

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7480048号

(P7480048)

(45)発行日 令和6年5月9日(2024.5.9)

(24)登録日 令和6年4月26日(2024.4.26)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 20 (全230頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-540745(P2020-540745)

(86)(22)出願日 平成31年1月25日(2019.1.25)

(65)公表番号 特表2021-511357(P2021-511357
A)

(43)公表日 令和3年5月6日(2021.5.6)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/015296

(87)国際公開番号 WO2019/148043

(87)国際公開日 令和1年8月1日(2019.8.1)

審査請求日 令和4年1月20日(2022.1.20)

(31)優先権主張番号 62/622,702

(32)優先日 平成30年1月26日(2018.1.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/622,626

(32)優先日 平成30年1月26日(2018.1.26)

最終頁に続く

(73)特許権者 506024489

エグゼリクス, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
02, アラメダ, ハーバー ベイ パー
クウェイ 1851

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 バネン, リン カンヌ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 949
45, ノバート, ブリッジ ロード 66

(72)発明者 ブイ, ミンナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 946
01, オークランド, 25ティーエイ

最終頁に続く

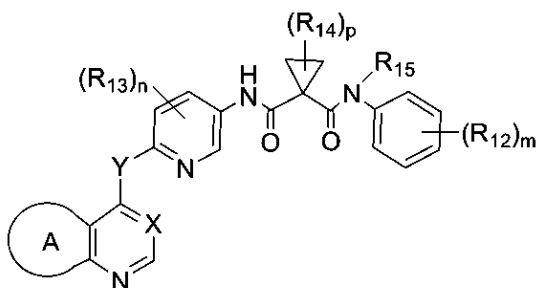
(54)【発明の名称】 キナーゼ依存的障害を処置するための化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I'の化合物:

【化110】



(I')

またはその薬学的に許容される塩

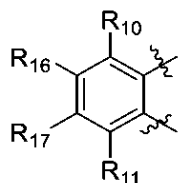
【式中、

Xは、NまたはCHであり、

Yは、O、S、SO、SO₂、NH、及び-N(C₁~6アルキル)-から選択され、(

i) 環Aは、

【化 1 1 1】



であり、

R_{16} は、5 もしくは 6 員ヘテロアリール、 $-COOH$ 、 $-COO$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)NH-$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル) からなる群から選択され、ここで、各 R_{16} は、任意選択で、かつ独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキルで置換されており、これは、さらに、($C_1 \sim C_4$) アルコキシで任意選択で置換されており、かつ

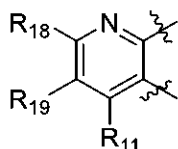
10

R_{17} は、 H 、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-COO$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)NH-$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル) から選択され、ここで、各 R_{17} は、任意選択で、かつ独立に、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、または OH で置換されており、これは、さらに、($C_1 \sim C_4$) アルコキシで任意選択で置換されているか、または

(ii) 環 A は、

【化 1 1 2】

20



であり、

R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ独立に、 OH 、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ- ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、5 もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル- ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ-フェニル- ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、カルバモイル- ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ジアルキルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、及びジヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) アルコキシから選択されるか、または

30

R_{18} 及び R_{19} は、それらが結合している原子と一緒に、縮合 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環または縮合 4 $\sim$ 10 員ヘテロシクロアルキル環を形成しており、

R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ、 $-H$ であり、

各 R_{13} は独立に、 $-H$ 、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、任意選択で置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、及び ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルからなる群から選択され、この際、 R_{13} の前記 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-NH$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-N$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、及び ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルはそれぞれ、1、2、または 3 個の独立に選択される R^g 置換基で任意選択で置換されており、

40

各 R_{14} は、 H であり、

R_{15} は、 H であり、

各 R_{12} は独立に、 $-H$ 、ハロ、 $-OH$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、または ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルからなる群から選択され、

各 R^g は独立に、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-$ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-N$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、フェニル、5 $\sim$ 6 員ヘテロアリール、4 $\sim$ 6 員ヘテロシクロアルキル、及び ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルからなる群から

50

選択され、

式 I' 中のキノリン部分上の環窒素原子は、任意選択で酸化されており、

下付き文字 n は、1、2、3、または 4 の整数であり、

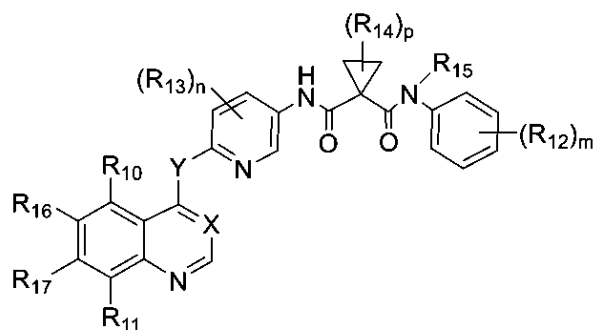
下付き文字 m は、1、2、3、4、または 5 の整数であり、かつ

下付き文字 p は、4 である】。

【請求項 2】

式 I' a :

【化 1 1 3】



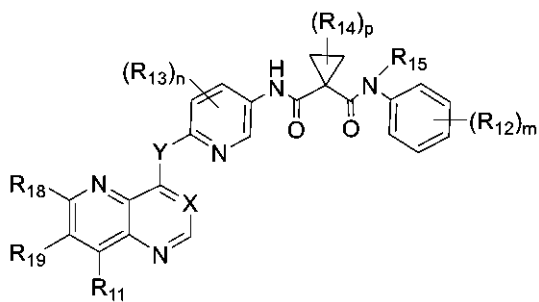
(I' a)

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 I' b :

【化 1 1 4】



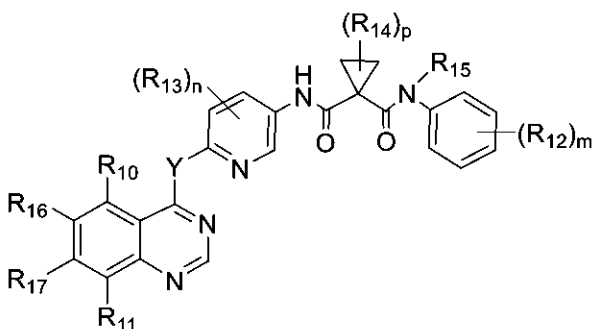
(I' b)

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I' a - 1) :

【化 1 1 5】

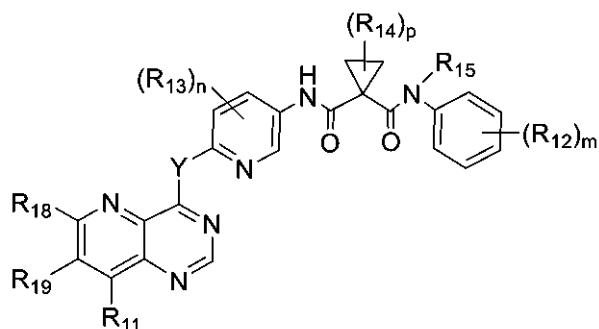


(I' a - 1)

を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (I' b-1) :
【化 1 1 6】



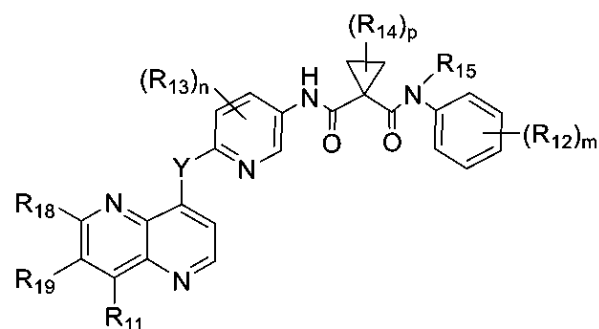
(I' b-1)

10

を有する、請求項 1 または 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 (I' b-2) :
【化 1 1 7】



(I' b-2)

20

を有する、請求項 1 または 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

R₁₆ が、(C₁~C₄) アルコキシ (C₁~C₆) アルキル (5 もしくは 6 員ヘテロアリール)、(C₁~C₆) アルキル (5 もしくは 6 員ヘテロアリール)、5 もしくは 6 員ヘテロアリール、-COOH、-COO (C₁~C₆) アルキル)、-C(O)NH₂、及び -C(O)NH- (C₁~C₆) アルキル から選択される、請求項 1、2 および 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R₁₇ が、H、(C₁~C₆) アルコキシ、またはヒドロキシル (C₁~C₆) アルコキシ から選択される、請求項 1、2 および 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

R₁₈ 及び R₁₉ がそれぞれ独立に、OH、メトキシ、2-メトキシエトキシ、3-モルホリノプロポキシ、2-モルホリノエトキシ、メトキシフェニルメトキシ、カルバモイルメトキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ から選択される、請求項 5 または 請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

R₁₆ が、カルバモイル、メトキシカルボニル、カルボキシ、メチルカルバモイル、2-オキサゾリル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、4-イソオキサゾリル、3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチル-ピラゾール-3-イル、2-エチル-ピラゾール-3-イル、1-メチル-イミダゾール-4-イル、1-メチル-イミダゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール

30

40

50

－５－イル、及びエチルカルバモイルから選択される、請求項１、２、４及び７～８のいずれかに記載の化合物。

【請求項１１】

R₁₈及びR₁₉がそれぞれ独立に、メトキシ、３－モルホリノプロポキシ、２－メトキシエトキシ、プロポキシ、２－モルホリノエトキシ、カルバモイルメチルオキシ、－OC₂H₅(O)NH₂、３－ジメチルアミノプロピルオキシ、及び２，３－ジヒドロキシプロポキシから選択される、請求項５または６に記載の化合物。

【請求項１２】

下付き文字mが、１である、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物。

【請求項１３】

下付き文字nが、１である、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物。

【請求項１４】

R₁₃が、H、F、Cl、Br、CH₃、CH₃O、CN、－C(O)NH₂、またはCF₃であり、かつ下付き文字nが、１または２である、請求項１～１３のいずれかに記載の化合物。

【請求項１５】

前記化合物が、表１：

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

番号	構造	IUPAC名
10		メチル 4 - [5 - [[1 - [(4 -フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシラート
11		メチル 4 - [3 - クロロ - 5 - [[1 - [(4 -フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシラート
13		4 - [5 - [[1 - [(4 -フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボン酸
14		4 - [3 - クロロ - 5 - [[1 - [(4 -フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボン酸
15		4 - [3 - フルオロ - 5 - [[1 - [(4 -フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボン酸
16		1 - N' - [6 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イル) オキシピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

10

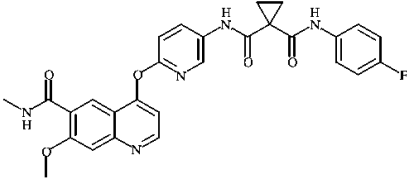
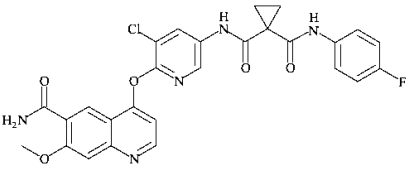
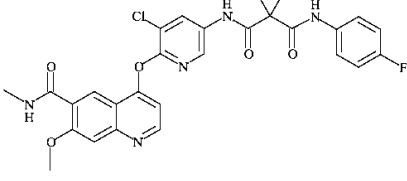
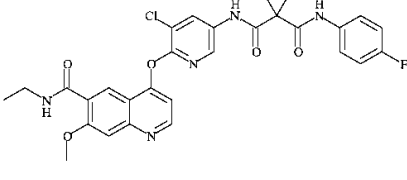
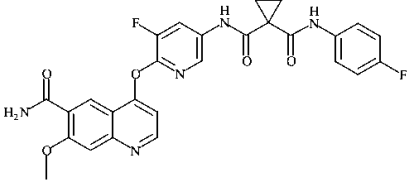
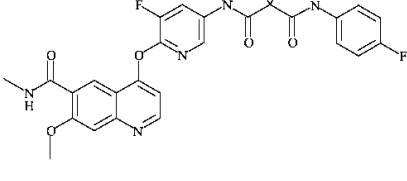
20

30

40

50

【表 1 - 2】

17		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-(7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル)オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
18		1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-クロロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
19		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
20		1-N'-[5-クロロ-6-[6-(エチルカルバモイル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
21		1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
22		1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

23		1-N' - [6 - [6 - (エチルカルバモイル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イル] オキシ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
25		1-N' - [5 - フルオロ - 6 - [7 - メトキシ - 6 - [3 - (メトキシメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] キノリン - 4 - イル] オキシピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
26		1-N' - [5 - フルオロ - 6 - [7 - メトキシ - 6 - [3 - (2 - メトキシエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] キノリン - 4 - イル] オキシピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
27		1-N' - [6 - [6 - (3 - エチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イル] オキシ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
37		1-N' - [5 - クロロ - 6 - [7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン - 4 - イル] オキシピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

10

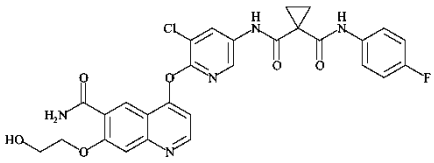
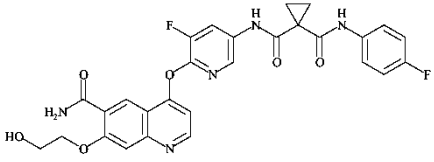
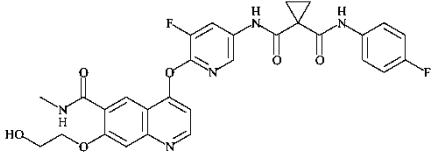
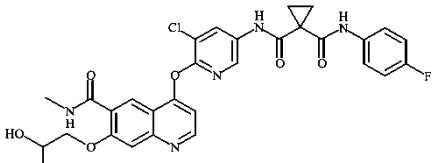
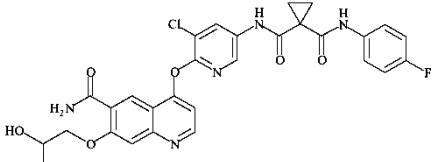
20

30

40

50

【表 1 - 4】

38		1-N' - [6 - [6-カルバモイル-7 - (2-ヒドロキシエトキシ) キノリン-4-イル] オキシ-5-クロロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
39		1-N' - [6 - [6-カルバモイル-7 - (2-ヒドロキシエトキシ) キノリン-4-イル] オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
44		1-N' - [5-フルオロ-6 - [7 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
50		1-N' - [5-クロロ-6 - [7 - (2-ヒドロキシプロポキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
51		1-N' - [6 - [6-カルバモイル-7 - (2-ヒドロキシプロポキシ) キノリン-4-イル] オキシ-5-クロロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

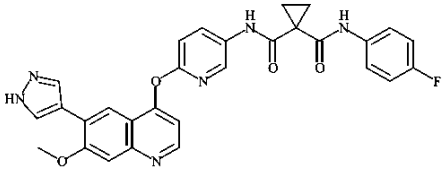
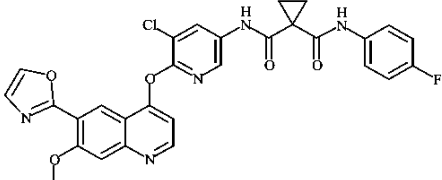
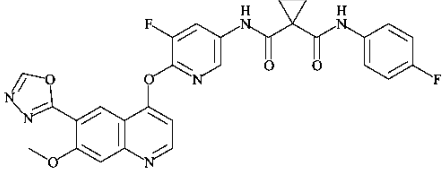
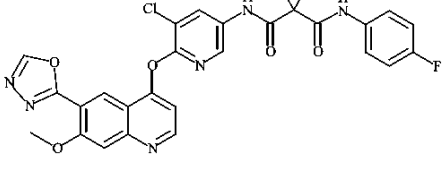
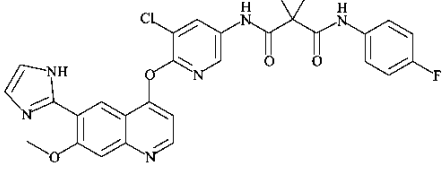
20

30

40

50

【表 1 - 5】

60		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[7-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
64		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
67		1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
68		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
71		1-N'-[5-クロロ-6-[6-(1H-イミダゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

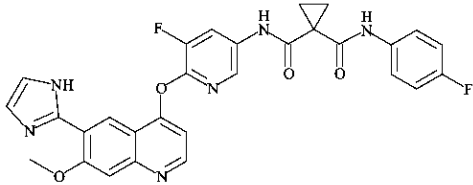
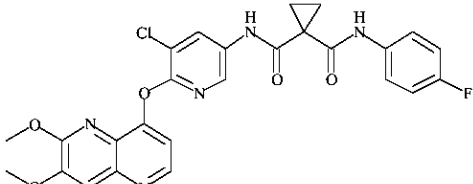
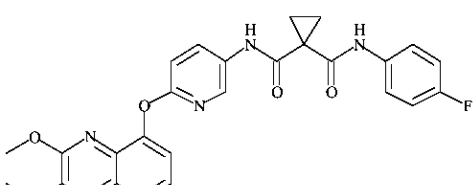
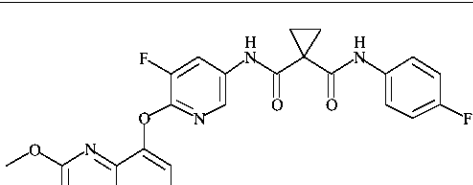
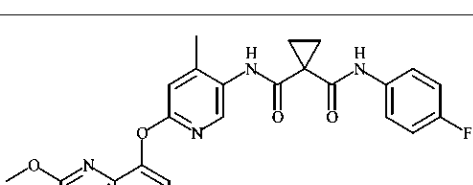
20

30

40

50

【表 1 - 6】

72		1-N'-[5-フルオロ-6- -[6-(1H-イミダゾール -2-イル)-7-メトキシキ ノリン-4-イル]オキシピリ ジシ-3-イル]-1-N- (4-フルオロフェニル)シク ロプロパン-1, 1-ジカルボ キサミド
80		1-N'-[5-クロロ-6- [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジシ-4-イル) オキシ]ピリジシ-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェ ニル)シクロプロパン-1, 1 -ジカルボキサミド
81		1-N'-[6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジシ-4-イル)オキシ]ピリ ジシ-3-イル]-1-N- (4-フルオロフェニル)シク ロプロパン-1, 1-ジカルボ キサミド
82		1-N'-[6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジシ-4-イル)オキシ]-5- フルオロピリジシ-3-イ ル]-1-N-(4-フルオロ フェニル)シクロプロパン- 1, 1-ジカルボキサミド
83		1-N'-[6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジシ-4-イル)オキシ]-4- メチルピリジシ-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェ ニル)シクロプロパン-1, 1 -ジカルボキサミド

10

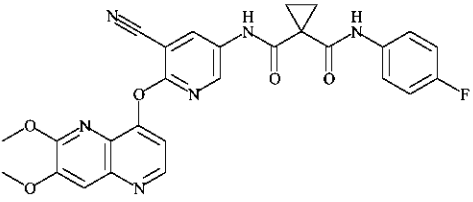
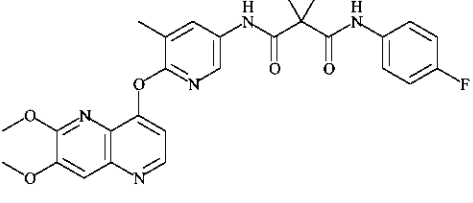
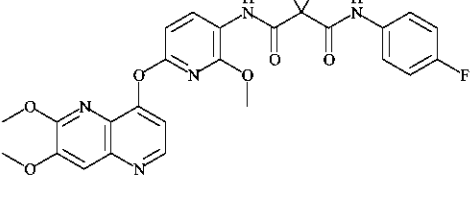
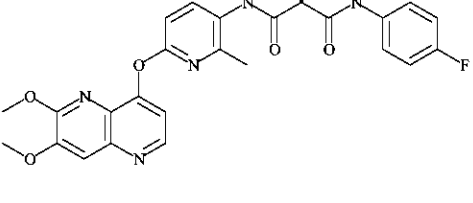
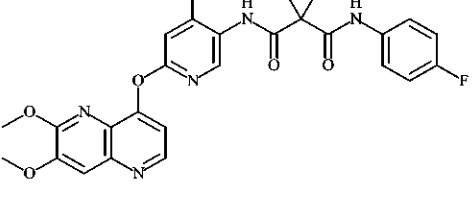
20

30

40

50

【表 1 - 7】

84		1-N' - [5-シアノ-6- [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ]ピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェ ニル)シクロプロパン-1, 1 -ジカルボキサミド
85		1-N' - [6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]-5 -メチルピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェ ニル)シクロプロパン-1, 1 -ジカルボキサミド
86		1-N' - [6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]-2 -メトキシピリジン-3-イ ル]-1-N-(4-フルオロ フェニル)シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサ ミド
87		1-N' - [6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]-2 -メチルピリジン-3-イ ル]-1-N-(4-フルオロ フェニル)シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサ ミド
88		1-N' - [6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]-4 -メトキシピリジン-3-イ ル]-1-N-(4-フルオロ フェニル)シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサ ミド

10

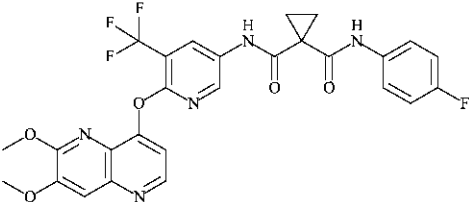
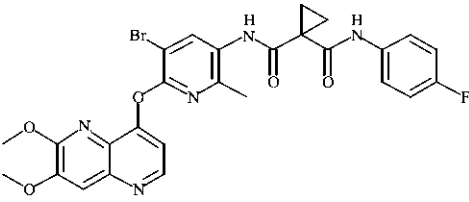
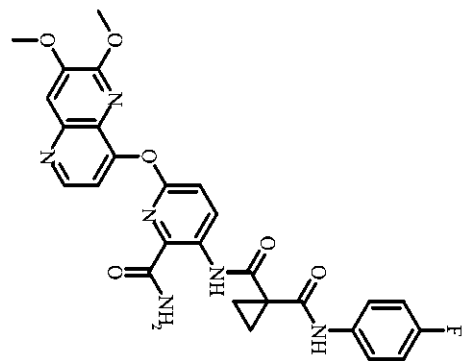
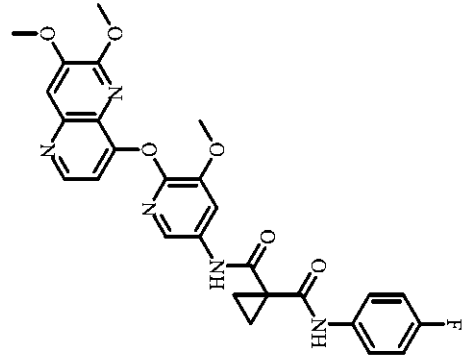
20

30

40

50

【表 1 - 8】

89		1-N' - [6 - [(6, 7 - ジメトキシ - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
90		1-N' - [5 - ブロモ - 6 - [(6, 7 - ジメトキシ - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
91		1-N' - [2 - カルバモイル - 6 - [(6, 7 - ジメトキシ - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
92		1-N' - [6 - [(6, 7 - ジメトキシ - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

96		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 2, 5-ジフルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
103		1-N' - [6 - (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
104		1-N' - [5-クロロ-6- (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
105		1-N' - [6 - (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
114		1-N- (4-フルオロフェニル) - 1-N' - [6 - [[6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

115		1-N' - [5-クロロ-6- [[6-メトキシ-7-(2- メトキシエトキシ)-1, 5- ナフチリジン-4-イル] オキ シ] ピリジン-3-イル] - 1 -N-(4-フルオロフェニ ル) シクロプロパン-1, 1- ジカルボキサミド
116		1-N' - [5-フルオロ-6- [[6-メトキシ-7-(2- メトキシエトキシ)-1, 5- ナフチリジン-4-イル] オ キシ] ピリジン-3-イル] - 1-N-(4-フルオロフェニ ル) シクロプロパン-1, 1- ジカルボキサミド
120		1-N' - [5-フルオロ-6- [[6-メトキシ-7-[(4- メトキシフェニル) メトキ シ] -1, 5-ナフチリジン- 4-イル] オキシ] ピリジン- 3-イル] - 1-N-(4-フル オロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド
121		1-N' - [5-フルオロ-6- [(7-ヒドロキシ-6-メ トキシ-1, 5-ナフチリジ ン-4-イル) オキシ] ピリ ジン-3-イル] - 1-N-(4- フルオロフェニル) シクロ プロパン-1, 1-ジカルボ キサミド
122		1-N' - [5-フルオロ-6- [[6-メトキシ-7-(3- モルホリン-4-イルプロ ボキシ)-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル] オキシ] ピ リジン-3-イル] - 1-N-(4-フルオロフェニル) シ クロプロパン-1, 1-ジ カルボキサミド

10

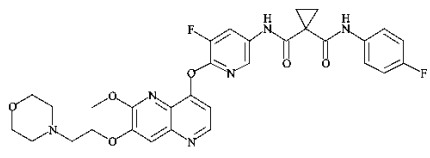
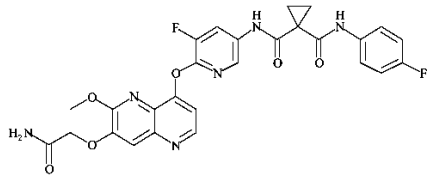
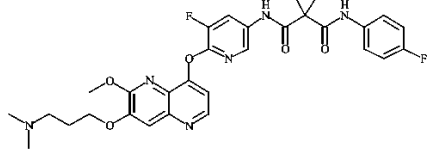
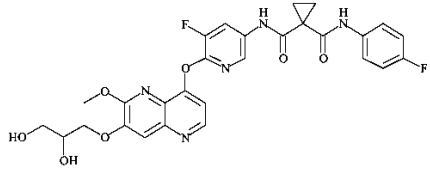
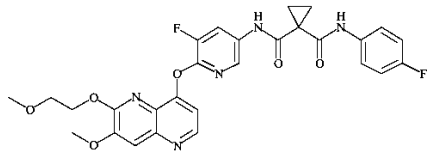
20

30

40

50

【表 1－11】

123		1－N'－〔5－フルオロ－6－ －〔〔6－メトキシ－7－（2 －モルホリン－4－イルエトキシ） －1，5－ナフチリジン－ 4－イル〕オキシ〕ピリジン－ 3－イル〕－1－N－（4－フル オロフェニル）シクロプロパ ン－1，1－ジカルボキサミド
124		1－N'－〔6－〔〔7－（2 －アミノ－2－オキソエトキシ） －6－メトキシ－1，5－ ナフチリジン－4－イル〕オキシ〕 －5－フルオロピリジン－ 3－イル〕－1－N－（4－フル オロフェニル）シクロプロパ ン－1，1－ジカルボキサミド
125		1－N'－〔6－〔〔7－〔3 －（ジメチルアミノ）プロポキシ〕 －6－メトキシ－1，5－ ナフチリジン－4－イル〕オキシ〕 －5－フルオロピリジン－ 3－イル〕－1－N－（4－フル オロフェニル）シクロプロパ ン－1，1－ジカルボキサミド
127		1－N'－〔6－〔〔7－ （2，3－ジヒドロキシプロポ キシ）－6－メトキシ－1，5 －ナフチリジン－4－イル〕オ キシ〕－5－フルオロピリジン －3－イル〕－1－N－（4－フ ルオロフェニル）シクロプロ パン－1，1－ジカルボキサミ ド
134		1－N'－〔5－フルオロ－6 －〔〔7－メトキシ－6－（2 －メトキシエトキシ）－1，5 －ナフチリジン－4－イル〕オ キシ〕ピリジン－3－イル〕－ 1－N－（4－フルオロフェニ ル）シクロプロパン－1，1－ ジカルボキサミド

10

20

30

40

50

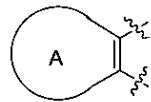
【表 1－12】

135		1－N'－〔5－フルオロ－6－ －〔〔7－メトキシ－6－（3－ －モルホリン－4－イルプロポ キシ）－1，5－ナフチリジン －4－イル〕オキシ〕ピリジン －3－イル〕－1－N－（4－ フルオロフェニル）シクロプロ パン－1，1－ジカルボキサミ ド
145		1－N'－〔6－（6，7－ジ メトキシピリド〔3，2－d〕 ピリミジン－4－イル）オキシ ピリジン－3－イル〕－1－N －（4－フルオロフェニル）シ クロプロパン－1，1－ジカル ボキサミド
155		1－N－（4－フルオロフェニ ル）－1－N'－〔6－〔6－ メトキシ－7－（3－モルホリ ン－4－イルプロポキシ）ピリ ド〔3，2－d〕ピリミジン－ 4－イル〕オキシピリジン－3 －イル〕シクロプロパン－1， 1－ジカルボキサミド
156		1－N－（4－フルオロフェニ ル）－1－N'－〔6－〔6－ メトキシ－7－（2－メトキシ エトキシ）ピリド〔3，2－ d〕ピリミジン－4－イル〕オ キシピリジン－3－イル〕シク ロプロパン－1，1－ジカルボ キサミド
159		1－N'－〔5－フルオロ－6 －〔6－メトキシ－7－（2－ メトキシエトキシ）ピリド 〔3，2－d〕ピリミジン－4 －イル〕オキシピリジン－3 －イル〕－1－N－（4－フル オロフェニル）シクロプロパ ン－1，1－ジカルボキサミド

に列挙されている化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

【化 131】



が、

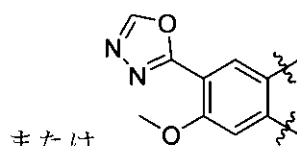
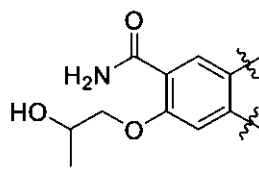
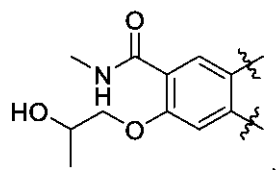
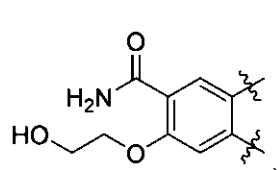
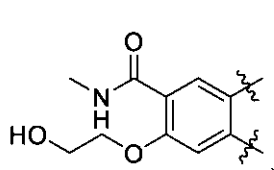
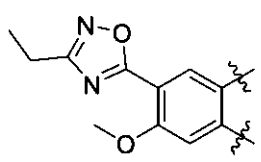
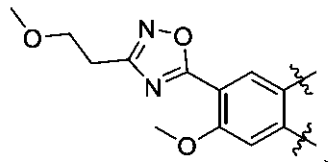
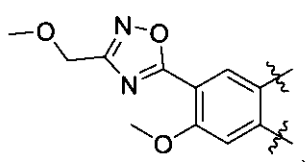
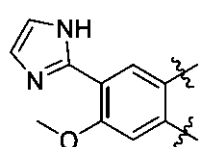
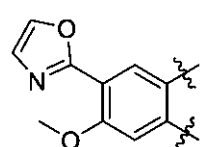
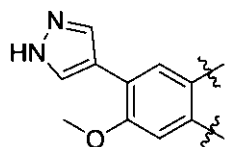
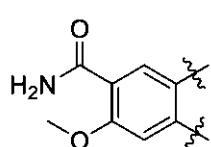
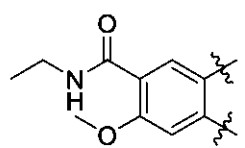
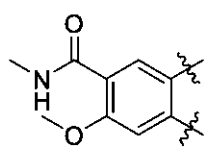
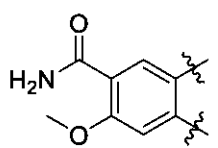
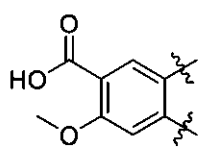
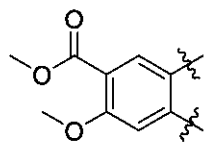
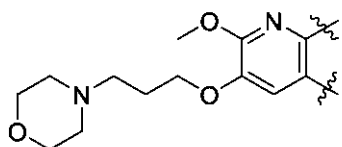
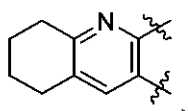
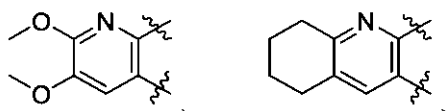
10

20

30

40

【化 1 3 2】



または

である、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 7】

前記化合物が、表 2 :

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

番号	構造	IUPAC名
80		1-N'-[5-クロロ-6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
81		1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
82		1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
83		1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]-4-メチルピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
84		1-N'-[5-シアノ-6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

10

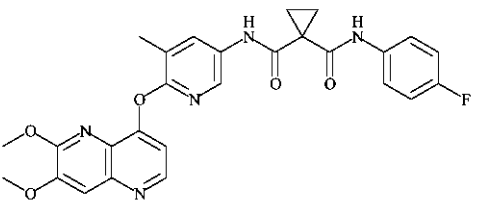
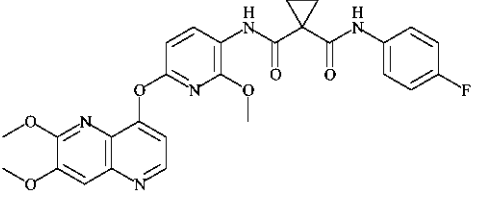
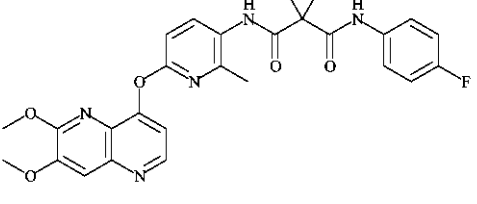
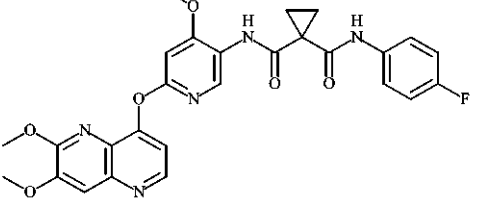
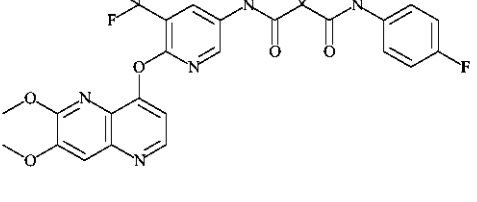
20

30

40

50

【表 2 - 2】

85		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 5-メチルピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
86		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 2-メトキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
87		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 2-メチルピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
88		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 4-メトキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
89		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

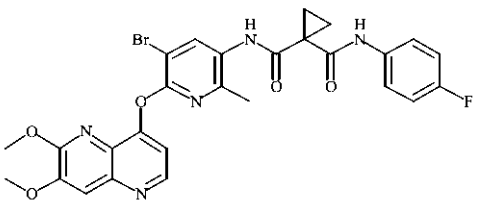
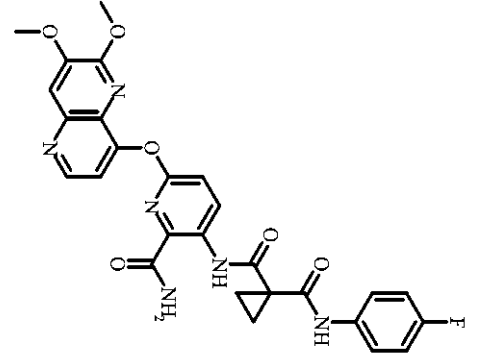
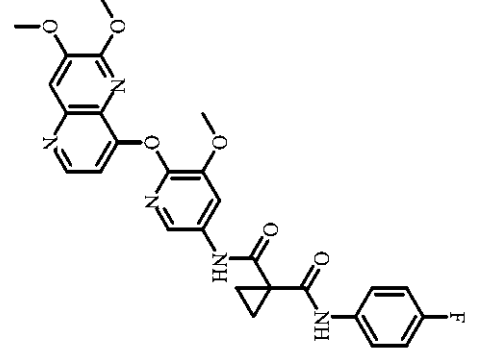
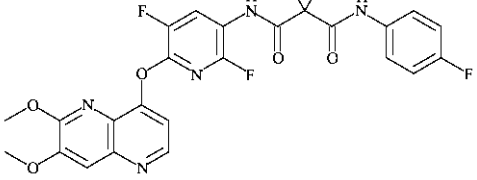
20

30

40

50

【表 2 - 3】

90		1-N' - [5-ブロモ-6- [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] -2-メチルピリジン -3-イル] -1-N- (4- フルオロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド
91		1-N' - [2-カルバモイル -6- [(6, 7-ジメトキシ -1, 5-ナフチリジン-4- イル) オキシ] ピリジン-3- イル] -1-N- (4-フルオ ロフェニル) シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサミド
92		1-N' - [6- [(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル) オキシ] -5 -メトキシピリジン-3-イ ル] -1-N- (4-フルオロ フェニル) シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサミド
96		1-N' - [6- [(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル) オキシ] - 2, 5-ジフルオロピリジン -3-イル] -1-N- (4-フ ルオロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミド

10

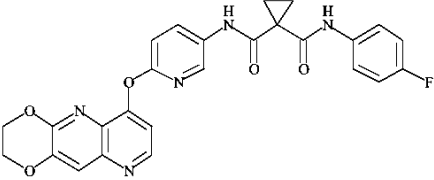
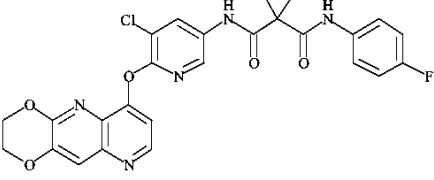
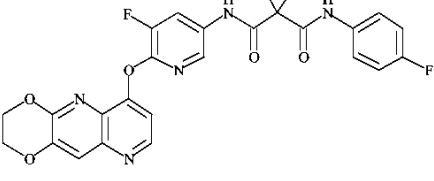
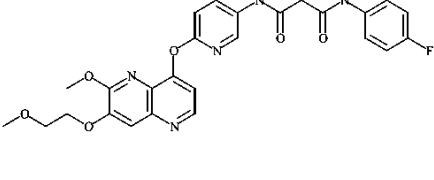
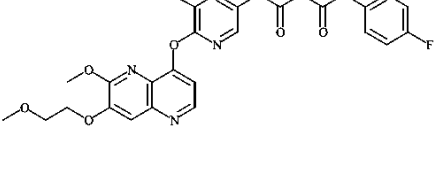
20

30

40

50

【表 2 - 4】

103		1-N' - [6 - (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
104		1-N' - [5-クロロ-6 - (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
105		1-N' - [6 - (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
114		1-N- (4-フルオロフェニル) - 1-N' - [6 - [[6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
115		1-N' - [5-クロロ-6 - [[6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

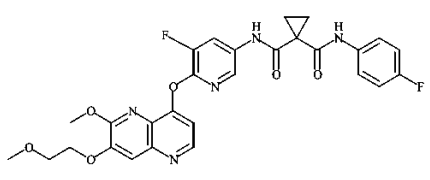
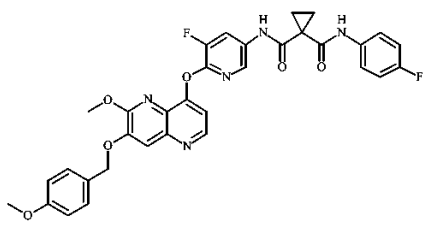
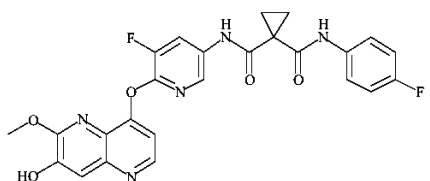
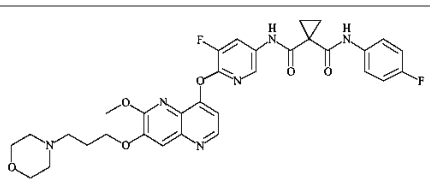
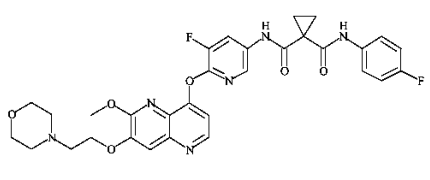
20

30

40

50

【表 2 - 5】

116		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7- (2- -メトキシエトキシ) -1, 5- -ナフチリジン-4-イル] オ キシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニ ル) シクロプロパン-1, 1- ジカルボキサミド
120		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7- [(4- -メトキシフェニル) メトキ シ] -1, 5-ナフチリジン- 4-イル] オキシ] ピリジン- 3-イル] -1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサミド
121		1-N' - [5-フルオロ-6- - [(7-ヒドロキシ-6-メ トキシ-1, 5-ナフチリジン -4-イル) オキシ] ピリジン -3-イル] -1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド
122		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7- (3- -モルホリン-4-イルプロポ キシ) -1, 5-ナフチリジン -4-イル] オキシ] ピリジン -3-イル] -1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド
123		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7- (2- -モルホリン-4-イルエトキ シ) -1, 5-ナフチリジン- 4-イル] オキシ] ピリジン- 3-イル] -1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサミド

10

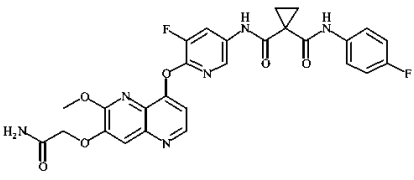
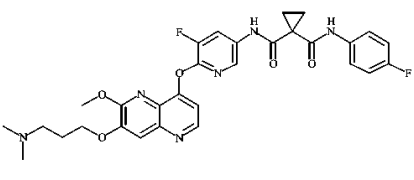
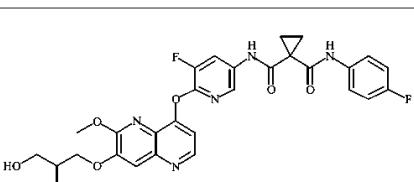
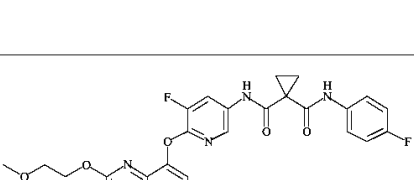
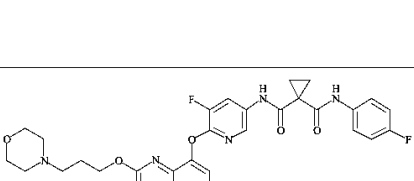
20

30

40

50

【表 2 - 6】

124		1-N' - [6 - [[7 - (2-アミノ-2-オキシエトキシ) - 6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
125		1-N' - [6 - [[7 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
127		1-N' - [6 - [[7 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
134		1-N' - [5-フルオロ-6 - [[7-メトキシ-6 - (2-メトキシエトキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
135		1-N' - [5-フルオロ-6 - [[7-メトキシ-6 - (3-モルホリン-4-イルプロポキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

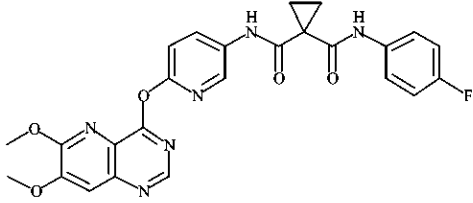
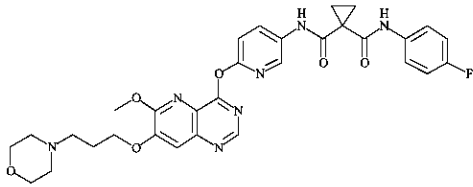
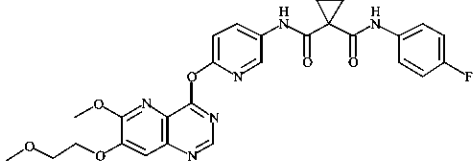
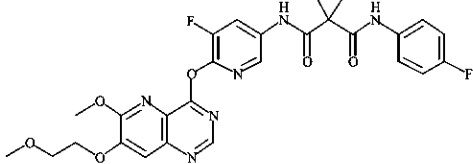
20

30

40

50

【表 2 - 7】

145		1-N'-[6-(6,7-ジメトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
155		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
156		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
159		1-N'-[5-フルオロ-6-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

に列挙されている化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

前記化合物が、表 3：

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

番号	構造	IUPAC名
10		メチル 4 - [5 - [[1 - [(4 - フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシラート
11		メチル 4 - [3 - クロロ - 5 - [[1 - [(4 - フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシラート
13		4 - [5 - [[1 - [(4 - フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボン酸
14		4 - [3 - クロロ - 5 - [[1 - [(4 - フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボン酸
15		4 - [3 - フルオロ - 5 - [[1 - [(4 - フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボン酸
16		1 - N' - [6 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イル) オキシピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

10

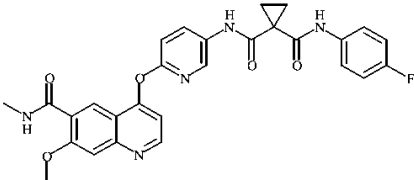
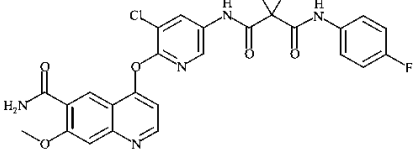
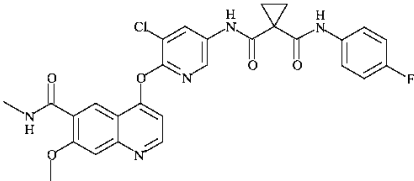
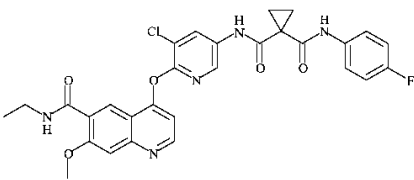
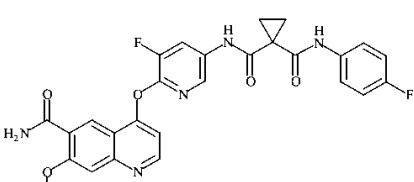
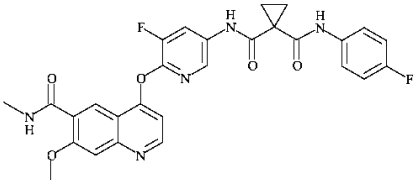
20

30

40

50

【表 3 - 2】

17		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
18		1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-クロロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
19		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
20		1-N'-[5-クロロ-6-[6-(エチルカルバモイル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
21		1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
22		1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

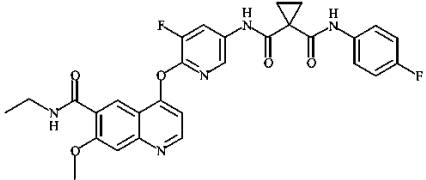
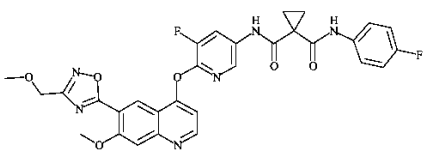
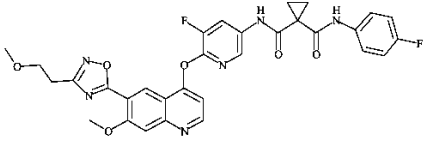
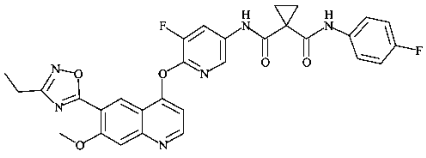
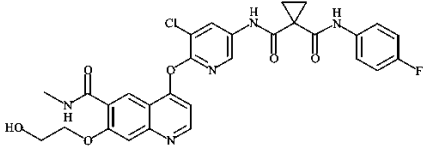
20

30

40

50

【表 3 - 3】

23		1-N' - [6 - [6 - (エチルカルバモイル) - 7-メトキシキノリン-4-イル] オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
25		1-N' - [5-フルオロ-6 - [7-メトキシ-6 - [3 - (メトキシメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
26		1-N' - [5-フルオロ-6 - [7-メトキシ-6 - [3 - (2-メトキシエチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
27		1-N' - [6 - [6 - (3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 7-メトキシキノリン-4-イル] オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
37		1-N' - [5-クロロ-6 - [7 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

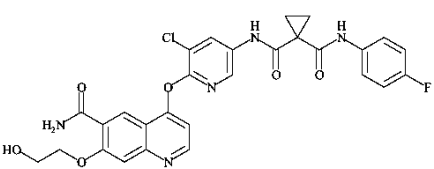
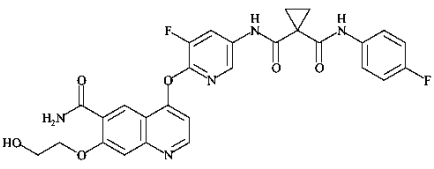
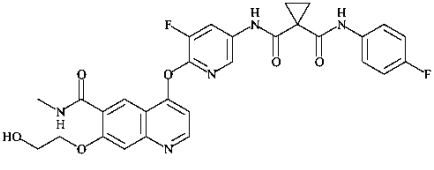
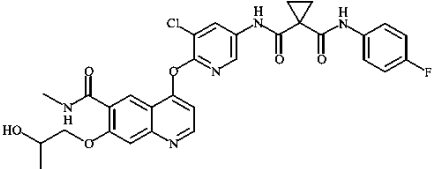
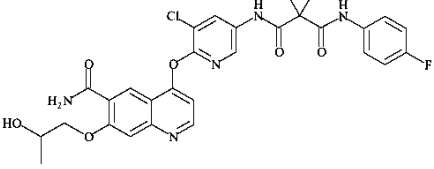
20

30

40

50

【表 3 - 4】

38		1-N' - [6 - [6 - カルバモイル - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
39		1-N' - [6 - [6 - カルバモイル - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
44		1-N' - [5 - フルオロ - 6 - [7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン - 4 - イル] オキシピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
50		1-N' - [5 - クロロ - 6 - [7 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン - 4 - イル] オキシピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
51		1-N' - [6 - [6 - カルバモイル - 7 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

10

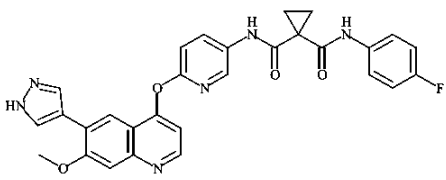
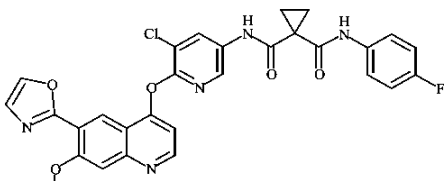
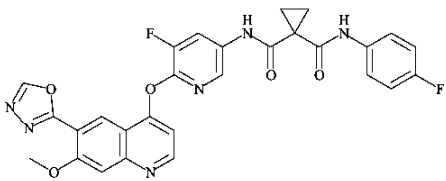
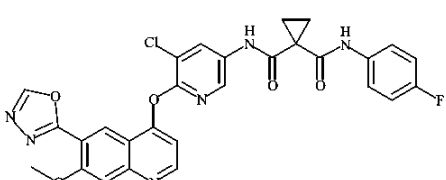
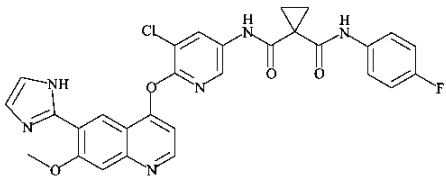
20

30

40

50

【表 3 - 5】

60		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[7-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
64		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
67		1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
68		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
71		1-N'-[5-クロロ-6-[6-(1H-イミダゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

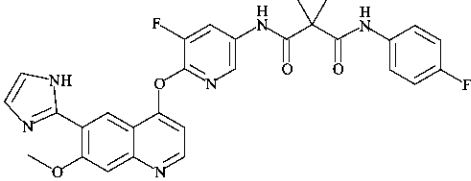
20

30

40

50

【表 3 - 6】

72		1-N'-[5-フルオロ-6- - [6- (1H-イミダゾール - 2-イル) - 7-メトキシキ ノリン-4-イル] オキシピリ ジ-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シク ロプロパン-1, 1-ジカルボ キサミド
----	---	---

10

に列挙されている化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 ～ 18 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 20】

プロテインキナーゼのインビボ活性の調節により少なくとも部分的に仲介される疾患、障害、または症候群の処置を必要とする対象において、プロテインキナーゼのインビボ活性の調節により少なくとも部分的に仲介される疾患、障害、または症候群を処置するための、請求項 1 ～ 18 のいずれかに記載の化合物を含む組成物または請求項 19 に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、増殖、分化、プログラム細胞死、遊走、及び化学的侵襲などの細胞活性を調節するためにプロテインキナーゼ酵素活性を調節するための化合物に関する。さらにより具体的には、本発明は、Axl 及び Mer 受容体チロシンキナーゼを阻害、制御、及び／または調節する化合物、これらの化合物を含有する組成物、キナーゼ依存的疾患及び状態を処置するためにそれらを使用する方法、それらの化合物の合成、ならびに薬学的目的のためにそれらの化合物を製剤化するプロセスに関する。

30

【0002】

関連出願の相互参照

本出願は、2018 年 1 月 26 日出願の米国特許仮出願第 62 / 622, 626 号、及び 2018 年 1 月 26 日出願の米国特許仮出願第 62 / 622, 702 号の優先権を主張するものであり、それらの内容全体が本明細書に援用される。

【背景技術】

【0003】

ヒト Axl は、Mer を含む受容体チロシンキナーゼの TAM サブファミリーに属する。TAM キナーゼは、2 つの免疫グロブリン様ドメイン及び 2 つのフィブロネクチン I I 型ドメインからなる細胞外リガンド結合ドメインにより特徴づけられる。Axl は、いくつかの腫瘍細胞型で過剰発現され、初めは、慢性骨髄性白血病の患者からクローニングされた。過剰発現されると、Axl は形質転換能を示す。Axl シグナル伝達は、増殖性及び抗アポトーシス性シグナル伝達経路の活性化を介して腫瘍成長を惹起すると考えられる。Axl は、肺癌、骨髄性白血病、子宮癌、卵巣癌、膠腫、黒色腫、甲状腺癌、腎細胞癌、骨肉腫、胃癌、前立腺癌、及び乳癌などのがんに関連している。Axl の過剰発現は、表示したがんを有する患者について、予後不良をもたらす。

40

【0004】

Mer の活性化は、Axl と同様に、腫瘍成長及び活性化を惹起する下流シグナル伝達経路を伝達する。Mer は、可溶性タンパク質 Gas-6 などのリガンドに結合する。Mer への Gas-6 結合は、Mer の自己リン酸化をその細胞内ドメインで惹起して、下

50

流シグナル活性化をもたらす。がん細胞におけるMerの過剰発現は、おそらくデコイ受容体としての可溶性Mer細胞外ドメインタンパク質の生成により、転移の増加につながる。腫瘍細胞は、可溶性Gas-6リガンドの能力を低下させて内皮細胞上のMerを活性化させる細胞外Mer受容体の可溶性形態を分泌し、がんの進行をもたらす。

【0005】

したがって、選択されたがんを処置するために、Axl及びMerなどのTAM受容体チロシンキナーゼを阻害する化合物が必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

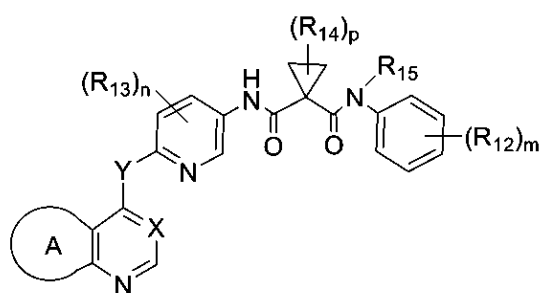
【0006】

一態様では、本発明は、キナーゼ活性を調節するための化合物及び式I'の化合物を利用してキナーゼ活性により仲介される疾患を処置する方法を提供する。

【0007】

一態様では、本発明は、式I'の化合物：

【化1】



(I')

またはその薬学的に許容される塩を含む

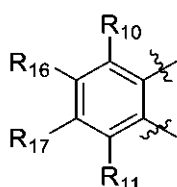
【式中、

Xは、NまたはCHであり、

Yは、O、S、SO、SO₂、NH、及び-N(C₁~₆アルキル)-から選択され、

(i) 環Aは、

【化2】



であり、

R₁₆は、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₆~C₁₀)アリール、(C₃~C₁₀)シクロアルキル、5~14員ヘテロアリール、4~14員ヘテロシクロアルキル、-CN、-NHOH、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、及びS(O)₂NR^aR^aからなる群から選択され、かつ

R₁₇は、-H、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、(C₆~C₁₀)アリール、(C₁~C₄)アルキレン、(C₃~C₁₀)シクロアルキル、

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_4$) アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール)ー($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、(4～14員ヘテロシクロアルキル)ー($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NHOR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、及び $-S(O)_2NR^aR^a$ から選択され、この際、 R_{16} または R_{17} の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキルー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されているが、ただし、 R_{16} または R_{17} が5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルである場合、該5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルは環窒素原子を介して縮合フェニル環部分に連結していないことを条件とするか、または

10

20

R_{16} は、 $-H$ 、ハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキルー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、(4～14員ヘテロシクロアルキル)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NHOR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、及び $-S(O)_2NR^aR^a$ から選択され、この際、 R_{16} の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキルー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されており、かつ

30

40

R_{17} は、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、 $-CN$ 、 $-NHOH$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ からなる群から選択されるが、ただし、

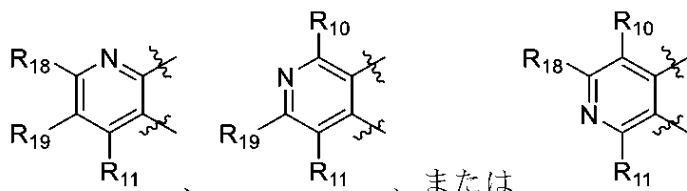
50

R₁₆またはR₁₇が5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルである場合、該5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルは環窒素原子を介して縮合フェニル環部分に連結していないことを条件とするか、または

R₁₆及びR₁₇は、それらが結合している原子と一緒に、縮合C₃～7シクロアルキル環または縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成しており、この際、該縮合C₃～7シクロアルキル環及び縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環はそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されているか、または

(ii) 環Aは、

【化3】



であり、

R₁₈及びR₁₉はそれぞれ独立に、-H、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₁₀)シクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール-(C₁～C₄)アルキレン-、(C₃～C₁₀)シクロアルキル-(C₁～C₄)アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)-(C₁～C₄)アルキレン-、(4～14員ヘテロシクロアルキル)-(C₁～C₄)アルキレン-、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aS(O)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、及び-S(O)₂NR^aR^aから選択され、この際、R₁₈またはR₁₉の(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₁₀)シクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール-(C₁～C₄)アルキレン-、(C₃～C₁₀)シクロアルキル-(C₁～C₄)アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)-(C₁～C₄)アルキレン-、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)-(C₁～C₄)アルキレン-はそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されているか、または

R₁₈及びR₁₉は、それらが結合している原子と一緒に、縮合C₃～7シクロアルキル環または縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成しており、この際、該縮合C₃～7シクロアルキル環及び縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環はそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されており、

R₁₀及びR₁₁はそれぞれ独立に、-H、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₁₀)シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール-(C₁～C₄)アルキレン-、(C₃～C₁₀)シクロアルキル-(C₁～C₄)アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)-(C₁～C₄)アルキレン-、(4～14員ヘテロシクロアルキル)-(C₁～C₄)アルキレン-、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a

、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^a S(O)_2 R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^a R^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(O)R^a$ 、 $-NR^a C(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^a C(O)OR^a$ 、 $-NR^a C(O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(=NCN)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-NR^a S(O)R^a$ 、 $-NR^a S(O)_2 R^a$ 、 $-NR^a S(O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^a R^a$ 、 $-S(O)_2 R^a$ 、 $-S(O)_2 NR^a C(O)R^a$ 、 $-P(O)R^a R^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2 NR^a R^a$ からなる群から選択され、この際、 R_1 または R_2 の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキルー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されており、

10

各 R_{13} は独立に、 $-H$ 、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、任意選択で置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、及び($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルからなる群から選択され、この際、 R_3 の($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、及び($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルはそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^g 置換基で任意選択で置換されており、

20

各 R_{14} は独立に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルコキシ、 $-COOH$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、フェニル、フェニルー($C_1 \sim C_2$)アルキレン、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、4～6員ヘテロシクロアルキル、(4～6員ヘテロシクロアルキル)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、5～6員ヘテロアリール、(5～6員ヘテロアリール)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、及び $-OR^e$ からなる群から選択され、この際、 R_{14} の($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、フェニルー($C_1 \sim C_2$)アルキレン、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、4～6員ヘテロシクロアルキル、(4～6員ヘテロシクロアルキル)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、5～6員ヘテロアリール、及び(5～6員ヘテロアリール)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンーはそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^g 置換基で任意選択で置換されており、

30

R_{15} は、 H であり、

各 R_{12} は独立に、 $-H$ 、ハロ、 $-OH$ 、 $-COOR^e$ 、 $-CONR^e R^e$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルコキシ、 $-CONR^a R^a$ 、 $-NR^a COR^a$ 、 $-NR^a CONR^a R^a$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-NR^a S(O)_2 R^a$ 、 $-NR^a S(O)_2 NR^a R^a$ 、($C_3 \sim C_6$)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または6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、(4～6員ヘテロシクロアルキル)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、フェニルー($C_1 \sim C_2$)アルキレン、及び(5または6員ヘテロアリール)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンーからなる群から選択され、この際、 R_{12} の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)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または6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、(4～6員ヘテロシクロアルキル)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンー、フェニルー($C_1 \sim C_2$)アルキレン、及び(5または6員ヘテロアリール)ー($C_1 \sim C_4$)アルキレンーはそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^f

40

50

置換基で任意選択で置換されており、

各 R^a は独立に、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-からなる群から選択され、この際、 R^a の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-はそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択される R^d 置換基で任意選択で置換されており、

各 R^b は独立に、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHR^c$ 、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^cS(O)_2R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-C(=NOH)R^c$ 、 $-C(=NOH)NR^c$ 、 $-C(=NCN)NR^cR^c$ 、 $-NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $-C(=NR^c)NR^cR^c$ 、 $-NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ 、 $-NHR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^c$ 、 $-NR^cC(=NR^c)R^c$ 、 $-NR^cC(O)OR^c$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^cS(O)R^c$ 、 $-NR^cS(O)_2R^c$ 、 $-NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cC(O)R^c$ 、 $-Si(R^c)_3$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^c)_2$ 、及び $-S(O)_2NR^cR^c$ からなる群から選択され、この際、 R^b の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-はそれぞれさらに、1、2、または3個の独立に選択される R^d 置換基で任意選択で置換されており、

各 R^c は独立に、 $-H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-からなる群から選択され、この際、 R^c の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～1

0員ヘテロシクロアルキル) - (C₁~C₄) アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR^f置換基で任意選択で置換されており、

各R^dは独立に、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、ハロ、(C₆~C₁₀) アリール、5~10員ヘテロアリール、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリール - (C₁~C₄) アルキレンー、(C₃~C₁₀) シクロアルキル - (C₁~C₄) アルキレンー、(5~10員ヘテロアリール) - (C₁~C₄) アルキレンー、(4~10員ヘテロシクロアルキル) - (C₁~C₄) アルキレンー、-CN、-NH₂、-NHOR^e、-OR^e、-SR^e、-C(O)R^e、-C(O)NR^eR^e、-C(O)OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)NR^eR^e、-NHR^e、-NR^eR^e、-NR^eC(O)R^e、-NR^eC(O)NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^e、-C(=NR^e)NR^eR^e、-NR^eC(=NR^e)NR^eR^e、-NR^eC(=NOH)NR^eR^e、-NR^eC(=NCN)NR^eR^e、-S(O)R^e、-S(O)NR^eR^e、-S(O)₂R^e、-NR^eS(O)₂R^e、-NR^eS(O)₂NR^eR^e、及び-S(O)₂NR^eR^eからなる群から選択され、この際、R^dの(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₆~C₁₀) アリール、5~10員ヘテロアリール、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリール - (C₁~C₄) アルキレンー、(C₃~C₁₀) シクロアルキル - (C₁~C₄) アルキレンー、(5~10員ヘテロアリール) - (C₁~C₄) アルキレンー、及び(4~10員ヘテロシクロアルキル) - (C₁~C₄) アルキレンーはそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択されるR^f置換基で任意選択で置換されており、

各R^eは独立に、-H、(C₁~C₆) アルキル、(C₃~C₆) シクロアルキル、(C₃~C₆) シクロアルキル - (C₁~C₄) アルキレンー、(C₆~C₁₀) アリール、(C₆~C₁₀) アリール - (C₁~C₄) アルキレンー、5または6員ヘテロアリール、(5または6員ヘテロアリール) - (C₁~C₄) アルキレンー、4~7員ヘテロシクロアルキル、(4~7員ヘテロシクロアルキル) - (C₁~C₄) アルキレンー、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₁~C₆) ハロアルコキシ、(C₂~C₄) アルケニル、及び(C₂~C₄) アルキニルからなる群から選択され、この際、R^eの(C₁~C₄) アルキル、(C₃~C₆) シクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリール、5または6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリール - (C₁~C₄) アルキレンー、(5または6員ヘテロアリール) - (C₁~C₄) アルキレンー、(4~7員ヘテロシクロアルキル) - (C₁~C₄) アルキレンー、(C₂~C₄) アルケニル、及び(C₂~C₄) アルキニルはそれぞれ、1、2、または3個のR^f置換基で任意選択で置換されているか、または

任意の2個のR^a置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、それぞれ1、2、または3個の独立に選択されるR^f置換基で任意選択で置換されている4、5、6、7、8、9、または10員ヘテロシクロアルキルを形成しているか、または

任意の2個のR^c置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、それぞれ1、2、または3個の独立に選択されるR^f置換基で任意選択で置換されている4、5、6、7、8、9、または10員ヘテロシクロアルキルを形成しているか、または

任意の2個のR^e置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、それぞれ1、2、または3個の独立に選択されるR^f置換基で任意選択で置換されている4、5、6、7、8、9、または10員ヘテロシクロアルキルを形成しており、

各R^fは独立に、ハロ、-OH、-CN、-COOH、-NH₂、-NH-(C₁~C₆) アルキル、-N((C₁~C₆) アルキル)₂、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルコキシ、(C₁~C₆) アルキルチオ、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₁~C₆) ハロアルコキシ、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、及び(C₃~C₆) シクロアルキルからなる群から選択され、この際、R^fの(C₁~C₆) アルキル、フェニル、(C₃~C₆) 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それぞれ、ハロ、-OH、-CN、-COOH、-NH₂、(C₁~C₄) アルキル、(C₁~C₄) アルコキシ、(C₁~C₄) ハロアルキル、

($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ、フェニル、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択される1、2、または3個の置換基で任意選択で置換されており、

各 R^8 は独立に、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、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、及び($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルからなる群から選択され、

式A中のキノリン部分上の環窒素原子は、任意選択で酸化されており、

下付き文字 n は、1、2、3、または4の整数であり、

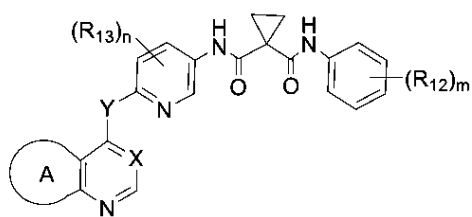
下付き文字 m は、1、2、3、4、または5の整数であり、かつ

下付き文字 p は、0、1、2、3、または4の整数である]。

【0008】

一実施形態では、式I'の化合物は、式Iの化合物

【化4】



である

【式中、

Xは、N及びC-Hから選択され、

Yは、O、S、SO、SO₂、NH、またはN-(C₁～C₆アルキル)であり、

R₁₃は、-H、ハロ、-CN、-C(O)NH₂、及び任意選択で置換されているC₁～C₆アルキルから選択され、

R₁₂は、-Hまたはハロであり、

【化5】



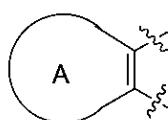
は、ハロ、及びC₁～C₆アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、または4個の基で任意選択で置換されており、ここで、

【化6】

「」

は、結合点を示し、

【化7】



は、

10

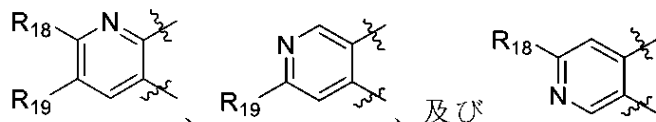
20

30

40

50

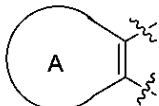
【化 8】



からなる群から選択され、

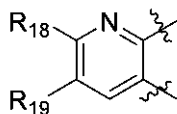
ここで、 R_{18} 及び R_{19} は、H、ハロ、 $-CN$ 、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(O)NR_5R_6$ 、及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択されるか、または

【化 9】



が、

【化 10】

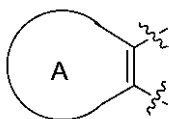


である場合、 R_{18} 及び R_{19} は一緒になって、5 または 6 員の、任意選択で置換されているシクロアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクロアルキルを形成していてもよく、

R_5 及び R_6 は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択されるか、または R_5 及び R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、任意選択で置換されている 5 または 6 員複素環を形成しており、かつ

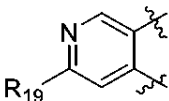
n 及び m は、それぞれ独立に、1 または 2 であり、

【化 11】



が、

【化 12】



であり、かつ X が $C-H$ である場合、 R_{19} は、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシではない]。

【0009】

一実施形態では、式 I' の化合物は、式 II の化合物：

10

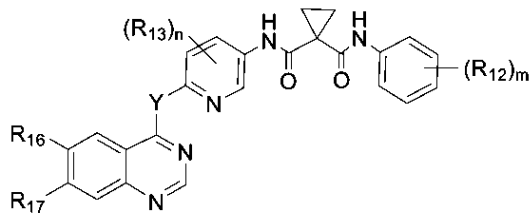
20

30

40

50

【化 1 3】



I I

またはその薬学的に許容される塩である

10

〔式中、

R_{16} は、 $-CN$ 、任意選択で置換されている 5～6 員ヘテロアリール、 $-COOR_a$ 、及び $-CO-NR_5R_6$ からなる群から選択され、

R_{17} は、 H 及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択され、

R_{13} は、 $-H$ 、ハロ、 $-CN$ 、または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択され、

R_{12} は、 $-H$ またはハロであり、

【化 1 4】



20

は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の基で任意選択で置換されており、ここで、

【化 1 5】

「」

は、結合点を示し、

R_5 及び R_6 はそれぞれ独立に、 H または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

30

Y は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NH 、または $N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり、かつ n 及び m は、それぞれ独立に、1 または 2 である】。

【0 0 1 0】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の化合物と、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む医薬組成物を含む。

【0 0 1 1】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することにより少なくとも部分的に仲介される疾患、障害、または症候群を処置する方法を含み、該方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物または請求項 4 0 に記載の医薬組成物を投与することを含む。

40

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 2】

略語及び定義

次の略語及び用語は、本明細書を通じて、下に表示する意味を有する：

【表 A - 1】

略語	意味
A c	アセチル
a n h y d	無水
A q	水性
A r	アルゴン
B o c	t e r t -ブトキシカルボニル
B r	ブロード
°C	摂氏温度
c -	シクロ
c a l c d	計算値
C B Z	カルボベンゾキシ=ベンジルオキシカルボニル
d	二重線
d d	二重二重線
d d d	二重線の二重二重線
d t	三重線の二重線
D C M	ジクロロメタン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
D p p f	1, 1'-ビス (ジフェニルフォスファノ) フェロセン
E A	元素分析
E I	電子衝撃イオン化
e q または e q u i v	当量
F m o c	フルオレニルメチルオキシカルボニル
g	グラム (複数可)
h または h r	時間 (複数可)
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー
H ₂	水素
L	リットル (複数可)
L i H M D S	リチウムビス (トリメチルシリル) アジド
M	モルまたはモル濃度
m	多重線
M H z	メガヘルツ (周波数)
M i n	分 (複数可)
m L	ミリリットル (複数可)
M p	融点
m / z	質量電荷比
μ L	マイクロリットル (複数可)

10

20

30

40

50

【表 A - 2】

略語	意味
M o l	モル（複数可）
MS	質量スペクトル分析
N ₂	窒素
N	規定または規定度
n M	ナノモル
NMR	核磁気共鳴分光法
P d / C	炭素上のパラジウム
Q	四重線
R T	室温
s	一重線
s o l n	溶液
S / C	基質／触媒比
t または t r	三重線
THF	テトラヒドロフラン
T L C	薄層クロマトグラフィー
v / v	体積対体積

10

20

【0013】

記号「-」は、単結合を意味し、かつ「=」は、二重結合を意味する。

【0014】

本明細書で使用する場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が別段に明示していない限り、複数に対する言及も含む。

【0015】

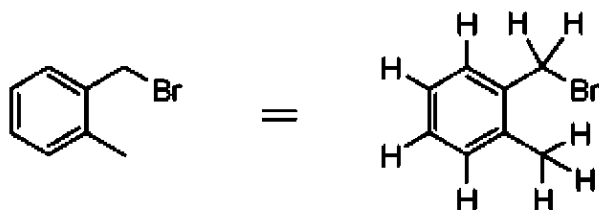
変項がいくつかの可能な置換基と共に一般的に定義されている場合、それぞれ個別のラジカルは、結合を伴って、または結合を伴わずに定義され得る。例えば、R²が水素であり得る場合、これは、R²の定義において、「-H」または「H」と示され得る。

30

【0016】

化学構造が図示または記載されている場合、別段に明確に記述されていない限り、すべての炭素は、4の原子価に従って水素置換を有すると想定される。例えば、下の図の左側の構造では、9個の水素が存在することが意味されている。その9個の水素が、右側の構造では図示されている。時には、構造中の特定の原子が、文字による式で、置換として1個の水素または複数の水素（明確に定義された水素）を有する、例えば、-CH₂CH₂-と記載される。上述の記述技術が、そうしないと複雑な構造の記載を簡略及び簡潔にする化学分野では一般的であることは、当業者には理解される。

【化16】



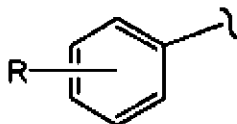
40

【0017】

基「R」が、例えば、式：

50

【化 17】



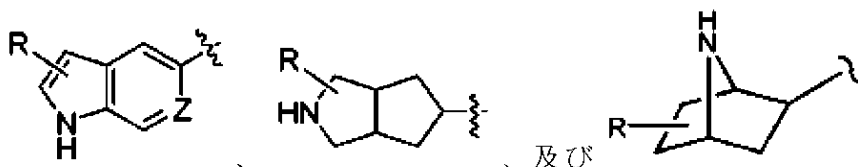
においてのように、環系上に「浮かんでいる」と図示されている場合、別段に定義されていない限り、置換基「R」は、環系の任意の原子上に存在してよく、安定な構造が形成される限り、環原子のうちの1個からの、図示されている、暗示されている、または明確に定義されている水素の置き換えと想定される。

10

【0018】

例えば、式：

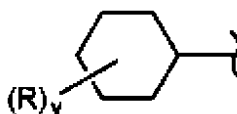
【化 18】



においてのように、基「R」が縮合環系上に浮かんでいるように図示されている場合、別段に定義されていない限り、置換基「R」は、縮合環系の任意の原子上に存在してよく、安定な構造が形成される限り、環原子のうちの1個からの、図示されている水素（例えば、上の式における—NH—）、暗示されている水素（例えば、上の式において、水素は図示されていないが、存在すると理解される）、または明確に定義されている水素（例えば、上の式において、「Z」は=CH—に等しい）の置き換えと想定される。図示されている例では、「R」基は、縮合環系の5員または6員環のいずれかに存在してよい。基「R」が、例えば、式：

20

【化 19】

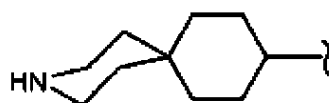


30

【式中、この例では、「y」は、1個よりも多くてよい】においてのように、飽和炭素を含有する環系上に存在するように図示されている場合、各々は環上の現在図示された、暗示された、または明確に定義された水素を置き換えると想定し、別段に定義されていない限り、得られる構造が安定であれば、2個の「R」は同一炭素上に存在し得る。簡単な例は、Rがメチル基である場合であり、図示された環の炭素上にジェミナルなジメチルが存在し得る（「環状」炭素）。別の例では、その炭素を含めた同じ炭素上の2個のRは環を形成していてもよく、したがって、例えば、式：

40

【化 20】



においてのように、図示された環を含むスピロ環式環（「スピロシクリル」基）構造を生成する。

【0019】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

【0020】

50

「 $C_{n\sim m}$ 」または「 $C_n\sim C_m$ 」という用語は、終点を含む範囲を示し、この際、 n 及び m は整数であり、かつ炭素の数を示す。例には、 $C_1\sim 4$ 、 $C_1\sim C_4$ 、 $C_1\sim 6$ 、 $C_1\sim C_6$ などが含まれる。

【0021】

「アルキル」は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル、及びヘプチルなどの1～8個の炭素原子の分枝または直鎖炭化水素鎖を指す。 $(C_1\sim C_6)$ アルキルが好ましい。「 $C_{n\sim m}$ アルキル」または $(C_n\sim C_m)$ 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。任意選択で置換されている場合、アルキル基の1個または複数（例えば、1～4個、1～2個、または1個）の水素原子が、「任意選択の置換」で下記するとおりの部分で置き換えられていてよい。一部の態様では、アルキル基は、非置換であるか、または任意選択で置換されていない。

【0022】

「アルキレン」は、1～10個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、1～4個の炭素原子、または1～2個の炭素原子を有する任意選択で置換されている二価飽和脂肪族ラジカルを指す。任意選択で置換されている場合、アルキレン基の1個または複数（例えば、1～4個、1～2個、または1個）の水素原子が、「任意選択の置換」で下記するとおりの部分で置き換えられていてよい。一部の態様では、アルキレン基は、非置換であるか、または任意選択で置換されていない。「 $C_{n\sim m}$ 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。アルキレン基の例には、限定されないが、メチレン、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-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-ジイルなどが含まれる。

【0023】

「アルケニル」という用語は、1つまたは複数の二重炭素-炭素結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分枝炭化水素基を指す。アルケニル基は形式的には、化合物の残りへのアルケニル基の結合点により置き換えられた1つのC-H結合を有するアルケンに対応する。「 $C_{n\sim m}$ アルケニル」または $(C_n\sim C_m)$ アルケニルという用語は、 $n\sim m$ 個の炭素を有するアルケニル基を指す。一部の実施形態では、アルケニル部分は、2～6、2～4、または2～3個の炭素原子を含有する。アルケニル基の例には、限定されないが、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、 sec -ブテニルなどが含まれる。

【0024】

「アルキニル」という用語は、1つまたは複数の三重炭素-炭素結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分枝炭化水素基を指す。アルキニル基は形式的には、化合物の残りへのアルキル基の結合点により置き換えられた1つのC-H結合を有するアルキンに対応する。「 $C_{n\sim m}$ アルキニル」または $(C_n\sim C_m)$ アルキニルという用語は、 $n\sim m$ 個の炭素を有するアルキニル基を指す。アルキニル基の例には、限定されないが、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが含まれる。一部の実施形態では、アルキニル部分は、2～6、2～4、または2～3個の炭素原子を含有する。

【0025】

「アルコキシ」は、式-OR'の部分了指し、この際、R'は、本明細書で定義するとおりの $(C_1\sim C_6)$ アルキル部分である。「 $C_{n\sim m}$ アルコキシ」または $(C_n\sim C_m)$ 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。アルコキシ部分の例には、限定されないが、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが含まれる。

【0026】

アルコキシ基は、非置換であってもよいし、または任意選択で置換されていてもよい。任意選択で置換されている場合、アルコキシ基の1個または複数（例えば、1～4、1～2、または1個）の水素原子は、「任意選択の置換」で下記するとおりの部分で置き換え

10

20

30

40

50

られていてよいが、ただし、エーテル酸素に対してアルファの水素原子は、ヒドロキシ、アミノ、またはチオ基により置き換えられないことを条件とする。一部の態様では、アルコキシ基は、非置換であるか、または任意選択で置換されていない。

【0027】

「アルコシカルボニル」は、基 $-C(O)-R'$ を指し、この際、 R' は、本明細書で定義するおりの $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。

【0028】

「アミノ」という用語は、式 $-NH_2$ の基を指す。

【0029】

「カルバミル」という用語は、式 $-C(O)NH_2$ の基を指す。

【0030】

単独か、または他の用語と組み合わせて用いられる「カルボニル」という用語は、 $-C(=O)-$ 基を指し、これは $C(O)$ と記載されることもある。

【0031】

「シアノ」または「ニトリル」という用語は、式 $-C \equiv N$ の基を指し、これは、 $-CN$ または CN と記載されることもある。

【0032】

「オキシ」という用語は、二価置換基としての酸素原子を指し、炭素に結合した場合にはカルボニル基を、またはヘテロ原子に結合して、スルホキシドもしくはスルホン基、または N -オキシド基を形成する。一部の実施形態では、複素環基は、1 または 2 個のオキシ $(=O)$ 置換基により任意選択で置換されていてもよい。

【0033】

「スルフィド」という用語は、二価置換基としての硫黄原子を指し、炭素に結合した場合、チオカルボニル基 $(C=S)$ を形成する。

【0034】

本明細書で使用する「ヘテロ原子」という用語は、ホウ素、リン、硫黄、酸素、及び窒素を含むことが意図されている。

【0035】

本明細書で使用する場合の「ハロアルキル」という用語は、水素原子の 1 個または複数 がハロゲン原子により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」または $(C_n \sim C_m)$ ハロアルキルという用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子及び同じでも、または異なってもよい少なくとも 1 個から $\{2(n \sim m) + 1\}$ 個までのハロゲン原子を有する $C_n \sim m$ アルキル基を指す。一部の実施形態では、ハロゲン原子は、フルオロ原子である。一部の実施形態では、ハロアルキル基は、1 ~ 6 または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。ハロアルキル基の例には、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 などが含まれる。一部の実施形態では、ハロアルキル基は、フルオロアルキル基である。

【0036】

単独か、または他の用語と組み合わせて用いられる「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、この際、ハロアルキル基は、上記で定義したとおりである。「 $C_n \sim m$ ハロアルコキシ」または $(C_n \sim C_m)$ 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。ハロアルコキシ基の例には、トリフルオロメトキシなどが含まれる。一部の実施形態では、ハロアルコキシ基は、1 ~ 6、1 ~ 4、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。

【0037】

「アリール」は、一価の 6 ~ 14 員単環式または二環式炭素環（例えば、2 つの縮合環を有する）を意味し、この際、その単環式環は芳香族であり、二環式環の環のうちの少なくとも 1 つは芳香族である。「 $C_n \sim m$ アリール」または $(C_n \sim C_m)$ 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。一部の実施形態では、アリール基は、6 ~ 約 10 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール基は、6 個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール基は、10 個の炭素原子を有する。

別段に述べられていない限り、価電子則が許すならば、基の価は、ラジカル内の任意の環の任意の原子上に位置してよい。代表的な例には、フェニル、ナフチル、及びインダニルなどが含まれる。

【0038】

アリール基は、非置換でもよいし、または任意選択で置換されていてもよい。任意選択で置換されている場合、アリール基の1個または複数（例えば、1～5、1～2、または1個）の水素原子は、「任意選択の置換」で下記するとおりの部分で置き換えられていてよい。一部の態様では、アルコキシ基は、非置換であるか、または任意選択で置換されていない。

【0039】

「アリーレン」は、二価の6～14員単環式または二環式炭素環を意味し、この際、単環式環は芳香族であり、かつ二環式環の環のうちの少なくとも1つは芳香族である。代表的な例には、フェニレン、ナフチレン、及びインダニレンなどが含まれる。

【0040】

「シクロアルキル」は、環化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」または「 $(C_n \sim C_m)$ 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つの縮合環を有する）基及びスピロ環を含み得る。シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14個の環形成炭素（ $C_3 \sim 14$ ）を有してよい。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、3～14員、3～10員、3～6環員、3～5環員、または3～4環員を有する。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、単環式である。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、単環式または二環式である。一部の実施形態では、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、任意選択で酸化されて、オキソまたはスルフィド基を形成していてもよい。シクロアルキル基には、シクロアルキリデンも含まれる。一部の実施形態では、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。シクロアルキル基の例には、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]ヘキサニルなどが含まれる。一部の実施形態では、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。一部の実施形態では、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、及びシクロヘキシルなどの3～8個の環炭素の単一の飽和炭素環を含む。シクロアルキルは、1、2、または3個の置換基などの1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい。一部の実施形態では、シクロアルキル置換基は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロ、アミノ、モノー及びジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ヘテロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アシル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択される。

【0041】

シクロアルキル基は、非置換であっても、または任意選択で置換されていてもよい。任意選択で置換されている場合、シクロアルキル基の1個または複数（例えば、1～4、1～2、または1個）の水素原子は、「任意選択の置換」で下記するとおりの部分で置き換えられていてよい。一部の態様では、置換シクロアルキル基は、エキソまたはエンド環式アルケンを組み込むことができる（例えば、シクロヘキサ-2-エン-1-イル）。一部の態様では、シクロアルキル基は、非置換であるか、または任意選択で置換されていない。

【0042】

「シクロアルキルオキシカルボニル」は、基 $-C(O)-OR'$ を意味し、この際、 R'

は、本明細書で定義するおりの ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルである。

【0043】

「フェニルオキシカルボニル」は、基 $-C(O)-O$ フェニルを指す。

【0044】

「ヘテロアリール」は、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ (n は0、1、または2である)、 $-N-$ 、及び $-N(R')$ から独立に選択される1個または複数、好ましくは1、2、3、または4個の環ヘテロ原子を含有し、かつ残りの環原子が炭素である5～14個の環原子の一価の単環式、縮合二環式、または縮合三環式ラジカルを意味し、この際、単環式ラジカルを含む環は芳香族であり、二環式または三環式ラジカルを含む縮合環のうちの少なくとも1つは芳香族である。二環式または三環式ラジカルを含む任意の非芳香環の1または2個の環炭素原子は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、または $-C(=NH)-$ 基により置き換えられていてもよい。 R' は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、またはアルキルスルホニルである。別段に述べられていない限り、価電子則が許すならば、価は、ヘテロアリール基の任意の環の任意の原子上に位置してよい。特に、原子価の点が窒素上に位置する場合、追加の窒素置換基は存在しない。より具体的には、ヘテロアリールという用語には、限定されないが、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 5-トリアゾリル、フタルイミジル、ピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、インドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル (例えば、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イルまたは2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルなどを含む)、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾジオキサール-4-イル、ベンゾフラニル、シノリニル、インドリジニル、ナフチリジン-3-イル、フタラジン-3-イル、フタラジン-4-イル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、テトラゾイル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル (例えば、テトラヒドロイソキノリン-4-イルまたはテトラヒドロイソキノリン-6-イルなどを含む)、ピロロ [3, 2-c] ピリジニル (例えば、ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イルまたはピロロ [3, 2-c] ピリジン-7-イルなどを含む)、ベンゾピラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、及びその誘導体、及びそのN-オキシドまたは保護誘導体が含まれる。

【0045】

5員ヘテロアリール環は、1個または複数 (例えば、1、2、3、または4個) の環原子が独立に、N、O、及びSから選択される5個の環原子を有するヘテロアリール基である。例示的な5員環ヘテロアリールには、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、イソオキサゾリル、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含まれる。

【0046】

6員ヘテロアリール環は、1個または複数 (例えば、1、2、3、または4個) の環原子が独立に、N、O、及びSから選択される6個の環原子を有するヘテロアリール基である。例示的な6員環ヘテロアリールは、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、及びピリダジニルである。

【0047】

「ヘテロアリーレン」は、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ (n は0、1、または2である)、 $-N-$ 、及び $-N(R^{19})$ から独立に選択される1個または複数、好ましくは1、2、3、または4個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素である5～14個の環原子の二価の単環式、縮合二環式、または縮合三環式ラジカルを意味し、この際、単環式ラジカルを含む環は芳香族であり、かつ二環式または三環式ラジカルを含む縮合環のうちの

少なくとも1つは芳香族である。二環式または三環式ラジカルを含む任意の非芳香環の1または2個の環炭素原子は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、または $-C(=NH)-$ 基により置き換えられていてもよい。 R^{19} は、水素、アルキル、またはアルケニルである。別段に述べられていない限り、価電子則が許すならば、価は、ヘテロアリーレン基の任意の環の任意の原子上に位置してよい。詳細には、原子価の点が窒素上に位置する場合、追加の窒素置換基は存在しない。より具体的には、ヘテロアリアルという用語には、限定されないが、チエンジイル、ベンゾ[d]イソオキサゾールジイル、ベンゾ[d]チアゾールジイル、1H-インダゾールジイル(N1位で、 R^{19} で任意選択で置換されている)、ベンゾ[d]オキサゾールジイル、ベンゾ[d]チアゾールジイル、1H-ベンゾ[d]イミダゾールジイル(N1位で、 R^{19} で任意選択で置換されている)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールジイル(N1位で、 R^{19} で任意選択で置換されている)、イミダゾ[1,2-a]ピリジンジイル、シンノリンジイル、キノリンジイル、ピリジンジイル、1-オキシド-ピリジンジイル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンジイル、及び2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジンジイルなどが含まれる。

【0048】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクロ」は、任意選択で1個または複数のアルケニレン基を環構造の一部として含有してよく、ホウ素、窒素、硫黄、酸素、及びリンから独立に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4~14個の環員、4~10個の環員、4~7個の環員、または4~6個の環員を有する非芳香環または環系を指す。「ヘテロシクロアルキル」という用語には、単環式4、5、6、及び7員ヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基には、単環式または二環式または多環式(例えば、2つまたは3つの縮合または架橋環を有する)環系またはスピロ環が含まれ得る。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、窒素、硫黄、及び酸素から独立に選択される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、任意選択で酸化されて、オキソまたはスルフィド基または他の酸化結合(例えば、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 、 $C(S)$ 、 $S(O)_2$ 、N-オキシドなど)を形成していてもよい、または窒素原子は、第四級化されていてもよい。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していてもよい。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0~3つの二重結合を含有する。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0~2つの二重結合を含有する。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、例えば、ピペリジン、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に縮合している(すなわち、それと共通する結合を有する)1つまたは複数の芳香環を有する部分も含まれる。縮合芳香環を含有する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していてもよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、アゼチジニル、アゼパニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、モルホリノ、3-オキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデカニル、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキソピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、トロパニル、4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、及びチオモルホリノが含まれる。

【0049】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクロ」は、非置換でも、または任意選択で置換されていてもよい。任意選択で置換されている場合、基の1個または複数(例えば、1~4、1~2、または1個)の水素原子が、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオから独立に選択される部分で置き換えられていてもよい。一部の態様では、置換ヘテロシクロ基は、エキソまたはエンド環式アルケンを組み込むことができる(例えば、シクロヘキサー2-エン-1-イル)。一部の態様では、ヘテロシクロ基は、非置換であるか、または任意選択で置換され

ていない。

【0050】

任意選択の置換

別段に明示されていない限り、基は任意選択で置換されている。「任意選択で置換されている」という用語は、置換されている、または非置換であることを指す。ある特定の実施形態では、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意選択で置換されている。「任意選択で置換されている」は、置換されている、または非置換であってもよい基（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」シクロアルキル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクロアルキル、「置換」もしくは「非置換」アリールまたは「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）を指す。一般に、「置換されている（置換）」という用語は、基の上に存在する少なくとも1個の水素が、許容され得る置換基、例えば、置換が、安定な化合物、例えば、再配列、環化、除去、または他の反応などによる変換を自発的に受けない化合物をもたらす置換基で置き換えられていることを意味する。別段に示されていない限り、「置換されている（置換）」基は、基の1つまたは複数の置換可能な位置に置換基を有し、かつ任意の所与の構造中の1つより多い位置が置換されている場合、その置換基は、それぞれの位置で同じか、または異なる。「置換されている（置換）」という用語は、有機化合物のすべての許容され得る置換基での置換を含むことが企図されており、かつ安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれも含む。本発明は、安定な化合物を得るために、あらゆるすべてのそのような組み合わせを企図している。本発明の目的では、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び／またはヘテロ原子の価を満たす本明細書に記載のとおり任意の適切な置換基を有してよく、かつ安定な部分の形成をもたらす。本発明は、本明細書に記載の例示的な置換基により、いかなる方法でも限定されないことが意図されている。

【0051】

例示的な炭素原子置換基には、限定されないが、ハロゲン（ハロ）、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、($C_3 \sim C_{10}$)カルボシクロアルキル、3～14員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{14}$)アリール、及び5～14員ヘテロアリールが含まれ、この際、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5 R^{dd} 基で置換されているか、または

1 個の炭素原子上の 2 個のジェミナルな水素は、基 = O、= S、= NN (R^{bb})₂、= NN R^{bb} C (=O) R^{aa} 、= NN R^{bb} C (=O) O R^{aa} 、= NN R^{bb} S (=O)₂ R^{aa} 、= N R^{bb} 、または = NOR^{cc}で置き換えられており、

R^{aa} の各例は独立に、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) ペルハロアルキル、($C_2 \sim C_{10}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{10}$) アルキニル、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、3～14 員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{14}$) アリール、及び 5～14 員ヘテロアリールから選択されるか、または 2 個の R^{aa} 基は一緒になって、3～14 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～14 員ヘテロアリール環を形成しており、この際、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または 5 個の R^{dd} 基で置換されており、

R^{bb} の各例は独立に、水素、($C_1 \sim C_{10}$) ペルハロアルキル、($C_2 \sim C_{10}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{10}$) アルキニル、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、及び 5～14 員ヘテロアリールから選択されるか、または 2 個の R^{bb} 基は一緒になって、3～14 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～14 員ヘテロアリール環を形成しており、この際、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または 5 個の R^{dd} 基で置換されており、

R^{cc} の各例は独立に、水素、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) ペルハロアルキル、($C_2 \sim C_{10}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{10}$) アルキニル、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、3～14 員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{14}$) アリール、及び 5～14 員ヘテロアリールから選択されるか、または 2 個の R^{cc} 基は一緒になって、3～14 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～14 員ヘテロアリール環を形成しており、この際、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または 5 個の R^{dd} 基で置換されており、

R^{dd} の各例は独立に、ハロゲン、-CN、-NO₂、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(O R^{ee}) R^{ff} 、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O) R^{ee} 、-CO₂H、-CO₂ R^{ee} 、-OC(=O) R^{ee} 、-OCO₂ R^{ee} 、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O) R^{ee} 、-NR^{ff}CO₂ R^{ee} 、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff}) R^{ee} 、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂ R^{ee} 、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂ R^{ee} 、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂ R^{ee} 、-S(=O) R^{ee} 、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂ R^{ee} 、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) ペルハロアルキル、($C_2 \sim C_{10}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{10}$) アルキニル、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、3～10 員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、5～10 員ヘテロアリールから選択され、この際、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または 5 個の R^{gg} 基で置換されているか、または 2 個のジェミナル R^{dd} 置換基は一緒になって、=O または =S を形成していてもよく、

R^{ee} の各例は独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ペルハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、3～10 員ヘテロシクロアルキル、及び 3～10 員ヘテロアリールから選択され、この際、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または 5 個の R^{gg} 基で置換され

10

20

30

40

50

ており、

R^{ff} の各例は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ペルハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択されるか、または 2 個の R^{ff} 基は一緒になって、3～10 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～10 員ヘテロアリール環を形成しており、この際、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または 5 個の R^{gg} 基で置換されており、かつ

R^{gg} の各例は独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-ON(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3^+ X^-$ 、 $-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2^+ X^-$ 、 $-NH_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})^+ X^-$ 、 $-NH_3^+ X^-$ 、 $-N(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(OH)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SS(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHOSO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-OSO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-Si(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C(=S)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SC(=S)SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-P(=O)_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ペルハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、3～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリールであるか、または 2 個のジェミナルな R^{gg} 置換基は一緒になって、 $=O$ または $=S$ を形成していてもよく、この際、 X^- は、対イオンである。

【0052】

すでに特記したとおり、窒素原子は、価が許容する場合、置換されていても、または非置換であってもよく、第一級、第二級、第三級、及び第四級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基には、限定されないが、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ ペルハロアルキル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3～14 員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、及び 5～14 員ヘテロアリールが含まれるか、または N 原子に結合している 2 個の R^{cc} 基が一緒になって、3～14 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～14 員ヘテロアリール環を形成しており、この際、各アルキル、

10

20

30

40

50

アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており、かつ R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 及び R^{dd} は、上記で定義したとおりである。

【0053】

ある特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基である（本明細書では、「アミノ保護基」とも称される）。窒素保護基には、限定されないが、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、及び5～14員ヘテロアリール基が含まれ、この際、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは独立に、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており、かつ R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、及び R^{dd} は、本明細書で定義するとおりである。窒素保護基は、当技術分野で周知であり、かつそれらには、参照により本明細書に援用される *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されているものが含まれる。

【0054】

例えば、アミド基などの窒素保護基（例えば、 $-C(=O)R^{aa}$ ）には、限定されないが、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンナミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド、及びo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドが含まれる。

【0055】

カルバマート基などの窒素保護基（例えば、 $-C(=O)OR^{aa}$ ）には、限定されないが、メチルカルバマート、エチルカルバマート、9-フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバマート、9-(2,7-ジブromo)フルオロエニルメチルカルバマート、2,7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバマート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバマート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバマート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバマート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバマート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニリル)エチルカルバマート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバマート(t-Bumeoc)、2-(2'-及び4'-ピリジル)エチルカルバマート(Pyoc)、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバマート、*t*-ブチルカルバマート

(BOCまたはBoc)、1-アダマンチルカルバマート(Adoc)、ビニルカルバマート(Voc)、アリルカルバマート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバマート(Ipaoc)、シンナミルカルバマート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバマート(Noc)、8-キノリルカルバマート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート(Cbz)、p-メトキシベンジルカルバマート(Moz)、p-ニトロベンジルカルバマート、p-ブロモベンジルカルバマート、p-クロロベンジルカルバマート、2, 4-ジクロロベンジルカルバマート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバマート(Msz)、9-アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、2-メチルチオエチルカルバマート、2-メチルスルホニルエチルカルバマート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバマート、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルカルバマート(Dmoc)、4-メチルチオフエニルカルバマート(Mtpc)、2, 4-ジメチルチオフエニルカルバマート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバマート(Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート(Ppoc)、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルカルバマート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバマート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバマート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバマート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバマート(Tcroc)、m-ニトロフェニルカルバマート、3, 5-ジメトキシベンジルカルバマート、o-ニトロベンジルカルバマート、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバマート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバマート、t-アミルカルバマート、S-ベンジルチオカルバマート、p-シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカルバマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピルメチルカルバマート、p-デシロキシベンジルカルバマート、2, 2-ジメトキシアシルビニルカルバマート、o-(N, N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバマート、1, 1-ジメチル-3-(N, N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバマート、1, 1-ジメチルプロピニルカルバマート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバマート、2-フラニルメチルカルバマート、2-ヨードエチルカルバマート、イソボルニル(isoborynl)カルバマート、イソブチルカルバマート、イソニコチニルカルバマート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバマート、1-メチルシクロブチルカルバマート、1-メチルシクロヘキシルカルバマート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバマート、1-メチル-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチルカルバマート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバマート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバマート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバマート、フェニルカルバマート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバマート、2, 4, 6-トリ-t-ブチルフェニルカルバマート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバマート、及び2, 4, 6-トリメチルベンジルカルバマートが含まれる。

【0056】

スルホンアミド基などの窒素保護基(例えば、 $-S(=O)_2R^{aa}$)には、限定されないが、p-トルエンスルホンアミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(Mtb)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(Mts)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクroman-6-スルホンアミド(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、 β -トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SEs)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(DNMBs)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが含まれる。

【0057】

10

20

30

40

50

他の窒素保護基には、限定されないが、フェノチアジニル（１０）－アシル誘導体、
 N'－p－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'－フェニルアミノチオアシル誘導
 体、N－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N－アセチルメチオニン誘導体、４，５－
 ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、N－フタルイミド、N－ジチアスクシンイミ
 ド（Dts）、N－２，３－ジフェニルマレイミド、N－２，５－ジメチルピロール、N
 －１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（STABASE）
 、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置
 換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，
 ５－ジニトロ－４－ピリドン、N－メチルアミン、N－アリルアミン、N－〔２－（トリ
 メチルシリル）エトキシ〕メチルアミン（SEM）、N－３－アセトキシプロピルアミン
 、N－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン（pyroolin）
 ）－３－イル）アミン、第四級アンモニウム塩、N－ベンジルアミン、N－ジ（４－メト
 キシフェニル）メチルアミン、N－５－ジベンゾスベリルアミン、N－トリフェニルメチ
 ルアミン（Tr）、N－〔（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル〕アミン（MMT
 r）、N－９－フェニルフルオレニルアミン（PhF）、N－２，７－ジクロロ－９－フル
 オレニルメチレンアミン、N－フェロセニルメチルアミノ（Fcm）、N－２－ピコリ
 ルアミノN'－オキシド、N－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、N－ベンジリデンア
 ミン、N－p－メトキシベンジリデンアミン、N－ジフェニルメチレンアミン、N－〔（
 ２－ピリジル）メチル〕メチレンアミン、N－（N'，N'－ジメチルアミノメチレン）
 アミン、N，N'－イソプロピリデンジアミン、N－p－ニトロベンジリデンアミン、N－
 サリチリデンアミン、N－５－クロロサリチリデンアミン、N－（５－クロロ－２－ヒド
 ロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、N－シクロヘキシリデンアミン、N－（５，
 ５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、N－ボラン誘導体、N－ジ
 フェニルボリン酸誘導体、N－〔フェニル（ペンタアシルクロム－またはタングステン）
 アシル〕アミン、N－銅キレート、N－亜鉛キレート、N－ニトロアミン、N－ニトロソ
 アミン、アミンN－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Dpp）、ジメチルチオホ
 スフィンアミド（Mpt）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ppt）、ジアルキルホ
 スホラミダート、ジベンジルホスホラミダート、ジフェニルホスホラミダート、ベンゼン
 スルフェンアミド、o－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Nps）、２，４－ジニトロ
 ベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－
 メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び３－ニ
 トロピリジンスルフェンアミド（Npys）が含まれる。

【００５８】

ある特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基である（本明細
 書では「ヒドロキシル保護基」とも称される）。酸素保護基には、限定されないが、－R
 aa、－N（R^{bb}）₂、－C（＝O）SR^{aa}、－C（＝O）R^{aa}、－CO₂R^{aa}、－
 C（＝O）N（R^{bb}）₂、－C（＝NR^{bb}）R^{aa}、－C（＝NR^{bb}）OR^{aa}、－C
 （＝NR^{bb}）N（R^{bb}）₂、－S（＝O）R^{aa}、－SO₂R^{aa}、－Si（R^{aa}）₃
 、－P（R^{cc}）₂、－P（R^{cc}）₃、－P（＝O）₂R^{aa}、－P（＝O）（R^{aa}）₂
 、－P（＝O）（OR^{cc}）₂、－P（＝O）₂N（R^{bb}）₂、及び－P（＝O）（NR^{bb}）₂
 が含まれ、この際、R^{aa}、R^{bb}、及びR^{cc}は、本明細書で定義するとおりで
 ある。酸素保護基は、当技術分野で周知であり、かつそれらには、参照により本明細書に
 援用されるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition,
 John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものが含まれる。

【００５９】

例示的な酸素保護基には、限定されないが、メチル、メトキシメチル（MOM）、メ
 チルチオメチル（MTM）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキ
 シメチル（SMOM）、ベンジルオキシメチル（BOM）、p－メトキシベンジルオキシ
 メチル（PMBM）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（p-AOM）、グアイアコー

ルメチル (GUM)、 ϵ -ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (POM)、シ
 ロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシ
 シメチル、ビス (2-クロロエトキシ) メチル、2- (トリメチルシリル) エトキシメチ
 ル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-ブromoテトラヒドロピラニル
 、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロ
 ピラニル (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒ
 ドロチオピラニル S、S-ジオキシド、1- [(2-クロロ-4-メチル) フェニル] -
 4-メトキシピペリジン-4-イル (CTMP)、1, 4-ジオキサ-2-イル、テト
 ラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-
 オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-
 エトキシエチル、1- (2-クロロエトキシ) エチル、1-メチル-1-メトキシエチル
 、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フル
 オロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2- (フェ
 ニルセレン) エチル、 ϵ -ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニ
 ル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル (Bn)、p-メトキシベンジル、3, 4-ジ
 メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,
 6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-
 ピコリル、3-メチル-2-ピコリル N-オキシド、ジフェニルメチル、p, p'-ジニ
 トロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェ
 ニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ (p-メトキシフェニル) フェ
 ニルメチル、トリ (p-メトキシフェニル) メチル、4- (4'-ブromoフェナシルオキシ
 フェニル) ジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス (4, 5-ジクロロフタルイミドフ
 ェニル) メチル、4, 4', 4''-トリス (レブリノイルオキシフェニル) メチル、4, 4',
 4''-トリス (ベンゾイルオキシフェニル) メチル、3- (イミダゾール-1-イル) ビ
 ス (4', 4''-ジメトキシフェニル) メチル、1, 1'-ビス (4-メトキシフェニル) -
 1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9- (9-フェニル) キサンテニル、9- (9-
 フェニル-10-オキソ) アントリル、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンゾイ
 ソチアゾリル S、S-ジオキシド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (T
 ES)、トリスプロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (IPDMS)
 S)、ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、ジメチル ϵ -ヘキシルシリル、 ϵ -ブ
 チルジメチルシリル (TBDMs)、 ϵ -ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリ
 ベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシ
 リル (DPMS)、 ϵ -ブチルメトキシフェニルシリル (TBMPs)、ホルマート、ベ
 ンゾイルホルマート、アセタート、クロロアセタート、ジクロロアセタート、トリクロロ
 アセタート、トリフルオロアセタート、メトキシアセタート、トリフェニルメトキシアセ
 タート、フェノキシアセタート、p-クロロフェノキシアセタート、3-フェニルプロピ
 オナート、4-オキソペンタノアート (レブリナート)、4, 4- (エチレンジチオ) ペ
 ンタノアート (レブリノイルジチオアセタール)、ピバロアート、アダマントアート、ク
 ロトナート、4-メトキシクロトナート、ベンゾアート、p-フェニルベンゾアート、2,
 4, 6-トリメチルベンゾアート (メシトアート)、メチルカルボナート、9-フルオ
 レニルメチルカルボナート (Fmoc)、エチルカルボナート、2, 2, 2-トリクロロ
 エチルカルボナート (Troc)、2- (トリメチルシリル) エチルカルボナート (TM
 SEC)、2- (フェニルスルホニル) エチルカルボナート (Psec)、2- (トリフ
 ェニルホスホニオ) エチルカルボナート (Peoc)、イソブチルカルボナート、ビニル
 カルボナート、アリルカルボナート、 ϵ -ブチルカルボナート (BOCまたはBoc)、
 p-ニトロフェニルカルボナート、ベンジルカルボナート、p-メトキシベンジルカルボ
 ナート、3, 4-ジメトキシベンジルカルボナート、o-ニトロベンジルカルボナート、
 p-ニトロベンジルカルボナート、S-ベンジルチオカルボナート、4-エトキシ-1-
 ナフチル (napthyl) カルボナート、メチルジチオカルボナート、2-ヨード
 ベンゾアート、4-アジドブチラート、4-ニトロ-4-メチルペンタノアート、o- (

ジブロモメチル) ベンゾアート、2-ホルミルベンゼンスルホナート、2-(メチルチオメトキシ) エチル、4-(メチルチオメトキシ) ブチラート、2-(メチルチオメトキシメチル) ベンゾアート、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセタート、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) フェノキシアセタート、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル) フェノキシアセタート、クロロジフェニルアセタート、イソブチラート、モノスクシノアート、(E)-2-メチル-2-ブテノアート、o-(メトキシアシル) ベンゾアート、 α -ナフトアート、ニトラート、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルN-フェニルカルバマート、ボラート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4-ジニトロフェニルスルフェナート、スルファート、メタンスルホナート(メシラート)、ベンジルスルホナート、及びトシラート(Ts)が含まれる。

10

【0060】

ある特定の実施形態では、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基(「チオール保護基」とも称される)である。硫黄保護基には、限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、及び $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が含まれ、この際、 R^{aa} 、 R^{bb} 、及び R^{cc} は、本明細書で定義するとおりである。硫黄保護基は、当技術分野で周知であり、かつそれらには、参照により本明細書に援用されるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものが含まれる。

20

【0061】

本明細書で使用する場合、「脱離基」(LG)は、不均一結合開裂の際に一对の電子とともに脱離する分子断片を指す当技術分野で理解される用語であり、この際、分子断片はアニオンまたは中性分子である。本明細書で使用する場合、脱離基は、求核試薬により置き換えられ得る原子または基であってよい。例えば、Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)を参照されたい。例示的な脱離基には、限定されないが、ハロ(例えば、クロロ、ブromo、ヨード)、 $-OR^{aa}$ (O原子がカルボニル基に結合している場合、この際、 R^{aa} は本明細書で定義するとおりである)、 $-O(C=O)R^{LG}$ 、または $-O(SO)_2R^{LG}$ (例えば、トシル、メシル、ベシル)が含まれ、この際、 R^{LG} は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、脱離基は、ハロゲンである。

30

【0062】

上で定義を示した用語を、実施例において具体的に例示する。

【0063】

本明細書に記載の反応のそれぞれについての「収率」は、理論収率に対するパーセンテージとして表される。

40

【0064】

本発明の目的での「患者」には、ヒト及び任意の他の動物、特に哺乳類、及び他の生体が含まれる。したがって、該方法は、ヒト治療及び獣医学的用途の両方に適用可能である。好ましい一実施形態では、患者は哺乳類であり、最も好ましい実施形態では、患者はヒトである。好ましい哺乳類の例には、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、及び霊長類が含まれる。

【0065】

「キナーゼ依存的疾患または状態」は、1種または複数のキナーゼの活性に依存する病的状態を指す。キナーゼは直接的または間接的に、増殖、付着、遊走、分化、及び侵襲を

50

含む様々な細胞活性のシグナル伝達経路に関与する。キナーゼ活性と関連する疾患には、腫瘍成長と、固体腫瘍成長を支持し、かつ眼疾患（糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性など）などの過剰な局所血管新生が関係する他の疾患に随伴する病的血管新生と、炎症（乾癬、関節リウマチなど）とが含まれる。

【0066】

「治療有効量」は、患者に投与されると、疾患の症状を寛解する本発明の化合物の量である。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、病態及びその重症度、処置を受ける患者の年齢などに依存して変化するはずである。治療有効量は、当業者により、当業者自身の知識及び本開示を考慮してルーチン的に決定することができる。

【0067】

「がん」は、限定されないが：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫、頭頸部：頭頸部の扁平上皮細胞癌、喉頭及び下咽頭癌、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、唾液腺癌、口腔及び口腔咽頭癌、肺：気管支癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌、非小細胞肺癌）、肺泡（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫、中皮腫、結腸：結腸直腸癌、腺癌、消化管間質腫瘍、リンパ腫、類癌腫、ターコット症候群、胃腸：胃癌、胃食道接合部腺癌、食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、類癌腫、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、乳房：転移性乳癌、腺管上皮内癌、侵襲性腺管癌、管状癌、髄様癌、粘液癌、小葉上皮内癌、三重陰性乳癌、尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕）、リンパ腫、白血病、腎細胞癌）、膀胱及び尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌、尿路上皮癌）、前立腺（腺癌、肉腫、去勢抵抗性前立腺癌）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎生癌、奇形癌、絨毛上皮腫、肉腫、間質性細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）、明細胞癌、乳頭状癌、肝臓：肝細胞癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、骨：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（小神経膠腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、オステオクロンドローム（osteochondroma）（骨軟骨性外骨腫症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、及び巨細胞腫、甲状腺：甲状腺髄様癌、分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、ヒュルトレ細胞癌、及び甲状腺未分化癌、神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（神経膠星状細胞腫、髄芽細胞腫、膠腫、脳室上衣細胞腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、膠腫、肉腫）、婦人科：子宮（子宮内膜がん）、子宮頸（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌〕、顆粒膜－莢膜細胞腫瘍、セルトリ－ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胎児型横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌））、血液系：血液（骨髄性白血病〔急性及び慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕）、皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、ならびに副腎：神経芽細胞腫を含む細胞増殖性病態を指す。したがって、本明細書に提供するとおりの「癌性細胞」という用語は、上に同定した状態のいずれか1つに罹患している細胞を含む。

【0068】

「薬学的に許容される塩」には、「薬学的に許容される酸付加塩」及び「薬学的に許容される塩基付加塩」が含まれる。「薬学的に許容される酸付加塩」は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、さらには酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒

10

20

30

40

50

石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸と共に形成される、遊離塩基の生物学的有効性を維持し、かつ生物学的に、または他の点で望ましくないところのない塩を指す。

【0069】

「薬学的に許容される塩基付加塩」には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などの無機塩基から誘導されるものが含まれる。例示的な塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩には、限定されないが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの第1級、第2級、及び第3級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれる。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである（例えば、参照により本明細書に援用されるS. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19を参照されたい）。

【0070】

本明細書で使用する場合の化合物という用語は、図示されてい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が意図されている。この用語はまた、調製された方法、例えば、合成で、生物学的プロセス（例えば、代謝または酵素変換）で、またはそれらの組み合わせで調製されたかに関わらず、本発明の化合物を指すことが意図されている。

【0071】

本発明の化合物は、中間体または最終化合物で生じる原子のすべての同位体を含んでもよい。同位体には、同じ原子番号を有するが質量数が異なる原子が含まれる。例えば、水素の同位体には、トリチウム及びジューテリウムが含まれる。

【0072】

本明細書において開示及び／または請求するプロセスステップまたは順序のうちのいずれか1つを不活性ガス雰囲気下で、より詳細にはアルゴンまたは窒素下で行うことができる。加えて、本発明の方法を半連続または連続プロセスとして、より好ましくは連続プロセスとして実施してもよい。

【0073】

さらに、本明細書に記載されているプロセスステップ及び順序のうちの多くを短縮することができる。

【0074】

一般に、本出願で使用する命名法は、国際純正・応用化学連合（IUPAC）が採用している命名規則に基づく。本明細書に示す化学構造は、CHEMDRAW（登録商標）を使用して作成した。本明細書内の構造中の炭素、酸素、または窒素原子上に存在する任意のオープンな原子価は水素原子の存在を示す。

【0075】

本発明の実施形態

一態様では、本発明は、式I'の化合物：

10

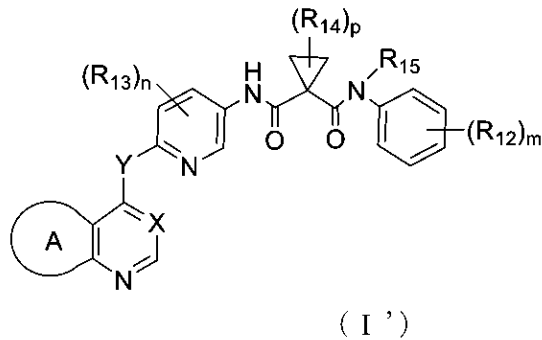
20

30

40

50

【化 2 1】



10

またはその薬学的に許容される塩を含む

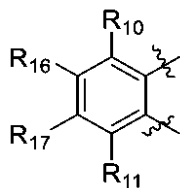
[式中、

Xは、NまたはCHであり、

Yは、O、S、SO、SO₂、NH、及び-N(C₁~6アルキル)-から選択され、

(i) 環Aは、

【化 2 2】



20

であり、

R₁₆は、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₆~C₁₀)アリール、(C₃~C₁₀)シクロアルキル、5~14員ヘテロアリール、4~14員ヘテロシクロアルキル、-CN、-NHOH、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、及びS(O)₂NR^aR^aからなる群から選択され、かつ

30

R₁₇は、-H、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、(C₆~C₁₀)アリール-(C₁~C₄)アルキレン-、(C₃~C₁₀)シクロアルキル-(C₁~C₄)アルキレン-、(5~14員ヘテロアリール)-(C₁~C₄)アルキレン-、(4~14員ヘテロシクロアルキル)-(C₁~C₄)アルキレン-、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aS(O)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、及び-S(O)₂NR^aR^aから選択され、この際、R₁₆またはR₁₇の(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₆~C₁₀)アリール-(C₁~C₄)アルキレン-、(C₃~C₁₀)シクロアルキル-

40

50

($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール) – ($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル) – ($C_1 \sim C_4$) アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されているが、ただし、 R_{16} または R_{17} が5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルである場合、該5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルは環窒素原子を介して縮合フェニル環部分に連結していないことを条件とするか、または

R_{16} は、 $-H$ 、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール – ($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル – ($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール) – ($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、(4～14員ヘテロシクロアルキル) – ($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NHOR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、及び $-S(O)_2NR^aR^a$ から選択され、この際、 R_{16} の($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール – ($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル – ($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール) – ($C_1 \sim C_4$) アルキレンー、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル) – ($C_1 \sim C_4$) アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されており、かつ

R_{17} は、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-CN$ 、 $-NHOH$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ からなる群から選択されるが、ただし、 R_{16} または R_{17} が5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルである場合、該5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルは環窒素原子を介して縮合フェニル環部分に連結していないことを条件とするか、または

R_{16} 及び R_{17} は、それらが結合している原子と一緒に、縮合 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環または縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成しており、この際、該縮合 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環及び縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環はそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されているか、または
(ii) 環Aは、

10

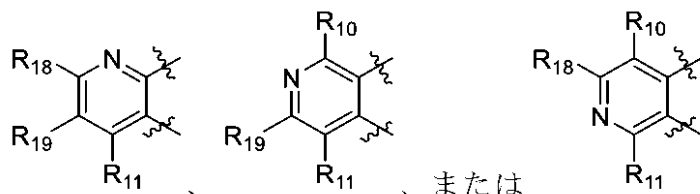
20

30

40

50

【化 2 3】



であり、

R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ独立に、 $-H$ 、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(5 \sim 14)$ 員ヘテロアリールー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(4 \sim 14)$ 員ヘテロシクロアルキルー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NHOR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、及び $-S(O)_2NR^aR^a$ から選択され、その際、 R_{18} または R_{19} の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(5 \sim 14)$ 員ヘテロアリールー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、及び $(4 \sim 14)$ 員ヘテロシクロアルキルー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または 5 個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されているか、または

R_{18} 及び R_{19} は、それらが結合している原子と一緒に、縮合 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環または縮合 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル環を形成しており、この際、該縮合 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環及び縮合 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル環はそれぞれ、1、2、または 3 個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されており、

R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ独立に、 $-H$ 、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 14$ 員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(5 \sim 14)$ 員ヘテロアリールー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(4 \sim 14)$ 員ヘテロシクロアルキルー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NHOR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、及び $-S(O)_2NR^aR^a$ から選択され、その際、 R_{10} または R_{11} の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(5 \sim 14)$ 員ヘテロアリールー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンー、 $(4 \sim 14)$ 員ヘテロシクロアルキルー $(C_1 \sim C_4)$ アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または 5 個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されているか、または

)₂、及び S(O)₂NR^aR^a からなる群から選択され、この際、R₁ または R₂ の (C₁~C₆) アルキル、(C₆~C₁₀) アリール、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、5~14 員ヘテロアリール、4~14 員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリールー (C₁~C₄) アルキレンー、(C₃~C₁₀) シクロアルキルー (C₁~C₄) アルキレンー、(5~14 員ヘテロアリール)ー (C₁~C₄) アルキレンー、及び (4~14 員ヘテロシクロアルキル)ー (C₁~C₄) アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または 5 個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されており、

各 R₁₃ は独立に、-H、ハロ、-OH、-CN、任意選択で置換されている (C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルコキシ、(C₁~C₆) ハロアルコキシ、-NH₂、-NH (C₁~C₆) アルキル、-N (C₁~C₆ アルキル)₂、及び (C₃~C₆) シクロアルキルからなる群から選択され、この際、R₃ の (C₁~C₆) アルコキシ、-NH (C₁~C₆) アルキル、-N (C₁~C₆ アルキル)₂、及び (C₃~C₆) シクロアルキルはそれぞれ、1、2、または 3 個の独立に選択される R^g 置換基で任意選択で置換されており、

各 R₁₄ は独立に、ハロ、-OH、-NH₂、-CN、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルコキシ、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₁~C₆) ハロアルコキシ、-COOH、-NH (C₁~C₆) アルキル、-N (C₁~C₆ アルキル)₂、フェニル、フェニルー (C₁~C₂) アルキレン、(C₃~C₆) シクロアルキル、(C₃~C₆) シクロアルキルー (C₁~C₄) アルキレンー、4~6 員ヘテロシクロアルキル、(4~6 員ヘテロシクロアルキル)ー (C₁~C₄) アルキレンー、5~6 員ヘテロアリール、(5~6 員ヘテロアリール)ー (C₁~C₄) アルキレンー、及び -OR^e からなる群から選択され、この際、R₁₄ の (C₁~C₆) アルキル、フェニル、フェニルー (C₁~C₂) アルキレン、(C₃~C₆) シクロアルキル、(C₃~C₆) シクロアルキルー (C₁~C₄) アルキレンー、4~6 員ヘテロシクロアルキル、(4~6 員ヘテロシクロアルキル)ー (C₁~C₄) アルキレンー、5~6 員ヘテロアリール、及び (5~6 員ヘテロアリール)ー (C₁~C₄) アルキレンーはそれぞれ、1、2、または 3 個の独立に選択される R^g 置換基で任意選択で置換されており、

R₁₅ は、H であり、

各 R₁₂ は独立に、-H、ハロ、-OH、-COOR^e、-CONR^eR^e、-CN、-NH₂、-NH (C₁~C₆) アルキル、-N (C₁~C₆) アルキル)₂、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルコキシ、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₁~C₆) ハロアルコキシ、-CONR^aR^a、-NR^aCOR^a、-NR^aCONR^aR^a、-SO₂R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、(C₃~C₆) 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 または 6 員ヘテロアリール、(C₃~C₆) シクロアルキルー (C₁~C₄) アルキレンー、(4~6 員ヘテロシクロアルキル)ー (C₁~C₄) アルキレンー、フェニルー (C₁~C₂) アルキレン、及び (5 または 6 員ヘテロアリール)ー (C₁~C₄) アルキレンーからなる群から選択され、この際、R₁₂ の (C₁~C₆) アルキル、(C₃~C₆) 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 または 6 員ヘテロアリール、(C₃~C₆) シクロアルキルー (C₁~C₄) アルキレンー、(4~6 員ヘテロシクロアルキル)ー (C₁~C₄) アルキレンー、フェニルー (C₁~C₂) アルキレン、及び (5 または 6 員ヘテロアリール)ー (C₁~C₄) アルキレンーはそれぞれ、1、2、または 3 個の独立に選択される R^f 置換基で任意選択で置換されており、

各 R^a は独立に、-H、-CN、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₆~C₁₀) アリール、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、5~14 員ヘテロアリール、4~14 員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリールー (C₁~C₄) アルキレンー、(C₃~C₁₀) シクロアルキルー (C₁~C₄) アルキレンー、(5~14 員ヘテロアリール)ー (C₁~C₄) アルキレンー、及び (4~14 員ヘテロシクロアルキル)ー (C₁~C₄) アルキレンーからなる群から選択され、この際、R^a の (C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₆~C₁₀) アリール、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、5~14員ヘテロアリール、4~14員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリールー(C₁~C₄) アルキレンー、(C₃~C₁₀) シクロアルキルー(C₁~C₄) アルキレンー、(5~14員ヘテロアリール)ー(C₁~C₄) アルキレンー、及び(4~14員ヘテロシクロアルキル)ー(C₁~C₄) アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR^d置換基で任意選択で置換されており、

各R^bは独立に、ハロ、(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₁~C₆) ハロアルコキシ、(C₆~C₁₀) アリール、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリールー(C₁~C₄) アルキレンー、(C₃~C₁₀) シクロアルキルー(C₁~C₄) アルキレンー、(5~10員ヘテロアリール)ー(C₁~C₄) アルキレンー、(4~10員ヘテロシクロアルキル)ー(C₁~C₄) アルキレンー、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NHOR^c、-OR^c、-SR^c、-C(O)R^c、-C(O)NR^cR^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cS(O)₂R^c、-OC(O)R^c、-OC(O)NR^cR^c、-C(=NOH)R^c、-C(=NOH)NR^c、-C(=NCN)NR^cR^c、-NR^cC(=NCN)NR^cR^c、-C(=NR^c)NR^cR^c、-NR^cC(=NR^c)NR^cR^c、-NHR^c、-NR^cR^c、-NR^cC(O)R^c、-NR^cC(=NR^c)R^c、-NR^cC(O)OR^c、-NR^cC(O)NR^cR^c、-NR^cS(O)R^c、-NR^cS(O)₂R^c、-NR^cS(O)₂NR^cR^c、-S(O)R^c、-S(O)NR^cR^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂NR^cC(O)R^c、-Si(R^c)₃、-P(O)R^cR^c、-P(O)(OR^c)(OR^c)、-B(OH)₂、-B(OR^c)₂、及び-S(O)₂NR^cR^cからなる群から選択され、この際、R^bの(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₁~C₆) ハロアルコキシ、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₆~C₁₀) アリール、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリールー(C₁~C₄) アルキレンー、(C₃~C₁₀) シクロアルキルー(C₁~C₄) アルキレンー、(5~10員ヘテロアリール)ー(C₁~C₄) アルキレンー、及び(4~10員ヘテロシクロアルキル)ー(C₁~C₄) アルキレンーはそれぞれさらに、1、2、または3個の独立に選択されるR^d置換基で任意選択で置換されており、

各R^cは独立に、-H、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₆~C₁₀) アリール、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリールー(C₁~C₄) アルキレンー、(C₃~C₁₀) シクロアルキルー(C₁~C₄) アルキレンー、(5~10員ヘテロアリール)ー(C₁~C₄) アルキレンー、及び(4~10員ヘテロシクロアルキル)ー(C₁~C₄) アルキレンーからなる群から選択され、この際、R^cの(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₆~C₁₀) アリール、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリールー(C₁~C₄) アルキレンー、(C₃~C₁₀) シクロアルキルー(C₁~C₄) アルキレンー、(5~10員ヘテロアリール)ー(C₁~C₄) アルキレンー、及び(4~10員ヘテロシクロアルキル)ー(C₁~C₄) アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR^f置換基で任意選択で置換されており、

各R^dは独立に、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、ハロ、(C₆~C₁₀) アリール、5~10員ヘテロアリール、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀) アリールー(C₁~C₄) アルキレンー、(C₃~C₁₀) シクロアルキルー(C₁~C₄) アルキレンー、(5~10員ヘテロアリール)ー(C₁~C₄) アルキレンー、(4~10員ヘテロシクロアルキル)ー(C₁~C₄) アルキレンー、-CN、-NH₂、-NHOR^e、-OR^e、-SR^e、-C(O)R

10

20

30

40

50

e 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NHR}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{e}}$ からなる群から選択され、この際、 R^{d} の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{10})$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_{10})$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{10})$ アリール- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_{10})$ シクロアルキル- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-はそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^{f} 置換基で任意選択で置換されており、

10

各 R^{e} は独立に、 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-、 $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{10})$ アリール、 $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{10})$ アリール- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-、5または6員ヘテロアリール、(5または6員ヘテロアリール)- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-、4～7員ヘテロシクロアルキル、(4～7員ヘテロシクロアルキル)- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルコキシ、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_4)$ アルケニル、及び $(\text{C}_2 \sim \text{C}_4)$ アルキニルからなる群から選択され、この際、 R^{e} の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{10})$ アリール、5または6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{10})$ アリール- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-、(5または6員ヘテロアリール)- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-、(4～7員ヘテロシクロアルキル)- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキレン-、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_4)$ アルケニル、及び $(\text{C}_2 \sim \text{C}_4)$ アルキニルはそれぞれ、1、2、または3個の R^{f} 置換基で任意選択で置換されているか、または

20

任意の2個の R^{a} 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、それぞれ1、2、または3個の独立に選択される R^{f} 置換基で任意選択で置換されている4、5、6、7、8、9、または10員ヘテロシクロアルキルを形成しているか、または

任意の2個の R^{c} 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、それぞれ1、2、または3個の独立に選択される R^{f} 置換基で任意選択で置換されている4、5、6、7、8、9、または10員ヘテロシクロアルキルを形成しているか、または

30

任意の2個の R^{e} 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、それぞれ1、2、または3個の独立に選択される R^{f} 置換基で任意選択で置換されている4、5、6、7、8、9、または10員ヘテロシクロアルキルを形成しており、

各 R^{f} は独立に、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、 $-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)\text{アルキル})_2$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルコキシ、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、及び $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキルからなる群から選択され、この際、 R^{f} の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、フェニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ 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それぞれ、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ ハロアルコキシ、フェニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_{10})$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択される1、2、または3個の置換基で任意選択で置換されており、

40

各 R^{g} は独立に、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$)アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、 $-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)\text{アルキル})_2$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルコキシ、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、及び $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキルからなる群から

50

選択され、

式 A 中のキノリン部分上の環窒素原子は、任意選択で酸化されており、

下付き文字 n は、1、2、3、または 4 の整数であり、

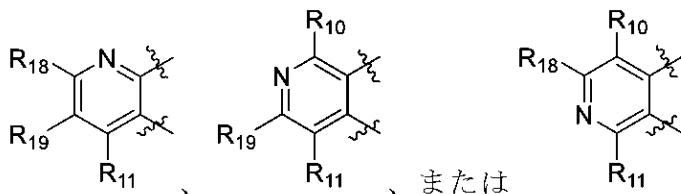
下付き文字 m は、1、2、3、4、または 5 の整数であり、かつ

下付き文字 p は、0、1、2、3、または 4 の整数である]。

【0076】

この態様の一部の実施形態では、X が C-H である場合、環 A は、

【化 24】



10

でなければならない。

【0077】

この態様の一実施形態では、 R_{16} は、-H、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、5～14 員ヘテロアリール、4～14 員ヘテロシクロアルキル、-CN、-NO₂、-OR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)OR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、及び -NR^aC(O)R^a から選択され、この際、 R_{16} の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、5～14 員ヘテロアリール、または 4～14 員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、1、2、3、4、または 5 個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されている。

20

【0078】

この態様の別の実施形態では、 R_{16} は、-H、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェニル、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、5～14 員ヘテロアリール、4～14 員ヘテロシクロアルキル、-CN、-NO₂、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、-COOH、-COO($C_1 \sim C_6$) アルキル)、-C(O)($C_1 \sim C_6$) アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH-($C_1 \sim C_6$) アルキル、-C(O)N($C_1 \sim C_6$) アルキル)₂、-NH₂、-NH-($C_1 \sim C_6$) アルキル、または -N($C_1 \sim C_6$) アルキル)₂ から選択され、この際、各 R_{16} は任意選択で、かつ独立に、ハロ、-OH、-CN、-COOH、-NH₂、-NH-($C_1 \sim C_6$) アルキル、-N($C_1 \sim C_6$) アルキル)₂、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、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、及び ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルで置換されており、この際、該 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール置換基はそれぞれ、ハロ、-OH、-CN、-COOH、-NH₂、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ、フェニル、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルで任意選択でさらに置換されている。

30

40

【0079】

この態様の別の実施形態では、 R_{16} は、-H、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、5～14 員ヘテロアリール、4～14 員ヘテロシクロアルキル、-CN、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、-COOH、-COO($C_1 \sim C_6$) アルキル)、-C(O)($C_1 \sim C_6$) アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH-($C_1 \sim C_6$) アルキル、及び -C(O)N($C_1 \sim C_6$) アルキル)₂ から選択され、この際、各 R_{16} は任意選択で、かつ独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、フェニル、5～6 員ヘテロアリ

50

ールで置換されており、この際、該 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェニル、及び 5～6 員ヘテロアリール置換基はそれぞれ、ハロ、($C_1 \sim C_4$) アルキル、及び ($C_1 \sim C_4$) アルコキシで任意選択でさらに置換されている。

【0080】

さらなる一実施形態では、 R_{16} は、H、5 または 6 員ヘテロアリール、 $-COOH$ 、 $-COO$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)NH-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択され、この際、各 R_{16} は、任意選択で、かつ独立に、($C_1 \sim C_4$) アルコキシで任意選択でさらに置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルで置換されている。

【0081】

なおさらなる一実施形態では、 R_{16} は、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ- ($C_1 \sim C_6$) アルキル- (5 または 6 員ヘテロアリール)、($C_1 \sim C_6$) アルキル- (5 または 6 員ヘテロアリール)、5 または 6 員ヘテロアリール、 $-COOH$ 、 $-COO$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)NH-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択される。

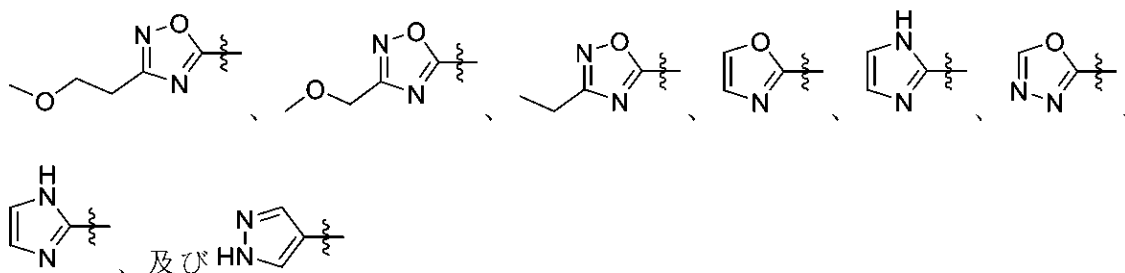
【0082】

まださらなる一実施形態では、 R_{16} は、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ- ($C_1 \sim C_6$) アルキル- (5 または 6 員ヘテロアリール)、($C_1 \sim C_6$) アルキル- (5 または 6 員ヘテロアリール)、5 または 6 員ヘテロアリール、 $-COOH$ 、 $-COO$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)NH-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択される。

【0083】

なおさらなる一実施形態では、 R_{16} は、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_3$ 、

【化25】



から選択される。

【0084】

一実施形態では、 R_{17} は、 $-H$ 、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、(5～14 員ヘテロアリール)、(4～14 員ヘテロシクロアルキル)、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^a$ 、 R^a 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NHR^a$ 、及び $-NR^aR^a$ から選択され、この際、 R_{17} の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、(5～14 員ヘテロアリール)、または (4～14 員ヘテロシクロアルキル) はそれぞれ、1、2、3、4、または 5 個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されているが、ただし、 R_{16} または R_{17} が 5 員ヘテロアリールまたは 5～7 員ヘテロシクロアルキルである場合、該 5 員ヘテロアリールまたは 5～7 員ヘテロシクロアルキルは環窒素原子を介して縮合フェニル環部分に連結していないことを条件とする。

【0085】

別の実施形態では、 R_{17} は、 $-H$ 、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、5～14 員ヘテロアリール、4～14 員ヘテロシクロアルキル、 $-CN$ 、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-COO$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-C(O)$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、

—C(O)NH₂、—C(O)NH—(C₁～C₆)アルキル、及び—C(O)N((C₁～C₆)アルキル)₂から選択され、この際、各R₁₆は、任意選択で、かつ独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、フェニル、5～6員ヘテロアリール、OH、CN、NO₂、またはハロで置換されており、この際、該(C₁～C₆)アルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリール置換基はそれぞれ、ハロ、(C₁～C₄)アルキル、及び(C₁～C₄)アルコキシで任意選択でさらに置換されている。

【0086】

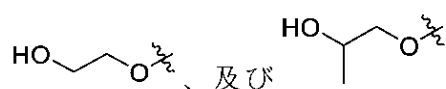
さらなる一実施形態では、R₁₇は、H、(C₁～C₆)アルコキシ、—COOH、—COO((C₁～C₆)アルキル)、—C(O)NH₂、及び—C(O)NH—(C₁～C₆)アルキルから選択され、この際、各R₁₆は任意選択で、かつ独立に、(C₁～C₄)アルコキシで任意選択でさらに置換されている(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルキル、またはOHで置換されている。

10

【0087】

さらなる一実施形態では、R₁₇は、H、(C₁～C₆)アルコキシ、またはヒドロキシル—(C₁～C₆)アルコキシから選択される。またさらなる一実施形態では、R₁₇は、メトキシ、

【化26】



20

から選択される。

【0088】

一実施形態では、R₁₆及びR₁₇は、それらが結合している原子と一緒にあって、縮合C₃～7シクロアルキル環または縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成している。

【0089】

この態様の別の実施形態では、R₁₈及びR₁₉はそれぞれ独立に、—H、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₁₀)シクロアルキル、—CN、—NO₂、—OR^a、—C(O)R^a、—C(O)NR^aR^a、—C(O)OR^a、—NHR^a、—NR^aR^a、—NR^aC(O)R^aから選択され、この際、R₁₈またはR₁₉の(C₁～C₆)アルキル、または(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₁₀)シクロアルキルはそれぞれ任意選択で、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR^b置換基で置換されている。

30

【0090】

別の実施形態では、R₁₈及びR₁₉はそれぞれ独立に、—H、OH、(C₁～C₆)アルキル、フェニル、(C₃～C₁₀)シクロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、—COOH、—COO((C₁～C₆)アルキル)、—C(O)((C₁～C₆)アルキル)、—C(O)NH₂、—C(O)NH—(C₁～C₆)アルキル、及び—C(O)N((C₁～C₆)アルキル)₂から選択され、この際、各R₁₈またはR₁₉は、任意選択で、かつ独立に、1個または複数の(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、フェニル、5～6員ヘテロアリール、5～6員ヘテロシクロアルキル、OH、CN、NO₂、—C(O)NH₂、—C(O)NH—(C₁～C₆)アルキル、及び—C(O)N((C₁～C₆)アルキル)₂、—NH₂、—NH—(C₁～C₆)アルキル、または—N((C₁～C₆)アルキル)₂で置換されており、この際、該(C₁～C₆)アルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリール置換基はそれぞれ、ハロ、(C₁～C₄)アルキル、または(C₁～C₄)アルコキシで任意選択でさらに置換されている。

40

【0091】

さらなる一実施形態では、R₁₈及びR₁₉はそれぞれ独立に、OH、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシ—(C₁～C₆)アルコキシ、5または6員ヘテロシクロアルキル—(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシ—フェニル—(C₁

50

～C₆) アルコキシ、カルバモイルー (C₁～C₆) アルコキシ、ジアルキルアミノー (C₁～C₆) アルコキシ、及びジヒドロキシー (C₁～C₆) アルコキシから選択される。

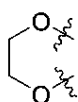
【0092】

なおさらなる一実施形態では、R₁₈及びR₁₉はそれぞれ独立に、OH、メトキシ、2-メトキシエトキシ、3-モルホリノプロポキシ、2-モルホリノエトキシ、メトキシフェニルメトキシ、カルバモイルメトキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシから選択される。

【0093】

別の実施形態では、R₁₈及びR₁₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、縮合C₃～7シクロアルキル環または縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成している。さらなる一実施形態では、R₁₈及びR₁₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、縮合5～6員ヘテロシクロアルキル環を形成している。なおさらなる一実施形態では、R₁₈及びR₁₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、部分

【化27】



を形成している。

【0094】

この態様の一実施形態では、R₁₀及びR₁₁はそれぞれ独立に、-H、ハロ、(C₁～C₆) アルキル、-CN、-NO₂、(C₁～C₆) アルコキシ、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールからなる群から選択される。別の実施形態では、R₁₀及びR₁₁はそれぞれ独立に、-H、ハロ、及び(C₁～C₆) アルキルからなる群から選択される。さらなる一実施形態では、R₁₀及びR₁₁はそれぞれ、Hである。

【0095】

この態様の一実施形態では、各R₁₃は独立に、-H、ハロ、-OH、-CN、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₁～C₆) アルコキシ、-C(O)NH₂、-C(O)NH-(C₁～C₆) アルキル、-C(O)N((C₁～C₆) アルキル)₂、-NH₂、-NH(C₁～C₆) アルキル、及び-N((C₁～C₆) アルキル)₂からなる群から選択される。さらなる一実施形態では、各R₁₃は独立に、-H、ハロ、-CN、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルコキシ、-C(O)NH₂、及び(C₁～C₆) ハロアルキルからなる群から選択される。なおさらなる一実施形態では、各R₁₃は独立に、-H、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、-CN、トリフルオロメチル、及び-C(O)NH₂からなる群から選択される。

【0096】

この態様の一実施形態では、各R₁₄は独立に、H、ハロ、及び(C₁～C₆) アルキルからなる群から選択される。さらなる一実施形態では、各R₁₄は、Hである。

【0097】

この態様の一実施形態では、各R₁₂は独立に、-H、ハロ、-OH、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルコキシ、または(C₁～C₆) ハロアルキルからなる群から選択される。さらなる一実施形態では、各R₁₂は独立に、-H、ハロ、及び(C₁～C₆) アルキルからなる群から選択される。なおさらなる一実施形態では、各R₁₂は、ハロである。なおさらなる一実施形態では、mは、1であり、かつR₁₂は、Fである。まださらなる一実施形態では、mは、1であり、かつR₁₂は、結合しているフェニル環のパラ位にあるFである。

【0098】

この態様の一実施形態では、各R^aは独立に、-H、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₆～C₁₀) アリール、(C₃～C₁₀) シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、及び4～14員ヘテロシクロアルキ

10

20

30

40

50

ルからなる群から選択され、この際、 R^a の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択される R^d 置換基で任意選択で置換されている。

【0099】

別の実施形態では、各 R^a は独立に、 $-H$ 、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、5～6員ヘテロシクロ- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシフェニル- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、アミノ- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシル- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ジヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、及びカルバモイル- ($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される。

【0100】

この態様の一実施形態では、各 R^b は独立に、ハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ ($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-C(O)N$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び $-N$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ からなる群から選択され、この際、 R^b の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^d 置換基で任意選択でさらに置換されている。

【0101】

別の実施形態では、各 R^b は独立に、($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-$ ($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-C(O)N$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_6$)アルキル、及び $-N$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ からなる群から選択され、この際、 R^b の($C_1 \sim C_6$)アルキルは、1、2、または3個の独立に選択される R^d 置換基で任意選択でさらに置換されている。さらなる一実施形態では、各 R^b は、1、2、または3個の独立に選択される R^d 置換基で任意選択で置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキルである。

【0102】

この態様の一実施形態では、各 R^c は、($C_1 \sim C_6$)アルキルである。

【0103】

この態様の一実施形態では、各 R^d は独立に、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、5～10員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-NHR^e$ 、及び $-NR^eR^e$ からなる群から選択され、この際、 R^d の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、5～10員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^f 置換基で任意選択で置換されている。

【0104】

別の実施形態では、各 R^d は独立に、1、2、または3個の独立に選択される R^f 置換基で任意選択で置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル、フェニル、5～6員ヘテロシクロアルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、及びカルバモイルからなる群から選択される。

【0105】

この態様の一実施形態では、各 R^e は独立に、 $-H$ 及び($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択される。

【0106】

この態様の一実施形態では、各 R^f は独立に、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ ($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-N$ ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、($C_1 \sim$

10

20

30

40

50

C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルコキシ、フェニルからなる群から選択され、この際、R^fの(C₁~C₆) アルキル、及びフェニルはそれぞれ、ハロ、-OH、-CN、-COOH、-NH₂、(C₁~C₄) アルキル、(C₁~C₄) アルコキシ、(C₁~C₄) ハロアルキル、(C₁~C₄) ハロアルコキシ、フェニル、(C₃~C₁₀) シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、及び4~6員ヘテロシクロアルキルから選択される1、2、または3個の置換基で任意選択で置換されている。

【0107】

別の実施形態では、各R^fは独立に、ハロ、(C₁~C₆) アルキル、及び(C₁~C₆) アルコキシからなる群から選択される。さらなる一実施形態では、R^fは、(C₁~C₆) アルキルである。

【0108】

この態様の一実施形態では、各R^gは独立に、ハロ、-OH、-CN、-COOH、-COO-(C₁~C₄) アルキル、-NH₂、-NH-(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルコキシ、及び(C₁~C₆) アルコキシ-(C₁~C₆) アルキルからなる群から選択される。さらなる一実施形態では、各R^gは独立に、ハロ及び(C₁~C₆) アルコキシ-(C₁~C₆) アルキルからなる群から選択される。

【0109】

一実施形態では、下付き文字nは、1または2である。さらなる一実施形態では、下付き文字nは、1である。別のさらなる実施形態では、下付き文字nは、2である。

【0110】

一実施形態では、下付き文字mは、1である。

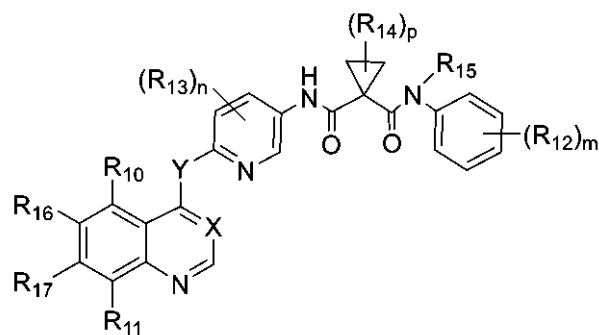
【0111】

一実施形態では、下付き文字pは、0または1である。さらなる一実施形態では、下付き文字pは、0である。別のさらなる実施形態では、下付き文字pは、1である。

【0112】

一実施形態では、式I'の化合物は、式I'aの化合物：

【化28】



(I' a)

である。

【0113】

一実施形態では、式I'の化合物は、式I'b、I'cまたはI'dの化合物：

10

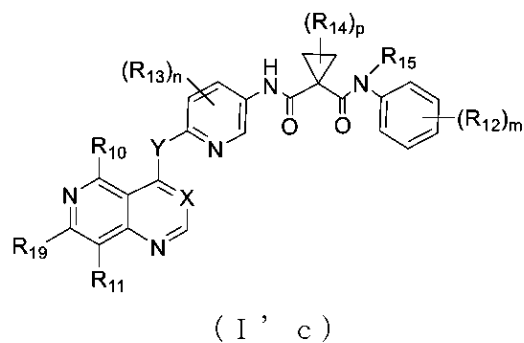
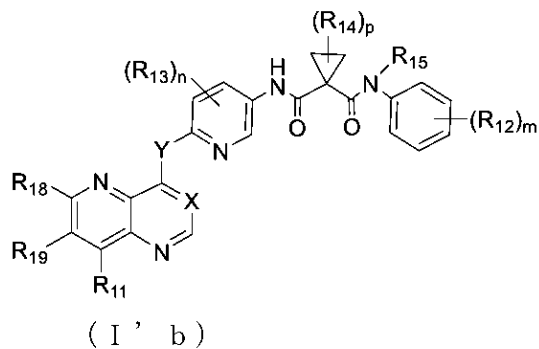
20

30

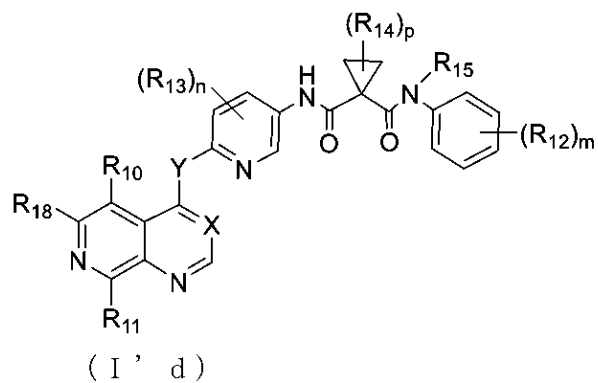
40

50

【化 2 9】



10



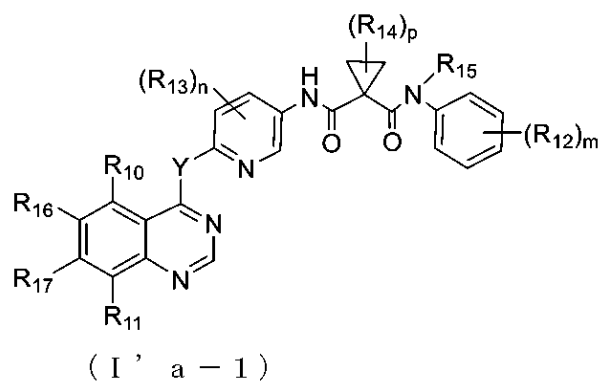
20

である。

【 0 1 1 4】

一実施形態では、式 I ' の化合物は、式 (I ' a - 1) の化合物：

【化 3 0】



30

である。

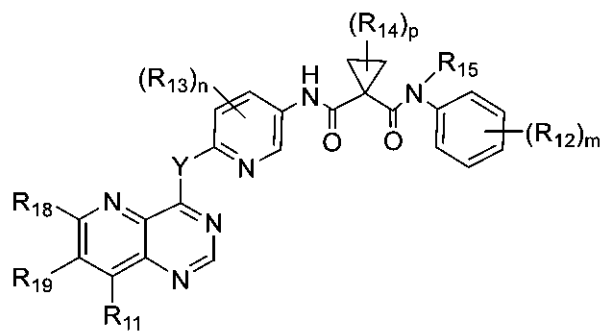
【 0 1 1 5】

一実施形態では、式 I ' の化合物は、式 (I ' b - 1) の化合物：

40

50

【化 3 1】



(I ' b - 1)

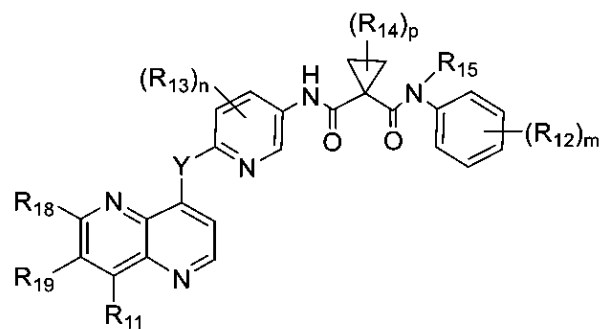
10

である。

【 0 1 1 6 】

一実施形態では、式 I ' の化合物は、式 (I ' b - 2) の化合物：

【化 3 2】



(I ' b - 2)

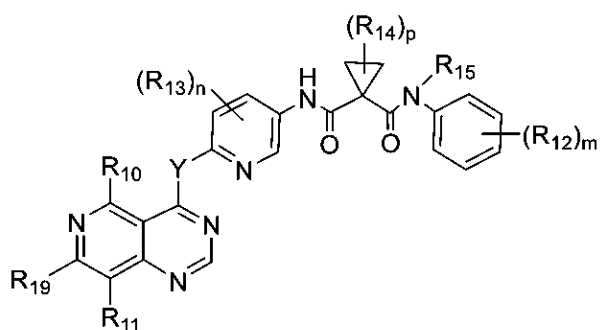
20

である。

【 0 1 1 7 】

一実施形態では、式 I ' の化合物は、式 (I ' c - 1) の化合物：

【化 3 3】



(I ' c - 1)

40

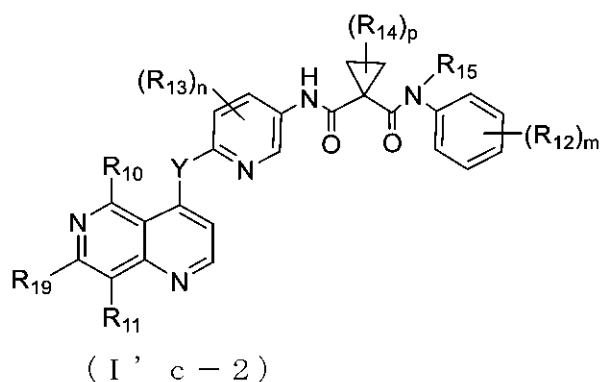
である。

【 0 1 1 8 】

一実施形態では、式 I ' の化合物は、式 (I ' c - 2) の化合物：

50

【化 3 4】



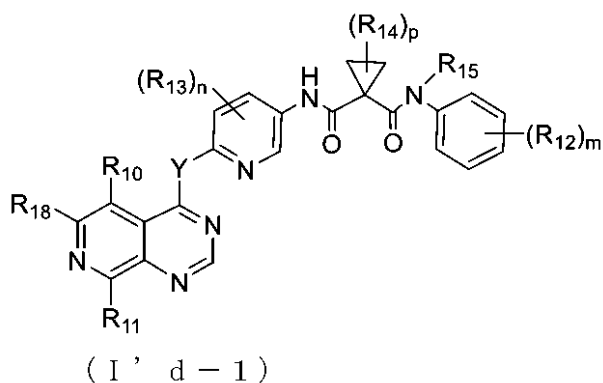
10

である。

【 0 1 1 9 】

一実施形態では、式 I ' の化合物は、式 (I ' d - 1) の化合物：

【化 3 5】



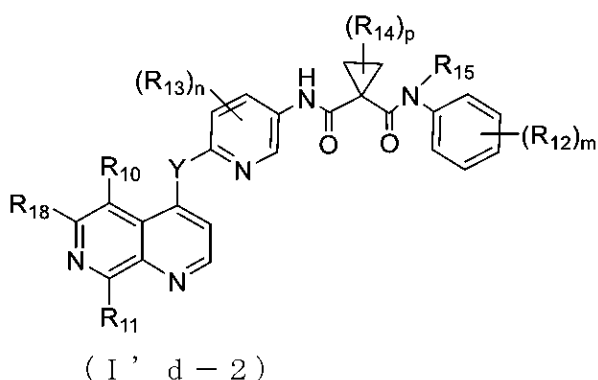
20

である。

【 0 1 2 0 】

一実施形態では、式 I ' の化合物は、式 (I ' d - 2) の化合物：

【化 3 6】



40

である。

【 0 1 2 1 】

一実施形態では、 R_{16} は、 $-H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-C(=NO-(C_1 \sim C_6)$ アルキル) R^a 、ハロ、 $-CN$ 、 OR^a 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^a$ 、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され、この際、 R_{16} の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、5～6員ヘテロアリ

50

ール、(C₃~C₆)シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、1、2、または3個のR^g置換基で任意選択で置換されている。

【0122】

一実施形態では、R₁₇は、-H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、-C(=NO-(C₁~C₆)アルキル)R^a、ハロ、-CN、OR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-S(O)₂NR^aR^a、フェニル、5~6員ヘテロアリール、(C₃~C₆)シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルから選択され、この際、R₁₆の(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、(C₃~C₆)シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、1、2、または3個のR^g置換基で任意選択で置換されている。

10

【0123】

一実施形態では、R₁₈及びR₁₉はそれぞれ独立に、-H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、-C(=NO-(C₁~C₆)アルキル)R^a、ハロ、-CN、OR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-S(O)₂NR^aR^a、フェニル、5~6員ヘテロアリール、(C₃~C₆)シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルから選択され、この際、R₁₆の(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、(C₃~C₆)シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、1、2、または3個のR^b置換基で任意選択で置換されている。

20

【0124】

別の実施形態では、R₁₆は、H、ハロ、NH₂、NH(C₁~6アルキル)、N(C₁~6アルキル)、メトキシ、メチル、CN、3-モルホリノプロポキシ、2-メトキシエトキシ、(オキセタン-3-イルオキシ)カルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、カルバモイル、2-(ピロリジン-1-イル)エチルカルバモイル、1-(ϵ -ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル)メチルカルバモイル、1-(ピロリジン-2-イル)メチルカルバモイル、2-メトキシエチルアミノ；アゼチジン-1-イル；ジメチルカルバモイル、メチルアミノ；3-モルホリノプロポキシ；2-メトキシエトキシ；2-ヒドロキシエトキシ；プロポキシ；2-ヒドロキシプロポキシ；メトキシカルボニル；カルボキシ；メチルカルバモイル；2-オキサゾリル；ピラゾール-3-イル；ピラゾール-4-イル；4-イソオキサゾリル；3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル；1-メチル-ピラゾール-4-イル；2-メチル-ピラゾール-3-イル；2-エチル-ピラゾール-3-イル；2-(2-ヒドロキシエチル)-ピラゾール-3-イル；2-(2, 2-トリフルオロエチル)-ピラゾール-3-イル；2-(2-フルオロエチル)-ピラゾール-3-イル；2-(2, 2-ジフルオロエチル)-ピラゾール-3-イル；2-トリフルオロメチル-ピラゾール-3-イル；2-ジフルオロメチル-ピラゾール-3-イル；1-メチル-イミダゾール-4-イル；1-メチル-イミダゾール-2-イル；1H-イミダゾール-2-イル；(2-ヒドロキシエトキシ)カルバモイル；(2, 2-ジヒドロキシエトキシ)カルバモイル；(オキセタン-3-イルオキシ)カルバモイル；メトキシカルバモイル；2-トリメチルシリルエチニル；エチニル；1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル；1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル；スルファモイル；アセチル、エチルカルバモイル、及び-C(=NOCH₃)CH₃から選択される。

30

40

【0125】

別の実施形態では、R₁₈及びR₁₉はそれぞれ独立に、H、ハロ、NH₂、NH(C₁~6アルキル)、N(C₁~6アルキル)、メトキシ、メチル、CN、3-モルホリノプロポキシ、2-メトキシエトキシ、(オキセタン-3-イルオキシ)カルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、カルバモイル、2-(ピロリジン-1-イル)エチルカルバモイル、1-(ϵ -ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル)メチルカルバモイル、1-(ピロリジン-2-イル)メチルカルバモイル、2-メトキシエチルアミノ；アゼチジン-1-イル；ジメチルカルバモイル、メチルアミノ；3-モルホリノプロポキシ；2-メト

50

キシエトキシ；2-ヒドロキシエトキシ；プロポキシ；2-ヒドロキシプロポキシ；メトキシカルボニル；カルボキシ；メチルカルバモイル；2-オキサゾリル；ピラゾール-3-イル；ピラゾール-4-イル；4-イソオキサゾリル；3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル；1-メチル-ピラゾール-4-イル；2-メチル-ピラゾール-3-イル；2-エチル-ピラゾール-3-イル；2-(2-ヒドロキシエチル)-ピラゾール-3-イル；2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピラゾール-3-イル；2-(2-フルオロエチル)-ピラゾール-3-イル；2-(2,2-ジフルオロエチル)-ピラゾール-3-イル；2-トリフルオロメチル-ピラゾール-3-イル；2-ジフルオロメチル-ピラゾール-3-イル；1-メチル-イミダゾール-4-イル；1-メチル-イミダゾール-2-イル；1H-イミダゾール-2-イル；(2-ヒドロキシエトキシ)カルバモイル；(2,2-ジヒドロキシエトキシ)カルバモイル；(オキセタン-3-イルオキシ)カルバモイル；メトキシカルバモイル；2-トリメチルシリルエチニル；エチニル；1,3,4-オキサジアゾール-3-イル；1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル；スルファモイル；アセチル、-OH、2-モルホリノエトキシ、カルバモイルメチルオキシ、-OCH₂C(O)NH₂、3-ジメチルアミノプロピルオキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシ、及び-C(=NOCH₃)CH₃から選択される。

【0126】

一部の実施形態では：

- 1) R₁₆は、R^aNHC(O)-であり、かつR₁₇は、Hまたは-OR^aである、または
- 2) R₁₆は、1、2または3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5または6員ヘテロアリールであり、かつR₁₇は、Hである、または
- 3) R₁₆は、1、2または3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5または6員ヘテロアリールであり、かつR₁₇は、-OR^aである、または
- 4) R₁₆は、Hまたは-OR^aであり、かつR₁₇は、1、2または3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5または6員ヘテロアリールである。

【0127】

一部の実施形態では：

- 1) R₁₈及びR₁₉はそれぞれ独立に、H、ハロ、CN、R^aNHC(O)-、-OR^aまたは1~3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5もしくは6員ヘテロアリールである、
- 2) R₁₈は、Hであり、かつR₁₉は、-OR^aである、または
- 3) R₁₉は、Hであり、かつR₁₈は、-OR^aである、または
- 4) R₁₈及びR₁₉はそれぞれ独立に、-OR^aである、または
- 5) R₁₈は、1~3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5または6員ヘテロアリールであり、かつR₁₉は、Hまたは-OR^aである、または
- 6) R₁₈は、Hまたは-OR^aであり、かつR₁₉は、1~3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5または6員ヘテロアリールである、または
- 7) R₁₈は、R^aNHC(O)-であり、かつR₁₉は、Hまたは-OR^aである、または
- 8) R₁₉は、R^aNHC(O)-であり、かつR₁₈は、Hまたは-OR^aである。

【0128】

別の実施形態では、R₁₀及びR₁₁はそれぞれ、Hである。

【0129】

一実施形態では、R₁₃は、H、F、Cl、Br、CH₃、CH₃O、CN、-C(O)NH₂、またはCF₃であり、かつ下付き文字nは、1または2である。

【0130】

一実施形態では、

10

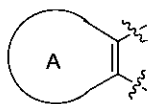
20

30

40

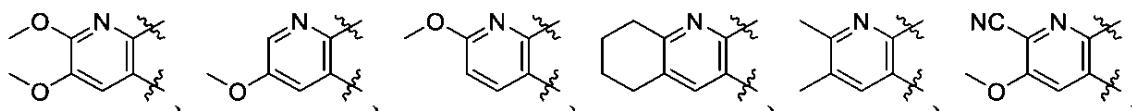
50

【化 3 7】

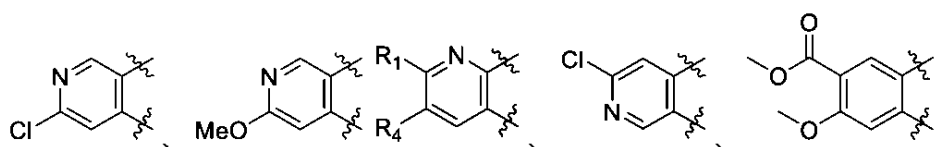
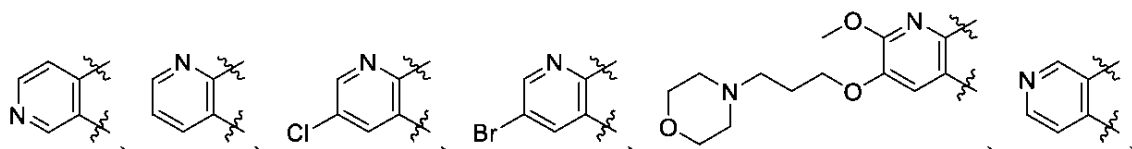


は、

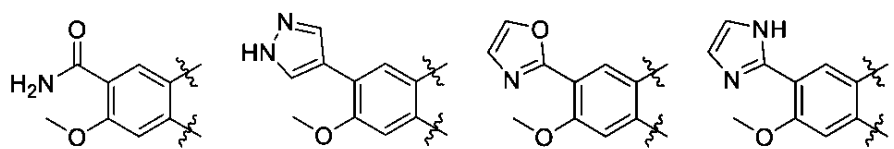
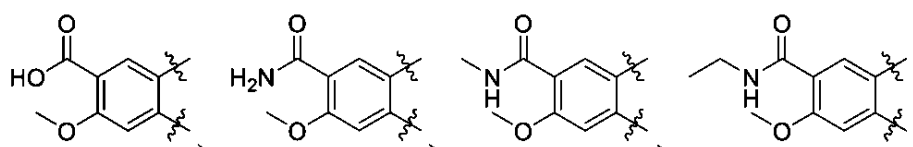
【化 3 8】



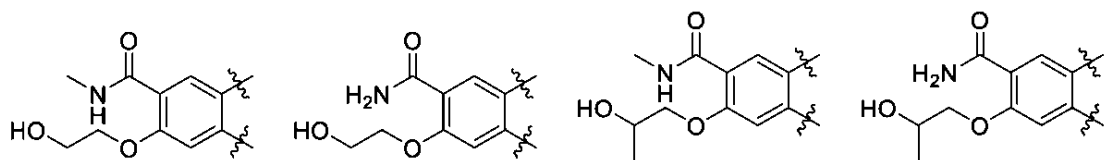
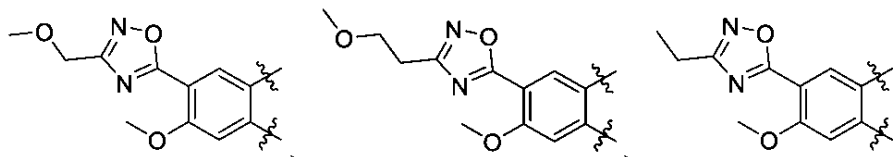
10



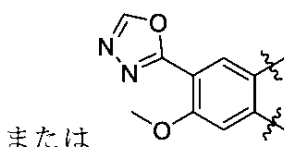
20



30



40



または

である。

【0131】

一実施形態では、式 1' の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、表 1 に列挙されている化合物、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

50

【表 1－1】

表 1：式 I' の化合物

番号	構造	IUPAC名
10		メチル 4－〔5－〔〔1－〔(4－フルオロフェニル) カルバモイル〕 シクロプロパンカルボニル〕 アミノ〕 ピリジン－2－イル〕 オキシ－7－メトキシキノリン－6－カルボキシラート
11		メチル 4－〔3－クロロ－5－〔〔1－〔(4－フルオロフェニル) カルバモイル〕 シクロプロパンカルボニル〕 アミノ〕 ピリジン－2－イル〕 オキシ－7－メトキシキノリン－6－カルボキシラート
13		4－〔5－〔〔1－〔(4－フルオロフェニル) カルバモイル〕 シクロプロパンカルボニル〕 アミノ〕 ピリジン－2－イル〕 オキシ－7－メトキシキノリン－6－カルボン酸
14		4－〔3－クロロ－5－〔〔1－〔(4－フルオロフェニル) カルバモイル〕 シクロプロパンカルボニル〕 アミノ〕 ピリジン－2－イル〕 オキシ－7－メトキシキノリン－6－カルボン酸
15		4－〔3－フルオロ－5－〔〔1－〔(4－フルオロフェニル) カルバモイル〕 シクロプロパンカルボニル〕 アミノ〕 ピリジン－2－イル〕 オキシ－7－メトキシキノリン－6－カルボン酸
16		1－N'－〔6－(6－カルバモイル－7－メトキシキノリン－4－イル) オキシピリジン－3－イル〕－1－N－(4－フルオロフェニル) シクロプロパン－1, 1－ジカルボキサミド

10

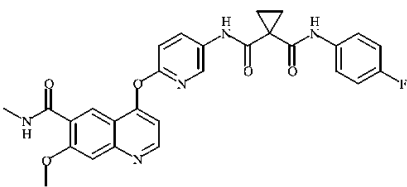
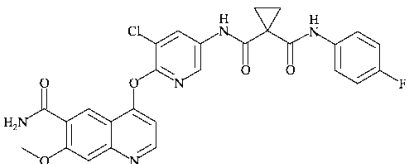
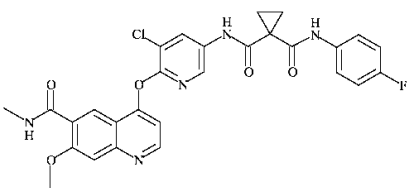
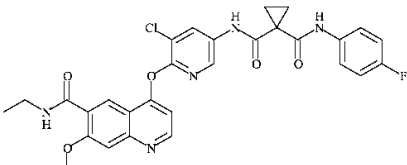
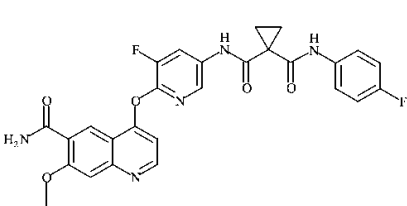
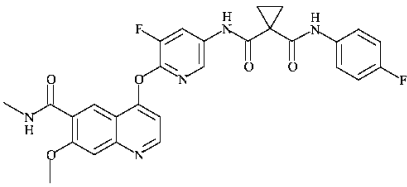
20

30

40

50

【表 1 - 2】

17		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-(7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル)オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
18		1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-クロロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
19		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
20		1-N'-[5-クロロ-6-[6-(エチルカルバモイル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
21		1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
22		1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

20

30

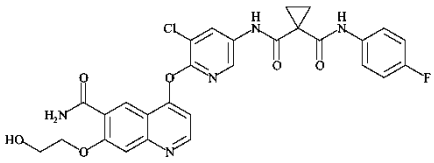
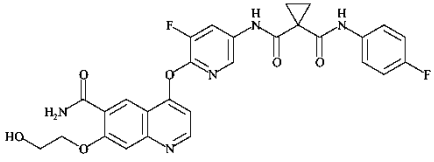
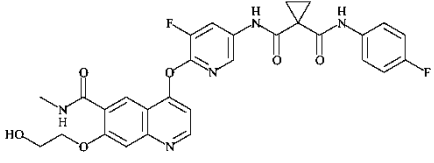
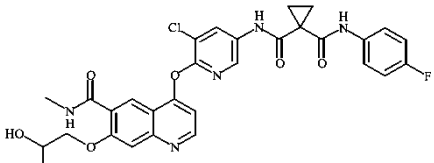
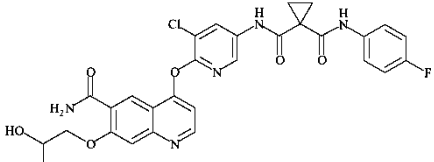
40

50

23		1-N' - [6 - [6 - (エチルカルバモイル) - 7-メトキシキノリン-4-イル] オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
25		1-N' - [5-フルオロ-6 - [7-メトキシ-6 - [3 - (メトキシメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
26		1-N' - [5-フルオロ-6 - [7-メトキシ-6 - [3 - (2-メトキシエチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
27		1-N' - [6 - [6 - (3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 7-メトキシキノリン-4-イル] オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
37		1-N' - [5-クロロ-6 - [7- (2-ヒドロキシエトキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

40

【表 1 - 4】

38		1-N' - [6 - [6-カルバモイル-7 - (2-ヒドロキシエトキシ) キノリン-4-イル] オキシ-5-クロロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
39		1-N' - [6 - [6-カルバモイル-7 - (2-ヒドロキシエトキシ) キノリン-4-イル] オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
44		1-N' - [5-フルオロ-6 - [7 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
50		1-N' - [5-クロロ-6 - [7 - (2-ヒドロキシプロポキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
51		1-N' - [6 - [6-カルバモイル-7 - (2-ヒドロキシプロポキシ) キノリン-4-イル] オキシ-5-クロロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

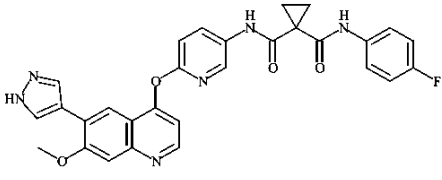
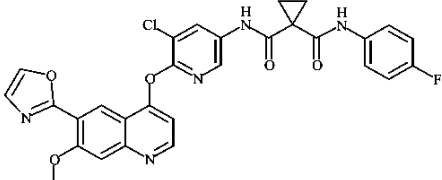
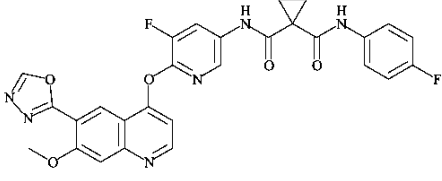
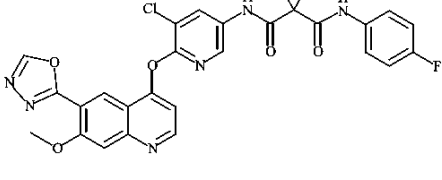
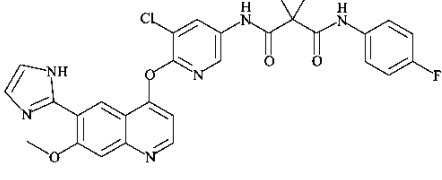
20

30

40

50

【表 1 - 5】

60		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[7-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
64		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
67		1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
68		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
71		1-N'-[5-クロロ-6-[6-(1H-イミダゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

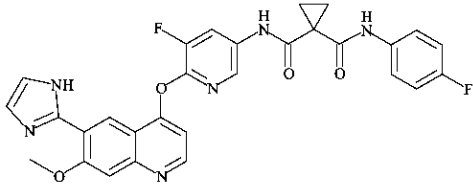
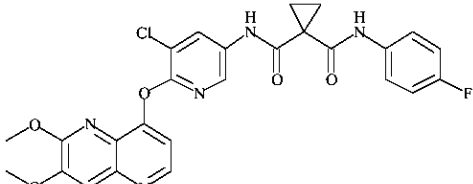
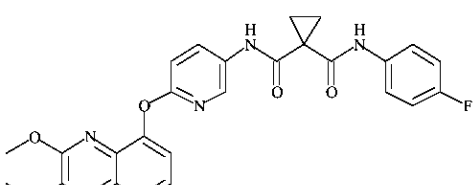
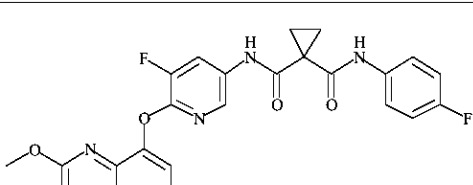
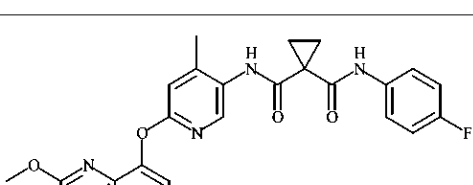
20

30

40

50

【表 1 - 6】

72		1-N'-[5-フルオロ-6- -[6-(1H-イミダゾール -2-イル)-7-メトキシキ ノリン-4-イル]オキシピリ ジン-3-イル]-1-N- (4-フルオロフェニル)シク ロプロパン-1, 1-ジカルボ キサミド
80		1-N'-[5-クロロ-6- [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ]ピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェ ニル)シクロプロパン-1, 1 -ジカルボキサミド
81		1-N'-[6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]ピリ ジン-3-イル]-1-N- (4-フルオロフェニル)シク ロプロパン-1, 1-ジカルボ キサミド
82		1-N'-[6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]-5- フルオロピリジン-3-イ ル]-1-N-(4-フルオロ フェニル)シクロプロパン- 1, 1-ジカルボキサミド
83		1-N'-[6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]-4- メチルピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェ ニル)シクロプロパン-1, 1 -ジカルボキサミド

10

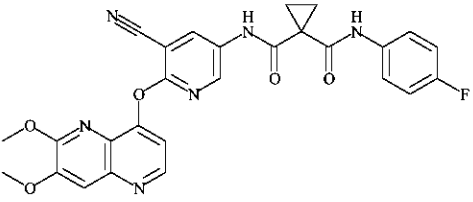
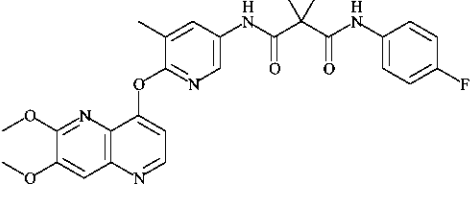
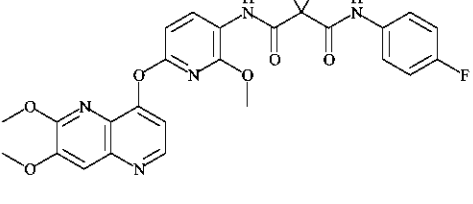
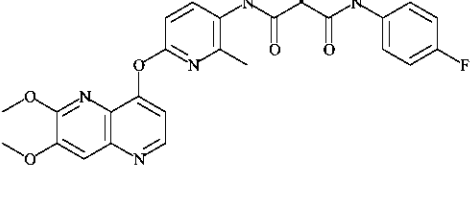
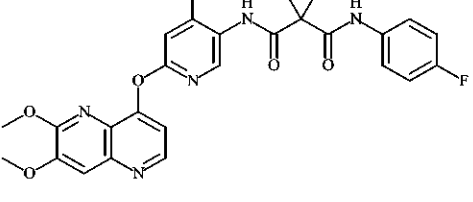
20

30

40

50

【表 1 - 7】

84		1-N' - [5-シアノ-6- [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ]ピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェ ニル)シクロプロパン-1, 1 -ジカルボキサミド
85		1-N' - [6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]-5 -メチルピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェ ニル)シクロプロパン-1, 1 -ジカルボキサミド
86		1-N' - [6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]-2 -メトキシピリジン-3-イ ル]-1-N-(4-フルオロ フェニル)シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサ ミド
87		1-N' - [6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]-2 -メチルピリジン-3-イ ル]-1-N-(4-フルオロ フェニル)シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサ ミド
88		1-N' - [6-[(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル)オキシ]-4 -メトキシピリジン-3-イ ル]-1-N-(4-フルオロ フェニル)シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサ ミド

10

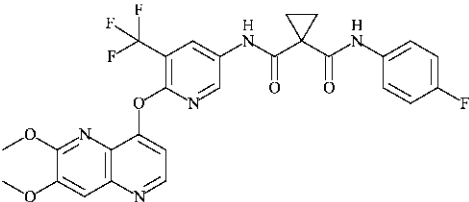
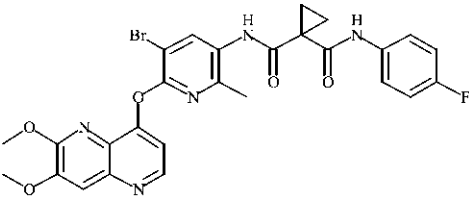
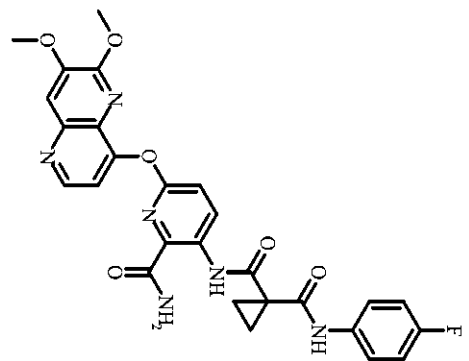
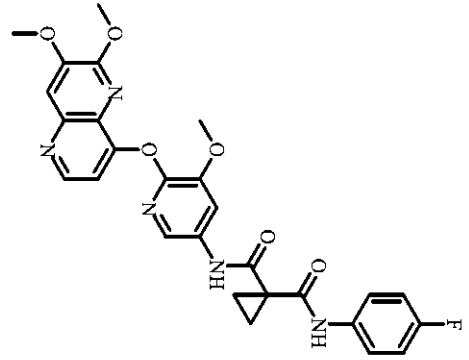
20

30

40

50

【表 1 - 8】

89		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1-N - (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
90		1-N' - [5-ブromo-6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 2-メチルピリジン-3-イル] - 1-N - (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
91		1-N' - [2-カルバモイル-6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] ピリジン-3-イル] - 1-N - (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
92		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 5-メトキシピリジン-3-イル] - 1-N - (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

96		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 2, 5-ジフルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
103		1-N' - [6 - (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
104		1-N' - [5-クロロ-6- (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
105		1-N' - [6 - (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
114		1-N- (4-フルオロフェニル) - 1-N' - [6 - [[6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

20

30

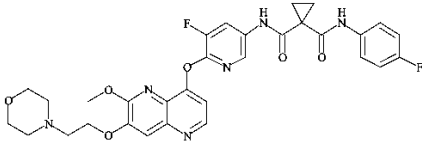
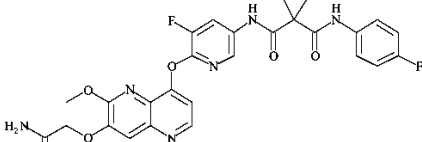
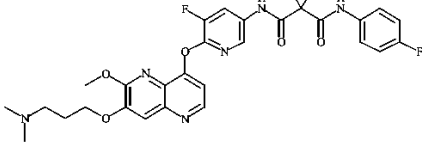
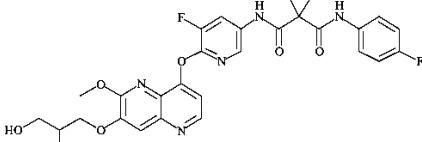
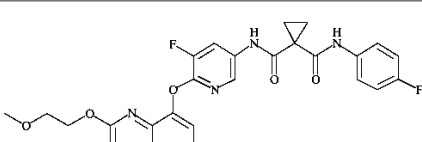
40

50

【表 1 - 10】

115		1-N' - [5-クロロ-6- [[6-メトキシ-7-(2- メトキシエトキシ)-1, 5- ナフチリジン-4-イル] オキ シ] ピリジン-3-イル] - 1 -N- (4-フルオロフェニ ル) シクロプロパン-1, 1- ジカルボキサミド
116		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7-(2- -メトキシエトキシ)-1, 5- -ナフチリジン-4-イル] オ キシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニ ル) シクロプロパン-1, 1- ジカルボキサミド
120		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7- [(4- -メトキシフェニル) メトキ シ] -1, 5-ナフチリジン- 4-イル] オキシ] ピリジン- 3-イル] - 1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド
121		1-N' - [5-フルオロ-6- - [(7-ヒドロキシ-6-メ トキシ-1, 5-ナフチリジン -4-イル) オキシ] ピリジン -3-イル] - 1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド
122		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7-(3- -モルホリン-4-イルプロボ キシ)-1, 5-ナフチリジン -4-イル] オキシ] ピリジン -3-イル] - 1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド

【表 1 - 1 1】

123		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7-(2- -モルホリン-4-イルエトキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
124		1-N' - [6- [[7-(2- -アミノ-2-オキシエトキシ)-6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
125		1-N' - [6- [[7-[3- - (ジメチルアミノ) プロポキシ]-6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
127		1-N' - [6- [[7- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
134		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[7-メトキシ-6-(2- -メトキシエトキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

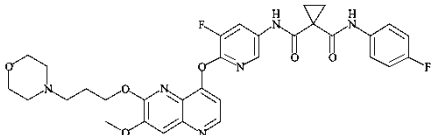
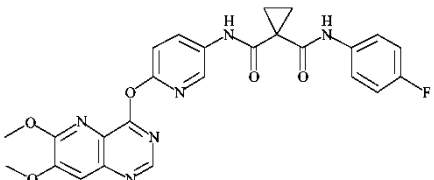
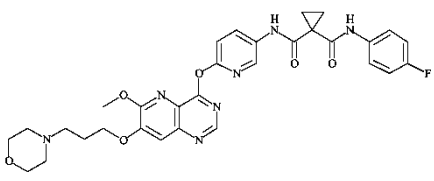
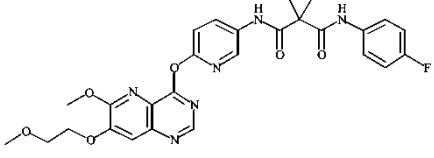
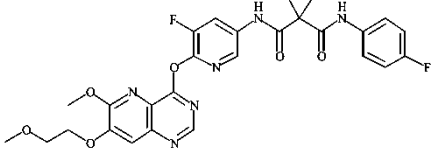
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

135		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[7-メトキシ-6-(3- -モルホリン-4-イルプロポ キシ)-1, 5-ナフチリジン -4-イル] オキシ] ピリジン -3-イル] -1-N-(4- フルオロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド
145		1-N' - [6-(6, 7-ジ メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) オキシ ピリジン-3-イル] -1-N- (4-フルオロフェニル) シ クロプロパン-1, 1-ジカル ボキサミド
155		1-N-(4-フルオロフェニ ル) -1-N' - [6-[6- メトキシ-7-(3-モルホリ ン-4-イルプロポキシ) ピリ ド [3, 2-d] ピリミジン- 4-イル] オキシピリジン-3 -イル] シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
156		1-N-(4-フルオロフェニ ル) -1-N' - [6-[6- メトキシ-7-(2-メトキシ エトキシ) ピリド [3, 2- d] ピリミジン-4-イル] オ キシピリジン-3-イル] シク ロプロパン-1, 1-ジカルボ キサミド
159		1-N' - [5-フルオロ-6- - [6-メトキシ-7-(2- メトキシエトキシ) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4- イル] オキシピリジン-3- イル] -1-N-(4-フルオ ロフェニル) シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサミド

10

20

30

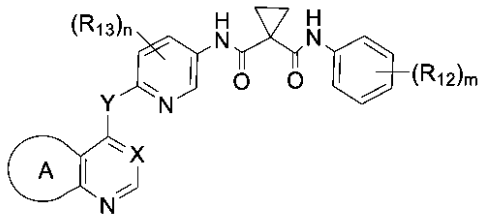
40

【0 1 3 2】

一実施形態では、式 I' の化合物は、式 I の化合物：

50

【化 3 9】



である

10

【式中、

Xは、N及びC-Hから選択され、

Yは、O、S、SO、SO₂、NH、またはN-(C₁~C₆アルキル)であり、

R₁₃は、-H、ハロ、-CN、-C(O)NH₂、及び任意選択で置換されているC₁~C₆アルキルから選択され、

R₁₂は、-Hまたはハロであり、

【化 4 0】



20

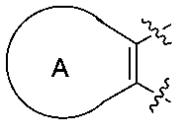
は、ハロ、及びC₁~C₆アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、または4個の基で任意選択で置換されており、ここで、

【化 4 1】

「~~~~」

は、結合点を示し、

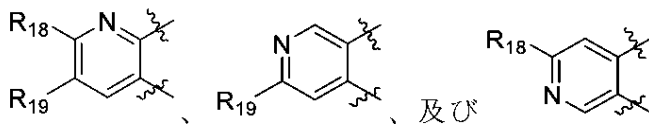
【化 4 2】



30

は、

【化 4 3】

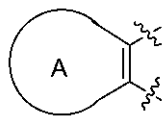


からなる群から選択され、

40

ここで、R₁₈及びR₁₉は、H、ハロ、-CN、任意選択で置換されているC₁~C₆アルキル、C(O)NR₅R₆、及び任意選択で置換されているC₁~C₆アルコキシからなる群から選択されるか、または

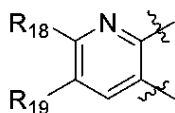
【化 4 4】



が、

50

【化 4 5】



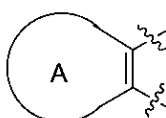
である場合、 R_{18} 及び R_{19} は一緒になって、5または6員の、任意選択で置換されているシクロアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクロアルキルを形成してよく、

R_5 及び R_6 は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択されるか、または R_5 及び R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、任意選択で置換されている5または6員複素環を形成しており、かつ

n 及び m はそれぞれ独立に、1または2であり、

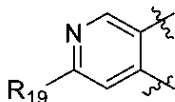
この際、

【化 4 6】



が

【化 4 7】



であり、かつ X が $C-H$ である場合、 R_{19} は、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシではない]。

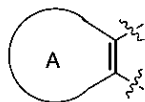
【0133】

一実施形態では、 R_{19} は、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $-CN$ からなる群から選択される。

【0134】

一実施形態では、

【化 4 8】



は、

10

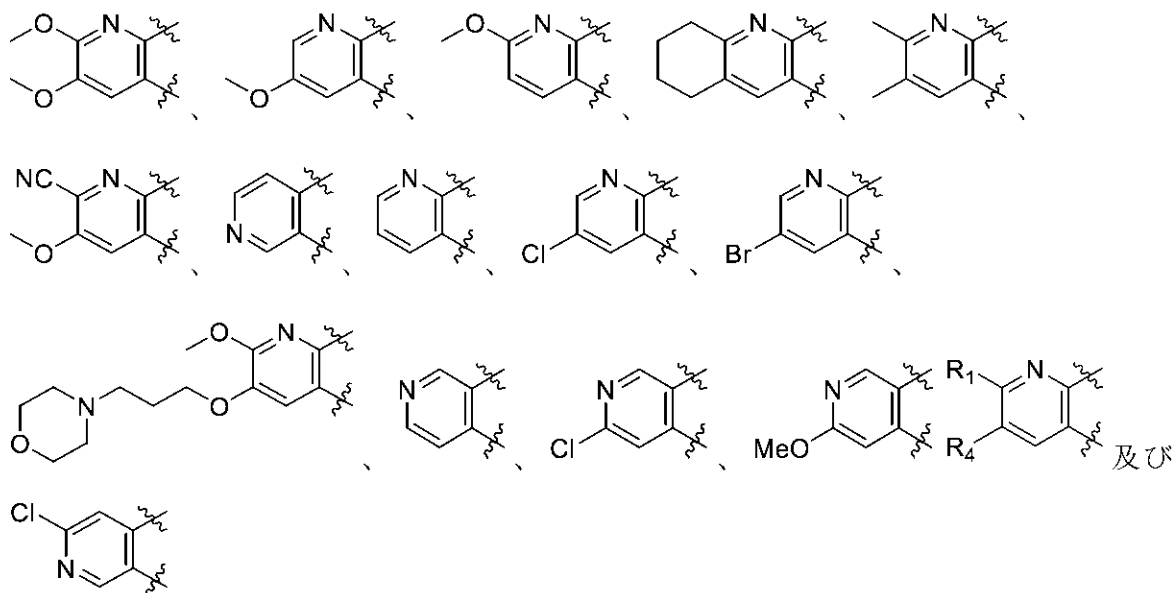
20

30

40

50

【化 4 9】



10

である。

20

【 0 1 3 5】

別の実施形態では、Xは、Nである。

【 0 1 3 6】

別の実施形態では、R₁₃は、Hである。

【 0 1 3 7】

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、表 2 に列挙されている化合物、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2 : 式 I の化合物

番号	構造	IUPAC名
80		1-N'-[5-クロロ-6-[(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
81		1-N'-[6-[(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
82		1-N'-[6-[(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
83		1-N'-[6-[(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]-4-メチルピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
84		1-N'-[5-シアノ-6-[(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

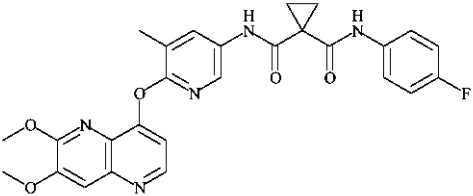
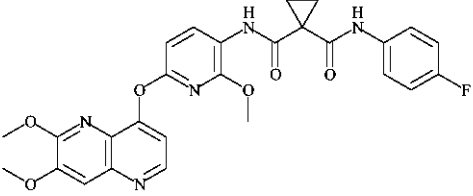
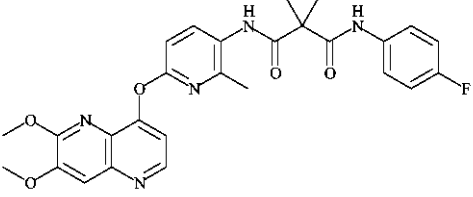
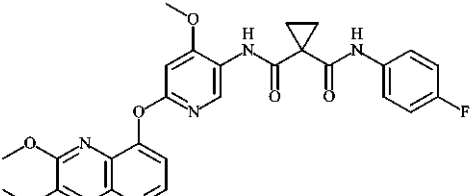
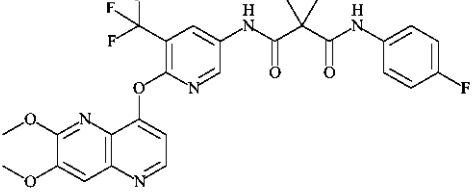
20

30

40

50

【表 2 - 2】

85		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 5-メチルピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
86		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 2-メトキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
87		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 2-メチルピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
88		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 4-メトキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
89		1-N' - [6 - [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] - 5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

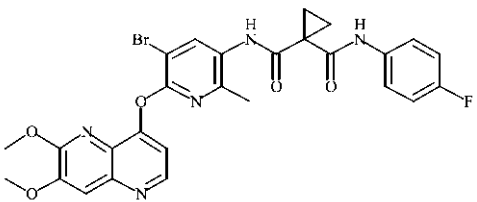
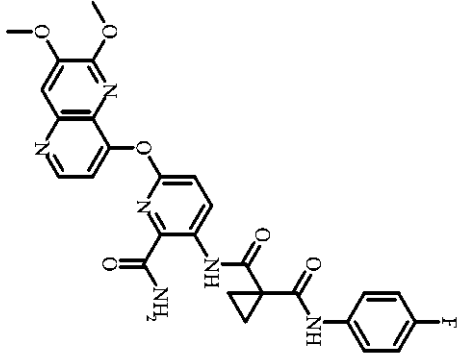
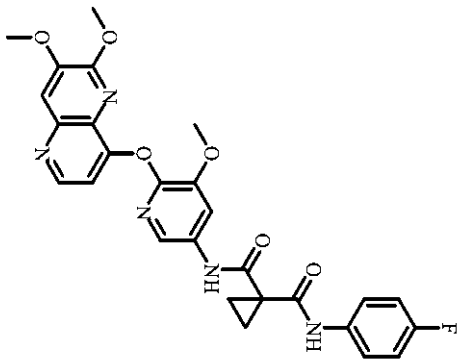
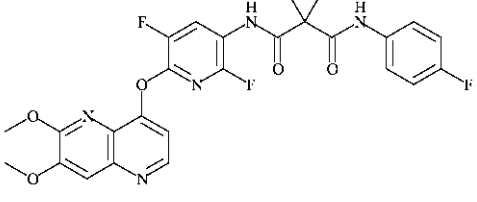
20

30

40

50

【表 2 - 3】

90		1-N' - [5-ブロモ-6- [(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] -2-メチルピリジン -3-イル] -1-N- (4- フルオロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド
91		1-N' - [2-カルバモイル -6- [(6, 7-ジメトキシ -1, 5-ナフチリジン-4- イル) オキシ] ピリジン-3- イル] -1-N- (4-フルオ ロフェニル) シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサミ ド
92		1-N' - [6- [(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル) オキシ] -5 -メトキシピリジン-3-イ ル] -1-N- (4-フルオロ フェニル) シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサミ ド
96		1-N' - [6- [(6, 7- ジメトキシ-1, 5-ナフチリ ジン-4-イル) オキシ] - 2, 5-ジフルオロピリジン- 3-イル] -1-N- (4-フ ルオロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド

10

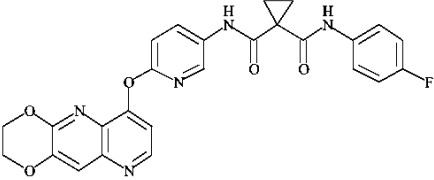
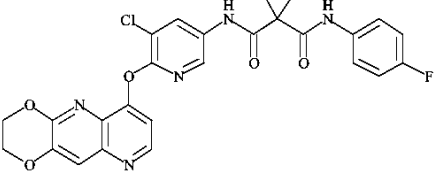
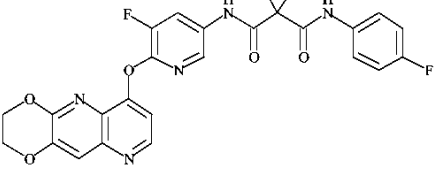
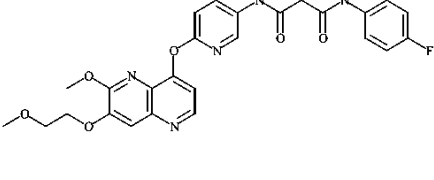
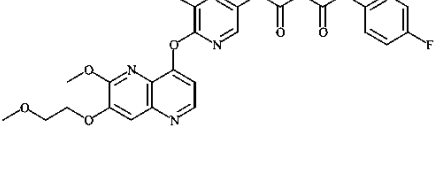
20

30

40

50

【表 2 - 4】

103		1-N' - [6 - (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
104		1-N' - [5-クロロ-6 - (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
105		1-N' - [6 - (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] [1, 5] ナフチリジン-6-イルオキシ) - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
114		1-N- (4-フルオロフェニル) - 1-N' - [6 - [[6-メトキシ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
115		1-N' - [5-クロロ-6 - [[6-メトキシ-7 - (2-メトキシエトキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

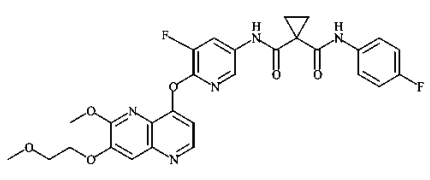
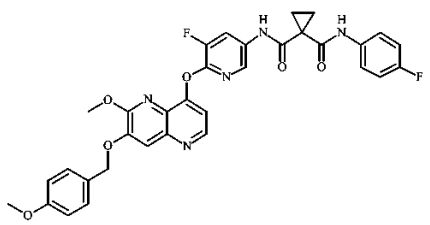
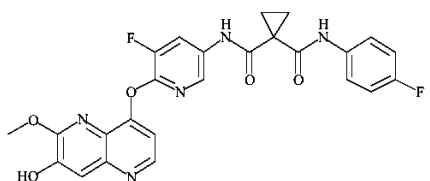
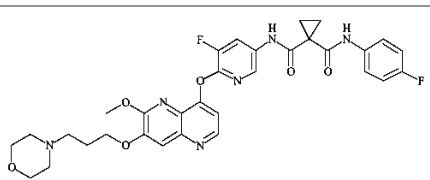
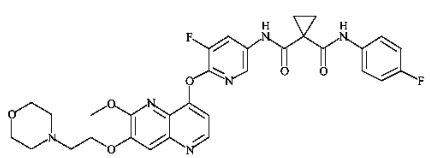
20

30

40

50

【表 2 - 5】

116		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7- (2- -メトキシエトキシ) -1, 5- -ナフチリジン-4-イル] オ キシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニ ル) シクロプロパン-1, 1- ジカルボキサミド
120		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7- [(4- -メトキシフェニル) メトキ シ] -1, 5-ナフチリジン- 4-イル] オキシ] ピリジン- 3-イル] -1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサミド
121		1-N' - [5-フルオロ-6- - [(7-ヒドロキシ-6-メ トキシ-1, 5-ナフチリジン -4-イル) オキシ] ピリジン -3-イル] -1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド
122		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7- (3- -モルホリン-4-イルプロポ キシ) -1, 5-ナフチリジン -4-イル] オキシ] ピリジン -3-イル] -1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロ パン-1, 1-ジカルボキサミ ド
123		1-N' - [5-フルオロ-6- - [[6-メトキシ-7- (2- -モルホリン-4-イルエトキ シ) -1, 5-ナフチリジン- 4-イル] オキシ] ピリジン- 3-イル] -1-N- (4-フル オロフェニル) シクロプロパ ン-1, 1-ジカルボキサミド

10

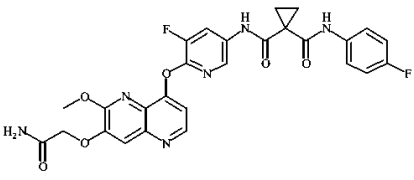
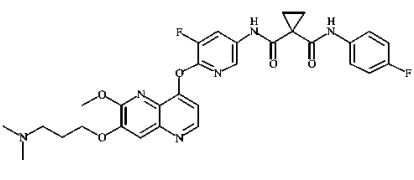
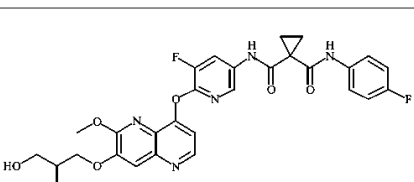
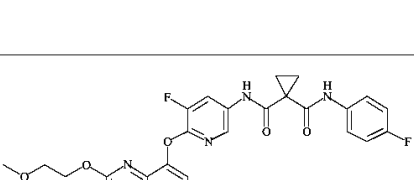
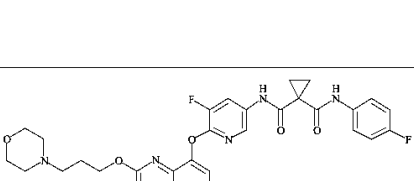
20

30

40

50

【表 2 - 6】

124		1-N' - [6 - [[7 - (2-アミノ-2-オキシエトキシ) - 6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
125		1-N' - [6 - [[7 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
127		1-N' - [6 - [[7 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
134		1-N' - [5-フルオロ-6 - [[7-メトキシ-6 - (2-メトキシエトキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
135		1-N' - [5-フルオロ-6 - [[7-メトキシ-6 - (3-モルホリン-4-イルプロポキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

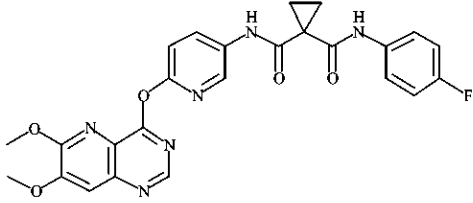
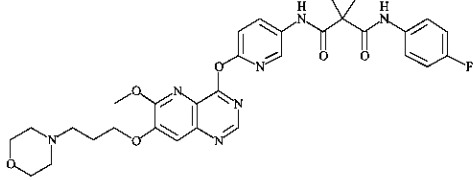
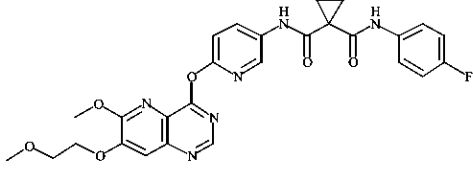
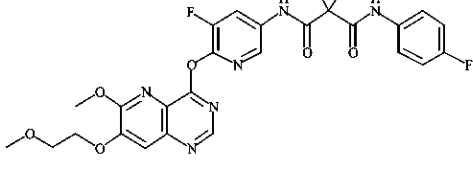
20

30

40

50

【表 2 - 7】

145		1-N'-[6-(6,7-ジメトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
155		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
156		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド
159		1-N'-[5-フルオロ-6-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

10

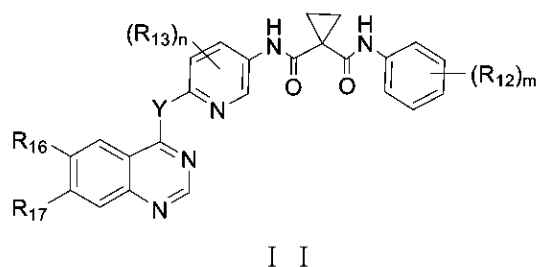
20

30

【0138】

一実施形態では、式 I' の化合物は、式 II の化合物：

【化 50】



40

またはその薬学的に許容される塩である

〔式中、

R₁₆は、-CN、任意選択で置換されている5～6員ヘテロアリール、-COOR_a、及び-CO-NR₅R₆からなる群から選択され、

50

R_{17} は、H 及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択され、
 R_{13} は、 $-H$ 、ハロ、 $-CN$ 、または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択され、
 R_{12} は、 $-H$ またはハロであり、
 【化 5 1】



は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の基で任意選択で置換されており、ここで、
 【化 5 2】



は、結合点を示し、

R_5 及び R_6 はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

Y は、O、S、SO、 SO_2 、NH、または $N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり、かつ n 及び m はそれぞれ独立に、1 または 2 である】。

【0 1 3 9】

一実施形態では、 R_{17} は、メトキシである。

【0 1 4 0】

別の実施形態では、

【化 5 3】



は、置換されていない。

【0 1 4 1】

一実施形態では、 R_{12} は、ハロである。

【0 1 4 2】

別の実施形態では、 R_{12} は、パラフルオロである。

【0 1 4 3】

一実施形態では、 R_{16} は、 $-CN$ または $-CO-NR_5R_6$ である。

【0 1 4 4】

さらなる一実施形態では、 R_{16} は、 $-CO-NH_2$ である。

【0 1 4 5】

一実施形態では、 R_{18} 及び R_{19} は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 5 または 6 員ヘテロシクロアルキルを形成している】。

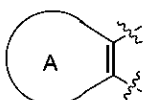
【0 1 4 6】

別の実施形態では、 Y は、O である。

【0 1 4 7】

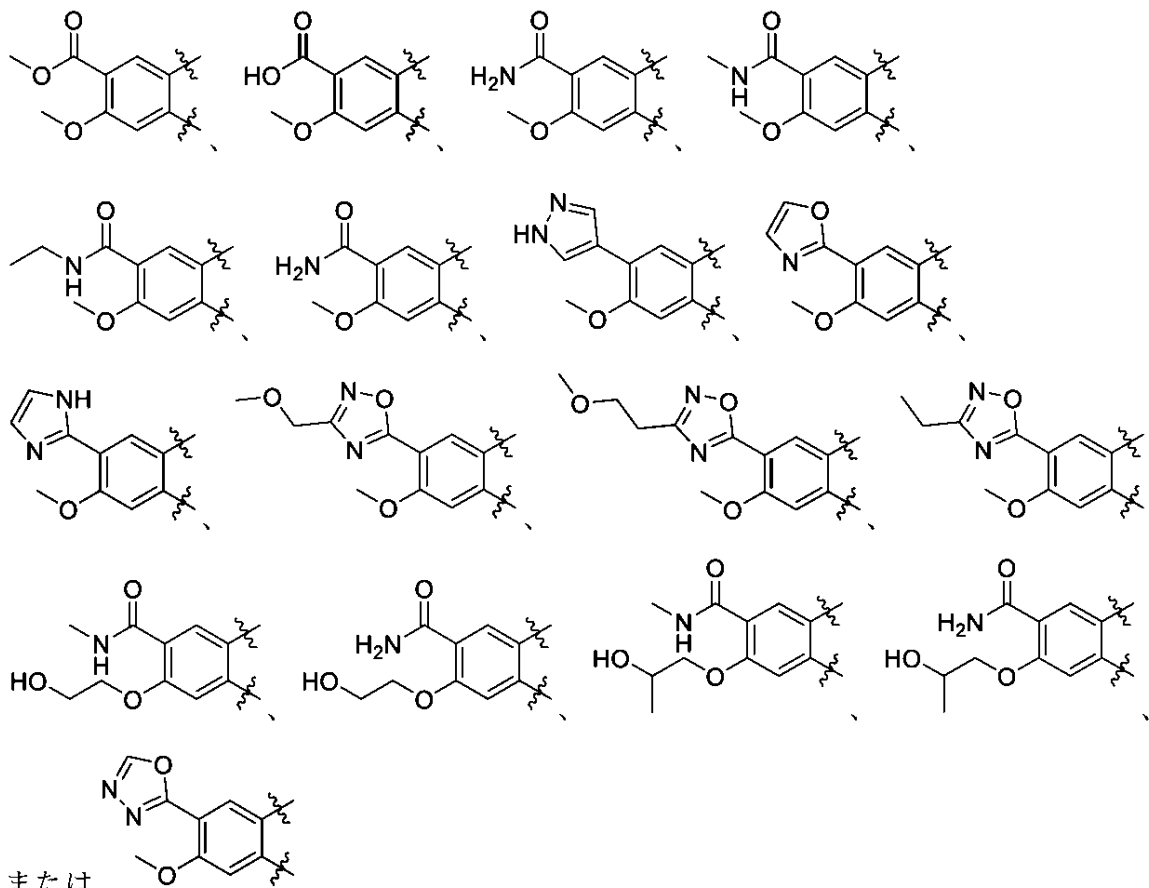
一実施形態では、

【化 5 4】



は、

【化 5 5】



である。

【 0 1 4 8】

一実施形態では、式ⅠⅠの化合物、またはその薬学的に許容される塩は、表 3 に列挙されている化合物、またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【表 3 - 1】

表 3 : 式 I I の化合物

番号	構造	IUPAC名
10		メチル 4- [5- [[1- [(4-フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン-2-イル] オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシラート
11		メチル 4- [3-クロロ-5- [[1- [(4-フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン-2-イル] オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシラート
13		4- [5- [[1- [(4-フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン-2-イル] オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸
14		4- [3-クロロ-5- [[1- [(4-フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン-2-イル] オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸
15		4- [3-フルオロ-5- [[1- [(4-フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン-2-イル] オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸
16		1-N'- [6- (6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル) オキシピリジン-3-イル] -1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

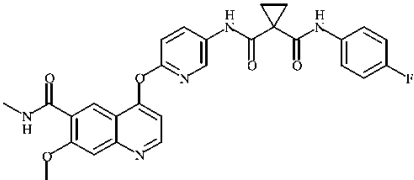
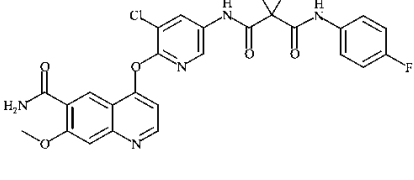
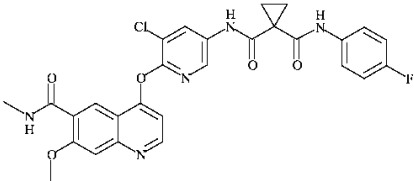
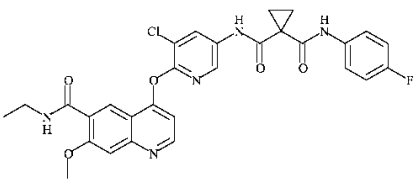
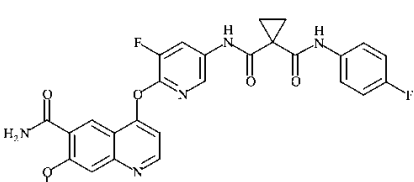
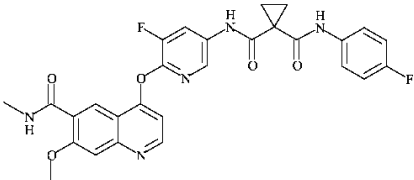
20

30

40

50

【表 3 - 2】

17		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
18		1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-クロロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
19		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
20		1-N'-[5-クロロ-6-[6-(エチルカルバモイル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
21		1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
22		1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

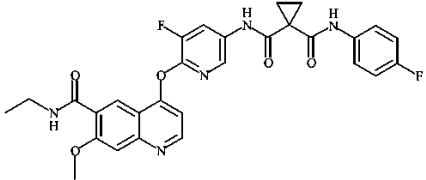
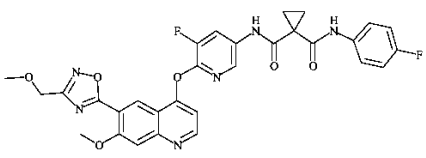
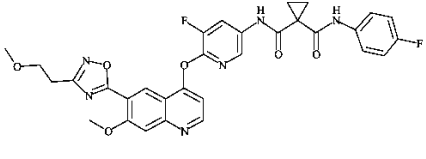
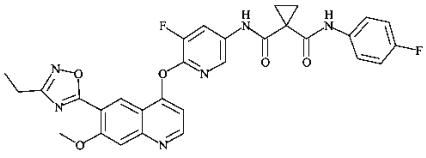
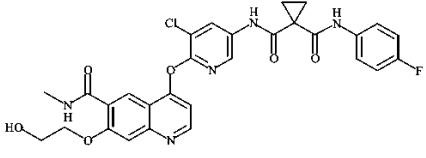
20

30

40

50

【表 3 - 3】

23		1-N' - [6 - [6 - (エチルカルバモイル) - 7-メトキシキノリン-4-イル] オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
25		1-N' - [5-フルオロ-6 - [7-メトキシ-6 - [3 - (メトキシメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
26		1-N' - [5-フルオロ-6 - [7-メトキシ-6 - [3 - (2-メトキシエチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
27		1-N' - [6 - [6 - (3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 7-メトキシキノリン-4-イル] オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
37		1-N' - [5-クロロ-6 - [7 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] - 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

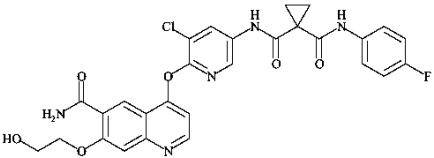
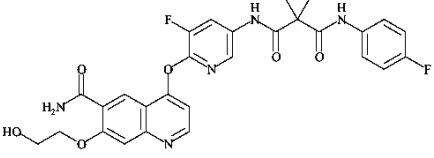
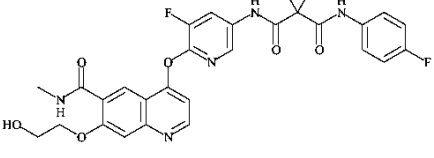
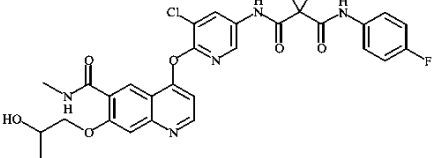
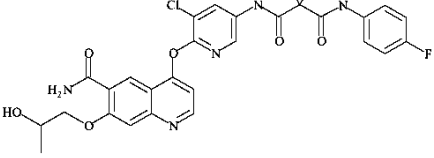
20

30

40

50

【表 3 - 4】

38		1-N' - [6 - [6 - カルバモイル - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
39		1-N' - [6 - [6 - カルバモイル - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
44		1-N' - [5 - フルオロ - 6 - [7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン - 4 - イル] オキシピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
50		1-N' - [5 - クロロ - 6 - [7 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - (メチルカルバモイル) キノリン - 4 - イル] オキシピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド
51		1-N' - [6 - [6 - カルバモイル - 7 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル] - 1 - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

10

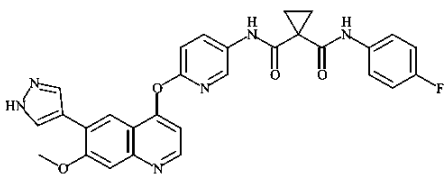
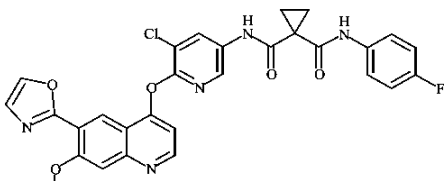
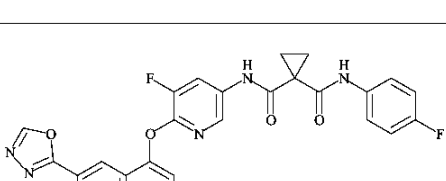
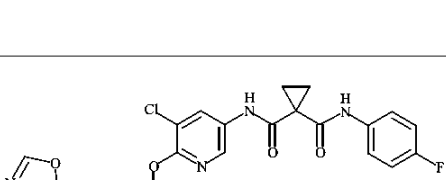
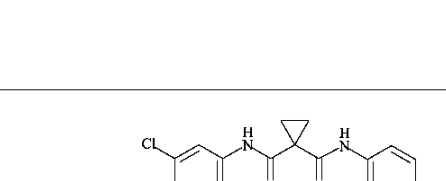
20

30

40

50

【表 3 - 5】

60		1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[7-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
64		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
67		1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
68		1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド
71		1-N'-[5-クロロ-6-[6-(1H-イミダゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド

10

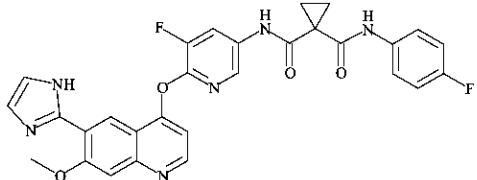
20

30

40

50

【表 3 - 6】

72		1-N'-[5-フルオロ-6- -[6-(1H-イミダゾール -2-イル)-7-メトキシキ ノリン-4-イル]オキシピリ ジン-3-イル]-1-N- (4-フルオロフェニル)シク ロプロパン-1, 1-ジカルボ キサミド
----	---	---

10

【0149】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の化合物と、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む医薬組成物を含む。

【0150】

別の態様では、本発明は、プロテインキナーゼのインビボ活性を調節することにより少なくとも部分的に仲介される疾患、障害、または症候群を処置する方法を含み、該方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物または請求項40に記載の医薬組成物を投与することを含む。

【0151】

20

全身投与

純粋な形態での、または適切な医薬組成物での本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の投与は、同様の有用性を得るために許容される投与様式または薬剤のいずれかを介して実施することができる。したがって、投与は、例えば、経口、経鼻、非経口（静脈内、筋肉内、または皮下）、局所、経皮、腔内、膀胱内、槽内、または直腸で、例えば、錠剤、坐剤、丸剤、軟質弾性及び硬質ゼラチンカプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、エアロゾル剤などの固体、半固体、凍結乾燥粉末、または液体剤形の形態で、好ましくは正確な投薬量を簡単に投与するために適した単位剤形であってよい。

【0152】

組成物は、従来の医薬担体または添加剤、及び活性薬剤としての本発明の化合物を含み、加えて、他の医薬作用物質、医薬品、担体、補助剤などを含んでよい。本発明の組成物を、がんの処置を受ける患者に一般的に投与される抗がん薬または他の作用物質と組み合わせて使用してもよい。補助剤には、防腐剤、湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、香味料、香料、乳化剤及び分散剤が含まれる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などにより担保することができる。等張化剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを含むこともまた望ましい。注射可能な医薬品形態の長時間吸収は、吸収を遅らせる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを使用することによりもたすことができる。

30

【0153】

所望の場合には、本発明の医薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤など、例えば、クエン酸、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ブチル化ヒドロキシトルエンなどの少量の補助物質を含有してもよい。

40

【0154】

非経口注射に適した組成物は、生理学的に許容される水性または非水性の滅菌溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、及び滅菌注射用溶液または分散液に再構成される滅菌粉末を含んでもよい。適切な水性または非水性担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、適切なそれらの混合物、植物油（オリブ油など）、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが含まれる。適切な流動性は、例えばレシチンなどの被覆剤の使用、分散液の場合には必要とされる粒径の維持、及び界面活性剤の使用により維持す

50

ることができる。

【0155】

好ましい投与経路の1つは経口であり、処置を受ける疾患状態の重症度に応じて調節することができる好都合な日々の投与計画を使用する。

【0156】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化合物は、少なくとも1種の常套的な不活性添加剤（または担体）、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウム、または（a）充填剤もしくは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、（b）結合剤、例えばセルロース誘導体、デンプン、アルギナート（*alignite*）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアラビアゴム、（c）湿潤剤、例えばグリセロール、（d）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、バレイショもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、クロスカルメロースナトリウム、複合ケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、（e）溶解遅延剤、例えばパラフィン、（f）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、（g）湿潤剤、例えばセチルアルコール、及びモノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウムなど、（h）吸着剤、例えばカオリン及びベントナイト、ならびに（i）滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合には、剤形が緩衝剤を含んでもよい。

【0157】

上記のとおり固体剤形は、被覆剤及びシェル、例えば、腸溶コーティング、及び当業界で周知の他のものを用いて調製することができる。これは鎮静剤を含んでよく、かつ腸管の特定の部分で活性化合物（複数可）を遅延方式で放出するような組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例は、ポリマー物質及びロウである。活性化合物は、好適であるならば、1種または複数の上述の添加剤を含むマイクロカプセル化形態であってもよい。

【0158】

経口投与のための液状剤形には、薬学的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が含まれる。そのような剤形は、例えば、本発明の化合物（複数可）またはその薬学的に許容される塩、及び任意選択の医薬品アジュバントを、担体、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなど；可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、及びジメチルホルムアミド；油、特に綿実油、落花生油、コーン胚芽油、オリブ油、ヒマシ油及びゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル；またはこれらの物質の混合物などに溶解または分散させることなどにより調製され、それにより液剤または懸濁剤を形成する。

【0159】

活性化合物に加えて、懸濁剤は、懸濁化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガント、またはこれらの物質の混合物などを含んでいてもよい。

【0160】

直腸投与のための組成物は、例えば、常温では固体であるが、体温では液状であり、したがって適切な体腔にある間に溶解し、そこで活性成分を放出する、例えば適切な非刺激性添加剤または担体、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤ロウと、本発明の化合物を混合することにより調製することができる坐剤である。

【0161】

本発明の化合物の局所投与のための剤形には、軟膏剤、散剤、スプレー剤、及び吸入剤

が含まれる。活性成分は、生理学的に許容される担体、及び必要な場合は任意の防腐剤、緩衝剤または噴霧剤と滅菌条件下で混合される。眼用処方物、眼軟膏剤、散剤及び液剤もまた本開示の範囲内にあることが企図されている。

【0162】

一般に、意図される投与様式に応じて、薬学的に許容される組成物は、本発明の化合物（複数可）、またはその薬学的に許容される塩を約1重量%から約99重量%、適切な医薬品添加剤を99重量%から1重量%含む。一例では、該組成物は、本発明の化合物（複数可）またはその薬学的に許容される塩が約5重量%から約75重量%の間であり、残りが適切な医薬品添加剤である。

【0163】

そのような剤形を調製するための実際の方法は、当業者には公知、または明らかであり、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)を参照されたい。投与される組成物は、いずれにしても、本発明の教示に従って疾患状態を処置するために治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0164】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、使用される特定の化合物の活性、化合物の代謝安定性、及び作用の長さ、年齢、体重、全身健康、性別、食事、投与様式及び時間、排泄速度、薬物組み合わせ、特定の疾患状態の重症度、ならびに治療の受給者を含む様々な因子に応じて変化する治療有効量で投与される。本発明の化合物は、1日あたり約0.1から約1,000mgの範囲の投薬量レベルで患者に投与することができる。約70キログラムの体重の正常なヒトの成人の場合、1日あたり体重1キログラムあたり約0.01から約100mgの範囲の投薬量が一例となる。しかしながら、使用される特定の投薬量は変動し得る。例えば、投薬量は、患者の必要性、処置を受ける状態の重症度、及び使用される化合物の薬理活性を含む多くの因子に依存し得る。特定の患者のための最適な投薬量の決定法は、当業者には周知である。

【0165】

併用治療

本明細書に開示のとおり化合物を、単独治療として、または疾患もしくは障害、例えば、がんなどの過増殖と関連する疾患もしくは障害を処置するための1種もしくは複数の追加の治療との組み合わせ（「同時投与」）で投与することができる。本明細書に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には、(i) 外科手術、(ii) 放射線治療（例えば、ガンマ放射線、中性子線放射線治療、電子線放射線治療、陽子線治療、小線源治療、及び全身放射性同位体）、(iii) 内分泌治療、(iv) 補助治療、免疫治療、CAR T細胞治療、及び(v) 他の化学治療薬が含まれる。

【0166】

「同時投与される」（「同時投与すること」）という用語は、式I'の化合物またはその塩と、細胞傷害薬及び放射線処置を含むさらなる医薬品活性成分（複数可）との同時の投与、または別々の連続投与の任意の手法を指す。投与が同時ではない場合、化合物を相互に、時間を密接に近接させて投与する。さらに、化合物を同じ剤形で投与するかどうかは重要でなく、例えば、一方の化合物は局所投与し、他方の化合物は経口投与してもよい。

【0167】

典型的には、処置される疾患または状態に対して活性を有する任意の作用物質を同時投与することができる。がん処置のためのそのような作用物質の例は、例えば、<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs>（最近の閲覧は2019年1月22日）で、かつCancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 11th edition (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publish

10

20

30

40

50

ersなどの公共利用可能な情報源において見い出すことができる。当業者は、作用物質のどの組み合わせが、薬物の特定の特徴及び関係する疾患に基づき有用であるかを識別することができるであろう。

【0168】

一実施形態では、処置方法は、本明細書に開示のとり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種の免疫治療との同時投与を含む。免疫治療（生物学的応答修飾物質治療（biological response modifier therapy）、生物学的治療（biologic therapy）、生物治療（biotherapy）、免疫治療（immune therapy）、または生物学的治療（biological therapy）とも呼ばれる）は、疾患と戦うために免疫系の一部を使用する処置である。免疫治療は、免疫系ががん細胞を認識するのを援助する、またはがん細胞に対する応答を増強することができる。免疫治療には、能動及び受動免疫治療が含まれる。能動免疫治療が身体自体の免疫系を刺激する一方で、受動免疫治療は一般的に、体外で作製された免疫系成分を使用する。

10

【0169】

能動免疫治療の例には、限定されないが、がんワクチン、腫瘍細胞ワクチン（自系または同種異系）、樹状細胞ワクチン、抗原ワクチン、抗イディオタイプワクチン、DNAワクチン、ウイルスワクチン、もしくはインターロイキン-2（IL-2）を含む腫瘍浸潤性リンパ球（TIL）ワクチンを含むワクチン、またはリンホカイン活性化キラー（LAK）細胞治療が含まれる。

20

【0170】

受動免疫治療の例には、限定されないが、モノクローナル抗体及び毒素含有標的治療薬が含まれる。モノクローナル抗体には、ネイキッド抗体及びコンジュゲートモノクローナル抗体（タグ付加、標識化または負荷抗体とも呼ばれる）が含まれる。ネイキッドモノクローナル抗体には薬物または放射性物質が付加されていないが、コンジュゲートモノクローナル抗体は、例えば、化学治療薬（化学標識）、放射性粒子（放射性標識）、または毒素（免疫毒素）に結合されている。これらのネイキッドモノクローナル抗体薬の例には、限定されないが、例えばB細胞非ホジキンリンパ腫を処置するために使用されるCD20抗原に対する抗体であるリツキシマブ（Rituxan）、例えば進行した乳癌を処置するために使用されるHER2タンパク質に対する抗体であるトラスツズマブ（Herceptin）、例えばB細胞慢性リンパ性白血病（B-CLL）を処置するために使用されるCD52抗原に対する抗体であるアレムツズマブ（Campath）、例えば進行した結腸直腸癌及び頭頸部癌を処置するために例えばイリノテカンと併用されるEGFRタンパク質に対する抗体であるセツキシマブ（Erbbitux）、ならびにVEGFタンパク質に対して作用し、かつ例えば転移性結腸直腸癌を処置するために化学治療と併用される抗脈管形成治療であるババシズマブ（Avastin）が含まれる。コンジュゲートモノクローナル抗体の例には、限定されないが、癌性Bリンパ球に直接放射能を送達し、例えばB細胞非ホジキンリンパ腫を処置するために使用される放射性標識抗体イブリツモマブ・チウキセタン（Zevalin）、例えばある特定の種類の非ホジキンリンパ腫を処置するために使用される放射性標識抗体トシツモマブ（Bexxar）、及びカリケアマイシンを含み、かつ例えば急性骨髄性白血病（AML）を処置するために使用される免疫毒素ゲムツズマブオゾガマイシン（Mylotarg）が含まれる。BL22は、例えばヘアリーセル白血病を処置するためのコンジュゲートモノクローナル抗体、例えば白血病、リンパ腫及び脳腫瘍を処置するための免疫毒素、ならびに例えば直腸結腸癌及び卵巣癌のためのOncoScint、ならびに例えば前立腺癌のためのProstaScintなどの放射性標識抗体である。

30

40

【0171】

使用することができる治療用抗体のさらなる例には、限定されないが、転移性乳癌を有する患者を処置するためのヒト化抗HER2モノクローナル抗体であるHERCEPTIN（商標）（トラスツズマブ）（Genentech, Calif.）、血餅形成を予防

50

するための血小板上の抗糖タンパク質Ⅱb／Ⅲa受容体であるREOPRO、RTM、(アブシキシマブ) (Centocor)、急性腎臓同種移植拒絶を予防するための免疫抑制性ヒト化抗CD25モノクローナル抗体であるZENAPAX (商標) (ダクリズマブ) (Roche Pharmaceuticals、スイス)、マウス抗17-ⅠA細胞表面抗原IgG2a抗体であるPANOREX (商標) (Glaxo Wellcome/Centocor)、マウス抗イディオタイプ(GD3エピトープ) IgG抗体であるBEC2 (ImClone System)、キメラ抗EGFR IgG抗体であるIMC-C225 (ImClone System)、ヒト化抗アルファVベータ3インテグリン抗体であるVITAXIN (商標) (Applied Molecular Evolution/MedImmune)、ヒト化抗CD52 IgG1抗体であるCampath 1H/LDP-03 (Leukosite)、ヒト化抗CD33 IgG抗体であるSmart M195 (Protein Design Lab/Kanebo)、キメラ抗CD20 IgG1抗体であるRITUXAN (商標) (IDEC Pharm/Genentech、Roche/Zettysaku)、ヒト化抗CD22 IgG抗体であるLYMPHOCIDE (商標) (Immunomedics)、LYMPHOCIDE (商標) Y-90 (Immunomedics)、Lymphoscan (Tc-99m標識、放射性イメージング、Immunomedics)、Nuvion (CD3に対する、Protein Design Labs)、ヒト化抗ICAM3抗体であるCM3 (ICOS Pharm)、霊長類化抗CD80抗体であるIDEC-114 (IDEC Pharm/Mitsubishi)、放射性標識マウス抗CD20抗体であるZEVALIN (商標) (IDEC/Schering AG)、ヒト化抗CD40L抗体であるIDEC-131 (IDEC/Eisai)、霊長類化抗CD4抗体であるIDEC-151 (IDEC)、霊長類化抗CD23抗体であるIDEC-152 (IDEC/Seikagaku)、ヒト化抗CD3 IgGであるSMART抗CD3 (Protein Design Lab)、ヒト化抗補体因子5 (C5) 抗体である5G1.1 (Alexion Pharm)、ヒト化抗TNF-アルファ抗体であるD2E7 (CAT/BASF)、ヒト化抗TNF-アルファFab断片であるCDP870 (Celltech)、霊長類化抗CD4 IgG1抗体であるIDEC-151 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham)、ヒト抗CD4 IgG抗体であるMDX-CD4 (Medarex/Eisai/Genmab)、CD20ストレプトアビジン(+ビオチン-イットリウム90、NeoRx)、ヒト化抗TNF-アルファ IgG4抗体であるCDP571 (Celltech)、ヒト化抗アルファ4ベータ7抗体であるLDP-02 (LeukoSite/Genentech)、ヒト化抗CD4 IgG抗体であるOrthoClone OKT4A (Ortho Biotech)、ヒト化抗CD40L IgG抗体であるANTOVA (商標) (Biogen)、ヒト化抗VLA-4 IgG抗体であるANTEGREN (商標) (Elan)、及びヒト抗TGF-ベータ₂抗体であるCAT-152 (Cambridge Ab Tech) が含まれる。他のものは、後のパラグラフに示す。

【0172】

本明細書に開示のとおり化合物と組み合わせて使用することができる免疫治療には、補助免疫治療が含まれる。例には、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、マクロファージ炎症性タンパク質(MIP)-1-アルファ、インターロイキン(IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21及びIL-27を含む)、腫瘍壊死因子(TNFアルファを含む)及びインターフェロン(IFN-アルファ、IFN-ベータ及びIFN-ガンマを含む)などのサイトカイン、水酸化アルミニウム(アラム)、カルメット-ゲラン桿菌(BCG)、キーホールリンペットヘモシアニン(KLH)、不完全フロイントアジュバント(IFA)、QS-21、DETOX、レバミゾール、及びジニトロフェニル(DNP)、ならびに例えばインターロイキンの組み合わせ、例えばIL-2とINF-アルファなどの他のサイトカインの組み合わせなどのそれらの組み

10

20

30

40

50

合わせが含まれる。

【0173】

様々な実施形態で、免疫学的治療または免疫学的治療薬には、次のうちの1種または複数が含まれ得る：養子細胞移入、血管新生阻害因子、カルメトーゲラン菌治療、生化学治療、がんワクチン、キメラ抗原受容体（CAR）T細胞治療、サイトカイン治療、遺伝子治療、免疫チェックポイント調節因子、免疫複合体、ラジオコンジュゲート、腫瘍崩壊性ウイルス治療、または標的薬治療。免疫学的治療または免疫学的治療薬の機能または少なくとも1つの機能は総じて、本明細書では「免疫治療薬」と称される。

【0174】

本開示は、式I'の化合物及び免疫治療薬を含む治療有効量の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする対象において新生物、腫瘍またはがんを予防する、処置する、減少させる、阻害する、または制御するための方法を提供する。非限定的な一実施形態では、該方法は、免疫治療薬と組み合わせた式I'の化合物を含む、治療有効量の組み合わせを投与することを含む。様々な実施形態で、該組み合わせは、それぞれ単独での処置と比較して、組み合わせで処置した場合に、がん細胞の数の減少において協同効果、相加効果、または相乗効果をもたらす。一部の実施形態では、式I'の化合物及び免疫治療薬を含む治療有効量の組み合わせの投与は、相乗的抗腫瘍活性及び／または単独での式I'の化合物または免疫治療薬の投与の相加効果よりも効力のある抗腫瘍活性をもたらす。

10

【0175】

ヒトがんは、多数の遺伝子及び後成的変異を有し、免疫系により潜在的に認識可能なネオアンチゲンを生成する（Sjoberg et al. (2006) Science 314:268-74）。T及びBリンパ球から構成される適応免疫系は、多様な腫瘍抗原に応答する広範な能力及び絶妙な特異性を伴う強力な抗がん能を有する。さらに、免疫系は、かなりの可塑性及びメモリー要素を実証する。適応免疫系のこれらの寄与すべてを成功裏に利用することで、免疫治療は、すべてのがん処置モダリティのうちでも独特のものとなるであろう。

20

【0176】

本開示は、式I'の化合物及び免疫治療薬の組み合わせを提供する。これらの例示的な組み合わせを、がんを有する対象を処置するために使用することができる。様々な実施形態で、本組成物、製剤、及び方法で利用される免疫治療薬には、養子細胞移入、血管新生阻害因子、カルメトーゲラン菌治療、生化学治療、がんワクチン、キメラ抗原受容体（CAR）T細胞治療、サイトカイン治療、遺伝子治療、免疫チェックポイント調節因子、例えば免疫チェックポイント阻害因子、免疫複合体、ラジオコンジュゲート、腫瘍崩壊性ウイルス治療、または標的薬治療を含む1種または複数の作用物質または治療が含まれ得る。

30

【0177】

本開示のある特定の実施形態では、治療上有効な組み合わせは、式I'の化合物及び免疫治療薬を含む。様々な関連実施形態では、式I'の化合物は、免疫治療薬の活性を増強する。

【0178】

上述の態様、さらには他の態様のそれぞれのある特定の実施形態、及び本明細書の他の箇所に記載の実施形態では、免疫治療薬は、式I'の化合物の活性を増強する。

40

【0179】

上述の態様、さらには他の態様のそれぞれのある特定の実施形態、及び本明細書の他の箇所に記載の実施形態では、式I'の化合物及び免疫治療薬は相乗的に作用する。本明細書に記載の様々な実施形態で、例示的な免疫治療薬は、共刺激分子のアゴニストまたは活性化物質から選択される免疫細胞（例えば、T細胞、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞など）調節因子であり、この際、調節因子は、当技術分野で公知のモノクローナル抗体、1つまたは複数の免疫チェックポイント抗原結合部分を含む二重特異性抗体、三重特異性抗体、または免疫細胞係合多価抗体／融合タンパク質／構築物である）。一部の実施形態では、免疫治療薬は、共刺激分子を調節し、免疫細胞、またはがん細胞の表面上の抗原に結合

50

する抗体であってよい。これらの種々の実施形態のそれぞれで、抗体調節因子は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二重特異性抗体、三重特異性もしくは多重特異性フォーマット抗体、融合タンパク質、またはその断片、例えば、ダイアボディ、一本鎖（s c）-ダイアボディ（s c F v）₂、ミニ抗体、ミニボディ、バルナーゼ-バルスター、s c F v-F c、s c（F a b）₂、三量体抗体構築物、トリアボディ抗体構築物、トリマーボディ抗体構築物、トリボディ抗体構築物、コラボディ（C o l l a b o d y）抗体構築物、（s c F v-T N F a）₃、またはF（a b）₃/D N L抗体構築物であってよい。

【0180】

上述の態様、さらには他の態様のそれぞれのある特定の実施形態、及び本明細書の他の箇所に記載の実施形態では、免疫治療薬は、免疫応答を調節する作用物質、例えば、チェックポイント阻害因子またはチェックポイントアゴニストである。一部の実施形態では、免疫治療薬は、抗腫瘍免疫応答を増強する作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、細胞性免疫を増加させる作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、T細胞活性を上昇させる作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、細胞溶解性T細胞（C T L）活性を上昇させる作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、当技術分野で公知のもののなかでも、P D-1、P D-L 1、P D-L 2、C E A C A M（例えば、C E A C A M-1、-3及び/または-5）、C T L A-4、T I M-3、L A G-3、V I S T A、B T L A、T I G I T、L A I R 1、C D 1 6 0、2 B 4、T G F ベータ、O X 4 0、4 1 B B、L I G H T、C D 4 0、G I T R、T G F-ベータ、T I M-3、S I R P-アルファ、V S I G 8、B T L A、S I G L E C 7、S I G L E C 9、I C O S、B 7 H 3、B 7 H 4、F A S、及び/またはB T N L 2を標的とする抗体調節因子である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、ナチュラルキラー（N K）細胞活性を上昇させる作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、免疫応答の抑制を阻害する作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、サプレッサー細胞またはサプレッサー細胞活性を阻害する作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、T r e g 活性を阻害する作用物質または治療である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、抑制性免疫チェックポイント受容体の活性を阻害する作用物質である。一部の実施形態では、本開示の組み合わせは、式I'の化合物及び免疫治療薬を含み、この際、免疫治療薬には、共刺激分子のアゴニストまたは活性化因子から選択されるT細胞調節因子が含まれる。一実施形態では、共刺激分子のアゴニストは、G I T R、O X 4 0、I C O S、S L A M（例えば、S L A M F 7）、H V E M、L I G H T、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D S、I C A M-1、L F A-1（C D 1 1 a / C D 1 8）、I C O S（C D 2 7 8）、4-1 B B（C D 1 3 7）、C D 3 0、C D 4 0、B A F F R、C D 7、N K G 2 C、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7-H 3、またはC D 8 3リガンドのアゴニスト（例えば、アゴニスト抗体もしくはその抗原結合断片、または可溶性融合体）から選択される。他の実施形態では、エフェクター細胞組み合わせ物には、二重特異性T細胞係合体（例えば、C D 3及び腫瘍抗原（例えば、特にE G F R、P S C A、P S M A、E p C A M、H E R 2）に結合する二重特異性抗体分子）が含まれる。

【0181】

一部の実施形態では、免疫治療薬は、P D-1活性の調節因子、P D-L 1活性の調節因子、P D-L 2活性の調節因子、C T L A-4活性の調節因子、C D 2 8活性の調節因子、C D 8 0活性の調節因子、C D 8 6活性の調節因子、4-1 B B活性の調節因子、O X 4 0活性の調節因子、K I R活性の調節因子、T i m-3活性の調節因子、L A G 3活性の調節因子、C D 2 7活性の調節因子、C D 4 0活性の調節因子、G I T R活性の調節因子、T I G I T活性の調節因子、C D 2 0活性の調節因子、C D 9 6活性の調節因子、I D O 1活性の調節因子、S I R P-アルファ活性の調節因子、T I G I T活性の調節因子、V S I G 8活性の調節因子、B T L A活性の調節因子、S I G L E C 7活性の調節因子、S I G L E C 9活性の調節因子、I C O S活性の調節因子、B 7 H 3活性の調節因子、B 7 H 4活性の調節因子、F A S活性の調節因子、B T N L 2活性の調節因子、サイト

10

20

30

40

50

カイン、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカイン、腫瘍壊死因子（TNF）ファミリーのメンバー、または免疫刺激性オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、免疫治療薬は、免疫チェックポイント調節因子（例えば、免疫チェックポイント阻害因子、例えば、PD-1 活性の阻害因子、PD-L1 活性の調節因子、PD-L2 活性の調節因子、CTLA-4 の調節因子、またはCD40 アゴニスト（例えば、抗CD40 抗体分子）、（xi）OX40 アゴニスト（例えば、抗OX40 抗体分子）、または（xii）CD27 アゴニスト（例えば、抗CD27 抗体分子）である。一実施形態では、免疫調節因子は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM（例えば、CEACAM-1、-3 及び／または-5）、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4 及び／またはTGFβ 受容体の阻害因子である。一実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害因子は、PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3、CEACAM（例えば、CEACAM-1、-3 及び／または-5）、CTLA-4、またはその任意の組み合わせを阻害する。

【0182】

阻害性分子の阻害は、DNA、RNA またはタンパク質レベルで行うことができる。実施形態では、阻害性核酸（例えば、dsRNA、siRNA または shRNA）を使用して、阻害性分子の発現を阻害することができる。他の実施形態では、阻害性シグナルの阻害因子は、ポリペプチド、例えば、可溶性リガンド（例えば、PD-1-Ig または CTLA-4-Ig）、または抗体もしくはその抗原結合断片、例えば、モノクローナル抗体、1つまたは複数の免疫チェックポイント抗原結合部分を含む二重特異性抗体、三重特異性抗体、または阻害性分子に結合する当技術分野で公知の免疫細胞系合多価抗体／融合タンパク質／構築物、例えば、PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM（例えば、CEACAM-1、-3 及び／または-5）、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGFβ 受容体、またはその組み合わせに結合する抗体またはその断片（本明細書では「抗体分子」とも称される）である。

【0183】

一部の実施形態では、該組み合わせが式 I' の化合物及び免疫治療薬を含む場合、免疫治療薬はモノクローナル抗体または二重特異性抗体である。例えば、該モノクローナルまたは二重特異性抗体は、c-Met 経路のメンバー及び／または免疫チェックポイント調節因子に特異的に結合し得る（例えば、二重特異性抗体は、肝細胞成長因子受容体（HGF-R）及び本明細書に記載の免疫チェックポイント調節因子の両方に結合する、PD-1、PD-L1、PD-L2、またはCTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGT、CD40、GITR、TGFβ 受容体、TIM-3、SIRPα、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTNL2 またはCD27 に結合する抗体など）。特定の実施形態では、二重特異性抗体は、ヒトHGF-Rタンパク質ならびにPD-1、PD-L1、及びCTLA-4 のうちの1種に特異的に結合する。

【0184】

一部の実施形態では、免疫治療薬は、サイトカイン、例えば、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカイン、または腫瘍壊死因子ファミリーのメンバーである。一部の実施形態では、サイトカインは、IL-2、IL15、またはインターフェロン-γ である。

【0185】

上の態様のいずれかの一部の実施形態または本明細書の他の箇所に記載の実施形態では、がんは、肺癌、膵臓癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、黒色腫、胃腸癌、胃癌、腎臓癌、卵巣癌、肝臓癌、子宮内膜癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、神経芽細胞腫、膠腫、神経膠芽腫、多形性神経膠芽腫、子宮頸癌、胃癌、膀胱癌、頭頸部癌、及び肝細胞癌からなる群から選択される。

【0186】

上の態様のいずれかの一部の実施形態または本明細書の他の箇所に記載の実施形態では、対象のがんもしくは腫瘍は、免疫チェックポイント阻害に（例えば、PD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストなどの本明細書に記載のいずれかの免疫チェックポイント阻害因子に）応答しないか、または対象のがんもしくは腫瘍は、免疫チェックポイント阻害に対する（例えば、PD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストなどの本明細書に記載のいずれかの免疫チェックポイント阻害因子に対する）当初応答後に進行している。

【0187】

上の態様のいずれかの一部の実施形態または本明細書の他の箇所に記載の実施形態では、対象はヒトである。

【0188】

チェックポイント阻害因子は、例えば、固有の免疫チェックポイント阻害因子を促進することにより、免疫チェックポイントの発現に関係する転写因子を阻害することにより、及び／または数種の追加の外因子と協力して作用することにより免疫チェックポイントを阻害する、及び／または免疫チェックポイントの阻害因子を促進する任意の分子、作用物質、処置及び／または方法であり得る。例えば、チェックポイント阻害因子は、免疫チェックポイント遺伝子の発現に関係する転写因子を阻害する、または腫瘍-サプレッサー遺伝子、例えば、BACH2のための転写因子の発現を促進する処置を含み得るであろう（Luan et al., (2016). Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence. Blood, 128 (22), 5983）。さらに、チェックポイント阻害因子は、免疫チェックポイント遺伝子の転写、免疫チェックポイントmRNAの改変及び／またはプロセッシング、免疫チェックポイントタンパク質の翻訳、及び／または免疫または免疫チェックポイント経路に関係する分子、例えば、HIF-1、STAT3、NF-κB、及びAP-1などのPD-1転写因子、またはJAK/STAT、RAS/ERK、またはPI3K/AKT/mTORなどの共通発がん過程の活性化を阻害することができる（その開示全体が参照により本明細書に援用されるZerdes et al., Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations, Oncogene volume 37, pages 4639-4661 (2018)）。

【0189】

チェックポイント阻害因子には、免疫チェックポイントを転写レベルで、例えば、RNA干渉経路コサプレッション、及び／または転写後遺伝子サイレンシング（PTGS）を使用して調節する処置、分子、作用物質、及び／または方法が含まれ得る（例えば、マイクロRNA、miRNA、サイレンシングRNA、小分子干渉RNA、または短干渉RNA（siRNA）。チェックポイント分子の転写調節は、mir-16に関係することが示されており、これは、チェックポイントmRNA CD80、CD274（PD-L1）及びCD40の3'UTRを標的とすることが示されている（Leibowitz et al., Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma, Annals of Oncology (2017) 28; v428-v448）。Mir-33aはまた、肺腺癌の場合に、PD-1の発現の調節に関係することが示されている（その開示全体が参照により本明細書に援用されるBoldini et al., Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, Cancer Cell Int. 2017; 17:105）。

【0190】

10

20

30

40

50

T細胞特異的アプタマー-siRNAキメラが、免疫チェックポイント経路において分子を阻害する高特異的方法として示唆されている（その開示全体が参照により本明細書に援用されるHossain et al., The aptamer-siRNA conjugates: reprogramming T cells for cancer therapy, Ther. Deliv. 2015 Jan; 6 (1): 1-4）。

【0191】

別法では、免疫チェックポイント経路のメンバーは、関連経路、例えば、代謝に影響を及ぼす処置を使用して阻害することができる。例えば、CADマクロファージからの、ミトコンドリアにおける解糖中間体ピルビン酸の過剰供給は、骨形成タンパク質4／リン酸化SMAD1／5／IFN調節薬1（BMP4／p-SMAD1／5／IRF1）シグナル伝達経路の誘導を介して、PD-L1の発現を促進した。したがって、代謝経路を調節する処置の実施は、免疫阻害性PD-1／PD-L1チェックポイント経路の後続の調節をもたらし得る（Watanabe et al., Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, J Clin Invest. 2017 Jun 30; 127 (7): 2725-2738）。

【0192】

腫瘍細胞内で選択的に自己複製し、かつ腫瘍-微小環境において急性免疫応答を誘導する腫瘍崩壊性ウイルスを介して、すなわち、腫瘍崩壊性ウイルスが特異的作用物質（例えば、抗体、miRNA、siRNAなど）をがん細胞に運ぶ遺伝子ベクターとして作用し、かつそれらの腫瘍崩壊ならびにサイトカイン及びケモカインの分泌をもたらして、免疫チェックポイント阻害と共同することにより、チェックポイント免疫を調節することができる（Shi et al., Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints, Int J Mol Sci. 2018 May; 19 (5): 1389）。現在、チェックポイント阻害因子として次のウイルスを利用する治療が進行中である：ポリオウイルス、麻疹ウイルス、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（HSV）、コクサッキーウイルス、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス（NDV）、T-VEC（GM-CSF（顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子）と共にコードされるヘルペスウイルス）、及びH101（Shi et al., 前出）。

【0193】

チェックポイント阻害因子は、チェックポイント免疫の翻訳レベルで作用し得る。タンパク質へのmRNAの翻訳は、遺伝子発現の調節における重要な事象を表し、したがって、免疫チェックポイント翻訳の阻害は、免疫チェックポイント経路を阻害することができる方法である。

【0194】

免疫チェックポイント経路の阻害は、免疫チェックポイント翻訳プロセスの任意の段階で生じ得る。例えば、薬物、分子、作用物質、処置、及び／または方法は、開始プロセスを阻害することができる（それにより、40SリボソームサブユニットがmRNAの5'末端に動員され、かつmRNAの5'UTRをその3'末端に向かってスキャンする。阻害は、イニシエーターのメチオニルトランスファーRNA（tRNA）（Met-tRNA_i）のアンチコドン、開始コドンとの塩基対合、または免疫チェックポイント特異的遺伝子の翻訳におけるアミノ酸の伸長及び連続付加を開始させるための60Sサブユニットの動員を標的とすることにより生じ得る。別法では、チェックポイント阻害因子は、チェックポイントを翻訳レベルで、三元複合体（TC）、すなわち、真核生物翻訳開始因子（eIF）2（またはそのα、β、及びγサブユニットのうちの1つまたは複数）、GTP、及びMet-tRNA_iの形成を妨げることににより阻害することができる。

【0195】

チェックポイント阻害は、プロテインキナーゼR（PKR）、PERK、GCN2、もしくはHRIを介したeIF2αのリン酸化を妨げることによるeIF2αの不安定化を

10

20

30

40

50

介して、またはTCが40Sリボソーム及び／または他の開始因子と会合することを妨げて、転写開始前複合体(PIC)の形成を妨げること；eIF4F複合体及び／またはそのcap結合タンパク質eIF4E、足場タンパク質eIF4G、またはeIF4Aヘリカーゼを阻害することにより、生じ得る。がんの翻訳制御を論述する方法は、その開示全体が参照により本明細書に援用されるTruitt et al., *New frontiers in translational control of the cancer genome*, *Nat Rev Cancer*. 2016 Apr 26;16(5):288-304において論述されている。

【0196】

チェックポイント阻害因子には、免疫チェックポイントを細胞及び／またはタンパク質レベルで、例えば、免疫チェックポイント受容体を阻害することにより調節する処置、分子、作用物質、及び／または方法も含まれ得る。チェックポイントの阻害は、抗体、抗体断片、抗原結合断片、小分子、及び／または他の薬物、作用物質、処置、及び／または方法の使用を介して生じてよい。

【0197】

免疫チェックポイントは、自己寛容を維持すること、及び免疫系の応答程度を調節して末梢組織の損傷を最小限にすることを担う、免疫系における阻害経路を指す。しかしながら、腫瘍細胞は、免疫系チェックポイントを活性化させて、腫瘍組織に対する免疫応答の有効性を低下させる(免疫応答を「遮断する」)こともできる。大多数の抗がん薬とは対照的に、チェックポイント阻害因子は、免疫系の内在性抗腫瘍活性を増強するために、腫瘍細胞を直接には標的とせず、むしろ、リンパ球受容体またはそれらのリガンドを標的とする(Pardoll, 2012, *Nature Reviews Cancer* 12:252-264)。

【0198】

最近まで、がん免疫治療は、活性化エフェクター細胞の養子移入、関連抗原に対する免疫化、またはサイトカインなどの非特異的免疫刺激薬の供給により抗腫瘍免疫応答を増強するアプローチに、かなりの努力を集中させてきた。しかしながら、過去10年において、特異的免疫チェックポイント経路阻害因子を開発するための集中的な努力が、がんを処置するための新たな免疫治療アプローチを提供し始めており、それには、進行黒色腫を有する患者を処置するための、CTLA-4に結合し、それを阻害する抗体(Ab)、イピリマブ(YERVOY(登録商標))の開発(Hodi et al. (2010) *N Engl J Med* 363:711-23)、ならびにプログラム死-1(PD-1)受容体に特異的に結合して、阻害性PD-1/PD-1リガンド経路を遮断するニボルマブ及びペムブロリズマブ(以前はラムブロリズマブ、USAN Council Statement (2013) Pembrolizumab: Statement on a nonproprietary name adopted by the USAN Council (ZZ-165), Nov. 27, 2013)などの抗体の開発が含まれる(Topalian et al. (2012a) *N Engl J Med* 366:2443-54; Topalian et al. (2012b) *Curr Opin Immunol* 24:207-12、Topalian et al. (2014) *J Clin Oncol* 32(10):1020-30、Hamid et al. (2013) *N Engl J Med* 369:134-144、Hamid and Carvajal (2013) *Expert Opin Biol Ther* 13(6):847-61、McDermott and Atkins (2013) *Cancer Med* 2(5):662-73)。

【0199】

PD-1は、活性化T及びB細胞により発現される重要な免疫チェックポイント受容体であり、免疫抑制を媒介する。ニボルマブ(以前は5C4、BMS-936558、MDX-1106、またはONO-4538と呼ばれた)は、PD-1リガンド(PD-L1及びPD-L2)との相互作用を選択的に阻止し、それにより、抗腫瘍T細胞機能の下方

10

20

30

40

50

調節を遮断する完全ヒト型 IgG4 (S228P) PD-1 免疫チェックポイント阻害抗体である (米国特許第 8,008,449 号、Wang et al. (2014) *In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab*, BMS-936558, and *in vivo toxicology in non-human primates*。ニボルマブは、切除不能または転移性の黒色腫を有する患者ならびにイピリムマブ及び、BRAF V600 変異陽性であれば、BRAF 阻害因子後に疾患進行を有する患者を処置するために、ならびに扁平上皮非小細胞肺癌を処置するために承認されている。

【0200】

最近のデータは、腫瘍自体の中で起こり得る抗 CTLA-4 抗体の二次機構を示唆している。CTLA-4 は、腫瘍において、腫瘍内エフェクター T 細胞 (本明細書では「Teff 細胞」とも称される) と比較すると制御性 T 細胞 (本明細書では「Treg 細胞」とも称される) で高レベルで発現されることが見い出され、抗 CTLA-4 が Treg 細胞に優先的に強い影響を及ぼすという仮定が生じている (“Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies”, Christian U. Blank and Alexander Enk, *International Immunology*, Vol. 27, No. 1, pp. 3-10)。PD-1 及び CTLA-4 の組み合わせの最近の研究は、CTLA-4 及び PD-1 経路の組み合わせ遮断が、制御性 T 細胞及び MDSC の両方に対する Teff 細胞の比を上昇させるためにも協力し、それにより、腫瘍微小環境において抑制を減少させ、炎症を促進することを示している (その開示全体が参照により本明細書に援用される “Combination of CTLA-4 and PD-1 blockade expands infiltrating T-cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors”, Curran et al., *PNAS* | Mar. 2, 2010; vol. 107 (no. 9); pp. 4275-4280)。チェックポイント阻害因子及び別の治療薬 (複数可) の組み合わせは、チェックポイント阻害因子の抗腫瘍応答及び／または治療薬の効果を増強する、または延長させることができる。これに関して、WO2015/069770 は、がんを処置するための適応免疫応答の活性化に基づく組み合わせ処置、詳細には、CTLA-4 及び PD-1 阻害因子の組み合わせを開示している。WO2015/069770 の開示は、その全体が、参照により本出願の開示に援用される。

【0201】

チェックポイント遮断抗 CTLA-4 抗体が抗腫瘍効果を媒介する機構の 1 つは、制御性 T 細胞を減少させることによる。抗 CTLA-4 抗体の別個の作用機序によって、抗 CTLA-4 抗体は、エフェクター T 細胞に与えられる抑制性シグナル伝達を解除するように作用する抗 PD-1 チェックポイント遮断抗体と成功裏に結びつき得る。これらの抗体での二重遮断は共同して、前臨床 (*Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107, 4275-4280) 及び臨床 (*N Engl J Med* 2013, 369, 122-133; *N Engl J Med* 2015, 372, 2006-2017) の両方で抗腫瘍応答を改善している。

【0202】

CTLA-4 は、そのリガンドの B7-1 (CD80) 及び B7-2 (CD86) との相互作用を介して、ナイーブ及びメモリー T 細胞の初期活性化を減弱させる (図 1A)。PD-1 は、活性化成熟 T 細胞、活性化 NK 細胞、B 細胞、単球及び多数の正常組織の表面上に発現される受容体であり、末梢性トレランスの維持において重要な役割を果たす [20-21] (図 1A)。CTLA-4 とは対照的に、PD-1 は、そのリガンドの PD-L1 (B7-H1 または CD274 としても公知) との相互作用を介して作用し、主に末梢組織における T 細胞活性調節に関係し、さらに、腫瘍微小環境内の主要な免疫耐性機構を与える。

【0203】

一部の実施形態では、免疫治療薬は、PD-1 活性の調節因子、PD-L1 活性の調節因子、PD-L2 活性の調節因子、CTLA-4 活性の調節因子、CD28 活性の調節因子、CD80 活性の調節因子、CD86 活性の調節因子、4-1BB 活性の調節因子、OX40 活性の調節因子、KIR 活性の調節因子、Tim-3 活性の調節因子、LAG3 活性の調節因子、CD27 活性の調節因子、CD40 活性の調節因子、GITR 活性の調節因子、TIGIT 活性の調節因子、CD20 活性の調節因子、CD96 活性の調節因子、IDO1 活性の調節因子、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカイン、腫瘍壊死因子（TNF）ファミリーのメンバー、または免疫刺激性オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態では、免疫チェックポイント調節因子は、すなわち、阻害因子またはアンタゴニストであるか、または活性化因子またはアゴニスト、例えば、CD28 調節因子、4-1BB 調節因子、OX40 調節因子、CD27 調節因子、CD80 調節因子、CD86 調節因子、CD40 調節因子、またはGITR 調節因子、LAG-3 調節因子、41BB 調節因子、LIGHT 調節因子、CD40 調節因子、GITR 調節因子、TGFBeta 調節因子、TIM-3 調節因子、SIRPアルファ調節因子、TIGIT 調節因子、VSIG8 調節因子、BTLA 調節因子、SIGLEC7 調節因子、SIGLEC9 調節因子、ICOS 調節因子、B7H3 調節因子、B7H4 調節因子、FAS 調節因子、及び／またはBTNL2 調節因子である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、上記のとおり免疫チェックポイント調節因子（例えば、当技術分野で公知のモノクローナル抗体、1つまたは複数の免疫チェックポイント抗原結合部分を含む二重特異性抗体、三重特異性抗体、または免疫細胞係合多価抗体／融合タンパク質／構築物の形態であってよい免疫チェックポイント調節抗体）である。

【0204】

CTLA4、PD1及びPD-L1などの免疫系チェックポイントを特異的に標的とする抗体を含み得る免疫チェックポイント阻害免疫治療薬との組み合わせ処置は、がん及び他の疾患のための免疫治療の最も有望な新たな道の1つである。TIM-3、LAG-3、様々なB-7リガンド、CHK1及びCHK2キナーゼ、BTLA、A2aRなどの追加のチェックポイント標的も調査中である。現在、イピリムマブ（Yervoy（登録商標））、CTLA-4阻害因子、ならびに両方ともPD-1阻害因子であるペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））及びニボルマブ（Opdivo（登録商標））を含む3つのチェックポイント阻害因子が、がん処置について、アメリカ食品医薬品局から早期承認を受けている。加えて、いくつかのチェックポイント阻害薬が治験中である。

【0205】

プログラム細胞死タンパク質1、（PD-1またはCD279）、55-kD 1型膜貫通タンパク質は、免疫グロブリンスーパーファミリーメンバーのCD28、CTLA-4、誘導性共刺激分子（ICOS）、及びBTLAを含むT細胞共刺激受容体のCD28ファミリーのメンバーである。PD-1は、活性化T細胞及びB細胞上で高度に発現される。PD-1発現は、メモリーT細胞サブセット上でも、様々な発現レベルで検出され得る。PD-1に特異的な2種のリガンドが同定されている：プログラム死-リガンド1（PD-L1、B7-H1またはCD274としても公知）及びPD-L2（B7-DCまたはCD273としても公知）。PD-L1及びPD-L2は、マウス及びヒト系の両方において、PD-1に結合すると、T細胞活性化を下方制御することが示されている（Okazaki et al., Int Immunol., 2007; 19: 813-824）。PD-1と、抗原提示細胞（APC）及び樹状細胞（DC）上に発現されるそのリガンド、PD-L1及びPD-L2との相互作用は、マイナスの調節刺激を伝達して活性化T細胞免疫応答を下方制御する。PD-1の遮断は、このマイナスのシグナルを抑制し、かつT細胞応答を増幅する。

【0206】

多数の研究が、がん微小環境はPD-L1／PD-1シグナル伝達経路を操作すること、及びPD-L1発現の誘導はがんに対する免疫応答の阻害と関連していて、がんの進行及び転移を可能にすることを示している。PD-L1／PD-1シグナル伝達経路は、

いくつかの理由で、がん免疫回避の一次機構である。第1に、そして最も重要なことに、この経路は、末梢で見出される活性化Tエフェクター細胞の免疫応答のマイナスの調節に関係する。第2に、PD-L1は、がん微小環境で上方制御される一方で、PD-1も、活性化腫瘍浸潤T細胞で上方制御されて、阻害の悪循環を強化し得る。第3に、この経路は、両方向シグナル伝達を介して、生得及び適応免疫調節の両方に複雑に関係する。これらの因子により、PD-1/PD-L1複合体は、がんが免疫応答を操作し、それ自身の進行を促進することができる中心点となっている。

【0207】

CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4、CTLA4、CTLA-4、CD152、表面抗原分類152、ALPS5、CD、CELIAC3、GRD4、GSE、及びIDDM12としても公知）。CTLA-4は、T細胞機能において阻害的役割を果たす約24.6 kDaのシングルパスI型膜タンパク質である。CTLA-4は元々は、マウス細胞溶解性T細胞cDNAライブラリのディファレンシャルスクリーニングにより同定された（Brunet et al., A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4, Nature. 1987 Jul 16-22; 328(6127): 267-70を参照されたい）。CTLA-4は、b7ファミリーリガンドCD80（表面抗原分類80、及びB7-1としても公知）、及びCD86（表面抗原分類86またはB7-2としても公知）と相互作用することが示されている。Linsley et al., CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7, J Exp Med. 1991 Sep 1; 174(3): 561-9を参照されたい。ヒトCTLA-4 DNAをコードする領域と、CD28をコードする領域との間の配列比較により、両方の配列の間での有意な相同性が、膜近接領域と細胞質領域との間での最大の類似性と共に明らかになっており、したがって、CTLA-4は、T細胞活性の排除／低下に関係し、かつCD28の活性に対抗する。CTLA-4欠失マウスは、大規模なリンパ球増殖を示すことが示されている。Chambers et al., Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells, Immunity. 1997 Dec; 7(6): 885-95。CTLA-4遮断は、インビトロ及びインビボの両方でT細胞応答を増強し、誘導性自己免疫疾患を増強し、かつ抗腫瘍免疫を激化させることが報告されている（Luhder, J. Exp. Med. 1998; 187: 427-432, Walunas et al., Immunity. 1994; 1: 405-413, Kearney, J. Immunol. 1995; 155: 1032-1036）、Leach, Science 1996; 271: 1734-1736を参照されたい）。CTLA-4は、T細胞免疫応答の当初の特徴に対して代替及び／または追加の影響を有するとも報告されている（Chambers, Curr. Opin. Immunol. 1997; 9: 396-404, Bluestone, J. Immunol. 1997; 158: 1989-1993, Thompson, Immunity 1997; 7: 445-450）。

【0208】

治療で試験された最初の免疫チェックポイント阻害因子は、イピリムマブ（Yervoy、Bristol-Myers Squibb）、CTLA-4 mAbであった。CTLA-4は、PD-1、BTLA、TIM-3、及びT細胞活性化のVドメイン免疫グロブリンサプレッサー（VISTA）も含む受容体の免疫グロブリンスーパーファミリーに属する。抗CTLA-4 mAbは、強力なチェックポイント阻害因子であり、ナイーブ及び抗原経験細胞の両方から「ブレーキ」を解除する。治療は、CD8+T細胞の抗腫瘍機能を増強し、Foxp3+T制御性細胞に対するCD8+T細胞の比を上昇させ、かつT制御性細胞の抑制機能を阻害する。抗CTLA-4 mAb治療の主な欠点は、自身を減らす能力を失っている過増殖の免疫系のオンターゲット作用による、自己免疫毒性の

生成である。イピリマブで処置されている患者の最高25%が皮膚炎、全腸炎、肝炎、内分泌障害（下垂体炎、甲状腺炎、及び副腎炎を含む）、関節炎、ブドウ膜炎、腎炎、及び無菌性髄膜炎を含む重篤なグレード3～4の有害事象／自己免疫型副作用を発症することが報告されている。抗CTLA-4経験とは対照的に、抗PD-1治療は、より良好に許容されると考えられ、かつ相対的に低い率の自己免疫型副作用を誘導する。

【0209】

一部の実施形態では、免疫治療薬は、PD-1の活性を阻害する作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、PD-L1及び／またはPD-L2の活性を阻害する作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、CTLA-4の活性を阻害する作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、CD80及び／またはCD86の活性を阻害する作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、TIGITの活性を阻害する作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、KIRの活性を阻害する作用物質である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、免疫チェックポイント受容体を活性化する活性を増強または刺激する作用物質である。

【0210】

本明細書に記載の方法の実施形態の一部では、免疫治療薬は、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、PD-L2アンタゴニスト、CTLA-4アンタゴニスト、CD80アンタゴニスト、CD86アンタゴニスト、KIRアンタゴニスト、Tim-3アンタゴニスト、LAG3アンタゴニスト、TIGITアンタゴニスト、CD20アンタゴニスト、CD96アンタゴニスト、またはIDO1アンタゴニストである。

【0211】

一部の実施形態では、PD-1アンタゴニストは、PD-1に特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、PD-1に結合する抗体は、ペムプロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標）、MK-3475、Merck）、ピジリズマブ（CT-011、Curetech Ltd.）、ニボルマブ（OPDIVO（登録商標）、BMS-936558、MDX-1106、Bristol Myer Squibb）、MED10680（AMP-514、AstraZeneca/MedImmune）、REGN2810（Regeneron Pharmaceuticals）、BGB-A317（BeiGene Ltd.）、PDR-001（Novartis）、またはSTI-A1110（Sorrento Therapeutics）である。一部の実施形態では、PD-1に結合する抗体は、PCT公報WO2014/179664に記載されており、例えば、APE2058、APE1922、APE1923、APE1924、APE1950、もしくはAPE1963（Anaptysbio）として同定された抗体、またはこれらの抗体のいずれかのCDR領域を含有する抗体である。他の実施形態では、PD-1アンタゴニストは、PD-L1またはPD-L2の細胞外ドメインを含む融合タンパク質、例えば、AMP-224（AstraZeneca/MedImmune）である。他の実施形態では、PD-1アンタゴニストは、ペプチド阻害因子、例えば、AUNP-12（Aurigene）である。

【0212】

一部の実施形態では、PD-L1アンタゴニストは、PD-L1に特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、PD-L1に結合する抗体は、アテゾリズマブ（RG7446、MPDL3280A、Genentech）、MED14736（AstraZeneca/MedImmune）、BMS-936559（MDX-1105、Bristol Myers Squibb）、アベルマブ（MSB0010718C、Merck KGaA）、KD033（Kadmon）、KD033の抗体部分、またはSTI-A1014（Sorrento Therapeutics）である。一部の実施形態では、PD-L1に結合する抗体は、その開示全体が参照により本明細書に援用されるPCT公報WO2014/055897に記載されており、例えば、Ab-14、Ab-16、Ab-30、Ab-31、Ab-42、Ab-50、Ab-52、もしくはAb-55、またはこれらの抗体のいずれかのCDR領域を含有する抗体である。

【0213】

一部の実施形態では、CTLA-4 アンタゴニストは、CTLA-4 に特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、CTLA-4 に結合する抗体は、イピリムマブ（YERVOY（登録商標）、Bristol Myer Squibb）またはトレメリムマブ（CP-675, 206、Pfizer）である。一部の実施形態では、CTLA-4 アンタゴニスト、CTLA-4 融合タンパク質または可溶性CTLA-4 受容体、例えば、KARR-102（Kahr Medical Ltd.）。

【0214】

一部の実施形態では、LAG3 アンタゴニストは、LAG3 に特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、LAG3 に結合する抗体は、IMP701（Prima BioMed）、IMP731（Prima BioMed/GlaxoSmithKline）、BMS-986016（Bristol Myer Squibb）、LAG525（Novartis）、及びGSK2831781（GlaxoSmithKline）である。一部の実施形態では、LAG3 アンタゴニストは、可溶性LAG3 受容体、例えば、IMP321（Prima BioMed）を含む。

【0215】

一部の実施形態では、KIR アンタゴニストは、KIR に特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、KIR に結合する抗体は、リリルマブ（Bristol Myer Squibb/Innate Pharma）である。

【0216】

一部の実施形態では、本明細書に開示の組み合わせで（例えば、式I'の化合物との組み合わせで）使用される免疫治療薬は、共刺激分子の活性化因子またはアゴニストである。一実施形態では、共刺激分子のアゴニストは、OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1（CD11a/CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、またはCD83 リガンドのアゴニスト（例えば、アゴニスト抗体もしくはその抗原結合断片、または可溶性融合体）から選択される。

【0217】

一部の実施形態では、OX40 アゴニストには、OX40 リガンド、またはそのOX40 結合部分が含まれる。例えば、OX40 アゴニストは、MEDI6383（AstraZeneca）であってよい。一部の実施形態では、OX40 アゴニストは、OX40 に特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、OX40 に結合する抗体は、MEDI6469（AstraZeneca/MedImmune）、MEDI0562（AstraZeneca/MedImmune）、またはMOXR0916（RG7888、Genentech）である。一部の実施形態では、OX40 アゴニストは、OX40 リガンドを発現し得るベクター（例えば、発現ベクターまたはウイルス、例えば、アデノウイルス）である。一部の実施形態では、OX40 発現ベクターは、Delta-24-RGDOX（DNAtrix）またはDNX2401（DNAtrix）である。

【0218】

一部の実施形態では、4-1BB（CD137）アゴニストは、アンチカリンなどの結合分子である。一部の実施形態では、アンチカリンは、PRS-343（Pieris AG）である。一部の実施形態では、4-1BB アゴニストは、4-1BB に特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、4-1BB に結合する抗体は、PF-2566（PF-05082566、Pfizer）またはウレルマブ（BMS-663513、Bristol Myer Squibb）である。

【0219】

一部の実施形態では、CD27 アゴニストは、CD27 に特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、CD27 に結合する抗体は、バルリルマブ（CDX-1127、Celldex）である。

【0220】

一部の実施形態では、GITRアゴニストは、GITRリガンドまたはそのGITR結合部分を含む。一部の実施形態では、GITRアゴニストは、GITRに特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、GITRに結合する抗体は、TRX518 (GITR, Inc.)、MK-4166 (Merck)、またはINBRX-110 (Five Prime Therapeutics / Inhibrx) である。

【0221】

TIM-3は、病弊CD8+T細胞により発現される別の重要な阻害性受容体として同定されている。がんのマウスモデルでは、多くの機能不全の腫瘍浸潤CD8+T細胞は実際に、PD-1及びTIM-3を同時発現することが判明している。

10

【0222】

LAG-3は、最近同定された別の阻害性受容体であり、これは、エフェクターT細胞機能を限定し、かつT制御性細胞の抑制活性を増強するように作用する。最近、PD-1及びLAG-3は、マウスにおいて腫瘍浸潤T細胞により広範に同時発現されること、ならびにPD-1及びLAG-3の複合遮断は、がんのマウスモデルにおいて強力な相乗的抗腫瘍免疫応答を誘発することが明らかになっている。

【0223】

PD-1経路の遮断を、治療効力の改善のために、ワクチンまたは他、式I'の化合物、抗体と組み合わせることができる (Hirano, F. et al, Cancer Res., 65 (3): 1089-1096 (2005)、Li, B. et al, Clin. Cancer Res., 15: 1507-1509 (2009)、及びCurran, M. A. et al, Proc. Natl. Acad. Set, 107 (9): 4275-4280 (2010))。

20

【0224】

一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法において有用な免疫治療薬には、PD-1及びリガンドPD-L1の両方を特異的に標的とする当技術分野で公知のモノクローナル抗体、1つまたは複数の免疫チェックポイント抗原結合部分を含む二重特異性抗体、三重特異性抗体、または免疫細胞係合多価抗体／融合タンパク質／構築物が含まれる。

【0225】

30

PD-1 (プログラム死1、CD279、PDCD1としても公知) は、免疫系における刺激性シグナルと阻害性シグナルとの間のバランスの調節、及び末梢性トレランスの維持において重大な役割を有する細胞表面受容体である (Ishida, Y et al. 1992 EMBO J. 11 3887、Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704、Okazaki, Taku et al. 2007 International Immunology 19 813-824)。PD-1は、CD28に対して相同性を有する免疫グロブリンスーパーファミリーの阻害性メンバーである。PD-1の構造は、1つの免疫グロブリン可変様細胞外ドメイン、ならびに免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ (ITIM) 及び免疫受容体チロシンベーススイッチモチーフ (ITSM) を含有する細胞質ドメインからなる単量体1型膜貫通タンパク質である。PD-1の発現は、例えばT細胞受容体 (TCR) またはB細胞受容体 (BCR) シグナル伝達を介したリンパ球活性化時に、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、及び単球で誘導性である (Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704、Agata, Y et al 1996 Int Immunol 8 765-72)。PD-1は、B7ファミリーの細胞表面発現メンバーであるリガンドCD80、CD86、PD-L1 (B7-H1、CD274) 及びPD-L2 (B7-DC、CD273) のための受容体である (Freeman, Gordon et al. 2000 J Exp Med 192 1027、Latchman, Y et al. 2001 Nat Immunol 2 261)。リガンドが係合すると、PD-1は、SHP-1及びSHP-2などのホスフ

40

50

アターゼをPD-1の細胞内チロシンモチーフに動員し、その後、TCRまたはBCRシグナル伝達により活性化されたエフェクター分子を脱リン酸化する (Chemnitz, J et al. 2004 J Immunol 173 945-954、Riley, James L 2009 Immunological Reviews 229 114-125)。このように、PD-1は、TCRまたはBCRと同時に係合する場合にのみ、阻害性シグナルをT及びB細胞に伝達する。

【0226】

PD-1は、細胞内因性及び細胞外因性機能機序の両方を介してエフェクターT細胞応答を下方制御することが実証されている。PD-1を通じた阻害性シグナル伝達は、T細胞における不応答の状態を誘導し、クローン拡大することができない、または最適レベルのエフェクターサイトカインを産生することができない細胞をもたらす。PD-1は、共刺激からの生存シグナルを抑制する能力を介してT細胞においてアポトーシスを誘導することもでき、Bcl-XLなどの重要な抗アポトーシス分子の発現の減少をもたらす (Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704)。これらの直接的な作用に加えて、最近の刊行物は、PD-1が制御性T細胞 (TREG) の誘導及び維持を促すことによりエフェクター細胞の抑制に関与しているとしている。例えば、樹枝状細胞上に発現されるPD-L1は、TGF- β と相乗作用して、増強された抑制機能でCD4+ FoxP3+TREGの誘導を促進することが示された (Francisco, Loise M et al. 2009 J Exp Med 206 3015-3029)。

【0227】

TIM-3 (T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有-3、TIM-3、A型肝炎ウイルス細胞受容体2、HAVCR2、HAVcr-2、KIM-3、TIMD-3、TIMD3、Tim-3、及びCD366としても公知) は、免疫応答に関係する約33.4 kDaのシングルパスI型膜タンパク質である (Sanchez-Fueyo et al., Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, Nat. Immunol. 4:1093-1101 (2003))。

【0228】

TIM-3は、Th1細胞、及び食細胞 (例えば、マクロファージ及び樹状細胞) 上に選択的に発現される。ヒトの発現を減少させるためのsiRNAまたは遮断抗体の使用は、CD4陽性T細胞からのインターフェロン γ (IFN- γ) の分泌の増加をもたらしたが、これは、ヒトT細胞におけるTIM-3の阻害性の役割を意味している。自己免疫疾患患者からの臨床サンプルの分析は、CD4陽性細胞ではTIM-3の発現がないことを示した。特に、多発性硬化症を有する患者の脳脊髄液から得たT細胞クローンにおけるTIM-3の発現レベルは、正常で健康なヒトから得たクローンにおけるものよりも低く、かつIFN- γ の分泌は高い (Koguchi K et al., J Exp Med. 203:1413-8. (2006))。

【0229】

TIM-3は、リガンドであるガレクチン-9 (ガレクチンファミリーのメンバーで様々な細胞型上に遍在的に発現される分子であり、かつ β -ガラクトシドに結合する)、ホスファチジルセリン (PtdSer) (DeKryff et al., T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, J Immunol. 2010 Feb 15;184(4):1918-30)、高移動度群タンパク質1 (HMGB1、HMG1、HMG3、SBP-1、HMG-1、及び高移動度群ボックス1としても公知) Chiba et al., Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic aci

d-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, *Nat Immunol.* 2012 Sep; 13 (9) : 832-42)、及びがん胎児性抗原関連細胞接着分子1 (CEACAM1、BGP、BGP1、BGP1、がん胎児性抗原関連細胞接着分子1としても公知) (Huang et al., CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, *Nature.* 2015 Jan 15; 517 (7534) : 386-90) のための受容体である。

【0230】

BTLA (B及びTリンパ球減衰因子、BTLA1、CD272、ならびにB及びTリンパ球関連としても公知) は、免疫応答中のリンパ球阻害に関係する約27.3 kDaのシングルパス1型膜タンパク質である。BTLAは、B及びT細胞の両方において構成的に発現される。BTLAは、HVEM (ヘルペスウイルス侵入メディエーター)、腫瘍壊死因子受容体 (TNFR) ファミリーのメンバーと相互作用する (Gonzalez et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102: 1116-21)。免疫グロブリンスーパーファミリーのCD28ファミリーに属するBTLAと、HVEM、共刺激腫瘍壊死因子 (TNF) 受容体 (TNFR) との相互作用は、それらがこれら2種の受容体ファミリーの間でのクロストークを規定することにおいて特有である。BTLAは、膜近位免疫受容体チロシンベース阻害モチーフ (ITIM) 及び膜遠位免疫受容体チロシンベーススイッチモチーフ (ITSM) を含有する。ITIMまたはITSMのいずれの破壊も、BTLAがSHP1またはSHP2のいずれかを動員する能力を排除するので、BTLAがPD-1とは別個の手法でSHP1及びSHP2を動員し、かつ両方のチロシンモチーフがT細胞活性化を遮断するために必要とされることを示唆している。BTLA細胞質テイルはまた、配列がGrb-2動員部位 (YXN) と同様である、第3の保存チロシン含有モチーフを細胞質ドメイン内に含有する。また、このBTLA N末端のチロシンモチーフを含有するリン酸化ペプチドは、GRB2及びPI3Kのp85サブユニットとインビトロで相互作用し得るが、この相互作用の機能効果は、インビボではまだ調査されていない (Gavrieli et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 312, 1236-43)。BTLAは、リガンドのPTPN6/SHP-1、PTPN11/SHP-2、TNFRSF14/HVEM、及びB7H4のための受容体である。

【0231】

VISTA (T細胞活性化のV-ドメインIgサプレッサーVSIR、B7-H5、B7H5、GI24、PP2135、SISP1、DD1アルファ、VISTA、C10orf54、染色体10オープンリーディングフレーム54、PD-1H、及びVセット免疫調節受容体としても公知) は、T細胞阻害性応答、BMP4シグナル伝達阻害を介した胚性幹細胞分化、及びMMP14媒介MMP2活性化に関係する約33.9 kDaのシングルパスI型膜タンパク質である (Yoon et al., *Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53*, *Science.* 2015 Jul 31; 349 (6247) : 1261669)。VISTAは、リガンドVSIG-3と相互作用する (Wang et al., *VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function*, *Immunology.* 2019 Jan; 156 (1) : 74-85)。

【0232】

LAG-3 (リンパ球活性化遺伝子3、LAG3、CD223、及びリンパ球活性化3としても公知) は、HLAクラス-II抗原にも結合するリンパ球活性化に関係する約57.4 kDaのシングルパスI型膜タンパク質である。LAG-3は、免疫グロブリン超遺伝子ファミリーのメンバーであり、活性化T細胞 (Huard et al., 1994, *Immunogenetics* 39: 213)、NK細胞 (Triebel et a

10

20

30

40

50

l. , 1990, J. Exp. Med. 171:1393-1405)、制御性T細胞 (Huang et al. , 2004, Immunity 21:503-513、Camisaschi et al. , 2010, J Immunol. 184:6545-6551、Gagliani et al. , 2013, Nat Med 19:739-746)、及び形質細胞様樹状細胞 (DC) (Workman et al. , 2009, J Immunol 182:1885-1891) 上に発現される。LAG-3は、染色体12に位置する遺伝子によりコードされる膜タンパク質であり、CD4に構造的及び遺伝子的に関連している。CD4と同様に、LAG-3は、細胞表面上のMHCクラスII分子と相互作用し得る (Baixeras et al. , 1992, J. Exp. Med. 176:327-337、Huard et al. , 1996, Eur. J. Immunol. 26:1180-1186)。MHCクラスIIへのLAG-3の直接的結合は、CD4+Tリンパ球の抗原依存的刺激の下方制御において役割を果たしていることが示唆されており (Huard et al. , 1994, Eur. J. Immunol. 24:3216-3221)、かつLAG-3遮断は、腫瘍または自己抗原 (Gross et al. , 2007, J Clin Invest. 117:3383-3392) 及びウイルスモデル (Blackburn et al. , 2009, Nat. Immunol. 10:29-37) の両方において、CD8+リンパ球を再活性化することが示されている。さらに、LAG-3の細胞質内領域は、CD3/TCR活性化経路の下方制御に関係するシグナル伝達分子であるLAP (LAG-3関連タンパク質) と相互作用し得る (Ioizalen et al. , 2001, Eur. J. Immunol. 31:2885-2891)。さらに、CD4+CD25+制御性T細胞 (Treg) は、活性化するとLAG-3を発現することが示されており、これは、Treg細胞のサプレッサー活性に寄与する (Huang, C. et al. , 2004, Immunity 21:503-513)。LAG-3はまた、T細胞依存性及び非依存性機構の両方においてTreg細胞によるT細胞ホメオスターシスをマイナスに調節し得る (Workman, C. J. and Vignali, D. A. , 2005, J. Immunol. 174:688-695)。

【0233】

LAG-3は、MHCクラスII分子と相互作用することが示されている (Huard et al. , CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4-and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins, Eur J Immunol. 1995 Sep; 25 (9) : 2718-21)。

【0234】

加えて、いくつかのキナーゼが、チェックポイント阻害因子であることが公知である。例えば、CHEK-1、CHEK-2、及びA2aR。

【0235】

CHEK-1 (CHK1キナーゼ、CHK1、及びチェックポイントキナーゼ1としても公知) は、チェックポイント媒介細胞周期停止、及びDNA損傷及び／または非複製DNAに応じたDNA修復の活性化と関係する約54.4 kDaのセリン／トレオニンプロテインキナーゼである。

【0236】

CHEK-2 (CHK2キナーゼ、CDS1、CHK2、HuCds1、LFS2、PPP1425、RAD53、hCds1、及びチェックポイントキナーゼ2としても公知) は、チェックポイント媒介細胞周期停止、DNA修復活性化、及び二本鎖切断媒介アポトーシスに関係する約60.9 kDaのセリン／トレオニンプロテインキナーゼである。

【0237】

A2aR (アデノシンA2A受容体、ADORA2A、アデノシンA2a受容体、A2aR、ADORA2、及びRDC8としても公知) は、アデノシン及び他のリガンドのた

10

20

30

40

50

めの約44.7kDaのマルチパス膜受容体である。

【0238】

様々な実施形態で、免疫治療薬は、抗体またはその抗原結合断片を含み得る。この定義内で、免疫チェックポイント阻害因子には、当技術分野で公知の二重特異性抗体及び免疫細胞係合多価抗体／融合タンパク質／構築物が含まれる。一部の実施形態では、二重特異性抗体を含む免疫治療薬は、二価であり、かつ免疫チェックポイント分子の同じエピトープ、同じ免疫チェックポイント分子の2つの異なるエピトープまたは2つの異なる免疫チェックポイントの異なるエピトープのいずれかに結合する二重特異性抗体を含み得る。

【0239】

当業者は、本明細書に記載の組み合わせにおいて使用するために、CTLA4、PD1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、様々なB-7リガンド、B7H3、B7H4、CHK1及びCHK2キナーゼ、BTLA、A2aR、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGFB-ベータ、SIRP-アルファ、TIGIT、VSIG8、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、FAS、BTNL2及び他のもののうちの1種または複数を標的とする当技術分野で公知のいくつかの二重特異性抗体形式を実現することができる。

10

【0240】

様々な実施形態で、免疫治療薬は、免疫細胞係合多価抗体／融合タンパク質／構築物を含み得る。

【0241】

本開示の一実施形態では、チェックポイント阻害因子を、式I'の化合物と組み合わせて、他の部位への原発性腫瘍もしくはがんの転移、または原発性腫瘍もしくはがんから遠位にある他の部位での転移性腫瘍もしくはがんの形成もしくは確立を減少させる、または阻害し、それにより、腫瘍もしくはがんの再発または腫瘍もしくはがんの進行を阻害する、または減少させるために使用する。

20

【0242】

本開示のさらなる一実施形態では、治療効果の増強及びより管理しやすい毒性で、式I'の化合物と、強力で永続性のある免疫応答を誘発する能力を有するチェックポイント阻害因子の遮断とを含む、がんを処置するための併用治療を提供する。

【0243】

本開示のさらなる一実施形態では、式I'の化合物と、免疫チェックポイント阻害因子とを含む、がんを処置するための併用治療を提供する。本開示の一実施形態では、式I'の化合物と相乗的に作用するチェックポイント阻害因子を使用することによる、がんを処置する、及び／または転移の確立を予防するための方法を提供する。

30

【0244】

さらなる実施形態では、本開示の方法は、次のうちの1つまたは複数を含む：1) 転移を発生させる可能性がある、もしくは発生させる腫瘍もしくはがん細胞の成長、増殖、移動性もしくは侵襲性を減少させる、もしくは阻害すること、2) 原発性腫瘍もしくはがんから、原発性腫瘍もしくはがんとは別個の1つもしくは複数の他の部位、位置もしくは領域へと生じる転移の形成もしくは確立を減少させる、もしくは阻害すること、3) 転移が形成した、もしくは確立された後に、原発性腫瘍もしくはがんとは別個の1つもしくは複数の他の部位、位置もしくは領域での転移の成長もしくは増殖を減少させる、もしくは阻害すること、4) 転移が形成された、もしくは確立された後に、追加の転移の形成もしくは確立を減少させる、もしくは阻害すること、5) 全生存期間の延長、6) 無増悪生存の延長、または7) 疾患安定化。

40

【0245】

本開示の一実施形態では、免疫治療薬の投与は、式I'の化合物との併用治療で、所与の対象の状態において検出可能または測定可能な改善、例えば、細胞増殖性または細胞過剰増殖性障害、新生物、腫瘍もしくはがん、または転移の存在に関連する1つまたは複数の有害な(身体的)症状または結果の緩和または寛解、すなわち、治療効果または有益効果

50

をもたらす。

【0246】

治療効果または有益効果は、状態または病理の、任意の客観的または主観的で一過性、一時的、または長期的な改善、あるいは新生物、腫瘍もしくはがん、または転移などの細胞増殖または細胞過剰増殖障害と関連する、またはそれに起因する有害な症状の発症、重症度、持続期間または頻度の減少である。これらは生存率の改善につながり得る。本開示による処置方法の満足ゆく臨床的なエンドポイントは、例えば、1つまたは複数の関連病理、有害症状または合併症の重症度、持続期間または頻度の漸進的または部分的減少、あるいは新生物、腫瘍もしくはがん、または転移などの細胞増殖または細胞過剰増殖障害の1つまたは複数の生理学的、生化学的または細胞性症状発現または特徴の阻害または逆転がある場合に達成される。したがって、治療効果または改善は、限定されないが、標的増殖細胞（例えば、新生物、腫瘍もしくはがん、または転移）の破壊、あるいは新生物、腫瘍もしくはがん、または転移などの細胞増殖性または細胞過剰増殖障害と関連する、またはそれに起因する1つまたは複数の、ほとんどまたはすべての病理、有害症状または合併症の除去であり得る。しかしながら、治療効果または改善は、すべての標的増殖細胞（例えば、新生物、腫瘍もしくはがん、または転移）の治癒または完全な破壊あるいは新生物、腫瘍もしくはがん、または転移などの細胞増殖または細胞過剰増殖性障害と関連する、またはそれに起因するすべての病理、有害症状または合併症の除去である必要はない。例えば、腫瘍またはがんの進行または悪化の阻害による腫瘍またはがんの細胞量の部分的な破壊、あるいは腫瘍またはがんの量、サイズまたは細胞数の安定化は、腫瘍またはがんの量、サイズまたは細胞の一部または大部分が残っていたとしても、死亡率を低下させ、わずく数日、数週間または数か月でも寿命を延長し得る。

【0247】

治療効果の具体的な非限定的例には、新生物、腫瘍もしくはがん、または転移の体積（サイズまたは細胞量）または細胞数の減少、新生物、腫瘍またはがんの体積増加の阻害または防止（例えば、安定化）、新生物、腫瘍またはがんの進行、悪化または転移の遅延または阻害、あるいは新生物、腫瘍またはがんの増殖、成長または転移の阻害が含まれる。

【0248】

本開示の一実施形態では、式I'の化合物との併用治療での免疫治療薬の投与は、(i) $i r C R$ = 測定可能であるか不可能であるかに関わらず、すべての病変の完全消失、及び新たな病変が存在しないこと（最初に記録された日付から4週間以降の繰り返し連続評価により確認）、(ii) $i r P R$ = ベースラインと比較して50%以上の腫瘍量の減少（最初の記録から少なくとも4週間後の連続評価により確認）のうちの1つまたは複数を含めて、 $i r R C$ （時点反応評価から得られ、腫瘍量に基づく）に従って検出可能または測定可能な改善または全奏功を提供する。

【0249】

任意選択で、本明細書に記載のいずれかの方法が、即座に効力を生じないことがある。例えば、処置の後に、新生物、腫瘍またはがんの細胞数または量の増加が続くことがあるが、時間が経つにつれて、所与の対象における腫瘍細胞の量、サイズまたは細胞数の最終的な安定化または減少が続いて起こり得る。

【0250】

阻害する、減少させる、低下させる、遅延させる、または防止することができる新生物、腫瘍、がん及び転移と関連する追加の有害な症状及び合併症には、例えば、悪心、食欲不振、嗜眠、疼痛及び不快感が含まれる。したがって、細胞過剰増殖性障害と関連するか、またはそれに起因する有害な症状または合併症の重症度、持続期間または頻度の部分的または完全な低下または減少、エネルギー、食欲、精神的健康の増加などの対象の生活の質及び／または健康の改善はすべて、治療効果の特定の非限定的例である。

【0251】

したがって、治療効果または改善は、処置を受けている対象の生活の質の主観的な改善も含み得る。追加の実施形態では、方法は、対象の寿命（生存）を延長または拡大する。

さらなる一実施形態では、方法は、対象の生活の質を改善する。

【0252】

一実施形態では、式Ⅰ'の化合物との併用治療における免疫治療薬の投与は、(i)：全生存期間、(ii)：無増悪生存期間、(iii)：全奏成功率、(iv)：転移疾患の減少、(v)：腫瘍に応じた糖鎖抗原19.9(CA19.9)及びがん胎児性抗原(CEA)または他のものなどの腫瘍抗原の循環レベル、(vii)栄養状態(体重、食欲、血清アルブミン)、(viii)疼痛管理または鎮痛薬の使用、(ix)：CRP／アルブミン比のうちの1つまたは複数から選択される疾患状態及び進行の1つまたは複数のマーカーの臨床的に関連する改善をもたらす。

【0253】

免疫治療薬と組み合わせた式Ⅰ'の化合物での処置は、先天免疫及び1型免疫の発生だけでなく、適切な免疫機能をより効率的に取り戻す免疫調節も含む、より複雑な免疫を生じさせる。

【0254】

様々な例示的な方法で、目的のチェックポイント分子(例えば、PD-1)に方向付けられたチェックポイント阻害抗体(モノクローナルまたはポリクローナル、二重特異性、三重特異的、または免疫細胞係合多価抗体／融合タンパク質／構築物)を配列決定することができ、次いで、そのポリヌクレオチド配列を、発現または増殖のためにベクターにクローニングすることができる。目的の抗体またはその抗原結合断片をコードする配列を、宿主細胞においてベクターで維持することができ、次いで、その宿主細胞を拡大し、将来の使用のために凍結することができる。細胞培養物中での組換えモノクローナル抗体の生成を、当技術分野で公知の手段によるB細胞からの抗体遺伝子のクローニングにより実施することができる。例えば、Tiller et al., 2008, J. Immunol. Methods 329, 112、米国特許第7,314,622号を参照されたい。

【0255】

一部の実施形態では、組換え抗体を生成する方法は、本開示の抗体をコードする単離核酸(複数可)を含有する宿主細胞を培養するステップを含み得る。本開示の抗体をコードする単離核酸(複数可)を含有する宿主細胞を培養するための方法は、抗体の性質に応じて、様々な方法で行うことができる。一部の実施形態では、本開示の抗体が従来の全長抗体である場合には、例えば、抗体が生成されるような条件下にある重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を単離することができる。

【0256】

一般に、本開示の抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸を得る。そのようなポリヌクレオチドは、重鎖及び軽鎖のそれぞれの可変及び定常領域の両方をコードするが、本開示では、他の組み合わせも企図される。本開示はまた、開示のポリヌクレオチド及びこれらのポリヌクレオチドに相補的な核酸配列に由来するオリゴヌクレオチド断片を企図する。

【0257】

ポリヌクレオチドは、RNA、DNA、cDNA、ゲノムDNA、核酸類似体、及び合成DNAの形態であってよい。DNAは二本鎖または一本鎖であってよく、一本鎖の場合には、コード(センス)鎖または非コード(アンチセンス)鎖であってよい。ポリペプチドをコードするコード配列は、そのコード配列と同一であってもよいし、または遺伝コードの重複または縮重の結果として、同じポリペプチドをコードする異なるコード配列であってもよい。

【0258】

一部の実施形態では、本開示の抗体をコードする核酸(複数可)を発現ベクターに組み込むが、これは、染色体外であってもよいし、または導入される宿主細胞のゲノムに組み込むように設計されていてもよい。発現ベクターは、任意の数の適切な制御配列(限定されないが、転写及び翻訳制御配列、プロモーター、リボソーム結合部位、エンハンサー、複製起点などを含む)または他の成分(選択遺伝子など)を含有してよく、これらはすべ

て、当技術分野で周知のとおり、作動可能に連結されている。場合によっては、2つの核酸を使用し、それぞれを異なる発現ベクターに入れるか（例えば、第1の発現ベクターに重鎖、第2の発現ベクターに軽鎖）、または別法では、それらを同じ発現ベクターに入れることができる。当業者であれば、制御配列の選択を含む発現ベクター（複数可）の設計が、宿主細胞の選択、所望のタンパク質の発現レベルなどの因子に左右され得ることは分かるであろう。

【0259】

一般に、核酸分子（複数可）が1つまたは複数の発現制御エレメントに作動可能に連結されているように（例えば、ベクターで、細胞でのプロセスにより作製される構築物で、宿主細胞ゲノムに組み込まれて）、選択された宿主細胞に適した任意の方法（例えば、形質転換、トランスフェクション、電気穿孔法、感染）を使用して、核酸及び／または発現を適切な宿主細胞に導入して、組換え宿主細胞を作製することができる。得られた組換え宿主細胞を発現に適した条件下で（例えば、誘導因子の存在下で、適切な非ヒト動物中で、適切な塩、成長因子、抗生物質、栄養サプリメントを補充された適切な培養培地中で、など）維持することができ、それにより、コードされたポリペプチド（複数可）を生成する。場合によっては、重鎖を有する細胞で、かつ軽鎖を別の細胞で生成する。

【0260】

発現のための宿主として利用可能な哺乳類細胞系は、当技術分野で公知であり、それには、限定されないが、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、HEK293細胞、NSO細胞、HeLa細胞、ベビーハムスター腎臓（BHK）細胞、サル腎臓細胞（COS）、ヒト肝細胞癌細胞（例えば、Hep G2）、及びいくつかの他の細胞系を含む、American Type Culture Collection（ATCC）、Manassas, VA USAから入手可能な多くの不死化細胞系が含まれる。限定されないが、細菌、酵母、昆虫、及び植物を含む非哺乳類細胞も、組換え抗体を発現させるために使用することができる。一部の実施形態では、抗体をウシまたはニワトリなどのトランスジェニック動物において生成することができる。

【0261】

抗体分子生物学、発現、精製、及びスクリーニングのための例示的かつ実例的な組換え方法は、例えば、Antibody Engineering、Kontermann & Dubel編、Springer, Heidelberg, 2001 and 2010 Hayhurst & Georgiou, 2001, Curr. Opin. Chem. Biol. 5: 683-689、Maynard & Georgiou, 2000, Annu. Rev. Biomed. Eng. 2: 339-76、及びMorrison, S. (1985) Science 229: 1202に記載されており、これらの開示全体が参照により本明細書に援用される。

【0262】

様々な実施形態で、選択された可変重鎖及び軽鎖をコードするポリヌクレオチド配列を遺伝子操作のために使用して、抗体をヒト化する、または抗体の親和性もしくは他の特徴を改善することができる。抗体を、例えば、イヌ、ネコ、霊長類、ウマ及びウシにおいて使用するためにカスタマイズすることもできる。

【0263】

一部の実施形態では、特異的ヒト免疫グロブリンタンパク質を発現するように操作されている市販のマウスを使用することにより、完全ヒト抗体を得ることができる。より望ましい（例えば、完全ヒト抗体）またはより強固な免疫応答をもたらすように設計されているトランスジェニック動物をヒト化またはヒト抗体の生成のために使用することもできる。そのような技術の例は、Abgenix, Inc. (Fremont, Calif.) からのXenomouse（商標）ならびにMedarex, Inc. (Princeton, N. J.) からのHuMAb-Mouse（登録商標）及びTC Mouse（商標）である。

【0264】

初めに宿主動物から抗体及び抗体産生細胞を単離し、遺伝子配列を得、かつその遺伝子配列を宿主細胞（例えば、CHO細胞）において組換えで抗体を発現させるために使用することにより、本開示の免疫チェックポイント調節抗体を組換えで作製することができる。用いることができる別の方法は、植物（例えば、タバコ）で、または酵母細胞（例えば、*Pichia pastoris*または*Saccharomyces cerevisiae*）で抗体配列を発現させることである。植物または酵母において組換えで抗体を発現させるための方法は開示されている。例えば、その開示全体が参照により本明細書に援用されるPeeters, et al. Vaccine 19:2756, 2001、Lonberg, N. and D. Huszar Int. Rev. Immunol 13:65, 1995、及びHorwitz, A. H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 85:8678-8682を参照されたい。抗体の誘導体、例えば、ドメイン、一本鎖などを作製するための方法は当技術分野で公知である。

10

【0265】

イムノアッセイ及び蛍光活性化セルソーティング（FACS）などのフローサイトメトリソーティング技術も、チェックポイント分子に特異的な抗体を単離するために用いることができる。

【0266】

一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、本開示のチェックポイント阻害抗体またはその抗原結合断片の重鎖及び／または軽鎖可変領域をコードする配列を含む。目的の抗体またはその抗原結合断片をコードする配列は、ベクターで宿主細胞内で維持することができる。次いで、その宿主細胞を拡大し、将来の使用のために凍結することができる。ベクター（発現ベクターを含む）及び宿主細胞を本明細書においてさらに記載する。

20

【0267】

本開示は、親和性成熟したチェックポイント調節抗体を含む。例えば、親和性成熟した抗体は、当技術分野で公知の手順により生成することができる（Marks et al., 1992, Bio/Technology, 10:779-783、Barbas et al., 1994, Proc Natl. Acad. Sci. USA 91:3809-3813）。抗体のCDRを特徴づける、及び／または抗体などのポリペプチドの結合親和性を変更する（例えば、改善する）方法の1つは、「ライブラリスキャニング変異誘発」と称される。親和性成熟した抗体及び抗原結合断片を得るための例示的な方法は、当技術分野で認められている方法を使用してCDR中の1つまたは複数のアミノ酸位置を2個以上（3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個など）のアミノ酸で置き換えることを含み得る。クローンライブラリが生じ、そのそれぞれが2つ以上のメンバーの複雑度を有する（それぞれの位置で2個以上のアミノ酸を置換した場合）。一般的に、ライブラリには天然の（非置換の）アミノ酸を含むクローンも含まれる。それぞれのライブラリからの少数のクローン、例えば約20～80個のクローン（ライブラリの複雑度に応じる）を、標的ポリペプチド（または他の結合標的）に対する結合親和性についてスクリーニングし、結合が増加した、同じの、減少した、または結合なしの候補を同定する。結合親和性を決定する方法は当技術分野で周知である。結合親和性は、例えば、約2倍以上の結合親和性の差を検出するBiacore（商標）表面プラズモン共鳴分析、Kinexa（登録商標）バイオセンサー、シンチレーション近接アッセイ、ELISA、ORIGEN（登録商標）イムノアッセイ、蛍光消光、蛍光移動、及び／または酵母ディスプレイを使用して決定することができる。結合親和性は、適切なバイオアッセイを使用してスクリーニングすることもできる。Biacore（商標）は、開始抗体がすでに比較的高い親和性、例えば約10 nM以下のKDで結合する場合に特に有用である。次いで、ファージディスプレイ、酵母ディスプレイ、及びリボソームディスプレイを含む、選択のために当技術分野で公知の任意の方法を使用して、クローンのライブラリを選択構築物に組換えで導入することができる。

30

40

【0268】

例えば、抗体の結合特性を変更するために、抗体を例えば、重鎖及び／または軽鎖の可

50

変ドメインで改変することもできる。可変領域中の変化が、結合親和性及び／または特異性を変更することがある。一部の実施形態では、1～5つ以内の保存的アミノ酸置換をCDRドメイン内で行う。他の実施形態では、1～3つ以内の保存的アミノ酸置換をCDRドメイン内で行う。例えば、チェックポイント分子に方向付けられた抗体のKDを増加もしくは減少させるために、konを増加もしくは減少させるために、または抗体の結合特異性を変更するために、変異をCDR領域のうちの1つまたは複数中で行うことができる。部位特異的変異誘発の技術は当技術分野で周知である。例えば、Sambrook et al. 及び Ausubel et al. を参照されたい。

【0269】

本開示による式I'の化合物を含有する医薬組成物は、典型的には薬学的に許容される担体に分散した有効量の式I'の化合物、免疫治療薬、及び／またはその両方を含む。「薬学的または薬理学的に許容される」という語句は、適切な場合に、例えばヒトなどの動物に投与した場合に、有害な、アレルギー性の、または他の不都合な反応をもたらさない分子実体及び組成物を指す。式I'の化合物を含有する医薬組成物の調製は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990により例示されるとおり、本開示を考慮すれば、当業者には分かるであろう。さらに、動物（例えば、ヒト）への投与では、製剤が無菌性、発熱性、一般的安全性及び純度標準を満たすべきであることは理解されるであろう。本明細書に記載のとおり免疫治療薬と混合された式I'の化合物を含有する組み合わせ組成物のための薬理学的に許容される担体の具体的な例は、ホウ酸バッファーまたは滅菌生理食塩水（0.9% NaCl）である。

【0270】

本開示に従って使用される免疫治療薬、例えば、免疫チェックポイント調節抗体の製剤は貯蔵のために、所望の純度を有する抗体をRemington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. [1980] に詳細に記載及び例示されているような任意選択の薬学的に許容される担体、添加剤または安定剤と混合することにより、凍結乾燥製剤または水溶液及び／または懸濁液の形態で調製することができる。許容される担体、添加剤、緩衝剤または安定剤は、使用される投薬量及び濃度で受容者に対して非毒性であり、それらには、本開示の医薬組成物で用いることができる適切な水性及び／または非水性添加剤、例えば、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びその適切な混合物、オリブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが含まれる。適正な流動性は、例えばレシチンなどの被覆材料の使用により、分散剤の場合は必要な粒径の維持により、及び界面活性剤、リン酸、クエン酸、ならびに他の有機酸などのバッファーの使用により、維持することができる。抗酸化剤には、例えば、（1）アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤、（2）パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなどの油溶性抗酸化剤、及び（3）クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート化剤、防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レソルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール、及びm-クレゾールなど）、低分子量（約10残基未満）が含まれ得る。他の例示的な薬学的に許容される添加剤には、ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリシンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、またはデキストリンを含む単糖、二糖、及び他の炭水化物；EDTAなどのキレート化剤；スクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの

塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質複合体）；及び／またはTWEEN（登録商標）、PLURONICS（登録商標）またはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤が含まれ得る。

【0271】

一例示の実施形態では、医薬組成物は、生理学的条件に近づけるために必要であれば、pH調節及び緩衝剤ならびに毒性調節剤などの薬学的に許容される補助物質、例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び乳酸ナトリウムを任意選択で含有することができる。一部の実施形態では、本開示のチェックポイント阻害抗体またはその抗原結合断片を製剤化し、貯蔵するために凍結乾燥し、かつ当技術分野で公知の凍結乾燥及び再構成技術に従って使用前に適切な添加剤中で再構成することができる。1種または複数のチェックポイント阻害抗体またはその抗原結合断片を含有する一例示的医薬組成物では、組成物を、静脈内または皮下投与用の1種または複数のチェックポイント阻害抗体またはその抗原結合断片の防腐剤非含有滅菌溶液として製剤化する。製剤を、単回使用用のプレフィルドペンとして、例えば約1mLを含有する単回使用用のプレフィルドガラスシリンジとして、または単回使用用の施設内使用バイアルとして供給することができる。好ましくは、チェックポイント阻害抗体またはその抗原結合断片を含有する医薬組成物は、透明及び無色であり、約6.9～5.0のpH、好ましくは、6.5～5.0のpH、なおより好ましくは約6.0～約5.0の範囲のpHを有する。様々な実施形態で、医薬組成物を含有する製剤は、再構成されて対象に投与される場合、溶液1mLあたりチェックポイント阻害抗体またはその抗原結合断片約500mg～約10mg、または約400mg～約20mg、または約300mg～約30mgまたは約200mg～約50mgを含有することができる。例示的な注射用または輸液用添加剤は、マンニトール、クエン酸一水和物、リン酸水素ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム二水和物、ポリソルベート80、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム及び水を、非経口投与、例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、または皮下投与のために含むことができる。

【0272】

別の例示的な実施形態では、1種または複数の免疫治療薬、またはその抗原結合断片を静脈内または皮下投与のために、1～75mg/mL、またはより好ましくは、約5～60mg/mL、またはさらにより好ましくは、約10～50mg/mL、またはさらにより好ましくは、約10～40mg/mLの抗体を酢酸ナトリウム、ポリソルベート80、及び塩化ナトリウムと共に約5～6の範囲のpHで含有する滅菌水溶液として製剤化する。好ましくは、静脈内または皮下製剤は、5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50mg/mLの免疫治療薬、例えば、免疫チェックポイント阻害抗体またはその抗原結合断片を20mM酢酸ナトリウム、0.2mg/mLポリソルベート80、及び140mM塩化ナトリウムと共にpH5.5で含有する滅菌水溶液である。さらに、チェックポイント阻害抗体またはその抗原結合断片を含む溶液は、多くの他の化合物のうちでも、ヒスチジン、マンニトール、スクロース、トレハロース、グリシン、ポリ（エチレン）グリコール、EDTA、メチオニン、及びそれらの任意の組み合わせ、ならびに関連分野で公知の多くの他の化合物を含むことができる。

【0273】

一実施形態では、本開示の医薬組成物は、次の成分：本開示の免疫治療薬またはその抗原結合断片5～500mg、10mMヒスチジン、5%スクロース、及び0.01%ポリソルベート80をpH5.8で、式I'の化合物を伴って、または伴わずに含む。この組成物は、凍結乾燥粉末として提供することもできる。この粉末を全体積で再構成する場合、組成物は同じ配合を維持する。別法では、粉末を半分の体積で再構成してもよく、その場合、組成物は、本開示の免疫治療薬またはその抗原結合断片10～500mg、20mMヒスチジン、10%スクロース、及び0.02%ポリソルベート80をpH5.8で含む。

【0274】

一実施形態では、免疫治療薬製剤の用量の一部を静脈内ボラスにより、残りを注入により投与する。例えば、約0.001～約200mg/kg、例えば、約0.001mg

／k g～約100mg／k g、または約0.001mg／k g～約50mg／k g、または約0.001mg／k g～約10mg／k gの免疫治療薬、またはその抗原結合断片の静脈内注射をボラスとして与えることができ、かつ抗体用量の残りを静脈内注射により投与することができる。免疫治療薬、またはその抗原結合断片の所定の用量を例えば1時間から2時間、5時間の期間にわたって投与してよい。

【0275】

さらなる一実施形態では、免疫治療薬製剤の用量の一部をボラスの形態で皮下注射及び／または注入により投与し、かつ残りを注入により投与する。一部の例示的用量では、免疫治療薬製剤を皮下では約0.001～約200mg／k g、例えば、約0.001mg／k g～約100mg／k g、もしくは約0.001mg／k g～約50mg／k gの範囲の用量で、または約0.001mg／k g～約10mg／k gの免疫治療薬、もしくはその抗原結合断片の静脈内注射で投与することができる。一部の実施形態では、用量をボラスとして与えることができ、免疫治療薬用量の残りを皮下または静脈内注射により投与することができる。免疫治療薬、またはその抗原結合断片の所定の用量を例えば1時間から2時間、5時間の期間にわたって投与してよい。

10

【0276】

本明細書の製剤は、特定の適応症を処置するために必要な場合には、1種よりも多い活性化合物、好ましくは相互に不利な影響を及ぼさない相補的な活性を有する化合物を含有してもよい。例えば、他の特異性を有する1種または複数の免疫治療薬を提供することが望ましいことがある。別法では、または追加として、組成物は、抗炎症薬、化学治療薬、細胞傷害薬、サイトカイン、成長阻害薬及び／または小分子アンタゴニストを含んでもよい。そのような分子は、意図されている目的に有効である量の組み合わせで適切に存在する。

20

【0277】

インビボ投与に使用される製剤は滅菌であるか、ほぼ滅菌であるべきである。これは、滅菌濾過膜を介しての濾過により容易に達成される。

【0278】

様々な実施形態で、本明細書に記載の医薬組成物の実例的製剤を、医薬製剤の分野で広く公知の方法を使用して調製することができる。一般に、そのような調製方法は、活性成分を担体または1種または複数の他の副成分と混合するステップと、次いで、望ましい場合には、その生成物を所望の単回または多回用量単位に包装するステップとを含み得る。

30

【0279】

一部の実施形態では、式I'の化合物を含む組成物をベシクル中で送達することもでき、かつ免疫治療薬を同じリポソーム製剤中で、または式I'の化合物を含有するリポソーム製剤と適合性の別の製剤中で送達することができる。一部の事例では、1つまたは複数のリポソーム表面部分、例えば、ポリエチレングリコールと、所望の腫瘍表面抗原、受容体、成長因子、糖タンパク質、糖脂質またはネオアンチゲンを標的とする抗体及びその抗体断片とを含有するリポソームであり、これら表面部分と、抗体及びその抗体断片は、特異的細胞または器官に選択的に輸送され、したがって標的化薬物送達を増強する。

【0280】

別の実施形態では、式I'の化合物を、ベシクル、特に、リポソーム中で送達することができる(Langer, Science 249:1527-1533 (1990)、Treat et al., LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N. Y., pp. 353-365 (1989)、Lopez-Berestein、同書、pp. 317-327を参照されたい、一般に同書を参照されたい)。

40

【0281】

また別の実施形態では、式I'の化合物、または組み合わせを含有する組成物、または免疫治療薬を含有する組成物を制御放出系で送達することができる。一実施形態では、ポン

50

プを使用することができる (Langer、前出、Sefton, CRC Crit. Rev. Biomed. Eng. 14:201 (1987)、Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980)、Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989) を参照されたい)。別の実施形態では、式 I' の化合物の制御放出は、持続、中間、拍動、または交互放出をもたらすためのポリマー材料を含むことができる (MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)、CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984)、Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983) を参照されたい。Levy et al., Science 228:190 (1985)、Durning et al., Ann. Neurol. 25:351 (1989)、Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989) も参照されたい)。Langer (Science 249:1527-1533 (1990)) による概説において論述されている他の制御放出系を使用することもできる。

【0282】

選択された媒質中での活性成分 (複数可) の最適な濃度は、当業者に周知の手順に従って経験的に決定することができ、所望の最終的な医薬製剤及び用いられる用途に依存するはずである。

【0283】

本開示はまた、少なくとも本明細書に記載のとおり式 I' の化合物及び 1 種または複数のチェックポイント阻害抗体またはその抗原結合断片を含む本開示の医薬組成物の成分のうちの 1 つまたは複数を充填された 1 つまたは複数の容器を含む医薬パックまたはキットを提供する。他の実施形態では、キットは、薬学的に許容される添加剤、例えば、希釈剤を提供する 1 つまたは複数のさらなる容器を含んでもよい。一実施形態では、キットは、本開示の式 I' の化合物、チェックポイント阻害抗体またはその抗原結合断片を含むことができる少なくとも 1 つの容器を含んでもよい。該キットは、チェックポイント分子媒介疾患または障害を処置するための最終医薬組成物を調製し、かつそれを必要とする対象に投与するための一連の指示書を含んでもよい。

【0284】

本開示の一部の実施形態では、免疫治療薬は、がんを有する対象を処置するために式 I' の化合物と組み合わせて投与することができる免疫細胞集団である。一部の実施形態では、免疫治療薬は、目的の抗原に結合する受容体を含む (例えば、発現する) 白血球 (有核白血球) などの免疫細胞集団である。本開示の白血球は、例えば、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球または単球であってよい。一部の実施形態では、白血球はリンパ球である。リンパ球の例には、T 細胞、B 細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞または NK T 細胞が含まれる。一部の実施形態では、T 細胞は、CD4+Th (T ヘルパー) 細胞、CD8+細胞傷害性 T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞または制御性 (サプレッサー) T 細胞である。一部の実施形態では、免疫細胞は、樹状細胞である。

【0285】

本開示の免疫細胞を、一部の実施形態では、抗原結合受容体を発現するように遺伝子操作する。細胞は、操作された (外因性) 核酸を含有する場合に、「操作された」と判断される。本開示の操作された核酸を任意の公知の (例えば、従来の) 方法により細胞に導入することができる。例えば、操作された核酸を電気穿孔法 (例えば、Heiser W. C. Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology, TM. 2000; 130:117-134 を参照されたい)、化学物質 (例えば、リン酸カルシウムまたは脂質)、トランスフェクション (例えば、Lewis W. H., et al., Somatic Cell Gen

10

20

30

40

50

et. 1980 May; 6 (3) : 333-47、Chen C., et al., Mol Cell Biol. 1987 August; 7 (8) : 2745-2752を参照されたい)、組換えプラスミドを含有する細菌プロトプラストとの融合(例えば、Schaffner W. Proc Natl Acad Sci USA. 1980 April; 77 (4) : 2163-7を参照されたい)、細胞の核への精製DNAの直接的な微量注入(例えば、Capecchi M. R. Cell. 1980 November; 22 (2 Pt 2) : 479-88を参照されたい)、またはレトロウイルスのトランスダクションにより細胞に導入することができる。

【0286】

本開示の一部の態様は、「養子細胞」アプローチを提供し、これは、がんを有する対象から免疫細胞(例えば、T細胞)を単離すること、その免疫細胞を(例えば、キメラ抗原受容体などの抗原結合受容体を発現するように)遺伝子操作すること、細胞をエクスピボで拡大すること、次いで、その免疫細胞を対象に再導入することを伴う。この方法は、従来の遺伝子送達及びワクチン接種法により達成され得るであろう数と比べて、より多数の操作された免疫細胞を対象においてもたらす。一部の実施形態では、免疫細胞を対象から単離し、遺伝子改変せずにエクスピボで拡大し、次いで、対象に再導入する。

【0287】

本開示の免疫細胞は、本明細書において提供するとおり、外因的に送達された核酸によりコードされる抗原などの抗原に結合する受容体を含む。一部の実施形態では、白血球を、抗原に結合する受容体を発現するように改変する(例えば、遺伝子改変する)。受容体は、一部の実施形態では、天然に存在する抗原受容体(通常、免疫細胞上に発現される)、組換え抗原受容体(通常、免疫細胞上に発現されない)またはキメラ抗原受容体(CAR)であってよい。本開示に包含される天然に存在する抗原受容体及び組換え抗原受容体には、T細胞受容体、B細胞受容体、NK細胞受容体、NK T細胞受容体及び樹状細胞受容体が含まれる。「キメラ抗原受容体」は、腫瘍細胞が発現する抗原を認識し、それに結合するように操作されている人工免疫細胞受容体を指す。一般的に、CARはT細胞のために設計され、かつT細胞受容体(TcR)複合体のシグナル伝達ドメインと、抗原認識ドメイン(例えば、抗体の一本鎖断片(scFv))とのキメラである(その開示全体が参照により本明細書に援用されるEnblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26 (8) : 498-505)。

【0288】

一部の実施形態では、抗原結合受容体はキメラ抗原受容体(CAR)である。CARを発現するT細胞は、「CAR T細胞」と称される。「CAR T細胞受容体」は、一部の実施形態では、T細胞受容体(TcR)複合体のシグナル伝達ドメインと、抗原認識ドメイン(例えば、抗体の一本鎖断片(scFv))とを含む(その開示全体が参照により本明細書に援用されるEnblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26 (8) : 498-505)。

【0289】

CARには4つの世代が存在し、それらはそれぞれ、異なる構成要素を含有する。第1世代のCARは、抗体由来scFvを、ヒンジ及び膜貫通ドメインを介してT細胞受容体のCD3ゼータ(ゼータまたはz)細胞内シグナル伝達ドメインに結合する。第2世代CARは、共刺激性シグナルを供給するために追加のドメイン、例えば、CD28、4-1BB(41BB)、またはICOSを組み込まれている。第3世代CARは、TcR CD3-ゼータ鎖と融合した2つの共刺激性ドメインを含む。第三世代の共刺激性ドメインは、例えば、CD3z、CD27、CD28、4-1BB、ICOS、またはOX40の組み合わせを含み得る。一部の実施形態では、CARは一般に、共通して一本鎖可変フラグメント(scFv)に由来するエクストドメイン(例えば、CD3)、ヒンジ、膜貫通ドメイン、ならびにCD3Z及び/または共刺激性分子に由来する1つ(第1世代)、2つ(第2世代)、または3つ(第3世代)のシグナル伝達ドメインを有するエンドドメインを含有する(その開示全体が参照により本明細書に援用されるMaude et al.,

Blood. 2015; 125 (26) : 4017-4023、Kakarla and Gottschalk, Cancer J. 2014; 20 (2) : 151-155)。

【0290】

一部の実施形態では、キメラ抗原受容体 (CAR) は、第4世代CARとしても公知の、ユニバーサルサイトカイン媒介殺滅に再度方向付けられたT細胞 (T-cell re directed for universal cytokine killing、TRUCK) である。TRUCKは、標的組織、例えば、標的腫瘍組織において蓄積する、トランスジェニックサイトカインを産生及び放出するビヒクルとして使用されるCAR再度方向付けT細胞である。トランスジェニックサイトカインは、CARが標的に係合すると放出される。TRUCK細胞は、標的内に、様々な治療用サイトカインを沈着させ得る。これは、標的部位での治療薬の濃縮をもたらす、全身毒性を回避し得る。

10

【0291】

CARは典型的には、それらの機能的特性において異なる。T細胞受容体のCD3ゼータシグナル伝達ドメインは、係合すると、T細胞を活性化し、その増殖を誘導するが、アネルギー (末梢リンパ球トレランスの直接的な誘導をもたらす、身体の防御機構による反応の欠如) ももたらし得る。リンパ球は、それらが特異的抗原に应答できない場合、アネルギー性であると判断される。第2世代CARにおける共刺激性ドメインの付加は、改変T細胞の複製能及び存続を改善した。インビトロでは、CD28 CARまたは4-1BB CARに関して、同様の抗腫瘍効果が観察されているが、前臨床インビボ研究は、4-1BB CARが優れた増殖及び／または存続をもたらすことを示唆している。治験は、これらの第2世代CARが両方とも、インビボで実質的なT細胞の増殖を誘導し得ることを示唆しているが、4-1BB共刺激性ドメインを含有するCARは、より長期にわたって存続するようである。第3世代CARは、効能を増強するために複数のシグナル伝達ドメイン (共刺激性) を組み合わせる。第4世代CARは加えて、T細胞応答を調節するように、CAR T細胞により放出されるトランスジェニックサイトカインのための構造的または誘導性発現カセットで改変されている。例えば、その開示全体が参照により本明細書に援用されるEnblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26 (8) : 498-505、Chmielewski and Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015; 15 (8) : 1145-1154を参照されたい。

20

30

【0292】

一部の実施形態では、実例的免疫治療薬は第1世代キメラ抗原受容体CARである。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体は第3世代CARである。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体は第2世代CARである。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体は第3世代CARである。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体は、第4世代CARまたはユニバーサルサイトカイン媒介殺滅に再度方向付けられたT細胞 (TRUCK) である。

【0293】

一部の実施形態では、キメラ抗原受容体 (CAR) は、抗原結合ドメインを含む細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞質ドメインを含む。一部の実施形態では、CARは完全ヒト型である。一部の実施形態では、CARの抗原結合ドメインは、1つまたは複数の抗原について特異的である。一部の実施形態では、「スペーサー」ドメインまたは「ヒンジ」ドメインを、CARの細胞外ドメイン (抗原結合ドメインを含む) と、膜貫通ドメインとの間、またはCARの細胞質ドメインと、膜貫通ドメインとの間に配置する。「スペーサードメイン」は、膜貫通ドメインを、ポリペプチド鎖内の細胞外ドメイン及び／または細胞質ドメインに連結するように機能する、任意のオリゴペプチドまたはポリペプチドを指す。「ヒンジドメイン」は、CARもしくはそのドメインに可撓性をもたらすか、またはCARもしくはそのドメインの立体障害を防止するように機能する、任意のオリゴペプチドまたはポリペプチドを指す。一部の実施形態では、スペーサードメインまたはヒンジドメインは、最大で300のアミノ酸 (例えば、10~100アミノ酸、または5~20アミノ酸) を含み得る。一部の実施形態では、1つまたは複数のスペーサードメイン

40

50

(複数可)を、CARの他の領域内に含めることもできる。

【0294】

一部の実施形態では、本開示のCARは、腫瘍抗原に特異的な一本鎖Fv (scFv)などの抗原結合ドメインを含む。結合ドメインの選択は、標的細胞の表面を規定するリガンドの種類及び数に依存する。例えば、抗原結合ドメインは、がんまたは自己免疫疾患などの特定の疾患状態と関連する標的細胞上の細胞表面マーカーとして作用するリガンドを認識するように選択することができる。したがって、本開示のCAR内の抗原結合ドメインのリガンドとして作用し得る細胞表面マーカーの例には、がん細胞及び／または罹患細胞の他の形態と関連する細胞表面マーカーが含まれる。一部の実施形態では、本明細書で提供されるとおり、操作された核酸によりコードされる、腫瘍細胞上の抗原に特異的に結合する所望の抗原結合ドメインを操作することにより、目的の腫瘍抗原を標的とするように、CARを操作する。

10

【0295】

標的またはエпитープに「特異的に結合する」抗原結合ドメイン (例えば、scFv) とは、当技術分野で理解されている用語であり、そのような特異的結合を決定する方法も当技術分野では公知である。分子は、特定の標的抗原と、代替の標的と反応または会合する場合よりも、頻繁に、急速に、長い持続期間で、及び／または大きな親和性で反応または会合する場合に、「特異的結合」を提示するという。第1の標的抗原に特異的に結合する抗原結合ドメイン (例えば、scFv) は、第2の標的抗原に特異的に結合してもよいし、または特異的に結合しなくてもよい。したがって、「特異的結合」は、排他的な結合を必ずしも必要としない (これを含み得る)。

20

【0296】

一部の実施形態では、CARを発現する免疫細胞を、複数の標的または抗原を認識するように遺伝子改変し、これにより、腫瘍細胞上の固有の標的または抗原発現パターンの認識を可能とする。複数の標的に結合し得るCARの例には、完全な免疫細胞の活性化を、複数の抗原を発現する腫瘍に限定する「スプリットシグナルCAR」、2つのscFvを有するエクストドメインを含有する「タンデムCAR」(TanCAR)、及びタグ付きモノクローナル抗体 (Mab) と共にインキュベートされた腫瘍細胞を認識するように、アビジンまたはイソチオシアン酸フルオレセイン (FITC) 特異的scFvを組み込む「ユニバーサル外部ドメインCAR」が含まれる。

30

【0297】

CARは、2つの別個の抗原を認識する (2つの別個の抗原認識ドメインを有する) 場合に、「二重特異性」と考えられる。一部の実施形態では、二重特異性CARは、単一のトランスジェニック受容体上にタンデムで存在する2つの別個の抗原認識ドメインから構成される (TanCARと称される。例えば、全体が参照により本明細書に援用される Grada Z et al. Molecular Therapy Nucleic Acids 2013; 2: e105 を参照されたい)。したがって、一部の実施形態では、方法は、式I'の化合物と、抗原をコードする操作された核酸である免疫治療薬とを含む組み合わせを腫瘍に送達すること、または自己抗原の発現を誘導する操作された核酸を腫瘍に送達すること、及び2つの抗原に結合し、抗原のうちの一方が操作された核酸によりコードされる二重特異性CARを発現する免疫細胞を腫瘍に送達することを含む。

40

【0298】

一部の実施形態では、CARは、例えば、腫瘍外の毒性を回避するために使用され得る抗原特異的阻害性CAR (iCAR) (その全体が参照により本明細書に援用される、2013年12月11日にオンラインで公表された Fedorov, V D et al. Sci. Transl. Med.) である。iCARは、例えば、腫瘍外の標的発現から生じ得る非特異的免疫抑制を遮断するために、抗原特異的阻害性受容体を含有する。iCARは、例えば、阻害性分子であるCTLA-4またはPD-1に基づき得る。一部の実施形態では、これらのiCARは、それらの内因性T細胞受容体または活性化CARのいずれかにより活性化されるT細胞からのT細胞応答を遮断する。一部の実施形態では、この

50

阻害効果は一過性である。

【0299】

一部の実施形態では、CARを、免疫細胞を対象から取り除き、それらが抗原、例えば、腫瘍特異的抗原に特異的な受容体を発現するように改変する養子細胞移入において使用することができる。次いで、がん細胞を認識し、死滅させ得る改変免疫細胞を、対象に再導入する（それぞれ全体が参照により本明細書に援用されるPule, et al., Cytotherapy. 2003; 5 (3): 211-226、Maude et al., Blood. 2015; 125 (26): 4017-4023）。

【0300】

本開示の他の態様では、本発明のワクチン中の腫瘍抗原構成要素は、任意の天然または合成腫瘍関連タンパク質もしくはペプチドまたは腫瘍関連タンパク質及び／またはペプチドもしくは糖タンパク質もしくはグリコペプチドの組み合わせである。さらにまだ他の態様では、抗原構成要素は、特定の種類のがんを有する多くのまたは大部分の患者に対して患者特異的であるか、または共通であってよい。一態様では、抗原構成成分は、処置を受ける患者から取り出された腫瘍組織に由来する細胞溶解産物からなる。別の態様では、溶解産物を操作するか、腫瘍組織に由来するエキソソームから合成することができる。また別の態様では、抗原構成要素は、1つまたは複数の非血縁個体から、または腫瘍細胞系から抽出された腫瘍組織に由来する細胞溶解産物からなる。

【0301】

様々な実施形態で、実例的免疫治療薬は、式I'の化合物と組み合わせて使用するための1種または複数のがんワクチンを含む。ワクチンの腫瘍関連抗原構成要素は、様々な周知の技術のいずれにより作製されていてもよい。個々のタンパク質構成要素については、抗原タンパク質を、高圧液体クロマトグラフィーもしくはアフィニティークロマトグラフィーなどの標準的なクロマトグラフィー手段により腫瘍組織または腫瘍細胞系から単離するか、または別法では、標準的な組換えDNA技術により、E. coli、酵母または植物などの適切な発現系において合成する。次いで、腫瘍関連抗原タンパク質を標準的なクロマトグラフィー手段により、発現系から精製する。ペプチド抗原構成要素の場合には、これらを一般的に、標準的な自動合成により調製する。タンパク質及びペプチドをアミノ酸、脂質及び他の作用物質の添加により改変して、ワクチンの送達系（多重ラメラリポソームなど）への組み込みを改善することができる。患者自身の腫瘍、または他の個体からの腫瘍、または細胞系に由来する腫瘍関連抗原構成要素では、腫瘍組織、または腫瘍組織に由来する単一細胞懸濁液を典型的に、適切なバッファー中で均質化する。ホモジネートを遠心などにより分画して、細胞膜または可溶性物質などの特定の細胞成分を単離することもできる。腫瘍物質をそのまま使用することもできるし、または低濃度の界面活性剤などの適切な作用物質を含有するバッファーを使用して、腫瘍関連抗原をワクチンに組み込むために抽出することができる。腫瘍組織、腫瘍細胞、及び腫瘍細胞膜から抗原タンパク質を抽出するための適切な界面活性剤の例は、ジヘプタノイルホスファチジルコリンである。腫瘍組織または腫瘍細胞に由来するエキソソームは、患者に対して自己または異種であるかに関わらず、ワクチンに組み込むための抗原構成要素のために、または腫瘍関連抗原を抽出するための出発物質として使用することができる。

【0302】

本開示の一部の実施形態では、がんワクチンは、少なくとも1種の腫瘍関連抗原、少なくとも1種の免疫刺激薬、及び任意選択で、少なくとも1種の細胞ベースの免疫治療薬を含む。一部の実施形態では、本開示のがんワクチン中の免疫刺激薬成分は、治療用がんワクチンの有効性を増強して、患者においてがん細胞に対する体液性及び細胞性免疫応答を誘導する能力を有する、任意の生体応答修飾物質（BRM）である。一態様によれば、免疫刺激薬は、サイトカインまたはサイトカインの組み合わせである。そのようなサイトカインの例には、IFN-γなどのインターフェロン、IL-2、IL-15及びIL-23などのインターロイキン、M-CSF及びGM-CSFなどのコロニー刺激因子、ならびに腫瘍壊死因子が含まれる。別の態様によれば、開示のがんワクチンの免疫刺激薬

成分には、免疫刺激性サイトカインを伴うか、または伴わない1種または複数のアジュバント型免疫刺激薬、例えば、APC T o l l 様受容体アゴニストまたは共刺激性／細胞接着膜タンパク質が含まれる。T o l l 様受容体アゴニストの例には、リピドA及びC p G、ならびにC D 8 0、C D 8 6、及びI C A M - 1などの共刺激性／接着タンパク質が含まれる。

【0303】

一部の実施形態では、免疫刺激薬は、I F N - ガンマ (I F N - γ)、I L - 2、I L - 1 5、I L - 2 3、M - C S F、G M - C S F、腫瘍壊死因子、リピドA、C p G、C D 8 0、C D 8 6、及びI C A M - 1、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される。他の態様によれば、細胞ベースの免疫治療薬は、樹状細胞、腫瘍浸潤性Tリンパ球、患者の腫瘍型に方向付けられたキメラ抗原受容体改変Tエフェクター細胞、Bリンパ球、ナチュラルキラー細胞、骨髄細胞、及び患者の免疫系の任意の他の細胞、またはその組み合わせからなる群から選択される。一態様では、がんワクチン免疫刺激薬は、1種もしくは複数のサイトカイン、例えば、インターロイキン2 (I L - 2)、G M - C S F、M - C S F、及びインターフェロナーガンマ (I F N - γ)、1種もしくは複数のT o l l 様受容体アゴニスト及び／またはアジュバント、例えば、モノホスホリルリピドA、リピドA、ムラミルジペプチド (M D P) リピドコンジュゲート及び二本鎖RNA、または1種もしくは複数の共刺激性膜タンパク質及び／または細胞接着タンパク質、例えば、C D 8 0、C D 8 6及びI C A M - 1、あるいは上記の任意の組み合わせを含む。一態様では、がんワクチンは、インターロイキン2 (I L - 2)、G M - C S F、M - C S F、及びインターフェロナーガンマ (I F N - γ) からなる群から選択されるサイトカインである免疫刺激薬を含む。別の態様では、がんワクチンは、モノホスホリルリピドA、リピドA、及びムラミルジペプチド (M D P) 脂質コンジュゲート及び二本鎖RNAからなる群から選択されるT o l l 様受容体アゴニスト及び／またはアジュバントである免疫刺激薬を含む。また別の態様では、がんワクチンは、C D 8 0、C D 8 6、及びI C A M - 1 からなる群から選択される共刺激性膜タンパク質及び／または細胞接着タンパク質である免疫刺激薬を含む。

【0304】

様々な実施形態で、免疫治療薬は、本発明による融合タンパク質を構築するために潜在的に使用することができる任意の腫瘍抗原、特に、次のもの：(a) 例えば、黒色腫、肺、頭頸部、N S C L C、乳房、胃腸、及び膀胱腫瘍に対処するために使用することができる、N Y - E S O - 1、S S X 2、S C P 1、さらには、R A G E、B A G E、G A G E及びM A G Eファミリーポリペプチド、例えば、G A G E - 1、G A G E - 2、M A G E - 1 M A G E - 2、M A G E - 3、M A G E - 4、M A G E - 5、M A G E - 6、及びM A G E - 1 2を含む精巣癌抗原、(b) 様々な固形腫瘍、例えば、結腸直腸、肺、頭頸部癌と関連するp 5 3；例えば、黒色腫、膵臓癌及び結腸直腸癌と関連するp 2 1 / R a s；例えば、黒色腫と関連するC D K 4；例えば、黒色腫と関連するM U M 1；例えば、頭頸部癌と関連するカスパーゼ- 8；例えば、膀胱癌と関連するC I A 0 2 0 5；例えば、黒色腫と関連するH L A - A 2 - R 1 7 0 1、ベータカテニン；例えば、T細胞非ホジキンリンパ腫と関連するT C R；例えば、慢性骨髄性白血病と関連するB C R - a b l；トリオースリン酸イソメラーゼ；K I A 0 2 0 5；C D C - 2 7、及びL D L R - F U Tを含む変異抗原、(c) 例えば、結腸直腸癌と関連するガレクチン4；例えば、ホジキン病と関連するガレクチン9；例えば、慢性骨髄性白血病と関連するプロテインナーゼ3；例えば、様々な白血病と関連するW T 1；例えば、腎臓癌と関連する炭酸脱水酵素；例えば、肺癌と関連するアルドラーゼA；例えば、黒色腫と関連するP R A M E；例えば、乳房、結腸、肺及び卵巣癌と関連するH E R - 2 / n e u；例えば、肝細胞癌と関連するマンマグロビン、アルファフェトプロテイン；例えば、結腸直腸癌と関連するK S A；例えば、膵臓及び胃癌と関連するガストリン；例えば、乳房及び卵巣癌と関連するテロメラーゼ触媒タンパク質、M U C - 1；例えば、腎細胞癌と関連するG - 2 5 0；例えば、乳房、結腸癌と関連するp 5 3；ならびに例えば、乳癌、肺癌、及び結腸直腸癌などの消化管

の癌と関連するがん胎児性抗原を含む過剰発現抗原、(d) MART-1/Melan Aなどのメラノーマメラノサイト分化抗原；gp100；MC1R；メラノサイト刺激ホルモン受容体；チロシナーゼ；例えば、黒色腫と関連するチロシナーゼ関連タンパク質-1/TRP1及びチロシナーゼ関連タンパク質-2/TRP2を含む共通抗原、(e) 例えば、前立腺癌と関連するPAP、PSA、PSMA、PSH-P1、PSM-P1、PSM-P2を含む前立腺関連抗原、(f) 骨髄腫及びB細胞リンパ腫と関連する免疫グロブリンイデオタイプを組み込んでいるがんワクチンを含み得る。ある特定の実施形態では、1種または複数のTAAは、pi5、Hom/Mel-40、H-Ras、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、エプスタイン-バーウイルス抗原、EBNA、E6及びE7を含むヒトパピローマウイルス(HPV)抗原、B及びC型肝炎ウイルス抗原、ヒトT細胞リンパトロピックウイルス抗原、TSP-180、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、mn-23H1、TAG-72-4、CA19-9、CA72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、pi6、TAGE、PSCA、CT7、43-9F、5T4、791Tgp72、ベータ-HCG、BCA225、BTAA、CA125、CA15-3(CA27.29\BCAA)、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、Ga733(EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90(Mac-2結合タンパク質/シクロフィリンC関連タンパク質)、TAA16、TAG72、TLP、TPSまたはそれらの任意の組み合わせから選択され得る。

【0305】

一部の実施形態では、式I'の化合物と組み合わせて使用するための本開示のがんワクチンは、次のヒトタンパク質：TCTN1(配列番号1、遺伝子ID：ENSG00000204852)、TCTN2(配列番号2、遺伝子ID：ENSG00000168778)、TCTN3(配列番号3、遺伝子ID：ENSG00000119977)、HIGD2A(配列番号4、遺伝子ID：ENSG00000146066)、HIGD2B(配列番号5、遺伝子ID：ENSG00000175202)、C4ORF32(配列番号6、遺伝子ID：ENSG00000174749)、FAM62A(E-SYT1、配列番号7、遺伝子ID：ENSG00000139641)、COLEC11(配列番号8、遺伝子ID：ENSG00000118004)、FSTL5(配列番号9、遺伝子ID：ENSG00000168843)、FAM82A2(配列番号10、遺伝子ID：ENSG00000137824)、SCARA5(配列番号11、遺伝子ID：ENSG00000168079)、VSTM1(配列番号12、遺伝子ID：ENSG00000189068)、RNF5(配列番号13、遺伝子ID：ENSG00000183574)、UNQ6126(配列番号14、遺伝子ID：gi|169216088)、DPY19L3(配列番号15、遺伝子ID：ENSG00000178904)、SLC39A10(配列番号16、遺伝子ID：ENSG00000196950)、GPR107(配列番号17、遺伝子ID：ENSG00000148358)、COL20A1(配列番号18、遺伝子ID：ENSG00000101203)、GLT25D2(配列番号19、遺伝子ID：ENSG00000198756)、SYTL3(配列番号20、遺伝子ID：ENSG00000164674)、DENND1B(配列番号21、遺伝子ID：ENSG00000162701)、C6orf98(配列番号22、遺伝子ID：EG:387079)、FAM69B(配列番号23、遺伝子ID：ENSG00000165716)、EMID1(配列番号24、遺伝子ID：OTTHUMG00000030824)、KLRG2(配列番号25、遺伝子ID：ENSG00000188883)、ERMP1(配列番号26、遺伝子ID：ENSG00000099219)、VMO1(配列番号27、遺伝子ID：ENSG00000182853)、C9orf46(配列番号28、遺伝子ID：ENSG00000107020)、F1137107(配列番号29、遺伝子ID：ENSG00000177990)、Y

10

20

30

40

50

IPF2（配列番号30、遺伝子ID：ENSG00000130733）、TRYX3（配列番号31、PRSS58、ENSG00000258223.2）、C14orf135（配列番号32、遺伝子ID：ENSG00000126773）、ANGPTL7（配列番号33、遺伝子ID：ENSG00000171819）、TPCN2（配列番号34、遺伝子ID：ENSG00000162341）、C18orf19（配列番号35、遺伝子ID：ENSG00000177150）、OLFML1（配列番号36、遺伝子ID：ENSG00000183801）、LYPD4（配列番号37、遺伝子ID：ENSG00000101203）、MEGF8（配列番号38、遺伝子ID：ENSG00000105429）、F1142986（配列番号39、遺伝子ID：ENSG00000196460）、SLC46A1（配列番号40、遺伝子ID：ENSG00000076351）、FAM180A（配列番号41、遺伝子ID：ENSG00000189320）、CRISP-3（配列番号42、遺伝子ID：ENSG00000096006）、またはその組み合わせのうちの1つのアミノ酸配列全体、その一部、または特異的免疫原性エピトープを含む腫瘍抗原を含むことができる。これらの腫瘍抗原は、WO2010/086162、WO2010/086163、WO2011/051278、WO2011/051276、WO2011/051277、WO2011/051280、WO2011/051271、WO2011/135068、WO2014/198919において開示されており、それらの内容全体が参照により本明細書に援用される。

【0306】

様々な実施形態で、実例的な免疫治療薬は、がんワクチンを合成するために有用な上述のがん抗原のうちの任意の1種または複数をコードするように操作可能なmRNAを含んでよい。一部の実例的な実施形態では、mRNAベースのがんワクチンは、次の特性のうちの1つまたは複数を有してよい：a）各がん抗原をコードするmRNAが切断感受性部位により点在している、b）各がん抗原をコードするmRNAが、リンカーなしで相互に直接結合している、c）各がん抗原をコードするmRNAが、単一のヌクレオチドリンカーで相互に結合している、d）各がん抗原が20～40のアミノ酸を含み、かつ中央に位置するSNP変異を含む、e）がん抗原の少なくとも40%が、対象からのクラスI MHC分子についてきわめて高い親和性を有する、f）がん抗原の少なくとも40%が、対象からのクラスII MHC分子についてきわめて高い親和性を有する、g）がん抗原の少なくとも40%が、HLA-A、HLA-B及び／またはDRB1についてIC>500 nMの予測結合親和性を有する、h）mRNAが、1～15のがん抗原をコードする、i）がん抗原の10～60%が、クラスI MHCについて結合親和性を有し、かつがん抗原の10～60%が、クラスII MHCについて結合親和性を有する、及び／またはj）がん抗原をコードするmRNAが、がん抗原が疑似エピトープを最小にするように順序付けられるように配置されている。

【0307】

様々な実施形態で、本明細書に開示のとおり式I'の化合物及びがんワクチン免疫治療薬を含む組み合わせを、対象においてがん抗原に対する免疫応答を誘導するために使用することができる。この方法は、同じ組成物または、同時に投与されるか、または連続して投与される別の組成物のいずれかでの式I'の化合物の投与と組み合わせ、対象に、少なくとも1つの抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片をコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドを含むRNAワクチンを投与して、それにより、対象において、抗原ポリペプチドまたはその免疫原性断片に特異的な免疫応答を誘導することを伴い、その際、対象における抗抗原ポリペプチド抗体力価は、予防的に有効な用量の、がんに対する従来のワクチンをワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体力価と比べて、ワクチン接種後に増加する。「抗抗原ポリペプチド抗体」は、抗原ポリペプチドに特異的に結合する血清抗体である。

【0308】

予防上有効な用量は、臨床的に許容されるレベルでがんの進行を予防する治療上有効な

10

20

30

40

50

用量である。一部の実施形態では、治療上有効な用量は、ワクチンのための添付文書に記載の用量である。本明細書で使用する場合の従来のワクチンとは、本発明のmRNAワクチン以外のワクチンを指す。例えば、従来のワクチンには、限定されないが、生菌微生物ワクチン、死菌微生物ワクチン、サブユニットワクチン、タンパク質抗原ワクチン、DNAワクチンなどが含まれる。例示的な実施形態では、従来のワクチンは、規制当局の承認を得ている、及び／または国の薬物規制機関、例えば、米国では食品医薬品局（FDA）または欧州医薬品庁（EMA）により登録されているワクチンである。

【0309】

一部の実施形態では、対象における抗抗原ポリペプチド抗体力価は、ワクチン接種後に、予防上有効な用量の、がんに対する従来のワクチンをワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体力価と比べて、1 log から10 log 上昇する。一部の実施形態では、対象における抗抗原ポリペプチド抗体力価が、ワクチン接種後に、予防上有効な用量の、がんに対する従来のワクチンをワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体力価と比べて、1 log 上昇する。一部の実施形態では、対象における抗抗原ポリペプチド抗体力価は、ワクチン接種後に、予防上有効な用量の、がんに対する従来のワクチンをワクチン接種された対象における抗抗原ポリペプチド抗体力価と比べて、2 log 上昇する。

【0310】

本発明の態様は、第1の抗原ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つまたは複数のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンであって、そのRNAポリヌクレオチドが、受容者にインビボ投与するための製剤中に存在し、第1の抗原について抗体保有率の判定基準よりも優れた抗体力価を、許容されるパーセンテージのヒト対象でもたらす、該核酸ワクチンを提供する。一部の実施形態では、本発明のmRNAワクチンにより生じる抗体力価は、中和抗体力価である。一部の実施形態では、中和抗体力価は、タンパク質ワクチンよりも高い。他の実施形態では、本発明のmRNAワクチンにより生じる中和抗体力価は、アジュバント添加タンパク質ワクチンよりも高い。また他の実施形態では、本発明のmRNAワクチンにより生じる中和抗体力価は、1,000～10,000、1,200～10,000、1,400～10,000、1,500～10,000、1,000～5,000、1,000～4,000、1,800～10,000、2000～10,000、2,000～5,000、2,000～3,000、2,000～4,000、3,000～5,000、3,000～4,000、または2,000～2,500である。中和力価は典型的には、プラーク数の50%低下を達成するために必要とされる最大血清希釈度として表される。

【0311】

好ましい態様では、本開示のRNAワクチン免疫治療薬（例えば、mRNAワクチン）は、ワクチン接種された対象の血液または血清において予防上及び／または治療上有効なレベル、濃度及び／または力価の抗原特異的抗体をもたらす。本明細書で定義するとおり、抗体力価という用語は、対象、例えば、ヒト対象において産生される抗原特異的抗体の量を指す。例示的な実施形態では、抗体力価は、陽性の結果をまだ示す最高希釈度（系列希釈法で）の逆数として表される。例示的な実施形態では、抗体力価を、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）により決定または測定する。例示的な実施形態では、抗体力価を中和アッセイにより、例えば、微量中和アッセイにより決定または測定する。ある特定の態様では、抗体力価測定値は、1:40、1:100などの比として表される。

【0312】

本発明の例示的な実施形態では、有効なワクチンは、1:40超、1:100超、1:400超、1:1000超、1:2000超、1:3000超、1:4000超、1:5000超、1:6000超、1:7500超、1:10000超の抗体力価をもたらす。例示的な実施形態では、抗体力価は、ワクチン接種後10日までに、ワクチン接種後20日までに、ワクチン接種後30日までに、ワクチン接種後40日までに、またはワクチン接種後50日以上で生じる、または達成される。例示的な実施形態では、その力価は、単回

用量のワクチンが対象に投与された後に生じる、または達成される。他の実施形態では、その力価は、多回投与後に、例えば、第1及び第2の投与（例えば、ブースター投与量）後に生じる、または達成される。本発明の例示的な態様では、抗原特異的抗体を g/mL の単位で測定するか、または IU/L （1リットルあたりの国際単位）または mIU/mL （1 mL あたりのミリ国際単位）の単位で測定する。本発明の例示的な実施形態では、有効なワクチンは、 $>0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $>0.1 \mu\text{g/mL}$ 、 $>0.2 \mu\text{g/mL}$ 、 $>0.35 \mu\text{g/mL}$ 、 $>0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $>1 \mu\text{g/mL}$ 、 $>2 \mu\text{g/mL}$ 、 $>5 \mu\text{g/mL}$ または $>10 \mu\text{g/mL}$ をもたらす。本発明の例示的な実施形態では、有効なワクチンは、 $>10 \text{mIU/mL}$ 、 $>20 \text{mIU/mL}$ 、 $>50 \text{mIU/mL}$ 、 $>100 \text{mIU/mL}$ 、 $>200 \text{mIU/mL}$ 、 $>500 \text{mIU/mL}$ または $>1000 \text{mIU/mL}$ をもたらす。例示的な実施形態では、抗体レベルまたは濃度は、ワクチン接種後10日までに、ワクチン接種後20日までに、ワクチン接種後30日までに、ワクチン接種後40日までに、またはワクチン接種後50日以上で生じる、または達成される。例示的な実施形態では、そのレベルまたは濃度は、単回用量のワクチンが対象に投与された後に生じる、または達成される。他の実施形態では、そのレベルまたは濃度は、多回投与後に、例えば、第1及び第2の投与（例えば、ブースター投与量）後に生じる、または達成される。例示的な実施形態では、抗体レベルまたは濃度を酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）により決定または測定する。例示的な実施形態では、抗体レベルまたは濃度を中和アッセイにより、例えば、微量中和アッセイにより決定または測定する。第1の抗原ポリペプチドまたは鎖状ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つまたは複数のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンであって、そのRNAポリヌクレオチドが、受容者にインビボ投与するための製剤中に存在して、安定化要素を有するかまたはアジュバントと共に製剤化されていて第1の抗原ポリペプチドをコードするmRNAワクチンにより誘発される抗体力価よりも長く持続する高い抗体力価を誘発する、該核酸ワクチンも提供する。一部の実施形態では、該RNAポリヌクレオチドを、単回投与の1週間以内に中和抗体を生成するように製剤化する。一部の実施形態では、アジュバントは陽イオン性ペプチド及び免疫刺激性核酸から選択される。一部の実施形態では陽イオン性ペプチドは、プロタミンである。

【0313】

少なくとも1つの化学的改変を含む、または任意選択でヌクレオチド改変を含まず、第1の抗原ポリペプチドまたは鎖状ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つまたは複数のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを含む免疫治療薬であって、そのRNAポリヌクレオチドが、受容者にインビボ投与するための製剤中に存在して、受容者における抗原発現のレベルが、安定化要素を有するかまたはアジュバントと共に製剤化されていて第1の抗原ポリペプチドをコードするmRNAワクチンにより生じる抗原発現のレベルを有意に超えるようになっている、該免疫治療薬。

【0314】

他の態様は、少なくとも1つの化学的改変を含む、または任意選択でヌクレオチド改変を含まず、第1の抗原ポリペプチドまたは鎖状ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つまたは複数のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンであって、そのワクチンが、非改変mRNAワクチンが同等の抗体力価をもたらすために必要とされるよりも少なくとも10倍少ないRNAポリヌクレオチドを有する、該核酸ワクチンを提供する。一部の実施形態では、該RNAポリヌクレオチドは、25～100マイクログラムの投薬量で存在する。

【0315】

本発明の態様はまた、少なくとも1つの化学的改変を含む、または任意選択でヌクレオチド改変を含まず、第1の抗原ポリペプチドまたは鎖状ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つまたは複数のRNAポリヌクレオチド $10 \mu\text{g} \sim 400 \mu\text{g}$ と、薬学的に許容される担体または添加剤を含み、ヒト対象に送達するために製剤化されたワクチン使用単位を提供する。一部の実施形態では、該ワクチンはさらに、

陽イオン性脂質ナノ粒子を含む。

【0316】

本発明の態様は、個体または個体集団において腫瘍に対する抗原記憶を作成、維持または回復する方法であって、該個体または個体集団に、(a) 少なくとも1つの化学改変を含む、または任意選択によりヌクレオチド改変を含まず、かつ2つ以上のコドン最適化オープンリーディングフレームを含み、そのオープンリーディングフレームが一連の参照抗原ポリペプチドをコードする、少なくとも1つのRNAポリヌクレオチド、及び(b) 任意選択で、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む抗原記憶ブースター核酸ワクチンを投与することを含む、該方法を提供する。一部の実施形態では、ワクチンを、筋肉内投与、皮内投与及び皮下投与からなる群から選択される経路を介して個体に投与する。一部の実施形態では、投与ステップは、対象の筋肉組織を、組成物の注射に適した装置と接触させることを含む。一部の実施形態では、投与ステップは、電気穿孔法と組み合わせて、対象の筋肉組織を、組成物の注射に適した装置と接触させることを含む。

10

【0317】

本発明の態様は、対象にワクチン接種を行う方法であって、その対象に、有効量で第1の抗原ポリペプチドまたは鎖状ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する1つまたは複数のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンの $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ ~ $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ の単回投薬量を投与して、対象にワクチン接種を行うことを含む、該方法を提供する。

【0318】

他の態様は、少なくとも1つの化学改変を含むオープンリーディングフレームを有し、そのオープンリーディングフレームが第1の抗原ポリペプチドまたは鎖状ポリペプチドをコードする1つまたは複数のRNAポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンであって、非改変型mRNAワクチンが同等の抗体力価をもたらすために必要とされるよりも少なくとも10倍少ないRNAポリヌクレオチドを有する、該核酸ワクチンを提供する。一部の実施形態では、RNAポリヌクレオチドは、25~100マイクログラムの投薬量で存在する。

20

【0319】

一部の実施形態では、実例的な免疫治療薬は、式I'の化合物と組み合わせて投与することができる1種または複数の干渉RNAを含み得る。本明細書で使用する場合の「RNA干渉薬」は、RNA干渉(RNAi)により標的バイオマーカー遺伝子の発現に干渉する、またはそれを阻害する任意の作用物質と定義される。そのようなRNA干渉薬には、限定されないが、本発明の標的バイオマーカー遺伝子と同種のRNA分子を含む核酸分子、またはその断片、短干渉RNA(siRNA)、及びRNA干渉(RNAi)により標的バイオマーカー核酸の発現に干渉する、またはそれを阻害する小分子が含まれる。本明細書では「小分子干渉RNA」とも称される「短干渉RNA」(siRNA)は、例えばRNAiにより標的バイオマーカー核酸の発現を阻害するように機能する作用物質と定義される。siRNAは、化学的に合成することもできるし、インビトロでの転写により生成することもできるし、または宿主細胞内で生成することもできる。一実施形態では、siRNAは、約15~約40ヌクレオチド長、好ましくは約15~約28ヌクレオチド、より好ましくは約19~約25ヌクレオチド長、及びより好ましくは約19、20、21、または22ヌクレオチド長の二本鎖RNA(dsRNA)分子であり、かつ各鎖上に、約0、1、2、3、4、または5ヌクレオチドの長さを有する3'及び/または5'オーバーハングを含む。オーバーハングの長さは、2本の鎖の間で無関係であり、すなわち、一方の鎖上のオーバーハングの長さは、第2の鎖上のオーバーハングの長さに依存しない。好ましくは、siRNAは、標的メッセンジャーRNA(mRNA)の分解または特異的転写後遺伝子サイレンシング(PTGS)により、RNA干渉を促進することができる。

30

【0320】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50以上のヌクレオチド長さであってよい。アンチセンス核酸は、当技術分野で公知の手順を使用する化学合成及び酵素ライゲーション反応を使用して

40

50

構築することができる。例えば、アンチセンス核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド）は、天然に存在するヌクレオチド、または分子の生物学的安定性を増大させるか、もしくはアンチセンスとセンス核酸との間に形成される二本鎖の物理的安定性を増大させるように設計された様々に改変されたヌクレオチドを使用して化学合成することができ、例えば、ホスホロチオアート誘導体及びアクリジン置換ヌクレオチドを使用することができる。アンチセンス核酸を生成するために使用することができる改変ヌクレオチドの例には、5-フルオロウラシル、5-ブロモウラシル、5-クロロウラシル、5-ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4-アセチルシトシン、5-（カルボキシヒドロキシルメチル）ウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、ベータ-D-ガラクトシルキューオシン（galactosylqueosine）、イノシン、N6-イソペンテニルアデニン、1-メチルグアニン、1-メチルイノシン、2,2-ジメチルグアニン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、3-メチルシトシン、5-メチルシトシン、N6-アデニン、7-メチルグアニン、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、ベータ-D-マンノシルキューオシン、5'-メトキシカルボキシメチルウラシル、5-メトキシウラシル、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸（v）、ウィブトキソシン（wybutoxosine）、シュードウラシル、ケイオシン、2-チオシトシン、5-メチル-2-チオウラシル、2-チオウラシル、4-チオウラシル、5-メチルウラシル、ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル-5-オキシ酢酸（v）、5-メチル-2-チオウラシル、3-（3-アミノ-3-N-2-カルボキシプロピル）ウラシル、（acp3）w、及び2,6-ジアミノプリンが含まれる。別法では、アンチセンス核酸は、核酸がアンチセンス配向でサブクロニングされている発現ベクターを使用して生物学的に生成することができる（すなわち、この挿入された核酸から転写されたRNAは目的の標的核酸に対してアンチセンス配向にあり、以下のサブセクションでさらに記載する）。

【0321】

本発明のアンチセンス核酸分子は典型的には、対象に投与されるか、またはインサイチュで生成され、その結果、本発明の選択されたマーカーに対応するポリペプチドをコードする細胞mRNA及び／またはゲノムDNAとハイブリダイズするか、もしくはそれと結合し、それにより、例えば転写及び／または翻訳を阻害することによりマーカーの発現を阻害する。このハイブリダイゼーションは、安定な二本鎖を形成するための従来のヌクレオチド相補性によるものであってもよいし、または例えば、DNA二本鎖と結合するアンチセンス核酸分子の場合には、二重らせんの主溝における特異的相互作用を介するものであってもよい。本発明のアンチセンス核酸分子の投与経路の例には、組織部位における直接注射または血液もしくは骨髄関連体液へのアンチセンス核酸の注入が含まれる。別法では、アンチセンス核酸分子を、選択された細胞を標的とするように改変し、次いで、全身投与することもできる。例えば、全身投与では、アンチセンス分子を、例えば、そのアンチセンス核酸分子を細胞表面受容体または抗原と結合するペプチドまたは抗体と結合させることにより、選択された細胞表面上に発現される受容体または抗原と特異的に結合するように改変することができる。アンチセンス核酸分子を、本明細書に記載のベクターを使用して細胞に送達することもできる。アンチセンス分子の十分な細胞内濃度を達成するために、アンチセンス核酸分子が強力なpol IIまたはpol IIIプロモーターの制御下に置かれているベクター構築物が好ましい。

【0322】

対応するアンチセンスRNA分子を合成するために標的とすることができる抗原には、1種または複数の腫瘍に特異的な任意の抗原、例えば、がんワクチンに関して上記で例示した抗原が含まれる。

【0323】

一部の実施形態では、免疫治療薬及び式I'の化合物の組み合わせは、二重特異性抗体免疫治療薬を含み得る。二重特異性抗体は、第1の抗原結合部分及び細胞傷害性免疫細胞に

10

20

30

40

50

結合する第2の抗原結合部位を有するタンパク質構築物を含み得る。第1の抗原結合部位は、本発明の組み合わせで特異的に処置される腫瘍抗原に結合し得る。例えば、第1の抗原結合部分は、とりわけEGFR、HGFR、Her2、EPCAM、CD20、CD30、CD33、CD47、CD52、CD133、CEA、gpA33、ムチン、TAG-72、CIX、PSMA、葉酸結合タンパク質、GD2、GD3、GM2、VEGF、VEGFR、インテグリン $\alpha V \beta 3$ 、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ 、MUC1、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP及びテネイシンから選択される腫瘍抗原の非限定的例に結合し得る。一部の実施形態では、第1の抗原結合部分は、対応する非腫瘍細胞と比較して腫瘍細胞上に過剰発現されるタンパク質またはペプチドに対して特異性を有する。一部の実施形態では、第1の抗原結合部分は、対応する非腫瘍細胞と比較して腫瘍細胞上に過剰発現されるタンパク質に対して特異性を有する。本明細書で使用する場合の「対応する非腫瘍細胞」は、腫瘍細胞の起源と同じ細胞型である非腫瘍細胞を指す。そのようなタンパク質は、必ずしも腫瘍抗原と異なるとは限らないことに注意する。非限定的例には、多くの結腸、直腸、乳房、肺、膵臓及び消化管癌で過剰発現されるがん胎児性抗原（CEA）；乳房、卵巣、結腸、肺、前立腺及び子宮頸癌で頻繁に過剰発現されるヘレグリン受容体（HER-2、neuまたはc-erbB-2）；乳房、頭頸部、非小細胞肺及び前立腺の固形腫瘍を含む一連の固形腫瘍で高度に発現される上皮成長因子受容体（EGFR）；アシアロ糖タンパク質受容体；トランスフェリン受容体；肝細胞上に発現されるセルピン酵素複合体受容体；膵臓管状腺癌細胞上に過剰発現される線維芽細胞成長因子受容体（FGFR）；抗血管新生遺伝子治療では血管内皮成長因子受容体（VEGFR）；非粘液性卵巣癌の90%で選択的に過剰発現される葉酸受容体；細胞表面グリコカリックス；炭水化物受容体；ならびに多量体免疫グロブリン受容体が含まれる。

【0324】

第2の抗原結合性部分は、細胞傷害性免疫細胞（CIK細胞）の表面上に発現される抗原またはタンパク質またはポリペプチドに特異的に結合する任意の分子である。本開示で使用するために適した細胞傷害性免疫細胞の表面上に発現される例示的な非限定的抗原には、CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD11a、CD11b、CD14、CD16a、CD27、CD28、CD45、CD45RA、CD56、CD62L、Fc受容体、LFA、LFA-1、TCR $\alpha \beta$ 、CCR7、マクロファージ炎症性タンパク質1a、パーフォリン、PD-1、PD-L1、PD-L2、またはCTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGFB β 、TIM-3、SIRP α 、TIGIT、VISTA、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTLN2、CD27及びFasリガンドが含まれ得る。一部の実施形態では、第2の抗原結合部分は、細胞傷害性免疫細胞、例えば、CIK細胞のCD3に結合する。一部の実施形態では、第2の抗原結合部分は、細胞傷害性免疫細胞のCD56に結合する。一部の実施形態では、第2の抗原結合部分は、細胞傷害性免疫細胞のFc受容体に結合する。一部の実施形態では、二重特異性抗体のFc領域は、細胞傷害性免疫細胞のFc受容体に結合する。一部の実施形態では、第2の抗原結合部分は、細胞傷害性免疫細胞（例えば、CIK細胞）の表面上に発現される抗原に特異的に結合する任意の分子である。第2の抗原結合部分は、細胞傷害性免疫細胞上の抗原について特異的である。例示的な細胞傷害性免疫細胞には、限定されないが、CIK細胞、T細胞、CD8+T細胞、活性化T細胞、単球、ナチュラルキラー（NK）細胞、NK-T細胞、リンホカイン活性化キラー（LAK）細胞、マクロファージ、及び樹状細胞が含まれる。第2の抗原結合部分は、細胞傷害性免疫細胞の表面上に発現される抗原に特異的に結合する。本開示で調節するために適した細胞傷害性免疫細胞の表面上に発現される例示的な非限定的抗原には、CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD11a、CD11b、CD14、CD16a、CD27、CD28、CD45、CD45RA、CD56、CD62L、Fc受容体、LFA、LFA-1、TCR $\alpha \beta$ 、CCR7、マクロファージ炎症性タンパク質1a、パーフォリン、PD-1、PD-L1、PD-L

2、またはCTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF-β、TIM-3、SIRP-α、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTNL2、CD27及びFasリガンドが含まれる。他の実施形態では、二重特異性抗体調節因子は、共刺激性分子の活性化因子（例えば、OX40アゴニスト）である。一実施形態では、OX40アゴニストは、OX40及び別の腫瘍抗原または共刺激性抗原に対する二重特異性抗体分子である。OX40アゴニストを、単独で、または他の免疫調節因子と組み合わせて、例えば、PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM（例えば、CEACAM-1、-3及び／または-5）、TIM-3またはLAG-3の阻害因子（例えば、抗体構築物）と組み合わせて投与することができる。一部の実施形態では、抗OX40抗体分子は、GITR及びPD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM（例えば、CEACAM-1、-3及び／または-5）、TIM-3またはLAG-3に結合する二重特異性抗体である。一例示的实施形態では、OX40抗体分子を、抗PD-1抗体分子（例えば、本明細書に記載のとおり抗PD-1分子）と組み合わせて投与する。OX40抗体分子及び抗PD-1抗体分子は、別の抗体組成の形態で、または二重特異性抗体分子としてであってよい。他の実施形態では、OX40アゴニストを、他の共刺激性分子、例えば、GITR、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1（CD11a／CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3、またはCD83リガンドのアゴニストと組み合わせて投与することができる。一部の実施形態では、第2の抗原結合部分は、細胞傷害性免疫細胞、例えば、CIK細胞上のFc受容体に結合する。

【0325】

一部の実施形態では、二重特異性抗体免疫治療薬は、腫瘍抗原及びCIK細胞について特異性を有するので、腫瘍抗原発現腫瘍細胞をCIK細胞に近接させ、CIK細胞の抗腫瘍細胞傷害性を介して腫瘍細胞の除去をもたらす。一部の実施形態では、二重特異性抗体は、腫瘍抗原について特異性を有するが、CIK細胞については特異性を有さず、しかしながら、二重特異性抗体のFc領域がCIK細胞のFc受容体に結合することができるので、次いで、腫瘍細胞をCIK細胞に近接させ、CIK細胞の抗腫瘍細胞傷害性を介して腫瘍細胞の除去をもたらす。一部の実施形態では、二重特異性抗体は、CIK細胞については特異性を有するが、腫瘍細胞については特異性を有さず、しかしながら、二重特異性抗体のFc領域が腫瘍細胞のFc受容体に結合することができるので、次いで、腫瘍細胞をCIK細胞に近接させ、CIK細胞の抗腫瘍細胞傷害性を介して腫瘍細胞の除去をもたらす。

【0326】

一部の実施形態では、免疫治療薬及び式I'の化合物の組み合わせは、免疫細胞係合多価抗体／融合タンパク質／構築物免疫治療薬を含んでもよい。様々な実施形態で、例示的な免疫治療薬は、組換え構造体、例えば、元のIgG構造体を模倣していないすべての操作抗体を含んでもよい免疫細胞係合多価抗体／融合タンパク質／構築物を含み得る。この場合、抗体断片を多量体化するための種々のストラテジーが利用される。例えば、Vドメイン間のペプチドリinkerを短くすることで、scFvを自己会合させて二量体（ダイアボディ、55kDa）にする。二重特異性ダイアボディは、同じ細胞で発現される2つのVHA-VLB及びVHB-VLA断片の非共有結合会合により形成される。これは、2つの異なる結合部位を有するヘテロ二量体の形成をもたらす。一本鎖ダイアボディ（scダイアボディ）は、VHA-VLB及びVHB-VLA断片が追加の第3のリンカーにより結合している二重特異性分子である。タンデムダイアボディ（Tandab）は、2つのscダイアボディにより作製される四価二重特異性抗体である。

【0327】

当技術分野で公知のジーダイアボディも含まれる。この130kDa分子は、IgGのCH3ドメインのN末端へのダイアボディの融合により形成されて、IgG様構造をもた

10

20

30

40

50

らす。さらなるダイアボディ誘導体は、リンカーをく5または0～2残基まで短縮することにより折りたたまれて、三量体及び四量体断片になっているトリアボディ及びテトラボディである。「二重特異性T細胞係合体」(BITE)として公知の(scFv)₂構築物も例示される。BITEは、標的細胞上の表面抗原及びT細胞上のCD3に方向付けられた、柔軟なリンカーを介して結合している2つのscFv抗体断片からなる二重特異性一本鎖抗体である。二価(Fab)₂及び三価(Fab)₃抗体形式も例示される。scFvから生成されたミニボディ及びトリマーボディも例示される。腫瘍抗原を標的とするために有用な例示的な構築物には、ダイアボディ、一本鎖(sc)-ダイアボディ(scFv)₂、ミニ抗体、ミニボディ、バルナーゼ-バルスター、scFv-Fc、sc(Fab)₂、三量体抗体構築物、トリアボディ抗体構築物、トリマーボディ抗体構築物、トリボディ抗体構築物、コラボディ(Collabody)抗体構築物、(scFv-TNFα)₃、F(ab)₃/DNLのうちの1つまたは複数が含まれ得る。これらの例示構築物のそれぞれで、少なくとも1つの結合部分が、細胞傷害性免疫細胞の表面上に発現される抗原またはタンパク質またはポリペプチドに結合し得て、かつ少なくとも1つの結合部分が、細胞傷害性免疫細胞上の抗原に特異的に結合する。例示的な細胞傷害性免疫細胞には、限定されないが、CIK細胞、T細胞、CD8+T細胞、活性化T細胞、単球、ナチュラルキラー(NK)細胞、NK-T細胞、リンホカイン活性化キラー(LAK)細胞、マクロファージ、及び樹状細胞が含まれる。

【0328】

一部の実施形態では、免疫治療薬及び式I'の化合物の組み合わせは、放射性コンジュゲート免疫治療薬を含むことができる。

【0329】

様々な実施形態で、放射性コンジュゲートは、1つの放射性核種、または複数の放射性核種にカップリングされているか、または別段に固定されていて、その標的(がん細胞上の、またはその中のタンパク質または分子)への放射性コンジュゲートの結合が該がん細胞の死滅またはまたは罹患をもたらすようになっている、小分子または大分子(本明細書では「細胞標的薬」とも称される)、例えばポリペプチド、抗体またはその抗体断片である。様々な実施形態で、放射性コンジュゲートは、放射性核種で標識付けられた細胞標的薬であってもよいし、または細胞標的薬は、複数の放射性核種を含有する粒子、もしくはマイクロ粒子、もしくはナノ粒子にカップリングされているか、または別段に固定されていてもよく、その際、放射性核種は、同じか、または異なる。放射性コンジュゲートを合成するための方法は当技術分野で公知であり、毒性放射性核種にコンジュゲートされている免疫グロブリンまたはその抗原結合部分の群を含んでよい。

【0330】

一部の実施形態では、がん細胞に結合する分子は、「細胞標的薬」としても公知であり得る。本明細書で使用する場合、例示的な細胞標的薬は、薬物含有ナノ粒子または放射性核種が目的の特定の細胞型を標的とすることを可能にし得る。細胞標的薬の例には、限定されないが、腫瘍関連抗原に結合するか、またはそれを標的とする小分子(例えば、葉酸、アデノシン、プリン)及び大分子(例えば、ペプチドまたは抗体)が含まれる。腫瘍関連抗原の例には、限定されないが、アデノシン受容体、アルファvベータ3、アミノペプチダーゼP、アルファフェトプロテイン、がん抗原125、がん胎児性抗原、cカベオリナーゼP、アルファフェトプロテイン、がん抗原125、がん胎児性抗原、CD20、上皮性腫瘍抗原、黒色腫関連抗原、Ras、p53、Her2/Neu、ErbB2、ErbB3、ErbB4、葉酸受容体、前立腺特異的膜抗原、前立腺特異的抗原、プリン受容体、放射線誘導性細胞表面受容体、セルピンB3、セルピンB4、扁平上皮細胞癌抗原、トロンプスポンジン、腫瘍抗原4、腫瘍関連糖タンパク質72、チオシナーゼ、及びチロシンキナーゼが含まれる。一部の実施形態では、細胞標的薬は、葉酸受容体(FR)に特異的に結合する葉酸または葉酸誘導体である。一部の実施形態では、細胞標的薬は、とりわけEGFR、HGFR、Her2、Ep-CAM、CD20、CD30、CD33、CD47、CD52、CD133、CEA、gpA33、ムチン、TAG-72、CIX、PSMA、葉

酸結合タンパク質、GD2、GD3、GM2、VEGF、VEGFR、インテグリン α V β 3、インテグリン α 5 β 1、MUC1、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP及びテネイシンから選択されるがん抗原に特異的に結合する抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体またはその抗原結合構築物である。

【0331】

放射性コンジュゲートでの標的薬としての葉酸の使用はまた、腫瘍細胞及び制御性T (Treg) 細胞の両方が分解の標的とされることを可能にする。多数のTreg細胞が腫瘍免疫を抑制することはよく認められている。具体的には、Treg細胞は、(外来及び自己) 反応性T細胞を、接触依存性またはサイトカイン (例えば、IL-10、TGF- β 1など) 分泌を介してそれらを殺滅することなく抑制する。FR4は、Treg細胞で選択的に上方制御される。FR4の抗体遮断は、腫瘍担持マウスにおいてTreg細胞を枯渇させ、腫瘍免疫を誘発したことが判明している。したがって、細胞傷害薬を運ぶ葉酸コーティングされたPBMナノ粒子は、FR発現細胞を利用してそれらを破壊し、その破壊が、直接的 (すなわち、BrCa細胞) 及び間接的 (すなわち、乳房腫瘍関連及び末梢Treg細胞) の両方で、腫瘍の進行を阻害するであろう。

【0332】

別のさらなる実施形態では、標的薬は、限定されないが：アデノシン受容体、アルファvベータ3、アミノペプチダーゼP、アルファフェトプロテイン、がん抗原125、がん胎児性抗原、カベオリン-1、ケモカイン受容体、クラスチリン、がん胎児性抗原、CD20、ヒト成長因子受容体 (HGFR)、上皮性腫瘍抗原、黒色腫関連抗原、MUC1、Ras、p53、Her2/Neu、ErbB2、ErbB3、ErbB4、葉酸受容体、前立腺特異的膜抗原、前立腺特異的抗原、プリン受容体、放射線誘導性細胞表面受容体、セルピンB3、セルピンB4、扁平上皮細胞癌抗原、トロンプスポンジン、腫瘍抗原4、腫瘍関連糖タンパク質72、チロシナーゼ、及びチロシンキナーゼなどからなる腫瘍関連抗原に結合することができる抗体もしくはペプチド、または免疫細胞系合多価抗体/融合タンパク質/構築物である。

【0333】

一実施形態では、処置方法は、本明細書に開示のとおり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種の細胞傷害薬との同時投与を含む。本明細書で使用する場合の「細胞傷害薬」という用語は、細胞機能を阻害する、または阻止する、及び/または細胞死または破壊をもたらす物質を指す。細胞傷害薬には、限定されないが、放射性同位体 (例えば、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²及びLuの放射性同位体) ; 化学治療薬; 増殖阻害薬; 核酸分解酵素などの酵素及びその断片; ならびに細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素活性毒素などの毒素 (その断片及び/またはバリエーションを含む) が含まれる。

【0334】

例示的な細胞傷害薬は、抗微小管薬、白金配位複合体、アルキル化薬、抗生薬、トポイソメラーゼII阻害因子、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼI阻害因子、ホルモン及びホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害因子、非受容体型チロシンキナーゼ血管新生阻害因子、免疫治療薬、アポトーシス促進薬、LDH-Aの阻害因子; 脂肪酸生合成の阻害因子; 細胞周期シグナル伝達阻害因子; HDAC阻害因子、プロテアソーム阻害因子、ならびにがん代謝の阻害因子から選択され得る。

【0335】

「化学治療薬」には、がんの処置において有用な化学化合物が含まれる。化学治療薬の例には、エルロチニブ (TARCEVA (登録商標)、Genentech/OSI Pharm.)、ボルテゾミブ (VELCADE (登録商標)、Millennium Pharm.)、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、17-AAG (ゲルダナマイシン)、ラディシコール、乳酸デヒドロキナ

10

20

30

40

50

ーゼA (LDH-A)、フルベストラント (FASLODEX (登録商標)、AstraZeneca)、スニチブ (SUTENT (登録商標)、Pfizer/Sugen)、レトロゾール (FEMARA (登録商標)、Novartis)、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標)、Novartis)、フィナスネート (finasunate) (VATALANIB (登録商標)、Novartis)、オキサリプラチン (ELOXATIN (登録商標)、Sanofi)、5-FU (5-フルオロウラシル)、ロイコボリン、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)、Wyeth)、ラパチニブ (TYKERB (登録商標)、GSK572016、Glaxo SmithKline)、ロナファミブ (SCH66336)、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)、Bayer Labs)、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、AstraZeneca)、AG1478; チオテパ及びCYTOXAN (登録商標) などのアルキル化薬; シクロホスファミド; ブスルファン、イムプロスルファン及びビボスルファンなどのスルホン酸アルキル; ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、及びウレドパなどのアジリジン; アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、及びトリメチロメラミン (trimethylomelamine) を含むエチレンイミン及びメチルアメラミン; アセトゲニン (特に、ブラタシン及びブラタシノン); カンプトテシン (トポテカン及びイリノテカンを含む); ブリオスタチン; カリスタチン; CC-1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成類似体を含む); クリプトフィシン (特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8); 副腎皮質ステロイド (プレドニゾン及びプレドニゾロンを含む); 酢酸シプロテロン; フィナステリド及びデュタステリドを含む5アルファーレダクターゼ); ボリノスタット、ロミデスピン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン; アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン (合成類似体、KW-2189及びCB1-TM1を含む); エリュテロピン; パンクラチスタチン; サルコジクチン; スポンギスタチン; クロラムブシル、クロマファジン (chlomaphazine)、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン (novembichin)、フェネステリン (phenesterine)、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード; カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムヌスチン (ranimnustine) などのニトロソウレア; エンジン抗生物質 (例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシガンマ1I及びカリケアマイシンオメガ1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186) などの抗生物質; ダイネマイシンAを含むダイネマイシン; クロドロネートなどのビスホスホネート; エスペラマイシン; さらにネオカルチノスタチンクロモフォア及び関連する色素タンパク質エンジン抗生物質クロモフォア)、アクラシノマイシン (aclacinomycin)、アクチノマイシン、オースラマイシン (authramycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン (cactinomycin)、カラビシン (carabycin)、カミノマイシン (caminomycin)、カルジノフィリン (carzinophilin)、クロモマイシニス (chromomycinis)、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン (detorubicin)、6-ジアゾ-5-オキソ-1-β-D-リボシド、ADRIAMYCIN (登録商標) (ドキシソルビシン)、モルホリノードキソルビシン、シアノモルホリノードキソルビシン、2-ピロリノードキソルビシン (2-pyrroline-doxorubicin) 及びデオキシドキシソルビシン)、エピルビシン、エソルビシン (esorubicin)、イダルビシン、マルセロマイシン (marcellomycin)、マイトマイシンCなどのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン; メトトレキサート及び5-フルオロウラシル (5-FU) などの代謝拮抗薬; デノプテリン (denopterin)、

10

20

30

40

50

メトトレキサート、プテロプテリン (pteropterin)、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン (thiamiprine)、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン (calusterone)、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎薬 (anti-adrenal)；フロリン酸 (frolinic acid) などの葉酸補給薬；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトレキサート (edatrazate)；デホファミン (defofamine)；デメコルチン；ジアジコン (diaziquone)；エルフォミチン (elfomithine)；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン (lonidainine)；メイタンシン及びアンサマイトシンなどのメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダムノール (mopidamnol)；ニトラエリン (nitraerine)；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン (losoxantrone)；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK (登録商標) 多糖類複合体 (JHS Natural Products, Eugene, Ore.)；ラゾキサン；リゾキシシン (rhizoxin)；シゾフラン (sizofuran)；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン (特に、T-2 毒素、ベラクリン (verracurin) A、ロリジン (roridin) A 及びアングイジン)；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン (gacytosine)；アラビノシド (「Ara-C」)；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、タキソール (パクリタキセル；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.)、ABRAXANE (登録商標) (クレモフォール非含有)、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)、及び TAXOTERE (登録商標) (ドセタキセル、ドキシタキセル (doxetaxel)、Sanofi-Aventis)；クロラムブシル (chloranmbucil)；GEMZAR (登録商標) (ゲムシタビン)；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金類似体；ビンブラスチン；エトポシド (VP-16)；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；NAVELBINE (登録商標) (ビノレルビン)；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン (XELODA (登録商標))；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害因子 RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン (DMFO)；レチノイン酸などのレチノイド；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸及び誘導体が含まれる。

【0336】

化学治療薬には、(i) 例えば、タモキシフェン (NOLVADEX (登録商標)、タモキシフェンクエン酸塩を含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン (droloxifene)、ヨードキシフェン (iodoxyfene)、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン (trioxifene)、ケオキシフェン (keoxifene)、LY117018、オナプリストン (onapristone) 及び FARESTON (登録商標) (トレミフェン (toremifene) クエン酸塩) を含む、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節因子 (SERM) などの腫瘍へのホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン薬、(ii) 例えば、4 (5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE (登録商標) (メゲストロールアセテート)、AROMASIN (登録商標) (エキセメスタン、Pfizer)、ホルメスタニ (f

ormestanie)、ファドロゾール、RIVISOR (登録商標) (ボロゾール)、FEMARA (登録商標) (レトロゾール、Novartis) 及びARIMIDEX (登録商標) (アナストロゾール、AstraZeneca) など、副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害因子、(iii) フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン；ブセレリン、トリプトレリン (tripterelin)、メドロキシプロゲステロンアセテート、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全トランス型レチノイン酸、フェンレチニド、さらにはトロキサシタビン (1, 3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体)、(iv) タンパク質キナーゼ阻害因子、(v) 脂質キナーゼ阻害因子、(vi) 例えば、PKC-アルファ、Ralf及びH-Rasなど、アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に関わるシグナル伝達経路の遺伝子の発現を阻害するもの、(vii) VEGF発現阻害因子 (例えば、ANGIOZYME (登録商標)) 及びHER2発現阻害因子などのリボザイム、(viii) 遺伝子治療ワクチン、例えば、ALLOVECTIN (登録商標)、LEUVECTIN (登録商標)、及びVAXID (登録商標) などのワクチン；PROLEUKIN (登録商標)、rIL-2；LURTOTECAN (登録商標) などのトポイソメラーゼ1阻害因子；ABARELIX (登録商標)、ならびに(ix) 上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸及び誘導体も含まれる。

【0337】

化学治療薬には、アレムツズマブ (Campath)、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech)；セツキシマブ (ERBITUX (登録商標)、Imclone)；パニツムマブ (VECTIBIX (登録商標)、Amgen)、リツキシマブ (RITUXAN (登録商標)、Genentech/Biogen Idec)、ペルツズマブ (OMNITARG (登録商標)、2C4、Genentech)、トラスツズマブ (HERCEPTIN (登録商標)、Genentech)、トシツモマブ (Bexxar、Corixia) を含む上記のとおり抗体、及び抗体薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン (MYLOTARG (登録商標)、Wyeth) も含まれる。本発明の化合物との組み合わせで作用物質として治療能力を有する追加のヒト化モノクローナル抗体には、アポリズマブ、アセリズマブ (aselizumab)、アトリズマブ、バビネオズマブ、ビバツズマブメルタンシン (bivatuzumab mertansine)、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ (cedelizumab)、セルトリズマブペゴル、シドフシツズマブ (cidfusituzumab)、シドツズマブ (cidtuzumab)、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ (erlizumab)、フェルビズマブ (felvizumab)、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ (motovizumab)、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ニボルマブ、ノロビズマブ (nolovizumab)、ヌマビズマブ (numavizumab)、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ (pascelizumab)、ペクフシツズマブ (pecfusituzumab)、ペクツズマブ (pectuzumab)、ペキセリズマブ、ラリビズマブ (ralivizumab)、ラニビズマブ、レスリビズマブ (reslivizumab)、レスリズマブ、レシビズマブ (resyvizumab)、ロベリズマブ (rovelizumab)、ルブリズマブ (ruplizumab)、シブロツズマブ (sibrotuzumab)、シブリズマブ、ソンツズマブ (sontuzumab)、タカツズマブテトラキセタン (tacatuzumab tetraxetan)、タドシズマブ (tadocizumab)、タリズマブ、テフィバズマブ (tefibazumab)、トシリズマブ、トラリズマブ (toralizumab)、ツコツズマブセルモロイキン (tucotuzumab celmoleukin)、ツクシツズマブ (tucusituzumab)、ウマビズマブ (umavizumab)、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビシリズマブ、及

びインターロイキン12p40タンパク質を認識するように遺伝子改変された、組換え型で専らヒト配列の全長IgG₁ラムダ抗体である、抗インターロイキン12（ABT-8744695、Wyeth Research and Abbott Laboratories）が含まれる。

【0338】

化学治療薬には、EGFR阻害因子；ムブリティブ（TAK165、Takeda）などの小分子HER2チロシンキナーゼ阻害因子；CP-724.714（Axon Medchem BV、ErbB2受容体チロシンキナーゼの経口選択的阻害因子）；EGFRに優先的に結合するがHER2及びEGFR過剰発現細胞の両方を阻害するEKB-569（Wyethから入手可能）などの二重HER阻害因子；ラパチニブ（GSK572016、Glaxo-SmithKlineから入手可能）、経口HER2及びEGFRチロシンキナーゼ阻害因子；PKI-166（Novartisから入手可能）；カネルチニブ（CI-1033、Pharmacia）などの汎HER阻害因子；Raf-1シグナル伝達を阻害するISIS Pharmaceuticalsから入手可能なアンチセンス薬ISIS-5132などのRaf-1阻害因子；メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、Glaxo SmithKlineから入手可能）などの非HER標的化TK阻害因子；スニチニブ（SUTENT（登録商標）、Pfizerから入手可能）などの多標的化チロシンキナーゼ阻害因子；バタラニブ（PTK787/ZK222584、Novartis/Schering AGから入手可能）などのVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害因子；MAPK細胞外制御キナーゼ1阻害因子CI-1040（Pharmaciaから入手可能）；PD153035、4-（3-クロロアニリノ）キナゾリンなどのキナゾリン；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；CGP59326、CGP60261及びCGP62706などのピロロピリミジン；ピラゾロピリミジン、4-（フェニルアミノ）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン；クルクミン（ジフェルロイルメタン、4,5-ビス（4-フルオロアニリノ）フタルイミド）；ニトロチオフェン部分を含むチルホスチン（tyrphostine）；アンチセンス分子（例えばHERコード核酸に結合するもの）；キノキサリン（米国特許第5,804,396号）；トリホスチン（tryphostins）（米国特許第5,804,396号）；アフィニタック（Affinitac）（ISIS 3521、ISIS/Lilly）；PKI166（Novartis）；セマキシニブ（Pfizer）；INC-1C11（Imclone）、ラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標））；または以下の特許公報：米国特許第5,804,396号、WO1999/09016（American Cyanamid）、WO1998/43960（American Cyanamid）、WO1997/38983（Warner Lambert）、WO1999/06378（Warner Lambert）、WO1999/06396（Warner Lambert）、WO1996/30347（Pfizer, Inc）、WO1996/33978（Zeneca）、WO1996/3397（Zeneca）及びWO1996/33980（Zeneca）のいずれかにおいて記載のものを含む「チロシンキナーゼ阻害因子」も含まれる。チロシンキナーゼ阻害因子には、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、ダサチニブ（Sprycel（登録商標））、ニロチニブ（Tasigna（登録商標））、クリゾチニブ（Xalkori（登録商標））、ルクソリチニブ（Jakafi（登録商標））、ベムラフェニブ（Zelboraf（登録商標））、バンデタニブ（Caprelsa（登録商標））、パゾパニブ（Votrient（登録商標））、アフアチニブ、アリセルチブ、アムバチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、ブリバニブ、カネルチニブ、カボザンチニブ、セジラニブ、クレノラニブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ダヌセルチブ、ドビチニブ、ホレチニブ、ガネテスピブ、イブルチニブ、イニパリブ、レンバチニブ、リニファニブ、リンシチニブ、マシチニブ、モメロチニブ、モテサニブ、ネラチニブ、ニラパリブ、オプロゾミブ、オラパリブ、ピクチリシブ、ボナチニブ、キササルチニブ、レゴラフェニブ、リゴセルチブ、ルカパリブ、サラカチニブ、サリデジブ、タンヅチニ

10

20

30

40

50

ブ、タソシチニブ、テラチニブ、チバンチニブ、チボザニブ、トファシチニブ、トラメチニブ、ベリパリブ、ビスモデジブ、ボラセルチブ、コビメチニブ（C o t e l l i c（登録商標））なども含まれる。

【0339】

化学治療薬には、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン（m e t o p r i n e）、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、生BCG、ベバクジマブ（b e v a c u z i m a b）、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサソ、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、レナリドマイド、レバミゾール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマラーゼ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモストチム、テモゾロミド、VM-26、6-TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルルビシン、ゾレドロネート、及びゾレドロネート、ならびにその薬学的に許容される塩も含まれる。

【0340】

化学治療薬には、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンアセタート、コルチゾンアセタート、チキソコルトールピバレート、トリウムシノロンアセトニド、トリウムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-ブチレート、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、アクロメタゾン（a c l o m e t a s o n e）ジプロピオナート、ベタメタゾンバレレート、ベタメタゾンジプロピオナート、プレドニカルベート、クロベタゾン-17-ブチレート、クロベタゾール-17-プロピオナート、フルオコルトロンカプロナート、フルオコルトロンピバレート及びフルプレドニデンアセタート；フェニルアラニン-グルタミン-グリシン（F E G）及びそのD-異性体（f e G）（I M U L A N B i o T h e r a p e u t i c s、L L C）などの免疫選択的抗炎症ペプチド（I m S A I D）；アザチオプリン、シクロスポリン（c i c l o s p o r i n）（シクロスポリン（c y c l o s p o r i n e）A）、D-ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノシクリン、スルファサラジンなどの抗リウマチ薬、エタネルセプト（E n b r e l）、インフリキシマブ（R e m i c a d e）、アダリムマブ（H u m i r a）、セルトリズマブペゴール（C i m z i a）、ゴリムマブ（S i m p o n i）などの腫瘍壊死因子アルファ（T N Fアルファ）遮断因子、アナキンラ（K i n e r e t）などのインターロイキン1（I L-1）遮断因子、アバタセプト（O r e n c i a）などのT細胞共刺激遮断因子、トシリズマブ（A C T E M E R A（登録商標））などのインターロイキン6（I L-6）遮断因子；レブリキズマブなどのインターロイキン13（I L-13）遮断因子；ロンタリズマブなどのインターフェロンアルファ（I F N）遮断因子；r h u M A bベータ7などのベータ7インテグリン遮断因子；抗M1プライムなどのI g E経路遮断因子；抗リンホトキシナルファ（L T a）などの分泌ホモ三量体L T a 3及び膜結合ヘテロ三量体L T a 1/132遮断因子；チオプラチン（t h i o p l a t i n）、P S-341、フェニルブチレート、E T-18-O C H₃またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害因子（L-739749、L-744832）などの種々の治療薬；クエルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びその誘導体などのポリフェノール；クロロキンなどのオートファジー阻害因子；デルター9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、M A R I N O L（登録商標））；ベータラパコン；ラパコール（l a p a c h o l）；コルヒチン；ベツリン酸；アセチルカンブトテシン、スコポレクチン（s c o p o l e c t i n）及び9-アミノカンブトテシン）

10

20

30

40

50

；ポドフィロトキシン；テガフル（UFTORAL（登録商標））；ベキサロテン（TARGRETIN（登録商標））；クロドロナート（例えばBONEFOS（登録商標）またはOSTAC（登録商標））、エチドロナート（DIDROCAL（登録商標））、NE-58095、ゾレドロ酸／ゾレドロナート（ZOMETA（登録商標））、アレンドロナート（FOSAMAX（登録商標））、パミドロナート（AREDIA（登録商標））、チルドロナート（SKELEID（登録商標））またはリセドロナート（ACTONEL（登録商標））などのビスホスホナート；及び上皮成長因子受容体（EGF-R）；THERATOPE（登録商標）ワクチンなどのワクチン；ペリホシン、COX-2阻害因子（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害因子（例えばPS341）；CCI-779；チピファルニブ（R11577）；オラフェニブ（orafenib）、ABT510；オブリメルセンナトリウム（GENA SENSE（登録商標））などのBcl-2阻害因子；ピクサントロン；ロナファルニブ（SCH6636、SARASAR（商標））などのファルネシルトランスフェラーゼ阻害因子；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体；さらにはシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びブレドニゾロンの組み合わせ治療の略称であるCHOP；ならびに5-FU及びロイコボリンとの組み合わせでのオキサリプラチン（ELOXATIN（商標））を含む治療レジメンについての略称であるFOLFOXなど、上記の2つ以上の多くの組み合わせも含まれる。

【0341】

化学治療薬には、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害因子：オラパリブ（Lynparza（登録商標））、ルカプリブ（rucaprib）（Rubraca（登録商標））、ニラパリブ（Zejula（登録商標））、タルゾパリブ（Talzenna（登録商標））も含まれる。

【0342】

本明細書に記載のとおり式I'または任意の式の化合物と他の作用物質との有効な組み合わせは、その組み合わせの前臨床試験及び治験を介して同定することができ、疾患の種類及び発生段階、患者の全身健康、作用物質の毒性及び副作用などを含む多くの因子に依存することとなる。

【0343】

一部の実施形態では、本明細書に開示のとおり化合物は、がんなどの疾患を処置するための本明細書に開示のキナーゼ阻害因子のいずれかとの併用治療で使うことができる。例示的なキナーゼ阻害因子には、イマチニブ、バリシチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、ビルフェニドン、パゾパニブ、クリゾチニブ、ベムラフェニブ、バンデタニブ、ルクソリチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、レゴラフェニブ、トファシチニブ、カボザンチニブ、ボナチニブ、トラメチニブ、ダブラフェニブ、アフアチニブ、イブルチニブ、セリチニブ、イデラリシブ、ニンテダニブ、パルボシクリブ、レンバチニブ、コビメチニブ、XL-147、XL-765、XL-499、及びXL-880が含まれる。一部の実施形態では、本明細書に記載のとおり化合物を、がんなどの本明細書に開示の疾患を処置するために、HSP90阻害因子（例えば、XL888）、肝臓X受容体（LXR）調節因子、レチノイド関連オーファン受容体ガンマ（RORγ）調節因子、CK1阻害因子、CK1-α阻害因子、Wnt経路阻害因子（例えば、SST-215）、またはミネラルコルチコイド受容体阻害因子、（例えば、エサキセレノンまたはXL-550）と組み合わせる使用することができる。

【0344】

一部の実施形態では、がんを治療するために、本明細書に開示のとおり化合物を、PD-1の阻害因子またはPD-L1の阻害因子、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体または抗PD-L1モノクローナル抗体、例えば、ニボルマブ（Opdivo）、ペムブリズマブ（Keytruda、MK-3475）、アテゾリズマブ、アベルマブ、AMP-224、AMP-514、PDR001、デュルバルマブ、ピジリズマブ（CT-0

10

20

30

40

50

11)、CK-301、BMS936559、及びMPDL3280A；CTLA-4阻害因子、例えば、抗CTLA-4抗体、例えば、イピリムマブ（Yervoy）及びトレメリムマブ；ならびにホスファチジルセリン阻害因子、例えば、バビツキシマブ（PGN401）；サイトカイン（IL-10、TGF- β など）に対する抗体；センプリマブなどの他の抗がん薬と組み合わせて使用することができる。

【0345】

一部の実施形態では、本明細書に記載のとおり化合物は、がんを処置する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。一部の実施形態では、本明細書に記載のとおり化合物を、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激するために、ワクチンと組み合わせて使用することができる。この治療アプローチが特に有用であり得る病原体の例には、現在有効なワクチンが存在しない病原体、または従来のワクチンが完全に有効とまではいかない病原体が含まれる。これらには、限定されないが、HIV、肝炎（A型、B型、及びC型）、インフルエンザ、Herpes、Giardia、マラリア、リーシュマニア、Staphylococcus aureus、Pseudomonas aeruginosaが含まれる。

【0346】

一部の実施形態では、本明細書に開示のとおり化合物を、PARPの阻害因子、例えば、オラパリブ（Lynparza（登録商標））、ルカプリブ（rucaprib）（Rubraca（登録商標））、ニラパリブ（Zejula（登録商標））、タルゾパリブ（talzoparib）（Talzenna（登録商標））と組み合わせて使用することができる。

【0347】

単一の剤形を生産するために担体材料と組み合わせることができる（上記のとおり追加の治療薬を含む組成物における）本明細書に開示の化合物またはその塩及び追加の1種または複数の追加の治療薬の両方の量は、処置を受ける受容者及び特定の投与様式に依存して変動することとなる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物を、本発明0.01～100mg／体重kg／日の投薬量が投与され得るように製剤化する。

【0348】

追加の治療薬及び本明細書に開示の化合物は相乗作用し得る。したがって、そのような組成物における追加の治療薬の量は、その治療薬のみを利用する単剤治療において必要とされる量未満であり得るか、またはより少ない用量が使用されるので、より少ない副作用が患者において存在し得る。ある特定の実施形態では、そのような組成物において、追加の治療薬0.01～10,000 μ g／体重kg／日の間の投薬量を投与することができる。

【0349】

標識化合物及びアッセイ方法

本発明の別の態様は、イメージング技術においてだけでなくアッセイにおいても、インビトロ及びインビボの両方で、ヒトを含む組織サンプルにおいてTAMキナーゼを位置限定及び定量するために、ならびに標識化合物の阻害結合によりTAMキナーゼリガンドを同定するために有用であろう、本発明の標識された化合物（放射標識、蛍光標識など）に関する。したがって、本発明は、そのような標識化合物を含有するTAMキナーゼアッセイを含む。

【0350】

本発明はさらに、本発明の同位体標識化合物を含む。「同位体」または「放射標識」化合物は、1個または複数の原子が、天然において典型的に見い出される（すなわち、天然に存在する）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられている、または置換されている本発明の化合物である。本発明の化合物に組み込むことができる適切な放射性核種には、限定されないが、 ^2H （ジュウテリウムのDとも記載される）、 ^3H （トリチウムのTとも記載される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}

10

20

30

40

50

Br、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、及び ^{131}I が含まれる。本放射標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射標識化合物の具体的な用途に依存するであろう。例えば、インビトロメタロプロテアーゼ標識及び競合アッセイでは、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^8Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S を組み込んだ化合物が一般的に、最も有用であろう。放射性イメージング用途では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、または ^{77}Br が一般的に、最も有用であろう。

【0351】

「放射標識」または「標識化合物」は、少なくとも1個の放射性核種が組み込まれている化合物であることが理解される。一部の実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、及び ^8Br からなる群から選択される。

10

【0352】

本発明は、本発明の化合物に放射性同位元素を組み込むための合成方法をさらに含み得る。有機化合物に放射性同位元素を組み込むための合成方法は、当技術分野で周知であり、当業者であれば、本発明の化合物に適用可能な方法が容易に分かるであろう。

【0353】

本発明の標識化合物は、化合物を同定／評価するためのスクリーニングアッセイにおいて使用することができる。例えば、標識されている新たに合成または同定された化合物（すなわち、試験化合物）を、標識の追跡を介してTAMキナーゼと接触させた場合のその濃度変化をモニターすることにより、TAMに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）試験化合物を、TAMキナーゼに結合することが既知の別の化合物（すなわち、標準化合物）の結合を減少させるその能力について評価することができる。したがって、TAMキナーゼへの結合について標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と正に相関する。逆に、一部の他のスクリーニングアッセイでは、標準化合物を標識し、試験化合物を未標識とする。したがって、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、標識された標準化合物の濃度をモニターして、試験化合物の相対結合親和性を確認する。

20

【0354】

合成

本発明の化合物は、下記の合成手順により作製することができる。これらの化合物の調製において使用される出発物質及び試薬は、Sigma Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、もしくはBachem (Torrance, Calif.)などの商用供給者から入手することができるか、またはFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition)、及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)などの参考文献に記載の手順に従って当業者に公知の方法により調製される。これらのスキームは、本発明の化合物を合成することができる一部の方法の実例にすぎず、これらのスキームに対する様々な変更が成され得、本開示を参照した当業者に示唆されるであろう。反応の出発物質及び中間体を、所望の場合には、限定されないが、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含む従来の技術を使用して単離及び精製することができる。そのような物質は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来の手段を使用して特徴づけることができる。

30

40

【0355】

反対の指定がない限り、本明細書に記載の反応を、大気圧で、約 -78°C ～約 150°C

50

、より好ましくは約0℃～約125℃の温度範囲で、最も好ましくはほぼ室温（周囲温度）、例えば、約20℃で行う。別段に述べられていない限り（水素化の場合のように）、すべての反応を窒素雰囲気下で行う。

【0356】

本明細書において開示及び請求する化合物は、その構造中に不斉炭素原子または第四級化窒素原子を有し、本明細書に記載の合成を通じて、単一の立体異性体、ラセミ体、または鏡像異性体及びジアステレオ異性体の混合物として調製することができる。該化合物は、幾何異性体として存在することもある。そのような単一の立体異性体、ラセミ体、及び幾何異性体、ならびにその混合物はすべて、本発明の範囲内にあることが意図されている。

【0357】

本発明の化合物の一部は、互変異性体として存在し得る。例えば、ケトンまたはアルデヒドが存在する場合、その分子は、エノール型で存在し得、アミドが存在する場合、その分子は、イミド酸として存在し得、かつエナミンが存在する場合、その分子は、イミンとして存在し得る。そのような互変異性体はすべて、本発明の範囲内にある。

【0358】

立体異性体のラセミ混合物または非ラセミ混合物から単一の立体異性体を調製及び／または分離及び単離するための方法は当技術分野で周知である。例えば、光学的に活性な（R）-及び（S）-異性体を、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製するか、または従来の技術を使用して分割することができる。鏡像異性体（R-及びS-異性体）を当業者に公知の方法により、例えば：例えば結晶化により分離することができるジアステレオ異性体塩または錯体の形成；例えば結晶化により分離することができるジアステレオ異性体誘導体の形成；鏡像異性体特異的試薬との一方の鏡像異性体の選択的反応、例えば酵素的酸化または還元、続く、改変及び非改変鏡像異性体の分離；またはキラル環境での、例えば、結合キラルリガンドを含むシリカなどのキラル支持体上での、もしくはキラル溶媒の存在下での気液もしくは液体クロマトグラフィーにより分割することができる。所望の鏡像異性体が上記の分離手順の1つにより別の化学成分に変換される場合、所望の鏡像異性体を遊離するために、さらなるステップが必要とされることがあることは分かるであろう。別法では、特異的鏡像異性体を、光学的に活性な試薬、基質、触媒、もしくは溶媒を使用する不斉合成により、または不斉変換により鏡像異性体を他方に変換することにより合成することができる。特定の鏡像異性体が富化された鏡像異性体の混合物では、主要な構成成分の鏡像異性体を再結晶化によりさらに富化することができる（付随して収量は低下）。

【0359】

加えて、本発明の化合物は、非溶媒和形態で、さらには、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、本発明の目的では、非溶媒和形態と同等と考えられる。

【0360】

本発明の方法は、半連続または連続プロセスとして、より好ましくは連続プロセスとして実施することができる。

【0361】

別段に示されていない限り、上記のとおりの本発明は、1種の溶媒または2種以上の溶媒の混合物の存在下で実施することができる。特に、溶媒は、エーテル様溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、セーブチルメチルエーテル、またはジブチルエーテル）、脂肪族炭化水素溶媒（例えば、ヘキサン、ヘプタン、またはペンタン）、飽和脂環式炭化水素溶媒（例えば、シクロヘキサンまたはシクロペンタン）、または芳香族溶媒（例えば、トルエン、o-、m-、もしくはp-キシレン、またはセーブチルベンゼン）、またはその混合物などの水性または有機溶媒である。

【0362】

合成経路が本明細書に明確に開示されていない出発物質及び試薬は一般的に、市販品供

10

20

30

40

50

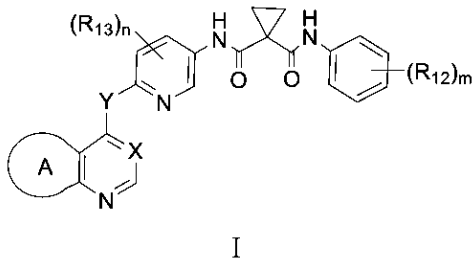
給元から入手可能であるか、または当業者に周知の方法を使用して容易に調製される。

【0363】

プロセス

一態様では、本発明は、式 I の化合物：

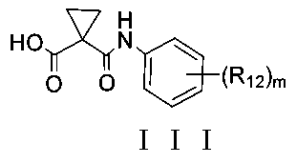
【化56】



10

またはその薬学的に許容される塩を作製するためのプロセスであって、
式 I I I の化合物：

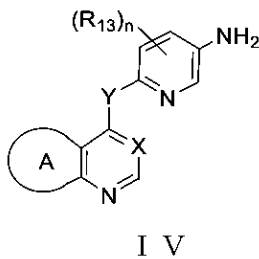
【化57】



20

を式 I V の化合物：

【化58】

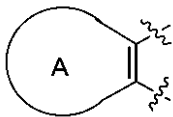


30

と反応させることを含む、該プロセスを提供する

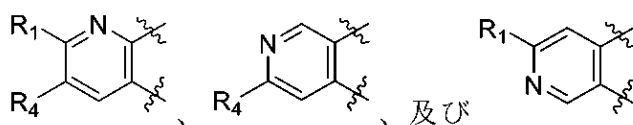
【式中、

【化59】



は、

【化60】



40

からなる群から選択され；かつ

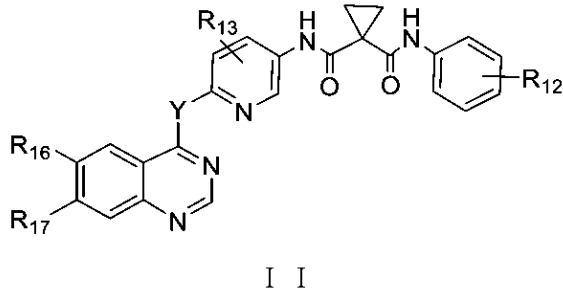
X、R13、R12、R18、R19、及びYは、本明細書において定義される】。

【0364】

一態様では、本発明は、式 I I の化合物：

50

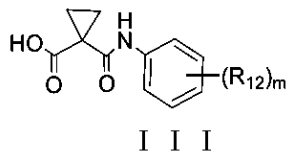
【化 6 1】



10

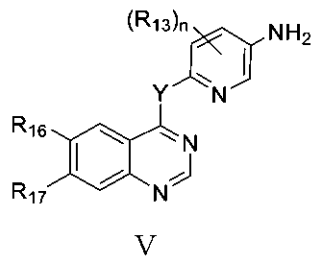
またはその薬学的に許容される塩を作製するためのプロセスであって、
式 I I I の化合物：

【化 6 2】



を式 V の化合物：

【化 6 3】



20

と反応させることを含む、該プロセスを提供する

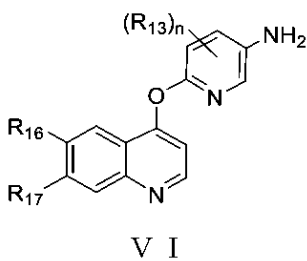
【式中、Y、R₁₂、R₁₃、R₁₆、及び R₁₇ は、本明細書において定義される】。

30

【0 3 6 5】

一態様では、本発明は、式 V I の化合物：

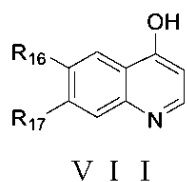
【化 6 4】



40

を作製するためのプロセスであって、式 V I I の化合物：

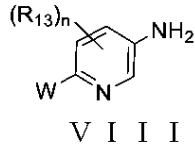
【化 6 5】



を式 V I I I の化合物：

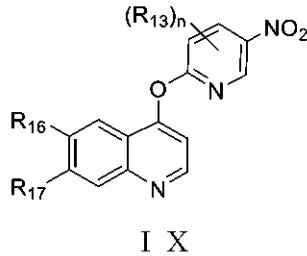
50

【化 6 6】



と反応させて式 I X の化合物：

【化 6 7】



を形成すること、及び式 I X の化合物を還元させて式 V I の化合物を得ることを含む、該プロセスを提供する

【式中、W は、ハロゲンなどの脱離基であり、かつ R₁₃、R₁₆、及び R₁₇ は、本明細書において定義される】。

【実施例】

【0366】

次の実施例は、さらなる例示を目的として提供するものであって、発明の請求範囲を限定することを意図したものではない。

【0367】

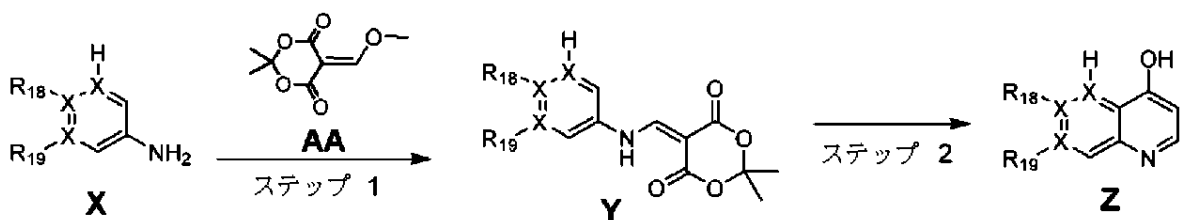
一般実験手順：

次の一般手順は、本発明の化合物の合成例である。当業者であれば、これらの一般手順を、他の式 I の化合物を作製するために適用することができることを理解する。

【0368】

一般手順 A

【化 6 8】



ステップ 1

高温で、トリメトキシメタンまたはイソプロパノールなどの溶媒中で、式 X の化合物（式中、変項 X は、炭素または窒素であり、かつ R₁₈ 及び／または R₁₉ は、それらが結合している X 変項が窒素である場合、存在しない）を、式 AA のアセタール化合物と反応させることにより、式 Y の化合物を得ることができる。式 X の化合物を添加する前に、初めに、トリメトキシメタン中で、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンを反応させることにより、式 AA の化合物をその場で得ることもできる。

【0369】

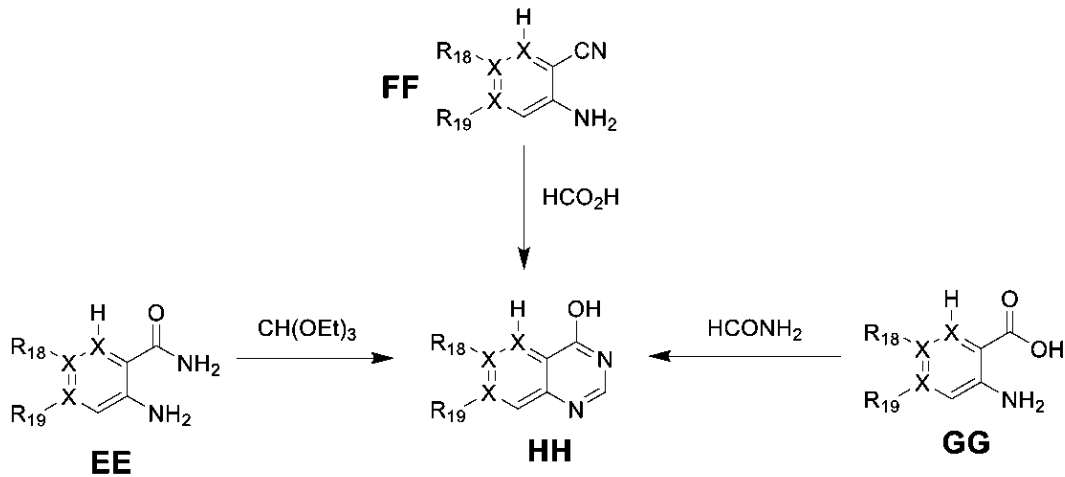
ステップ 2

高温で、ジフェニルエーテルまたはダウサムなどの高温の溶媒中で、式 Y の化合物を内部環化させることを介して、式 Z の化合物を得ることができる。

【0370】

一般手順 B

【化 6 9】



10

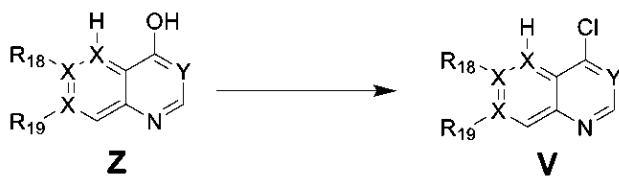
式 HH の化合物（式中、X は、炭素または窒素であり、かつ R₁₈ 及び／または R₁₉ は、それらが結合している X 変項が窒素である場合、存在しない）は、式 FF のシアノ化合物、式 EE のアミド化合物、または式 GG のカルボン酸化合物から合成することができる。式 EE の化合物はオルトギ酸トリエチルの存在下で、無溶媒条件下で、高温で、任意選択でマイクロ波照射下で、式 HH に変換される。式 GG の化合物はホルムアミドの存在下で、無溶媒条件下で、高温で、任意選択でマイクロ波照射下で、式 HH に変換される。式 FF の化合物はギ酸の存在下で、無溶媒条件下で、高温で、式 HH に変換される。

20

【0371】

一般手順 C

【化 7 0】



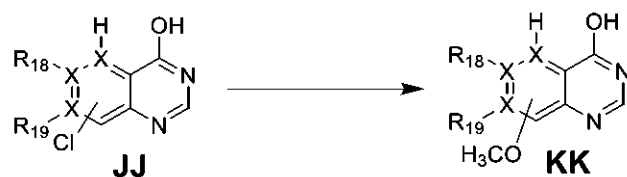
30

式 Z の化合物（式中、Y は、N または C-H であり、X は、炭素または窒素であり、かつ R₁₈ 及び／または R₁₉ は、それらが結合している X 変項が窒素である場合、存在しない）は、塩化オキサリル、SOCl₂、または POCl₃ などの塩化試薬に暴露することにより、式 V の化合物に変換することができる。形質転換は、溶媒の存在下で、または無溶媒条件下で行うことができる。

【0372】

一般手順 D

【化 7 1】



40

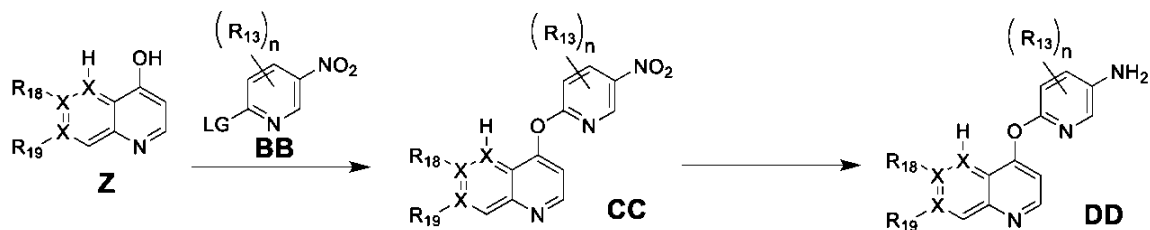
式 JJ の化合物（式中、X は、炭素または窒素であり、かつ R₁₈ 及び／または R₁₉ は、それらが結合している X 変項が窒素である場合、存在しない）は、溶媒、好ましくは無水メタノール中で、高温で、任意選択でマイクロ波照射下で、NaOCH₃ と反応させることにより、式 KK の化合物に変換することができる。

50

【0373】

一般手順 E

【化72】



10

ステップ 1

式 Z の化合物（式中、X は、炭素または窒素であり、かつ R₁₈ 及び / または R₁₉ は、それらが結合している X 変項が窒素である場合、存在しない）は、1）炭酸セシウム、または 2）酸化銀の存在下で、アセトニトリル、DMF、DMSO、または DMA などの溶媒中で、式 BB の化合物（式中、「LG」は、脱離基である）と反応させることにより、式 CC の化合物に変換することができる。

【0374】

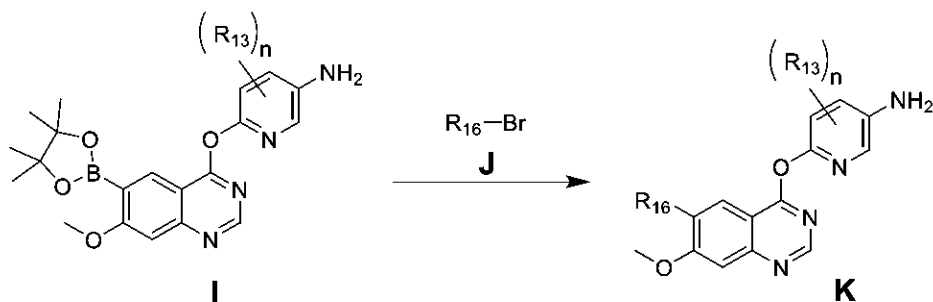
ステップ 2

Pd/C または ニッケル金属の存在下で、水素ガスなどの当業者に公知の方法を使用して、または NH₄Cl の存在下で、水、メタノール、エタノール、またはそれらの組み合わせなどの溶媒中で、鉄金属で還元することにより、式 CC の化合物のニトロ部分を還元させると、式 DD の化合物を得ることができる。

【0375】

一般手順 F

【化73】



30

カップリング化学を使用して、式 I の化合物を式 K の化合物に変換することができ、例えば、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）などの遷移金属触媒の存在下で、1,4-ジオキサンなどの溶媒中で、炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下で、任意選択でマイクロ波照射下で、式 I の化合物を式 J の化合物と反応させることができる。

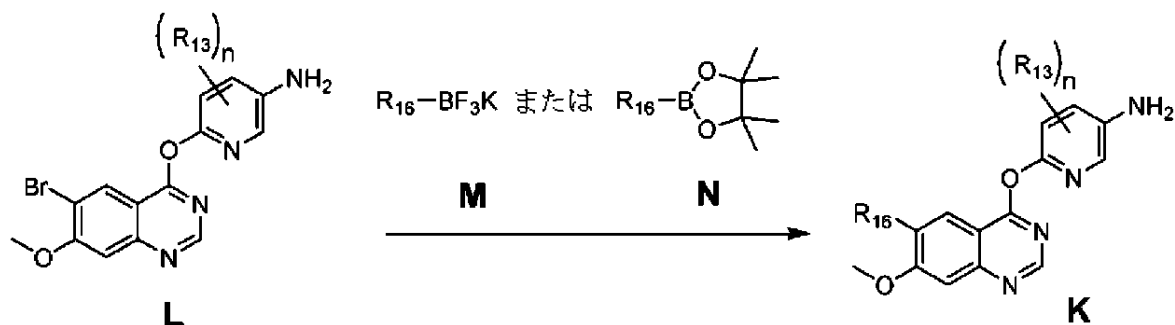
【0376】

一般手順 G

40

50

【化 7 4】



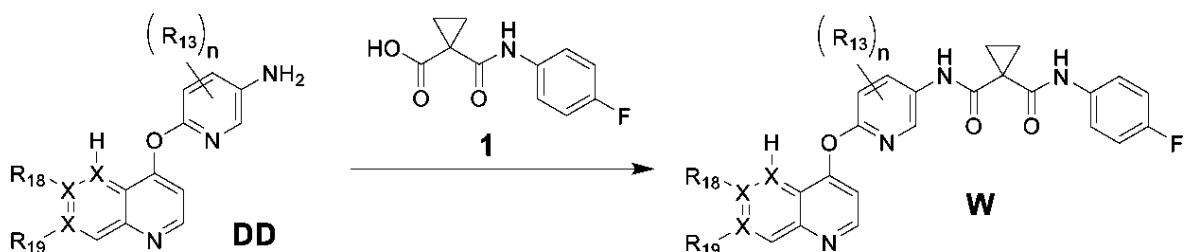
10

式 L の化合物を、カップリング化学を使用して、式 K の化合物に変換することができ、例えば、ビス（ジセーブチル（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）などの遷移金属触媒の存在下で、1,4-ジオキサンなどの溶媒中で、炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下で、任意選択でマイクロ波照射下で、式 I の化合物を式 M または N の化合物と反応させることができる。

【0377】

一般手順 H

【化 7 5】



20

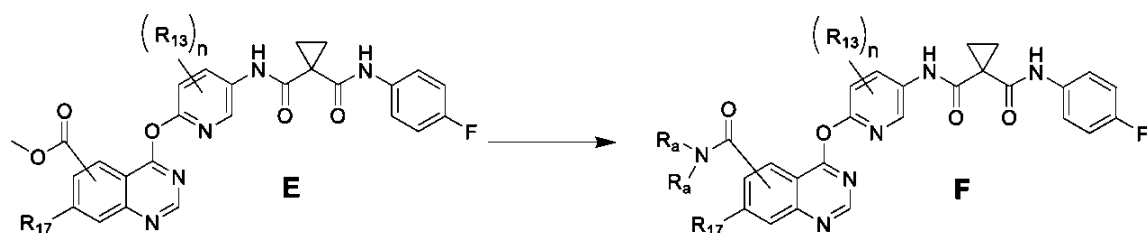
式 DD の化合物（式中、X は、炭素または窒素であり、かつ R₁₈ 及び／または R₁₉ は、それらが結合している X 変項が窒素である場合、存在しない）は、1）化合物 1 との直接的なカップリング、または 2）化合物 1 のカルボン酸部分の活性化、続く、式 DD の化合物での求核性置換により、式 W の化合物に変換することができる。カップリング経路は、EDCI、DCC、HATU、BOP などの公知のカップリング試薬を使用して、トリエチルアミン、DIEA、ピリジンなどの塩基の存在下で、かつ DMF、DMA、DCM、THF などの溶媒の存在下で行うことができる。化合物 1 のカルボン酸部分の活性化は、第 1 に、当業者に公知の手段を使用して、化合物 1 のカルボン酸をペンタフルオロフェノールまたは para-ニトロフェノールなどのフェノール化合物でエステル化して、対応するフェノラートを形成することにより達成することができる。第 2 に、活性化化合物 1 を式 DD の化合物で求核性置換すると、式 W の化合物が得られる。

30

【0378】

一般手順 I

【化 7 6】



40

式 E のエステルを、第 1 に、対応するカルボン酸に加水分解し、次いで、アンモニアま

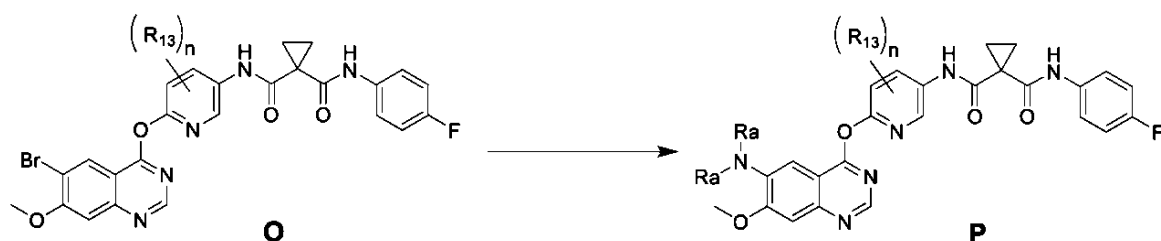
50

たは式 $\text{NH}(\text{R}_a)_2$ のアミン（式中、各 R_a は、同じでも、もしくは異なってもよいが、または両方の R_a 置換基は、それらが結合している窒素と一緒に、環式構造を形成している）とカップリングさせることにより、対応する式 F のアミド化合物に変換することができる。加水分解ステップは、水酸化ナトリウムまたはリチウムなどの水酸化物塩基を用いて、水、メタノール、THF、DMF、DMSO、またはそれらの任意の組み合わせなどの極性溶媒中で行うことができる。カップリングステップは、EDCI、DCC、HATU、BOPなどの公知のカップリング試薬を用いて、トリエチルアミン、DIEA、ピリジンなどの塩基の存在下で、かつDMF、DMA、DCM、THFなどの溶媒の存在下で行うことができる。

【0379】

一般手順 J

【化77】

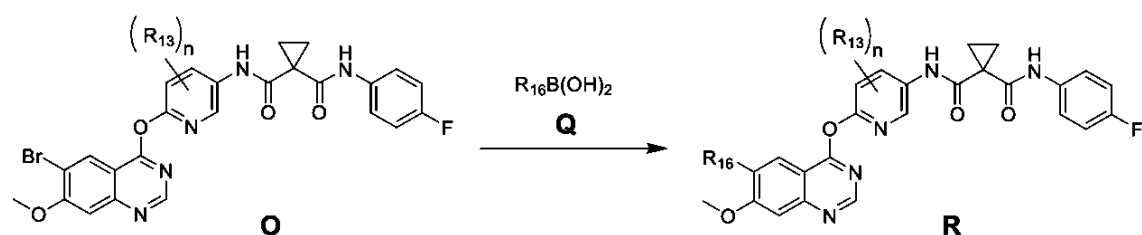


式 O の化合物は、式 $\text{NH}(\text{R}_a)_2$ のアミン（式中、各 R_a は、同じでも、もしくは異なってもよいが、または両方の R_a 置換基は、それらが結合している窒素と一緒に、環式構造を形成している）とカップリングさせることにより、対応する式 P のアミン化合物に変換することができる。カップリングステップは、ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0）などの遷移金属触媒を使用して、 K_3PO_4 などの塩基の存在下で、DMF、DMSO、またはDMAなどの極性溶媒中で行うことができる。

【0380】

一般手順 K

【化78】



式 O の化合物はまた、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）などの遷移金属触媒、炭酸ナトリウムなどの塩基、及び 1,4-ジオキサンなどの溶媒の存在下で、任意選択でマイクロ波照射下で、式 Q のボロン酸化合物とカップリングさせることにより、式 R の化合物に変換することができる。

【0381】

具体的な実験手順

実施例 1：メチル 7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシレート（4）

10

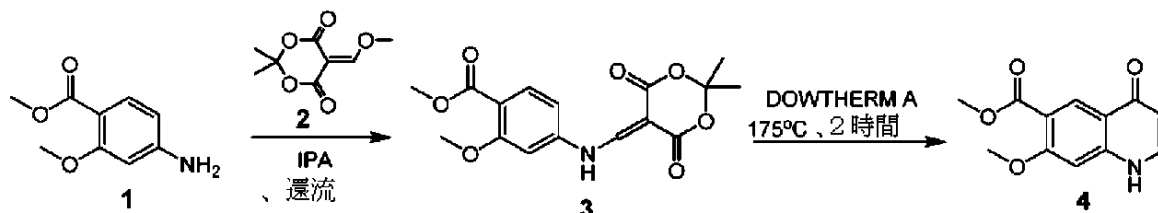
20

30

40

50

【化 7 9】



メチル 4-((2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-メトキシベンゾアート (3) : IPA (200 mL) 中の化合物 1 (20 g、110.38 mmol、1 当量) の混合物に、50℃で、化合物 2 (21 g、112.80 mmol、1.02 当量) を少しずつ添加した。混合物を 80℃で 2 時間にわたって攪拌し、次いで、氷水浴内で 0.5 時間にわたって冷却した。得られた混合物を濾過し、固体を i-PrOH (5 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物 3 を白色の固体 (36 g、収率 97.3%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

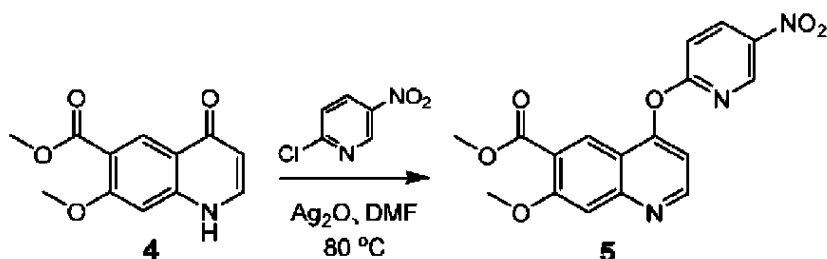
【0382】

メチル 7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシレート (4) : ビフェニルフェノキシベンゼン (360 mL) を 175℃に加熱した後に、化合物 3 (30 g、89.47 mmol、1 当量) を 175℃で 20 分かけて少量ずつ添加した。攪拌を 175℃でさらに 2 時間にわたって継続した。反応混合物を室温 (16℃) に冷却し、石油エーテル (500 mL) を添加した。得られた固体を濾過し、濾過ケーキをメチル第三級ブチルエーテル 100 mL で洗浄し、真空下で乾燥させ、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、120 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、50 mL/分で 0~10% CH₃OH/CH₂Cl₂ の溶離液) により精製して、化合物 4 を黄色の固体 (6 g、収率 27.3%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (br d, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); C₁₂H₁₁NO₄ の MS (EI)、実測値 233.9 (MH⁺)。

【0383】

実施例 2 : メチル 7-メトキシ-4-((5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)キノリン-6-カルボキシレート (5)

【化 8 0】



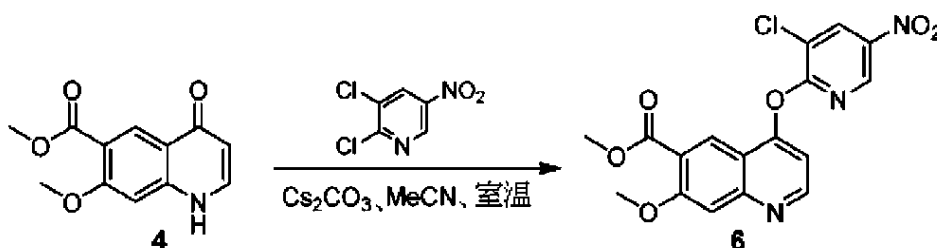
メチル 7-メトキシ-4-((5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)キノリン-6-カルボキシレート (5) : DMF (20 mL) 中の化合物 4 (1.0 g、4.29 mmol、1 当量)、2-クロロ-5-ニトロピリジン (750 mg、4.73 mmol、1.1 当量) 及び Ag₂O (3.00 g、12.95 mmol、3.02 当量) の混合物を暗所で、80℃で 24 時間にわたって攪拌した。得られた固体を濾過し、濾液を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 Na

Cl水溶液（100mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、12g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、30mL／分で0～4%メタノール／ CH_2Cl_2 勾配の溶離液）により精製して、化合物5を黄色の固体（770mg、収率47.99%）として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.06（d, 1H）, 8.95（d, 1H）, 8.76（dd, 1H）, 8.28（s, 1H）, 7.65－7.58（m, 2H）, 7.34（d, 1H）, 3.99（s, 3H）, 3.82（s, 3H）； $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ のMS（EI）、実測値356.1（MH⁺）。

【0384】

実施例3：メチル4－（（3－クロロ－5－ニトロピリジン－2－イル）オキシ）－7－メトキシキノリン－6－カルボキシラート（6）

【化81】

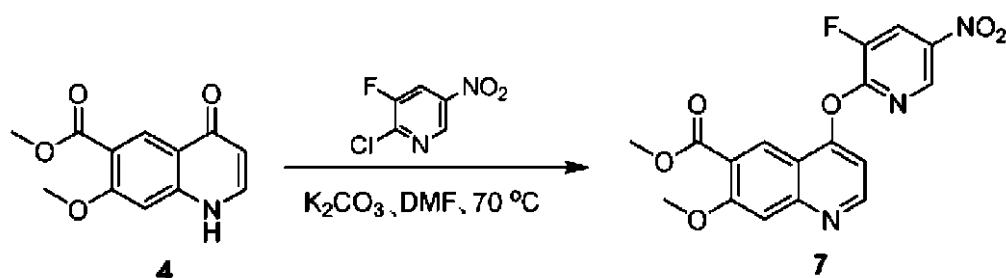


メチル4－（（3－クロロ－5－ニトロピリジン－2－イル）オキシ）－7－メトキシキノリン－6－カルボキシラート（6）： CH_3CN （30mL）中の化合物4（2g、8.58mmol、1当量）の溶液に、20℃で Cs_2CO_3 （5.59g、17.15mmol、2当量）を一度に添加した。20℃で30分間にわたって攪拌した後に、2,3-ジクロロ－5－ニトロピリジン（1.82g、9.43mmol、1.1当量）を添加した。混合物を20℃で36時間にわたって攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc 100mLで洗浄した。濾過ケーキを水（100mL）で希釈し、DCM（3×150mL）で抽出した。合わせたDCM抽出物を飽和NaCl水溶液（10mL）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の化合物6を黄色の固体（1.8g、収率53.85%）として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.03（d, 1H）, 8.99－8.95（m, 2H）, 8.26（s, 1H）, 7.64（s, 1H）, 7.42（d, 1H）, 3.99（s, 3H）, 3.82（s, 3H）； $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_6$ のMS（EI）、実測値389.9（MH⁺）。

【0385】

実施例4：メチル4－（（3－フルオロ－5－ニトロピリジン－2－イル）オキシ）－7－メトキシキノリン－6－カルボキシラート（7）

【化82】



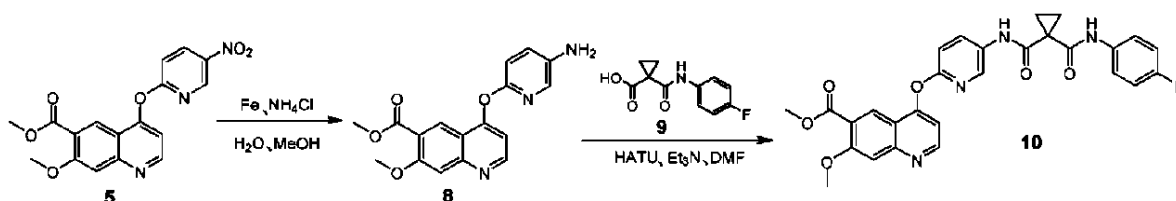
メチル4－（（3－フルオロ－5－ニトロピリジン－2－イル）オキシ）－7－メトキシキノリン－6－カルボキシラート（7）： DMF （20mL）中の化合物4（3g、12.22mmol、1当量）及び2－クロロ－3－フルオロ－5－ニトロピリジン（2.3

7 g、13.44 mmol、1.1当量)の溶液に、 K_2CO_3 (3.38 g、24.44 mmol、2.0当量)を16℃で一度に添加し、続いて、攪拌しながら2時間にわたって70℃で加熱した。反応混合物を水に注ぎ入れ、得られた固体を濾過した。濾過ケーキを水(20 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物7を黄色の固体(3.5 g、収率68.1%)として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (d, 1H), 9.17 (dd, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); $C_{17}H_{12}FN_3O_6$ のMS (EI)、実測値374.0 (MH⁺)。

【0386】

実施例5：メチル4-[5-[1-[(4-フルオロフェニル)カルバモイル]シクロプロパンカルボニル]-アミノ]ピリジン-2-イル]オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシラート(10)

【化83】



メチル4-((5-アミノピリジン-2-イル)オキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシラート(8)：MeOH(10 mL)及び水(2 mL)中の化合物5(770 mg、2.17 mmol、1当量)、Fe(1.21 g、21.70 mmol、10当量)及び NH_4Cl (1.16 g、21.70 mmol、10当量)の混合物を2.5時間にわたって80℃で加熱還流した。混合物を20～25℃に冷却し、固体をセライトで濾別した。濾液を蒸発させ、残渣を水(30 mL)で希釈した。得られた沈澱物を濾過し、濾過ケーキを水(2×20 mL)で洗浄し、乾燥させて、化合物8を薄黄色の固体(500 mg、1.38 mmol、収率63.7%)として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.69–6.65 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (br s, 2H)。

【0387】

メチル4-[5-[1-[(4-フルオロフェニル)カルバモイル]シクロプロパンカルボニル]-アミノ]ピリジン-2-イル]オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシラート(10)：DMF(10 mL)中の化合物8(500 mg、1.54 mmol、1当量)、化合物9(860 mg、3.85 mmol、2.5当量)、HATU(1.52 g、4.00 mmol、2.6当量)、及びトリエチルアミン(470 mg、4.64 mmol、3.02当量)の混合物を20℃で、12時間にわたって攪拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl水溶液(50 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)、12 SepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、25 mL/分で0～100%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製して、化合物10を薄黄色の固体(550 mg、収率67.3%)として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.22 (dd, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.10–7.03 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s,

3 H), 1.87 – 1.79 (m, 2 H), 1.65 – 1.61 (m, 2 H); $C_{28}H_{23}FN_4O_6$ の MS (EI)、実測値 531.1 (MH⁺)。

【0388】

実施例 5 において化合物 10 のために従った手順と類似の 2 ステップ手順で、次の化合物を調製した：

メチル 4-〔3-クロロ-5-〔〔1-〔(4-フルオロフェニル)カルバモイル〕シクロプロパンカルボニル〕-アミノ〕ピリジン-2-イル〕オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシラート (11)：実施例 5 における化合物 5 を化合物 6 に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.46 – 8.41 (m, 2 H), 7.66 – 7.60 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.18 – 7.12 (m, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 1.51 – 1.44 (m, 4 H); $C_{28}H_{22}ClFN_4O_6$ の MS (EI)、実測値 565.0 (MH⁺)。

【0389】

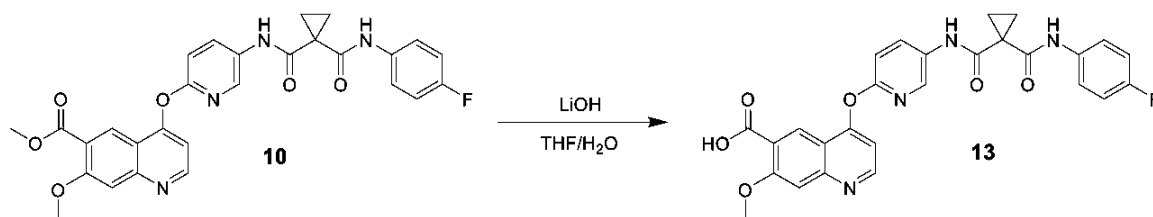
メチル 4-〔(3-フルオロ-5-(1-〔(4-フルオロフェニル)カルバモイル〕シクロプロパン-1-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシラート (12)：実施例 5 における化合物 5 を化合物 7 に置き換えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (br s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.56 – 8.52 (m, 1 H), 8.44 (dd, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.64 (dd, 2 H), 7.16 (t, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 6.25 – 6.18 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.72 – 3.69 (m, 3 H), 1.58 – 1.47 (m, 4 H); $C_{28}H_{22}F_2N_4O_6$ の MS (EI)、実測値 549.1 (MH⁺)。

【0390】

実施例 6：4-〔5-〔〔1-〔(4-フルオロフェニル)カルバモイル〕シクロプロパンカルボニル〕-アミノ〕ピリジン-2-イル〕オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸 (13)

【化 84】



4-〔5-〔〔1-〔(4-フルオロフェニル)カルバモイル〕シクロプロパンカルボニル〕-アミノ〕ピリジン-2-イル〕オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸 (13)：テトラヒドロフラン (3 mL) 及び水 (1 mL) 中の化合物 10 (300 mg、565.50 μ mol、1 当量) 及び LiOH · H₂O (71 mg、1.69 mmol、2.99 当量) の混合物を 20 °C で 5 時間にわたって攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、1.0 M HCl 溶液で pH 5 ~ 6 に調節した。得られた沈澱物を収集し、水 (3 × 20 mL) で洗浄し、凍結乾燥させて、化合物 13 を白色の固体 (220 mg、収率 72.3 %) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.25 – 8.13 (m, 2 H), 7.63 (dd, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.87 (d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 1.46 (s, 4 H); $C_{27}H_{21}FN_4O_6$ の MS (EI)、実測値 517.1 (MH⁺)。

【0391】

実施例6において化合物13のために従った方法と類似の方法で、次の化合物を調製した：

4-〔3-クロロ-5-〔〔1-〔(4-フルオロフェニル)カルバモイル〕シクロプロパンカルボニル〕アミノ〕ピリジン-2-イル〕オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸(14)：実施例6における化合物10を化合物11に置き換えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (br s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.64 (br dd, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.88 (br d, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.45 (br s, 4H); C₂₇H₂₀ClFN₄O₆のMS (EI)、実測値551.0 (MH⁺)。

10

【0392】

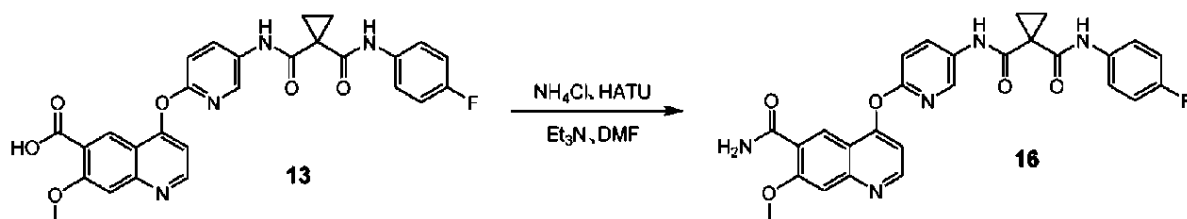
4-〔3-フルオロ-5-〔〔1-〔(4-フルオロフェニル)カルバモイル〕シクロプロパンカルボニル〕アミノ〕ピリジン-2-イル〕オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボン酸(15)：実施例6における化合物10を化合物12に置き換え、THF/MeOH/水中のNaOHをTHF/水中のLiOHの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (br s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 4H); C₂₇H₂₀F₂N₄O₆のMS (EI)、実測値535.1 (MH⁺)。

20

【0393】

実施例7：1-N'-〔6-〔(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシピリジン-3-イル〕-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(16)

【化85】



30

1-N'-〔6-〔(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシピリジン-3-イル〕-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(16)：DMF (2 mL) 中の化合物13 (90 mg、174.26 μmol、1当量)、NH₄Cl (19 mg、355.20 μmol、2.04当量)、HATU (80 mg、210.40 μmol、1.21当量)、及びTEA (55 mg、543.53 μmol、3.12当量)の混合物を15℃で5時間にわたって攪拌した。反応混合物を水(20 mL)及びEtOAc (3 mL)で希釈した。得られた固体を濾過し、濾過ケーキを水(2×20 mL)で洗浄し、石油エーテル：EtOAc (1：1) (2×20 mL)で洗浄し、凍結乾燥させて、化合物16を白色の固体(25.0 mg、収率27%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (br s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 8.76 (br d, 1H), 8.50 (br s, 2H), 8.23 (br d, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.63 (br d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (br d, 1H), 7.14 (br t, 2H), 6.89 (br d, 1

40

50

H), 4.03 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); C₂₇H₂₂FN₅O₅のMS (EI)、実測値516.1 (MH+).

【0394】

実施例7において化合物16のために従った方法と類似の方法で、次の化合物を調製した:

1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(17): 実施例7中のNH₄Clをメチルアミンヒドロクロリドに置き換えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (br s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (br d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.81 (d, 3H), 1.48 (s, 4H); C₂₈H₂₄FN₅O₅のMS (EI)、実測値530.1 (MH+).

【0395】

実施例7において化合物16のために従った方法と類似の方法で、化合物13を化合物14に置き換えて、かつ最終生成物を精製するために分取HPLCを使用して、次の化合物を調製した。DIEAをTEAと互換的に使用することもできる:

1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-クロロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(18): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.63 (dd, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.93 (br d, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.46 (s, 4H); C₂₇H₂₁ClFN₅O₅のMS (EI)、実測値550.0 (MH+).

【0396】

1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(19): 実施例7中のNH₄Clをメチルアミンヒドロクロリドに置き換えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (br s, 1H), 10.02 (br s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (br d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.25-6.13 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 1.52 (br d, 4H); C₂₈H₂₃ClFN₅O₅のMS (EI)、実測値564.0 (MH+).

【0397】

1-N'-[5-クロロ-6-[6-(エチルカルバモイル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(20): 実施例7におけるNH₄Clをエチルアミンに置き換えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.45-8.36 (m, 3H), 7.63 (dd, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 1.48-1.46 (m, 4H), 1.13 (t, 3H); C₂₉H₂₅ClFN₅O₅のMS (EI)、実測値578.2 (MH+).

10

20

30

40

50

【0398】

実施例7において化合物16のために従った方法と類似の方法で、化合物13を化合物15に置き換え、かつ最終生成物を精製するために分取HPLCを使用して、次の化合物を調製した：

1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(21)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.54-1.43 (m, 4H)；C₂₇H₂₁F₂N₅O₅のMS(EI)、実測値534.1(MH⁺)。

【0399】

1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(22)：実施例7におけるNH₄Clをメチルアミンヒドロクロリドに置き換えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42-8.28 (m, 3H), 7.63 (dd, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.82 (d, 3H), 1.56-1.41 (m, 4H)；C₂₈H₂₃F₂N₅O₅のMS(EI)、実測値548.1(MH⁺)。

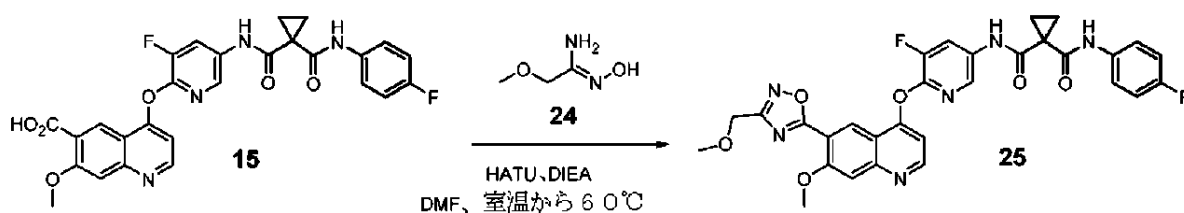
【0400】

1-N'-[6-[6-(エチルカルバモイル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(23)：実施例7におけるNH₄Clをエチルアミンに置き換えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.47-8.27 (m, 4H), 7.64 (dd, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 4H), 1.13 (t, 3H)；C₂₉H₂₅F₂N₅O₅のMS(EI)、実測値562.1(MH⁺)。

【0401】

実施例8：1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-[3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(25)

【化86】



1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-[3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドヒドロクロリド(25)：DMF(0.5mL)中の化合物15(50mg、0.093mmo

l)、化合物24(10mg、0.093mmol)、及びDIEA(49μL、0.28mmol)の溶液に、HATU(43mg、0.112mmol)を添加し、出発物質が消失するまで、反応物を室温で撹拌した。反応混合物を2時間にわたって60℃に加熱した。飽和NaHCO₃水溶液を、得られた混合物に添加し、DCM(3×)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。得られた粗製残渣を分取HPLC(Gemini-NX、10μM、250×30mm、C18カラム、Phenomenex、Torrance、Ca.; 溶離液:水中0.1~100%アセトニトリル、両方の溶離液が0.1%トリフルオロ酢酸を含有、15分かけて勾配溶離)により精製した。精製生成物を凍結乾燥後に、得られた粉末を20%MeOH/DCMに入れ、Agilent PL-HCO₃イオン交換カラムに通して(またはDCMに入れて、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄して)、残留した酸を除去した。濃縮後に、得られた残渣に、HCl(ジオキサン中4M、0.5mL;または1M水溶液、1mL)を添加し、溶媒を減圧下で除去し、高真空下で乾燥させて、化合物25をHCl塩(2.1mg、収率4%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.27(s, 1H), 8.46(d, 1H), 8.20(q, 1H), 7.99(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.55(m, 2H), 7.07(t, 2H), 6.74(d, 1H), 4.57(s, 2H), 4.10(s, 3H), 3.40(s, 3H), 1.73-1.62(m, 4H); C₃₀H₂₄F₂N₆O₆のMS(EI)、実測値603.1(MH+).

【0402】

実施例8において化合物25のために従った方法と類似の方法で、次の化合物をHCl塩として調製した:

1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-[3-(2-メトキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドヒドロクロリド(26):実施例8における化合物24を(Z)-N'-ヒドロキシ-3-メトキシプロパンイミドアミドに置き換えた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.24(s, 1H), 8.46(d, 1H), 8.21(q, 1H), 7.99(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.55(m, 2H), 7.07(q, 2H), 6.74(d, 1H), 4.11(s, 3H), 3.72(t, 2H), 3.30(s, 3H), 2.97(t, 2H), 1.72-1.58(m, 4H); C₃₁H₂₆F₂N₆O₆のMS(EI)、実測値617.2(MH+).

【0403】

1-N'-[6-[6-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドヒドロクロリド(27):実施例8における化合物24を(Z)-N'-ヒドロキシプロピオンイミドアミドに置き換えた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.25(s, 1H), 8.57(d, 1H), 8.20(q, 1H), 8.06(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.56(q, 2H), 7.07(q, 2H), 6.85(d, 1H), 4.16(s, 3H), 2.75(q, 2H), 1.75-1.53(m, 4H), 1.27(t, 3H); C₃₀H₂₄F₂N₆O₅のMS(EI)、実測値587.1(MH+).

【0404】

実施例9:1-N'-[5-クロロ-6-[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(37)

10

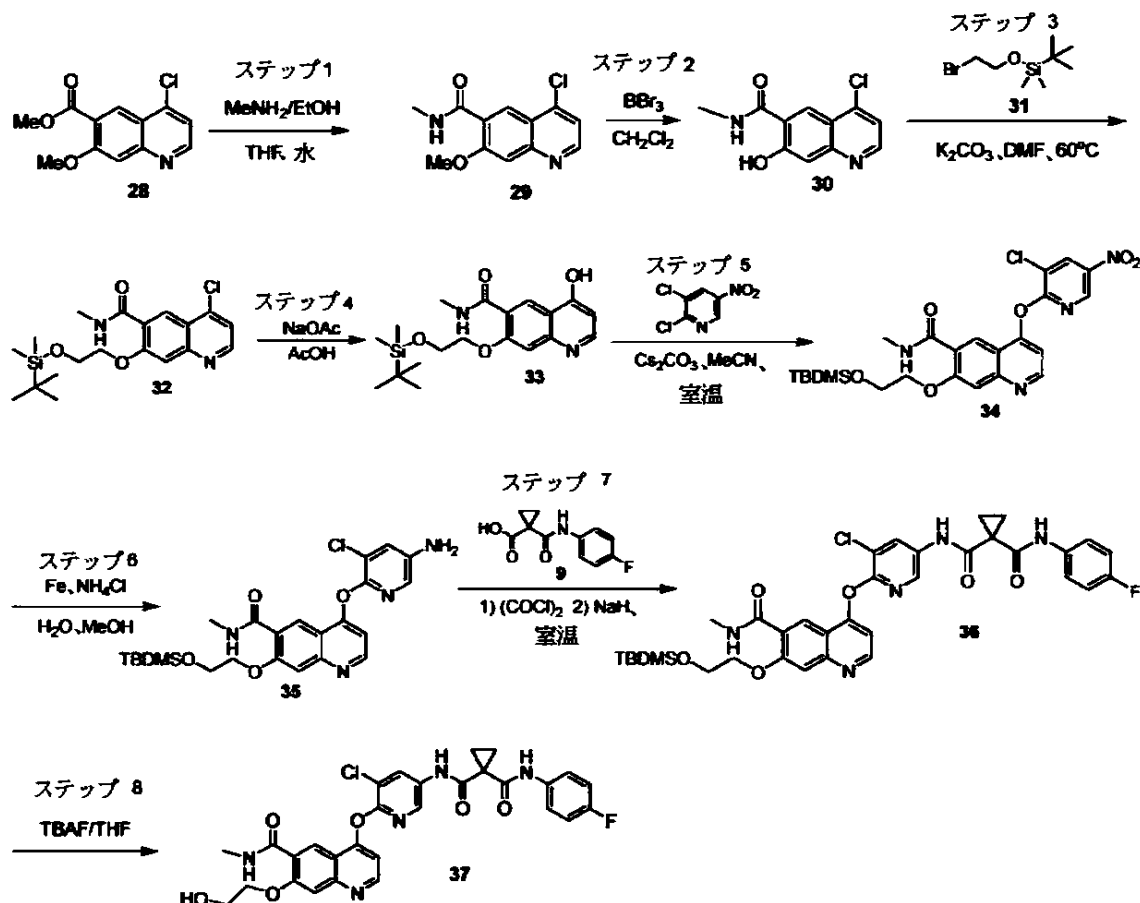
20

30

40

50

【化 8 7】



4-クロロ-7-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド (29) : EtOH中のメチルアミン (8 M、50 mL、10.07 当量) を THF (150 mL) 中の化合物 28 (10 g、39.74 mmol、1 当量) の溶液に 30°C で添加し、反応混合物を 30°C で 25 時間にわたって攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を温水 (1000 mL) でスラリー化した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、化合物 29 を白色の固体 (9 g、収率 90.4%) として得た。C₁₂H₁₁ClN₂O₂ の MS (EI)、実測値 251.0 (MH⁺)。

【0405】

4-クロロ-7-ヒドロキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド (30) : 1,2-ジクロロエタン (120 mL) 中の化合物 29 (2 g、7.98 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、BBr₃ (6.00 g、23.93 mmol、2.31 mL、3 当量) を 0°C で滴下添加した。反応混合物を 80°C で 3 時間にわたって攪拌し、その後、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) に注ぎ入れた。得られた沈澱物を濾過し、濾過ケーキを水 (75 mL) で洗浄し、乾燥させて、化合物 30 を黄色の固体 (1.5 g、収率 79.45%) として得た。C₁₁H₉ClN₂O₂ の MS (EI)、実測値 237.0 (MH⁺)。

【0406】

7-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-4-クロロ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド (32) : DMF (30 mL) 中の化合物 30 (1.25 g、5.28 mmol、1 当量)、化合物 31 (2.53 g、10.56 mmol、2 当量)、及び K₂CO₃ (2.19 g、15.85 mmol、3 当量) の混合物を 60°C で 12 時間にわたって攪拌した。水 (250 mL) を添加した。得られた固体を濾過し、濾過ケーキを水 (50 mL) で洗浄し、石油エーテル (80 mL) で洗浄し、乾燥させて、化合物 32 を黄色の固体 (1.9 g、収率 91.1%) として得、これをさら

に精製せずに、その後の反応で使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 3.06 (d, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (s, 6H); C₁₉H₂₇ClN₂O₃SiのMS (EI)、実測値395.1 (MH⁺)。

【0407】

7-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-4-ヒドロキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド(33): AcOH(30mL)中の化合物32(1.9g、4.81mmol、1当量)及びNaOAc(789.22mg、9.62mmol、2当量)の混合物を120℃で1時間にわたって攪拌した。反応混合物を濃縮し、水(150mL)を16℃で添加した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを水(50mL)及びEtOAc(15mL)で洗浄し、乾燥させて、化合物33を黄色の固体(1.1g、収率60.73%)として得、これをさらに精製せずに、その後の反応で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.11 (br d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 2.82 (br d, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); C₁₉H₂₈N₂O₄SiのMS (EI)、実測値377.2 (MH⁺)。

【0408】

7-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-4-((3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド(34): 実施例3において化合物6を化合物4及び2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した手法と同じ手法で、化合物34を化合物33及び2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.24 (br d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.03 (d, 3H), 0.95 – 0.90 (m, 9H), 0.13 (s, 6H); C₂₄H₂₉ClN₄O₆SiのMS (EI)、実測値533.2 (MH⁺)。

【0409】

4-((5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-7-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド(35): 実施例5の第1のステップにおいて化合物8を化合物5から合成した手法と同じ手法で、化合物35を化合物34から合成した。C₂₄H₃₁ClN₄O₄SiのMS (EI)、実測値503.2 (MH⁺)。

【0410】

N-(6-((7-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-6-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル)オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド(36): 化合物9(532.42mg、2.39mmol、3当量)を無水DCM(25mL)中に16℃で懸濁させた。DMF(5.81mg、79.51μmol、0.1当量)を攪拌しながら窒素下で添加し、続いて(COCl)₂(605.55mg、4.77mmol、6当量)を添加した。混合物を16℃で30分間にわたって攪拌した。トルエン(80mL)を添加し、溶媒を減圧下で除去した。得られた粗製の化合物9の酸塩化物を無水THF(8mL)に溶解させた。無水THF(35mL)中の化合物35(400mg、795.13μmol、1当量)の混合物に、NaH(127.22mg、3.18mmol、純度60%、4当量)を16℃で添加し、混合物を16℃で15分間にわたって攪拌した。これに、化合物9の酸塩化物のTHF溶液を添加した。反応物を16℃で45分間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(120mL)に注

10

20

30

40

50

ぎ入れ、DCM (3×75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaCl水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、20 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、35 mL/分で30~70% 酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液) により精製して、化合物36を白色の固体 (430 mg、収率76.36%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.39 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.45 (br d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.13 – 4.09 (m, 2H), 3.09 (d, 3H), 1.75 (t, 2H), 1.69 (t, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); C₃₅H₃₉ClFN₅O₆SiのMS (EI)、実測値708.1 (MH⁺)。 10

【0411】

1-N' – [5-クロロ-6- [7- (2-ヒドロキシエトキシ) – 6- (メチルカルバモイル) キノリン-4-イル] オキシピリジン-3-イル] – 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (37): THF (5 mL) 中の化合物36 (250 mg、352.98 μmol、1当量) の溶液に、THF中のTBAF (1 M、529.47 μL、1.5当量) を16℃で添加した。溶液を16℃で1.5時間 にわたって攪拌し、その後、反応混合物を水 (80 mL) に注ぎ入れた。得られた固体を濾過し、水 (3×50 mL) で、続いて、石油エーテル (15 mL) で洗浄し、乾燥させて、化合物37を白色の固体 (158.5 mg、収率73.1%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.47 (br d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.15 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.17 (t, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 2.85 (d, 3H), 1.46 (br s, 4H); C₂₉H₂₅ClFN₅O₆のMS (EI)、実測値594.2 (MH⁺)。 20

【0412】

実施例9において化合物37を生成するために使用されたプロセスと同様のマルチステッププロセスで、次の化合物を調製した：

1-N' – [6- [6-カルバモイル-7- (2-ヒドロキシエトキシ) キノリン-4-イル] オキシ-5-クロロピリジン-3-イル] – 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (38): MeOH中のNH₃・H₂Oの溶液を、ステップ1におけるEtOH中のメチルアミンの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.15 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 1.47 (s, 4H); C₂₈H₂₃ClFN₅O₆のMS (EI)、実測値580.1 (MH⁺)。 40

【0413】

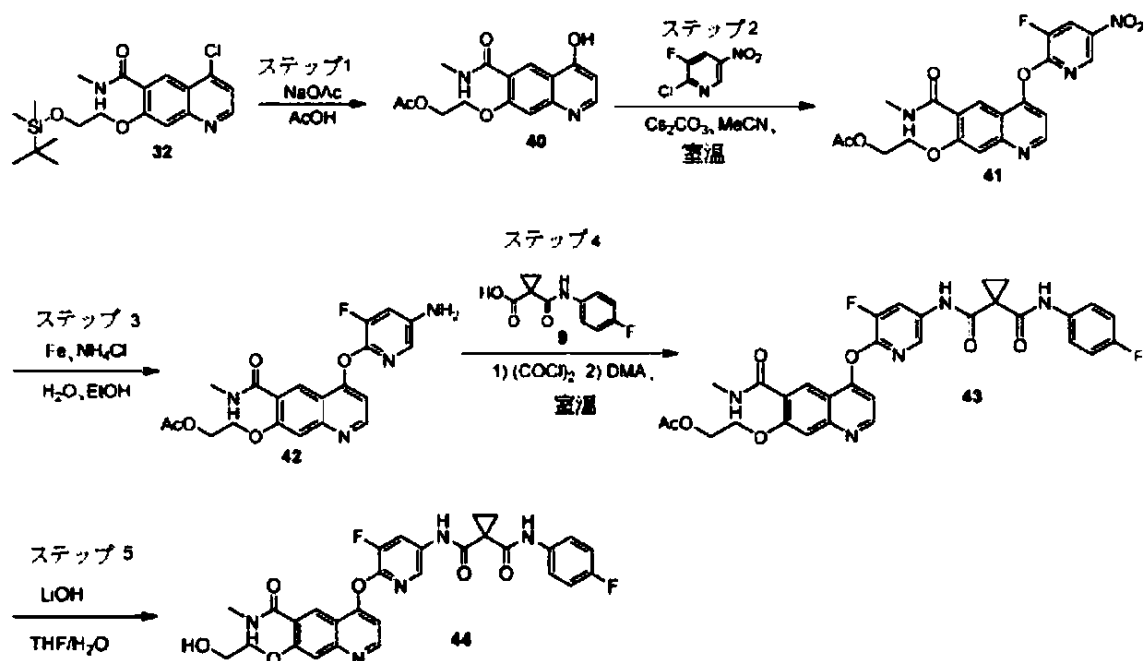
1-N' – [6- [6-カルバモイル-7- (2-ヒドロキシエトキシ) キノリン-4-イル] オキシ-5-フルオロピリジン-3-イル] – 1-N- (4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (39): MeOH中のNH₃・H₂Oの溶液を、ステップ1におけるEtOH中のメチルアミンの代わりに使用し、かつステップ5における2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジンを2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジンに置き換えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 50

(s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (br s, 2H), 7.96 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 1.47 (br s, 4H); $C_{28}H_{23}F_2N_5O_6$ の MS (EI)、実測値 564.1 (MH⁺)。

【0414】

実施例 10：1-N'-[5-フルオロ-6-[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(メチルカルバモイル)-キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(44)

【化88】



2-(4-ヒドロキシ-6-(メチルカルバモイル)キノリン-7-イル)オキシ)酢酸エチル(40) : AcOH (12 mL) 中の化合物 32 (1.4 g、3.54 mmol、1 当量) の溶液に、NaOAc (581.55 mg、7.09 mmol、2 当量) を添加し、混合物を 90 °C で 15 時間にわたって攪拌して、茶色の懸濁液を得た。20 °C に冷却した後に、得られた沈澱物を濾過し、EtOAc (2×5 mL) 及び水 (2×3 mL) で洗浄し、乾燥させて、化合物 40 を茶色の固体 (910 mg、2.81 mmol、収率 79.31%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (q, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.08 (s, 3H); $C_{15}H_{16}N_2O_5$ の MS (EI)、実測値 305.1 (MH⁺)。

【0415】

2-(4-(3-フルオロ-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)-6-(メチルカルバモイル)キノリン-7-イル)オキシ)酢酸エチル(41) : 実施例 3 において化合物 6 を化合物 4 及び 2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した手法と同じ手法で、化合物 41 を化合物 40 及び 2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 – 8.93 (m, 2H), 8.78 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.71 – 4.67 (m, 2H), 4.49 – 4.45 (m, 2H), 3.05 (d, 3H), 2.1

6 (s, 3H); $C_{20}H_{17}FN_4O_7$ の MS (EI)、実測値 445.1 (MH⁺)。 [0416]

2-((4-((5-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-6-(メチルカルバモイル)キノリン-7-イル)オキシ)酢酸エチル(42): 実施例5の第1のステップにおいて化合物8を化合物5から合成した手法と同じ手法で、化合物42を化合物41から合成した。 $C_{20}H_{19}FN_4O_5$ の MS (EI)、実測値 437.1 [M+Na]⁺。

[0417]

2-((4-((3-フルオロ-5-(1-((4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)オキシ)-6-(メチルカルバモイル)キノリン-7-イル)オキシ)酢酸エチル(43): 実施例9のステップ7においての手法と同じ手法で、化合物9 161.59mg (723.96 μmol) を使用して、化合物9の酸塩化物の THF 溶液を生成した。DMA (8mL) 中の化合物42 (100mg, 241.32 μmol, 1当量) の溶液に、化合物9の酸塩化物の THF 溶液を攪拌しながら窒素下で添加した。反応物を 25℃で0.5時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100mL) に注ぎ入れ、DCM (3×50mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NaCl 水溶液 (15mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、化合物43を黄色の固体 (100mg, 収率 66.9%) として得、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。 $C_{31}H_{27}F_2N_5O_7$ の MS (EI)、実測値 620.0 (MH⁺)。

[0418]

1-N'-[5-フルオロ-6-[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-(メチルカルバモイル)-キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(44): 水 (5mL) 及び THF (2.5mL) 中の化合物43 (90mg, 145.26 μmol, 1当量) の混合物に、LiOH·H₂O (1M, 1mL, 6.88当量) をゆっくり添加し、混合物を 25℃で0.5時間にわたって攪拌した。水 (15mL) を添加し、得られた混合物を DCM (3×20mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を飽和 NaCl 水溶液 (10mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC (カラム: DuraShell 150×25mm×5 μm、勾配: 水 (0.05% NH₃·H₂O) 中 28~58% のアセトニトリル、流速: 30mL/分) により精製して、化合物44を白色の固体 (73.7mg, 収率 87.8%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 8.77 (br d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (br d, 1H), 8.33 (br s, 2H), 7.73-7.53 (m, 3H), 7.15 (br t, 2H), 6.93 (br d, 1H), 5.19 (br t, 1H), 4.33 (br s, 2H), 3.86 (br s, 2H), 2.85 (br d, 3H), 1.48 (br s, 4H); $C_{29}H_{25}F_2N_5O_6$ の MS (EI)、実測値 578.1 (MH⁺)。

[0419]

実施例11: 1-N'-[5-クロロ-6-[7-(2-ヒドロキシプロポキシ)-6-(メチルカルバモイル)-キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(50)

10

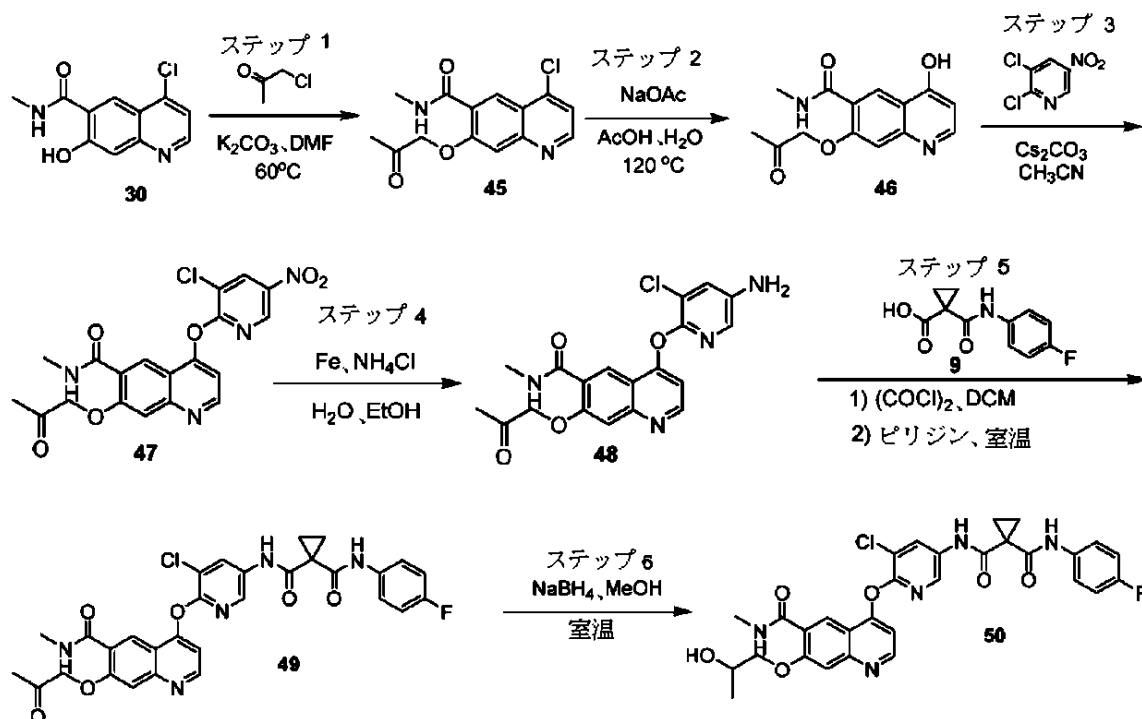
20

30

40

50

【化 8 9】



4-クロロ-N-メチル-7-(2-オキソプロポキシ)キノリン-6-カルボキサミド (45) : DMF (80 mL) 中の化合物 30 (1.5 g、6.34 mmol、1 当量)、1-クロロプロパン-2-オン (1.78 g、19.24 mmol、5.67 mL、3.04 当量)、及び K_2CO_3 (2.63 g、19.02 mmol、3 当量) の混合物を 60°C で 12 時間にわたって攪拌した。水 (200 mL) を添加し、得られた固体を濾過し、水 (20 mL) で、続いて、石油エーテル (50 mL) で洗浄し、乾燥させて、化合物 45 を黄色の固体 (1.3 g、収率 70.1%) として得、これをさらに精製せずに、次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (d, 1H), 8.74 (br d, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.89 (d, 3H), 2.24 (s, 3H); $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$ の MS (EI)、実測値 292.8 (MH⁺)。

【0420】

4-ヒドロキシ-N-メチル-7-(2-オキソプロポキシ)キノリン-6-カルボキサミド (46) : 実施例 9 のステップ 4 において化合物 33 を化合物 32 から合成した手法と同じ手法で、化合物 46 を化合物 45 から合成した。 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ の MS (EI)、実測値 274.9 (MH⁺)。

【0421】

4-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ-N-メチル-7-(2-オキソプロポキシ)キノリン-6-カルボキサミド (47) : 実施例 3 において化合物 6 を化合物 4 及び 2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した手法と同じ手法で、化合物 47 を化合物 46 及び 2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.04 (br s, 1H), 8.96 (br s, 2H), 8.69 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (br d, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.84 (br d, 3H), 2.24 (s, 3H); $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_6$ の MS (EI)、実測値 452.9 [M+Na]⁺。

【0422】

4-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)オキシ-N-メチル-7-(

2-オキソプロポキシ)キノリン-6-カルボキサミド(48):実施例5の第1のステップにおいて化合物8を化合物5から合成した手法と同じ手法で、化合物48を化合物47から合成した。 $C_{19}H_{17}ClN_4O_4$ のMS(EI)、実測値423.0[M+Na]⁺。

【0423】

N-(5-クロロ-6-((6-(メチルカルバモイル)-7-(2-オキソプロポキシ)キノリン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(49):実施例9のステップ7においての手法と同じ手法で、化合物9 618.12mg(2.77mmol)を使用して、化合物9の酸塩化物のTHF溶液を生成した。ピリジン(30mL)中の化合物48(370mg、923.12μmol、1当量)の混合物に、化合物9の酸塩化物のTHF溶液を添加し、反応物を16℃で12時間にわたって攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(150mL)に注ぎ入れ、DCM(3×80mL)で抽出した。合わせたDCM抽出物を飽和NaCl水溶液(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)、20g SepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、35mL/分で0~5%CH₃OH/CH₂Cl₂勾配の溶離液)により精製して、化合物49を黄色の固体(110mg、収率19.7%)として得た。 $C_{30}H_{25}ClFN_5O_6$ のMS(EI)、実測値606.2[M+Na]⁺。

【0424】

1-N'-[5-クロロ-6-[7-(2-ヒドロキシプロポキシ)-6-(メチルカルバモイル)-キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(50):MeOH(20mL)に溶解した化合物49(110mg、181.52μmol、1当量)の溶液に、固体のNaBH₄(8.24mg、217.82μmol、1.2当量)を添加し、反応混合物を16℃で1時間にわたって攪拌した。水(30mL)を添加し、揮発性溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を濾過し、分取HPLC(カラム:Boston Prime C18 150×30mm 5μm、勾配:水(0.05%NH₃H₂O)中40~60%のアセトニトリル、流速:25mL/分)により精製して、化合物50を白色の固体(55.8mg、収率50.6%)として得た。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.51(s, 1H), 10.07(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.58-8.48(m, 3H), 8.40(d, 1H), 7.68-7.58(m, 3H), 7.15(t, 2H), 6.94(d, 1H), 5.20(d, 1H), 4.24(br d, 1H), 4.16-4.05(m, 2H), 2.84(d, 3H), 1.46(br s, 4H), 1.21(d, 3H); $C_{30}H_{27}ClFN_5O_6$ のMS(EI)、実測値608.2(MH⁺)。

【0425】

実施例11において化合物50を生成するために使用したプロセスと同様のマルチステッププロセスで、次の化合物を調製した。化合物30を、実施例9において化合物30を2ステップで化合物28から作製した方法と同じ方法で作製された4-クロロ-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボキサミドに置き換え、MeOH中のNH₃・H₂Oの溶液を、ステップ1におけるEtOH中のメチルアミンの代わりに使用した。実施例11におけるステップ5を、実施例9のステップ7において使用した方法に置き換えた。

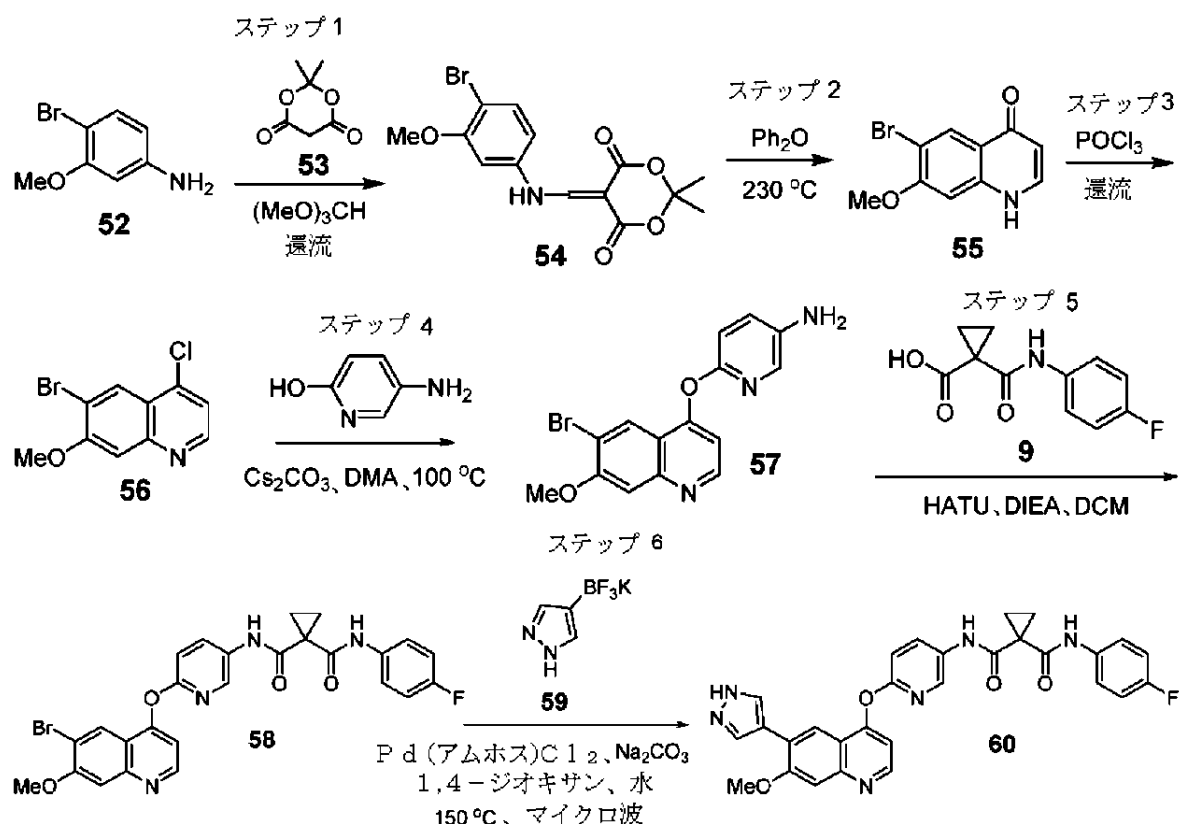
【0426】

1-N'-[6-[6-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシプロポキシ)キノリン-4-イル]オキシ-5-クロロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(51):¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.51(s, 1H), 10.06(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.62(s, 1H), 8.51(br d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.01(br s, 1H), 7.86(br s, 1H), 7.63(br

dd, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (br t, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.24 (br d, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 1.47 (br s, 4H), 1.22 (br d, 3H); $C_{29}H_{25}ClFN_5O_6$ の MS (EI)、実測値 594.1 (MH⁺)。【0427】

実施例 12：1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[7-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(60)

【化90】



5-((4-ブロモ-3-メトキシフェニル)アミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(54)：トリメトキシメタン(25 mL、228.04 mmol、9.22 当量)中の化合物 53(4.10 g、28.46 mmol、1.15 当量)を1時間にわたって105℃で加熱還流した。次いで、化合物 52(5 g、24.75 mmol、1 当量)を添加し、還流を105℃でさらに1時間にわたって継続した。得られた懸濁液を濾過し、MeOHで洗浄し、真空乾燥させて、化合物 54を白色の固体(7.7 g、収率87.4%)として得、これをさらに精製せずに、次のステップで使用した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.24–11.20(d, 1H), 8.62–9.59(d, 1H), 7.57–7.54(d, 1H), 6.77–6.74(m, 2H), 3.94(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.74(s, 3H)。

【0428】

6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4(1H)-オン(55)：230℃のPh₂O(35 mL)に、化合物 54(7.7 g、21.62 mmol、1 当量)を添加し、混合物を1時間にわたって攪拌した。室温に冷却した後に、反応混合物をヘキサン(20 mL)に注ぎ入れ、得られた沈澱物を濾過し、ヘキサンで洗浄した。得られた茶色の固体を真空下で乾燥させて、化合物 55(6.2 g、収率75.8%、純度67.2%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88–7.86 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.03–6.01 (d, 1H), 3.92 (s, 3H); $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_2$ の MS (EI)、実測値 254.2 (MH+).

【0429】

6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (56) : POCl_3 (15 mL、161.41 mmol、9.84 当量) 中の化合物 55 (6.2 g、16.40 mmol、1 当量) を 110°C で 1 時間にわたって攪拌した。冷却後に、反応混合物を攪拌しながら、飽和 Na_2CO_3 水溶液及び氷の混合物に慎重に注ぎ入れた。得られた懸濁液を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、化合物 56 を暗色の茶色の固体 (7.78 g、純度 57.4%、収率 99.9%) として得、これをさらに精製せずに、その後のステップで使用した。 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrClNO}$ の MS (EI)、実測値 272.2 (MH+).

10

【0430】

6-((6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-アミン (57) : DMA (8 mL) 中の化合物 56 (548 mg、2.0 mmol) 及び 5-アミノピリジン-2-オール (330 mg、3.0 mmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (1.3 g、4 mmol) を室温で添加した。混合物を 100°C で 12 時間にわたって攪拌した。次いで、混合物を 20°C に冷却し、水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機相を濃縮し、粗製の残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 57 を固体 (収率 65%) として得た。 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$ の MS (EI)、実測値 346 (MH+).

20

【0431】

N-((6-((6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)-シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (58) : 実施例 5 の第 2 のステップにおいて化合物 10 を化合物 8 及び化合物 9 から合成した手法と同じ手法で、化合物 58 を化合物 57 及び化合物 9 から合成した。 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrFN}_4\text{O}_4$ の MS (EI)、実測値 551 (MH+).

【0432】

1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[7-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (60) : 化合物 58 (120 mg、0.22 mmol)、化合物 59 (57 mg、0.33 mmol)、 Na_2CO_3 (70 mg、0.66 mmol)、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) (15 mg、0.02 mmol)、1,4-ジオキサン (2 mL)、及び水 (0.3 mL) をマイクロ波反応管中で合わせた。反応混合物をマイクロ波照射下で、20 分間にわたって 150°C で加熱した。冷却後に、混合物を EtOAc で抽出した。有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、濃縮した。粗製の生成物を分取 HPLC により精製して、化合物 60 (収率 50%) を得た。 $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_4$ の MS (EI)、実測値 539 (MH+).

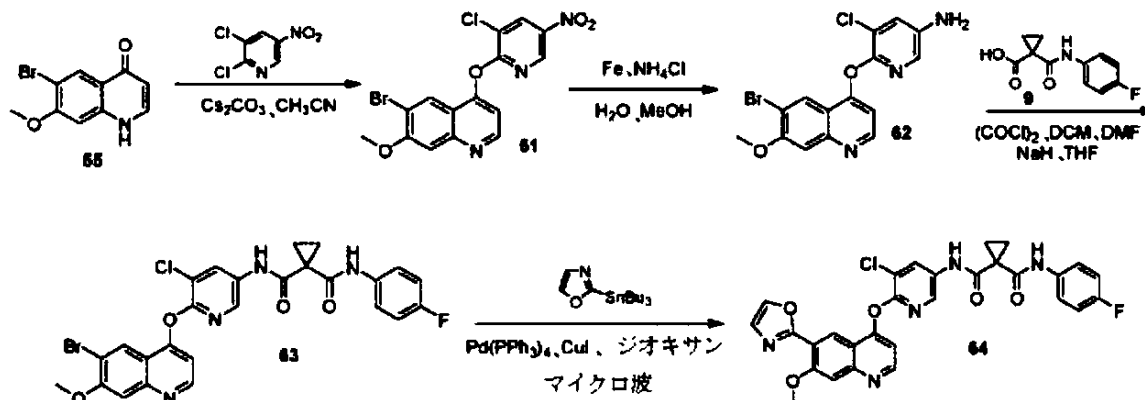
30

【0433】

実施例 13 : 1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (64)

40

【化 9 1】



6-ブロモ-4-((3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)-7-メトキシキノリン(61): 実施例3において化合物6を化合物4及び2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した手法と同じ手法で、化合物61を化合物55及び2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.07 (s, 3H); C₁₅H₉BrClN₃O₄のMS (EI)、実測値411.9 (MH⁺)。

【0434】

6-((6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ)-5-クロロピリジン-3-アミン(62): 実施例5の第1のステップにおいて化合物8を化合物5から合成した手法と同じ手法で、化合物62を化合物61から合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.03 (s, 3H); C₁₅H₁₁BrClN₃O₂のMS (EI)、実測値381.9 (MH⁺)。

【0435】

N-(6-((6-ブロモ-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド(63): 実施例9のステップ7において化合物36を化合物35及び化合物9から合成した手法と同じ手法で、化合物63を化合物62及び化合物9から合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.60 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.73 (br d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.07 (br d, 2H), 6.87 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H); C₂₆H₁₉BrClFN₄O₄のMS (EI)、実測値587.0 (MH⁺)。

【0436】

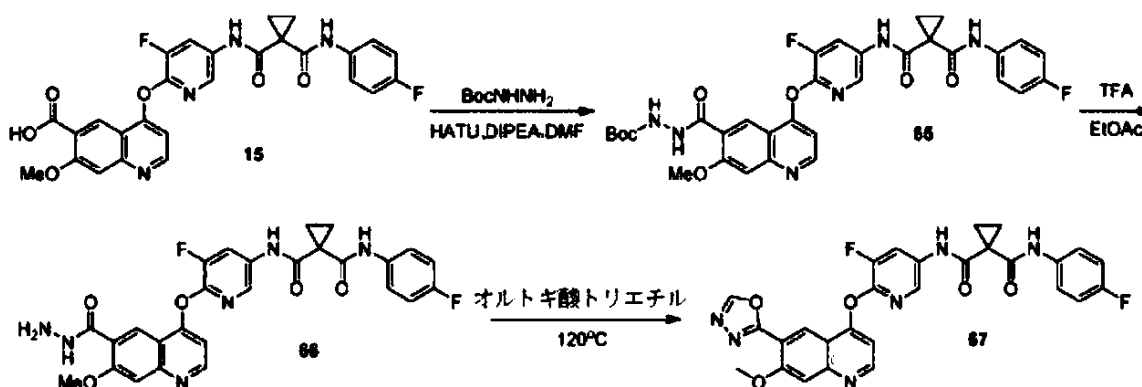
1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド(64): 化合物63 (200mg、341.41 μmol、1当量)、トリブチル(オキサゾール-2-イル)スタンナン (150.00mg、418.87 μmol、1.23当量)、CuI (13.00mg、68.26 μmol、0.2当量)、Pd(PPh₃)₄ (80.00mg、69.23 μmol、2.03⁻¹当量)、及びジオキサン (3mL)をマイクロ波反応管に添加した。密閉した管を2時間にわたってマイクロ波照射下で、100℃で加熱した。飽和KF水溶液 (50mL)を添加し、混合物を20℃で1時間にわたって攪拌した。NH₃・H₂O

(5 mL) を添加し、得られた混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC (塩基性条件)。カラム: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm、移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニア v/v) - ACN]、B%: 50% ~ 80%、7.8 分) により精製して、化合物 64 を白色の固体 (34.2 mg、収率 17.4%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.46 (br s, 4H); C₂₉H₂₁ClFN₅O₅ の MS (EI)、実測値 574.0 (MH⁺)。

【0437】

実施例 14: 1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (67)

【化 92】



tert-ブチル 2-(4-(3-フルオロ-5-(1-(4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)オキシ-7-メトキシキノリン-6-カルボニル)ヒドラジン-1-カルボキシラート (65): DMF (20 mL) 中の化合物 15 (300 mg、561.31 μmol、1 当量) の溶液に、HATU (234.77 mg、617.44 μmol、1.1 当量) 及び DIEA (217.63 mg、1.68 mmol、293.31 μL、3.0 当量) を添加し、混合物を 16°C で 30 分間にわたって攪拌した。tert-ブチル N-アミノカルバマート (111.27 mg、841.96 μmol、1.5 当量) を添加し、反応混合物を 16°C で 12 時間にわたって攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、20 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、35 mL/分で 50 ~ 100% 酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液) により精製して、化合物 65 を黄色の固体 (300 mg、収率 82.40%) として得た。C₃₂H₃₀F₂N₆O₇ の MS (EI)、実測値 649.2 (MH⁺)。

【0438】

N-(5-フルオロ-6-(6-(ヒドラジンカルボニル)-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (66): EtOAc (15 mL) 中の化合物 65 (250 mg、385.44 μmol、1 当量) の溶液に、TFA (4.62 g、40.52

mmol、3 mL、105.12 当量) を添加し、反応混合物を 16℃で 12 時間にわたって攪拌した。反応混合物を EtOAc (80 mL) 及び H₂O (80 mL) で希釈し、pH 8 が達成されるまで、K₂CO₃ を添加した。相を分離し、水相を EtOAc (3 × 45 mL) でさらに抽出した。合わせた有機相を飽和 NaCl 水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、化合物 66 を黄色の固体 (200 mg、収率 94.6%) として得、これをさらに精製せずに、次のステップに使用した。C₂₇H₂₂F₂N₆O₅ の MS (EI)、実測値 571.1 [M+Na]⁺。

【0439】

1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (67) : オルトギ酸トリエチル (8 mL) 中の化合物 66 (200 mg、364.63 μmol、1 当量) の混合物を 120℃で 12 時間にわたって攪拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を得、これを分取 HPLC (カラム: DuraShell 150 × 25 mm × 5 μm、勾配: 水 (0.1% TFA) 中 22 ~ 52% のアセトニトリル、流速: 25 mL/分) により精製した。溶離液を蒸発させて、有機溶媒を除去し、K₂CO₃ を添加して、得られた水溶液の pH を 8 に調節した。得られた混合物を EtOAc (3 × 45 mL) で抽出し、濃縮して、化合物 67 を黄色の固体 (45.5 mg、収率 21.36%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (br s, 1H), 10.12 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.15 (br t, 2H), 6.99 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.49 (br s, 4H); C₂₈H₂₀F₂N₆O₅ の MS (EI)、実測値 559.1 (MH⁺)。

【0440】

実施例 14 において化合物 67 のために従った手順と類似の 3 ステップ手順で、第 1 のステップにおいて化合物 15 を化合物 14 に置き換えて、次の化合物を調製した:

1-N'-[5-クロロ-6-[7-メトキシ-6-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (68): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.54 (s, 4H); C₂₈H₂₀ClFN₆O₅ の MS (EI)、実測値 575.1 (MH⁺)。

【0441】

実施例 15: 1-N'-[5-クロロ-6-[6-(1H-イミダゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (71)

10

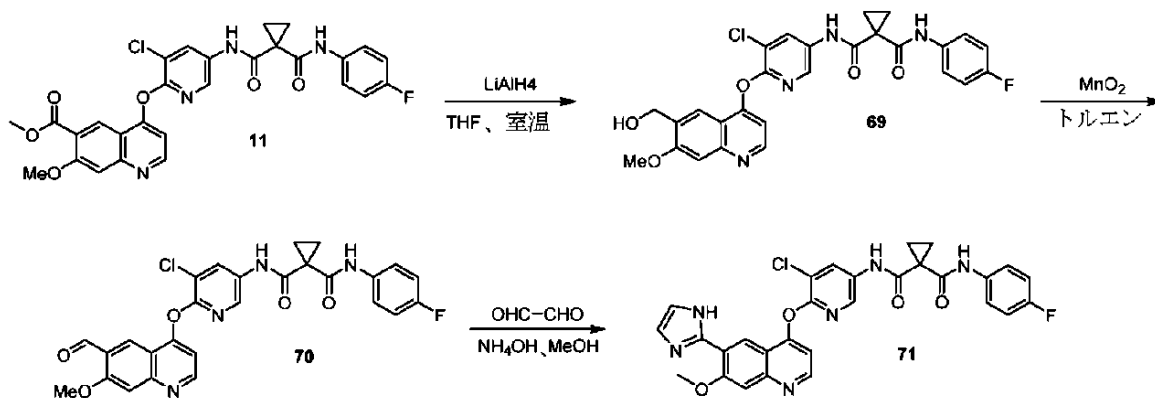
20

30

40

50

【化 9 3】



N-(5-クロロ-6-((6-(ヒドロキシメチル)-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (69): THF (10 mL) 中の化合物 11 (300 mg、531.02 μmol 、1 当量) の混合物に、THF 中の LiAlH_4 (THF 中 1 M、1.06 mL、2 当量) を -78°C で滴下添加した。混合物を -78°C で 2 時間にわたって攪拌した。反応物を $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (0.2 g) 及び水 (0.1 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、白色の固体としての化合物 69 (230 mg、収率 77.6%) にし、これをさらに精製せずにそのまま使用した。 $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_5$ の MS (EI)、実測値 537.1 (MH⁺)。

【0442】

N-(5-クロロ-6-((6-ホルミル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (70): トルエン (10 mL) 中の化合物 69 (200 mg、372.48 μmol 、1 当量) の混合物に、 MnO_2 (161.92 mg、1.86 mmol、5 当量) を 0°C で一度に添加した。混合物を 80°C で 20 時間にわたって攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、化合物 70 を黄色の固体 (180 mg、収率 76.8%) として得、これをさらに精製せずに使用した。 $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_5$ の MS (EI)、実測値 535.1 (MH⁺)。

【0443】

1-N'-[5-クロロ-6-[6-(1H-イミダゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (71): MeOH (1 mL) 中の化合物 70 (160 mg、299.11 μmol 、1 当量) に、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.72 g、12.79 mmol、1.89 mL、純度 26~28%、42.75 当量) 及びグリオキサール (86.80 mg、1.50 mmol、78.20 μL 、5 当量) を添加した。混合物を 10°C で 16 時間にわたって攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 5 μ 、移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニア v/v) - ACN]、B%: 45%~75%、6.5 分) により精製して、化合物 71 を黄色の固体 (31.8 mg、収率 18.4%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.94 - 8.63 (m, 2H), 8.60 - 8.29 (m, 2H), 7.77 - 7.50 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6\text{O}_4$ の MS (EI)、実測値 573.1 (MH⁺)。

【0444】

実施例 15 において化合物 71 のために従った手順と類似の 3 ステップ手順で、第 1 の

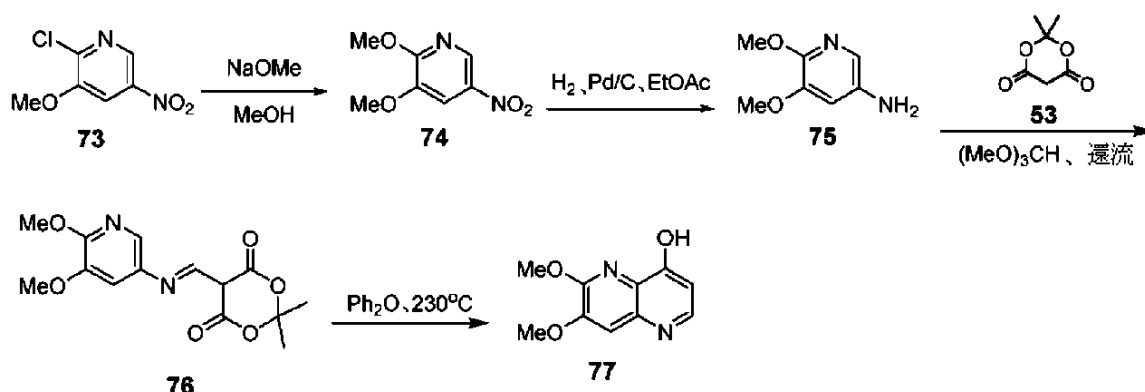
ステップにおいて、化合物 11 を化合物 12 に置き換えて、次の化合物を調製した：

1-N'-[5-フルオロ-6-[6-(1H-イミダゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (72) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.10 (br s, 1H), 10.57 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 4H); $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$ の MS (EI)、実測値 557.1 (MH+).

【0445】

実施例 16：6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-オール (77)

【化94】



2,3-ジメトキシ-5-ニトロピリジン (74) : 新たに切断されたナトリウム (0.6 g、26 mmol) を MeOH (50 mL) に少量ずつ添加し、ナトリウムが溶解するまで、混合物を室温で攪拌した。化合物 73 (3.0 g、15.9 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物を濾過した。固体を水で洗浄し、乾燥させて、化合物 74 (2.78 g、収率 95%) を得た。 $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ の MS、実測値 185 (MH+).

【0446】

2,3-ジメトキシ-5-ニトロピリジン (75) : アルゴン下の EtOAc (40 mL) 中の化合物 74 (2.78 g、15.1 mmol) の溶液に、10% Pd/C (水 53%、880 mg) を添加した。反応混合物を 1 気圧の H_2 下で、室温で終夜にわたって攪拌し、次いで、Celite (登録商標) を通して濾過した。濾液を真空下で濃縮して、粗製の化合物 75 を茶色の固体 (2.31 g、収率 100%) として得た。 $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ の MS、実測値 155 (MH+).

【0447】

5-((5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)イミノ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (76) : 実施例 12 のステップ 1 において化合物 54 を化合物 52 及び化合物 53 から合成した手法と同じ手法で、化合物 76 を化合物 75 及び化合物 53 から合成した。 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ の MS、実測値 309 (MH+).

【0448】

6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-オール (77) : 実施例 12 のステップ 2 において化合物 55 を化合物 54 から合成した手法と同じ手法で、化合物 77 を化合物 76 から合成した。 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ の MS、実測値 207 (MH+).

【0449】

実施例 17：1-N'-[5-クロロ-6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジ

10

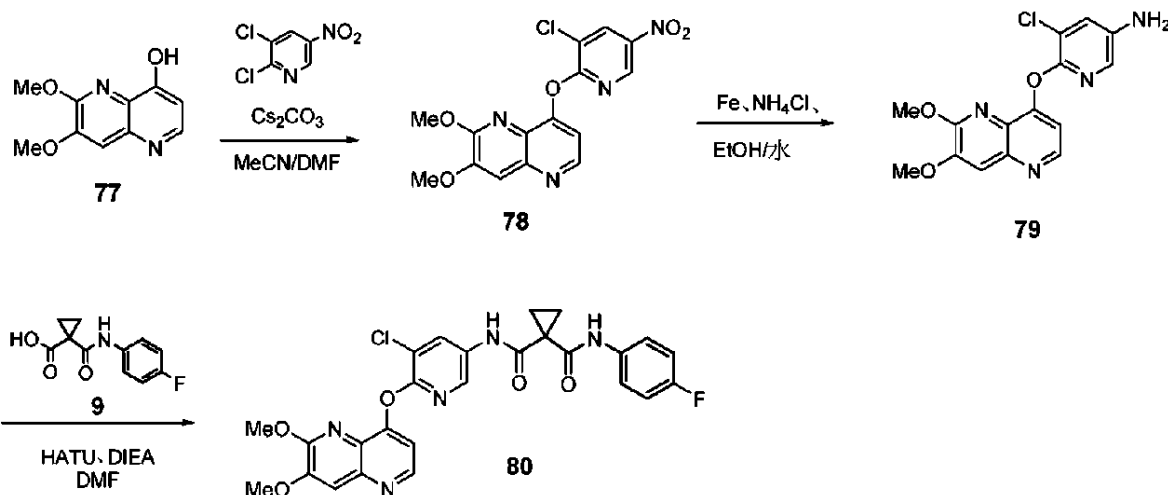
20

30

40

50

ン-4-イル) オキシ] ピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (80)
【化95】



10

8-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル) オキシ)-2,3-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン (78) : 実施例3において化合物6を化合物4及び2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した手法と同じ手法で、化合物78を化合物77及び2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した。C₁₅H₁₁ClN₄O₅のMS、実測値363 (MH⁺)。

20

【0450】

5-クロロ-6-(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) ピリジン-3-アミン (79) : 実施例5の第1のステップにおいて化合物8を化合物5から合成した手法と同じ手法で、化合物79を化合物78から合成した。C₁₅H₁₃ClN₄O₃のMS、実測値333 (MH⁺)。

【0451】

1-N'-[5-クロロ-6-(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] ピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (80) : 実施例5の第2のステップにおいて化合物10を化合物8及び化合物9から合成した手法と同じ手法で、化合物80を化合物79及び化合物9から合成した。C₂₆H₂₁ClFN₅O₅のMS、実測値538 (MH⁺)。

30

【0452】

実施例17において化合物80のために従った手順と類似の3ステップ手順で、次の化合物を化合物77から調製した。最後のステップのための手順は、実施例17において化合物79及び化合物9から化合物80を生成する際に従った手順、または実施例10のステップ4において化合物42及び化合物9から化合物43を生成するために従った手順のいずれかであった：

40

1-N'-[6-(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] ピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (81) : 2-クロロ-5-ニトロピリジンを2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジンの代わりに使用した。C₂₆H₂₂FN₅O₅のMS (EI)、実測値504 (MH⁺)。

【0453】

1-N'-[6-(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル) オキシ]-5-フルオロピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (82) : 2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジンを2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジンの代わりに使用した。C₂₆H₂₁F₂N₅

50

O₅のMS (EI)、実測値522 (MH+)。

【0454】

1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル) オキシ]-4-メチルピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (83): 2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジンを2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71-7.59 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.21-7.11 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (s, 4H); C₂₇H₂₄FN₅O₅のMS (EI)、実測値518.1 (MH+)。

10

【0455】

1-N'-[5-シアノ-6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル) オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (84): 2-クロロ-5-ニトロニコチノニトリルを2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (br s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.45 (br d, 4H); C₂₇H₂₁FN₆O₅のMS (EI)、実測値529.1 (MH+)。

20

【0456】

1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル) オキシ]-5-メチルピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (85): 2-フルオロ-3-メチル-5-ニトロピリジンを2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (br d, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.01 (br d, 2H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.44 (s, 4H); C₂₇H₂₄FN₅O₅のMS (EI)、実測値518.1 (MH+)。

30

【0457】

1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル) オキシ]-2-メトキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (86): 6-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロピリジンを2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (dd, 2H), 7.28-7.13 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H); C₂₇H₂₄FN₅O₆のMS (EI)、実測値534.1 (MH+)。

40

【0458】

1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル) オキシ]-2-メチルピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (87): 6-フルオロ-2-メチル-3-ニトロピリジンを2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.69-7.58 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 3.94

50

(s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.51 (s, 4H); C₂₇H₂₄FN₅O₅のMS (EI)、実測値518.1 (MH+).

【0459】

1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]-4-メトキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(88):2-クロロ-4-メトキシ-5-ニトロピリジンを2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (dd, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H); C₂₇H₂₄FN₅O₆のMS (EI)、実測値534.1 (MH+).

10

【0460】

1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(89):2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジンを2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.14 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.44 (s, 4H); C₂₇H₂₁F₄N₅O₅のMS (EI)、実測値572 (MH+).

20

【0461】

1-N'-[5-ブromo-6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]-2-メチルピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(90):3-ブromo-2-クロロ-6-メチル-5-ニトロピリジンを2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.55 (t, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.67 (m, 4H); C₂₇H₂₃BrFN₅O₅のMS (EI)、実測値596.1 (MH+).

30

【0462】

1-N'-[2-カルバモイル-6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(91):6-クロロ-3-ニトロピコリンアミドを2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンの代わりに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.93 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.95 (t, 2H), 5.29 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.62 (s, 2H); C₂₇H₂₃FN₆O₆のMS (EI)、実測値547.1 (MH+).

40

【0463】

1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]-5-メトキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(92):2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジンを2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンの代わりに使用した。¹H NMR (400

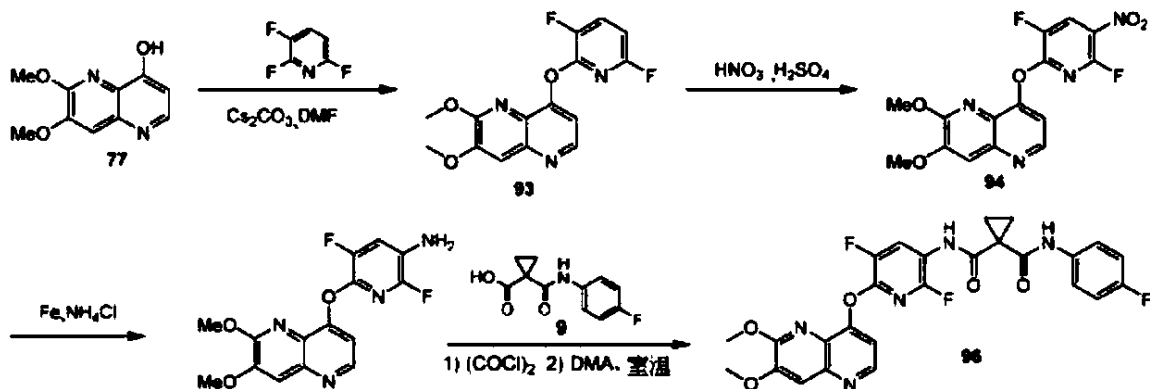
50

MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.07 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.68 (s, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_6$ のMS (EI)、実測値534.1 (MH+).

【0464】

実施例18: 1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル) オキシ] -2,5-ジフルオロピリジン-3-イル] -1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (96)

【化96】



8-((3,6-ジフルオロピリジン-2-イル) オキシ) -2,3-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン (93): DMF (6 mL) 中の化合物77 (400 mg、1.94 mmol、1当量) の溶液に、2,3,6-トリフルオロピリジン (387.21 mg、2.91 mmol、1.5当量) 及び Cs_2CO_3 (1.58 g、4.85 mmol、2.5当量) を添加した。混合物を25℃で0.5時間にわたって攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) に添加し、次いで、これをEtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、25 mL/分で0~35%の酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液) により精製して、化合物93を白色の固体 (100 mg、収率16.2%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97-7.86 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

【0465】

8-((3,6-ジフルオロ-5-ニトロピリジン-2-イル) オキシ) -2,3-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン (94):三口丸底フラスコに、化合物93 (120 mg、375.87 μmol 、1当量) を添加し、続いて、 HNO_3 (592.11 mg、9.40 mmol、422.94 μL 、25当量) を添加した。 H_2SO_4 (552.97 mg、5.64 mmol、300.52 μL 、15当量) を、内部温度を40℃未満に維持しながらゆっくり添加した。得られた溶液を30分間にわたって60℃に加熱し、次いで、室温に冷却し、続いて、氷水浴内で冷却した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を分取TLC (石油エーテル/酢酸エチル=2/1) により精製して、化合物94を黄色の固体 (50 mg、収率29.2%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.08-3.98 (m, 3H),

3.71 (s, 3H)。

【0466】

6-((6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロピリジン-3-アミン(95):実施例5の第1のステップにおいて化合物8を化合物5から合成した手法と同じ手法で、化合物95を化合物94から合成した。 $C_{15}H_{12}F_2N_4O_3$ のMS、実測値335.2(MH+)。

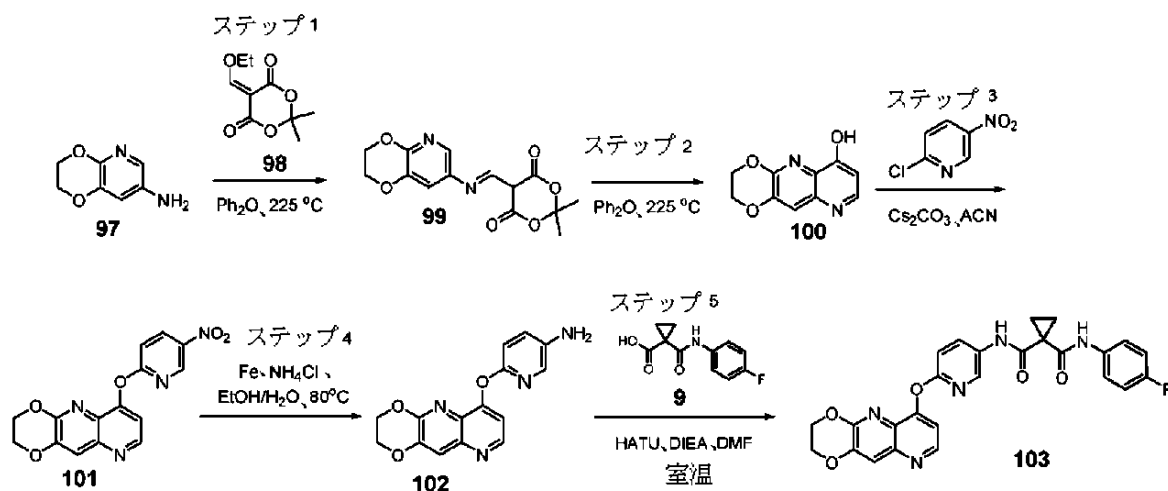
【0467】

1-N'-[6-[(6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(96):実施例10のステップ4において化合物43を化合物42及び化合物9から作製するために使用した方法と類似の方法を使用して、化合物96を化合物95及び化合物9から作製した。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 8.76-8.65 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.06 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H); $C_{26}H_{20}F_3N_5O_5$ のMS(EI)、実測値540.1(MH+)。

【0468】

実施例19:1-N'-[6-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b][1,5]ナフチリジン-6-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(103)

【化97】



(E)-5-(((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-7-イル)イミノ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(99):実施例12のステップ1において化合物54を化合物52から合成した手法と同じ手法で、化合物98を形成するためにトリエトキシメタンをトリメトキシメタンの代わりに用いて、化合物99を化合物97から合成した。

【0469】

2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b][1,5]ナフチリジン-6-オール(100):実施例12のステップ2において化合物55を化合物54から合成した手法と同じ手法で、化合物100を化合物99から合成した。 $C_{10}H_8N_2O_3$ のMS(EI)、実測値199(MH+)。

【0470】

6-((5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b][1,5]ナフチリジン(101):実施例3において化合物6を化合物4及び2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンから合成した手法と同じ手法で

、化合物 101 を化合物 100 及び 2-クロロ-5-ニトロピリジンから合成した。

【0471】

6-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b][1,5]ナフチリジン-6-イル)オキシ)ピリジン-3-アミン(102)：実施例5の第1のステップにおいて化合物8を化合物5から合成した手法と同じ手法で、化合物102を化合物101から合成した。

【0472】

1-N'-[6-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b][1,5]ナフチリジン-6-イル)オキシ)ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(103)：実施例5の第2のステップにおいて化合物10を化合物8及び化合物9から合成した手法と同じ手法で、化合物103を化合物102及び化合物9から合成した。 $C_{26}H_{20}FN_5O_5$ のMS(EI)、実測値502(MH+)。

【0473】

化合物103を化合物100から調製した手法と同じ手法で、実施例19におけるステップ3~5を使用して、次の化合物を化合物100から調製した：

1-N'-[5-クロロ-6-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b][1,5]ナフチリジン-6-イル)オキシ)ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(104)：2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジンを2-クロロ-5-ニトロピリジンの代わりに使用した。 $C_{26}H_{19}ClFN_5O_5$ のMS(EI)、実測値536(MH+)。

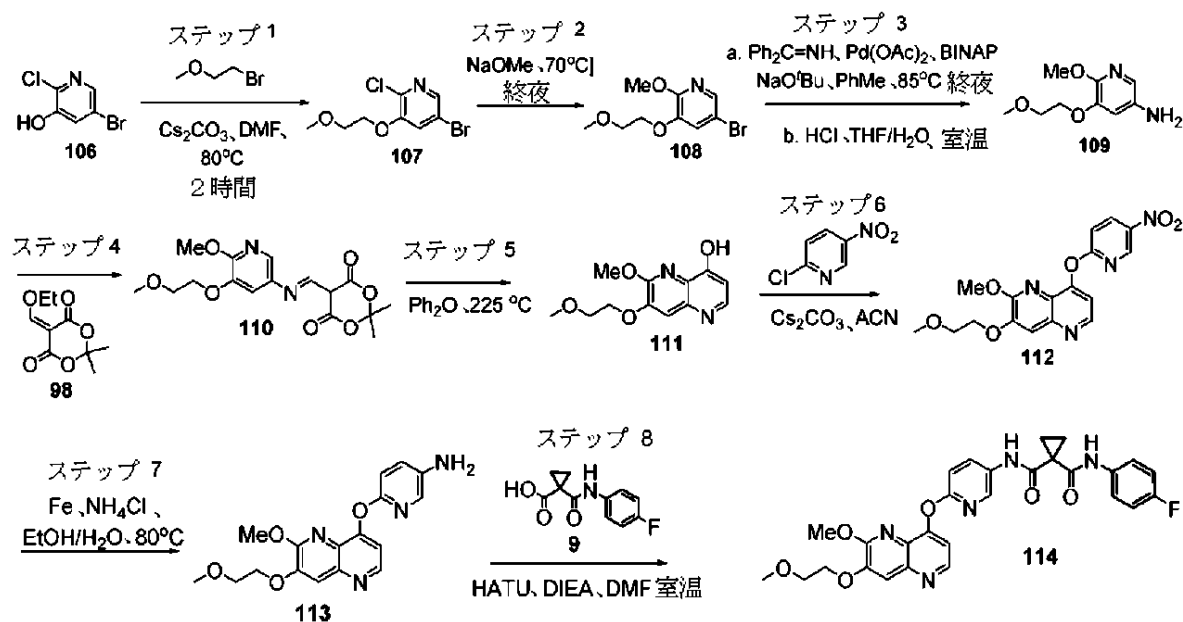
【0474】

1-N'-[6-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b][1,5]ナフチリジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(105)：2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジンを2-クロロ-5-ニトロピリジンの代わりに使用した。 $C_{26}H_{19}F_2N_5O_5$ のMS(EI)、実測値520(MH+)。

【0475】

実施例20：1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(114)

【化98】



10

20

30

40

50

5-ブロモ-2-クロロ-3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン(107): DMF中の化合物106(2.10g、10.0mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン(1.50g、10.8mmol)、及びCs₂CO₃(6.6g、20.2mmol)の混合物を80℃で2時間にわたって攪拌し、水でクエンチし、EtOAc(2×)で抽出した。合わせた抽出物を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、粗製の化合物107をオフホワイト色の固体(2.68g、収率約100%)として得た。C₈H₉BrClNO₂、実測値268(MH⁺)のMS。

【0476】

5-ブロモ-2-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン(108): 化合物107(2.68g、10.0mmol)をMeOH(40mL)中のNaOMe(3.0g、55.5mmol)と混合し、終夜70℃で加熱した。反応混合物を濃縮してMeOHを除去した。残渣を水とEtOAcとの間で分配した。EtOAc溶液を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させて、粗製の化合物108(3.0g)を得た。C₉H₁₂BrNO₃のMS、実測値262/264(MH⁺)。

【0477】

6-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-アミン(109): 化合物108(3.0g、粗製物)をトルエン(60mL)中のジフェニルメタニイミン(3.6g、20mmol)、Pd(OAc)₂(360mg、1.61mmol)、BINAP(1.3g、2.08mmol)、及びNaO^tBu(1.6g、16.7mmol)と混合した。得られた混合物をアルゴンを吹き込むことにより脱気し、85℃で終夜攪拌し、次いで、水とEtOAcとの間で分配した。有機相を分離し、蒸発乾固させた。残渣に、THF(40mL)及びHCl(水溶液、2M、40mL)を添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をNaHCO₃でpH10に中和し、EtOAcで抽出した。抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて、ヘキサン中0~90%EtOAcで溶離して、化合物110を茶色の油状物(1.4g、収率71%)として得た。C₉H₁₄N₂O₃のMS、実測値199(MH⁺)。

【0478】

(E)-5-(((6-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)イミノ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(110): 実施例12のステップ1において化合物54を化合物52から合成した手法と同じ手法で、化合物98を形成するためにトリエトキシメタンをトリメトキシメタンの代わりに用いて、化合物110を化合物109から合成した。

【0479】

6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-オール(111): 実施例12のステップ2において化合物55を化合物54から合成した手法と同じ手法で、化合物111を化合物110から合成した。C₁₂H₁₄N₂O₄のMS、実測値251(MH⁺)。

【0480】

2-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)-8-((5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)-1,5-ナフチリジン(112): 実施例3において化合物6を化合物4及び2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した同じ手法で、化合物112を化合物111及び2-クロロ-5-ニトロピリジンから合成した。

【0481】

6-((6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-アミン(113): 実施例5の第1のステップにおいて化合物8を化合物5から合成した手法と同じ手法で、化合物113を化合物112から合成した。

【0482】

1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル]シ

10

20

30

40

50

クロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (114) : 実施例 5 の第 2 のステップにおいて化合物 10 を化合物 8 及び化合物 9 から合成した手法と同じ手法で、化合物 114 を化合物 113 及び化合物 9 から合成した。C₂₈H₂₆FN₅O₆ の MS、実測値 548 (MH⁺)。

【0483】

化合物 114 を化合物 111 から調製した手法と同じ手法で、実施例 20 におけるステップ 6~8 を使用して、次の化合物を化合物 111 から調製した：

1-N'-[5-クロロ-6-[[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (115) : 2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジン

10

を 2-クロロ-5-ニトロピリジンの代わりに使用した。C₂₈H₂₅ClFN₅O₆ の MS、実測値 582 (MH⁺)。

【0484】

1-N'-[5-フルオロ-6-[[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (116) : 2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジン

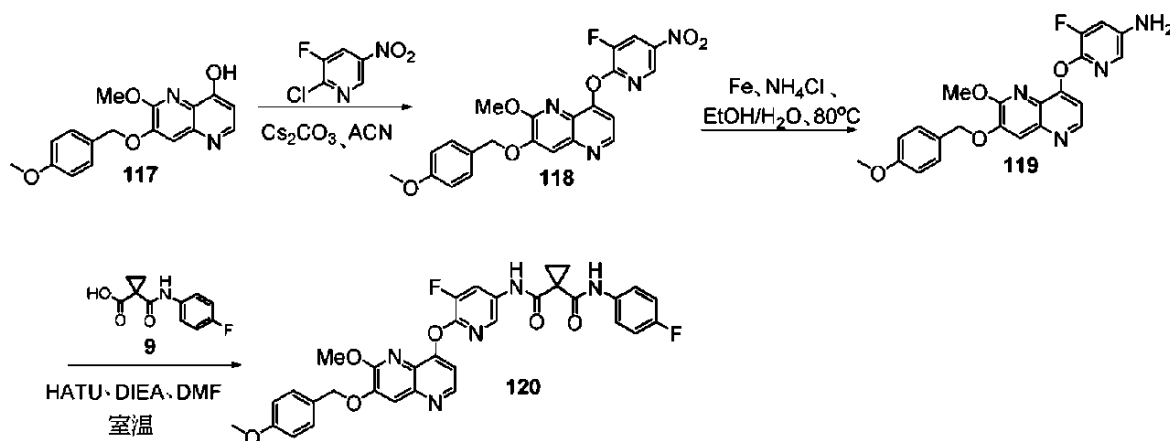
を 2-クロロ-5-ニトロピリジンの代わりに使用した。C₂₈H₂₅F₂N₅O₆ の MS、実測値 566 (MH⁺)。

【0485】

実施例 21 : 1-N'-[5-フルオロ-6-[[6-メトキシ-7-[(4-メトキシフェニル) メトキシ]-1, 5-ナフチリジン-4-イル] オキシ] ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (120)

20

【化99】



30

6-メトキシ-7-((4-メトキシベンジル) オキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-オール (117) : 実施例 20 (ステップ 1~5) において化合物 111 を合成するための同じ方法を使用して、1-ブromo-2-メトキシエタンを1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼンに置き換えて、化合物 117 を化合物 106 から合成した。C₁₇H₁₆N₂O₄ の MS、実測値 313 (MH⁺)。

40

【0486】

8-((3-フルオロ-5-ニトロピリジン-2-イル) オキシ)-2-メトキシ-3-((4-メトキシベンジル) オキシ)-1, 5-ナフチリジン (118) : 実施例 3 において化合物 6 を化合物 4 及び 2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジンから合成した手法と同じ手法で、化合物 118 を化合物 117 及び 2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジンから合成した。

【0487】

5-フルオロ-6-((6-メトキシ-7-((4-メトキシベンジル) オキシ)-1

50

、5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-アミン(119):実施例5の第1のステップにおいて化合物8を化合物5から合成した手法と同じ手法で、化合物119を化合物118から合成した。

【0488】

1-N'-[5-フルオロ-6-[[6-メトキシ-7-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(120):実施例5の第2のステップにおいて化合物10を化合物8及び化合物9から合成した手法と同じ手法で、化合物120を化合物119及び化合物9から合成した。 $C_{33}H_{27}F_2N_5O_6$ のMS、実測値628(MH+)。

【0489】

実施例22:1-N'-[5-フルオロ-6-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(121)

【化100】

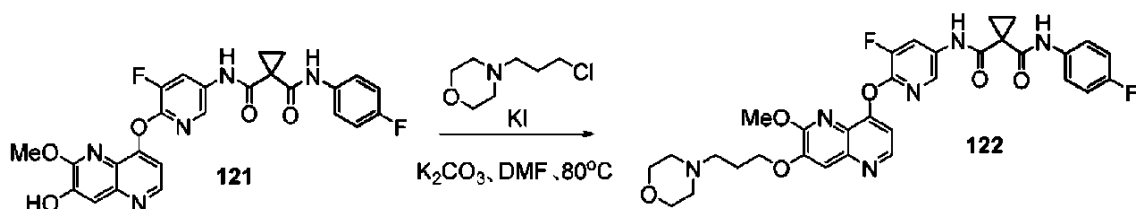


1-N'-[5-フルオロ-6-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(121):DCM(6mL)中の化合物120(100mg、0.159mmol)の溶液に、TFA(1mL)を添加し、溶液を室温で1時間にわたって攪拌し、次いで、濃縮乾固した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、化合物121を得た。 $C_{25}H_{19}F_2N_5O_5$ のMS、実測値508(MH+)。

【0490】

実施例23:1-N'-[5-フルオロ-6-[[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(122)

【化101】



1-N'-[5-フルオロ-6-[[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(122):DMF(1mL)中の化合物121(20mg、0.039mmol)、4-(3-クロロプロピル)モルホリン(13mg、0.079mmol)、 K_2CO_3 (22mg、0.16mmol)、及びKI(2mg、0.012mmol)の混合物を80°Cで2時間にわたって攪拌した。反応物を水とEtOAcとの間で分配した。EtOAc相を分離し、蒸発させ、得られた残渣を分取HPLCにより精製して、化合物122を得た。 $C_{32}H_{32}$

$F_2N_6O_6$ の MS、実測値 635 (MH+)。

【0491】

実施例 23 において化合物 122 を化合物 111 から調製した手法と同じ手法で、次の化合物を化合物 121 から調製した：

1-N'-[5-フルオロ-6-[[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(123)：4-(2-クロロエチル)モルホリンを 4-(3-クロロプロピル)モルホリンの代わりに使用した。 $C_{31}H_{30}F_2N_6O_6$ の MS、実測値 621 (MH+)。

【0492】

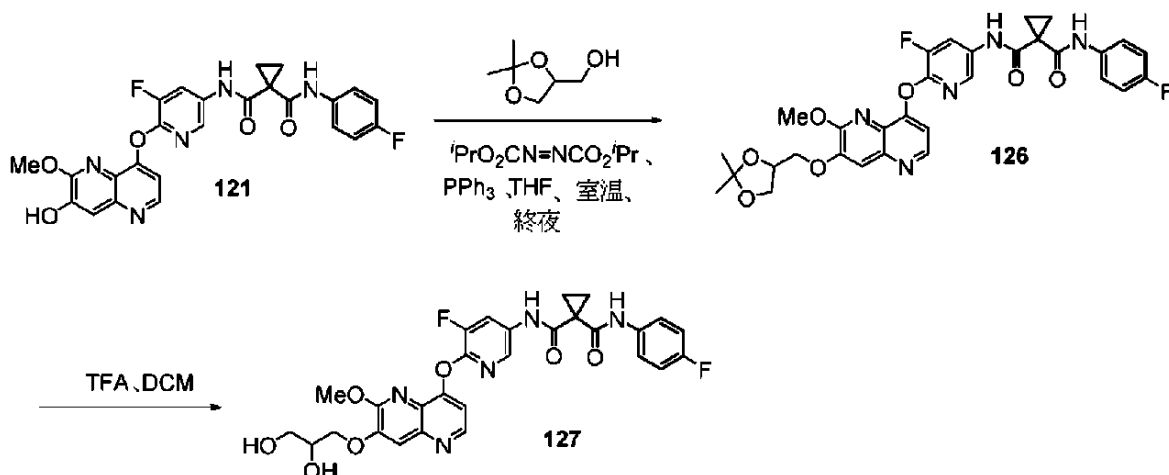
1-N'-[6-[[7-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル]オキシ]-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(124)：2-クロロアセトアミドを 4-(3-クロロプロピル)モルホリンの代わりに使用した。 $C_{27}H_{22}F_2N_6O_6$ の MS、実測値 565 (MH+)。

【0493】

1-N'-[6-[[7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル]オキシ]-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(125)：3-クロロ-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンを 4-(3-クロロプロピル)モルホリンの代わりに使用した。 $C_{30}H_{30}F_2N_6O_5$ の MS、実測値 593 (MH+)。

【0494】

実施例 24：1-N'-[6-[[7-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル]オキシ]-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(127)
【化102】



N-(6-((7-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-5-フルオロピリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(126)：THF(2mL)中の化合物121(28mg、0.056mmol)、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(15mg、0.11mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(24mg、0.11mmol)、及びPPh₃(37mg、0.14mmol)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、ヘキサン中0~100%EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーに掛けて、化合物126(26mg、収率76%)を得た。 $C_{31}H_{29}F_2N_5O_7$ の MS、実測値 622 (MH+)。

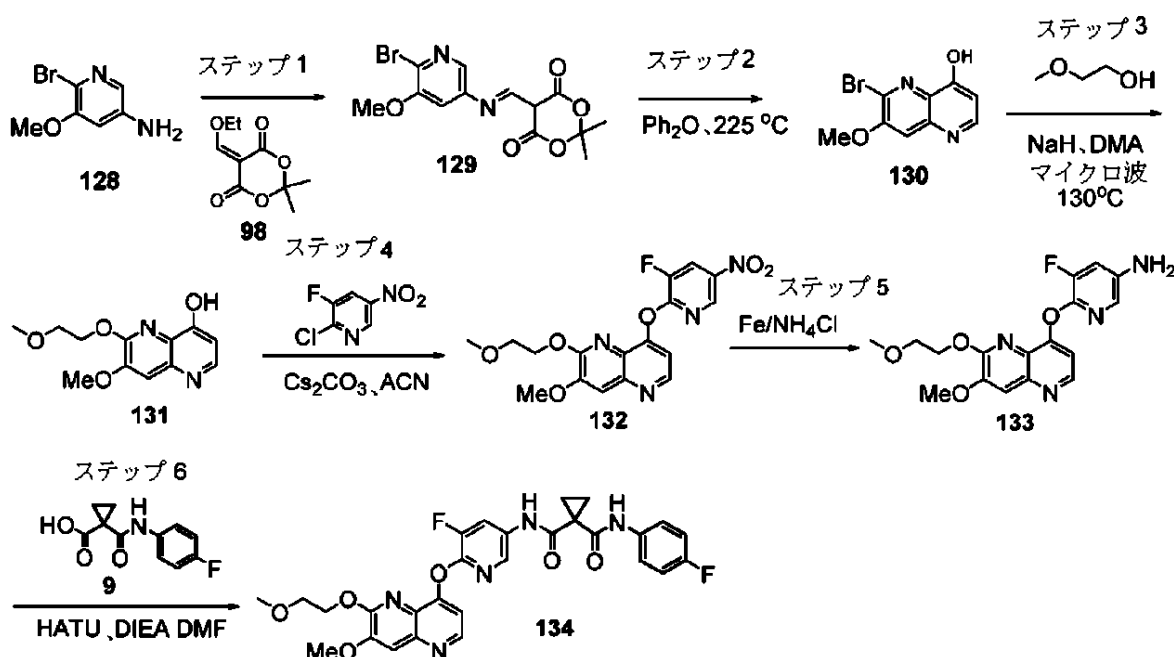
【0495】

1-N'-[6-[7-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル]オキシ]-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(127):化合物126(26mg、0.042mmol)をDCM(3mL)に溶解させ、続いて、TFA(0.5mL)を添加した。混合物を室温で、完了するまで攪拌し、次いで、蒸発乾固させた。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、化合物127をオフホワイト色の固体(16mg、収率66%)として得た。 $C_{28}H_{25}F_2N_5O_7$ のMS、実測値582(MH+)。

【0496】

実施例25:1-N'-[5-フルオロ-6-[7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(134)

【化103】



(E)-5-((6-ブromo-5-メトキシピリジン-3-イル)イミノ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(129):実施例12のステップ1において化合物54を化合物52から合成した手法と同じ手法で、化合物98を形成するためにトリエトキシメタンをトリメトキシメタンの代わりに用いて、化合物129を化合物128から合成した。

【0497】

6-ブromo-7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-オール(130):実施例12のステップ2において化合物55を化合物54から合成した手法と同じ手法で、化合物130を化合物129から合成した。 $C_9H_7BrN_2O_2$ のMS、実測値255/257(MH+)。

【0498】

7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-オール(131):DMA(4mL)中の2-メトキシエタン-1-オール(2.1mmol)の溶液に、NaH(油中60%、2.0mmol)をゆっくりと添加し、得られた懸濁液を室温で15分間にわたって攪拌し、続いて、化合物130(100mg、0.39mmol)を添加した。混合物をマイクロ波条件下で、20分間にわたって130 °Cで加熱し、室温に冷却し、そのまま次のステップに入れた。

【0499】

8-((3-フルオロ-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン(132): 上記の粗製の化合物131の反応混合物に、2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジン(6当量、412 mg、2.34 mmol)及びCs₂CO₃(6当量、763 mg、2.34 mmol)を添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、水とEtOAcとの間で分配した。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して、化合物132を得た。

【0500】

5-フルオロ-6-((7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-アミン(133): 実施例5の第1のステップにおいて化合物8を化合物5から合成した手法と同じ手法で、化合物132を化合物132から合成した。

【0501】

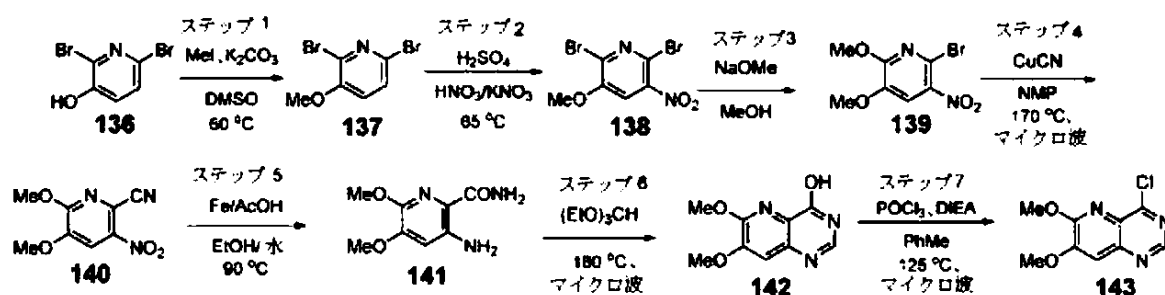
1-N'-[5-フルオロ-6-[[7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(134): 実施例5の第2のステップにおいて化合物10を化合物8及び化合物9から合成した手法と同じ手法で、化合物134を化合物133及び化合物9から合成した。C₂₈H₂₅F₂N₅O₆のMS(EI)、実測値566(MH⁺)。

【0502】

実施例25において化合物130から化合物134を合成するために使用したステップ(ステップ3~6)の同じ順序を使用して、次の化合物を化合物130から調製した: 1-N'-[5-フルオロ-6-[[7-メトキシ-6-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(135): 実施例25のステップ3における2-メトキシエタン-1-オールを3-モルホリンプロパン-1-オールに置き換えた。C₃₂H₃₂F₂N₆O₆のMS(EI)、実測値635(MH⁺)。

【0503】

実施例26: 4-クロロ-6,7-ジメトキシピリド[3,2-d]ピリミジン(143) [化104]



2,6-ジブロモ-3-メトキシピリジン(137): DMSO(4.5 mL)中の化合物136(2.62 g、10.4 mmol)の溶液に、K₂CO₃(1.35 g、9.8 mmol)及びヨウ化メチル(2.2 mL、35.3 mmol)を添加し、反応混合物を60°Cで1時間にわたって攪拌した。混合物を室温に冷却し、水(50 mL)に注ぎ入れ、濾過した。得られた固体を氷冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物137(2.5 g、収率90%)を得た。C₆H₅Br₂NOのMS、実測値268(MH⁺)。

【0504】

2,6-ジブロモ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン(138): 0°Cの濃H₂SO₄(15 mL)に、硝酸(67%、4.0 mL)及びKNO₃(2.0 g)を、続いて、化合物137(2.0 g、7.5 mmol)を添加した。反応混合物を65°Cで終夜攪拌し

10

20

30

40

50

、その後、これを砕氷に注ぎ入れ、固体 Na_2CO_3 で慎重に中和し、次いで、 EtOAc で抽出した（2回）。合わせた有機抽出物を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～80%の EtOAc ）により精製して、化合物138（732mg、収率31%）を得た。

【0505】

2-ブromo-5, 6-ジメトキシ-3-ニトロピリジン（139）：無水 MeOH （6mL）中の化合物138（200mg、0.64mmol）の溶液に、 NaOMe （46mg、0.85mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間にわたって攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。得られた残渣を水で洗浄し、濾過した。収集した固体を氷冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物139（150mg、収率89%）を得た。

10

【0506】

5, 6-ジメトキシ-3-ニトロピコリノニトリル（140）： NMP （5mL）中の化合物139（150mg、0.57mmol）及び CuCN （170mg、1.90mmol）の混合物をマイクロ波照射下で10分間にわたって、170℃で加熱し、次いで、室温に冷却した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、得られた懸濁液を濾過し、水で洗浄し、温 EtOAc 中に30分間にわたって再懸濁させた。得られた混合物を、 Celite （登録商標）を通して濾過し、濾液を真空下で濃縮して、化合物140を得、これをさらに精製せずに使用した。

【0507】

3-アミノ-5, 6-ジメトキシピコリンアミド（141）：化合物140を Fe （130mg、2.0mmol）、 AcOH （0.4mL、6.7mmol）、水（6mL）、及び EtOH （14mL）と混合した。混合物を90℃で20分間にわたって攪拌し、次いで、室温に冷却した。pHを、28% NH_4OH 水溶液で塩基性になるまで調節した。得られた混合物を、 Celite （登録商標）を通して濾過した。揮発性有機物を真空下で濾液から除去し、得られた混合物を EtOAc で抽出した（2回）。合わせた EtOAc 抽出物を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～100% EtOAc ）により精製して、化合物141をオフホワイト色の固体（49mg、2ステップで収率44%）として得た。 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ のMS、実測値198（ MH^+ ）。

20

【0508】

6, 7-ジメトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オール（142）：オルトギ酸トリエチル中の化合物141（1当量）の懸濁液（2mL/mmoleの化合物141）をマイクロ波により180℃で30分間にわたって照射した。室温に冷却した後に、得られた沈澱物を真空濾過により収集し、ヘキサンで洗浄して、化合物142（収率約95%）を得た。 $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ のMS、実測値208（ MH^+ ）。

30

【0509】

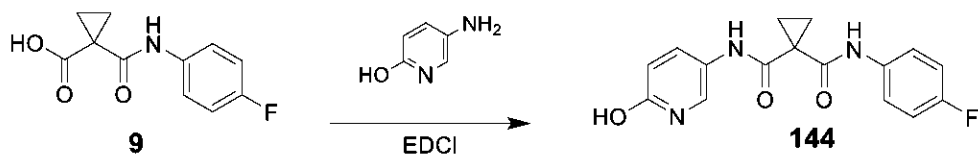
6, 7-ジメトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オール（143）： POCl_3 を使用して芳香族アルコールを塩化物に変換するための標準的な方法を使用して、化合物143を化合物142から作製した。典型的には、トルエン（8mL/1mmoleの化合物142）中の化合物142のような化合物（1当量）の混合物に、 DIEA （約3当量）及びオキシ塩化リン（約3当量）を添加し、反応物を130℃で、マイクロ波照射下で1時間にわたって攪拌した。室温に冷却した後に、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによる精製に掛けた。そのような手法で、化合物143を回収した。 $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ のMS、実測値226（ MH^+ ）。

40

【0510】

実施例27： N -（4-フルオロフェニル）- N -（6-ヒドロキシピリジン-3-イル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド（144）

【化105】

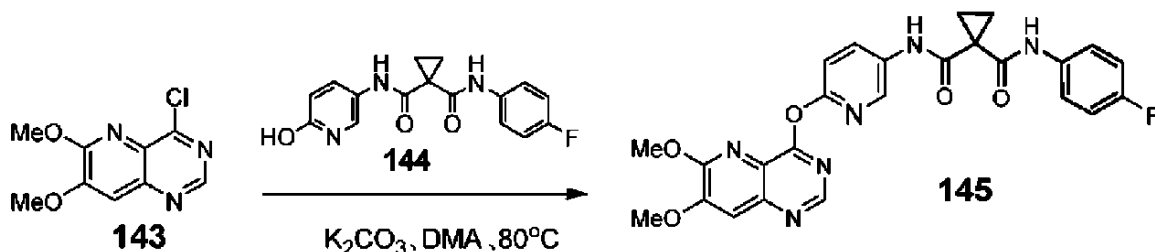


N-(4-フルオロフェニル)-N-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (144) : DMF (5 mL) 中の化合物 9 (1.15 g、5.15 mmol) 及び 5-アミノピリジン-2-オール (530 mg、4.81 mmol) の混合物に、EDCI・HCl (1.01 g、5.26 mmol) を添加した。反応混合物を室温で終夜にわたって攪拌し、次いで、EtOAc と水との間で分配した。水相を EtOAc で 2 回さらに抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を飽和 NaCl 水溶液で 1 回洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた残渣を DCM/EtOAc の混合物 (18/2 mL) で洗浄して、化合物 144 (780 mg、収率 51%) を得た。C₁₆H₁₄FN₃O₃ の MS、実測値 316 (MH⁺)。

【0511】

実施例 28 : 1-N'-[6-(6,7-ジメトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (145)

【化106】



1-N'-[6-(6,7-ジメトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド (145) : DMA (1.5 mL) 中の化合物 143 (29 mg、0.13 mmol)、化合物 144 (30 mg、0.095 mmol)、及び K₂CO₃ (140 mg、1.01 mmol) の混合物を 80°C で終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を、ヘキサン中 0~100% EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー、続いて、分取 HPLC に掛けて、化合物 145 (9.0 mg、収率 14%) を得た。C₂₅H₂₁FN₆O₅ の MS、実測値 505 (MH⁺)。

【0512】

実施例 29 : 4-(3-(4-クロロ-6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-7-イル)オキシ)プロピル)-モルホリン (152)

10

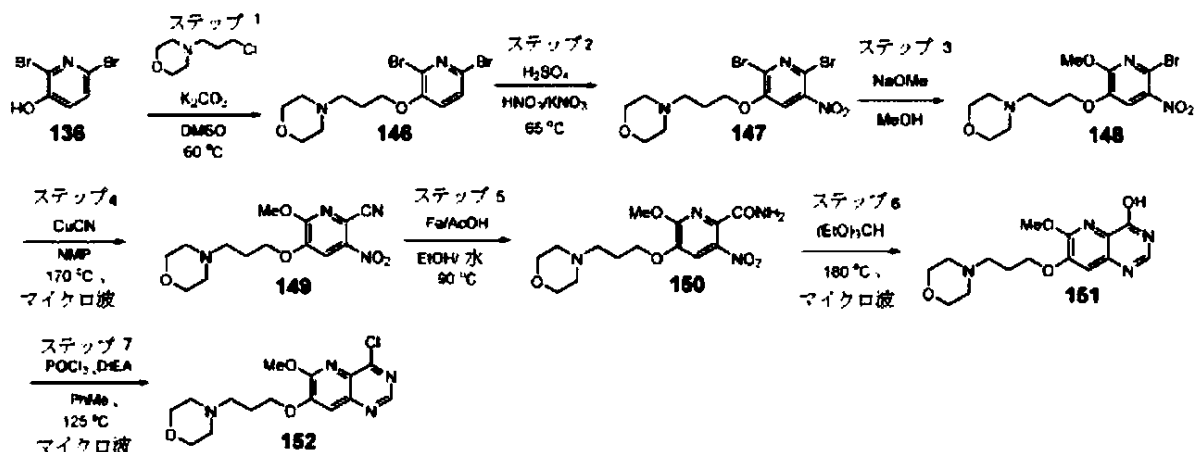
20

30

40

50

【化 1 0 7】



10

4-((3-((2,6-ジブロモピリジン-3-イル)オキシ)プロピル)モルホリン(146))：実施例 26 のステップ 1 において化合物 136 を化合物 137 に変換するために使用された手法と類似の手法で、MeI を 4-((3-クロロプロピル)モルホリン)に置き換えて、化合物 146 を化合物 136 から合成した。C₁₂H₁₆Br₂N₂O₂ の MS (EI)、実測値 379 (MH⁺)。

【0513】

20

4-((3-((2,6-ジブromo-5-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)プロピル)モルホリン(147))：実施例 26 のステップ 2 において化合物 137 を化合物 138 に変換するために使用した手法と類似の手法で、化合物 147 を化合物 146 から合成した。

【0514】

4-((3-((6-ブromo-2-メトキシ-5-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)プロピル)モルホリン(148))：実施例 26 のステップ 3 において化合物 138 を化合物 139 に変換するために使用した手法と類似の手法で、化合物 148 を化合物 147 から合成した。

【0515】

30

6-メトキシ-5-((3-モルホリノプロポキシ)-3-ニトロピコリノニトリル(149))：実施例 26 のステップ 4 において化合物 139 を化合物 140 に変換するために使用した手法と類似の手法で、化合物 149 を化合物 148 から合成した。

【0516】

6-メトキシ-5-((3-モルホリノプロポキシ)-3-ニトロピコリンアミド(150))：実施例 26 のステップ 5 において化合物 140 を化合物 141 に変換するために使用した手法と類似の手法で、化合物 150 を化合物 149 から合成した。C₁₄H₂₂N₄O₄ の MS (EI)、実測値 311 (MH⁺)。

【0517】

6-メトキシ-7-((3-モルホリノプロポキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オール(151))：実施例 26 のステップ 6 における化合物 141 からの化合物 142 の調製と類似の手法で、化合物 151 を化合物 150 から作製した。C₁₅H₂₀N₄O₄ の MS (EI)、実測値 321 (MH⁺)。

40

【0518】

4-((3-((4-クロロ-6-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-7-イル)オキシ)プロピル)モルホリン(152))：実施例 26 のステップ 7 における化合物 142 からの化合物 143 の調製と類似の手法で、化合物 152 を化合物 151 から作製した。C₁₅H₁₉Cl₄O₃ の MS (EI)、実測値 339 (MH⁺)。

【0519】

実施例 29 において化合物 136 から化合物 152 を合成するために使用したステップ

50

の同じ順序を使用して、次の化合物を化合物 136 から調製した：

6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-オール(153)：ステップ1における4-(3-クロロプロピル)モルホリンを1-クロロ-2-メトキシエタンに置き換えた。ステップ1～6を使用して化合物153を生成した。

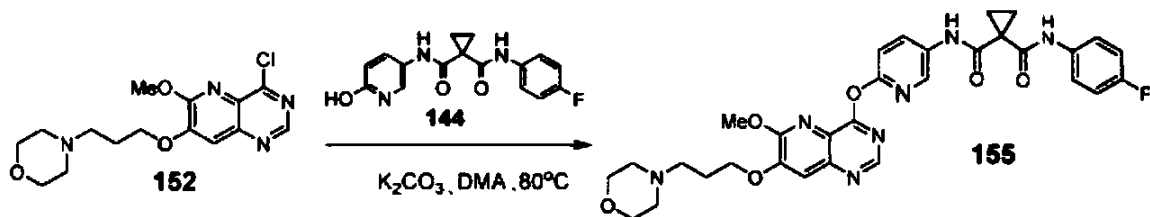
【0520】

4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン(154)：ステップ7における手順を使用して、化合物154を化合物153から合成した。

【0521】

実施例30：1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド(155)

【化108】



1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド(155)：実施例28において化合物143及び化合物144から化合物145を作製した手法と同じ手法で、化合物155を化合物152及び化合物144から作製した。C₃₁H₃₂FN₇O₆のMS、実測値618(MH⁺)。

【0522】

実施例30において化合物152から化合物155を合成するために使用した同じ方法を使用して、次の化合物を化合物154から調製した：

【0523】

1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド(156)：C₂₇H₂₅FN₆O₆のMS、実測値549(MH⁺)。

【0524】

実施例31：1-N'-[5-フルオロ-6-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド(159)

10

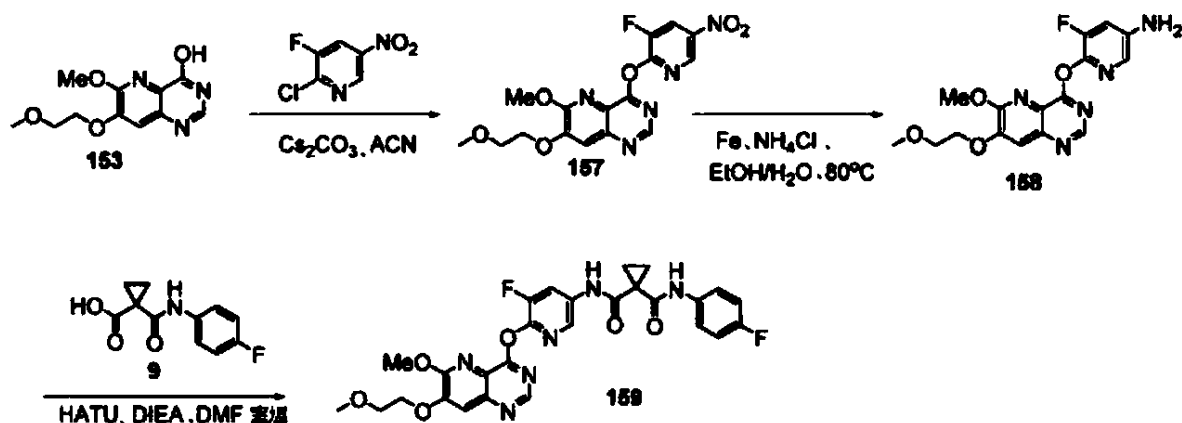
20

30

40

50

【化109】



4-((3-フルオロ-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン(157):実施例25のステップ4において化合物132を化合物131から作製した手法と同じ手法で、化合物157を化合物153から作製した。

【0525】

5-フルオロ-6-((6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-アミン(158):実施例25のステップ5において化合物133を化合物132から作製した手法と同じ手法で、化合物158を化合物157から作製した。 $C_{16}H_{16}FN_5O_4$ のMS、実測値362(MH⁺)

【0526】

1-N'-[5-フルオロ-6-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(159):実施例5の第2のステップにおいて化合物10を化合物8及び化合物9から合成した手法と同じ手法で、化合物159を化合物158及び化合物9から合成した。 $C_{27}H_{24}F_2N_6O_6$ のMS、実測値567(MH⁺)。

【0527】

生物学の実施例

キナーゼアッセイ

^{33}P -ホスホリル転移放射測定キナーゼアッセイを使用して、キナーゼ活性及び化合物阻害を調査したが、これを、Eurofins Pharma Discovery Services UK LimitedのKinase Profiler(商標)サービスを利用して行った。96ウェルマイクロタイタープレートで9つの化合物濃度を使用して、用量反応実験を行った。各アッセイで、すべての化合物を100%DMSO中で50倍最終アッセイ濃度(50 μ M)まで調製し、次いで、half-log系列で希釈し、最終トップ濃度を1 μ Mにした。化合物のこの作業用ストックを反応の第1の成分として、アッセイウェルに添加し、続いて、後続のアッセイプロトコルに詳述するとおり、残りの成分を添加した。陽性対照ウェル(100%キナーゼ活性)は、目的の化合物を除いて、2%DMSOを含む反応のすべての成分を含有する(溶媒作用のための対照)。ブランクウェルは、反応のすべての成分を参照阻害因子のスタウロスポリンと共に含有する。この参照化合物は、キナーゼ活性を無効にし、かつ0%キナーゼ活性基線を生じさせるために使用された。非線形回帰分析により、XLFit version 5.3(ID Business Solutions)でのシグモイド用量反応(可変勾配)曲線フィットを用いて、IC₅₀値を計算した。

【0528】

実施例A：ヒトA x Lキナーゼアッセイ

ヒトA x L (Q 7 6 4 Rを含む残基H 4 7 3 ~ A 8 9 4、1 6 1 nM) を、8 mM M O P S p H 7 . 0、0 . 2 mM E D T A、2 5 0 μ M K K S R G D Y M T M Q I G (配列番号 4 3)、1 0 mM 酢酸マグネシウム、及び 1 0 μ M [γ - ³³ P - A T P] と共にインキュベートした。反応を M g / A T P ミックスの添加により開始した。4 0 分間にわたって室温でインキュベートした後に、反応を、リン酸を 0 . 5 % の濃度まで添加することにより停止させた。次いで、1 0 μ L の反応アリコットを P 3 0 フィルターマットにスポットし、0 . 4 2 5 % リン酸中で 4 分間にわたって 4 回、メタノール中で 1 回洗浄し、その後、乾燥させ、シンチレーションカウントした。W a l l a c M i c r o b e t a シンチレーションカウンター (P e r k i n E l m e r) を使用して、組み込まれた ³³ P を測定した。

【 0 5 2 9 】

実施例B：ヒトK D Rキナーゼアッセイ

ヒトK D R (残基K 7 9 0 ~ V 1 3 5 6、5 5 nM) を 8 mM M O P S p H 7 . 0、0 . 2 mM E D T A、0 . 3 3 m g / m L ミエリン塩基性タンパク質、1 0 mM 酢酸マグネシウム、及び 1 0 μ M [γ - ³³ P - A T P] と共にインキュベートした。反応を M g / A T P ミックスの添加により開始した。4 0 分間にわたって室温でインキュベートした後に、反応を、リン酸を 0 . 5 % の濃度まで添加することにより停止させた。次いで、1 0 μ L の反応アリコットを P 3 0 フィルターマットにスポットし、0 . 4 2 5 % リン酸中で 4 分間にわたって 4 回、メタノール中で 1 回洗浄し、その後、乾燥させ、シンチレーションカウントした。W a l l a c M i c r o b e t a シンチレーションカウンター (P e r k i n E l m e r) を使用して、組み込まれた ³³ P を測定した。

【 0 5 3 0 】

実施例C：ヒトM e rキナーゼアッセイ

ヒトM e r (H 6 2 8 Q 及び R 7 9 4 A を含む残基 R 5 5 7 ~ E 8 8 2、0 . 7 nM) を 8 mM M O P S p H 7 . 0、0 . 2 mM E D T A、3 0 mM N a C l、2 5 0 μ M G G M E D I Y F E F M G G K K K (配列番号 4 4)、1 0 mM 酢酸マグネシウム、及び 1 0 μ M [γ - ³³ P - A T P] と共にインキュベートした。反応を M g / A T P ミックスの添加により開始した。4 0 分間にわたって室温でインキュベートした後に、反応を、リン酸を 0 . 5 % の濃度まで添加することにより停止させた。次いで、1 0 μ L の反応アリコットを P 3 0 フィルターマットにスポットし、0 . 4 2 5 % リン酸中で 4 分間にわたって 4 回、メタノール中で 1 回洗浄し、その後、乾燥させ、シンチレーションカウントした。W a l l a c M i c r o b e t a シンチレーションカウンター (P e r k i n E l m e r) を使用して、組み込まれた ³³ P を測定した。

【 0 5 3 1 】

実施例D：ヒトM e tキナーゼアッセイ

ヒトM e t (A 1 2 0 9 G 及び V 1 2 9 0 L を含む残基 R 9 7 4 ~ S 1 3 9 0、3 . 4 nM) を 8 mM M O P S p H 7 . 0、0 . 2 mM E D T A、2 5 0 μ M K K K G Q E E E Y V F I E (配列番号 4 5)、1 mM オルトバナジン酸ナトリウム、5 mM ナトリウム-6-グリセロホスファート、1 0 mM 酢酸マグネシウム、及び 1 0 μ M [γ - ³³ P - A T P] と共にインキュベートした。反応を M g / A T P ミックスの添加により開始した。4 0 分間にわたって室温でインキュベートした後に、反応を、リン酸を 0 . 5 % の濃度まで添加することにより停止させた。次いで、1 0 μ L の反応アリコットを P 3 0 フィルターマットにスポットし、0 . 4 2 5 % リン酸中で 4 分間にわたって 4 回、メタノール中で 1 回洗浄し、その後、乾燥させ、シンチレーションカウントした。W a l l a c M i c r o b e t a シンチレーションカウンター (P e r k i n E l m e r) を使用して、組み込まれた ³³ P を測定した。

【 0 5 3 2 】

実施例A、C、及びDのキナーゼアッセイを使用して実施例化合物で得られた活性データを表4に示す (A : I C ₅₀ ≤ 1 0 nM、B : 1 0 nM < I C ₅₀ ≤ 1 0 0 nM、C :

10

20

30

40

50

100 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM、D : IC₅₀ > 1000 nM)。

【表 4-1】

表 4. 選択された化合物の生物学的活性

化合物番号	IUPAC名	Ax1 IC ₅₀ (nM)	Mer IC ₅₀ (nM)	c-Met IC ₅₀ (n M)
10	メチル 4- [5- [[1- [(4-フル オロフェニル) カルバモイル] シクロ プロパンカルボニル] アミノ] ピリジ ン-2-イル] オキシ-7-メトキシ キノリン-6-カルボキシラート	A	A	A
11	メチル 4- [3-クロロ-5- [[1- [(4-フル オロフェニル) カルバ モイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン-2-イル] オキシ -7-メトキシキノリン-6-カルボ キシラート	A	A	A
13	4- [5- [[1- [(4-フルオロフ ェニル) カルバモイル] シクロプロパ ンカルボニル] アミノ] ピリジン-2 -イル] オキシ-7-メトキシキノリ ン-6-カルボン酸	C	C	C
14	4- [3-クロロ-5- [[1- [(4- フルオロフェニル) カルバモイル] シクロプロパンカルボニル] アミノ] ピリジン-2-イル] オキシ-7-メ トキシキノリン-6-カルボン酸	C	C	B
16	1-N'- [6- (6-カルバモイル -7-メトキシキノリン-4-イル) オキシピリジン-3-イル] -1-N - (4-フルオロフェニル) シクロプ ロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	A	A
17	1-N- (4-フルオロフェニル) - 1-N'- [6- [7-メトキシ-6 - (メチルカルバモイル) キノリン- 4-イル] オキシピリジン-3-イ ル] シクロプロパン-1, 1-ジカル ボキサミド	B	B	B

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物番号	I U P A C 名	Axl IC ₅₀ (nM)	Mer IC ₅₀ (nM)	c-Met IC ₅₀ (nM)
18	1-N'-[6-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イル)オキシ-5-クロロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A	A
60	1-N-(4-フルオロフェニル)-1-N'-[6-[7-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イル]オキシピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A	A
80	1-N'-[5-クロロ-6-[(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	B	B
81	1-N'-[6-[(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	B	B
82	1-N'-[6-[(6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ]-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A	A

【0533】

実施例 E : A-172 細胞における AXL 自己リン酸化 ELISA

A-172 神経膠芽腫細胞 (ATCC # CRL-1620) を 2.5×10^5 細胞/ウェルで、10% FBS (Thermo Fisher # 26140-079)、1% MEM NEAA (Thermo Fisher # 11140-050)、1% GlutaMax (Thermo Fisher # 35050-061)、及び 1% ペニシリンストレプトマイシン (Thermo Fisher # 15140-122) を含有する DMEM (Thermo Fisher # 11995-040) 中で、24 ウェルプレート (Greiner # 662165) に播種した。A-172 細胞を 37℃、5% CO₂ で 24 時間にわたってインキュベートし、次いで、血清非含有培地中で 24 時間にわたって飢餓させた。試験化合物を連続希釈して、新鮮な血清非含有培地中の 8 ポイント用量曲線を 0.3% DMSO (ビヒクル) の最終濃度まで生成し、細胞に添加し、1 時間にわたってインキュ

ベートした。次いで、細胞を $1\mu\text{g}/\text{mL}$ の組換えヒトGas6 (R&D Systems #885-GSB-500) で15分間にわたって刺激し、冷PBSで洗浄し、直ちに、冷1倍溶解バッファー $150\mu\text{L}$ [20mMトリス、137mM塩化ナトリウム、2mM EDTA、10%グリセロール、1%NP-40 Alternative、1mM活性化オルトバナジン酸ナトリウム、1mM Pefabloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001)、プロテアーゼ/ホスファターゼ阻害タブレット (Thermo Fisher #A32959)] で溶解させた。溶解産物を収集し、 $100\mu\text{L}$ /ウェルをヒトホスホ-AXL DuoSet IC ELISA (R&D Systems #DYC2228-2) に添加した。アッセイを製造者指示に従って行い、サンプルのホスホ-AXL濃度を、標準としてヒトホスホ-AXL対照 (R&D Systems #841645) を使用して推定した。陽性対照ウェル (100%活性) は、Gas6刺激された、DMSO処理された細胞溶解産物を含有した。陰性対照ウェル (0%活性) は、Gas6刺激された、参照阻害因子処理された細胞溶解産物を含有した。IC₅₀値を、非線形回帰分析により、ActivityBase XE (IDBS) での4パラメーターロジスティック曲線フィットを使用して計算した。

【0534】

実施例F：PC-3細胞におけるMet自己リン酸化ELISA

PC-3前立腺癌細胞 (ATCC #CRL-1435) を 4×10^4 細胞/ウェルで、10%FBS (Thermo Fisher #26140-079)、1%MEM NEAA (Thermo Fisher #11140-050)、1%GlutaMax (Thermo Fisher #35050-061) 及び1%ペニシリンストレプトマイシン (Thermo Fisher #15140-122) を含有するDMEM (Thermo Fisher #11995-040) 中で、24ウェルプレート (Greiner #662165) に播種した。PC-3細胞を37℃、5%CO₂で24時間にわたってインキュベートし、次いで、血清非含有培地中で3時間にわたって飢餓させた。試験化合物を連続希釈して、新鮮な血清非含有培地中の8ポイント用量曲線を0.3%DMSO (ビヒクル) の最終濃度まで生成し、細胞に添加し、1時間にわたってインキュベートした。次いで、細胞を $100\text{ng}/\text{mL}$ の組換えヒトHGF (R&D Systems #294-HG-250) で10分間にわたって刺激し、冷PBSで洗浄し、直ちに、冷1倍溶解バッファー $130\mu\text{L}$ [20mMトリス、137mM塩化ナトリウム、2mM EDTA、10%グリセロール、1%NP-40 Alternative、1mM活性化オルトバナジン酸ナトリウム、1mM Pefabloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001)、及びプロテアーゼ/ホスファターゼ阻害タブレット (Thermo Fisher #A32959)] で溶解させた。溶解産物を遠心により清澄化し、 $100\mu\text{L}$ /ウェルをPathScan Phospho-Met (pantyr) Sandwich ELISA (Cell Signaling Technology #7333) に添加した。アッセイを製造者指示に従って行った。陽性対照ウェル (100%活性) は、HGF刺激された、DMSO処理された細胞溶解産物を含有した。陰性対照ウェル (0%活性) は、HGF刺激された、参照阻害因子処理された細胞溶解産物を含有した。IC₅₀値を、非線形回帰分析により、ActivityBase XE (IDBS) での4パラメーターロジスティック曲線フィットを使用して計算した。

【0535】

実施例G：HUV EC細胞におけるKDR自己リン酸化ELISA

ヒト臍静脈内皮細胞またはHUV EC (Lonza #C2519A) を 2×10^4 細胞/ウェルで、1%ペニシリンストレプトマイシン (Thermo Fisher #15140-122) を含有するEGM-2成長培地 (Lonza #CC-3162) 中で、96ウェルプレート (Corning #3904) に播種した。HUV EC細胞を37℃、5%CO₂で24時間にわたってインキュベートし、次いで、1%ペニシリンストレプトマイシンを含有する血清非含有EBM-2基本培地 (Lonza #CC-3156) 中で24時間にわたって飢餓させた。試験化合物を連続希釈して、新鮮な血清非含有培地中の

10

20

30

40

50

8ポイント用量曲線を0.3%DMSO(ビヒクル)の最終濃度まで生成し、細胞に添加し、1時間にわたってインキュベートした。次いで、細胞を100ng/mLの組換えヒトVEGF165(R&D Systems#293-VE-500)で5分間にわたって刺激し、冷PBSで洗浄し、直ちに、冷1倍溶解バッファー130μL[20mMトリス、137mM塩化ナトリウム、2mMEDTA、10%グリセロール、1%NP-40Alternative、1mM活性化オルトバナジン酸ナトリウム、1mMPefabloc SC(Sigma-Aldrich#11429868001)、プロテアーゼ/ホスファターゼ阻害タブレット(Thermo Fisher#A32959)]で溶解させた。溶解産物を収集し、100μL/ウェルをヒトホスホ-KDR DuoSet IC ELISA(R&D Systems#DYC1766-2)に添加した。アッセイを製造者指示に従って行い、サンプルのホスホ-KDR濃度を、標準としてヒトホスホ-KDR対照(R&D Systems#841421)を使用して推定した。陽性対照ウェル(100%活性)は、VEGF165刺激された、DMSO処理された細胞溶解産物を含有した。陰性対照ウェル(0%活性)は、刺激されていない細胞溶解産物を含有した。IC₅₀値を、非線形回帰分析により、ActivityBase XE(IDBS)での4パラメーターロジスティック曲線フィットを使用して計算した。

10

【0536】

実施例H：一過性トランスフェクト293A細胞におけるMer自己リン酸化ELISA
293A細胞(Thermo Fisher#R70507)を 1.5×10^6 細胞/ウェルで、10%FBS(Thermo Fisher#26140-079)、1%MEM NEAA(Thermo Fisher#11140-050)、1%Glutamax(Thermo Fisher#35050-061)、及び1%ペニシリンストレプトマイシン(Thermo Fisher#15140-122)を含有するDMEM(Thermo Fisher#11995-040)中で、100mmディッシュ(Greiner#664169)に播種した。293A細胞を37℃、5%CO₂で24時間にわたってインキュベートし、次いで、TransIT LT1トランスフェクション試薬(Mirus-Bio#MIR2305)を使用してMERTK DNA6μg(Genecopoeia#EX-Z8208-M02)でトランスフェクトした。24時間のインキュベーション後に、トランスフェクト293A細胞を 1×10^5 細胞/ウェルで、DMEM成長培地中で、96ウェルプレート(Corning#3904)に終夜播種した。試験化合物を連続希釈して、新鮮な血清非含有培地中の8ポイント用量曲線を0.3%DMSO(ビヒクル)の最終濃度まで生成し、細胞に添加し、1時間にわたってインキュベートした。次いで、細胞を直ちに、冷1倍溶解バッファー150μL[20mMトリス、137mM塩化ナトリウム、2mMEDTA、10%グリセロール、1%NP-40Alternative、1mM活性化オルトバナジン酸ナトリウム、1mMPefabloc SC(Sigma-Aldrich#11429868001)、プロテアーゼ/ホスファターゼ阻害タブレット(Thermo Fisher#A32959)]で溶解させた。溶解産物を遠心により清澄化し、50μL/ウェルをヒトホスホ-Mer DuoSet IC ELISA(R&D Systems#DYC2579-2)に添加した。アッセイを製造者指示に従って行い、サンプルのホスホ-Mer濃度を、標準としてヒトホスホ-Mer対照(R&D Systems#841793)を使用して推定した。陽性対照ウェル(100%活性)は、DMSO処理された細胞溶解産物を含有した。陰性対照ウェル(0%活性)は、参照阻害因子処理された細胞溶解産物を含有した。IC₅₀値を、非線形回帰分析により、ActivityBase XE(IDBS)での4パラメーターロジスティック曲線フィットを使用して計算した。

20

30

40

【0537】

本明細書で例示したとおりの本開示の化合物は、A:IC₅₀≤10nM、B:10nM<IC₅₀≤100nM、C:100nM<IC₅₀≤300nM、D:IC₅₀>300nMの範囲のIC₅₀値を示した。「NT」は、未試験を意味する。

【0538】

50

実施例 F、G、H 及び I の細胞ベースのキナーゼアッセイを使用して実施例化合物で得られた活性データを表 3 に示す。

表 3：選択された本発明の化合物での細胞活性データ

【表 5－1】

表 5. 選択された化合物の細胞活性

化合物番号	Ax1 IC ₅₀ (nM)	Mer IC ₅₀ (nM)	c-Met IC ₅₀ (nM)	KDR IC ₅₀ (nM)
10	B	N T	C	B
11	B	B	B	D
13	N T	N T	N T	N T
14	D	N T	N T	D
15	D	N T	D	D
16	B	N T	C	B
17	B	N T	C	B
18	A	B	B	D
19	A	B	B	D
20	B	B	B	D
21	A	B	B	D
22	A	B	B	D
23	B	B	B	D
25	D	N T	D	D
26	D	N T	D	D
27	D	N T	D	D
37	B	C	B	D
38	B	B	B	D
39	B	C	B	D
44	B	N T	B	D
50	B	B	B	D
51	B	B	B	D
60	B	B	B	C
64	A	B	B	D
67	B	B	B	D
68	B	B	B	D
71	B	B	B	D
72	A	B	B	D
80	C	C	B	D
81	C	N T	C	D
82	B	B	B	D
83	D	N T	D	D
84	D	N T	D	D
85	D	N T	D	D
86	B	B	C	D
87	B	D	D	D
88	C	N T	D	D

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物番号	Ax1 IC ₅₀ (nM)	Mer IC ₅₀ (nM)	c-Met IC ₅₀ (nM)	KDR IC ₅₀ (nM)
89	D	N T	D	D
90	D	N T	D	D
91	D	N T	D	D
92	D	N T	D	D
96	A	B	B	D
103	D	N T	D	D
104	D	N T	D	D
105	D	N T	D	D
114	C	N T	C	D
115	C	N T	B	D
116	B	B	C	D
120	C	D	C	D
121	D	N T	D	D
122	B	B	B	D
123	B	B	B	D
124	C	C	C	D
125	B	B	B	D
127	B	C	B	D
134	D	N T	D	D
135	D	N T	D	D
145	C	N T	D	D
155	B	C	C	D
156	B	N T	D	D
159	D	N T	D	D

【0539】

実施例Ⅰ：薬物動態研究

本明細書に記載のとおりを選択された化合物の薬物動態特性を雄の Sprague-Dawley ラットにおいて評価した。雄の Sprague-Dawley ラットへの静脈内または経口用量投与後の、血漿における選択された化合物の薬物動態を調査するために、非 GLP 研究を設計した。2 群の雄の Sprague-Dawley ラット（1 群あたり動物 3 匹）に、静脈内または経口（強制経口投与）用量の化合物を、3 mg / kg の目標用量レベルで投与した。投与中、及び各サンプル収集期間に、動物をあらゆる臨床的に関連する異常について観察した。

【0540】

用量投与前に終夜、PO 群の動物を絶食させた。4 時間血液サンプルの採取後に、食物を戻した。水は与えた。

【0541】

投与直前に、各動物の体重を記録した。処置前体重（kg）ならびに静脈内投与では 2.5 mL / kg 及び経口投与では 5 mL / kg の用量体積に基づき、用量（最も近似の 0.001 mL に四捨五入）を計算した。静脈内製剤は、頸静脈カニューレを介して投与した。投与直後に、カニューレを生理食塩水でフラッシュし、管路を結紮した。経口用量は、先端がボール型の経口ゾンデを介して投与した。投与前に、投与用の投与シリンジ体積を第 2 の人物が検証し、その体積を濃度検証分析の結果と共に、投与される実際の用量を

計算するために使用した。投与シリンジを、重量チェックとして、各動物への投与の直前及び直後に秤量した。

【0542】

連続血液サンプル（1サンプルあたり約200 μ L）を各動物から、投与後0.083（IV投与のみ）、0.25、0.5、1、2、4、6（PO投与のみ）、8、24、32、48、及び72時間目に収集した。血液サンプルを、非投与用頸静脈カニューレ（JVC）を介して、K₂EDTAを含有する管に収集し、非投与用頸静脈カニューレ（JVC）を、各収集後にほぼ等体積の生理食塩水でフラッシュした。

【0543】

収集の1時間以内に遠心（5℃で10分間にわたって3500 rpm）により血漿に処理するまで、血液サンプルを濡れた氷上で貯蔵した。血漿サンプルをマトリックス管に移し、次いで、-80℃のフリーザー内で貯蔵した。

【0544】

液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）方法を使用して、血漿サンプル及び用量処方物サンプルを目的の化合物について分析した。用量処方物の分析、公称サンプリング時間（収集はすべて、標的の許容範囲内であった）、及び非コンパートメント法に基づき、薬物動態パラメーター推定値を、実際の用量を使用し、個々の動物血漿中濃度-時間データから計算した。ソフトウェアWinNonlin Phoenix version 6.3（Pharsight）を使用して濃度-時間データを解析して、静脈内-ボーラス（IV）血漿分析モデル（201）または血管外（PO）投与血漿分析モデル（200）のいずれかにフィットさせた。評価した単回投与薬物動態パラメーターには、適切な場合： C_{max} （観察されたピークまたは最大濃度）、 T_{max} （ピーク濃度の観察時間）、 $T_{1/2}$ （終末相半減期）、 V_z （終末相に基づく分布容積）、 V_{ss} （定常状態での分布容積）、 AUC_{INF} （0時間から無限時間までコンピュータ計算した濃度-時間曲線下面積）、 AUC_{last} （0時間から最終定量可能濃度の時間までコンピュータ計算した濃度-時間曲線下面積）、 C_0 （0時間での逆進-外挿濃度（back-extrapolated concentration））、 CL （全身クリアランス）、 V_z/F （終末相に基づく、血管外投与での分布容積）、 CL/F （血管外投与での全身クリアランス）、 $F\%$ （生物学的利用能）、及び MRT_{last} （平均滞留時間）が含まれる。

【0545】

血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）を、線形-対数台形公式（linear-log trapezoidal rule）を用いて推定した。最終観察可能濃度（ C_{last} ）の時間（ T_{last} ）までの面積は AUC_{last} として報告する。無限まで外挿したAUC（ AUC_{INF} ）は AUC_{last} 及び C_{last}/λ_z の比を足すことにより推定したが、ここで、 λ_z は終末相速度定数である。みかけの終末相半減期（ $T_{1/2}$ ）は $\ln(2)/\lambda_z$ として計算し、3つの血漿中濃度-時点の最小値により定義される濃度-時間曲線の対数-線形終末相の勾配を使用して決定した。 r の二乗により測定した場合の回帰線の相関が、四捨五入して ≥ 0.9 であれば、半減期を報告する。IV投与後に、分布容積（ V_z ）を用量/ $\lambda_z \times AUC_{INF-obs}$ として計算し、クリアランス（ CL ）を用量/ $AUC_{INF-obs}$ として計算し、定常状態（ V_{ss} ）での分布容積を $MRT_{INF} \times CL$ として推定した。投与時間から最終測定可能濃度の時間までの平均滞留時間（ MRT ）を $AUMC_{last}/AUC_{last}$ として計算した。モデル200では、生物学的利用能（すなわち、全用量のうちの、全身循環に達した割合）を計算できない。その結果として、このモデルでの体積及びクリアランスは、それぞれ V_z/F または CL/F であり、ここで、 F は、生物学的利用能（すなわち、全用量のうちの、全身循環に達した割合、（平均 $AUC_{last-po}/平均AUC_{last-iv}$ ） $\times$ [用量 $_{IV}/$ 用量 $_{PO}$] $\times 100$ ）として定義される。

【0546】

他の実施形態

10

20

30

40

50

上述の開示を、明確化及び理解を目的として実例及び実施例により、やや詳細に記載してきた。本発明を、様々な具体的で好ましい実施形態及び技術を参照して記載してきた。しかしながら、本発明の意図及び範囲にとどまりながら、多くの変形形態及び変更形態を作成することができることは理解されるべきである。変化及び変更を、添付の特許請求の範囲内で実行することができることは当業者には明白であろう。したがって、上記は、例示であって、制限的ではないことが意図されていることを理解されたい。

【0547】

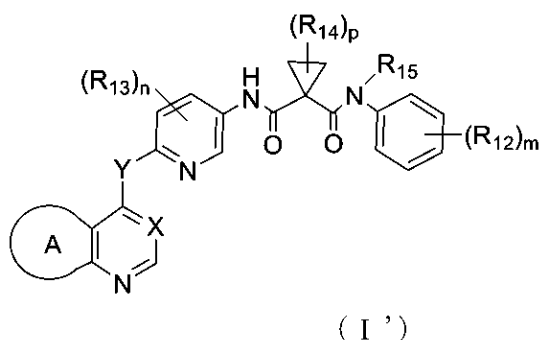
したがって、本発明の範囲は、上記を参照して決定されるべきではなく、むしろ次に添付の特許請求の範囲を、そのような特許請求の範囲が権利を有する均等物の全範囲と共に参照して決定されるべきである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

式I'の化合物：

【化110】



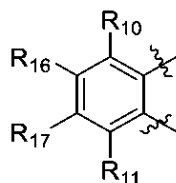
またはその薬学的に許容される塩

[式中、

Xは、NまたはCHであり、

Yは、O、S、SO、SO₂、NH、及び-N(C₁~6アルキル)-から選択され、(i)環Aは、

【化111】



であり、

R₁₆は、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₆~C₁₀)アリール、(C₃~C₁₀)シクロアルキル、5~14員ヘテロアリール、4~14員ヘテロシクロアルキル、-CN、-NHOH、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、及びS(O)₂NR^aR^aからなる群から選択され、かつ

R₁₇は、-H、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、(C₆~C₁₀)アリール-(C₁~C₄)アルキレン-、(C₃~C₁₀)シクロアルキル-(C₁~C₄)アルキレン-、(5~14員ヘテロアリール)-(C₁~C₄)アルキレン-、

10

20

30

40

50

(4～14員ヘテロシクロアルキル) - (C₁～C₄) アルキレンー、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aS(O)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、及び-S(O)₂NR^aR^aから選択され、この際、R₁₆またはR₁₇の前記(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₆～C₁₀)アリール-(C₁～C₄)アルキレンー、(C₃～C₁₀)シクロアルキル-(C₁～C₄)アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール)-(C₁～C₄)アルキレンー、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)-(C₁～C₄)アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されているが、ただし、R₁₆またはR₁₇が5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルである場合、前記5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルは環窒素原子を介して縮合フェニル環部分に連結していないことを条件とするか、または

R₁₆は、-H、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₁₀)シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール-(C₁～C₄)アルキレンー、(C₃～C₁₀)シクロアルキル-(C₁～C₄)アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール)-(C₁～C₄)アルキレンー、(4～14員ヘテロシクロアルキル)-(C₁～C₄)アルキレンー、-CN、-NO₂、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(=NR^a)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aS(O)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、及び-S(O)₂NR^aR^aから選択され、この際、R₁₆の前記(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₁₀)シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール-(C₁～C₄)アルキレンー、(C₃～C₁₀)シクロアルキル-(C₁～C₄)アルキレンー、(5～14員ヘテロアリール)-(C₁～C₄)アルキレンー、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)-(C₁～C₄)アルキレンーはそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されており、かつ

R₁₇は、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、-CN、-NHOH、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aS(O)₂R^a、-OC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)₂NR^aC(O)R^a、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)₂、-B(OR^a)₂、及びS(O)₂NR^aR^aからなる群から選択されるが、ただし、R₁₆またはR₁₇が5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルである場合

10

20

30

40

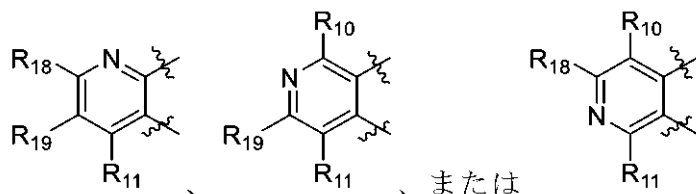
50

、前記5員ヘテロアリールまたは5～7員ヘテロシクロアルキルは環窒素原子を介して縮合フェニル環部分に連結していないことを条件とするか、または

R_{16} 及び R_{17} は、それらが結合している原子と一緒にあって、縮合 $C_3\sim 7$ シクロアルキル環または縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成しており、この際、前記縮合 $C_3\sim 7$ シクロアルキル環及び縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環はそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されているか、または

(ii) 環Aは、

【化112】



10

であり、

R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ独立に、 $-H$ 、ハロ、($C_1\sim C_6$)アルキル、($C_2\sim C_6$)アルケニル、($C_2\sim C_6$)アルキニル、($C_1\sim C_6$)ハロアルキル、($C_1\sim C_6$)ハロアルコキシ、($C_6\sim C_{10}$)アリール、($C_3\sim C_{10}$)シクロアルキル、($C_6\sim C_{10}$)アリール- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、($C_3\sim C_{10}$)シクロアルキル- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、(4～14員ヘテロシクロアルキル)- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NHOR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$ 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、及び $-S(O)_2NR^aR^a$ から選択され、この際、 R_{18} または R_{19} の前記($C_1\sim C_6$)アルキル、($C_2\sim C_6$)アルケニル、($C_2\sim C_6$)アルキニル、($C_6\sim C_{10}$)アリール、($C_3\sim C_{10}$)シクロアルキル、($C_6\sim C_{10}$)アリール- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、($C_3\sim C_{10}$)シクロアルキル- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-はそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されているか、または

20

30

R_{18} 及び R_{19} は、それらが結合している原子と一緒にあって、縮合 $C_3\sim 7$ シクロアルキル環または縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環を形成しており、この際、前記縮合 $C_3\sim 7$ シクロアルキル環及び縮合4～10員ヘテロシクロアルキル環はそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されており、

40

R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ独立に、 $-H$ 、ハロ、($C_1\sim C_6$)アルキル、($C_1\sim C_6$)ハロアルキル、($C_1\sim C_6$)ハロアルコキシ、($C_6\sim C_{10}$)アリール、($C_3\sim C_{10}$)シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、($C_6\sim C_{10}$)アリール- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、($C_3\sim C_{10}$)シクロアルキル- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、(4～14員ヘテロシクロアルキル)- ($C_1\sim C_4$)アルキレン-、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NHOR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)N$

50

$R^a R^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(O)R^a$ 、 $-NR^a C(=NR^a)R^a$ 、 $-NR^a C(O)OR^a$ 、 $-NR^a C(O)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NOH)R^a$ 、 $-C(=NOH)NR^a$ 、 $-C(=NCN)NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(=NCN)NR^a R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-NR^a C(=NR^a)NR^a R^a$ 、 $-NR^a S(O)R^a$ 、 $-NR^a S(O)_2 R^a$ 、 $-NR^a S(O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^a R^a$ 、 $-S(O)_2 R^a$ 、 $-S(O)_2 NR^a C(O)R^a$ 、 $-P(O)R^a R^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2 NR^a R^a$ からなる群から選択され、この際、 R_1 または R_2 の前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、及び (4～14員ヘテロシクロアルキル)- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン- はそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択される R^b 置換基で任意選択で置換されており、

10

各 R_{13} は独立に、 $-H$ 、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、任意選択で置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、及び ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルからなる群から選択され、この際、 R_3 の前記 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、及び ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルはそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^g 置換基で任意選択で置換されており、

20

各 R_{14} は独立に、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、 $-COOH$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、フェニル、フェニル- ($C_1 \sim C_2$) アルキレン、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、4～6員ヘテロシクロアルキル、(4～6員ヘテロシクロアルキル)- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、5～6員ヘテロアリール、(5～6員ヘテロアリール)- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、及び $-OR^e$ からなる群から選択され、この際、 R_{14} の前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェニル、フェニル- ($C_1 \sim C_2$) アルキレン、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、4～6員ヘテロシクロアルキル、(4～6員ヘテロシクロアルキル)- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、5～6員ヘテロアリール、及び (5～6員ヘテロアリール)- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン- はそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^g 置換基で任意選択で置換されており、

30

R_{15} は、 H であり、

各 R_{12} は独立に、 $-H$ 、ハロ、 $-OH$ 、 $-COOR^e$ 、 $-CONR^e R^e$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、 $-CONR^a R^a$ 、 $-NR^a COR^a$ 、 $-NR^a CONR^a R^a$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-NR^a S(O)_2 R^a$ 、 $-NR^a S(O)_2 NR^a R^a$ 、($C_3 \sim C_6$) 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または6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、(4～6員ヘテロシクロアルキル)- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、フェニル- ($C_1 \sim C_2$) アルキレン、及び (5または6員ヘテロアリール)- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン- からなる群から選択され、この際、 R_{12} の前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) 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または6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、(4～6員ヘテロシクロアルキル)- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-、フェニル- ($C_1 \sim C_2$) アルキレン、及び (5または6員ヘテロアリール)- ($C_1 \sim C_4$) アルキレン- はそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^f 置換基で任意選択で置換されており、

40

50

各 R^a は独立に、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-からなる群から選択され、この際、 R^a の前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、4～14員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～14員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～14員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-はそれぞれ、1、2、3、4、または5個の独立に選択される R^d 置換基で任意選択で置換されており、

10

各 R^b は独立に、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHOR^c$ 、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^cS(O)_2R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-C(=NOH)R^c$ 、 $-C(=NOH)NR^c$ 、 $-C(=NCN)NR^cR^c$ 、 $-NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $-C(=NR^c)NR^cR^c$ 、 $-NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ 、 $-NHR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^c$ 、 $-NR^cC(=NR^c)R^c$ 、 $-NR^cC(O)OR^c$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^cS(O)R^c$ 、 $-NR^cS(O)_2R^c$ 、 $-NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cC(O)R^c$ 、 $-Si(R^c)_3$ 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^c)_2$ 、及び $-S(O)_2NR^cR^c$ からなる群から選択され、この際、 R^b の前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-はそれぞれさらに、1、2、または3個の独立に選択される R^d 置換基で任意選択で置換されており、

20

30

各 R^c は独立に、 $-H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-からなる群から選択され、この際、 R^c の前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-はそれぞれ、1、2、3

40

50

、4、または5個の独立に選択される R^f 置換基で任意選択で置換されており、
 各 R^d は独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロ、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHOR^e$ 、 $-OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^e$ 、 $-NHR^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^e$ 、 $-NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^e$ 、 $-C(=NR^e)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)NR^eR^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-NR^eS(O)_2R^e$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、及び $-S(O)_2NR^eR^e$ からなる群から選択され、この際、 R^d の前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5～10員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-はそれぞれ、1、2、または3個の独立に選択される R^f 置換基で任意選択で置換されており、

10

20

各 R^e は独立に、 $-H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、5または6員ヘテロアリール、(5または6員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、4～7員ヘテロシクロアルキル、(4～7員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_2 \sim C_4)$ アルケニル、及び $(C_2 \sim C_4)$ アルキニルからなる群から選択され、この際、 R^e の前記 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、5または6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(5または6員ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、(4～7員ヘテロシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_4)$ アルキレン-、 $(C_2 \sim C_4)$ アルケニル、及び $(C_2 \sim C_4)$ アルキニルはそれぞれ、1、2、または3個の R^f 置換基で任意選択で置換されているか、または

30

任意の2個の R^a 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、それぞれ1、2、または3個の独立に選択される R^f 置換基で任意選択で置換されている4、5、6、7、8、9、または10員ヘテロシクロアルキルを形成しているか、または

任意の2個の R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、それぞれ1、2、または3個の独立に選択される R^f 置換基で任意選択で置換されている4、5、6、7、8、9、または10員ヘテロシクロアルキルを形成しているか、または

任意の2個の R^e 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、それぞれ1、2、または3個の独立に選択される R^f 置換基で任意選択で置換されている4、5、6、7、8、9、または10員ヘテロシクロアルキルを形成しており、

40

各 R^f は独立に、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N((C_1 \sim C_6)アルキル)_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、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、及び $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルからなる群から選択され、この際、 R^f の前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、フェニル、 $(C_3 \sim C_6)$ 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それぞれ、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキ

50

ル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、フェニル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択される1、2、または3個の置換基で任意選択で置換されており、

各 R^g は独立に、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、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、及び $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルからなる群から選択され、

式A中のキノリン部分上の環窒素原子は、任意選択で酸化されており、

下付き文字 n は、1、2、3、または4の整数であり、

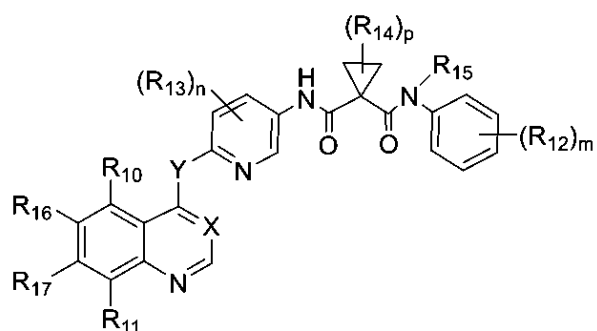
下付き文字 m は、1、2、3、4、または5の整数であり、かつ

下付き文字 p は、0、1、2、3、または4の整数である]。

(項目2)

式I' a:

【化113】



(I' a)

を有する、項目1に記載の化合物。

(項目3)

式I' b、I' cまたはI' d:

10

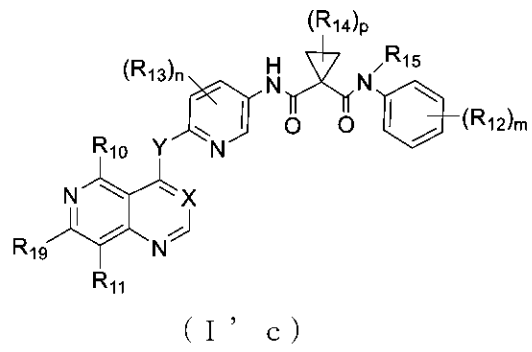
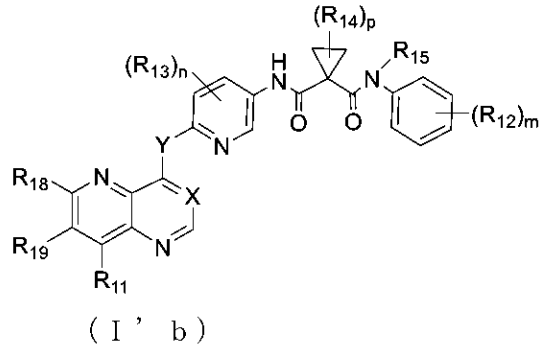
20

30

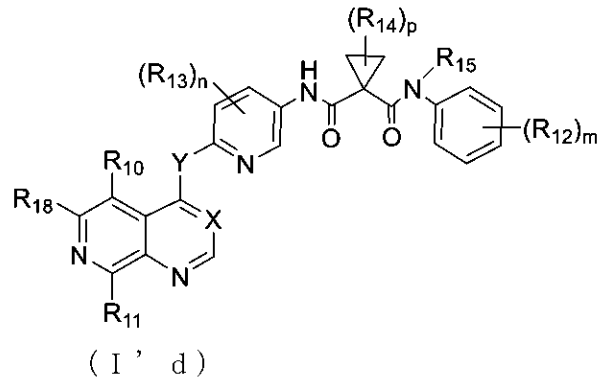
40

50

【化 1 1 4】



10



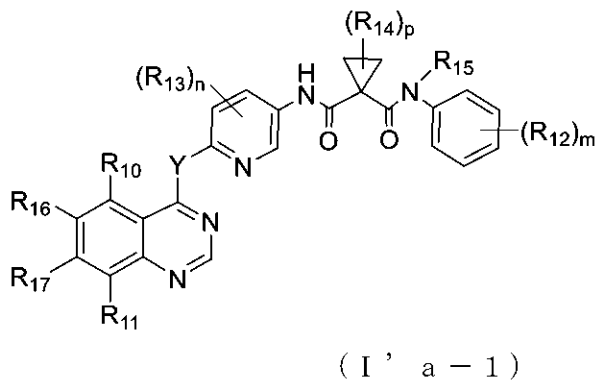
20

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

式 (I ' a - 1) :

【化 1 1 5】



30

を有する、項目 1 または 2 に記載の化合物。

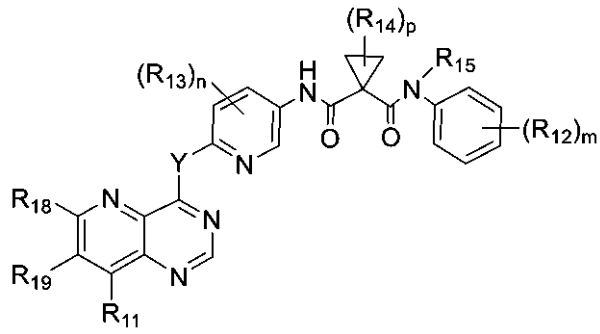
(項目 5)

式 (I ' b - 1) :

40

50

【化 1 1 6】



(I ' b - 1)

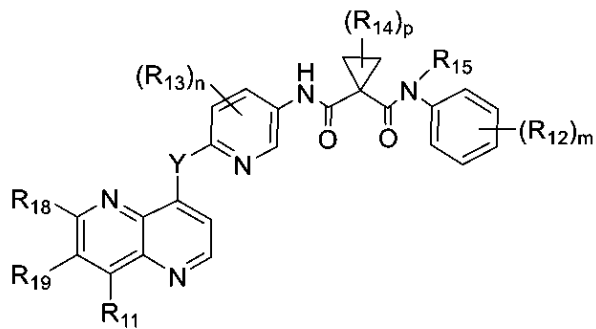
10

を有する、項目 1 または 3 に記載の化合物。

(項目 6)

式 (I ' b - 2) :

【化 1 1 7】



(I ' b - 2)

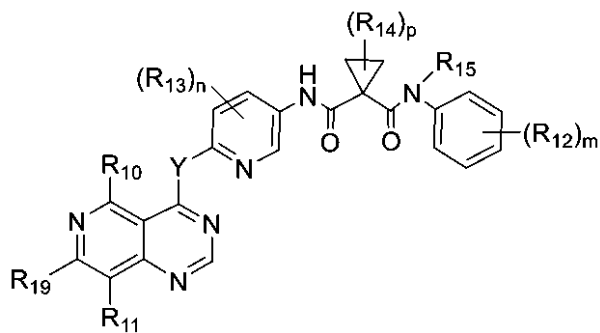
20

を有する、項目 1 または 3 に記載の化合物。

(項目 7)

式 (I ' c - 1) :

【化 1 1 8】



(I ' c - 1)

40

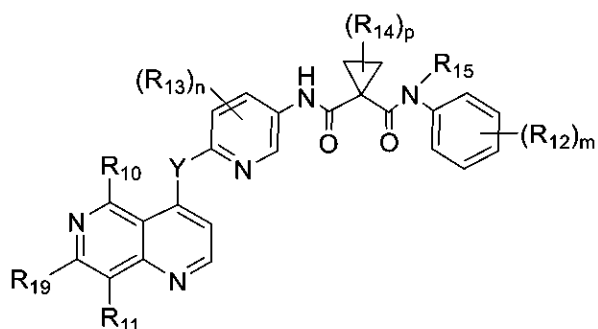
を有する、項目 1 または 3 に記載の化合物。

(項目 8)

式 (I ' c - 2) :

50

【化 1 1 9】



(I ' c - 2)

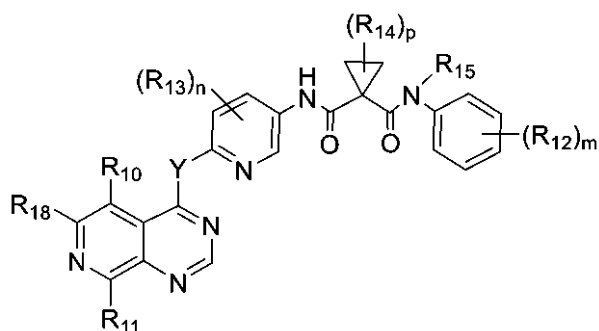
10

を有する、項目 1 または 3 に記載の化合物。

(項目 9)

式 (I ' d - 1) :

【化 1 2 0】



(I ' d - 1)

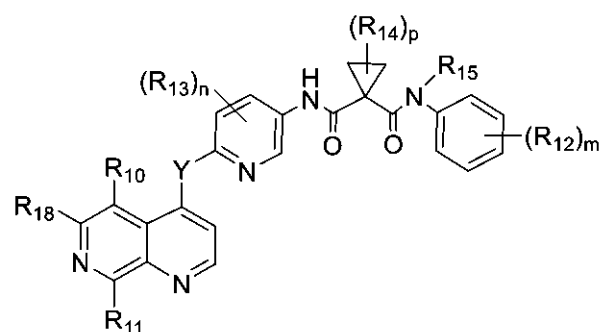
20

を有する、項目 1 または 3 に記載の化合物。

(項目 1 0)

式 (I ' d - 2) :

【化 1 2 1】



(I ' d - 2)

40

を有する、項目 1 または 3 に記載の化合物。

(項目 1 1)

R₁₆が、-H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、-C(=NO-(C₁~C₆)アルキル)R^a、ハロ、-CN、OR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)NHOR^a、-S(O)₂NR^aR^a、フェニル、5~6員ヘテロアリール、(C₃~C₆)シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルから選択され、R₁₆の前記(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、(C₃~C₆

50

シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルがそれぞれ、1、2 または 3 個の R^g 置換基で任意選択で置換されている、項目 1～4 のいずれかに記載の化合物。

(項目 1 2)

R_{17} が、 $-H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-C(=NO-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル}) R^a$ 、ハロ、 $-CN$ 、 OR^a 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^a$ 、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、 R_{16} の前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルがそれぞれ、1、2 または 3 個の R^g 置換基で任意選択で置換されている、項目 1～4 のいずれかに記載の化合物。

10

(項目 1 3)

R_{18} 及び R_{19} がそれぞれ独立に、 $-H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-C(=NO-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル}) R^a$ 、ハロ、 $-CN$ 、 OR^a 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(O)NHOR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^a$ 、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルから選択され、 R_{16} の前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルがそれぞれ、1、2 または 3 個の R^b 置換基で任意選択で置換されている、項目 5～10 のいずれかに記載の化合物。

20

(項目 1 4)

R_{16} が、 H 、ハロ、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、メトキシ、メチル、 CN 、3-モルホリノプロポキシ、2-メトキシエトキシ、(オキセタン-3-イルオキシ)カルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、カルバモイル、2-(ピロリジン-1-イル)エチルカルバモイル、1-(t -ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル)メチルカルバモイル、1-(ピロリジン-2-イル)メチルカルバモイル、2-メトキシエチルアミノ、アゼチジン-1-イル、ジメチルカルバモイル、メチルアミノ、3-モルホリノプロポキシ、2-メトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、プロポキシ、2-ヒドロキシプロポキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、メチルカルバモイル、2-オキサゾリル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、4-イソオキサゾリル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチル-ピラゾール-3-イル、2-エチル-ピラゾール-3-イル、2-(2-ヒドロキシエチル)-ピラゾール-3-イル、2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピラゾール-3-イル、2-(2-フルオロエチル)-ピラゾール-3-イル、2-(2,2-ジフルオロエチル)-ピラゾール-3-イル、2-トリフルオロメチル-ピラゾール-3-イル、2-ジフルオロメチル-ピラゾール-3-イル、1-メチル-イミダゾール-4-イル、1-メチル-イミダゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル、(2-ヒドロキシエトキシ)カルバモイル、(2,2-ジヒドロキシエトキシ)カルバモイル、(オキセタン-3-イルオキシ)カルバモイル、メトキシカルバモイル、2-トリメチルシリルエチニル、エチニル、1,3,4-オキサジアゾール-3-イル、1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル、スルファモイル、アセチル、エチルカルバモイル、及び $-C(=NOCH_3)CH_3$ から選択される、項目 1～4 及び 11～12 のいずれかに記載の化合物。

30

40

(項目 1 5)

R_{18} 及び R_{19} がそれぞれ独立に、 H 、ハロ、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、メトキシ、メチル、 CN 、3-モルホリノプロポキシ、2-メトキシエトキシ、(オキセタン-3-イルオキシ)カルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、カルバモイル、2-(ピロリジン-1-イル)エチルカルバモイル、1-(t -ブトキシカルボニルピロリジン-2-イル)メチルカルバモイル、1-(ピロリジン-2-イ

50

ル) メチルカルバモイル、2-メトキシエチルアミノ、アゼチジン-1-イル、ジメチルカルバモイル、メチルアミノ、3-モルホリノプロポキシ、2-メトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、プロポキシ、2-ヒドロキシプロポキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、メチルカルバモイル、2-オキサゾリル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、4-イソオキサゾリル、3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチル-ピラゾール-3-イル、2-エチル-ピラゾール-3-イル、2-(2-ヒドロキシエチル)-ピラゾール-3-イル、2-(2, 2-トリフルオロエチル)-ピラゾール-3-イル、2-(2-フルオロエチル)-ピラゾール-3-イル、2-(2, 2-ジフルオロエチル)-ピラゾール-3-イル、2-トリフルオロメチル-ピラゾール-3-イル、2-ジフルオロメチル-ピラゾール-3-イル、1-メチル-イミダゾール-4-イル、1-メチル-イミダゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル、(2-ヒドロキシエトキシ)カルバモイル、(2, 2-ジヒドロキシエトキシ)カルバモイル、(オキセタン-3-イルオキシ)カルバモイル、メトキシカルバモイル、2-トリメチルシリルエチニル、エチニル、1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、スルファモイル、アセチル、-OH、2-モルホリノエトキシ、カルバモイルメチルオキシ、-OCH₂C(O)NH₂、3-ジメチルアミノプロピルオキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ、及び-C(=NOCH₃)CH₃から選択される、項目5~10及び13のいずれかに記載の化合物。

(項目16)

- 1) R₁₆が、R^aNHC(O)-であり、かつR₁₇が、Hまたは-OR^aである、または
- 2) R₁₆が、1、2または3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5または6員ヘテロアリールであり、かつR₁₇が、Hである、または
- 3) R₁₆が、1、2または3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5または6員ヘテロアリールであり、かつR₁₇が、-OR^aである、または
- 4) R₁₆が、Hまたは-OR^aであり、かつR₁₇が、1、2または3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5または6員ヘテロアリールである、項目1~4のいずれかに記載の化合物。

(項目17)

- 1) R₁₈及びR₁₉がそれぞれ独立に、H、ハロ、CN、R^aNHC(O)-、-OR^aまたは1~3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5もしくは6員ヘテロアリールである、
- 2) R₁₈が、Hであり、かつR₁₉が、-OR^aである、または
- 3) R₁₉が、Hであり、かつR₁₈が、-OR^aである、または
- 4) R₁₈及びR₁₉がそれぞれ独立に、-OR^aである、または
- 5) R₁₈が、1~3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5または6員ヘテロアリールであり、かつR₁₉が、Hまたは-OR^aである、または
- 6) R₁₈が、Hまたは-OR^aであり、かつR₁₉が、1~3個の独立に選択されるR^b置換基で任意選択で置換されている5または6員ヘテロアリールである、または
- 7) R₁₈が、R^aNHC(O)-であり、かつR₁₉が、Hまたは-OR^aである、または
- 8) R₁₉が、R^aNHC(O)-であり、かつR₁₈が、Hまたは-OR^aである、項目5~10のいずれかに記載の化合物。

(項目18)

R₁₀及びR₁₁がそれぞれ、Hである、項目1~17のいずれかに記載の化合物。

(項目19)

下付き文字mが、1である、項目1~18のいずれかに記載の化合物。

(項目20)

下付き文字nが、1である、項目1~18のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 1)

下付き文字 p が、0 または 1 である、項目 1 ～ 1 8 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 2)

R_{13} が、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CH_3O 、CN、 $-C(O)NH_2$ 、または CF_3 であり、かつ下付き文字 n が、1 または 2 である、項目 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の化合物。

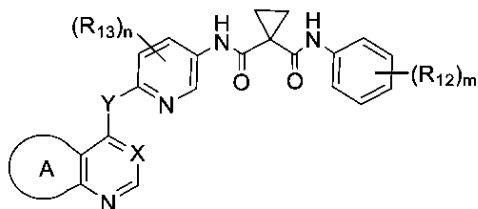
(項目 2 3)

表 1 に列挙されている化合物から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 4)

式 I :

【化 1 2 2】



I

を有する、項目 1 に記載の化合物

〔式中、

X は、N 及び C-H から選択され、

Y は、O、S、SO、 SO_2 、NH、または $N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり、

R_{13} は、 $-H$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R_{12} は、 $-H$ または ハロ であり、

【化 1 2 3】



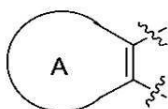
は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ アルキル からなる群から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の基で任意選択で置換されており、ここで、

【化 1 2 4】

「」

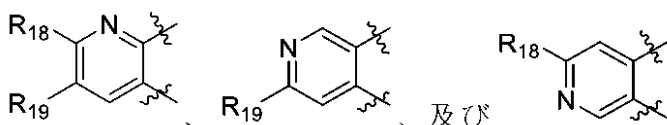
は、結合点を示し、

【化 1 2 5】



は、

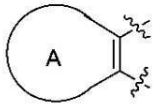
【化 1 2 6】



からなる群から選択され、

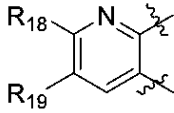
ここで、 R_{18} 及び R_{19} は、H、ハロ、 $-CN$ 、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(O)NR_5R_6$ 、及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから

なる群から選択されるか、または
【化 1 2 7】



が、

【化 1 2 8】



10

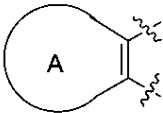
である場合、 R_{18} 及び R_{19} は一緒になって、5 または 6 員の、任意選択で置換されているシクロアルキルまたは任意選択で置換されているヘテロシクロアルキルを形成していてもよく、

R_5 及び R_6 は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択されるか、または R_5 及び R_6 は、それらが結合している窒素と一緒に、任意選択で置換されている 5 または 6 員複素環を形成しており、かつ

n 及び m は、それぞれ独立に、1 または 2 であり、

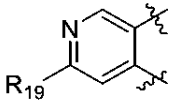
【化 1 2 9】

20



が、

【化 1 3 0】



30

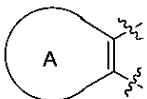
であり、かつ X が $C-H$ である場合、 R_{19} は、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシではない]。

(項目 2 5)

R_{19} が、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $-CN$ からなる群から選択される、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 6)

【化 1 3 1】

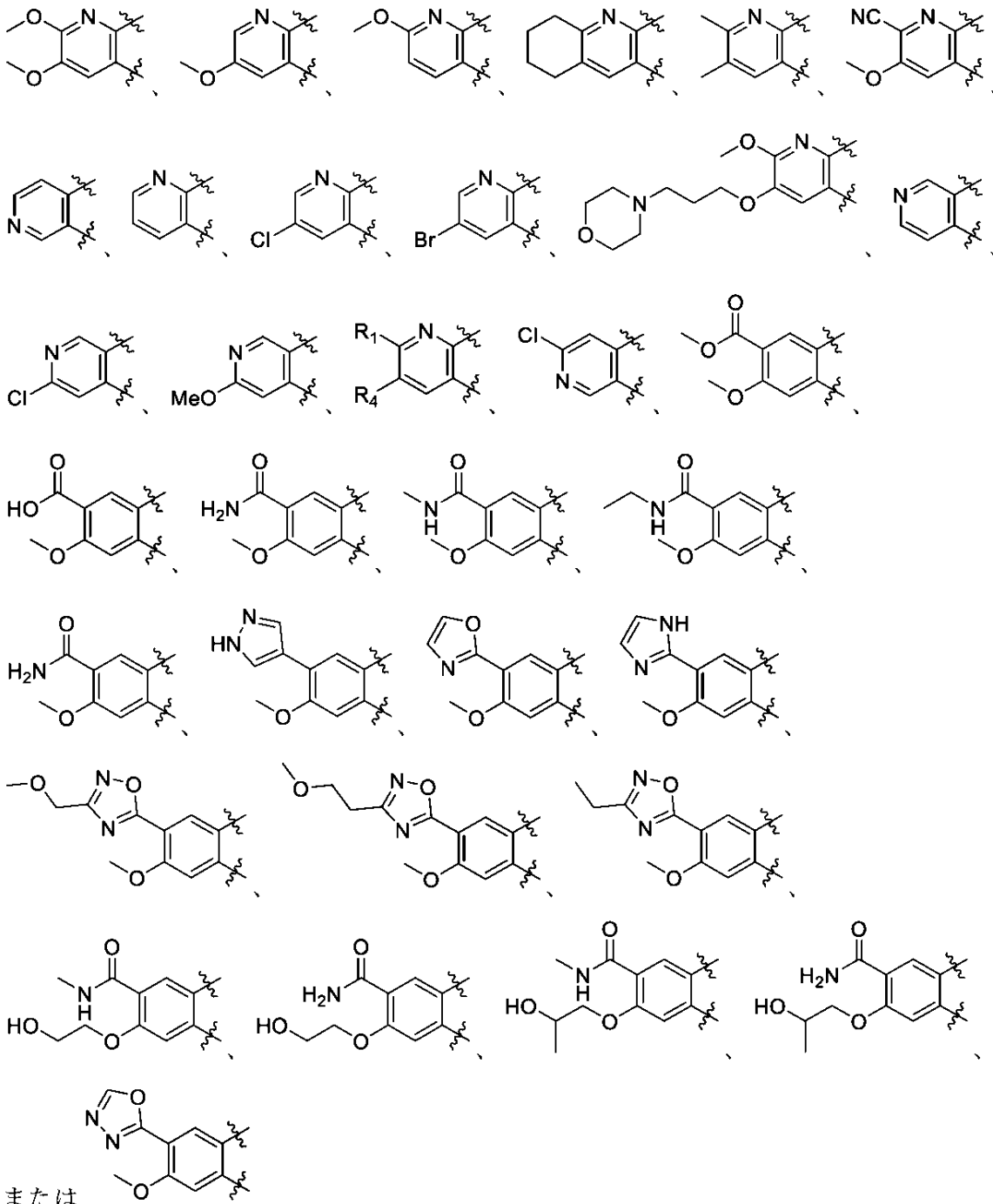


40

が、

50

【化 1 3 2】



である、項目 1 ～ 6 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 7)

X が、N である、項目 2 4 ～ 2 5 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 8)

R₁₃ が、H である、項目 2 4 ～ 2 7 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 9)

表 2 に列挙されている化合物から選択される、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 3 0)

式 I I :

10

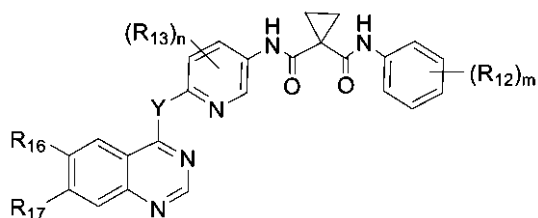
20

30

40

50

【化 1 3 3】



I I

を有する、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

10

[式中、

R_{16} は、 $-CN$ 、任意選択で置換されている 5 ～ 6 員ヘテロアリール、 $-COOR_a$ 、及び $-CO-NR_5R_6$ からなる群から選択され、

R_{17} は、 H 及び任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択され、

R_{13} は、 $-H$ 、ハロ、 $-CN$ 、または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択され、

R_{12} は、 $-H$ またはハロであり、

【化 1 3 4】



20

は、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の基で任意選択で置換されており、ここで、

【化 1 3 5】

「」

は、結合点を示し、

R_5 及び R_6 はそれぞれ独立に、 H または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

30

Y は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NH 、または $N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり、かつ n 及び m は、それぞれ独立に、1 または 2 である】。

(項目 3 1)

R_{17} が、メトキシである、項目 3 0 に記載の化合物。

(項目 3 2)

【化 1 3 6】



が、置換されていない、項目 2 4 ～ 3 1 のいずれかに記載の化合物。

40

(項目 3 3)

R_{12} が、ハロである、項目 2 4 ～ 3 2 のいずれかに記載の化合物。

(項目 3 4)

R_{12} が、パラフルオロである、項目 2 4 ～ 3 3 のいずれかに記載の化合物。

(項目 3 5)

R_{16} が、 $-CN$ または $-CO-NR_5R_6$ である、項目 2 4 ～ 3 4 のいずれかに記載の化合物。

(項目 3 6)

R_{16} が、 $-CO-NH_2$ である、項目 3 5 に記載の化合物。

(項目 3 7)

50

R₁₈及びR₁₉が、それらが結合している原子と一緒に、任意選択で置換されている5または6員ヘテロシクロアルキルを形成している、項目24に記載の化合物。

(項目38)

Yが、Oである、項目24～37のいずれかに記載の化合物。

(項目39)

表3に列挙されている化合物から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目40)

項目1～39のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む、医薬組成物。

(項目41)

プロテインキナーゼのインビボ活性の調節により少なくとも部分的に仲介される疾患、障害、または症候群を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、項目1～39のいずれかに記載の化合物または項目40に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【配列表】

0007480048000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 3
C 0 7 D	491/147	(2006.01)	C 0 7 D	491/147	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

チ アベニュー 2 4 4 5

(72)発明者 ジャン, ファミン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 2, カストロ バレー, シャドー リッジ ドライブ
5 7 8 0

(72)発明者 ワン, ヨン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ハーバー ウェイ 1 7 0

(72)発明者 シュー, ウェイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 2 6, ダンビル, グラスゴー サークル 3 2 7

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 0 6 7 7 7 (J P, A)

特表 2 0 1 3 - 5 3 1 0 1 6 (J P, A)

特表 2 0 1 3 - 5 3 7 1 9 7 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C 0 7 D 4 9 1 / 1 4 7

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)