なお別の実施形態では、 n は、0 または 1 である。一実施形態では、 n は、0 である。
別の実施形態では、 n は、1 である。さらに別の実施形態では、 n は、2 である。

20

【0067】

なお別の実施形態では、各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、及び $NR^{c10}R^{d10}$ から選択される。一実施形態では、各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a10} から選択される。別の実施形態では、各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、及び OR^{a10} から選択される。一実施形態では、各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル及びハロから選択される。別の実施形態では、各 R^{10} は、独立して、メチル、フルオロ、及びクロロから選択される。一実施形態では、各 R^{10} は、クロロである。

【0068】

さらに別の実施形態では、各 R^{20} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、及び CN から選択される。

30

【0069】

なお別の実施形態では、各 R^{30} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。

【0070】

一実施形態では、各 R^{30} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。

40

【0071】

一実施形態では、各 R^{30} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。一実施形態では、各 R^{30} は、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキル、ハロ、及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_1\sim 3$ アルキルは、 R^{31} から選択される 1

50

個の置換基で任意選択的に置換される。

【0072】

一実施形態では、各 R^{30} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、ハロ、D、及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキルは、 R^{31} から選択される1個の置換基で任意選択的に置換される。一実施形態では、各 R^{30} は、独立して、メチル、フルオロ、D、及び $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該メチルは、 R^{31} から選択される1個の置換基で任意選択的に置換される。

【0073】

別の実施形態では、各 R^{30} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

10

【0074】

一実施形態では、各 R^{31} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、及び $NR^{c31}R^{d31}$ から選択される。別の実施形態では、各 R^{31} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、及び $NR^{c31}R^{d31}$ から選択される。一実施形態では、各 R^{31} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a31} 、及び $NR^{c31}R^{d31}$ から選択される。一実施形態では、各 R^{31} は、独立して OR^{a31} から選択される。

【0075】

別の実施形態では、 R^{33} は、 $C_{2\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され、当該 $C_{2\sim3}$ アルキル、4員ヘテロシクロアルキル、及び6員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

20

【0076】

さらに別の実施形態では、 R^{33} は、 $C_{2\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及びCNから選択され、当該 $C_{2\sim3}$ アルキル、4員ヘテロシクロアルキル、及び6員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して R^{31} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

30

【0077】

一実施形態では、各 R^{60} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、ハロ、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、及び $NR^{c60}R^{d60}$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。一実施形態では、各 R^{60} は、独立して、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、及び $C(O)OR^{a60}$ から選択され、当該4～6員ヘテロシクロアルキル及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

40

【0078】

なお別の実施形態では、各 R^{60} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、及び $NR^{c60}R^{d60}$ から選択され、当該 $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、独立して R^{61} から選択される1または2個の置換基で任意選択的に置換される。

【0079】

一実施形態では、各 R^{60} は、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$

50

、及び $\text{NR}^{\text{c}60}\text{R}^{\text{d}60}$ から選択され、当該 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して $\text{R}^{\text{e}61}$ から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。

【0080】

別の実施形態では、各 $\text{R}^{\text{e}60}$ は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}60}\text{R}^{\text{d}60}$ から選択され、当該 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して $\text{R}^{\text{e}61}$ から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。

【0081】

別の実施形態では、各 $\text{R}^{\text{e}60}$ は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}60}$ 、及び $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}60}\text{R}^{\text{d}60}$ から選択され、当該 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは各々、独立して $\text{R}^{\text{e}61}$ から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。

10

【0082】

一実施形態では、各 $\text{R}^{\text{e}60}$ は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}60}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}60}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}60}\text{R}^{\text{d}60}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}60}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}60}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}60}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}60}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}60}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}60}\text{R}^{\text{d}60}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}60}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}60}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}60}$ から選択され、当該 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して $\text{R}^{\text{e}61}$ から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。

20

【0083】

別の実施形態では、各 $\text{R}^{\text{e}60}$ は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、ハロ、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}60}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}60}\text{R}^{\text{d}60}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}60}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}60}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}60}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}60}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}60}$ 、及び $\text{NR}^{\text{c}60}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}60}$ から選択され、当該 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して $\text{R}^{\text{e}61}$ から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。別の実施形態では、各 $\text{R}^{\text{e}60}$ は、独立して、メチル、フルオロ、3-オキソモルホリニル、2-オキソピラジン-1(2H)-イル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}60}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}60}\text{R}^{\text{d}60}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}60}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}60}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}60}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}60}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}60}$ 、及び $\text{NR}^{\text{c}60}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}60}$ から選択され、当該 3-オキソモルホリニル、及び 2-オキソピラジン-1(2H)-イルは各々、独立して $\text{R}^{\text{e}61}$ から選択される 1 または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。

30

【0084】

さらに別の実施形態では、各 $\text{R}^{\text{e}61}$ は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、D、及び CN から選択される。なお別の実施形態では、各 $\text{R}^{\text{e}61}$ は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、及びハロから選択される。一実施形態では、各 $\text{R}^{\text{e}61}$ は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、ハロ、及び CN から選択される。一実施形態では、各 $\text{R}^{\text{e}61}$ は、独立して、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル及びハロから選択される。一実施形態では、各 $\text{R}^{\text{e}61}$ は、独立して、メチル及びフルオロから選択される。

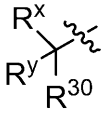
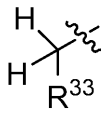
40

【0085】

一実施形態では、 $\text{R}^{\text{f}3}$ は、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して $\text{R}^{\text{g}3}$ から選択される 1、2、もしくは 3 個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

$\text{R}^{\text{f}3}$ は、以下から選択され、

【化 4 2】

	及び	
R ^{f3} -a		R ^{f3} -b

式中、R^xは、HまたはC₁～2アルキルであり、

R^yは、C₁～2アルキルである。

【0086】

別の実施形態では、R^{f3}は、C₁～3ハロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該4～6員ヘテロシクロアルキル及び5～6員ヘテロアリールは各々、独立してR³⁰から選択される1もしくは2個の置換基で任意選択的に置換されるか、または

R^{f3}は、R^{f3}-a及びR^{f3}-bから選択され、

R^xは、HまたはC₁～2アルキルであり、

R^yは、C₁～2アルキルである。

【0087】

さらに別の実施形態では、R^{f3}は、C₁～3ハロアルキルであるか、またはR^{f3}は、R^{f3}-a及びR^{f3}-bから選択され、R^xは、HまたはC₁～2アルキルであり、R^yは、C₁～2アルキルである。

【0088】

なお別の実施形態では、R^{f3}は、R^{f3}-aである。一実施形態では、R^{f3}は、R^{f3}-bである。

【0089】

別の実施形態では、R^xは、Hである。さらに別の実施形態では、R^xは、C₁～2アルキルである。

【0090】

一実施形態では、各R^{a30}、R^{b30}、R^{c30}、及びR^{d30}は、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択される。

【0091】

一実施形態では、各R^{a30}、R^{c30}、及びR^{d30}は、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択される。一実施形態では、各R^{a30}、R^{c30}、及びR^{d30}は、独立して、H及びC₁～3アルキルから選択される。別の実施形態では、各R^{c30}及びR^{d30}は、独立して、H及びC₁～3アルキルから選択される。さらに別の実施形態では、各R^{c30}及びR^{d30}は、独立して、H及びメチルから選択される。

【0092】

一実施形態では、各R^{a31}、R^{b31}、R^{c31}、及びR^{d31}は、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択される。別の実施形態では、各R^{a31}、R^{c31}、及びR^{d31}は、独立して、H及びC₁～3アルキルから選択される。さらに別の実施形態では、各R^{a31}は、独立して、H及びメチルから選択される。

【0093】

一実施形態では、各R^{a60}、R^{c60}、及びR^{d60}は、独立して、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択されるか、または同じN原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}は、それらが結合しているN原子とともに、4員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

10

20

30

40

50

【0094】

別の実施形態では、各 R^{c60} 及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択されるか、または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、4 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。さらに別の実施形態では、各 R^{c60} 及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_2 \sim 3$ アルキル、及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択されるか、または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、4 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0095】

一実施形態では、各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0096】

一実施形態では、各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0097】

一実施形態では、各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、当該 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換された 4 員、5 員、もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0098】

別の実施形態では、各 R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は、独立して、H、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 C_1 ハロアルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、及びチアゾリルから選択され、当該 $C_1 \sim 2$ アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、及びチアゾリルは各々、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されるか、

または同じ N 原子に結合している任意の R^{c60} 及び R^{d60} は、それらが結合している N 原子とともに、独立して R^{61} から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で任意選択的に置換されたアゼチジニル基を形成する。

【0099】

一実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩は、重水素化される。

【0100】

なお別の実施形態では、式 I の化合物は、3-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-4-エトキシ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)-N, N-ジメチルプロパンアミド以外である。

【0101】

いくつかの実施形態では、
 Y は、 CR^6 であり、
 R^1 は、 H であり、
 R^2 は、 CN によって置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルであり、
 Cy^1 は、独立して R^{10} から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されたフェニル
 であり、各 R^{10} は、独立して、ハロであり、
 R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-OH$ 、及び $-C(CH_3)_2OH$ で置換された
 6 員ヘテロアリールから選択され、
 R^5 は、 H であり、
 R^6 は、 -6 員ヘテロシクロアルキル $-C(O)R^{b60}$ 、 $-CH(CH_3)-R^{60}$
 、及び $-CH(CH_3)-NHC(O)R^{b60}$ から選択され、
 R^7 は、ハロであり、
 Cy^2 は、
 【化 4 3】

10



20

であり、
 R^{60} は、6 員ヘテロシクロアルキルであり、
 R^{b60} は、 R^{61} で置換されている $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり、
 R^{61} は、ハロである。

【0102】

さらなる実施形態では、 R^2 は、 CH_2CH_2CN である。

【0103】

別の実施形態では、 R^{10} は、 Cl である。

【0104】

別の実施形態では、 Cy^1 は、2, 3-ジクロロフェニルである。

【0105】

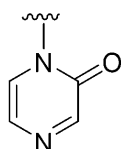
さらなる実施形態では、 R^3 は、 $-CH_3$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-CH(CH_3)-OH$ である。さらなる実施形態では、 R^3 は、 $-C(CH_3)_2OH$ で置換された 6 員ヘテロアリールである。さらなる実施形態では、 R^3 は、 $-C(CH_3)_2OH$ で置換されたピリジンである。

【0106】

別の実施形態では、 R^6 は、 $-CH(CH_3)-R^{60}$ である。さらなる実施形態では、 R^6 は、 $-CH(CH_3)-NHC(O)R^{b60}$ である。別の実施形態では、 R^6 は、6 員ヘテロシクロアルキル $-C(O)R^{b60}$ である。さらなる実施形態では、 R^6 は、 $-CH(CH_3)-R^{60}$ であり、式中、 R^{60} は、

40

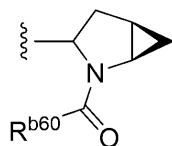
【化 4 4】



50

である。別の実施形態では、 R^6 は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{b60}$ であり、式中、 R^{b60} は、1-フルオロシクロアルキルである。さらなる実施形態では、 R^6 は、

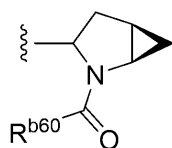
【化45】



10

である。別の実施形態では、 R^6 は、

【化46】



20

であり、式中、 R^{b60} は、1-フルオロシクロアルキルである。

【0107】

さらなる実施形態では、 R^7 は、Fである。

【0108】

なお別の実施形態では、式Iの化合物は、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(7-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル、

30

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-6-フルオロ-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル、

3-(2-(3-(アゼチジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル、

40

3-((1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン、

8-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-2, 8-ジメチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピ

50

ロリジン-2-イル) エトキシ) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-7-イル) - 1-ナフトニトリル、

1 - ((2 S, 4 S) - 1-アセチル-2-(シアノメチル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (8-シアノナフタレン-1-イル) - 6-フルオロ-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボニトリル、

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-8-メチル-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 2 - ((3-オキソモルホリノ) メチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-7-イル) - 1-ナフトニトリル、

3 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 2 - ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 4 - ((S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン-2-イル) オキシ) - 6-フルオロ-7 - (7-フルオロナフタレン-1-イル) - 2 - ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-2-メチル-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-7-イル) - 1-ナフトニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル) - 6-フルオロ-2-メチル-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - ((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) メトキシ) - 7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) - N, N-ジメチルプロパンアミド、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 2-メチル-4 - (5-メチルピラジン-2-イル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-7 - (7-フルオロナフタレン-1-イル) - 4-メチル-2 - ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル) - 4-エトキシ-6-フルオロ-2 - ((4-イソプロピル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3-メチルアゼチジン-1-イル) - 6-フルオロ-7 - (7-フルオロナフタレン-1-イル) - 2 - ((3-オキソモルホリノ) メチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 4-エトキシ-6-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -

10

20

30

40

50

2 - (1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((エンド) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (7, 8 - ジフルオロナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (6, 7 - ジフルオロナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

1 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 7 - イル) イソキノリン - 8 - カルボニトリル、

8 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル、

8 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、及び

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0109】

別の実施形態では、式 I の化合物は、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (7 - クロロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (5, 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ)

－ 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 8－イル) プロパンニトリル、

3－ (1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 6－フルオロ－ 7－ (6－フルオロ－ 5－メチル－ 1 H－インドール－ 3－イル) － 2－メチル－ 4－ ((S) － 1－ ((S) － 1－メチルピロリジン－ 2－イル) エトキシ) － 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 8－イル) プロパンニトリル、

3－ (2－ (3－ (アゼチジン－ 1－イル) － 3－オキソプロピル) － 1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 7－ (2, 3－ジクロロフェニル) － 6－フルオロ－ 4－ ((S) － 1－ ((S) － 1－メチルピロリジン－ 2－イル) エトキシ) － 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 8－イル) プロパンニトリル、

10

3－ ((1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 6－フルオロ－ 7－ (3－ヒドロキシナフタレン－ 1－イル) － 8－メチル－ 4－ ((S) － 1－ ((S) － 1－メチルピロリジン－ 2－イル) エトキシ) － 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 2－イル) メチル) オキサゾリジン－ 2－オン、

8－ (1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 6－フルオロ－ 2, 8－ジメチル－ 4－ ((S) － 1－ ((S) － 1－メチルピロリジン－ 2－イル) エトキシ) － 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 7－イル) － 1－ナフトニトリル、

1－ ((2 S, 4 S) － 1－アセチル－ 2－ (シアノメチル) ピペリジン－ 4－イル) － 7－ (8－シアノナフタレン－ 1－イル) － 6－フルオロ－ 4－ ((S) － 1－ ((S) － 1－メチルピロリジン－ 2－イル) エトキシ) － 1 H－ピラゾロ [4, 3－c] キノリン－ 8－カルボニトリル、

20

8－ (1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 6－フルオロ－ 8－メチル－ 4－ ((S) － 1－ ((S) － 1－メチルピロリジン－ 2－イル) エトキシ) － 2－ ((3－オキソモルホリノ) メチル) － 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 7－イル) － 1－ナフトニトリル、

3－ (7－ (ベンゾ [b] チオフェン－ 3－イル) － 1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 6－フルオロ－ 4－ ((S) － 1－ ((S) － 1－メチルピロリジン－ 2－イル) エトキシ) － 2－ ((2－オキソピロリジン－ 1－イル) メチル) － 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 8－イル) プロパンニトリル、

30

3－ (1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 4－ (((S) － 1－ (ジメチルアミノ) プロパン－ 2－イル) オキシ) － 6－フルオロ－ 7－ (7－フルオロナフタレン－ 1－イル) － 2－ ((2－オキソピロリジン－ 1－イル) メチル) － 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 8－イル) プロパンニトリル、

8－ (1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 8－ (2－シアノエチル) － 6－フルオロ－ 2－メチル－ 4－ ((S) － 1－ ((S) － 1－メチルピロリジン－ 2－イル) エトキシ) － 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 7－イル) － 1－ナフトニトリル、

40

3－ (1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 7－ (2, 3－ジクロロ－ 5－ヒドロキシフェニル) － 6－フルオロ－ 2－メチル－ 4－ ((S) － 1－ ((S) － 1－メチルピロリジン－ 2－イル) エトキシ) － 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 8－イル) プロパンニトリル、

3－ (1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 8－ (2－シアノエチル) － 6－フルオロ－ 4－ ((3－フルオロ－ 1－メチルアゼチジン－ 3－イル) メトキシ) － 7－ (3－ヒドロキシナフタレン－ 1－イル) － 1 H－ピロロ [3, 2－c] キノリン－ 2－イル) － N, N－ジメチルプロパンアミド、

3－ (1－ ((1 R, 4 R, 5 S) － 2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－ 5－イル) － 6－フルオロ－ 7－ (3－ヒドロキシナフタレン－ 1－イル) － 2－メチル－ 4

50

－（５－メチルピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－６－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－４－メチル－２－（（４－メチル－２－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）－３－メチルアゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（３－オキソモルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（（エンド）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（２－（３－（アゼチジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－７－（７，８－ジフルオロナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（２－（３－（アゼチジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－７－（６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－６－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－メチル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

１－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）イソキノリン－８－カルボニトリル、

８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル、

８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル、

３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－６－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－メチル－４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル、及び

３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－６－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－メチル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【０１１０】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、式 I の化合物は、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (7 - クロロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (5, 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (6 - フルオロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - ((1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン、

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 2, 8 - ジメチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル、

1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (8 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 8 - カルボニトリル、

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((3 - オキソモルホリノ) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル、

3 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 4 - ((S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - メチ

10

20

30

40

50

ル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ [２．１．１] ヘキサン－５－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－メチル－４－（５－メチルピラジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ [２．１．１] ヘキサン－５－イル）－６－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－４－メチル－２－（（４－メチル－２－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（２－アザビシクロ [２．１．１] ヘキサン－５－イル）－７－（２，３－ジクロロ－５－ヒドロキシフェニル）－４－エトキシ－６－フルオロ－２－（（４－イソプロピル－２－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ [２．１．１] ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）－３－メチルアゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（３－オキソモルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（２－アザビシクロ [２．１．１] ヘキサン－５－イル）－４－エトキシ－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（１－（３－オキソモルホリノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（（エンド）－２－アザビシクロ [２．１．１] ヘキサン－５－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（２－（３－（アゼチジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ [２．１．１] ヘキサン－５－イル）－７－（７，８－ジフルオロナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（２－（３－（アゼチジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ [２．１．１] ヘキサン－５－イル）－７－（６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ [２．１．１] ヘキサン－５－イル）－６－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－メチル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－８－イル）プロパンニトリル、

１－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ [４，３－ｃ] キノリン－７－イル）イソキノリン－８－カルボニトリル、

８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピロロ [３，２－ｃ] キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル、

８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジ

10

20

30

40

50

ン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) -1-ナフトニトリル、

3-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、及び

3-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-メチル-4-(S)-1-(S)-1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

10

【0111】

さらに別の実施形態では、式 I の化合物は、

(2R)-2-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル)-N, N-ジメチルピロリジン-1-カルボキサミド、及び

メチル (2R)-2-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート、

20

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0112】

別の実施形態では、式 I の化合物は、

メチル (1S, 3R, 5S)-3-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-(6-(ジメチルカルバモイル) ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボキシレート、

30

3-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-2-(5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

メチル (2R)-2-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-(6-(ジメチルカルバモイル) ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート、

メチル (2R)-2-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート、

40

3-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(R)-1-(シクロプロパンカルボニル) ピロリジン-2-イル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

8-(2-(R)-1-アセチルピロリジン-2-イル)-1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-8-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-7-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリル、

50

5 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 4 - イル) - N - メチルピコリンアミド、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

エチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチル - d 3) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

5 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 4 - イル) - N - メチルピコリンアミド、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 -

10

20

30

40

50

イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (5 - メチル
ピラジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H -
ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

メチル (1 R, 3 R, 5 R) - 3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ
[2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジク
ロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フル
オロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1.
0] ヘキサン - 2 - カルボキシレート、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 -
イル) - 2 - ((1 R, 3 R, 5 R) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 2 - アザビ
シクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 -
フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニト
リル、及び

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 -
イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキ
シプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジ
ン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プ
ロパンニトリル、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0113】

さらに別の実施形態では、式 I の化合物は、

5 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 -
イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フ
ルオロ - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H
- ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 4 - イル) - N - メチルピコリンアミド、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 -
イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - メチルピ
ラジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピ
ロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 -
イル) - 2 - ((1 R, 3 R, 5 R) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 2 - アザビ
シクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 -
フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニト
リル、及び

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 -
イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキ
シプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジ
ン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プ
ロパンニトリル、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0114】

なお別の実施形態では、式 I の化合物は、

メチル (2 R, 4 S) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2.
1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフ
ェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン -
3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 4 - フルオロピロリジ
ン - 1 - カルボキシレート、

メチル (2 R, 5 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2.
1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフ
ェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン -

3-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) - 5-メチルピロリジン
- 1-カルボキシレート、

メチル (2R) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1]
] ヘキサン-5-イル) - 3-クロロ-8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロ
ロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリ
ジン-3-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) ピロリジン-1-
カルボキシレート、

4 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-
イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオ
ロ-2 - ((R) - 1 - (2-オキソピラジン-1 (2H) -イル) エチル) - 1H-ピロ
ロ [3, 2-c] キノリン-4-イル) - 2-フルオロ-N-メチルベンズアミド、

メチル ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.
1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェ
ニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エ
チル) カルバメート、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1]
ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェ
ニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチ
ル) - 2, 2-ジフルオロアセトアミド、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1]
] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェ
ニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチ
ル) - 2, 2-ジフルオロアセトアミド、

(2S) - N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.
1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロ
ロフェニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イ
ル) エチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1]
] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェ
ニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチ
ル) シクロプロパンスルホンアミド、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1]
] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェ
ニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチ
ル) チアゾール-4-カルボキサミド、及び

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1]
] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェ
ニル) - 6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチ
ル) - N-メチルシクロプロパンカルボキサミド、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0115】

別の実施形態では、式Iの化合物は、

N - ((1R) - 1 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1]
] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェ
ニル) - 6-フルオロ-4 - (1-ヒドロキシエチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノ
リン-2-イル) エチル) - 1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド、

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-
イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (1-ヒドロキシエ
チル) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - (1-メチルシクロプロパン-1-カルボ
ニル) - 2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c

10

20

30

40

50

] キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド、

N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-1-フルオロシクロブタン-1-カルボキサミド、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-(2,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)エチル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)ピリダジン-3-カルボキサミド、

N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボキサミド、

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-2-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル) プロパンニトリル、

5-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-イル)-N,N-ジメチルピコリンアミド、及び

メチル(2R)-2-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2,3-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0116】

別の実施形態では、式 I の化合物は、薬学的に許容される塩である。

【0117】

別の態様では、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物が本明細書で提供される。

【0118】

明確にするために、別々の実施形態の文脈において説明される本発明のある特定の特徴は、組み合わせて、単一の実施形態で提供することもできる（実施形態は、複合の従属形式で書かれたように、組み合わせることが意図される）とさらに理解される。逆に、簡潔性のために単一の実施形態の文脈において説明される本発明の種々の特徴を、別個にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。したがって、式 I の化合物の実施形態を任意の好適な組み合わせで組み合わせることができると記載される特徴として企図されている。

10

【0119】

本明細書の種々の場所で、化合物のある特定の特徴が群または範囲で開示されている。そのような開示が、そのような群及び範囲のメンバーのありとあらゆる個々の部分的組み合わせを含むことが具体的に意図される。例えば、「C₁~6アルキル」という用語は、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、及びC₆アルキルを個別に（限定なしに）開示することを具体的に意図している。

20

【0120】

n が整数である「n 員」という用語は通常、環形成原子の数が n である部分における環形成原子の数を表す。例えば、ピペリジニルは、6 員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは、5 員ヘテロアリール環の例であり、ピリジルは、6 員ヘテロアリール環の例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレンは、10 員シクロアルキル基の例である。

【0121】

本明細書の種々の場所で、二価の連結基を定義する変数が説明され得る。具体的には、各連結置換基は、前方及び後方形態の連結置換基の両方を含むことが意図される。例えば、-NR(CR', R', $\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}}$) は、-NR(CR', R', $\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}}$) 及び -(CR', R', $\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}}$)NR- の両方を含み、形態の各々を個別に開示することを意図している。構造が連結基を必要とする場合、その基に列挙されているマーカッシュの変数は連結基であると理解される。例えば、構造が連結基を必要とし、かつその変数に対するマーカッシュ群の定義に「アルキル」または「アリール」が列挙される場合、「アルキル」または「アリール」は、それぞれ、連結アルキレン基またはアリーレン基を表すと理解される。

30

【0122】

「置換された」という用語は、形式的には、原子または原子の群が、別の基に結合した「置換基」として水素を置き換えることを意味する。「置換された」という用語は、特に明記しない限り、そのような置換が許容される場合、任意のレベルの置換、例えば、モノ置換、ジ置換、トリ置換、テトラ置換またはペンタ置換を指す。置換基は独立して選択され、置換は化学的にアクセス可能な任意の位置にあってもよい。所与の原子での置換は原子価によって制限されることを理解すべきである。所与の原子での置換は、化学的に安定な分子をもたらすことを理解すべきである。「任意選択的に置換された」という語句は、置換されていない、または置換されたことを意味する。「置換された」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えられることを意味する。単一の二価の置換基、例えば、オキソは、2 個の水素原子を置き換えることができる。

40

【0123】

「C_n~m」という用語は、n 及び m が、整数であり、炭素の数を示す、終点を含む範囲を示す。例としては、C₁~4、C₁~6 などが挙げられる。

【0124】

単独で、または他の用語と組み合わせて採用される「アルキル」という用語は、直鎖ま

50

たは分岐であり得る飽和炭化水素基を指す。「 $C_{n \sim m}$ アルキル」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は、形式的には、化合物の残りの部分へのアルキル基の結合点によって1つのC-H結合が置き換えられたアルカンに相当する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子、1～4個の炭素原子、1～3個の炭素原子、または1～2個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルなどの化学基、例えば、2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピルなどの高級ホモログが挙げられるが、これらに限定されない。

【0125】

単独で、または他の用語と組み合わせて使用される「アルキレン」という用語は、二価のアルキル連結基を指す。アルキレン基は、形式的には、化合物の残りの部分へのアルキレン基の結合点によって2つのC-H結合が置き換えられたアルカンに相当する。「 $C_{n \sim m}$ アルキレン」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有するアルキレン基を指す。アルキレン基の例としては、エタン-1, 2-ジイル、エタン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 1-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 2-ジイル、2-メチル-プロパン-1, 3-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0126】

単独で、または他の用語と組み合わせて採用される「アルコキシ」という用語は、式-O-アルキルの基を指し、アルキル基は上に定義されているとおりである。「 $C_{n \sim m}$ アルコキシ」という用語は、そのアルキル基が $n \sim m$ 個の炭素を有する、アルコキシ基を指す。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシ及びイソプロポキシ）、*t*-ブトキシなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。「 $C_{n \sim m}$ ジアルコキシ」という用語は、そのアルキル基が $n \sim m$ 個の炭素を有する、式-O- ($C_{n \sim m}$ アルキル)-O-の連結基を指す。例示的なジアルキオキシ (*dialkyl oxy*) 基としては、-OCH₂CH₂O-及びOCH₂CH₂CH₂O-が挙げられる。いくつかの実施形態では、 $C_{n \sim m}$ ジアルコキシ基の2個のO原子は、同じB原子に結合して、5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し得る。

【0127】

単独で、または他の用語と組み合わせて採用される「アミノ」という用語は、式-NH₂の基を指し、水素原子は、本明細書に記載される置換基で置換され得る。例えば、「アルキルアミノ」は、-NH (アルキル) 及び-N (アルキル)₂を指し得る。

【0128】

単独で、または他の用語と組み合わせて採用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを指す。いくつかの実施形態では、「ハロ」は、F、Cl、またはBrから選択されるハロゲン原子を指す。いくつかの実施形態では、ハロ基は、Fである。

【0129】

本明細書で使用される場合の「ハロアルキル」という用語は、水素原子のうちの1以上がハロゲン原子によって置き換えられているアルキル基を指す。「 $C_{n \sim m}$ ハロアルキル」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子、及び同一であるか、または異なり得る、少なくとも1～最大{2($n \sim m$)+1}個のハロゲン原子を有する、 $C_{n \sim m}$ アルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子は、フルオロ原子である。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。ハロアルキル基の例としては、CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅などが挙げられる。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、フルオロアルキル基である。

【0130】

10

20

30

40

50

単独で、または他の用語と組み合わせて採用される「ハロアルコキシ」という用語は、式 —O—ハロアルキル の基を指し、ハロアルキル基は上に定義されているとおりである。

「 $\text{C}_{n \sim m}$ ハロアルコキシ」という用語は、そのハロアルキル基が $n \sim m$ 個の炭素を有する、ハロアルコキシ基を指す。例示的なハロアルコキシ基としては、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0131】

「オキソ」または「オキシ」という用語は、炭素に結合した場合はカルボニル基を形成し、ヘテロ原子に結合した場合はスルホキシド基もしくはスルホン基、またはN-オキシド基を形成する、二価の置換基としての酸素原子を指す。いくつかの実施形態では、複素環式基は、1または2個のオキソ(=O)置換基によって任意選択的に置換され得る。

10

【0132】

環形成N原子に関する「酸化」という用語は、環形成N-オキシドを指す。

【0133】

環形成S原子に関する「酸化」という用語は、環形成スルホニルまたは環形成スルフィニルを指す。

【0134】

「芳香族」という用語は、芳香族の特徴を有する(すなわち、 n が整数である、 $(4n+2)$ 非局在化 π (p_i)電子を有する)1つ以上の多価不飽和環を有する炭素環または複素環を指す。

20

【0135】

単独で、または他の用語と組み合わされて採用される「アリール」という用語は、単環式または多環式(例えば、2つの縮合環を有する)であり得る芳香族炭化水素基を指す。

「 $\text{C}_{n \sim m}$ アリール」という用語は、 $n \sim m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基には、例えば、フェニル、ナフチルなどが含まれる。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～約10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、6個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、フェニルである。いくつかの実施形態では、アリール基は、ナフチルである。

【0136】

単独で、または他の用語と組み合わせて採用される「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、硫黄、酸素、及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子環員を有する単環式または多環式の芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール環は、独立して、窒素、硫黄、及び酸素から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部分の任意の環形成Nは、N-オキシドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、炭素原子を含む5～14個の環原子と、独立して窒素、硫黄、及び酸素から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環員とを有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、炭素原子を含む5～10個の環原子と、独立して窒素、硫黄、及び酸素から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環員とを有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5～6個の環原子と、独立して窒素、硫黄、及び酸素から選択される1または2個のヘテロ原子環員とを有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5員または6員ヘテロアリール環である。他の実施形態では、ヘテロアリールは、8員、9員、または10員縮合二環式ヘテロアリール環である。例示的なヘテロアリール基としては、ピリジニル(ピリジル)、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、アゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジリジニル(1, 2-, 1, 3-, 1, 4-, 1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 3-, 及び2, 6-ナフチリジンを含む)、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンジソキサゾリル、イミダゾ[1, 2-b]チアゾリル、プリニルなどが

30

40

50

挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、ピリドン（例えば、2-ピリドン）である。

【0137】

5員ヘテロアリール環は、5個の環原子を有するヘテロアリール基であり、1個以上（例えば、1、2、または3個）の環原子は、独立して、N、O、及びSから選択される。例示的な5員環ヘテロアリールとしては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、及び1,3,4-オキサジアゾリルが挙げられる。

10

【0138】

6員ヘテロアリール環は、6個の環原子を有するヘテロアリール基であり、1個以上（例えば、1、2、または3個）の環原子は、独立して、N、O、及びSから選択される。例示的な6員環ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソインドリル及びピリダジニルである。

【0139】

単独で、または他の用語と組み合わせて採用される「シクロアルキル」という用語は、環化されたアルキル及びアルケニル基を含む非芳香族炭化水素環系（単環式、二環式、または多環式）を指す。「 $C_n \sim m$ シクロアルキル」という用語は、 $n \sim m$ 個の環員炭素原子を有するシクロアルキルを指す。シクロアルキル基は、単環式または多環式（例えば、2、3、または4個の縮合環を有する）基及びスピロ環を含むことができる。シクロアルキル基は、3、4、5、6、または7個の環形成炭素（ $C_3 \sim 7$ ）を有することができる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の環員、3～5個の環員、または3～4個の環員を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、単環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、単環式または二環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、 $C_3 \sim 6$ 単環式シクロアルキル基である。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソ基またはスルフィド基を形成するために任意選択的に酸化することができる。シクロアルキル基には、シクロアルキリデンも含まれる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合している（すなわち、共通の結合を有する）1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香環を含有するシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合することができる。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、ビシクロ[2.1.1]ヘキサニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、テトラヒドロナフタレニル（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル）である。

20

30

40

【0140】

単独で、または他の用語と組み合わせて採用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族環または環系を指し、これは、任意選択的に、独立して窒素、硫黄、酸素、及びリンから選択される少なくとも1個のヘテロ原子環員を有し、かつ4～10個の環員、4～7個の環員、または4～6個の環員を有する、環構造の一部として1個以上のアルケニレン基を含み得る。「ヘテロシクロアルキル」という用語に含まれるのは、単環式の4員、5員、6員、及び7員ヘテロシクロアルキル基である。ヘテロシクロアルキル基は、単環式もしくは二環式（例えば、2つの縮合環もしくは架橋環を有する）またはスピ

50

口環系を含むことができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、独立して窒素、硫黄、及び酸素から選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する単環式基である。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子及びヘテロ原子は、任意選択的に酸化されて、オキシもしくはスルフィド基または他の酸化結合（例えば、C（O）、S（O）、C（S）もしくはS（O）₂、N-オキシドなど）を形成することができるか、あるいは窒素原子を四級化することができる。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～3個の二重結合を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～2個の二重結合を含む。ヘテロシクロアルキルの定義には、ヘテロシクロアルキル環に縮合している（すなわち、共通の結合を有する）1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、ペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾまたはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香環を含むヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合することができる。ヘテロシクロアルキル基の例としては、2，5-ジアゾピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ピロリジニル、ヘキサヒドロピロロ[3，4-b]ピロール-1（2H）-イル、1，6-ジヒドロピリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、ピペラジニル、及び4，7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イルが挙げられる。

10

【0141】

ある特定の場所で、定義または実施形態は、具体的な環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環など）を指す。特に明記されていない限り、これらの環は、原子の原子価を超えないという条件で、任意の環員に結合することができる。例えば、アゼチジン環が、環の任意の位置で結合され得る一方で、アゼチジン-3-イル環は、3位で結合される。

20

【0142】

本明細書に記載される化合物は、非対称であり得る（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。特に明記されていない限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどのすべての立体異性体が意図されている。非対称性に置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学的に活性な形態、またはラセミ形態で単離され得る。光学的に不活性な出発物質から光学的に活性な形態を調製する方法は、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によるものなど、当該技術分野において既知である。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載される化合物中に存在し得、すべてのそのような安定した異性体が、本発明において企図される。本発明の化合物のシス及びトランスの幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離された異性体形態として単離され得る。

30

【0143】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で既知の多数の方法のうちのいずれかによって実施され得る。1つの方法は、光学的に活性な塩形成有機酸であるキラル分割酸を使用した分画再結晶化を含む。分画再結晶化方法に好適な分割剤は、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、またはβ-カンファースルホン酸などの種々の光学的に活性なカンファースルホン酸のD及びL形態などの光学的に活性な酸である。分画結晶化方法に好適な他の分割剤は、α-メチルベンジルアミンの立体異性体的に純粋な形態（例えば、S及びR形態、またはジアステレオマー的に純粋な形態）、2-フェニルグリシノール、ノレフェドリン、エフェドリン、N-メチルフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1，2-ジアミノシクロヘキサンなどを含む。

40

【0144】

ラセミ混合物の分割はまた、光学的に活性な分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラム上への溶出によって実施され得る。好適な溶出溶媒組成は、当業者によって決定され得る。

【0145】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、（R）-構成を有する。他の実施形態で

50

は、本化合物は、(S) - 構成を有する。1つより多くのキラル中心を有する化合物では、化合物におけるキラル中心の各々は、別途示されない限り、独立して(R) または(S) であり得る。

【0146】

本発明の化合物には、互変異性形態も含まれる。互変異性形態は、単結合と隣接する二重結合が入れ替わり、それに伴ってプロトンが移動することによって生じる。互変異性形態には、同じ実験式及び総電荷を有する異性体のプロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。プロトトロピック互変異性体の例としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、ならびにプロトンが複素環系の2つ以上の位置を占めることができる環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、ならびに1H-及び2H-ピラゾールが含まれる。互変異性形態は、平衡状態であり得るか、または適切な置換によって1つの形態に立体的に固定することができる。

10

【0147】

本発明の化合物には、中間体または最終化合物において発生する原子のすべての同位体も含まれ得る。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。本発明の化合物の1個以上の構成原子は、天然または非天然存在比で原子の同位体で置き換えるか、または置換することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。例えば、本開示の化合物における1個以上の水素原子を、重水素で置き換えるか、または置換することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の重水素原子を含む。有機化合物中に同位体を含むための合成法は、当該技術分野では既知である(Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971, The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765, The Organic Chemistry of Isotopic Labeling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び/またはアッセイなどの種々の研究で使用する。ことができる。

20

30

【0148】

重水素などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性に起因する、ある特定の治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要な投与量の減少をもたらし得、したがって、いくつかの状況では好ましい場合がある。(A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210, R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312)。

40

【0149】

「化合物」という用語は、本明細書で使用される場合、図示される構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むことを意味する。この用語はまた、例えば、化合物がどのように調製されるか、例えば、それらが合成で、生物学的プロセス(例えば、代謝もしくは酵素変換)を介して、またはそれらの組み合わせで調製されるかに関係なく、本発明の化合物を指すことを意味する。

【0150】

すべての化合物及びその薬学的に許容される塩は、水及び溶媒などの他の物質とともに見出すことができる(例えば、水和物及び溶媒和物)か、または単離することができる。

50

固体状態である場合、本明細書に記載される化合物及びその塩は、種々の形態で発生してもよく、例えば、水和物を含む溶媒和物の形態を取ってもよい。化合物は、多形体または溶媒和物などの任意の固体形態であってもよく、したがって、特に明確に示されない限り、化合物及びその塩への本明細書における言及は、化合物の任意の固体形態を包含すると理解されるべきである。

【0151】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物またはその塩は、実質的に単離される。「実質的に単離されている」とは、化合物が形成または検出された環境から化合物が少なくとも部分的に、または実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離には、例えば、本発明の化合物が濃縮された組成物が含まれ得る。実質的な分離には、本発明の化合物またはその塩の少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%を含有する組成物が含まれ得る。

10

【0152】

「薬学的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒト及び動物の組織と接触させて使用するために好適であり、妥当な利益／リスク比に見合うような化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指すために本明細書で採用されている。

【0153】

本明細書で使用される場合の「周囲温度」及び「室温」という表現は、当該技術分野で理解され、一般に、温度、例えば、反応温度、すなわち、反応が実施される部屋のおよその温度、例えば、約20℃～約30℃の温度を指す。

20

【0154】

本発明には、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩も含まれる。「薬学的に許容される塩」という用語は、開示されている化合物の誘導体を指し、親化合物は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって修飾される。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の非毒性塩が含まれる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中、またはその2つの混合物中で、化学量論的量の適切な塩基または酸と、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を反応させることにより調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくはブタノール）またはアセトニトリル（MeCN）のような非水性媒質が好ましい。好適な塩のリストが、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19に、及びStahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002)に見出される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物には、N-オキシド型が含まれる。

30

40

【0155】

合成

その塩を含む、本発明の化合物は、既知の有機合成手法を使用して調製することができる。以下のスキームにおけるものなどの多数の可能な合成経路のうちのいずれかに従って合成することができる。

【0156】

本発明の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

50

る好適な溶媒中において実施され得る。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度で、出発物質（反応物）、中間体または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応を、1つの溶媒または1つよりも多くの溶媒の混合物中で実施することができる。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が当業者によって選択され得る。

【0157】

本発明の化合物の調製は、種々の化学基の保護及び脱保護を含むことができる。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007)、Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000)、Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007)、Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74 (11), 1297、及びWuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006)に記載されている。

10

【0158】

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監視され得る。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外線分光法、分光光度測定（例えば、UV-可視）、質量分析法などの分光学的手段によって、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）も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監視され得る。

20

【0159】

以下のスキームは、本発明の化合物の調製に関連する一般的な指針を提供する。当業者は、スキームに示される調製物が、本発明の種々の化合物を調製するために有機化学の一般知識を使用して修飾または最適化され得ることを理解するであろう。

【0160】

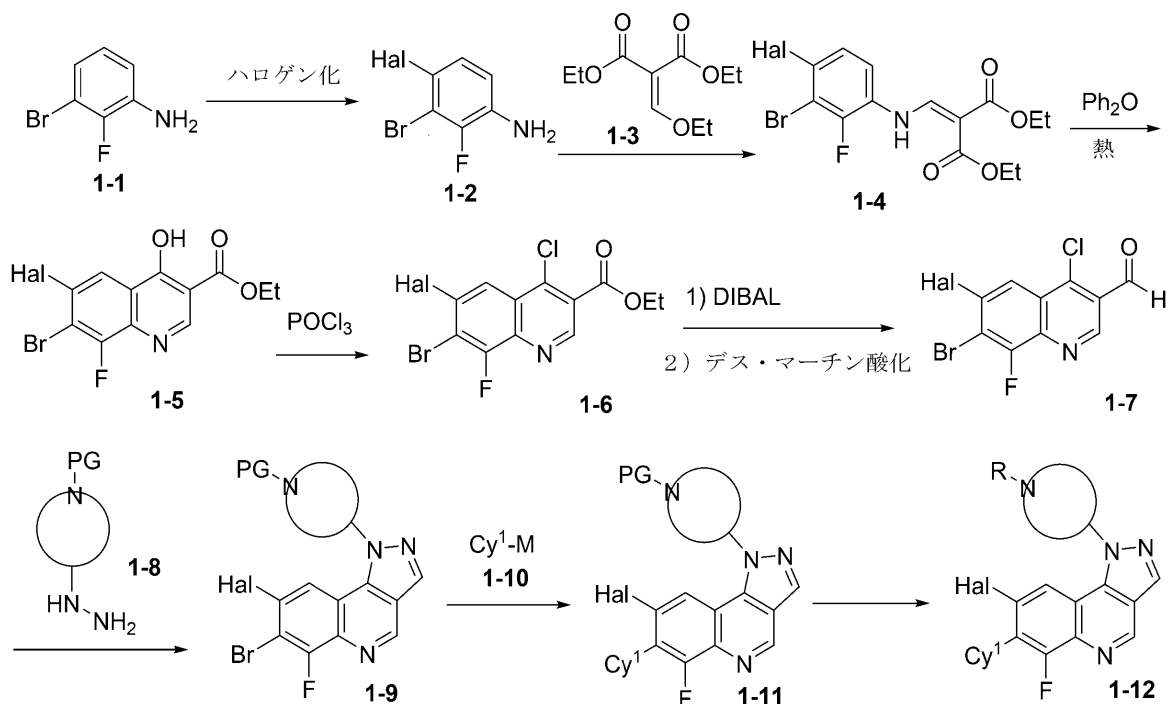
30

40

50

【化 4 7】

スキーム 1



式 1-12 の化合物は、スキーム 1 に概説される合成経路を介して調製することができる。N-クロロスクシンイミド (NCS) などの適切な試薬を用いた市販の出発物質 1-1 のハロゲン化は、中間体 1-2 をもたらす (Hal は、F、Cl、Br、または I などのハロゲン化物である)。次いで、中間体 1-4 が、2-(エトキシメチレン) マロン酸ジエチル (1-3) との中間体 1-2 の縮合によって調製され、続いて、適切な高沸点溶媒 (例えば、Ph₂O) 中で加熱することによって環化されて、キノロン 1-5 を生じさせ得る。POCl₃ を用いた中間体 1-5 の処理は、中間体 1-6 を生じさせる。還元試薬 (DIBAL など) を用いたエチルエステルの還元、続いて、デス・マーチンペルヨージナンなどの適切な試薬を用いたアルコールの酸化は、中間体 1-7 をもたらす。ヒドラジン 1-8 (PG は、Boc などの適切な保護基である) との環化反応は、三環式付加体 1-9 を生じる。次いで、標準的鈴木クロスカップリング条件下 (例えば、パラジウム触媒及び適切な塩基の存在下)、または標準的スチルクロスカップリング条件下 (例えば、パラジウム触媒の存在下)、または標準的根岸クロスカップリング条件下 (例えば、パラジウム (palladium) 触媒の存在下) で、M が、ボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である [例えば、M が、B(OR)₂、Sn(アルキル)₃、または Zn-Hal である]、式 1-10 の付加物との 1-9 のカップリングによって、化合物 1-11 を調製することができる。1-11 における保護基の除去、及び結果として生じる付加物の後続の官能化 (酸塩化物、例えば、塩化アクリロイルとのカップリングなど) は、所望の生成物 1-12 をもたらす。

【0161】

10

20

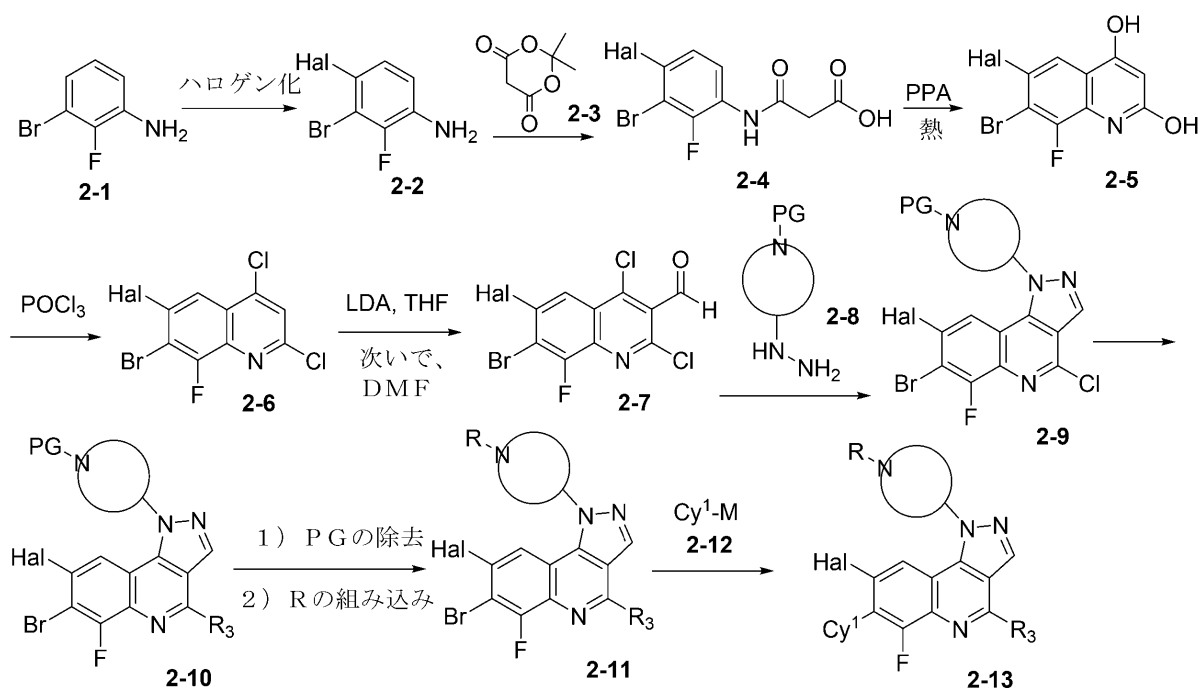
30

40

50

【化 4 8】

スキーム 2



10

20

30

40

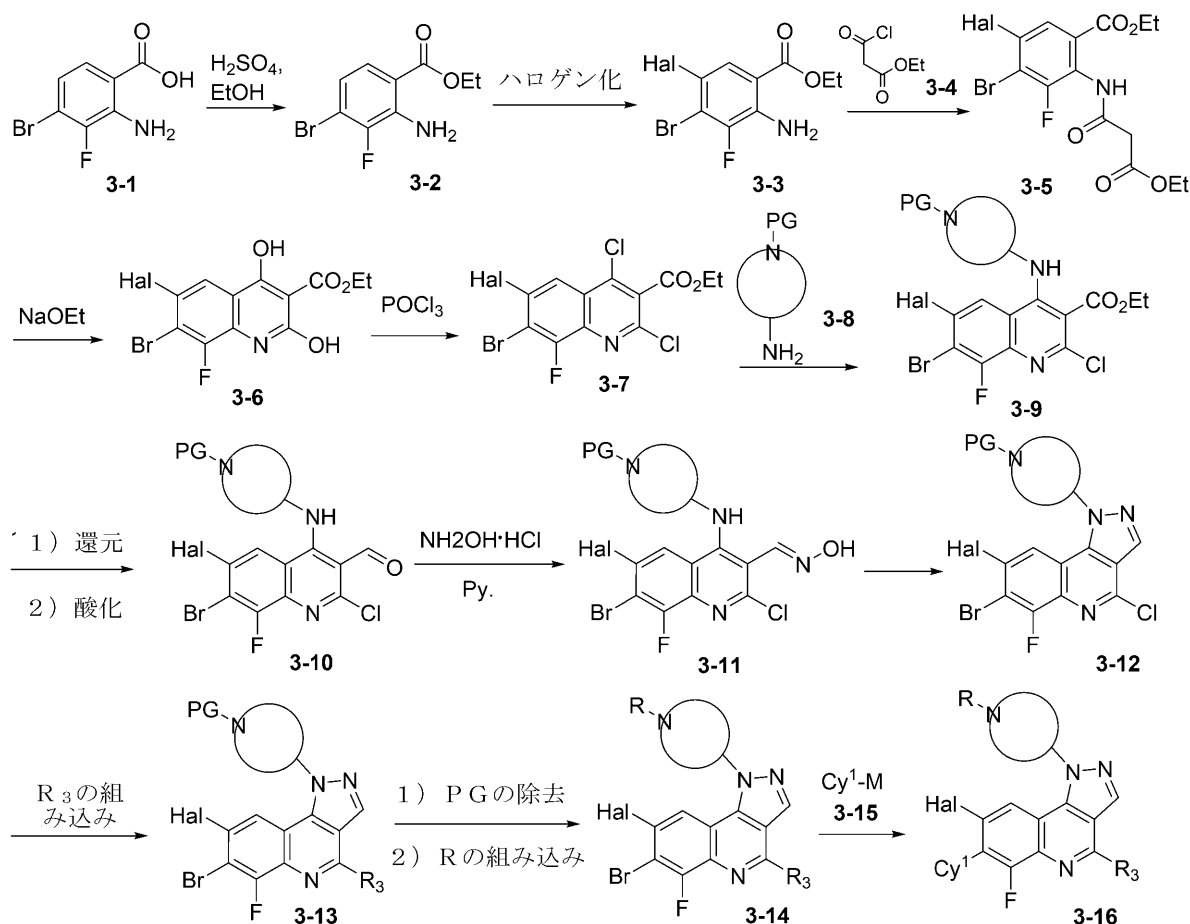
式 2-13 の化合物は、スキーム 2 に概説される合成経路を介して調製することができる。N-クロロスクシンイミド (NCS) などの適切な試薬を用いた市販の出発物質 2-1 のハロゲン化は、中間体 2-2 をもたらす (Hal は、F、Cl、Br、または I などのハロゲン化物である)。2-2 を 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソラン-4, 6-ジオン (2-3) などの試薬で処理することによって、化合物 2-4 を調製することができる。中間体 2-4 は、環化反応 (熱条件でのポリリン酸中) を受けて、化合物 2-5 を生じることができ、これは、適切な試薬 (例えば、 POCl_3) で処理されて、化合物 2-6 をもたらし得る。中間体 2-6 を、適切な試薬 (THF 中の LDA、次いで、DMF など) で処理して、化合物 2-7 を生成することができる。ヒドラジン 2-8 を用いた中間体 2-7 の縮合 (PG は、Boc などの適切な保護基である) を実施して、化合物 2-9 を生成することができる。次いで、2-10 における R^3 基を、 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応またはカップリング反応などの好適な変換を介して組み込むことができる。中間体 2-10 は、最初に、保護基 PG の脱保護を受け、続いて、結果として生じるアミンの官能化 (例えば、酸塩化物、例えば、塩化アクリロイルとのカップリング) を受け、次いで、化合物 2-11 をもたらし得る。標準的鈴木クロスカップリング条件下 (例えば、パラジウム触媒及び適切な塩基の存在下)、または標準的スチルクロスカップリング条件下 (例えば、パラジウム触媒の存在下)、または標準的根岸クロスカップリング条件下 (例えば、パラジウム触媒の存在下) で、M が、ボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である [例えば、M が、 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、 $\text{Sn}(\text{アルキル})_3$ 、または Zn-Hal である]、2-11 と式 2-12 の付加物との間のクロスカップリング反応によって、所望の生成物 2-13 を調製することができる。上記の化学反応の順序は、異なる類似体の調製に適合するように適宜、再編成され得る。

【0162】

50

【化 4 9】

スキーム 3



式 3-16 の化合物は、スキーム 3 に概説される合成経路を介して調製することができる。エタノール中の H_2SO_4 を用いた市販の出発物質 3-1 のエステル化。N-クロロスクシンイミド (NCS) などの適切な試薬を用いた化合物 3-2 のハロゲン化は、中間体 3-3 をもたらす (Hal は、F、Cl、Br、または I などのハロゲン化物である)。化合物 3-5 は、3-3 を塩化エチルマロニル (3-4) などの試薬で処理することによって調製することができる。中間体 3-5 は、環化反応 (エタノール中のナトリウムエトキシド) を受けて、化合物 3-6 を生じることができ、これは、適切な試薬 (例えば、 POCl_3) で処理されて、化合物 3-7 をもたらし得る。アミン 3-8 を用いた中間体 3-7 の縮合 (PG は、Boc などの適切な保護基である) を実施して、化合物 3-9 を生成することができる。還元試薬 (DIBAL など) を用いたエステルの還元、続いて、酸化試薬 (デス・マーチンペルヨージナン など) を用いた中間体の酸化は、アルデヒド 3-10 を生じさせる。塩酸ヒドロキシルアミン及びピリジンを用いた中間体 3-10 の処理により、化合物 3-11 を得る。中間体 3-11 は、環化反応 (例えば、DCM 中の塩化メタンスルホニル、アミノピリジン など) を受けて、化合物 3-12 を生じることができる。次いで、3-13 における R^3 基を、 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応またはカップリング反応などの好適な変換を介して組み込むことができる。中間体 3-13 は、最初に、保護基 PG の脱保護を受け、続いて、結果として生じるアミンの官能化 (例えば、酸塩化物、例えば、塩化アクリロイルとのカップリング) を受け、次いで、化合物 3-14 をもたらし得る。次いで、標準的鈴木クロスカップリング条件下 (例えば、パラジウム触媒及び適切な塩基の存在下)、または標準的スチルクロスカップリング条件下 (例えば、パラジウム触媒の

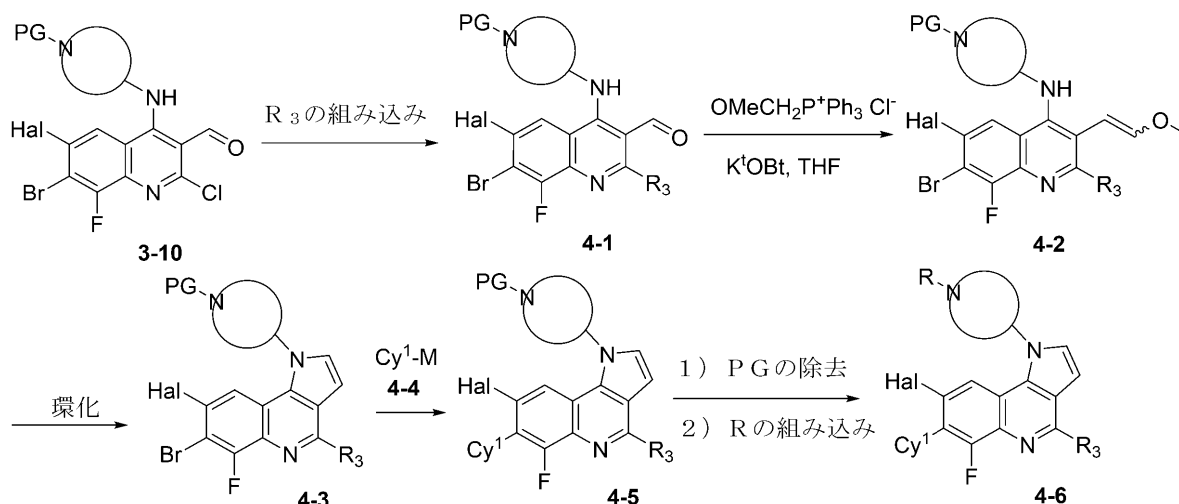
存在下)、または標準的根岸クロスカップリング条件下(例えば、パラジウム触媒の存在下)で、Mが、ボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である[例えば、Mが、 $B(OR)_2$ 、 $Sn(アルキル)_3$ 、または $Zn-Hal$ である]、3-14と式3-15の付加物との間のクロスカップリング反応によって、所望の生成物3-16を調製することができる。上記の化学反応の順序は、異なる類似体の調製に適合するように適宜、再編成され得る。

【0163】

【化50】

10

スキーム4



20

式4-6の化合物は、スキーム4に概説される合成経路を介して調製することができる。中間体3-10は、 S_NAr 反応またはカップリング反応などの好適な変換を介して化合物4-1に変換される。THF中の(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド及びカリウムtert-ブトキシドとのアルデヒド4-1のウィッティヒ反応により、化合物4-2を得る。中間体4-2は、環化反応(DCM中のTFAなど)を受けて、化合物4-3を生じることができる。標準的鈴木クロスカップリング条件下(例えば、パラジウム触媒及び適切な塩基の存在下)、または標準的スティルククロスカップリング条件下(例えば、パラジウム触媒の存在下)、または標準的根岸クロスカップリング条件下(例えば、パラジウム触媒の存在下)で、Mが、ボロン酸、ボロン酸エステル、または適切に置換された金属である[例えば、Mが、 $B(OR)_2$ 、 $Sn(アルキル)_3$ 、または $Zn-Hal$ である]、4-3と式4-4の付加物との間のクロスカップリング反応によって、中間体4-5を調製することができる。化合物4-5は、最初に、保護基PGの脱保護を受け、続いて、結果として生じるアミンの官能化(例えば、酸塩化物、例えば、塩化アクリロイルとのカップリング)を受け、次いで、化合物4-6をもたらす。上記の化学反応の順序は、異なる類似体の調製に適合するように適宜、再編成され得る。

30

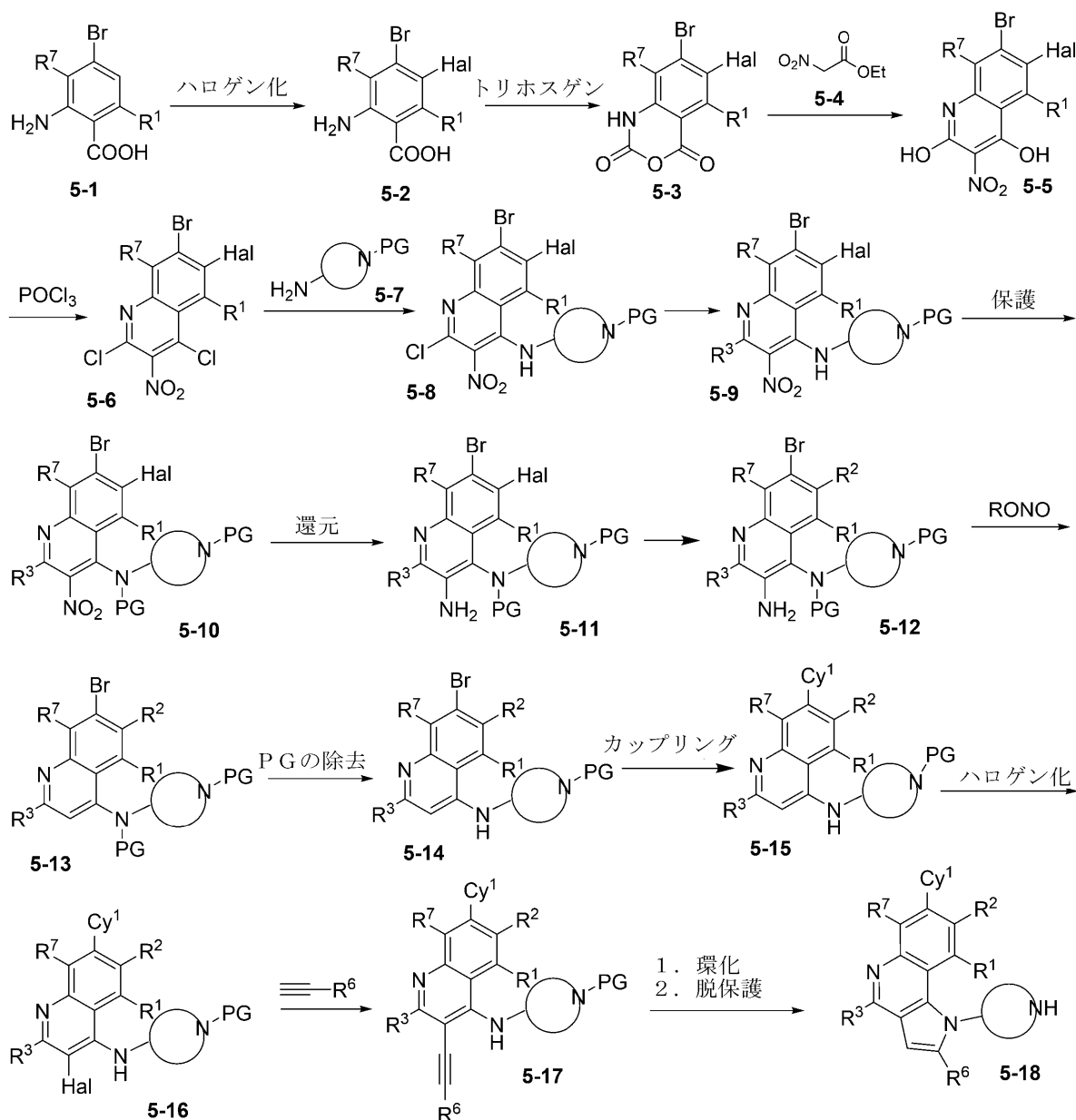
40

【0164】

50

【化 5 1】

スキーム 5



式 5-18 の化合物は、スキーム 5 に概説される合成経路を介して調製することができる。N-クロロスクシンイミド (NCS) などの適切な試薬を用いた出発物質 5-1 のハロゲン化は、中間体 5-2 をもたらす (Hal は、F、Cl、Br、または I などのハロゲン化物である)。化合物 5-3 は、5-2 をトリホスゲンなどの試薬で処理することによって調製することができる。次いで、中間体 5-3 をエステル 5-4 と反応させて、ニトロ化合物 5-5 を生じることができ、これは、適切な試薬 (例えば、POCl₃) で処理されて、化合物 5-6 をもたらし得る。アミン 5-7 を用いた中間体 5-6 の S_NAr 反応 (PG は、Boc などの適切な保護基である) を実施して、化合物 5-8 を生成することができる。次いで、5-9 における R³ 基を、S_NAr 反応またはカップリング反応などの好適な変換を介して組み込むことができる。アミノ基の保護は、中間体 5-10 をもたらし、これは、還元剤 (例えば、酢酸中の Fe) の存在下で還元されて、5-11

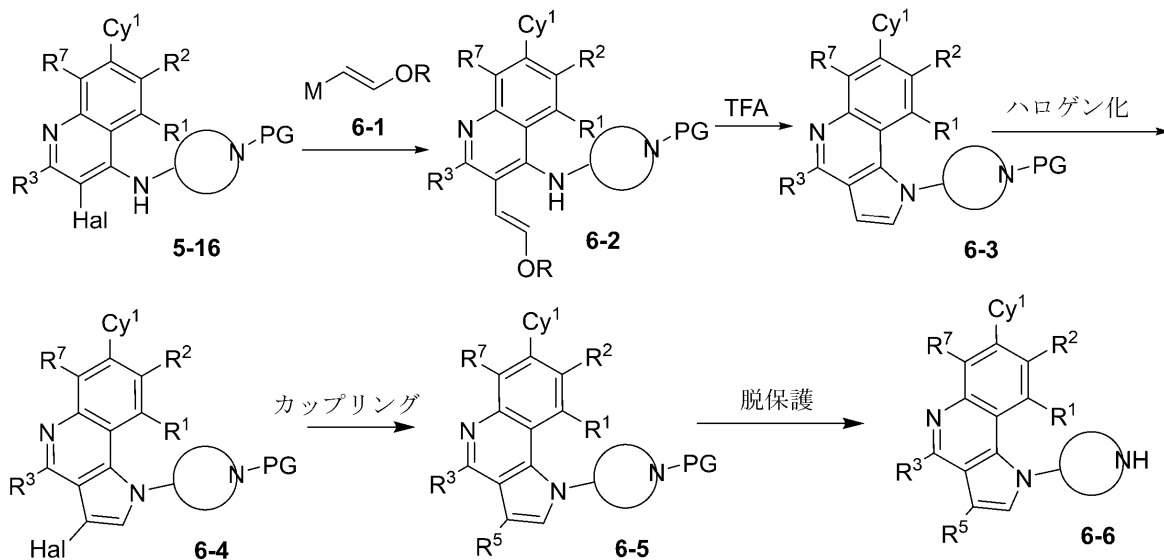
を提供することができる。5-11のハロゲン(Hal)は、任意選択的に、遷移金属媒介カップリングまたは他の好適な方法を介してR²に変換されて、5-12を取得することができる。5-12におけるアミノ基のジアゾ化及び還元は、中間体5-13をもたらす、これは、保護基(PG)除去後に5-14を提供する。5-14中のプロモのカップリングは、5-15を生じ、これは、ハロゲン化されて、中間体5-16を提供することができる。菌頭カップリングは、環化及び脱保護後に式5-18の化合物を提供する、5-17をもたらす。

【0165】

【化52】

10

スキーム6



20

式6-6の化合物は、スキーム6に概説される合成経路を介して調製することができる。M(B、Sn、Si、Zn)置換ビニルエーテル6-1との5-16のカップリングは、中間体6-2をもたらす、これは、酸性条件下(例えば、TFA)での処理時に、6-3をもたらす。6-3のハロゲン化は、6-4を提供し、これは、カップリングまたは他の好適な変換を介して誘導体6-5に変換することができる。次いで、6-5の脱保護は、式6-6の化合物をもたらす。

30

【0166】

KRASタンパク質

Rasファミリーは、3つのメンバー：KRAS、NRAS、及びHRASで構成される。RAS変異がんは、ヒトがんの約25%を占める。KRASは、ヒトがんにおいて最も頻繁に変異するアイソフォームであり、すべてのRAS変異の85%がKRASにあり、12%がNRASにあり、3%がHRASにある(Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017): 17-33)。KRAS変異は、上位3つの最も致命的ながんの種類：膵臓癌(97%)、大腸癌(44%)、及び肺癌(30%)の間で広く見られる(Cox, A. D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13: 828-51)。RAS変異の大部分は、アミノ酸残基/コドン12、13、及び61で発生し、コドン12変異は、KRASにおいて最も頻繁である。RAS遺伝子とG12D変異との間で変化する特異的変異の頻度が、KRASにおいて最も優勢である一方で、Q61R及びG12Rの変異は、NRAS及びHRASにおいて最も頻繁である。さらに、RASアイソフォームにおける変異のスペクトルは、がんの種類間で異なる。例えば、KRASのG12D変異は、膵臓癌(51%)において優勢であり、次

40

50

いで、大腸腺癌（４５％）及び肺癌（１７％）において優勢である（Cox, A. D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51）。対照的に、K R A S の G 1 2 C 変異は、肺腺癌の１１～１６％含む非小細胞肺癌（N S C L C）（変異型 K R A S のほぼ半分は G 1 2 C である）、ならびに膵臓腺癌及び大腸腺癌のそれぞれ２～５％において優勢である（Cox, A. D. et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13:828-51）。数百のがん細胞株にわたる数千の遺伝子の shRNA ノックダウンを使用して、ゲノム研究は、K R A S 変異を示すがん細胞が細胞増殖のために K R A S 機能に高度に依存していることを実証した（McDonald, R. et al. Cell 170 (2017):577-592）。
まとめると、これらの知見は、K R A S 変異がヒトがんにおいて重要な役割を担い、したがって、変異 K R A S を標的とする阻害剤の開発は、K R A S 変異を特徴とする疾患の臨床治療において有用であり得ることを示唆した。

10

【0167】

使用の方法

G 1 2 C、G 1 2 V、及び G 1 2 D 変異を有する K R A S が関与するがんの種類には、癌腫（例えば、膵臓、大腸、肺、膀胱、胃、食道、乳房、頭頸部、子宮頸部、皮膚、甲状腺）、造血性悪性腫瘍（例えば、骨髄増殖性新生物（M P N）、骨髄異形成症候群（M D S）、慢性及び若年性骨髄単球性白血病（C M M L 及び J M M L）、急性骨髄性白血病（A M L）、急性リンパ球性白血病（A L L）、及び多発性骨髄腫（M M））、ならびに他の新生物（例えば、膠芽細胞腫及び肉腫）が含まれるが、これらに限定されない。加えて、K R A S 変異は、抗 E G F R 療法に対する獲得耐性で見出された（Knickelbein, K. et al. Genes & Cancer, (2015):4-12）。K R A S 変異は、K R A S または N R A S の体細胞変異によって引き起こされる R a s 関連リンパ増殖性障害（R A L D）または若年性骨髄単球性白血病（J M M L）などの免疫学的障害及び炎症性障害で見出された（Fernandez-Medarde, A. et al. Genes & Cancer, (2011):344-358）。

20

【0168】

本開示の化合物は、K R A S タンパク質の活性を阻害することができる。例えば、本開示の化合物は、細胞、個体、または患者に阻害量の本開示の１つ以上の化合物を投与することによって、酵素の阻害を必要とする細胞または個体もしくは患者において K R A S の活性を阻害するために使用することができる。

30

【0169】

K R A S 阻害剤として、本開示の化合物は、K R A S の異常な発現または活性と関連する種々の疾患の治療に有用である。K R A S を阻害する化合物は、増殖を防止するか、もしくは腫瘍におけるアポトーシスを誘導する手段、または血管新生を阻害することによる手段を提供することに有用であろう。したがって、本開示の化合物は、がんなどの増殖性障害の治療または予防に有用であることが証明されることが予想される。特に、受容体チロシンキナーゼの活性化変異型、または受容体チロシンキナーゼの上方調節がある腫瘍は、阻害剤に対して特に感受性が高い場合がある。

【0170】

一態様では、K R A S 活性を阻害する方法であって、本開示の化合物を K R A S と接触させることを含む、当該方法が本明細書で提供される。一実施形態では、接触させることは、患者に化合物を投与することを含む。

40

【0171】

一態様では、G 1 2 C 変異を有する K R A S タンパク質を阻害する方法であって、本開示の化合物を K R A S と接触させることを含む、当該方法が本明細書で提供される。

【0172】

一態様では、G 1 2 D 変異を有する K R A S タンパク質を阻害する方法であって、本開示の化合物を K R A S と接触させることを含む、当該方法が本明細書で提供される。

【0173】

50

一態様では、G 1 2 V 変異を有する K R A S タンパク質を阻害する方法であって、本開示の化合物を K R A S と接触させることを含む、当該方法が本明細書で提供される。

【0174】

別の態様では、K R A S 相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、治療有効量の本明細書に開示される式のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、当該方法が本明細書で提供される。

【0175】

一実施形態では、疾患または障害は、免疫学的または炎症性障害である。別の実施形態では、免疫学的または炎症性障害は、K R A S の体細胞変異によって引き起こされる R a s 関連リンパ増殖性障害及び若年性骨髄単球性白血病である。

【0176】

さらに別の態様では、G 1 2 D 変異を有する K R A S タンパク質を阻害することに関連する疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、治療有効量の本明細書に開示される式のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、当該方法が本明細書で提供される。

【0177】

別の態様では、G 1 2 V 変異を有する K R A S タンパク質を阻害することに関連する疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、治療有効量の本明細書に開示される式のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、当該方法が本明細書で提供される。

【0178】

別の態様では、がんの治療を必要とする患者において当該治療を行う方法であって、当該患者に治療有効量の本明細書に開示される化合物を投与することを含む、当該方法も本明細書で提供される。

【0179】

なお別の態様では、がんの治療を必要とする患者において当該治療を行う方法であって、当該患者に治療有効量の本明細書に開示される化合物を投与することを含み、がんが、G 1 2 D 変異を有する K R A S タンパク質との相互作用を特徴とする、当該方法も本明細書で提供される。

【0180】

別の態様では、がんの治療を必要とする患者において当該治療を行う方法であって、当該患者に治療有効量の本明細書に開示される化合物を投与することを含み、がんが、G 1 2 V 変異を有する K R A S タンパク質との相互作用を特徴とする、当該方法も本明細書で提供される。

【0181】

さらに別の態様では、患者においてがんを治療する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物のうちのいずれか1つまたはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、当該方法が本明細書で提供される。

【0182】

一実施形態では、がんは、癌腫、血液癌、肉腫、及び膠芽細胞腫から選択される。別の実施形態では、血液癌は、骨髄増殖性新生物、骨髄異形成症候群、慢性及び若年性の骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、及び多発性骨髄腫から選択される。さらに別の実施形態では、癌腫は、膀胱、大腸、肺、膀胱、胃、食道、乳房、頭頸部、子宮頸部、皮膚、及び甲状腺の癌腫から選択される。

【0183】

一態様では、K R A S 相互作用またはその変異型の阻害に関連する疾患または障害の治療を必要とする患者において当該治療を行うための方法であって、当該患者に、本明細書に開示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物を、本明細書に記載される別の療法

10

20

30

40

50

または治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、当該方法が本明細書で提供される。

【0184】

一実施形態では、がんは、血液癌、肉腫、肺癌、消化器癌、泌尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌から選択される。

【0185】

別の実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、気管支原性癌、扁平上皮気管支原性癌、未分化小細胞気管支原性癌、未分化大細胞気管支原性癌、腺癌、気管支原性癌、肺泡癌、気管支癌、気管支腺腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫、小細胞（pavice llular）及び非小細胞癌（non-pavice llular）癌、気管支腺腫、ならびに胸膜肺芽腫から選択される。

10

【0186】

さらに別の実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）である。なお別の実施形態では、肺癌は、腺癌である。

【0187】

一実施形態では、消化器癌は、食道扁平上皮癌、食道腺癌、食道平滑筋肉腫、食道リンパ腫、胃癌、胃リンパ腫、胃平滑筋肉腫、外分泌膵臓癌、膵管腺癌、膵インスリノーマ、膵グルカゴノーマ、膵ガストリノーマ、膵臓カルチノイド腫瘍、膵臓ビポーマ、小腸腺癌、小腸リンパ腫、小腸カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、小腸平滑筋腫、小腸血管腫、小腸脂肪腫、小腸神経線維腫、小腸線維腫、大腸腺癌、大腸管腺腫、大腸絨毛腺腫、大腸過誤腫、大腸平滑筋腫、大腸癌、胆嚢癌、及び肛門癌から選択される。

20

【0188】

一実施形態では、消化器癌は、大腸癌である。

【0189】

別の実施形態では、がんは、癌腫である。さらに別の実施形態では、癌腫は、膵臓癌、大腸癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、子宮頸部皮膚癌、及び甲状腺癌から選択される。

【0190】

なお別の実施形態では、がんは、造血系悪性腫瘍である。一実施形態では、造血系悪性腫瘍は、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、及び骨髄増殖性新生物から選択される。

30

【0191】

別の実施形態では、がんは、新生物である。さらに別の実施形態では、新生物は、膠芽細胞腫または肉腫である。

【0192】

ある特定の実施形態では、本開示は、KRAS媒介性障害の治療を必要とする患者において当該治療を行うための方法であって、当該患者に本発明による化合物またはその薬学的に許容される組成物を投与するステップを含む、当該方法を提供する。

【0193】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能である疾患及び適応症には、血液癌、肉腫、肺癌、消化管癌、泌尿生殖器癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0194】

例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHL及び再発性濾胞を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板増加性（ET）、8p11骨髄増殖性症候群、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）、多発性骨髄腫、皮膚T細胞リンパ腫、成人T細胞リンパ腫、ワルデンシュトレ

50

ムマクログロブリン血症、ヘアリー細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、及びパーキットリンパ腫が挙げられる。

【0195】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、リンパ肉腫、平滑筋肉腫及び奇形腫が挙げられる。

【0196】

例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、気管支癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫、小細胞（pavice llular）及び非小細胞癌（non-pavice llular）癌、気管支腺腫、ならびに胸膜肺芽腫が挙げられる。

10

【0197】

例示的な消化管癌としては、食道のがん（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃のがん（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓のがん（膵外分泌癌、導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸のがん（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポシ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸のがん（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、大腸癌、胆嚢癌、及び肛門癌が挙げられる。

【0198】

例示的な泌尿生殖路癌としては、腎臓のがん（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、腎細胞癌）、膀胱及び尿道のがん（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺のがん（腺癌、肉腫）、精巣のがん（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）及び尿路上皮癌が挙げられる。

20

【0199】

例示的な肝臓癌としては、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【0200】

例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が挙げられる。

30

【0201】

例示的な神経系癌としては、頭蓋骨のがん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜のがん（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳のがん（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、神経外胚葉性腫瘍）、及び脊髄のがん（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、神経芽細胞腫、レルミット・ダクロス病、ならびに松果体腫瘍が挙げられる。

【0202】

例示的な婦人科癌としては、乳房のがん（乳管癌、小葉癌、乳房肉腫、トリプルネガティブ乳癌、HER2陽性乳癌、炎症性乳癌、乳頭癌）、子宮のがん（子宮内膜癌）、子宮頸部のがん（子宮頸癌、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣のがん（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌腫）、顆粒-鱗屑細胞腫瘍、セルトリ-ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部のがん（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣のがん（明細胞癌、扁平上皮癌、ボトリオイド肉腫（胚性横紋筋肉腫）、及び卵管のがん（癌腫）が挙げられる。

40

【0203】

例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌、ほくろ形成異常母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。

50

【0204】

例示的な頭頸部癌としては、膠芽細胞腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫、骨肉腫、扁平上皮癌、腺癌、口腔癌、喉頭癌、鼻咽頭癌、鼻腔癌及び副鼻腔癌、甲状腺癌及び副甲状腺癌、眼の腫瘍、口唇及び口腔の腫瘍、ならびに頭頸部扁平上皮癌が挙げられる。

【0205】

本開示の化合物はまた、腫瘍転移の阻害にも有用であり得る。

【0206】

発がん性新生物に加えて、本発明の化合物は、軟骨無形成症、低軟骨形成症、小人症、タナトフォリック異形成症（TD）（臨床形態TD I及びTD II）、アペール症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン-ワイス症候群、ベーレ・スティーブンソン脳回状頭皮症候群、ファイファー症候群、及び頭蓋骨癒合症候群を含むが、これらに限定されない、骨格及び軟骨細胞障害の治療に有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、骨格及び軟骨細胞障害に罹患している患者を治療するための方法を提供する。

10

【0207】

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、アルツハイマー病、HIV、または結核を治療するために使用することができる。

【0208】

本明細書で使用される場合、「8p11骨髄増殖性症候群」という用語は、好酸球増多症及びFGFR1の異常と関連する骨髄性／リンパ性の新生物を指すことを意味する。

【0209】

本明細書で使用される場合、「細胞」という用語は、インビトロ、エクスピボ、またはインビボである細胞を指すことを意味する。いくつかの実施形態では、エクスピボ細胞は、哺乳動物などの生物から切除された組織試料の一部であり得る。いくつかの実施形態では、インビトロ細胞は、細胞培養物中の細胞であり得る。いくつかの実施形態では、インビボ細胞は、哺乳動物などの生物中で生存する細胞である。

20

【0210】

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、インビトロ系またはインビボ系において示された部分を一緒にすることを指す。例えば、KRASを本明細書に記載される化合物と「接触させること」は、KRASを有するヒトなどの個体または患者に本明細書に記載される化合物を投与すること、ならびに、例えば、本明細書に記載される化合物を、KRASを含有する細胞調製物または精製調製物を含有する試料に導入することを含む。

30

【0211】

本明細書で使用される場合、互換的に使用される「個体」、「対象」、または「患者」という用語は、哺乳動物を含む任意の動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類、最も好ましくはヒトを指す。

【0212】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医によって求められている組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて生物学的応答または医薬的応答を誘発する、本明細書に開示される固体形態またはその塩のうちのいずれかの量などの活性化化合物または医薬剤の量を指す。任意の個々の場合における適切な「有効」量は、当業者に公知である技術を使用して決定され得る。

40

【0213】

「薬学的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒト及び動物の組織と接触させて使用するために好適であり、妥当な利益／リスク比に見合う化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指すために本明細書で使用される。

【0214】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体または賦形剤」という語句は、

50

液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、溶媒、またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを指す。賦形剤または担体は、一般的に安全で無毒であり、生物学的にも他の点でも望ましくないものではなく、獣医学的用途ならびにヒトの医薬用途に許容される賦形剤または担体を含む。一実施形態では、各成分は、本明細書で定義されるように「薬学的に許容される」。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009、Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007、Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0215】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」という用語は、疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、もしくは障害の病理もしくは症状を経験しているか、もしくは示している個体において、疾患、状態、もしくは障害を阻害すること（すなわち、病理及び／または症状のさらなる発症を停止させること）、または疾患を改善すること、例えば、疾患、状態、もしくは障害の病理もしくは症状を経験しているか、もしくは示している個体において、疾患、状態、もしくは障害を改善すること（すなわち、病理及び／または症状を元に戻すこと）、例えば、疾患の重症度を減少させることを指す。

【0216】

本明細書で使用される場合の「予防する」、「予防すること」、または「予防」という用語は、予防されている状態、疾患、もしくは障害に関連するか、またはそれによって引き起こされる少なくとも1つの症状の予防を含む。

【0217】

明確にするために、別個の実施形態の文脈で説明される本発明のある特定の特徴を、単一の実施形態において組み合わせて提供することもできることが理解される（一方でこれらの実施形態は、多重従属形態で記述されるかのように組み合わせられることが意図される）。逆に、簡潔性のために単一の実施形態の文脈で説明される本発明の種々の特徴を、別個にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。

【0218】

併用療法

I. がん療法

がん細胞増殖及び生存は、複数のシグナル伝達経路の機能不全の影響を受け得る。したがって、そのような状態を治療するためには、活性を調節する標的において異なる選好を示す、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤を組み合わせることが有用である。1つより多くのシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に関与する1つより多くの生体分子）を標的とすることは、細胞集団中で生じる薬剤抵抗性の可能性を低減し、及び／または処置の毒性を低減し得る。

【0219】

例えば、化学療法薬、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、がん免疫療法剤、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤などの1つ以上の追加の医薬品、ならびに、例えば、Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、FAK、及びCDK4／6キナーゼ阻害剤、例えば、WO 2006／056399に記載されているものなどの標的療法を、CDK2関連疾患、障害、または状態の治療のために本開示の化

合物と組み合わせて使用することができる。治療用抗体などの他の薬剤を、CDK2関連疾患、障害、または状態の治療のための本開示の化合物と組み合わせて使用することができる。1つ以上の追加の医薬品を、同時にまたは連続して患者に投与することができる。

【0220】

いくつかの実施形態では、CDK2阻害剤は、BCL2阻害剤またはCDK4／6阻害剤と組み合わせて投与または使用される。

【0221】

本明細書で開示される化合物は、がん及び本明細書に記載される他の疾患または障害などの疾患の治療のために、1つ以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤療法と組み合わせて使用することができる。併用療法で治療可能な疾患及び適応症の例としては、本明細書に記載されているものが挙げられる。がんの例としては、固形腫瘍、及び液体腫瘍、血液癌などの非固形腫瘍が挙げられる。感染症の例としては、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、または寄生虫感染症が挙げられる。例えば、本開示の化合物は、がんの治療のために、以下のキナーゼの1つ以上の阻害剤と組み合わせることができる：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK4／6、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、PI3K（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、及び複数または選択的）、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR／FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAMキナーゼ（Axl、Mer、Tyro3）、FLT3、VEGFR／Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK及びB-Raf。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんまたは感染症の治療のために、以下の阻害剤のうちの1以上と組み合わせることができる。がん及び感染症の治療のために本開示の化合物と組み合わせられ得る阻害剤の非限定的な例としては、FGFR阻害剤（FGFR1、FGFR2、FGFR3またはFGFR4、例えば、ペミガチニブ（INCB54828）、INCB62079）、EGFR阻害剤（Erb-1またはHER-1としても知られている、例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オルシメチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツムマブ）、VEGFR阻害剤または経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ボナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、ziv-アフリベルセプト）、PARP阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブまたはニラパリブ）、JAK阻害剤（JAK1及び／またはJAK2、例えば、ルキシソリチニブもしくはバリシチニブ、またはJAK1、例えば、イタシチニブ（INCB39110）、INCB052793、もしくはINCB054707）、IDO阻害剤（例えば、エパカドスタット、NLG919、またはBMS-986205、MK7162）、LSD1阻害剤（例えば、GSK2979552、INCB59872及びINCB60003）、TDO阻害剤、PI3K-デルタ阻害剤（例えば、パルサクリシブ（INCB50465）またはINCB50797）、PI3K-ガンマ阻害剤、例えば、PI3K-ガンマ選択的阻害剤、Pim阻害剤（例えば、INCB53914）、CSF1R阻害剤、TAM受容体チロシンキナーゼ（Tyro-3、Axl、及びMer、例えば、INCB081776）、アデノシン受容体アンタゴニスト（例えば、A2a／A2b受容体アンタゴニスト）、HPK1阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤（例えば、CCR2またはCCR5阻害剤）、SHP1／2ホスファターゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC）、例えば、HDAC8阻害剤、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモ及びエクストラターミナルファミリーメンバー阻害剤（例えば、プロモドメイン阻害剤またはBET阻害剤、例えば、INCB54329及びINCB57643）、c-MET阻害剤（例えば、カプマチニブ）、抗CD19抗体（例

10

20

30

40

50

えば、タファシタマブ)、A L K 2 阻害剤 (例えば、I N C B 0 0 9 2 8)、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0222】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、P I 3 K δ 阻害剤とともに投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、J A K 阻害剤とともに投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、J A K 1 または J A K 2 阻害剤 (例えば、バリシチニブまたはルキソリチニブ) とともに投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、J A K 1 阻害剤とともに投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、J A K 2 よりも選択的である J A K 1 阻害剤とともに投与される。

10

【0223】

併用療法で使用するための抗体の例としては、トラスツズマブ (例えば、抗 H E R 2)、ラニビズマブ (例えば、抗 V E G F - A)、ベバシズマブ (A V A S T I N (商標)、例えば、抗 V E G F)、パニツムマブ (例えば、抗 E G F R)、セツキシマブ (例えば、抗 E G F R)、リツキサン (例えば、抗 C D 2 0) 及び c - M E T に対する抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0224】

以下の薬剤のうちの1つ以上が、本開示の化合物と組み合わせて使用され得、非限定的なリストとして提示される：細胞分裂阻害剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテール、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトサル、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、S C H 6 6 3 3 6、R 1 1 5 7 7 7、L 7 7 8、1 2 3、B M S 2 1 4 6 6 2、I R E S S A (商標) (ゲフィチニブ)、T A R C E V A (商標) (エルロチニブ)、E G F R に対する抗体、イントロン、a r a - C、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン (t r i e t h y l e n e t h i o p h o s p h o r a m i n e)、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンリン酸エステル、オキサリプラチン、ロイコビリン (l e u c o v i r i n)、E L O X A T I N (商標) (オキサリプラチン)、ペントスタチン (p e n t o s t a t i n e)、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、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、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド 1 7、アルファ、-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲステロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルピン、アナストロゾール、レトラゾール (l e t r a z o l e)、カベシタビン、レロキサフィン (r e l o x a f i n e)、ドロロキサフィン (d r o l o x a f i n e)、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、H E R C E P T I N (商標) (トラスツズマブ)、B E X X A R (商標) (トシツモマブ)、V E L C A D E (商標) (ボルテゾミブ)、Z E V A L I N (商標) (イブリツモマブチウキセタン)、T R I S E N O X (商標) (三酸化ヒ素)、X E L O D A (商標) (カベシタビン)、ビノレルビン、ポルフィマー、E R B I T U X (商標) (セツキシマブ)、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レロゾール (l e r o z o l e)、フルベストラント、エキセメスタン、イホスフォミ

20

30

40

50

ド (ifosfomide)、リツキシマブ、C225 (セツキシマブ)、キャンパス (アレムツズマブ)、クロファラビン、クラドリビン、アフィジコロン (aphidicolon)、リツキサン、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、Sm11、フルダラビン、ペントスタチン、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、アミドックス、3-A P、及びMDL-101, 731。

【0225】

本開示の化合物はさらに、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法または外科手術によって、がんを治療する方法と組み合わせて使用することができる。免疫療法の例としては、サイトカイン治療 (例えば、インターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または多重特異性抗体、抗体薬物複合体、養子T細胞移入、Toll受容体アゴニスト、RIG-Iアゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法、ならびにサリドマイドまたはJAK1/2阻害剤、PI3Kδ阻害剤などを含む免疫調節小分子が挙げられる。化合物は、化学療法剤などの1つ以上の抗がん薬と組み合わせて投与することができる。化学療法薬の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、静注用ブスルファン、経口用ブスルファン、カルステロン、カベシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネートのうちのいずれかが挙げられる。

【0226】

化学療法薬の追加の例としては、プロテアソーム阻害剤 (例えば、ボルテゾミブ)、サリドマイド、レブラミド、ならびにメルファラン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどのDNA損傷剤が挙げられる。

【0227】

例示的なステロイドとしては、デキサメタゾンまたはプレドニゾンなどのコルチコステロイドが挙げられる。

【0228】

例示的なBcr-Abl阻害剤としては、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (商標))、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、及びポナチニブ、ならびに薬学的に許容さ

れる塩が挙げられる。他の例示的で好適な B c r - A b l 阻害剤としては、米国特許第 5, 521, 184 号、W O 0 4 / 0 0 5 2 8 1、及び米国第 6 0 / 5 7 8, 4 9 1 号に開示されている属及び種の化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0229】

例示的で好適な F l t - 3 阻害剤としては、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、リニファニブ、スニチニブ、スニチニブ、マレイン酸、ソラフェニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、パクリチニブ、タンズチニブ、P L X 3 3 9 7 及び A S P 2 2 1 5、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適な F l t - 3 阻害剤としては、W O 0 3 / 0 3 7 3 4 7、W O 0 3 / 0 9 9 7 7 1、及び W O 0 4 / 0 4 6 1 2 0 に開示されている化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

10

【0230】

例示的で好適な R A F 阻害剤としては、ダブラフェニブ、ソラフェニブ、及びベムラフェニブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適な R A F 阻害剤としては、W O 0 0 / 0 9 4 9 5 及び W O 0 5 / 0 2 8 4 4 4 に開示されている化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0231】

例示的で好適な F A K 阻害剤としては、V S - 4 7 1 8、V S - 5 0 9 5、V S - 6 0 6 2、V S - 6 0 6 3、B I 8 5 3 5 2 0、及び G S K 2 2 5 6 0 9 8、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適な F A K 阻害剤としては、W O 0 4 / 0 8 0 9 8 0、W O 0 4 / 0 5 6 7 8 6、W O 0 3 / 0 2 4 9 6 7、W O 0 1 / 0 6 4 6 5 5、W O 0 0 / 0 5 3 5 9 5、及び W O 0 1 / 0 1 4 4 0 2 に開示されている化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

20

【0232】

例示的で好適な C D K 4 / 6 阻害剤としては、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、レロシクリブ、及びアベマシクリブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適な C D K 4 / 6 阻害剤としては、W O 0 9 / 0 8 5 1 8 5、W O 1 2 / 1 2 9 3 4 4、W O 1 1 / 1 0 1 4 0 9、W O 0 3 / 0 6 2 2 3 6、W O 1 0 / 0 7 5 0 7 4、及び W O 1 2 / 0 6 1 1 5 6 に開示されている化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0233】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に耐性がある患者を治療するために、イマチニブを含む 1 つ以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用することができる。

30

【0234】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんの治療において化学療法薬と組み合わせて使用することができ、その毒性作用の憎悪をもたらすことなく、化学療法剤単独に対する応答と比較して治療応答を改善し得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書で提供される化学療法剤と組み合わせて使用することができる。例えば、多発性骨髄腫の治療に使用される追加の医薬品には、限定することなく、メルファラン、メルファランとプレドニゾン [M P]、ドキソルビシン、デキサメタゾン、及びベルケイド (ボルテゾミブ) が含まれ得る。多発性骨髄腫の治療に使用されるさらに追加の薬剤には、B c r - A b l、F l t - 3、R A F 及び F A K キナーゼ阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド (C Y)、メルファラン (M E L)、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾン (D E X) である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド (L E N) またはポマリドミド (P O M) である。相加効果または相乗効果は、本開示の C D K 2 阻害剤を追加の薬剤と組み合わせることの望ましい結果である。

40

【0235】

50

薬剤は、単一もしくは連続剤形で本化合物と組み合わせることができるか、または薬剤は、別個の剤形として同時にもしくは連続して投与することができる。

【0236】

本開示の化合物は、感染症の治療のために、1つ以上の他の阻害剤または1つ以上の療法と組み合わせて使用することができる。感染症の例としては、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、または寄生虫感染症が挙げられる。

【0237】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドは、本開示の化合物と組み合わせて患者に投与され、デキサメタゾンは、連続的とは対照的に間欠的に投与される。

【0238】

式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、請求項のうちのいずれかに列挙され、かつ本明細書に記載される化合物、またはその塩は、がん性細胞、精製された腫瘍抗原(組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む)、細胞、及び免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子で形質移入された細胞などの別の免疫原性剤と組み合わせることができる。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1及び/またはチロシナーゼのペプチドなどの黒色腫抗原のペプチド、またはサイトカインGM-CSFを発現するように形質移入された腫瘍細胞が挙げられる。

【0239】

式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、請求項のうちのいずれかに列挙され、かつ本明細書に記載される化合物、またはその塩は、がんの治療のためのワクチン接種プロトコルと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、GM-CSFを発現するように形質導入される。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBV及びHCV)、ならびにカポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV)などのヒトのがんに関与するウイルスに由来するタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などの腫瘍特異的抗原と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、請求項のうちのいずれかに列挙され、かつ本明細書に記載される化合物、またはその塩は、樹状細胞免疫と組み合わせて、強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。

【0240】

本開示の化合物は、FeアルファまたはFeガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に標的化する二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用することができる。本開示の化合物はまた、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと組み合わせることもできる。

【0241】

いくつかのさらなる実施形態では、本開示の化合物と他の治療剤との組み合わせは、骨髄移植または幹細胞移植の前、間、及び/または後に患者に投与することができる。本開示の化合物は、造血起源の種々の腫瘍を治療するために骨髄移植と組み合わせて使用することができる。

【0242】

式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、請求項のうちのいずれかに列挙され、かつ本明細書に記載される化合物、またはその塩は、ワクチンと組み合わせて使用して、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激することができる。この治療アプローチが特に有用であり得る病原体の例としては、現在有効なワクチンがない病原体、または従来のワクチンが完全には有効でない病原体が挙げられる。これらには、HIV、肝炎(A、B、及びC型)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、Staphylococcus aureus、Pseud

10

20

30

40

50

*omonas Aeruginosa*が含まれるが、これらに限定されない。

【0243】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こすウイルスには、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、A型、B型、C型またはD型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II、及びCMV、エプスタインバーウイルス）、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コルノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、バルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、ならびにアルボウイルス脳炎ウイルスが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0244】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性細菌には、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌及びコノコッカス、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュドモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、バチルス、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽、ペスト、レプトスピラ症、ならびにライム病の細菌が含まれるが、これらに限定されない。

【0245】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性真菌には、*Candida* (*albicans*、*krusei*、*glabrata*、*tropicalis*など)、*Cryptococcus neoformans*、*Aspergillus* (*fumigatus*、*niger*など)、*Genus Mucorales* (*mucor*、*absidia*、*rhizophus*)、*Sporothrix schenckii*、*Blasatomyces dermatitidis*、*Paracoccidioides brasiliensis*、*Coccidioides immitis*、及び*Histoplasma capsulatum*が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0246】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫には、*Entamoeba histolytica*、*Balantidium coli*、*Naegleria fowleri*、*Acanthamoeba* sp.、*Giardia lamblia*、*Cryptosporidium* sp.、*Pneumocystis carinii*、*Plasmodium vivax*、*Babesia microti*、*Trypanosoma brucei*、*Trypanosoma cruzi*、*Leishmania donovani*、*Toxoplasma gondii*、及び*Nippostrongylus brasiliensis*が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0247】

1つより多くの医薬品が患者に投与される場合、それらは同時に、別々に、連続して、または組み合わせて（例えば、2つより多くの薬剤の場合に）投与することができる。

【0248】

これらの化学療法剤のほとんどを安全かつ効果的に投与するための方法は、当業者に既知である。加えて、それらの投与は、標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法剤の投与は、「Physicians' Desk Reference」(PDR、例えば、1996年版、Medical Economics Company, Montvale, NJ)に記載されており、その開示は、その全体が記載されているかのように参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0249】

II. 免疫チェックポイント療法

本開示の化合物は、がんまたは感染症などの疾患の治療のために1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。例示的な免疫チェックポイント

50

阻害剤としては、CBL-B、CD20、CD28、CD40、CD70、CD122、CD96、CD73、CD47、CDK2、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、HPK1、CD137（4-1BBとしても知られる）、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TLR（TLR7/8）、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1、及びPD-L2などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT、及びVISTAから選択される阻害性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤及びTGFRベータ阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。

10

【0250】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、免疫チェックポイント分子、例えば、OX40、CD27、GITR、及びCD137（4-1BBとしても知られる）の1つ以上のアゴニストと組み合わせて使用することができる。

【0251】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

20

【0252】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1またはPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1または抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1または抗PD-L1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、チスレリズマブ、スパルタリズマブ（PDR001）、セトレリマブ（JNJ-63723283）、トリパリマブ（JS001）、カムレリズマブ（SHR-1210）、シンチリマブ（IBI308）、AB122（GLS-010）、AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、BMS936559、JTX-4014、BGB-108、SHR-1210、MEDI4736、FAZ053、BCD-100、KN035、CS1001、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、SHR-1316、CBT-502（TQB2450）、A167（KL-A167）、STI-A101（ZKAB001）、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、TSR-042、またはLY3300054である。いくつかの実施形態では、PD-1またはPD-L1の阻害剤は、米国特許第7,488,802号、同第7,943,743号、同第8,008,449号、同第8,168,757号、同第8,217,149号、もしくは同第10,308,644号、米国公開第2017/0145025号、同第2017/0174671号、同第2017/0174679号、同第2017/0320875号、同第2017/0342060号、同第2017/0362253号、同第2018/0016260号、同第2018/0057486号、同第2018/0177784号、同第2018/0177870号、同第2018/0179179号、同第2018/0179201号、同第2018/0179202号、同第2018/0273519号、同第2019/0040082号、同第2019/0062345号、同第2019/0071439号、同第2019/0127467号、同第2019/0144439号、同第2019/0202824号、同第2019/0225601号、同第2019/0300524号、もしくは同第2019/0345170号、またはPCT公開第WO03042402号、同第WO2008156712号、同第WO2010089411、WO2010036959号、同第WO20110

30

40

50

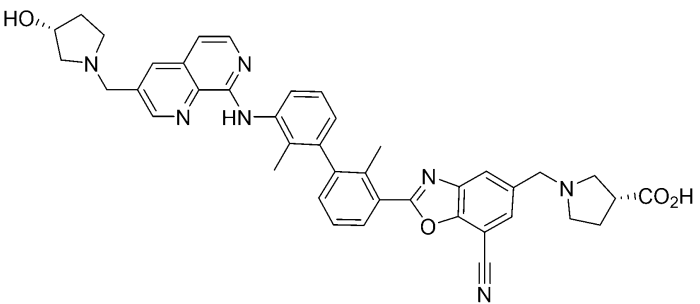
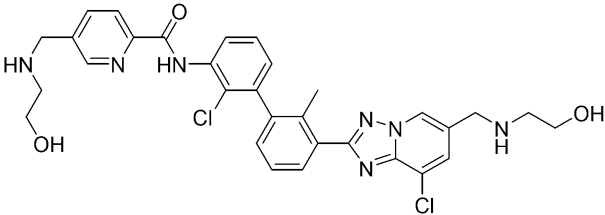
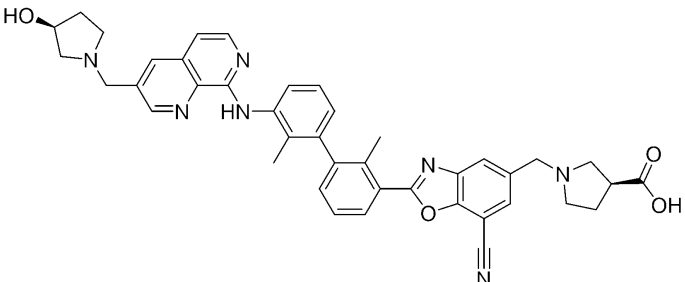
66342号、同第WO2011159877号、同第WO2011082400号、もしくは同第WO2011161699号（これらは各々、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）に開示されているものである。いくつかの実施形態では、PD-L1の阻害剤は、INCB086550である。

【0253】

いくつかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、表Aの化合物またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【表1-1】

表A

化合物番号	米国公開出願番号	名称及び構造
1	US 2018-0179197、 実施例#24	(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(3-(((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸 
2	US 2018-0179201、 実施例#2	N-(2-クロロ-3'-(8-クロロ-6-((2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-2'-メチルビフェニル-3-イル)-5-((2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル)ピコリンアミド 
3	US 2018-0179197、 実施例#25	(S)-1-((7-シアノ-2-(3'-(3-(((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸 

10

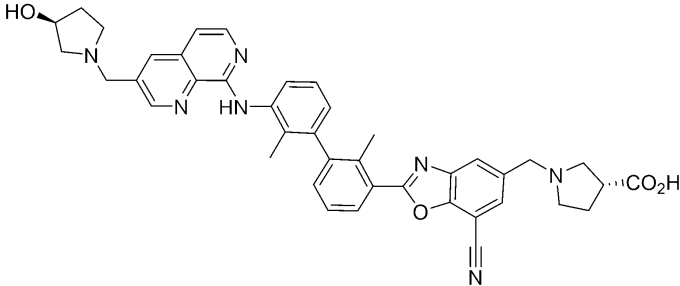
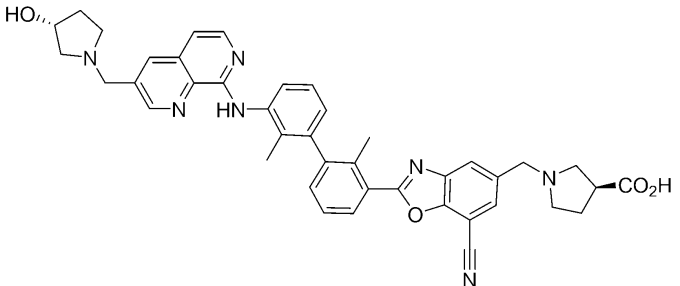
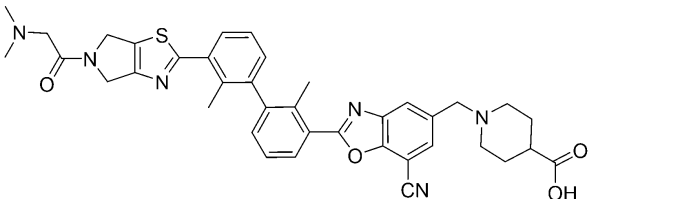
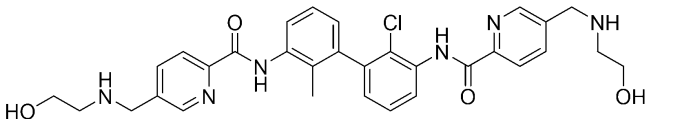
20

30

40

50

【表 1 - 2】

4	US 2018-0179197、 実施例#26	(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(3-(((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸 
5	US 2018-0179197、 実施例#28	(S)-1-((7-シアノ-2-(3'-(3-(((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸 
6	US 2018-0179197、 実施例#236	1-((7-シアノ-2-(3'-(5-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸 
7	US 2018-0179179、 実施例#1	N,N'-(2-クロロ-2'-メチルビフェニル-3,3'-ジイル)ビス(5-((2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル)ピコリンアミド) 

10

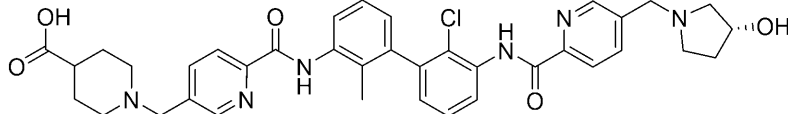
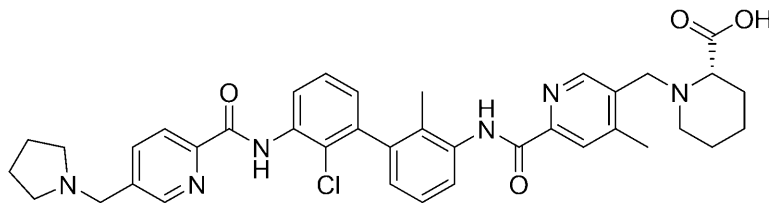
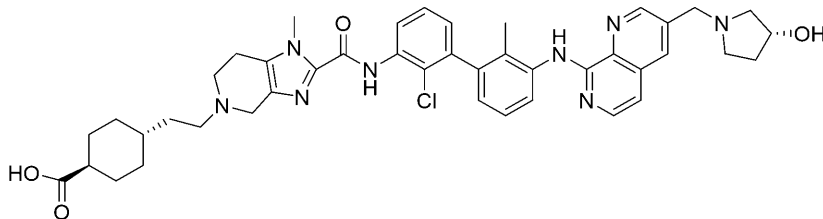
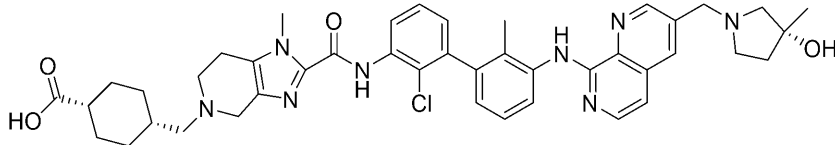
20

30

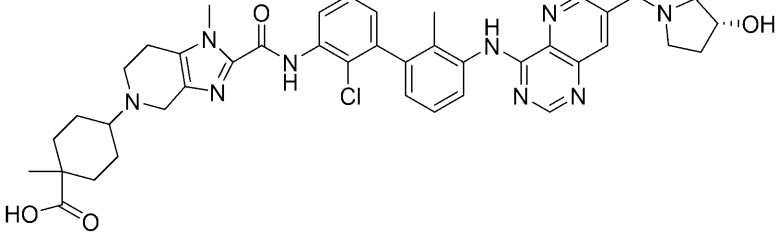
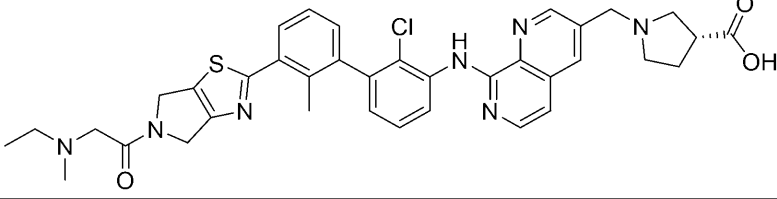
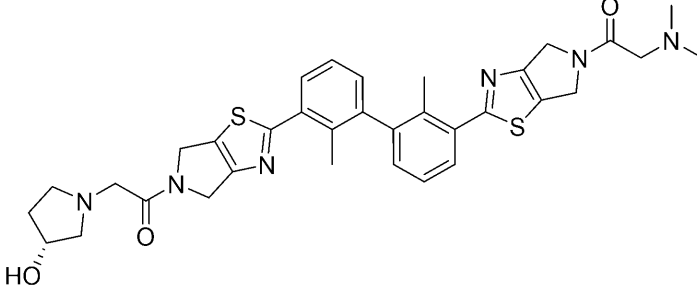
40

50

【表 1 - 3】

8	US 2018-0179179、 実施例#9	(R)-1-((6-(2'-クロロ-3'-(5-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピコリンアミド)-2-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸 
9	US 2018-0179179、 実施例 12	(S)-1-((6-((2'-クロロ-2-メチル-3'-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピコリンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-2-カルボン酸 
10	US 2018-0179202、 実施例#52	トランス 4-(2-(2-(2-クロロ-3'-(3-(((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)エチル)シクロヘキサンカルボン酸 
11	US 2018-0179202、 実施例#56	シス-4-((2-(2-クロロ-3'-(3-(((R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-1,7-ナフチリジン-8-イルアミノ)-2'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)シクロヘキサンカルボン酸 

【表 1 - 4】

12	US 2018-0179202、 実施例#68	(R)-4-(2-(2-クロロ-3'-(7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-2'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸 
13	US 2018-0179202、 実施例#90	(R)-1-((8-((2-クロロ-3'-(5-(N-エチル-N-メチルグリシル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アミノ)-1,7-ナフチリジン-3-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸 
14	US 2018-0177784、 実施例#35	(R)-2-(ジメチルアミノ)-1-(2-(3'-(5-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)アセチル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-5(6H)-イル)エタノン 

10

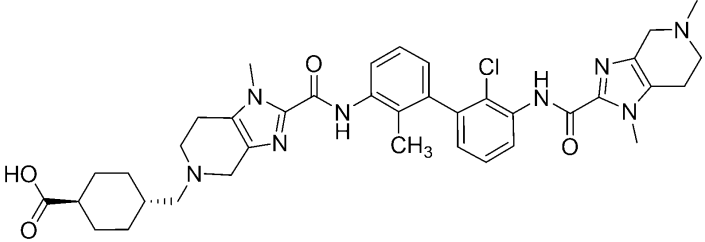
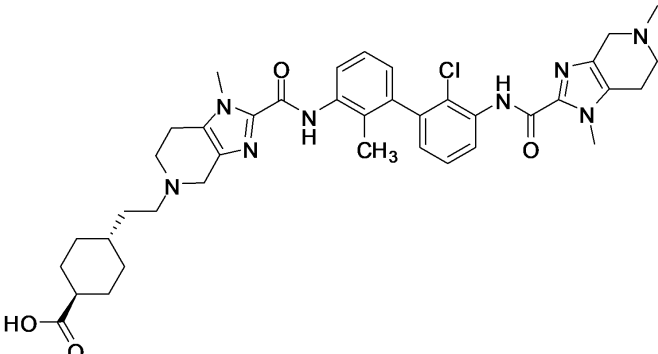
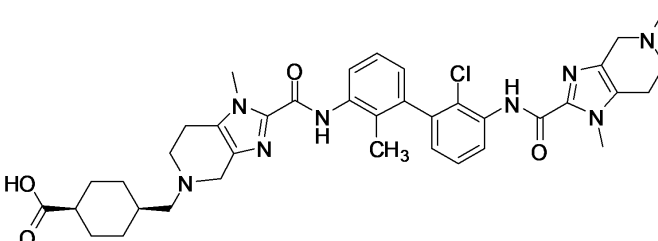
20

30

40

50

【表 1 - 5】

15	US 2018-0177870、 実施例#37	トランス-4-((2-(2'-クロロ-3'-(1,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-カルボキサミド)-2-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 
16	US 2018-0177870、 実施例#100	トランス-4-(2-(2-((2'-クロロ-3'-(1,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-カルボキサミド)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 
17	US 2018-0177870、 実施例#114	シス-4-((2-(2'-クロロ-3'-(1,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-カルボキサミド)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 

10

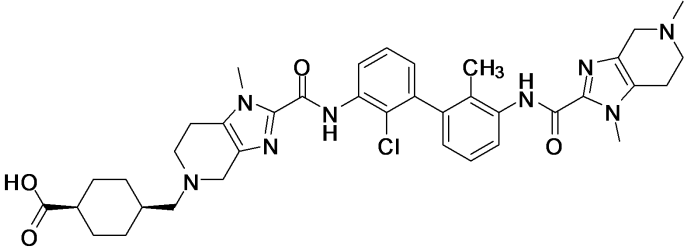
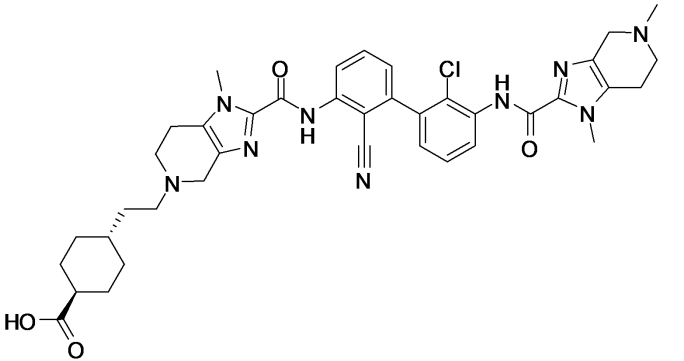
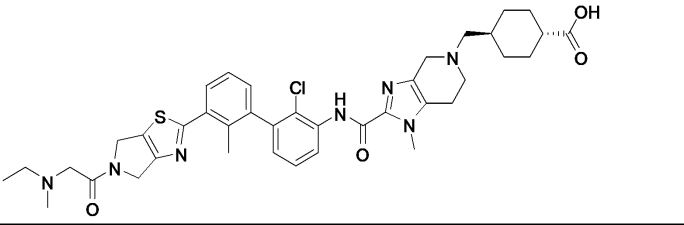
20

30

40

50

【表 1 - 6】

18	US 2018-0177870、 実施例#135	シス-4-((2-((2-クロロ-3'-(1,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-カルボキサミド)-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 
19	US 2018-0177870、 実施例#148	トランス-4-(2-(2-((2'-クロロ-2-シアノ-3'-(1,5-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-カルボキサミド)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 
20	US 2018-0177870、 実施例#159	トランス-4-((2-(2-クロロ-3'-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)アセチル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)-2'-メチルビフェニル-3-イル)カルバモイル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 

10

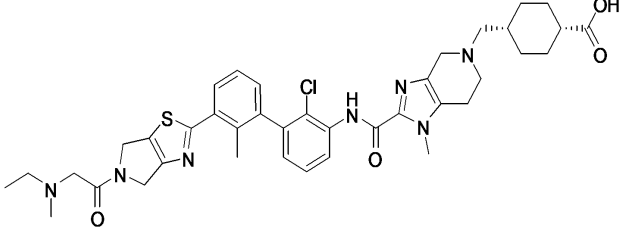
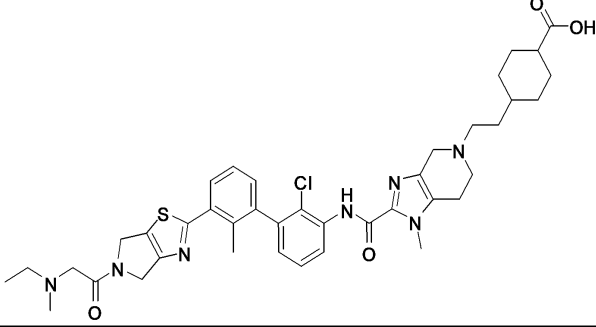
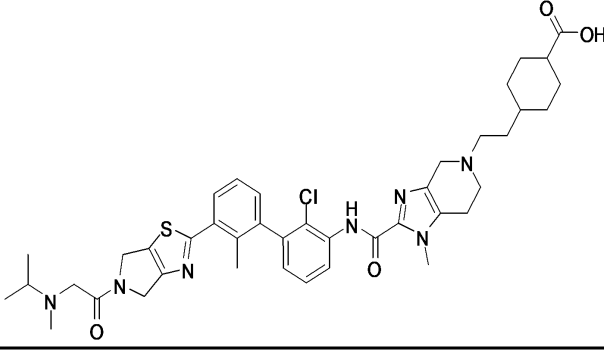
20

30

40

50

【表 1 - 7】

21	US 2018-0177870、 実施例#160	シス-4-((2-(2-クロロ-3'-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)アセチル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)-2'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 
22	US 2018-0177870、 実施例#161	4-(2-(2-(2-クロロ-3'-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)アセチル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)-2'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 
23	US 2018-0177870、 実施例#162	4-(2-(2-(2-クロロ-3'-(5-(2-(イソプロピル(メチル)アミノ)アセチル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)-2'-メチルビフェニル-3-イルカルバモイル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

24	US 2019-0300524、 実施例#16	(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸
25	US 2019-0300524、 実施例#17	(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-(((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸
26	US 2019-0300524、 実施例#18	(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-(((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸
27	US 2019-0300524、 実施例#30	(R)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

10

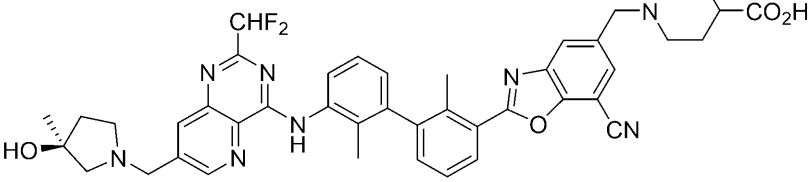
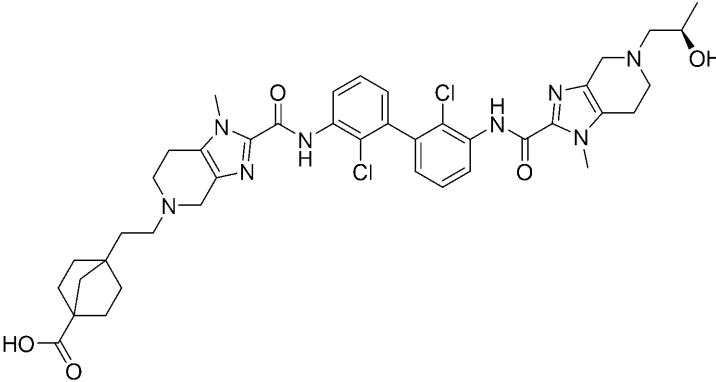
20

30

40

50

【表 1 - 9】

28	US 2019-0300524、 実施例#31	(S)-1-((7-シアノ-2-(3'-(2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-2,2'-ジメチルビフェニル-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸 
29	US 2019-0345170、 実施例#13	(R)-4-(2-(2-((2,2'-ジクロロ-3'-(5-(2-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-カルボキサミド)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)エチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸 

10

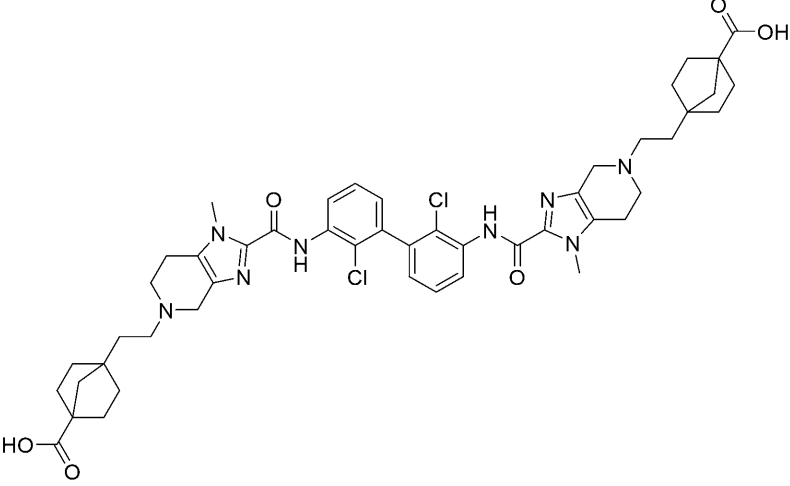
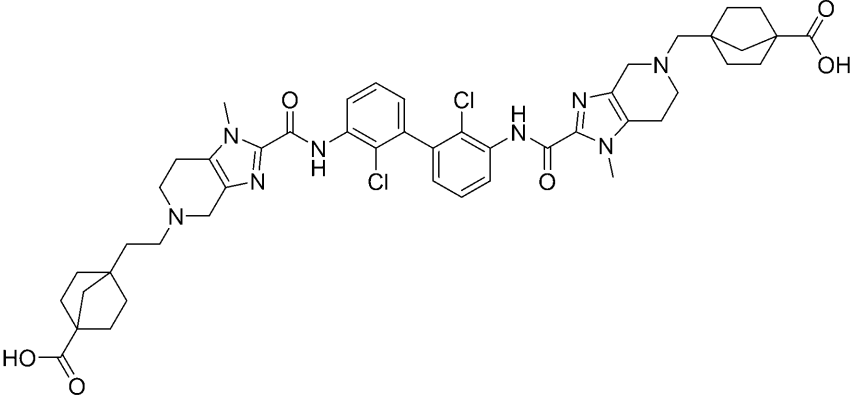
20

30

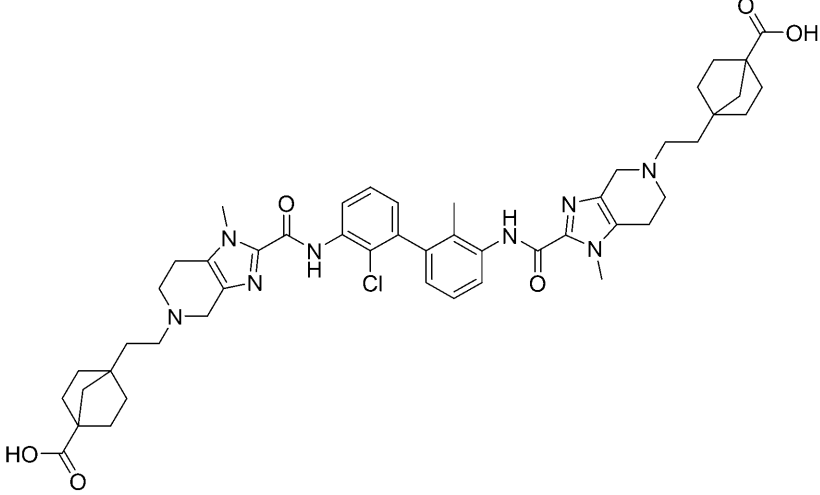
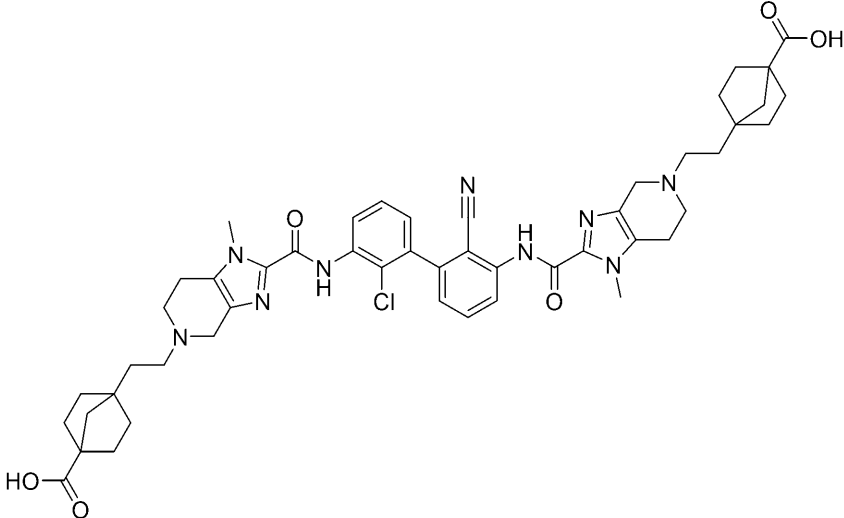
40

50

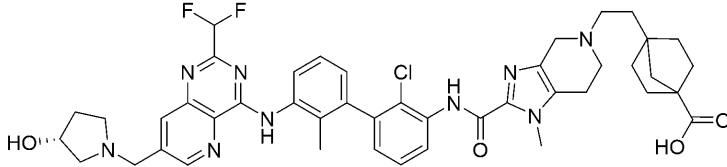
【表 1 - 1 0】

30	US 2019-0345170、 実施例#17	4,4' -((((2,2' -ジクロロ-[1,1' -ビフェニル]-3,3' -ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(カルボニル))ビス(1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,5-ジイル))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸) 
31	US 2019-0345170、 実施例#18	4-((2-((3' -((5-(2-(4-カルボキシビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エチル)-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-カルボキサミド)-2,2' -ジクロロ-[1,1' -ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸 

【表 1 - 1 1】

32	US 2019-0345170、 実施例#34	4,4' -((((2-クロロ-2' -メチル-[1,1' -ビフェニル]-3,3' -ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(カルボニル)ビス(1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,5-ジイル))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸) 
33	US 2019-0345170、 実施例#51	4,4' -((((2-クロロ-2' -シアノ-[1,1' -ビフェニル]-3,3' -ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(カルボニル))ビス(1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,5-ジイル))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸) 

【表 1 - 1 2】

34	US 2021-0094976、 実施例#1	(R)-4-(2-(2-((2-クロロ-3'-((2-(ジフルオロメチル)-7-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)エチル)ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸 

10

【0254】

いくつかの実施形態では、抗体は、抗PD-1抗体、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、またはTSR-042である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、またはシンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、セミプリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、スパルタリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、カムレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、セトレリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、トリパリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、シンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、AB122である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、AMP-224である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、JTX-4014である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、BGB-108である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、BCD-100である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、BAT1306である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、LZM009である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、AK105である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、HLX10である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、TSR-042である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012（INCMGA0012、レチファンリマブ）である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、SHR-1210である。他の抗がん薬剤（複数可）には、4-1BBなどの抗体治療薬（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）が含まれる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、チスレリズマブ、BMS-935559、MED14736、アテゾリズマブ（MPDL3280A、RG7446としても知られる）、アベルマブ（MSB0010718C）、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、またはLY3300054である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはチスレリズマブで

20

30

40

50

ある。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、アベルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、デュルバルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、チスレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、BMS-935559である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、MED14736である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、FAZ053である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、KN035である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、CS1001である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、SHR-1316である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、CBT-502である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、A167である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、STI-A101である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、CK-301である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、BGB-A333である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、MSB-2311である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、HLX20である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、LY3300054である。

10

【0255】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1に結合する小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1と結合して内部移行する小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、US2018/0179201、US2018/0179197、US2018/0179179、US2018/0179202、US2018/0177784、US2018/0177870、米国第16/369,654号（2019年3月29日出願）、及び米国第62/688,164号（各々参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）の中のものから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0256】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、KIR、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及びTGFRベータの阻害剤である。

【0257】

いくつかの実施形態では、阻害剤は、MCLA-145である。

30

【0258】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675,206である。

【0259】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016、LAG525、INCAGN2385、またはエフチラギモドアルファ（IMP321）である。

40

【0260】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD73の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD73の阻害剤は、オレクルマブである。

【0261】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIGITの阻害剤である。いくつかの実施形態では、TIGITの阻害剤は、OMP-31M32である。

【0262】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、VISTAの阻害剤である。いくつかの実施形態では、VISTAの阻害剤は、JNJ-61610588またはCA-170である。

50

【0263】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、B7-H3の阻害剤である。いくつかの実施形態では、B7-H3の阻害剤は、エノブリツズマブ、MGDO09、または8H9である。

【0264】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、KIRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、KIRの阻害剤は、リリルマブまたはIPH4102である。

【0265】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、A2aRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、A2aRの阻害剤は、CPI-444である。

10

【0266】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TGF-βの阻害剤である。いくつかの実施形態では、TGF-βの阻害剤は、トラベデルセン、ガルセルチニブ、またはM7824である。

【0267】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PI3K-γの阻害剤である。いくつかの実施形態では、PI3K-γの阻害剤は、IPI-549である。

【0268】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD47の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD47の阻害剤は、Hu5F9-G4またはTTI-621である。

20

【0269】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD73の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD73の阻害剤は、MEDI9447である。

【0270】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD70の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD70の阻害剤は、クサツズマブまたはBMS-936561である。

30

【0271】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例えば、抗TIM3抗体である。いくつかの実施形態では、抗TIM3抗体は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

【0272】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD20の阻害剤、例えば、抗CD20抗体である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

【0273】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8、及びCD137（4-1BBとしても知られる）のアゴニストである。

40

【0274】

いくつかの実施形態では、CD137のアゴニストは、ウレルマブである。いくつかの実施形態では、CD137のアゴニストは、ウトミルマブである。

【0275】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、GITRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、GITRのアゴニストは、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873、またはMEDI6469である。いくつかの実施形

50

態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、INCAGN01949、MEDI0562（タボリマブ）、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178、または9B12である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MEDI6383である。

【0276】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD40のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40のアゴニストは、CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M、またはChilob 7/4である。

10

【0277】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ICOSのアゴニストである。いくつかの実施形態では、ICOSのアゴニストは、GSK-3359609、JTX-2011、またはMEDI-570である。

【0278】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD28のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD28のアゴニストは、セラリズマブである。

。

【0279】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD27のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD27のアゴニストは、バルリルマブである。

20

。

【0280】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、TLR7/8のアゴニストである。いくつかの実施形態では、TLR7/8のアゴニストは、MEDI9197である。

【0281】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のドメインのうちの1つは、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3またはTGFβ受容体を標的とする。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-1及びPD-L1に結合する。いくつかの実施形態では、PD-1及びPD-L1に結合する二重特異性抗体は、MCLA-136である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-L1及びCTLA-4に結合する。いくつかの実施形態では、PD-L1及びCTLA-4に結合する二重特異性抗体は、AK104である。

30

【0282】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、IDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099及びLY338196が挙げられる。アルギナーゼ阻害剤の阻害剤には、INCB1158が含まれる。

40

【0283】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤などは、単一もしくは連続剤形で本発明の化合物と組み合わせることができるか、またはそれらは、別個の剤形として同時にもしくは連続して投与することができる。

【0284】

製剤、剤形、及び投与

薬剤として採用される場合、本開示の化合物は、薬学的組成物の形態で投与することが

50

できる。したがって、本開示は、式Ⅰの化合物、請求項のうちのいずれかに列挙され、かつ本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその実施形態のうちのいずれか、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含む、組成物を提供する。これらの組成物は、薬学分野で周知の方法で調製することができ、局所性または全身性の治療が示されるかどうかに応じて、及び治療される領域に応じて種々の経路によって投与することができる。投与は、局所（経皮的、表皮的、点眼的、ならびに鼻腔内、腔内、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、粉末もしくはエアロゾルの吸入もしくは吹送による、気管内もしくは鼻腔内）、経口または非経口の投与であり得る。非経口投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、または注射もしくは注入、あるいは頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内投与を含む。非経口投与は、単回ボーラス用量の形態であり得るか、または例えば、連続かん流ポンプによるものであってもよい。局所投与のための薬学的組成物及び製剤には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ジェル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体、及び粉末が含まれ得る。従来の薬学的担体、水性基剤、粉末基剤または油性基剤、増粘剤などは、必須であるか、または望ましくあり得る。

10

【0285】

本発明には、1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、活性成分として、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する、薬学的組成物も含まれる。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的投与に好適である。本発明の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、または例えば、カプセル、小袋、紙、も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。賦形剤は、希釈剤として機能する場合、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒質として作用する固体、半固体、または液体材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、舐剤、小袋、カシエット、エリキシル、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒質中）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質のゼラチンカプセル、坐薬、無菌注入液、ならびに無菌包装粉末の形態であり得る。

20

【0286】

製剤を調製する際に、活性化合物は、他の成分と組み合わせる前に、適切な粒径を提供するために粉砕することができる。活性化合物は、実質的に不溶性である場合、200メッシュ未満の粒径まで粉砕することができる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中に実質的に均一な分布を提供するために、例えば、約40メッシュに粉砕することにより調整することができる。

30

【0287】

本発明の化合物は、湿式粉砕などの既知の粉砕手順を使用して粉砕されて、錠剤形成及び他の製剤型に適切な粒径を取得し得る。本発明の化合物の細分化された（ナノ粒子）調製物は、当該技術分野で既知のプロセス（例えば、WO2002/000196を参照のこと）によって調製することができる。

【0288】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤は、加えて、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油などの潤滑剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、安息香酸メチル及び安息香酸プロピルヒドロキシなどの保存剤、甘味料、ならびに香味料を含むことができる。本発明の組成物は、当該技術分野で既知の手順を採用することによって、患者への投与後に、活性成分の迅速、持続、または遅延放出を提供するように製剤化することができる。

40

【0289】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、ケイ酸化微結晶セルロース（SMCC）、

50

及び本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、ケイ酸化微結晶性セルロースは、約98% w/wの微結晶性セルロースと、約2% w/wの二酸化ケイ素とを含む。

【0290】

いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体もしくは賦形剤とを含む、持続放出組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩と、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリエチレンオキシドから選択される少なくとも1つの成分とを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩と、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩と、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、及びポリエチレンオキシドとを含む。いくつかの実施形態では、組成物はさらに、ステアリン酸マグネシウムまたは二酸化ケイ素を含む。いくつかの実施形態では、微結晶性セルロースは、Avicel PH102（商標）である。いくつかの実施形態では、ラクトース一水和物は、Fast-flow 316（商標）である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K4M（例えば、Methocel K4 M Premier（商標））、及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K100LV（例えば、Methocel K00LV（商標））である。いくつかの実施形態では、ポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシドWSR 1105（例えば、Polyox WSR 1105（商標））である。

【0291】

いくつかの実施形態では、湿式造粒プロセスを使用して組成物を製造する。いくつかの実施形態では、乾式造粒プロセスを使用して組成物を製造する。

【0292】

組成物は、単位剤形で製剤化することができ、各投与量は、約5～約1,000mg（1g）、より通常では約100mg～約500mgの活性成分を含む。いくつかの実施形態では、各投与量は、約10mgの活性成分を含む。いくつかの実施形態では、各投与量は、約50mgの活性成分を含む。いくつかの実施形態では、各投与量は、約25mgの活性成分を含む。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な医薬賦形剤に関連して、所望の治療効果を生み出すように計算された既定量の活性物質を含有する。

【0293】

薬学的組成物を製剤化するために使用される成分は、高純度のものであり、潜在的に有害な汚染物質を実質的に含まない（例えば、少なくとも国の食品等級、一般には少なくとも分析等級、より典型的には少なくとも医薬品等級）。特にヒトの消費のために、組成物は、好ましくは、米国食品医薬品局の適用規制に定義される、適正製造規範規則の下で製造または製剤化される。例えば、好適な製剤は、滅菌及び／または実質的に等張であり、及び／または米国食品医薬品局のすべての適正製造規範規制に完全に準拠し得る。

【0294】

活性化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得、一般に、治療有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される状態、選択した投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況に従って、医師によって決定されることが理解される。

【0295】

本発明の化合物の治療投与量は、例えば、治療が施される特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断に従って変化し得る。薬学的組成物に

おける本発明の化合物の比率または濃度は、投与量、化学的性質（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む、多くの因子に応じて変化し得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与の場合、約0.1～約10% w/vの化合物を含有する生理緩衝水溶液中で提供することができる。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり約1 µg/kg体重～約1 g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01 mg/kg体重～約100 mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対生体効能、賦形剤の製剤化、及びその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系に由来する用量応答曲線から外挿することができる。

【0296】

10

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分が薬学的賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体予製剤組成物を形成する。これらの予製剤組成物が均質物として言及される場合、活性成分は、典型的には、組成物全体に均一に分散され、それにより、組成物は、錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に細分化することができる。次いで、この固体予製剤は、例えば、約0.1～約1000 mgの本発明の活性成分を含有する、上記の種類の単位剤形に細分化される。

【0297】

本発明の錠剤または丸薬をコーティングしてまたは他の方法で配合して、長期作用の利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与及び外部投与の成分を含むことができ、後者は前者上のエンベロープの形態である。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗し、かつその内部成分を無傷で十二指腸内まで通過させるか、または放出を遅延させるのに役立つ腸溶性層によって分離することができる。種々の材料をそのような腸溶性層またはコーティングに使用することができ、そのような材料は、多数のポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、及びセルロース酢酸塩などの材料との混合物を含む。

20

【0298】

本発明の化合物及び組成物が経口または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態には、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤及び類似の薬学的ビヒクルが含まれる。

30

【0299】

吸入または吹送のための組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末が含まれる。液体または固体の組成物は、上記の好適な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために口または鼻呼吸経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧することができる。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接的に吸入することができるか、または噴霧デバイスを、顔面マスク、テント、もしくは断続的陽圧呼吸機器に装着することができる。溶液、懸濁液、または粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口的または経鼻的に投与することができる。

【0300】

40

局所製剤は、1つ以上の従来の担体を含有することができる。いくつかの実施形態では、軟膏は、水と、例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリンなどから選択される1つ以上の疎水性担体とを含有することができる。クリームは、局所製剤は、グリセロール及び1つ以上の他の成分、例えば、グリセリンモノステアリン酸塩、PEG-グリセリンモノステアリン酸塩、及びセチルステアリルアルコールと組み合わせた水に基づくことができる。ゲルは、好適には、例えば、グリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどの他の成分と組み合わせて、イソプロピルアルコール及び水を使用して製剤化することができる。いくつかの実施形態では、局所製剤は、少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少なくとも約1、少なくとも約2、または少なくとも約5重量%の本発明の化合物を含有する。

50

局所製剤は、好適には、選択された適応症、例えば、乾癬または他の皮膚状態の治療のための指示と任意選択的に関連する、例えば、100gのチューブに包装することができる。

【0301】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療のような投与の目的、患者の状態、投与様式などに応じて変化することになる。治療的用途では、組成物は、疾患の症状及びその合併症を治療または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、すでに疾患に罹患している患者に投与することができる。有効用量は、治療されている病態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び一般状態などの因子に応じた担当医師の判断に左右されることになる。

10

【0302】

患者に投与される組成物は、上記の薬学的組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の殺菌技法によって殺菌することができるか、または無菌濾過され得る。水溶液は、そのまま使用するために包装するか、または凍結乾燥することができ、凍結乾燥調製物は、投与前に無菌水性担体と組み合わせられる。化合物調製物のpHは、典型的には、3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8となる。前述の賦形剤、担体、または安定剤のうちのいくつかの使用が、薬学的塩の形成をもたらすことが理解される。

【0303】

本発明の化合物の治療投与量は、例えば、治療が施される特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断に従って変化し得る。薬学的組成物における本発明の化合物の比率または濃度は、投与量、化学的性質（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む、多くの因子に応じて変化し得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与の場合、約0.1~約10%w/vの化合物を含有する生理緩衝水溶液中で提供することができる。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり約1µg/kg体重~約1g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01mg/kg体重~約100mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対生体効能、賦形剤の製剤化、及びその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系に由来する用量応答曲線から外挿することができる。

20

【0304】

標識化合物及びアッセイ法

本発明の別の態様は、標識化合物の阻害結合によって、ヒトを含む組織試料中でKRASタンパク質の局在化及び定量するため、ならびにKRASリガンドを特定するために、画像化技法のみならず、インビトロ及びインビボの両方でのアッセイにおいても有用であろう本開示の標識化合物（放射性標識、蛍光標識など）に関する。本開示の化合物の原子のうちの1つ以上の置換もまた、分化ADME（吸着、分布、代謝、及び排泄）を生成することに有用であり得る。したがって、本発明は、そのような標識または置換化合物を含有するKRAS結合アッセイを含む。

30

【0305】

本開示はさらに、本開示の同位体標識化合物を含む。「同位体標識」または「放射性標識」化合物は、1個以上の原子が、自然界で典型的に見出される（すなわち、天然に存在する）原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられているか、または置換されている、本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込まれ得る好適な放射性核種には、²H（重水素としてDとも記される）、³H（トリチウムとしてTとも記される）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、及び¹³¹Iが含まれるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物における1個以上の水素原子は、重水素原子によって置き換えることができる（例えば、式IのC₁~₆アルキル基の1個以上の水素原子は、-CH₃に対して置換されている-CD₃など、重水素原子で任意選択的に置換することができる）。いくつかの実

40

50

施形態では、式Ⅰのアルキル基を、過重水素化（per deuterated）することができる。

【0306】

本明細書に提示されている化合物の1個以上の構成原子を、天然または非天然存在量の原子の同位体で置き換えるか、または置換することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、1～2、1～3、1～4、1～5、または1～6個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物におけるすべての水素原子を重水素原子に置き換えるか、または置換することができる。

【0307】

有機化合物中に同位体を含むための合成法は、当該技術分野では既知である（Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971, The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765, The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどの種々の試験で使用する事ができる。

【0308】

重水素などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性に起因する、ある特定の治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要な投与量の減少をもたらし得、したがって、いくつかの状況では好ましくあり得る（例えば、A. Kerekes et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210、R. Xu et al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312を参照されたい）。特に、1つ以上の代謝部位での置換は、1つ以上の治療的利点をもたらし得る。

【0309】

本放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の具体的な用途に依存することになる。例えば、インビトロアデノシン受容体標識及び競合アッセイについては、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S を組み込む化合物が有用であり得る。放射線画像用途については、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{24}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、または ^{77}Br が有用であり得る。

【0310】

「放射性標識」または「標識化合物」は少なくとも1つの放射性核種を組み込んだ化合物であることが理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、及び ^{82}Br から選択される。

【0311】

本開示はさらに、放射性同位体を本開示の化合物に組み込むための合成方法を含むことができる。放射性同位体を有機化合物に組み込むための合成方法は、当該技術分野で周知であり、当業者は、本開示の化合物に適用可能な方法を容易に認識することになる。

【0312】

本発明の標識化合物をスクリーニングアッセイで使用して、化合物を特定及び／または評価することができる。例えば、標識されている新しく合成または特定された化合物（すなわち、試験化合物）は、標識の追跡を介して、KRASとの接触時のその濃度変化を監視することによって、KRASタンパク質と結合するその能力について評価することができる。例えば、（標識された）試験化合物は、KRASタンパク質（すなわち、標準化合物）に結合することが知られている別の化合物の結合を低減するその能力について評価す

10

20

30

40

50

ることができる。したがって、K R A S タンパク質への結合に関して標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と直接関連している。逆に、他のいくつかのスクリーニングアッセイでは、標準化合物は標識され、試験化合物は標識されない。したがって、標識された標準化合物の濃度が、標準化合物と試験化合物との間の競合を評価するために監視され、したがって、試験化合物の相対的結合親和性が確認される。

【0313】

キット

本開示はまた、治療有効量の式 I の化合物またはその実施形態のうちのいずれかを含む薬学的組成物を含む、1つ以上の容器を含む、例えば、がんまたは感染症などの K R A S の活性と関連する疾患または障害の治療または予防に有用な医薬キットも含む。そのようなキットは、当業者に容易に明らかとなるように、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器などの種々の従来の医薬キット構成要素のうちの1つ以上をさらに含むことができる。挿入物または標識のいずれかとして、投与される成分の量、投与のためのガイドライン、及び／または成分を混合するためのガイドラインを示す指示書もまた、キットに含むことができる。

10

【0314】

本発明は、具体的な実施例によってさらに詳細に説明される。以下の実施例は、例証目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定することを意図していない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、種々の重要でないパラメータを容易に認識することになる。実施例の化合物は、本明細書に記載される少なくとも1つのアッセイにより K R A S の活性を阻害することが判明している。

20

【実施例】

【0315】

本発明の化合物の実験手順を以下に提供する。調製された化合物のうちのいくつかの分取 LC-MS 精製を、Waters の質量分別システムで実施した。これらのシステムの操作のための基本的な機器セットアップ、プロトコル、及び制御ソフトウェアは、文献において詳細に記載されている。例えば、“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002)、“Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003)、及び“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004) を参照されたい。分離された化合物は、典型的には、純度チェックのために分析液体クロマトグラフィー質量分析 (LCMS) を受けた。

30

【0316】

分離された化合物は、典型的には、以下の条件下で純度チェックのために分析液体クロマトグラフィー質量分析 (LCMS) を受けた。機器; Agilent 1100 シリーズ、LC/MSD、カラム: Waters Sunfire (商標) C₁₈ 5 µm 粒径、2.1 × 5.0 mm、緩衝液: 移動相 A: 水中 0.025 % TFA 及び移動相 B: アセトニトリル; 2.0 mL/分の流速で3分間の B の勾配 2 % ~ 80 %。

40

【0317】

また、実施例に示される MS 検出器を用いた逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) またはフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) により、調製された化合物のうちのいくつかを分取規模で分離した。典型的な分取逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) カラム条件は、次のとおりである:

50

【0318】

pH=2 精製：Waters Sunfire (商標) C₁₈ 5 μm 粒径、19×100 mm カラム、移動相 A：水中 0.1% TFA (トリフルオロ酢酸) 及び移動相 B：アセトニトリルで溶出、流量は 30 mL / 分であり、分離勾配を、文献に記載される Compound Specific Method Optimization プロトコルを使用して各化合物について最適化した [”Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004) を参照されたい]。典型的には、30×100 mm カラムで使用される流速は、60 mL / 分であった。

10

【0319】

pH=10 精製：Waters XBridge C₁₈ 5 μm 粒径、19×100 mm カラム、移動相 A：水中 0.15% NH₄OH 及び移動相 B：アセトニトリルで溶出、流量は 30 mL / 分であり、分離勾配を、文献に記載される Compound Specific Method Optimization プロトコルを使用して各化合物について最適化した [”Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004) を参照されたい]。典型的には、30×100 mm カラムで使用される流速は、60 mL / 分であった。

20

【0320】

以下の略語を本明細書で使用するができる AcOH (酢酸) ; Ac₂O (無水酢酸) ; aq. (水性) ; atm. (雰囲気 (複数可)) ; Boc (t-ブトキシカルボニル) ; BOP ((ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩) ; br (広域) ; Cbz (カルボキシベンジル) ; calc. (計算した) ; d (二重線) ; dd (二重線の二重線) ; DBU (1, 8-ジアザビジクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン) ; DCM (ジクロロメタン) ; DIAD (N, N'-アジドジカルボン酸ジイソプロピル) ; DIEA (N, N-ジイソプロピルエチルアミン) ; DIPEA (N, N-ジイソプロピルエチルアミン) ; DIBAL (ジイソブチルアルミニウム水素化物) ; DMF (N, N-ジメチルホルムアミド) ; Et (エチル) ; EtOAc (酢酸エチル) ; FCC (フラッシュカラムクロマトグラフィー) ; g (グラム (複数可)) ; h (時間 (複数可)) ; HATU (N, N, N', N'-テトラメチル-0- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート) ; HCl (塩酸) ; HPLC (高速液体クロマトグラフィー) ; Hz (ヘルツ) ; J (カップリング定数) ; LCMS (液体クロマトグラフィー-質量分析) ; LDA (リチウムジイソプロピルアミド) ; m (多重線) ; M (モル) ; mCPBA (3-クロロペルオキシ安息香酸) ; MS (質量分析) ; Me (メチル) ; MeCN (アセトニトリル) ; MeOH (メタノール) ; mg (ミリグラム (複数可)) ; min (分 (複数可)) ; mL (ミリリットル (複数可)) ; mmol (ミリモル (複数可)) ; N (規定) ; NCS (N-クロロスクシンイミド) ; NEt₃ (トリエチルアミン) ; nM (ナノモル) ; NMP (N-メチルピロリジノン) ; NMR (核磁気共鳴分光法) ; OTf (トリフルオロメタンスルホン酸) ; Ph (フェニル) ; pM (ピコモル) ; PPT (沈殿物) ; RP-HPLC (逆相高速液体クロマトグラフィー) ; r. t. (室温) ; s (一重線) ; t (三重線または三次) ; TBS (tert-ブチルジメチルシリル) ; tert (三級) ; tt (三重線の三重線) ; TFA (トリフルオロ酢酸) ; THF (テトラヒドロフラン) ; μg (マイクログラム (複数可)) ; μL (マイクロリットル (複数可)) ; μM (マイクロモル) ; wt% (重量パーセント)。ブラインは、飽和塩化ナトリウム水溶液である。In vacuo は、真空下である。

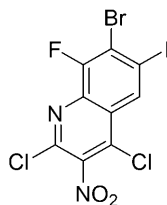
30

40

【0321】

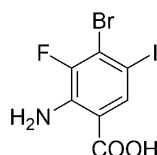
50

中間体 1. 7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨード-3-ニトロキノリン
【化 5 3】



10

ステップ 1. 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸
【化 5 4】



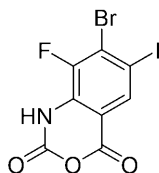
20

1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン (21.15 g、94 mmol) を、DMF (200 mL) 中の 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸 (20 g、85 mmol) の溶液に添加し、次いで、反応物を 80℃で 3 時間攪拌した。混合物を氷水で冷却し、次いで、水 (500 mL) を添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、所望の生成物を固体として提供した。C₇H₅BrFINO₂⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 359.9、361.9; 実測値 359.9、361.9。

【0322】

30

ステップ 2. 7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン2,4(1H)-ジオン
【化 5 5】



40

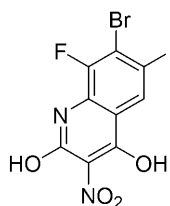
トリホスゲン (9.07 g、30.6 mmol) を、ジオキサン (200 mL) 中の 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸 (22 g、61.1 mmol) の溶液に添加し、次いで、反応物を 80℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水で冷却し、次いで、濾過した。固体を酢酸エチルで洗浄して、所望の生成物を固体として提供した。C₈H₃BrFINO₃⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 385.8、387.8; 実測値 385.8、387.8。

【0323】

ステップ 3. 7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-3-ニトロキノリン-2,4-

50

ジオール
【化５６】



10

DIPEA (25.5 ml、146 mmol) を、トルエン (200 ml) 中の 2-ニトロ酢酸エチル (16.33 ml、146 mmol) 及び 7-ブロモ-8-フルオロ-6-メチル-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン (20 g、73.0 mmol) の溶液に室温で添加し、反応物を 95℃ で 3 時間攪拌した。反応物を冷却し、次いで、濾過し、次いで、少量のヘキサンで洗浄して、所望の生成物を提供した。C₉H₄BrFIN₂O₄⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 428.8、430.8; 実測値 428.8、430.8。

20

【0324】

ステップ 4. 7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨード-3-ニトロキノリン

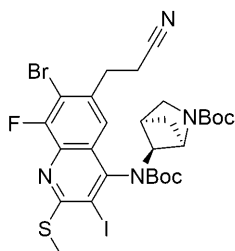
DIPEA (8.14 ml、46.6 mmol) を、POCl₃ (10.86 ml、117 mmol) 中の 7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-3-ニトロキノリン-2,4-ジオール (10 g、23.31 mmol) の混合物に添加し、次いで、反応物を 100℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、次いで、トルエンで 3 回共沸して、粗物質を提供し、これをフラッシュカラムで精製した。C₉H₂BrCl₂FIN₂O₂⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 464.8、466.8; 実測値 464.8、466.8。

30

【0325】

中間体 2. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブロモ-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-3-ヨード-2 - (メチルチオ) キノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化５７】

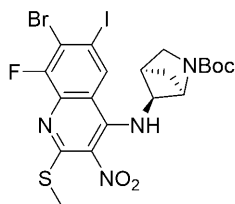


40

ステップ 1. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2 - (メチルチオ) - 3-ニトロキノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

50

【化 5 8】



10

NMP (200 mL) 中の 7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨード-3-ニトロキノリン (25 g、53.7 mmol、中間体 1) 及び *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*)-5-アミノ-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (10.6 g、53.7 mmol) の溶液に、ヒューニツヒ塩基 (14.0 mL、81 mmol) を添加し、反応混合物を 60 °C まで 1 時間加熱した。氷片及び水 (100 mL) を添加し、懸濁液を 15 分間攪拌した。固体を濾過し、水ですすぎ、真空下で一晩空気乾燥させて、所望の生成物を得た。

【0326】

上記で取得された固体を、MeCN (200 mL) 中に懸濁させ、0 °C まで冷却した。MeOH (30 mL) 中のナトリウムチオメトキシド (11.3 g、161 mmol) の溶液をゆっくりと添加し、反応混合物を、この温度で 1 時間攪拌した。氷及び水を添加し、固体を濾過し、空気乾燥させた。濾液を EtOAc で抽出し、固体と組み合わせた。この組み合わせた生成物を精製することなく使用した。C₂₀H₂₂BrFIN₄O₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 639.0; 実測値 639.1。

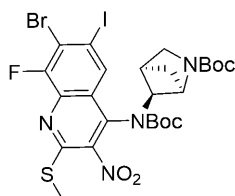
20

【0327】

ステップ 2. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*)-5-((7-ブromo-8-フルオロ-6-ヨード-2-(メチルチオ)-3-ニトロキノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

30

【化 5 9】



40

THF (200 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*)-5-((7-ブromo-8-フルオロ-6-ヨード-2-(メチルチオ)-3-ニトロキノリン-4-イル) アミノ)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (34.3 g、53.7 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (18.7 mL、134 mmol)、DMAP (0.66 g、5.37 mmol)、及びジ-*tert*-ブチルジカーボネート (23.4 g、107 mmol) を、室温で連続して添加し、反応混合物を 50 °C まで 3 時間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。本生成物を精製することなく使用した。C₂₁H₂₂BrFIN₄O₆S⁺ (M+H-C₄H₈)⁺ について計算され

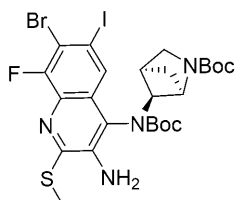
50

た LC-MS : $m/z = 683.0$; 実測値 683.1 。

【0328】

ステップ3. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((3-アミノ-7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2- (メチルチオ) キノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化60】

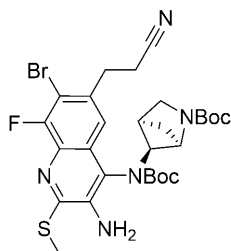


機械攪拌器を装備した1Lのフラスコに、tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2- (メチルチオ) -3-ニトロキノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (39.7 g、53.7 mmol)、MeOH (75 ml)、水 (75 ml)、及び THF (75 ml) を充填した。鉄 (15.0 g、268 mmol) 及び塩化アンモニウム (14.4 g、268 mmol) を添加し、反応混合物を 70°C で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、Celite のパッドを通して濾過した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。本生成物を精製することなく使用した。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BrFINO}_4\text{S}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ について計算された LC-MS : $m/z = 709.0$; 実測値 709.1 。

【0329】

ステップ4. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((3-アミノ-7-ブロモ-6- (2-シアノエチル) -8-フルオロ-2- (メチルチオ) -キノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化61】



tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((3-アミノ-7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2- (メチルチオ) キノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (36.7 g、51.7 mmol)、 PdOAc_2 (1.16 g、5.17 mmol)、及びトリ-*o*-トリルホスフィン (3.15 g、10.4 mmol) を、DMF (200 ml)

し)中に溶解させた。アクリロニトリル(6.78ml、103mmol)及びトリエチルアミン(14.3ml、103mmol)を、反応混合物に一度に添加した。ヘッドスペースを窒素でパージし、反応混合物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加した。結果として生じる沈殿物を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥させた。

【0330】

結果として生じる固体をTHF(200ml)に取り込み、0℃まで冷却した。スーパーハイドライド(55.8ml、55.8mmol)を、LCMS監視しながら滴加した。完了時に、MeOH及び水を0℃で滴加し、次いで、反応混合物を室温まで加温し、15分間撹拌した。反応混合物をEtOAcで抽出し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。本生成物を精製することなく使用した。C₂₈H₃₆BrFN₅O₄S⁺(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=636.2;実測値636.3。

10

【0331】

ステップ5. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((7-ブromo-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-3-ヨード-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((3-アミノ-7-ブromo-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(32g、50.3mmol)、ヨウ化カリウム(41.7g、251mmol)、及びヨウ化銅(I)(12.45g、65.3mmol)の混合物に、プロピオン酸(200ml)及び水(50ml)を添加し、混合物を-10℃まで冷却した。t-BuONO(50ml、377mmol)を15分にわたってゆっくりと添加し、気泡を制御した。添加後、反応物を30分間撹拌した。反応混合物を、冷たいチオ硫酸ナトリウム溶液に注ぎ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をNH₄OH及び飽和NaClで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。生成物をFCC(0~50%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を褐色の固体として生じさせた(20g、5つのステップにわたって53%)。C₂₄H₂₆BrFIN₄O₄S⁺(M+H-C₄H₈)⁺について計算されたLC-MS:m/z=691.0;実測値691.1。

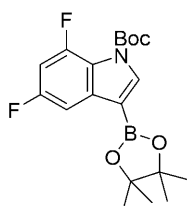
20

30

【0332】

中間体3. tert-ブチル5,7-ジフルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【化62】

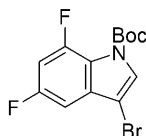


40

ステップ1. tert-ブチル3-ブromo-5,7-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート

50

【化 6 3】



0℃でのDMF（8ml）中の5, 7-ジフルオロ-1H-インドール（300mg、1.96mmol）の溶液に、NBS（384mg、2.16mmol）を添加し、反応混合物を、この温度で30分間攪拌した。臭素化が完了すると、トリエチルアミン（410μl、2.94mmol）、Boc無水物（641mg、2.94mmol）、及びDMAP（24mg、0.2mmol）を連続して添加し、反応混合物を室温まで加温させた。30分後、反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃でクエンチした。反応混合物を水とEtOAcとの間で分配し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄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（0～10%ヘキサン／EtOAc）によって精製して、表題化合物（531mg、82%）を得た。C₉H₅BrF₂NO₂⁺（M+H-C₄H₈）⁺について計算されたLC-MS：m/z=276.0；実測値276.0。

10

20

【0333】

ステップ2. tert-ブチル5, 7-ジフルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

ジオキサン（10ml）中のtert-ブチル3-ブromo-5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート（531mg、1.60mmol）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（1.21g、4.80mmol）、酢酸カリウム（471mg、4.80mmol）、及びPdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂付加物（131mg、0.16mmol）の混合物を、N₂でスパージし、95℃まで一晩加熱した。反応混合物を、EtOAcで希釈し、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（0～10%EtOAc／ヘキサン）によって精製した。C₁₅H₁₇BF₂NO₄⁺（M+H-C₄H₈）⁺について計算されたLC-MS：m/z=324.1；実測値324.2。

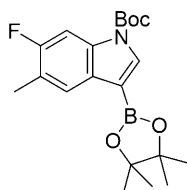
30

【0334】

中間体4. tert-ブチル6-フルオロ-5-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【化 6 4】

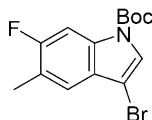
40



ステップ1. tert-ブチル3-ブromo-6-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート

50

【化 6 5】



5, 7-ジフルオロ-1H-インドールの代わりに6-フルオロ-5-メチル-1H-インドールを利用して、tert-ブチル3-ブromo-5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-1-カルボキシレート（中間体3、ステップ1）について記載されたものと同じの手順によって、この化合物を調製した。 $C_{14}H_{15}BrFNO_2Na^+ (M+Na)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 350.0$; 実測値350.0。

【0335】

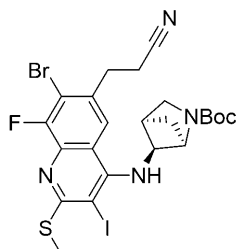
ステップ2. tert-ブチル6-フルオロ-5-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

-78℃でのTHF (4ml) 中のtert-ブチル3-ブromo-6-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート (187mg、0.57mmol) の溶液に、sec-ブチルリチウム (1.4M/ヘキサン、0.61ml、0.86mmol) を添加し、反応混合物を-78℃で15分間攪拌した。次いで、2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.29ml、1.43mmol) を添加し、反応混合物を室温まで加温させた。反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで抽出した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。本生成物を精製することなく使用した。 $C_{20}H_{28}BFNO_4^+ (M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 376.2$; 実測値376.3。

【0336】

中間体5. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) -5-((7-ブromo-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-3-ヨード-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル) アミノ)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 6 6】



室温でのDCM (134ml) 中のtert-ブチル (1R, 4R, 5S) -5-((7-ブromo-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-3-ヨード-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (10.0g、13.4mmol、中間体2) の溶液に、TFA (134mL) を添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、THF (134ml) と溶解させた。その後、Boc₂O (9.32ml、40.1mmol) 及びTEA (5.59ml、40.1mmol) を添加

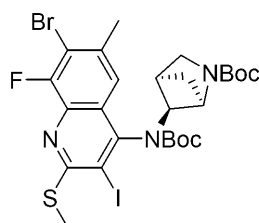
した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（0～60% EtOAc／ヘキサン）によって精製して、表題化合物（6.5 g、75%）を得た。 $C_{23}H_{26}BrFIN_4O_2S^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 647.0$ ；実測値647.0。

【0337】

中間体6：tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（（7-ブロモ-8-フルオロ-3-ヨード-6-メチル-2-（メチルチオ）キノリン-4-イル）（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化67】

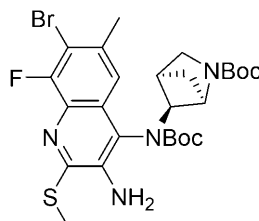
10



20

ステップ1：tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（（3-アミノ-7-ブロモ-8-フルオロ-6-メチル-2-（メチルチオ）キノリン-4-イル）（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化68】



30

tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（（3-アミノ-7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-（メチルチオ）キノリン-4-イル）（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（10.0 g、14.1 mmol）（中間体2、ステップ3）、メチル硼酸（4.22 g、70.5 mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（II）（1.484 g、2.114 mmol）、及びリン酸カリウム（8.98 g、42.3 mmol）の混合物に、1,4-ジオキサン（100 ml）／水（10 ml）を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、80度で24時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を、Biotage（ヘキサン中0～50%酢酸エチル）によって精製して、所望の生成物を提供した。 $C_{26}H_{35}BrFIN_4O_4S(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 597.2$ ；実測値597.1。

【0338】

ステップ2：tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（（7-ブロモ-8-フルオロ-3-ヨード-6-メチル-2-（メチルチオ）キノリン-4-イル）（tert-ブ

50

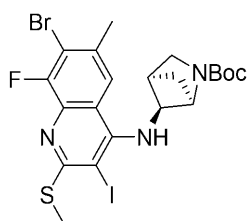
トキシカルボニル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

tert - ブチル (1 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((7 - ブロモ - 6 - (2 - シアノエチル) - 8 - フルオロ - 3 - ヨード - 2 - (メチルチオ) キノリン - 4 - イル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (中間体 2、ステップ 5) の合成に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₂₆H₃₃BrF₃IN₃O₄S (M + H)⁺ について計算された LC - MS : m/z = 708. 0 ; 実測値 708. 2。

【0339】

中間体 7. tert - ブチル (1 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 3 - ヨード - 6 - メチル - 2 - (メチルチオ) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

【化 69】

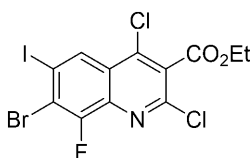


tert - ブチル (1 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 3 - ヨード - 6 - メチル - 2 - (メチルチオ) キノリン - 4 - イル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (中間体 6) を使用して、中間体 5 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₂₁H₂₅BrF₃IN₃O₂S (M + H)⁺ について計算された LC - MS : m/z = 608. 0 ; 実測値 608. 2。

【0340】

中間体 8. エチル 7 - ブロモ - 2, 4 - ジクロロ - 8 - フルオロ - 6 - ヨードキノリン - 3 - カルボキシレート

【化 70】



ステップ 1 : メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 3 - フルオロベンゾエート

10

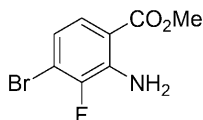
20

30

40

50

【化 7 1】



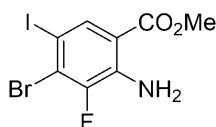
硫酸（16.7 mL、313 mmol）を、室温で MeOH（300 mL）中の 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸（36.6 g、156 mmol）の溶液にゆっくりと添加した。結果として生じる混合物を 80℃まで一晩加熱した。次いで、混合物を室温まで冷却し、1 M 含水 NaOH（150 mL）でゆっくりとクエンチした。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、濾過し、空気下で乾燥させ、表題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。C₈H₈BrFNO₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 247.9、249.9；実測値 247.9、249.9。

10

【0341】

ステップ 2：メチル 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨードベンゾエート
【化 7 2】

20



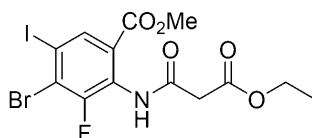
DMF（363 mL）中のメチル 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロベンゾエート（18.0 g、72.6 mmol）の溶液に、NIS（29.4 g、131 mmol）を添加した。結果として生じた混合物を 80℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、氷を添加し、すべての氷が溶媒になるまで混合物を攪拌し、濾過し、ヘキサンで洗浄し、空気下で乾燥させ、表題化合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。C₈H₇BrFINO₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 373.9、375.9；実測値 373.9、375.9。

30

【0342】

ステップ 3：メチル 4-ブロモ-2-（3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド）-3-フルオロ-5-ヨードベンゾエート
【化 7 3】

40



DCM（150 mL）中のメチル 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨードベンゾエート（10.6 g、28.3 mmol）及び TEA（8.69 mL、62.4 mmol）の溶液に、3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル（7.26 mL、56.7

50

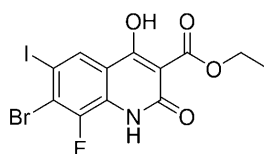
mmol) を室温で空気下にて滴加した。結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌し、水でクエンチした。結果として生じる混合物をDCM (×2) で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc : DCM) は、表題化合物をもたらす。C₁₃H₁₃BrFINO₅ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS : m/z = 487.9、489.9 ; 実測値 487.9、489.9。

【0343】

ステップ4 : エチル 7-ブロモ-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-6-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

【化74】

10



MeOH (125 mL) 中のメチル 4-ブロモ-2-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-フルオロ-5-ヨードベンゾエート (12.3 g、25.2 mmol) の溶液に、MeOH 中のナトリウムメトキシド (25%、16.6 mL、52.9 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。C₁₂H₉BrFINO₄ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS : m/z = 455.9、457.9 ; 実測値 455.8、457.8。

20

【0344】

ステップ5 : エチル 7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキノリン-3-カルボキシレート

エチル 7-ブロモ-8-フルオロ-2, 4-ジヒドロキシ-6-ヨードキノリン-3-カルボキシレート (11.0 g、24.1 mmol) をPOCl₃ (45.0 mL、110 mmol) 中に溶解させた。結果として生じる混合物を110℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、トルエンを用いた共沸 (3回) によってPOCl₃ を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% DCM : ヘキサン) は、表題化合物をもたらす。C₁₂H₇BrCl₂FINO₂ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS : m/z = 491.8、493.8 ; 実測値 491.8、493.8。

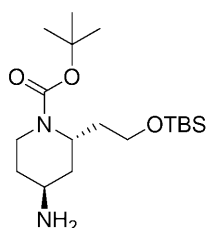
30

【0345】

中間体9. tert-ブチル (2S, 4S) -4-アミノ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化75】

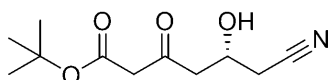
40



ステップ1 : tert-ブチル (R) -6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサ

50

ノエート
【化 7 6】



無水THF（223mL）中の2.0M LDA（100mL、200mmol）の溶液を、 -78°C まで1時間冷却し、次いで、酢酸tert-ブチル（26.9mL、200mmol）を20分間にわたって攪拌しながら滴加した。 -78°C でさらに40分間維持した後、（R）-4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エチル（10.5g、66.8mmol）の溶液を滴加した。混合物を -40°C で4時間攪拌させ、次いで、pH約6を保ちながら、適切な量のHCl（2M）を混合物に添加した。このクエンチ中に、混合物の温度を -10°C に維持した。完了時に、混合物の温度を 0°C まで冷却した。混合物を酢酸エチル（ $3 \times 100\text{mL}$ ）で抽出した。組み合わせた有機層をNaHCO₃（100mL）及びブライン（100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、物質を黄色の油として提供した（15.0g、99%）。

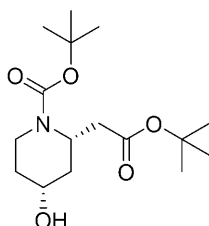
10

【0346】

20

ステップ2. tert-ブチル（2S, 4R）-2-（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 7】



30

酢酸（110mL）中のtert-ブチル（R）-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサノエート（15.0g、66.0mmol）の溶液を、酸化白金（IV）水和物（0.868g、3.30mmol）で処理した。Parrボトルを排気し、H₂で3回戻し充填し、H₂雰囲気（45psi、4回再充填）下にて 22°C で3時間攪拌した。混合物を、Celiteを通して濾過し、濾過ケーキを、EtOHで洗浄した。濾液を濃縮して、約9：1のシス：トランスジアステレオマー比を有する生成物を生じさせた。残留物をメタノール（100mL）中に溶解させ、次いで、Boc無水物（15.3mL、66.0mmol）、炭酸ナトリウム（14.0g、132mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物を生じた（11.7g、56%）。C₁₆H₂₉NNaO₅（M+Na）⁺について計算されたLCMS（生成物+Na⁺）：m/z = 338.2；実測値：338.2。

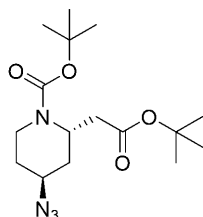
40

【0347】

ステップ3. tert-ブチル（2S, 4S）-4-アジド-2-（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 7 8】



10

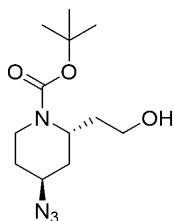
0℃でのDCM(33mL)中のtert-ブチル(2S, 4R)-2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(2.10g、6.66mmol)の溶液に、Ms-Cl(0.67mL、8.7mmol)を添加し、1時間攪拌した後、反応物を水で希釈し、有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じる残留物をDMF中に溶解させ、アジ化ナトリウム(1.3g、20mmol)を添加し、反応混合物を70℃で5時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物をEtOAc及び水で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物を生じた(1.9g、84%)。(生成物-Boc)C₁₁H₂₁N₄O₂(M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=241.2;実測値:241.2。

20

【0348】

ステップ4. tert-ブチル(2S, 4S)-4-アジド-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 9】



30

-78℃でのDCM(400mL)中のtert-ブチル(2S, 4S)-4-アジド-2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(21.4g、62.9mmol)の溶液に、DCM中の1.0M DI-BAL-H(113mL、113mmol)を添加した。結果として生じる混合物を-78℃で2時間攪拌した。反応物を、-78℃のメタノール(38.1mL、943mmol)でクエンチした。ロッシェル塩水溶液(126g(6重量)のロッシェル塩及び300mLの水から調製された)を、≤10℃で溶液に添加した。二相性混合物を15~25℃で≥1時間激しく攪拌し、分離して、有機層を生じた。二相性混合物を分離した。有機層を15~25℃の含水NaCl(×2)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そのまま使用した。残留物をメタノール(300mL)中に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(1.43g、37.7mmol)を0℃で添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、メタノールを減圧下で蒸発させた。反応混合物を酢酸エチル(2×)で抽出し、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。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の勾配0~50%の酢酸エチルで溶出する)で精製し、所望の生成物を無色の油として生じた(1

40

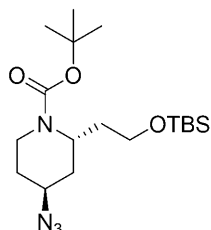
50

4.8 g、87%)。(生成物-Boc) $C_7H_{15}N_4O$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 171.1$; 実測値: 171.1。

【0349】

ステップ5. tert-ブチル(2S, 4S)-4-アジド-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化80】



10

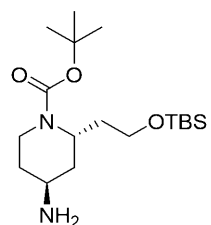
DMF (74.0 mL)中のtert-ブチル(2S, 4S)-4-アジド-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4.0 g、14.80 mmol)の溶液に、イミダゾール(1.51 g、22.2 mmol)及びTBS-Cl(2.90 g、19.2 mmol)を添加した。結果として生じる混合物を60℃で1時間15分間攪拌した。反応混合物をEtOAc及び水で希釈した。有機層を水(2×)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~20%酢酸エチル)で精製して、所望の生成物を無色の油として生じた。(5.3 g、93%)。(生成物-Boc) $C_{13}H_{29}N_4OSi$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 285.2$; 実測値: 285.2。

20

【0350】

ステップ6. tert-ブチル(2S, 4S)-4-アミノ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化81】



30

メタノール(70 mL)中のtert-ブチル(2S, 4S)-4-アジド-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.30 g、13.8 mmol)の溶液に、10%パラジウム炭素(1.47 g、1.38 mmol)を添加した。反応混合物を真空下で排気し、 H_2 で再充填し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、Celiteのパッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、所望の生成物を生じた(4.5 g、91%)。(生成物-Boc) $C_{13}H_{31}N_2OSi$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 259.2$; 実測値: 259.2。

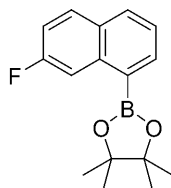
40

【0351】

中間体10. 2-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

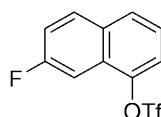
50

【化 8 2】



10

ステップ 1. 7-フルオロナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート
【化 8 3】



20

7-フルオロナフタレン-1-オール (1.5 g、9.25 mmol) の試料を DCM (31 mL) 中に溶解させ、トリエチルアミン (1.6 mL、11.6 mmol) で処理した。溶液を 0℃まで冷却し、次いで、1分間にわたってトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.7 mL、10 mmol) を滴加して処理した。混合物を、0℃で30分間攪拌し、その時点で飽和含水 NaHCO₃ でクエンチし、追加の DCM で希釈した。混合物を抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、さらに精製することなく次のステップで使用した。本生成物は、LCMS によってイオン化せず、以下の反応の特性評価によって確認された。

【0352】

ステップ 2. 2-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

30

7-フルオロナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (2.72 g、9.24 mmol) の試料を、1,4-ジオキサン (31 mL) 中に溶解させ、ジクロロメタン (0.75 g、0.92 mmol) との錯体である、酢酸カリウム (1.8 g、18 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (2.9 g、12 mmol)、及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) で処理した。溶液を 80℃まで加温し、攪拌した。

【0353】

16時間後、反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過して固体酢酸カリウムを除去し、真空中で濃縮した。粗残留物を、0~50% DCM/ヘキサン中のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、2-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを生じた (1.5 g、5.6 mmol、60% 収率)。C₁₆H₁₉BF₂O₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 273.1; 実測値 273.1。

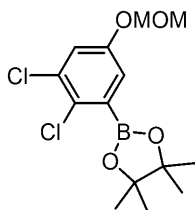
40

【0354】

中間体 11. 2-(2,3-ジクロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

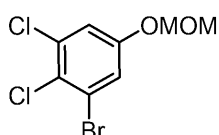
50

【化 8 4】



10

ステップ 1. 1-ブロモ-2,3-ジクロロ-5-(メトキシメトキシ)ベンゼン
【化 8 5】



20

0℃でのTHF(40.9ml)中の3-ブロモ-4,5-ジクロロフェノール(3.3g、13.64mmol)の溶液に、NaH(600mg、15.01mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で15分間攪拌し、0℃まで冷却した。次いで、MOM-Cl(0.513ml、6.75mmol)を滴加した。反応混合物を加温し、室温でさらに30分間攪拌した。反応混合物を、飽和NH₄Cl溶液によってクエンチし、EtOAcによって抽出した。有機層を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。結果として生じる白色の固体を、次のステップに直接使用した。

【0355】

ステップ 2. 2-(2,3-ジクロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

30

窒素雰囲気下で、-78℃でのTHF(18ml)中の1-ブロモ-2,3-ジクロロ-5-(メトキシメトキシ)ベンゼン(1.0g、3.50mmol)及び2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.856ml、4.20mmol)の混合物に、n-ブチルリチウム(2.19ml、3.50mmol)を添加した。反応混合物を-78℃で10分間攪拌し、室温まで加温した。次いで、反応物をNH₄Cl溶液によってクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の勾配0~50%のDCMで溶出する)によって精製して、無色の油を得た(0.6g、59%収率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.22(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20(d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.46(s, 3H), 1.37(s, 3H)。

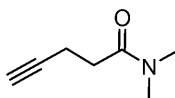
40

【0356】

中間体 12. N, N-ジメチルペント-4-イナミド

50

【化 8 6】



THF (100 ml) 中の 4-ペンチン酸 (5.0 g、51.0 mmol) の溶液を 0℃まで冷却し、塩化オキサリル (5.6 ml、63.7 mmol) を慎重に添加した。DCM (0.60 ml) 中の DMF (0.40 ml) の第 2 の溶液を上記混合物に添加し、反応物を 0℃で 30 分間撹拌した。氷浴を除去し、混合物を室温まで加温した。2 時間後、揮発物を減圧下で除去し、残留物を THF (20 ml) 中に溶解させた。

10

【0357】

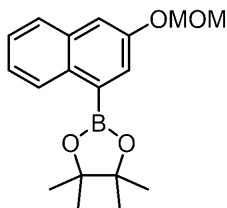
第 2 の反応容器内で、トリエチルアミン (21 ml、153 mmol) 及びジメチルアミン (2 M / THF、51 ml、102 mmol) を 0℃まで冷却した。ステップ 1 からの溶液を 0℃で 3 分間にわたって滴加した。沈殿物形成が観察された。反応溶液を室温まで加温し、1 時間撹拌した。完了時に、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。有機物を、DCM を使用して 3 回抽出し、次いで、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の生成物を生じた。C₇H₁₂NO (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 126.1; 実測値 126.1。

20

【0358】

中間体 13. 2-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化 8 7】



30

DCM (130 ml) 中の 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール (7.0 g、25.9 mmol) の溶液に、DIPEA (20 ml、117 mmol) 及びクロロメチルメチルエーテル (7.9 ml、104 mmol) を添加した。反応混合物を室温で撹拌し、進行を LC-MS によって監視した。追加の MOM-Cl を添加して、反応を完了させた (約 2 当量)。反応物を水でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~20% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物をオフホワイトの固体として提供した。C₁₈H₂₄BO₄ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 315.2; 実測値 315.2。

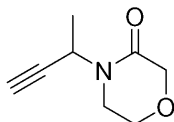
40

【0359】

中間体 14. 4-(ブト-3-イン-2-イル)モルホリン-3-オン

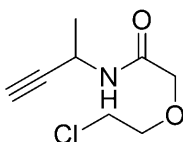
50

【化 8 8】



ステップ 1. N-(ブト-3-イン-2-イル)-2-(2-クロロエトキシ)アセトアミド 10

【化 8 9】



20

THF (10 mL) 中のブト-3-イン-2-アミン (0.440 g、6.37 mmol) 及びトリエチルアミン (1.776 mL、12.74 mmol) の溶液に、2-(2-クロロエトキシ)塩化アセチル (1 g、6.37 mmol) を 0℃ で添加した。溶液を室温まで加温し、1 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、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、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を提供した。C₈H₁₃ClNO₂ (M + H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 190.1; 実測値 190.0。

【0360】

ステップ 2. 4-(ブト-3-イン-2-イル)モルホリン-3-オン

THF (5 mL) 中の N-(ブト-3-イン-2-イル)-2-(2-クロロエトキシ)アセトアミド (450 mg、2.373 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (114 mg、2.85 mmol) を 0℃ で添加した。溶液を室温まで加温し、18 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、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、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を提供した。C₈H₁₂NO₂ (M + H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 154.1; 実測値 154.0。

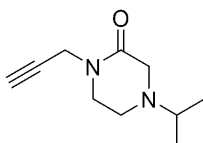
30

【0361】

中間体 15. 4-イソプロピル-1-(プロプ-2-イン-1-イル)ピペラジン-2-オン

【化 9 0】

40



MeOH (2 mL) 中の 1-(プロプ-2-イン-1-イル)ピペラジン-2-オン塩酸塩 (1.32 g、7.56 mmol)、プロパン-2-オン (4.39 g、76 mmol)

50

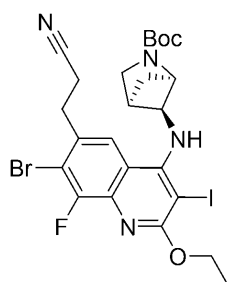
l)、トリエチルアミン(2.107mL、15.12mmol)、酢酸(0.865mL、15.12mmol)、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.425g、22.68mmol)の溶液を、60℃で6時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を提供した。 $C_{10}H_{17}N_2O$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=181.1;実測値181.1。

【0362】

中間体16. tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-((7-ブロモ-6-(2-シアノエチル)-2-エトキシ-8-フルオロ-3-ヨードキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

10

【化91】



20

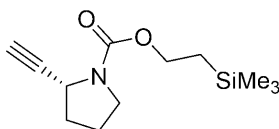
ナトリウムチオメトキシドの代わりにナトリウムエトキシドを使用して、中間体2及び中間体5に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{24}H_{28}BrFIN_4O_3$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=645.0;実測値645.0。

【0363】

中間体17. 2-(トリメチルシリル)エチル(R)-2-エチニルピロリジン-1-カルボキシレート

30

【化92】



40

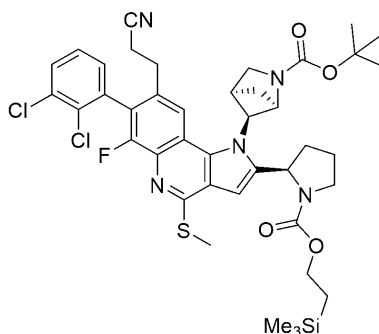
ジオキサン中の4N HCl(10mL)中のtert-ブチル(R)-2-エチニルピロリジン-1-カルボキシレート(1.0g、5.12mmol)の溶液を、室温で2時間撹拌し、次いで、濃縮した。粗固体に、THF(17.07mL)、トリエチルアミン(2.141mL、15.36mmol)、及び1-[2-トリメチルシリル]エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン-2,5-ジオン(1.328g、5.12mmol)を添加し、反応混合物を室温で5時間撹拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1N HCl、1N NaOH、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。 $C_{12}H_{22}NO_2Si$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=240.1;実測値240.1。

50

【 0 3 6 4 】

中間体 18. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((*R*) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピロロ [3, 2 - *c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

【化 9 3】

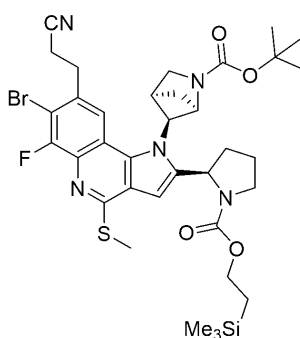


10

20

ステップ 1. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((*R*) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピロロ [3, 2 - *c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

【化 9 4】



30

中間体 5 (2.04 g、3.15 mmol) 及び中間体 17 (1.132 g、4.73 mmol) の混合物に、DMF (10.5 mL) 及びトリエチルアミン (1.318 mL、9.45 mmol) を添加し、続いて、ビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム (II) (0.221 g、0.315 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.600 g、3.15 mmol) を添加した。反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、75℃で2時間撹拌した。反応混合物を、水及び少量の30%含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~40%アセトン)によって精製した。この材料をDMF (10.5 mL) 中に溶解させ、炭酸セシウム (2.054 g、6.30 mmol) を添加した。反応混合物を90℃まで1.5時間加熱し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及

40

50

びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中10～30%アセトン）によって精製して、所望の生成物を提供した（1.07 g、45%）。 $C_{35}H_{46}BrFN_5O_4SSi^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 758.2 / 760.2$ ；実測値758.0 / 760.0。

【0365】

ステップ2. tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2,3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-（メチルチオ）-2-（（R）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）ピロリジン-2-イル）-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

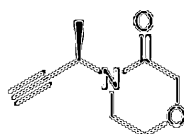
10

tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブromo-8-（2-シアノエチル）-6-フルオロ-4-（メチルチオ）-2-（（R）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）ピロリジン-2-イル）-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（471 mg、0.621 mmol）、（2,3-ジクロロフェニル）ボロン酸（178 mg、0.931 mmol）、フッ化カリウム（108 mg、1.862 mmol）、及びPd-132（44.0 mg、0.062 mmol）の混合物に、1,4-ジオキサン（2.4 ml）／水（0.6 ml）を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で1時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中0～40%アセトン）によって精製して、所望の生成物を提供した（416 mg、81%）。 $C_{41}H_{49}Cl_2FN_5O_4SSi^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 824.3 / 826.3$ ；実測値824.2 / 826.2。

20

【0366】

中間体19.（R）-4-（ブト-3-イン-2-イル）モルホリン-3-オン
【化95】

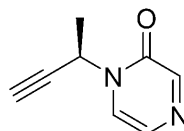


30

ブト-3-イン-2-アミンの代わりに（R）-ブト-3-イン-2-アミン塩酸塩を使用して、中間体14に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_8H_{12}NO_2(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 154.1$ ；実測値154.1。

【0367】

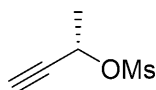
中間体20.（R）-1-（ブト-3-イン-2-イル）ピラジン-2（1H）-オン
【化96】



40

50

ステップ 1. (S)-ブト-3-イン-2-イルメタンスルホネート
【化 9 7】



0℃まで冷却した (S)-ブト-3-イン-2-オール (3.79 g、54.1 mmol) を含有する攪拌 DCM 溶液 (100 mL) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (18.9 mL、108 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (4.2 mL、54.1 mmol) をゆっくりと添加した。反応物を周囲温度まで加温させた。1 時間攪拌した後、反応物を水でクエンチし、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、減圧下で濃縮した。粗生成物を次のステップに直接使用した。

10

【0368】

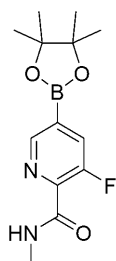
ステップ 2. (R)-1-(ブト-3-イン-2-イル)ピラジン-2(1H)-オン
ピラジン-2(1H)-オン (5.20 g、54.1 mmol) を含有する攪拌 THF 溶液 (180 mL) に、カリウム tert-ブトキシド (6.1 g、54.1 mmol) をゆっくりと添加した。0.5 時間攪拌した後、(S)-ブト-3-イン-2-イルメタンスルホネートを含有する THF 溶液を添加した。スラリーを 60℃で 48 時間攪拌し、次いで、水でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~80% 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物を提供した。C₈H₉N₂O (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 149.1; 実測値 149.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.62 (qd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

20

30

【0369】

中間体 21. 3-フルオロ-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミド
【化 9 8】

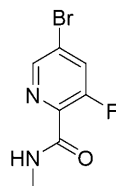


40

ステップ 1. 5-ブロモ-3-フルオロ-N-メチルピコリンアミド

50

【化 9 9】



10

DMF (1.50 ml) 及び DCM (0.30 ml) 中の 5-ブロモ-3-フルオロピコリン酸 (0.20 g、0.91 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.32 ml、1.82 mmol) 及び HATU (0.52 g、1.36 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで、メチルアミン (THF 中 2 M、0.68 ml、1.36 mmol) を添加した。反応溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで、5% LiCl 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。水層を追加の酢酸エチルで抽出し、組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。C₇H₇BrFN₂O⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 233.0 / 235.0; 実測値 232.9 / 234.9。

20

【0370】

ステップ 2. 3-フルオロ-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミド

5-ブロモ-3-フルオロ-N-メチルピコリンアミド (0.10 g、0.43 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.16 g、0.64 mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (0.070 g、0.086 mmol)、及び酢酸カリウム (0.13 g、1.29 mmol) の混合物に、ジオキサン (3.43 ml) を添加した。反応容器を窒素でフラッシュし、次いで、密封して 100 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル及び SiliaMetS Thiol 官能化シリカゲル (Silicycle、PN R51030B、200 mg) で希釈し、次いで、室温で 5 分間攪拌した。スラリーを、Celite のプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をさらに精製することなく進めた。C₁₃H₁₉BFN₂O₃⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 281.1; 実測値 281.1。

30

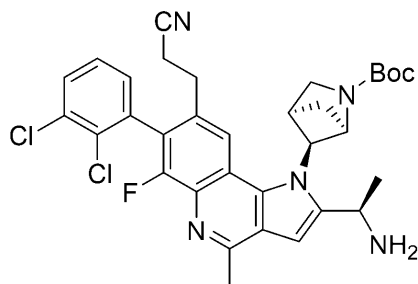
【0371】

中間体 22. tert-ブチル (1R, 4R, 5S)-5-(2-((R)-1-アミノエチル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

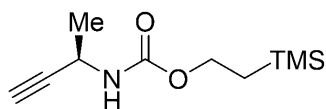
【化 1 0 0】



10

ステップ 1. 2-（トリメチルシリル）エチル（R）-ブト-3-イン-2-イルカルバメート

【化 1 0 1】



20

アセトニトリル（48 mL）中の（R）-ブト-3-イン-2-アミン塩酸塩（1.0 g、9.47 mmol）の反応混合物に、トリエチルアミン（2.90 mL、20.84 mmol）及び1-〔2-トリメチルシリル）エトキシカルボニルオキシ〕ピロリジン-2,5-ジオン（2.457 g、9.47 mmol）を添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を1 N NaOH水溶液、1 N HCl水溶液、水、及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.51（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 4.38 – 4.24（m, 1H）, 4.10 – 4.01（m, 2H）, 3.14 – 3.10（m, 1H）, 1.28（d, J = 7.0 Hz, 3H）, 0.99 – 0.87（m, 2H）, 0.03（s, 9H）。

30

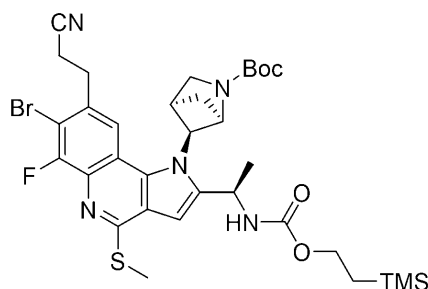
【0372】

ステップ 2. tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブromo-8-（2-シアノエチル）-6-フルオロ-4-（メチルチオ）-2-（（R）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）アミノ）エチル）-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

【化 1 0 2】



10

窒素雰囲気下で、tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブロモ-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-3-ヨード-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (中間体 5、1. 0 g、1. 545 mmol)、2-(トリメチルシリル) エチル (R) - ブト-3-イン-2-イルカルバメート (0. 494 g、2. 317 mmol)、トリエチルアミン (0. 646 ml、4. 63 mmol)、及びヨウ化銅 (I) (0. 294 g、1. 545 mmol) の反応混合物を、DMF (7. 72 ml) 中で 70 °C で 2 時間撹拌した。室温まで冷却した後、次いで、Cs₂CO₃ (1. 510 g、4. 63 mmol) を反応混合物に添加した。次いで、反応物を 95 °C で 30 分間撹拌した。完了時に、混合物を水及び少量の 30 % 含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 60 % EtOAc) によって精製して、生成物を得た (800 mg、71 % 収率)。C₃₃H₄₄BrFN₅O₄SSi (M+H)⁺ について計算された LCMS : m/z = 732. 2 ; 実測値 732. 2。

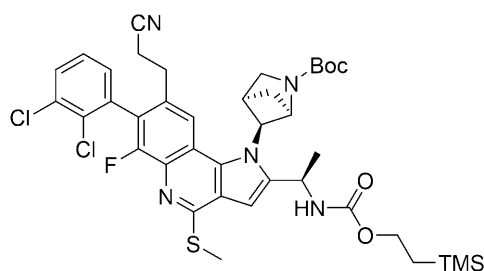
20

【0373】

ステップ 3. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) アミノ) エチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート

30

【化 1 0 3】



40

窒素雰囲気下で、1, 4-ジオキサン (18. 72 ml) / 水 (3. 12 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブロモ-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) アミノ) エチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (800 m

50

g、1.092 mmol)、(2,3-ジクロロフェニル)ボロン酸(1042 mg、5.46 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(252 mg、0.218 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム(1390 mg、6.55 mmol)の反応混合物を、110℃で3時間撹拌した。その後、反応物を室温まで冷却し、より多くの(2,3-ジクロロフェニル)ボロン酸(1042 mg、5.46 mmol)を反応混合物に添加した。反応混合物を窒素で戻し充填し、110℃でさらに3時間撹拌した。次いで、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~60% EtOAc)によって精製して、所望の生成物を薄黄色の固体として提供した(700 mg、80%収率)。C₃₉H₄₇Cl₂FN₅O₄SSi(M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=798.2;実測値798.4。

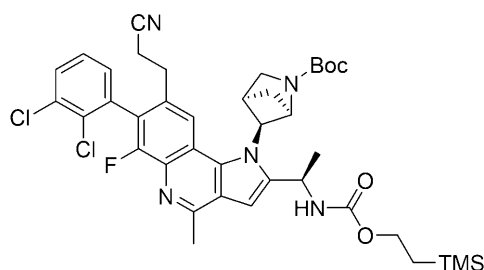
10

【0374】

ステップ4. tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-2-((R)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化104】

20



窒素雰囲気下で、tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-2-((R)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(700 mg、0.876 mmol)、メチルボロン酸(262 mg、4.38 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(304 mg、0.263 mmol)、及び3-メチルサリチル酸銅(I)(564 mg、2.63 mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(2.92 ml)を添加した。反応混合物を110℃で3時間撹拌した。反応物を、水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~80% EtOAc)によって精製して、所望の生成物を薄黄色の固体として提供した(480 mg、88%収率)。C₃₉H₄₇Cl₂FN₅O₄Si(M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=766.3;実測値766.4。

30

40

【0375】

ステップ5. tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(2-((R)-1-アミノエチル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

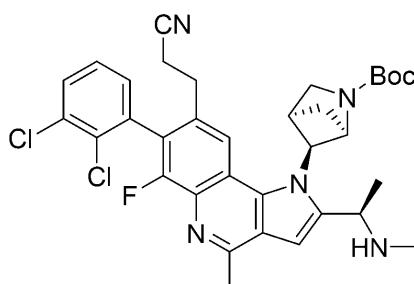
テトラヒドロフラン(6.26 ml)中のtert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4

50

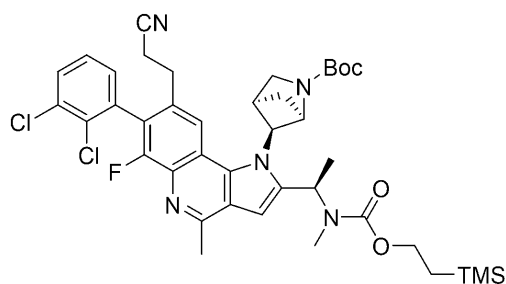
ーメチルー２ー（（Ｒ）ー１ー（（（２ー（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）アミノ）エチル）ー１Ｈーピロロ〔３，２ーｃ〕キノリンー１ーイル）ー２ーアザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサンー２ーカルボキシレート（４８０ｍｇ、０．６２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（９３９μｌ、０．９３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６５℃で２時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、次のステップに直接使用した。 $C_{33}H_{35}Cl_2FN_5O_2$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６２２．２；実測値６２２．３。

【０３７６】

中間体２３．*tert*ーブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）ー５ー（８ー（２ーシアノエチル）ー７ー（２，３ージクロロフェニル）ー６ーフルオロー４ーメチルー２ー（（Ｒ）ー１ー（メチルアミノ）エチル）ー１Ｈーピロロ〔３，２ーｃ〕キノリンー１ーイル）ー２ーアザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサンー２ーカルボキシレート
【化１０５】



ステップ１．*tert*ーブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）ー５ー（８ー（２ーシアノエチル）ー７ー（２，３ージクロロフェニル）ー６ーフルオロー４ーメチルー２ー（（Ｒ）ー１ー（メチル（（２ー（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）アミノ）エチル）ー１Ｈーピロロ〔３，２ーｃ〕キノリンー１ーイル）ー２ーアザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサンー２ーカルボキシレート
【化１０６】



ＤＭＦ（１．３０４ｍｌ）中の*tert*ーブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）ー５ー（８ー（２ーシアノエチル）ー７ー（２，３ージクロロフェニル）ー６ーフルオロー４ーメチルー２ー（（Ｒ）ー１ー（（（２ー（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）アミノ）エチル）ー１Ｈーピロロ〔３，２ーｃ〕キノリンー１ーイル）ー２ーアザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサンー２ーカルボキシレート（１００ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、中間体２２、ステップ４）の溶液に、ＮａＨ（７．８２ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し

た。10分後、ヨードメタン（12.23 μl、0.196 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水によってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。C₄₀H₄₉Cl₂FN₅O₄Si（M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 780.3；実測値780.3。

【0377】

ステップ2. tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2, 3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-メチル-2-（（R）-1-（メチルアミノ）エチル）-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

10

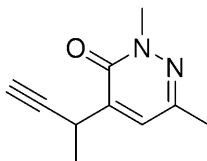
テトラヒドロフラン（1.281 ml）中のtert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2, 3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-メチル-2-（（R）-1-（メチル（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）アミノ）エチル）-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（100 mg、0.128 mmol）の溶液に、TBAF（192 μl、0.192 mmol）を添加し、反応混合物を65℃で2時間加熱し、室温まで冷却した後、反応物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、次のステップに直接使用した。C₃₄H₃₇Cl₂FN₅O₂（M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 636.2；実測値636.3。

20

【0378】

中間体24. 4-（ブト-3-イン-2-イル）-2, 6-ジメチルピリダジン-3（2H）-オン

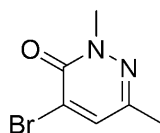
【化107】



30

ステップ1. 4-ブromo-2, 6-ジメチルピリダジン-3（2H）-オン

【化108】



40

4-ブromo-6-メチルピリダジン-3（2H）-オン（2.0 g、10.6 mmol）をDMFの溶液（50 ml）に添加し、0℃まで冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中60%分散、0.55 g、13.8 mmol）を、少量ずつ添加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌した。ヨードメタン（MTBE中2M、6.9 ml、13.8 mmol）を滴加し、反応混合物を室温まで加温し、30分間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、DCMで希釈した。層を分離し、水層をDCM

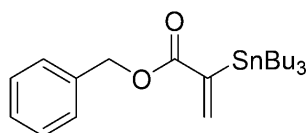
50

で抽出した。組み合わせた有機画分を、 MgSO_4 のパッドで濾過し、濃縮し、粗残留物を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（1.4 g、67%）。 $\text{C}_6\text{H}_8\text{BrN}_2\text{O}^+(\text{M}+\text{H})^+$ について計算されたLC-MS： $m/z=203.0$ ；実測値203.0。

【0379】

ステップ2．ベンジル2-（トリブチルスタンニル）アクリレート

【化109】

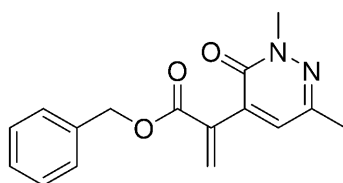


40 mLのTHF中の4.84 g（30.2 mmol）のプロピオン酸ベンジルの0℃の溶液に、0.7 g（0.6 mmol）の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、続いて、9.24 g（31.7 mmol）の水素化トリブチルスズを滴加した。加温し、室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、Celiteのパッドを通して濾過し、次いで、ヘキサンで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（0～15%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物を無色の油として得た（9.5 g、70%）。

【0380】

ステップ3．ベンジル2-（2，6-ジメチル-3-オキソ-2，3-ジヒドロピリダジン-4-イル）アクリレート

【化110】



35 mLのTHF中の4-ブロモ-2，6-ジメチルピリダジン-3（2H）-オン（中間体24、ステップ1から、1.44 g、7.09 mmol）の溶液に、ベンジル2-（トリブチルスタンニル）アクリレート（中間体24、ステップ2から、4.16 g、9.22 mmol）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （1.23 g、1.06 mmol）、及び塩化銅（I）（0.77 g、7.80 mmol）を添加した。反応混合物を60℃まで6時間加熱し、冷却し、Celiteのパッドを通して濾過し、濃縮した。粗残留物を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／DCM）によって精製して、表題化合物を得た（1.92 g、95%）。 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3^+(\text{M}+\text{H})^+$ について計算されたLC-MS： $m/z=285.1$ ；実測値285.1。

【0381】

ステップ4．2-（2，6-ジメチル-3-オキソ-2，3-ジヒドロピリダジン-4-イル）プロパン酸

10

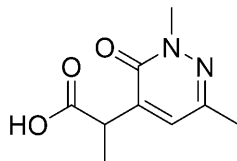
20

30

40

50

【化 1 1 1】



10

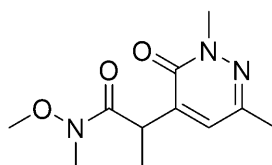
N_2 下のPd/C（10重量%、1.43g、1.35mmol）を含むバイアルに、20mLの1:1 MeOH/酢酸エチル中のベンジル2-（2,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル）アクリレートの溶液を添加した。懸濁液を H_2 で5分間スパージし、1気圧の H_2 下で一晩急速に攪拌した。懸濁液をCeliteのパッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をさらに精製することなく次のステップで使用した（1.32g、99%）。 $C_9H_{13}N_2O_3^+ (M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 197.1$ ；実測値197.1。

【0382】

ステップ5. 2-（2,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル）-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド

20

【化 1 1 2】



30

バイアルに、2-（2,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル）プロパン酸（1.32g、6.71mmol）、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（0.98g、10.1mmol）、DIPEA（2.60g、20.1mmol）、及びHATU（2.81g、7.38mmol）を充填した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、DCMで希釈した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。組み合わせた有機画分を、 $MgSO_4$ のパッドで濾過し、濃縮し、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（0~10% MeOH/DCM）によって精製して、所望の生成物を得た（1.6g、99%）。 $C_{11}H_{18}N_3O_3^+ (M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 240.1$ ；実測値240.1。

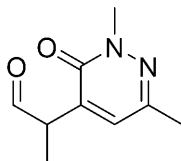
【0383】

40

ステップ6. 2-（2,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル）プロパナール

50

【化 1 1 3】



10

バイアルに、2-(2,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(1.86g、7.77mmol)及びDCM(20ml)を充填した。反応混合物を-78℃まで冷却し、DIBAL-H(トルエン中1M、8.55ml、8.55mmol)を滴加した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。反応物を、MeOH(6ml)を-78℃でゆっくりと添加することによってクエンチし、-78℃で15分間攪拌し、次いで、室温までゆっくりと加温した。飽和ロッシェル塩水溶液及びDCMを添加し、二相性混合物を1時間急速に攪拌した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。組み合わせた有機画分をMgSO₄のパッドで濾過し、濃縮し、さらに精製することなく次のステップに移した。C₉H₁₃N₂O₂⁺(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=181.1;実測値181.1。

20

【0384】

ステップ7. 4-(ブト-3-イン-2-イル)-2,6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン

バイアルに、2-(2,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)プロパナール(1.48g、8.2mmol)、MeOH(20ml)、及びK₂CO₃(2.27g、16.4mmol)を充填した。反応混合物を0℃まで冷却した。ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(1.73g、9.02mmol)を滴加し、懸濁液を0℃で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、DCMで希釈した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。組み合わせた有機画分を、MgSO₄のベッドで濾過し、濃縮し、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して精製して、所望の生成物を得た(0.72g、50%)。C₁₀H₁₃N₂O⁺(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=177.1;実測値177.1。

30

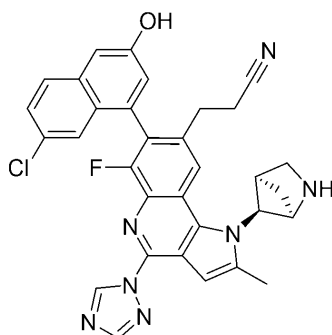
【0385】

実施例1. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(7-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

40

50

【化 1 1 4】

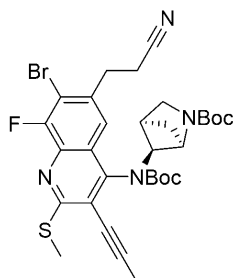


10

ステップ 1. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-2 - (メチルチオ) - 3 - (プロプ-1-イン-1-イル) キノリン-4-イル) (*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 1 1 5】

20



30

NMP (20 ml) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-3-ヨード-2 - (メチルチオ) キノリン-4-イル) (*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (5.0 g、6.7 mmol、中間体 2)、ビス-(トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (II) (235 mg、0.33 mmol)、及びフッ化セシウム (3.05 g、20.0 mmol) の混合物に、トリブチル (プロプ-1-イン-1-イル) スタンナン (2.24 ml、7.36 mmol) を添加し、反応混合物を 105℃ まで 45 分間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水 (×2) 及びブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ 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 (0~40% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た (2.4 g、54%)。C₃₁H₃₇BrFN₄O₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 659.2; 実測値 659.2。

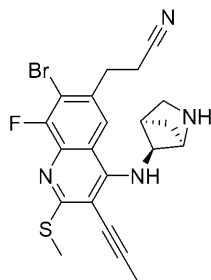
40

【0386】

ステップ 2. 3 - (4 - ((1*R*, 4*R*, 5*S*) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) アミノ) - 7-ブromo-8-フルオロ-2 - (メチルチオ) - 3 - (プロプ-1-イン-1-イル) キノリン-6-イル) プロパニトリル

50

【化 1 1 6】



10

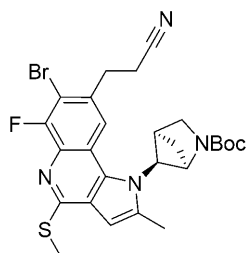
DCM (15 ml) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*)-5-((7-ブロモ-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-(メチルチオ)-3-(プロプ-1-イン-1-イル)キノリン-4-イル)(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート (2.4 g、3.6 mmol) の溶液に、TFA (15 ml) を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を MeCN (x3) で共沸し、続いて、高真空下で1時間乾燥させた。本生成物を精製することなく使用した。C₂₁H₂₁BrFN₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 459.1; 実測値 459.1。

20

【0387】

ステップ3. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*)-5-((7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-メチル-4-(メチルチオ)-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 1 1 7】



30

3-(4-((1*R*, 4*R*, 5*S*)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)アミノ)-7-ブロモ-8-フルオロ-2-(メチルチオ)-3-(プロプ-1-イン-1-イル)キノリン-6-イル)プロパンニトリル (1.67 g、3.64 mmol) を含む反応バイアルに、1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニルイミダゾール-2-イリデン)塩化金(I) (0.23 g、0.36 mmol) 及びヘキサフルオロアンチモン酸銀 (1.37 g、4.00 mmol) を添加した。バイアルを排気し、窒素で戻し充填し、THF (15 ml) を添加した。反応混合物を70℃まで2時間加熱した。室温まで冷却した後、トリエチルアミン (1.52 ml、10.9 mmol) 及び *boc* 無水物 (1.19 g、5.45 mmol) を添加し、反応混合物を15分間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、EtOAc で希釈した。混合物を、Celite のパッドを通して濾過し、層を分離した。有機層を飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラ

40

50

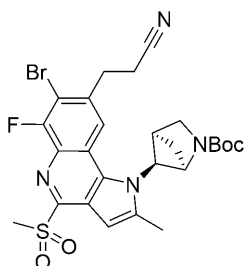
フィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た（１．２８ｇ、３つのステップにわたって６３％）。 $C_{26}H_{29}BrFN_4O_2S^+(M+H)^+$ について計算されたＬＣ－ＭＳ： $m/z = 559.1$ ；実測値５５９．３。

【０３８８】

ステップ４．*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（７－ブromo－８－（２－シアノエチル）－６－フルオロ－２－メチル－４－（メチルスルホニル）－１*H*－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート

【化１１８】

10



20

DCM（４ｍｌ）中の*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（７－ブromo－８－（２－シアノエチル）－６－フルオロ－２－メチル－４－（メチルチオ）－１*H*－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート（２０７ｍｇ、０．３７ｍｍol）の溶液に、*m*-CPBA（２０７ｍｇ、０．９３ｍｍol）を添加し、反応混合物を室温で１時間攪拌した。完了すると、反応物をDCMで希釈し、飽和 $Na_2S_2O_3$ 及び飽和 $NaHCO_3$ でクエンチした。３０分間攪拌した後、層を分離し、有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。本生成物を精製することなく使用した。 $C_{26}H_{29}BrFN_4O_4S^+(M+H)^+$ について計算されたＬＣ－ＭＳ： $m/z = 591.1$ ；実測値５９１．２。

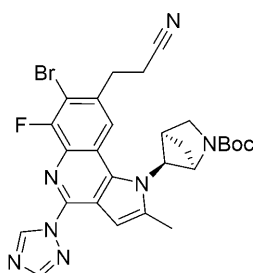
30

【０３８９】

ステップ５．*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（７－ブromo－８－（２－シアノエチル）－６－フルオロ－２－メチル－４－（１*H*－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１*H*－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート

【化１１９】

40



NMP（３ｍｌ）中の*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（７－ブromo－８－（２－シアノエチル）－６－フルオロ－２－メチル－４－（メチルスルホニル）－１*H*－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサ

50

ン-2-カルボキシレート (219 mg、0.37 mmol)、1H-1, 2, 4-トリアゾール (128 mg、1.85 mmol)、及び炭酸セシウム (362 mg、1.11 mmol) の溶液を、70℃まで1時間加熱した。反応混合物を水とEtOAcとの間で分配し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出し、組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0~75% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た (120 mg、2つのステップにわたって56%)。C₂₇H₂₈BrFN₇O₂⁺ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 580.1; 実測値 580.1。

【0390】

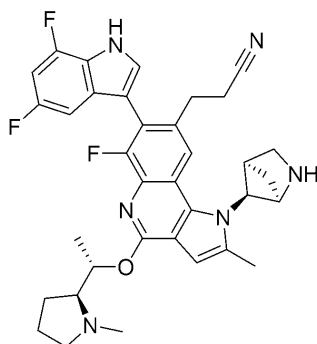
ステップ6. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(7-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

6-クロロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール (10.5 mg、34 μmol、WO 2021 142 252に記載されるように調製された)、Pd(PPh₃)₄ (2.0 mg、1.7 μmol)、及び炭酸ナトリウム (9.1 mg、86 μmol) の混合物に、ジオキサン (1 ml) 中のtert-ブチル (1R, 4R, 5S)-5-(7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート (10 mg、17 μmol) の溶液を添加した。水 (0.3 ml) を添加し、反応混合物をN₂でスパージし、100℃まで1時間加熱した。反応混合物を、チオール siliaprep カートリッジを通して濾過し、濃縮した。残留物を1:1のDCM/TFA (3 mL) 中で30分間攪拌し、濃縮し、分取HPLC (pH 2) によって精製した。C₃₂H₂₆ClFN₇O⁺ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 578.2; 実測値 578.3。

【0391】

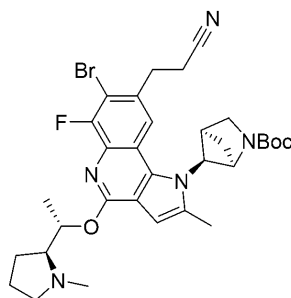
実施例2. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル)-6-フルオロ-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

【化120】



ステップ1. tert-ブチル (1R, 4R, 5S)-5-(7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 1 2 1】



10

0℃でのTHF（3mL）中の（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エタン-1-オール（170μL、1.32mmol）の溶液に、カリウムtert-ブトキシド（1M/THF、1.3mL、1.3mmol）を添加し、反応混合物を5分間攪拌した。次いで、THF（1mL）中のtert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブロモ-8-（2-シアノエチル）-6-フルオロ-2-メチル-4-（メチルスルホニル）-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（389mg、0.66mmol、実施例1、ステップ4）の溶液を添加し、反応混合物を室温まで加温した。反応混合物を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで抽出した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（0～100% EtOAc/ヘキサン、続いて、0～20% MeOH/DCM）によって精製して、表題化合物を得た（244mg、58%）。C₃₂H₄₀BrFN₅O₃⁺（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 640.2；実測値640.4。

20

【0392】

ステップ2. 3-（1-（（1R, 4R, 5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-7-（5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル）-6-フルオロ-2-メチル-4-（（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル）プロパンニトリル tert-ブチル 5, 7-ジフルオロ-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-カルボキシレート（26.6mg、0.07mmol）、XPhos Pd G2（1.8mg、2.3μmol）、及び炭酸ナトリウム（12mg、0.1mmol）の混合物に、ジオキサン（1mL）中のtert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブロモ-8-（2-シアノエチル）-6-フルオロ-2-メチル-4-（（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（15mg、23μmol）の溶液を添加した。水（0.3mL）を添加し、反応混合物をN₂でスパージし、100℃まで1時間加熱した。反応混合物を、チオールsilia prepカートリッジを通して濾過し、濃縮した。残留物を1：1のDCM/TFA（3mL）中で30分間攪拌し、濃縮し、分取HPLC（pH2）によって精製した。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ 12.22（d, J = 2.6 Hz, 1H），9.96（s, 1H），9.52（s, 1H），8.23 - 8.14（m, 1H），8.04（s, 1H），7.75（d, J = 2.7 Hz, 1H），7.10（ddd, J = 11.4, 9.4, 2.2 Hz, 1H），6.76（s, 1H），6.65（s, 1H），5.60（dq, J = 9.0, 6.2 Hz, 1H），5.37（d, J = 3.0 Hz, 1H），4.97（s, 1H），3.91 - 3.75（m, 2H），3.64 - 3.53（m, 1H），3.42（s, 1H）

30

40

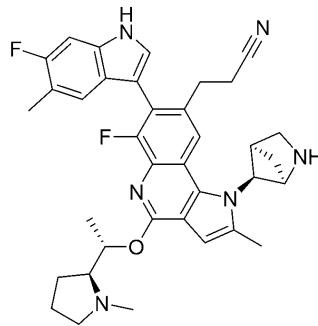
50

, 3.18 (dq, $J = 12.4$, 6.6 Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.64 (app s, 2H), 2.53 (app s, 2H), 2.51 (app p, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.30 (dq, $J = 13.2$, 8.0, 6.5 Hz, 2H), 2.10 (dt, $J = 13.3$, 6.8 Hz, 1H), 1.93 (ddt, $J = 25.4$, 12.8, 7.2 Hz, 2H), 1.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). $C_{35}H_{36}F_3N_6O^+ (M+H)^+$ について計算された LC-MS: $m/z = 613.3$; 実測値 613.4。

【0393】

実施例 3. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル
【化122】

10



20

tert-ブチル 5,7-ジフルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 6-フルオロ-5-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (中間体 4) を利用して、実施例 2、ステップ 2 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{36}H_{39}F_2N_6O^+ (M+H)^+$ について計算された LC-MS: $m/z = 609.3$; 実測値 609.3。

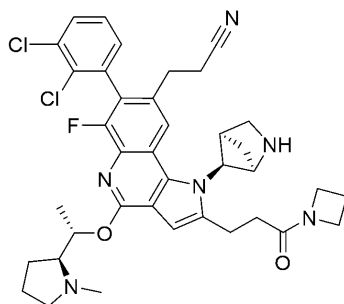
30

【0394】

実施例 4. 3-(2-(3-(アゼチジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

40

【化 1 2 3】

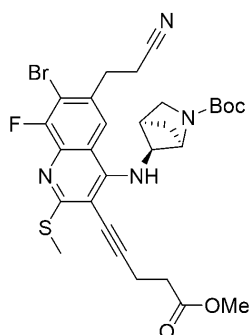


10

ステップ 1. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8 - フルオロ - 3 - (5-メトキシ-5-オキソペン-1-イン-1-イル) - 2 - (メチルチオ) キノリン-4-イル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 1 2 4】

20



30

DMF (18.0 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8 - フルオロ - 3 - ヨード - 2 - (メチルチオ) キノリン-4-イル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (2.3 g、3.55 mmol、中間体 5)、ペン-4-イン酸メチル (1.3 ml、10.66 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.4 g、0.355 mmol)、CuI (0.13 g、0.711 mmol)、及び DIPEA (3.1 ml、17.76 mmol) の反応混合物を、N₂ でスパージし、60℃で 1 時間加熱した。完了すると、反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ。水層を EA で抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た (2.0 g、89% 収率)。C₂₉H₃₃BrFN₄O₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 631.1; 実測値 631.3。

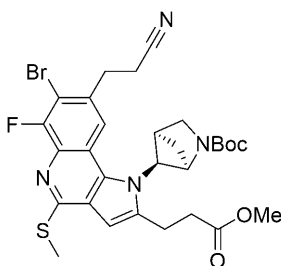
40

【0395】

ステップ 2. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - (3-メトキシ-3-オキソプロピル) - 4 - (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

50

【化 1 2 5】



10

tert-ブチル (1R, 4R) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-3 - (5-メトキシ-5-オキソペン-1-イン-1-イル) - 2 - (メチルチオ) キノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (2. 0 g、3. 17 mmol) を含む反応バイアルに、1, 3-ビス (2, 6-ジイソプロピルフェニル-イミダゾール-2-イリデン) 塩化金 (I) (0. 39 g、0. 63 mmol) 及びヘキサフルオロアンチモン酸銀 (1. 30 g、3. 8 mmol) を添加した。バイアルを排気し、窒素で戻し充填し、THF (30 ml) を添加した。反応混合物を 70 °C まで 1. 5 時間加熱した。室温まで冷却した後、トリエチルアミン (1. 5 ml、10. 8 mmol) 及び boc 無水物 (1. 2 g、5. 5 mmol) を添加し、反応混合物を 15 分間撹拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、EtOAc で希釈した。混合物を、Celite のパッドを通して濾過し、層を分離した。有機層を飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 10 % MeOH / DCM) によって精製して、表題化合物を得た (1. 8 g、90 % 収率)。C₂₉H₃₃BrFN₄O₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 631. 1 ; 実測値 631. 3。

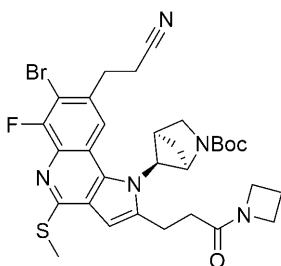
20

【0396】

ステップ 3. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2 - (3 - (アゼチジン-1-イル) - 3-オキソプロピル) - 7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート

30

【化 1 2 6】



40

THF / MeOH (1 / 1、合計 30 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-2 - (3-メトキシ-3-オキソプロピル) - 4 - (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (1. 8 g、2. 85 mmol) の溶液に、LiOH 水溶液 (2. 0 M、15 mL) を添加した。

50

反応混合物を 45℃で 3 時間撹拌した。完了すると、反応物を濃縮して、有機溶媒を除去した。次いで、水性残留物を 1 N HCl 溶液によって酸性化した。対応するカルボン酸中間体を沈殿させ、これを濾過し、乾燥させて、カルボン酸中間体を得た。

【0397】

上記で取得されたカルボン酸中間体を含む反応バイアルに、THF (60 ml) 中のトリエチルアミン (0.865 g、8.55 mmol)、アゼチジン (0.488 g、8.55 mmol)、及び PyBOP (2.225 g、4.28 mmol) を添加した。バイアルを排気し、窒素で戻し充填し、60℃まで 1 時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、濃縮し、表題化合物を得て、これをさらに精製することなく直接使用した。C₃₁H₃₆BrFN₅O₃S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 656.2; 実測値 656.1。

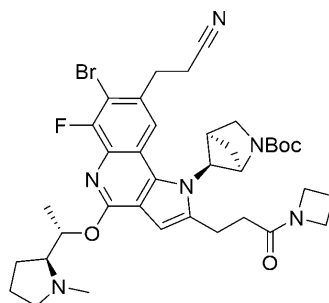
10

【0398】

ステップ 4. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2 - (3 - (アゼチジン-1-イル) - 3-オキソプロピル) - 7-ブロモ-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化127】

20



30

酢酸エチル (10 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2 - (3 - (アゼチジン-1-イル) - 3-オキソプロピル) - 7-ブロモ-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (1.3 g、2.0 mmol) の溶液に、m-CPBA (0.56 g、2.51 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。完了すると、反応物を飽和 Na₂S₂O₃ 溶液でクエンチした。有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2 - (3 - (アゼチジン-1-イル) - 3-オキソプロピル) - 7-ブロモ-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルスルフィニル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート中間体を得た。

40

【0399】

0℃での THF (80 ml) 中の (S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エタン-1-オール (1.0 g、8.0 mmol) の溶液に、カリウム tert-ブトキシド (8.0 ml、8.0 mmol) を添加し、反応混合物を 5 分間撹拌した。次いで、THF (20 ml) 中の上記で取得された中間体の溶液を添加した。反応混合物を室温まで加温し、さらに 1 時間撹拌した。反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を組み合わせ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~10% MeOH / DCM) によって精製して、表題化合物を得た (0.88 g、2つのステップにわたって 60%)。C₃₇H₄₇BrFN₆O₄⁺ (M+H)⁺ について計算された

50

LC-MS: $m/z = 737.3$; 実測値 737.3 。

【0400】

ステップ5: 3-(2-(3-(アゼチジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

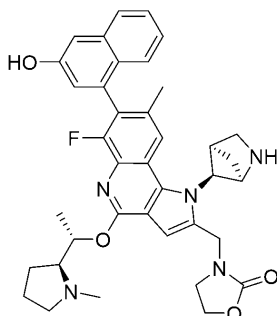
(2,3-ジクロロフェニル)ボロン酸 (23.3 mg、0.12 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (9.4 mg、8.1 μmol)、及び炭酸カリウム (16.9 mg、0.12 μmol) の混合物に、ジオキサン (1 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S)-5-(7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート (30 mg、41 μmol) の溶液を添加した。水 (0.3 ml) を添加し、反応混合物を N₂ でスパージし、100℃まで2時間加熱した。反応混合物を、チオール siliaprep カートリッジを通して濾過し、濃縮した。残留物を 1:1 の DCM/TFA (3 mL) 中で30分間攪拌し、濃縮し、分取 HPLC (pH 2) によって精製した。C₃₈H₄₂Cl₂FN₆O₂⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 703.3$; 実測値 703.3 。

10

20

【0401】

実施例5: 3-((1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)メチル)オキサゾリジン-2-オン
【化128】



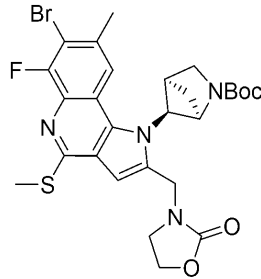
30

ステップ1: tert-ブチル (1R, 4R, 5S)-5-(7-ブロモ-6-フルオロ-8-メチル-4-(メチルチオ)-2-((2-オキソオキサゾリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

【化 1 2 9】



10

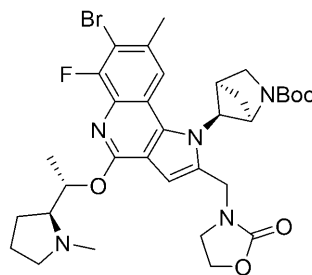
tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブromo-8-フルオロ-3-ヨード-6-メチル-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (中間体 7) 及び 3-(プロプ-2-イン-1-イル) オキサゾリジン-2-オンを使用して、実施例 4、ステップ 1-2 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₂₇H₃₁BrFN₄O₄S (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 605.1; 実測値 605.1。

20

【0402】

ステップ 2: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブromo-6-フルオロ-8-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-2-((2-オキソオキサゾリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 1 3 0】



30

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2-(3-(アゼチジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレートの代わりに、tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブromo-6-フルオロ-8-メチル-4-(メチルチオ)-2-((2-オキソオキサゾリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレートを使用して、実施例 4、ステップ 4 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₃₃H₄₂BrFN₅O₅ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 686.2; 実測値 686.1。

40

【0403】

ステップ 3: 3-((1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8

50

-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ)-
 -1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル) メチル) オキサゾリジン-2-オン
 ジオキサン (1ml) 及び水 (0.2ml) 中のtert-ブチル (1R, 4R, 5S)
)-5-(7-ブロモ-6-フルオロ-8-メチル-4-((S)-1-((S)-1-
 メチルピロリジン-2-イル) エトキシ)-2-((2-オキソオキサゾリジン-3-イル)
 メチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[
 2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート (15mg, 0.022mmol)、2-
 (3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-
 1,3,2-ジオキサボロラン (10.30mg, 0.033mmol)、XPhos
 Pd G2 (1.719mg, 2.185μmol)、炭酸ナトリウム (6.95mg、
 0.066mmol) の混合物を、N₂でスパージし、100℃まで0.5時間加熱した
 。室温まで冷却した後、反応混合物をDCMで希釈し、MgSO₄で乾燥させ、次いで、
 濾過し、濃縮した。残留物を1:1のDCM/TFA (3mL) 中で30分間攪拌し、濃
 縮し、分取HPLC (pH2) によって精製した。C₃₈H₄₁FN₅O₄ (M+H)⁺
 について計算されたLC-MS:m/z=650.3; 実測値650.3

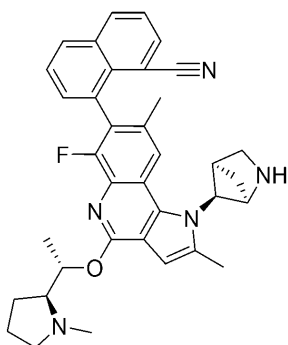
10

【0404】

実施例6: 8-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサ
 ン-5-イル)-6-フルオロ-2,8-ジメチル-4-((S)-1-((S)-1-
 メチルピロリジン-2-イル) エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-7-
 イル)-1-ナフトニトリル

20

【化131】

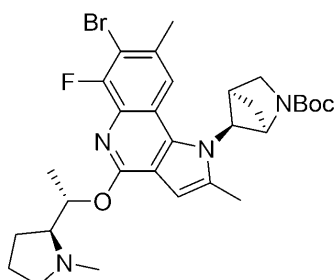


30

ステップ1: tert-ブチル (1R, 4R, 5S)-5-(7-ブロモ-6-フルオロ-
 -2,8-ジメチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)
 エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2
 .1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化132】

40



50

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブromo-8-フルオロ-3-ヨード-6-メチル-2- (メチルチオ) キノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (中間体6) から開始する実施例2に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₃₀H₃₉BrFN₄O₃ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 601.2; 実測値601.1。

【0405】

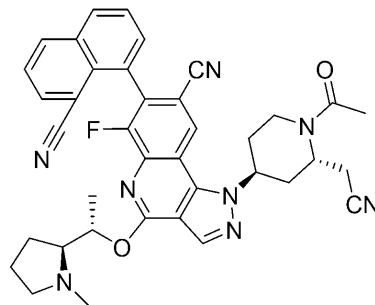
ステップ2: 8 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-2, 8-ジメチル-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-7-イル) - 1-ナフトニトリル

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブromo-6-フルオロ-2, 8-ジメチル-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (15mg、0.025mmol)、8 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 1-ナフトニトリル (10.44mg、0.037mmol)、XPhos Pd G2 (1.962mg、2.494μmol)、炭酸ナトリウム (7.93mg、0.075mmol)、ジオキサン (1ml)、及び水 (0.2ml) の混合物を、N₂でスパージし、100℃まで0.5時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をDCMで希釈し、MgSO₄で乾燥させ、次いで、濾過し、濃縮した。残留物を1:1のDCM/TFA (3mL) 中で30分間攪拌し、濃縮し、分取HPLC (pH2) によって精製した。C₃₆H₃₇FN₅O (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 574.3; 実測値574.2。

【0406】

実施例7. 1 - ((2S, 4S) - 1-アセチル-2 - (シアノメチル) ピペリジン-4-イル) - 7 - (8-シアノナフタレン-1-イル) - 6-フルオロ-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-8-カルボニトリル

【化133】



ステップ1. エチル 7-ブromo-4 - (((2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) アミノ) - 2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキノリン-3-カルボキシレート

10

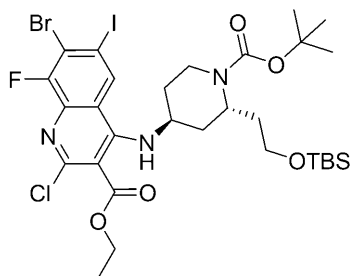
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

THF (100 mL) 中のエチル 7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキノリン-3-カルボキシレート (中間体 8、10.0 g、20.3 mmol) の溶液に、tert-ブチル (2S, 4S)-4-アミノ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 9、10.9 g、30.4 mmol) 及び DIEA (7.09 mL、40.6 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を 65°C で 5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチル及び水を添加した。有機層を水 (2×) 及びブラインで洗浄し、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 (ヘキサン中 0%~100% 酢酸エチルで溶出) で精製して、所望の生成物を生じた。C₃₀H₄₄BrClFI₃O₅Si (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 814.1、816.1; 実測値 814.0、816.0。

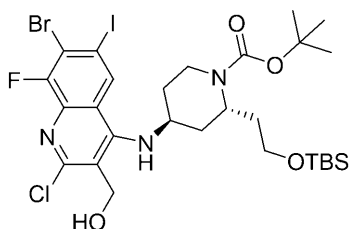
20

【0407】

ステップ 2. tert-ブチル (2S, 4S)-4-(7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-6-ヨードキノリン-4-イル)アミノ)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 3 5】

30



-0°C でのトルエン (100 mL) 中のエチル 7-ブロモ-4-(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキノリン-3-カルボキシレート (16.2 g、19.9 mmol) の溶液に、DCM 中の 1.0 M DIABAL-H (60 mL、60 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を、ゆっくりと室温まで加温し、さらに 1 時間攪拌した。結果として生じた混合物をメタノール (8.04 mL、199 mmol) でクエンチした。ロッシェル塩水溶液 (88 g (6 重量) のロッシェル塩及び 200 mL の水から調製された) を室温で溶液に添加し、結果として生じた混合物を一晩攪拌した。二相性混合物を分離した。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。粗製物をそのまま使用した。C₂₈H₄₂BrClFI₃O₄Si (M+H)⁺ について計算された LC

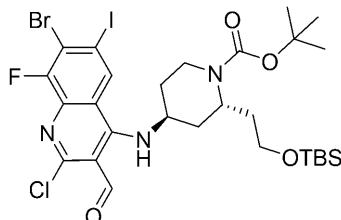
40

50

—MS : $m/z = 772.1, 774.1$; 実測値 $772.1, 774.1$ 。

【0408】

ステップ3. *tert*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 4 - ((7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-3-ホルミル-6-ヨードキノリン-4-イル) アミノ) - 2 - (2 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート
【化136】



10

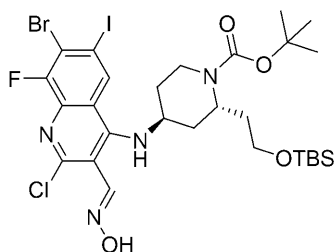
DCM (100 mL) 中の *tert*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 4 - ((7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-6-ヨードキノリン-4-イル) アミノ) - 2 - (2 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (17 g、22 mmol) の溶液に、DCM (100 mL) 中の溶液 DMP (14 g、33 mmol) をゆっくりと添加した。結果として生じる反応混合物を、室温で1時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ でクエンチし、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。C₂₈H₄₀BrClFI₃O₄Si (M+H)⁺ について計算された LC-MS : $m/z = 770.1, 772.1$; 実測値 $770.0, 772.1$ 。

20

【0409】

ステップ4. *tert*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 4 - ((7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-3-(*E*)-(ヒドロキシイミノ)メチル)-6-ヨードキノリン-4-イル) アミノ) - 2 - (2 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート
【化137】

30



40

EtOH (100 mL) 中の *tert*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 4 - ((7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-3-ホルミル-6-ヨードキノリン-4-イル) アミノ) - 2 - (2 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (16.0 g、20.8 mmol) 及び塩酸ヒドロキシシルアミン (4.33 g、62.3 mmol) の混合物に、ピリジン (10.1 mL、125 mmol) を添加した。反応混合物を 50 °C で一晩攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を EtOAc 及び水で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機

50

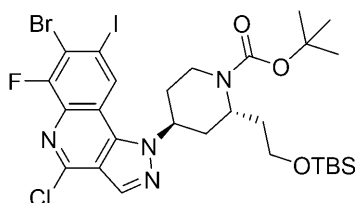
層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（0～100% $\text{EtOAc}:\text{DCM}$ ）で精製して、所望の生成物を生じた。 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{BrClFIN}_4\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z=785.1$ 、 787.1 ；実測値 785.1 、 787.0 。

【0410】

ステップ5. *tert*-ブチル（2*S*，4*S*）-4-（7-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-8-ヨード-1*H*-ピラゾロ[4，3-*c*]キノリン-1-イル）-2-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化138】

10



20

DCM （60 mL）中の（*tert*-ブチル（2*S*，4*S*）-4-（（7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-3-（（*E*）-（ヒドロキシイミノ）メチル）-6-ヨードキノリン-4-イル）アミノ）-2-（2-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（6.7 g、8.5 mmol）及び2-アミノピリジン（1.61 g、17.1 mmol）の溶液に、 Ms-Cl （1.33 mL、17.1 mmol）を0℃で添加した。結果として生じる混合物を室温までゆっくりと加温し、一晚攪拌した。反応物を水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。 $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BrClFIN}_4\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z=767.1$ 、 769.1 ；実測値 767.1 、 769.1 。

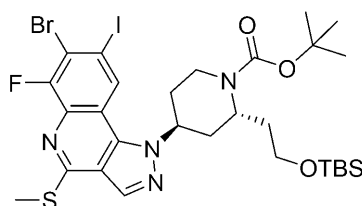
30

【0411】

ステップ6. *tert*-ブチル（2*S*，4*S*）-4-（7-ブロモ-6-フルオロ-8-ヨード-4-（メチルチオ）-1*H*-ピラゾロ[4，3-*c*]キノリン-1-イル）-2-（2-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化139】

40



ナトリウムチオメトキシド（1.92 g、27.3 mmol）を、 MeOH （45.6 mL）／ DCM （45.6 mL）中の*tert*-ブチル（2*S*，4*S*）-4-（7-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-8-ヨード-1*H*-ピラゾロ[4，3-*c*]キノリン-1-イル）-2-（2-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ピペリ

50

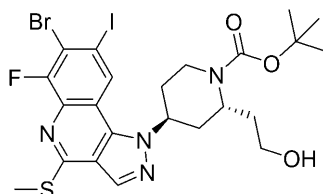
ジン-1-カルボキシレート (7.0 g、9.1 mmol) の混合物に添加し、次いで、室温で1時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl で希釈し、 EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。 $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{BrFIN}_4\text{O}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について計算された $\text{LC-MS: m/z} = 779.1$ 、 781.1 ；実測値 779.1 、 781.1 。

【0412】

ステップ7. tert-ブチル (2S, 4S) - 4 - (7-ブロモ-6-フルオロ-8-ヨード-4-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-イル) - 2 - (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化140】

10



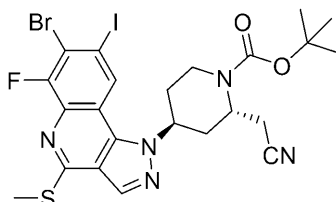
THF (95 mL) 中の tert-ブチル (2S, 4S) - 4 - (7-ブロモ-6-フルオロ-8-ヨード-4-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-イル) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (7.5 g、9.6 mmol) の溶液に、THF 中の 1.0 M TBAF (11.5 mL、11.5 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を 60°C で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗製物をそのまま使用した。 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrFIN}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について計算された $\text{LC-MS: m/z} = 665.0$ 、 667.0 ；実測値 664.9 、 666.9 。

【0413】

ステップ8. tert-ブチル (2S, 4S) - 4 - (7-ブロモ-6-フルオロ-8-ヨード-4-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-イル) - 2 - (シアノメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化141】

30



40

DCM (100 mL) 中の tert-ブチル (2S, 4S) - 4 - (7-ブロモ-6-フルオロ-8-ヨード-4-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-イル) - 2 - (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (5.50 g、8.27 mmol) の溶液に、DCM (50 mL) 中のデス・マーチンペルヨージナン (5.26 g、12.4 mmol) の溶液を添加した。結果として生じる混合物を1時間攪拌した。反応フラスコに、飽和 NaHCO_3 を添加し、10分間攪拌した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗製物を THF (100 mL) 中に溶解

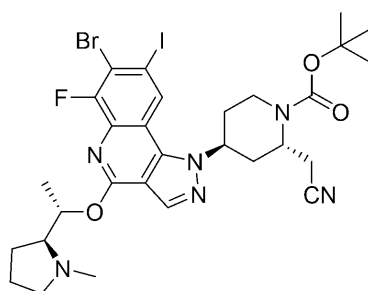
50

させ、水酸化アンモニウム（18.6 mL、134 mmol）を反応フラスコに添加し、続いて、ヨウ素（2.14 g、8.43 mmol）を添加した。結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌し、反応溶液を飽和Na₂S₂O₃溶液でクエンチした。有機層を分離した。水層をDCM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、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（0～100% EtOAc：DCM）で精製して、所望の生成物を生じた。C₂₃H₂₅BrFIN₅O₂S（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 660.0、662.0；実測値660.0、662.0。

【0414】

ステップ9. tert-ブチル（2S, 4S）-4-（7-ブromo-6-フルオロ-8-ヨード-4-（（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-イル）-2-（シアノメチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化142】



0℃でのEtOAc（2 mL）中のtert-ブチル（2S, 4S）-4-（7-ブromo-6-フルオロ-8-ヨード-4-（メチルチオ）-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-イル）-2-（シアノメチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（130 mg、0.197 mmol）の溶液に、m-CPBA（67.9 mg、0.295 mmol）を添加した。反応混合物を室温までゆっくりと加温し、1時間攪拌した。反応物を、飽和Na₂S₂O₃を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗製物をTHF（2 mL）中に溶解させ、THF（2 mL）中のLiHMDS（455 μL、0.455 mmol）、（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エタン-1-オール（58.8 mg、0.455 mmol）の別個に調製された溶液を添加した（30分間攪拌）。結果として生じる混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、粗製物を次のステップで直接使用した。C₂₉H₃₆BrFIN₆O₃（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 741.1、743.1；実測値741.3、743.3。

【0415】

ステップ10. 2-（（2S, 4S）-1-アセチル-4-（7-ブromo-6-フルオロ-8-ヨード-4-（（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-1-イル）ピペリジン-2-イル）アセトニトリル

10

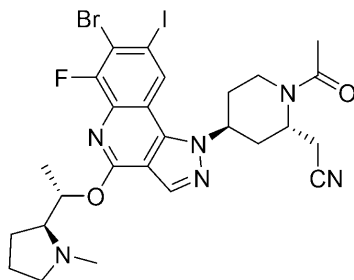
20

30

40

50

【化 1 4 3】



10

ジオキサン（1 mL）中の *tert*-ブチル（2*S*, 4*S*）-4-（7-ブロモ-6-フルオロ-8-ヨード-4-（（*S*）-1-（（*S*）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]キノリン-1-イル）-2-（シアノメチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（150 mg、0.202 mmol）の溶液に、HCl（ジオキサン中 4 M）（0.5 mL、2 mmol）を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物を DCM（1 mL）中に溶解させ、DIEA（720 μ L、4.13 mmol）を添加した。結果として生じた混合物を 0℃まで冷却し、次いで、塩化アセチル（DCM 中 1 M）（413 μ L、0.413 mmol）を滴加した。結果として生じる混合物を 0℃で 20 分間攪拌し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（0～20% MeOH：DCM）が、表題化合物をもたらす。C₂₆H₃₀BrFIN₆O₂（M+H）⁺について計算された LC-MS：*m/z* = 683.1、685.1；実測値 683.3、685.2。

20

【0416】

ステップ 11. 1-（（2*S*, 4*S*）-1-アセチル-2-（シアノメチル）ピペリジン-4-イル）-7-（8-シアノナフタレン-1-イル）-6-フルオロ-4-（（*S*）-1-（（*S*）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]キノリン-8-カルボニトリル

30

DMA（1 mL）中の 2-（（2*S*, 4*S*）-1-アセチル-4-（7-ブロモ-6-フルオロ-8-ヨード-4-（（*S*）-1-（（*S*）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]キノリン-1-イル）ピペリジン-2-イル）アセトニトリル（38 mg、0.055 mmol）、Zn（CN）₂（5.4 mg、0.046 mmol）、Pd（dppf）Cl₂・DCM（7.5 mg、9.2 μ mol）、及び酢酸カリウム（9.0 mg、0.092 mmol）の溶液を、N₂で約 2 分間フラッシュし、次いで、100℃で 2 時間攪拌した。結果として生じた混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機抽出物を乾燥させ、濃縮した。残留物に、8-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-ナフトニトリル（26 mg、0.092 mmol）、SPhos Pd G4（7.3 mg、9.2 μ mol）、K₃PO₄（29.3 mg、0.138 mmol）、及びジオキサン（1 mL）／水（0.2 mL）を添加した。結果として生じる混合物を N₂で約 2 分間フラッシュし、100℃で 2 時間攪拌した。結果として生じた混合物を、チオカートリッジを通して濾過し、分取 LCMS（XBridge C18 カラム、60 mL／分の流量で 0.1% TFA を含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出する）を使用して精製して、所望の生成物を 2 つのピークとして得た。

40

ジアステレオマー 1. ピーク 1. C₃₈H₃₆FN₈O₂（M+H）⁺について計算された LC-MS：*m/z* = 655.3；実測値 655.3。

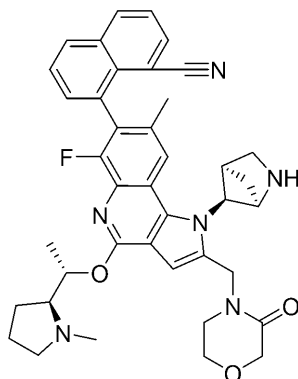
ジアステレオマー 2. ピーク 2. C₃₈H₃₆FN₈O₂（M+H）⁺について計算された LC-MS：*m/z* = 655.3；実測値 655.3。

50

【 0 4 1 7 】

実施例 8 : 8 - (1 - ((1 R , 4 R , 5 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((3 - オキソモルホリノ) メチル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル

【 化 1 4 4 】

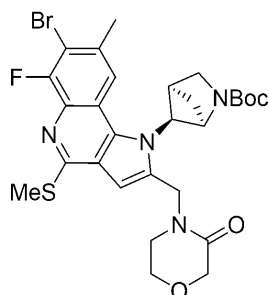


10

20

ステップ 1 : tert - ブチル (1 R , 4 R , 5 S) - 5 - (7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((3 - オキソモルホリノ) メチル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

【 化 1 4 5 】



30

tert - ブチル (1 R , 4 R , 5 S) - 5 - ((7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 3 - ヨード - 6 - メチル - 2 - (メチルチオ) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (中間体 7) 及び 4 - (プロプ - 2 - イン - 1 - イル) モルホリン - 3 - オンを使用して、実施例 4、ステップ 1 - 2 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₂₈H₃₃BrFN₄O₄S (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 619.1 ; 実測値 619.1。

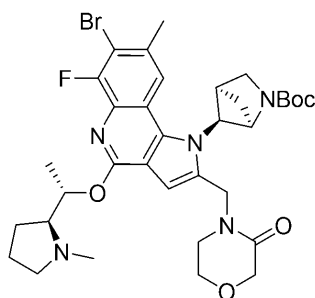
40

【 0 4 1 8 】

ステップ 2 : tert - ブチル (1 R , 4 R , 5 S) - 5 - (7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((3 - オキソモルホリノ) メチル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

50

【化 1 4 6】



10

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブロモ-6-フルオロ-8-メチル-4-(メチルチオ)-2-((3-オキソモルホリノ)メチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレートを使用して、実施例 4、ステップ 4 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₃₄H₄₄BrFN₅O₅ (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 700.3 ; 実測値 700.2。

20

【0419】

ステップ 3 : 8 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-8-メチル-4-((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ) - 2 - ((3-オキソモルホリノ)メチル) - 1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-7-イル) - 1-ナフトニトリル

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブロモ-6-フルオロ-8-メチル-4-((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ) - 2 - ((3-オキソモルホリノ)メチル) - 1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレートを使用して、実施例 6、ステップ 2 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。2つのジアステレオマーを取得した。

30

ジアステレオマー 1 . ピーク 1 . C₄₀H₄₂FN₆O₃ (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 673.3 ; 実測値 673.4。

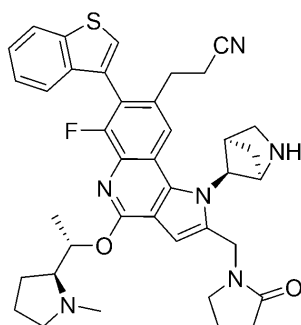
ジアステレオマー 2 . ピーク 2 . C₄₀H₄₂FN₆O₃ (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 673.3 ; 実測値 673.4。

【0420】

実施例 9 : 3 - (7 - (ベンゾ[b]チオフェン-3-イル) - 1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-4-((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ) - 2 - ((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル) - 1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

40

【化 1 4 7】

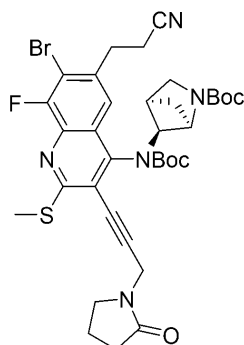


10

ステップ 1: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-2 - (メチルチオ) - 3 - (3 - (2-オキソピロリジン-1-イル) プロプ-1-イン-1-イル) キノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 1 4 8】

20



30

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-3-ヨード-2 - (メチルチオ) キノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (中間体 2) を出発物質として使用し、ペント-4-イン酸メチルの代わりに 1 - (プロプ-2-イン-1-イル) ピロリジン-2-オンを使用して、実施例 4、ステップ 1 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₃₅H₄₂BrFN₅O₅S (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 742.2、744.2; 実測値 742.2、744.2。

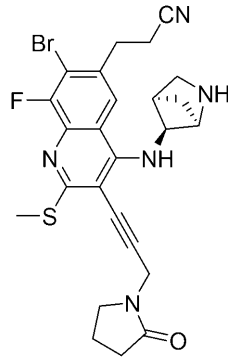
40

【0 4 2 1】

ステップ 2: 3 - (4 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) アミノ) - 7-ブromo-8-フルオロ-2 - (メチルチオ) - 3 - (3 - (2-オキソピロリジン-1-イル) プロプ-1-イン-1-イル) キノリン-6-イル) プロパンニトリル

50

【化 1 4 9】



10

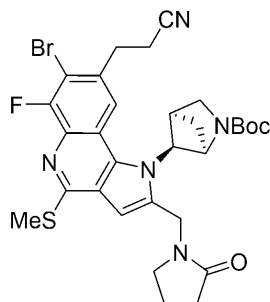
この化合物を、実施例 1、ステップ 2 に記載される手順に従って調製した。 $C_{25}H_{26}BrFN_5OS$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 542.1$ 、 544.1 ；実測値 542.1 、 544.1 。

【0 4 2 2】

ステップ 3: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

20

【化 1 5 0】



30

この化合物を、実施例 1、ステップ 3 に記載される手順に従って調製した。 $C_{30}H_{34}BrFN_5O_3S$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 642.2$ 、 644.2 ；実測値 642.2 、 644.2 。

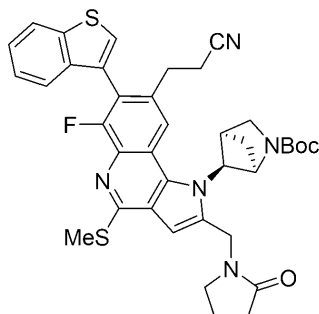
【0 4 2 3】

ステップ 4: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

【化 1 5 1】



10

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (200mg、0.311mmol) の試料を、1, 4-ジオキサン (2.5mL) 及び水 (0.6mL) 中に溶解させ、室温で攪拌した。溶液を、 K_2CO_3 (129mg、0.934mmol) 及びベンゾ [b] チオフェン-3-イルボロン酸 (139mg、0.778mmol) で処理した。溶液を、窒素でバブリングし、5分間超音波処理することによって脱気した。最後に、溶液を、Pd X Phos G2 (37mg、0.047mmol) で処理し、65℃で攪拌した。

20

【0424】

90分後、LCMSは、生成物への完全な変換を示した。反応物を室温まで冷却し、飽和含水 NH_4Cl でクエンチし、EtOAcで希釈した。層を分離し、水性層を追加のEtOAcで抽出した。組み合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。

【0425】

粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (213mg、0.306mmol、98%収率) を生じた。

30

$C_{38}H_{39}FN_5O_3S_2$ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 696.3; 実測値696.3。

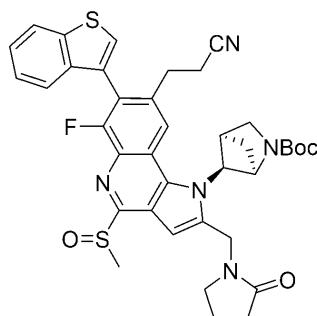
【0426】

ステップ5: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルスルフィニル) - 2 - ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

【化 1 5 2】



10

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (100 mg、0. 144 mmol) の試料を、DCM (1. 4 mL) 中に溶解させ、0℃で攪拌した。溶液をm-CPBA (35 mg、75% w/w、0. 15 mmol) で処理した。

20

【0427】

45分後、LCMSは、対応するスルホンへのいくつかの過酸化を伴って、所望の生成物への完全な変換を示した。反応物を飽和含水NaHCO₃でクエンチし、DCMで希釈した。層を分離し、水性層を追加のDCMで抽出した。組み合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルスルフィニル) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (97 mg、0. 136 mmol、95% 収率) を生じた。

30

C₃₈H₃₉FN₅O₄S₂ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 712. 2; 実測値 712. 3。

【0428】

ステップ6: 3 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルスルフィニル) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (20 mg、0. 028 mmol) の試料をトルエン中に懸濁させ、(S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オール (7 mg、0. 056 mmol) で処理した。混合物を真空中で濃縮し、トルエンでさらに2回共沸した。その後、フラスコを窒素ガスで戻し充填した。残留物を無水THF (0. 3 mL) 中に溶解させた。最後に、カリウムtert-ブトキシド (73. 0 μL、0. 037 mmol) (THF中1M) を滴加し、溶液を22℃で攪拌した。

40

【0429】

15分後、LCMSは反応が完了したことを示した。反応物を飽和含水NH₄Clでク

50

エンチし、DCMで希釈した。層を分離し、水層を追加のDCMで抽出した。組み合わせた有機画分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。

C₄₄H₅₀FN₆O₄S (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 777.4; 実測値 777.4。

【0430】

粗中間体をDCM (0.5 mL) 中に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) で処理した。混合物を30分間攪拌し、その時点で、LCMSは、所望の生成物への完全な変換を示した。

【0431】

溶液を真空中で濃縮し、次いで、HPLC (pH=2の方法) によって精製して、3-(7-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリルを2つのジアステレオマーとして生じた(ピーク1: 1.4 mg、2.1 μmol、7%収率、ピーク2: 2.5 mg、3.7 μmol、13%収率)。

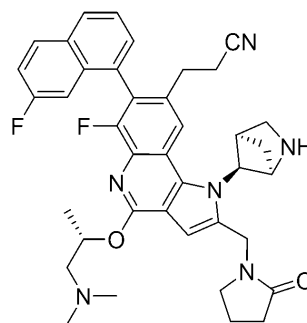
ジアステレオマー1. ピーク1. C₃₉H₄₂FN₆O₂S (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 677.3; 実測値 677.3。

ジアステレオマー2. ピーク2. C₃₉H₄₂FN₆O₂S (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 677.3; 実測値 677.4。

【0432】

実施例10: 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-4-(((S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

【化153】



ステップ1: tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-(メチルチオ)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

10

20

30

40

50

CN1CCC1C(=O)NCC2=C3C=C(C=C2)N(C=C3)C(=N4C=C(C=C5C(=C(C=C4)F)C(=C(C=C5)F)C6=CC=CC=C6C=C7C=CC(=C8C=C(C=C7)C(=C(C=C8)C#N)CC)C)SCN1CCCC1=CN2C(=C3C(=N2)C(=C(C=C3)S(=O)(=O)C)C(=C4C(=C(C=C(C=C4)F)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6F)CC#N)N2[C@H]3CCCC3C(=O)N2

50

ロパンニトリル

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (メチルスルフィニル) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレートを出発物質として使用し、(S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オールの代わりに (S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - オールを使用して、実施例 9、ステップ 6 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。表題化合物を 4 つのジアステレオマーとして単離した。

ジアステレオマー 1. ピーク 1 (1.1 mg、1.7 μmol 、6% 収率)。C₃₉H₄₁F₂N₆O₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 663.3; 実測値 663.4。

ジアステレオマー 2. ピーク 2 (1.7 mg、2.6 μmol 、9% 収率)。C₃₉H₄₁F₂N₆O₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 663.3; 実測値 663.4。

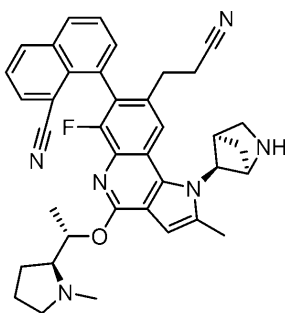
ジアステレオマー 3. ピーク 3 (0.9 mg、1.4 μmol 、5% 収率)。C₃₉H₄₁F₂N₆O₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 663.3; 実測値 663.3。

ジアステレオマー 4. ピーク 4 (1.4 mg、2.1 μmol 、8% 収率)。C₃₉H₄₁F₂N₆O₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 663.3; 実測値 663.4。

【0435】

実施例 11: 8 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル

【化 156】



8 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ナフトニトリル (84 mg、0.30 mmol)、Pd(amphos)Cl₂ (14 mg、0.02 mmol)、tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (129 mg、0.20 mmol) (実施例 2、ステップ 1)、及びリン酸カリウム (128 mg、0.60 mmol) の混合物に、1, 4 - ジオキサン (0.81 ml) 及び水 (0.20 ml) を添加した。反応混合物を N₂ でスパージし、100℃まで1時間加熱した。

【0436】

完了時に、反応物を水及び E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を追加の E t O A c で抽出した。組み合わせた有機画分をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。t e r t -ブチル (1 R, 4 R, 5 S) -5-(8-(2-シアノエチル)-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレートを、0~30% M e O H / D C M で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。分取 H P L C (p H 10) によるさらなる精製が、B o c 保護生成物を2つのピークとして生じた。

ジアステレオマー1. ピーク1. C₄₃H₄₆FN₆O₃ (M+H)⁺ について計算された L C - M S : m / z = 713.4 ; 実測値 713.4。

10

ジアステレオマー2. ピーク2. C₄₃H₄₆FN₆O₃ (M+H)⁺ について計算された L C - M S : m / z = 713.4 ; 実測値 713.4。

【0437】

真空中で濃縮した後、各ピークの残留物を2:1の D C M / T F A (3 m L) 中で30分間個別に攪拌し、濃縮し、分取 H P L C (p H 2) によって精製した。表題化合物を2つのジアステレオマーとして単離した。

ジアステレオマー1. ピーク1. C₃₈H₃₈FN₆O (M+H)⁺ について計算された L C - M S : m / z = 613.3 ; 実測値 613.6。

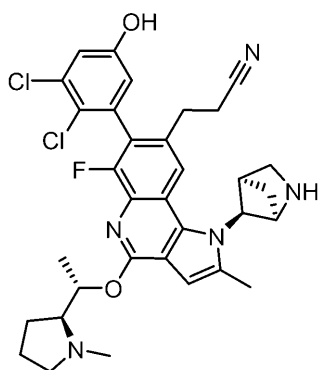
ジアステレオマー2. ピーク2. C₃₈H₃₈FN₆O (M+H)⁺ について計算された L C - M S : m / z = 613.3 ; 実測値 613.6。

20

【0438】

実施例12: 3-(1-((1 R, 4 R, 5 S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-6-フルオロ-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル

【化157】



30

40

t e r t -ブチル 5,7-ジフルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレートの代わりに、2-(2,3-ジクロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体11) を利用して、実施例2、ステップ2に記載される手順に従って、この化合物を調製した。表題化合物を4つのジアステレオマーとして単離した。

ジアステレオマー1. ピーク1. C₃₃H₃₅Cl₂FN₅O₂ (M+H)⁺ について計算された L C - M S : m / z = 622.2、624.2 ; 実測値 622.2、624.2。

50

ジアステレオマー２．ピーク２． $C_{33}H_{35}Cl_2FN_5O_2$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z=622.2$ 、 624.2 ；実測値 622.2 、 624.2 。

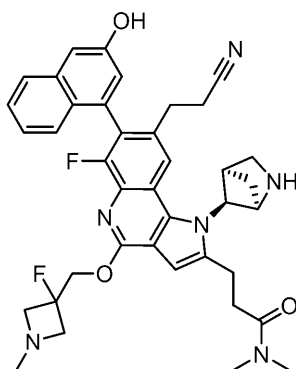
ジアステレオマー３．ピーク３． $C_{33}H_{35}Cl_2FN_5O_2$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z=622.2$ 、 624.2 ；実測値 622.2 、 624.2 。

ジアステレオマー４．ピーク４． $C_{33}H_{35}Cl_2FN_5O_2$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z=622.2$ 、 624.2 ；実測値 622.2 、 624.1 。

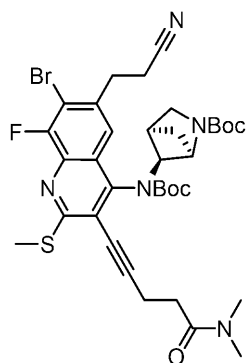
【0439】

実施例１３：３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－６－フルオロ－４－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

【化１５８】



ステップ１．tert-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（（７－ブromo－６－（２－シアノエチル）－３－（５－（ジメチルアミノ）－５－オキソペント－１－イン－１－イル）－８－フルオロ－２－（メチルチオ）キノリン－４－イル）（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート
【化１５９】



DMF（４２ｍｌ）中のtert-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（（７－ブromo

－6－（2－シアノエチル）－8－フルオロ－3－ヨード－2－（メチルチオ）キノリン－4－イル）（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）－2－アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサン－2－カルボキシレート（6.2 g、8.33 mmol）（中間体2）、N，N－ジメチルペント－4－イナミド（5.2 g、41.7 mmol）（中間体12）、ビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（II）（1.2 g、1.67 mmol）、CuI（2.4 g、12.5 mmol）、及びTEA（23 ml、167 mmol）の反応混合物を、N₂でスパージし、95℃で1時間加熱した。

【0440】

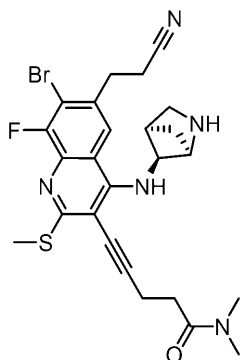
完了すると、反応物を室温まで冷却し、水中の5% LiClの溶液に注いだ。水層をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（0～20% MeOH / DCM）によって精製して、表題化合物を得た（3.7 g、60%収率）。C₃₅H₄₄BrFN₅O₅S（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 744.2、746.2；実測値744.3、746.3。

10

【0441】

ステップ2. 5－（4－（（1R，4R，5S）－2－アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサン－5－イル）アミノ）－7－ブromo－6－（2－シアノエチル）－8－フルオロ－2－（メチルチオ）キノリン－3－イル）－N，N－ジメチルペント－4－イナミド
【化160】

20



30

出発物質として、*tert*－ブチル（1R，4R，5S）－5－（（7－ブromo－6－（2－シアノエチル）－8－フルオロ－2－（メチルチオ）－3－（プロブ－1－イン－1－イル）キノリン－4－イル）（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）－2－アザビシクロ〔2.1.1〕－ヘキサン－2－カルボキシレートに取って代わる*tert*－ブチル（1R，4R，5S）－5－（（7－ブromo－6－（2－シアノエチル）－3－（5－（ジメチルアミノ）－5－オキソペント－1－イン－1－イル）－8－フルオロ－2－（メチルチオ）キノリン－4－イル）（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）－2－アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサン－2－カルボキシレートを用いて、実施例1、ステップ2に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₂₅H₂₈BrFN₅O₅S（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 544.1、546.1；実測値544.1、546.1。

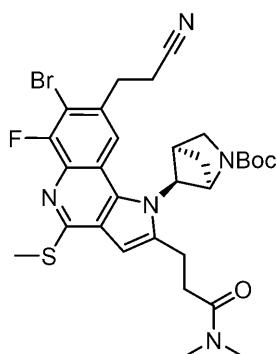
40

【0442】

ステップ3. *tert*－ブチル（1R，4R，5S）－5－（7－ブromo－8－（2－シアノエチル）－2－（3－（ジメチルアミノ）－3－オキソプロピル）－6－フルオロ－4－（メチルチオ）－1H－ピロロ〔3，2－c〕キノリン－1－イル）－2－アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサン－2－カルボキシレート

50

【化 1 6 1】



10

出発物質として、3-(4-((1R, 4R, 5R)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)アミノ)-7-ブromo-8-フルオロ-2-(メチルチオ)-3-(プロプ-1-イン-1-イル)キノリン-6-イル)プロパンニトリルに取って代わる5-(4-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)アミノ)-7-ブromo-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-(メチルチオ)キノリン-3-イル)-N,N-ジメチルペント-4-イナミドを用いて、実施例1、ステップ3に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{30}H_{36}BrFN_5O_3S(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 644.2, 646.2$; 実測値644.1, 646.1。

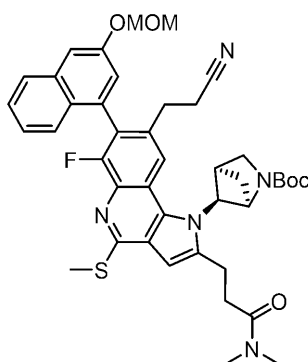
20

【0443】

ステップ4. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-2-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)-6-フルオロ-7-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 1 6 2】

30



40

1, 4-ジオキサン(31ml)及び水(6.2ml)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-2-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(3.6g、5.60mmol)、2-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(2

50

． 6 g、8.40 mmol) (中間体 13)、XPhos Pd G2 (220 mg、0.28 mmol)、及び炭酸ナトリウム (1.78 g、16.8 mmol) の混合物を、 N_2 でスパージし、100℃まで1時間加熱した。

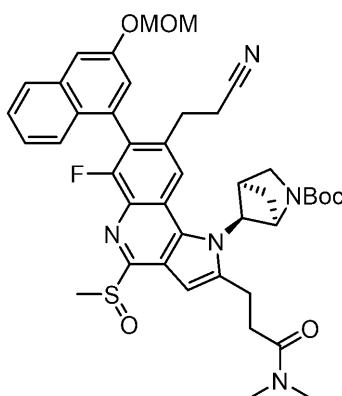
【0444】

室温まで冷却した後、反応混合物をEtOAc及び水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0～20% MeOH / DCM) によって精製して、表題化合物を得た (2.7 g、63% 収率)。 $C_{42}H_{47}FN_5O_5S$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 752.3; 実測値 752.2。

【0445】

ステップ5. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 4 - (メチルスルフィニル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

【化163】



出発物質として、tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレートに取って代わる tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレートを用いて、実施例9、ステップ5に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{42}H_{47}FN_5O_6S$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 768.3; 実測値 768.5。

【0446】

ステップ6. 3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - N, N - ジメチルプロパンアミド

0℃でのTHF (0.50 ml) 中の (3 - フルオロ - 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メタノール (11 μl、0.10 mmol) の溶液に、カリウムtert-ブトキシド (1M / THF、0.08 ml、0.08 mmol) を添加し、反応混合物を5分間攪

拌した。次いで、THF (0.50 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 4 - (メチルスルフィニル) - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (40 mg、0.052 mmol) の溶液を添加し、反応混合物を室温まで加温した。

【0447】

30 分後、出発物質の完全な変換を LC-MS によって確認し、反応混合物を 0 °C まで冷却した。HCl (4 M / 1, 4 - ジオキサン、0.39 mL、1.56 mmol) を溶液にゆっくりと添加した。反応混合物を、50 °C まで加温する前に室温で 10 分間攪拌した。1 時間の攪拌後、完全な脱保護を LC-MS によって観察し、所望の生成物を分取 HPLC (pH 2) によって単離した。表題化合物を 2 つのジアステレオマーとして単離した。

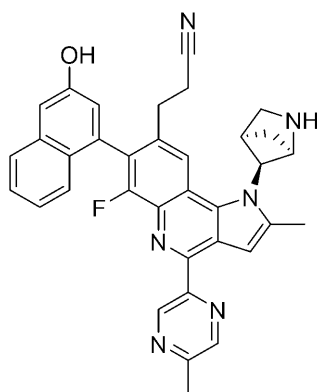
ジアステレオマー 1. ピーク 1. $C_{39}H_{41}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 679.3$; 実測値 679.3。

ジアステレオマー 2. ピーク 2. $C_{39}H_{41}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 679.3$; 実測値 679.3。

【0448】

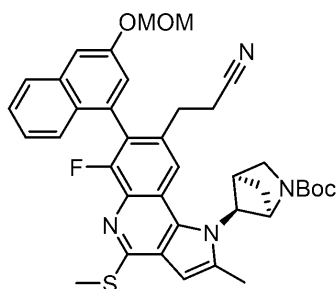
実施例 14: 3 - (1 - ((1*R*, 4*R*, 5*S*) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル

【化 164】



ステップ 1. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

【化 1 6 5】



10

出発物質として、tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-2-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレートに取って代わるtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-メチル-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(実施例1、ステップ3)を用いて、実施例13、ステップ4に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{38}H_{40}FN_4O_4S(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 667.3$; 実測値667.2。

20

【0449】

ステップ2. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-4-(5-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-7-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-メチル-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(17mg、0.025mmol)、(5-メチルピラジン-2-イル)ボロン酸(8.79mg、0.064mmol、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(5.89mg、5.10μmol)、3-メチルサリチル酸銅(1)(19.70mg、0.092mmol)の混合物に、ジオキサン(1.0mL)を添加した。この反応混合物を N_2 でスパージし、120℃まで20時間加熱した。反応混合物を、チオールsilia prepカートリッジを通して濾過し、濃縮した。残留物を1:1のDCM/TFA(3mL)中で30分間攪拌し、濃縮し、分取HPLC(pH2)によって精製した。表題化合物を2つのジアステレオマーとして単離した。

30

ジアステレオマー1. ピーク1. $C_{35}H_{30}FN_6O(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 569.2$; 実測値569.3。

ジアステレオマー2. ピーク2. $C_{35}H_{30}FN_6O(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 569.2$; 実測値569.3。

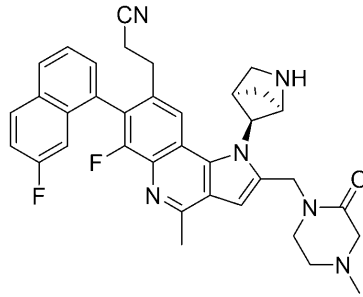
40

【0450】

実施例15: 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-メチル-2-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

50

【化 1 6 6】

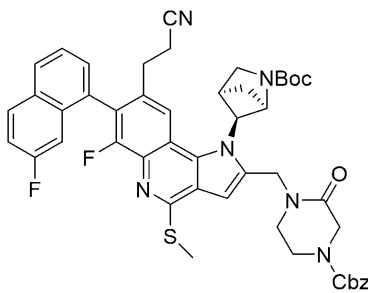


10

ステップ 1: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2 - ((4 - ((ベンジル
オキシ) カルボニル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 8 - (2 - シアノ
エチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (メチルチ
オ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1.
1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

【化 1 6 7】

20



30

1 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - オンの代わりにベンジル 3 - オ
キシ - 4 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを使用し
て、実施例 10、ステップ 1 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₄₈
H₄₇F₂N₆O₅S (M + H)⁺ について計算された LC - MS: m/z = 857. 3
; 実測値 857. 3。

【0 4 5 1】

ステップ 2: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2 - ((4 - ((ベンジル
オキシ) カルボニル) - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 8 - (2 - シアノ
エチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - メチル - 1
H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキ
サン - 2 - カルボキシレート

40

50

Cc1nc2c(c3cc(C#N)ccc3n2)c4cc(F)c5cc(F)ccc45[nH]1Cc1c2c(c3c1n(CCN3C[C@H]4CC[C@H]4N(C(=O)NCC5=CC=CC=C5)C5=CC=CC=C5)C5=CC=CC=C5)C(=C(C=C2)C(F)=C6C=CC(=CC=C6)C(F)=C6)CC#N

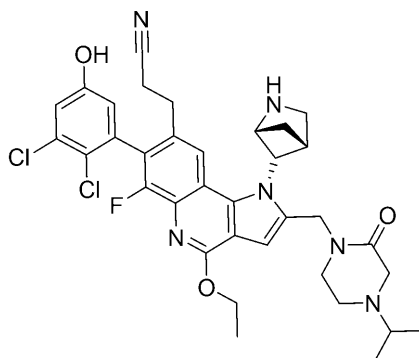
50

MeOH (2 mL) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - メチル - 2 - ((2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (30 mg, 0.043 mmol)、ホルムアルデヒド溶液 (0.1 mL、H₂O 中 37 重量%)、0.1 mL の AcOH、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (13.65 mg, 0.217 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を 1 : 1 の DCM / TFA (3 mL) 中で 30 分間攪拌し、濃縮し、分取 HPLC (pH 2) によって精製して、所望の生成物を生じた。C₃₆H₃₅F₂N₆O (M + H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 605.3 ; 実測値 605.5。

10

【0454】

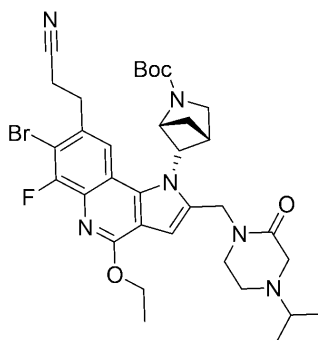
実施例 16 : 3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エトキシ - 6 - フルオロ - 2 - ((4 - イソプロピル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル
【化 170】



20

ステップ 1 : tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 4 - エトキシ - 6 - フルオロ - 2 - ((4 - イソプロピル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート
【化 171】

30



40

ペント - 4 - イン酸メチル及び tert-ブチル (1R, 4R) - 5 - ((7 - ブロモ - 6 - (2 - シアノエチル) - 8 - フルオロ - 3 - ヨード - 2 - (メチルチオ) キノリン

50

－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート
の代わりに、４－イソプロピル－１－（プロプ－２－イン－１－イル）ピペラジン－２
－オン（中間体１５）及び *tert*－ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（（７－ブロモ
－６－（２－シアノエチル）－２－エトキシ－８－フルオロ－３－ヨードキノリン－４－
イル）アミノ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート（中
間体１６）を使用して、実施例４、ステップ２に記載される手順に従って、この化合物を
調製した。 $C_{34}H_{43}BrFN_6O_4$ （ $M+H$ ）⁺について計算された $LC-MS:m/z=697.2$ ；実測値 697.2 。

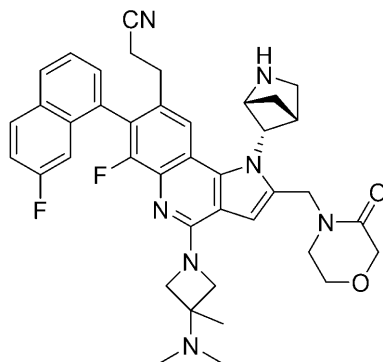
【０４５５】

ステップ２：３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキ
サン－５－イル）－７－（２，３－ジクロロ－５－ヒドロキシフェニル）－４－エトキシ
－６－フルオロ－２－（（４－イソプロピル－２－オキソピペラジン－１－イル）メチル
）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル

tert－ブチル５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－４－エトキシ－６－
フルオロ－２－（（４－イソプロピル－２－オキソピペラジン－１－イル）メチル）－１
Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキ
サン－２－カルボキシレートを使用して、実施例１２に記載される手順に従って、この化
合物を調製した。 $C_{35}H_{38}Cl_2FN_6O_3$ （ $M+H$ ）⁺について計算された $LC-MS:m/z=679.2$ ；実測値 679.5 。

【０４５６】

実施例１７：３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキ
サン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）－３－メチルアゼチジン－１－イル）
－６－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（３－オキソモル
ホリノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル
【化１７２】



ステップ１：*tert*－ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（８－（２－シアノエチル）
－６－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－４－（メチルスルフィニ
ル）－２－（（３－オキソモルホリノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン
－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート

10

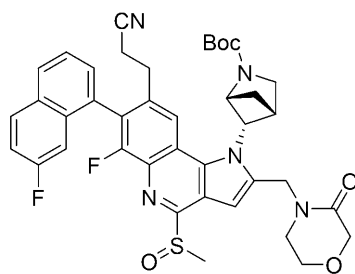
20

30

40

50

【化 1 7 3】



10

1 - (プロブ-2-イン-1-イル) ピロリジン-2-オンの代わりに 4 - (プロブ-2-イン-1-イル) モルホリン-3-オンを使用して、実施例 10、ステップ 2 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₄₀H₄₀F₂N₅O₅S (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 740.3 ; 実測値 740.3。

【0457】

ステップ 2 : 3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3-メチルアゼチジン-1-イル) - 6-フルオロ-7 - (7-フルオロナフタレン-1-イル) - 2 - ((3-オキソモルホリノ) メチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル

20

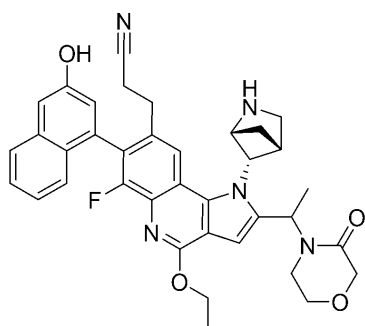
NMP (1 mL) 中の tert-ブチル ((1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-7 - (7-フルオロナフタレン-1-イル) - 4 - (メチルスルフィニル) - 2 - ((3-オキソモルホリノ) メチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (25 mg、0.034 mmol)、N, N, 3-トリメチルアゼチジン-3-アミンニ塩酸塩 (25.3 mg、0.135 mmol)、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (29.5 µL、0.169 mmol) の溶液を、120℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を 1 : 1 の DCM / TFA (3 mL) 中で 30 分間攪拌し、濃縮し、分取 HPLC (pH 2) によって精製して、所望の生成物を生じた。C₄₀H₄₂F₂N₇O₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 690.3 ; 実測値 690.4。

30

【0458】

実施例 18 : 3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 4 - エトキシ-6-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 2 - (1 - (3-オキソモルホリノ) エチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル

【化 1 7 4】



40

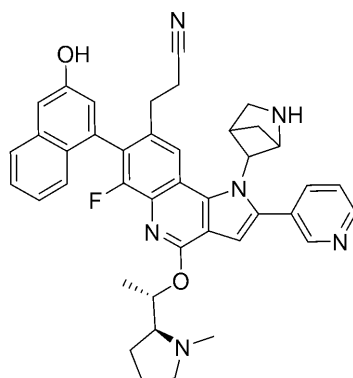
50

4-イソプロピル-1-(プロプ-2-イン-1-イル)ピペラジン-2-オン及び2-(2,3-ジクロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに、4-(ブト-3-イン-2-イル)モルホリン-3-オン(中間体14)及び4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オールを使用して、実施例4、ステップ2に記載される手順に従って、この化合物を調製した。本化合物をジアステレオマーの混合物として単離した。 $C_{37}H_{37}FN_5O_4$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 634.3$; 実測値634.3。

【0459】

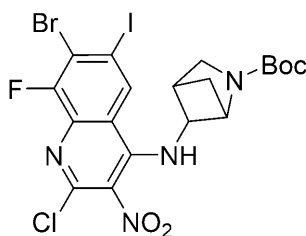
実施例19: 3-(1-((エンド) -2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-((S) -1-((S) -1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-2-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

【化175】



ステップ1: tert-ブチル(エンド)-5-((7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨード-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化176】

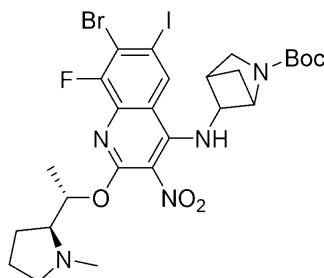


MeCN(325ml)中の7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨード-3-ニトロキノリン(15g、32.5mmol、中間体1)及びtert-ブチル(エンド)-5-アミノ-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(6.76g、34.1mmol)の溶液に、ヒューニツヒ塩基(6.80ml、39.0mmol)を添加し、反応混合物を60℃まで1時間加熱した。氷片及び水(100ml)を添加し、懸濁液を15分間攪拌した。固体を濾過し、水ですすぎ、真空で一晩空気乾燥させて、所望の生成物を得た。 $C_{19}H_{19}BrClFIN_4O_4$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 626.9$; 実測値626.9。

【0460】

ステップ2: tert-ブチル(エンド)-5-((7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化177】



10

tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-メチル-4-(メチルスルホニル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル(エンド)-5-((7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨード-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレートを利用して、実施例2、ステップ1に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{26}H_{33}BrFIN_5O_5$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 720.1; 実測値720.0。

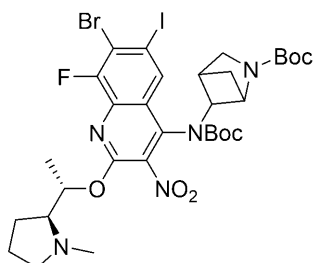
20

【0461】

ステップ3: tert-ブチル(エンド)-5-((7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-3-ニトロキノリン-4-イル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

30

【化178】



40

tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-(メチルチオ)-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル(エンド)-5-((7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレートを利用して、中間体2、ステップ2に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{31}H_{41}BrF$

50

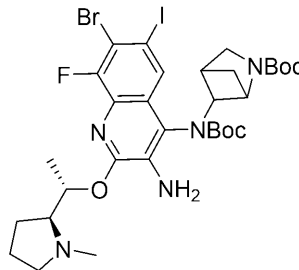
$\text{IN}_5\text{O}_7 (\text{M} + \text{H})^+$ について計算された $\text{LC-MS} : m/z = 820.1$; 実測値 820.1。

【0462】

ステップ4: *tert*-ブチル (エンド) - 5 - ((3-アミノ-7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-((*S*)-1-((*S*)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)キノリン-4-イル) (*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化179】

10



tert-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - ((7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-(メチルチオ) - 3-ニトロキノリン-4-イル) (*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル (エンド) - 5 - ((7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-((*S*)-1-((*S*)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ) - 3-ニトロキノリン-4-イル) (*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレートを利用して、中間体2、ステップ3に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{BrFIN}_5\text{O}_5 (\text{M} + \text{H})^+$ について計算された $\text{LC-MS} : m/z = 790.2$; 実測値 790.0。

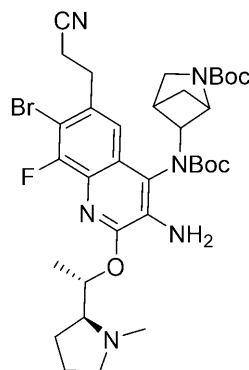
【0463】

ステップ5: *tert*-ブチル (エンド) - 5 - ((3-アミノ-7-ブロモ-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-((*S*)-1-((*S*)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)キノリン-4-イル) (*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化180】

20

30



40

tert-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - ((3-アミノ-7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル) (*tert*-ブトキシカル

50

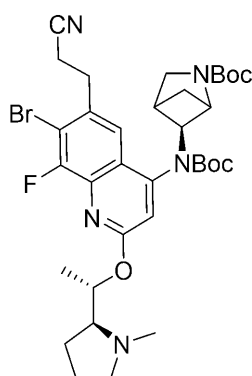
ボニル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート
 の代わりに *tert*-ブチル (エンド) - 5 - ((3 - アミノ - 7 - ブロモ - 8 - フルオロ
 - 6 - ヨード - 2 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ)
 キノリン - 4 - イル) (*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アザビシクロ
 [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレートを利用して、中間体 2、ステップ 4 に
 記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₃₄H₄₇BrFN₆O₅ (M + H
)⁺について計算された LC-MS : m/z = 717.3 ; 実測値 717.2。

【0464】

ステップ 6 : *tert*-ブチル (エンド) - 5 - ((7 - ブロモ - 6 - (2 - シアノエチル)
 - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ)
 キノリン - 4 - イル) (*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アザ
 ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

10

【化181】



20

0 °Cでの酢酸 (19 mL) 及び水 (7 mL) 中の *tert*-ブチル (エンド) - 5 - ((3 - アミノ - 7 - ブロモ - 6 - (2 - シアノエチル) - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) キノリン - 4 - イル) (*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (1.82 g、2.54 mmol) の混合物に、*t*-BuONO (1.5 mL、12.7 mmol) を5分間にわたって滴加して、気泡を制御した。添加後、
 反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) と EtOAc (100 mL) との間で分配し、層を分離した。有機層を飽和 NaCl で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。本生成物を精製することなく使用した。C₃₄H₄₆BrFN₅O₅⁺ (M + H)⁺について計算された LC-MS : m/z = 702.3 ; 実測値 702.3。

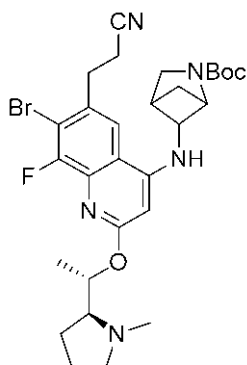
30

【0465】

ステップ 7 : *tert*-ブチル (エンド) - 5 - ((7 - ブロモ - 6 - (2 - シアノエチル) - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

40

【化 1 8 2】



10

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-3-ヨード-2 - (メチルチオ) キノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート

の代わりに tert-ブチル (エンド) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-2 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) キノリン-4-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレートを利用して、中間体 5 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₂₉H₃₈BrFN₅O₃⁺ (M + H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 602. 2; 実測値 602. 3。

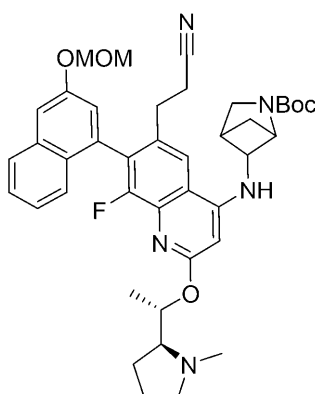
20

【0 4 6 6】

ステップ 8: tert-ブチル (エンド) - 5 - ((6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-7 - (3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 2 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) キノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 1 8 3】

30



40

1, 4-ジオキササン (7 ml) 及び水 (1. 7 ml) 中の tert-ブチル (エンド) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-2 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) キノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (770 mg、1. 28 mmol)、2 - (3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (422 mg、1. 34 mmol)

50

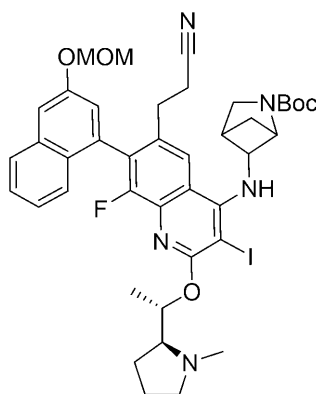
(中間体 13)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (148 mg、0.13 mmol)、及び炭酸ナトリウム(406 mg、3.83 mmol)の混合物を、N₂でスパージし、80℃まで15時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をEtOAc及び水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を得た(397 mg、44%収率)。C₄₁H₄₉FN₅O₅ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=710.4;実測値710.4。

【0467】

ステップ9: tert-ブチル(エンド)-5-((6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-3-ヨード-7-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)キノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

10

【化184】



20

DCM(7.99 ml)中のtert-ブチル(エンド)-5-((6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-7-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)キノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(397 mg、0.559 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸銀(185 mg、0.839 mmol)を添加し、混合物を0℃まで冷却した。一塩化ヨウ素(559 μl、0.559 mmol)を添加し、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応物を飽和チオ硫酸ナトリウムでクエンチし、EtOAcで抽出した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(0~5% MeOH/DCM)によって精製して、表題化合物を得た(233.5 mg、0.279 mmol、50.0%収率)。C₄₁H₄₈FIN₅O₅ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=836.3;実測値836.2。

30

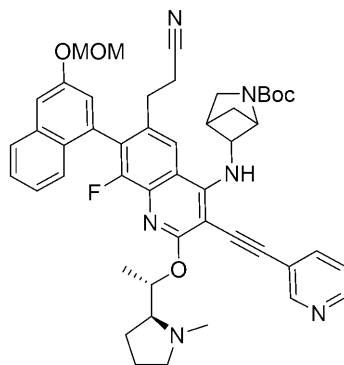
【0468】

ステップ10: tert-ブチル(エンド)-5-((6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-7-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-3-(ピリジン-3-イルエチニル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

【化 1 8 5】



10

それぞれ、tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（（7-ブromo-6-（2-シアノエチル）-8-フルオロ-3-ヨード-2-（メチルチオ）キノリン-4-イル）（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート及びN, N-ジメチルペント-4-イナミドの代わりに、tert-ブチル（エンド）-5-（（6-（2-シアノエチル）-8-フルオロ-3-ヨード-7-（3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-2-（（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）キノリン-4-イル）アミノ）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート及び3-エチニルピリジンを利用して、実施例13、ステップ1に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₄₈H₅₂FN₆O₅（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 811.4；実測値811.3。

20

【0469】

ステップ11：3-（1-（（エンド）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-6-フルオロ-7-（3-ヒドロキシナフタレン-1-イル）-4-（（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）-2-（ピリジン-3-イル）-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル）プロパンニトリル

30

反応バイアルに、tert-ブチル（エンド）-5-（（6-（2-シアノエチル）-8-フルオロ-7-（3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-2-（（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）-3-（ピリジン-3-イルエチニル）キノリン-4-イル）アミノ）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（255mg、0.314mmol）を添加し、1,3-ビス（2,6-ジイソプロピルフェニル-イミダゾール-2-イリデン）塩化金（I）（39.1mg、0.063mmol）及びヘキサフルオロアンチモン酸銀（324mg、0.943mmol）を添加した。バイアルを排気し、窒素で戻し充填し、THF（6.29mL）を添加した。反応混合物を70℃まで8時間加熱し、次いで、チオールプラグに通過させ、濃縮した。粗残留物を、EtOH（2.5mL）及びジオキサン中の4N HCl（1.0mL）に溶解させ、1時間攪拌し、その時点で、反応物を含水重炭酸ナトリウム（5mL）でクエンチし、水（50mL）とDCM（50mL）との間で分配した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取HPLC（pH2）によって精製した。C₄₁H₄₀FN₆O₂（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 667.3；実測値667.3。

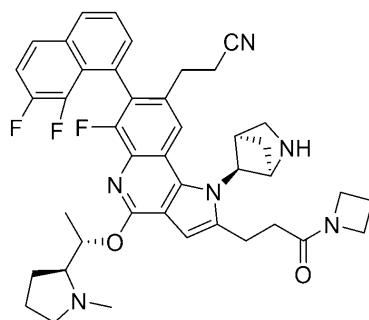
40

【0470】

実施例20. 3-（2-（3-（アゼチジン-1-イル）-3-オキソプロピル）-1-（（1R, 4R, 5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-7-（7,8-ジフルオロナフタレン-1-イル）-6-フルオロ-4-（（S）-1-（

50

(S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キ
ノリン - 8 - イル) プロパンニトリル
【化 1 8 6】



10

以下のプロトコルを介して、tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (実施例 4、ステップ 4) から開始して、この化合物を調製した。1 ドラムバイアル内で、tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (20 mg、0.027 mmol)、2 - (7, 8 - ジフルオロナフタレン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (15.73 mg、0.054 mmol)、及び XPhos Pd - G4 (4.67 mg、5.42 μmol) を、空気に開放した 1 mL の 4 : 1 ジオキサン / 0.5 M 含水 K₃PO₄ 中に溶解させた。バイアルヘッドスペースを窒素でパージし、混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。この時点で、混合物を MeOH で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、60 mL / 分の流速で 0.1 % TFA を含有するアセトニトリル / 水の勾配で溶出する) によって精製し、2 つのピークを生じさせ、これらを組み合わせ、凍結乾燥させた。凍結乾燥粉末を、TFA (0.4 mL) で 30 分間処理し、次いで、MeOH (4.5 mL) で希釈し、分取 LCMS によって再び精製して、所望の生成物を 2 つのピークとして得た。

20

30

ジアステレオマー 1 . ピーク 1 . C₄₂H₄₄F₃N₆O₂ (M + H)⁺ について計算された LC - MS : m / z = 721.3 ; 実測値 721.3。

ジアステレオマー 2 . ピーク 2 . C₄₂H₄₄F₃N₆O₂ (M + H)⁺ について計算された LC - MS : m / z = 721.3 ; 実測値 721.3。

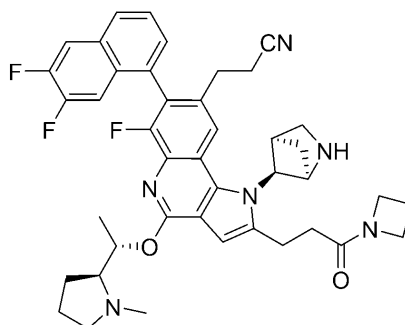
40

【0471】

実施例 21 . 3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (6, 7 - ジフルオロナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル

50

【化 1 8 7】



10

2-(7,8-ジフルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを2-(6,7-ジフルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランで置き換えて、実施例20に概説されるプロトコルを使用して開始し、この化合物を調製した。

ジアステレオマー 1. ピーク 1. $C_{42}H_{44}F_3N_6O_2$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 721.3$; 実測値 721.3。

20

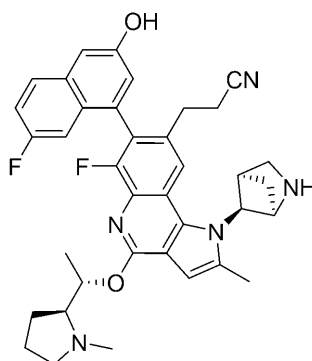
ジアステレオマー-2. ピーク2. $C_{42}H_{44}F_3N_6O_2$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 721.3$; 実測値721.3。

【 0 4 7 2 】

実施例 22. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサ-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

【化 1 8 8】

30

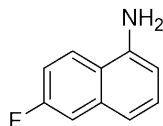


40

ステップ 1. 6-フルオロナフタレン-1-アミン

50

【化 1 8 9】



部分 A：40 mL のバイアル内で、6-フルオロ-1-ナフトエ酸（0.500 g、2.63 mmol、1.0 当量）を、空気に開放したトルエン（10 mL）中に溶解した。分子篩（3 Å、3 g）を添加し、続いて、tert-ブタノール（2.5 mL）、DIP EA（2.3 mL、13.15 mmol、5.0 当量）、及びジフェニルホスホリルアジド（DPPA、0.85 mL、3.94 mmol、1.5 当量）を添加した。ヘッドスペースを窒素でパージし、混合物を密封し、110℃まで一晩加熱した。混合物を、Celite（登録商標）を通して濾過し、揮発物を真空中で除去した。残留物を自動 FCC（0～30% EtOAc／ヘプタン）によって精製して、tert-ブチル（6-フルオロナフタレン-1-イル）カルバメートを白色の固体として生じさせた（575 mg、2.20 mmol、84%）。

10

【0473】

20

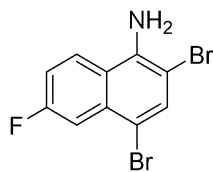
部分 B：tert-ブチル（6-フルオロナフタレン-1-イル）カルバメート（575 mg、2.20 mmol、部分 A で調整された）を、純 TFA（20 mL）中に溶解させ、室温で 30 分間攪拌した。揮発物を真空中で除去し、残留物を飽和 NaHCO₃ 溶液（30 mL）で処理し、DCM（3×15 mL）に抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブライン（10 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で乾燥させて、6-フルオロナフタレン-1-アミンを白色の固体として生じさせ、これをさらに精製することなく後続のステップで使用した（339 mg、2.10 mmol、95%）。

【0474】

ステップ 2. 2,4-ジブロモ-6-フルオロナフタレン-1-アミン

【化 1 9 0】

30



空気に開放した酢酸（100 mL）中の 6-フルオロナフタレン-1-アミン（3.28 g、20.35 mmol）の溶液に、臭素（2.29 mL、44.4 mmol）を室温で添加し、反応物を 85℃で 1.5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物（スラリー）をフリット付き漏斗で濾過し、濾過ケーキを、1 N NaOH、次いで水で大量に洗浄し、フィルターで乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として生じた（6.32 g、19.81 mmol、97%）。C₁₀H₇Br₂FN (M+H)⁺について計算された LCMS：m/z = 317.9、319.9、321.9（1：2：1）；実測値：317.8、319.9、321.9。

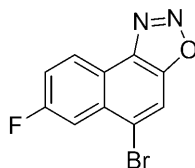
40

【0475】

ステップ 3. 5-ブロモ-7-フルオロナフト [1,2-d] [1,2,3] オキサジアゾール

50

【化 1 9 1】



10

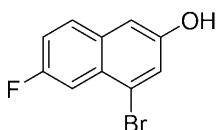
250 mL の丸底フラスコ内で、2, 4-ジブロモ-6-フルオロナフタレン-1-アミン (6.32 g、19.81 mmol) を、酢酸 (75 mL) / プロピオン酸 (15 mL) 混合物中に溶解させ、0 °C で空気に開放して撹拌した。亜硝酸ナトリウム (1.709 g、11.24.77 mmol) を2分間にわたって少しずつ反応混合物に添加した。混合物を室温まで加温させ、1時間撹拌した。この時点で、混合物を、撹拌しながら氷水 (350 mL) に注ぎ、沈殿物を、濾過によって回収し、冷水で洗浄した。物質をフィルターで乾燥させ、5.15 g のオキサジアゾールを薄橙色の粉末として生じさせた (19.28 mmol、97%)。C₁₀H₅BrFN₂O (M+H)⁺ について計算された LCMS : m/z = 267.0、269.0 ; 実測値 : 266.9、268.9。

20

【0476】

ステップ4. 4-ブロモ-6-フルオロナフタレン-2-オール

【化 1 9 2】



30

250 mL の丸底フラスコ内で、5-ブロモ-7-フルオロナフト [1, 2-d] [1, 2, 3] オキサジアゾール (5.15 g、19.28 mmol) を、空気に開放したエタノール (100 mL) 中に溶解させた。水素化ホウ素ナトリウム (1.459 g、38.6 mmol) を、0 °C で10分間にわたって少しずつ反応混合物に添加した。完全な添加後、反応物を室温まで加温させ、さらに3時間撹拌した。次いで、水 (100 mL) を添加し、反応混合物をDCM (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、生成物を1N NaOH (100 mL) に抽出した。NaOH 溶液を1N HCl の急速に撹拌した溶液 (200 mL、氷上で予冷された) に滴加して、所望の生成物を沈殿させた。固体を濾過し、真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体として生じさせた (3.68 g、15.27 mmol、79%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -116.42.

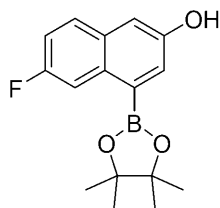
40

【0477】

ステップ5. 6-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-2-オール

50

【化 1 9 3】



10

40 mL のバイアル内で、4-ブromo-6-フルオロナフタレン-2-オール (300 mg、1.245 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (411 mg、1.618 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (102 mg、0.124 mmol)、及び酢酸カリウム (244 mg、2.489 mmol) を、ジオキサン (5 mL) 中に溶解させた。混合物に窒素下でキャップを付け、80℃で4時間攪拌した。反応混合物を、EtOAcで希釈し、濾過し、濃縮した。粗物質をDCM中に溶解させ、FCC (0~50% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を白色の固体として生じさせた。C₁₆H₁₉BF₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 289.1; 実測値 289.0。

20

【0478】

ステップ6. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル 2-(7,8-ジフルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オールで置き換え、tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(2-(3-(アゼチジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレートをtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(実施例2、ステップ1)で置き換えて、実施例20に概説されたプロトコルを使用して開始し、この化合物を調製した。

30

ジアステレオマー1. ピーク1. C₃₇H₃₈F₂N₅O₂ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 622.3; 実測値 622.2。

40

ジアステレオマー2. ピーク2. C₃₇H₃₈F₂N₅O₂ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 622.3; 実測値 622.2。1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.58 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 5.41 - 5.37 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)

50

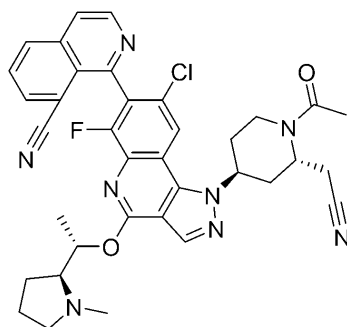
, 2.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.90 (q, J = 12.8, 7.3 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -117.63, -123.48.

【0479】

実施例23a及び実施例23b. 1-(1-((2S, 4S)-1-アセチル-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)イソキノリン-8-カルボニトリル

【化194】

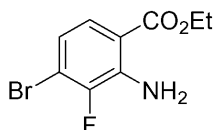
10



20

ステップ1. エチル2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロベンゾエート

【化195】



30

エタノール(184ml)中の2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸(22.7g、92mmol)の溶液に、硫酸(9.82ml、184mmol)をゆっくりと添加した。結果として生じた混合物を2日間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、6M NaOH(22mL)でpH7に調節した。有機溶媒を真空中で除去した。結果として生じる混合物を、酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を、0.5N NaOH溶液、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、所望の生成物を生じた(23.2g、96%)。 $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrFNO}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ について計算されたLCMS $m/z = 262.0$ 、 264.0 ; 実測値262.0、264.0。

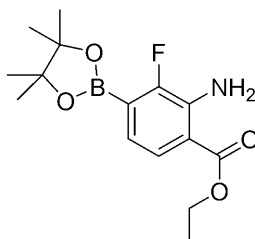
40

【0480】

ステップ2. エチル2-アミノ-3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

50

【化 1 9 6】



10

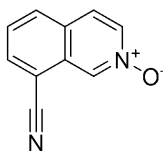
ジオキサン（416 ml）中のエチル 2-アミノ-4-ブromo-3-フルオロベンゾエート（21.8 g、83 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（25.3 g、100 mmol）、ジクロロ〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロロメタン付加物（6.79 g、8.32 mmol）、及び酢酸カリウム（17.96 g、183 mmol）の混合物を、窒素雰囲気下にて100℃で5時間攪拌した。粗混合物を、Celite（登録商標）を通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を生じた（24 g、93%）。 $C_{15}H_{22}BFNO_4$ (M+H)⁺について計算されたLCMS $m/z = 310.2$ ；実測値310.1。

20

【0481】

ステップ3. 8-シアノイソキノリン2-オキシド

【化 1 9 7】



30

CH_2Cl_2 （240 ml）中のイソキノリン-8-カルボニトリル（3.70 g、24.00 mmol）の溶液に、0℃でm-CPBA（7.10 g、28.8 mmol）を添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で希釈した。水層をDCM（×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。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の勾配0～100%の酢酸エチルで溶出）によって精製し、所望の生成物を生じた（3.2 g、78%）。 $C_{10}HN_2O$ (M)⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 170.1$ ；実測値170.1。

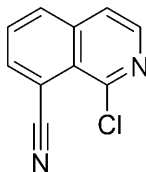
40

【0482】

ステップ4. 1-クロロイソキノリン-8-カルボニトリル

50

【化 1 9 8】



10

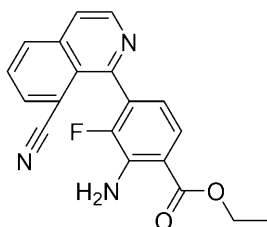
CH_2Cl_2 (62.3 mL) 中の 8-シアノイソキノリン 2-オキシド (5.30 g、31.1 mmol) 及び 2,6-ルチジン (7.26 mL、62.3 mmol) の溶液に、 POCl_3 (5.81 mL、62.3 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO_3 (80 mL) の添加によってクエンチした。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を生じた。粗生成物をヘキサン中の酢酸エチルで粉碎して、所望の生成物を白色の固体として生じた (4.0 g、68%)。 $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 189.0$; 実測値 189.0。

【0 4 8 3】

ステップ 5. エチル 2-アミノ-4-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-3-フルオロベンゾエート

20

【化 1 9 9】



30

1,4-ジオキサン (120 mL) 及び水 (24 mL) 中の 1-クロロイソキノリン-8-カルボニトリル (6.60 g、35.0 mmol)、エチル 2-アミノ-3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (11.4 g、36.7 mmol)、SPhos Pd G4 (1.39 g、1.75 mmol)、及びリン酸三カリウム水和物 (17.7 g、77 mmol) の混合物を、80℃で 2 時間攪拌した。溶液を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を濃縮した。粗製物を精製することなく次のステップで使用した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 336.1$; 実測値 336.1。

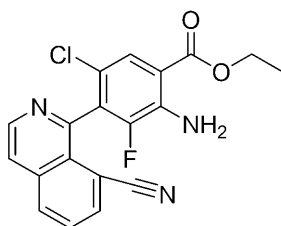
40

【0 4 8 4】

ステップ 6. エチル 2-アミノ-5-クロロ-4-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-3-フルオロベンゾエート

50

【化200】



10

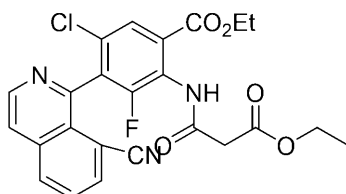
DMF (116 mL) 中のエチル 2-アミノ-4-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-3-フルオロベンゾエート (11.7 g、34.9 mmol) の溶液に、NCS (5.12 g、38.4 mmol) を室温で添加した。混合物を 80℃ で 15 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。沈殿物を、濾過によって収集し、水及び酢酸エチル／ヘキサン (1:2) で洗浄した。濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮した。固体を濾過によって収集し、酢酸エチル／ヘキサン (1:2) で洗浄し、所望の生成物を生じた (10.2 g、79%)。C₁₉H₁₄ClFN₃O₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 370.1; 実測値 370.1。

20

【0485】

ステップ 7. エチル 5-クロロ-4-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-2-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-フルオロベンゾエート

【化201】



30

DCM (280 mL) 中のエチル 2-アミノ-5-クロロ-4-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-3-フルオロベンゾエート (10.3 g、27.9 mmol) 及び TEA (5.05 mL、36.2 mmol) の溶液に、3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル (3.92 mL、30.6 mmol) を 0℃ で滴加した。結果として生じる混合物を 0℃ で攪拌し、LC-MS によって監視した。別の当量の 3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル (3.92 mL、30.6 mmol) を滴加し、1 時間攪拌した。反応物を水及び DCM で希釈した。有機層を分離し、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で精製して、所望の生成物を生じた (9.5 g、70%)。C₂₄H₂₀ClFN₃O₅ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 484.1; 実測値 484.1。

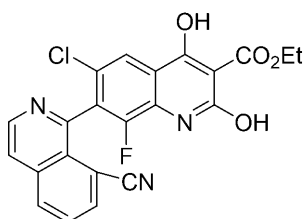
40

【0486】

ステップ 8. エチル 6-クロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロ-2,4-ジヒドロキシキノリン-3-カルボキシレート

50

【化 2 0 2】



10

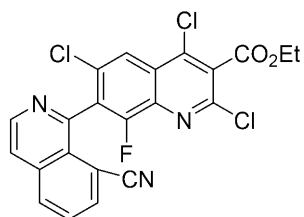
ナトリウムエトキシドの溶液（21% / EtOH、19.9 ml、53.3 mmol）を、EtOH（80 ml）中のエチル 5-クロロ-4-（8-シアノイソキノリン-1-イル）-2-（3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド）-3-フルオロベンゾエート（8.6 g、17.8 mmol）の溶液に滴加した。結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌した。反応フラスコに、1N HClを添加して、pHを3に調節した。溶媒を真空下で除去した。結果として生じる沈殿物を収集し、酢酸エチルで洗浄して、所望の生成物を白色の固体として生じた（7.4 g、95%）。 $C_{22}H_{14}ClFN_3O_4$ （M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 438.1；実測値438.1。

【0487】

20

ステップ9. エチル 2, 4, 6-トリクロロ-7-（8-シアノイソキノリン-1-イル）-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート

【化 2 0 3】



30

反応フラスコに、エチル 6-クロロ-7-（8-シアノイソキノリン-1-イル）-8-フルオロ-2, 4-ジヒドロキシキノリン-3-カルボキシレート（7.4 g、16.9 mmol）及びPOCl₃（31.5 ml、338 mmol）を添加し、結果として生じる混合物を110℃で2時間攪拌した。POCl₃を、トルエンを用いた共沸によって除去し（3回）、残留物を、DCM及び飽和NaHCO₃溶液で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、酢酸エチル／ヘキサン（1：1）で粉碎して、所望の生成物を白色の固体として得た（7.24 g、90%）。 $C_{22}H_{12}Cl_3FN_3O_2$ （M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 474.0、476.0；実測値474.0、476.0。

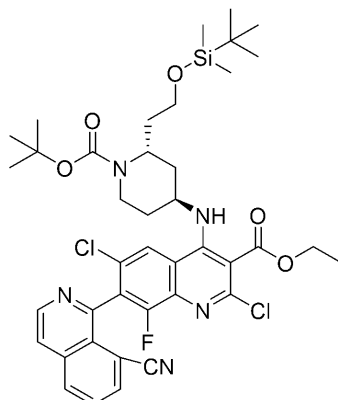
40

【0488】

ステップ10. エチル 4-（（（2S, 4S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-2-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-2, 6-ジクロロ-7-（8-シアノイソキノリン-1-イル）-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート

50

【化 2 0 4】



10

DMF (100ml) 中のエチル 2, 4, 6-トリクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート (7.24g、15.25mmol) の溶液に、tert-ブチル (2S, 4S)-4-アミノ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 9、6.56g、18.30mmol) 及び DIEA (5.3ml、30.5mmol) を添加した。結果として生じる混合物を 65℃で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラム (ヘキサン中の勾配 0~30%の酢酸エチルで溶出される) で精製して、所望の生成物を薄黄色の泡として生じた (11.5g、95%)。C₄₀H₄₉Cl₂FN₅O₅Si (M+H)⁺について計算された LC-MS: m/z = 796.3、798.3; 実測値 796.3、798.3。

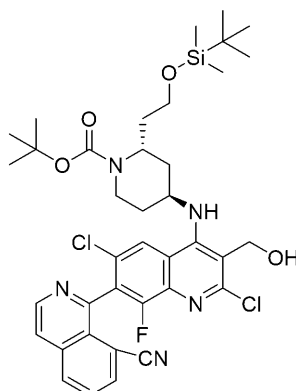
20

【0489】

ステップ 11. tert-ブチル (2S, 4S)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-(2, 6-ジクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)キノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 2 0 5】



40

-78℃でのトルエン (30.7ml) 中のエチル 4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2, 6-ジクロロ-7-(8-シアノイ

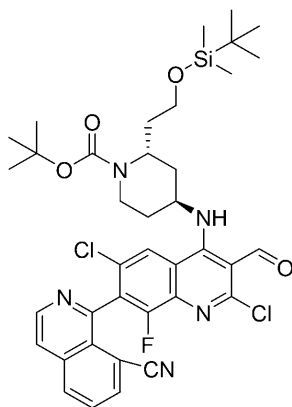
50

ソキノリン-1-イル)-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート(2.45 g、3.07 mmol)の溶液に、DCM中の1.0M DIBAL-H(9.84 mL、9.84 mmol)を添加した。結果として生じる混合物を、2時間の期間にわたって-20℃まで加温させ、メタノール(1.3 mL)でクエンチした。含水ロッシェル塩(14.7 g(6重量)のロッシェル塩及び50 mLの水から調製された)を、 $\leq 10^{\circ}\text{C}$ で溶液に添加した。二相性混合物を、15~25℃で ≥ 1 時間激しく攪拌し、分離して、有機層を生じた。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。本生成物を精製することなく使用した。 $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4\text{Si}(\text{M}+\text{H})^+$ について計算されたLC-MS:m/z=754.3、756.3;実測値754.3、756.3。

【0490】

ステップ12. tert-ブチル(2S, 4S)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-((2,6-ジクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロ-3-ホルミルキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化206】



DCM(23 mL)及びアセトニトリル(7.7 mL)中のtert-ブチル(2S, 4S)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-((2,6-ジクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)キノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.32 g、3.07 mmol)の溶液に、酢酸(0.53 mL、9.22 mmol)及びIBX(2.58 g、9.22 mmol)を添加した。結果として生じる混合物を38℃で22時間攪拌した。反応混合物を濾過し、DCMで洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラム(ヘキサ中の勾配0~20%の酢酸エチルで溶出される)によって精製して、所望の生成物を2つのピークとして生じた。

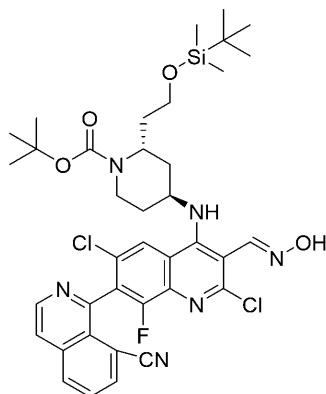
ジアステレオマー1(1.05 g、45%)。ピーク1. $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4\text{Si}(\text{M}+\text{H})^+$ について計算されたLC-MS:m/z=752.3、754.3;実測値752.3、754.3。

ジアステレオマー2(1.05 g、45%)。ピーク2. $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4\text{Si}(\text{M}+\text{H})^+$ について計算されたLC-MS:m/z=752.3、754.3;実測値752.3、754.3。

【0491】

ステップ13. tert-ブチル(2S, 4S)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-((2,6-ジクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロ-3-((E)-(ヒドロキシイミノ)メチル)キノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 0 7】



10

DCM (11 ml) 及び EtOH (11 ml) 中の tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - ((2, 6 - ジクロロ - 7 - (8 - シアノイソキノリン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 3 - ホルミルキノリン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.85 g、1.13 mmol) (ステップ 12 からのジアステロマー (diastomer) 1) の混合物に、塩酸ヒドロキシルアミン (0.26 g、3.73 mmol) 及びピリジン (0.30 ml、3.73 mmol) を添加した。反応混合物を 40 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を DCM 及び水で希釈し、層を分離し、水層を DCM で抽出した。組み合わせた有機層を、含水 CuSO₄、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を生じた (0.5 g、57%)。C₃₈H₄₆Cl₂FN₆O₄Si (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 767.3、769.3; 実測値 767.3、769.3。

20

【0492】

30

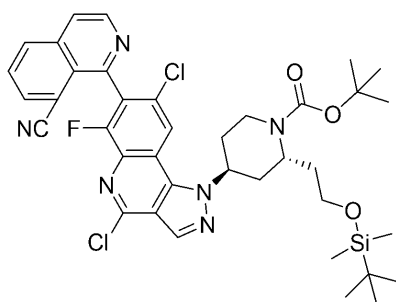
ジアステレオマー 2 を、最後のステップからのピーク 2 を使用して、ジアステレオマー 1 と同様の方法で調製した。C₃₈H₄₆Cl₂FN₆O₄Si (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 767.3、769.3; 実測値 767.3、769.3。

【0493】

ステップ 14. tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - (4, 8 - ジクロロ - 7 - (8 - シアノイソキノリン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 0 8】

40



50

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の (tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - ((2, 6-ジクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル) - 8-フルオロ-3 - ((E) - (ヒドロキシイミノ) メチル) キノリン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (486 mg, 0.633 mmol) (ステップ13からのジアステレオマー1) の溶液に、2-アミノピリジン (113 mg, 1.20 mmol) 及び MsCl (84 μl , 1.08 mmol) を 0°C で添加した。結果として生じる混合物を 0°C で2時間攪拌し、次いで、室温まで一晩加温した。反応混合物を水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を精製することなく使用した。 $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_3\text{Si}$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 749.3、751.3; 実測値 749.3、751.3。

10

【0494】

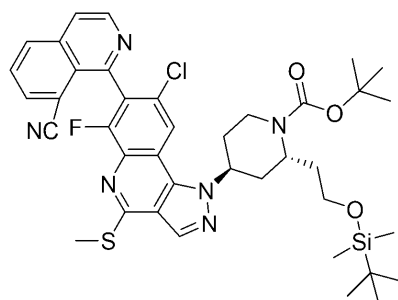
ジアステレオマー2を、ステップ13からのピーク2を使用して、ジアステレオマー1と同様の方法で調製した。 $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_3\text{Si}$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 749.3、751.3; 実測値 749.3、751.3。

【0495】

ステップ15. tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - (8-クロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化209】



30

ナトリウムチオメトキシド (133 mg, 1.901 mmol) を、 MeOH (6.3 mL) / 1, 4-ジオキサン (6.3 mL) 中の tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - (4, 8-ジクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル) - 6-フルオロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (475 mg, 0.634 mmol) (最後のステップからのジアステレオマー1) の混合物に添加し、反応混合物を 90°C で18時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl で希釈し、 EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物を精製することなく使用した。 $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_3\text{SSi}$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 761.3; 実測値 761.3。

40

【0496】

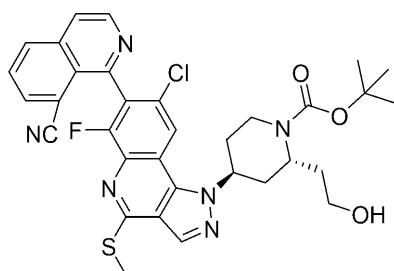
ジアステレオマー2を、最後のステップからのピーク2を使用して、ジアステレオマー1と同様の方法で調製した。 $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_3\text{SSi}$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 761.3; ; 実測値 761.3。

【0497】

ステップ16. tert-ブチル (2S, 4S) - 4 - (8-クロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 1H-ピラゾロ [4,

50

3-c]キノリン-1-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化210】



10

THF (6.33 ml) 中の tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - (8-クロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル) - 6-フルオロ-4-(メチルチオ) - 1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (482 mg、0.633 mmol) (最後のステップからのジアステレオマー1) の溶液に、THF 中の 1.0 TBAF (633 μl、0.63 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、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で精製して、所望の生成物を生じた (0.39 g、95%)。C₃₃H₃₃ClFN₆O₃S (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 647.2; 実測値 647.2。

20

【0498】

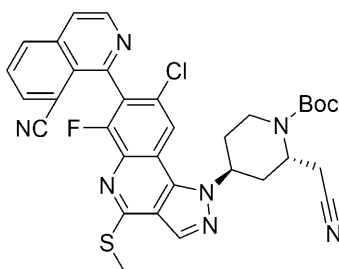
ジアステレオマー2を、最後のステップからのピーク2を使用して、ジアステレオマー1と同様の方法で調製した。C₃₃H₃₃ClFN₆O₃S (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 647.2; 実測値 647.2。

【0499】

ステップ17. tert-ブチル (2S, 4S) - 4 - (8-クロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル) - 6-フルオロ-4-(メチルチオ) - 1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル) - 2 - (シアノメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化211】



40

DCM (6.0 ml) 中の tert-ブチル (2S, 4S) - 4 - (8-クロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル) - 6-フルオロ-4-(メチルチオ) - 1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル) - 2 - (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (392 mg、0.61 mmol) の溶液に、デス・マーチンペ

50

ルヨージナン（283 mg、0.67 mmol）を添加した。結果として生じる混合物を1時間攪拌した。反応フラスコに、飽和NaHCO₃を添加し、10分間攪拌した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をTHF（20 mL）中に溶解させ、次いで、水酸化アンモニウム（1.37 mL、9.81 mmol）を反応フラスコに添加し、続いて、ヨウ素（157 mg、0.618 mmol）を添加した。結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌した。反応溶液を、酢酸エチル及び飽和Na₂SO₃溶液で希釈した。有機層を分離し、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で精製して、所望の生成物を得た（0.32 g、82%）C₃₃H₃₀ClFN₇O₂S（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 642.2；実測値642.2。

10

【0500】

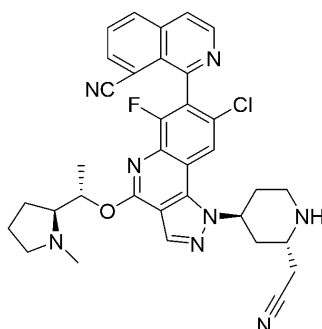
ジアステレオマー2を、最後のステップからのピーク2を使用して、ジアステレオマー1と同様の方法で調製した。C₃₃H₃₀ClFN₇O₂S（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 642.2；実測値642.2。

【0501】

ステップ18. 1-（8-クロロ-1-（（2S, 4S）-2-（シアノメチル）ピペリジン-4-イル）-6-フルオロ-4-（（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エトキシ）-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル）イソキノリン-8-カルボニトリル

【化212】

20



30

m-CPBA（77%、43.9 mg、0.25 mmol）を、CH₂Cl₂（2.2 mL）中のtert-ブチル（2S, 4S）-4-（8-クロロ-7-（8-シアノイソキノリン-1-イル）-6-フルオロ-4-（メチルチオ）-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル）-2-（シアノメチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（142 mg、0.22 mmol）の溶液に0℃で添加し、次いで、反応物を、この温度で20分間攪拌した。反応物を、飽和Na₂SO₃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で希釈し、層を分離した。有機層を、飽和NaHCO₃溶液、ブラインで洗浄し、濾過し、濃縮した。粗製物を次のステップで直接使用した。

40

LiHMDS（318 μL、0.318 mmol）を、THF（1 mL）中の（S）-1-（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）エタン-1-オール（41.0 mg、0.32 mmol）の溶液に添加した。結果として生じる混合物を室温で30分間攪拌した。第1の溶液を、THF（2.0 mL）中のtert-ブチル（2S, 4S）-4-（8-クロロ-7-（8-シアノイソキノリン-1-イル）-6-フルオロ-4-（メチルスルフィニル）-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル）-2-（シアノメチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（95 mg、0.14 mmol）の溶液に添加し、次いで、反応物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、1：1の

50

DCM/TFA (2 mL) で 1 時間処理した。溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、60 mL/分の流量で 0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出する) で精製して、所望の生成物を 2 つのピークとして得た (60 mg、58%)。C₃₄H₃₃ClFN₈O (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 623.2; 実測値 623.2。

【0502】

ジアステレオマー 2 を、最後のステップからのピーク 2 を使用して、ジアステレオマー 1 と同様の方法で調製した。C₃₄H₃₃ClFN₈O (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 623.2; 実測値 623.2。

【0503】

ステップ 19. 1 - (1 - ((2S, 4S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾロ [4, 3-c] キノリン - 7 - イル) イソキノリン - 8 - カルボニトリル

DCM (1.0 mL) 中の 1 - (8 - クロロ - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾロ [4, 3-c] キノリン - 7 - イル) イソキノリン - 8 - カルボニトリルビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート) (7.0 mg、8.2 μmol) の溶液に、塩化アセチル (0.5 M/DCM、19.7 μl、9.87 μmol) 及び DIPEA (5.8 μl、33 μmol) を添加した。結果として生じた混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物を、メタノール及び 1N HCl (0.1 mL) 中に溶解させ、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、60 mL/分の流量で 0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出する) を使用して精製して、所望のジアステレオマー 1 を得た。

【0504】

ジアステレオマー 2 を、1 - (8 - クロロ - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾロ [4, 3-c] キノリン - 7 - イル) イソキノリン - 8 - カルボニトリルビス (2, 2, 2 - トリフルオロアセテート) (最後のステップからのピーク 2) を使用して、同様の方法で合成した。

【0505】

実施例 23a. ジアステレオマー 1. ピーク 1. C₃₆H₃₅ClFN₈O₂ (M+H)⁺ について計算された LCMS m/z = 665.3; 実測値 665.3。

【0506】

実施例 23b. ジアステレオマー 2. ピーク 2. C₃₆H₃₅ClFN₈O₂ (M+H)⁺ について計算された LCMS m/z = 665.3; 実測値 665.3。

【0507】

実施例 24a 及び実施例 24b. 8 - (1 - ((2S, 4S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - ピロロ [3, 2-c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル

10

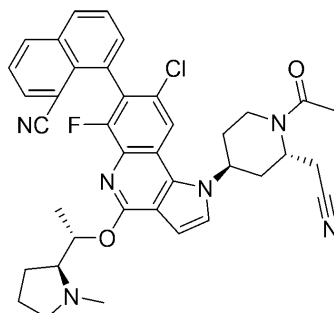
20

30

40

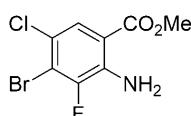
50

【化 2 1 3】



10

ステップ 1：メチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロベンゾエート
【化 2 1 4】



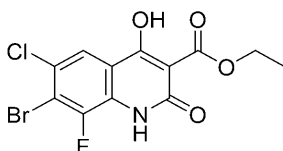
20

硫酸（7.76 ml、146 mmol）を、室温で MeOH（146 ml）中の 2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸（19.5 g、72.8 mmol）の溶液にゆっくりと添加した。結果として生じる混合物を 80℃まで一晩加熱した。次いで、混合物を室温まで冷却し、飽和 NaHCO₃ にゆっくりと注いだ。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、さらに精製することなく次のステップで使用した。C₈H₇BrClFNO₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS：m/z = 281.9、283.9；実測値 281.9、283.9。

30

【0508】

ステップ 2：エチル 7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート
【化 2 1 5】



40

3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル（9.60 ml、75.0 mmol）を、DCM（150 mL）中のメチル 2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロベンゾエート（19.25 g、68.1 mmol）及び TEA（14.25 ml、102 mmol）の溶液に室温で滴加した。1 時間攪拌した後、追加の 3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル（1.745 ml、13.63 mmol）を添加した。さらに 1 時間攪拌した後、反応物を水でクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。濃縮した残留物を、EtOH（150 ml）中に再溶解させ、

50

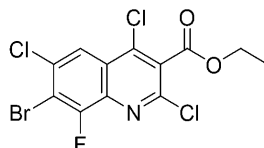
エタノール中のナトリウムエトキシド（53.4 mL、143 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水（1 L）に注ぎ、pH 約3に酸性化した。結果として生じる沈殿物を、濾過を介して収集して、所望の生成物を生じた（18.39 g、74.0%）。 $C_{12}H_9BrClFNO_4$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 363.9、365.9；実測値363.9、365.9。

【0509】

ステップ3：エチル7-ブロモ-2,4,6-トリクロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート

【化216】

10



エチル7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2,4-ジヒドロキシキノリン-3-カルボキシレート（2.0 g、5.49 mmol）をPOCl₃（10.2 mL、110 mmol）中に溶解させ、DIPEA（1.92 mL、10.97 mmol）を添加した。結果として生じる混合物を100℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を、急速に攪拌した氷水（約250 mL）にゆっくりと注ぐことによってクエンチし、30分間攪拌し、次いで、濾過を介して固体を収集し、所望の生成物を褐色の固体として生じさせた（1.66 g、75%）。 $C_{12}H_7BrCl_3FNO_2$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 399.9、401.9、403.9；実測値399.9、401.9、403.9。

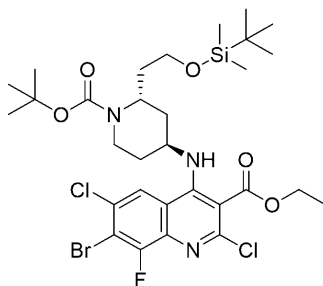
20

【0510】

ステップ4：エチル7-ブロモ-4-((2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2,6-ジクロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート

30

【化217】



40

DMF（80 mL）中のエチル7-ブロモ-2,4,6-トリクロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート（8.7 g、21.7 mmol）の溶液に、tert-ブチル（2S,4S）-4-アミノ-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート（中間体9、9.33 g、26.0 mmol）及びDIEA（7.6 mL、43.3 mmol）を添加した。結果として生じる混合物を65℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチル及び水を添加した。

50

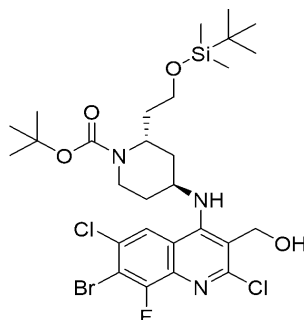
有機層を水（２×）及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～２５％酢酸エチルで溶出）で精製して、所望の生成物を泡として生じた（１４．６ｇ、９３％）。 $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{BrCl}_2\text{FN}_3\text{O}_5\text{Si}$ （ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺について計算された $\text{LC}-\text{MS}:\text{m}/\text{z}=722.2$ 、 724.2 ；実測値 722.2 、 724.2 。

【０５１１】

ステップ５．*tert*-ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（７－ブromo－２，６－ジクロロ－８－フルオロ－３－（ヒドロキシメチル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－（２－（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

10

【化２１８】



20

－７８℃でのトルエン（２００ｍｌ）中のエチル ７－ブromo－４－（（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（*tert*-ブトキシカルボニル）－２－（２－（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－２，６－ジクロロ－８－フルオロキノリン－３－カルボキシレート（１４．６ｇ、２０．１８ｍｍol）の溶液に、 DCM 中の１．０Ｍ DIBAL-H （６０．５ｍｌ、６０．５ｍｍol）を添加した。結果として生じる混合物を、－７８℃で４０分間攪拌し、０℃まで１．５時間加温し、メタノール（６．８ｍｌ、１６７ｍｍol）でクエンチした。ロッシェル塩水溶液（８８ｇ（６重量）のロッシェル塩及び２００ｍｌの水から調製された）を、 $\leq 10^\circ\text{C}$ で溶液に添加した。二相性混合物を、 $15\sim 25^\circ\text{C}$ で ≥ 1 時間激しく攪拌し、分離して、有機層を生じた。二相性混合物を分離した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をそのまま使用した。 $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{BrCl}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{Si}$ （ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺について計算された $\text{LC}-\text{MS}:\text{m}/\text{z}=680.1$ 、 682.1 ；実測値 680.1 、 682.1 。

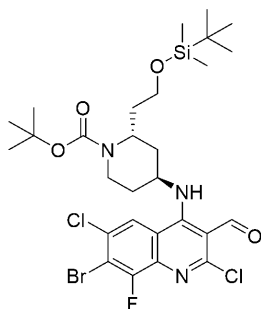
30

【０５１２】

ステップ６．*tert*-ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（７－ブromo－２，６－ジクロロ－８－フルオロ－３－ホルミルキノリン－４－イル）アミノ）－２－（２－（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

40

【化 2 1 9】



10

DCM (150 ml) 及びアセトニトリル (50 ml) 中の *tert*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 4 - ((7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-8-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル) キノリン-4-イル) アミノ) - 2 - (2 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (13.0 g、19.07 mmol) の溶液に、IBX (16.02 g、57.2 mmol) 及び酢酸 (3.28 ml、57.2 mmol) を添加した。結果として生じる反応混合物を 35 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。結果として生じる残留物を EtOAc で粉砕し、結果として生じる沈殿物を、濾過を介して収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を薄黄色の固体として生じた (9.4 g、2つのステップにわたって 73%)。C₂₈H₄₀BrCl₂FN₃O₄Si (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 678.1、680.1; 実測値 678.1、680.1。

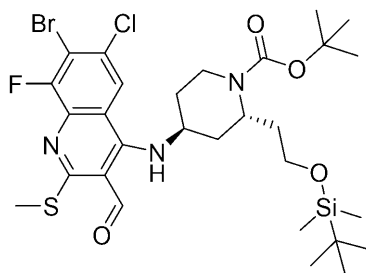
20

【0513】

ステップ 7. *tert*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 4 - ((7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-3-ホルミル-2-(メチルチオ) キノリン-4-イル) アミノ) - 2 - (2 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 2 0】

30



40

ナトリウムチオメトキシド (0.947 g、13.51 mmol) を、MeOH (45.0 ml) / DCM (45.0 ml) 中の *tert*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 4 - ((7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-8-フルオロ-3-ホルミルキノリン-4-イル) アミノ) - 2 - (2 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (3.06 g、4.50 mmol) の混合物に添加し、次いで、室温で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl で希釈し、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (0 ~ 15% ヘキサン / EtOAc の勾配で溶出する) によって精製して、所望の生成物を白色の固体として生じた (3.05 g、98%)。C₂₉H₄₃BrClFN₃O₄SSi (

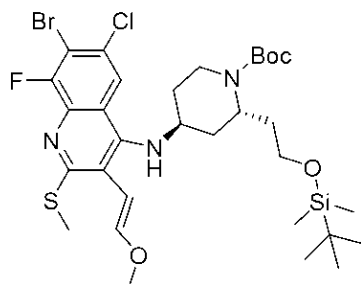
50

M + H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 690.2、692.2; 実測値 690.2、692.2。

【0514】

ステップ8: tert-ブチル(2S, 4S)-4-((7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-3-((E)-2-メトキシビニル)-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル)アミノ)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化221】



10

20

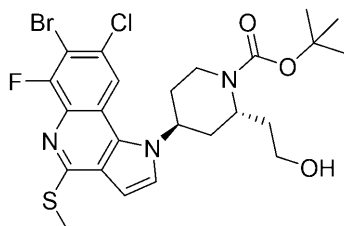
トルエン(3 mL)中の(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(451 mg、1.32 mmol)の溶液に、tert-ブトキシドカリウム(1 M/THF、1.5 mL、1.5 mmol)を窒素雰囲気下にて室温で添加した。30分間攪拌した後、THF(1.0 mL)中のtert-ブチル(2S, 4S)-4-((7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-3-ホルミル-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル)アミノ)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(350 mg、0.506 mmol)の溶液を、反応フラスコにカニューレで入れた。結果として生じる溶液を室温で1時間攪拌した。反応物を、1 N HClでクエンチし、酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで1回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~20%酢酸エチルの勾配で溶出)で精製して、所望の生成物を生じた(0.32 g、88%)。C₃₁H₄₇BrClFN₃O₄SSi(M + H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 718.2、720.2; 実測値 718.3、720.3。

30

【0515】

ステップ9: tert-ブチル(2S, 4S)-4-((7-ブロモ-8-クロロ-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化222】



40

フラスコに、tert-ブチル(2S, 4S)-4-((7-ブロモ-6-クロロ-8

50

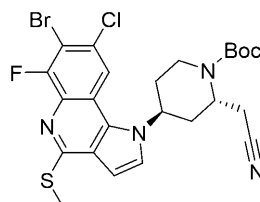
フルオロ-3-((E)-2-メトキシビニル)-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル)アミノ)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (320 mg、0.445 mmol)、ジオキサン中の4.0 M HCl (2.25 mL、8.90 mmol)、及びエタノール (3.0 mL) を添加した。反応混合物を70℃で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物をメタノール中に溶解させた。Boc無水物 (155 µL、0.667 mmol) 及びTEA (248 µL、1.780 mmol) を添加し、反応混合物を2時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を生じた (198 mg、78%)。C₂₄H₂₉BrClFN₃O₃S (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 572.1、574.1; 実測値 572.1、574.1。

10

【0516】

ステップ10. tert-ブチル (2S, 4S)-4-(7-ブロモ-8-クロロ-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化223】



20

CH₂Cl₂ (3.8 mL) 中の tert-ブチル (2S, 4S)-4-(7-ブロモ-8-クロロ-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (215 mg、0.375 mmol) の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (175 mg、0.413 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を1時間攪拌した。反応フラスコに、飽和 NaHCO₃ を添加し、10分間攪拌した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をTHF (4 mL) 中に溶解させ、水酸化アンモニウム (845 µL、6.08 mmol) を反応フラスコに添加し、続いて、ヨウ素 (97 mg、0.383 mmol) を添加した。結果として生じる混合物を室温で3時間攪拌した。反応溶液を、酢酸エチル及び飽和 Na₂S₂O₃ 溶液で希釈した。有機層を分離し、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で精製して、所望の生成物を生じた (0.19 g、89%)。C₂₄H₂₆BrClFN₄O₂S (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 567.1、569.1; 実測値 567.1、569.1。

30

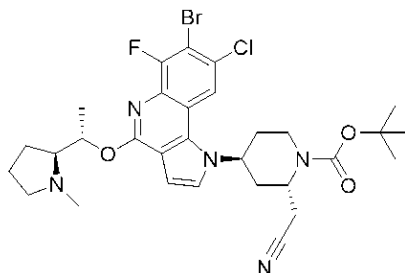
40

【0517】

ステップ11. tert-ブチル (2S, 4S)-4-(7-ブロモ-8-クロロ-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 2 2 4】



10

m-CPBA (68.1 mg、0.395 mmol) を、CH₂Cl₂ (3.4 mL) 中の tert-ブチル ((2S, 4S)-4-(7-ブromo-8-クロロ-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (195 mg、0.343 mmol) の溶液に 0℃で添加し、次いで、反応物をこの温度で 20 分間を撹拌した。反応物を、飽和 Na₂S₂O₃ 溶液を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、濾過し、乾燥させ、濃縮し、粗製物を次のステップで直接使用した。

20

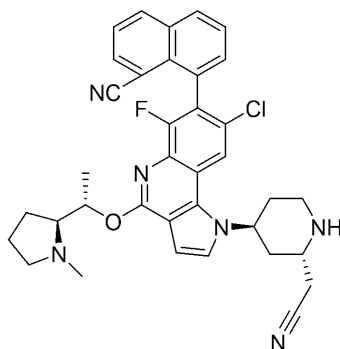
LiHMDS (776 μL、0.776 mmol) を、THF (1 mL) 中の (S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エタン-1-オール (100 mg、0.776 mmol) の溶液に添加した。結果として生じる混合物を室温で 30 分間撹拌した。第 1 の溶液を、THF (2.0 mL) 中の tert-ブチル (2S, 4S)-4-(7-ブromo-8-クロロ-6-フルオロ-4-(メチルスルフィニル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (206 mg、0.353 mmol) の溶液に添加し、次いで、反応物を 60℃で 2 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。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カラムで精製して、所望の生成物を生じた (131 mg、57%)。C₃₀H₃₇BrClFN₅O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS m/z = 648.2、650.2；実測値 648.2、650.2。

30

【0518】

ステップ 12. 8-(8-クロロ-1-((2S, 4S)-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-7-イル)-1-ナフトニトリル

【化 2 2 5】



40

50

マイクロ波バイアルに、tert-ブチル(2S, 4S)-4-(7-ブロモ-8-クロロ-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(99mg、0.153mmol)、8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ナフトニトリル(42.6mg、0.153mmol)、メタンスルホンナート(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)(2'-メチルアミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(12.1mg、0.015mmol)、リン酸カリウム(64.8mg、0.305mmol)、及び1, 4-ジオキサン(1.4mL)/水(0.14mL)を充填した。反応混合物をN₂でパージし、75℃で2時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じる残留物を、DCM(1mL)及びTFA(1mL)中に溶解させた。1時間攪拌した後、溶媒を真空中で除去し、残留物を、分取LCMS(XBridge C18カラム、60mL/分の流速で0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出する)で精製して、所望の生成物を2つのピークとして得た(30mg、32%)。

10

ジアステレオマー1. ピーク1. C₃₆H₃₅ClFN₆O (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=621.3; 実測値621.3

ジアステレオマー2. ピーク2. C₃₆H₃₅ClFN₆O (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=621.3; 実測値621.3

20

【0519】

ステップ13. 8-(1-((2S, 4S)-1-アセチル-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-7-イル)-1-ナフトニトリル

DMF(1.0mL)中の8-(8-クロロ-1-((2S, 4S)-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-7-イル)-1-ナフトニトリルビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(10.0mg、12µmol)の溶液に、DCM(14.1µL、0.014mmol)及びDIPEA(8.2µL、0.047mmol)中の1.0M塩化アセチルを添加した。結果として生じた混合物を室温で1時間攪拌した。残留物を、メタノール及び1N HCl(0.1mL)で希釈し、分取LCMS(XBridge C18カラム、60mL/分の流量で0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出する)を使用して精製して、所望のジアステレオマー1を得た。

30

【0520】

ジアステレオマー2を、8-(8-クロロ-1-((2S, 4S)-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-7-イル)-1-ナフトニトリルビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)(最後のステップからのピーク2)を使用して、同様の方法で合成した。

40

【0521】

実施例24a. ジアステレオマー1. ピーク1. C₃₈H₃₇ClFN₆O₂ (M+H)⁺について計算されたLCMS m/z=663.3; 実測値663.3。

【0522】

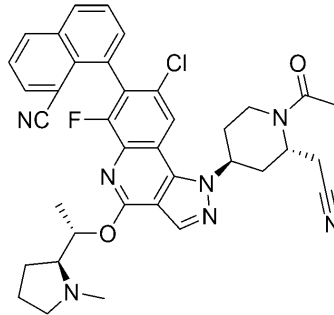
実施例24b. ジアステレオマー2. ピーク2. C₃₈H₃₇ClFN₆O₂ (M+H)⁺について計算されたLCMS m/z=663.3; 実測値663.3。

【0523】

実施例25. 8-(1-((2S, 4S)-1-アセチル-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メ

50

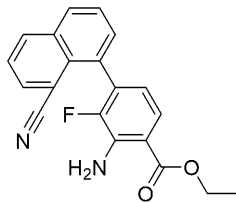
チルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) - 1-ナフトニトリル
【化 2 2 6】



10

ステップ 1. エチル 2-アミノ-4-(8-シアノナフタレン-1-イル)-3-フルオロベンゾエート
【化 2 2 7】

20



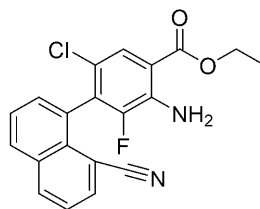
1-クロロイソキノリン-8-カルボニトリルの代わりに 8-ブロモ-1-ナフトニトリルを利用して、ステップ 5 で実施例 2 3 a 及び 2 3 b に記載される手順に従って、表題化合物を合成した。C₂₀H₁₆FN₂O₂ (M+H)⁺ について計算された LCMS m/z = 335.1; 実測値 335.1。

30

【0 5 2 4】

ステップ 2. エチル 2-アミノ-5-クロロ-4-(8-シアノナフタレン-1-イル)-3-フルオロベンゾエート
【化 2 2 8】

40



エチル 2-アミノ-4-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-3-フルオロベンゾエートの代わりにエチル 2-アミノ-4-(8-シアノナフタレン-1-イル)-3-フルオロベンゾエートを利用して、ステップ 6 で実施例 2 3 a 及び 2 3 b に記載される手順

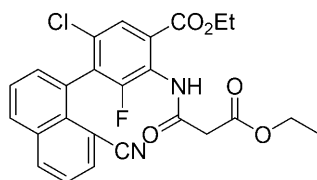
50

に従って、表題化合物を合成した。 $C_{20}H_{15}ClFN_2O_2$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS $m/z = 369.1$ ；実測値369.1。

【0525】

ステップ3. エチル5-クロロ-4-(8-シアノナフタレン-1-イル)-2-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-フルオロベンゾエート

【化229】



10

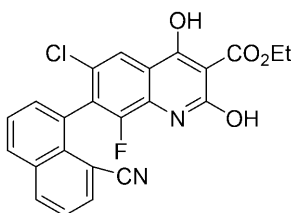
エチル2-アミノ-5-クロロ-4-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-3-フルオロベンゾエートをエチル2-アミノ-5-クロロ-4-(8-シアノナフタレン-1-イル)-3-フルオロベンゾエートで置き換えて、ステップ7で実施例23a及び23bに記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{25}H_{21}ClFN_2O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 483.1$ ；実測値483.1。

20

【0526】

ステップ4. エチル6-クロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2,4-ジヒドロキシキノリン-3-カルボキシレート

【化230】



30

エチル5-クロロ-4-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-2-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-フルオロベンゾエートをエチル5-クロロ-4-(8-シアノナフタレン-1-イル)-2-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド)-3-フルオロベンゾエートで置き換えて、ステップ8で実施例23a及び23bに記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{23}H_{15}ClFN_2O_4$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 437.1$ ；実測値437.1。

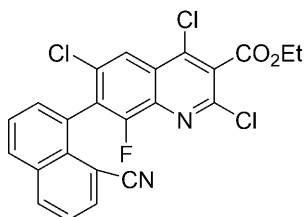
40

【0527】

ステップ5. エチル2,4,6-トリクロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート

50

【化 2 3 1】



10

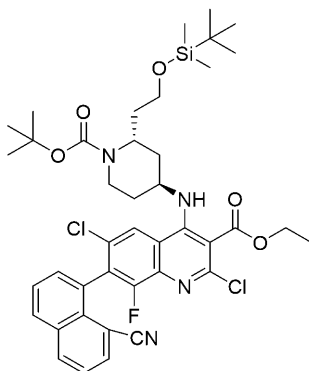
エチル 6-クロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロ-2,4-ジヒドロキシキノリン-3-カルボキシレートを経ル 6-クロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2,4-ジヒドロキシキノリン-3-カルボキシレートで置き換えて、ステップ 9 で実施例 23 a 及び 23 b に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₂₃H₁₃Cl₃FN₂O₂ (M+H)⁺について計算された LC-MS: m/z = 473.0、475.0; 実測値 473.1、475.1。

【0528】

ステップ 6. エチル 4-((2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2,6-ジクロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート

20

【化 2 3 2】



30

エチル 2,4,6-トリクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレートを経ル 2,4,6-トリクロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレートで置き換えて、ステップ 10 で実施例 23 a 及び 23 b に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₄₁H₅₀Cl₂FN₄O₅Si (M+H)⁺について計算された LC-MS: m/z = 795.3、797.3; 実測値 795.5、797.5。

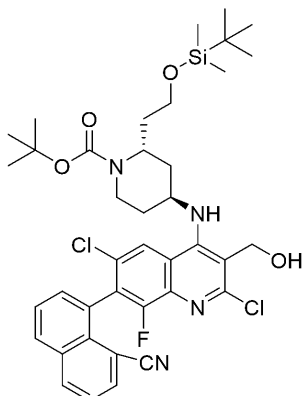
40

【0529】

ステップ 7. tert-ブチル (2S, 4S)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-((2,6-ジクロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)キノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 2 3 3】



10

エチル 4-((2*S*, 4*S*)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2, 6-ジクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレートをエチル 4-((2*S*, 4*S*)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2, 6-ジクロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレートで置き換えて、ステップ 11 で実施例 23 a 及び 23 b に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₃₉H₄₈Cl₂FN₄O₄Si (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 753.3、755.3; 実測値 753.4、755.5。

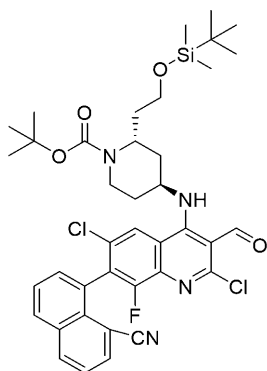
20

【0530】

ステップ 8. tert-ブチル (2*S*, 4*S*)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-((2, 6-ジクロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-3-ホルミルキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 2 3 4】



40

tert-ブチル (2*S*, 4*S*)-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-((2, 6-ジクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)キノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを tert-ブチル (2*S*, 4*S*)-2-(2-((tert

50

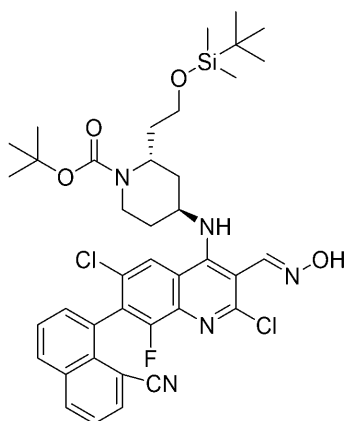
ーブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - (8 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル) キノリン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートで置き換えて、ステップ 12 で実施例 23 a 及び 23 b に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₃₉H₄₆Cl₂FN₄O₄Si (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 751.3、753.3 ; 実測値 751.4、753.4。

【0531】

ステップ 9 . tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - (8 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 3 - ((E) - (ヒドロキシイミノ) メチル) キノリン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

【化 235】



20

tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - (8 - シアノイソキノリン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 3 - ホルミルキノリン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - ((2 , 6 - ジクロロ - 7 - (8 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 3 - ホルミルキノリン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートで置き換えて、ステップ 13 で実施例 23 a 及び 23 b に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₃₉H₄₇Cl₂FN₅O₄Si (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 766.3、768.3 ; 実測値 766.4、768.4。

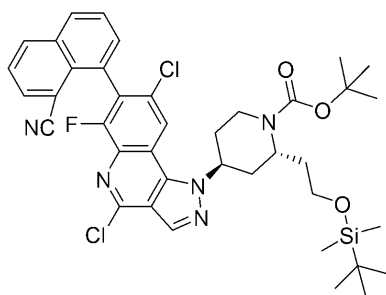
30

【0532】

ステップ 10 . tert-ブチル (2S, 4S) - 2 - (2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - (4 , 8 - ジクロロ - 7 - (8 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 1H - ピラゾロ [4 , 3 - c] キノリン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化 2 3 6】



10

(tert-ブチル(2S, 4S)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-(2, 6-ジクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-8-フルオロ-3-((E)-(ヒドロキシイミノ)メチル)キノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

をtert-ブチル(2S, 4S)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-(2, 6-ジクロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-3-((E)-(ヒドロキシイミノ)メチル)キノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートで置き換えて、ステップ14で実施例23a及び23bに記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{39}H_{45}Cl_2FN_5O_3Si$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 748.3、750.3; 実測値748.4、750.4。

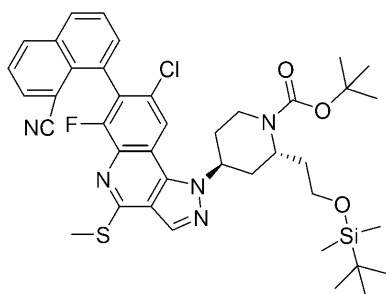
20

【0533】

ステップ11. tert-ブチル(2S, 4S)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-(8-クロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 3 7】

30



40

tert-ブチル(2S, 4S)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-(4, 8-ジクロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-6-フルオロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートをtert-ブチル(2S, 4S)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-(4, 8-ジクロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートで置き換えて、ステップ15で実施例23a及び23bに記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{40}H_{48}ClFN_5O_3SSi$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 760.3; 実測値760.

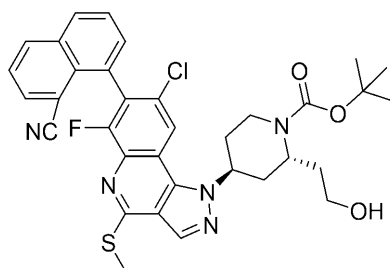
50

3。

【0534】

ステップ12. *tert*-ブチル(2*S*, 4*S*)-4-(8-クロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]キノリン-1-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化238】



10

tert-ブチル(2*S*, 4*S*)-2-(2-(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-(8-クロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]キノリン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを*tert*-ブチル(2*S*, 4*S*)-2-(2-(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-(8-クロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]キノリン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートで置き換えて、ステップ16で実施例23a及び23bに記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{34}H_{34}ClFN_5O_3S$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 646.2$; 実測値646.2。

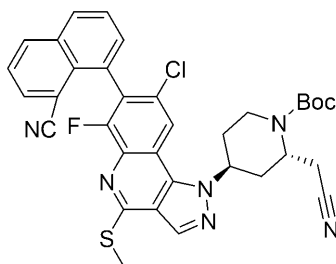
20

【0535】

ステップ13. *tert*-ブチル(2*S*, 4*S*)-4-(8-クロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]キノリン-1-イル)-2-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化239】



40

tert-ブチル(2*S*, 4*S*)-4-(8-クロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]キノリン-1-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを*tert*-ブチル(2*S*, 4*S*)-4-(8-クロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]キノリン-1-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートで置き

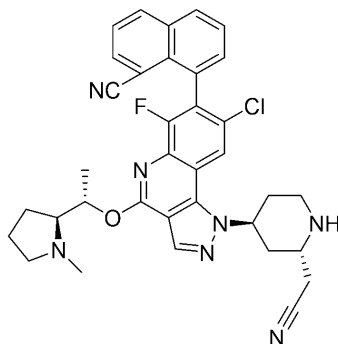
50

換えて、ステップ 17 で実施例 23 a 及び 23 b に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{34}H_{31}ClFN_6O_2S$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS : $m/z = 641.2$; 実測値 641.2。

【0536】

ステップ 14. 8-(8-クロロ-1-((2S, 4S)-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)-1-ナフトニトリル

【化240】



tert-ブチル(2S, 4S)-4-(8-クロロ-7-(8-シアノイソキノリン-1-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)-2-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートと tert-ブチル(2S, 4S)-4-(8-クロロ-7-(8-シアノナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-1-イル)-2-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートで置き換えて、ステップ 18 で実施例 23 a 及び 23 b に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{35}H_{34}ClFN_7O$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS : $m/z = 622.2$; 実測値 622.2。

【0537】

ステップ 15. 8-(1-((2S, 4S)-1-アセチル-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)-1-ナフトニトリル

1-(8-クロロ-1-((2S, 4S)-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)イソキノリン-8-カルボニトリルビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)を 8-(8-クロロ-1-((2S, 4S)-2-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)-6-フルオロ-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-7-イル)-1-ナフトニトリルビス(2, 2, 2-トリフルオロアセテート)で置き換えて、ステップ 19 で実施例 23 a 及び 23 b に記載される手順に従って、表題化合物を合成した。

$C_{37}H_{36}ClFN_7O_2$ ($M+H$)⁺ について計算された LCMS $m/z = 664.3$ 実測値 664.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO、回転異性体の混合物) δ 9.79 (s, 1H), 8.54 - 8.49 (m, 3H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H),

10

20

30

40

50

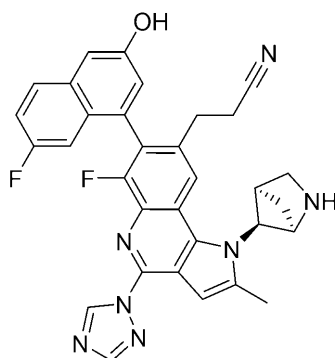
5.81 – 5.73 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.20 (m, 0.5H), 4.67 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.5H), 3.87 – 3.81 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.27 – 3.07 (m, 5H), 2.36 – 2.04 (m, 9H), 1.91 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

【0538】

実施例26：3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

10

【化241】



20

6-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール (10.5 mg、34 μ mol、実施例22に記載されるように調製された)、Pd(PPh₃)₄ (2.0 mg、1.7 μ mol)、及び炭酸ナトリウム (9.1 mg、86 μ mol) の混合物に、ジオキサン (1 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S)-5-(7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート (10 mg、17 μ mol、実施例1、ステップ5) の溶液を添加した。水 (0.3 ml) を添加し、反応混合物を N₂ でスパージし、100 °C まで1時間加熱した。反応混合物を、チオール silica prep カートリッジを通して濾過し、濃縮した。残留物を1:1のDCM/TFA (3 mL) 中で30分間攪拌し、濃縮し、分取HPLC (pH 2) によって精製した。C₃₂H₂₆F₂N₇O⁺ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 562.2; 実測値 562.6。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.2, 5.8$ Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.08 – 3.01 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).

30

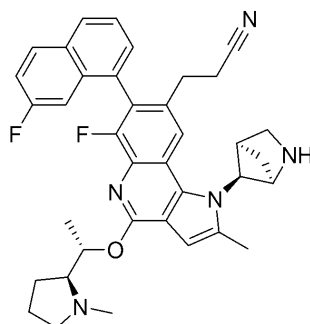
40

【0539】

実施例27. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘ

50

キサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-メチル-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル
【化242】



10

tert-ブチル5,7-ジフルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレートの代わりに2-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体10)を利用して、実施例2、ステップ2に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{37}H_{38}F_2N_5O^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z=606.3$;実測値606.3。

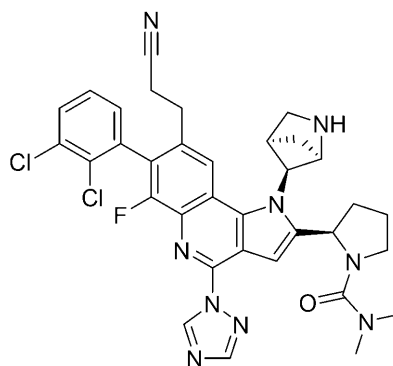
20

【0540】

実施例28.(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-1-カルボキサミド

【化243】

30

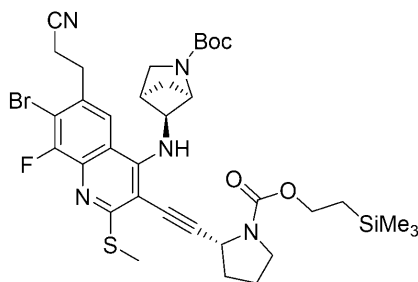


40

ステップ1.tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-((7-ブromo-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-(メチルチオ)-3-((R)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル)エチニル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

50

【化 2 4 4】



10

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7 - ブロモ - 6 - (2 - シアノエチル) - 8 - フルオロ - 3 - ヨード - 2 - (メチルチオ) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (中間体 5、1. 0 g、1. 545 mmol) 及び中間体 17 (0. 481 g、2. 008 mmol) の混合物に、DMF (7. 7 ml) 及びトリエチルアミン (0. 646 ml、4. 63 mmol) を添加し、続いて、ビス (トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (I) (0. 108 g、0. 154 mmol) 及びヨウ化銅 (II) (0. 294 g、1. 545 mmol) を添加した。反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、75℃で2時間撹拌した。反応混合物を、水及び少量の30%含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を提供した (834 mg、71%)。C₃₅H₄₆BrFN₅O₄SSi (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 758. 0 / 760. 0 ; 実測値 758. 0 / 760. 0。

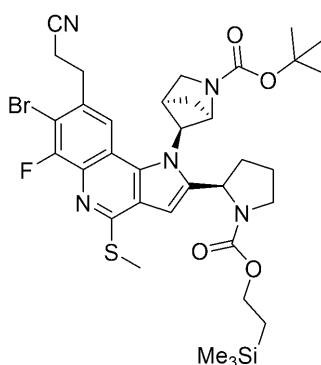
20

【0541】

ステップ 2. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

30

【化 2 4 5】



40

DMF (5. 5 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7 - ブロモ - 6 - (2 - シアノエチル) - 8 - フルオロ - 2 - (メチルチオ) - 3 - (((R) -

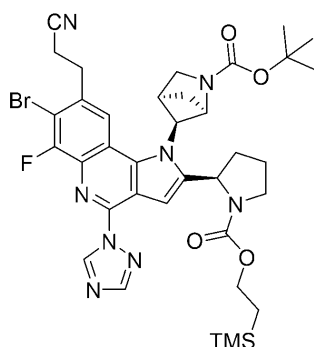
50

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル)エチニル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(834mg、1.10mmol)の溶液に、炭酸セシウム(1.07g、3.30mmol)を添加し、反応混合物を90℃まで2時間加熱した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を提供した(532mg、64%)。C₃₅H₄₆BrFN₅O₄Si(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=758.0/760.0;実測値758.0/760.0。

【0542】

ステップ3. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-((R)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化246】



DCM(3.5mL)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-2-((R)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(532mg、0.701mmol)の溶液に、m-CPBA(173mg、0.771mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をDMF(3mL)中に溶解させ、1H-1, 2, 4-トリアゾール(58.1mg、0.841mmol)及び炭酸セシウム(685mg、2.103mmol)を添加した。反応混合物を80℃まで30分間加熱し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した(505mg、92%)。C₃₆H₄₅BrFN₈O₄Si(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=779.2/781.2;実測値779.2/781.2。

【0543】

ステップ4. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-2-((R)-1-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-2-イル)-6-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

10

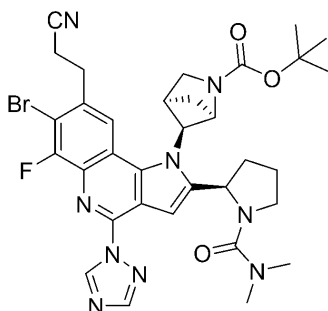
20

30

40

50

【化 2 4 7】



10

テトラヒドロフラン (4.84 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2 - ((*R*) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) ピロリジン-2-イル) - 1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (755 mg、0.968 mmol) の溶液に、TBAF (1162 μ l、1.162 mmol) を添加し、反応混合物を 65 °C まで 2 時間加熱した。この溶液 (150 mg、0.236 mmol) のアリコートに、トリエチルアミン (99 μ l、0.708 mmol) 及び塩化ジメチルカルバモイル (28.2 μ l、0.307 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を提供した (65 mg、39%)。C₃₃H₃₈BrFN₉O₃ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 706.2 / 708.2; 実測値 706.2 / 708.2。

20

【0544】

ステップ 5. (2*R*) - 2 - (1 - ((1*R*, 4*R*, 5*S*) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-2-イル) - N, N-ジメチルピロリジン-1-カルボキサミド

30

tert-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 2 - ((*R*) - 1 - (ジメチルカルバモイル) ピロリジン-2-イル) - 6-フルオロ-4 - (1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (65 mg、0.092 mmol)、(2, 3-ジクロロフェニル) ボロン酸 (35.1 mg、0.184 mmol)、テラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (10.63 mg、9.20 μ mol)、及び炭酸ナトリウム (29.2 mg、0.276 mmol) の混合物に、1, 4-ジオキサン (0.800 mL) / 水 (0.200 mL) を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、100 °C で一晩攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、Celite のプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を 1:1 の DCM / TFA (1 mL) 中に溶解させた。30 分間静置した後、混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH 2) によって精製して、所望の生成物を提供した。C₃₄H₃₃Cl₂FN₉O (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 672.2; 実測値 672.2。

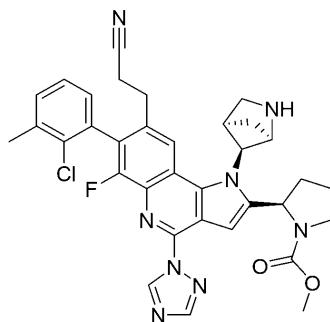
40

【0545】

実施例 29. メチル (2*R*) - 2 - (1 - ((1*R*, 4*R*, 5*S*) - 2-アザビシクロ [

50

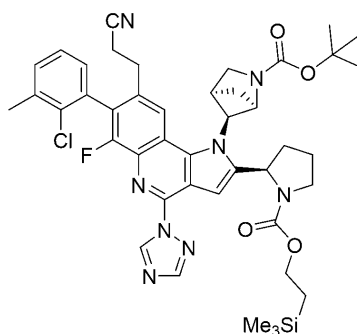
2. 1. 1] ヘキサン-5-イル)-7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート
【化248】



10

ステップ1. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-((R)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート
【化249】

20



30

tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-((R)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(実施例28、ステップ3、227mg、0.291mmol)、(2-クロロ-3-メチルフェニル)ボロン酸(74.4mg、0.437mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(33.6mg、0.029mmol)、及び炭酸ナトリウム(93mg、0.873mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(1.2ml)/水(0.300ml)を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、100℃で一晩攪拌した。混合物をDCMで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を提供した(111mg、46%)。C₄₃H₅₁ClFN₈O₄Si(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=825.

40

50

3 ; 実測値 825.3。

【0546】

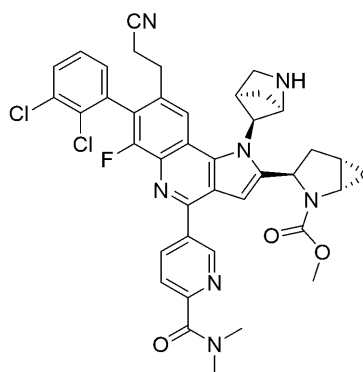
ステップ2. メチル(2R)-2-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル))-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

THF(0.672mL)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-((R)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル))-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(111mg、0.134mmol)の溶液に、TBAF(161μL、0.161mmol)を添加し、反応混合物を65℃まで2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。トリエチルアミン(56.2μL、0.403mmol)及びクロロギ酸メチル(15.62μL、0.202mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を1:1のDCM/TFA(2mL)中に溶解させ、室温で30分間攪拌し、次いで、MeOHで希釈し、分取HPLC(pH2)によって精製して、所望の生成物を提供した。 $C_{34}H_{33}ClFN_8O_2$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=639.2; 実測値639.2。

【0547】

実施例30. メチル(1S, 3R, 5S)-3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル))-6-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化250】



ステップ1. tert-ブチル(1S, 3R, 5S)-3-(ヒドロキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート

10

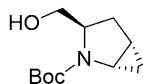
20

30

40

50

【化 2 5 1】



0℃でのTHF（71.9mL）中の（1S，3R，5S）-2-（tert-ブトキシカルボニル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸（4.9g、21.56mmol）の溶液に、トリエチルアミン（3.61mL、25.9mmol）及びクロロギ酸イソブチル（2.83mL、21.56mmol）を添加し、反応混合物を室温まで加温し、1時間攪拌した。次いで、反応物を濾過し、固体をTHFで洗浄した。濾液を0℃まで冷却し、水（約5mL）中の水素化ホウ素ナトリウム（1.631g、43.1mmol）の溶液を滴加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、1N HClでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した（4.6g、100%）。 $C_7H_{12}NO_3^+$ （ $M+H-C_4H_8$ ） $^+$ について計算されたLC-MS： $m/z=158.1$ ；実測値158.1。

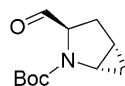
10

【0548】

20

ステップ2. tert-ブチル（1S，3R，5S）-3-ホルミル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 2 5 2】



DCM（60mL）中の塩化オキサリル（2.077mL、23.73mmol）の-78℃の溶液に、DCM（4mL）中のDMSO（3.37mL、47.5mmol）の溶液を滴加した。反応混合物を-78℃で45分間攪拌し、次いで、DCM（5mL）中のtert-ブチル（1S，3R，5S）-3-（ヒドロキシメチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート（4.6g、21.57mmol）の溶液を滴加した。反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いで、トリエチルアミン（9.02mL、64.7mmol）をゆっくりと添加した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、室温まで加温し、さらに1時間攪拌した。次いで、反応物を1N HClでクエンチし、DCMで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。 $C_7H_{10}NO_3^+$ （ $M+H-C_4H_8$ ） $^+$ について計算されたLC-MS： $m/z=156.1$ ；実測値156.1。

30

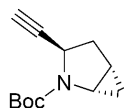
40

【0549】

ステップ3. tert-ブチル（1S，3R，5S）-3-エチニル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート

50

【化 2 5 3】



0℃でのMeOH（72.6ml）中のtert-ブチル（1S, 3R, 5S）-3-ホルミル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート（4.6g、21.77mmol）の溶液に、炭酸カリウム（6.02g、43.5mmol）及びジメチル（1-ジアゾ-2-オキソプロピル）ホスホネート（3.27ml、21.77mmol）を滴加した。反応混合物を室温まで一晩加温させ、次いで、濃縮した。粗残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%アセトン）によって精製して、所望の生成物を提供した（3.46g、77%）。 $C_8H_{10}NO_2^+$ （ $M+H-C_4H_8$ ） $^+$ について計算されたLC-MS： $m/z=152.1$ ；実測値152.1。

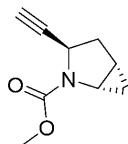
10

【0550】

ステップ4. メチル（1S, 3R, 5S）-3-エチニル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート

20

【化 2 5 4】



HCl（ジオキサン中4N、2.412ml、9.65mmol）中のtert-ブチル（1S, 3R, 5S）-3-エチニル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート（1g、4.82mmol）の溶液を、室温で30分間攪拌し、次いで、THF（16.08ml）で希釈し、0℃まで冷却した。トリエチルアミン（3.36ml、24.12mmol）及びクロロギ酸メチル（0.448ml、5.79mmol）を添加し、反応混合物を室温まで加温し、1時間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した（797mg、100%）。 $C_9H_{12}NO_2^+$ （ $M+H$ ） $^+$ について計算されたLC-MS： $m/z=166.1$ ；実測値166.1。

30

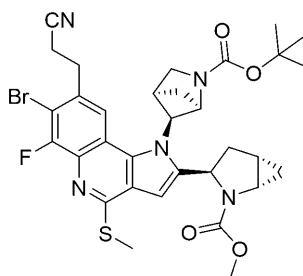
【0551】

ステップ5. tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブロモ-8-（2-シアノエチル）-6-フルオロ-2-（（1S, 3R, 5S）-2-（メトキシカルボニル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-4-（メチルチオ）-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

【化 2 5 5】



10

中間体 5 (1.5 g、2.317 mmol) 及びメチル (1S, 3R, 5S) - 3 - エチニル - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (0.574 g、3.48 mmol) の混合物に、DMF (5.79 ml) 及びトリエチルアミン (0.969 ml、6.95 mmol) を添加し、続いて、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.268 g、0.232 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.441 g、2.317 mmol) を添加した。反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、70℃で2時間撹拌した。次いで、炭酸セシウム (1.510 g、4.63 mmol) を添加し、反応混合物を80℃まで2時間加熱した。反応物を水及び少量の飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで希釈し、Celite のプラグを通して濾過した。濾液層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~60%アセトン) によって精製して、所望の生成物を提供した (924 mg、58%)。C₃₂H₃₆BrFN₅O₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 684.2 / 686.2; 実測値 684.2 / 686.2。

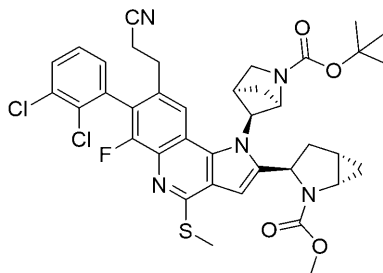
20

【0552】

ステップ 6. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((1S, 3R, 5S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2-c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

30

【化 2 5 6】



40

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - ((1S, 3R, 5S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2-c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (924 mg、1.350 mmol)、(2, 3 - ジクロロフェニル) ボロン酸 (309 mg、1.620 mmol)、フッ化カリウム (235 mg、4.05 m

50

mol)、及びPd-132(96mg、0.135mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(3.60ml)/水(0.900ml)を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で2時間撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~65%アセトン)によって精製して、所望の生成物を提供した。 $C_{38}H_{39}Cl_2FN_5O_4S^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z=750.2/752.2$;実測値750.2/752.2。

【0553】

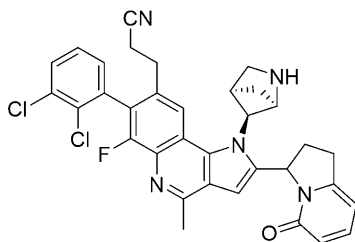
ステップ7.メチル(1S,3R,5S)-3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-4-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート

tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1S,3R,5S)-2-(メトキシカルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(592mg、0.789mmol)、N,N-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミド(436mg、1.577mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(91mg、0.079mmol)、及び3-メチルサリチル酸銅(I)(508mg、2.366mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(1.971ml)を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で3時間撹拌した。反応物を水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液の層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~80%アセトン)によって精製した。精製した生成物を1:1のTFA/DCM(10mL)中に溶解させ、室温で1時間撹拌し、次いで、濃縮した。粗残留物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC(pH2)によって精製して、所望の生成物を提供した。 $C_{40}H_{37}Cl_2FN_7O_3^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z=752.2/754.2$;実測値752.2/754.2。 ^1H NMR(600MHz,DMSO) δ 9.48(s,1H), 9.16(s,1H), 8.47(d,J=7.3Hz,1H), 8.21(s,1H), 8.14(s,1H), 7.85(dd,J=8.1,1.3Hz,1H), 7.83(d,J=8.1Hz,1H), 7.59(t,J=7.9Hz,1H), 7.51(d,J=6.6Hz,1H), 6.82(s,1H), 5.60(s,1H), 5.14(d,J=7.7Hz,1H), 4.89(d,J=4.9Hz,1H), 3.91(s,1H), 3.73(s,3H), 3.54(dd,J=8.1,3.9Hz,2H), 3.43(s,1H), 3.07(s,3H), 3.05(s,3H), 2.96-2.82(m,2H), 2.70(dt,J=15.5,7.1Hz,1H), 2.58(dd,J=12.1,9.1Hz,1H), 2.33(d,J=8.4Hz,1H), 2.11-1.99(bs,1H), 1.61(d,J=8.9Hz,2H), 0.94(dt,J=9.8,5.1Hz,1H), 0.67(s,1H)。

【0554】

実施例31. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-2-(5-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロインドリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

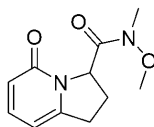
【化 2 5 7】



10

ステップ 1：N-メトキシ-N-メチル-5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-カルボキサミド

【化 2 5 8】



20

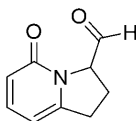
バイアルに、市販の 5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-カルボン酸 (250 mg、1.395 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (204 mg、2.093 mmol)、DMF (7 mL)、及び DIEA (0.675 mL、3.86 mmol) を充填した。反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、次いで、HATU (562 mg、1.479 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、DCM に抽出した。組み合わせた有機画分を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0~20% MeOH) によって精製して、生成物を白色の結晶性固体として得た (0.249 g、80% 収率)。C₁₁H₁₅N₂O₃⁺ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 223.1; 実測値 223.1。

30

【0555】

ステップ 2：5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-カルバルデヒド

【化 2 5 9】



40

N-メトキシ-N-メチル-5-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロインドリジン-3-カルボキサミド (0.25 g) の冷却した (-45°C) THF (11.2 mL) 溶液に、THF (1.34 mL) 中の水素化アルミニウムリチウムの 1 M 溶液を 10 分間にわたって添加した。反応混合物を、-45°C で 30 分間、0°C で 90 分間攪拌し、次いで、-45°C まで冷却し、水 (1.0 mL) 中の硫酸水素カリウム (0.305 g) の溶液

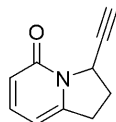
50

を添加した。混合物を室温まで加温し、濾過し、濃縮した。粗物質をさらに精製することなく次のステップに移した（0.2 g、100%収率）。 $C_9H_{10}NO_2$ （M+H）⁺について計算されたLCMS： $m/z = 164.1$ ；実測値164.1。

【0556】

ステップ3：3-エチニル-2,3-ジヒドロインドリジン-5（1H）-オン

【化260】



10

メタノール（6.6 ml）中の5-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロインドリジン-3-カルバルデヒド（0.215 g、1.32 mmol）の冷却した（0℃）溶液に、炭酸カリウム（0.364 g、2.64 mmol）、続いて、ジメチル（1-ジアゾ-2-オキソプロピル）ホスホネート（0.217 ml、1.45 mmol）を添加した。反応溶液を0℃で2時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、DCMで抽出した。組み合わせた有機画分を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、濃縮した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM中0～20% MeOH）によって精製して、所望の生成物を得た（0.114 g、54%収率）。 $C_{10}H_{10}NO$ （M+H）⁺について計算されたLCMS： $m/z = 160.1$ ；実測値160.1

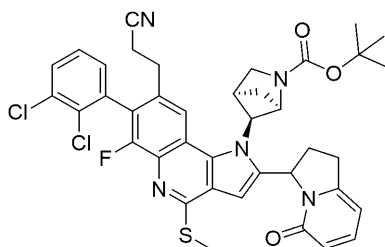
20

【0557】

ステップ4. tert-ブチル（1R,4R,5S）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2,3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-（メチルチオ）-2-（5-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロインドリジン-3-イル）-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化261】

30



40

2-（トリメチルシリル）エチル（R）-2-エチニルピロリジン-1-カルボキシレートに取って代わる3-エチニル-2,3-ジヒドロインドリジン-5（1H）-オンを用いて、中間体18に類似する様式で、この化合物を調製した。 $C_{39}H_{37}Cl_2FN_5O_3S^+$ （M+H）⁺について計算されたLCMS： $m/z = 744.2$ ／746.2；実測値744.2／746.2。

【0558】

ステップ5. 3-（1-（（1R,4R,5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-7-（2,3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-メチル-2-（5-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロインドリジン-3-イル）-1H-ピ

50

ロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル

0℃でのDCM (0.269 mL) 中のtert-ブチル (1R, 4R, 5S) -5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-2-(5-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロインドリジン-3-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (20 mg, 0.027 mmol) の溶液に、m-CPBA (7.22 mg, 0.032 mmol) を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をTHF (0.8 mL) 中に溶解させ、0℃まで冷却した。臭化メチルマグネシウム (ジエチルエーテル中3M, 8.95 μL, 0.027 mmol) を滴加し、反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を1:1のDCM/TFA (1 mL) で15分間静置し、次いで、MeOHで希釈し、分取HPLC (pH 2) によって精製して、所望の生成物を提供した。 $C_{34}H_{29}Cl_2FN_5O^+ (M+H)^+$ について計算されたLCMS: $m/z = 612.2 / 614.2$; 実測値 $612.2 / 614.2$ 。単一の異性体を精製後に単離した。ピロール2位での立体化学は決定されなかった。

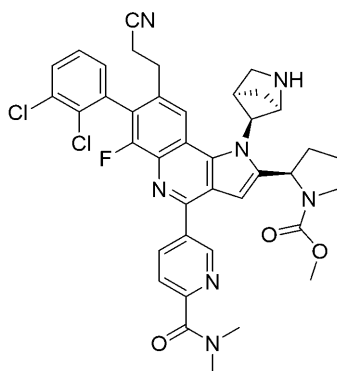
10

【0559】

実施例32. メチル (2R) -2-(1-((1R, 4R, 5S) -2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-4-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート

20

【化262】



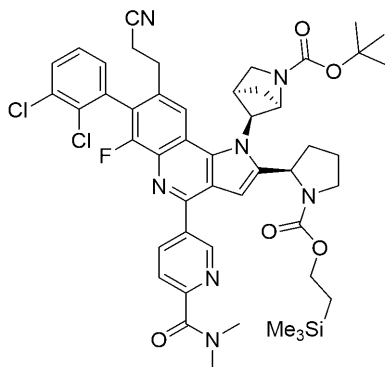
30

ステップ1. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) -5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-4-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-((R) -1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

【化 2 6 3】



10

中間体 18 (416 mg、0.504 mmol)、N, N-ジメチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミド (279 mg、1.009 mmol)、テラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (58.3 mg、0.050 mmol)、及び 3-メチルサリチル酸銅(I) (325 mg、1.513 mmol) の混合物に、1, 4-ジオキサン (2.5 ml) を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で一晩攪拌した。反応物を、水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 0~7% MeOH) によって精製して、所望の生成物を提供した (465 mg、99%)。C₄₈H₅₅Cl₂FN₇O₅Si⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 926.3 / 928.3; 実測値 926.3 / 928.3。

20

【0560】

ステップ 2. メチル (2R) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル) - 6-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

30

THF (2.5 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル) - 6-フルオロ-2 - ((R) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (465 mg、0.502 mmol) の溶液に、TBAF (THF 中に 1M、602 µl、0.602 mmol) を添加し、反応混合物を 65℃まで1時間加熱し、次いで、0℃まで冷却した。反応混合物に、トリエチルアミン (210 µl、1.506 mmol) 及びクロロギ酸メチル (58.3 µl、0.753 mmol) を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% アセトン) によって精製し、所望の中間体を提供した。これを 1:1 の TFA / DCM (1 mL) で15分間静置させ、次いで、MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH 2) によって精製して、所望の生成物を提供した。C₃₉H₃₇Cl₂FN₇O₃⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 740.2 / 742.2; 実測値 740.2 / 742.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.79 - 9.61 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47

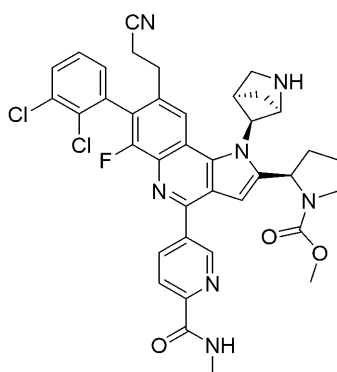
40

50

(t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.31 – 8.08 (m, 2H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.17 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 13.3, 5.7$ Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.72 – 3.60 (m, 4H), 3.52 – 3.38 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.71 (dt, $J = 15.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 2H).

【0561】

実施例 33. メチル (2R) – 2 – (1 – ((1R, 4R, 5S) – 2 – アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン – 5 – イル) – 8 – (2 – シアノエチル) – 7 – (2, 3 – ジクロロフェニル) – 6 – フルオロ – 4 – (6 – (メチルカルバモイル) ピリジン – 3 – イル) – 1H – ピロロ [3, 2 – c] キノリン – 2 – イル) ピロリジン – 1 – カルボキシレート [化 264]

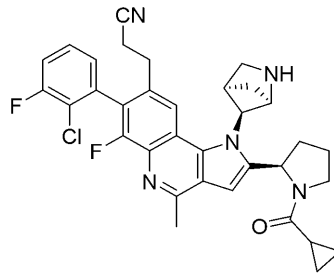


ステップ 2 で N, N – ジメチル – 5 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) ピコリンアミド に取って代わる N – メチル – 5 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) ピコリンアミド を用いて、実施例 32 に類似した様式で、この化合物を調製した。C₃₈H₃₅Cl₂FN₇O₃⁺ (M+H)⁺ について計算された LC – MS : m/z = 726.2 / 728.2 ; 実測値 726.2 / 728.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.70 (m, 5H), 3.47 (q, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.08 (s, 5H), 2.88 (dq, $J = 12.7, 5.6$ Hz, 2H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

【0562】

実施例 34. 3 – (1 – ((1R, 4R, 5S) – 2 – アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン – 5 – イル) – 7 – (2 – クロロ – 3 – フルオロフェニル) – 2 – ((R) – 1 – (シクロプロパンカルボニル) ピロリジン – 2 – イル) – 6 – フルオロ – 4 – メチル – 1H – ピロロ [3, 2 – c] キノリン – 8 – イル) プロパンニトリル

【化 2 6 5】

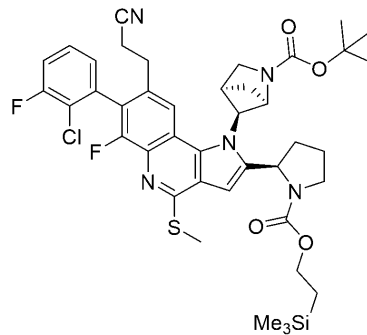


10

ステップ 1. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

【化 2 6 6】

20



30

ステップ 2 で (2, 3 - ジクロロフェニル) ボロン酸に取って代わる (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ボロン酸を用いて、中間体 18 に類似した様式で、この化合物を調製した。C₄₁H₄₉ClF₂N₅O₄SSi⁺ (M + H)⁺ について計算された LC - MS : m/z = 808. 2 ; 実測値 808. 2。

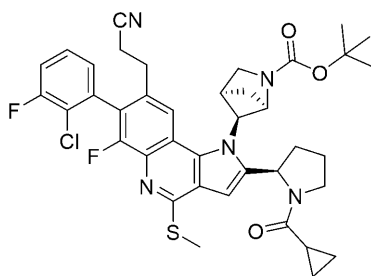
【0 5 6 3】

ステップ 2. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 2 - ((R) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

40

50

【化 2 6 7】



10

THF (2.7 mL) 中の *tert*-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (434 mg, 0.537 mmol) の溶液に、TBAF (THF 中 1 M, 644 μ l, 0.644 mmol) を添加し、反応混合物を 65 °C で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、トリエチルアミン (224 μ l, 1.610 mmol) 及び塩化シクロプロパンカルボニル (48.8 μ l, 0.537 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で 30 分間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 30 ~ 100 % アセトン) によって精製して、所望の生成物を提供した (335 mg, 85 %)。 $C_{39}H_{41}ClF_2N_5O_3S^+$ (M+H) $^+$ について計算された LC-MS: m/z = 732.2; 実測値 732.2。

20

【0564】

ステップ 3. 3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル

30

0 °C での DCM (2.287 mL) 中の *tert*-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 2 - ((R) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (335 mg, 0.457 mmol) の溶液に、*m*-CPBA (103 mg, 0.595 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、DCM で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物に、THF (2.5 mL) を添加し、混合物を 0 °C まで冷却した。臭化メチルマグネシウム (ジエチルエーテル中 3 M, 305 μ l, 0.915 mmol) を滴加し、反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌させ、次いで、飽和含水塩化アンモニウムでクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を DCM / TFA (1 : 1, 2 mL) 中に溶解させ、次いで、室温で 30 分間攪拌し、MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH 10、次いで pH 2) によって精製して、所望の生成物を提供した。 $C_{34}H_{33}ClF_2N_5O^+$ (M+H) $^+$ について計算された LC-MS: m/z = 600.2; 実測値 600.2。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.39 - 4.20

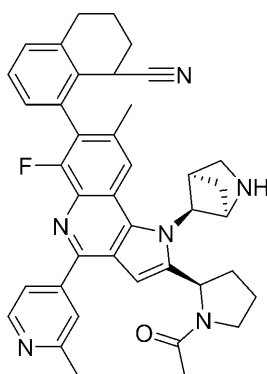
40

50

(m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.59 – 3.46 (m, 2H), 2.87 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82 – 2.69 (m, 7H), 2.30 (s, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 1H), 0.81 (m, 4H).
【0565】

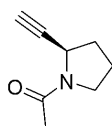
実施例35. 8-(2-((R)-1-アセチルピロリジン-2-イル)-1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-8-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリル
【化268】

10



20

ステップ1. (R)-1-(2-エチニルピロリジン-1-イル)エタン-1-オン
【化269】



30

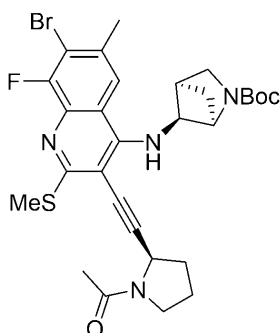
無水酢酸(1.72ml、18.2mmol)を、DCM(20ml)中の(R)-2-エチニルピロリジン塩酸塩(2g、15.2mmol)及びトリエチルアミン(4.66ml、33.4mmol)の溶液に0℃で滴加し、結果として生じる混合物を0℃で30分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1N HCl、1N NaOH、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。 $C_8H_{12}NO(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 138.2$; 実測値138.2。
【0566】

40

ステップ2. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((3-((R)-1-アセチルピロリジン-2-イル)エチニル)-7-ブromo-8-フルオロ-6-メチル-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

50

【化 2 7 0】



10

DMF (15 ml) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - ((7-ブロモ-8-フルオロ-3-ヨード-6-メチル-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル)アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (中間体 7、700 mg、1.151 mmol)、(R)-1-(2-エチルピロリジン-1-イル)エタン-1-オン (316 mg、2.301 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム (II) (162 mg、0.230 mmol)、ヨウ化銅 (I) (219 mg、1.151 mmol)、及び DIPEA (2.010 ml、11.51 mmol) の混合物を、70 °C で 2 時間撹拌した。完了時に、反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、その後、水 (3 回) 及びブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の勾配 0 ~ 100 % の酢酸エチルで溶出する) で精製して、生成物を生じた (700 mg、98 % 収率)。C₂₉H₃₅BrFN₄O₃S (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 617.2 ; 実測値 617.1。

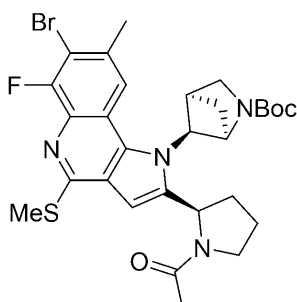
20

【0567】

ステップ 3. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (2 - ((R) - 1 - アセチルピロリジン-2-イル) - 7-ブロモ-8-フルオロ-6-メチル-4-(メチルチオ) - 1*H*-ピロロ [3,2-*c*] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

30

【化 2 7 1】



40

DMF (12 ml) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - ((3 - ((R) - 1 - アセチルピロリジン-2-イル) エチニル) - 7-ブロモ-8-フルオロ-6-メチル-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル)アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (600 mg、0.972 mmol) 及び Cs₂CO₃ (950 mg、2.91 mmol) の混合物を、100 °C で 1 時間撹拌した。室

50

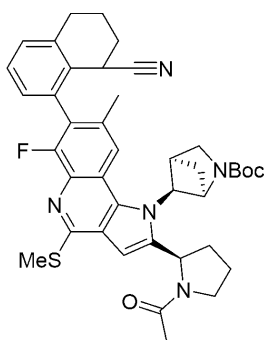
温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その後、水（３回）及びブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物（６００ｍｇ、１００％収率）を生じ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 $C_{29}H_{35}BrFN_4O_3S$ （ $M+H$ ） $^{+}$ について計算されたLC-MS： m/z ＝６１７．２；実測値６１７．１。

【０５６８】

ステップ４．*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピロリジン－２－イル）－７－（８－シアノ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－８－メチル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート

10

【化２７２】



20

ジオキサン（５ｍｌ）及び水（１ｍｌ）中の*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピロリジン－２－イル）－７－ブromo－６－フルオロ－８－メチル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート（１２５ｍｇ、０．２０２ｍｍol）、ビス（ジ-*tert*-ブチル（４-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）（４３．０ｍｇ、０．０６１ｍｍol）、８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２-ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，４-テトラヒドロナフタレン－１－カルボニトリル（１７２ｍｇ、０．６０７ｍｍol）、及び K_3PO_4 （１２９ｍｇ、０．６０７ｍｍol）の混合物を、１００℃で１時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、溶媒を真空中で除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の勾配０～１００％の酢酸エチルで溶出する）によって精製して、所望の生成物を生じた（１００ｍｇ、７１％収率）。 $C_{40}H_{45}FN_5O_3S$ （ $M+H$ ） $^{+}$ について計算されたLC-MS： m/z ＝６９４．３；実測値６９４．３。

30

【０５６９】

ステップ５：８－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピロリジン－２－イル）－１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－６－フルオロ－８－メチル－４－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－７－イル）－１，２，３，４-テトラヒドロナフタレン－１－カルボニトリル

40

ジオキサン（５ｍｌ）中の*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（２－（（Ｒ）－１－アセチルピロリジン－２－イル）－７－（８－シアノ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－８－メチル－４－（メチルチオ）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１４４ｍｍol）、２－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２-ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（９５ｍｇ、０．４３２ｍｍol）、３-メチルサリチル酸銅（I）（１１１ｍｇ、０．５１

50

9 mmol)、及びPd(PPh₃)₄ (50.0 mg、0.043 mmol)の混合物を、105℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を、Celiteを通して濾過し、濾液を、真空中で濃縮した。残留物を、TFA (2 mL) 及びDCM (2 mL) 中に溶解させ、室温で30分間攪拌した。反応混合物をCH₃CNで希釈し、次いで、これを分取LCMS (XBridge C18カラム、60 mL/分の流速で0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出する) によって精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態のTFA塩として得た。

ジアステレオマー1. ピーク1. C₄₀H₄₀FN₆O (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 639.3; 実測値639.3。

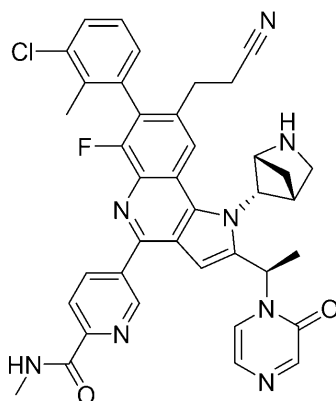
ジアステレオマー2. ピーク2. C₄₀H₄₀FN₆O (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 639.3; 実測値639.3。これは、所望のピークである。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.62 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.96 (dt, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.55 (td, J = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 3.06 – 2.87 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.41 – 2.35 (m, 4H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 – 2.09 (m, 1H) 2.05 – 1.78 (m, 5H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。

ジアステレオマー3. ピーク3. C₄₀H₄₀FN₆O (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 639.3; 実測値639.3。

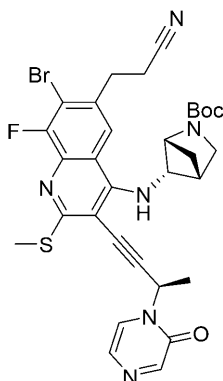
【0570】

実施例36: 5-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-イル)-N-メチルピコリンアミド
【化273】



ステップ1: tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((7-ブロモ-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-(メチルチオ)-3-((R)-3-(2-オキソ

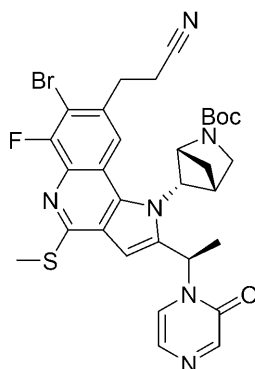
10



20

30

【化 2 7 5】



40

50

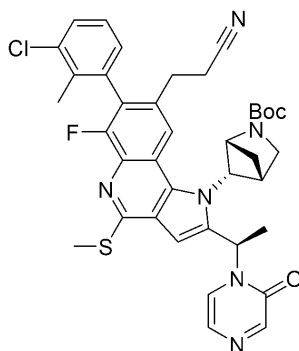
DMA (6.0 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-2 - (メチルチオ) - 3 - ((R) - 3 - (2-オキソピラジン-1 (2*H*) - イル) ブト-1-イン-1-イル) キノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (2.00 g、3.00 mmol) 及び炭酸セシウム (2.93 g、9.00 mmol) の混合物を、100℃で0.5時間加熱した。完了すると、反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ。水層をEAで抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た。C₃₁H₃₃BrFN₆O₃S (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 667.1; 実測値 667.2。

10

【0572】

ステップ3: *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7 - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - (2-オキソピラジン-1 (2*H*) - イル) エチル) - 1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化276】



20

30

ジオキサン (1.2 mL) 及び水 (0.12 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - (2-オキソピラジン-1 (2*H*) - イル) エチル) - 1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (173 mg、0.26 mmol)、(3-クロロ-2-メチルフェニル) ボロン酸 (88 mg、0.52 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (45 mg、0.039 mmol)、リン酸カリウム (220 mg、1.04 mmol) の混合物を、N₂ でスパージし、100℃で2時間加熱した。完了すると、反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ。水層をEAで抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た。C₃₈H₃₉ClFN₆O₃S (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 713.2; 実測値 713.3。

40

【0573】

ステップ4: 5 - (1 - ((1*R*, 4*R*, 5*S*) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-2 - ((R) - 1 - (2-オキソピラジン-1 (2*H*) - イル) エチル) - 1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-4-イル) - N-メチルピコリンアミド

ジオキサン (0.35 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7 - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - (2-オキソピラジン-1 (2*H*) - イル) エチル

50

)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(50mg、0.070mmol)、N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミド(74mg、0.28mmol)、テラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(41mg、0.035mmol)、3-メチルサリチル酸銅(I)(68mg、0.32mmol)を、N₂でスパージし、120℃まで1時間加熱した。完了すると、反応混合物を、Celiteを通して濾過し、濃縮した。残留物に、1滴のMeCN及びジオキサン溶液中の2M HCl(2mL)を添加した。混合物を30分間攪拌し、分取HPLC(pH2)によって精製した。表題化合物を一对のアトロプ異性体として単離した。¹H NMRを2つのアトロプ異性体の混合物のTFA塩について収集した。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51(br, 2H), 9.31(dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 9.08(dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 8.90(m, 1H), 8.88(m, 1H), 8.68(td, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.47(td, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.34(br, 2H), 8.31(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.25-8.16(m, 5H), 7.98(m, 1H), 7.65-7.60(m, 2H), 7.58(dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.52(d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.47-7.39(m, 2H), 7.36-7.29(m, 2H), 7.26(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01-6.91(m, 1H), 6.40(dd, J = 10.5 Hz, 1H), 6.30(m, 1H), 6.09(m, 1H), 5.74(m, 1H), 5.26(m, 1H), 5.16(m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.40(m, 2H), 3.04(m, 2H), 2.89-2.63(m, 12H), 2.18(m, 3H), 2.13(m, 2H), 2.06(m, 3H) 1.85(m, 3H), 1.79(m, 3H), 1.52(d, J = 9.2 Hz, 2H)。

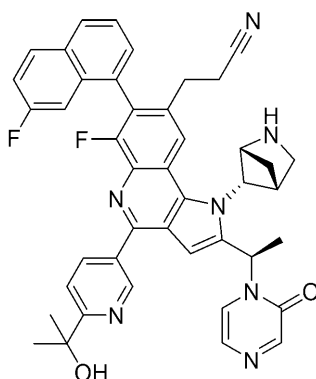
アトロプ異性体1. ピーク1. C₃₉H₃₅ClFN₈O₂ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=701.3;実測値701.2。

アトロプ異性体2. ピーク2. C₃₉H₃₅ClFN₈O₂ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=701.3;実測値701.2。

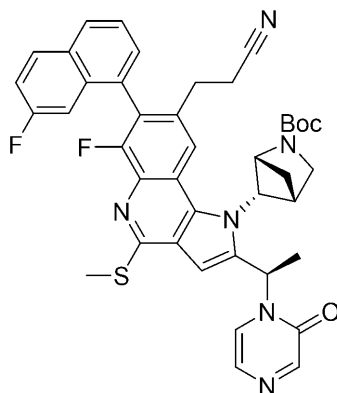
【0574】

実施例37: 3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

【化277】



ステップ1: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) エチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート
【化278】



10

20

(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) ボロン酸の代わりに 2 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランを使用して、実施例 36、ステップ 3 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₄₁H₃₉F₂N₆O₃S (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 733.3; 実測値 733.2。

【0575】

ステップ2: 3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) エチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル

30

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) エチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレートの代わりに tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) エチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート、N - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピコリンアミドの代わりに 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (2 - ((トリメチルシリル) オキシ) プロパン - 2 - イル) ピリジンを使用して、実施例 36、ステップ 4 に記載される手順に従って、この化合物を調製した。表題化合物を 2 つのアトロプ異性体の混合物として単離した。C₄₃H₃₈F₂N₇O₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 722.3; 実測値 722.2。¹H NMR を 2 つのアトロプ異性体の混合物の TFA 塩について収集した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (br, 2H), 9.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.19 (br, 2H), 9.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.35 - 8.15 (m, 7H), 8.08 (m, 1H),

40

50

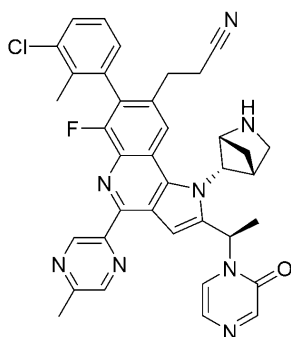
7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76–7.65 (m, 4H), 7.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.58–7.49 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.06–6.94 (m, 1H), 6.88 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.38–5.24 (m, 1H), 5.18 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.15–4.95 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.95–3.80 (m, 1H), 3.59 (br, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.95–2.66 (m, 8H), 2.16 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.80 (m, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).

10

【0576】

実施例38：3-（1-（（1R, 4R, 5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-7-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-6-フルオロ-4-（5-メチルピラジン-2-イル）-2-（（R）-1-（2-オキソピラジン-1（2H）-イル）エチル）-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル）プロパンニトリル【化279】

20



30

N-メチル-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピコリンアミドの代わりに2-メチル-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピラジンを使用して、実施例36、ステップ4に記載される手順に従って、この化合物を調製した。表題化合物を一对のアトロプ異性体として単離した。

アトロプ異性体1．ピーク1． $C_{37}H_{33}ClFN_8O$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS：m/z = 659.2；実測値659.2。

アトロプ異性体2．ピーク2． $C_{37}H_{33}ClFN_8O$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS：m/z = 659.2；実測値659.2。

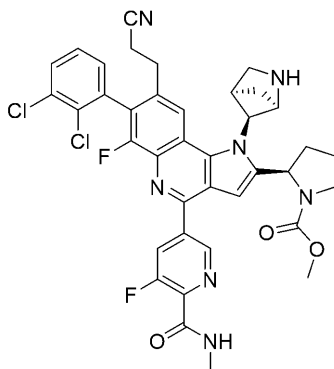
40

【0577】

実施例39．メチル（2R）-2-（1-（（1R, 4R, 5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-8-（2-シアノエチル）-7-（2, 3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-（5-フルオロ-6-（メチルカルバモイル）ピリジン-3-イル）-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート

50

【化 2 8 0】

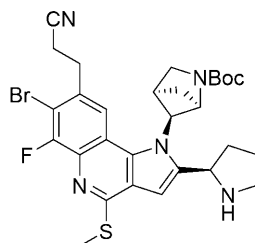


10

ステップ1. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

20

【化 2 8 1】



30

DMF (37.1 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7 - ブロモ - 6 - (2 - シアノエチル) - 8 - フルオロ - 2 - (メチルチオ) - 3 - ((R) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) エチニル) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (5.63 g, 7.42 mmol, 実施例 28、ステップ 1) の溶液に、炭酸セシウム (7.25 g, 22.26 mmol) を添加し、反応混合物を 90℃ まで 2 時間加熱した。LCMS によって観察される完全な環化時に、フッ化セシウム (4.51 g, 29.7 mmol) を添加し、反応混合物を 90℃ まで加熱した。3 時間後、反応物を DCM 及び 5% LiCl 水溶液で希釈した。有機物を、5% LiCl 水溶液、次いで、ブラインで 3 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質をさらに精製することなく進めた。C₂₉H₃₄BrFN₅O₂S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 614.2 / 616.2; 実測値 614.2 / 616.2。

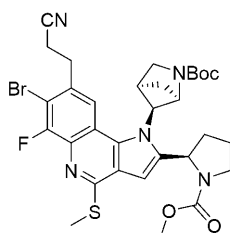
40

【0578】

ステップ2. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

50

【化 2 8 2】



10

0℃でのTHF（20.3ml）中のtert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブromo-8-（2-シアノエチル）-6-フルオロ-4-（メチルチオ）-2-（（R）-ピロリジン-2-イル）-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（2.5g、4.07mmol）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（4.26ml、24.4mmol）、及びカルボノクロリジン酸メチル（0.63ml、8.14mmol）を添加した。反応溶液を、室温で30分間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、0～60%のアセトン／ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。C₃₁H₃₆BrFN₅O₄S⁺（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 672.2 / 674.2；実測値672.1 / 674.1。

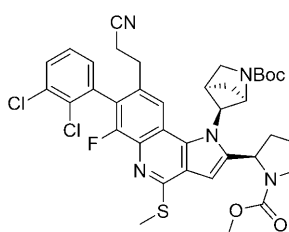
20

【0579】

ステップ3. tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2,3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-2-（（R）-1-（メトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル）-4-（メチルチオ）-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 2 8 3】

30



tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブromo-8-（2-シアノエチル）-6-フルオロ-2-（（R）-1-（メトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル）-4-（メチルチオ）-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（2.03g、3.02mmol）、（2,3-ジクロロフェニル）ボロン酸（1.15g、6.04mmol）、フッ化カリウム（0.526g、9.05mmol）、及びPd-132（214mg、0.302mmol）の混合物に、1,4-ジオキサン（12.1ml）／水（3.02ml）を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で1時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（0～80%アセトン／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を提供した（1.90g、85%）。C₃₇H₃₉Cl₂FN

40

50

$5\text{O}_4\text{S}^+(\text{M}+\text{H})^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 738.2 / 740.2$ ；実測値 $738.1 / 740.1$ 。

【0580】

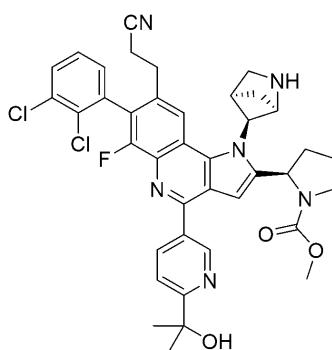
ステップ4．メチル(2R)−2−(1−((1R, 4R, 5S)−2−アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン−5−イル)−8−(2−シアノエチル)−7−(2, 3−ジクロロフェニル)−6−フルオロ−4−(5−フルオロ−6−(メチルカルバモイル)ピリジン−3−イル)−1H−ピロロ[3, 2−c]キノリン−2−イル)ピロリジン−1−カルボキシレート

tert−ブチル(1R, 4R, 5S)−5−(8−(2−シアノエチル)−7−(2, 3−ジクロロフェニル)−6−フルオロ−2−((R)−1−(メトキシカルボニル)ピロリジン−2−イル)−4−(メチルチオ)−1H−ピロロ[3, 2−c]キノリン−1−イル)−2−アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン−2−カルボキシレート(20 mg、0.027 mmol)、中間体21(27 mg、0.135 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3.1 mg、2.71 μmol)、及び3−メチルサリチル酸銅(I)(17 mg、0.081 mmol)の混合物に、1, 4−ジオキサン(0.22 mL)を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で一晩撹拌した。反応混合物を、水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を1：1のTFA／DCM(1 mL)中で30分間撹拌し、次いで、濃縮した。所望の生成物を分取HPLC(pH2)によって精製した。 $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3^+(\text{M}+\text{H})^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 744.2 / 746.2$ ；実測値 $744.1 / 746.1$ 。

【0581】

実施例40．メチル(2R)−2−(1−((1R, 4R, 5S)−2−アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン−5−イル)−8−(2−シアノエチル)−7−(2, 3−ジクロロフェニル)−6−フルオロ−4−(6−(2−ヒドロキシプロパン−2−イル)ピリジン−3−イル)−1H−ピロロ[3, 2−c]キノリン−2−イル)ピロリジン−1−カルボキシレート

【化284】



ステップ1．tert−ブチル(1R, 4R, 5S)−5−(8−(2−シアノエチル)−7−(2, 3−ジクロロフェニル)−6−フルオロ−4−(6−(2−ヒドロキシプロパン−2−イル)ピリジン−3−イル)−2−((R)−1−(2−(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン−2−イル)−1H−ピロロ[3, 2−c]キノリン−1−イル)−2−アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン−2−カルボキシレート

10

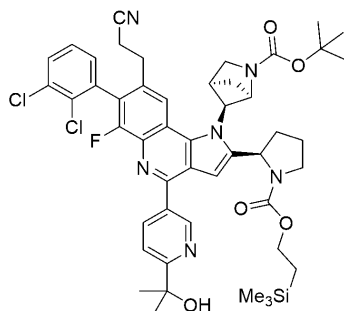
20

30

40

50

【化 2 8 5】



10

中間体 18 (380 mg、0.46 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2-(2-(2-(トリメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)ピリジン(232 mg、0.69 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(53 mg、0.046 mmol)、及び 3-メチルサリチル酸銅(I)(297 mg、1.38 mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(3.7 ml)を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で一晩撹拌した。反応物を、水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(0~7% MeOH/DCM)によって精製して、所望の生成物を提供した。 $C_{48}H_{56}Cl_2FN_6O_5Si^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 913.3/915.3$; 実測値 913.4/915.3。

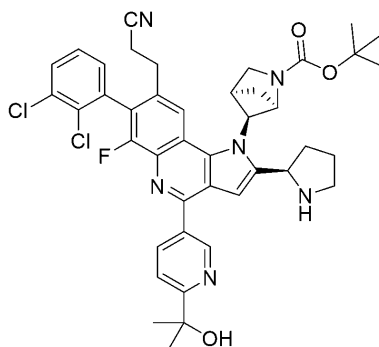
20

【0582】

ステップ 2. tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((R)-ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサ-2-カルボキシレート

30

【化 2 8 6】



40

DMF(1.67 ml)中のtert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((R)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[

50

3, 2-c] キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (306 mg、0.34 mmol) の溶液に、フッ化セシウム (203 mg、1.34 mmol) を添加し、反応混合物を 90 °C まで加熱した。1 時間後、反応物を DCM 及び 5 % LiCl 水溶液で希釈した。有機物を、5 % LiCl 水溶液、次いで、ブラインで 3 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質をさらに精製することなく進めた。C₄₂H₄₄Cl₂FN₆O₃⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 769.3 / 771.3; 実測値 769.3 / 771.3。

【0583】

ステップ 3. メチル (2R)-2-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

10

0 °C まで冷却した THF (0.16 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((R)-ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (25 mg、0.032 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.045 ml、0.325 mmol) 及びカルボノクロリジン酸メチル (3.76 µl、0.049 mmol) を添加した。反応溶液を、室温で 30 分間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を 1:1 の TFA / DCM (1 ml) 中で 30 分間攪拌し、次いで、濃縮した。所望の生成物を分取 HPLC (pH 2) によって精製した。C₃₉H₃₈Cl₂FN₆O₃⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 727.2 / 729.2; 実測値 727.3 / 729.3。1H NMR (TFA 塩、600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 - 9.40 (m, 1H), 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 15.7, 6.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 5H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 2H), 1.57 (s, 6H)。

20

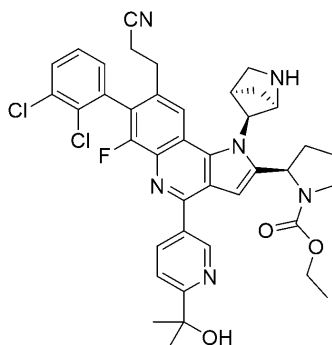
30

【0584】

実施例 41. エチル (2R)-2-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

40

【化 2 8 7】



10

ステップ3でカルボノクロリジン酸メチルに取って代わるカルボノクロリジン酸エチルを用いて、実施例40に類似した様式で、この化合物を調製した。 $C_{40}H_{40}Cl_2FN_6O_3^+ (M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 741.3 / 743.2$ ；実測値 $741.4 / 743.4$ 。 ^1H NMR (TFA塩、回転異性体、600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 – 9.26 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 – 8.39 (m, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 2H), 7.97 (dd, $J = 10.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 2H), 4.22 – 4.05 (m, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.55 – 3.37 (m, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H)。

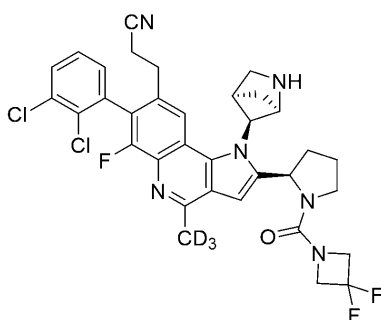
20

30

【0585】

実施例42. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-2-((R)-1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-6-フルオロ-4-(メチル- d_3)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

【化 2 8 8】

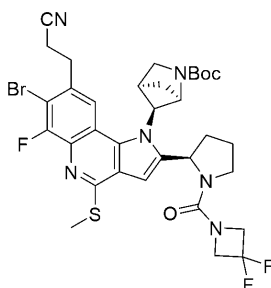


40

50

ステップ１．*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－（（Ｒ）－１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－カルボニル）ピロリジン－２－イル）－６－フルオロ－４－（メチルチオ）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート

【化２８９】



10

０℃でのＴＨＦ（１２．３ｍｌ）中の*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－６－フルオロ－４－（メチルチオ）－２－（（Ｒ）－ピロリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート（１．５１ｇ、２．４６ｍｍｏｌ、実施例３９、ステップ１）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．２９ｍｌ、７．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（０．２９２ｇ、０．９８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間攪拌し、その時点で、３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（０．３８２ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．２９ｍｌ、７．３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で３０分間攪拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を、０～７０％アセトン／ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。Ｃ₃₃Ｈ₃₇ＢｒＦ₃Ｎ₆Ｏ₃Ｓ⁺（Ｍ＋Ｈ）⁺について計算されたＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝７３３．２／７３５．２；実測値７３３．１／７３５．１。

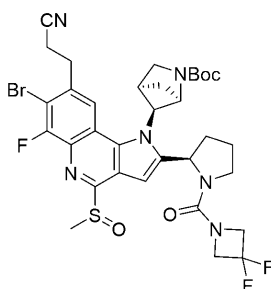
20

30

【０５８６】

ステップ２．*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－（（Ｒ）－１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－カルボニル）ピロリジン－２－イル）－６－フルオロ－４－（メチルスルフィニル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート

【化２９０】



40

50

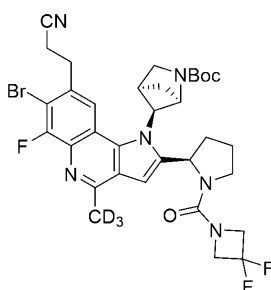
0℃での酢酸エチル（30.5 mL）中のtert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブロモ-8-（2-シアノエチル）-2-（（R）-1-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）ピロリジン-2-イル）-6-フルオロ-4-（メチルチオ）-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（1.12 g、1.53 mmol）の溶液に、m-CPBA（0.790 g、2.29 mmol）を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を、追加の精製を行うことなく進めた。 $C_{33}H_{37}BrF_3N_6O_4S^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 749.2 / 751.2$ ；実測値749.2 / 751.1。

10

【0587】

ステップ3. tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブロモ-8-（2-シアノエチル）-2-（（R）-1-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）ピロリジン-2-イル）-6-フルオロ-4-（メチル-d₃）-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化291】



20

0℃でのTHF（7.6 mL）中のtert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブロモ-8-（2-シアノエチル）-2-（（R）-1-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）ピロリジン-2-イル）-6-フルオロ-4-（メチルスルフィニル）-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（1.14 g、1.52 mmol）の溶液に、（メチル-d₃）ヨウ化マグネシウム（ジエチルエーテル中1M、1.98 mL、1.98 mmol）を滴加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。追加の当量の（メチル-d₃）ヨウ化マグネシウム溶液を添加した。30分後、完全な出発物質変換が観察され、反応物を飽和含水塩化アンモニウムでクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、0～70%酢酸エチル／ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。 $C_{33}H_{34}D_3BrF_3N_6O_3^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 704.2 / 706.2$ ；実測値704.2 / 706.2。

30

【0588】

ステップ4. 3-（1-（（1R, 4R, 5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-7-（2,3-ジクロロフェニル）-2-（（R）-1-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）ピロリジン-2-イル）-6-フルオロ-4-（メチル-d₃）-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル）プロパンニトリル

tert-ブチル（1R, 4R, 5S）-5-（7-ブロモ-8-（2-シアノエチル）-2-（（R）-1-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）ピロリジン

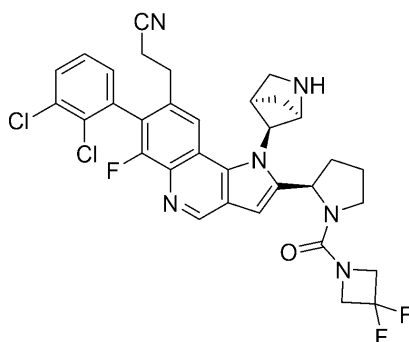
50

-2-イル)-6-フルオロ-4-(メチル-d₃)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(0.150g、0.213mmol)、(2,3-ジクロロフェニル)ボロン酸(0.081g、0.426mmol)、フッ化カリウム(0.037g、0.639mmol)、及びPd-132(15mg、0.021mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(0.85ml)/水(0.21ml)を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で2時間撹拌した。反応混合物を、酢酸エチル及びSiliamet S Thiol官能化シリカゲル(Silicycle、PN R51030B、200mg)で希釈し、次いで、室温で5分間撹拌した。スラリーを、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液を水で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を分取HPLC(pH10)によって単離した。E Z-2蒸発器による濃縮後、生成物を1:1のTFA/DCM(3ml)中で30分間撹拌し、次いで、濃縮した。所望の生成物を分取HPLC(pH2)によって精製した。C₃₄H₂₉D₃Cl₂F₃N₆O⁺(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=670.2/672.2;実測値670.3/672.3。¹H NMR(TFA塩、600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48-9.37(m, 1H), 8.23-8.11(m, 2H), 7.86(dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.59(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.47(dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 5.64-5.57(m, 1H), 5.29-5.22(m, 1H), 4.87(d, J=6.0 Hz, 1H), 4.60-4.48(m, 4H), 4.00-3.94(m, 1H), 3.82-3.75(m, 1H), 3.65-3.57(m, 1H), 3.47-3.38(m, 2H), 3.09-3.01(m, 1H), 2.92-2.81(m, 2H), 2.72-2.63(m, 1H), 2.37-2.27(m, 2H), 1.98-1.90(m, 1H), 1.78-1.67(m, 2H), 1.62-1.57(m, 1H).

【0589】

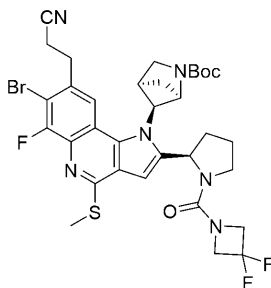
実施例43. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-2-((R)-1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-6-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

【化292】



ステップ1. tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-2-((R)-1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 2 9 3】



10

DMF (14.8 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-2-((*R*)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート (2.24 g、2.95 mmol、実施例 39、ステップ 1) の溶液に、フッ化セシウム (1.79 g、11.8 mmol) を添加し、反応混合物を 90 °C まで 1 時間加熱した。次いで、反応溶液を DCM 及び 5% LiCl 水溶液で希釈した。有機物を、5% LiCl 水溶液、次いで、ブラインで 3 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物を THF (14.8 mL) 中に溶解させ、0 °C まで冷却した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.55 mL、8.86 mmol) を添加し、続いて、トリホスゲン (0.350 g、1.18 mmol) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、3, 3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (0.459 g、3.54 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.55 mL、8.86 mmol) を添加し、反応混合物を 50 °C で 30 分間攪拌した。次いで、完了時に、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を、0~70% アセトン/ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製した。C₃₃H₃₇BrF₃N₆O₃S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 733.2 / 735.2; 実測値 733.1 / 735.1。

20

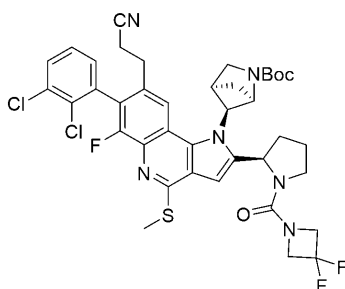
30

【0590】

ステップ 2. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-2-((*R*)-1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 2 9 4】

40



50

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-2 - ((R) - 1 - (メトキシカルボニル) ピロリジン-2-イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレートに取って代わる tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) ピロリジン-2-イル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレートを用いて、実施例 39、ステップ 3 に類似した様式で、この化合物を調製した。C₃₉H₄₀Cl₂F₃N₆O₃S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 799.2 / 801.2; 実測値 799.2 / 801.2。

10

【0591】

ステップ 3. 3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) ピロリジン-2-イル) - 6-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル

0℃での酢酸エチル (0.75 mL) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) ピロリジン-2-イル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (30 mg, 0.038 mmol) の溶液に、m-CPBA (32 mg, 0.094 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、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て濃縮した。残留物を酢酸 (0.75 mL) 中に溶解させ、亜鉛 (30 mg, 0.459 mmol) を添加した。混合物を 70℃まで 16 時間加熱した。反応混合物を DCM で希釈し、Celite プラグを通して濾過し、濃縮した。粗生成物を 1:1 の TFA / DCM (1 mL) 中で 30 分間攪拌し、次いで、濃縮した。所望の生成物を分取 HPLC (pH 2) によって精製した。C₃₃H₃₀Cl₂F₃N₆O⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 653.2 / 655.2; 実測値 653.2 / 655.1。

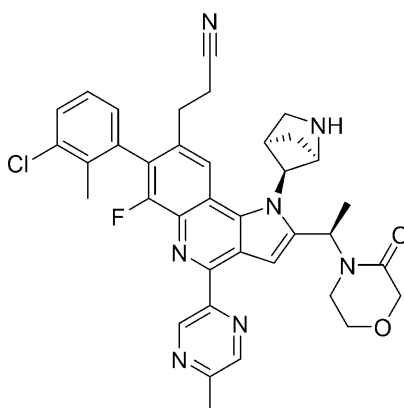
20

30

【0592】

実施例 44: 3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (3-クロロ-2-メチルフェニル) - 6-フルオロ-4 - (5-メチルピラジン-2-イル) - 2 - ((R) - 1 - (3-オキソモルホリノ) エチル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル

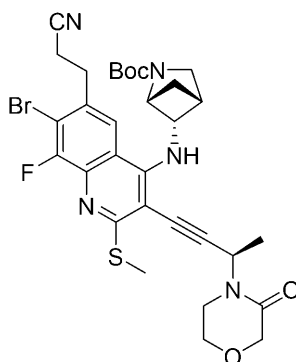
【化 295】



40

50

ステップ1: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブロモ-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-2 - (メチルチオ) - 3 - ((R) - 3 - (3-オキソモルホリノ) ブト-1-イン-1-イル) キノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート
【化296】



10

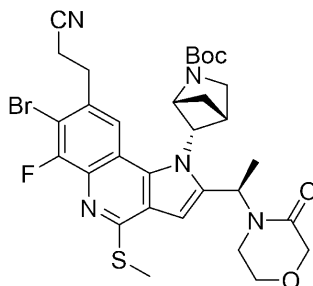
DMF (25 mL) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブロモ-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-3-ヨード-2 - (メチルチオ) キノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (中間体5、3 g、4.63 mmol)、(R) - 4 - (ブト-3-イン-2-イル) モルホリン-3-オン (中間体19、1.42 g、9.27 mmol)、DIPEA (8.09 mL、46.3 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.07 g、0.927 mmol)、及びヨウ化銅 (I) (0.353 g、1.854 mmol) の溶液を、70℃で1時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。C₃₁H₃₆BrFN₅O₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 672.2; 実測値 672.2。

20

【0593】

30

ステップ2: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブロモ-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - (3-オキソモルホリノ) エチル) - 1H-ピロロ [3,2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート
【化297】



40

DMF (50 mL) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブロモ-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-2 - (メチルチオ) - 3 - ((R) - 3 - (3-オキソモルホリノ) ブト-1-イン-1-イル) キノリン-4-イル) アミノ) -

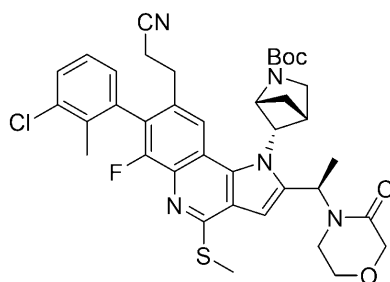
50

2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(3.2g、4.76mmol)及び炭酸セシウム(4.65g、14.27mmol)の溶液を、70℃で1時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。 $C_{31}H_{36}BrFN_5O_4S^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z=672.2$ ；実測値672.2。

【0594】

ステップ3：tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート
【化298】

10



20

1,4-ジオキサン(20mL)及び水(4mL)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-ブromo-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(2.16g、3.21mmol)、(3-クロロ-2-メチルフェニル)ボロン酸(1.09g、6.42mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.742g、0.642mmol)、及びリン酸カリウム(1.70g、8.03mmol)の溶液を、80℃で30分間攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。 $C_{38}H_{42}ClFN_5O_4S^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z=718.3$ ；実測値718.3。

30

【0595】

ステップ4：3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

1,4-ジオキサン(10mL)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(1.25g、1.74mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (1.00g、0.870mmol)、3-メチルサリチル酸銅(I)(1.87g、8.70mmol)、及び2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジン(1.92g、8.70mmol)の溶液を、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を、チオールsilicaprepカートリッジを通して濾過し、濃縮した。残留物を1:1のDCM/TFA(30mL)中で30分間攪拌し、濃縮し、分取HPLC(pH2)によって精製した。 $C_{37}H_{36}ClFN_7O_2^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z=664.3$ ；実測値664.4。 ^1H

40

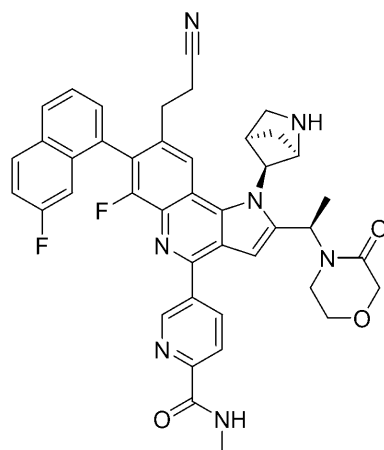
50

NMR (500 MHz, DMF-d₇) δ 9.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.38 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.94 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

【0596】

実施例45. 5-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-イル)-N-メチルピコリンアミド

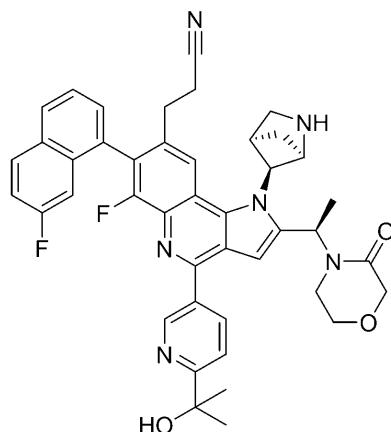
【化299】



ステップ3で(3-クロロ-2-メチルフェニル)ボロン酸の代わりに2-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用し、ステップ4で2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジンの代わりにN-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミドを使用して、実施例44に記載される手順に従って、この化合物を調製した。C₄₂H₃₈F₂N₇O₃ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 726.3; 実測値 726.4。¹H NMR (TFA塩、アトロプ異性体の混合物、回転異性体、600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (m, 1H), 9.25 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.43 - 8.14 (m, 4H), 7.77 - 7.48 (m, 3H), 7.26 - 6.80 (m, 2H), 5.98 - 5.75 (m, 1H), 5.71 - 5.40 (m, 1H), 5.24 - 4.91 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.10 - 2.99 (m, 5H), 2.98 - 2.53 (m, 7H), 2.49 - 1.92 (m, 3H), 1.71 - 1.49 (m, 4H).

【0597】

実施例 46. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル
【化300】



ステップ3で(3-クロロ-2-メチルフェニル)ボロン酸の代わりに2-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用し、ステップ4で2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジンの代わりに5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2-((トリメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)ピリジンを使用して、実施例44に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{43}H_{41}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z=727.3$; 実測値727.4。¹H NMR (TFA塩、アトロプ異性体の混合物、回転異性体、600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (m, 1H), 9.15 (m, 1H), 8.51-8.14 (m, 4H), 7.93 (m, 1H), 7.76-7.48 (m, 3H), 7.26-6.82 (m, 2H), 5.99-5.78 (m, 1H), 5.69-5.36 (m, 1H), 5.25-4.90 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.11-2.98 (m, 5H), 2.98-2.54 (m, 4H), 2.48-1.90 (m, 3H), 1.73-1.38 (m, 10H).

【0598】

実施例 47. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

10

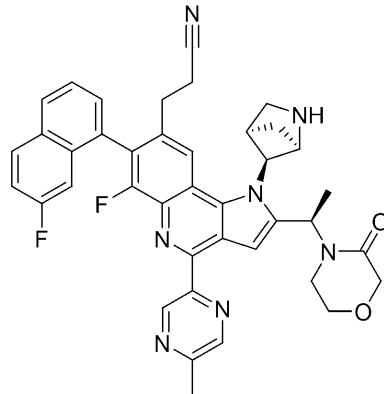
20

30

40

50

【化 3 0 1】



10

ステップ3で（3-クロロ-2-メチルフェニル）ボロン酸の代わりに2-（7-フルオロナフタレン-1-イル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、実施例44に記載される手順に従って、この化合物を調製した。 $C_{40}H_{36}F_2N_7O_2$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたLC-MS： $m/z=684.3$ ；実測値684.4。¹H NMR（TFA塩、アトロプ異性体の混合物、回転異性体、600 MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.59（m，1H），9.49（m，0.7H），9.20（m，0.3H），8.82（m，1H），8.40-8.30（m，1.5H），8.27-8.16（m，2.5H），7.87-7.61（m，4H），7.55（m，1H），7.16（m，0.5H），6.92（m，0.5H），5.93（m，0.7H），5.77（m，0.3H），5.67（m，0.3H），5.44（m，0.7H），5.21-4.89（m，1H），4.35-4.12（m，2.3H），4.05-3.38（m，3.3H），3.14-1.86（m，11H），1.74-1.46（m，4.4H）。

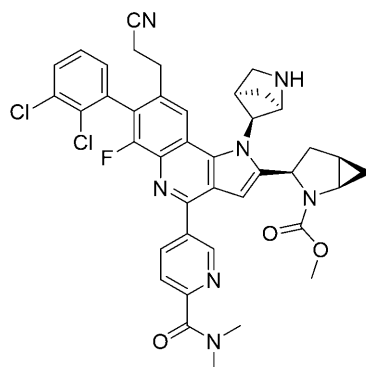
20

30

【0599】

実施例48. メチル（1R，3R，5R）-3-（1-（（1R，4R，5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-8-（2-シアノエチル）-7-（2,3-ジクロロフェニル）-4-（6-（ジメチルカルバモイル）ピリジン-3-イル）-6-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 3 0 2】



40

50

ステップ1で2-(tert-ブチル)3-エチル(1S, 3R, 5S)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 3-ジカルボキシレートの代わりに2-(tert-ブチル)3-エチル(1R, 3R, 5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 3-ジカルボキシレートを使用して、実施例30に類似した様式で、この化合物を調製した。 $C_{40}H_{37}Cl_2FN_7O_3^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 752.2/754.2$; 実測値 $752.2/754.2$ 。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 – 9.76 (m, 1H), 9.15 – 9.06 (m, 1H), 8.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.93 – 3.77 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.49 – 3.26 (m, 1H), 3.10 – 3.05 (m, 4H), 3.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.91 (dt, $J = 12.6, 6.6$ Hz, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.73 (td, $J = 15.7, 7.4$ Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 1H), 1.71 – 1.56 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 0.71 – 0.61 (m, 1H), 0.60 – 0.41 (m, 1H).

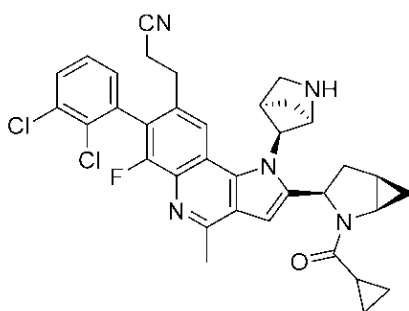
10

20

【0600】

実施例49. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-2-((1R, 3R, 5R)-2-(シクロプロパンカルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

【化303】

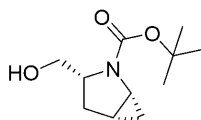


30

ステップ1. tert-ブチル(1R, 3R, 5R)-3-(ヒドロキシメチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート

40

【化304】



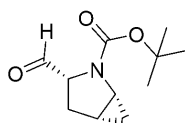
50

0℃でのテトラヒドロフラン（83 mL）中の2-（tert-ブチル）3-エチル（1R, 3R, 5R）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 3-ジカルボキシレート（4.243 g、16.62 mmol）の溶液に、LAH（0.757 g、19.94 mmol、THF中2 M）を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、0℃まで冷却した。反応物を、760 μLの水、760 μLの15% NaOH、及び2.3 mLの水の連続添加によってクエンチした。室温で30分間攪拌した後、混合物をDCMで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した（2.78 g、79%）。 $C_{11}H_{20}NO_3^+ (M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 214.1$ ；実測値214.2。

10

【0601】

ステップ2. tert-ブチル（1R, 3R, 5R）-3-ホルミル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート
【化305】



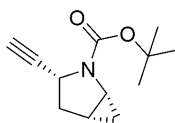
20

-78℃でのDCM（60 mL）中の塩化オキサリル（1.372 mL、15.67 mmol）の溶液に、DMSO（1.112 mL、15.67 mmol）を滴加し、反応混合物を-78℃で45分間攪拌し、次いで、DCM（5 mL）中の前のステップからのtert-ブチル（1R, 3R, 5R）-3-（ヒドロキシメチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート（2.78 g、13 mmol）の溶液を滴加した。攪拌をさらに45分間続け、その時点でトリエチルアミン（5.46 mL、39.2 mmol）を添加した。-78℃でさらに45分後、反応混合物を氷浴に移し、15分間攪拌し、次いで、水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を、1N HCl、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した（2.5 g、91%）。 $C_{11}H_{18}NO_3^+ (M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 212.1$ ；実測値212.2。

30

【0602】

ステップ3. tert-ブチル（1R, 3R, 5R）-3-エチニル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート
【化306】



40

0℃でのMeOH（60 mL）中のtert-ブチル（1R, 3R, 5R）-3-ホルミル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート（2.498 g、11.82 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（3.27 g、23.65 mmol）及びジメチル（1-ジアゾ-2-オキソプロピル）ホスホネート（1.775 mL、11.82 mmol）を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物

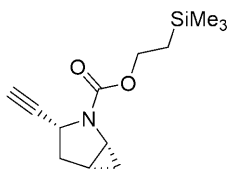
50

を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。 $C_{12}H_{18}NO_2^+ (M+H)^+$ について計算された LC-MS: $m/z = 208.1$; 実測値 208.2 。

【0603】

ステップ4. 2-(トリメチルシリル)エチル(1R, 3R, 5R)-3-エチニル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化307】

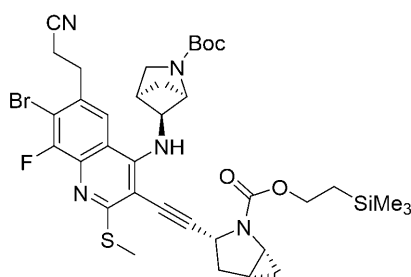


ジオキサン中の4N HCl(20mL)中のtert-ブチル(1R, 3R, 5R)-3-エチニル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート(2.451g、11.82mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物をアセトニトリル(40mL)中に溶解させ、トリエチルアミン(8.24mL、59.1mmol)を添加した。5分後、1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン-2, 5-ジオン(3.07g、11.82mmol)を固体として添加し、反応混合物を一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%酢酸エチル)によって精製して、所望の生成物を提供した(1.94、65%)。 $C_{13}H_{22}NO_2Si^+ (M+H)^+$ について計算された LC-MS: $m/z = 252.1$; 実測値 252.2 。

【0604】

ステップ5. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((7-ブロモ-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-(メチルチオ)-3-((1R, 3R, 5R)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エチニル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化308】



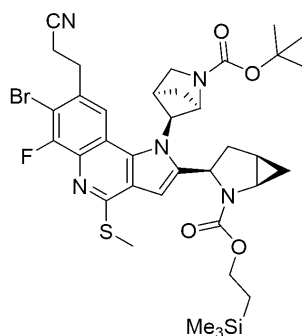
中間体5(2.9g、4.48mmol)及び2-(トリメチルシリル)エチル(1R, 3R, 5R)-3-エチニル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート(1.689g、6.72mmol)の混合物に、DMF(15mL)及びトリエチルアミン(1.873mL、13.44mmol)、続いて、ビス(トリフェニル

ホスフィン) 塩化パラジウム (II) (0.314 g、0.448 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.853 g、4.48 mmol) を添加した。反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、70℃で2時間撹拌した。反応混合物を、水及び少量の30%含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~40%アセトン) によって精製して、所望の生成物を提供した (2.54 g、73%)。C₃₆H₄₆BrFN₅O₄SSi⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 770.2 / 772.2; 実測値 770.0 / 772.0。

【0605】

ステップ6. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブロモ-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) - 2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化309】



DMF (15 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - ((7-ブロモ-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-2 - (メチルチオ) - 3 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) - 2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) エチニル) キノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (2.537 g、3.29 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (2.145 g、6.58 mmol) を添加し、反応混合物を90℃まで2時間加熱した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~40%アセトン) によって精製して、所望の生成物を提供した (1.7 g、67%)。

C₃₆H₄₆BrFN₅O₄SSi⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 770.2 / 772.2; 実測値 770.0 / 772.0。

【0606】

ステップ7. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) - 2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

10

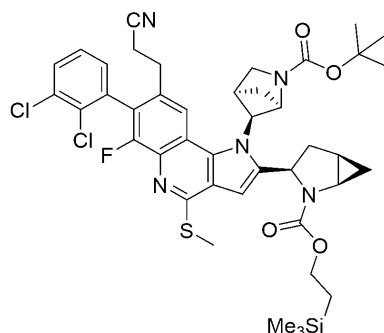
20

30

40

50

【化 3 1 0】



10

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (1.699 g、2.204 mmol)、(2, 3 - ジクロロフェニル) ボロン酸 (0.631 g、3.31 mmol)、フッ化カリウム (0.384 g、6.61 mmol)、及び Pd - 132 (0.156 g、0.220 mmol) の混合物に、1, 4 - ジオキサン (6 mL) / 水 (1.5 mL) を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で1時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0～40%アセトン) によって精製して、所望の生成物を提供した (1.72 g、93%)。C₄₂H₄₉Cl₂FN₅O₄SSi⁺ (M + H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 836.3 / 838.3; 実測値 836.2 / 838.2。

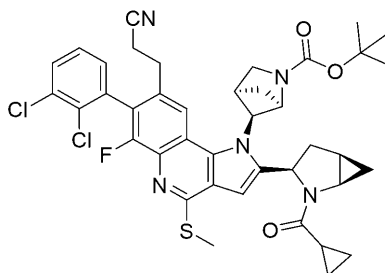
20

【0607】

ステップ8. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

30

【化 3 1 1】



40

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 1H - ピロ

50

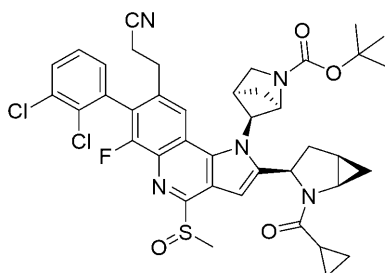
ロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (1. 72 g、2. 055 mmol) の溶液に、TBAF (THF 中 1 M、2. 466 mL、2. 466 mmol) を添加し、反応混合物を 65 °C で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。トリエチルアミン (0. 859 mL、6. 17 mmol) 及び塩化シクロプロパンカルボニル (0. 279 mL、3. 08 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 100 % アセトン) によって精製し、所望の生成物を提供した。C₄₀H₄₁Cl₂FN₅O₃S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 760. 2 / 762. 2; 実測値 760. 2 / 762. 2。

10

[0608]

ステップ 9. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2-シアノエチル) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (メチルスルフィニル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート

[化 312]



20

0 °C での DCM (6 mL) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2-シアノエチル) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (925 mg、1. 216 mmol) の溶液に、m-CPBA (327 mg、1. 459 mmol、水中 77 % w/w) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、DCM で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 100 % アセトン) によって精製して、所望の生成物を提供した (703 mg、74 %)。C₄₀H₄₁Cl₂FN₅O₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 776. 2 / 778. 2; 実測値 776. 2 / 778. 2。

30

[0609]

ステップ 10. 3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパニトリル

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2-シアノエチル) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (メチルスルフィニル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビ

40

50

シクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (403 mg、0.519 mmol) をテトラヒドロフラン (2.59 mL) 中に溶解させ、-20℃まで冷却した。臭化メチルマグネシウム (ジエチルエーテル中 3 M、346 μL、1.038 mmol) を添加し、反応混合物を -20℃で1時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を 1:1 の DCM / TFA (2 mL) で15分間静置し、次いで、MeOHで希釈し、分取HPLC (pH2) によって精製して、所望の生成物を提供した。C₃₅H₃₃Cl₂FN₅O⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 628.2 / 630.2; 実測値 628.2 / 630.2。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.51 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.03 (dt, J = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 2.95 - 2.76 (m, 5H), 2.71 (dt, J = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 12.9, 2.6 Hz, 1H), 1.79 (dq, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.00 - 0.89 (m, 3H), 0.88 - 0.80 (m, 1H), 0.76 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 0.66 (dt, J = 7.4, 3.5 Hz, 1H)。

10

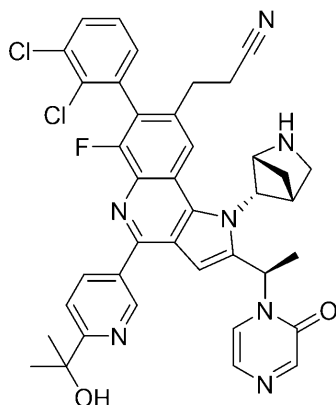
20

【0610】

実施例 50: 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ [3,2-c] キノリン-8-イル)プロパンニトリル

【化313】

30

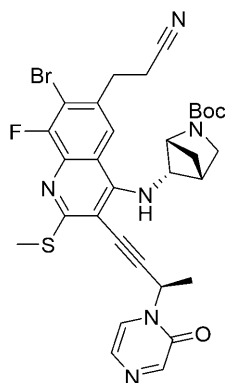


40

ステップ1: tert-ブチル (1R, 4R, 5S)-5-((7-ブromo-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-(メチルチオ)-3-((R)-3-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)ブト-1-イン-1-イル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

50

【化 3 1 4】



10

DMF (21.0 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - ((7 - ブロモ - 6 - (2 - シアノエチル) - 8 - フルオロ - 3 - ヨード - 2 - (メチルチオ) キノリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (2.70 g、4.17 mmol、中間体 5)、(R) - 1 - (ブト - 3 - イン - 2 - イル) ピラジン - 2 (1*H*) - オン (1.24 g、8.34 mmol、中間体 20)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.96 g、0.83 mmol)、CuI (0.32 g、1.67 mmol)、及び *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (7.3 mL、41.7 mmol) の混合物を、 N_2 でスパージし、70 °C で 1 時間加熱した。完了すると、反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た。 $C_{31}H_{33}BrFN_6O_3S$ (M + H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 667.1 ; 実測値 667.1。

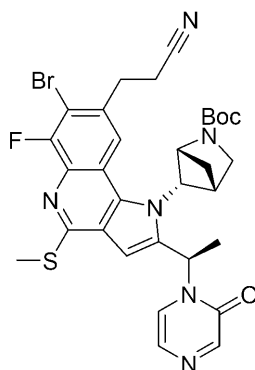
20

【0611】

ステップ 2 : *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7 - ブロモ - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2*H*) - イル) エチル) - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

30

【化 3 1 5】



40

DMA (6.0 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - ((7 - ブロモ - 6 - (2 - シアノエチル) - 8 - フルオロ - 2 - (メチルチオ) - 3 - ((R) - 3

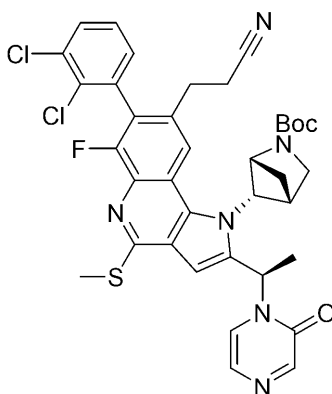
50

ー（２－オキソピラジン－１（２Ｈ）－イル）ブト－１－イン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート（２．００ｇ、３．００ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２．９３ｇ、９．００ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で０．５時間加熱した。完了すると、反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ。水層をＥＡで抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、表題化合物を得た。 $C_{31}H_{33}BrFN_6O_3S$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたＬＣ－ＭＳ： $m/z=667.1$ ；実測値６６７．２。

【０６１２】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（８－（２－シアノエチル）－７－（２，３－ジクロロフェニル）－６－フルオロ－４－（メチルチオ）－２－（（Ｒ）－１－（２－オキソピラジン－１（２Ｈ）－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート

【化３１６】



ジオキサン（０．７０ｍＬ）及び水（０．０７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（７－ブromo－８－（２－シアノエチル）－６－フルオロ－４－（メチルチオ）－２－（（Ｒ）－１－（２－オキソピラジン－１（２Ｈ）－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、（２，３－ジクロロフェニル）ボロン酸（６４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１３ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、フッ化カリウム（１９１ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の混合物を、 N_2 でスパージし、１００℃で１時間加熱した。完了すると、反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ。水層をＥＡで抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、表題化合物を得た。 $C_{37}H_{36}Cl_2FN_6O_3S$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたＬＣ－ＭＳ： $m/z=733.2$ ；実測値７３３．１。

【０６１３】

ステップ４：３－（１－（（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－５－イル）－７－（２，３－ジクロロフェニル）－６－フルオロ－４－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－２－（（Ｒ）－１－（２－オキソピラジン－１（２Ｈ）－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕キノリン－８－イル）プロパンニトリル

ジオキサン（０．５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（８－（２－シアノエチル）－７－（２，３－ジクロロフェニル）－６－フルオロ－４－（メチ

ルチオ) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (73 mg、0. 10 mmol)、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (2 - ((トリメチルシリル) オキシ) プロパン - 2 - イル) ピリジン (100 mg、0. 30 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (58 mg、0. 050 mmol)、3 - メチルサリチル酸銅 (I) (75 mg、0. 35 mmol) の混合物を、N₂ でスパージし、120℃まで1時間加熱した。完了すると、反応混合物を、Celiteを通して濾過し、濃縮した。残留物に、1滴のMeCN及びジオキサン溶液中の2M HCl (2 mL) を添加した。混合物を30分間攪拌し、分取HPLC (pH 2) によって精製した。

10

アトロブ異性体1. ピーク1. C₃₉H₃₅Cl₂FN₇O₂ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 722. 2; 実測値722. 2。

アトロブ異性体2. ピーク2. C₃₉H₃₅Cl₂FN₇O₂ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 722. 2; 実測値722. 2。¹H NMR (TFA塩、回転異性体の混合物、500 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 60 (br, 0. 6 H), 9. 27 (br, 0. 4 H), 9. 21 (m, 0. 6 H), 9. 00 (m, 0. 4 H), 8. 51 (m, 0. 6 H), 8. 38 (br, 0. 6 H), 8. 14 (br, 0. 4 H), 8. 28 (m, 0. 4 H), 8. 25 - 8. 18 (m, 2 H), 8. 02 - 7. 93 (m, 0. 8 H), 7. 91 - 7. 81 (m, 1. 6 H), 7. 63 - 7. 47 (m, 3 H), 7. 28 (d, J = 4. 4 Hz, 0. 6 H), 6. 96 (d, J = 4. 4 Hz, 0. 6 H), 6. 42 (s, 0. 4 H), 6. 29 (m, 0. 6 H), 6. 10 (m, 0. 4 H), 5. 72 (s, 0. 4 H), 5. 26 (m, 0. 6 H), 5. 14 (s, 0. 6 H), 5. 05 (br, 1 H), 4. 95 (m, 0. 4 H), 4. 00 (m, 0. 4 H), 3. 80 (m, 0. 6 H), 3. 54 (m, 0. 4 H), 3. 42 (m, 0. 4 H), 3. 06 (m, 0. 6 H), 2. 95 - 2. 64 (m, 4 H), 2. 37 (m, 0. 4 H), 2. 13 (m, 0. 6 H), 1. 95 (m, 0. 4 H), 1. 86 (d, J = 6. 3 Hz, 1. 8 H), 1. 77 (d, J = 6. 9 Hz, 1. 2 H), 1. 57 - 1. 48 (m, 7. 2 H)。

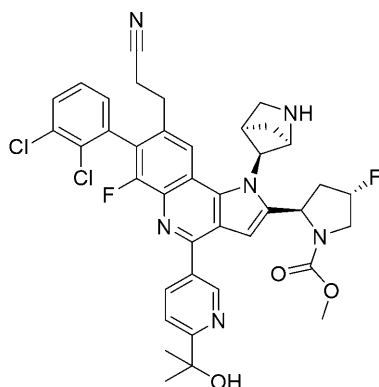
20

30

【0614】

実施例51. メチル (2R, 4S) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート

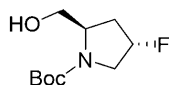
【化317】



40

50

ステップ１．*tert*-ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート
【化３１８】

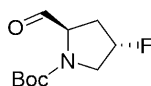


０℃でのＴＨＦ（９３ｍｌ）中の（２Ｒ，４Ｓ）－１－（*tert*-ブトキシカルボニル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボン酸（４．３６ｇ、１８．６９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２．８７ｍｌ、２０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロギ酸イソブチル（２．７０ｍｌ、２０．５６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１時間攪拌し、次いで、濾過した。固体をＴＨＦで洗浄した。濾液を０℃まで冷却し、水（１０ｍｌ）中の水素化ホウ素ナトリウムの溶液を添加した。反応混合物を、室温で３０分間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した（２．３ｇ、５６％）。 $C_6H_{11}FNO_3^+$ （ $M+H-C_4H_8$ ） $^+$ について計算されたＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１６４．１；実測値１６４．０。

10

20

【０６１５】
ステップ２．*tert*-ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレート
【化３１９】



30

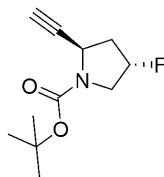
－７８℃でのＤＣＭ（６２．３ｍｌ）中の塩化オキサリル（１．８００ｍｌ、２０．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＳＯ（２．９２ｍｌ、４１．１ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を－７８℃で４５分間攪拌し、次いで、ＤＣＭ（３ｍｌ）中の*tert*-ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４．１ｇ、１８．７０ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、攪拌を－７８℃でさらに２時間続けた。次いで、トリエチルアミン（７．８２ｍｌ、５６．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を、－７８℃で１５分間攪拌し、次いで、０℃まで加温し、さらに１時間攪拌した。反応混合物を１Ｎ ＨＣｌでクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した（４．０ｇ、９８％）。 $C_6H_9FNO_3^+$ （ $M+H-C_4H_8$ ） $^+$ について計算されたＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝１６２．１；実測値１６２．０。

40

【０６１６】
ステップ３．*tert*-ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－エチニル－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート

50

【化 3 2 0】



10

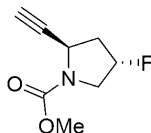
MeOH (73.7 mL) 中の *tert*-ブチル (2R, 4S) - 4-フルオロ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (3.2 g、14.73 mmol) の 0℃ の溶液に、炭酸カリウム (4.07 g、29.5 mmol) 及びジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (2.211 mL、14.73 mmol) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を Biotage (ヘキサン中 0~50% アセトン) によって精製して、所望の生成物を提供した (1.51 g、48%)。C₇H₉FN₂O₂⁺ (M+H-C₄H₈)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 158.1; 実測値 158.0。

20

【0617】

ステップ 4. メチル (2R, 4S) - 2-エチニル-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート

【化 3 2 1】



30

ジオキサン中の 4N HCl (5 mL) 中の *tert*-ブチル (2R, 4S) - 2-エチニル-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (500 mg、2.345 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物を DCM (4.7 mL) 中に溶解させ、0℃まで冷却した。トリエチルアミン (1634 µL、11.72 mmol) 及びクロロギ酸メチル (218 µL、2.81 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (377 mg、94%)。C₈H₁₁FN₂O₂⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 172.1; 実測値 172.1。

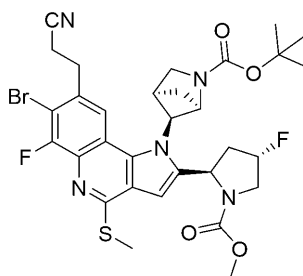
40

【0618】

ステップ 5. *tert*-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5- (7-ブロモ-8- (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-2- ((2R, 4S) - 4-フルオロ-1- (メトキシカルボニル) ピロリジン-2-イル) - 4- (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

50

【化 3 2 2】



10

中間体 5 (1.3 g、2.008 mmol) 及びメチル (2R, 4S) - 2 - エチニル - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.447 g、2.61 mmol) の混合物に、DMF (5.02 ml) 及びトリエチルアミン (0.840 ml、6.02 mmol) を添加し、続いて、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.232 g、0.201 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.382 g、2.008 mmol) を添加した。反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、70℃で2時間撹拌した。次いで、炭酸セシウム (1.309 g、4.02 mmol) を添加し、反応混合物を80℃まで2時間加熱した。反応物を水及び少量の飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~60%アセトン) によって精製して、所望の生成物を提供した (486 mg、35%)。C₃₁H₃₅BrF₂N₅O₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 690.2 / 692.2; 実測値 690.0 / 692.0。

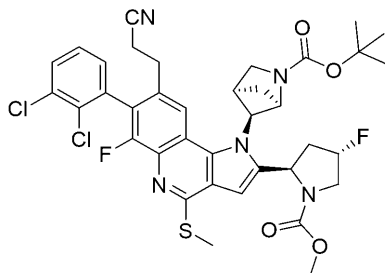
20

【0619】

ステップ 6. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((2R, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2-c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

30

【化 3 2 3】



40

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (7-ブromo-8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - ((2R, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2-c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (486 mg、0.704 mmol)、(2, 3 - ジクロロフェニル) ボロン酸 (161 mg、0.844 mmol)、フッ化カリウム (123 mg、2.111 mmol)、及び Pd -

50

132 (49.8 mg、0.070 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (1.407 mL) / 水 (0.352 mL) を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~65%アセトン) によって精製して、所望の生成物を提供した (368 mg、69%)。C₃₇H₃₈Cl₂F₂N₅O₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 756.2 / 758.2; 実測値 756.2 / 758.2。

【0620】

ステップ7. メチル (2R, 4S) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((2R, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (353 mg、0.467 mmol)、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (2 - ((トリメチルシリル) オキシ) プロパン - 2 - イル) ピリジン (313 mg、0.933 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (53.9 mg、0.047 mmol)、及び 3 - メチルサリチル酸銅 (I) (300 mg、1.400 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (1.5 mL) を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で3時間攪拌した。反応物を水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液の層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~80%アセトン) によって精製した。精製した生成物を1:1のTFA/DCM (20 mL) 中に溶解させ、室温で1時間攪拌し、次いで、濃縮した。粗生成物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC (pH 2) によって精製して、所望の生成物を提供した。C₃₉H₃₇Cl₂F₂N₆O₃⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 745.2 / 747.2; 実測値 745.2 / 747.2。

【0621】

実施例52. メチル (2R, 5R) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート

10

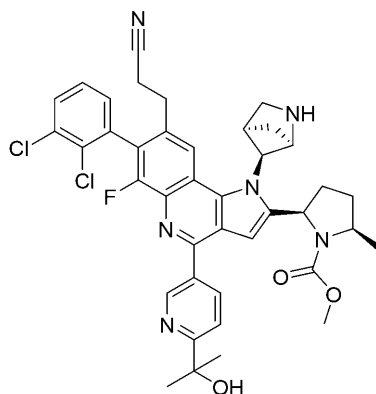
20

30

40

50

【化 3 2 4】

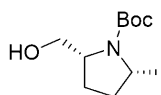


10

ステップ 1. *tert*-ブチル (2*R*, 5*R*) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル
ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 2 5】

20



0℃でのTHF (109 mL) 中の (2*R*, 5*R*) - 1 - (*tert*-ブトキシカルボ
ニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (5.015 g, 21.87 mmol)
の溶液に、トリエチルアミン (3.35 mL, 24.06 mmol) 及びクロロギ酸イソ
ブチル (3.16 mL, 24.06 mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌
し、次いで、濾過した。固体をTHFで洗浄し、濾液を0℃まで冷却した。次いで、水 (約10 mL) 中の水素化ホウ素ナトリウム (1.655 g, 43.7 mmol) の溶液を
滴加し、反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽
出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生
成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。C₇H₁₄NO₃⁺ (M+H -
C₄H₈)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 160.1; 実測値 160.1。

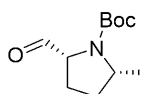
30

【0 6 2 2】

ステップ 2. *tert*-ブチル (2*R*, 5*R*) - 2 - ホルミル - 5 - メチルピロリジン -
1 - カルボキシレート

【化 3 2 6】

40



-78℃でのDCM (80 mL) 中の塩化オキサリル (2.106 mL, 24.06 m
mol) の溶液に、DCM (3.5 mL) 中のDMSO (3.42 mL, 48.1 mmol)
の溶液を滴加し、反応混合物を-78℃で45分間攪拌し、次いで、DCM (10 mL)
中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*R*) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピロ

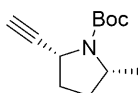
50

リジン-1-カルボキシレート (4.71 g、21.88 mmol) の溶液を滴加し、攪拌を -78°C でさらに45分間続けた。次いで、トリエチルアミン (9.15 ml、65.6 mmol) を滴加し、攪拌を -78°C で30分間続け、次いで、 0°C まで加温し、30分間攪拌した。反応物を1N HCl でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。 $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_3^+$ ($\text{M} + \text{H} - \text{C}_4\text{H}_8$) $^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 158.1$; 実測値158.1。

【0623】

ステップ3. tert-ブチル (2R, 5R) - 2-エチニル-5-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

【化327】

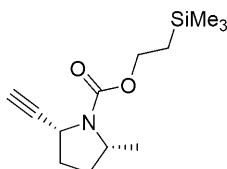


MeOH (109 ml) 中の tert-ブチル (2R, 5R) - 2-ホルミル-5-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (4.67 g、21.90 mmol) の 0°C の溶液に、炭酸カリウム (6.05 g、43.8 mmol) 及びジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (3.29 ml、21.90 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮した。残留物を水と酢酸エチルとの間で分配し、層を分離した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$ ($\text{M} + \text{H} - \text{C}_4\text{H}_8$) $^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 154.1$; 実測値154.1。

【0624】

ステップ4. 2-(トリメチルシリル)エチル (2R, 5R) - 2-エチニル-5-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

【化328】



ジオキサン中の4N HCl (5 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5R) - 2-エチニル-5-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (4.5 g、21.50 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物をアセトニトリル (108 ml) 中に懸濁させ、トリエチルアミン (14.98 ml、108 mmol) を添加した。室温で5分後、1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン-2,5-ジオン (5.58 g、21.50 mmol) を固体として一度に添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~50%酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物を提供した (3.95 g、5つのステップにわたって72%)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{24}$

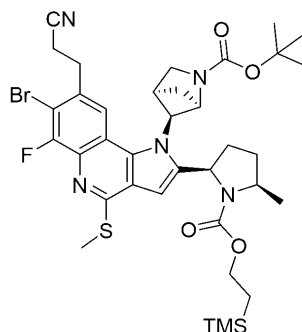
$\text{NO}_2\text{Si}^+ (\text{M} + \text{H})^+$ について計算された $\text{LC-MS} : m/z = 254.1$; 実測値 254.1 。

【0625】

ステップ5. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7-ブロモ-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-2 - ((2*R*, 5*R*) - 5-メチル-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) ピロリジン-2-イル) - 4 - (メチルチオ) - 1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化329】

10



20

DMF (12 mL) 中の中間体5 (1.8 g、2.78 mmol) の溶液に、2 - (トリメチルシリル) エチル (2*R*, 5*R*) - 2-エチニル-5-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (1.3 g、5.01 mmol)、TEA (3.0 mL、22.2 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (II) (0.39 g、0.556 mmol)、及び CuI (0.58 g、3.06 mmol) を添加した。反応容器のヘッドスペースを N_2 で5分間パージした。反応混合物を 80°C まで2時間加熱し、その時点の後、粗反応混合物を室温まで冷却し、 Cs_2CO_3 (4.5 g、13.9 mmol) を添加した。反応混合物を再度 80°C まで加熱し、さらに1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、水層を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を提供した (1.3 g、61%)。 $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{BrFN}_5\text{O}_4\text{SSi} (\text{M} + \text{H})^+$ について計算された $\text{LC-MS} : m/z = 772.2 / 774.2$; 実測値 $772.2 / 774.2$ 。

30

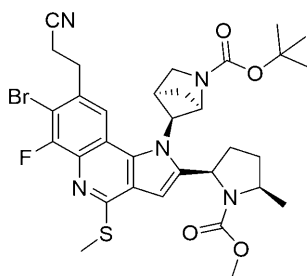
【0626】

ステップ6. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7-ブロモ-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-2 - ((2*R*, 5*R*) - 1 - (メトキシカルボニル) - 5-メチルピロリジン-2-イル) - 4 - (メチルチオ) - 1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

【化 3 3 0】



10

THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-((2*R*, 5*R*) - 5-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル) - 4-(メチルチオ) - 1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート (1.3 g、1.68 mmol) の溶液に、TBAF (2.0 mL、2.02 mmol、THF 中 1 M) を 0℃ で添加した。反応混合物を 60℃ まで加熱し、30 分間攪拌した。反応混合物を冷却して室温に戻した。その後、Et₃N (0.59 mL、4.21 mmol) を添加し、続いて、クロロギ酸メチル (240 mg、2.52 mmol) を添加した。反応混合物を室温でさらに 20 分間攪拌させた。水を添加し、水層を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を提供した (0.80 g、76%)。C₃₂H₃₈BrFN₅O₄S (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 686.2 / 688.2; 実測値 686.2 / 688.2。

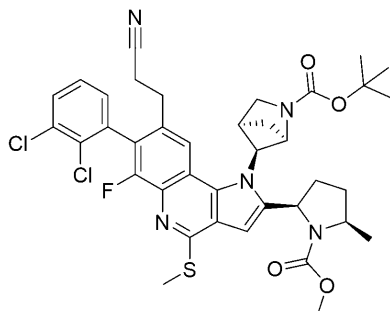
20

【0627】

ステップ 7. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((2*R*, 5*R*) - 1-(メトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-イル) - 4-(メチルチオ) - 1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

30

【化 3 3 1】



40

tert-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((2*R*, 5*R*) - 1-(メトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-イル) - 4-(メチルチオ) - 1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート (803 mg、1.17 mmol)、(2,3-ジクロロフェニル) ボロン酸 (446 mg、2.3

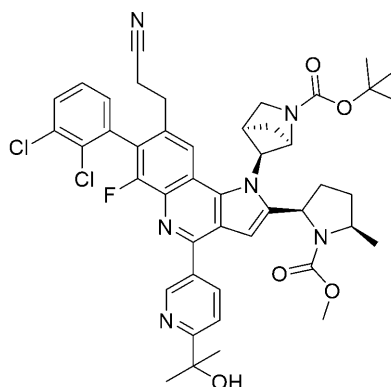
50

4 mmol)、フッ化カリウム (204 mg、3.51 mmol)、及び Pd-132 (124 mg、0.175 mmol) の混合物に、1, 4-ジオキサン (7 mL) / 水 (1.5 mL) を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で1時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~40%アセトン) によって精製して、所望の生成物を提供した (498 mg、57%)。C₃₈H₄₁Cl₂FN₅O₄S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 752.2; 実測値 752.2。

【0628】

ステップ8. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((2R, 5R) - 1 - (メトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

【化332】



tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((2R, 5R) - 1 - (メトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (498 mg、0.662 mmol)、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (2 - ((トリメチルシリル) オキシ) プロパン - 2 - イル) ピリジン (666 mg、1.99 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (382 mg、0.331 mmol)、及び 3 - メチルサリチル酸銅 (I) (568 mg、2.65 mmol) の混合物に、1, 4-ジオキサン (7 mL) を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を、水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中0~15% MeOH) によって精製して、所望の生成物を提供した (398 mg、72%)。C₄₅H₄₈Cl₂FN₆O₅⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 841.3; 実測値 841.3。

【0629】

ステップ9. メチル (2R, 5R) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 5 - メチル

ピロリジン-1-カルボキシレート

CH₃CN (4 mL) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル) - 2 - ((2R, 5R) - 1 - (メトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン-2-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート (398 mg, 0.473 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌させた。その後、混合物を、さらなるCH₃CNで希釈し、分取HPLC (pH 10)、続いて、分取HPLC (pH 2) によって精製した。C₄₀H₄₀Cl₂FN₆O₃⁺ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 741.3; 実測値 741.3. ¹H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.24 - 8.10 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.96 - 4.84 (s, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.75 - 3.56 (m, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 3H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.51 - 2.31 (m, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

10

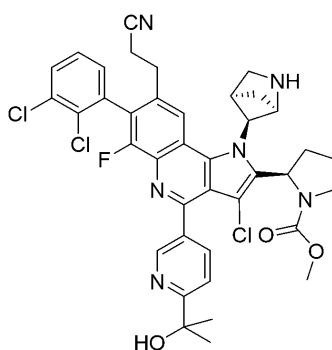
20

【0630】

実施例 53. メチル (2R) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) - 3-クロロ - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ - 4 - (6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート

【化333】

30

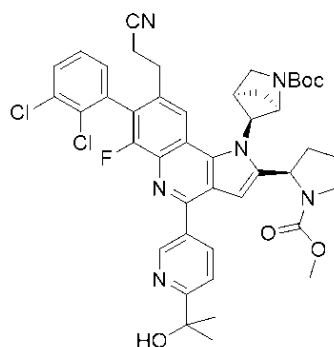


40

ステップ1. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル) - 2 - ((R) - 1 - (メトキシカルボニル) ピロリジン-2-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

50

【化 3 3 4】



10

20

30

40

50

tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (メトキシカルボニル)ピロリジン - 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (2.06 g、2.79 mmol、実施例 39、ステップ 3)、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ((トリメチルシリル)オキシ) プロパン - 2 - イル) ピリジン (2.81 g、8.37 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (322 mg、0.28 mmol)、及び 3 - メチルサリチル酸銅 (I) (1.80 g、8.37 mmol) の混合物に、1, 4 - ジオキサン (28 ml) を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で一晩攪拌した。反応混合物を、水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を、0 ~ 100% アセトン / ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製した。C₄₄H₄₆Cl₂FN₆O₅⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 827.3 / 829.3; 実測値 827.4 / 829.3。

【0631】

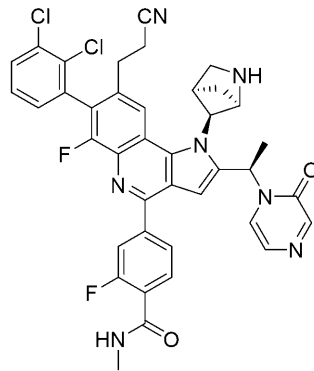
ステップ 2. メチル (2R) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 3 - クロロ - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (メトキシカルボニル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

DMF (33 ml) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (メトキシカルボニル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (2.70 g、3.26 mmol) の溶液に、N - クロロスクシンイミド (0.436 g、3.26 mmol) を添加し、反応混合物を 65℃まで 2 時間加熱した。完了時に、反応物を、酢酸エチル及び水の添加によってクエンチした。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を 1 : 1 の TFA / DCM (1 ml) 中で 30 分間攪拌し、次いで、濃縮した。所望の生成物を分取 HPLC (pH 2) によって精製した。C₃₉H₃₇Cl₃FN₆O₃⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 761.2 / 763.2; 実測値 761.1 / 763.1。

【0632】

実施例 54a 及び 54b : 4 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2.

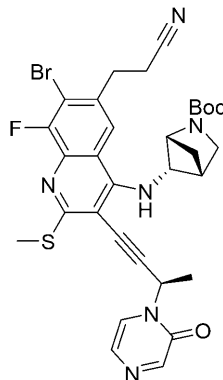
1. 1] ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-イル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド
【化335】



10

ステップ1: tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-((7-ブロモ-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-(メチルチオ)-3-((R)-3-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)ブト-1-イン-1-イル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート
【化336】

20



30

DMF(21.0mL)中のtert-ブチル(1R,4R,5S)-5-((7-ブロモ-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-3-ヨード-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(2.70g、4.17mmol、中間体5)、(R)-1-(ブト-3-イン-2-イル)ピラジン-2(1H)-オン(1.24g、8.34mmol、中間体20)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.96g、0.83mmol)、CuI(0.32g、1.67mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(7.3mL、41.7mmol)の混合物を、N₂でスパージし、70℃まで1時間加熱した。完了すると、反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を得た。C₃₁H₃₃BrFN₆O₃S(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=667.1;実測値667

40

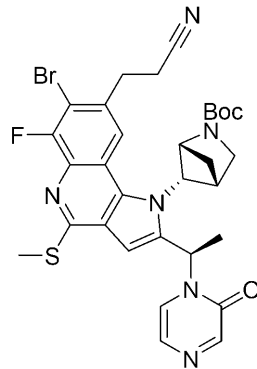
50

． 1 。

【 0 6 3 3 】

ステップ 2 : *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (7-ブromo-8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((*R*) - 1 - (2-オキソピラジン-1 (2*H*) - イル) エチル) - 1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【 化 3 3 7 】

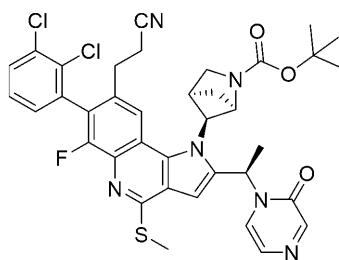


DMA (6.0 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - ((7-ブromo-6 - (2-シアノエチル) - 8-フルオロ-2 - (メチルチオ) - 3 - ((*R*) - 3 - (2-オキソピラジン-1 (2*H*) - イル) ブト-1-イン-1-イル) キノリン-4-イル) アミノ) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (2.00 g、3.00 mmol) 及び炭酸セシウム (2.93 g、9.00 mmol) の混合物を、100℃で0.5時間加熱した。完了すると、反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た。C₃₁H₃₃BrFN₆O₃S (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 667.1 ; 実測値 667.2。

【 0 6 3 4 】

ステップ 3 : *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ-4 - (メチルチオ) - 2 - ((*R*) - 1 - (2-オキソピラジン-1 (2*H*) - イル) エチル) - 1*H*-ピロロ [3, 2-*c*] キノリン-1-イル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【 化 3 3 8 】



ジオキサン (15 mL) 及び水 (3.00 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*,

5 S) - 5 - (7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン-2-カルボキシレート (1 g、1. 498 mmol)、(2, 3-ジクロロフェニル) ボロン酸 (0. 429 g、2. 247 mmol)、Pd (amphos) Cl₂ (0. 106 g、0. 150 mmol)、フッ化カリウム (0. 348 g、5. 99 mmol) の混合物を、N₂ でスパージし、100℃で2時間加熱した。完了すると、反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ。水層をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を得た。C₃₇H₃₆Cl₂FN₆O₃S (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 733. 2; 実測値733. 2。

10

【0635】

ステップ4: 4-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-4-イル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド

バイアルに、tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(メチルチオ)-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン-2-カルボキシレート (400 mg、0. 545 mmol)、3-メチルサリチル酸銅 (I) (351 mg、1. 636 mmol)、テトラキス (63. 0 mg、0. 055 mmol)、及び (3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル) ボロン酸 (537 mg、2. 73 mmol) を添加した。ジオキサン (4 mL) 及び水 (2 mL) を添加した。ヘッドスペースを窒素でフラッシュし、バイアルを密封した。容器を120℃まで2時間加熱し、その時点で、LCMS分析は完全なSM変換を示した。

20

【0636】

粗混合物をEtOAc及びNH₄OH水溶液で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させる前に水及びブラインで洗浄し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM中0~40% AcOEt) によって精製し、生成物を生じた。

30

【0637】

中間体をMeCN (2 mL) 及びHCl (ジオキサン中4 M) (2 mL、8. 00 mmol) 中に溶解させた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、アセトニトリル / 水で希釈し、分取LCMS (XBridge C18カラム、60 mL / 分の流量で0. 1% TFAを含有するアセトニトリル / 水の勾配で溶出する) を使用して精製して、TFA塩として所望の生成物を得た。生成物を一対のアトロプ異性体として単離した。¹H NMRを2つのアトロプ異性体の混合物のTFA塩について収集した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 61 (br, 1H), 9. 31 (br, 1H), 8. 52 (m, 1H), 8. 42-8. 35 (m, 3H), 8. 23-8. 19 (m, 3H), 8. 02-7. 93 (m, 4H), 7. 90 (dd, J = 8. 0, 1. 3 Hz, 2H), 7. 63-7. 56 (m, 4H), 7. 45 (s, 2H), 7. 30 (d, J = 4. 5 Hz, 2H), 6. 96 (d, J = 3. 6 Hz, 1H), 6. 91 (d, J = 4. 5 Hz, 1H), 6. 32-6. 28 (m, 3H), 6. 1 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 5. 74 (m, 1H), 5. 26 (d, J = 6. 6 Hz, 1H), 5. 15-5. 13 (m, 2H), 4. 94 (m, 1H), 4. 02 (m, 1H), 3. 79 (m, 1H), 3. 10-3. 04 (m, 1H), 2. 94-2. 63 (m, 17H), 2. 13 (dd, J = 9. 3, 2. 3 Hz, 1H), 1. 95 (d, J = 9. 0 Hz, 1H), 1. 85 (d, J = 6. 0 Hz, 3H), 1. 78 (d, J = 6. 7 H

40

50

z, 3 H), 1.64 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 1.53 (d, J = 9.2 Hz, 1 H).

【0638】

実施例54a. アトロブ異性体1. ピーク1. $C_{39}H_{32}Cl_2F_2N_7O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 738.2; 実測値738.2。

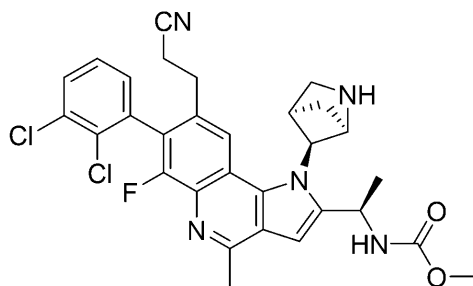
【0639】

実施例54b. アトロブ異性体2. ピーク2 (所望の生成物)。 $C_{39}H_{32}Cl_2F_2N_7O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 738.2; 実測値738.2。

【0640】

実施例55: メチル ((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)カルバメート

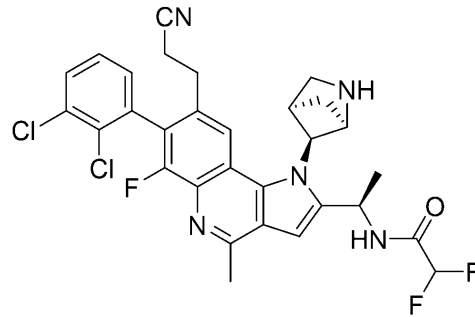
【化339】



0℃でのテトラヒドロフラン(0.321ml)中のtert-ブチル((1R, 4R, 5S)-5-(2-((R)-1-アミノエチル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(中間体22、20mg、0.032mmol)の溶液に、トリエチルアミン(22.39μl、0.161mmol)及びクロロギ酸メチル(7.46μl、0.096mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。完了時に、反応物を真空中で濃縮した。残留物をTFA(1ml)中に溶解させ、溶液を室温で10分間攪拌して、Boc保護基を除去した。次いで、反応物をアセトニトリルで希釈し、これを分取LCMS(XBridge C18カラム、60mL/分の流量で0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出する)で精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態のTFA塩として得た。 $C_{30}H_{29}Cl_2FN_5O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 580.2; 実測値580.3。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.21 (s, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.91 – 4.79 (m, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.97 – 2.69 (m, 1H), 2.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H),

【0641】

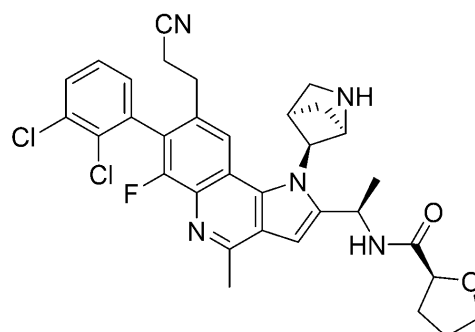
実施例 56：N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド
【化340】



テトラヒドロフラン(0.321ml)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(2-((R)-1-アミノエチル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(中間体22、20mg、0.032mmol)の溶液に、トリエチルアミン(44.8μl、0.321mmol)及び2,2-ジフルオロ酢酸無水物(28.0mg、0.161mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。完了時に、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄して濃縮した。残留物をTFA(1ml)中に溶解させ、溶液を室温で10分間攪拌して、Boc保護基を除去した。次いで、反応物をアセトニトリルで希釈し、これを分取LCMS(XBridge C18カラム、60mL/分の流量で0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出する)で精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態のTFA塩として得た。C₃₀H₂₇Cl₂F₃N₅O(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=600.2;実測値600.2。

【0642】

実施例 57：(2S)-N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
【化341】



10

20

30

40

50

アセトニトリル (0.628 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - ((*R*) - 1 - (メチルアミノ) エチル) - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (中間体 22、20 mg、0.031 mmol) 及び トリエチルアミン (21.90 μ l、0.157 mmol) の溶液に、(*S*) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (7.30 mg、0.063 mmol) 及び HATU (23.89 mg、0.063 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。完了時に、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液によってクエンチした。反応混合物を酢酸エチルによって抽出した。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 TFA (1 mL) 中に溶解させ、溶液を室温で 10 分間攪拌して、Boc 保護基を除去した。次いで、反応物をアセトニトリルで希釈し、これを分取 LCMS (XBridge C18 カラム、60 mL / 分の流量で 0.1% TFA を含有するアセトニトリル / 水の勾配で溶出する) で精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態の TFA 塩として得た。C₃₃H₃₃Cl₂FN₅O₂ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 620.2; 実測値 620.2。

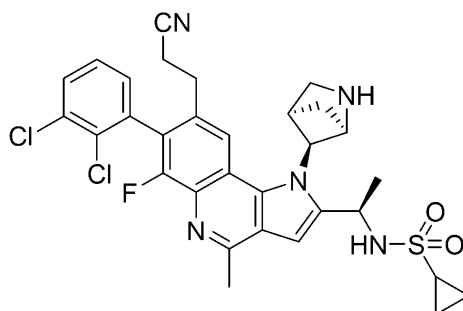
10

【0643】

実施例 58: N - ((1*R*) - 1 - (1 - ((1*R*, 4*R*, 5*S*) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 2 - イル) エチル) シクロプロパンスルホンアミド

20

【化 342】



30

テトラヒドロフラン (0.643 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (2 - ((*R*) - 1 - アミノエチル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (中間体 22、20 mg、0.032 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (22.39 μ l、0.161 mmol) 及び 塩化シクロプロパンスルホン (13.55 mg、0.096 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。完了時に、反応物を真空中で濃縮した。残留物を TFA (1 mL) 中に溶解させ、溶液を室温で 10 分間攪拌して、Boc 保護基を除去した。次いで、反応物をアセトニトリルで希釈し、これを分取 LCMS (XBridge C18 カラム、60 mL / 分の流量で 0.1% TFA を含有するアセトニトリル / 水の勾配で溶出する) で精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態の TFA 塩として得た。C₃₁H₃₁Cl₂FN₅O₂S (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 626.2; 実測値 626.2。

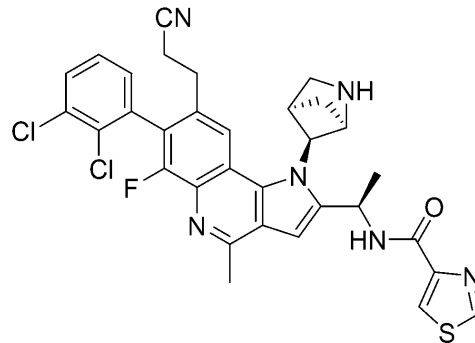
40

【0644】

実施例 59: N - ((1*R*) - 1 - (1 - ((1*R*, 4*R*, 5*S*) - 2 - アザビシクロ [

50

2. 1. 1] ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)チアゾール-4-カルボキサミド
【化343】

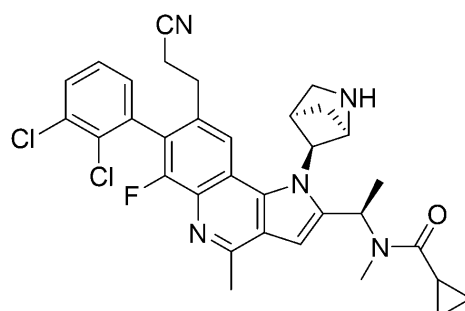


アセトニトリル(0.643ml)中のtert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(2-((R)-1-アミノエチル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(中間体22、20mg、0.032mmol)の溶液に、トリエチルアミン(22.39μl、0.161mmol)及びチアゾール-4-カルボン酸(8.30mg、0.064mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。完了時に、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液によってクエンチした。反応混合物を酢酸エチルによって抽出した。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TFA(1ml)中に溶解させ、溶液を室温で10分間攪拌して、Boc保護基を除去した。次いで、反応物をアセトニトリルで希釈し、これを分取LCMS(XBridge C18カラム、60mL/分の流量で0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出する)で精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態のTFA塩として得た。C₃₂H₂₈Cl₂FN₆OS(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=633.1;実測値633.2。

【0645】

実施例60:N-((1R)-1-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド

【化344】



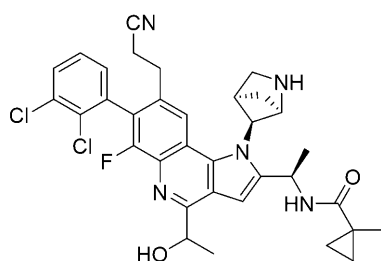
テトラヒドロフラン (0.628 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - ((*R*) - 1 - (メチルアミノ) エチル) - 1*H* - ピロロ [3, 2 - *c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (中間体 23、20 mg、0.031 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (21.90 μ L、0.157 mmol)、及び塩化シクロプロパンカルボニル (6.57 mg、0.063 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。完了時に、反応物を真空中で濃縮した。残留物を TFA (1 mL) 中に溶解させ、溶液を室温で 10 分間攪拌して、Boc 保護基を除去した。次いで、反応物をアセトニトリルで希釈し、これを分取 LCMS (XBridge C18 カラム、60 mL / 分の流量で 0.1% TFA を含有するアセトニトリル / 水の勾配で溶出する) で精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態の TFA 塩として得た。C₃₃H₃₃Cl₂FN₅O (M+H)⁺ について計算された LC-MS: *m/z* = 604.2; 実測値 604.3。

10

【0646】

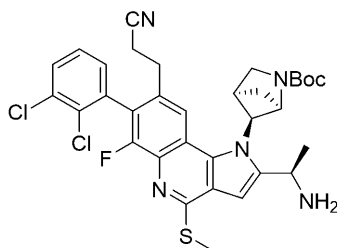
実施例 61. N - ((1*R*) - 1 - (1 - ((1*R*, 4*R*, 5*S*) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1*H* - ピロロ [3, 2 - *c*] キノリン - 2 - イル) エチル) - 1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド
【化 345】

20



30

ステップ 1. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (2 - ((*R*) - 1 - アミノエチル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 1*H* - ピロロ [3, 2 - *c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート
【化 346】



40

DMF (1.60 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((*R*) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) アミノ) エチル) - 1*H* - ピロロ [3, 2 - *c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [

50

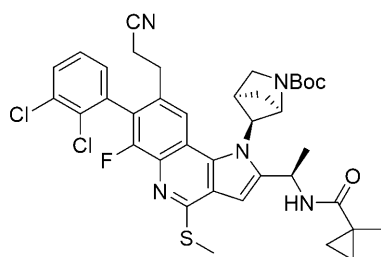
2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (250 mg、0.31 mmol、中間体 22、ステップ3) の溶液に、フッ化セシウム (190 mg、1.25 mmol) を添加し、反応混合物を90℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物をDCM及び5% LiCl水溶液で希釈した。有機物を、5% LiCl水溶液、次いで、ブラインで3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質をさらに精製することなく進めた。 $C_{33}H_{35}Cl_2FN_5O_2S$ (M+H)⁺ について計算されたLCMS: m/z = 654.2 / 656.2; 実測値 654.1 / 656.1。

【0647】

ステップ2. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (1 - メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド) エチル) - 4 - (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート

10

【化347】



20

アセトニトリル (3.82 mL) 中の tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2 - ((R) - 1 - アミノエチル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート (250 mg、0.38 mmol) 及びトリエチルアミン (0.27 mL、1.91 mmol) の溶液に、1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸 (76 mg、0.76 mmol) 及びHATU (290 mg、0.76 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了時に、反応物を水に注いだ。反応混合物を酢酸エチルによって抽出した。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。所望の生成物を、黄色がかかった褐色の固体 (164 mg、58% 収率) として、0~70% アセトン/n-ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。 $C_{38}H_{41}Cl_2FN_5O_3S$ (M+H)⁺ について計算されたLCMS: m/z = 736.2 / 738.2; 実測値 736.2 / 738.2。

30

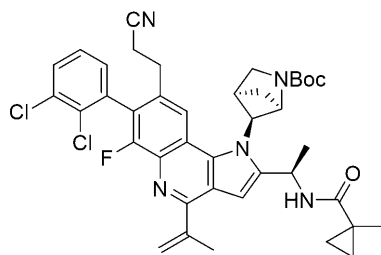
【0648】

ステップ3. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (1 - メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド) エチル) - 4 - (プロプ-1-エン-2-イル) - 1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-1-イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

【化 3 4 8】



10

ジオキサン (2.23 mL) 中の *tert*-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド) エチル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (164 mg, 0.22 mmol) の溶液に、3 - メチルサリチル酸銅 (I) (143 mg, 0.67 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (26 mg, 0.022 mmol)、及び 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (0.21 mL, 1.11 mmol) を添加した。ヘッドスペースを窒素でパージし、容器を密封し、100℃まで3時間加熱した。反応混合物を、水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、黄色がかかった褐色の固体 (145 mg, 89% 収率) として、0 ~ 80% アセトン / *n* - ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。C₄₀H₄₃Cl₂FN₅O₃ (M + H)⁺ について計算された LCMS : m/z = 730.3 / 732.3 ; 実測値 730.2 / 732.2。

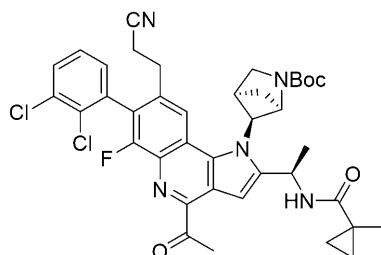
20

【0649】

ステップ 4. *tert*-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (4 - アセチル - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド) エチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

30

【化 3 4 9】



40

バイアルに、*tert*-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド) エチル) - 4 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1]

50

〕ヘキサン-2-カルボキシレート (145 mg、0.20 mmol)、攪拌棒、THF (1.59 mL)、及び水 (0.40 mL) を充填した。この懸濁液に、オスミウム酸カリウム二水和物 (0.7 mg、1.98 μ mol) を添加した。反応物を5分間攪拌し、次いで、過ヨウ素酸ナトリウム (212 mg、0.99 mmol) を添加した。1時間後、出発物質の完全な変換がLCMSによって検出された。反応混合物を、水及びDCMで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、0~80%アセトン／*n*-ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。 $C_{39}H_{41}Cl_2FN_5O_4$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 732.2 / 734.2; 実測値 732.4 / 734.4。

10

【0650】

ステップ5. N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド

DCM (0.15 mL) 及びギ酸／トリエチルアミン複合体 (0.03 mL、5:2) 中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(4-アセチル-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート (30 mg、0.041 mmol) の溶液に、RuCl(p-シメン)[(R,R)-Ts-DPEN] (1.8 mg、2.87 μ mol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。粗物質を1:1のTFA／DCM (0.5 mL) 中で30分間攪拌し、次いで、濃縮した。所望の生成物を分取HPLC (pH2) によって精製した。 $C_{34}H_{35}Cl_2FN_5O_2$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 634.2 / 636.2; 実測値 634.5 / 636.3。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.49 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.12 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 3H), 2.65 (dt, J = 15.7, 7.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 - 1.50 (m, 4H), 1.23 - 1.17 (m, 1H), 0.91 - 0.79 (m, 3H), 0.69 - 0.62 (m, 2H)。

20

30

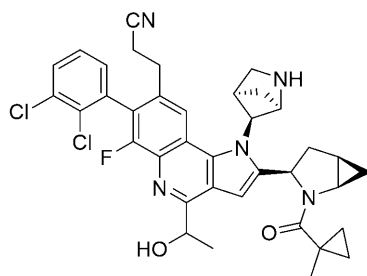
【0651】

実施例62. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

40

50

【化 3 5 0】

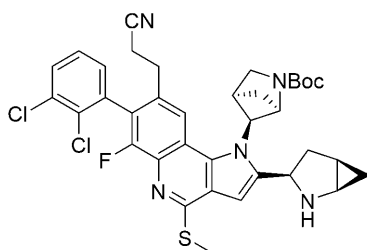


10

ステップ 1. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

【化 3 5 1】

20



tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((R) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) アミノ) エチル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレートに取って代わる tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレートを用いて、実施例 61、ステップ 1 に類似した様式で、この化合物を調製した。C₃₆H₃₇Cl₂FN₅O₂S⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 692.2 / 694.2; 実測値 692.1 / 694.1。

30

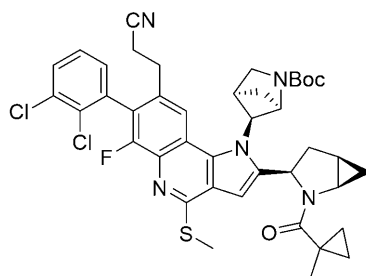
40

【0652】

ステップ 2. tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((1R, 3R, 5R) - 2 - (1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボニル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

50

【化 3 5 2】



10

アセトニトリル（2.9 mL）中の *tert*-ブチル（1*R*, 4*R*, 5*S*）-5-（2-（（1*R*, 3*R*, 5*R*）-2-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-イル）-8-（2-シアノエチル）-7-（2, 3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-（メチルチオ）-1*H*-ピロロ〔3, 2-*c*〕キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサン-2-カルボキシレート（200 mg、0.29 mmol）及びトリエチルアミン（0.20 mL、1.44 mmol）の溶液に、1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸（58 mg、0.58 mmol）及び HATU（220 mg、0.58 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了時に、反応物を水に注いだ。反応混合物を酢酸エチルによって抽出した。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。所望の生成物を、黄色がかかった褐色の固体（142 mg、64% 収率）として、0～70% アセトン／*n*-ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。C₄₁H₄₃Cl₂FN₅O₃S（M+H）⁺について計算された LCMS：m/z = 774.2 / 776.2；実測値 774.3 / 776.3。

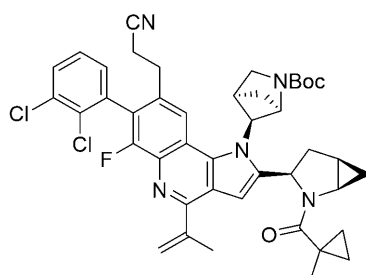
20

【0 6 5 3】

ステップ3. *tert*-ブチル（1*R*, 4*R*, 5*S*）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2, 3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-2-（（1*R*, 3*R*, 5*R*）-2-（1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル）-2-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-イル）-4-（プロプ-1-エン-2-イル）-1*H*-ピロロ〔3, 2-*c*〕キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサン-2-カルボキシレート

30

【化 3 5 3】



40

ジオキサン（1.83 mL）中の *tert*-ブチル（1*R*, 4*R*, 5*S*）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2, 3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-2-（（1*R*, 3*R*, 5*R*）-2-（1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル）-2-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-イル）-4-（メチルチオ）-1*H*-ピロロ〔3, 2-*c*〕キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサン-2-カルボキ

50

シレート (142 mg、0.18 mmol) の溶液に、3-メチルサリチル酸銅 (I) (118 mg、0.55 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (21 mg、0.018 mmol)、及び4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(0.17 mL、0.92 mmol)を添加した。ヘッドスペースを窒素でパージし、容器を密封し、100℃まで3時間加熱した。反応混合物を、水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、黄色がかかった褐色の固体(78 mg、55%収率)として、0~80%アセトン／n-ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。 $C_{43}H_{45}Cl_2FN_5O_3$ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=768.3/770.3;実測値768.2/770.2。

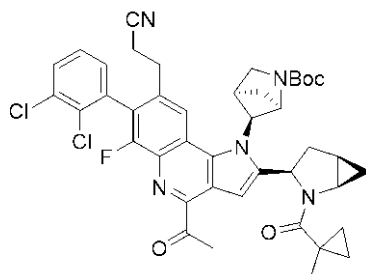
10

【0654】

ステップ4. tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(4-アセチル-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R,3R,5R)-2-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化354】

20



バイアルに、tert-ブチル(1R,4R,5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R,3R,5R)-2-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(プロプ-1-エン-2-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(78 mg、0.10 mmol)、攪拌棒、THF(0.81 mL)、及び水(0.20 mL)を充填した。この懸濁液に、オスミウム酸カリウム二水和物(0.4 mg、1.02 μmol)を添加した。反応物を5分間攪拌し、次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(109 mg、0.51 mmol)を添加した。1時間後、出発物質の完全な変換がLCMSによって検出された。反応混合物を、水及びDCMで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、0~80%アセトン／n-ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。 $C_{42}H_{43}Cl_2FN_5O_4$ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=770.3/772.3;実測値770.5/772.4。

30

40

【0655】

ステップ5. 3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-2-((1R,3R,5R)-2-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパニトリル

DCM(0.13 mL)及びギ酸／トリエチルアミン複合体(0.03 mL、5:2)

50

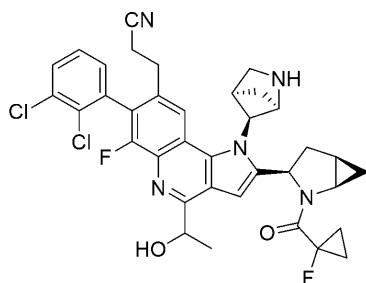
中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (4 - アセチル - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((1*R*, 3*R*, 5*R*) - 2 - (1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボニル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 1*H* - ピロロ [3, 2 - *c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (29 mg, 0.038 mmol) の溶液に、RuCl (p-シメン) [(*R*, *R*) - Ts-DPEN] (1.7 mg, 2.63 μmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。粗物質を 1 : 1 の TFA / DCM (0.5 mL) 中で 30 分間攪拌し、次いで、濃縮した。所望の生成物を分取 HPLC (pH 2) によって精製した。C₃₇H₃₇Cl₂FN₅O₂⁺ (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 672.2 / 674.2 ; 実測値 672.4 / 674.4。

10

【0656】

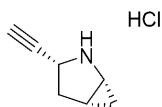
実施例 63. 3 - (1 - ((1*R*, 4*R*, 5*S*) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((1*R*, 3*R*, 5*R*) - 2 - (1 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1*H* - ピロロ [3, 2 - *c*] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル
【化 355】

20



30

ステップ 1. (1*R*, 3*R*, 5*R*) - 3 - エチニル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン塩酸塩
【化 356】



40

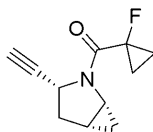
THF (80 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 3*R*, 5*R*) - 3 - エチニル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (実施例 49、ステップ 3 ; 4.88 g, 23.5 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4*N* HCl (18 mL) を添加した。溶液を、完全な出発物質変換が LCMS によって検出されたときに観察されるまで、室温で 8 ~ 16 時間攪拌し、次いで、ほぼ乾燥するまで濃縮した。粗固体をエーテル中でスラリー化し、濾過によって収集し、次いで、空気乾燥させた (2.48 g, 73% 収率)。C₇H₁₀N (M+H)⁺ について計算された LCMS : m/z = 108.1 ; 実測値 108.1。

【0657】

ステップ 2. ((1*R*, 3*R*, 5*R*) - 3 - エチニル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0]

50

ヘキサン-2-イル) (1-フルオロシクロプロピル) メタノン
【化357】

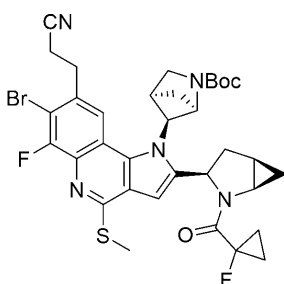


アセトニトリル (90 mL) 中の (1R, 3R, 5R)-3-エチニル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン塩酸塩 (2.48 g、17.3 mmol) 及びトリエチルアミン (12 mL、86 mmol) の溶液に、1-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (3.59 g、34.5 mmol) 及び HATU (13.1 g、34.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了時に、反応物を水に注いだ。反応混合物を酢酸エチルによって抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。所望の生成物を、無色の油 (2.71 g、81% 収率) として、0~50% アセトン/ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。C₁₁H₁₃FN₂O (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 194.1; 実測値 194.1。

【0658】

ステップ3. tert-ブチル (1R, 4R, 5S)-5-(7-ブロモ-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル)-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ [3,2-c] キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-カルボキシレート

【化358】



中間体5 (2.5 g、3.86 mmol) 及び ((1R, 3R, 5R)-3-エチニル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-イル) (1-フルオロシクロプロピル) メタノン (970 mg、5.02 mmol) の混合物に、DMF (19.3 mL) 及びトリエチルアミン (5.38 mL、38.6 mmol)、続いて、ビス(トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (II) (270 mg、0.386 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (736 mg、3.86 mmol) を添加した。反応フラスコのヘッドスペースを窒素でフラッシュし、次いで、75℃で2時間攪拌した。次いで、炭酸セシウム (6.29 g、19.3 mmol) を添加し、反応混合物を55℃まで16時間加熱した。反応物を水及び少量の飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラ

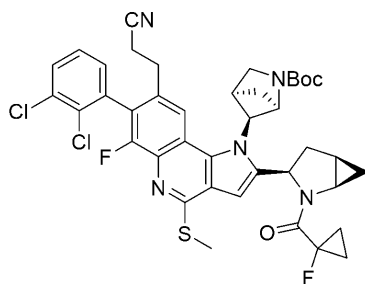
フィー（*n*-ヘプタン中0～60%アセトン）によって精製して、所望の生成物を提供した（1.86 g、68%）。 $C_{34}H_{37}BrF_2N_5O_3S^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 712.2 / 714.2$ ；実測値712.3 / 714.3。

【0659】

ステップ4. *tert*-ブチル（1*R*, 4*R*, 5*S*）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2,3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-2-（（1*R*, 3*R*, 5*R*）-2-（1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-4-（メチルチオ）-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化359】

10



20

tert-ブチル（1*R*, 4*R*, 5*S*）-5-（7-ブロモ-8-（2-シアノエチル）-6-フルオロ-2-（（1*R*, 3*R*, 5*R*）-2-（1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-4-（メチルチオ）-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（3.92 g、5.50 mmol）、（2,3-ジクロロフェニル）ボロン酸（1.36、7.15 mmol）、フッ化カリウム（959 mg、16.5 mmol）、及びPd-132（389 mg、0.55 mmol）の混合物に、1,4-ジオキサン（44 mL）／水（11 mL）を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、90℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（0～70%アセトン／*n*-ヘプタン）によって精製して、所望の生成物を提供した（3.76 g、88%）。 $C_{40}H_{40}Cl_2F_2N_5O_3S^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 778.2 / 780.2$ ；実測値778.4 / 780.3。

30

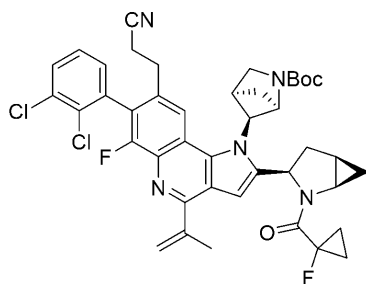
【0660】

ステップ5. *tert*-ブチル（1*R*, 4*R*, 5*S*）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2,3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-2-（（1*R*, 3*R*, 5*R*）-2-（1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-4-（プロプ-1-エン-2-イル）-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

40

50

【化 3 6 0】

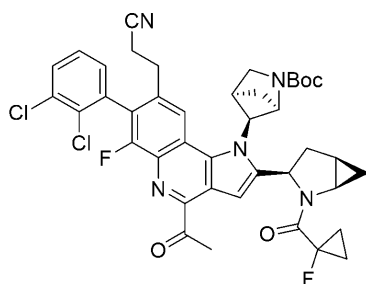


ジオキサン（48 mL）中のtert-ブチル（1R，4R，5S）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2，3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-2-（（1R，3R，5R）-2-（1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-4-（メチルチオ）-1H-ピロロ[3，2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（3.76 g、4.83 mmol）の溶液に、3-メチルサリチル酸銅（I）（3.11 g、14.5 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（558 mg、0.48 mmol）、及び4，4，5，5-テトラメチル-2-（プロプ-1-エン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラン（4.54 mL、24.1 mmol）を添加した。ヘッドスペースを窒素でパージし、容器を密封し、100℃まで3時間加熱した。反応混合物を、水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、黄色がかかった褐色の固体（2.84 g、76%収率）として、0～80%アセトン／n-ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。 $C_{42}H_{42}Cl_2F_2N_5O_3$ （M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 772.3 / 774.3；実測値772.2 / 774.2。

【 0 6 6 1 】

ステップ6. tert-ブチル(1R, 4R, 5S) - 5 - (4-アセチル - 8 - (2-シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6-フルオロ - 2 - (1R, 3R, 5R) - 2 - (1-フルオロシクロプロパン - 1-カルボニル) - 2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3-イル) - 1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン - 1-イル) - 2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン - 2-カルボキシレート

【化 3 6 1】



丸底フラスコに、tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R

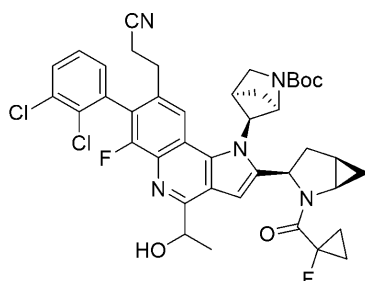
)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(プロプ-1-エン-2-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(2.84g、3.68mmol)、攪拌棒、THF(30mL)、及び水(7.4mL)を充填した。この懸濁液に、オスミウム酸カリウム二水和物(14mg、0.037mmol)を添加した。反応物を5分間攪拌し、次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(3.93g、18.4mmol)を添加した。1時間後、出発物質の完全な変換がLCMSによって検出された。反応混合物を、水及びDCMで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、0~80%アセトン/n-ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。 $C_{41}H_{40}Cl_2F_2N_5O_4$ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=774.2/776.2;実測値774.1/776.2。

10

【0662】

ステップ7. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート【化362】

20



30

DCM(6.05mL)及びギ酸/トリエチルアミン複合体(1.21mL、5:2)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(4-アセチル-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(2.81g、3.63mmol)の溶液に、RuCl(p-シメン)[(R,R)-Ts-DPEN](231mg、0.36mmol)を添加した。混合物を室温で24時間攪拌した。LCMSによって検出された出発物質の完全な変換時に、飽和含水重炭酸ナトリウムを添加し、有機物をDCMで抽出した。有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、0~100%アセトン/n-ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した(1.86g、66%収率)。 $C_{41}H_{42}Cl_2F_2N_5O_4$ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=776.3/778.3;実測値776.3/778.3。

40

【0663】

ステップ8. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ

50

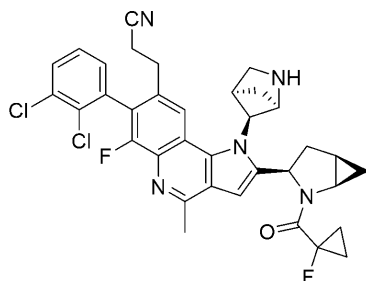
[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

1:1のTFA/DCM(10ml)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(1.86g、2.4mmol)の溶液を、室温で30分間攪拌し、次いで、濃縮した。所望の生成物を分取HPLC(pH2)によって精製した。 $C_{36}H_{34}Cl_2F_2N_5O_2^+(M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 676.2/678.2$;実測値 $676.3/678.2$ 。 ^1H NMR(600MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.15 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 3H), 2.66 (dt, $J = 15.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J = 12.9, 2.7$ Hz, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 0.80 (dt, $J = 8.9, 6.0$ Hz, 1H), 0.71 - 0.64 (m, 1H)。

[0664]

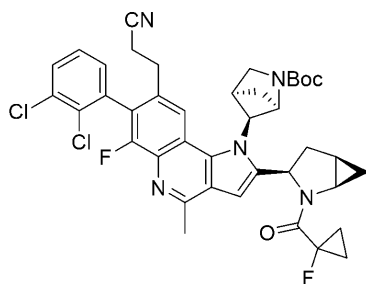
実施例64. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

[化363]



ステップ1. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 3 6 4】



10

この化合物を、ステップ5で4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランに取って代わるメチルボロン酸を用いて、実施例63に類似した様式で調製した。 $C_{40}H_{40}Cl_2F_2N_5O_3^+ (M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 746.2 / 748.2$; 実測値 $746.2 / 748.2$ 。

【0665】

ステップ2. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル

20

1:1のTFA/DCM(0.5mL)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(19mg、0.026mmol)の溶液を、室温で30分間攪拌し、次いで、濃縮した。所望の生成物を分取HPLC(pH2)によって精製した。 $C_{35}H_{32}Cl_2F_2N_5O^+ (M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 646.2 / 648.2$; 実測値 $646.1 / 648.1$ 。

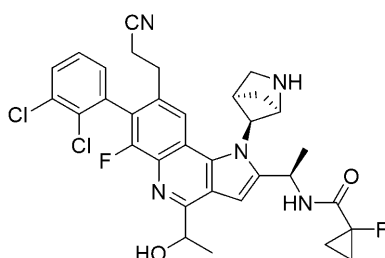
30

【0666】

実施例65. N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)エチル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド

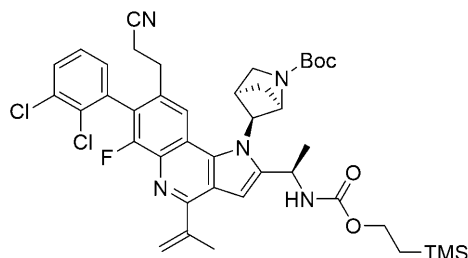
【化 3 6 5】

40



50

ステップ１．*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（８－（２－シアノエチル）－７－（２，３－ジクロロフェニル）－６－フルオロ－４－（プロプ－１－エン－２－イル）－２－（（Ｒ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート
【化３６６】



10

ジオキサン（１２．５ｍＬ）中の *tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（８－（２－シアノエチル）－７－（２，３－ジクロロフェニル）－６－フルオロ－４－（メチルチオ）－２－（（Ｒ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート（１．０ｇ、１．２５ｍｍｏｌ、中間体２２、ステップ３）の溶液に、３－メチルサリチル酸銅（Ⅰ）（８０６ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１４５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（プロプ－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．７１ｍＬ、３．７６ｍｍｏｌ）を添加した。ヘッドスペースを窒素でパージし、容器を密封し、１００℃まで３時間加熱した。反応混合物を、水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、黄色がかかった褐色の固体（８５８ｍｇ、８６％収率）として、０～８０％アセトン／*n*-ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した。 $C_{41}H_{49}Cl_2FN_5O_4Si$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたＬＣＭＳ： $m/z=792.3/794.3$ ；実測値 $792.2/794.2$ 。

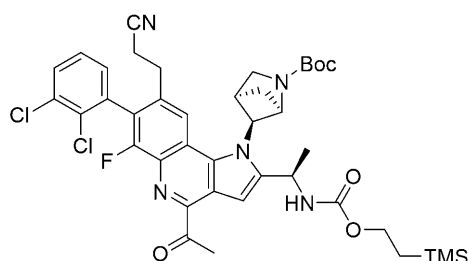
20

30

【０６６７】

ステップ２．*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（４－アセチル－８－（２－シアノエチル）－７－（２，３－ジクロロフェニル）－６－フルオロ－２－（（Ｒ）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）カルボニル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ〔３，２－*c*〕キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート
【化３６７】

40



50

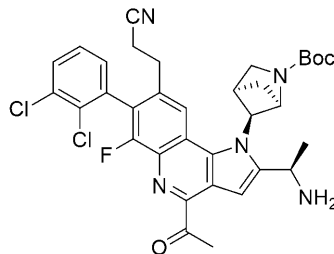
バイアルに、*tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 - ((*R*) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) アミノ) エチル) - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (858 mg、1.08 mmol)、攪拌棒、THF (8.66 mL)、及び水 (2.16 mL) を充填した。この懸濁液に、オスmium酸カリウム二水和物 (4.0 mg、10.8 μ mol) を添加した。反応物を5分間攪拌し、次いで、過ヨウ素酸ナトリウム (1.16 g、5.41 mmol) を添加した。1時間後、出発物質の完全な変換がLCMSによって検出された。反応混合物を、水及びDCMで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、0~80%アセトン/*n*-ヘプタンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した (667 mg、78%収率)。C₄₀H₄₇Cl₂FN₅O₅Si (M+H)⁺について計算されたLCMS: *m/z* = 794.3/796.3; 実測値 794.2/796.2。

10

【0668】

ステップ3. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (4 - アセチル - 2 - ((*R*) - 1 - アミノエチル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート
【化368】

20



30

DMF (4.2 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (4 - アセチル - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((*R*) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) カルボニル) アミノ) エチル) - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (667 mg、0.84 mmol) の溶液に、フッ化セシウム (510 mg、3.36 mmol) を添加し、反応混合物を90℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物をDCM及び5% LiCl水溶液で希釈した。有機物を、5% LiCl水溶液、次いで、ブラインで3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質をさらに精製することなく進めた。C₃₄H₃₅Cl₂FN₅O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS: *m/z* = 650.2/652.2; 実測値 650.2/652.2。

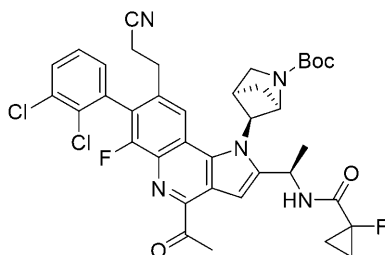
40

【0669】

ステップ4. *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (4 - アセチル - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((*R*) - 1 - (1 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド) エチル) - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート

50

【化 3 6 9】



10

アセトニトリル（5.4 mL）中の *tert*-ブチル（1*R*, 4*R*, 5*S*）-5-（4-アセチル-2-（（*R*）-1-アミノエチル）-8-（2-シアノエチル）-7-（2, 3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（350 mg、0.54 mmol）及びトリエチルアミン（0.38 mL、2.69 mmol）の溶液に、1-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸（112 mg、1.08 mmol）及び HATU（409 mg、1.08 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了時に、反応物を水に注いだ。反応混合物を酢酸エチルによって抽出した。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。所望の生成物を、0～80%アセトン／ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって単離した（205 mg、52%収率）。 $C_{38}H_{38}Cl_2F_2N_5O_4$ （*M*+*H*）⁺について計算された LCMS：*m/z* = 736.2 / 738.2；実測値 736.2 / 738.1。

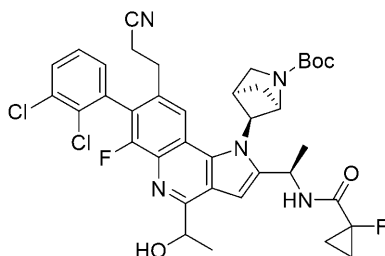
20

【0670】

ステップ5. *tert*-ブチル（1*R*, 4*R*, 5*S*）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2, 3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-2-（（*R*）-1-（1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド）エチル）-4-（1-ヒドロキシエチル）-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

30

【化 3 7 0】



40

DCM（4.6 mL）及びギ酸／トリエチルアミン複合体（0.93 mL、5：2）中の *tert*-ブチル（1*R*, 4*R*, 5*S*）-5-（4-アセチル-8-（2-シアノエチル）-7-（2, 3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-2-（（*R*）-1-（1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド）エチル）-1*H*-ピロロ[3, 2-*c*]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（205 mg、0.28 mmol）の溶液に、RuCl（*p*-シメン[（*R*, *R*）-Ts-DPEN]（18 mg、0.028 mmol）を添加した。混合物を室温で16時間攪

50

拌した。LCMSによって検出された出発物質の完全な変換時に、飽和含水重炭酸ナトリウムを添加し、有機物をDCMで抽出した。有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。所望の生成物を、分取HPLC (pH 10) によって単離した (106 mg、52% 収率)。C₃₈H₄₀Cl₂F₂N₅O₄ (M+H)⁺ について計算されたLCMS: m/z = 738.2 / 740.2; 実測値 738.2 / 740.2。

【0671】

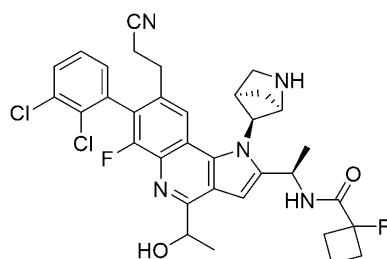
ステップ6. N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド

次いで、1:1のTFA/DCM (0.6 mL) 中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)エチル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート (106 mg、0.14 mmol) の溶液を30分間濃縮した。所望の生成物を分取HPLC (pH 2) によって精製した。C₃₃H₃₂Cl₂F₂N₅O₂⁺ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 638.2 / 640.2; 実測値 638.3 / 640.3。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 2H), 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.64 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 2H)。

【0672】

実施例66. N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-1-フルオロシクロブタン-1-カルボキサミド

【化371】

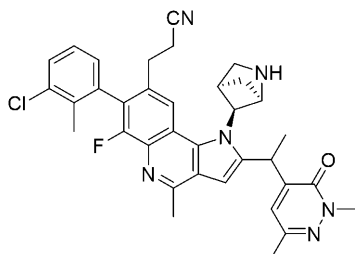


ステップ4で1-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸に取って代わる1-フルオロシクロブタン-1-カルボン酸を用いて、実施例67に類似した様式で、この化合物を調製した。C₃₄H₃₄Cl₂F₂N₅O₂⁺ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS

: $m/z = 652.2 / 654.2$; 実測値 $652.1 / 654.2$ 。

【0673】

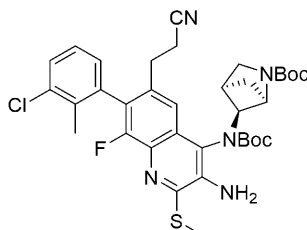
実施例 67. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-(2, 6-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イル)エチル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル
【化372】



10

ステップ 1. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((3-アミノ-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-(メチルチオ)キノリン-4-イル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート
【化373】

20



30

ジオキサン(100ml)及び水(20ml)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((3-アミノ-7-ブromo-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-(メチルチオ)-キノリン-4-イル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(中間体2、ステップ4から、14.37g、22.57mmol)、Pd(PPh₃)₄(2.61g、2.26mmol)、及びリン酸カリウム(14.37g、67.7mmol)の混合物に、(3-クロロ-2-メチルフェニル)ボロン酸(7.69g、45.1mmol)を添加した。反応混合物を100℃まで1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水及びDCMを添加した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。組み合わせた有機画分をMgSO₄のプラグで濾過し、濃縮した。粗残留物を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(0~100%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を得た(11.1g、72%)。C₃₅H₄₂ClFN₅O₄S⁺(M+H)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 682.3$; 実測値 682.4 。

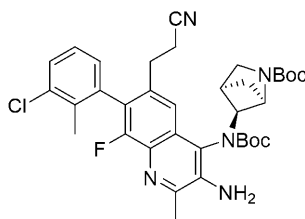
40

【0674】

ステップ 2. tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((3-アミノ-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-2-メチルキノリン-4-イル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-アザビシクロ[

50

２．１．１］ ヘキサン－２－カルボキシレート
【化３７４】



10

ジオキサン（１００ｍｌ）中の *tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（（３－アミノ－７－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－６－（２－シアノエチル）－８－フルオロ－２－（メチルチオ）キノリン－４－イル）（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート（１１．１ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）、メチルボロン酸（３．５１ｇ、５８．６ｍｍｏｌ）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （３．７６ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、３－メチルサリチル酸銅（Ⅰ）（１２．６ｇ、５８．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１１０℃で１時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和 NH_4OH 水溶液でクエンチし、 DCM で希釈した。層を分離し、有機層を DCM で抽出した。組み合わせた有機画分を MgSO_4 のプラグで濾過し、濃縮した。粗残留物を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％ EtOAc ／ヘキサン）によって精製して、表題化合物を得た（８．３４ｇ、７９％）。 $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{ClFN}_5\text{O}_4^+$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ について計算された $\text{LC-MS}:\text{m/z}=650.3$ ；実測値 650.4。

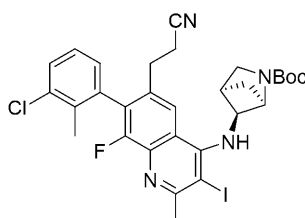
20

【０６７５】

ステップ３．*tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（（７－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－６－（２－シアノエチル）－８－フルオロ－３－ヨード－２－メチルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート

30

【化３７５】



40

アセトニトリル（１３０ｍｌ）中の *tert*-ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（（３－アミノ－７－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－６－（２－シアノエチル）－８－フルオロ－２－メチルキノリン－４－イル）（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）－２－アザビシクロ〔２．１．１〕ヘキサン－２－カルボキシレート（８．３４ｇ、１２．８３ｍｍｏｌ）の－２０℃の溶液に、硫酸（５０％ v/v 、３．４４ｍｌ、３２．１ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物の温度を－２０℃～－１５℃に保ちながら、亜硝酸ナトリウムの濃縮水溶液（１．７７ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）を滴加した。添加後、反応混合物を－２０℃で急速に攪拌した。反応混合物の温度を－２０℃～－１５℃に保ちながら、ヨウ化カリウムの濃縮水溶液（８．５２ｇ、５１．３ｍｍｏｌ）を滴加した。添加後、反

50

応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、DCMで希釈した。層を分離し、有機層をDCMで抽出した。組み合わせた有機画分をMgSO₄のプラグで濾過し、濃縮した。粗残留物に、DCM(100ml)及びTFA(100ml)を室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。DCM(100ml)を粗残留物に添加し、溶液を再び濃縮した。粗残留物をTHF(100ml)中に溶解させ、トリエチルアミン(18.7ml、107mmol)及びBoc₂O(2.8g、12.85mmol)を添加した。反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、DCMで希釈した。層を分離し、有機層をDCMで抽出した。組み合わせた有機画分をMgSO₄のプラグで濾過し、濃縮した。粗残留物を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、所望の物質を得た(2.8g、40%)。C₃₀H₃₂ClFIN₄O₂⁺(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=661.1;実測値661.2。

10

【0676】

ステップ4. 3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-(2, 6-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イル)エチル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル DMF(0.3ml)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-((7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(2-シアノエチル)-8-フルオロ-3-ヨード-2-メチルキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(40mg、0.061mmol)の溶液に、4-(ブト-3-イン-2-イル)-2, 6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン(中間体24、21.3mg、0.121mmol)、ヨウ化銅(I)(4.61mg、0.024mmol)、Pd(PPh₃)₄(14mg、0.012mmol)、及びDIPEA(0.1ml、0.6mmol)を添加した。反応混合物をN₂で1分間スパージし、次いで、55℃まで1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、Cs₂CO₃(100mg、0.3mmol)を添加した。次いで、反応混合物を90℃まで1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、飽和NH₄OH水溶液でクエンチし、DCMで希釈した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。組み合わせた有機画分をMgSO₄のプラグで濾過し、濃縮した。粗残留物をDCM(0.3ml)及びTFA(0.3ml)中に溶解させ、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、MeCNで希釈し、濾過し、分取HPLC(pH2)によって精製した。C₃₅H₃₅ClFIN₆O⁺(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=609.3;実測値609.3。

20

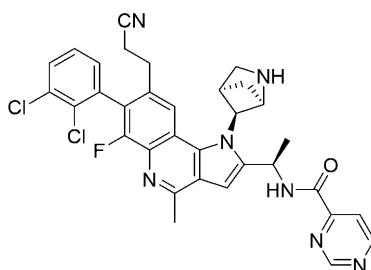
30

【0677】

実施例68:N-((1R)-1-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-2-イル)エチル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化376】

40



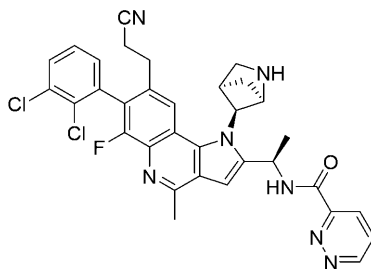
50

アセトニトリル (9.64 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (2 - ((*R*) - 1 - アミノエチル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (中間体 22、600 mg、0.964 mmol)、ピリミジン - 4 - カルボン酸 (239 mg、1.928 mmol)、HATU (733 mg、1.928 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (672 μ L、4.82 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。完了時に、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液によってクエンチした。反応混合物を酢酸エチルによって抽出した。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、DCM / TFA 溶液 (1 : 1 比、合計 20 mL) 中に溶解させ、溶液を、室温で 2 時間攪拌して、Boc 保護基を除去した。次いで、反応物を濃縮し、アセトニトリルで希釈し、これを分取 LCMS (XBridge C18 カラム、60 mL / 分の流量で 0.1% TFA を含有するアセトニトリル / 水の勾配で溶出する) で精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態の TFA 塩として得た。C₃₃H₂₉Cl₂FN₇O (M + H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 628.2 ; 実測値 628.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) 9.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.45 - 9.34 (m, 1H), 9.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.95 - 2.79 (m, 5H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0678】

実施例 69 : N - ((1*R*) - 1 - (1 - ((1*R*, 4*R*, 5*S*) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 2 - イル) エチル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド

【化 377】



アセトニトリル (1.606 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 5 - (2 - ((*R*) - 1 - アミノエチル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1*H* - ピロロ [3, 2-*c*] キノリン - 1 - イル) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 2 - カルボキシレート (中間体 22、100 mg、0.161 mmol)、ピリダジン - 3 - カルボン酸 (39.9 mg、0.321 mmol)、HATU (122 mg、0.321 mmol) の溶液に、トリエ

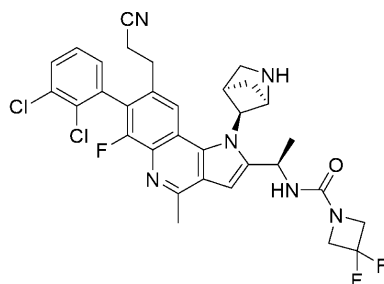
チルアミン（ $112\mu\text{l}$ 、 0.803mmol ）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了時に、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液によってクエンチした。反応混合物を酢酸エチルによって抽出した。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、DCM／TFA溶液（1：1比、合計 5mL ）中に溶解させ、溶液を、室温で2時間攪拌して、Boc保護基を除去した。次いで、反応物を濃縮し、アセトニトリルで希釈し、これを分取LCMS（XBridge C18カラム、 $60\text{mL}/\text{分}$ の流量で 0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出する）で精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態のTFA塩として得た。 $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{FN}_7\text{O}(\text{M}+\text{H})^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 628.2$ ；実測値 628.3 。

10

【0679】

実施例70：N-（（1R）-1-（1-（（1R，4R，5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-8-（2-シアノエチル）-7-（2，3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3，2-c]キノリン-2-イル）エチル）-3，3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボキサミド

【化378】



20

テトラヒドロフラン（ 0.643mL ）中のtert-ブチル（1R，4R，5S）-5-（2-（（R）-1-アミノエチル）-8-（2-シアノエチル）-7-（2，3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3，2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（中間体22、 20mg 、 0.032mmol ）及びDIPEA（ $5.61\mu\text{l}$ 、 0.032mmol ）の溶液に、トリホスゲン（ 5.72mg 、 0.019mmol ）を添加し、反応物を 0°C で30分間攪拌した。その後、3，3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩（ 4.16mg 、 0.032mmol ）を添加した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了時に、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液によってクエンチした。反応混合物を酢酸エチルによって抽出した。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TFA溶液（ 1mL ）中に溶解させ、溶液を室温で30分間攪拌して、Boc保護基を除去した。次いで、反応物を濃縮し、アセトニトリルで希釈し、これを分取LCMS（XBridge C18カラム、 $60\text{mL}/\text{分}$ の流量で 0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出する）で精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態のTFA塩として得た。 $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_6\text{O}(\text{M}+\text{H})^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 641.2$ ；実測値 641.3 。

30

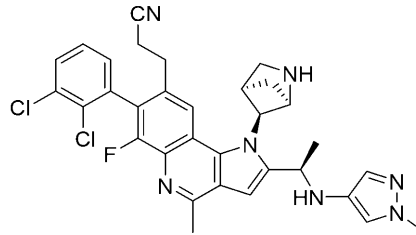
40

【0680】

実施例71．3-（1-（（1R，4R，5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-7-（2，3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-メチル-2-（（R）-1-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）アミノ）エチル）-1H-ピロロ[3，2-c]キノリン-8-イル）プロパンニトリル

50

【化 3 7 9】



10

ジオキサン（0.643 mL）中の *tert*-ブチル（1*R*, 4*R*, 5*S*）-5-（2-（（*R*）-1-アミノエチル）-8-（2-シアノエチル）-7-（2,3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-メチル-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（中間体22、20 mg、0.032 mmol）、1-メチル-4-ヨード-1*H*-ピラゾール（13.36 mg、0.064 mmol）、*t*BuBrettPhos Pd G3（2.74 mg、3.21 μmol）、*t*BuBrettPhos（1.557 mg、3.21 μmol）、及びナトリウム *tert*-ブトキシド（4.63 mg、0.048 mmol）の反応混合物を、*N*₂でスパージし、100℃まで5時間加熱した。完了時に、反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液によってクエンチした。反応混合物を酢酸エチルによって抽出した。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TFA溶液（1 mL）中に溶解させ、溶液を室温で30分間攪拌して、Boc保護基を除去した。次いで、反応物を濃縮し、アセトニトリルで希釈し、これを分取LCMS（XBridge C18カラム、60 mL／分の流量で0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出する）で精製して、生成物を白色の非晶質粉末の形態のTFA塩として得た。C₃₂H₃₁Cl₂FN₇（*M*+*H*）⁺について計算されたLC-MS：*m/z* = 602.2；実測値602.3。

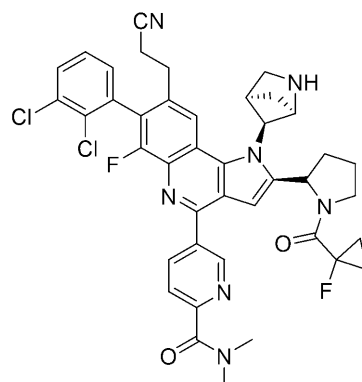
20

【0681】

30

実施例72. 5-（1-（（1*R*, 4*R*, 5*S*）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-8-（2-シアノエチル）-7-（2,3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-2-（（*R*）-1-（1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル）ピロリジン-2-イル）-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン-4-イル）-*N,N*-ジメチルピコリンアミド

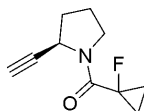
【化 3 8 0】



40

50

ステップ1：(R)－(2－エチニルピロリジン－1－イル)（1－フルオロシクロプロピル）メタノン
【化381】



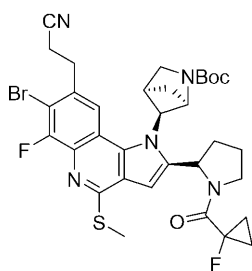
10

アセトニトリル（190 mL）中の（R）－2－エチニルピロリジン塩酸塩（5 g、38.0 mmol）、1－フルオロシクロプロパン－1－カルボン酸（7.91 g、76 mmol）、HATU（28.9 g、76 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（26.5 mL、190 mmol）を添加した。反応物を室温で30分間撹拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を、0～50%アセトン／ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を生じた。 $C_{10}H_{13}FNO^+$ （M+H）⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 182.1$ ；実測値182.1。

【0682】

ステップ2：tert-ブチル（1R, 4R, 5S）－5－（7-ブromo-8-（シアノエチル）－6-フルオロ-2-（（R）－1-（1-フルオロシクロプロパン－1-カルボニル）ピロリジン－2-イル）－4-（メチルチオ）－1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン－1-イル）－2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン－2-カルボキシレート
【化382】

20



30

tert-ブチル（1R, 4R, 5S）－5－（（7-ブromo-6-（2-シアノエチル）－8-フルオロ-3-ヨード-2-（メチルチオ）キノリン－4-イル）アミノ）－2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン－2-カルボキシレート（中間体5、2.0 g、3.09 mmol）、（R）－（2－エチニルピロリジン－1－イル）（1－フルオロシクロプロピル）メタノン（0.728 g、4.02 mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（II）（0.217 g、0.309 mmol）、ヨウ化銅（I）（0.588 g、3.09 mmol）、及びトリエチルアミン（4.3 mL、30.9 mmol）の混合物に、DMF（20 mL）を添加した。反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、75℃で2時間撹拌した。次いで、Cs₂CO₃（5.03 g、15.45 mmol）を添加し、100℃で12時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その後、水（3回）及びブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の勾配0～100%の酢酸エチルで溶出する）で精製して、生成物を生じた（1.1 g、50%収率）。 $C_{33}H_{37}BrF_2N_5O_3S^+$ （M+H）⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 700.2$ ／702.2；実測値700.1／702

40

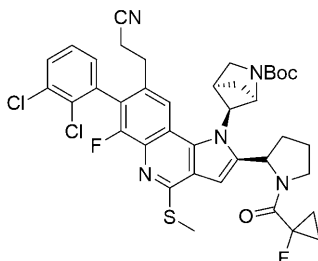
50

・ 2。

【0683】

ステップ3: tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化383】



10

tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(7-ブロモ-8-(シアノエチル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(1.1g、1.57mmol)、(2,3-ジクロロフェニル)ボロン酸(389mg、2.041mmol)、フッ化カリウム(274mg、4.71mmol)、及びPd-132(111mg、0.157mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(12.5ml)/水(3.2ml)を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、90℃で2時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~65%酢酸エチル)によって精製して、所望の生成物を提供した(0.861g、71.5%収率)。C₃₉H₄₀Cl₂F₂N₅O₃S⁺(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=766.2/768.2;実測値766.2/768.2。

20

30

【0684】

ステップ4: 5-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-イル)-N,N-ジメチルピコリンアミド

tert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(861mg、1.123mmol)、N,N-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミド(620mg、2.246mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(130mg、0.112mmol)、及び3-メチルサリチル酸銅(I)(723mg、3.37mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(7.5ml)を添加し、反応フラスコを排気し、窒素で戻し充填し、次いで、100℃で一晩撹拌した。反応物を水及び飽和含水水酸化アンモニウムでクエンチし、次いで、酢酸エチルで希釈し、Celiteのプラグを通して濾過した。濾液の層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄

40

50

し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～80% EtOAc）によって精製した。精製した生成物を1：1のTFA／DCM（10mL）中に溶解させ、室温で1時間攪拌し、次いで、濃縮した。粗残留物をアセトニトリルで希釈し、分取HPLC（pH2）によって精製して、所望の生成物を提供した。 $C_{41}H_{38}Cl_2F_2N_7O_2^+ (M+H)^+$ について計算されたLC-MS： $m/z = 768.2 / 770.2$ ；実測値768.3 / 770.3。 ^1H NMR（500 MHz，DMSO） δ 9.28（s，1H），9.14（d，J = 2.1 Hz，1H），8.46（dd，J = 8.1，2.2 Hz，1H），8.21（s，1H），8.11（s，1H），7.86（dd，J = 8.1，1.6 Hz，1H），7.82（d，J = 8.0 Hz，1H），7.59（t，J = 7.9 Hz，1H），7.50（dd，J = 7.6，1.5 Hz，1H），6.60（s，1H），5.66（s，1H），5.39（d，J = 7.3 Hz，1H），4.91（d，J = 6.0 Hz，1H），4.12 - 4.09（m，1H），4.02 - 3.96（m，1H），3.86 - 3.75（m，2H），3.45 - 3.42（m，1H），3.07（s，3H），3.06 - 3.02（m，4H），2.96 - 2.83（m，2H），2.74 - 2.65（m，1H），2.43 - 2.32（m，2H），2.01 - 1.97（m，1H），1.91 - 1.84（m，1H），1.80 - 1.75（m，1H），1.60（d，J = 9.2 Hz，1H），1.48 - 1.35（m，2H），1.32 - 1.19（m，2H）。

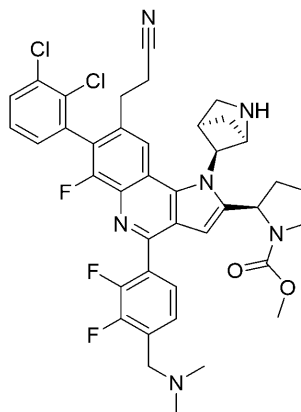
10

20

【0685】

実施例73：メチル（2R）-2-（1-（（1R，4R，5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-8-（2-シアノエチル）-7-（2，3-ジクロロフェニル）-4-（4-（ジメチルアミノ）メチル）-2，3-ジフルオロフェニル）-6-フルオロ-1H-ピロロ[3，2-c]キノリン-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート

【化384】



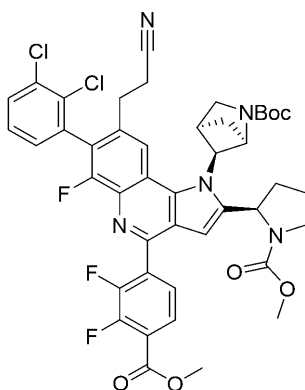
30

40

ステップ1：tert-ブチル（1R，4R，5S）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2，3-ジクロロフェニル）-4-（2，3-ジフルオロ-4-（メトキシカルボニル）フェニル）-6-フルオロ-2-（（R）-1-（メトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル）-1H-ピロロ[3，2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

50

【化 3 8 5】



10

この化合物を、メチル（2R）-2-（1-（（1R，4R，5S）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル）-8-（2-シアノエチル）-7-（2，3-ジクロロフェニル）-6-フルオロ-4-（5-フルオロ-6-（メチルカルバモイル）ピロリジン-3-イル）-1H-ピロロ[3，2-c]キノリン-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート（実施例39）について記載されるものと同一の手順によって調製した。 $C_{44}H_{41}Cl_2F_3N_5O_6$ （ $M+H$ ） $^+$ について計算されたLC-MS： m/z = 862.2；実測値862.2。

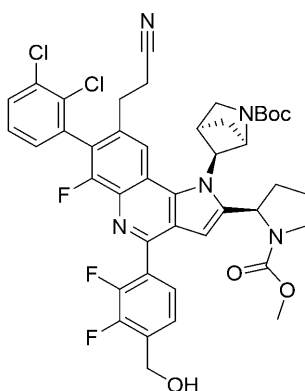
20

【0686】

ステップ2：tert-ブチル（1R，4R，5S）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2，3-ジクロロフェニル）-4-（2，3-ジフルオロ-4-（ヒドロキシメチル）フェニル）-6-フルオロ-2-（（R）-1-（メトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル）-1H-ピロロ[3，2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート

【化 3 8 6】

30



40

THF（10ml）中のtert-ブチル（1R，4R，5S）-5-（8-（2-シアノエチル）-7-（2，3-ジクロロフェニル）-4-（2，3-ジフルオロ-4-（メトキシカルボニル）フェニル）-6-フルオロ-2-（（R）-1-（メトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル）-1H-ピロロ[3，2-c]キノリン-1-イル）-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート（900mg、1.043mmol）の溶液に、水素化ホウ素リチウム（1043μl、2.086mmol）を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、1M HCl溶液でクエンチし

50

、水で希釈し、次いで、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物を、Biotage (DCM中0~10%メタノール)によって精製して、所望の生成物を提供した。 $C_{43}H_{41}Cl_2F_3N_5O_5 (M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 834.2$; 実測値834.3

【0687】

ステップ3: メチル(2R)-2-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニ)-4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2,3-ジフルオロフェニ)-6-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

DCM (5 mL)中のtert-ブチル(1R, 4R, 5S)-5-(8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニ)-4-(2,3-ジフルオロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニ)-6-フルオロ-2-((R)-1-(メトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-1-イル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボキシレート(140 mg、0.168 mmol)の溶液に、塩化メタンスルホニル(19.60 μ l、0.252 mmol)及びTEA(46.8 μ l、0.335 mmol)を0℃で添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで、THF(419 μ l、0.839 mmol)及びTEA(46.8 μ l、0.335 mmol)中のジメチルアミン(2.0 M)の溶液を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し続けた。反応混合物を、水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残留物を1:1のDCM/TFA(4 mL)中で30分間攪拌し、濃縮し、分取HPLC(pH2)によって精製した。 $C_{40}H_{38}Cl_2F_3N_6O_2 (M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 761.7$; 実測値761.2。

【0688】

実施例A. GDP-GTP交換アッセイ

例示された化合物の阻害剤効力を、SOS1(グアニンヌクレオチド交換因子)の存在下でKRASの活性状態を生成するBodipy-GDP(蛍光標識されたGDP)とGppNHp(非加水分解性GTP類似体)の交換を測定する、蛍光に基づくグアニンヌクレオチド交換アッセイにおいて判定した。阻害剤をDMSO中で連続希釈し、0.1 μ Lの容量を黒色の低容量384ウェルプレートのウェルに移した。アッセイ緩衝液(pH7.5の25 mM Hepes、50 mM NaCl、10 mM MgCl₂、及び0.01% Brij-35)中で2.5 nMに希釈された5 μ L/ウェル容量のBodipy負荷KRAS G12Dをプレートに添加し、阻害剤と周囲温度で4時間ブレインキュベートした。適切な対照(阻害剤を含まない酵素またはG12D阻害剤を含む酵素)をプレート上に含んだ。アッセイ緩衝液中に1 mMのGppNHp及び300 nMのSOS1を含有する5 μ L/ウェル容量を添加することによって、交換を開始した。Bodipy負荷KRAS G12D、GppNHp、及びSOS1の10 μ L/ウェル反応濃度は、それぞれ、2.5 nM、500 μ M、及び150 nMであった。反応プレートを周囲温度で2時間インキュベートし、時間を阻害剤の非存在下での完全なGDP-GTP交換について推定した。KRAS G12V変異型については、Bodipy負荷KRASタンパク質の最終濃度としての2.5 nM、及びGppNHp-SOS1混合物を添加した後の3時間のインキュベートとともに、同様のグアニンヌクレオチド交換アッセイを使用した。G12D変異型に選択的に結合すると説明された環状ペプチド(Sakamoto et al., BBRC 484.3 (2017), 605-611)または結合が確認された内部化合物を、アッセイプレート内で陽性対照として使用した。485 nmでの励起及び520 nmでの発光を用いて、PheraStarプレートリーダー装置(BMG Labtech)で蛍光強度を測定した。

【0689】

GraphPad prismまたはGenedata Screener Smart Fitのいずれかを使用してデータを分析した。データを4パラメータロジスティック方程式に適合させて、可変Hill係数を伴うS字状用量反応曲線を生成することによって、 IC_{50} 値を導き出した。

【0690】

KRAS__G12D及びKRAS__G12V交換アッセイ IC_{50} のデータが、以下の表1で提供される。記号「+」は、 $IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$ を示し、「++」は、 $IC_{50} > 100 \text{ nM}$ であるが $\leq 1 \mu\text{M}$ であることを示し、「+++」は、 $IC_{50} > 1 \mu\text{M}$ であるが $\leq 5 \mu\text{M}$ であることを示し、「++++」は、 $IC_{50} > 5 \mu\text{M}$ であるが $\leq 10 \mu\text{M}$ であることを示す。「NA」は、 IC_{50} が利用可能ではないことを示す。

10

20

30

40

50

【表 2－1】

表 1

実施例番 号	G12D_交換	G12V_交換
1	†	†
2	†	†
3	†	†
4	†	†
5	†	†
6	†	†
7	†	†
8	†	†
9	†	†
10	†	†
11	†	†
12	†	†
13	†	†
14	†	†
15	†	††
16	†	†
17	†	†
18	†	†
19	†	†
20	†	†
21	†	†
22	†	†
23a	†	†
24a	†	†
25	†	†
26	†	†
27	†	†
28	†	††
29	†	†
30	†	†
31	†	†
32	†	†
33	†	†
34	†	††

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

35	†	†
36	†	†
37	†	†
38	†	†
39	†	†
40	†	†
41	†	†
42	†	†
43	†	†
44	†	†
45	†	†
46	†	†
47	†	†
48	†	†
49	†	†
50	†	†
51	†	†
52	†	†
53	†	†
54b	†	†
55	†	†
56	†	†
57	†	†
58	†	†
59	†	†
60	†	††
61	†	†
62	†	†
63	†	†
64	†	††
65	†	†
66	†	†
67	†	†
68	†	†
69	†	†
70	†	†
71	†	†
72	†	†
73	†	†

10

20

30

40

【0691】

実施例 B：発光生存率アッセイ

10%FBS (Gibco/Life Technologies) で補完した RPMI 1640 培地中で、MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC (登録商標) CRL-1420)、NCI-H358 (KRAS G12C; ATCC (登録商標) CRL-5807)、A427 (KRAS G12D; ATCC (登録商標) HTB53)、HPAFII (KRAS G12D; ATCC (登録商標) CRL-1997)、YAPC (KRAS G12V; DSMZ ACC382)、SW480 (KRAS G12V; ATCC (登録商標) CRL-228) 及び NCI-H838 (KRAS WT

50

；ATCC（登録商標）CRL-5844）細胞を培養する。2% FBSで補完したRPMI 1640培地中のウェル当たり800個の細胞を、試験化合物の50 nLドットを含有する白色の透明な底の384ウェルのCostar組織培養プレートに播種する（最終濃度は1：500希釈、0.2% DMSO中の最終濃度）。プレートを、37℃、5% CO₂で3日間インキュベートする。アッセイの終了時に、25 μL／ウェルのCellTiter-Glo試薬（Promega）を添加する。15分後、PHERAstar（BMG）で発光を読み取る。データを、IC₅₀値についてSmartFitを使用してGenedata Screenerで分析する。

【0692】

実施例C：細胞pERK HTRFアッセイ

MIA PaCa-2（KRAS G12C；ATCC（登録商標）CRL-1420）、NCI-H358（KRAS G12C；ATCC（登録商標）CRL-5807）、A427（KRAS G12D；ATCC（登録商標）HTB53）、HPAFII（KRAS G12D；ATCC（登録商標）CRL-1997）、YAPC（KRAS G12V；DSMZ ACC382）、SW480（KRAS G12V；ATCC（登録商標）CRL-228）及びNCI-H838（KRAS WT；ATCC（登録商標）CRL-5844）細胞をATCCから購入し、10% FBS（Gibco／Life Technologies）で補完したRPMI 1640培地中で維持する。細胞を、ウェル当たり5000個の細胞（8 μL）で、Greiner 384-ウェル低容量、平底、及び組織培養処理白色プレートに播種し、37℃、5% CO₂で一晩インキュベートする。翌朝、試験化合物ストック溶液を3×最終濃度において培地中で希釈し、4 μLを細胞に添加する（DMSOの最終濃度は0.1%である）。細胞を、試験化合物と37℃、5% CO₂で4時間（G12C及びG12V）または2時間（G12D）インキュベートする。ブロッキング試薬（Cisbio）を含む4 μLの4×溶解緩衝液を各ウェルに添加し、プレートを室温で30分間穏やかに回転させる（300 rpm）。4 μL／ウェルのCisbio抗ホスホ-ERK 1／2 d2を抗ホスホ-ERK 1／2 クリプテート（1：1）と混合し、各ウェルに添加し、暗所にて室温で一晩インキュベートする。Pherastarプレートリーダー上で665 nm及び620 nmの波長でプレートを読み取る。データを、IC₅₀値についてSmartFitを使用してGenedata Screenerで分析する。

【0693】

実施例D：全血pERK1／2 HTRFアッセイ

10% FBS（Gibco／Life Technologies）を含むRPMI 1640中で、MIA PaCa-2細胞（KRAS G12C；ATCC（登録商標）CRL-1420）、HPAF-II（KRAS G12D；ATCC（登録商標）CRL-1997）及びYAPC（KRAS G12V；DSMZ ACC382）を維持する。MIA PaCa-2アッセイについては、細胞を、100 μL培地中のウェル当たり25000個の細胞で96ウェル組織培養プレート（Corning #3596）に播種し、アッセイの前に37℃、5% CO₂で2日間培養する。HPAF-II及びYAPCアッセイについては、細胞を、100 μL培地中のウェル当たり50000個の細胞で96ウェル組織培養プレートに播種し、アッセイの前に1日培養する。血中の化合物の濃度が0.5% DMSO中で所望の濃度の1×となるように、96ウェルプレート中の化合物（DMSO中で調製された）の1 μLドットに全血を添加し、上下にピペッティングすることによって穏やかに混合する。培地を細胞から吸引し、試験化合物を含むウェル当たり50 μLの全血を添加し、MIA PaCa及びYAPCアッセイについては4時間、またはHPAF-IIアッセイについては2時間、それぞれ、37℃、5% CO₂でインキュベートする。血液を捨てた後、ウェルの側面にPBSを添加し、プレートからPBSを紙タオル上に捨て、プレートを軽く叩いてウェルを空にすることによって、プレートを穏やかに2回洗浄する。次いで、ブロッキング試薬（Cisbio）及びベンゾナーゼヌクレアーゼ（Sigma Cat #E1014-5KU、1：10000の最終濃度）

を含む50 μ L / ウェルの1 $\times$ 溶解緩衝液 # 1 (Cisbio) を添加し、振盪しながら (250 rpm) 室温で30分間インキュベートする。溶解後、Assist Plus (Integra Biosciences, NH) を使用して384ウェルGreiner小容量白色プレートに16 μ Lの溶解物を移す。抗ホスホ-ERK 1 / 2 d2と抗ホスホ-ERK 1 / 2 クリプテート (Cisbio) との4 μ Lの1 : 1混合物を、Assist Plusを使用してウェルに添加し、暗所にて室温で一晩インキュベートする。Pherastarプレートリーダー上で665 nm及び620 nmの波長でプレートを読み取る。データを、IC₅₀ 値についてSmartFitを使用してGenedata Screenerで分析する。

【0694】

10

実施例E : Ras 活性化ELISA

96ウェルRas 活性化ELISAキット (Cell Biolabs Inc ; # STA441) は、96ウェルプレートに結合したRaf1 RBD (Rho 結合ドメイン) を使用して、細胞溶解物から活性型Rasを選択的にプルダウンする。次いで、捕捉されたGTP-Rasを、汎-Ras抗体及びHRPコンジュゲート二次抗体によって検出する。

【0695】

10% FBS (Gibco / Life Technologies) を含むRPMI 1640培地中で、MIA PaCa-2 (KRAS G12C ; ATCC (登録商標) CRL-1420)、NCI-H358 (KRAS G12C ; ATCC (登録商標) CRL-5807)、A427 (KRAS G12D ; ATCC (登録商標) HTB53)、HPAFII (KRAS G12D ; ATCC (登録商標) CRL-1997)、YAPC (KRAS G12V ; DSMZ ACC382)、SW480 (KRAS G12V ; ATCC (登録商標) CRL-228) 及びNCI-H838 (KRAS WT ; ATCC (登録商標) CRL-5844) 細胞を維持する。100 μ L培地中のウェル当たり25000個の細胞で96ウェル組織培養プレート (Corning # 3596) に細胞を播種し、アッセイの開始時に約80%集密度になるように、37°C、5% CO₂で2日間培養する。細胞を、4時間または一晩のいずれかで、37°C、5% CO₂において化合物を用いて処理する。採取時に、細胞をPBSで洗浄し、よく水気を切り、次いで、50 μ Lの1 $\times$ 溶解緩衝液 (キットにより提供される) に加えてHaltプロテアーゼ及びホスファターゼの阻害剤 (1 : 100) によって氷上で1時間溶解する。

20

30

【0696】

Raf-1 RBDをアッセイ希釈液 (キットで提供される) 中で1 : 500に希釈し、100 μ Lの希釈したRaf-1 RBDをRAF-1 RBD捕捉プレートの各ウェルに添加する。プレートをプレート封止フィルムで覆い、オービタルシェーカー上で室温で1時間インキュベートする。プレートを、各洗浄の合間に徹底的な吸引を行いながらウェル当たり250 μ Lの1 $\times$ 洗浄緩衝液で3回洗浄する。ウェル当たり50 μ LのRas溶解物試料 (10 ~ 100 μ g) を2通りに添加する。「細胞溶解物なし」対照を、バックグラウンド決定のためにいくつかのウェル内に添加する。50 μ Lのアッセイ希釈液を各ウェルに直ちにすべてのウェルに添加し、プレートをオービタルシェーカー上で室温で1時間インキュベートする。プレートを、各洗浄の合間に徹底的な吸引を行いながらウェル当たり250 μ Lの1 $\times$ 洗浄緩衝液で5回洗浄する。100 μ Lの希釈した抗汎Ras抗体を各ウェルに添加し、プレートをオービタルシェーカー上で室温で1時間インキュベートする。プレートを以前のように5回洗浄する。100 μ Lの希釈した二次抗体HRPコンジュゲートを各ウェルに添加し、プレートをオービタルシェーカー上で室温で1時間インキュベートする。プレートを以前のように5回洗浄し、よく水気を切る。100 μ Lの化学発光試薬 (キットに提供される) を、ブランクウェルを含む各ウェルに添加する。プレートをオービタルシェーカー上で室温で5分間インキュベートした後、各マイクロウェルの発光をプレートルミノメーターで読み取る。すべての値から「溶解物なし対照」のバックグラウンドレベルを差し引いた後に、%阻害をDMSO対照ウェルに関連して計算

40

50

する。GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数と対比して阻害剤の阻害率の曲線を適合することによって、IC₅₀の決定を実施する。

【0697】

実施例F：RAS-RAF経路及びPI3K-AKT経路の阻害

化合物の細胞効力を、KRAS下流エフェクター細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）、リボソームS6キナーゼ（RSK）、AKT（プロテインキナーゼB、PKBとしても知られる）及び下流基質S6リボソームタンパク質のリン酸化を測定することによって決定した。

【0698】

リン酸化された細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）、リボソームS6キナーゼ（RSK）、AKT及びS6リボソームタンパク質を測定するために、細胞（細胞株に関する詳細及び作り出されたデータの種類の種類は、表2にさらに詳細に記載されている）を、4×10⁴細胞／ウェルにて10%FBSを含むRPMI培地中でCorning 96ウェル組織培養処理プレートに一晩播種した。翌日、細胞をある濃度範囲の試験化合物の存在下または非存在下で37℃、5%CO₂において4時間インキュベートした。細胞をPBSで洗浄し、プロテアーゼ及びホスファターゼの阻害剤（Thermo Fisher, 78446）を含む1×溶解緩衝液（Cisbio）で溶解した。10µgまたは20µgの総タンパク質溶解物をSDS-PAGE及び以下の抗体を使用した免疫ブロット分析に供した：ホスホ-ERK1／2-Thr202／Tyr204（＃9101L）、total-ERK1／2（＃9102L）、蛍光体-AKT-Ser473（＃4060L）、ホスホ-p90RSK-Ser380（＃11989S）及びホスホS6リボソームタンパク質-Ser235／Ser236（＃2211S）は、Cell Signaling Technologies（Danvers, MA）からのものである。

【表3】

表2

細胞株	組織学:	KRAS の変化	読み取り
H358	肺	G12C	pERK、pAKT、p-S6、p-p90RSK
MIA PaCa-2	膵臓	G12C	pERK、pAKT、p-S6、p-p90RSK
HPAF II	膵臓	G12D	pERK、pAKT、p-S6、p-p90RSK
A427	肺	G12D	pERK、pAKT、p-S6、p-p90RSK
AGS	胃	G12D	pERK、pAKT、p-S6、p-p90RSK
PaTu 8988s	膵臓	G12V	pERK、pAKT、p-S6、p-p90RSK
H441	肺	G12V	pERK、pAKT、p-S6、p-p90RSK
YAPC	膵臓	G12V	pERK、pAKT、p-S6、p-p90RSK
SW480	大腸	G12V	pERK、pAKT、p-S6、p-p90RSK

【0699】

実施例G：インビボ有効性研究

MIA-PaCa-2（KRAS G12C）、H358（KRAS G12C）、HPAF-II（KRAS G12D）、AGS（KRAS G12D）、SW480（KRAS G12V）またはYAPC（KRAS G12V）ヒトがん細胞を、American Type Culture Collectionから入手し、10%FBSで補完したRPMI培地中で維持する。有効性研究の実験については、5×10⁶細胞を6～8週齢のBALB／cヌードマウス（Charles River Laborato

ries, Wilmington, MA, USA) の右後腹部に皮下接種する。腫瘍体積が約 150～250 mm³ である場合、マウスを腫瘍体積によって無作為化し、化合物を経口投与する。腫瘍体積を、式 $(L \times W^2) / 2$ を使用して計算し、式中、L 及び W は、それぞれ、長さ及び幅寸法を指す。腫瘍増殖阻害を、式 $(1 - (V_T / V_C)) \times 100$ を使用して計算し、式中、V_T は、最終処置日の処置群の腫瘍体積であり、V_C は、最終処置日の対照群の腫瘍体積である。ダネットの多重比較試験を用いた二元配置分散分析を使用して、処置群間の統計的差異を決定する (GraphPad Prism)。マウスをケージあたり 10～12 匹の動物で飼育し、栄養強化を提供し、12 時間の明／暗サイクルにさらす。腫瘍体積が限界 (体重の 10%) を超えたマウスを、CO₂ の吸入によって人道的に安楽死させる。動物を、Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care, International によって完全に認定されたバリア施設で維持する。手順のすべてを、US Public Service Policy on Human Care and Use of Laboratory Animals 及び Incyte Animal Care and Use Committee Guidelines に従って行う。

10

【0700】

実施例 H: Caco2 アッセイ

10% (v/v) ウシ胎仔血清、1% (v/v) 非必須アミノ酸、ペニシリン (100 U/mL)、及びストレプトマイシン (100 µg/mL) で補完した DMEM 増殖培地中で、5% CO₂ の雰囲気中で 37℃ において Caco-2 細胞を増殖させる。1 µM の EDTA を含有する 0.05% トリプシンを用いた処理によって、Caco-2 について 7 日毎または 4 日毎に、集密細胞単層を継代培養する。Caco-2 細胞を 96 ウェル Transwell プレートに播種する。Caco-2 細胞の播種密度は、14,000 細胞／ウェルである。播種後、1 日おきに DMEM 増殖培地を交換する。Caco-2 細胞について 22～25 日の間の輸送アッセイに細胞単層を使用する。

20

【0701】

細胞培養培地を除去し、HBSS で置き換える。TEER を測定するために、HBSS を供与区画 (頂端側) 及び受容区画 (側底側) に添加する。REMS オートサンプラーを使用して細胞単層の完全性を確保することによって、TEER を測定する。TEER 値 $\geq 300 \Omega \cdot \text{cm}^2$ である Caco-2 細胞単層を輸送実験に使用する。吸収方向 (A-B) の P_{app} を決定するために、HBSS 中の試験化合物の溶液 (50 µM) を供与区画 (頂端側) に添加する一方で、4% BSA を含む HBSS 溶液を受容区画 (側底側) に添加する。頂端容積は、0.075 mL であり、側底容積は、0.25 mL であった。インキュベーション時間は、5% CO₂ の雰囲気中で 37℃ において 120 分である。インキュベーション期間の終了時に、供与側及び受容側からの試料を除去し、タンパク質沈殿のために等量のアセトニトリルを添加する。遠心分離 (3000 rpm, Beckman Coulter, Indianapolis, IN 製の Allegra X-14R 遠心分離機) 後、LCMS 分析のために上清を収集する。透過率値は、以下の方程式によって決定される：

30

40

$$P_{app} (\text{cm/s}) = (F \times VD) / (SA \times MD)$$

式中、流動速度 (F、質量／時間) は、受容側の目的の化合物の累積量の傾きから計算され、SA は、細胞膜の表面積であり、VD は、供与体積であり、MD は、供与チャンバー内の溶液の初期量である。

【0702】

Caco-2 データが、以下の表 3 及び 4 で提供される。記号「+」は、 ≤ 0.5 の Caco-2 値を示し、「++」は、 > 0.5 であるが ≤ 1 の Caco-2 を示し、「+++」は、 $1 >$ の Caco-2 値を示す。「NA」は、IC₅₀ が利用可能ではないことを示す。

50

【表 4】

表 3

実施例番号	Caco-2
1	++
2	+
3	+
4	+
5	+
6	++
7	+++
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	NA
14	++
15	++
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	++
24	+
25	+++
26	+
27	+

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 4

実施例番 号	Caco-2
28	+++
29	+++
30	+++
31	+
32	++
33	++
34	+
35	++
36	+++
37	+++
38	+++
39	++
40	++
41	+++
42	++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54b	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	++
59	+++
60	+++

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

61	++
62	+++
63	+++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	+++

10

【0703】

実施例 I：ヒト全血安定性

20

例示した化合物の全血安定性を、LC-MS/MSによって決定する。96ウェル Flexi-Tier（商標）ブロック（Analytical Sales & Services, Inc, Flanders, NJ）を、バイアルあたり0.5mLの血液（BIO IVT（Hicksville, NYなどから供給されるプールした性別のヒト全血）を含む1.0mLのガラスバイアルを含むインキュベートプレートに使用する。血液を、水浴中で37℃まで30分間予熱する。96ディープウェル分析プレートを、100μLの超純水／ウェルの添加によって調製する。50μLの冷蔵超純水／ウェルを96ディープウェル試料収集プレートに添加し、封止マットで覆う。1μLの0.5mM化合物作業溶液（DMSO：水）を、1μMの最終濃度に達するようにインキュベーションプレート内の血液に添加して、徹底的にピペッティングすることによって混合し、50μLを試料収集プレートのT=0ウェルに移す50。血液を水中で2分間静置させ、次いで、400μLの停止溶液／ウェル（内部標準を含有するアセトニトリル）を添加する。インキュベートプレートを150rpmで振盪しながら37℃のIncub-Shaker CO₂ミニインキュベーター（Benchmark Scientific, Sayreville, NJ）に入れる。1時間、2時間、及び4時間の時点で、血液試料をピペッティングによって徹底的に混合し、50μLを試料収集プレートの対応するウェルに移す。血液を水中に2分間静置させ、次いで、400μLの停止溶液／ウェルを添加する。収集プレートを密封し、1700rpmで3分間ボルテックスし（VX-2500 Multi-Tube Vortexer、VWR International、Radnor, PA）、次いで、試料を収集プレート内で3500rpmで10分間遠心分離する（Allegra X-14R Centrifuge Beckman Coulter、Indianapolis, IN）。100μLの上清／ウェルを試料収集プレートから分析プレートの対応するウェルに移す。最終プレートを1700rpmで1分間ボルテックスし、LC-MS/MSによって試料を分析する。T=0に対する1、2、及び4時間の時点の試料のピーク面積比を使用して、残存率を決定する。時間と対比した残存率の自然対数を使用して、傾きを決定し、血液中の化合物半減期を計算する（ $t_{1/2} = 0.693 / \text{傾き}$ ）。

30

40

【0704】

実施例 J：インビトロ固有クリアランスプロトコル

インビトロ代謝安定性実験については、試験化合物を37℃でヒト肝臓ミクロソームと

50

インキュベートする。インキュベート混合物は、100mMのリン酸緩衝液（pH7.4）中に試験化合物（1μM）、NADPH（2mM）、及びヒト肝臓ミクロソーム（0.5mgタンパク質/mL）を含有する。混合物を、NADPHの添加の前に37℃で2分間プレインキュベートする。反応をNADPHの添加時に開始し、0分、10分、20分、及び30分の時点において氷冷メタノールでクエンチする。終了したインキュベート混合物を、LC-MS/MSシステムを使用して分析する。分析システムは、Applied Biosystems（Foster City, CA）製のSciex Triple Quad 6500+質量分析計と結合したShimadzu LC-30ADバイナリーポンプシステム及びSIL-30ACオートサンプラー（Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD）で構成された。試験化合物及び内部標準のクロマトグラフィー分離を、ThermoFisher Scientific（Waltham, MA）製のHypersil Gold C18カラム（50×2.1mm、5μM、175Å）を使用して達成する。移動相Aは、水中の0.1%ギ酸で構成され、移動相Bは、アセトニトリル中の0.1%ギ酸で構成される。総LC-MS/MSの実行時間は、0.75mL/分の流量で2.75分であり得る。ピーク面積の積分及びピーク面積比の計算を、Applied Biosystems製のAnalystソフトウェア（バージョン1.6.3）を使用して実施する。

10

【0705】

インビトロ固有クリアランス $CL_{int, in vitro}$ を、試験化合物消失の $t_{1/2}$ から $CL_{int, in vitro} = (0.693 / t_{1/2}) \times (1 / C_{protein})$ として計算し、式中、 $C_{protein}$ は、インキュベート中のタンパク質濃度であり、 $t_{1/2}$ は、時間プロファイルと対比した濃度の対数線形回帰解析の傾き（k）によって決定され、したがって、 $t_{1/2} = \ln 2 / k$ である。生理学的なスケーリング因子、肝臓ミクロソームタンパク質濃度（45mgタンパク質/g肝臓）、及び肝臓重量（21g/kg体重）を使用することによって、 $CL_{int, in vitro}$ 値をヒトのインビボ値にスケーリングする。方程式 $CL_{int} = CL_{int, in vitro} \times (mg \text{ タンパク質} / g \text{ 肝臓重量}) \times (g \text{ 肝臓重量} / kg \text{ 体重})$ を使用する。次いで、 $CL_H = (Q \times CL_{int}) / (Q + CL_{int})$ からすべての結合を無視し、よく攪拌された肝臓モデルにおいて CL_{int} 及び肝血流Q（ヒトでは $20 mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ ）を使用することによって、インビボ肝クリアランス（ CL_H ）を計算する。肝臓抽出率を、Qによって除算した CL_H として計算した。

20

30

【0706】

実施例K：インビボ薬物動態プロトコル

インビボ薬物動態実験については、静脈内に、または経口強制投与を介して、試験化合物を雄のSprague Dawleyラット、または雄及び雌のカニクイザルに投与する。静脈内（IV）投与については、ラットにはIVボラス、及びサルには5分間または10分間のIV注入を介して、酸性化生理食塩水中の10%ジメチルアセトアミド（DMAC）の製剤を使用して、0.5~1mg/kgで試験化合物を投与する。経口（PO）投与については、クエン酸緩衝液（pH2.5）中の0.5%メチルセルロース中の5%DMACを使用して、1.0~3.0mg/kgで試験化合物を投与する。投与前及び投与後24時間までの種々の時点で血液試料を収集する。すべての血液試料を、抗凝固剤としてEDTAを使用して収集し、遠心分離して血漿試料を取得する。試験化合物の血漿中濃度を、LC-MS法によって決定する。測定された血漿濃度を使用して、Phoenix（登録商標）WinNonlinソフトウェアプログラム（バージョン8.0、Pharsight Corporation）を使用する標準的ノンコンパートメント法によってPKパラメータを計算する。

40

【0707】

ラット及びサルでは、予備のPKパラメータを取得するために試験化合物のカセット投与を行う。

【0708】

50

雄のビーグル犬を用いたインビボ薬物動態実験が、上記の条件下で実施され得る。

【0709】

実施例 L : CYP プロトコルの時間依存性阻害 (TDI)

このアッセイは、試験化合物が経時的に代謝されるにつれて、CYP 阻害の増加を特性評価するように設計されている。このための可能性のあるメカニズムには、強固に結合した準不可逆的阻害代謝物複合体の形成または代謝物の共有結合付加体形成による P450 酵素の不活性化が含まれる。この実験は、代謝産物濃度を減少させ、したがって、可逆的な阻害の効果を減少させるために 10 倍希釈を採用するが、非常に強力な CYP 阻害剤である代謝物が陽性結果をもたらし得る可能性がある（しかし一般的ではない）。

【0710】

結果は、ヒト肝臓ミクロソーム (HLM) を使用した CYP2C9、2C19、2D6 及び 3A4 (ミダゾラム) に対する Km 濃度の 4 倍での CYP 特異的プロブ基質のカクテルに由来する。HLM は、NADPH 再生系の存在下 (+N) または非存在下 (-N) で 10 µM の濃度の試験化合物と 30 分間プレインキュベートし、10 倍に希釈し、NADPH 再生系の新しいアリコートを追加することによって基質カクテルの存在下で 8 分間インキュベートすることができる。代謝産物標準の校正曲線を使用して、LC-MS/MS を使用して酵素活性を定量的に測定することができる。加えて、陽性対照として使用される、既知の時間依存性阻害剤、チエニル酸 (CYP2C9)、チクロピジン (CYP2C19)、パロキセチン (CYP2D6)、及びトロレアンドマイシン (CYP3A4) とのインキュベーションを、NADPH 再生系の有無別に 30 分間プレインキュベートする。

【0711】

分析システムは、Applied Biosystems (Foster City, CA) 製の Sciex Triple Quad 6500+ 質量分析計と結合した Shimadzu LC-30AD バイナリーポンプシステム及び SIL-30AC オートサンプラー (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) で構成される。ACQUITY UPLC BEH 130A、2.1 × 50 mm、1.7 µm HPLC カラム (Waters Corp, Milford, MA) を使用して、試験化合物及び内部標準のクロマトグラフィー分離を達成することができる。移動相 A は、水中の 0.1 % ギ酸で構成され、移動相 B は、アセトニトリル中の 0.1 % ギ酸で構成される。総 LC-MS/MS の実行時間は、0.9 mL/分の流量で 2.50 分である。ピーク面積の積分及びピーク面積比の計算を、Applied Biosystems 製の Analyst ソフトウェア (バージョン 1.6.3) を使用して実施する。

【0712】

NADPH との化合物のプレインキュベーション後に残存する対照 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4 の活性の割合を、対応する対照ビヒクル活性について補正し、次いで、100 % として 0 分に基づいて計算する。各アイソザイムについての時間と対比した残存活性 % の自然対数の線形回帰プロットを使用して、傾きを計算する。傾きは、酵素損失の速度または K_{obs} に等しい。

【0713】

本明細書に記載されているものに加えて、本発明の種々の修正が、前述の記載から当業者には明らかとなる。そのような修正はまた、添付の特許請求の範囲の範囲内にあることを意図している。限定されないが、本出願で引用されたすべての特許、特許出願、及び刊行物を含む、各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/078048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61P35/00	C07D471/04
	A61K31/437	A61K31/4545
	A61K31/4745	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2021/211864 A1 (INCYTE CORP [US]) 21 October 2021 (2021-10-21) claims; examples -----	1-52
X	WO 2021/142252 A1 (INCYTE CORP [US]) 15 July 2021 (2021-07-15) cited in the application claims; examples -----	1-15
A	WO 2017/087528 A1 (ARAXES PHARMA LLC [US]) 26 May 2017 (2017-05-26) the whole document -----	1-52
☐ 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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 31 January 2023		Date of mailing of the international search report 09/02/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bedel, Christian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/078048

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021211864 A1	21-10-2021	AU 2021254794 A1	15-12-2022
		CA 3179692 A1	21-10-2021
		EP 4135844 A1	22-02-2023
		IL 297165 A	01-12-2022
		TW 202204355 A	01-02-2022
		US 2021355121 A1	18-11-2021
		WO 2021211864 A1	21-10-2021

WO 2021142252 A1	15-07-2021	AU 2021206240 A1	25-08-2022
		CA 3163216 A1	15-07-2021
		EP 4087843 A1	16-11-2022
		IL 294526 A	01-09-2022
		KR 20220125287 A	14-09-2022
		TW 202140471 A	01-11-2021
		US 2021269434 A1	02-09-2021
WO 2021142252 A1	15-07-2021		

WO 2017087528 A1	26-05-2017	AU 2016355433 A1	28-06-2018
		CA 3005089 A1	26-05-2017
		CN 108779097 A	09-11-2018
		EA 201891191 A1	28-12-2018
		EP 3377481 A1	26-09-2018
		JP 7015059 B2	15-02-2022
		JP 2018533611 A	15-11-2018
		JP 2022050628 A	30-03-2022
		KR 20180081596 A	16-07-2018
		TW 201726656 A	01-08-2017
		US 2017197945 A1	13-07-2017
		US 2020181123 A1	11-06-2020
		WO 2017087528 A1	26-05-2017

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 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 K 31/5355(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/497(2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 H	
A 6 1 K 31/501(2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1	
	A 6 1 K 31/506	
	A 6 1 K 31/501	

(32)優先日 令和4年4月20日(2022.4.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/368,563

(32)優先日 令和4年7月15日(2022.7.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

- (72)発明者 マキャマント, マシュー
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 ポリカルポ, ロッコ
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 シュバーツバート, アルテム
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 ジュー, ウェンユー
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 ローチ, ジェレミー
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 ホアン, ジア
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 フ, ビン
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801、インサイト・コーポレーション内

- (72)発明者 リイ, ゲンチョン
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 サシック, ロバート
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 ボラム, パドマジャ
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 ジャン, フォンレイ
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 チィ, チャオ
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 ワン, シャオジャオ
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 ヤオ, ウェンチン
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 ソコルスキー, アレクサンダー
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 イン, ハオリン
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 ジャオ, ルア
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- (72)発明者 カールセン, ピーター
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
、インサイト・コーポレーション内
- F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB07 ZB11 ZB26
ZB27 ZC20