(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-529347
(P2024-529347A)
(43)公表日　令和6年8月6日(2024.8.6)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*471/04*	*(2006.01)*	C07D	471/04	105C	4C086
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	C07D	471/04	CSP	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*37/00*	*(2006.01)*	A61P	35/02		

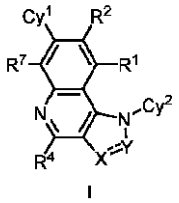
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全186頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-501854(P2024-501854)
(86)(22)出願日　令和4年7月13日(2022.7.13)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月8日(2024.3.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/036986
(87)国際公開番号　WO2023/287896
(87)国際公開日　令和5年1月19日(2023.1.19)
(31)優先権主張番号　63/221,595
(32)優先日　令和3年7月14日(2021.7.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

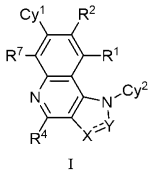
(71)出願人　505193450
インサイト・コーポレイション
ＩＮＣＹＴＥ　ＣＯＲＰＯＲＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州
ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(74)代理人　100221534
弁理士　藤本 志穂
(72)発明者　リィ，ジェンウー
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州
ウィルミントン、オーガスティン・カッ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＫＲＡＳの阻害剤としての三環式化合物

(57)【要約】
開示されているのは、式（Ｉ）の化合物、ＫＲＡＳ活性を阻害するために当該化合物を使用する方法、及び、そのような化合物を含む医薬組成物である。当該化合物は、がんのようなＫＲＡＳ活性に関連する疾患または障害を治療する、予防する、または改善するのに有用である。

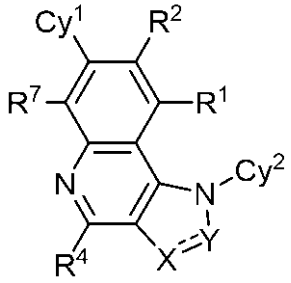


I



I

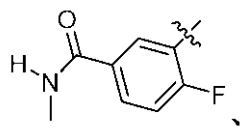
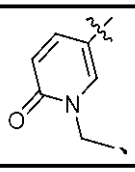
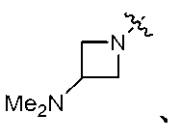
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



Ｉ

を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩であって、式中、
【化２】

は、－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ＝Ｎ－、及び－Ｎ＝ＣＲ^{6}－から選択され；
Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、及びＣ$_{1-2}$ハロアルキルから選択され；前記Ｃ$_{1-2}$アルキルは任意で、Ｒ^{11}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{1}は、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記４－１０員環ヘテロシクロアルキル及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、または４の環形成ヘテロ原子とを有し；６－１０員環ヘテロアリール及び４－１０員環ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は任意でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{10}から独立して選択される１、２、または３の置換基によって置換され；
Ｒ^{4}は、Ｈ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、５－１０員環ヘテロアリール、ＯＲ^{a3}、及びＮＲ^{c3}Ｒ^{j3}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{30}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；または
Ｒ^{4}は、
【化３】

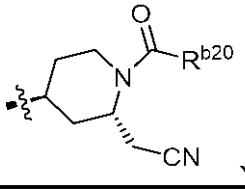
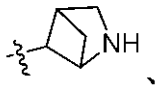
 、	 、	及び	 、
Ｒ^{4}－ａ	Ｒ^{4}－ｂ		Ｒ^{4}－ｃ

から選択され；
Ｒ^{5}はＨ、Ｃ$_{1-2}$アルキル及びＣ$_{1-2}$ハロアルキルから選択され；

Ｒ^{7}は、Ｈ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ、Ｃｌ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a7}、及びＮＲ^{c7}Ｒ^{d7}から選択され；前記フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

Ｃｙ^{2}は、

【化４】

	及び	
Ｃｙ^{2}－ａ		Ｃｙ^{2}－ｂ

から選択され；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａであり、且つ

【化５】

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＨ、Ｄ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮから選択され；

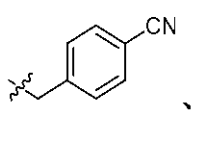
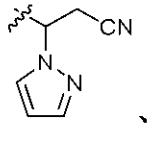
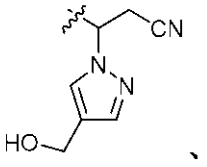
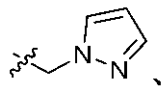
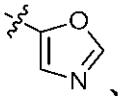
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂであり、且つ

【化６】

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、

【化７】

 、	 、	 、
R^2-a	R^2-b	R^2-c
 、	及び	 、
R^2-d		R^2-e

から選択され；

各R^{10}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)OR^{a10}$、$NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$、及び$NR^{c10}R^{d10}$から選択され；前記$C_{1-3}$アルキル及び$C_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、$R^g$から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各R^{11}は独立して、C_{1-2}アルキル、C_{1-2}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a11}及び$NR^{c11}R^{d11}$から選択され；前記C_{1-2}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、R^gから独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各R^{21}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a21}、及び$NR^{c21}R^{d21}$から選択され；

各R^{30}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a30}、$C(O)NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}C(O)OR^{a30}$、$NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$、及び$NR^{c30}R^{d30}$から選択され；前記$C_{1-3}$アルキル及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、R^{31}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各R^{31}は独立してC_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、D、及びCNから選択され；

各R^{60}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a60}、$C(O)R^{b60}$、$C(O)NR^{c60}R^{d60}$、及び$NR^{c60}R^{d60}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各R^{61}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a61}、$C(O)R^{b61}$、及び$NR^{c61}R^{d61}$から選択され；

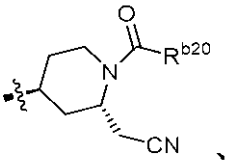
各R^{70}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a70}、及び$NR^{c70}R^{d70}$から選択され；

各R^{a3}及びR^{c3}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルから選択され；前記C_{1-3}アルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１または

２の置換基によって置換され；
各R^{j3}は独立して、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a10}、R^{c10}及びR^{d10}は独立してＨ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a11}、R^{c11}及びR^{d11}は独立してＨ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
R^{b20}は、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{21}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a21}、R^{c21}、及びR^{d21}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a30}、R^{c30}及びR^{d30}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}及びR^{d60}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
または、同じＮ原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}は、それらが結合している前記Ｎ原子と共に、R^{61}から独立して選択される１もしくは２の置換基によって任意で置換された４員環、５員環、６員環、７員環、８員環、もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{a61}、R^{b61}、R^{c61}及びR^{d61}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a70}、R^{c70}、及びR^{d70}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{g}は独立して、Ｄ、ＯＨ、ＣＮ、ハロ、C_{1-2}アルキル、アミノ及びC_{1-2}ハロアルキルから選択され；
但し、前記式Ｉの化合物は、
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド、
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル、
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（３－オキソモルホリノ）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル、
３－（１－（（　ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）プロパンア

ミド、及び
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－（ピペラジン－１－イル）チアゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル
以外であるという条件がある、前記化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２】
【化８】

が、－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ＝Ｎ－、及び－Ｎ＝ＣＲ^{6}－から選択され；
Ｒ^{1}が、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、及びＣ$_{1-2}$ハロアルキルから選択され；前記Ｃ$_{1-2}$アルキルは任意で、Ｒ^{11}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；；
Ｃｙ^{1}が、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記４－１０員環ヘテロシクロアルキル及び６－１０員環ヘテロアリールは、それぞれ、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、または４の環形成ヘテロ原子とを有し；６－１０員環ヘテロアリール及び４－１０員環ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は任意でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールは、それぞれ任意で、独立してＲ^{10}から選択される１、２、または３の置換基で置換され、
Ｒ^{4}はＯＲ^{a3}から選択され；
Ｒ^{5}はＨ、Ｃ$_{1-2}$アルキル及びＣ$_{1-2}$ハロアルキルから選択され；
Ｒ^{7}は、Ｈ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ、Ｃｌ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a7}、及びＮＲ^{c7}Ｒ^{d7}から選択され；前記フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}は、
【化９】

	及び	
Ｃｙ^{2}－ａ		Ｃｙ^{2}－ｂ

から選択され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａであり、且つ
【化１０】

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＨ、Ｄ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員

環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮから選択され；

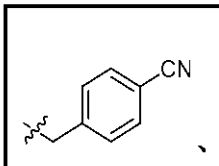
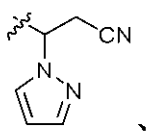
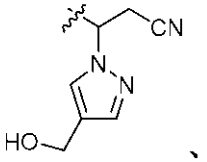
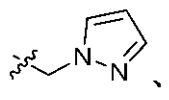
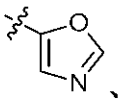
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂであり、且つ

【化１１】

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、

【化１２】

		
Ｒ^{2}－ａ	Ｒ^{2}－ｂ	Ｒ^{2}－ｃ
	及び	
Ｒ^{2}－ｄ		Ｒ^{2}－ｅ

から選択され；

各Ｒ^{10}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a10}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}、ＮＲ^{c10}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a10}、ＮＲ^{c10}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}、及びＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{11}は独立して、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a11}及びＮＲ^{c11}Ｒ^{d11}から選択され；前記Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{21}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a21}、及びＮＲ^{c21}Ｒ^{d21}から選択され；

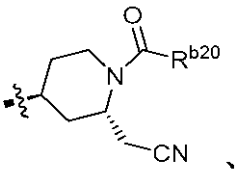
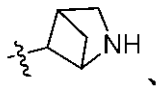
各Ｒ^{30}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a30}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c30}Ｒ^{d30}、ＮＲ^{c30}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a30}、ＮＲ^{c30}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c30}Ｒ^{d30}、及びＮＲ^{c30}Ｒ^{d30}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、

R^{31}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{31}は独立してC_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、Ｄ、及びＣＮから選択され；
各R^{60}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、Ｄ、ＣＮ、OR^{a60}、Ｃ（Ｏ）R^{b60}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c60}R^{d60}$、及び$NR^{c60}R^{d60}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{61}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、Ｄ、ＣＮ、OR^{a61}、Ｃ（Ｏ）R^{b61}、及び$NR^{c61}R^{d61}$から選択され；
各R^{70}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、Ｄ、ＣＮ、OR^{a70}、及び$NR^{c70}R^{d70}$から選択され；
各R^{a3}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルから選択され；前記C_{1-3}アルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a10}、R^{c10}及びR^{d10}は独立してＨ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a11}、R^{c11}及びR^{d11}は独立してＨ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
R^{b20}は、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{21}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a21}、R^{c21}及びR^{d21}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a30}、R^{c30}及びR^{d30}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}及びR^{d60}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
または、同じＮ原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}は、それらが結合している前記Ｎ原子と共に、R^{61}から独立して選択される１もしくは２の置換基で任意に置換された４員環、５員環、６員環、７員環、８員環、もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{a61}、R^{b61}、R^{c61}及びR^{d61}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a70}、R^{c70}、及びR^{d70}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{g}は独立して、Ｄ、ＯＨ、ＣＮ、ハロ、C_{1-2}アルキル、アミノ及びC_{1-2}ハロアルキルから選択される、請求項１に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３】
式中、
【化１３】

$X \equiv Y$

が、－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ＝Ｎ－、及び－Ｎ＝ＣＲ^{6}－から選択され；
Ｒ^{1}が、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、及びＣ$_{1-2}$ハロアルキルから選択され；前記Ｃ$_{1-2}$アルキルは任意で、Ｒ^{11}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{1}が、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記４－１０員環ヘテロシクロアルキル及び６－１０員環ヘテロアリールは、それぞれ、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、または４の環形成ヘテロ原子とを有し；６－１０員環ヘテロアリール及び４－１０員環ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は任意でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールは、それぞれ任意で、独立してＲ^{10}から選択される１、２、または３の置換基で置換され、
Ｒ^{4}がＯＲ^{a3}から選択され；
Ｒ^{5}がＨ、Ｃ$_{1-2}$アルキル及びＣ$_{1-2}$ハロアルキルから選択され；
Ｒ^{7}が、Ｈ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ、Ｃｌ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a7}、及びＮＲ^{c7}Ｒ^{d7}から選択され；前記フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}が、
【化１４】

 、	及び	 、
Ｃｙ^{2}－ａ		Ｃｙ^{2}－ｂ

から選択され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａであり、且つ
【化１５】

$X \equiv Y$

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＨ、Ｄ、Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$ハロアルキルから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキルは任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮから選択され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂであり、且つ

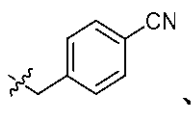
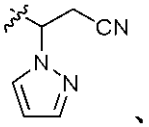
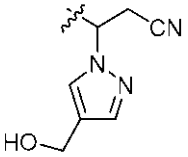
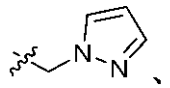
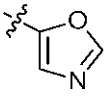
【化１６】

$X{=}Y$

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、

【化１７】

 、	 、	 、
Ｒ^{2}－ａ	Ｒ^{2}－ｂ	Ｒ^{2}－ｃ
 、	及び	 、
Ｒ^{2}－ｄ		Ｒ^{2}－ｅ

から選択され；

各Ｒ^{10}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a10}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}、及びＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{11}は独立して、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a11}及びＮＲ^{c11}Ｒ^{d11}から選択され；前記Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{21}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、ハロ、Ｄ、及びＣＮから選択され；

各Ｒ^{30}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a30}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c30}Ｒ^{d30}、及びＮＲ^{c30}Ｒ^{d30}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{31}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{31}は独立してＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、ハロ、Ｄ、及びＣＮから選択され；

各Ｒ^{60}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a60}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b60}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c60}Ｒ^{d60}、及びＮＲ^{c60}Ｒ^{d60}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{61}から独

立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{61}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a61}、$C(O)R^{b61}$、及び$NR^{c61}R^{d61}$から選択され；
各R^{70}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、及びCNから選択され；
各R^{a3}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルから選択され；前記C_{1-3}アルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a10}、R^{c10}及びR^{d10}は独立してH、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a11}、R^{c11}及びR^{d11}は独立してH、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
R^{b20}は、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{21}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a21}、R^{c21}、及びR^{d21}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a30}、R^{c30}及びR^{d30}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}及びR^{d60}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
または、同じN原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}は、それらが結合している前記N原子と共に、R^{61}から独立して選択される１もしくは２の置換基で任意に置換された４員環、５員環、６員環、もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{a61}、R^{b61}、R^{c61}及びR^{d61}は独立して、H、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；且つ
各R^{g}は独立して、D、OH、CN、ハロ、C_{1-2}アルキル、アミノ及びC_{1-2}ハロアルキルから選択される、請求項１または２に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４】
式中：
【化１８】

が、－NR^5－C（＝O）－、－N＝N－、及び－N＝CR^6－から選択され；
R^1が、H、及びC_{1-2}アルキルから選択され；前記C_{1-2}アルキルは任意で、R^{11}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Cy^1が、C_{3-10}シクロアルキル、C_{6-10}アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してN、O、及びSから選択される１、２、または３の環形成ヘテロ原子とを有し；６－１０員環ヘテロアリールの環形成炭素原子は任意でオキソによって

置換されてカルボニル基を形成し；前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{10}から独立して選択される１、２、または３の置換基によって置換され；

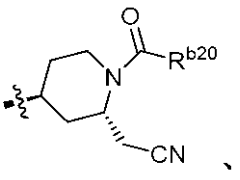
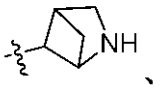
Ｒ^{4}がＯＲ^{a3}から選択され；

Ｒ^{5}がＨであり；

Ｒ^{7}がフェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ、及びＯＲ^{a7}から選択され；前記フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

Ｃｙ^{2}が、

【化１９】

	及び	
Ｃｙ^{2}－ａ		Ｃｙ^{2}－ｂ

から選択され；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａであり、且つ

【化２０】

がＮ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＨであり；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａである場合、Ｒ^{2}はＣｌであり；

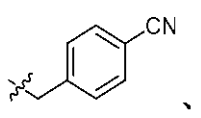
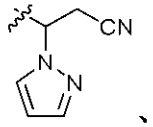
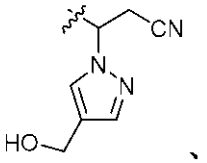
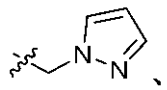
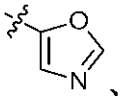
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂであり、且つ

【化２１】

がＮ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}はＨ，Ｃ$_{1-2}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、

【化２２】

 、	 、	 、
Ｒ^{2}－ａ	Ｒ^{2}－ｂ	Ｒ^{2}－ｃ
 、	及び	 、
Ｒ^{2}－ｄ		Ｒ^{2}－ｅ

から選択され；

各Ｒ^{10}が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＲ^{a10}、及びＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{11}が独立して、４－６員環ヘテロシクロアルキル、及びＯＲ^{a11}から選択され；前記４－６員環ヘテロシクロアルキルは任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{21}はＣＮであり；

各Ｒ^{30}が独立して、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、及びＣ（Ｏ）ＮＲ^{c30}Ｒ^{d30}から選択され；前記４－６員環ヘテロシクロアルキルは任意で、Ｒ^{31}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{31}が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキルから選択され；

各Ｒ^{60}が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b60}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c60}Ｒ^{d60}、及びＮＲ^{c60}Ｒ^{d60}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{61}が独立して、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、及びＣ（Ｏ）Ｒ^{b61}から選択され；

各Ｒ^{70}が独立して、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、及びＣＮから選択され；

各Ｒ^{a3}が独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びフェニルから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及びフェニルはそれぞれ任意で、Ｒ^{30}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{a7}はＣ$_{1-3}$アルキルであり；前記Ｃ$_{1-3}$アルキルは任意で、Ｒ^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

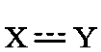
Ｒ^{a10}、Ｒ^{c10}、及びＲ^{d10}がそれぞれＨであり；

各Ｒ^{a11}がＨであり；

Ｒ^{b20}がＮＨ$_{2}$、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{21}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各Ｒ^{c30}及びＲ^{d30}が独立して、Ｈ、及びＣ$_{1-3}$アルキルから選択され；

各R^{b60}、R^{c60}及びR^{d60}が独立して、H及びC_{1-3}アルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
または、同じN原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}は、それらが結合している前記N原子と共に、独立してR^{61}から選択される１もしくは２の置換基で任意に置換された６員環もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{b61}がC_{1-3}アルキルであり；且つ
各R^{g}がCNである、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項５】
【化２３】

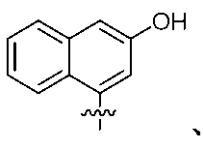
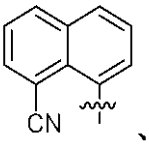
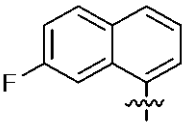


が－NR^{5}－C（＝O）－である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項６】
【化２４】

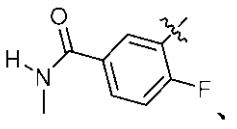
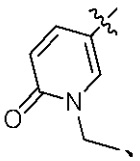
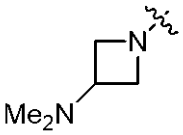
が－N＝N－である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項７】
【化２５】

が－N＝CR^{6}－である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項８】
R^{1}がH及びC_{1-2}アルキルから選択される、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項９】
R^{1}がHである、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１０】
Cy^{1}が、C_{6-10}アリール及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記６－１０員環ヘテロアリールが、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してN、O、及びSから選択される１、２、３、または４の環形成ヘテロ原子とを有し；６－１０員環ヘテロアリールの環形成炭素原子が任意でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；前記C_{6-10}アリール及び６－１０員環ヘテロアリールがそれぞれ任意で、R^{10}から独立して選択される１、２、または３の置換基で置換される、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１１】
Cy^{1}が、フェニル及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記６－１０員環ヘテロアリールが少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してN、O、及びSから選択される１または２の環形成ヘテロ原子とを有し；前記フェニル及び６－１０員環ヘテロアリールがそれぞれ任意で、R^{10}から独立して選択される１、２または３の置換基で置換される、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩

。
【請求項１２】
Ｃｙ^{1}が、
【化２６】

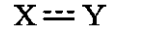
 、	 、	及び	
Ｃｙ^{1}－ａ	Ｃｙ^{1}－ｂ		Ｃｙ^{1}－ｃ

から選択される、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１３】
Ｒ^{4}が、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、５－１０員環ヘテロアリール、及びＯＲ^{a3}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{30}から独立して選択される１または２の置換基で置換される、請求項１及び５～１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１４】
Ｒ^{4}が、
【化２７】

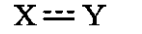
 、	 、	及び	
Ｒ^{4}－ａ	Ｒ^{4}－ｂ		Ｒ^{4}－ｃ

から選択される、請求項１及び５～１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１５】
Ｒ^{4}が、Ｈ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ヘテロアルキル、５－１０員環ヘテロアリール、ＯＲ^{a3}、及びＮＲ^{c3}Ｒ^{j3}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{30}から独立して選択される１または２の置換基で置換される、請求項１及び５～１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１６】
Ｒ^{4}がＯＲ^{a3}である、請求項１及び５～１２のいずれかに１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１７】
Ｒ^{7}が、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ及びＯＲ^{a7}から選択され、前記フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{70}から独立して選択される１または２の置換基で置換される、請求項１及び５～１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１８】

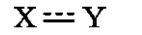
R^7がFである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項１９】
Cy^2がCy^2-aであり、且つ
【化２８】



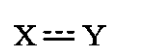
が－Ｎ＝ＣＲ^6－である場合、R^6はＨ及びC_{1-3}アルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意でR^{60}から独立して選択される１または２に置換基で置換される、請求項１及び５～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２０】
Cy^2がCy^2-aであり、
【化２９】



が－Ｎ＝ＣＲ^6－である場合、R^6はＨである、請求項１及び５～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２１】
Cy^2がCy^2-aである場合、R^2はＣｌである、請求項１及び５～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２２】
Cy^2がCy^2-bであり、且つ
【化３０】

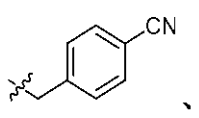
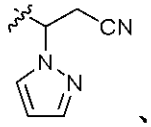
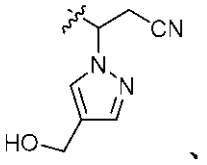
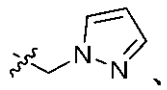
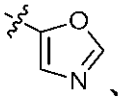


が－Ｎ＝ＣＲ^6－である場合、R^6はC_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{60}から独立して選択される１または２に置換基で置換される、請求項１及び５～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２３】
Cy^2がCy^2-bであり、且つ
【化３１】



が－Ｎ＝ＣＲ^6－である場合、R^6はC_{1-3}アルキルであり；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{60}から独立して選択される１または２の置換基で置換される、請求項１及び５～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２４】
Cy^2がCy^2-bである場合、R^2は、Ｈ、C_{1-2}アルキル、－CH_2CH_2CN、

【化３２】

 、	 、	 、
R^2-a	R^2-b	R^2-c
 、	及び	 、
R^2-d		R^2-e

から選択される、請求項１及び５～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２５】

各R^{10}が独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ハロ、ＣＮ、OR^{a10}、及び$NR^{c10}R^{d10}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル及びC_{3-6}シクロアルキルはそれぞれ任意で、R^gから独立して選択される１または２の置換基で置換される、請求項１～３及び５～２４のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２６】

R^{11}が独立して４－６員環ヘテロシクロアルキル及びOR^{a11}から選択され；前記４－６員環ヘテロシクロアルキルは任意で、R^gから独立して選択される１または２の置換基で置換される、請求項１～３及び５～２５のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２７】

各R^{21}が独立して、ハロ、ＣＮ、及びOR^{a21}から選択される、請求項１及び５～２６のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２８】

各R^{21}がＣＮである、請求項１～２７のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２９】

各R^{30}が独立して４－１０員環ヘテロシクロアルキル、及びＣ（Ｏ）$NR^{c30}R^{d30}$から選択され、前記４－６員環ヘテロシクロアルキルは任意で、R^{31}から独立して選択される１または２の置換基で置換される、請求項１及び５～２８のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３０】

各R^{31}が独立して、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択される、請求項１及び５～２９のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３１】

各R^{60}が独立して、C_{1-3}アルキル、Ｃ（Ｏ）$NR^{c60}R^{d60}$、及び$NR^{c60}R^{d60}$から選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基で置換される、請求項１及び５～３０のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３２】

各R^{61}が独立して、フェニル、５－６員環ヘテロアリール及びＣ（Ｏ）R^{b61}から

選択される、請求項１～３及び５～３１のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３３】
各R^{70}が独立して、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、及びＣＮから選択される、請求項１～３及び５～３２のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３４】
R^{g}が独立して、ＯＨ、ＣＮ、及びハロから選択される、請求項１～３及び５～３３のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３５】
各R^{g}がＣＮである、請求項１～３及び５～３３のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３６】
各R^{a3}が独立して、C_{1-3}アルキル選択され、前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基で置換される、請求項１～３及び５～３５のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３７】
R^{b20}がNH_2及びC_{1-3}アルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{21}から独立して選択される１または２の置換基で置換される、請求項１～３及び５～３６のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３８】
各R^{b60}、R^{c60}、及びR^{d60}が独立してＨ及びC_{1-3}アルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{61}から独立して選択される１もしくは２の置換基によって置換され；または同じＮ原子に結合した任意のR^{c60}及びR^{d60}はそれらが結合している前記Ｎ原子と共に、R^{61}から独立して選択される１もしくは２の置換基によって任意で置換された６員環、もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項１～３及び５～３７のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３９】
前記式Ｉの化合物が、
１－（３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－１－（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（３－オキソ－３－（７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）プロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（２－（３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－

４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（２－オキソピロリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
４－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－８－（オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）－３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）－３－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル；
３－（８－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－７－（２，３－ジクロロ－６－ヒドロキシフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－７－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－ヒドロキシフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－６－（３－シアノフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－（１－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（６－（ベンジルオキシ）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－９－（ヒドロキシメチル）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－９－（（３－シアノピロリジン－１－イル）メチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－

８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－イル）－４－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－４－（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
５－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－イル）－Ｎ－メチルピコリンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（オキサゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（４－（［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－シクロプロピル－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－（１－シクロブチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
４－（（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－（メチルアミノ）エチル）－１Ｈ－イミダ

ゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）メチル）ベンゾニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（７－（３－アミノイソキノリン－１－イル）－１－ｅｎｄｏ－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（７－（６－アミノ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１－ｅｎｄｏ－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－ｅｎｄｏ－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－７－（７，７－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（２－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－（ピリミジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
（３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－シアノアセチル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダ

ゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－（８－クロロ－７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキサミド；
８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；及び
８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
またはそれらの医薬的に許容される塩から選択される、請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項４０】
医薬組成物であって、請求項１～３９のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、少なくとも１つの医薬的に許容される担体または添加剤とを含む、前記医薬組成物。

【請求項４１】
ＫＲＡＳ活性を阻害する方法であって、前記方法が請求項１～３９のいずれか１項に記載の化合物、または請求項４０に記載の組成物をＫＲＡＳと接触させることを含む、前記方法。

【請求項４２】
前記接触させることが、前記化合物を患者に投与することを含む、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】
ＫＲＡＳ相互作用の阻害と関連する疾患または障害を治療する方法であって、前記方法が前記治療を必要とする患者に、治療有効量の請求項１～３９のいずれか１項に記載の化合物、または請求項４０に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項４４】
Ｇ１２Ｄ変異型を抱えるＫＲＡＳタンパク質を阻害することに関連する疾患または障害を治療する方法であって、前記方法が前記治療を必要とする患者に、治療有効量の請求項１～３９のいずれか１項に記載の化合物、または請求項４０に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項４５】
患者にてがんを治療する方法であって、前記方法が前記患者に治療有効量の請求項１～３９のいずれか１項に記載の化合物、または請求項４０に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項４６】
前記がんが、癌腫、血液癌、肉腫、及び膠芽細胞腫から選択される、請求項４５に記載の方法。

【請求項４７】
前記血液癌が、骨髄増殖性新生物、骨髄異形成症候群、慢性及び若年性の骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、及び多発性骨髄腫から選択される、請求項４６に記載の方法。

【請求項４８】
前記癌腫が、膵臓、大腸、肺、膀胱、胃、食道、乳房、頭頸部、子宮頸部、皮膚、及び甲状腺の癌腫から選択される、請求項４６に記載の方法。
【請求項４９】
前記疾患または障害が免疫学的障害または炎症性障害である、請求項４４に記載の方法。
【請求項５０】
前記免疫学的障害または炎症性障害が、ＫＲＡＳの体細胞突然変異によって引き起こされるＲａｓ関連のリンパ増殖性障害及び若年性骨髄単球性白血病である、請求項４９に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、その内容の全体が本明細書に組み込まれる、２０２１年７月１４日に出願された米国仮特許出願第６３／２２１，５９５号の優先権を主張する。
【０００２】
本開示は化合物ならびにそれらの組成物及び使用方法を提供する。当該化合物はＫＲＡＳ活性を調節し、がんを含む種々の疾患の治療に有用である。
【背景技術】
【０００３】
Ｒａｓタンパク質は、増殖因子及び種々の細胞外刺激によって活性化される低分子量ＧＴＰａｓｅのファミリーの一部である。Ｒａｓファミリーは、細胞の増殖、遊走、生存及び分化に関与する細胞内シグナル伝達経路を調節する。細胞膜でのＲＡＳタンパク質の活性化は、重要なエフェクターの結合と、ＲＡＦ及びＰＩ３Ｋキナーゼ経路を含む細胞内シグナル伝達経路のカスケードの開始とをもたらす。ＲＡＳにおける体細胞突然変異は、制御されない細胞増殖及び悪性形質転換を生じる場合がある一方で、ＲＡＳタンパク質の活性化は正常細胞では厳密に調節されている（Ｓｉｍａｎｓｈｕ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｃｅｌｌ　１７０．１（２０１７）：１７－３３）。
【０００４】
Ｒａｓファミリーは３つのメンバー：ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ及びＨＲＡＳで構成される。ＲＡＳ突然変異がんはヒトがんの約２５％を占める。ＫＲＡＳは最も頻繁に変異するアイソフォームであり、ＲＡＳ変異すべての８５％を占めるが、ＮＲＡＳ及びＨＲＡＳはそれぞれＲＡＳ変異がんすべての１２％及び３％に変異が認められる（Ｓｉｍａｎｓｈｕ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｃｅｌｌ　１７０．１（２０１７）：１７－３３）。ＫＲＡＳ突然変異は上位３つの最も致死的ながんの種類：膵臓（９７％）、大腸（４４％）、及び肺（３０％）の間で広く見られる（Ｃｏｘ，Ａ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ（２０１４）１３：８２８－５１）。ＲＡＳ突然変異の大部分はアミノ酸残基１２、１３、及び６１で発生する。特定の変異の頻度は、ＲＡＳ遺伝子アイソフォーム間で異なり、Ｇ１２及びＱ６１の変異は、それぞれＫＲＡＳ及びＮＲＡＳにて優勢であるが、Ｇ１２、Ｇ１３及びＱ６１の変異は、ＨＲＡＳにて最も頻繁である。さらに、ＲＡＳアイソフォームにおける突然変異のスペクトルは、がんの種類間で異なる。例えば、ＫＲＡＳのＧ１２Ｄ突然変異は、膵臓癌（５１％）において優勢であり、それに続いて、大腸腺癌（４５％）及び肺癌（１７％）がある一方で、ＫＲＡＳのＧ１２Ｖ突然変異は膵臓癌（３０％）に関連し、それに続いて、大腸腺癌（２７％）及び肺腺癌（２３％）がある（Ｃｏｘ，Ａ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ（２０１４）１３：８２８－５１）。対照的に、ＫＲＡＳのＧ１２Ｃ突然変異は、肺腺癌の１１～１６％含む非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、ならびに膵臓腺癌及び大腸腺癌のそれぞれ２～５％にて優勢である（Ｃｏｘ，Ａ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ．（２０１４）１３：８２８－５１）。数百のがん細胞株にわたるゲノム研究は、ＫＲＡＳ突

然変異を抱えるがん細胞が、細胞の増殖及び生存に関するＫＲＡＳ機能に高度に依存することを実証してきた（ＭｃＤｏｎａｌｄ，Ｒ．ｅｔ　ａｌ．Ｃｅｌｌ　１７０（２０１７）：５７７－５９２）。発がん性ドライバーとしての変異型ＫＲＡＳの役割は、変異型ＫＲＡＳが動物モデルにおける初期腫瘍の発症及び維持に必要であることを示す広範な生体内の実験的証拠によってさらに支持されている（Ｃｏｘ，Ａ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ（２０１４）１３：８２８－５１）。

【０００５】

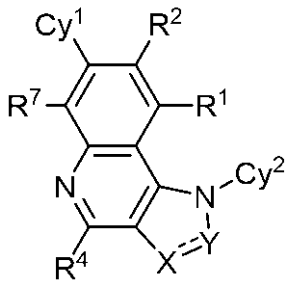
まとめると、これらの知見は、ＫＲＡＳ突然変異がヒトがんにて重要な役割を担うことを示唆し；したがって、変異ＫＲＡＳを標的とする阻害剤の開発は、ＫＲＡＳ突然変異を特徴とする疾患の臨床治療にて有用であってもよい。

【発明の概要】

【０００６】

本開示は特に、式Ｉの化合物、

【化１】



（Ｉ）

またはその医薬的に許容される塩を提供するものであり、式中、構成変数は本明細書で規定されている。

【０００７】

本開示はさらに、本開示の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、少なくとも１つの医薬的に許容される担体または添加剤を含む医薬組成物を提供する。

【０００８】

本開示はさらに、本開示の化合物またはその医薬的に許容される塩を個体に投与することを含むＫＲＡＳ活性を阻害する方法を提供する。本開示はまた、治療に使用するための薬物の製造における本明細書に記載されている化合物の使用を提供する。本開示はまた、治療に使用するための本明細書に記載されている化合物も提供する。

【０００９】

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

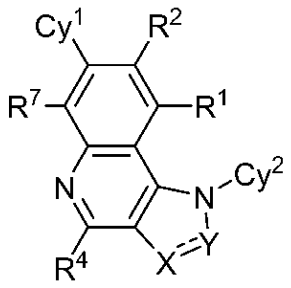
【発明を実施するための形態】

【００１０】

化合物

一態様では、本明細書に提供されているのは、式Ｉ：

【化２】



（Ｉ）

の化合物、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

【化３】

は、－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ＝Ｎ－、及び－Ｎ＝ＣＲ^{6}－から選択され；

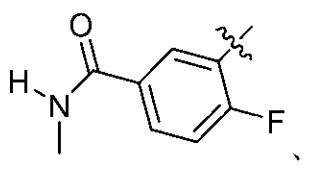
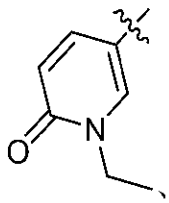
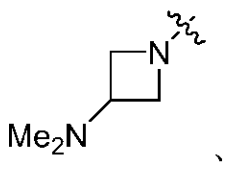
Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、及びＣ$_{1-2}$ハロアルキルから選択され；前記Ｃ$_{1-2}$アルキルは任意で、Ｒ^{11}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

Ｃｙ^{1}は、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；４－１０員環ヘテロシクロアルキル及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、または４の環形成ヘテロ原子とを有し；６－１０員環ヘテロアリール及び４－１０員環ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は任意でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{10}から独立して選択される１、２、または３の置換基によって置換され；

Ｒ^{4}はＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、５－１０員環ヘテロアリール、ＯＲ^{a3}、及びＮＲ^{c3}Ｒ^{j3}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{30}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；または

Ｒ^{4}は、

【化４】

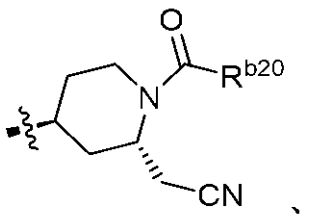
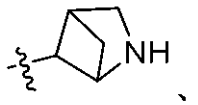
		及び	
Ｒ^{4}－ａ	Ｒ^{4}－ｂ		Ｒ^{4}－ｃ

から選択され；

Ｒ^{5}はＨ、Ｃ$_{1-2}$アルキル及びＣ$_{1-2}$ハロアルキルから選択され；

Ｒ^{7}はＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ、Ｃｌ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a7}、及びＮＲ^{c7}Ｒ^{d7}から選択され、前記フェニル

及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}は、
【化５】

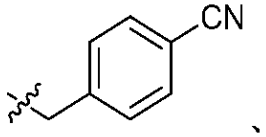
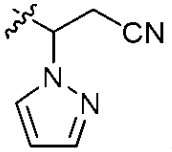
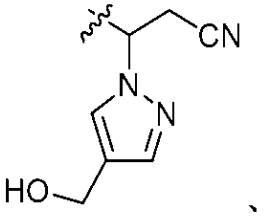
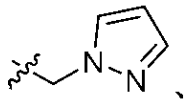
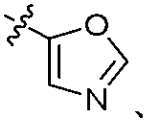
	及び	
Ｃｙ^{2}－ａ		Ｃｙ^{2}－ｂ

から選択され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａであり、且つ
【化６】

がＮ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＨ、Ｄ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮから選択され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂであり、且つ
【化７】

がＮ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、

【化８】

		
R^2-a	R^2-b	R^2-c
	及び	
R^2-d		R^2-e

から選択され；

各R^{10}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)OR^{a10}$、$NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$、及び$NR^{c10}R^{d10}$から選択され；前記$C_{1-3}$アルキル及び$C_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、$R^g$から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各R^{11}は独立して、C_{1-2}アルキル、C_{1-2}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a11}及び$NR^{c11}R^{d11}$から選択され；前記C_{1-2}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、R^gから独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各R^{21}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a21}、及び$NR^{c21}R^{d21}$から選択され；

各R^{30}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a30}、$C(O)NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}C(O)OR^{a30}$、$NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$、及び$NR^{c30}R^{d30}$から選択され；前記$C_{1-3}$アルキル及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、R^{31}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各R^{31}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、D、及びCNから選択され；

各R^{60}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a60}、$C(O)R^{b60}$、$C(O)NR^{c60}R^{d60}$、及び$NR^{c60}R^{d60}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各R^{61}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a61}、$C(O)R^{b61}$、及び$NR^{c61}R^{d61}$から選択され；

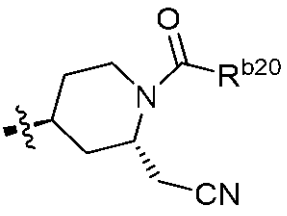
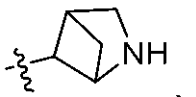
各R^{70}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a70}、及び$NR^{c70}R^{d70}$から選択され；

各R^{a3}及びR^{c3}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、５－６員

環ヘテロアリール、及びフェニルから選択され；C_{1-3}アルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{j3}は独立して、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a10}、R^{c10}及びR^{d10}は独立してＨ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a11}、R^{c11}及びR^{d11}は独立してＨ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
R^{b20}は、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{21}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a21}、R^{c21}及びR^{d21}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a30}、R^{c30}及びR^{d30}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}及びR^{d60}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
または、同じＮ原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}は、それらが結合している当該Ｎ原子と共に、R^{61}から独立して選択される１もしくは２の置換基によって任意で置換された４員環、５員環、６員環、７員環、８員環、もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{a61}、R^{b61}、R^{c61}及びR^{d61}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a70}、R^{c70}、及びR^{d70}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{g}は独立して、Ｄ、ＯＨ、ＣＮ、ハロ、C_{1-2}アルキル、アミノ及びC_{1-2}ハロアルキルから選択され；
但し、式Ｉの化合物は、
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド、
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル、
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（３－オキソモルホリノ）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル、
３－（１－（（　ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６

－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）プロパンアミド、及び
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－（ピペラジン－１－イル）チアゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル
以外であるという条件がある。
【００１１】
式（Ｉ）、またはその医薬的に許容される塩のいくつかの実施態様では、
【化９】

は、－ＮＲ^{5}－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ＝Ｎ－、及び－Ｎ＝ＣＲ^{6}－から選択され；
Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、及びＣ$_{1-2}$ハロアルキルから選択され；前記Ｃ$_{1-2}$アルキルは任意で、Ｒ^{11}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{1}は、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；４－１０員環ヘテロシクロアルキル及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、または４の環形成ヘテロ原子とを有し；６－１０員環ヘテロアリール及び４－１０員環ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は任意でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{10}から独立して選択される１、２、または３の置換基によって置換され；
Ｒ^{4}はＯＲ^{a3}から選択され；
Ｒ^{5}はＨ、Ｃ$_{1-2}$アルキル及びＣ$_{1-2}$ハロアルキルから選択され；
Ｒ^{7}は、Ｈ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ、Ｃｌ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a7}、及びＮＲ^{c7}Ｒ^{d7}から選択され；前記フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}は
【化１０】

	及び	
Ｃｙ^{2}－ａ		Ｃｙ^{2}－ｂ

から選択され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａであり、且つ

【化１１】

X⁓Y

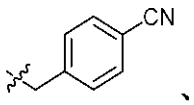
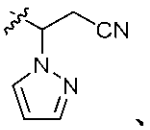
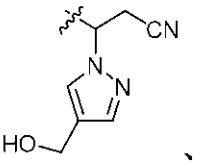
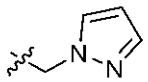
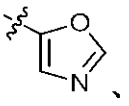
が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＨ、Ｄ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮから選択され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂであり、且つ

【化１２】

X⁓Y

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、

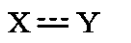
【化１３】

 、	 、	 、
Ｒ^{2}－ａ	Ｒ^{2}－ｂ	Ｒ^{2}－ｃ
 、	及び	 、
Ｒ^{2}－ｄ		Ｒ^{2}－ｅ

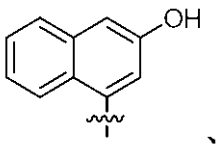
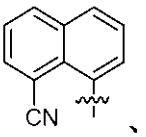
から選択され；
各Ｒ^{10}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a10}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}、ＮＲ^{c10}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a10}、ＮＲ^{c10}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}、及びＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各Ｒ^{11}は独立して、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a11}及びＮＲ^{c11}Ｒ^{d11}から選択され；前記Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；

各R^{21}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a21}、及び$NR^{c21}R^{d21}$から選択され；
各R^{30}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、4－10員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a30}、$C(O)NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}C(O)OR^{a30}$、$NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$、及び$NR^{c30}R^{d30}$から選択され；前記$C_{1-3}$アルキル及び4－6員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、R^{31}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；
各R^{31}は独立してC_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、D、及びCNから選択され；
各R^{60}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、5－6員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a60}、$C(O)R^{b60}$、$C(O)NR^{c60}R^{d60}$、及び$NR^{c60}R^{d60}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5－6員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；
各R^{61}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、5－6員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a61}、$C(O)R^{b61}$、及び$NR^{c61}R^{d61}$から選択され；
各R^{70}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、5－6員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a70}、及び$NR^{c70}R^{d70}$から選択され；
各R^{a3}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、5－6員環ヘテロアリール、及びフェニルから選択され；前記C_{1-3}アルキル、5－6員環ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；
各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{70}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；
各R^{a10}、R^{c10}及びR^{d10}は独立してH、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a11}、R^{c11}及びR^{d11}は独立してH、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
R^{b20}は、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5－6員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5－6員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{21}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；
各R^{a21}、R^{c21}及びR^{d21}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a30}、R^{c30}及びR^{d30}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}及びR^{d60}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5－6員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5－6員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；
または、同じN原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}は、それらが結合している当該N原子と共に、R^{61}から独立して選択される1もしくは2の置換基によって任意で置換された4員環、5員環、6員環、7員環、8員環、もしくは9員環のヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{a61}、R^{b61}、R^{c61}及びR^{d61}は独立して、H、C_{1-3}アルキル及びC_{1-}

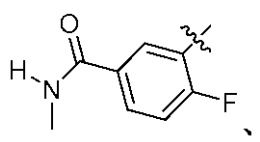
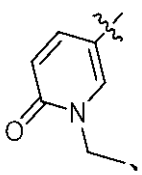
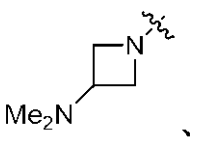
$_{3}$ハロアルキルから選択され；
各Ｒ^{ａ７０}、Ｒ^{ｃ７０}、及びＲ^{ｄ７０}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{１－３}$アルキル及びＣ$_{１－３}$ハロアルキルから選択され；且つ
各Ｒ^{ｇ}は独立して、Ｄ、ＯＨ、ＣＮ、ハロ、Ｃ$_{１－２}$アルキル、アミノ及びＣ$_{１－２}$ハロアルキルから選択される。
【００１２】
式Ｉ、またはその医薬的に許容される塩の別の実施態様では、
【化１４】



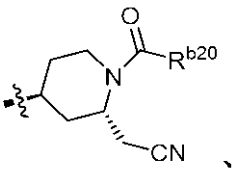
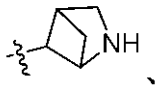
は、－ＮＲ^{５}－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ＝Ｎ－、及び－Ｎ＝ＣＲ^{６}－から選択され；
Ｒ^{１}は、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{１－２}$アルキル、及びＣ$_{１－２}$ハロアルキルから選択され；前記Ｃ$_{１－２}$アルキルは任意で、Ｒ^{１１}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{１}は、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；４－１０員環ヘテロシクロアルキル及び６－１０員環ヘテロアリールは、それぞれ、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１または２の環形成ヘテロ原子とを有し；Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{１０}から独立して選択される１、２または３の置換基によって置換され；または
Ｃｙ^{１}は、
【化１５】

 、	及び	 、
Ｃｙ^{１}－ａ		Ｃｙ^{１}－ｂ

から選択され；
Ｒ^{４}は、Ｈ、Ｃ$_{１－３}$アルキル、Ｃ$_{１－３}$ハロアルキル、５－１０員環ヘテロアリール、ＯＲ^{ａ３}、及びＮＲ^{ｃ３}Ｒ^{ｊ３}から選択され；前記Ｃ$_{１－３}$アルキル及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{３０}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；または
Ｒ^{４}は、
【化１６】

 、	 、	及び	 、
Ｒ^{４}－ａ	Ｒ^{４}－ｂ		Ｒ^{４}－ｃ

から選択され；
R^5はＨ、C_{1-2}アルキル及びC_{1-2}ハロアルキルから選択され；
R^7は、Ｈ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ、Ｃｌ、Ｄ、ＣＮ、OR^{a7}、及び$NR^{c7}R^{d7}$から選択され；前記フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Cy^2は、
【化１７】

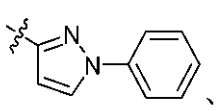
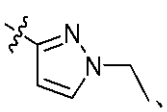
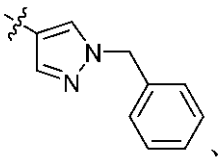
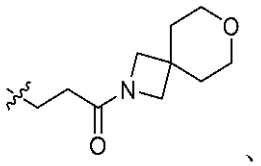
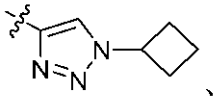
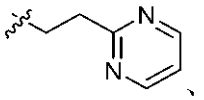
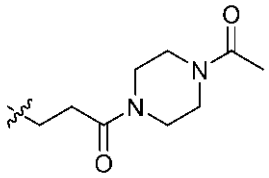
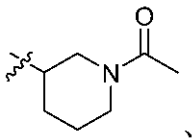
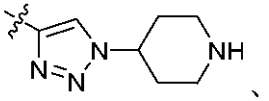
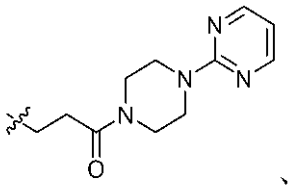
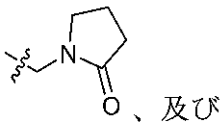
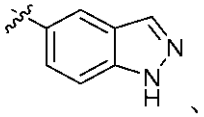
	及び	
Cy^2-a		Cy^2-b

から選択され；
Cy^2がCy^2-aであり、且つ
【化１８】

が－Ｎ＝CR^6－である場合、R^6はＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリール、Ｄから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Cy^2がCy^2-aである場合、R^2は、Ｈ、C_{1-2}アルキル、C_{1-2}ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、－CH_2CH_2CNから選択され；
Cy^2がCy^2-bであり、且つ
【化１９】

が－Ｎ＝CR^6－である場合、R^6はC_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、－CH_2CH_2NHMe、－CH_2CH_2C（Ｏ）NMe_2、

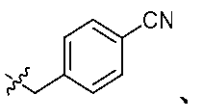
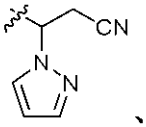
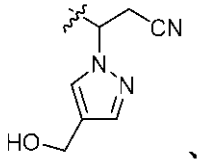
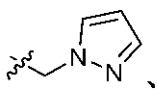
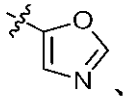
【化２０】

		
Ｒ^{6}－ａ	Ｒ^{6}－ｂ	Ｒ^{6}－ｃ
		
Ｒ^{6}－ｄ	Ｒ^{6}－ｅ	Ｒ^{6}－ｆ
		
Ｒ^{6}－ｇ	Ｒ^{6}－ｈ	Ｒ^{6}－ｉ
	 及び	
Ｒ^{6}－ｊ	Ｒ^{6}－ｋ	Ｒ^{6}－ｌ

から選択され；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、

【化２１】

		
Ｒ^{2}－ａ	Ｒ^{2}－ｂ	Ｒ^{2}－ｃ
	及び	
Ｒ^{2}－ｄ		Ｒ^{2}－ｅ

から選択され；

各R^{10}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a10}、$C(O)NR^{c10}R^{d10}$、$NR^{c10}C(O)OR^{a10}$、$NR^{c10}C(O)NR^{c10}R^{d10}$、及び$NR^{c10}R^{d10}$から選択され；前記$C_{1-3}$アルキル及び$C_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、$R^{g}$から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；

各R^{11}は独立して、C_{1-2}アルキル、C_{1-2}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a11}及び$NR^{c11}R^{d11}$から選択され；前記C_{1-2}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び4－6員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、R^{g}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；

各R^{21}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a21}、及び$NR^{c21}R^{d21}$から選択され；

各R^{30}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、4－10員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a30}、$C(O)NR^{c30}R^{d30}$、$NR^{c30}C(O)OR^{a30}$、$NR^{c30}C(O)NR^{c30}R^{d30}$、5－6員環ヘテロアリール、及び$NR^{c30}R^{d30}$から選択され；前記$C_{1-3}$アルキル及び4－6員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、R^{31}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；

各R^{31}は独立してC_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、D、及びCNから選択され；

各R^{60}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、5－6員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a60}、$C(O)R^{b60}$、$C(O)NR^{c60}R^{d60}$、及び$NR^{c60}R^{d60}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5－6員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；

各R^{61}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、5－6員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a61}、$C(O)R^{b61}$、及び$NR^{c61}R^{d61}$から選択され；

各R^{70}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、5－6員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a70}、及び$NR^{c70}R^{d70}$から選択され；

各R^{a3}及びR^{c3}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、5－6員環ヘテロアリール、及びフェニルから選択され；前記C_{1-3}アルキル、5－6員環ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；

各R^{j3}は独立して、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；

各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{70}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；

各R^{a10}、R^{c10}及びR^{d10}は独立してH、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；

各R^{a11}、R^{c11}及びR^{d11}は独立してH、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；

R^{b20}は、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5－6員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5－6員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{21}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；

各R^{a21}、R^{c21}及びR^{d21}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；

各R^{a30}、R^{c30}及びR^{d30}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}及びR^{d60}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5－6員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、4－6員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5－6員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；
または、同じN原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}は、それらが結合している当該N原子と共に、R^{61}から独立して選択される1もしくは2の置換基で任意に置換された4員環、5員環、6員環、7員環、8員環、もしくは9員環のヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{a61}、R^{b61}、R^{c61}及びR^{d61}は独立して、H、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a70}、R^{c70}、及びR^{d70}は独立して、H、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；且つ
各R^{g}は独立して、D、OH、CN、ハロ、C_{1-2}アルキル、アミノ及びC_{1-2}ハロアルキルから選択される。

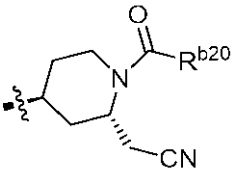
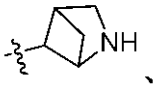
【００１３】

式Ｉ、またはその医薬的に許容される塩のさらに別の実施態様では、

【化２２】

は、－NR^{5}－C（＝O）－、－N＝N－、及び－N＝CR^{6}－から選択され；
R^{1}は、H、D、C_{1-2}アルキル、及びC_{1-2}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-2}アルキルは任意で、R^{11}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；
Cy^{1}は、C_{3-10}シクロアルキル、4－10員環ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、及び6－10員環ヘテロアリールから選択され；4－10員環ヘテロシクロアルキル及び6－10員環ヘテロアリールはそれぞれ、少なくとも1つの環形成炭素原子と、独立してN、O、及びSから選択される1、2、3、または4の環形成ヘテロ原子とを有し；6－10員環ヘテロアリール及び4－10員環ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は任意でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；C_{3-10}シクロアルキル、4－10員環ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール、及び6－10員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{10}から独立して選択される1、2、または3の置換基によって置換され；
R^{4}はOR^{a3}から選択され；
R^{5}はH、C_{1-2}アルキル及びC_{1-2}ハロアルキルから選択され；
R^{7}は、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、5－6員環ヘテロアリール、F、Cl、D、CN、OR^{a7}、及び$NR^{c7}R^{d7}$から選択され；前記フェニル及び5－6員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{70}から独立して選択される1または2の置換基によって置換され；
Cy^{2}は、

【化２３】

	及び	 、
Ｃｙ^{2}－ａ		Ｃｙ^{2}－ｂ

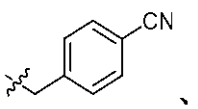
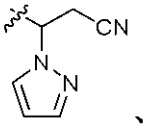
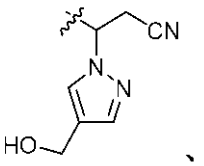
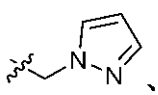
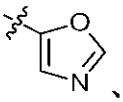
から選択され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａであり、且つ
【化２４】

Ｘ═Ｙ

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＨ、Ｄ、Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$ハロアルキルから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキルは任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮから選択され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂであり、且つ
【化２５】

Ｘ═Ｙ

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}はＨ，Ｃ$_{1-2}$アルキル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、
【化２６】

 、	 、	 、
Ｒ^{2}－ａ	Ｒ^{2}－ｂ	Ｒ^{2}－ｃ
 、	及び	 、
Ｒ^{2}－ｄ		Ｒ^{2}－ｅ

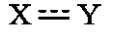
から選択され；
各R^{10}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a10}、C（O）$NR^{c10}R^{d10}$、及び$NR^{c10}R^{d10}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル及びC_{3-6}シクロアルキルはそれぞれ任意で、R^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{11}は独立して、C_{1-2}アルキル、C_{1-2}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a11}及び$NR^{c11}R^{d11}$から選択され；前記C_{1-2}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、R^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{21}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、D、及びCNから選択され；
各R^{30}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a30}、C（O）$NR^{c30}R^{d30}$、及び$NR^{c30}R^{d30}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、R^{31}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{31}は独立してC_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、D、及びCNから選択され；
各R^{60}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a60}、C（O）R^{b60}、C（O）$NR^{c60}R^{d60}$、及び$NR^{c60}R^{d60}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{61}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、CN、OR^{a61}、C（O）R^{b61}、及び$NR^{c61}R^{d61}$から選択され；
各R^{70}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、D、及びCNから選択され；
各R^{a3}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルから選択され；前記C_{1-3}アルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a10}、R^{c10}及びR^{d10}は独立してH、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a11}、R^{c11}及びR^{d11}は独立してH、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
R^{b20}は、NH_2、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{21}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a21}、R^{c21}及びR^{d21}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a30}、R^{c30}及びR^{d30}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；
各R^{a60}、R^{b60}、R^{c60}及びR^{d60}は独立して、H、C_{1-3}アルキル、及びC_{1}

－３ハロアルキルから選択され；前記Ｃ１－３アルキルは任意で、Ｒ６１から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
または、同じＮ原子に結合している任意のＲｃ６０及びＲｄ６０は、それらが結合している当該Ｎ原子と共に、Ｒ６１から独立して選択される１もしくは２の置換基で任意に置換された４員環、５員環、６員環、もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成し；
各Ｒａ６１、Ｒｂ６１、Ｒｃ６１及びＲｄ６１は独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル及びＣ１－３ハロアルキルから選択され；且つ
各Ｒｇは独立して、Ｄ、ＯＨ、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－２アルキル、アミノ及びＣ１－２ハロアルキルから選択される。

【００１４】

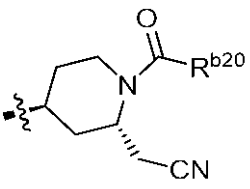
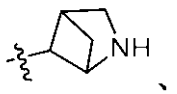
式Ｉ、またはその医薬的に許容される塩のなお別の実施態様では、

【化２７】



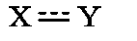
は、－ＮＲ５－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ＝Ｎ－、及び－Ｎ＝ＣＲ６－から選択され；
Ｒ１は、Ｈ、及びＣ１－２アルキルから選択され；前記Ｃ１－２アルキルは任意で、Ｒ１１から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ１は、Ｃ３－１０シクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、または３の環形成ヘテロ原子とを有し；６－１０員環ヘテロアリールの環形成炭素原子は任意でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；Ｃ３－１０シクロアルキル、Ｃ６－１０アリール、及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ１０から独立して選択される１、２、または３の置換基によって置換され；
Ｒ４はＯＲａ３から選択され；
Ｒ５はＨであり、
Ｒ７はフェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ、及びＯＲａ７から選択され；前記フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ７０から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ２は

【化２８】

	及び	
Ｃｙ２－ａ		Ｃｙ２－ｂ

から選択され；
Ｃｙ２がＣｙ２－ａであり、且つ

【化２９】

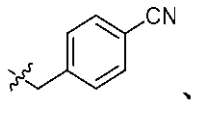
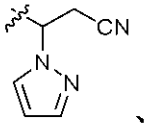
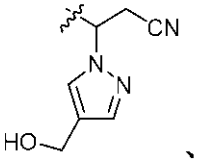
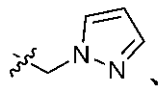
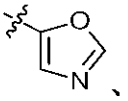


がＮ＝ＣＲ６－である場合、Ｒ６はＨであり；
Ｃｙ２がＣｙ２－ａである場合、Ｒ２はＣｌであり；

Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂであり、且つ
【化３０】

$$X \equiv Y$$

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}はＨ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、
【化３１】

 、	 、	 、
Ｒ^{2}－ａ	Ｒ^{2}－ｂ	Ｒ^{2}－ｃ
 、	及び	 、
Ｒ^{2}－ｄ		Ｒ^{2}－ｅ

から選択され；
各Ｒ^{10}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＲ^{a10}、及びＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各Ｒ^{11}は独立して、４－６員環ヘテロシクロアルキル、及びＯＲ^{a11}から選択され；前記４－６員環ヘテロシクロアルキルは任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各Ｒ^{21}はＣＮであり；
各Ｒ^{30}は独立して、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、及びＣ（Ｏ）ＮＲ^{c30}Ｒ^{d30}から選択され；前記４－６員環ヘテロシクロアルキルは任意で、Ｒ^{31}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各Ｒ^{31}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキルから選択され；
各Ｒ^{60}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b60}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c60}Ｒ^{d60}、及びＮＲ^{c60}Ｒ^{d60}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各Ｒ^{61}は独立して、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、及びＣ（Ｏ）Ｒ^{b61}から選択され；
各Ｒ^{70}はフェニル、５－６員環ヘテロアリール、及びＣＮから選択され；
各Ｒ^{a3}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びフェニルから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキ

ル及びフェニルはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a7}はC_{1-3}アルキルであり；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{70}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{a10}、R^{c10}及びR^{d10}はＨであり；
各R^{a11}はＨであり；
R^{b20}はNH_2、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{21}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
各R^{c30}及びR^{d30}は独立して、Ｈ、及びC_{1-3}アルキルから選択され；
各R^{b60}、R^{c60}及びR^{d60}は独立して、Ｈ及びC_{1-3}アルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；
または、同じＮ原子に結合している任意のR^{c60}及びR^{d60}は、それらが結合している当該Ｎ原子と共に、R^{61}から独立して選択される１もしくは２の置換基で任意に置換された６員環もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{b61}はC_{1-3}アルキルであり；且つ
各R^{g}はＣＮである。

【００１５】

一実施態様では、

【化３２】

はＮR^{5}－Ｃ（＝Ｏ）－である。別の実施態様では、

【化３３】

はＮ＝Ｎ－である。さらに別の実施態様では、

【化３４】

は、Ｎ＝ＣR^{6}－である。

【００１６】

一実施態様では、R^{1}はＨ及びC_{1-2}アルキルから選択され；前記C_{1-2}アルキルは任意で、R^{11}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。別の実施態様では、R^{1}はＨ及びC_{1-2}アルキルから選択される。さらに別の実施態様では、R^{1}はＨである。

【００１７】

一実施態様では、Cy^{1}は、C_{3-10}シクロアルキル、C_{6-10}アリール及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；６－１０員環ヘテロアリールは、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、または４の環形成ヘテロ原子とを有し；６－１０員環ヘテロアリールの環形成炭素原子は任意でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；C_{3-10}シクロアルキル、C_{6-10}アリール及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{10}から独立して選択される１、２、または３の置換基で置換される。

【００１８】

別の実施態様では、Ｃｙ^{1}は、Ｃ$_{6-10}$アリール及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；６－１０員環ヘテロアリールは、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、または４の環形成ヘテロ原子とを有し；６－１０員環ヘテロアリールの環形成炭素原子は任意でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；Ｃ$_{6-10}$アリール及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{10}から独立して選択される１、２、または３の置換基で置換される。

【００１９】

さらに別の実施態様では、Ｃｙ^{1}は、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、フェニル及び６－１０員環ヘテロアリールから選択され；６－１０員環ヘテロアリールは、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１または２の環形成ヘテロ原子とを有し；Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、フェニル及び６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{10}から独立して選択される１、２または３の置換基で置換される。

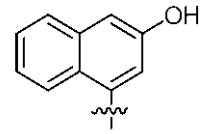
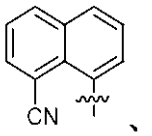
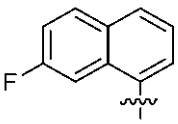
【００２０】

なお別の実施態様では、Ｃｙ^{1}は、フェニルまたは６－１０員環ヘテロアリールから選択され；６－１０員環ヘテロアリールは、少なくとも１つの環形成炭素原子と、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１または２の環形成ヘテロ原子とを有し；フェニルまたは６－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{10}から独立して選択される１、２または３の置換基で置換される。

【００２１】

一実施態様では、Ｃｙ^{1}は、

【化３５】

		及び	
Ｃｙ^{1}－ａ	Ｃｙ^{1}－ｂ		Ｃｙ^{1}－ｃ

から選択される。

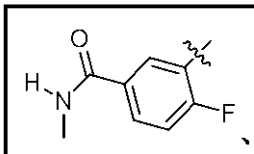
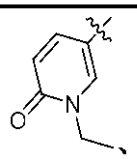
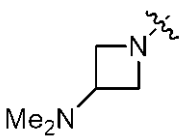
【００２２】

別の実施態様では、Ｃｙ^{1}はＣｙ^{1}－ａ及びＣｙ^{1}－ｂから選択される。さらに別の実施態様では、Ｃｙ^{1}はＣｙ^{1}－ａである。なお別の実施態様では、Ｃｙ^{1}はＣｙ^{1}－ｂである。一実施態様では、Ｃｙ^{1}はＣｙ^{1}－ｃである。

【００２３】

別の実施態様では、Ｒ^{4}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、５－１０員環ヘテロアリール、及びＯＲ^{a3}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{30}から独立して選択される１もしくは２の置換基によって置換され；またはＲ^{4}は、

【化３６】

		及び	
Ｒ^{4}－ａ	Ｒ^{4}－ｂ		Ｒ^{4}－ｃ

から選択される。

【００２４】

別の実施態様では、R^4はH、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１もしくは２の置換基によって置換され；またはR^4はR^4－ａ、R^4－ｂ及びR^4－ｃから選択される。

【００２５】

さらに別の実施態様では、R^4は、H、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、５－１０員環ヘテロアリール、OR^{a3}、及び$NR^{c3}R^{j3}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００２６】

なお別の実施態様では、R^4は、C_{1-3}アルキル、５－１０員環ヘテロアリール、及びOR^{a3}から選択され；前記C_{1-3}アルキル及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

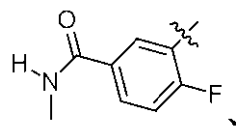
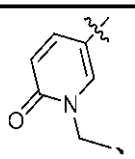
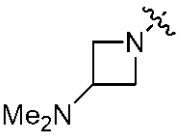
【００２７】

一実施態様では、R^4は、C_{1-3}アルキル及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。別の実施態様では、R^4はOR^{a3}である。

【００２８】

さらに別の実施態様では、R^4は、

【化３７】

		及び	
R^4－ａ	R^4－ｂ		R^4－ｃ

から選択される。

【００２９】

一実施態様では、R^4はR^4－ｃである。

【００３０】

別の実施態様では、R^7は、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、OR^{a7}、及び$NR^{c7}R^{d7}$から選択され；前記フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{70}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００３１】

さらに別の実施態様では、R^7は、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｆ、及びOR^{a7}から選択され；前記フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{70}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。なお別の実施態様では、R^7はＦである。

【００３２】

別の実施態様では、Cy^2はCy^2－ａである。一実施態様では、Cy^2はCy^2－ｂである。

【００３３】

一実施態様では、Cy^2がCy^2－ａであり、且つ

【化３８】

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}は４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。別の実施態様では、Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａであり、且つ

【化３９】

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＨ、Ｄ、Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$ハロアルキルから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキルは任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基によって置換される。

【００３４】

さらに別の実施態様では、Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａであり、且つ

【化４０】

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＨ及びＣ$_{1-3}$アルキルから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキルは任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。なお別の実施態様では、Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ａであり、

【化４１】

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＨである。

【００３５】

一実施態様では、Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂであり、且つ

【化４２】

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、及び５－１０員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、Ｒ^{60}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

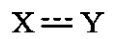
【００３６】

別の実施態様では、Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂであり、且つ

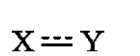
【化４３】

が－Ｎ＝ＣＲ^{6}－である場合、Ｒ^{6}はＣ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－１０員環ヘテロアリールから選択され；前記Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－１０員環ヘテロアリール

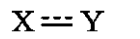
はそれぞれ任意で、R^{60}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。
【００３７】
さらに別の実施態様では、Cy^2がCy^2-bであり、且つ
【化４４】



が－Ｎ＝ＣＲ^6－である場合、R^6はC_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{60}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。
【００３８】
なお別の実施態様では、Cy^2がCy^2-bであり、且つ
【化４５】

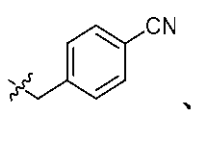
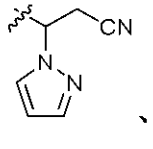
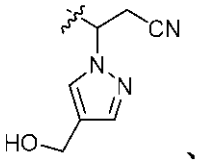
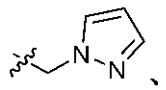
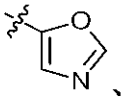


が－Ｎ＝ＣＲ^6－である場合、R^6はC_{1-3}アルキルであり；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{60}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。
【００３９】
一実施態様では、Cy^2がCy^2-bであり、且つ
【化４６】



が－Ｎ＝ＣＲ^6－である場合、R^6は－CH_2CH_2C（Ｏ）ＮＭｅ$_2$及び－CH_2CH_3から選択される。別の実施態様では、Cy^2がCy^2-aである場合、R^2は、Ｈ、C_{1-2}アルキル、C_{1-2}ハロアルキル、Ｆ、Ｃｌ、及び－CH_2CH_2CNから選択される。さらに別の実施態様では、Cy^2がCy^2-aである場合、R^2は、Ｈ、C_{1-2}アルキル、及び－CH_2CH_2CNから選択される。なお別の実施態様では、Cy^2がCy^2-aである場合、R^2は、C_{1-2}ハロアルキル、Ｆ、及びＣｌから選択される。
【００４０】
一実施態様では、Cy^2がCy^2-aである場合、R^2は、Ｆ及びＣｌから選択される。別の実施態様では、Cy^2がCy^2-aである場合、R^2はＣｌである。
【００４１】
さらに別の実施態様では、Cy^2がCy^2-bである場合、R^2は、Ｈ、C_{1-2}アルキル、－CH_2CH_2CN、

【化４７】

 、	 、	 、
Ｒ^{2}－ａ	Ｒ^{2}－ｂ	Ｒ^{2}－ｃ
 、	及び	 、
Ｒ^{2}－ｄ		Ｒ^{2}－ｅ

から選択される。

【００４２】

一実施態様では、Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}は、Ｒ^{2}－ａ、Ｒ^{2}－ｂ、Ｒ^{2}－ｃ、Ｒ^{2}－ｄ、及びＲ^{2}－ｅから選択される。別の実施態様では、Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、Ｒ^{2}－ａ、Ｒ^{2}－ｂ及びＲ^{2}－ｃから選択される。さらに別の実施態様では、Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1-2}$アルキル、及び－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮから選択される。なお別の実施態様では、Ｃｙ^{2}がＣｙ^{2}－ｂである場合、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮである。

【００４３】

一実施態様では、各Ｒ^{10}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、ＯＲ^{a10}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}、ＮＲ^{c10}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a10}、ＮＲ^{c10}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}、及びＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。別の実施態様では、各Ｒ^{10}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＲ^{a10}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}、及びＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００４４】

さらに別の実施態様では、各Ｒ^{10}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＲ^{a10}、及びＮＲ^{c10}Ｒ^{d10}から選択され；前記Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{3-6}$シクロアルキルはそれぞれ任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００４５】

なお別の実施態様では、各Ｒ^{11}は独立して、４－６員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、ＣＮ、及びＯＲ^{a11}から選択され；前記４－６員環ヘテロシクロアルキルは任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００４６】

一実施態様では、各Ｒ^{11}は独立して、４－６員環ヘテロシクロアルキル及びＯＲ^{a11}から選択され；前記４－６員環ヘテロシクロアルキルは任意で、Ｒ^{g}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００４７】

別の実施態様では、各Ｒ^{21}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＲ^{a21}、及びＮＲ^{c21}Ｒ^{d21}から選択される。さらに別の実施態様では

、各R^{21}は独立して、ハロ、ＣＮ、及びOR^{a21}から選択される。なお別の実施態様では、各R^{21}は独立して、ハロ、及びＣＮから選択される。一実施態様では、各R^{21}はＣＮである。

【００４８】

一実施態様では、各R^{30}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、ハロ、ＣＮ、OR^{a30}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c30}R^{d30}$、及び$NR^{c30}R^{d30}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル及び４－６員環ヘテロシクロアルキルはそれぞれ任意で、R^{31}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。別の実施態様では、各R^{30}は独立して、４－１０員環ヘテロシクロアルキル、及びＣ（Ｏ）$NR^{c30}R^{d30}$から選択され；前記４－６員環ヘテロシクロアルキルは任意で、R^{31}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００４９】

さらに別の実施態様では、各R^{31}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、及びＣＮから選択される。なお別の実施態様では、各R^{31}は独立して、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択される。

【００５０】

一実施態様では、各R^{60}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）R^{b60}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c60}R^{d60}$、及び$NR^{c60}R^{d60}$から選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００５１】

別の実施態様では、各R^{60}は独立して、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００５２】

さらに別の実施態様では、各R^{60}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、OR^{a60}、Ｃ（Ｏ）R^{b60}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c60}R^{d60}$，及び$NR^{c60}R^{d60}$から選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００５３】

なお別の実施態様では、各R^{60}は独立して、C_{1-3}アルキル、Ｃ（Ｏ）$NR^{c60}R^{d60}$、及び$NR^{c60}R^{d60}$から選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。

【００５４】

一実施態様では、各R^{61}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、ＣＮ、OR^{a61}、Ｃ（Ｏ）R^{b61}、及び$NR^{c61}R^{d61}$から選択される。別の実施態様では、各R^{61}は独立して、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、及びＣ（Ｏ）R^{b61}から選択される。

【００５５】

さらに別の実施態様では、各R^{70}は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、ハロ、及びＣＮから選択される。なお別の実施態様では、各R^{70}は独立して、フェニル、５－６員環ヘテロアリール、及びＣＮから選択される。

【００５６】

一実施態様では、各R^{g}は独立して、ＯＨ、ＣＮ、ハロ、C_{1-2}アルキル、及びアミノから選択される。一実施態様では、各R^{g}は独立して、ＯＨ、ＣＮ、及びハロから選択

される。別の実施態様では、各R^{g}はＣＮである。
【００５７】
さらに別の実施態様では、各R^{a3}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルから選択され；前記C_{1-3}アルキル、５－６員環ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。
【００５８】
なお別の実施態様では、各R^{a3}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。
【００５９】
一実施態様では、各R^{a3}は独立して、C_{1-3}アルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{30}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。
【００６０】
別の実施態様では、R^{b20}はNH_2、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{21}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。さらに別の実施態様では、R^{b20}はNH_2、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{21}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。なお別の実施態様では、R^{b20}は、NH_2及びC_{1-3}アルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{21}から独立して選択される１または２の置換基で置換される。
【００６１】
一実施態様では、各R^{b60}、R^{c60}及びR^{d60}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－６員環ヘテロアリールから選択され；前記C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、４－６員環ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び５－６員環ヘテロアリールはそれぞれ任意で、R^{61}から独立して選択される１もしくは２の置換基によって置換され；または同じＮ原子に結合した任意のR^{c60}及びR^{d60}はそれらが結合している当該Ｎ原子と一緒に、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって任意で置換された４員環、５員環、６員環、７員環、８員環、もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成する。
【００６２】
別の実施態様では、各R^{b60}、R^{c60}、及びR^{d60}は独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；または同じＮ原子に結合した任意のR^{c60}及びR^{d60}はそれらが結合している当該Ｎ原子と一緒に、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって任意で置換された４員環、５員環、６員環、もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成する。
【００６３】
さらに別の実施態様では、各R^{b60}、R^{c60}、及びR^{d60}は独立して、Ｈ及びC_{1-3}アルキルから選択され；前記C_{1-3}アルキルは任意で、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって置換され；または同じＮ原子に結合した任意のR^{c60}及びR^{d60}はそれらが結合している当該Ｎ原子と共に、R^{61}から独立して選択される１または２の置換基によって任意で置換された６員環、もしくは９員環のヘテロシクロアルキル基を形成する。
【００６４】
なお別の実施態様では、式Ｉの化合物は：
１－（３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－

ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－１－（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（３－オキソ－３－（７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）プロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（２－（３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（２－オキソピロリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
４－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－８－（オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）－３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）－３－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル；
３－（８－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－７－（２，３－ジクロロ－６－ヒドロキシフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－７－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－ヒドロキシフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－６－（３－シアノフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；

３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－（１－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（６－（ベンジルオキシ）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－９－（ヒドロキシメチル）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－９－（（３－シアノピロリジン－１－イル）メチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－イル）－４－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－４－（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
５－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－イル）－Ｎ－メチルピコリンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（オキサゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（４－（［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－シクロプロピル－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノ

リン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－（１－シクロブチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
４－（（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－（メチルアミノ）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）メチル）ベンゾニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（７－（３－アミノイソキノリン－１－イル）－１－ｅｎｄｏ－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（７－（６－アミノ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１－ｅｎｄｏ－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－ｅｎｄｏ－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－７－（７，７－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（２－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４

－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－（ピリミジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
（３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－シアノアセチル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－（８－クロロ－７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキサミド；
８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；及び
８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
またはそれらの医薬的に許容される塩から選択される。
【００６５】
別の実施態様では、式Ｉの化合物は：
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－（１－シクロブチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；

３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル；
８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－シアノアセチル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－（８－クロロ－７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキサミド；
８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；及び
８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
またはそれらの医薬的に許容される塩から選択される。

【００６６】

明確にするために、別々の実施態様の文脈において説明される本発明の特定の特徴は、組み合わせて、単一の実施態様で提供することもできる（実施態様は、複合の従属形式で書かれたように、組み合わせることが意図される）とさらに理解される。逆に、簡潔性のために単一の実施態様の文脈において説明される本発明の種々の特徴を、別個にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。したがって、式Ｉの化合物の実施態様を任意の好適な組み合わせで組み合わせることができると記載される特徴として企図されている。

【００６７】

本明細書の種々の箇所で、化合物のある特定の特徴が群または範囲で開示されている。そのような開示が、そのような群及び範囲のメンバーのありとあらゆる個々の部分的組み合わせを含むことが具体的に意図される。例えば、「C_{1-6}アルキル」という用語は、メチル、エチル、C_3アルキル、C_4アルキル、C_5アルキル、及びC_6アルキルを個別に（限定なしに）開示することが具体的に意図される。

【００６８】

ｎが整数である「ｎ員環」という用語は通常、環形成原子の数がｎである部分における

環形成原子の数を表す。例えば、ピペリジニルは、６員環ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは、５員環ヘテロアリール環の例であり、ピリジルは、６員環ヘテロアリール環の例であり、１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフタレンは、１０員環シクロアルキル基の例である。

【００６９】

本明細書の種々の場所で、二価の連結基を規定する変数が説明され得る。具体的には、各連結置換基は、前方及び後方形態の連結置換基の両方を含むことが意図される。例えば、－ＮＲ（ＣＲ’Ｒ”）－は、－ＮＲ（ＣＲ’Ｒ”）－及び－（ＣＲ’Ｒ”）ＮＲ－の両方を含み、各形態を個別に開示することが意図される。構造が連結基を必要とする場合、その基に列挙されているマーカッシュ変数は連結基であると理解される。例えば、構造が連結基を必要とし、且つその変数に対するマーカッシュ基の定義に「アルキル」または「アリール」が列挙される場合、「アルキル」または「アリール」は、それぞれ連結アルキレン基またはアリーレン基を表すと理解される。

【００７０】

「置換された」という用語は、形式的には、原子または原子の群が、別の基に結合した「置換基」として水素を置き換えることを意味する。「置換された」という用語は、特に明記しない限り、そのような置換が許容される場合、任意のレベルの置換、例えば、モノ置換、ジ置換、トリ置換、テトラ置換またはペンタ置換を指す。置換基は独立して選択され、置換は化学的にアクセス可能な任意の位置にあってもよい。所与の原子での置換は原子価によって制限されることを理解すべきである。所与の原子での置換は、化学的に安定な分子をもたらすことを理解すべきである。「任意で置換された」という語句は、置換されていない、または置換されていることを意味する。「置換された」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えられることを意味する。単一の二価の置換基、例えば、オキソは２つの水素原子を置き換えることができる。

【００７１】

「Ｃｎ－ｍ」という用語は、終点を含む範囲を示し、ｎ及びｍは整数であり、炭素の数を示す。例にはＣ１－４、Ｃ１－６などが挙げられる。

【００７２】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「アルキル」という用語は、直鎖または分岐であってもよい飽和炭化水素基を指す。「Ｃｎ－ｍアルキル」という用語は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は正式には、アルキル基が化合物の残りの部分に結合する点で、１つのＣ－Ｈ結合が置換されたアルカンに相当する。いくつかの実施態様では、アルキル基は１～６の炭素原子、１～４の炭素原子、１～３の炭素原子、または１～２の炭素原子を含有する。アルキル部分の例には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルのような化学基；２－メチル－１－ブチル、ｎ－ペンチル、３－ペンチル、ｎ－ヘキシル、１，２，２－トリメチルプロピルのような高級同族体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７３】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「アルケニル」という用語は、１以上の二重炭素－炭素結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分岐鎖の炭化水素基を指す。アルケニル基は正式には、アルケニル基が化合物の残りの部分に結合する点で、１つのＣ－Ｈ結合が置換されたアルケンに相当する。「Ｃｎ－ｍアルケニル」という用語は、ｎ～ｍ個の炭素を有するアルケニル基を指す。いくつかの実施態様では、アルケニル部分は、２～６、２～４、または２～３の炭素原子を含有する。例示的なアルケニル基には、エテニル、ｎ－プロペニル、イソプロペニル、ｎ－ブテニル、ｓｅｃ－ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７４】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「アルキニル」という用語は、１以上の三重炭素－炭素結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分岐鎖の炭化水素基を指

す。アルキニル基は正式には、アルキル基が化合物の残りの部分に結合する点で、１つのＣ－Ｈ結合が置換されたアルキンに相当する。「Ｃｎ－ｍアルキニル」という用語はｎ～ｍ個の炭素を有するアルキニル基を指す。例示的なアルキニル基には、エチニル、プロピン－１－イル、プロピン－２－イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様では、アルキニル部分は２～６、２～４、または２～３の炭素原子を含む。

【００７５】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アルキレン」という用語は、二価のアルキル連結基を指す。アルキレン基は正式には、アルキレン基が化合物の残りの部分に結合する点で２つのＣ－Ｈ結合が置換されたアルカンに相当する。「Ｃｎ－ｍアルキレン」という用語はｎ～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、エタン－１，２－ジイル、エタン－１，１－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－１，２－ジイル、プロパン－１，１－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ブタン－１，３－ジイル、ブタン－１，２－ジイル、２－メチル－プロパン－１，３－ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７６】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「アルコキシ」という用語は、式－Ｏ－アルキルの基を指し、アルキル基は上に定義されているとおりである。「Ｃｎ－ｍアルコキシ」という用語は、そのアルキル基がｎ～ｍ個の炭素を有するアルコキシ基を指す。例示的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、ｎ－プロポキシ及びイソプロポキシ）、ｔ－ブトキシなどが挙げられる。いくつかの実施態様では、アルキル基は、１～６、１～４または１～３の炭素原子を有する。「Ｃｎ－ｍジアルコキシ」という用語は、そのアルキル基がｎ～ｍ個の炭素を有する、式－Ｏ－（Ｃｎ－ｍアルキル）－Ｏ－の連結基を指す。例示的なジアルキオキシ基には、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－及びＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－が挙げられる。いくつかの実施態様では、Ｃｎ－ｍジアルコキシ基の２つのＯ原子は、同じＢ原子に結合して５員環または６員環のヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。

【００７７】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「アルキルチオ」という用語は、式－Ｓ－アルキルの基を指し、その際、アルキル基は、上に定義されているとおりである。

【００７８】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「アミノ」という用語は、式－ＮＨ$_2$の基を指し、その際、水素原子は本明細書に記載されている置換基で置換されていてもよい。例えば、「アルキルアミノ」は、－ＮＨ（アルキル）及び－Ｎ（アルキル）$_2$を指すことができる。

【００７９】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「カルボニル」という用語は、－Ｃ（＝Ｏ）－基を指し、Ｃ（Ｏ）とも表記されてもよい。

【００８０】

「シアノ」または「ニトリル」という用語は、式－Ｃ≡Ｎの基を指し、－ＣＮとも表記されてもよい。

【００８１】

「カルバミル」という用語は本明細書で使用されるとき、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－基または－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－基を指し、その際、炭素原子は、１つの酸素原子に二重結合し、且つ窒素及び第２の酸素原子に単結合する。

【００８２】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。いくつかの実施態様では、「ハロ」は、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒから選択されるハロゲン原子を指す。いくつかの実施態様では、ハロ基はＦである。

【００８３】

本明細書で使用されるとき「ハロアルキル」という用語は、水素原子のうちの１以上がハロゲン原子で置換されているアルキル基を指す。「Ｃｎ－ｍハロアルキル」という用語は、ｎ～ｍ個の炭素原子と、同一であってもよいし、または異なっていてもよい少なくとも１～最大｛２（ｎ～ｍ）＋１｝個のハロゲン原子を有するＣｎ－ｍアルキル基を指す。いくつかの実施態様では、ハロゲン原子はフルオロ原子である。いくつかの実施態様では、ハロアルキル基は１～６または１～４の炭素原子を有する。例示的なハロアルキル基としては、CF_3、C_2F_5、CHF_2、CH_2F、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5などが挙げられる。いくつかの実施態様では、ハロアルキル基はフルオロアルキル基である。

【００８４】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「ハロアルコキシ」という用語は、式－Ｏ－ハロアルキルの基を指し、その際、ハロアルキル基は上に定義されているとおりである。「Ｃｎ－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～ｍ個の炭素を有するハロアルコキシ基を指す。例示的なハロアルコキシ基には、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。いくつかの実施態様では、ハロアルコキシ基は、１～６、１～４、または１～３の炭素原子を有する。

【００８５】

「オキソ」または「オキシ」という用語は、二価の置換基としての酸素原子を指し、炭素に結合した場合はカルボニル基を形成し、ヘテロ原子に結合した場合はスルホキシド基もしくはスルホン基、またはＮ－オキシド基を形成する。いくつかの実施態様では、複素環式基は任意で、１または２のオキソ（＝Ｏ）置換基によって置換されてもよい。

【００８６】

「スルフィド」という用語は二価の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。

【００８７】

「スルホニル」という用語は、－SO_2－基を指し、その際、硫黄原子は２つの酸素原子に二重結合する。

【００８８】

環形成Ｎ原子に関する「酸化」という用語は、環形成Ｎ－オキシドを指す。

【００８９】

環形成Ｓ原子に関する「酸化」という用語は、環形成スルホニルまたは環形成スルフィニルを指す。

【００９０】

「芳香族」という用語は、芳香族の特徴（すなわち、ｎが整数である、（４ｎ＋２）非局在化　（ｐｉ）電子を有する）を有する１以上の多価不飽和環を有する炭素環または複素環を指す。

【００９１】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「アリール」という用語は、単環式または多環式（例えば、２つの縮合環を有する）であってもよい芳香族炭化水素基を指す。「Ｃｎ－ｍアリール」という用語はｎ～ｍ個の環炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基には、例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。いくつかの実施態様では、アリール基は６～約１０の炭素原子を有する。いくつかの実施態様では、アリール基は６の炭素原子を有する。いくつかの実施態様では、アリール基は１０の炭素原子を有する。いくつかの実施態様では、アリール基はフェニルである。いくつかの実施態様では、アリール基はナフチルである。

【００９２】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、硫黄、酸素、及び窒素から選択される少なくとも１つのヘテロ原子環員を有する単環式または多環式の芳香族複素環を指す。いくつかの実施態様では、ヘテロアリール環は独立して、窒素、硫黄、及び酸素から選択される１、２、３、または４のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施態様では、ヘテロアリール部分の任意の環形成

Ｎは、Ｎ－オキシドであり得る。いくつかの実施態様では、ヘテロアリールは、炭素原子を含む５～１４の環原子と、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１、２、３、または４のヘテロ原子環員とを有する。いくつかの実施態様では、ヘテロアリールは、炭素原子を含む５～１０の環原子と、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される１、２、３、または４のヘテロ原子環員とを有する。いくつかの実施態様では、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される５－６の環原子と、１または２のヘテロ原子環員とを有する。いくつかの実施態様では、ヘテロアリールは、５員環または６員環ヘテロアリール環である。他の実施態様では、ヘテロアリールは８員環、９員環または１０員環の縮合二環式ヘテロアリール環である。ヘテロアリール基の例には、ピリジニル（ピリジル）、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、アゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル（１，２－、１，３－、１，４－、１，５－、１，６－、１，７－、１，８－、２，３－、及び２，６－ナフチリジンを含む）、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンズイソキサゾリル、イミダゾ［１，２－ｂ］チアゾリル、プリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様では、ヘテロアリール基はピリドン（例えば、２－ピリドン）である。

【００９３】

５員環ヘテロアリール環は、５つの環原子を有するヘテロアリール基であり、１以上（例えば、１、２、または３）の環原子が独立して、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される。例示的な５員環ヘテロアリールには、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、イソキサゾリル、１，２，３－トリアゾリル、テトラゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、及び１，３，４－オキサジアゾリルが挙げられる。

【００９４】

６員環ヘテロアリール環は、６つの環原子を有するヘテロアリール基であり、１以上（例えば、１、２、または３）の環原子が独立して、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される。例示的な６員環ヘテロアリールには、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソインドリル及びピリダジニルが挙げられる。

【００９５】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「シクロアルキル」という用語は、環化されたアルキル及びアルケニル基を含む非芳香族炭化水素環系（単環式、二環式、または多環式）を指す。「C_{n-m}シクロアルキル」という用語はｎ～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の縮合環を有する）基及びスピロ環を含むことができる。シクロアルキル基は３、４、５、６、または７の環形成炭素（C_{3-7}）を有することができる。いくつかの実施態様では、シクロアルキル基は３－６環員、３－５環員、または３－４環員を有する。いくつかの実施態様では、シクロアルキル基は単環式である。いくつかの実施態様では、シクロアルキル基は単環式または二環式である。いくつかの実施態様では、シクロアルキル基はC_{3-6}単環式シクロアルキル基である。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソ基またはスルフィド基を形成するために任意に酸化することができる。シクロアルキル基には、シクロアルキリデンも含まれる。いくつかの実施態様では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合している（すなわち、共通の結合を有する）１以上の芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香環を含有するシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合することができる。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキ

シル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサニルなどが挙げられる。いくつかの実施態様では、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。

【００９６】

単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族環または環系を指し、これは任意で、環構造の一部として１以上のアルケニレン基を含有してもよく、独立して窒素、硫黄、酸素、及びリンから選択される少なくとも１つのヘテロ原子環員を有し、４－１０環員、４－７環員、または４－６環員を有する。「ヘテロシクロアルキル」という用語に含まれるのは、単環式の４員環、５員環、６員環、及び７員環のヘテロシクロアルキル基である。ヘテロシクロアルキル基は、単環式または二環式（例えば、２つの縮合環または架橋環を有する）またはスピロ環系を含み得る。いくつかの実施態様では、ヘテロシクロアルキル基は、独立して窒素、硫黄、及び酸素から選択される１、２、または３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、オキソもしくはスルフィド基または他の酸化された連結（例えば、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、Ｃ（Ｓ）、もしくはＳ（Ｏ）$_2$、Ｎ－オキシドなど）を形成するために、任意に酸化することができるか、または、窒素原子を四級化することができる。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合することができる。いくつかの実施態様では、ヘテロシクロアルキル基は０～３の二重結合を含有する。いくつかの実施態様では、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に縮合している（すなわち、共通の結合を有する）１以上の芳香環を有する部分、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することができる。ヘテロシクロアルキル基の例には、２，５－ジアゾビシクロ［２．２．１］ヘプタニル；ピロリジニル；ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル；１，６－ジヒドロピリジニル；モルホリニル；アゼチジニル；ピペラジニル；及び４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イルが挙げられる。

【００９７】

特定の場所で、定義または実施態様は、特定の環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環など）を指す。特に明記されていない限り、これらの環は、原子の原子価を超えないという条件で、任意の環員に結合することができる。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置で結合されてもよいのに対して、アゼチジン－３－イル環は３位で結合される。

【００９８】

本明細書に記載されている化合物は、非対称であり得る（例えば、１以上の立体中心を有する）。エナンチオマー及びジアステレオマーのようなすべての立体異性体は、特に明記されていない限り意図されている。非対称性に置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学的に活性がある形態、またはラセミ形態で単離され得る。光学的に不活性な出発材料から光学活性形態を調製する方法は、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によるものなど、当該技術分野において既知である。オレフィン、Ｃ＝Ｎ二重結合のような多くの幾何異性体は、本明細書に記載されている化合物中に存在することもでき、すべてのそのような安定した異性体が、本発明において企図される。本発明の化合物のシス及びトランスの幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離された異性体形態として単離され得る。

【００９９】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で既知である多数の方法のうちのいずれかによって実施され得る。１つの方法としては、光学活性の塩形成有機酸であるキラル分割酸を用いた分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に好適な分割剤は、例えば、酒石酸

、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または －カンファースルホン酸のような種々の光学活性カンファースルホン酸のＤ形態及びＬ形態のような光学活性酸である。分別晶析法に好適な他の分割剤には、 －メチルベンジルアミンの立体異性的に純粋な形態（例えば、Ｓ及びＲ形態、またはジアステレオマーとして純粋な形態）、２－フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、Ｎ－メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、１，２－ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

【０１００】

ラセミ混合物の分割はまた、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラム上への溶出によって実施され得る。好適な溶出溶媒組成物は当業者によって決定され得る。

【０１０１】

いくつかの実施態様では、本発明の化合物は（Ｒ）－配置を有する。他の実施態様では、化合物は（Ｓ）－配置を有する。１を超えるキラル中心を持つ化合物では、化合物におけるキラル中心のそれぞれは、別に示されない限り、独立して（Ｒ）または（Ｓ）であってもよい。

【０１０２】

本発明の化合物には、互変異性の形態も含まれる。互変異性形態は、単結合と隣接する二重結合が入れ替わり、それに伴ってプロトンが移動することによって生じる。互変異性型には、同じ実験式及び総電荷を有する異性体のプロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。例示的なプロトトロピック互変異性体としては、ケトン－エノール対、アミド－イミド酸対、ラクタム－ラクチム対、エナミン－イミン対、ならびにプロトンがヘテロ環系の２つ以上の位置を占めることができる環状形態、例えば、１Ｈ－及び３Ｈ－イミダゾール、１Ｈ－、２Ｈ－、及び４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、１Ｈ－及び２Ｈ－イソインドール、ならびに１Ｈ－及び２Ｈ－ピラゾールが挙げられる。互変異性型は、平衡状態であり得るか、または適切な置換によって１つの形態に立体的に固定することができる。

【０１０３】

本発明の化合物には、中間体または最終化合物において発生する原子のすべての同位体も含まれ得る。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。本発明の化合物の１以上の構成原子は、天然または非天然存在度の原子の同位体で置き換えまたは置換することができる。いくつかの実施態様では、化合物は、少なくとも１つの重水素原子を含む。例えば、本開示の化合物における１以上の水素原子を、重水素で置き換えることができ、または置換することができる。いくつかの実施態様では、化合物は２以上の重水素原子を含む。いくつかの実施態様では、化合物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２の重水素原子を含む。有機化合物中に同位体を含めるための合成方法は、当該技術分野で既知である（Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ Ｌａｂｅｌｉｎｇ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｂｙ Ａｌａｎ Ｆ．Ｔｈｏｍａｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，Ａｐｐｌｅｔｏｎ－Ｃｅｎｔｕｒｙ－Ｃｒｏｆｔｓ，１９７１；Ｔｈｅ Ｒｅｎａｉｓｓａｎｃｅ ｏｆ Ｈ／Ｄ Ｅｘｃｈａｎｇｅ ｂｙ Ｊｅｎｓ Ａｔｚｒｏｄｔ，Ｖｏｌｋｅｒ Ｄｅｒｄａｕ，Ｔｈｏｒｓｔｅｎ Ｆｅｙ ａｎｄ Ｊｏｃｈｅｎ Ｚｉｍｍｅｒｍａｎｎ，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００７，７７４４－７７６５；Ｔｈｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｉｓｏｔｏｐｉｃ Ｌａｂｅｌｌｉｎｇ ｂｙ Ｊａｍｅｓ Ｒ．Ｈａｎｓｏｎ，Ｒｏｙａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１１）。同位体標識化合物は、ＮＭＲ分光法、代謝実験、及び／またはアッセイのような種々の試験にて使用することができる。

【０１０４】

重水素のようなさらに重い同位体による置換は、さらに大きな代謝安定性の結果として生じるある特定の治療上の利点、例えば、生体内での半減期の増加または必要な投与量の

減少をもたらしてもよく、したがって、いくつかの状況では好ましい場合がある。（Ａ．Ｋｅｒｅｋｅｓ ｅｔ．ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１１，５４，２０１－２１０；Ｒ．Ｘｕ ｅｔ．ａｌ．Ｊ．Ｌａｂｅｌ Ｃｏｍｐｄ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．２０１５，５８，３０８－３１２）。

【０１０５】

「化合物」という用語は、本明細書で使用されるとき、図示される構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むことを意味する。この用語はまた、例えば、合成で、生物学的プロセス（例えば、代謝または酵素変換）を介して、またはそれらの組み合わせを介してそれらがどのように調製されるかに関係なく、本発明の化合物を指すことを意味する。

【０１０６】

すべての化合物及びその医薬的に許容される塩は、水及び溶媒のような他の物質と一緒に見いだされ得る（例えば、水和物及び溶媒和物）、または単離され得る。固体状態である場合、本明細書に記載されている化合物及びその塩は、種々の形態で発生してもよく、例えば、水和物を含む溶媒和物の形態を取ってもよい。化合物は、多形体または溶媒和物のような任意の固体形態であってもよく、したがって、特に明確に示されない限り、化合物及びその塩に対する本明細書における言及は、化合物の任意の固体形態を包含すると理解されるべきである。

【０１０７】

いくつかの実施態様では、本発明の化合物またはその塩は実質的に単離される。「実質的に単離されている」とは、化合物が形成されたまたは検出された環境から化合物が少なくとも部分的に、または実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離には、例えば、本発明の化合物が濃縮された組成物が含まれ得る。実質的な分離には、本発明の化合物またはその塩の少なくとも約５０重量％、少なくとも約６０重量％、少なくとも約７０重量％、少なくとも約８０重量％、少なくとも約９０重量％、少なくとも約９５重量％、少なくとも約９７重量％、または少なくとも約９９重量％を含有する組成物が含まれ得る。

【０１０８】

「医薬的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合うような化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指すのに本明細書で採用されている。

【０１０９】

本明細書で使用されるとき「常温」及び「室温」という表現は、当該技術分野で理解されており、一般に、反応が行われる部屋の温度、例えば、約２０℃～約３０℃の温度に近い温度、例えば、反応温度を指す。

【０１１０】

本発明には、本明細書に記載されている化合物の医薬的に許容される塩も含まれる。「医薬的に許容される塩」という用語は、開示されている化合物の誘導体を指し、親化合物は、既存の酸または塩基の部分をその塩形態に変換することによって修飾される。医薬的に許容される塩の例には、アミンのような塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩、カルボン酸のような酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の医薬的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の非毒性塩が含まれる。本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中、またはその２つの混合物中で、化学量論的量の適切な塩基または酸と、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を反応させることにより調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくはブタノール）またはアセトニトリル（ＭｅＣＮ）のような非水性媒質が好ましい。好適な塩のリストは、Ｒｅｍｉｎｇｔ

ｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７th Ｅｄ．，（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，１９８５），ｐ．１４１８，Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，１９７７，６６（１），１－１９及びＳｔａｈｌ ｅｔ ａｌ．，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ，（Ｗｉｌｅｙ，２００２）にみられる。いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物にはＮ－オキシド型が含まれる。

【０１１１】

合成

本発明の化合物（その塩を含む）は、既知の有機合成手法を使用して調製され得、以下のスキームにおけるもののような、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成され得る。

【０１１２】

本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中において実施され得る。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度で、出発物質（反応物）、中間体または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、１つの溶媒または１よりも多くの溶媒の混合物にて実施することができる。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に好適な溶媒が当業者によって選択され得る。

【０１１３】

本発明の化合物の調製は、種々の化学基の保護及び脱保護を含むことができる。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者が容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ，（Ｔｈｉｅｍｅ，２００７）；Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，２０００）；Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，６ｔｈ Ｅｄ．（Ｗｉｌｅｙ，２００７）；Ｐｅｔｕｒｓｓｉｏｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，”Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｅｄｕｃ．，１９９７，７４（１１），１２９７；及びＷｕｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，４ｔｈ Ｅｄ．，（Ｗｉｌｅｙ，２００６）に記載されている。

【０１１４】

反応は、当該技術分野にて既知の任意の好適な方法に従ってモニターされ得る。例えば、生成物形成は、分光手段、例えば、核磁気共鳴分光法（例えば、^{1}Ｈもしくは^{13}Ｃ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、紫外可視）、質量分析によって、またはクロマトグラフィー法、例えば、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）もしくは薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によってモニターされ得る。

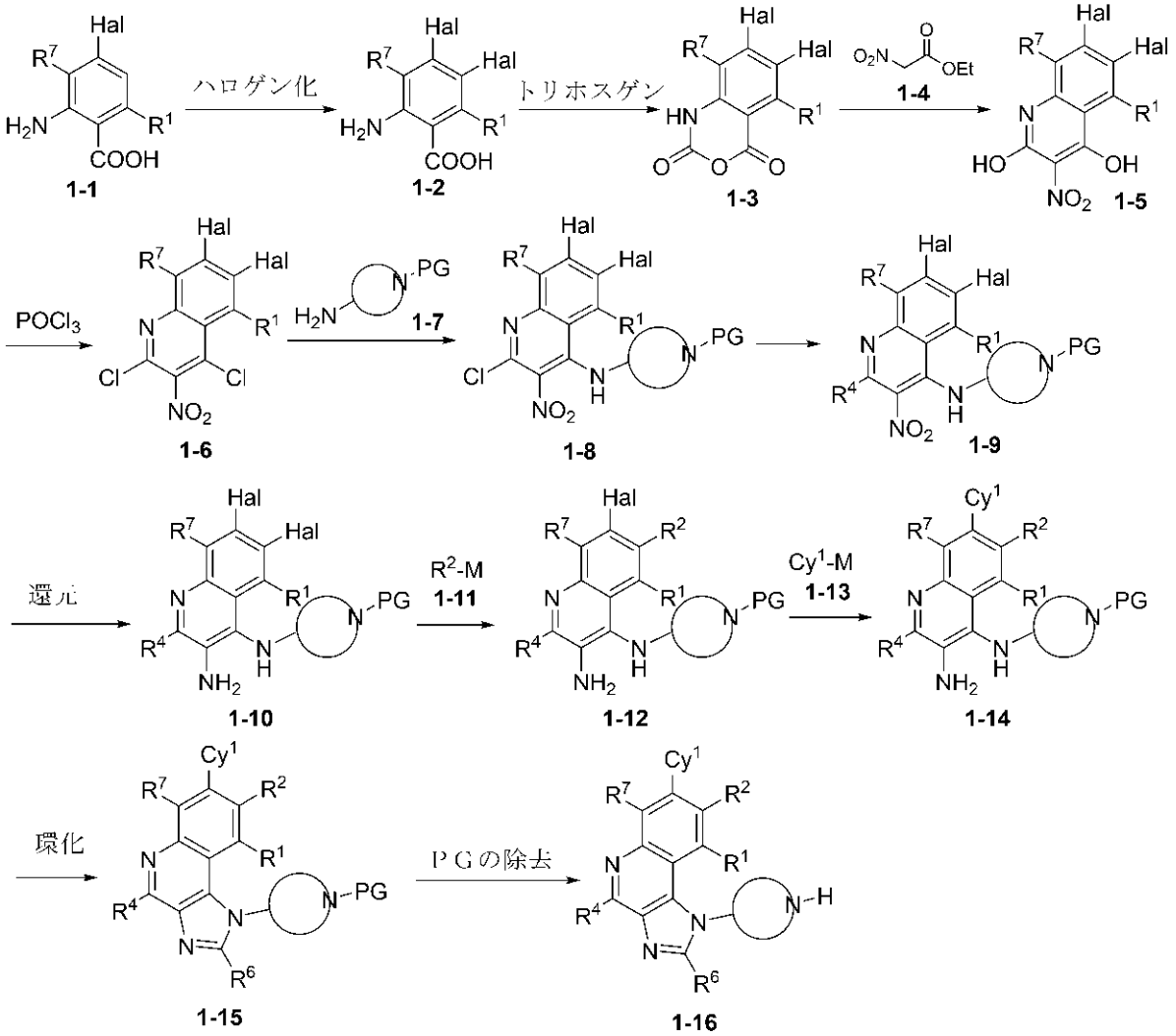
【０１１５】

以下のスキームは、本発明の化合物の調製に関連する一般的な指針を提供する。当業者は、スキームに示される調製物が、本発明の種々の化合物を調製するために有機化学の一般知識を使用して修飾または最適化され得ることを理解するであろう。

【０１１６】

スキーム１

【化４８】



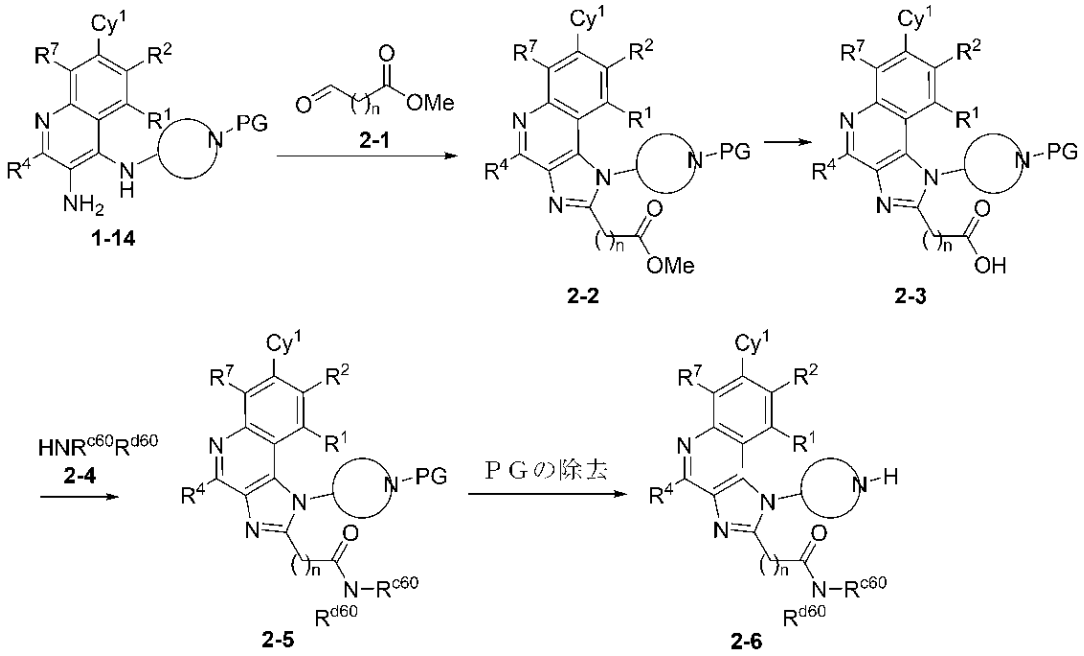
式１～１６の化合物は、スキーム１に概略を示した合成経路を介して調製することができる。出発物質１－１（Ｈａｌは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩのようなハロゲン化物である）を、Ｎ－クロロ－スクシンイミド（ＮＣＳ）のような適切な試薬でハロゲン化すると、中間体１－２（Ｈａｌは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩのようなハロゲン化物である）が得られる。化合物１－３は、１－２をトリホスゲンのような試薬で処理することによって調製することができる。次いで、中間体１－３をエステル１－４と反応させてニトロ化合物１－５を得、これを適切な試薬（例えば、$POCl_3$）で処理して化合物１－６を得ることができる。中間体１－６とアミン１－７（ＰＧはBocのような適切な保護基である）とのS_NAr反応を行って化合物１－８を生成し、続いてS_NAr反応を行って１－９を得ることができる。１－９におけるニトロ基は、還元剤（例えば、酢酸中のＦｅまたは亜ジチオン酸ナトリウム）の存在下でNH_2に還元することができる。標準的なＳｕｚｕｋｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）での、または標準的なＳｔｉｌｌｅクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、または標準的なＮｅｇｉｓｈｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、またはトリフルオロメチル化条件下（例えば、銅触媒の存在下）での、Ｍがボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属もしくは半金属である［例えば、Ｍは、Ｂ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、Ｚｎ－ＨａｌまたはCF_3ＴＭＳである］１－１１とのクロスカップリング反応は１－１２を生成する。標準的なＳｕｚｕｋｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）

での、または標準的なＳｔｉｌｌｅクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、または標準的なＮｅｇｉｓｈｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、１－１２と式１－１３の付加体（式中、Ｍは、ボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である［例えば、Ｍは、Ｂ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］）との間のクロスカップリング反応によって中間体１－１４を調製することができる。次いで中間体１－１４は環化反応（例えば、オルトギ酸トリエチルを使用する）を受け、中間体１－１５を生じることができる。１－１５における保護基の除去によって所望の生成物１－１６が得られる。上記の化学反応の順序は、異なる類似体の調製に適するように適宜、再編成され、または省略され得る。

【０１１７】

スキーム２

【化４９】

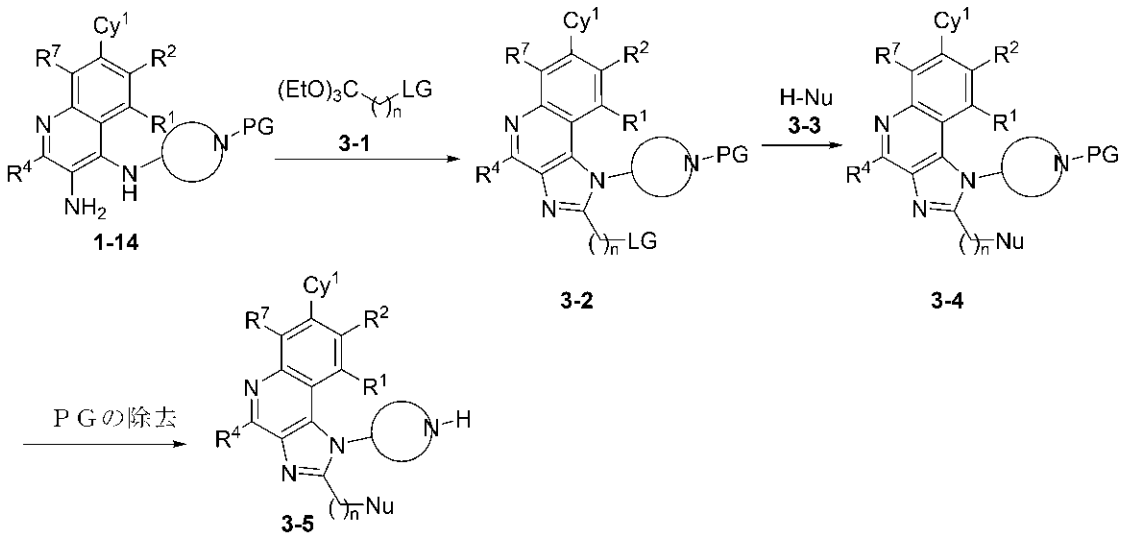


式２－６の化合物は、スキーム２に概略を示した合成経路を介して調製することができる。出発物質１－１４をアルデヒド２－１を持つ適切なエステルで環化すると、中間体２－２が得られ、これをケン化により酸２－３に変換することができる。標準的なアミドカップリング条件下で（例えば、ＨＡＴＵ及び適切な塩基の存在下で）、アミン２－４とのカップリングによって２－５が得られる。２－５における保護基の除去によって所望の生成物２－６が得られる。上記の化学反応の順序は、異なる類似体の調製に適するように適宜、再編成され、または省略され得る。

【０１１８】

スキーム３

【化５０】

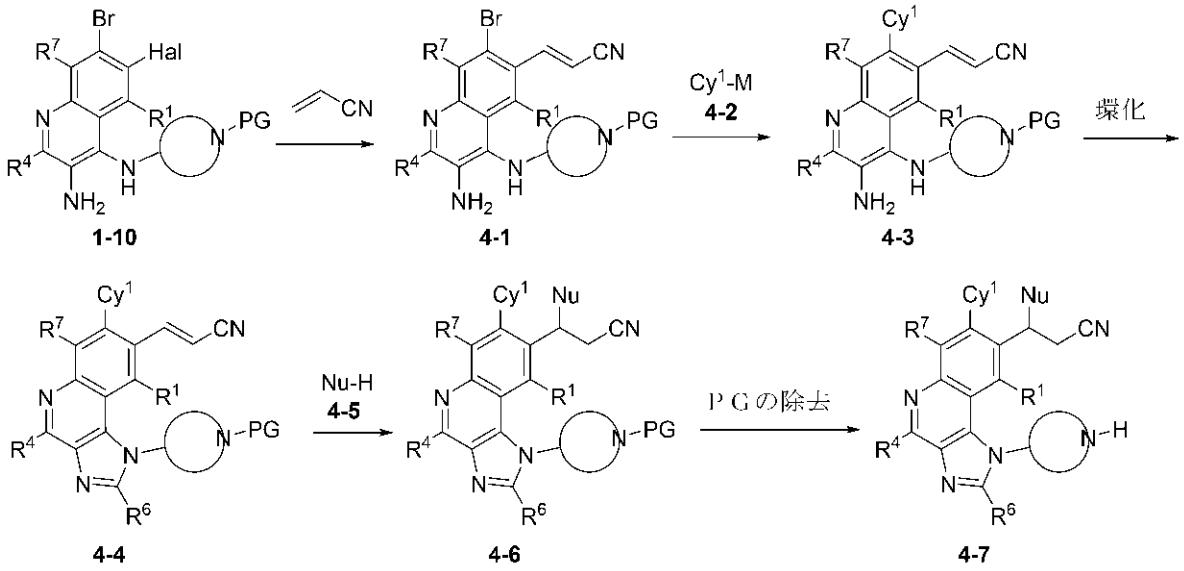


あるいは、式３－５の化合物は、スキーム３に概略を示した合成経路を介して調製することができる。出発物質１－１４と適切な脱離基置換オルトギ酸トリエチル３－１（例えば、２－クロロ－１，１，１－トリエトキシエタン）との縮合によって中間体３－２を得る。適切な塩基の存在下で３－２における脱離基を求核試薬３－３で置き換えることによって３－４が得られる。３－４における保護基の除去によって所望の生成物３－５が得られる。上記の化学反応の順序は、異なる類似体の調製に適するように適宜、再編成され、または省略され得る。

【０１１９】

スキーム４

【化５１】



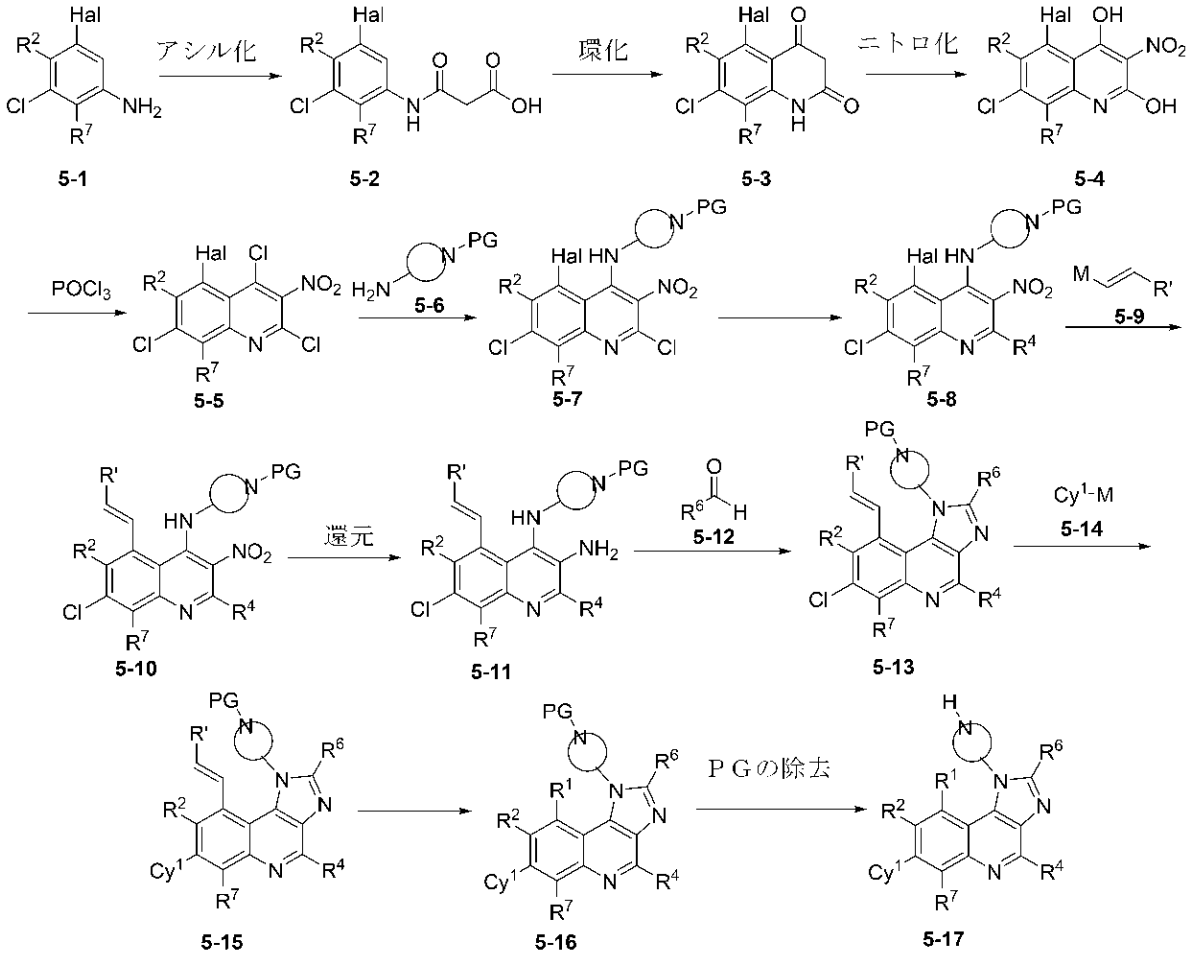
式４－７の化合物はスキーム４に概略を示した合成経路を介して調製することができる。出発物質１－１０とアクリロニトリルとを標準的なＨｅｃｋ反応条件下で（例えば、パラジウム触媒及び適切な塩基の存在下で）カップリングさせると、中間体４－１が得られる。標準的なＳｕｚｕｋｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）で、または標準的なＳｔｉｌｌｅクロスカップリング条件下（例えば、

パラジウム触媒の存在下）で、または標準的なＮｅｇｉｓｈｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、Ｍがボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である［例えば、Ｍは、Ｂ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］４－２とのクロスカップリング反応によって４－３が得られる。次いで中間体４－３は環化反応（例えば、オルトギ酸トリエチルを使用する）を受け、中間体４－４を生じることができる。好適な塩基の助けを借りて４－４におけるオレフィンに求核試薬４－５をマイケル付加すると、４－６を得ることができる。１－１５における保護基の除去によって所望の生成物１－１６が得られる。上記の化学反応の順序は、異なる類似体の調製に適するように適宜、再編成され、または省略され得る。

【０１２０】

スキーム５

【化５２】



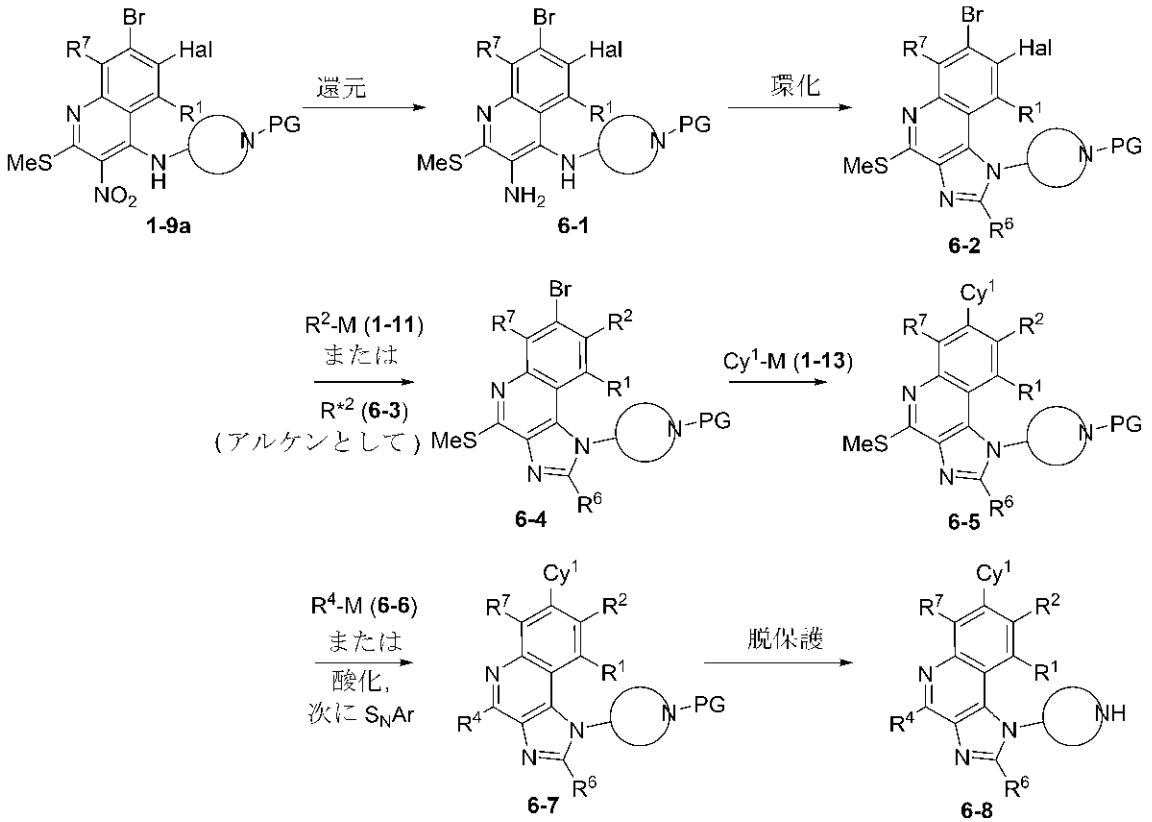
式５－１７の化合物はスキーム５における合成経路に従って調製することができる。出発物質５－１を塩化エチルマロニルでアシル化し、続いてＬｉＯＨのような適切な塩基の存在下でエステル基を加水分解すると、中間体５－２を生成することができる。化合物５－３は、５－２を脱水試薬、例えばＥａｔｏｎ試薬またはポリリン酸（ＰＰＡ）で処理することによって調製することができる。酢酸中での５－３の硝酸によるニトロ化によってニトロ含有化合物５－４を得ることができ、これを適切な試薬（例えば、ＰＯＣｌ$_3$）で処理して化合物５－５を得ることができる。中間体５－５とアミン５－６（ＰＧはＢｏｃのような適切な保護基である）とのＳ$_N$Ａｒ反応を行って化合物５－７を生成し、続いて第２のＳ$_N$Ａｒ反応を行って５－８を得ることができる。化合物５－１０は、標準的なＨｅｃｋ反応条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、または標準的なＳｕｚｕｋｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）で、また

は標準的なＳｔｉｌｌｅクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、または標準的なＮｅｇｉｓｈｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、Ｍが水素原子、ボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属もしくは半金属である［例えば、Ｍは、Ｂ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］式５－９のビニル金属試薬とのクロスカップリングを行うことによって調製することができる。５－１０におけるニトロ基は還元剤（例えば、Ｆｅまたは亜ジチオン酸ナトリウム）の存在下でＮＨ$_2$に還元されて中間体５－１１を得ることができ、それがアルデヒド５－１２または好適なサロゲート（例えば、オルトギ酸トリエチル）による環化反応を受けて中間体５－１３を生じることができる。標準的なＳｕｚｕｋｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）での、または標準的なＳｔｉｌｌｅクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、または標準的なＮｅｇｉｓｈｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、５－１３と、Ｍがボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である［例えば、Ｍは、Ｂ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］式５－１４の付加体との間のクロスカップリング反応は化合物５－１５を生成することができる。５－１５における二重結合は、還元剤（例えば、水素雰囲気下の炭素上のパラジウムまたはホウ水素化リチウム）で還元され得る、または酸化剤（例えば、触媒量のＯｓＯ$_4$を伴うＮａＩＯ$_4$）でアルデヒドに酸化的に切断され、それに続いてアルコールに還元して、または標準的な還元的アミノ化条件下でアミンに変換して、化合物５－１６を得る。５－１６における保護基の除去によって所望の生成物５－１７が得られる。上記の化学反応の順序は、異なる類似体の調製に適するように適宜、再編成され、または省略され得る。

【０１２１】

スキーム６

【化５３】



あるいは、式６－８の化合物はスキーム６に概略を示した合成経路を介して調製するこ

とができる。チオエーテル１－９ａ（スキーム１で調製した通り、R^4はＳＭｅである）は、還元剤（例えば、酢酸中のＦｅまたはジチオン酸ナトリウム）の存在下でNH_2へのニトロ還元を受けることができる。中間体６－１は、環化反応（例えば、オルトギ酸トリエチル、または適切なアルデヒドを使用する）を受けて、トリサイクル６－２を提供することができる。標準的なＳｕｚｕｋｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）での、または標準的なＳｔｉｌｌｅクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、または標準的なＮｅｇｉｓｈｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）での、Ｍがボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である［例えば、Ｍは、Ｂ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］式１－１１の付加体との、それに続くカップリングは式６－４の化合物を提供する。あるいは、標準的Ｈｅｃｋ条件下（例えば、パラジウム触媒及び塩基の存在下で）または還元的Ｈｅｃｋ条件下（例えば、パラジウム触媒及び水素化物源の存在下で）での適切なアルケンR^{*2}（６－３）とカップリングも式６－４の化合物を提供する。次いで中間体６－４は、標準的なＳｕｚｕｋｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒及び好適な塩基の存在下）で、または標準的なＳｔｉｌｌｅクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、または標準的なＮｅｇｉｓｈｉクロスカップリング条件下（例えば、パラジウム触媒の存在下）で、Ｍがボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である［例えば、Ｍは、Ｂ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、またはＺｎ－Ｈａｌである］付加体Cy^1－Ｍ（１－１３）とのカップリング反応を受けて式６－５の化合物を提供する。次いで、化合物６－５のチオエーテル部分は、標準的なＬｉｅｂｅｓｋｉｎｄ－Ｓｒｏｇｌ条件下（パラジウム触媒及び銅（Ｉ）源の存在下）で、Ｍがボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である［例えば、ＭはＢ（ＯＲ）$_2$、Ｓｎ（アルキル）$_3$、Ｍｇ－ＨａｌまたはＺｎ－Ｈａｌ）である］式R^4－Ｍ（６－６）の付加体とのカップリングを受けることができる。あるいは、所望の化合物６－７は２段階プロトコールによって調製することができ、その際、アリールチオエーテル６－５は、好適な酸化剤（例えば、ｍ－ＣＰＢＡ）によって対応するスルホキシドまたはスルホンに酸化され、次いで、S_NAr反応にて適切なR^4－Ｈ求核試薬によって置換される。最後に、表題化合物６－８は保護基を除去することによって調製することができる。上記の化学反応の順序は、異なる類似体の調製に適するように適宜、再編成され得る。

【０１２２】

ＫＲＡＳタンパク質

Ｒａｓファミリーは３つのメンバー：ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ及びＨＲＡＳで構成される。ＲＡＳ突然変異がんはヒトがんの約２５％を占める。ＫＲＡＳは、ヒトがんにて最も頻繁に変異したアイソフォームである：すべてのＲＡＳ突然変異の８５％がＫＲＡＳにあり、１２％がＮＲＡＳにあり、３％がＨＲＡＳにある（Ｓｉｍａｎｓｈｕ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｃｅｌｌ　１７０．１（２０１７）：１７－３３）。ＫＲＡＳ突然変異は上位３つの最も致死的ながんの種類：膵臓（９７％）、大腸（４４％）、及び肺（３０％）の間で広く見られる（Ｃｏｘ，Ａ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ（２０１４）１３：８２８－５１）。ＲＡＳ突然変異の大部分は、アミノ酸残基／コドン１２、１３、及び６１で発生し；コドン１２変異はＫＲＡＳにて最も頻繁である。ＲＡＳ遺伝子とＧ１２Ｄ突然変異との間で変化する特定の突然変異の頻度はＫＲＡＳにて最も優勢であるのに対して、Ｑ６１Ｒ及びＧ１２Ｒの変異はＮＲＡＳ及びＨＲＡＳにて最も頻繁である。さらに、ＲＡＳアイソフォームにおける突然変異のスペクトルは、がんの種類間で異なる。例えば、ＫＲＡＳのＧ１２Ｄ変異は、膵臓癌（５１％）にて優勢であり、その後に、大腸腺癌（４５％）及び肺癌（１７％）が続く（Ｃｏｘ，Ａ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ（２０１４）１３：８２８－５１）。対照的に、ＫＲＡＳのＧ１２Ｃ変異は、肺腺癌の１１～１６％含む非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）（変異型ＫＲＡＳのほぼ半分はＧ１２Ｃである）、ならびに膵臓腺癌及び大腸腺癌のそれぞれ２～５％にて優勢である（Ｃｏｘ，Ａ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃ

ｏｖ．（２０１４）１３：８２８－５１）。数百のがん細胞株にわたる数千の遺伝子のｓｈＲＮＡノックダウンを使用して、ゲノム研究は、ＫＲＡＳ変異を示すがん細胞が細胞増殖に対するＫＲＡＳ機能に高度に依存することを実証した（ＭｃＤｏｎａｌｄ，Ｒ．ｅｔａｌ．Ｃｅｌｌ １７０（２０１７）：５７７－５９２）。まとめると、これらの知見は、ＫＲＡＳ変異がヒトがんにて重要な役割を担うことを示唆した；したがって、変異型ＫＲＡＳを標的とする阻害剤の開発は、ＫＲＡＳ変異を特徴とする疾患の臨床治療にて有用であってもよい。

【０１２３】

使用方法

Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｖ及び１２Ｄの変異を抱えるＫＲＡＳが関与するがんの種類には、癌腫（例えば、膵臓、大腸、肺、膀胱、胃、食道、乳房、頭頸部、子宮頸部皮膚、甲状腺）；造血性悪性腫瘍（例えば、骨髄増殖性新生物（ＭＰＮ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、慢性及び若年性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ及びＪＭＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、及び多発性骨髄腫（ＭＭ））；及び他の新生物（例えば、膠芽腫及び肉腫）が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、ＫＲＡＳ変異は、抗ＥＧＦＲ療法に対する獲得耐性にて見いだされた（Ｋｎｉｃｋｅｌｂｅｉｎ，Ｋ．ｅｔ ａｌ．Ｇｅｎｅｓ＆Ｃａｎｃｅｒ，（２０１５）：４－１２）。ＫＲＡＳ変異は、免疫学性障害及び炎症性障害にて見いだされ（Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ－Ｍｅｄａｒｄｅ，Ａ．ｅｔ ａｌ．Ｇｅｎｅｓ＆Ｃａｎｃｅｒ，（２０１１）：３４４－３５８）、例えば、ＫＲＡＳまたはＮＲＡＳの体細胞変異によって引き起こされるＲａｓ－関連リンパ増殖性障害（ＲＡＬＤ）または若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）である。

【０１２４】

本開示の化合物はＫＲＡＳタンパク質の活性を阻害することができる。例えば、本開示の化合物は、細胞、個体、または患者に本開示の１以上の化合物の阻害量を投与することによって、酵素の阻害を必要とする細胞または個体または患者にてＫＲＡＳの活性を阻害するのに使用することができる。

【０１２５】

ＫＲＡＳ阻害剤として、本開示の化合物は、ＫＲＡＳの異常な発現または活性と関連する種々の疾患の治療に有用である。ＫＲＡＳを阻害する化合物は、血管新生を阻害することによって、腫瘍における成長の防止またはアポトーシスの誘導の手段を提供するのに有用であろう。したがって、本開示の化合物は、がんのような増殖性障害の治療または予防に有用であることが証明されることが予想される。特に、受容体型チロシンキナーゼの活性化変異型を持つ、または受容体型チロシンキナーゼの上方調節がある腫瘍は、阻害剤に対して特に感受性が高い場合がある。

【０１２６】

一態様では、本明細書に提供されているのは、ＫＲＡＳ活性を阻害する方法であり、前記方法は本開示の化合物をＫＲＡＳと接触させることを含む。一実施態様では、接触させることは患者に化合物を投与することを含む。

【０１２７】

一態様では、本明細書に提供されているのは、Ｇ１２Ｃ変異を抱くＫＲＡＳタンパク質を阻害する方法であり、前記方法は本開示の化合物をＫＲＡＳと接触させることを含む。

【０１２８】

一態様では、本明細書に提供されているのは、Ｇ１２Ｄ変異を抱くＫＲＡＳタンパク質を阻害する方法であり、前記方法は本開示の化合物をＫＲＡＳと接触させることを含む。

【０１２９】

一態様では、本明細書に提供されているのは、Ｇ１２Ｖ変異を抱くＫＲＡＳタンパク質を阻害する方法であり、前記方法は本開示の化合物をＫＲＡＳと接触させることを含む。

【０１３０】

別の態様では、本明細書に提供されているのは、ＫＲＡＳ相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療する方法であり、前記方法は、それを必要とする患者に、治療有効量

の本明細書に開示されている式のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【０１３１】

さらに別の態様では、本明細書に提供されているのは、Ｇ１２Ｄ変異を抱くＫＲＡＳタンパク質を阻害することに関連する疾患または障害を治療する方法であり、前記方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の本明細書に開示されている式のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【０１３２】

なお別の態様では、本明細書に提供されているのは、治療有効量の本明細書に開示されている化合物を患者に投与することを含む、治療を必要とする患者にてがんを治療する方法であり、その際、がんはＧ１２Ｄ変異を抱くＫＲＡＳタンパク質との相互作用を特徴とする。

【０１３３】

さらに別の態様では、本明細書に提供されているのは、患者にてがんを治療する方法であり、前記方法は、治療有効量の本明細書に開示されている化合物のいずれか１つまたはその医薬的に許容される塩を患者に投与することを含む。

【０１３４】

一態様では、本明細書に提供されているのは、ＫＲＡＳ相互作用またはその変異型の阻害に関連する疾患または障害を、治療を必要とする患者にて治療する方法であり、本明細書に開示されている化合物もしくはその医薬的に許容される塩、または本明細書に開示されている化合物もしくはその医薬的に許容される塩を含む組成物を、本明細書に記載されている別の療法または治療剤と組み合わせて患者に投与する工程を含む方法である。

【０１３５】

一実施態様では、前記がんは、血液癌、肉腫、肺癌、消化器癌、泌尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌から選択される。

【０１３６】

別の実施態様では、肺癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺癌、気管支原性癌腫、扁平上皮細胞気管支原性癌腫、未分化小細胞気管支原性癌腫、未分化大細胞気管支原性癌腫、腺癌、気管支原性癌腫、肺胞癌腫、気管支癌腫、気管支腺腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫、小細胞癌（ｐａｖｉｃｅｌｌｕｌａｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）及び非小細胞癌（ｎｏｎ－ｐａｖｉｃｅｌｌｕｌａｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、気管支腺腫、及び胸膜肺芽腫から選択される。

【０１３７】

さらに別の実施態様では、肺癌は非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である。なお別の実施態様では、肺癌は腺癌である。

【０１３８】

一実施態様では、消化器癌は、食道扁平上皮癌腫、食道腺癌、食道平滑筋肉腫、食道リンパ腫、胃癌、胃リンパ腫、胃平滑筋肉腫、外分泌膵臓癌、膵管腺癌、膵臓インスリン腫、膵臓グルカゴン産生腫瘍、膵臓ガストリン産生腫瘍、膵臓カルチノイド腫瘍、膵臓ビポーマ、小腸腺癌、小腸リンパ腫、小腸カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、小腸平滑筋腫、小腸血管腫、小腸脂肪腫、小腸神経線維腫、小腸線維腫、大腸腺癌、大腸管腺腫、大腸絨毛腺腫、大腸過誤腫、大腸平滑筋腫、大腸癌、胆嚢癌、及び肛門癌から選択される。

【０１３９】

一実施態様では、消化器癌は大腸癌である。

【０１４０】

別の実施態様では、がんは癌腫である。さらに別の実施態様では、癌腫は、膵臓癌、大腸癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、子宮頸部皮膚癌、及び甲状腺癌から選択される。

【０１４１】

なお別の実施態様では、がんは造血系悪性腫瘍である。一実施態様では、造血系悪性腫

瘍は、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、及び骨髄増殖性新生物から選択される。

【０１４２】

別の実施態様では、がんは新生物である。さらに別の実施態様では、新生物は神経膠芽腫または肉腫である。

【０１４３】

特定の実施態様では、本開示は、治療を必要とする患者にてＫＲＡＳが介在する障害を治療する方法を提供し、当該方法は、本発明に係る化合物またはその医薬的に許容される組成物を前記患者に投与する工程を含む。

【０１４４】

いくつかの実施態様では、本開示の化合物を使用して治療可能である疾患及び適応症には、血液癌、肉腫、肺癌、消化管癌、泌尿生殖器癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４５】

例示的な血液癌には、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性ＮＨＬ及び再発性濾胞を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（ＰＭＦ）、真性赤血球増加症（ＰＶ）、本態性血小板増加性（ＥＴ）、８ｐ１１骨髄増殖性症候群、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、Ｔ細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（Ｔ－ＡＬＬ）、多発性骨髄腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ヘアリー細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、及びバーキットリンパ腫が挙げられる。

【０１４６】

例示的な肉腫には、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、リンパ肉腫、平滑筋肉腫及び奇形腫が挙げられる。

【０１４７】

例示的な肺癌には、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺癌、気管支癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫、小細胞癌（ｐａｖｉｃｅｌｌｕｌａｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）及び非小細胞癌（ｎｏｎ－ｐａｖｉｃｅｌｌｕｌａｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、気管支腺腫、及び胸膜肺芽腫が挙げられる。

【０１４８】

例示的な消化管癌には、食道のがん（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃のがん（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓のがん（膵外分泌癌、導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸のがん（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポシ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸のがん（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、大腸癌、胆嚢癌及び肛門癌が挙げられる。

【０１４９】

例示的な泌尿生殖路癌には、腎臓のがん（腺癌、ウィルムス腫瘍［腎芽細胞腫］、腎細胞癌）、膀胱及び尿道のがん（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺のがん（腺癌、肉腫）、精巣のがん（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）及び尿路上皮癌が挙げられる。

【０１５０】

例示的な肝臓癌には、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【０１５１】

例示的な骨癌には、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、

軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が挙げられる。

【０１５２】

例示的な神経系癌には、頭蓋骨のがん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜のがん（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳のがん（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、神経外胚葉性腫瘍）、及び脊髄のがん（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、神経芽細胞腫及びレルミット・ダクロス病及び松果体腫瘍が挙げられる。

【０１５３】

例示的な婦人科癌には、乳房のがん（乳管癌、小葉癌、乳房肉腫、トリプルネガティブ乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、炎症性乳癌、乳頭癌）、子宮のがん（子宮内膜癌）、子宮頸部のがん（子宮頸癌、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣のがん（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌腫）、顆粒－鱗屑細胞腫瘍、セルトリ－ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部のがん（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣のがん（明細胞癌、扁平上皮癌、ボトリオイド肉腫（胚性横紋筋肉腫））、及び卵管のがん（癌腫）が挙げられる。

【０１５４】

例示的な皮膚癌には、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌、ほくろ形成異常母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。

【０１５５】

例示的な頭頸部癌には、膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫、骨肉腫、扁平上皮癌、腺癌、口腔癌、喉頭癌、鼻咽頭癌、鼻腔癌及び副鼻腔癌、甲状腺癌及び副甲状腺癌、眼の腫瘍、口唇の腫瘍及び口及び扁平上皮頭頸部のがんが挙げられる。

【０１５６】

本開示の化合物はまた、腫瘍転移の阻害に有用であることができる。

【０１５７】

発がん性新生物に加えて、本発明の化合物は、軟骨無形成症、低軟骨形成症、小人症、タナトフォリック異形成症（ＴＤ）（臨床形態ＴＤ　Ｉ及びＴＤ　ＩＩ）、アペール症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン－ワイス症候群、ベーレ・スティーブンソン脳回状頭皮症候群、ファイファー症候群、及び頭蓋骨癒合症症候群を含むが、これらに限定されない、骨格及び軟骨細胞の障害の治療に有用である。いくつかの実施態様では、本開示は、骨格及び軟骨細胞の障害に罹患している患者を治療する方法を提供する。

【０１５８】

いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物は、アルツハイマー病、ＨＩＶ、または結核を治療するのに使用することができる。

【０１５９】

本明細書で使用されるとき、「８ｐ１１骨髄増殖性症候群」という用語は、好酸球増多症及びＦＧＦＲ１の異常と関連する骨髄性／リンパ性の新生物を指すことを意味する。

【０１６０】

本明細書で使用されるとき、「細胞」という用語は、試験管内、生体外または生体内である細胞を指すことを意味する。いくつかの実施態様では、生体外細胞は、哺乳類のような生物から切除された組織試料の一部であることができる。いくつかの実施態様では、試験管内細胞は細胞培養物中の細胞であることができる。いくつかの実施態様では、生体内細胞は、哺乳類のような生物に生存する細胞である。

【０１６１】

本明細書で使用されるとき、「接触させること」という用語は、試験管内系または生体内系にて示された部分を一緒にすることを指す。例えば、ＫＲＡＳを本明細書に記載されている化合物と「接触させる」ことは、本明細書に記載されている化合物を、ＫＲＡＳを

有するヒトのような個体または患者に投与すること、ならびに、例えば、本明細書に記載されている化合物を、ＫＲＡＳを含有する細胞調製物または精製調製物を含む試料中に導入することを含む。

【０１６２】

本明細書で使用されるとき、相互交換可能に使用される「個体」、「対象」、または「患者」という用語は、哺乳類、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類を含む任意の動物を指し、最も好ましくはヒトを指す。

【０１６３】

本明細書で使用されるとき、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医によって求められている組織、系、動物、個体、またはヒトにて生物学的応答または医薬的応答を誘発する、本明細書に開示されている固体形態またはその塩のうちのいずれかの量のような活性化合物または医薬剤の量を指す。任意の個々の場合における適切な「有効な」量は、当業者に知られている技術を使用して決定されてもよい。

【０１６４】

本明細書で使用される「医薬的に許容される」という語句は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症がなく、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適な、安全な医学的判断の範囲内にあり、妥当な利益／リスク比に見合う、それらの化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指す。

【０１６５】

本明細書で使用されるとき、「医薬的に許容される担体または添加剤」という語句は、液体または固体の賦形剤、希釈剤、溶媒、またはカプセル化材のような、医薬的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを指す。添加剤または担体は一般的に安全で無毒性であり、生物学的に望ましくないものでも他の点で望ましくないものでもなく、獣医学的用途ならびにヒトの医薬品用途に許容される添加剤または担体を含む。一実施態様では、各構成成分は、本明細書に定義されているように「医薬的に許容される」。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ ｅｄ．；Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．，２００５、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，６ｔｈ ｅｄ．；Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．；Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ：２００９、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ，３ｒｄ ｅｄ．；Ａｓｈ ａｎｄ Ａｓｈ Ｅｄｓ．；Ｇｏｗｅｒ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ：２００７、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，２ｎｄ ｅｄ．；Ｇｉｂｓｏｎ Ｅｄ．；ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ ＬＬＣ：Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．，２００９を参照のこと。

【０１６６】

本明細書で使用されるとき、「治療すること」または「治療」という用語は、疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、または障害の病理または総体的症状を経験している、または呈している個体にて、疾患、状態、または障害を阻害すること（すなわち、病理及び／または総体的症状のさらなる発達を停止させること）、あるいは疾患を改善すること；例えば、疾患、状態、または障害の病理または総体的症状を経験している、または呈している個体にて、疾患、状態、または障害を改善すること（すなわち、病理及び／または総体的症状を元に戻すこと）、例えば、疾患の重症度を低減させることを指す。

【０１６７】

本明細書で使用されるとき「予防する」、「予防すること」、または「予防」という用語は、予防される状態、疾患または障害に関連する、またはそれによって引き起こされる少なくとも１つの症状の予防を含む。

【０１６８】

明確にするために、別個の実施態様の文脈にて説明される本発明のある特定の特徴を、単一の実施態様に組み合わせて提供することもできることが理解される（一方でこれらの実施態様は、多重従属形態で記述されるかのように組み合わせられることが意図される）。逆に、簡潔性のために単一の実施態様の文脈にて説明される本発明の種々の特徴を、別個にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。

【０１６９】

併用療法

Ｉ．がん療法

がん細胞増殖及び生存は、複数のシグナル伝達経路の機能不全に影響を受け得る。したがって、そのような状態を治療するためには、活性を調節する標的にて異なる嗜好性を示す、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤を組み合わせることが有用である。２つ以上のシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に関与する２つ以上の生体分子）を標的とすることは、細胞集団中で生じる薬剤抵抗性の可能性を減少させ、及び／または処置の毒性を減少させる場合がある。

【０１７０】

１以上の追加の医薬品、例えば、化学療法薬、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、がん免疫療法剤、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤などに加えて、標的療法、例えば、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、Ｆｌｔ－３、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＪＡＫ、ｃ－ＭＥＴ、ＶＥＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、ｃ－Ｋｉｔ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＲＡＦ、ＦＡＫ、及びＣＤＫ４／６キナーゼ阻害剤など、例えば、ＷＯ２００６／０５６３９９に記載されているものなどが、ＣＤＫ２関連疾患、障害または状態を処置するために本開示の化合物と組み合わせて使用され得る。治療用抗体のような他の薬剤が、ＣＤＫ２関連疾患、障害または状態を処置するために本開示の化合物と組み合わせて使用され得る。１以上の追加の医薬品が、患者に同時にまたは連続して投与され得る。

【０１７１】

いくつかの実施態様では、ＣＤＫ２阻害剤は、ＢＣＬ２阻害剤またはＣＤＫ４／６阻害剤と組み合わせて投与または使用される。

【０１７２】

本明細書で開示されているような化合物は、がんのような疾患及び本明細書に記載されている他の疾患または障害を処置するために、１以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤療法と組み合わせて使用され得る。併用療法で治療可能な疾患及び適応症の例には、本明細書に記載されているものが挙げられる。がんの例には、固形腫瘍、及び液体腫瘍、血液癌のような非固形腫瘍が挙げられる。感染症の例には、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、または寄生虫感染症が挙げられる。例えば、本開示の化合物は、がんの治療のために以下のキナーゼ：Ａｋｔ１、Ａｋｔ２、Ａｋｔ３、ＢＣＬ２、ＣＤＫ４／６、ＴＧＦ－βＲ、ＰＫＡ、ＰＫＧ、ＰＫＣ、ＣａＭ－キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、ＭＥＫＫ、ＥＲＫ、ＭＡＰＫ、ｍＴＯＲ、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＨＥＲ４、ＩＮＳ－Ｒ、ＩＤＨ２、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＲ－Ｒ、ＰＤＧＦαＲ、ＰＤＧＦβＲ、ＰＩ３Ｋ（α、β、γ、δ、及び複数の、または選択的）、ＣＳＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＦＬＫ－ＩＩ、ＫＤＲ／ＦＬＫ－１、ＦＬＫ－４、ｆｌｔ－１、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ｃ－Ｍｅｔ、ＰＡＲＰ、Ｒｏｎ、Ｓｅａ、ＴＲＫＡ、ＴＲＫＢ、ＴＲＫＣ、ＴＡＭキナーゼ（Ａｘｌ、Ｍｅｒ、Ｔｙｒｏ３）、ＦＬＴ３、ＶＥＧＦＲ／Ｆｌｔ２、Ｆｌｔ４、ＥｐｈＡ１、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＡ３、ＥｐｈＢ２、ＥｐｈＢ４、Ｔｉｅ２、Ｓｒｃ、Ｆｙｎ、Ｌｃｋ、Ｆｇｒ、Ｂｔｋ、Ｆａｋ、ＳＹＫ、ＦＲＫ、ＪＡＫ、ＡＢＬ、ＡＬＫ及びＢ－Ｒａｆのうちの１以上の阻害剤と組み合わせることができる。いくつかの実施態様では、本開示の化合物は、がんまたは感染症の治療のために、以下の阻害剤のうちの１以上と組み合わせることができる。がん及び感染症を治療するために本開示の化合物と組み合わせられ得る阻害剤の非限定的な例には、ＦＧＦＲ阻害剤（ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３またはＦＧＦＲ４、例えば、ペミガチニブ（ＩＮＣＢ５４８２８）、ＩＮＣＢ６２０７９）、ＥＧＦＲ阻害剤（ＥｒＢ－１またはＨＥＲ－１としても知られてい

る、例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オルシメルチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツムマブ）、ＶＥＧＦＲ阻害剤または経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ポナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、ｚｉｖ－アフリベルセプト）、ＰＡＲＰ阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブまたはニラパリブ）、ＪＡＫ阻害剤（ＪＡＫ１及び／またはＪＡＫ２、例えば、ルキソリチニブもしくはバリシチニブ；またはＪＡＫ１；例えば、イタシチニブ（ＩＮＣＢ３９１１０）、ＩＮＣＢ０５２７９３、もしくはＩＮＣＢ０５４７０７）、ＩＤＯ阻害剤（例えば、エパカドスタット、ＮＬＧ９１９、またはＢＭＳ－９８６２０５、ＭＫ７１６２）、ＬＳＤ１阻害剤（例えば、ＧＳＫ２９７９５５２、ＩＮＣＢ５９８７２またはＩＮＣＢ６０００３）、ＴＤＯ阻害剤、ＰＩ３Ｋ－デルタ阻害剤（例えば、パルサクリシブ（ＩＮＣＢ５０４６５）またはＩＮＣＢ５０７９７）、ＰＩ３Ｋ－ガンマ阻害剤、例えば、ＰＩ３Ｋ－ガンマ選択的阻害剤、Ｐｉｍ阻害剤（例えば、ＩＮＣＢ５３９１４）、ＣＳＦ１Ｒ阻害剤、ＴＡＭ受容体チロシンキナーゼ（Ｔｙｒｏ－３、Ａｘｌ、及びＭｅｒ、例えば、ＩＮＣＢ０８１７７６）、アデノシン受容体アンタゴニスト（例えば、Ａ２ａ／Ａ２ｂ受容体アンタゴニスト）、ＨＰＫ１阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤（例えば、ＣＣＲ２またはＣＣＲ５阻害剤）、ＳＨＰ１／２ホスファターゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ＨＤＡＣ）、例えば、ＨＤＡＣ８阻害剤など、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ブロモ及び余剰末端ファミリーメンバー阻害剤（例えば、ブロモドメイン阻害剤またはＢＥＴ阻害剤、例えば、ＩＮＣＢ５４３２９及びＩＮＣＢ５７６４３）、ｃ－ＭＥＴ阻害剤（例えば、カプマチニブ）、抗ＣＤ１９抗体（例えば、タファシタマブ）、ＡＬＫ２阻害剤（例えば、ＩＮＣＢ００９２８）、あるいはそれらの組合せが挙げられる。

【０１７３】

いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物または塩はＰＩ３Ｋδ阻害剤と共に投与される。いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物または塩は、ＪＡＫ阻害剤と共に投与される。いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物または塩は、ＪＡＫ１またはＪＡＫ２阻害剤（例えば、バリシチニブまたはルキソリチニブ）と共に投与される。いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物または塩は、ＪＡＫ１阻害剤と共に投与される。いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物または塩は、ＪＡＫ２よりも選択的であるＪＡＫ１阻害剤と共に投与される。

【０１７４】

併用療法で使用するための例示的な抗体には、トラスツズマブ（例えば、抗ＨＥＲ２）、ラニビズマブ（例えば、抗ＶＥＧＦ－Ａ）、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（商標）、例えば、抗ＶＥＧＦ）、パニツムマブ（例えば、抗ＥＧＦＲ）、セツキシマブ（例えば、抗ＥＧＦＲ）、リツキサン（例えば、抗ＣＤ２０）、及びｃ－ＭＥＴを対象とする抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７５】

以下の薬剤のうち１以上が、本開示の化合物と併用で使用されてよく、非限定的な一覧として提示されている：細胞増殖抑制剤のシスプラチン、ドキソルビシン、タキソテレ、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトサール、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、５－フルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、ＳＣＨ　６６３３６、Ｒ１１５７７７、Ｌ７７８，１２３、ＢＭＳ　２１４６６２、ＩＲＥＳＳＡ（商標）（ゲフィチニブ）、ＴＡＲＣＥＶＡ（商標）（エルロチニブ）、ＥＧＦＲに対する抗体、イントロン、ａｒａ－Ｃ、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスリジン、シタラビン、６－メルカプトプリン、６－チオグ

アニン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン、ロイコボリン、ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標）（オキサリプラチン）、ペントスタチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン－Ｃ、Ｌ－アスパラギナーゼ、テニポシド１７．アルファ．－エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ナベルビン、アナストラゾール、レトロゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキシフェン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（商標）（トラスツズマブ）、ＢＥＸＸＡＲ（商標）（トシツモマブ）、ＶＥＬＣＡＤＥ（商標）（ボルテゾミブ）、ＺＥＶＡＬＩＮ（商標）（イブリツモマブチウキセタン）、ＴＲＩＳＥＮＯＸ（商標）（三酸化ヒ素）、ＸＥＬＯＤＡ（商標）（カペシタビン）、ビノレルビン、ポルフィマー、ＥＲＢＩＴＵＸ（商標）（セツキシマブ）、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レトロゾール、フルベストラント、エキセメスタン、イホスファミド、リツキシマブ、Ｃ２２５（セツキシマブ）、キャンパス（アレムツズマブ）、クロファラビン、クラドリビン、アフィジコリン、リツキサン、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、Ｓｍｌ１、フルダラビン、ペントスタチン、トリアピン、ジドックス（ｄｉｄｏｘ）、トリミドックス、アミドックス（ａｍｉｄｏｘ）、３－ＡＰ、及びＭＤＬ－１０１，７３１。

【０１７６】

本開示の化合物はさらに、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法または外科手術によって、がんを処置する他の方法と組み合わせて使用され得る。免疫療法の例には、サイトカイン治療（例えば、インターフェロン、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－２）、ＣＲＳ－２０７免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または多重特異性抗体、抗体薬物複合体、養子Ｔ細胞移入、Ｔｏｌｌ受容体アゴニスト、ＲＩＧ－Ｉアゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたはＪＡＫ１／２阻害剤、ＰＩ３Ｋδ阻害剤などを含む免疫調節小分子が挙げられる。化合物は、１以上の抗がん薬、例えば、化学療法剤などと組み合わせて投与され得る。化学療法薬の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、静注用ブスルファン、経口用ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ２ａ、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パク

リタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネートのいずれかが挙げられる。

【０１７７】

化学療法薬の追加の例としては、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、レブラミド、及びＤＮＡ損傷剤、例えば、メルファラン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどが挙げられる。

【０１７８】

例示的なステロイドとしては、コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾンまたはプレドニゾンなどが挙げられる。

【０１７９】

例示的なＢｃｒ－Ａｂｌ阻害剤には、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＡＣ（商標））、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、及びポナチニブ、ならびに医薬的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なＢｃｒ－Ａｂｌ阻害剤としては、米国特許第５，５２１，１８４号、ＷＯ０４／００５２８１、及び米国第６０／５７８，４９１号に開示されている属及び種の化合物及び医薬的に許容されるその塩が挙げられる。

【０１８０】

例示的で好適なＦｌｔ－３阻害剤には、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、リニファニブ、スニチニブ、スニチニブ、マレエート、ソラフェニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、パクリチニブ、タンズチニブ、ＰＬＸ３３９７及びＡＳＰ２２１５、ならびにそれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なＦｌｔ－３阻害剤としては、ＷＯ０３／０３７３４７、ＷＯ０３／０９９７７１、及びＷＯ０４／０４６１２０に開示されているような化合物、及びそれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。

【０１８１】

例示的で好適なＲＡＦ阻害剤には、ダブラフェニブ、ソラフェニブ、及びベムラフェニブ、ならびにそれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なＲＡＦ阻害剤には、ＷＯ００／０９４９５及びＷＯ０５／０２８４４４に開示されているような化合物、及びそれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。

【０１８２】

例示的で好適なＦＡＫ阻害剤には、ＶＳ－４７１８、ＶＳ－５０９５、ＶＳ－６０６２、ＶＳ－６０６３、ＢＩ８５３５２０、及びＧＳＫ２２５６０９８、ならびにそれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なＦＡＫ阻害剤には、ＷＯ０４／０８０９８０、ＷＯ０４／０５６７８６、ＷＯ０３／０２４９６７、ＷＯ０１／０６４６５５、ＷＯ００／０５３５９５、及びＷＯ０１／０１４４０２に開示されているような化合物、及びそれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。

【０１８３】

例示的で好適なＣＤＫ４／６阻害剤には、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、レロシクリブ、及びアベマシクリブ、ならびにそれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なＣＤＫ４／６阻害剤には、ＷＯ０９／０８５１８５、ＷＯ１２／１２９３４４、ＷＯ１１／１０１４０９、ＷＯ０３／０６２２３６、ＷＯ１０／０７５０７４、及びＷＯ１２／０６１１５６に開示されているような化合物、及びそれらの医薬的に許容される塩が挙げられる。

【０１８４】

いくつかの実施態様では、本開示の化合物は、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に耐性がある患者を治療するために、イマチニブを含む１以上の他のキナーゼ阻害剤と

組み合わせて使用することができる。
【０１８５】
いくつかの実施態様では、本開示の化合物は、がんの治療にて化学療法薬と併用で使用することができ、その毒性作用の憎悪をもたらすことなく、化学療法剤単独での応答と比較すると治療応答を改善する場合がある。いくつかの実施態様では、本開示の化合物は、本明細書で提供されている化学療法剤と併用して使用することができる。例えば、多発性骨髄腫の治療に使用される追加の医薬剤には限定しないで、メルファラン、メルファランとプレドニゾン［ＭＰ］、ドキソルビシン、デキサメタゾン、及びベルケイド（ボルテゾミブ）を挙げることができる。多発性骨髄腫の治療に使用されるさらに追加の薬剤には、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、Ｆｌｔ－３、ＲＡＦ及びＦＡＫキナーゼ阻害剤が挙げられる。いくつかの実施態様では、その薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド（ＣＹ）、メルファラン（ＭＥＬ）、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施態様では、プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。いくつかの実施態様では、コルチコステロイドはデキサメタゾン（ＤＥＸ）である。いくつかの実施態様では、免疫調節剤は、レナリドミド（ＬＥＮ）またはポマリドミド（ＰＯＭ）である。相加効果または相乗効果は、本開示のＣＤＫ２阻害剤を追加の薬剤と組み合わせる場合の望ましい結果である。
【０１８６】
薬剤は、単一のもしくは連続した剤形で本化合物と組み合わされ得るか、または薬剤は、別個の剤形として同時にもしくは連続して投与され得る。
【０１８７】
本開示の化合物は、感染症の治療のために、１以上の他の阻害剤または１以上の療法と併用して使用することができる。感染症の例には、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症または寄生虫感染症が挙げられる。
【０１８８】
いくつかの実施態様では、デキサメタゾンのようなコルチコステロイドは、本開示の化合物と併用して患者に投与され、デキサメタゾンは連続的ではなく間欠的に投与される。
【０１８９】
式（Ｉ）もしくは本明細書に記載されている式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに引用され、且つ本明細書に記載されている化合物、またはその塩を、がん性細胞、精製された腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む）、細胞、及び免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子で形質移入された細胞のような別の免疫原性剤と組み合わせることができる。使用することができる腫瘍ワクチンの非限定的な例には、黒色腫抗原のペプチド、例えば、ｇｐ１００、ＭＡＧＥ抗原、Ｔｒｐ－２、ＭＡＲＴＩ及び／またはチロシナーゼのペプチドなど、あるいはサイトカインＧＭ－ＣＳＦを発現するように形質移入された腫瘍細胞が挙げられる。
【０１９０】
式（Ｉ）もしくは本明細書に記載されている式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに引用され、且つ本明細書に記載されている化合物、またはその塩は、がんの治療のためのワクチン接種プロトコールと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施態様では、腫瘍細胞はＧＭ－ＣＳＦを発現するように形質導入される。いくつかの実施態様では、腫瘍ワクチンには、ヒトのがんに関与するウイルス、例えば、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、肝炎ウイルス（ＨＢＶ及びＨＣＶ）ならびにカポジヘルペス肉腫ウイルス（ＫＨＳＶ）などに由来するタンパク質が挙げられる。いくつかの実施態様では、本開示の化合物は、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質のような腫瘍特異的抗原と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施態様では、式（Ｉ）のもしくは本明細書に記載されている式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに引用され、且つ本明細書に記載されている化合物、またはその塩を樹状細胞免疫と組み合わせて強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。
【０１９１】

本開示の化合物は、腫瘍細胞をＦｅアルファまたはＦｅガンマ受容体発現エフェクター細胞の標的とする二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用することができる。本開示の化合物はまた、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと組み合わせることができる。

【０１９２】

いくつかのさらなる実施態様では、本開示の化合物と他の治療剤との組合せは、骨髄移植または幹細胞移植の前、その間、及び／またはその後に患者に投与され得る。本開示の化合物は、造血起源の種々の腫瘍を治療するために骨髄移植と組み合わせて使用することができる。

【０１９３】

式（Ｉ）のもしくは本明細書に記載されている式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに引用され、且つ本明細書に記載されている化合物、またはその塩は、ワクチンと組み合わせて使用して、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激することができる。この治療アプローチが特に有用であってもよい病原体の例には、現在有効なワクチンがない病原体、または従来のワクチンが完全には有効でない病原体が含まれる。これらには、ＨＩＶ、肝炎（Ａ、Ｂ、及びＣ型）、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ Ａｅｒｕｇｉｎｏｓａが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９４】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こすウイルスには、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、Ａ型、Ｂ型、Ｃ型またはＤ型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、ＶＺＶ、ＨＳＶ－１、ＨＡＶ－６、ＨＳＶ－ＩＩ、及びＣＭＶ、エプスタインバーウイルス）、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コルノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、ＨＴＬＶウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ＪＣウイルスならびにアルボウイルス脳炎ウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９５】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性細菌には、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリウム、ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌及びコノコッカス、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、バチルス、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽、ペスト、レプトスピラ症、ならびにライム病の細菌が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９６】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性真菌には、Ｃａｎｄｉｄａ（ａｌｂｉｃａｎｓ、ｋｒｕｓｅｉ、ｇｌａｂｒａｔａ、ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓなど）、Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｎｅｏｆｏｒｍａｎｓ、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ（ｆｕｍｉｇａｔｕｓ、ｎｉｇｅｒなど）、Ｇｅｎｕｓ Ｍｕｃｏｒａｌｅｓ（ｍｕｃｏｒ、ａｂｓｉｄｉａ、ｒｈｉｚｏｐｈｕｓ）、Ｓｐｏｒｏｔｈｒｉｘ ｓｃｈｅｎｋｉｉ、Ｂｌａｓｔｏｍｙｃｅｓ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｄｉｓ、Ｐａｒａｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｉｍｍｉｔｉｓ、及びＨｉｓｔｏｐｌａｓｍａ ｃａｐｓｕｌａｔｕｍが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９７】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫には、Ｅｎｔａｍｏｅｂａ ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃａ、Ｂａｌａｎｔｉｄｉｕｍ ｃｏｌｉ、Ｎａｅｇｌｅｒｉａｆｏｗｌｅｒｉ、Ａｃａｎｔｈａｍｏｅｂａ ｓｐ．、Ｇｉａｒｄｉａ ｌａｍｂｉａ、Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ ｓｐ．、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｃａｒｉｎｉｉ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｂａｂｅｓｉａ ｍｉｃｒｏｔｉ、Ｔｒｙｐ

ａｎｏｓｏｍａ ｂｒｕｃｅｉ、Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ ｃｒｕｚｉ、Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ ｄｏｎｏｖａｎｉ、Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｇｏｎｄｉ、及びＮｉｐｐｏｓｔｒｏｎｇｙｌｕｓ ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９８】

１を超える医薬剤が患者に投与される場合、それらは同時に、別々に、連続的に、または組み合わせて（例えば、２を超える薬剤の場合に）投与することができる。

【０１９９】

これらの化学療法剤の大部分を安全且つ効果的に投与する方法が当業者に既知である。加えて、それらの投与は標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法剤の投与は、「Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ」（ＰＤＲ、例えば、１９９６ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｍｏｎｔｖａｌｅ，ＮＪ）に記載されており、その開示は、その全体が記載されているかのように参照によって本明細書に組み込まれる。

【０２００】

ＩＩ．免疫チェックポイント療法

本開示の化合物は、疾患、例えば、がんまたは感染症などを処置するために１以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、免疫チェックポイント分子、例えば、ＣＢＬ－Ｂ、ＣＤ２０、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ７０、ＣＤ１２２、ＣＤ９６、ＣＤ７３、ＣＤ４７、ＣＤＫ２、ＧＩＴＲ、ＣＳＦ１Ｒ、ＪＡＫ、ＰＩ３Ｋデルタ、ＰＩ３Ｋガンマ、ＴＡＭ、アルギナーゼ、ＨＰＫ１、ＣＤ１３７（４－１ＢＢとしても知られる）、ＩＣＯＳ、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＴＬＲ（ＴＬＲ７／８）、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ１１２Ｒ、ＶＩＳＴＡ、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２などに対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子は、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、及びＣＤ１３７から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子は、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＩＤＯ、ＫＩＲ、ＬＡＧ３、ＰＤ－１、ＴＩＭ３、ＴＩＧＩＴ、及びＶＩＳＴＡから選択される阻害性チェックポイント分子である。いくつかの実施態様では、本明細書に提供されている化合物は、ＫＩＲ阻害剤、ＴＩＧＩＴ阻害剤、ＬＡＩＲ１阻害剤、ＣＤ１６０阻害剤、２Ｂ４阻害剤及びＴＧＦＲベータ阻害剤から選択される１以上の薬剤と組み合わせて使用され得る。

【０２０１】

いくつかの実施態様では、本明細書に提供されている化合物は、免疫チェックポイント分子、例えば、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＧＩＴＲ、及びＣＤ１３７（４－１ＢＢとしても知られる）の１以上のアゴニストと組み合わせて使用され得る。

【０２０２】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である。

【０２０３】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、チスレリズマブ、スパルタリズマブ（ＰＤＲ００１）、セトレリマブ（ＪＮＪ－６３７２３２８３）、トリパリマブ（ＪＳ００１）、カムレリズマブ（ＳＨＲ－１２１０）、シンチリマブ（ＩＢＩ３０８）、ＡＢ１２２（ＧＬＳ－０１０）、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４／ＭＥＤＩ－０６８０、ＢＭＳ９３６５５９、ＪＴＸ－４０１４、ＢＧＢ－１０８、ＳＨＲ－１２１０、ＭＥＤＩ４７３６、ＦＡＺ０５３、ＢＣＤ－１００、ＫＮ０３５、ＣＳ１００１、ＢＡＴ１３０６、ＬＺＭ００９、ＡＫ１０５、ＨＬＸ１０

、ＳＨＲ－１３１６、ＣＢＴ－５０２（ＴＱＢ２４５０）、Ａ１６７（ＫＬ－Ａ１６７）、ＳＴＩ－Ａ１０１（ＺＫＡＢ００１）、ＣＫ－３０１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＭＳＢ－２３１１、ＨＬＸ２０、ＴＳＲ－０４２、またはＬＹ３３０００５４である。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤は、米国特許第７，４８８，８０２号、同第７，９４３，７４３号、同第８，００８，４４９号、同第８，１６８，７５７号、同第８，２１７，１４９号、もしくは同第１０，３０８，６４４号；米国特許公開第２０１７／０１４５０２５号、同第２０１７／０１７４６７１、２０１７／０１７４６７９号、同第２０１７／０３２０８７５、２０１７／０３４２０６０号、同第２０１７／０３６２２５３号、同第２０１８／００１６２６０号、同第２０１８／００５７４８６、２０１８／０１７７７８４号、同第２０１８／０１７７８７０号、同第２０１８／０１７９１７９号、同第２０１８／０１７９２０１号、同第２０１８／０１７９２０２号、同第２０１８／０２７３５１９号、同第２０１９／００４００８２号、同第２０１９／００６２３４５号、同第２０１９／００７１４３９号、同第２０１９／０１２７４６７号、同第２０１９／０１４４４３９号、同第２０１９／０２０２８２４号、同第２０１９／０２２５６０１号、同第２０１９／０３００５２４号、もしくは同第２０１９／０３４５１７０号；またはＰＣＴ公開番号ＷＯ０３０４２４０２、ＷＯ２００８１５６７１２、ＷＯ２０１００８９４１１、ＷＯ２０１００３６９５９、ＷＯ２０１１０６６３４２、ＷＯ２０１１１５９８７７、ＷＯ２０１１０８２４００、もしくはＷＯ２０１１１６１６９９に開示されているものであり、そのそれぞれの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤はＩＮＣＢ０８６５５０である。

【０２０４】

いくつかの実施態様では、抗体は抗ＰＤ－１抗体、例えば、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、ＡＢ１２２、ＡＭＰ－２２４、ＪＴＸ－４０１４、ＢＧＢ－１０８、ＢＣＤ－１００、ＢＡＴ１３０６、ＬＺＭ００９、ＡＫ１０５、ＨＬＸ１０、またはＴＳＲ－０４２である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、またはシンチリマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はペンブロリズマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はニボルマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はセミプリマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はスパルタリズマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はカムレリズマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はセトレリマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はトリパリマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はシンチリマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はＡＢ１２２である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はＡＭＰ－２２４である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はＪＴＸ－４０１４である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はＢＧＢ－１０８である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はＢＣＤ－１００である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はＢＡＴ１３０６である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はＬＺＭ００９である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はＡＫ１０５である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はＨＬＸ１０である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１抗体はＴＳＲ－０４２である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体はニボルマブまたはペムブロリズマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ＭＧＡ０１２（ＩＮＣＭＧＡ００１２、レチファンリマブ）である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ１抗体はＳＨＲ－１２１０である。他の抗がん剤（複数可）には、抗体治療薬、例えば、４－１ＢＢ（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）が挙げられる。いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤はＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、チスレリズマブ、ＢＭＳ－９３

５５５９、ＭＥＤＩ４７３６、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ；ＲＧ７４４６としても知られる）、アベルマブ（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）、ＦＡＺ０５３、ＫＮ０３５、ＣＳ１００１、ＳＨＲ－１３１６、ＣＢＴ－５０２、Ａ１６７、ＳＴＩ－Ａ１０１、ＣＫ－３０１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＭＳＢ－２３１１、ＨＬＸ２０、またはＬＹ３３０００５４である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はアテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはチスレリズマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はアテゾリズマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はアベルマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はデュルバルマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はチスレリズマブである。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＢＭＳ－９３５５５９である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＭＥＤＩ４７３６である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＦＡＺ０５３である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＫＮ０３５である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＣＳ１００１である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＳＨＲ－１３１６である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＣＢＴ－５０２である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＡ１６７である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＳＴＩ－Ａ１０１である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＣＫ－３０１である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＢＧＢ－Ａ３３３である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＭＳＢ－２３１１である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＨＬＸ２０である。いくつかの実施態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＬＹ３３０００５４である。

【０２０５】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１に結合する小分子、またはその医薬的に許容される塩である。いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１と結合して内部移行する小分子、またはその医薬的に許容される塩である。いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、そのそれぞれの全体が参照によって本明細書に組み込まれるＵＳ２０１８／０１７９２０１、ＵＳ２０１８／０１７９１９７、ＵＳ２０１８／０１７９１７９、ＵＳ２０１８／０１７９２０２、ＵＳ２０１８／０１７７７８４、ＵＳ２０１８／０１７７８７０、ＵＳ第１６／３６９，６５４号（２０１９年３月２９日出願）、及びＵＳ第６２／６８８，１６４号におけるものから選択される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【０２０６】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＫＩＲ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及びＴＧＦＲベータの阻害剤である。

【０２０７】

いくつかの実施態様では、阻害剤はＭＣＬＡ－１４５である。

【０２０８】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤はＣＴＬＡ－４の阻害剤、例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＣＴＬＡ－４抗体はイピリムマブ、トレメリムマブ、ＡＧＥＮ１８８４、またはＣＰ－６７５，２０６である。

【０２０９】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＬＡＧ３の阻害剤、例えば、抗ＬＡＧ３抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＬＡＧ３抗体は、ＢＭＳ－９８６０１６、ＬＡＧ５２５、ＩＮＣＡＧＮ２３８５、またはエフチラギモドアルファ（ＩＭＰ３２１）である。

【０２１０】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＤ７３の阻害剤である。いくつかの実施態様では、ＣＤ７３の阻害剤はオレクルマブである。

【０２１１】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＴＩＧＩＴの阻害剤である。いくつかの実施態様では、ＴＩＧＩＴの阻害剤は、ＯＭＰ－３１Ｍ３２である。

【０２１２】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤はＶＩＳＴＡの阻害剤である。いくつかの実施態様では、ＶＩＳＴＡの阻害剤は、ＪＮＪ－６１６１０５８８またはＣＡ－１７０である。

【０２１３】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、Ｂ７－Ｈ３の阻害剤である。いくつかの実施態様では、Ｂ７－Ｈ３の阻害剤は、エノブリツズマブ、ＭＧＤ００９、または８Ｈ９である。

【０２１４】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＫＩＲの阻害剤である。いくつかの実施態様では、ＫＩＲの阻害剤は、リリルマブまたはＩＰＨ４１０２である。

【０２１５】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、Ａ２ａＲの阻害剤である。いくつかの実施態様では、Ａ２ａＲの阻害剤は、ＣＰＩ－４４４である。

【０２１６】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＴＧＦ－ベータの阻害剤である。いくつかの実施態様では、ＴＧＦ－ベータの阻害剤は、トラベデルセン、ガルセルチニブ、またはＭ７８２４である。

【０２１７】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤はＰＩ３Ｋ－ガンマの阻害剤である。いくつかの実施態様では、ＰＩ３Ｋ－ガンマの阻害剤は、ＩＰＩ－５４９である。

【０２１８】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＤ４７の阻害剤である。いくつかの実施態様では、ＣＤ４７の阻害剤はＨｕ５Ｆ９－Ｇ４またはＴＴＩ－６２１である。

【０２１９】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤はＣＤ７３の阻害剤である。いくつかの実施態様では、ＣＤ７３の阻害剤はＭＥＤＩ９４４７である。

【０２２０】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤はＣＤ７０の阻害剤である。いくつかの実施態様では、ＣＤ７０の阻害剤はクサツズマブまたはＢＭＳ－９３６５６１である。

【０２２１】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＴＩＭ３の阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ３抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＴＩＭ３抗体は、ＩＮＣＡＧＮ２３９０、ＭＢＧ４５３、またはＴＳＲ－０２２である。

【０２２２】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＤ２０の阻害剤、例えば、抗ＣＤ２０抗体である。いくつかの実施態様では、抗ＣＤ２０抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

【０２２３】

いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＧＩＴＲ、ＩＣＯＳ、ＣＤ４０、ＴＬＲ７／８、及びＣＤ１３７（４－１ＢＢとしても知られる）のアゴニストである。

【０２２４】

いくつかの実施態様では、ＣＤ１３７のアゴニストはウレルマブである。いくつかの実

施態様では、ＣＤ１３７のアゴニストはウトミルマブである。
【０２２５】
いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子のアゴニストはＧＩＴＲの阻害剤である。いくつかの実施態様では、ＧＩＴＲのアゴニストは、ＴＲＸ５１８、ＭＫ－４１６６、ＩＮＣＡＧＮ１８７６、ＭＫ－１２４８、ＡＭＧ２２８、ＢＭＳ－９８６１５６、ＧＷＮ３２３、ＭＥＤＩ１８７３、またはＭＥＤＩ６４６９である。いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子のアゴニストはＯＸ４０のアゴニスト、例えば、ＯＸ４０アゴニスト抗体またはＯＸ４０Ｌ融合タンパク質である。いくつかの実施態様では、抗ＯＸ４０抗体は、ＩＮＣＡＧＮ０１９４９、ＭＥＤＩ０５６２（タボリマブ）、ＭＯＸＲ－０９１６、ＰＦ－０４５１８６００、ＧＳＫ３１７４９９８、ＢＭＳ－９８６１７８、または９Ｂ１２である。いくつかの実施態様では、ＯＸ４０Ｌ融合タンパク質はＭＥＤＩ６３８３である。
【０２２６】
いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＣＤ４０のアゴニストである。いくつかの実施態様では、ＣＤ４０のアゴニストは、ＣＰ－８７０８９３、ＡＤＣ－１０１３、ＣＤＸ－１１４０、ＳＥＡ－ＣＤ４０、ＲＯ７００９７８９、ＪＮＪ－６４４５７１０７、ＡＰＸ－００５Ｍ、またはＣｈｉ　Ｌｏｂ　７／４である。
【０２２７】
いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＩＣＯＳのアゴニストである。いくつかの実施態様では、ＩＣＯＳのアゴニストは、ＧＳＫ－３３５９６０９、ＪＴＸ－２０１１、またはＭＥＤＩ－５７０である。
【０２２８】
いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＣＤ２８のアゴニストである。いくつかの実施態様では、ＣＤ２８のアゴニストは、セラリズマブである。
【０２２９】
いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＣＤ２７のアゴニストである。いくつかの実施態様では、ＣＤ２７のアゴニストは、バルリルマブである。
【０２３０】
いくつかの実施態様では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＴＬＲ７／８のアゴニストである。いくつかの実施態様では、ＴＬＲ７／８のアゴニストは、ＭＥＤＩ９１９７である。
【０２３１】
本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施態様では、二重特異性抗体のドメインのうち１つは、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＤ１３７、ＩＣＯＳ、ＣＤ３またはＴＧＦβ受容体を標的とする。いくつかの実施態様では、二重特異性抗体は、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１に結合する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１と結合する二重特異性抗体は、ＭＣＬＡ－１３６である。いくつかの実施態様では、二重特異性抗体は、ＰＤ－Ｌ１及びＣＴＬＡ－４と結合する。いくつかの実施態様では、ＰＤ－Ｌ１及びＣＴＬＡ－４に結合する二重特異性抗体はＡＫ１０４である。
【０２３２】
いくつかの実施態様では、本開示の化合物は１以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施態様では、代謝酵素阻害剤はＩＤＯ１、ＴＤＯ、またはアルギナーゼの阻害剤である。ＩＤＯ１阻害剤の例としては、エパカドスタット、ＮＬＧ９１９、ＢＭＳ－９８６２０５、ＰＦ－０６８４０００３、ＩＯＭ２９８３、ＲＧ－７００９９及びＬＹ３３８１９６が挙げられる。アルギナーゼ阻害剤の阻害剤としては、ＩＮＣＢ１１５８が挙げられる。
【０２３３】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤などは、単一のもしくは連続した剤形で本化合物と組み合わせることができ、またはそれらは、別個の剤形として同時にもしくは連続して投与することができる。

【０２３４】

製剤、剤形、及び投与

薬剤として使用される場合、本開示の化合物は医薬組成物の形態で投与することができる。したがって、本開示は、式Ｉ、ＩＩのまたは本明細書に記載されている式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに引用され、且つ本明細書に記載されている化合物、またはその医薬的に許容される塩、またはその実施態様のいずれかと、少なくとも１つの医薬的に許容される担体または添加剤とを含む組成物を提供する。これらの組成物は、薬学分野にて周知の方法で調製することができ、局所性または全身性の治療が示されるかどうかに応じて、及び治療される領域に応じて種々の経路によって投与することができる。投与は、局所（経皮、表皮、眼、ならびに鼻腔内、膣、及び直腸送達を含む粘膜への送達を含む）、肺（例えば、ネブライザーによるものを含む粉末またはエアロゾルの吸入または吹送による；気管内または鼻腔内）、経口または非経口であってもよい。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、もしくは筋肉内の注射もしくは注入、または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内の投与が含まれる。非経口投与は、単回ボーラス用量の形態であることができ、または例えば、連続かん流ポンプによるものであってもよい。局所投与のための医薬組成物及び製剤には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ジェル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体、及び粉末が挙げられてもよい。従来の薬学的担体、水性基剤、粉末基剤、または油性基剤、増粘剤などは、必須であるか、または望ましいことがある。

【０２３５】

本発明には、１以上の医薬的に許容される担体または添加剤と組み合わせて、有効成分として、本開示の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物も含まれる。いくつかの実施態様では、組成物は、局所的投与に適する。本発明の組成物を作製する際に、有効成分は通常、添加剤と混合され、添加剤によって希釈される、または例えば、カプセル、小袋、紙、もしくは他の容器の形態でそのような担体内に封入される。添加剤は、希釈剤として機能する場合、有効成分のためのビヒクル、担体、または媒質として作用する固体、半固体、または液体の材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、ピル、粉末、舐剤、小袋、カシェット、エリキシル、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒質中）、例えば、１０重量％までの活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質のゼラチンカプセル、坐薬、無菌注入液、ならびに無菌包装粉末の形態であることができる。

【０２３６】

製剤を調製する際は、活性化合物は、他の成分と組み合わせる前に、適切な粒径を提供するために粉砕することができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、２００メッシュ未満の粒径まで粉砕され得る。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中に実質的に均一な分布を提供するために、例えば、約４０メッシュに粉砕することにより調整することができる。

【０２３７】

本発明の化合物は、湿式粉砕のような既知の粉砕手順を使用して粉砕され、錠剤形成及び他の製剤型に適切な粒径を得ることができる。本発明の化合物の細分化された（ナノ粒子）調製物は、当該技術分野において既知のプロセス（例えば、ＷＯ２００２／０００１９６を参照のこと）によって調製することができる。

【０２３８】

好適な添加剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤はさらに、タ

ルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油のような潤滑剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；安息香酸メチル及びプロピルヒドロキシベンゾエートのような保存剤；甘味料；ならびに香味料を含むことができる。本発明の組成物は、当該技術分野で既知の手順を使用することによる患者への投与後に、有効成分の迅速、持続、または遅延放出を提供するように製剤化することができる。

【０２３９】

いくつかの実施態様では、医薬組成物は、ケイ酸化微結晶セルロース（ＳＭＣＣ）と、本明細書に記載されている少なくとも１つの化合物、またはその医薬的に許容される塩とを含む。いくつかの実施態様では、ケイ酸化微結晶性セルロースは、約９８重量％の微結晶性セルロースと、約２重量％の二酸化ケイ素とを含む。

【０２４０】

いくつかの実施態様では、組成物は、本明細書に記載されている少なくとも１つの化合物、または医薬的に許容されるその塩と、少なくとも１つの医薬的に許容される担体または添加剤とを含む持続放出組成物である。いくつかの実施態様では、組成物は、本明細書に記載されている少なくとも１つの化合物または医薬的に許容されるその塩と、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリエチレンオキシドから選択される少なくとも１つの成分とを含む。いくつかの実施態様では、組成物は、本明細書に記載されている少なくとも１つの化合物、または医薬的に許容されるその塩と、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含む。いくつかの実施態様では、組成物は、本明細書に記載されている少なくとも１つの化合物または医薬的に許容されるその塩と、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、及びポリエチレンオキシドとを含む。いくつかの実施態様では、組成物はさらに、ステアリン酸マグネシウムまたは二酸化ケイ素を含む。いくつかの実施態様では、微結晶性セルロースはＡｖｉｃｅｌ　ＰＨ１０２（商標）である。いくつかの実施態様では、ラクトース一水和物はＦａｓｔ－ｆｌｏ　３１６（商標）である。いくつかの実施態様では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース２２０８　Ｋ４Ｍ（例えば、Ｍｅｔｈｏｃｅｌ　Ｋ４　Ｍ　Ｐｒｅｍｉｅｒ（商標））、及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース２２０８　Ｋ１００ＬＶ（例えば、Ｍｅｔｈｏｃｅｌ　Ｋ００ＬＶ（商標））である。いくつかの実施態様では、ポリエチレンオキシドはポリエチレンオキシドＷＳＲ　１１０５（例えば、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ　１１０５（商標））である。

【０２４１】

いくつかの実施態様では、湿式造粒プロセスを使用して組成物を製造する。いくつかの実施態様では、乾式造粒プロセスを使用して組成物を製造する。

【０２４２】

組成物は、単位剤形で製剤化することができ、各投与量は、約５～約１，０００ｍｇ（１ｇ）、さらに通常では約１００ｍｇ～約５００ｍｇの有効成分を含有する。いくつかの実施態様では、各投与量は約１０ｍｇの有効成分を含む。いくつかの実施態様では、各投与量は約５０ｍｇの有効成分を含む。いくつかの実施態様では、各投与量は約２５ｍｇの有効成分を含む。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳類のための単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な医薬添加剤に関連して、所望の治療効果を生み出すように算出された既定量の活性物質を含有する。

【０２４３】

医薬組成物を製剤化するのに使用される構成成分は、高純度のものであり、有害である可能性がある汚染物質を実質的に含まない（例えば、少なくとも国の食品等級、一般には少なくとも分析等級、さらに通常では少なくとも医薬品等級）。特にヒト消費については、組成物は好ましくは、米国食品医薬品局の適用規定にて定義されている優良製造規範の基準に従って製造または製剤化される。例えば、好適な製剤は、無菌及び／または実質的に等張性であり、及び／またはすべての米国食品医薬品局の優良製造規範の規定を完全に順守し得る。

【０２４４】
活性化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得、一般に、治療有効量で投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、通常、処置される状態、選択した投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況に従って、医師が決定することが理解されるであろう。
【０２４５】
本発明の化合物の治療投与量は、例えば、処置が施される特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断に従って変化し得る。医薬組成物における本発明の化合物の比率または濃度は、投与量、化学的性質（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多くの因子に応じて変化することができる。例えば、本発明の化合物は、非経口投与の場合、約０．１～約１０％ｗ／ｖの化合物を含有する生理緩衝水溶液中で提供することができる。いくつかの典型的な用量の範囲は、１日当たり約１μｇ／ｋｇ体重～約１ｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施態様では、用量の範囲は、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約１００ｍｇ／ｋｇ体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対生体効能、添加剤の製剤化、及びその投与経路のような変数に依存する可能性がある。有効用量は、試験管内または動物モデルの試験システムに由来する用量応答曲線から外挿することができる。
【０２４６】
錠剤のような固体組成物を調製するために、主要な有効成分を薬学的添加剤と混合して、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体の予製剤組成物を形成する。これらの予製剤組成物が均質物として言及される場合、有効成分は、通常、組成物全体に均一に分散され、それにより、組成物は、錠剤、丸剤、及びカプセル剤のような等しく有効な単位剤形に容易に細分化することができる。次いでこの固体予製剤は、例えば、約０．１～約１０００ｍｇの本発明の有効成分を含有する上記種類の単位剤形に細分される。
【０２４７】
本発明の錠剤または丸薬をコーティングまたは他の方法で配合して、長期作用の利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量及び外部用量の成分を含み得、後者は前者上のエンベロープの形態である。２つの成分は、胃における崩壊に抵抗し、且つその内部成分を無傷で十二指腸内まで通過させる、または放出を遅延させるのに役立つ腸溶性の層によって分離することができる。種々の材料をそのような腸溶性層またはコーティングに使用することができ、そのような材料は、多数のポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、及びセルロース酢酸塩のような材料との混合物を含む。
【０２４８】
本発明の化合物及び組成物が経口または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態には、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油のような食用油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤及び類似の薬学的ビヒクルが含まれる。
【０２４９】
吸入または吹送のための組成物には、医薬的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の液体及び懸濁液、ならびに粉末が含まれる。液体または固体の組成物は、上記のような好適な医薬的に許容される添加剤を含有し得る。いくつかの実施態様では、組成物は、局所または全身効果のために口または鼻呼吸経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接的に吸入され得るか、または噴霧デバイスが、顔面マスク、テント、もしくは断続的陽圧呼吸機器に装着され得る。溶液、懸濁液、または粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口的または鼻腔に投与され得る。
【０２５０】
局所製剤は１以上の従来の担体を含有することができる。いくつかの実施態様では、軟

膏は、水と、例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリンなどから選択される１以上の疎水性担体とを含有することができる。クリームの担体組成物は、グリセロール及び１以上の他の構成成分、例えば、グリセリンモノステアリン酸塩、ＰＥＧ－グリセリンモノステアリン酸塩、及びセチルステアリルアルコールと組み合わせた水に基づくことができる。ジェルは、イソプロピルアルコール及び水を使用して、好適には、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどの他の構成成分との組み合わせで製剤化することができる。いくつかの実施態様では、局所製剤は、少なくとも約０．１、少なくとも約０．２５、少なくとも約０．５、少なくとも約１、少なくとも約２、または少なくとも約５重量％の本発明の化合物を含有する。局所製剤は好適には、選択された適応症、例えば、乾癬または他の皮膚症状を治療するための指示書を任意で伴う、例えば、１００ｇのチューブ中に包装され得る。

【０２５１】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療のような投与の目的、患者の状態、投与様式などに応じて変化するであろう。治療的用途では、組成物は、疾患の症状及びその合併症を治癒または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、すでに疾患に罹患している患者に投与することができる。有効用量は、治療される病態、と同様に疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び一般状態のような因子に応じた担当医師の判断に左右されるであろう。

【０２５２】

患者に投与される組成物は上記の医薬組成物の形態であることができる。これらの組成物は、従来の殺菌技法によって殺菌され得るか、または無菌濾過されてもよい。水溶液は、そのままで使用するために包装するか、または凍結乾燥することができ、凍結乾燥調製物は、投与前に無菌水性担体と組み合わされる。化合物調製物のｐＨは、通常、３～１１、より好ましくは、５～９、最も好ましくは、７～８であろう。上述の添加剤、担体、または安定剤の一部を使用すると、医薬塩の形成がもたらされると理解されるであろう。

【０２５３】

本発明の化合物の治療投与量は、例えば、処置が施される特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断に従って変化し得る。医薬組成物における本発明の化合物の比率または濃度は、投与量、化学的性質（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多くの因子に応じて変化することができる。例えば、本発明の化合物は、非経口投与の場合、約０．１～約１０％ｗ／ｖの化合物を含有する生理緩衝水溶液中で提供することができる。いくつかの典型的な用量の範囲は、１日当たり約１μｇ／ｋｇ体重～約１ｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施態様では、用量の範囲は、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約１００ｍｇ／ｋｇ体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対生体効能、添加剤の製剤化、及びその投与経路のような変数に依存する可能性がある。有効用量は、試験管内または動物モデルの試験システムに由来する用量応答曲線から外挿することができる。

【０２５４】

標識化合物及びアッセイ法

本発明の別の態様は、標識化合物の阻害結合によって、ヒトを含めた組織試料中でＫＲＡＳタンパク質の位置を特定して、それを定量するため、及びＫＲＡＳリガンドを特定するために、画像化技法のみならず、試験管内及び生体内の両方でのアッセイにおいても有用であろう本開示の標識化合物（放射性標識、蛍光標識など）に関する。本開示の化合物の原子のうちの１以上の置換もまた、差異化されたＡＤＭＥ（吸着、分布、代謝、及び排泄）を生成する上で有用であることができる。したがって、本発明はそのような標識化合物または置換化合物を含有するＫＲＡＳ結合アッセイを含む。

【０２５５】

本開示はさらに、本開示の同位体標識化合物を含む。「同位体標識」または「放射性標識」化合物は、１以上の原子が、自然界で通常見られる（すなわち、天然に存在する）原

子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子に置き換えられている、すなわち置換されている本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込まれてもよい好適な放射性核種には、^{2}Ｈ（重水素としてＤとも記される）、^{3}Ｈ（トリチウムとしてＴとも記される）、^{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}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、及び^{131}Ｉが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物における１以上の水素原子を、重水素原子に置換することができる（例えば、式Ｉ、ＩＩまたは本明細書に提供されている任意の式の$Ｃ_{1-6}$アルキル基の１以上の水素原子を任意で重水素原子に置換することができる、例えば、－$ＣＨ_{3}$を－$ＣＤ_{3}$に置換することができる）。いくつかの実施態様では、式Ｉ、ＩＩ、または本明細書に提供されている任意の式におけるアルキル基を過重水素化することができる。

【０２５６】

本明細書に提示されている化合物の１以上の構成原子は、天然または非天然の存在量の原子の同位体で置き換えまたは置換することができる。いくつかの実施態様では、化合物は少なくとも１つの重水素原子を含む。いくつかの実施態様では、化合物は２以上の重水素原子を含む。いくつかの実施態様では、化合物は、１～２、１～３、１～４、１～５、または１～６の重水素原子を含む。いくつかの実施態様では、化合物におけるすべての水素原子を重水素原子に置き換える、または置換することができる。

【０２５７】

有機化合物中に同位体を含めるための合成法は、当該技術分野で既知である（Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ Ｌａｂｅｌｉｎｇ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｂｙ Ａｌａｎ Ｆ．Ｔｈｏｍａｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，Ａｐｐｌｅｔｏｎ－Ｃｅｎｔｕｒｙ－Ｃｒｏｆｔｓ，１９７１、Ｔｈｅ Ｒｅｎａｉｓｓａｎｃｅ ｏｆ Ｈ／Ｄ Ｅｘｃｈａｎｇｅ ｂｙ Ｊｅｎｓ Ａｔｚｒｏｄｔ，Ｖｏｌｋｅｒ Ｄｅｒｄａｕ，Ｔｈｏｒｓｔｅｎ Ｆｅｙ ａｎｄ Ｊｏｃｈｅｎ Ｚｉｍｍｅｒｍａｎｎ，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００７，７７４４－７７６５、Ｔｈｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｉｓｏｔｏｐｉｃ Ｌａｂｅｌｌｉｎｇ ｂｙ Ｊａｍｅｓ Ｒ．Ｈａｎｓｏｎ，Ｒｏｙａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１１）。同位体標識化合物は、ＮＭＲ分光法、代謝実験、及び／またはアッセイのような種々の試験で使用することができる。

【０２５８】

重水素などより重い同位体への置換は、代謝安定性がより高まることに由来するある特定の治療上の利点、例えば、生体内半減期の延長または投薬必要量の減少など、をもたらすことができ、したがって、場合によっては、好ましくなり得る（例えば、Ａ．Ｋｅｒｅｋｅｓ ｅｔ．ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１１，５４，２０１－２１０；Ｒ．Ｘｕ ｅｔ．ａｌ．Ｊ．Ｌａｂｅｌ Ｃｏｍｐｄ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．２０１５，５８，３０８－３１２を参照のこと）。特に、１以上の代謝部位での置換は、１以上の治療上の利点をもたらしてもよい。

【０２５９】

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特定の用途に依存するであろう。例えば、試験管内のアデノシン受容体の標識及び競合アッセイについては、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{82}Ｂｒ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、または^{35}Ｓを組み込む化合物が有用であり得る。放射性画像化用途については、^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{125}Ｉ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{131}Ｉ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、または^{77}Ｂｒが有用であり得る。

【０２６０】

「放射性標識」または「標識化合物」は少なくとも１つの放射性核種を組み込んだ化合物であることが理解される。いくつかの実施態様では、放射性核種は^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{35}Ｓ、及び^{82}Ｂｒから選択される。

【０２６１】

本開示はさらに、放射性同位体を本開示の化合物に組み込むための合成方法を含むこと

ができる。有機化合物に放射性同位体を組み込むための合成方法は、当該技術分野で周知であり、当業者は、本開示の化合物に適用可能な方法を容易に認識するであろう。

【０２６２】

本発明の標識化合物をスクリーニングアッセイで使用して、化合物を特定し、及び／または評価することができる。例えば、標識されている新しく合成または特定された化合物（すなわち、試験化合物）は、ＫＲＡＳとの接触時のその濃度変化を、標識の追跡を介してモニターすることによって、ＫＲＡＳタンパク質と結合するその能力について評価され得る。例えば、（標識された）試験化合物は、ＫＲＡＳタンパク質（すなわち、標準化合物）に結合することが知られている別の化合物の結合を低減するその能力について評価され得る。したがって、ＫＲＡＳタンパク質への結合に関して標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と直接相関している。逆に、他のいくつかのスクリーニングアッセイでは、標準化合物が標識され、試験化合物は標識されない。したがって、標識された標準化合物の濃度は、標準化合物及び試験化合物の間の競合を評価するためにモニタリングされ、したがって試験化合物の相対的結合親和性が確認される。

【０２６３】

キット

本開示はまた、例えば、がんまたは感染症のような、ＫＲＡＳの活性と関連する疾患または障害の治療または予防に有用な医薬キットも含み、これには、治療有効量の式Ｉ、ＩＩの、またはその実施態様のいずれかの化合物を含む医薬組成物を含有する１以上の容器が含まれる。当業者らには容易に明らかであるように、そのようなキットはさらに、種々の従来の医薬キットの構成要素のうちの１以上、例えば、１以上の医薬的に許容される担体を含む容器、追加の容器などを含むことができる。投与されるべき構成成分の量を示すインサートまたはラベルのいずれかとしての説明書、投与のためのガイドライン、及び／または構成成分を混合するためのガイドラインもキットに含まれ得る。

【０２６４】

本発明は、特定の実施例によってさらに詳細に説明されるであろう。以下の実施例は例示の目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定するようには意図されない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、種々の重要でないパラメータを容易に認識するであろう。実施例の化合物は、本明細書に記載されている少なくとも１つのアッセイに従ってＫＲＡＳの活性を阻害することが判明している。

【実施例】

【０２６５】

本発明の化合物の実験手順を以下に提供する。調製された化合物の一部の分取ＬＣ－ＭＳ精製をＷａｔｅｒｓの質量対象分別システムで実施した。これらのシステムを操作するための基本的な機器のセットアップ、プロトコール、及び制御ソフトウェアは文献に詳細に説明されている。例えば、“Ｔｗｏ－Ｐｕｍｐ Ａｔ Ｃｏｌｕｍｎ Ｄｉｌｕｔｉｏｎ Ｃｏｎｆｉｇｕｒａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ ＬＣ－ＭＳ”，Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｊ．Ｃｏｍｂｉ．Ｃｈｅｍ．，４，２９５（２００２）；“Ｏｐｔｉｍｉｚｉｎｇ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ ＬＣ－ＭＳ Ｃｏｎｆｉｇｕｒａｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｐａｒａｌｌｅｌ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ”，Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｒ．Ｓｐａｒｋｓ，Ｊ．Ｄｏｕｇｈｔｙ，Ｇ．Ｅｖｅｒｌｏｆ，Ｔ．Ｈａｑｕｅ，Ａ．Ｃｏｍｂｓ，Ｊ．Ｃｏｍｂｉ．Ｃｈｅｍ．，５，６７０（２００３）；及び“Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ ＬＣ－ＭＳ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｉｍｐｒｏｖｅｄ Ｃｏｍｐｏｕｎｄ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｍｅｔｈｏｄ Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ”，Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｂ．Ｇｌａｓｓ，Ｒ．Ｓｐａｒｋｓ，Ａ．Ｃｏｍｂｓ，Ｊ．Ｃｏｍｂｉ．Ｃｈｅｍ．，６，８７４－８８３（２００４）を参照のこと。分離した化合物を通常、純度分析のために分析液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣＭＳ）に供した。

【０２６６】

分離した化合物を通常、以下の条件下：機器；Ａｇｉｌｅｎｔ １１００シリーズ、ＬＣ／ＭＳＤ、カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ（商標）C_{18}、５μｍ粒径、２．

１×５．０ｍｍ、緩衝液：移動相Ａ：０．０２５％ＴＦＡ水溶液及び移動相Ｂ：アセトニトリル；３分間でＢの勾配２％～８０％（流速２．０ｍＬ／分）での純度分析のための分析液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣＭＳ）に供した。

【０２６７】

また、実施例に示されるＭＳ検出器を有する逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）またはフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）により、調製された化合物のいくつかを分取規模で分離した。典型的な分取逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）カラム条件は次のとおりである：

【０２６８】

ｐＨ＝２での精製：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ（商標）$Ｃ_{18}$、粒径５μｍ、１９×１００ｍｍカラム、移動相Ａ：０．１％のＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）水溶液及び移動相Ｂ：アセトニトリルで溶出させ、流速は３０ｍＬ／分であり、文献に記載されている化合物固有の方法最適化プロトコールを使用して、分離勾配を各化合物について最適化した［“Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ　ＬＣＭＳ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｉｍｐｒｏｖｅｄ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ”，Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｂ．Ｇｌａｓｓ，Ｒ．Ｓｐａｒｋｓ，Ａ．Ｃｏｍｂｓ，Ｊ．Ｃｏｍｂ．Ｃｈｅｍ．，６，８７４－８８３（２００４）を参照のこと］。通常、３０×１００ｍｍカラムで使用される流速は６０ｍＬ／分であった。

【０２６９】

ｐＨ＝１０での精製：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　$Ｃ_{18}$、粒径５μｍ、１９×１００ｍｍカラム、移動相Ａ：０．１５％の$ＮＨ_{4}ＯＨ$水溶液及び移動相Ｂ：アセトニトリルで溶出させ；流速は３０ｍＬ／分であり、文献に記載されている化合物固有の方法最適化プロトコールを使用して、分離勾配を各化合物について最適化した［“Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ　ＬＣＭＳ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｉｍｐｒｏｖｅｄ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ”，Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｂ．Ｇｌａｓｓ，Ｒ．Ｓｐａｒｋｓ，Ａ．Ｃｏｍｂｓ，Ｊ．Ｃｏｍｂ．Ｃｈｅｍ．，６，８７４－８８３（２００４）を参照のこと］。通常、３０×１００ｍｍカラムで使用される流速は６０ｍＬ／分であった。

【０２７０】

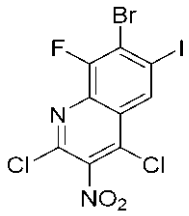
以下の略語を本明細書で使用することができる：ＡｃＯＨ（酢酸）；$Ａｃ_{2}Ｏ$（無水酢酸）；ａｑ．（水性）；ａｔｍ．（雰囲気（複数可））；Ｂｏｃ（ｔ－ブトキシカルボニル）；ＢＯＰ（（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩）；ｂｒ（広域）；Ｃｂｚ（カルボキシベンジル）；ｃａｌｃ．（計算値）；ｄ（二重線）；ｄｄ（二重線の二重線）；ＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン）；ＤＣＭ（ジクロロメタン）；ＤＩＡＤ（Ｎ，Ｎ’－アジドジカルボン酸ジイソプロピル）；ＤＩＥＡ（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン）；ＤＩＰＥＡ（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン）；ＤＩＢＡＬ（ジイソブチルアルミニウム水素化物）；ＤＭＦ（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）；Ｅｔ（エチル）；ＥｔＯＡｃ（酢酸エチル）；ＦＣＣ（フラッシュカラムクロマトグラフィー）；ｇ（グラム（複数可））；ｈ（時間（複数可））；ＨＡＴＵ（Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート）；ＨＣｌ（塩酸）；ＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー）；Ｈｚ（ヘルツ）；Ｊ（カップリング定数）；ＬＣＭＳ（液体クロマトグラフィー－質量分析）；ＬＤＡ（リチウムジイソプロピルアミド）；ｍ（多重線）；Ｍ（モル）；ｍＣＰＢＡ（３－クロロペルオキシ安息香酸）；ＭＳ（質量分析）；Ｍｅ（メチル）；ＭｅＣＮ（アセトニトリル）；ＭｅＯＨ（メタノール）；ｍｇ（ミリグラム（複数可））；ｍｉｎ（分（複数可））；ｍＬ（ミリリットル（複数可））；ｍｍｏｌ（ミリモル（複数可））；Ｎ（規定）；ＮＣＳ（Ｎ－クロロスクシンイミド）；$ＮＥｔ_{3}$（トリエチルアミン）；ｎＭ（ナノモル）；ＮＭＰ（Ｎ－メチルピロリジノン）；ＮＭＲ（核磁気共鳴分光法）；ＯＴｆ（トリフルオロメタンスルホン酸）；Ｐｈ（フェニル）；ｐＭ（ピコモル）；ＰＰＴ（沈殿物）；

ＲＰ－ＨＰＬＣ（逆相高速液体クロマトグラフィー）；ｒ．ｔ．（室温）、ｓ（一重線）；ｔ（三重線または三次）；ＴＢＳ（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）；ｔｅｒｔ（三級）；ｔｔ（三重線の三重線）；ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）；ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）；μｇ（マイクログラム（複数可））；μＬ（マイクロリットル（複数可））；μＭ（マイクロモル）；ｗｔ％（重量％）。ブラインは飽和塩化ナトリウム水溶液である。ｉｎ　ｖａｃｕｏは真空下である。

【０２７１】

中間体１．７－ブロモ－２，４－ジクロロ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン

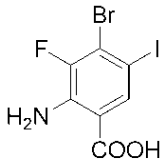
【化５４】



【０２７２】

工程1.２－アミノ－４－ブロモ－３－フルオロ－５－ヨード安息香酸

【化５５】

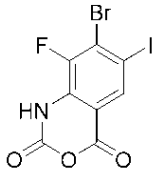


２－アミノ－４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（１０．０ｇ、４２．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液にＮＩＳ（９．６１ｇ，４２．７ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応物を８０℃で６時間撹拌した。この混合物を氷水で冷却し、次いで水（１５０ｍＬ）を加え、２０分間撹拌し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、固形物として所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_7H_5BrFINO_2$ に対する計算値３５９．９；実測値３５９．８。

【０２７３】

工程２．７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２，４（１Ｈ）－ジオン

【化５６】



２－アミノ－４－ブロモ－３－フルオロ－５－ヨード安息香酸（８．４ｇ，２３．３４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）溶液にトリホスゲン（６．３４ｇ，２１．３７ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、固形物が沈殿するまで氷を加えた。次いで、混合物を水で完全に希釈し（最終容量約４００ｍＬ）、濾過により固形物を回収し、次いで風乾した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程

に使用した。

【０２７４】

工程３．７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン－２，４－ジオール

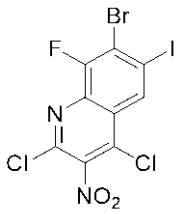
【化５７】

２－ニトロ酢酸エチル（４．６２ｇ，１７．３６ｍｍｏｌ）のトルエン（１０．０ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（６．０６ｍｌ，３４．７ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌した。次いで７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２，４（１Ｈ）－ジオン（６．７ｇ，１７．３６ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、反応物を９５℃で３時間撹拌した。反応物を氷水で冷却し、次いで１ＮのＨＣｌ（４０ｍＬ）を加えた。固体の沈殿物を濾過によって回収し、次いで少量の酢酸エチルで洗浄して、黄色固形物（６ｇ、８１％）として所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_9H_4BrFIN_2O_4$ に対する計算値４２８．８；実測値４２８．８。

【０２７５】

工程４．７－ブロモ－２，４－ジクロロ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン

【化５８】

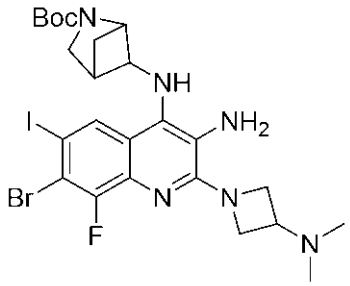


$POCl_3$（４．９ｍＬ，５２．６ｍｍｏｌ）中の７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン－２，４－ジオール（４．５１ｇ，１０．５１ｍｍｏｌ）にＤＩＰＥＡ（３．６７ｍＬ，２１．０３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を１０５℃で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、次いでトルエンと３回共沸させて粗製物質を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０２７６】

中間体２．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

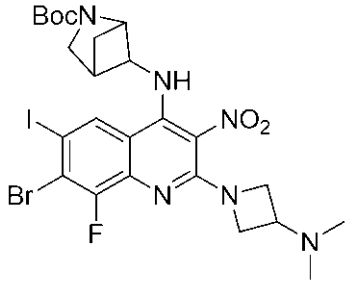
【化５９】



【０２７７】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６０】



７－ブロモ－２，４－ジクロロ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン（１．５３ｇ，３．２８ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１６．４ｍｌ）中の混合物に、（ｅｎｄｏ）－５－アミノ－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６５１ｍｇ，３．２８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２．８７ｍＬ，１６．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を５５℃で４時間撹拌した。次にジヒドロ塩化Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－３－アミン（７３９ｍｇ，４．２７ｍｍｏｌ）を加えた。５５℃でさらに４時間加熱した後、混合物を濃縮乾固し、さらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{24}H_{30}BrFIN_6O_4$ に対する計算値６９１．１；実測値６９１．２．

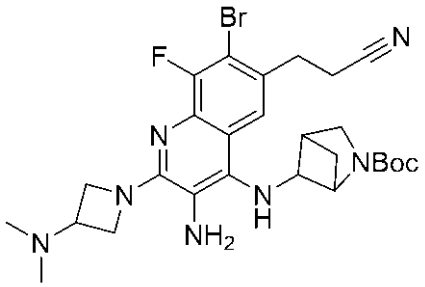
【０２７８】

工程２．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

水（２．５ｍＬ）中のヒドロ亜硫酸ナトリウム（２．８６ｇ，１６．４ｍｍｏｌ）を、上記粗製混合物とＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の３０％水酸化アンモニウム水溶液（４．２６ｍＬ，３２．８ｍｍｏｌ）との溶液に０℃で加えた。１０分後、水（３０ｍＬ）を反応混合物に加え、続いてジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～１０％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た（１．９ｇ、８８％収率）。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{24}H_{32}BrFIN_6O_2$ に対する計算値６６１．１；実測値６６１．２

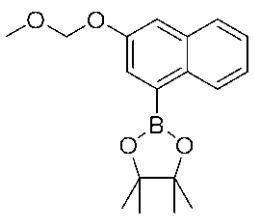
【０２７９】

中間体３．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化６１】

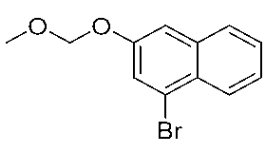


１０ドラムバイアルにて、ＤＭＦ（３．５ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）－アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２，１．１７ｇ，１．７６ｍｍｏｌ）、アクリロニトリル（４６８ｍｇ，８．８２ｍｍｏｌ）及びギ酸テトラメチルアンモニウム水溶液（２５％，１．２４ｍＬ，２．６５ｍｍｏｌ）にＤＩＰＥＡ（６１６μＬ，３．５３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２０４ｍｇ，０．１７６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で２時間加熱し、次いで濃縮乾固し、シリカゲルカラムに加え、０％～５％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８２ｍｇ、７０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{36}$ＢｒＦＮ$_7$Ｏ$_2$に対する計算値５８８．２／５９０．２；実測値５８８．２／５９０．２．

【０２８０】
中間体４．２－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン
【化６２】



【０２８１】
工程1.１－ブロモ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン
【化６３】



４－ブロモナフタレン－２－オール（１．５７ｇ，７．０４ｍｍｏｌ）の試料をＤＣＭ（１４ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。溶液をＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．４ｍＬ，７．８ｍｍｏｌ）及びクロロメチルメチルエーテル（０．６ｍＬ，７．８ｍｍｏｌ）で処理した。２０分後、ＬＣＭＳは所望の生成物への完全な変換を示した。その反応を飽和NH_4Cl水溶液で止め、ＤＣＭで希釈した。層を分離させ、水性層を追加のＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をヘキサン中５０％ＤＣＭに溶解し、シリカプラグを通して濾過した。濾液を真空にて濃縮し、１－ブロモ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン（１．７６ｇ，６．５９ｍｍｏｌ，９４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－ＭｅＯＨ）$^+$：ｍ／ｚ$C_{11}H_8BrO_4$に対する計算値２３５．０，２３７．０；実測値：２３５．０，２３７．０。

【０２８２】

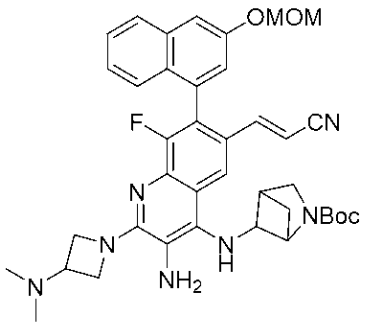
工程２．２－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

１－ブロモ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレンの試料（１．７６ｇ，６．５９ｍｍｏｌ）をジオキサン（１９ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。溶液を酢酸カリウム（１．９ｇ，１９．８ｍｍｏｌ）及びビス（ピナコラト）ジボロン（２．５ｇ，９．９ｍｍｏｌ）で処理した。最後に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ＤＣＭ錯体（０．２７０ｇ，０．３２９ｍｍｏｌ）を溶液に加え、次いで１００℃で撹拌した。１６時間後、ＬＣＭＳは生成物への完全な変換を示した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、濾過して固形物を除き、真空にて濃縮した。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、２－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．７４ｇ，５．５３ｍｍｏｌ，８４％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－ＭｅＯＨ）$^+$：ｍ／ｚ$C_{17}H_{20}BO_3$に対する計算値２８３．２；実測値：２８３．１。

【０２８３】

中間体５．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（（Ｅ）－２－シアノビニル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６４】



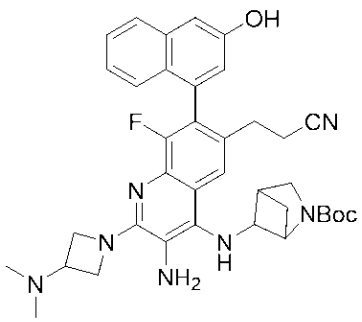
１０ドラムバイアルにて、（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２、１．５９ｇ，２．４０ｍｍｏｌ）、アクリロニトリル（２３０ｍｇ，４．３３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６７０μＬ，４．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２ｍＬ）溶液に$PdOAc_2$（５４．０ｍｇ，０．２４０ｍｍｏｌ）及びトリ－ｏ－トリルホスフィン（１４６ｍｇ，０．４８１ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を８０℃で２時間加熱した。次いで、反応物を水（１０ｍＬ）及びジオキサン（１０ｍＬ）で希

釈した。（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）ボロン酸（中間体４、１．１２ｇ，４．８１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２７８ｍｇ，０．２４０ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（５１０ｍｇ，４．８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１０５℃で１５時間加熱した。次いでH_2O（５０ｍＬ）を反応混合物に加え、続いてジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～１０％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、黄色の固形物として（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（（Ｅ）－２－シアノビニル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２５ｇ，７５％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ$C_{39}H_{45}FN_7O_4$に対する計算値６９４．４；実測値６９４．３。

【０２８４】

中間体６．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６５】

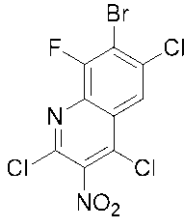


（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体３、１０３８ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）及びジオキサン（４ｍＬ）溶液に、（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ボロン酸（７６３ｍｇ，４．０６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２０４ｍｇ，０．１７６ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（３７４ｍｇ，３．５３ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を１００℃に４時間加熱した。H_2O（５ｍＬ）を反応混合物に加え、次いでジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、次いで合わせた有機層をH_2O（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～５％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．９３ｇ，８１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ$C_{37}H_{43}FN_7O_3$に対する計算値６５２．３；実測値６５２．３．

【０２８５】

中間体７．７－ブロモ－２，４，６－トリフルオロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン

【化６６】

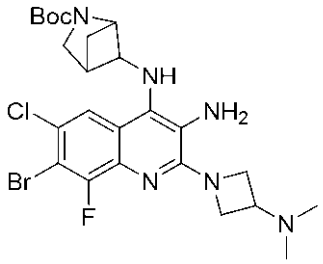


この化合物を、中間体１について記載した手順に従って、工程１にてＮＩＳをＮＣＳに置き換えて、調製した。

【０２８６】

中間体８．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６７】

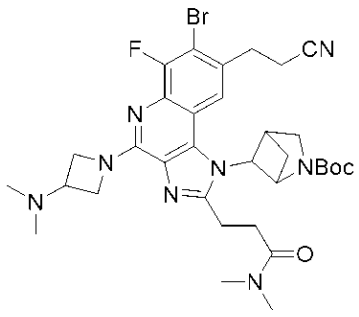


この化合物を、工程１にて７－ブロモ－２，４－ジクロロ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリンを７－ブロモ－２，４，６－トリクロロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン（中間体７）で置き換えて、中間体２について記載されたた手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{24}H_{32}BrClFN_6O_2$ に対する計算値５６９．１；実測値５６９．２。

【０２８７】

中間体９．５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－ｅｎｄｏ－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６８】

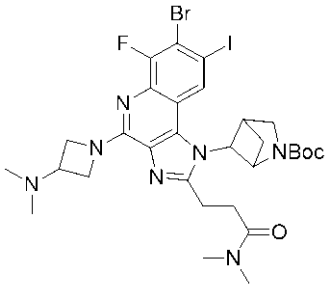


【０２８８】

工程1.５－（７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－ヨード－１Ｈ

－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－ｅｎｄｏ－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化６９】



５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－ｅｎｄｏ－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２、３．００ｇ，４．５４ｍｍｏｌ，１．０当量．）とＮ，Ｎ－ジメチル－４－オキソブタンアミド（０．６１５ｇ，４．７６ｍｍｏｌ，１．０５当量）のエタノール（９．１ｍｌ）溶液を８５℃で密閉バイアルにて空気中で３時間加熱した。バイアルを２２℃に冷却し、ｎ－ブタノール（９ｍＬ）を加え、バイアルキャップを外し、混合物を６５℃で一晩激しく撹拌した（空気にさらして）。翌日、ＬＣＭＳは所望の生成物への完全な変換を明らかにした。揮発物を真空で除去し、生成物をさらに精製することなく使用した（定量収率想定）。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{30}H_{39}BrFIN_7O_3$ に対する計算値７７０．１；実測値：７７０．１。

【０２８９】

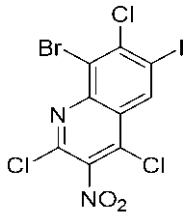
工程２．５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－ｅｎｄｏ－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

パートＡ：４０ｍＬバイアルにて、５－（７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－ヨード－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－ｅｎｄｏ－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．５０ｇ，４．５４ｍｍｏｌ）とビス（トリ－ｏ－トリルホスフィン）パラジウム（０）（０．３２５ｇ，０．４５４ｍｍｏｌ）とをＤＭＦ（１５ｍｌ）に溶解した。反応混合物にトリエチルアミン（１．２６６ｍｌ，９．０９ｍｍｏｌ）及びアクリロニトリル（０．５９８ｍｌ，９．０９ｍｍｏｌ）を一気に加えた。ヘッドスペースを窒素でパージし、バイアルに蓋をし、８０℃で１時間撹拌した。この時点で、ＬＣＭＳは反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、急速に撹拌する氷水に注ぎ、黄色の固形物を沈殿させた。固形物を濾過し、フィルター上で７２時間乾燥させた。フィルターケーキを、さらに精製することなく以下の反応に使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{33}H_{41}BrFN_8O_3$ に対する計算値６９５．２；実測値：６９５．３。

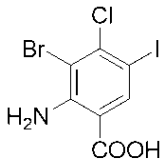
【０２９０】

パートＢ：パートＡからのフィルターケーキをＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。トリエチルホウ水素化リチウム（８．２ｍＬ，ＴＨＦ中１Ｍ，１．８１当量）を３０分間かけて４回に分けて加え、各添加後にＬＣＭＳをモニターした。水を反応混合物（２０ｍＬ）に徐々に加え、混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$ 上で乾燥させ、揮発物を真空にて除去した。残留物を高真空下で一晩乾燥させ、もろい茶／橙の固形物を得、それをさらに精製することなく次の工程に使用した（３．２４ｇ、定量）。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{33}H_{43}BrFN_8O_3$ に対する計算値６９７．３

；実測値：６９７．４。
【０２９１】
中間体１０．８－ブロモ－２，４，７－トリクロロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン
【化７０】

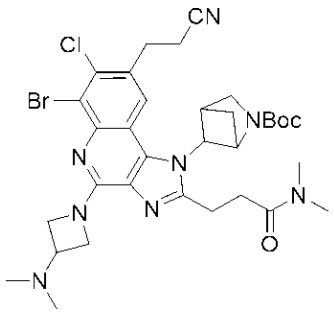


【０２９２】
工程1.２－アミノ－３－ブロモ－４－クロロ－５－ヨード安息香酸
【化７１】

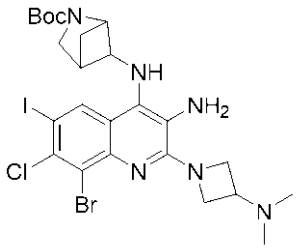


２－アミノ－４－クロロ安息香酸（１０．０ｇ，５８．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１９４ｍＬ）溶液にＮＩＳ（１４．４ｇ，６４．１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を７０℃で１６時間撹拌し、室温に冷却した後、ＮＢＳ（１１．４ｇ，６４．１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を７０℃で一晩撹拌した。この混合物を氷水で冷却し、次いで水（１５０ｍＬ）を加え、２０分間撹拌し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、所望の生成物を固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_7H_5BrClINO_2$ に対する計算値３７５．８；実測値３７５．８。
【０２９３】
工程２．８－ブロモ－２，４，７－トリクロロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン
中間体１について記載した手順に従って、２－アミノ－４－ブロモ－３－フルオロ－５－ヨード安息香酸を、工程２にて２－アミノ－３－ブロモ－４－クロロ－５－ヨード安息香酸で置き換えて、この化合物を調製した。
【０２９４】
中間体１１．（ｅｎｄｏ）－５－（６－ブロモ－７－クロロ－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

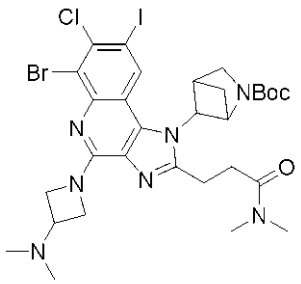
【化７２】



【０２９５】
工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－８－ブロモ－７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化７３】



中間体２について記載された手順に従って、工程１にて７－ブロモ－２，４－ジクロロ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリンを８－ブロモ－２，４，７－トリクロロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン（中間体１０）で置き換えて、この化合物を調製した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{24}H_{32}BrClIN_6O_2$ に対する計算値６７７．１；実測値６７７．１。
【０２９６】
工程２．（ｅｎｄｏ）－５－（６－ブロモ－７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－ヨード－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化７４】



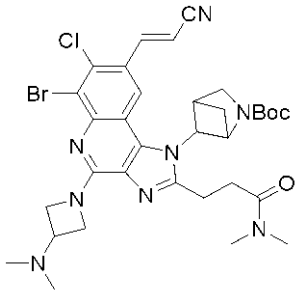
（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－８－ブロモ－７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８０ｍｇ，１．

１５１ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジメチル－４－オキソブタンアミド（１７８ｍｇ，１．３８ｍｍｏｌ）とのＥｔＯＨ（３．８４ｍＬ）／ＡｃＯＨ（０．７６７ｍＬ）における混合物を８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０～２０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{30}H_{39}BrClIN_7O_3$ に対する計算値７８６．１；実測値７８６．２。

【０２９７】

工程３．（ｅｎｄｏ）－５－（６－ブロモ－７－クロロ－８－（２－シアノビニル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化７５】



ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{30}H_{39}BrClIN_7O_3$ に対する計算値７８６．１；実測値７８６．２。

【０２９７】

工程３．（ｅｎｄｏ）－５－（６－ブロモ－７－クロロ－８－（２－シアノビニル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化７５】

４０ｍＬバイアルにて、（ｅｎｄｏ）－５－（６－ブロモ－７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－ヨード－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５８ｇ，２．０１ｍｍｏｌ）とＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．０４５ｇ，０．２０１ｍｍｏｌ）とトリ－ｏ－トリルホスフィン（０．１２２ｇ，０．４０２ｍｍｏｌ）とをＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解した。反応混合物にＴＥＡ（５６０μＬ，４．０２ｍｍｏｌ）及びアクリロニトリル（２６４μＬ，４．０２ｍｍｏｌ）を一気に加えた。ヘッドスペースを窒素でパージし、バイアルに蓋をし、８０℃で２時間撹拌した。この時点で、ＬＣＭＳは完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、その後ＤＣＭを加えた。混合物をＤＣＭで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ＝ $C_{33}H_{41}BrClN_8O_3$ に対する計算値７１１．２；実測値７１１．３。

【０２９８】

工程４．（ｅｎｄｏ）－５－（６－ブロモ－７－クロロ－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

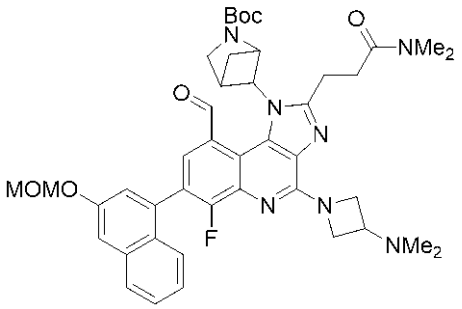
（ｅｎｄｏ）－５－（６－ブロモ－７－クロロ－８－（２－シアノビニル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８００ｍｇ，１．１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．６０ｍＬ）溶液に０℃にてＳｕｐｅｒ－Ｈｙｄｒｉｄｅ（ＴＨＦ中で１Ｍ）（１．７０ｍＬ，１．７０ｍｍｏｌ）を一滴ずつ加えた。得られた混合物を０℃にて５分間撹拌した。必要に応じて追加のＳｕｐｅｒ－Ｈｙｄｒｉｄｅを加え、反応を完了まで（水素化物添加の約５分後）ＬＣＭＳによってモニターした。得られた混合物の反応を水で止め、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、減圧下で濃縮した

。フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ Ｃ$_{33}$Ｈ$_{43}$ＢｒＣｌＮ$_8$Ｏ$_3$に対する計算値７１３．２；実測値７１３．３．

【０２９９】

中間体１２．（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－９－ホルミル－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

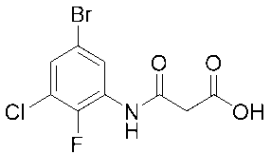
【化７６】



【０３００】

工程1.３－（（５－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロフェニル）アミノ）－３－オキソプロパン酸

【化７７】

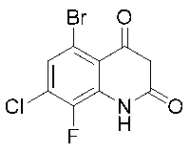


塩化エチルマロニル（９．４１ｇ，６２．５ｍｍｏｌ）を、５－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロアニリン（１１．２ｇ，５０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）溶液及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１００ｍＬ）に０℃にて一滴ずつ加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空にて濃縮した。粗製物質をＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、２ＮのＬｉＯＨ（５０ｍＬ）溶液を加え、続いてＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を加えた。混合物を常温で２時間激しく撹拌した。反応混合物を１ＮのＨＣｌで酸性化し、次いでＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物（１４．５ｇ，９３％収率）を得、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０３０１】

工程２．５－ブロモ－７－クロロ－８－フルオロキノリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

【化７８】

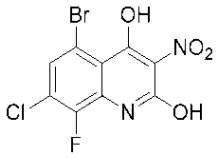


メタンスルホン酸無水物（１６．３ｇ，９３ｍｍｏｌ）を３－（（５－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロフェニル）アミノ）－３－オキソプロパン酸（１４．５ｇ，４６．７ｍｍｏｌ）のＥａｔｏｎ試薬（メタンスルホン酸中の１０重量％五酸化リン溶液、１００ｍＬ）溶液に加え、得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。完了の際、反応溶液を冷水に注ぎ、沈殿物を濾過によって回収し、風乾して粗生成物（１３．４ｇ、９８％収率）を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０３０２】

工程３．５－ブロモ－７－クロロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン－２，４－ジオール

【化７９】

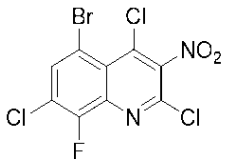


５－ブロモ－７－クロロ－８－フルオロキノリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１３．４ｇ，４５．８ｍｍｏｌ）の酢酸（１００ｍＬ）溶液に硝酸（９２重量％、３．９ｍＬ，８０ｍｍｏｌ）を一滴ずつ加え、ＬＣＭＳをモニターしながら混合物を常温で撹拌した。完了の際、撹拌しながら反応溶液を冷水に注ぎ、沈殿物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄し、風乾して粗生成物（１３．８ｇ、８９％収率）を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０３０３】

工程４．５－ブロモ－２，４，７－トリクロロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン

【化８０】

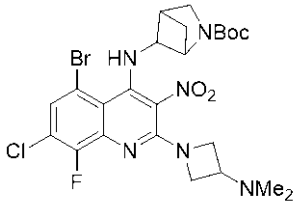


５－ブロモ－７－クロロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン－２，４－ジオール（１．０ｇ，２．９６ｍｍｏｌ）とＰＯＣｌ$_3$（２．２ｍＬ，２３．７ｍｍｏｌ）とのトルエン（８ｍＬ）溶液にＤＩＰＥＡ（２．０７０ｍｌ，１１．８５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、次いでトルエンと３回共沸させて過剰のＰＯＣｌ$_3$を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中０～４０％ＤＣＭ）によって精製して生成物（３７７ｍｇ，３４％収率）を得た。

【０３０４】

工程５．（ｅｎｄｏ）－５－（（５－ブロモ－７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化８１】

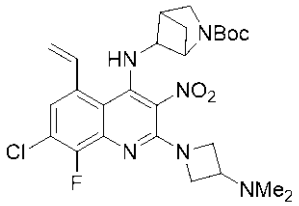


ＤＣＭ（５ｍＬ）中の５－ブロモ－２，４，７－トリクロロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン（２５０ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）の混合物に、（ｅｎｄｏ）－５－アミノ－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３２ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．５８ｍＬ，３．３４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を８０℃で３０分間撹拌した。反応物を室温に冷却し、ジヒドロ塩化Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－３－アミン（１７３ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）を加えた。８０℃でさらに１時間撹拌した後、反応混合物を真空にて濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{24}H_{30}BrClFN_6O_4$ に対する計算値５９９．１；実測値５９９．１。

【０３０５】

工程６．（ｅｎｄｏ）－５－（（７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－３－ニトロ－５－ビニルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化８２】

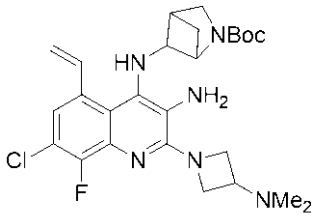


（ｅｎｄｏ）－５－（（５－ブロモ－７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．４５ｇ，０．７５ｍｍｏｌ）と、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．４６ｇ，３．０ｍｍｏｌ）と、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2 付加体（６１ｍｇ，７５μｍｏｌ）と、K_3PO_4（０．３２ｇ，１．５ｍｍｏｌ）とのジオキサン（５ｍｌ）及び水（１ｍｌ）溶液を１００℃で５時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空にて濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、生成物（３３８ｍｇ、８２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{26}H_{33}ClFN_6O_4$ に対する計算値５４７．２；実測値５４７．２。

【０３０６】

工程７．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－５－ビニルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化８３】

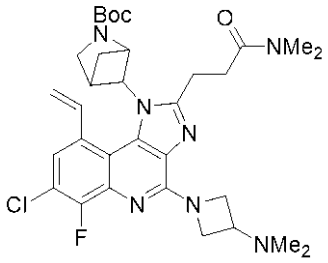


（ｅｎｄｏ）－５－（（７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－３－ニトロ－５－ビニルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３３８ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）と３０％水酸化アンモニウム水溶液（０．８ｍＬ，６．１８ｍｍｏｌ）のｍｅＯＨ（５ｍＬ）溶液にヒドロ亜硫酸ナトリウム（３８２ｍｇ，１．８５ｍｍｏｌ）水（１ｍＬ）溶液を室温で加えた。１０分後、反応物を水で希釈し、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０３０７】

工程８．（ｅｎｄｏ）－５－（７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－９－ビニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化８４】

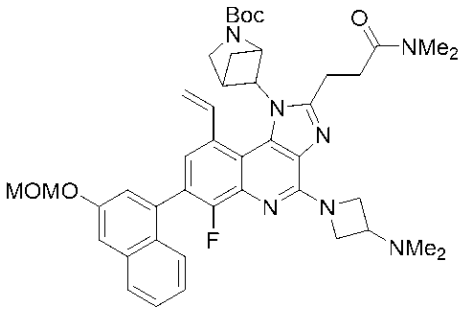


５－（（３－アミノ－７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－５－ビニルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２６ｇ，０．５ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジメチル－４－オキソブタンアミド（０．１９３ｇ，１．５ｍｍｏｌ）とのｉ－ＰｒＯＨ（４ｍＬ）溶液を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製し、生成物（１５６ｍｇ、５０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ$C_{32}H_{42}ClFN_7O_3$に対する計算値６２６．３；実測値６２６．３．

【０３０８】

工程９．（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－９－ビニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化８５】

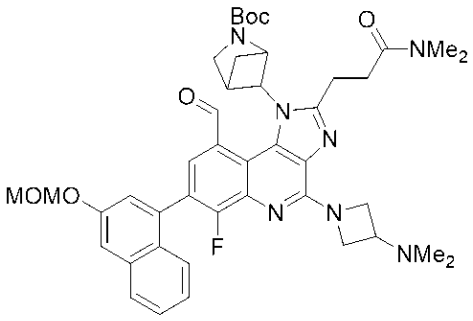


５－（７－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－９－ビニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）と、２－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１００ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）と、Ｘｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１２．５７ｍｇ，０．０１６ｍｍｏｌ）と、K_3PO_4（１０２ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）とのジオキサン（１．６ｍｌ）及び水（０．４ｍｌ）における混合物を、ＬＣＭＳをモニターしながら１００℃にて５時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空にて濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ）によって精製し、生成物（８７ｍｇ、７０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{44}H_{53}FN_7O_5$ に対する計算値７７８．４；実測値７７８．４。

【０３０９】

工程１０．（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－９－ホルミル－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化８６】



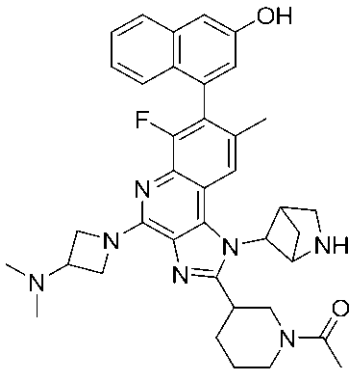
１０ドラムバイアルにて、ＴＨＦ（１．０ｍＬ）及び水（１０．０ｍｌ）における（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－９－ビニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）と過ヨウ素酸ナトリウム（７０．６ｍｇ，０．３３ｍｍｏｌ）とに０．４％四酸化オスミウム水溶液（３５μＬ，５．５μｍｏｌ）を加えた。こ

の反応混合物を３時間撹拌した。反応物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空にて濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）で精製し、中間体１２（７０ｍｇ、８２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{43}H_{51}FN_7O_6$に対する計算値７８０．４；実測値７８０．４。

【０３１０】

実施例１ａ、実施例１ｂ及び実施例１ｃ．１－（３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン

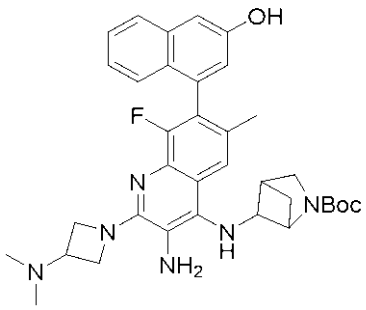
【化８７】



【０３１１】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－メチルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化８８】



１０ドラムバイアルにて、水（５ｍＬ）及びジオキサン（１０ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２：１．０７０ｇ，１．６１８ｍｍｏｌ）と、メチルボロン酸（０．１０７ｇ，１．７８０ｍｍｏｌ）と、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．１８７ｇ，０．１６２ｍｍｏｌ）と、炭酸ナトリウム（０．５１４ｇ，４．８５ｍｍｏｌ）とを加えた。この反応混合物を８０℃に５時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－オール（０．４３７ｇ，１．６２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃までさらに５時間加熱した。水（１０ｍＬ）を反応混合物に加え

、続いてジクロロメタン（１０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～１０％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－メチルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．９ｇ、９１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ$C_{35}H_{42}FN_6O_3$に対する計算値６１３．３；実測値６１３．２。

【０３１２】

工程２．１－（３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン

１トラムバイアルにて、エタノール（０．２ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－メチルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５ｍｇ，０．０２４ｍｍｏｌ）及び１－アセチルピペリジン－３－カルボアルデヒド（３．９０ｍｇ，０．０２４ｍｍｏｌ）を６０℃で１８時間撹拌し、次いで濃ＨＣｌ（０．５ｍＬ）を加えた。３０分後、混合物をアセトニトリル／水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。

実施例１ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ$C_{38}H_{43}FN_7O_2$に対する計算値６４８．３；実測値６４８．２。

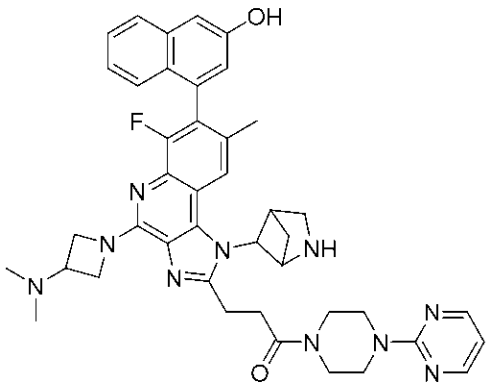
実施例１ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ$C_{38}H_{43}FN_7O_2$に対する計算値６４８．３；実測値６４８．２。

実施例１ｃジアステレオマー３：ピーク３：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ$C_{38}H_{43}FN_7O_2$に対する計算値６４８．３；実測値６４８．２。

【０３１３】

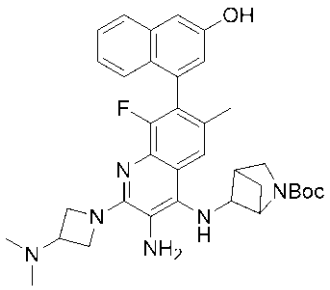
実施例２ａ及び実施例２ｂ：３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－１－（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン

【化８９】

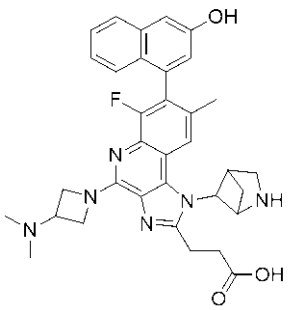


【０３１４】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－メチルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化９０】



１０ドラムバイアルにて、水（５ｍＬ）及びジオキサン（１０ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２：１．０７０ｇ，１．６１８ｍｍｏｌ）と、メチルボロン酸（０．１０７ｇ，１．７８０ｍｍｏｌ）と、Ｐｄ（Ｐｈ$_3$Ｐ）$_4$（０．１８７ｇ，０．１６２ｍｍｏｌ）と、炭酸ナトリウム（０．５１４ｇ，４．８５ｍｍｏｌ）とを加えた。この反応混合物を８０℃に５時間加熱した。室温に冷却した後、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－オール（０．４３７ｇ，１．６２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃までさらに５時間加熱した。水（１０ｍＬ）を反応混合物に加え、続いてジクロロメタン（１０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～１０％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－メチルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．９ｇ、９１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ Ｃ$_{35}$Ｈ$_{42}$ＦＮ$_6$Ｏ$_3$に対する計算値６１３．３；実測値６１３．２。
【０３１５】
工程２．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）プロパン酸
【化９１】



１０ドラムバイアルにて、エタノール（５．３ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－

アミノ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－メチルキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６５０ｍｇ，１．０６１ｍｍｏｌ）及び４－オキソブタン酸メチル（３７０ｍｇ，３．１８ｍｍｏｌ）を６０℃で１８時間撹拌した。水（０．５ｍＬ）中のＬｉＯＨ（２０３ｍｇ、８．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温でさらに１時間撹拌した。反応混合物をアセトニトリル／水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出するＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製し、所望の生成物３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）プロパン酸（２９０ｍｇ，３９．３％収率）をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{34}H_{36}FN_6O_3$ に対する計算値５９５．３；実測値５９５．２。

【０３１６】

工程３．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－１－（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン

１ドラムバイアルにて、ＤＣＭ（０．５０ｍＬ）中の３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）プロパン酸（７ｍｇ，１０．０７μｍｏｌ）と、２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジン（４ｍｇ，２０．１μｍｏｌ）と、ＤＩＰＥＡ（５．２８μｌ，０．０３０ｍｍｏｌ）とにＢＯＰ（５．７９ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を１時間撹拌した。次いで、濃ＨＣｌ（５０ｕＬ）を加えた。室温に冷却した後、混合物をアセトニトリル／水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製し、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。

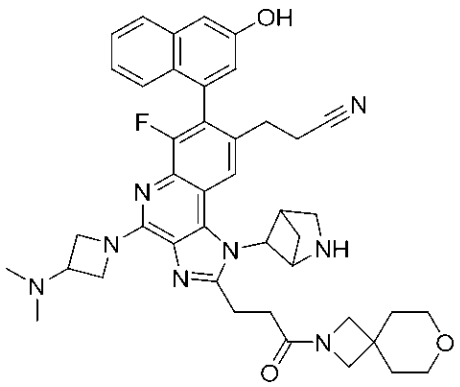
実施例２ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{42}H_{46}FN_{10}O_2$ に対する計算値７４１．４；実測値７４１．３。

実施例２ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{42}H_{46}FN_{10}O_2$ に対する計算値７４１．４；実測値７４１．３。

【０３１７】

実施例３ａ及び実施例３ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（３－オキソ－３－（７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）プロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

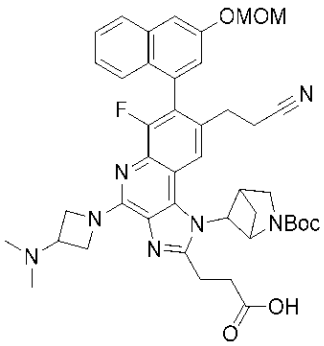
【化９２】



【０３１８】

工程1.３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）プロパン酸

【化９３】



パートＡ：１０ドラムバイアルにて、ＴＨＦ（１４ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（（Ｅ）－２－シアノビニル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体５，２．０ｇ，２．８８ｍｍｏｌ）にＬ－セレクトリド（５．７７ｍｌ，ＴＨＦ中で１Ｍ，５．７７ｍｍｏｌ）を０℃にて１時間、一滴ずつ加えた。次いでH_2O（３０ｍＬ）を反応混合物に加え、続いてジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をさらに精製することなくそのまま使用した。

【０３１９】

パートＢ：上記粗生成物のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、４－オキソブタン酸メチル（１．０ｇ，８．６５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。次いで、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（０．４１４ｇ、１７．３０ｍｍｏｌ）を加えた。さらに１時間後、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、次いで分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２、アセトニトリル／水＋ＴＦＡ）によって精製して、所望の生成物３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－

イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）プロパン酸（２７０ｍｇ、１２．０収率）をＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{43}H_{49}FN_7O_6$ に対する計算値７７８．４；実測値７７８．３

【０３２０】

工程２．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（３－オキソ－３－（７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）プロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

１ドラムバイアルにて、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）プロパン酸（１０ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）と７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン（３．２ｍｇ，０．０２６ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（６．７４μＬ，０．０３９ｍｍｏｌ）とにＢＯＰ（７．４ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を１時間撹拌した。次いで、濃ＨＣｌ（５０ｕＬ）を加えた。３０分後、混合物をアセトニトリル／水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。

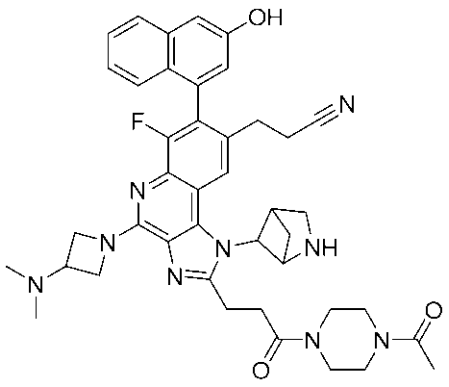
実施例３ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{43}H_{48}FN_8O_3$ に対する計算値７４３．４；実測値７４３．３

実施例３ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{43}H_{48}FN_8O_3$ に対する計算値７４３．４；実測値７４３．３

【０３２１】

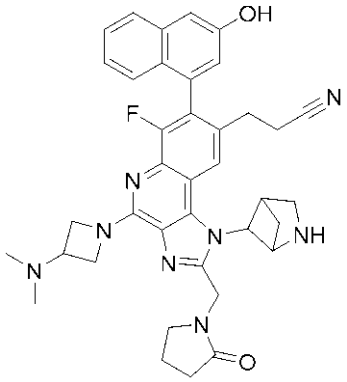
実施例４ａ及び実施例４ｂ．３－（２－（３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化９４】

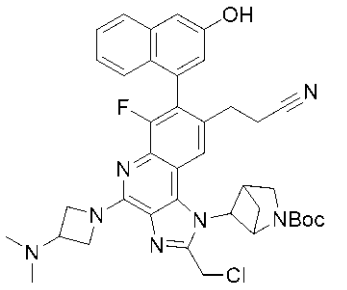


実施例３、工程２に記載されている手順に従って、７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナンを１－（ピペラジン－１－イル）エタン－１－オンで置き換えて、この化合物を調製した。生成物３－（２－（３－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イ

ル）プロパンニトリルはジアステレオマーのペアとして単離した。
実施例４ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ Ｃ$_{42}$Ｈ$_{47}$ＦＮ$_{9}$Ｏ$_{3}$に対する計算値７４４．４；実測値７４４．３
実施例４ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ Ｃ$_{42}$Ｈ$_{47}$ＦＮ$_{9}$Ｏ$_{3}$に対する計算値７４４．４；実測値７４４．３
【０３２２】
実施例５ａ及び実施例５ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（２－オキソピロリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル
【化９５】



【０３２３】
工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（２－（クロロメチル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化９６】



１０ドラムバイアルにて、酢酸（４．４５ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体６，７７４ｍｇ，０．８９１ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－１，１，１－トリエトキシエタン（５２５ｍｇ，２．６７ｍｍｏｌ）を１００℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭで希釈した。飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（１５ｍＬ）を反応混合物に加え、続いてジクロロメタンで抽出した（１０ｍＬ×３）。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～５％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（２－（クロロメチル）－８－（２－シ

アノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４４０ｍｇ、７０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{39}H_{42}ClFN_7O_3$ に対する計算値７１０．３；実測値７１０．３

【０３２４】

工程２．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（２－オキソピロリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

１ドラムバイアルにて、ヘキサン中２．５ＭのｎＢｕＬｉ（５６．３μｌ，０．１４１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（０．１４１ｍＬ）中ピロリジン－２－オン（１０．３ｍｇ，０．１４１ｍｍｏｌ）に加えた。１５分後、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（２－（クロロメチル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０ｍｇ，０．０２８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を６０℃で５時間撹拌した。次いで、濃ＨＣｌ（５０ｕＬ）を加えた。３０分後、混合物をアセトニトリル／水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。

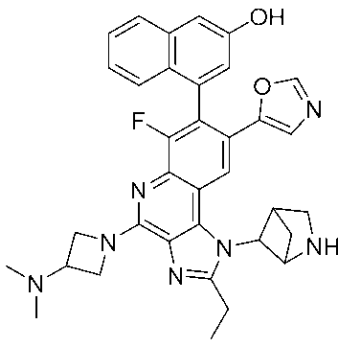
実施例５ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{38}H_{40}FN_8O_2$ に対する計算値６５９．３；実測値６５９．３

実施例５ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{38}H_{40}FN_8O_2$ に対する計算値６５９．３；実測値６５９．３

【０３２５】

実施例６ａ及び実施例６ｂ．４－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－８－（オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）ナフタレン－２－オール

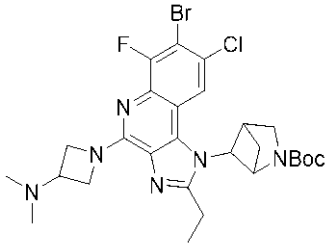
【化９７】



【０３２６】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－クロロ－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化９８】

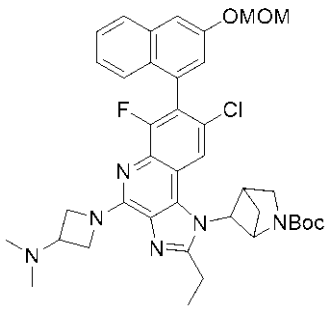


１０ドラムバイアルにて、酢酸（２３ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体８、２７２０ｍｇ、４．７７ｍｍｏｌ）及び１，１，１－トリエトキシプロパン（２８８１μｌ、１４．３２ｍｍｏｌ）を８０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭで希釈した。飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）を反応混合物に加え、続いてジクロロメタンで抽出した（２０ｍＬ×３）。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～５％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－クロロ－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．９ｇ、１００％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{27}H_{34}BrClFN_6O_2$に対する計算値６０７．２；実測値６０７．３

【０３２７】

工程２．（ｅｎｄｏ）－５－（８－クロロ－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化９９】



１０ドラムバイアルにて、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）における（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－クロロ－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５ｇ，１．８５０ｍｍｏｌ）と、２－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体４，１．１６３ｇ，３．７０ｍｍｏｌ）と、Na_2CO_3（０．９８１ｇ，９．２５ｍｍｏｌ）とに$Pd(Ph_3P)_4$（０．２１４ｇ，０．１８５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を１００℃に２時間加熱した。H_2O（５ｍＬ）を反応混合物に加え、次いでジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、次いで合わせた有機層をH_2O（１０ｍＬ）で洗浄

し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～５％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（８－クロロ－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３６ｇ、１００％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{39}H_{45}ClFN_6O_4$に対する計算値７１５．３；実測値７１５．３

【０３２８】

工程３．４－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－８－（オキサゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）ナフタレン－２－オール

１ドラムバイアルにて、（ｅｎｄｏ）－５－（８－クロロ－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０ｍｇ，０．０２８ｍｍｏｌ）及びオキサゾール－５－イルボロン酸（５．６６ｍｇ，０．０３４ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）に溶解した。K_3PO_4（１１．９ｍｇ，０．０５６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２．２００ｍｇ，２．８０μｍｏｌ）を反応混合物に加えた。この反応混合物を１０５℃に２時間加熱した。次いで、濃ＨＣｌ（５０ｕＬ）を加えた。３０分後、混合物をアセトニトリル／水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。

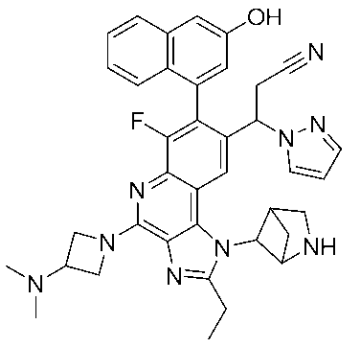
実施例６ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{35}H_{35}FN_7O_2$に対する計算値６０４．３；実測値６０４．３

実施例６ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{35}H_{35}FN_7O_2$に対する計算値６０４．３；実測値６０４．３

【０３２９】

実施例７ａ、実施例７ｂ及び実施例７ｃ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）－３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル

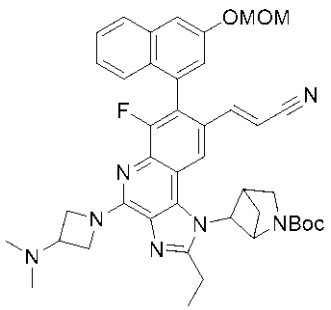
【化１００】



【０３３０】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（８－（（Ｅ）－２－シアノビニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル

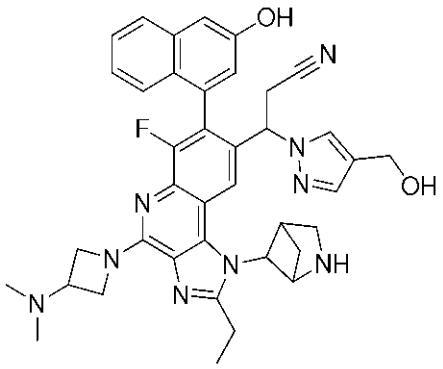
）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１０１】



１０ドラムバイアルにて、酢酸（２３ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（（Ｅ）－２－シアノビニル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体５、２７２０ｍｇ、４．７７ｍｍｏｌ）及び１，１，１－トリエトキシプロパン（２８８１μｌ、１４．３２ｍｍｏｌ）を８０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭで希釈した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）を反応混合物に加え、続いてジクロロメタンで抽出した（２０ｍＬ×３）。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～５％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（８－（（Ｅ）－２－シアノビニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３６ｇ、１００％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ Ｃ$_{42}$Ｈ$_{47}$ＦＮ$_7$Ｏ$_4$に対する計算値７３２．４；実測値７３２．３
【０３３１】
工程２．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）－３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル
１ドラムバイアルにて、アセトニトリル（０．１３７ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（８－（（Ｅ）－２－シアノビニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０ｍｇ，０．０１４ｍｍｏｌ）にピラゾール（１０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（２０．６ｕＬ，０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を９５℃で５時間撹拌した。次いで、濃ＨＣｌ（５０ｕＬ）を加えた。３０分後、混合物をアセトニトリル／水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。
実施例７ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ Ｃ$_{38}$Ｈ$_{39}$ＦＮ$_9$Ｏに対する計算値６５６．３；実測値６５６．３
実施例７ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ Ｃ$_{38}$Ｈ$_{39}$ＦＮ$_9$Ｏに対する計算値６５６．３；実測値６５６．３
実施例７ｃジアステレオマー３：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ Ｃ$_{38}$Ｈ$_{39}$ＦＮ$_9$Ｏに対する計算値６５６．３；実測値６５６．３
【０３３２】

実施例８ａ、実施例８ｂ及び実施例８ｃ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）－３－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル

【化１０２】



実施例７に記載されている手順に従って、工程２にてピラゾールを（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メタノールで置き換えて、この化合物を調製した。生成物３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）－３－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルをジアステレオマーのペアとして単離した。

実施例８ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{39}H_{41}FN_9O_2$ に対する計算値６８６．３；実測値６８６．３

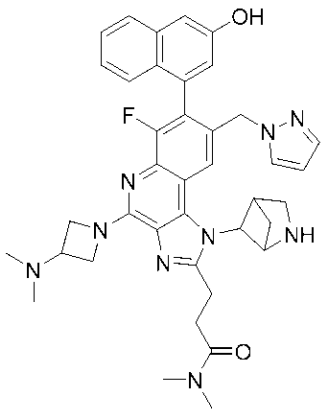
実施例８ｂジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{39}H_{41}FN_9O_2$ に対する計算値６８６．３；実測値６８６．３

実施例８ｃジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{39}H_{41}FN_9O_2$ に対する計算値６８６．３；実測値６８６．３

【０３３３】

実施例９．３－（８－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

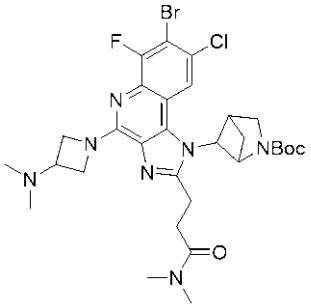
【化１０３】



【０３３４】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１０４】

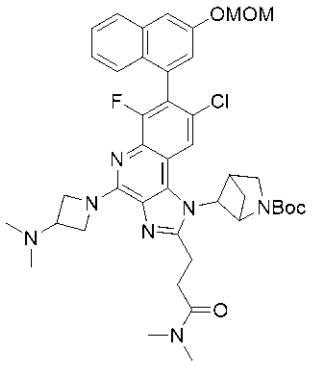


１０ドラムバイアルにて、エタノール（１０ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体８，１１５３ｍｇ，２．０２３ｍｍｏｌ）にＮ，Ｎ－ジメチル－４－オキソブタンアミド（５２３ｍｇ，４．０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を７０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、シリカゲルカラムに加え、０％～５％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８４ｍｇ，１．３０２ｍｍｏｌ，６４．３％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{30}H_{39}BrClFN_7O_3$ に対する計算値６７８．２；実測値６７８．３

【０３３５】

工程２．（ｅｎｄｏ）－５－（８－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１０５】

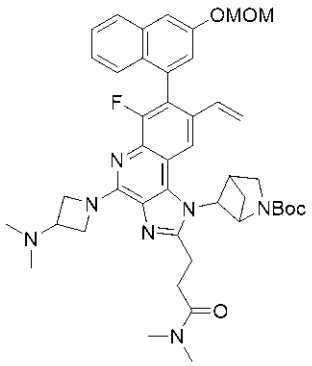


１０ドラムバイアルにて、１，４－ジオキサン（６．５ｍＬ）と水（１．１ｍＬ）における（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．８８４ｇ，１．３０２ｍｍｏｌ）と、２－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体４，０．６１４ｇ，１．９５３ｍｍｏｌ）と、Na_2CO_3（０．６９０ｇ，６．５１ｍｍｏｌ）と$Pd(Ph_3P)_4$（０．３０１ｇ，０．２６０ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を１０５℃に２時間加熱した。H_2O（１０ｍＬ）を反応混合物に加え、次いでジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、次いで合わせた有機層をH_2O（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～５％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（８－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．８９５ｇ、８７％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{42}H_{50}ClFN_7O_5$に対する計算値７８６．４；実測値７８６．３

【０３３６】

工程３．（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－ビニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１０６】

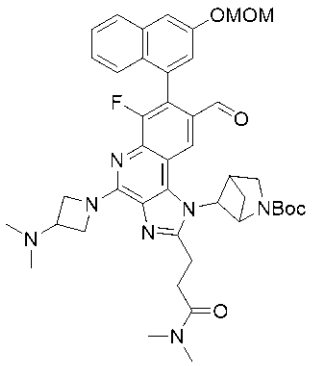


１０ドラムバイアルにて、１，４－ジオキサン（５．６０ｍｌ）及び水（１．１ｍＬ）における（ｅｎｄｏ）－５－（８－クロロ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８０ｍｇ，１．１１９ｍｍｏｌ）と、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（８６２ｍｇ，５．６０ｍｍｏｌ）と、K_3PO_4（７１２ｍｇ，３．３６ｍｍｏｌ）とにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１７６ｍｇ，０．２２４ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を１１０℃に２時間加熱した。H_2O（５ｍＬ）を反応混合物に加え、次いでジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、次いで合わせた有機層をH_2O（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～５％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－ビニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８０ｍｇ、５５．１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{44}H_{53}FN_7O_5$ に対する計算値７７８．４；実測値７７８．３

【０３３７】

工程４．（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－ホルミル－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１０７】

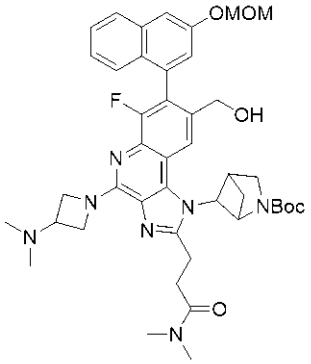


１０ドラムバイアルにて、ＴＨＦ（３．０ｍＬ）及び水（３．０ｍｌ）における（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－ビニル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４６２ｍｇ，０．５９４ｍｍｏｌ）と、過ヨウ素酸ナトリウム（１９１ｍｇ，０．８９１ｍｍｏｌ）とに０．４％四酸化オスミウム水溶液（４６６μＬ，５．９４μｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を３時間撹拌した。H_2O（１０ｍＬ）を反応混合物に加え、続いて酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、次いで合わせた有機層をH_2O（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、さらに精製することなく次の工程に使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{43}H_{51}FN_7O_6$ に対する計算値７８０．４；実測値７８０．３

【０３３８】

工程５．（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－（ヒドロキシメチル）－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１０８】



１０ドラムバイアルにて、ＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－ホルミル－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２３４ｇ，０．３ｍｍｏｌ）にＮａＢＨ$_4$（０．０１１ｇ，０．３００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を３０分間撹拌した。Ｈ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）を反応混合物に加え、続いてジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、次いで合わせた有機層をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～５％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－（ヒドロキシメチル）－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、３４．１％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ Ｃ$_{43}$Ｈ$_{53}$ＦＮ$_7$Ｏ$_6$に対する計算値７８２．４；実測値７８２．３

【０３３９】

工程６．３－（８－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

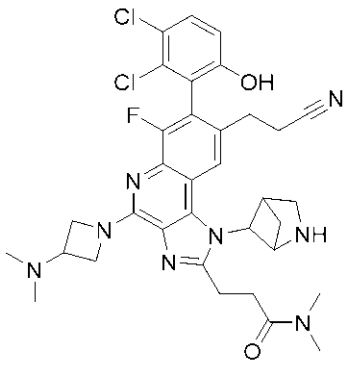
１ドラムバイアルにて、ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－（ヒドロキシメチル）－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０２ｇ，０．０２６ｍｍｏｌ）に－７８℃でＴＥＡ（０．０２１ｍＬ，０．１５３ｍｍｏｌ）及びＭｓ－Ｃｌ（５．９８μｌ，０．０７７ｍｍｏｌ）を加えた。１５分後、ピラゾール（４．４ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をゆっくりと温め、室温で撹拌した。１６時間後、反応混合物を濃縮乾固し、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）に溶解した。反応混合物に濃ＨＣｌ（０．５ｍＬ）を加えた。３０分後、混合物をアセトニトリル／水で

希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩及びジアステレオマー混合物として所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ　$C_{39}H_{43}FN_9O_2$に対する計算値６８８．４；実測値６８８．３．

【０３４０】

実施例１０．３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－７－（２，３－ジクロロ－６－ヒドロキシフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

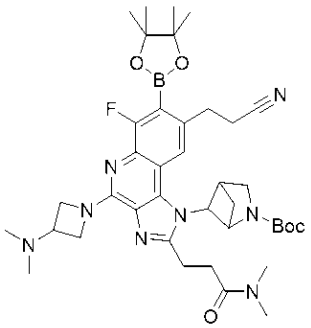
【化１０９】



【０３４１】

工程1.５－（８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１１０】



１０ドラムバイアルに、ＤＭＦ（１７．２ｍＬ）中の５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体９：１．２ｇ，１．７ｍｍｏｌ）と、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．６ｇ，１０．３ｍｍｏｌ）と、ＰＣｙ３　Ｐｄ　Ｇ４（０．２２８ｇ，０．３４４ｍｍｏｌ）と、酢酸カリウム（１．０１３ｇ，１０．３ｍｍｏｌ）とを加えた。この反応混合物を８５℃に５時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝０～２０％）によって精製して、５－（８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチル

アミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５ｇ，３９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ　$C_{39}H_{55}BFN_8O_5$に対する計算値７４５．４；実測値７４５．４

【０３４２】

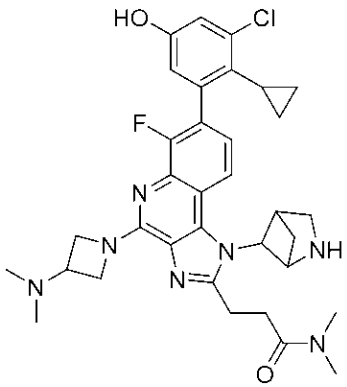
工程２．３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－７－（２，３－ジクロロ－６－ヒドロキシフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

１ドラムバイアルにて、ジオキサン／水（４／１、合計０．５ｍＬ）中の３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド（３０ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）と、２－ブロモ－３，４－ジクロロフェノール（１９．５ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）と、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６．７ｍｇ，８．１μｍｏｌ）と、ＲｕＰｈｏｓ（３．８ｍｇ，８．１μｍｏｌ）とを８０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＳｉｌｉａＰｒｅｐ　ＳＰＥチオールカートリッジを介して濾過した。濾液を濃縮し、次いでＤＣＭ／ＴＦＡ（１／１、合計２．０ｍＬ）に溶解した。次いで混合物を濃縮し、アセトニトリル／水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩及びジアステレオマー混合物として所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ　$C_{34}H_{38}Cl_2FN_8O_2$に対する計算値６７８．２；実測値６７８．２

【０３４３】

実施例１１．３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－７－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－ヒドロキシフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

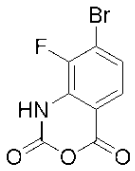
【化１１１】



【０３４４】

工程1.７－ブロモ－８－フルオロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２，４（１Ｈ）－ジオン

【化１１２】



２－アミノ－４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（１０．０ｇ，４２．７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３００ｍＬ）溶液にトリホスゲン（１２．６８ｇ，４２．７ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、固形物が沈殿するまで氷を加えた。次いで、混合物を水で完全に希釈し（最終容量約６００ｍＬ）、濾過により固形物を回収し、次いで風乾した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０３４５】

工程２．７－ブロモ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン－２，４－ジオール

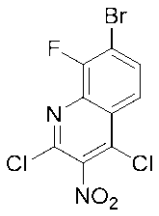
【化１１３】

２－ニトロ酢酸エチル（４．３５ｇ，３２．７ｍｍｏｌ）のトルエン（２０．０ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１１．４ｍｌ，６５．４ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌した。次いで７－ブロモ－８－フルオロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２，４（１Ｈ）－ジオン（８．５ｇ，３２．７ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、反応物を９５℃で３時間撹拌した。反応物を氷水で冷却し、次いで１ＮのＨＣｌ（７０ｍＬ）を加えた。固体の沈殿物を濾過によって回収し、次いで少量の酢酸エチルで洗浄して、黄色固形物（７．５ｇ、７６％）として所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_9H_5BrFN_2O_4$ に対する計算値３０２．９；実測値３０２．９

【０３４６】

工程３．７－ブロモ－２，４－ジクロロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン

【化１１４】



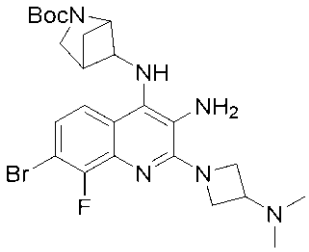
$POCl_3$（１０．８ｍＬ，１１５ｍｍｏｌ）中の７－ブロモ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン－２，４－ジオール（７．０ｇ，２３．１ｍｍｏｌ）の混合物にＤＩＰＥＡ（８．１ｍＬ，４６．２ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応物を１０５℃で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、次いでトルエンと３回共沸させて粗製物質を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０３４７】

工程４．５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－

１－イル）－８－フルオロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１１５】

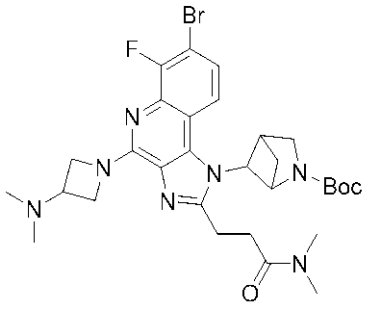


７－ブロモ－２，４－ジクロロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン（５．０ｇ，１４．７ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１００ｍｌ）中の混合物に、（ｅｎｄｏ）－５－アミノ－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．０６ｇ，１５．４４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１５．４ｍＬ，８８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を５５℃で１時間撹拌した。次にジヒドロ塩化Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－３－アミン（３．０１ｇ，２２．０６ｍｍｏｌ）を加えた。５５℃でさらに２時間加熱した後、混合物を濃縮乾固した。水（５０．０ｍＬ）中のヒドロ亜硫酸ナトリウム（１３．６ｇ，６６．２ｍｍｏｌ）を、上記粗製混合物とＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の３０％水酸化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）との溶液に０℃で加えた。１０分後、水（１００ｍＬ）を反応混合物に加え、続いてジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０～１０％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．５ｇ、８３％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{24}H_{33}BrFN_6O_2$に対する計算値５３５．２；実測値５３５．２

【０３４８】

工程５．５－（７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１１６】



１ドラムバイアルにて、エタノール（５ｍＬ）中の５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５ｇ，０．９３４ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジメチル－４－オキソブタンアミド（０．１８ｇ，１．４ｍｍｏｌ）とをキャップをしたまま８０℃で２時間撹拌し、次いで空気にさらしてさらに４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、さらに精製することなく次の

工程でそのまま使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{30}H_{40}BrFN_7O_3$ に対する計算値６４４．２；実測値６４４．３

【０３４９】

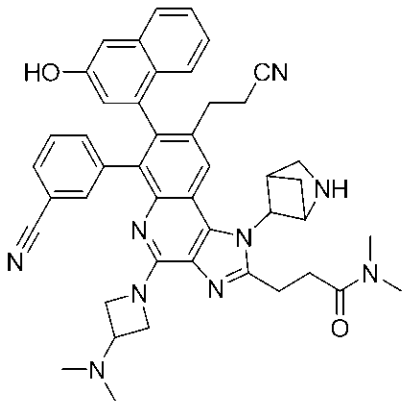
工程６．３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－７－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－ヒドロキシフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

１ドラムバイアルにて、５－（７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌ）と、２－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－（メトキシメトキシ）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３１．５ｍｇ，０．０９３ｍｍｏｌ）と、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０．８ｍｇ，９．３１μｍｏｌ）と、炭酸カリウム（１９．３ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）とをジオキサン／水（４／１，合計０．５ｍＬ）に加えた。反応混合物を３時間還流した。室温に冷却した後、ＳｉｌｉａＰｒｅｐ　ＳＰＥチオールカートリッジを介して反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、次いでＤＣＭ／ＴＦＡ（１／１比、合計２．０ｍＬ）に溶解した。次いで混合物を濃縮し、アセトニトリル／水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩及びジアステレオマー混合物として所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{34}H_{40}ClFN_7O_2$ に対する計算値６３２．３；実測値６３２．３

【０３５０】

実施例１２．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－６－（３－シアノフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

【化１１７】



（ｅｎｄｏ）－５－（６－ブロモ－７－クロロ－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１１，３０ｍｇ，０．０４２ｍｍｏｌ）と、（３－シアノフェニル）ボロン酸（９．３ｍｇ，０．０６３ｍｍｏｌ）と、パラジウムテトラキス（９．７ｍｇ，８．４μｍｏｌ）と、K_3PO_4（２６．８ｍｇ，０．１２６ｍｍｏｌ）とのジオキサン（１．０ｍＬ）／水（０．２ｍＬ）溶液をN_2で２分間洗い流し、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で反応を止め、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、減圧下で濃縮し

、さらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{40}H_{47}ClN_9O_3$ に対する計算値７３６．４；実測値７３６．４

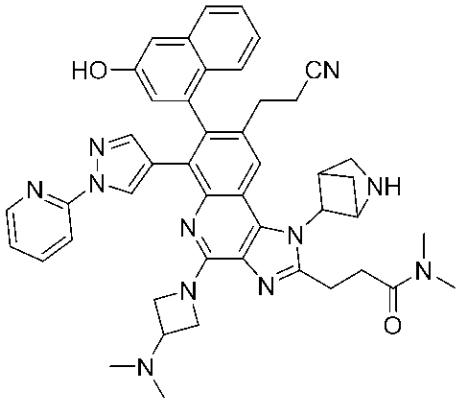
【０３５１】

上記残留物と、（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－オール（１７ｍｇ，０．０６３ｍｍｏｌ）と、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（６．６ｍｇ，８．４μｍｏｌ）と、K_3PO_4（２６．８ｍｇ，０．１２６ｍｍｏｌ）とのジオキサン（１．０ｍＬ）／水（０．２ｍＬ）溶液をN_2で２分間洗い流し、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物をチオールカートリッジを介して濾過し、濃縮した。次いで、ＤＣＭ（１ｍＬ）を加え、続いてＴＦＡ（１ｍＬ）をゆっくりと加えた。混合物を室温で３０時間撹拌し、ＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{45}H_{46}ClN_9O_2$ に対する計算値７４４．４；実測値７４４．４

【０３５２】

実施例１３．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－（１－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

【化１１８】

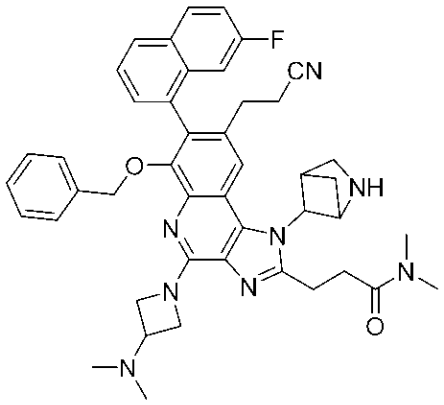


実施例１２に記載されている手順に従って、（３－シアノフェニル）ボロン酸を２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジンで置き換えて、この化合物を調製した。生成物をＴＦＡ塩及びジアステレオマー混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{46}H_{48}N_{11}O_2$ に対する計算値７８６．４；実測値７８６．４

【０３５３】

実施例１４．３－（６－（ベンジルオキシ）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

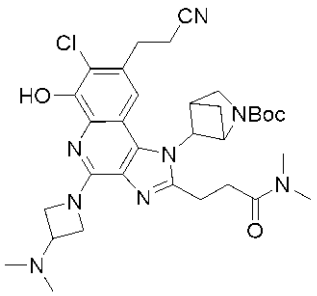
【化１１９】



【０３５４】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（７－クロロ－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－ヒドロキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１２０】

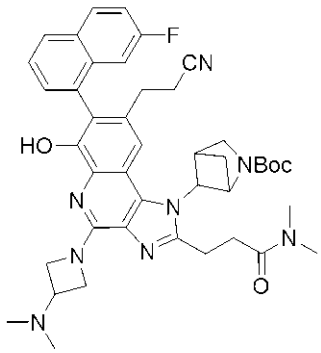


１ドラムバイアルにて、（ｅｎｄｏ）－５－（６－ブロモ－７－クロロ－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１１，２２０ｍｇ，０．３０８ｍｍｏｌ）と４０％水酸化テトラブチルアンモニウム水溶液（７９９ｍｇ，１．２３２ｍｍｏｌ）との１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）溶液にｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｇｄ　Ｇ３（４０ｍｇ，０．０４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2で２分間洗い流し、１００℃に１時間加熱した。得られた混合物の反応を水で止め、混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をＴＨＦ（３．０ｍＬ）に再溶解し、次いでＴＥＡ（４２９μＬ，３．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃に冷却し、次いでＴＦＡＡ（１３１μＬ，０．９２４ｍｍｏｌ）を一滴ずつ加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液で反応を止め、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ$C_{33}H_{44}ClN_8O_4$に対する計算値６５１．３；実測値６５１．４

【０３５５】

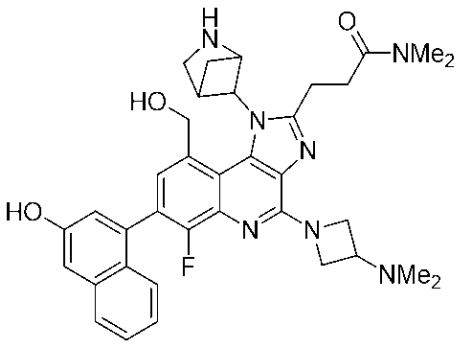
工程２．（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－６－ヒドロキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－

ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１２１】

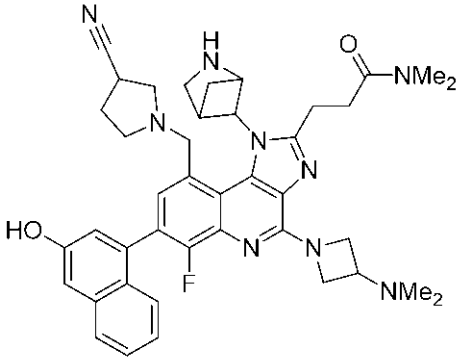


（ｅｎｄｏ）－５－（７－クロロ－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－ヒドロキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２５ｍｇ，０．１９２ｍｍｏｌ）と、２－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（７８ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）と、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（３０ｍｇ，０．０３８ｍｍｏｌ）と、K_3PO_4（１２２ｍｇ，０．５７６ｍｍｏｌ）とのジオキサン（１．０ｍＬ）／水（０．２ｍＬ）溶液。反応混合物をN_2で２分間洗い流し、１００℃で１時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、水で反応を止め、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、減圧下で濃縮し、さらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{43}H_{50}FN_8O_4$ に対する計算値７６１．４；実測値７６１．５
【０３５６】
工程３．３－（６－（ベンジルオキシ）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド
（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－６－ヒドロキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ，０．０３９ｍｍｏｌ）と、臭化ベンジル（１３ｍｇ，０．０７９ｍｍｏｌ）と、Cs_2CO_3（３８．５ｍｇ，０．１１８ｍｍｏｌ）とのＭｅＣＮ（１．０ｍＬ）溶液を７０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、ＰＴＦＥシリンジフィルター介して濾過し、濃縮した。残留物をＤＣＭ（１ｍＬ）で希釈し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で１５分間撹拌し、ＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{45}H_{48}FN_8O_2$ に対する計算値７５１．４；実測値７５１．５
【０３５７】
実施例１５．３－（１－（（ｅｎｄｏ）２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－９－（ヒドロキシメチル）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［

４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド
【化１２２】



（ｅｎｄｏ）５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－９－ホルミル－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１２、２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）溶液にＮａＢＨ$_4$（３．６４ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１時間撹拌した。反応物を真空にて濃縮し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を加え、得られた混合物を１０分間撹拌してＢｏｃ及びＭＯＭを除去した。完了の際、反応物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製し、ＴＦＡ塩として実施例１５を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ Ｃ$_{36}$Ｈ$_{41}$ＦＮ$_7$Ｏ$_3$に対する計算値６３８．３；実測値６３８．３
【０３５８】
実施例１６．３－（１－（（ｅｎｄｏ）２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－９－（（３－シアノピロリジン－１－イル）メチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド
【化１２３】



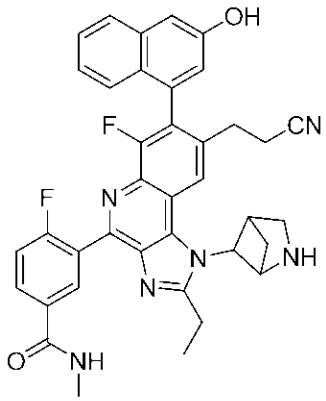
（ｅｎｄｏ）５－（２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－９－ホルミル－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体１２，１５ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）とピロリジン－３－カルボニトリル（３．８０ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）とのＤＣＥ（１ｍＬ）溶液にトリアセトキシホウ化

水素ナトリウム（８．１５ｍｇ，０．０３８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空にて濃縮し、次いでＴＦＡ（１ｍＬ）を加え、得られた混合物を１０分間撹拌してＢｏｃ及びＭＯＭを除去した。完了の際、反応物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製し、ＴＦＡ塩として実施例１６を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ　$C_{41}H_{47}FN_9O_2$に対する計算値７１６．４；実測値７１６．４

【０３５９】

実施例１７ａ及び実施例１７ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－イル）－４－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド

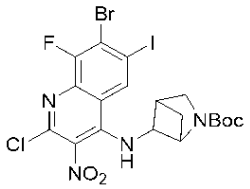
【化１２４】



【０３６０】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－２－クロロ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１２５】



（ｅｎｄｏ）－５－アミノ－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０．６ｇ，５４ｍｍｏｌ）の試料をＮＭＰ（２７０ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。溶液をＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１９ｍＬ，１１０ｍｍｏｌ）及び７－ブロモ－２，４－ジクロロ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン（中間体１，２５ｇ，５４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を８０℃に加熱し、磁気撹拌棒によって撹拌した。

【０３６１】

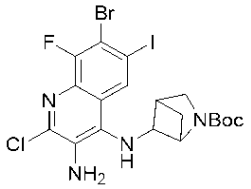
３０分後、ＬＣＭＳは生成物への完全な変換を示し、約５～１０％の二重付加を伴った。溶液を室温に冷却し、水（３００ｍＬ）と飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）の混合物に注いだ。混合物を室温で３０分間撹拌し、その時点で、得られた懸濁液を真空濾過し、固形物を連続空気流で乾燥させて、黄色粉末として（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－２－クロロ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－ア

ザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３６ｇ，５７ｍｍｏｌ，想定定量収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{19}H_{19}BrClFIN_4O_4$ に対する計算値６２６．９，６２８．９；実測値６２６．８，６２８．８

【０３６２】

工程２．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－クロロ－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１２６】

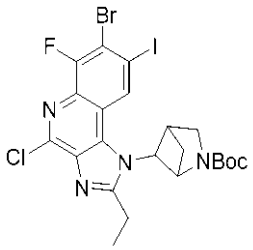


（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－２－クロロ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３６ｇ，５７ｍｍｏｌ）の試料をメタノール（２４０ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。溶液を水酸化アンモニウム（８．１ｍＬ，６２ｍｍｏｌ）で処理した。次いで、５分毎に溶液に、ジチオン酸ナトリウム（５３ｇ，２６０ｍｍｏｌ）を粉末として５回に分けて加えた。１時間後、ＬＣＭＳは、出発物質の完全な還元を示し、２つの生成物ピーク（おそらく異なるプロトン化状態を反映する）があった。反応を水で停止させ、ＤＣＭで希釈した。層を分離し、水性層を追加のＤＣＭで、最後にクロロホルム中２５％イソプロパノールで繰り返し抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。生成物（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－クロロ－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３６ｇ，６１ｍｍｏｌ、想定定量収率）をさらに精製することなく工程３で粗製として使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ $C_{19}H_{21}BrClFIN_4O_2$ に対する計算値５９７．０，５９９．０；実測値：５９６．９，５９８．９

【０３６３】

工程３．（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－４－クロロ－２－エチル－６－フルオロ－８－ヨード－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１２７】

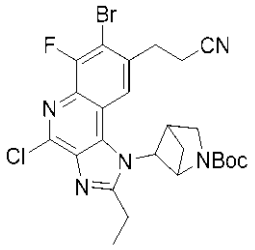


（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－クロロ－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．５ｇ，９．２ｍｍｏｌ）の粗試料を、丸底フラスコにてＤＭＦ（４６ｍＬ）及び酢酸（２３ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。溶液をプロピオンアルデヒド（１．９ｇ，３２ｍｍｏｌ）で処理し、８０℃に温め、撹拌して空気にさらした。

【０３６４】
１６時間後、ＬＣＭＳは所望の生成物への完全な変換を示した。反応物を室温まで冷却し、水で反応を止め、ＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離させ、水性層を追加のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－４－クロロ－２－エチル－６－フルオロ－８－ヨード－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４ｇ，２．１ｍｍｏｌ，２３％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ$C_{25}H_{23}BrClFIN_4O_2$に対する計算値６３５．０，６３７．０；実測値：６３５．０，６３７．０

【０３６５】
工程４．（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－４－クロロ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１２８】

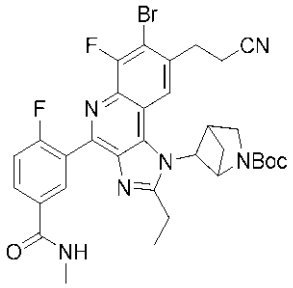


（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－４－クロロ－２－エチル－６－フルオロ－８－ヨード－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３５ｇ，２．１２ｍｍｏｌ）の試料をＤＭＦ（４．５ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。溶液をＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．８ｍＬ，４．３ｍｍｏｌ）及びアクリロニトリル（３４０μＬ，８．６ｍｍｏｌ）で処理した。ギ酸テトラメチルアンモニウム（１．５ｍＬ，３．２ｍｍｏｌ）を３０％ｗ／ｗの水溶液として加えた。超音波処理中に窒素ガスを泡立てることによって溶液を脱気した。最後に、溶液をテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１２５ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）で処理し、８０℃で撹拌した。

【０３６６】
１５０分後、ＬＣＭＳは、生成物への完全な変換を示した（プロト－脱ハロゲン化への所望のカップリングは７０／３０であると思われる）。反応物を室温まで冷却し、飽和NH_4Clで反応を止め、ＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離させ、水性層を追加のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）によって精製して、（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－４－クロロ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ，１．２５ｍｍｏｌ，５９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ$C_{25}H_{27}BrClFN_5O_2$に対する計算値５６２．１，５６４．１；実測値：５６２．２，５６４．２

【０３６７】
工程５．（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（２－フルオロ－５－（メチルカルバモイル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－

２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１２９】



（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－４－クロロ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ，０．０８９ｍｍｏｌ）の試料をＮＭＰ（０．５ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。この溶液をK_2CO_3（３７ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）及び（２－フルオロ－５－（メチルカルバモイル）フェニル）ボロン酸（３５ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）で処理し、最後にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１０ｍｇ，９μｍｏｌ）で処理した。次いで、溶液を８０℃に温めた。

【０３６８】

１時間後、ＬＣＭＳは所望の生成物への完全な変換を示した。溶液を室温に冷却し、４：１アセトニトリル／水で希釈し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを介して濾過し、ＨＰＬＣ（ｐＨ＝６．５法）によって精製して、５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（２－フルオロ－５－（メチルカルバモイル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２ｍｇ，０．０１８ｍｍｏｌ，２０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ$C_{33}H_{34}BrF_2N_6O_3$に対する計算値６７９．２，６８１．２；実測値：６７９．３，６８１．３

【０３６９】

工程６．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－イル）－４－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド

（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（２－フルオロ－５－（メチルカルバモイル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２ｍｇ，０．０１８ｍｍｏｌ）の試料を１，４－ジオキサン（０．２ｍＬ）及び水（０．０５ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。この溶液をK_2CO_3（７ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）及び（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）ボロン酸（１０ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）で処理した。窒素ガスで泡立て、５分間超音波処理することによってこの溶液を脱気した。最後に、溶液をＰｄ　ＸＰｈｏｓ　Ｇ２（２ｍｇ，３μｍｏｌ）で処理し、８０℃で撹拌した。

【０３７０】

９０分後、ＬＣＭＳは中間体への完全な変換を示した。反応物を室温まで冷却し、飽和NH_4Cl水溶液で反応を止め、ＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離し、水性層を２５％のＩＰＡ／$CHCl_3$で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ$C_{43}H_{41}F_2N_6O_4$に対する計算値７４３．３；実測値：７４３．３

【０３７１】

粗製物質をＤＣＭ中の５０％ＴＦＡ１ｍＬに溶解し、室温で撹拌した。９０分後、ＬＣＭＳは完全な脱保護を示した。溶液を真空にて濃縮し、４：１アセトニトリル／水で希釈し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを介して濾過し、ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２法）によって精製して、２つのジアステレオマーとして３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－イル）－Ｎ－メチルベンズアミド（ピーク１：２．５ｍｇ，４μｍｏｌ，１８％収率；ピーク２：３．３ｍｇ，５．３μｍｏｌ，２３％収率）を得た。双方の異性体をそれらの対応するＴＦＡ塩として単離した。

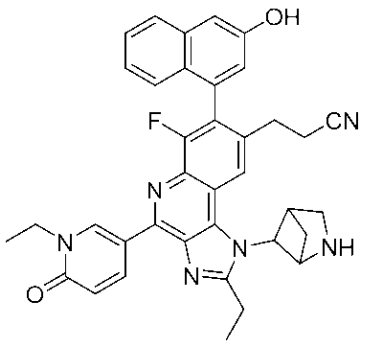
実施例１７ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{38}H_{33}F_2N_6O_2$ に対する計算値６４３．３；実測値６４３．３。＊さらに強力なピーク

実施例１７ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{38}H_{33}F_2N_6O_2$ に対する計算値６４３．３；実測値６４３．３

【０３７２】

実施例１８．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－４－（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

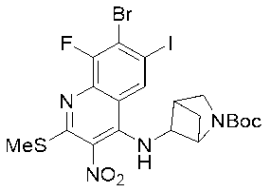
【化１３０】



【０３７３】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－２－（メチルチオ）－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１３１】

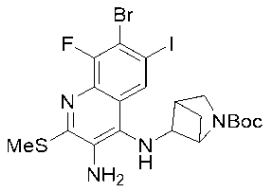


（ｅｎｄｏ）－５－アミノ－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２ｇ，１１０ｍｍｏｌ）の試料をアセトニトリル（５４０ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。溶液をＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２３ｍＬ，１３０ｍｍｏｌ）及び７－ブロモ－２，４－ジクロロ－８－フルオロ－６－ヨード－３－ニトロキノリン（中間体１，５０．３ｇ，１１０ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を６０℃に加熱し、撹拌した。３０分後、ＬＣＭＳはS_NAr付加体への完全な変換を示した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{19}H_{19}BrClFIN_4O_4$ に対する計算値６２６．９，６２８．９；実測値６２６．８，６２８．８

【０３７４】
次いで、混合物を０℃に冷却し、ナトリウムチオメトキシド（１２０ｍＬ，３６０ｍｍｏｌ）を２１％ｗ／ｗの水溶液として加えた。得られた懸濁液の溶解性を助けるためにＤＭＦ（２０ｍＬ）を加えた。混合物を２２℃に温め、一晩撹拌した。１６時間後、ＬＣＭＳは中間体から所望の生成物への完全な変換を示した。混合物を１．８Ｌの氷水に注ぎ、１時間撹拌した。懸濁液を濾過し、固形物を追加の水で洗浄した。固形物を連続した空気流で一晩乾燥させて、（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－２－（メチルチオ）－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６６ｇ，１０４ｍｍｏｌ，９６％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{20}H_{22}BrFIN_4O_4S$ に対する計算値６３９．０，６４１．０；実測値６３８．９，６４０．９

【０３７５】
工程２．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－２－（メチルチオ）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１３２】

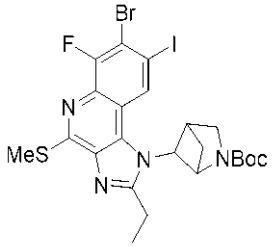


（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－２－（メチルチオ）－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６ｇ，２５ｍｍｏｌ）の試料をエタノール（１２５ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。溶液を１．０Ｍの水溶液としてのジチオン酸ナトリウム（７５ｍＬ，７５ｍｍｏｌ）で処理し、７０℃に温めた。

【０３７６】
９０分後、ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。２つの生成物ピークが現れ、おそらく異なるプロトン化状態を反映する。混合物を室温に冷却し、水酸化アンモニウム水溶液（８．６ｍＬ，１２５ｍｍｏｌ）で反応を止めた。全容量が約１００ｍＬになるまで、真空にて混合物を濃縮した。水性相のＬＣＭＳアリコートが生成物の残存をもはや示さなくなるまで、得られた溶液をジクロロメタン中の１０％メタノールで繰り返し抽出した。合わせた有機画分を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮して、（エンド）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－２－（メチルチオ）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３．１ｇ，２２ｍｍｏｌ，８６％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{20}H_{24}BrFIN_4O_2S$ に対する計算値６０９．０，６１１．０；実測値：６０８．９，６１０．９

【０３７７】
工程３．（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－２－エチル－６－フルオロ－８－ヨード－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１３３】



実施例１７、工程３に記載されている手順に従って９ｇ（１４．８ｍｍｏｌ）のスケールで、後処理及び精製を以下のように変更して、この化合物を調製した。

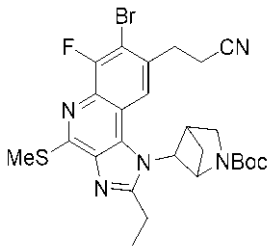
【０３７８】

反応物を室温に冷却し、次いで８００ｍＬの氷水に注いだ。混合物を１時間撹拌し、この時点で懸濁液を濾過した。固形物を連続空気流で乾燥させて、（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－２－エチル－６－フルオロ－８－ヨード－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．６ｇ，１３ｍｍｏｌ，９０％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ $C_{23}H_{26}BrFIN_4O_2S$ に対する計算値６４７．０，６４９．０；実測値：６４６．９，６４８．９

【０３７９】

工程４．（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１３４】



実施例１７、工程４に記載されている手順に従って８．６ｇ（１３．３ｍｍｏｌ）のスケールで、精製を以下のように変更して、この化合物を調製した。

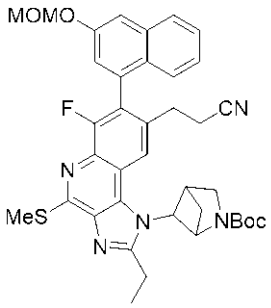
【０３８０】

濃縮乾固した後、粗製物質をメタノールに溶解し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを介して濾過し、超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）によって精製して、（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－４－クロロ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ，０．９０ｍｍｏｌ，１２％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ $C_{26}H_{30}BrFN_5O_2S$ に対する計算値５７４．１，５７６．１；実測値：５７４．２，５７６．２

【０３８１】

工程５．（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１３５】



（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２ｇ，３．５ｍｍｏｌ）の試料を１，４－ジオキサン（２８ｍＬ）及び水（７ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。K_2CO_3（１．４ｇ，１０ｍｍｏｌ）及び２－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体４，２．７ｇ，８．７ｍｍｏｌ）で溶液を処理した。窒素で泡立て、５分間超音波処理することによってこの溶液を脱気した。最後に、溶液をＰｄ　ＸＰｈｏｓ　Ｇ２（４１０ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）で処理し、６５℃で撹拌した。

【０３８２】

９０分後、ＬＣＭＳは生成物への完全な変換を示した。反応物を室温まで冷却し、飽和NH_4Cl水溶液で反応を止め、ＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離させ、水性層をＥｔＯＡｃで数回抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。

【０３８３】

粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．９ｇ，２．７ｍｍｏｌ，７９％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ $C_{38}H_{41}FN_5O_4S$ に対する計算値６８２．３；実測値：６８２．３

【０３８４】

工程６．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－４－（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

撹拌棒が入ったバイアルにて１，４－ジオキサン（０．３ｍＬ）に（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）の試料を溶解し、室温で撹拌した。溶液をテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７ｍｇ，６μｍｏｌ）及び３－メチルサリチル酸銅（Ｉ）（２３ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）で処理した。最後に、１－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（１８ｍｇ，０．０７３ｍｍｏｌ）を加え、バイアルに蓋をし、溶液を１２０℃で撹拌した。

【０３８５】

１６時間後、ＬＣＭＳは所望の中間体への完全な変換を示した。反応物を室温に冷却し

、NH_4OH水溶液で反応を止め、ＤＣＭで希釈した。層を分離させ、水性層を追加のＤＣＭで抽出した。合わせた有機画分を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ$C_{44}H_{45}FN_6O_5$に対する計算値７５７．４；実測値：７５７．５

【０３８６】

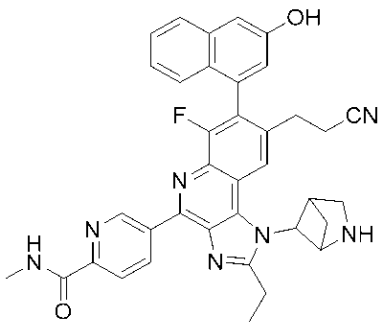
粗製物質をＤＣＭ中５０％ＴＦＡ１ｍＬに溶解し、室温で撹拌した。２０分後、ＬＣＭＳは完全な脱保護を示した。溶液を真空にて濃縮し、４：１アセトニトリル／水で希釈し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを介して濾過し、ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２法）によって精製して、２つのジアステレオマーとして３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－４－（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル（ピーク１：２．７ｍｇ、４．４μｍｏｌ、１５％収率；ピーク２：混入物あり、収率は決定せず）を得た。ピーク１をその対応するＴＦＡ塩として単離した。

実施例１８．ジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ$C_{37}H_{34}FN_6O_2$に対する計算値６１３．３；実測値６１３．４

【０３８７】

実施例１９ａ及び実施例１９ｂ．５－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－イル）－Ｎ－メチルピコリンアミド

【化１３６】



撹拌棒が入ったバイアルにて１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）に（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例１８、工程５、４０ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）の試料を溶解し、室温で撹拌した。溶液をテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１４ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）及び３－メチルサリチル酸銅（Ｉ）（４５ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）で処理した。最後に、Ｎ－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリンアミド（７７ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）を加え、バイアルに蓋をし、溶液を１２０℃で撹拌した。

【０３８８】

４５分後、ＬＣＭＳは所望の中間体への完全な変換を示した。反応物を室温に冷却し、NH_4OH水溶液で反応を止め、ＤＣＭで希釈した。層を分離させ、水性層を追加のＤＣＭで抽出した。合わせた有機画分を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ$C_{44}H_{45}FN_7O_5$に対する計算値７７０．４；実測値：７７０．３

【０３８９】

粗製物質をＤＣＭ中５０％ＴＦＡ１ｍＬに溶解し、室温で撹拌した。３０分後、ＬＣＭＳは完全な脱保護を示した。溶液を真空にて濃縮し、４：１アセトニトリル／水で希釈し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを介して濾過し、ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２法）によって精製して、２つのジアステレオマーとして５－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－イル）－Ｎ－メチルピコリンアミド（ピーク１：３．９ｍｇ，６μｍｏｌ，１１％収率；ピーク２：６．７ｍｇ，１１μｍｏｌ，１８％収率）を得た。双方の異性体をそれらの対応するＴＦＡ塩として単離した。

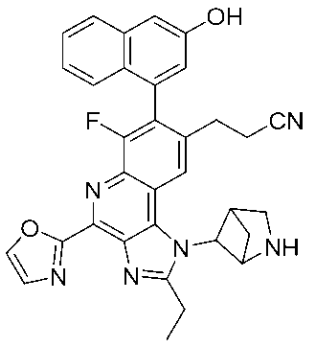
実施例１９ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{37}H_{33}FN_7O_2$ に対する計算値６２６．３；実測値６２６．２

実施例１９ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{37}H_{33}FN_7O_2$ に対する計算値６２６．３；実測値６２６．２

【０３９０】

実施例２０ａ及び実施例２０ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（オキサゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化１３７】



撹拌棒が入ったバイアルにて１，４－ジオキサン（０．３ｍＬ）に（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例１８、工程５、２０ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）の試料を溶解し、室温で撹拌した。溶液をテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７ｍｇ，０．００６ｍｍｏｌ）及び３－メチルサリチル酸銅（Ｉ）（２３ｍｇ，０．１１ｍｍｏｌ）で処理した。最後に、２－（トリブチルスタンニル）オキサゾール（２６ｍｇ，０．０７３ｍｍｏｌ）を加え、バイアルに蓋をし、溶液を９０℃で撹拌した。

【０３９１】

３時間後、ＬＣＭＳは所望の中間体への完全な変換を示した。反応物を室温に冷却し、NH_4OH水溶液で反応を止め、ＤＣＭで希釈した。層を分離させ、水性層を追加のＤＣＭで抽出した。合わせた有機画分を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ $C_{40}H_{40}FN_6O_5$ に対する計算値７０３．３；実測値：７０３．３

【０３９２】

粗製物質をＤＣＭ中５０％ＴＦＡ１ｍＬに溶解し、室温で撹拌した。３０分後、ＬＣＭＳは完全な脱保護を示した。溶液を真空にて濃縮し、４：１アセトニトリル／水で希釈し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを通して濾過し、ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２法）によって精製して、２つのジアステレオマーとして３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビ

シクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（オキサゾール－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリルを得た。ジアステレオマー１には混在があり、さらにＨＰＬＣ（ｐＨ＝６．５法）によって精製した。（ピーク１：０．４ｍｇ、０．７μｍｏｌ、２％収率；ピーク２：１．４ｍｇ、２．５μｍｏｌ、９％収率）。ピーク２をその対応するＴＦＡ塩として単離した。

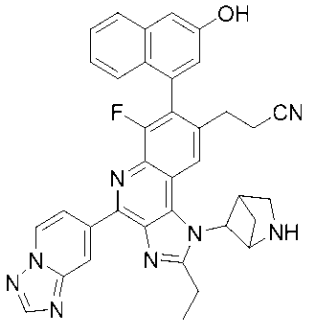
実施例２０ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{33}H_{28}FN_6O_2$ に対する計算値５５９．２；実測値５５９．１

実施例２０ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{33}H_{28}FN_6O_2$ に対する計算値５５９．２；実測値５５９．１

【０３９３】

実施例２１ａ及び実施例２１ｂ．３－（４－（［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化１３８】



実施例２０に記載されている手順に従って２０ｍｇ（０．０２９ｍｍｏｌ）のスケールで、２－（トリブチルスタンニル）オキサゾールを７－（トリブチルスタンニル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（３０ｍｇ，０．０７３ｍｍｏｌ）で置き換えて、精製を以下に記載されているように変更して、この化合物を調製した。中間体のＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ＝ $C_{43}H_{42}FN_8O_4$ に対する計算値７５３．３；実測値：７５３．３

【０３９４】

上記のように脱保護した後、溶液を真空にて濃縮し、４：１アセトニトリル／水で希釈し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを介して濾過し、ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２法）によって精製して、２つのジアステレオマーとして３－（４－（［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル（ピーク１：１．２ｍｇ、２．０μｍｏｌ、７％収率；ピーク２：２．８ｍｇ、４．６μｍｏｌ、１６％収率）を得た。双方のジアステレオマーをそれらの対応するＴＦＡ塩として単離した。

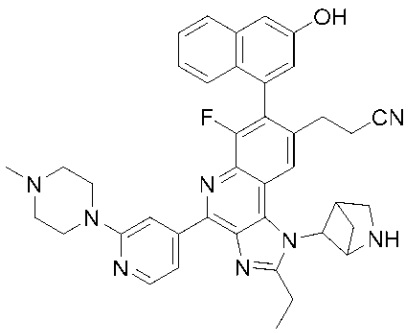
実施例２１ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{36}H_{30}FN_8O$ に対する計算値６０９．３；実測値６０９．２

実施例２１ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{36}H_{30}FN_8O$ に対する計算値６０９．３；実測値６０９．２

【０３９５】

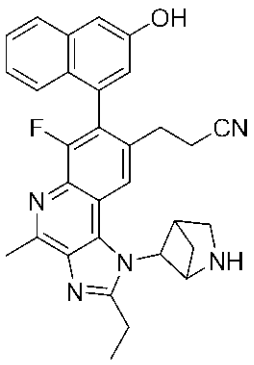
実施例２２ａ及び実施例２２ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタ

レン－１－イル）－４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル
【化１３９】



実施例１９に記載されている手順に従って、Ｎ－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリンアミドを１－メチル－４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン（２２ｍｇ，０．０７３ｍｍｏｌ）で置き換えて、且つ精製を以下に記載されているように変更して、この化合物を調製した。中間体のＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ＝$C_{47}H_{52}FN_8O_4$に対する計算値８１１．４；実測値：８１１．３
【０３９６】
上記のように脱保護した後、溶液を真空にて濃縮し、４：１アセトニトリル／水で希釈し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを介して濾過し、ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２法）によって精製して、２つのジアステレオマーとして３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル（ピーク１：０．９ｍｇ、１．４μｍｏｌ、５％収率；ピーク２：１．５ｍｇ、２．３μｍｏｌ、８％収率）を得た。双方のジアステレオマーをそれらの対応するＴＦＡ塩として単離した。
実施例２２ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ$C_{40}H_{40}FN_8O$に対する計算値６６７．３；実測値６６７．３
実施例２２ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ$C_{40}H_{40}FN_8O$に対する計算値６６７．３；実測値６６７．３
【０３９７】
実施例２３ａ及び実施例２３ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化１４０】



表題化合物を以下のカップリング反応の予想外の副生成物として調製した。

【０３９８】

４－ブロモオキサゾール（４０ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）の試料を１，４－ジオキサン（０．９ｍＬ）に溶解し、ヘキサメチルジチン（８４μｌ，０．４１ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３１ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）で処理した。溶液を１００℃まで加熱し、一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅのパッドで２回濾過した。濾液を濃縮し、そのまま使用した。所望の生成物である４－（トリメチルスタニル）オキサゾールに対応する質量は観察されなかった。トリメチルスズのラジカルまたはアニオンに対応する質量が観察された。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ＝C_3H_9Snに対する計算値１６５．０，１６３．０，１６１．０；実測値１６４．９，１６２．９，１６０．９

【０３９９】

撹拌棒が入ったバイアルにて１，４－ジオキサン（０．４４ｍＬ）に粗製物質を溶解し、（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例１８、工程５、３０ｍｇ，０．０４４ｍｍｏｌ）の試料で処理し、室温で撹拌した。溶液をテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１０ｍｇ，０．００９ｍｍｏｌ）及び３－メチルサリチル酸銅（Ｉ）（３４ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）で処理した。バイアルに蓋をし、溶液を９０℃で撹拌した。

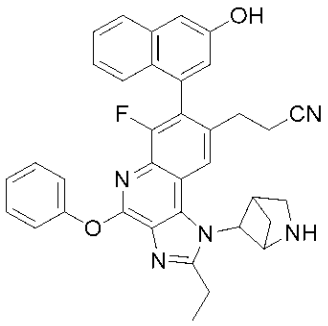
【０４００】

３時間後、ＬＣＭＳは、（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルへの完全な変換を示した。反応物を室温に冷却し、NH_4OH水溶液で反応を止め、ＤＣＭで希釈した。層を分離させ、水性層を追加のＤＣＭで抽出した。合わせた有機画分を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ$C_{38}H_{41}FN_5O_4$に対する計算値６５０．３；実測値：６５０．４

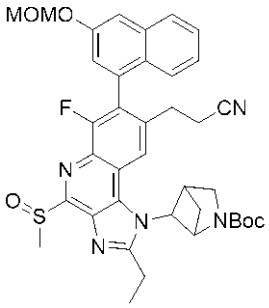
【０４０１】

粗製物質をＤＣＭ中５０％ＴＦＡ１ｍＬに溶解し、室温で撹拌した。３０分後、ＬＣＭＳは完全な脱保護を示した。溶液を真空にて濃縮し、４：１アセトニトリル／水で希釈し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを介して濾過し、ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２法）によって精製して、２つのジアステレオマーとして３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル（ピーク１：０．６ｍｇ，１．２μｍｏｌ，３％収率；ピ

ーク２：１．４ｍｇ，２．８μｍｏｌ，６％収率）を得た。双方のジアステレオマーをそれらの対応するＴＦＡ塩として単離した。
実施例２３ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{31}H_{29}FN_5O$に対する計算値５０６．２；実測値５０６．２
実施例２３ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{31}H_{29}FN_5O$に対する計算値５０６．２；実測値５０６．２
【０４０２】
実施例２４ａ及び実施例２４ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル
【化１４１】



【０４０３】
工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－（メチルスルフィニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１４２】



（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例１８，工程５；４６０ｍｇ，０．６７５ｍｍｏｌ）の試料をジクロロメタン（７ｍＬ）に溶解し、０℃で撹拌した。溶液をｍ－ＣＰＢＡ（１６０ｍｇ，７５％ｗ／ｗ，０．７１ｍｍｏｌ）で処理した。
【０４０４】
４５分後、ＬＣＭＳは所望の生成物への完全な変換を示し、対応するスルホンは約１０％であった。飽和$NaHCO_3$水溶液で反応を止め、反応物をＤＣＭで希釈した。層を分離させ、水性層を追加のＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮して、（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチ

ル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－（メチルスルフィニル）－１Ｈ－イミダゾ－［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２０ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ，４６％収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ $C_{38}H_{41}FN_5O_5S$ に対する計算値６９８．３；実測値：６９８．２

【０４０５】

工程２．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

撹拌棒が入ったバイアルにて無水ＴＨＦ（０．３ｍＬ）に（ｅｎｄｏ）－５－（８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４－（メチルスルフィニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）の試料を溶解し、室温で撹拌した。溶液を固体ナトリウムフェノレート（７ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）で処理し、２２℃で撹拌した。

【０４０６】

１時間後、ＬＣＭＳは、所望の生成物への完全な変換を示した。飽和 NH_4Cl 水溶液で反応を止め、反応物をＤＣＭで希釈した。層を分離させ、水性層を追加のＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ $C_{43}H_{43}FN_5O_5$ に対する計算値７２８．３；実測値：７２８．３

【０４０７】

粗製物質をＤＣＭ中５０％ＴＦＡ１ｍＬに溶解し、室温で撹拌した。３０分後、ＬＣＭＳは完全な脱保護を示した。溶液を真空にて濃縮し、４：１アセトニトリル／水で希釈し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを介して濾過し、ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２法）によって精製して、２つのジアステレオマーとして３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－フェノキシ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル（ピーク１：１．７ｍｇ，２．９μｍｏｌ，１０％収率；ピーク２：２．０ｍｇ，３．４μｍｏｌ，１２％収率）を得た。双方の異性体をそれらの対応するＴＦＡ塩として単離した。

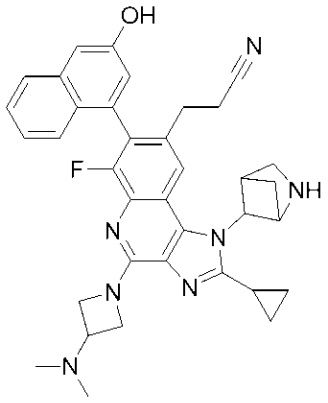
実施例２４ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{36}H_{31}FN_5O_2$ に対する計算値５８４．３；実測値５８４．２

実施例２４ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{36}H_{31}FN_5O_2$ に対する計算値５８４．３；実測値５８４．２

【０４０８】

実施例２５ａ及び実施例２５ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－シクロプロピル－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化１４３】



（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体６，２０ｍｇ，０．０３１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）溶液にシクロプロパンカルボアルデヒド（２１．５ｍｇ，０．３０７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３日間撹拌した後、溶液を減圧下で濃縮した。残留物をＥｔＯＨ（２ｍＬ）及びＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ，０．５ｍＬ，２ｍｍｏｌ）に溶解した。４０℃で１時間撹拌した後、混合物をアセトニトリル／水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％NH_4OHを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅカラム）を使用して精製した。次いで、所望のジアステレオマーを含有する画分を濃縮し、得られた物質をアセトニトリルに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。

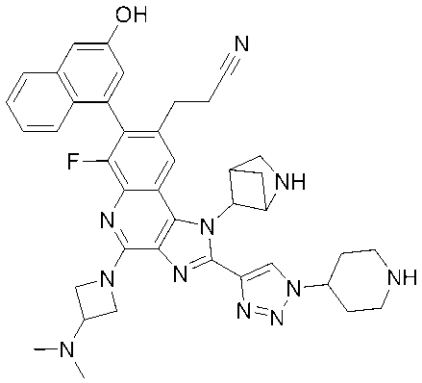
実施例２５ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{36}H_{37}FN_7O$に対する計算値６０２．３；実測値６０２．３

実施例２５ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{36}H_{37}FN_7O$に対する計算値６０２．３；実測値６０２．２

【０４０９】

実施例２６ａ及び実施例２６ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化１４４】



実施例２５ａ及び実施例２５ｂに記載されている手順に従って、出発物質としてシクロプロパンカルボアルデヒドの代わりに４－（４－ホルミル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用して、この化合物を調製した。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。

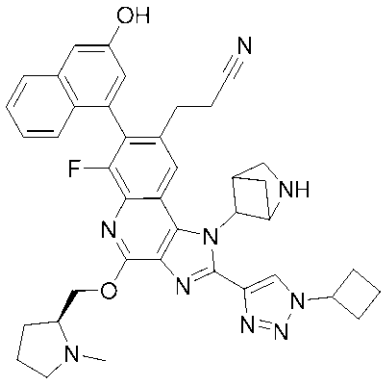
実施例２６ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ Ｃ$_{40}$Ｈ$_{43}$ＦＮ$_{11}$Ｏに対する計算値７１２．４；実測値７１２．４

実施例２６ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ Ｃ$_{40}$Ｈ$_{43}$ＦＮ$_{11}$Ｏに対する計算値７１２．４；実測値７１２．４

【０４１０】

実施例２７ａ及び実施例２７ｂ、実施例２７ｃ、及び実施例２７ｄ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－（１－シクロブチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

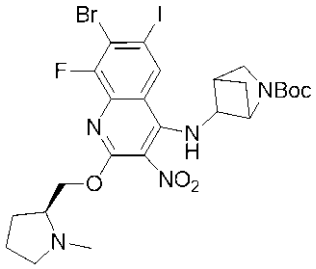
【化１４５】



【０４１１】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１４６】

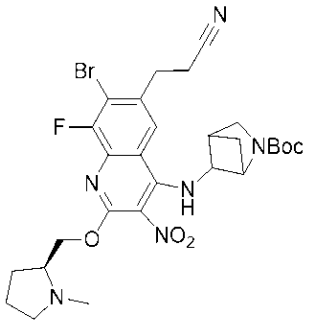


中間体２、工程１に記載されている手順に従って、出発物質としてジヒドロ塩化Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－３－アミンの代わりに（Ｓ）－（１－メチルピロリジン－２－イル）メタノール及び水素化ナトリウムを使用して、この化合物を調製した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ　$C_{25}H_{31}BrFIN_5O_5$に対する計算値７０６．１；実測値７０６．３

【０４１２】

工程２．（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－６－（２－シアノエチル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１４７】

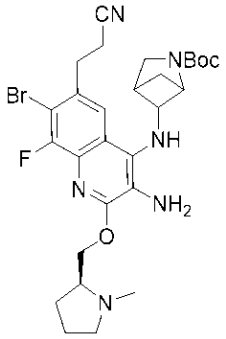


中間体３に記載されている手順に従って、出発物質として（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）－アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－８－フルオロ－６－ヨード－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用して、この化合物を調製した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ　$C_{28}H_{35}BrFN_6O_5$に対する計算値６３３．２；実測値６３３．４

【０４１３】

工程３．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－（２－シアノエチル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１４８】

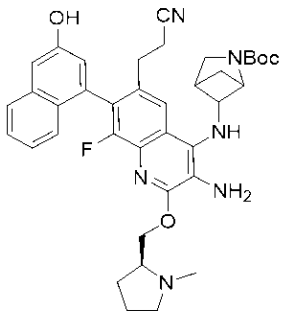


１００ｍＬ丸底フラスコにて、ＴＨＦ（１０ｍＬ）、メタノール（１０ｍＬ）、及び水（１０ｍＬ）の溶液中で（ｅｎｄｏ）－５－（（７－ブロモ－６－（２－シアノエチル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４４ｇ，２．２７ｍｍｏｌ）と、塩化アンモニウム（１．２７ｇ，２３．８ｍｍｏｌ）と、鉄（１．２７ｇ，２２．７ｍｍｏｌ）とを混合した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、Ｃｅｌｉｔｅを介して得られた溶液を濾過し、残留物を水、メタノール及びＤＣＭで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、有機溶媒を取り除いた。残りの混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量でアセトニトリル／０．１％NH_4OHを含有する水の勾配で溶出するＸＢｒｉｄｇｅカラム）によって精製して、工程２から２６％収率で所望の生成物（３６０ｍｇ，０．５９６ｍｍｏｌ）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{28}H_{37}BrFN_6O_3$に対する計算値６０３．２；実測値６０３．３

【０４１４】

工程４．（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（２－シアノエチル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１４９】



中間体６について記載されている手順に従って、出発物質として（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－（２－シアノエチル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）キノリン－４－イル）アミノ）－

２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用して、この化合物を調製した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：ｍ／ｚ Ｃ３８Ｈ４４ＦＮ６Ｏ４に対する計算値６６７．３；実測値６６７．６。

【０４１５】

工程５．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－（１－シクロブチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－４－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

実施例２５ａ及び実施例２５ｂに記載されている手順に従って、出発物質としてシクロプロパンカルボアルデヒドの代わりに１－シクロブチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボアルデヒドを使用して、この化合物を調製した。生成物を単一のジアステレオマーとして単離した。

実施例２７ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ Ｃ４０Ｈ４１ＦＮ９Ｏ２に対する計算値６９８．３；実測値６９８．５。

実施例２７ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ Ｃ４０Ｈ４１ＦＮ９Ｏ２に対する計算値６９８．３；実測値６９８．５。

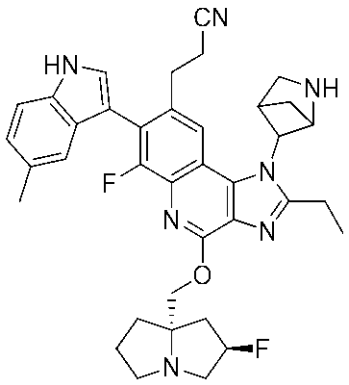
実施例２７ｃジアステレオマー３：ピーク３：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ Ｃ４０Ｈ４１ＦＮ９Ｏ２に対する計算値６９８．３；実測値６９８．５。

実施例２７ｄジアステレオマー４：ピーク４：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ Ｃ４０Ｈ４１ＦＮ９Ｏ２に対する計算値６９８．３；実測値６９８．５。

【０４１６】

実施例２８．３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

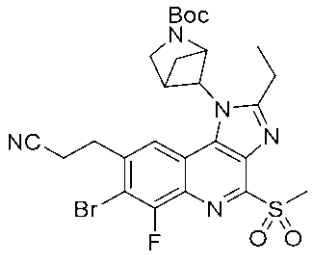
【化１５０】



【０４１７】

工程1.（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（メチルスルホニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１５１】

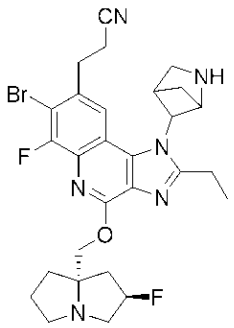


磁気撹拌棒を入れた４０ｍＬバイアルに、（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（メチルチオ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例１８、工程４；７３６．７ｍｇ，１．２８２ｍｍｏｌ）及び酢酸エチル（１２．８２ｍＬ）を加えた。溶液を０℃に冷却し、その後ｍ－ＣＰＢＡ（１．３２ｇ，３．８５ｍｍｏｌ）を一気に加えた。混合物を０℃で９０分間撹拌した。反応物を水及び酢酸エチルで希釈し、相を分離し、水性相を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×）、ブラインですすぎ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、白色／淡黄色粉末として所望の生成物に濃縮した（７７８ｍｇ，１００％）。この物質をさらに精製することなく先に進めた。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝Ｃ$_{26}$Ｈ$_{29}$ＢｒＦＮ$_5$Ｏ$_4$Ｓに対する計算値６０６．５；実測値６０７．４。

【０４１８】

工程２．（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１５２】



磁気撹拌棒を入れた４０ｍＬバイアルに、（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）２－エチル－６－フルオロ－４－（メチルスルホニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７５７ｍｇ，１．２４８ｍｍｏｌ）と、ＴＨＦ（２４．９６ｍＬ）と、（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（２９８ｍｇ，１．８７２ｍｍｏｌ）と、最後にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＴＨＦ中１Ｍ）（１８７２μｌ，１．８７２ｍｍｏｌ）とを加えた。混合物を４５℃に加熱し、一晩（１８時間）撹拌した。示した時間の後、反応物を水及び酢酸エチルで希釈し、相を分離し、水性相を酢酸エチル（２×）で抽出した。合わせた有機物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、ブラインですすぎ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％酢酸エチル、次いでジクロロメタン中０～１５％ＭｅＯＨ）によって精製して、褐色

泡状物として所望の生成物（１５７ｍｇ，１９％）を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ$C_{33}H_{39}BrF_2N_6O_3$に対する計算値６８５．６；実測値６８６．２。

【０４１９】

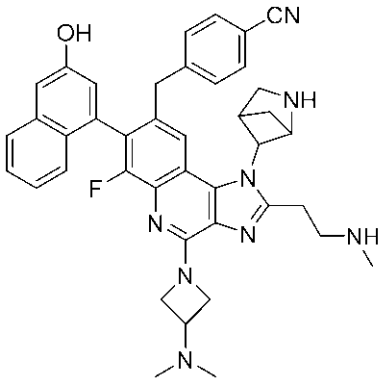
工程３．３－（１－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

撹拌棒を備えた１－ドラムバイアルに、（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５ｍｇ，０．０２２ｍｍｏｌ）と、５－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（１１．２５ｍｇ，０．０４４ｍｍｏｌ）と、Na_2CO_3（６．９６ｍｇ，０．０６６ｍｍｏｌ）と、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（０．８６１ｍｇ，１．０９４μｍｏｌ）と、ジオキサン（０．１２２ｍｌ）と、水（０．０２４ｍｌ）とを加えた。混合物に蓋をして、それを１００℃で１時間撹拌した。この時間の後、反応物を室温に冷却し、濾過して固形物を除去し、ＭｅＣＮ／水で希釈した。混合物にＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ）（４００μｌ，１．６００ｍｍｏｌ）を加えた。全体を６０℃で撹拌した。３０分後、混合物を、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩及びジアステレオマー混合物として所望の生成物を得た。実施例２８．ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ$C_{37}H_{39}F_2N_7O$に対する計算値６３５．８；実測値６３６．５。

【０４２０】

実施例２９．４－（（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－（メチルアミノ）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）メチル）ベンゾニトリル

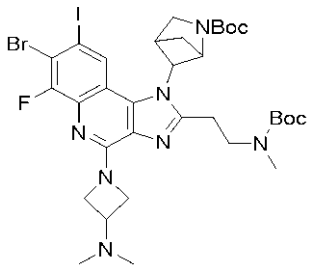
【化１５３】



【０４２１】

工程1.５－（７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－ヨード－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１５４】

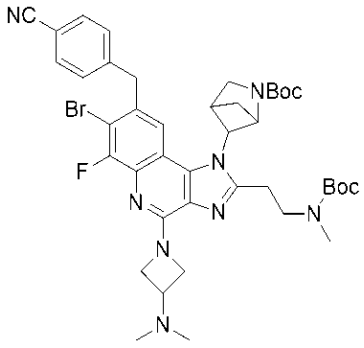


磁気撹拌棒を入れた４０ｍｌバイアルに、（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－７－ブロモ－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－６－ヨードキノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体２、６００ｍｇ、０．９０７ｍｍｏｌ）と、エタノール（４．５４ｍｌ）と、メチル（３－オキソプロピル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５５ｍｇ，１．３６１ｍｍｏｌ）と、酢酸（５１．９μｌ，０．９０７ｍｍｏｌ）とを加えた。混合物に蓋をし、それを７５℃で一晩（１６時間）撹拌した。示した時間の後、反応物を水及び酢酸エチルで希釈した。相を分離し、水性層を酢酸エチルで２回以上抽出した。合わせた有機物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、ブラインですすぎ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色泡状物として所望の生成物を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に進めた。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ Ｃ$_{33}$Ｈ$_{44}$ＢｒＦＩＮ$_7$Ｏ$_4$に対する計算値８２８．６；実測値８２９．６。

【０４２２】

工程２．５－（７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）－８－（４－シアノベンジル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１５５】



磁気撹拌棒を入れた４０ｍＬバイアルに、５－（７－ブロモ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－ヨード－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ，０．０６０ｍｍｏｌ）と、ＴＨＦ（１．２０７ｍｌ）と、Ｐｄ（Ｃｌ）$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$（８．４７ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）と、臭化（２－シアノベンジル）亜鉛（ＩＩ）（ＴＨＦ中０．５Ｍ）（２４１μｌ，０．１２１ｍｍｏｌ）とを加えた。混合物をＮ$_2$で５分間脱気し、蓋をして、６０℃で撹拌した。１時間後、反応物を濾過して固形物を除去し、濾液を真空にて濃縮して、黄色泡状物として粗生成物を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に進めた。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$

：ｍ／ｚ Ｃ$_{41}$Ｈ$_{50}$ＢｒＦＮ$_{8}$Ｏ$_{4}$に対する計算値８１７．８；実測値８１８．３。

【０４２３】

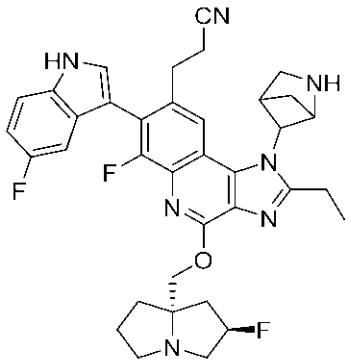
工程３．４－（（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－（メチルアミノ）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）メチル）ベンゾニトリル

撹拌棒を備えた１－ドラムバイアルに、４－（（１－（（エンド）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－７－ブロモ－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－２－（２－（メチルアミノ）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）メチル）ベンゾニトリル（１５ｍｇ，０．０２４ｍｍｏｌ）と、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－オール（１３．１２ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）と、Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（７．７２ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）と、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（０．９５６ｍｇ、１．２１４μｍｏｌ）と、ジオキサン（０．１３５ｍｌ）と、水（０．０２７ｍｌ）とを加えた。混合物に蓋をしてそれを１００℃で１時間撹拌した。この時間の後、反応物を室温に冷却し、濾過して固形物を除去し、アセトニトリル／水で希釈した。この混合物にＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ）（２６７μｌ，１．０６９ｍｍｏｌ）を加えた。全体を５０℃で撹拌した。３０分後、混合物を、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＮＨ$_{4}$ＯＨを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。実施例２９．ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ Ｃ$_{41}$Ｈ$_{41}$ＦＮ$_{8}$Ｏに対する計算値６８０．８；実測値６８１．５。

【０４２４】

実施例３０．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－２－エチル－６－フルオロ－７－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化１５６】



実施例２８に記載されている手順に従って、工程７にて５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルで置き換えて、この化合物を調製した。

【０４２５】

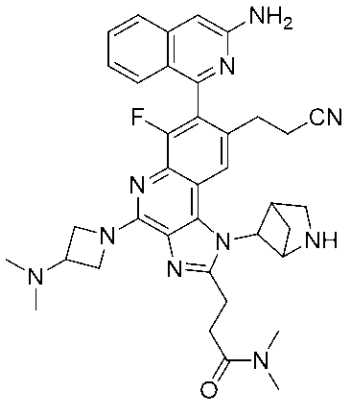
撹拌バーを備えた１－ドラムバイアルに、（ｅｎｄｏ）－５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－エチル－６－フルオロ－４－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－１Ｈ－イミダゾ

［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１７μｌ、０．０２９ｍｍｏｌ）と、５－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１．０７ｍｇ，０．０５８ｍｍｏｌ）と、Na_2CO_3（９．２８ｍｇ，０．０８８ｍｍｏｌ）と、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１．１４８ｍｇ，１．４５９μｍｏｌ）と、ジオキサン（０．１６２ｍｌ）と、水（０．０３２ｍｌ）とを加えた。混合物に蓋をして、それを１００℃で１時間撹拌した。この時間の後、反応物を室温に冷却し、濾過して固形物を除去し、ＭｅＣＮ／水で希釈した。混合物にＴＦＡ（２００μｌ，２．６０ｍｍｏｌ）を加えた。全体を７０℃で撹拌した。３０分後、混合物を分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、所望の生成物を得た。生成物をＴＦＡ塩及びジアステレオマー混合物として単離した。実施例３０．ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{36}H_{36}F_3N_7O$に対する計算値６３９．７；実測値６４０．３。

【０４２６】

実施例３１ａ及び実施例３１ｂ．３－（７－（３－アミノイソキノリン－１－イル）－１－ｅｎｄｏ－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

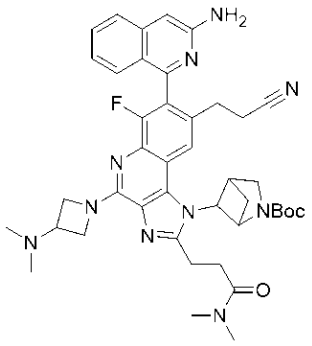
【化１５７】



【０４２７】

工程1.５－（７－（３－アミノイソキノリン－１－イル）－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－ｅｎｄｏ－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１５８】



５－（８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－ｅｎｄｏ－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例１０、工程１、１００ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ、１．００当量）の１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）及び０．５ＭのＫ$_3$ＰＯ$_4$（０．２５ｍＬ）溶液に、１－ブロモイソキノリン－３－アミン（４０．４ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ、３．０当量）を加え、続いてＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１０．０ｍｇ、１２．６μｍｏｌ、０．２１当量）を加えた。バイアルのヘッドスペースを窒素流でパージし、混合物を６０℃で３０分間撹拌した。この時間の後、混合物をＭｅＯＨで希釈し、ＳｉｌｉａＰｒｅｐチオールカートリッジを介して濾過し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量でアセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出するＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）によって精製して、ピーク１及びピーク２を得た。各溶液を凍結乾燥して、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ Ｃ$_{42}$Ｈ$_{50}$ＦＮ$_{10}$Ｏ$_3$に対する計算値７６１．４；実測値：７６１．４。

【０４２８】

工程２．３－（７－（３－アミノイソキノリン－１－イル）－１－エンド－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

工程１からのピーク１及びピーク２を（別々に）含有する個々の４０ｍＬバイアルに、０．５ｍＬ　ＴＦＡを加え、混合物を２１℃で３０分間撹拌した。この時間の後、混合物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量でアセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出するＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）によって精製して、凍結乾燥後に白色凝集性固体としてピーク１及びピーク２を得た。

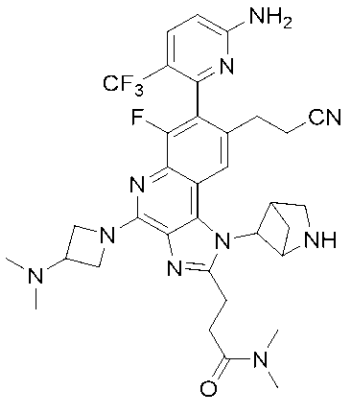
実施例３１ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ Ｃ$_{37}$Ｈ$_{42}$ＦＮ$_{10}$Ｏ$^+$に対する計算値６６１．４；実測値６６１．３。

実施例３１ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ Ｃ$_{37}$Ｈ$_{42}$ＦＮ$_{10}$Ｏ$^+$に対する計算値６６１．４；実測値６６１．３。

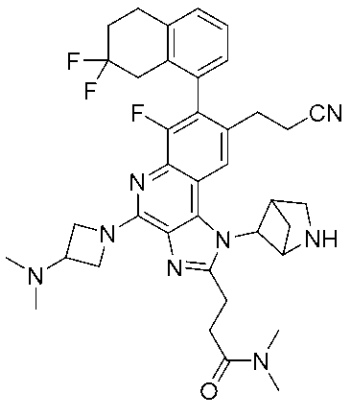
【０４２９】

実施例３２ａ及び実施例３２ｂ．３－（７－（６－アミノ－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－１－ｅｎｄｏ－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

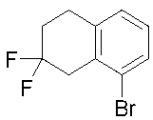
【化１５９】



実施例３１ａ及び実施例３１ｂについて報告したプロトコールと同一のプロトコールを使用して、工程１にて１－ブロモイソキノリン－３－アミンを６－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミンで置き換えて、この化合物を調製した。
実施例３２ａジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{34}H_{39}F_4N_{10}O^{+}$に対する計算値６７９．３；実測値６７９．３。
実施例３２ｂジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{34}H_{39}F_4N_{10}O^{+}$に対する計算値６７９．３；実測値６７９．３。
【０４３０】
実施例３３．３－（１－ｅｎｄｏ－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－７－（７，７－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド
【化１６０】



【０４３１】
工程1.８－ブロモ－２，２－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン
【化１６１】

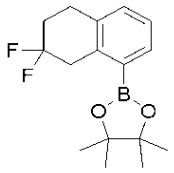


８－ブロモ－３，４－ジヒドロナフタレン－２（１Ｈ）－オン（３５７ｍｇ，１．５９ｍｍｏｌ，１．０当量）を１．０ｍＬのＤＣＭに溶解した。ＥｔＯＨ（９．３μＬ，０．１５９ｍｍｏｌ，０．１当量）、その後三フッ化ビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄（０．７３３ｍＬ，３．９８ｍｍｏｌ，２．５当量）を反応混合物に順次加えた。混合物を２１℃で２０時間後撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２．０ｍＬ）を加えて反応を停止させ、反応物をＤＣＭ（３×４ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗残留物をシリカゲル上での自動化フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＤＣＭ／ヘプタン）によって精製して、透明な粘性油として所望の生成物（８０ｍｇ，１．５９ｍｍｏｌ，２０％）を得た。

【０４３２】

工程２．２－（７，７－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

【化１６２】



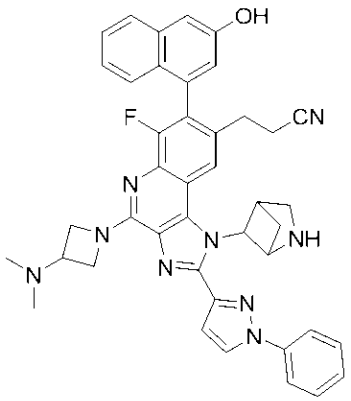
８－ブロモ－２，２－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン（８０ｍｇ，０．３２４ｍｍｏｌ，１．００当量）と、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（２６．４ｍｇ，０．０３２ｍｍｏｌ，０．１当量）と、酢酸カリウム（６３．６ｍｇ，０．６４８ｍｍｏｌ，２．０当量）と、ビス（ピナコラト）ジボロン（１０３ｍｇ，０．４０５ｍｍｏｌ，１．２５当量）とのジオキサン（２．０ｍＬ）溶液を８５℃で３時間加熱した。反応混合物を２１℃に冷却し、水（４ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×４ｍＬ）に抽出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、乾燥させて残留物を得、これを自動化フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＤＣＭ／ヘプタン）によって精製して、透明な油として表題化合物（９５．０ｍｇｓ，０．３２４ｍｍｏｌ，定量）を得た。

【０４３３】

工程３．３－（１－ｅｎｄｏ－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－８－（２－シアノエチル）－７－（７，７－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１－Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

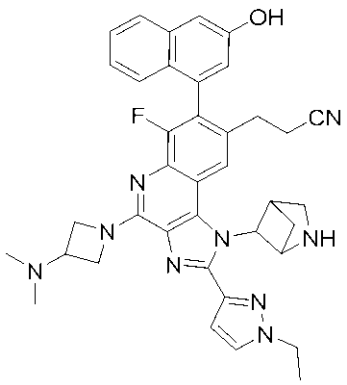
５－（７－ブロモ－８－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）－３－オキソプロピル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－エンド－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体９、２０．０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、１．０等量）の１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）と０．５ＭのK_3PO_4（０．２５ｍＬ）溶液に、２－（７，７－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１２．７ｍｇ，０．１８１ｍｍｏｌ，３．０当量）を加え、続いて、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４（４．９ｍｇ，５．７３μｍｏｌ，０．２０当量）を加えた。バイアルのヘッドスペースを窒素の流れでパージし、混合物を７５℃で１時間撹拌した。この時間の後、混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３ｍＬ）に抽出し、$MgSO_4$上で乾燥させ、次いで真空にて乾燥させた。残留物をＴＦＡ（０．５ｍＬ）で処理し、３０分間撹拌し、次いでＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム）によっ

て精製して、表題化合物とＴＦＡ塩とジアステレオマー混合物とを得た。
実施例３３．ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{38}H_{44}F_3N_8O^{+}$に対する計算値６８５．４；実測値６８５．４。
【０４３４】
実施例３４ａ及び実施例３４ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル
【化１６３】



エタノール（０．５ｍＬ，０．１２Ｍ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体６，４０．０ｍｇ，０．０６１ｍｇ）を含有するバイアルに、１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボアルデヒド（２６．４ｍｇ，０．１５３ｍｍｏｌ，２．５当量）を加えた。２３℃で１８時間撹拌した後、ＨＣｌ（ジオキサン中４．０Ｍ、０．２ｍＬ）を加え、混合物を２３℃で撹拌し続けた。６時間後、混合物をメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。
実施例３４ａ．ジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{42}H_{38}FN_9O$に対する計算値７０４．３；実測値７０４．３。
実施例３４ｂ．ジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{42}H_{38}FN_9O$に対する計算値７０４．３；実測値７０４．３。
【０４３５】
実施例３５ａ及び実施例３５ｂ．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化１６４】



実施例３４について記載されている手順に従って、１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボアルデヒドを１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボアルデヒドで置き換えて、この化合物を調製した。化合物を、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。

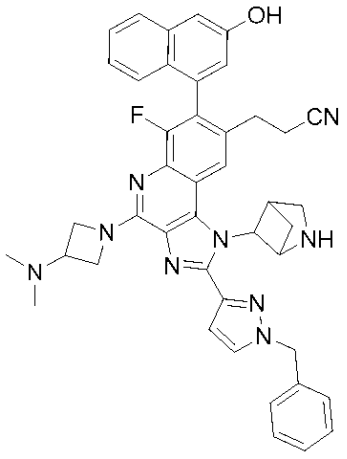
実施例３５ａ．ジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{38}H_{38}FN_9O$に対する計算値６５６．３；実測値６５６．３。

実施例３５ｂ．ジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{38}H_{38}FN_9O$に対する計算値６５６．３；実測値６５６．３。

【０４３６】

実施例３６ａ及び実施例３６ｂ．３－（２－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化１６５】



エタノール（０．４ｍＬ，０．１２Ｍ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体６，３０．０ｍｇ，０．０４６ｍｍｏｌ）を含有するバイアルに、１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（４２．９ｍｇ，０．２３０ｍｍｏｌ，５．０当量）を

加えた。２３℃で１８時間撹拌した後、混合物をメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％NH_4OHを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ　$C_{48}H_{48}FN_9O_3$に対する計算値８１８．４；実測値８１８．４。精製した物質を濃縮し、エタノール（０．４ｍＬ）に溶解し、続いてＨＣｌ（ジオキサン中４．０Ｍ，０．２ｍＬ）を加えた。２３℃で３時間撹拌した後、混合物をメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。

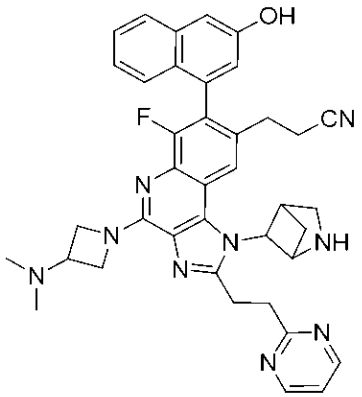
実施例３６ａ．ジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ　$C_{43}H_{40}FN_9O$に対する計算値７１８．３；実測値７１８．３。

実施例３６ｂ．ジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ　$C_{43}H_{40}FN_9O$に対する計算値７１８．３；実測値７１８．３。

【０４３７】

実施例３７．３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（２－（ピリミジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化１６６】

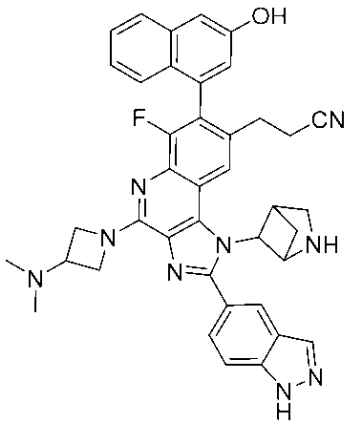


実施例３４に記載されている手順に従って、１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボアルデヒドを３－（ピリミジン－２－イル）プロパナールで置き換えて、この化合物を調製した。化合物を、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％NH_4OHを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製し、続いて分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）で精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物を単一のジアステレオマーとして単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ　$C_{39}H_{38}FN_9O$に対する計算値６６８．３；実測値６６８．３。

【０４３８】

実施例３８ａ及び実施例３８ｂ．（３－（１－（（ｅｎｄｏ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－５－イル）－４－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－８－イル）プロパンニトリル

【化１６７】



エタノール（０．４ｍＬ，０．１５Ｍ）中の（ｅｎｄｏ）－５－（（３－アミノ－６－（２－シアノエチル）－２－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）－８－フルオロ－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）キノリン－４－イル）アミノ）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（中間体６，４０．０ｍｇ，０．０６１ｍｇ）を含有するバイアルに、１Ｈ－インダゾール－５－カルボアルデヒド（２２．４ｍｇ，０．１５３ｍｍｏｌ，２．５当量）を加えた。５０℃で１８時間撹拌した後、混合物をメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％NH_4OHを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{45}H_{44}FN_9O_3$に対する計算値７７８．４；実測値７７８．４。精製した物質を濃縮し、エタノール（０．４ｍＬ）に溶解し、続いてＨＣｌ（ジオキサン中４．０Ｍ，０．２ｍＬ）を加えた。２３℃で１８時間撹拌した後、混合物をメタノールで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。

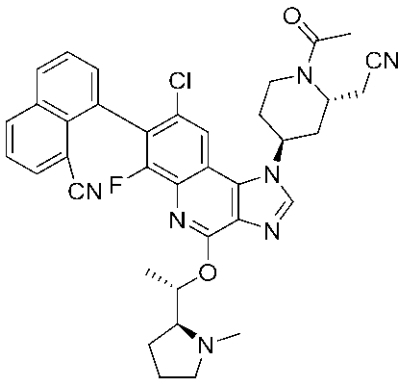
実施例３８ａ．ジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{40}H_{36}FN_9O$に対する計算値６７８．３；実測値６７８．３。

実施例３８ｂ．ジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{40}H_{36}FN_9O$に対する計算値６７８．３；実測値６７８．３。

【０４３９】

実施例３９ａ及び実施例３９ｂ．８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル

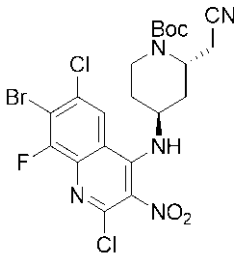
【化１６８】



【０４４０】

工程1.（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（７－ブロモ－２，６－ジクロロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６９】

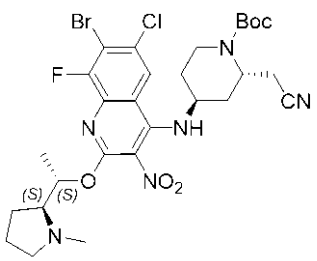


ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（６．２７ｍＬ）中の７－ブロモ－２，４，６－トリクロロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン（中間体７；４６９ｍｇ，１．２５４ｍｍｏｌ）に室温で（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ，１．２５４ｍｍｏｌ）を加えた。それを５０℃で１時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、有機相を水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、それを濃縮した。残留物をさらに精製することなく、次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$ＢｒＣｌ$_2$ＦＮ$_5$Ｏ$_4$に対する計算値５７８．２；実測値５７８．２。

【０４４１】

工程２．（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（７－ブロモ－６－クロロ－８－フルオロ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７０】

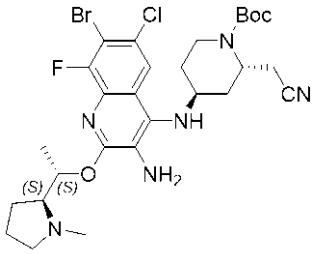


（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エタン－１－オール（０．３２３ｇ，２．５００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．２５ｍＬ）溶液に０℃で水素化ナトリウム（０．１００ｇ，２．５００ｍｍｏｌ）を加えた。１５分後、ＴＨＦ（６．２５ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（７－ブロモ－２，６－ジクロロ－８－フルオロ－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．７２２ｇ，１．２５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。それを室温まで徐々に温めた。１時間後、混合物への飽和NH_4Cl水溶液及びＥｔＯＡｃの添加によって反応を止めた。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をさらに精製することなく、次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{28}H_{36}BrClFN_6O_5$に対する計算値６７１．２；実測値６７１．２。

【０４４２】

工程３．（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－８－フルオロ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）キノリン－４－イル）アミノ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７１】

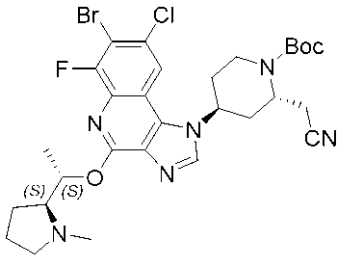


５０ｍＬ丸底フラスコにて、（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（７－ブロモ－６－クロロ－８－フルオロ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．８３７ｇ，１．２５ｍｍｏｌ）及び鉄（０．６９８ｇ，１２．５０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２．０８３ｍｌ）／ＴＨＦ（２．０８３ｍｌ）／水（２．０８３ｍｌ）の混合物に溶解した。混合物を７０℃で０．５時間撹拌した。Ｃｅｌｉｔｅを介して混合物を濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をＤＣＭに取り、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をさらに精製することなく、次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ $C_{28}H_{38}BrClFN_6O_3$に対する計算値６４１．２；実測値６４１．１。

【０４４３】

工程４．（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７２】

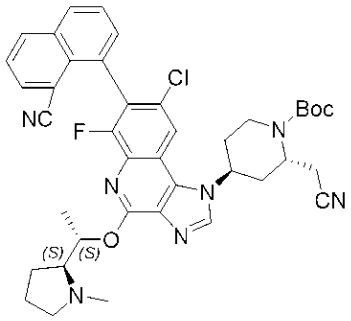


トルエン（０．２３４ｍｌ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－８－フルオロ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）キノリン－４－イル）アミノ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌ）と、オルトギ酸トリエチル（３９０μｌ，２．３４４ｍｍｏｌ）との混合物を１０５℃で３時間加熱した。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムに加え、メタノール／ジクロロメタン０％～２０％で溶出して、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{29}H_{36}BrClFN_6O_3$ に対する計算値６５１．２；実測値６５１．２。

【０４４４】

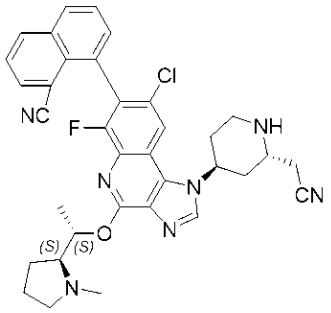
工程５．（２Ｓ，４Ｓ）－４－（８－クロロ－７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１７３】



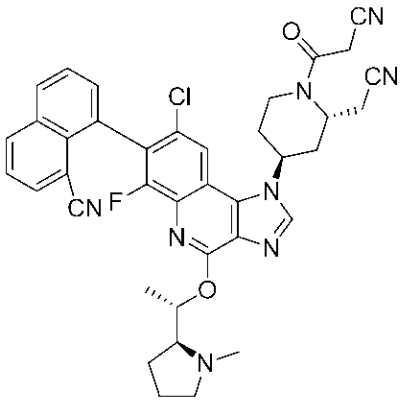
バイアルにて、１，４－ジオキサン（１．３９９ｍｌ）／水（０．１４０ｍｌ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ，０．３０８ｍｍｏｌ）と、８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－ナフトニトリル（１２９ｍｇ，０．４６２ｍｍｏｌ）と、メタンスルホナト（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル）（２’－メチルアミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加体（２４．４７ｍｇ，０．０３１ｍｍｏｌ）と、リン酸カリウム（１３１ｍｇ，０．６１５ｍｍｏｌ）との混合物を N_2 でパージし、それを７５℃で５時間加熱した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出し（２０ｍＬ×３）、次いで合わせた有機層を H_2O（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、メタノール／ジクロロメタン０％～５０％で溶出して、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{40}H_{42}ClFN_7O_3$ に対する計算値７２２．３；実測値７２２．２。

【０４４５】
工程６．８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル
【化１７４】



（２Ｓ，４Ｓ）－４－（８－クロロ－７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７０ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）を１ｍＬのＴＦＡ／ＤＣＭ（１：１）で処理した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ Ｃ$_{35}$Ｈ$_{34}$ＣｌＦＮ$_{7}$Ｏに対する計算値６２２．２；実測値６２２．２。
【０４４６】
工程７．８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル
ヒューニッヒ塩基（５．６１μｌ、０．０３２ｍｍｏｌ）を８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル、ＢＯＰ（８．５３ｍｇ，０．０１９ｍｍｏｌ）と酢酸（１．１０４μｌ，０．０１９ｍｍｏｌ）とのＤＭＦ（０．１６１ｍｌ）溶液に加えた。３０分後、それをＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーのペアとして単離した。
実施例３９ａ．ジアステレオマー１：ピーク１：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ Ｃ$_{37}$Ｈ$_{36}$ＣｌＦＮ$_{7}$Ｏ$_{2}$に対する計算値６６４．２；実測値６６４．２。
実施例３９ｂ．ジアステレオマー２：ピーク２：ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ Ｃ$_{37}$Ｈ$_{36}$ＣｌＦＮ$_{7}$Ｏ$_{2}$に対する計算値６６４．２；実測値６６４．２。このピークは強力なピークである。
【０４４７】
実施例４０．８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－シアノアセチル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル

【化１７５】

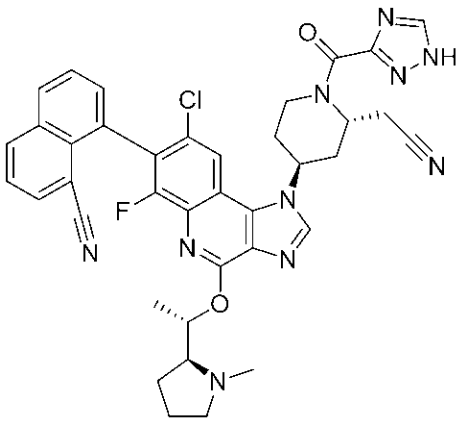


実施例３９、工程７に記載されている手順に従って、酢酸を２－シアノ酢酸で置き換えて、この化合物を調製した。それを、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製してＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ　$C_{38}H_{35}ClFN_8O_2$に対する計算値６８９．２；実測値６８９．２。

【０４４８】

実施例４１．８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル

【化１７６】

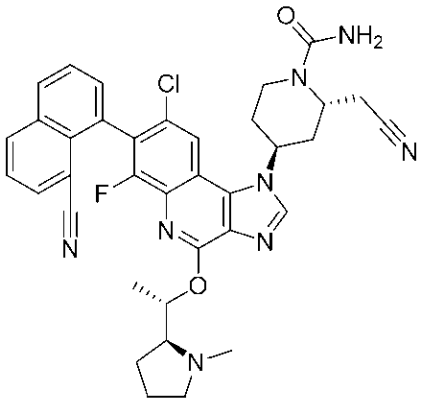


実施例３９、工程７に記載されている手順に従って、酢酸を１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボン酸で置き換えて、この化合物を調製した。それを、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製してＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ　$C_{38}H_{35}ClFN_{10}O_2$に対する計算値７１７．２；実測値７１７．２。

【０４４９】

実施例４２．（２Ｓ，４Ｓ）－４－（８－クロロ－７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボキサミド

【化１７７】

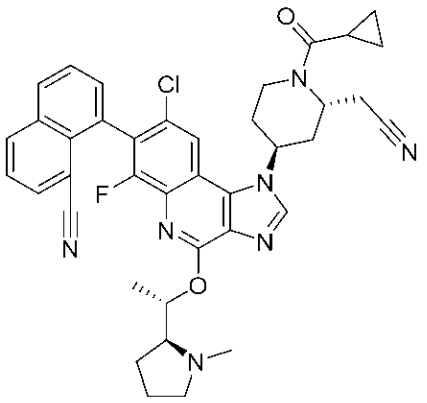


イソシアン酸トリメチルシリル（２．１７６μｌ、０．０１６ｍｍｏｌ）を室温で、CH_2Cl_2（０．８ｍｌ）中の８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル（実施例３９、工程６；１０ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（５．６１μｌ，０．０３２ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を一晩撹拌した。次いで、混合物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）によって精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ $C_{36}H_{35}ClFN_8O_2$ に対する計算値６６５．２；実測値６６５．２。

【０４５０】

実施例４３．８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル

【化１７８】



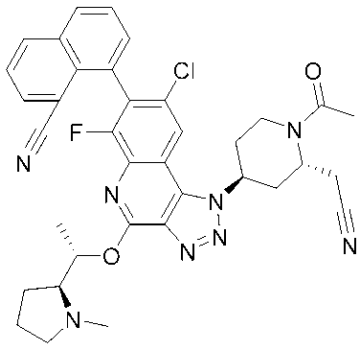
シクロプロピル酸塩化物を室温で、８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル（実施例３９、工程６；１０ｍｇ，０．０１６ｍｍｏｌ）及びヒューニッヒ塩基（５．６１μｌ，０．０３２ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（０．８ｍＬ）溶液に加えた。５分後、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍ

Ｌ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）によって精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ $C_{39}H_{38}ClFN_7O_2$ に対する計算値６９０．２；実測値６９０．２。

【０４５１】

実施例４４．８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル

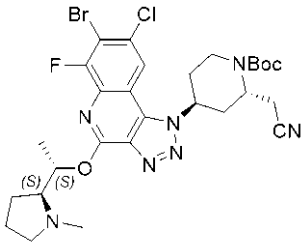
【化１７９】



【０４５２】

工程1.（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１８０】

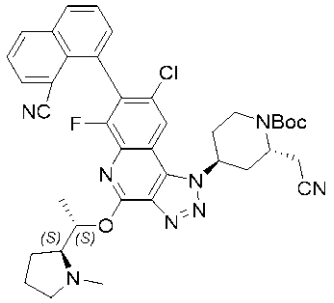


（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－８－フルオロ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）キノリン－４－イル）アミノ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例３９、工程３；０．８ｇ，１．２５ｍｍｏｌ）を２ｍＬのＡｃＯＨ及び２ｍＬのＤＣＭに入れた。亜硝酸ナトリウム（０．２５９ｇ，３．７５ｍｍｏｌ）を０℃で一気に加えた。３０分後、反応物を水で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、次いで、合わせた有機層をH_2O（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、メタノール／ジクロロメタン０％～３０％で溶出して、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ $C_{28}H_{35}BrClFN_7O_3$ に対する計算値６５２．２；実測値６５２．２。

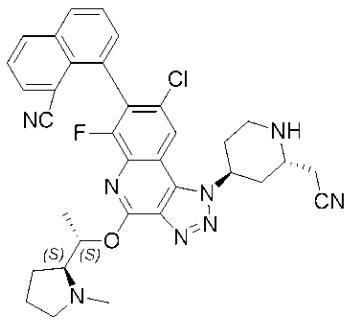
【０４５３】

工程２．（２Ｓ，４Ｓ）－４－（８－クロロ－７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（

シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１８１】



実施例３９の工程５に記載されている手順に従って、（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルで置き換えて、この化合物を調製した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ Ｃ$_{39}$Ｈ$_{41}$ＣｌＦＮ$_{8}$Ｏ$_{3}$に対する計算値７２３．３；実測値７２３．２。
【０４５４】
工程３．８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル
【化１８２】



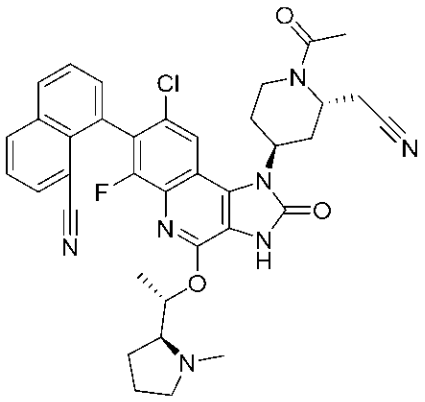
（２Ｓ，４Ｓ）－４－（８－クロロ－７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを１ｍＬのＴＦＡ／ＤＣＭ（１：１）で処理した。室温で３０分間撹拌した後、混合物を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ Ｃ$_{34}$Ｈ$_{33}$ＣｌＦＮ$_{8}$Ｏに対する計算値６２３．２；実測値６２３．２。
【０４５５】
工程４．８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル

ヒューニッヒ塩基（５．６１μｌ、０．０３２ｍｍｏｌ）を８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリルと、ＢＯＰ（８．５３ｍｇ，０．０１９ｍｍｏｌ）と酢酸（１．１０４μｌ，０．０１９ｍｍｏｌ）とのＤＭＦ（０．１６１ｍｌ）溶液に加えた。３０分後、それをＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ＝$C_{36}H_{35}ClFN_8O_2$に対する計算値６６５．２；実測値６６５．２。

【０４５６】

実施例４５．８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル

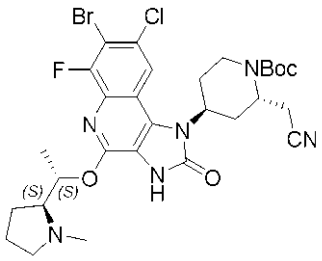
【化１８３】



【０４５７】

工程1.（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１８４】



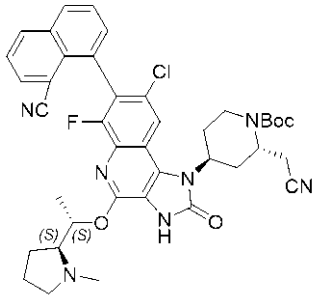
（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－８－フルオロ－２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）キノリン－４－イル）アミノ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（実施例３９、工程３；０．０５ｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）を１ｍＬのＴＨＦに入れた。０℃に冷却した後、トリホスゲン（３３．２ｍｇ，０．１１２ｍｍｏｌ）を一気に加えた。１０分後、反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、ＤＣＭで抽出し（１０ｍＬ×３）

、次いで、合わせた有機層をH_2O（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、０％～５０％のメタノール／ジクロロメタンで溶出して、ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝$C_{29}H_{36}BrClFN_6O_4$に対する計算値６６７．２；実測値６６７．２の所望の生成物を得た。

【０４５８】

工程２．（２Ｓ，４Ｓ）－４－（８－クロロ－７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１８５】

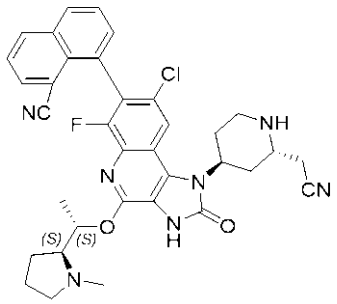


実施例３９の工程５に記載されている手順に従って、（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－ブロモ－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルで置き換えて、この化合物を調製した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ$CH_{42}ClFN_7O_4$に対する計算値７３８．３；実測値７３８．２。

【０４５９】

工程３．８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル

【化１８６】



（２Ｓ，４Ｓ）－４－（８－クロロ－７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを１ｍＬのＴＦＡ／ＤＣＭ（１：１）で処理した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濃縮し、さ

らに精製することなく次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：ｍ／ｚ$C_{35}H_{34}ClFN_7O_2$に対する計算値６３８．２；実測値６３８．２。

【０４６０】

工程４．８－（１－（２Ｓ，４Ｓ）－１－アセチル－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－８－クロロ－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル

ヒューニッヒ塩基（５．６１μｌ、０．０３２ｍｍｏｌ）を８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル、ＢＯＰ（８．５３ｍｇ，０．０１９ｍｍｏｌ）と酢酸（１．１０４μｌ，０．０１９ｍｍｏｌ）とのＤＭＦ（０．１６１ｍｌ）溶液に加えた。３０分後、それをＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流量で、アセトニトリル／０．１％ＴＦＡを含有する水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム）を使用して精製して、ＴＦＡ塩として所望の生成物を得た。生成物をジアステレオマーの混合物として単離した。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ$C_{37}H_{36}ClFN_7O_3$に対する計算値６８０．２；実測値６８０．２。

【０４６１】

実施例Ａ：ＧＤＰ－ＧＴＰ交換アッセイ

例示された化合物の阻害剤効力を、ＳＯＳ１（グアニンヌクレオチド交換因子）の存在下でＫＲＡＳの活性状態を生成するＢｏｄｉｐｙ－ＧＤＰ（蛍光標識されたＧＤＰ）のＧｐｐＮＨｐ（非加水分解性ＧＴＰ類似体）への交換を測定する、蛍光に基づくグアニンヌクレオチド交換アッセイにて判定した。阻害剤をＤＭＳＯにて連続希釈し、０．１μＬの容量を黒色の低容量３８４ウェルプレートのウェルに移した。アッセイ緩衝液（２５ｍＭのＨｅｐｅｓ、ｐＨ７．５、５０ｍＭのＮａＣｌ、１０ｍＭの$MgCl_2$、及び０．０１％Ｂｒｉｊ－３５）中で２．５ｎＭに希釈した５μＬ／ウェル容量のＢｏｄｉｐｙ負荷ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄをプレートに加え、阻害剤と共に周囲温度で４時間プレインキュベートした。適切な対照（阻害剤を含まない酵素またはＧ１２Ｄ阻害剤を含む酵素）をプレートに入れた。交換は、アッセイ緩衝液中に１ｍＭのＧｐｐＮＨｐ及び３００ｎＭのＳＯＳ１を含有する５μＬ／ウェル容量を加えることによって開始した。Ｂｏｄｉｐｙ負荷ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ、ＧｐｐＮＨｐ、及びＳＯＳ１の１０μＬ／ウェル反応濃度は、それぞれ２．５ｎＭ、５００ｕＭ、及び１５０ｎＭであった。反応プレートを周囲温度で２時間インキュベートし、時間は阻害剤の非存在下での完全なＧＤＰ－ＧＴＰ交換について推定した。ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ変異型については、同様のグアニンヌクレオチド交換アッセイを使用したが、Ｂｏｄｉｐｙ負荷ＫＲＡＳタンパク質の最終濃度としては２．５ｎＭであり、ＧｐｐＮＨｐ－ＳＯＳ１混合物を加えた後３時間インキュベートした。Ｇ１２Ｄ変異型に選択的に結合すると記載された環状ペプチド（Ｓａｋａｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，ＢＢＲＣ，４８４．３（２０１７），６０５－６１１）または結合が確認された内部化合物をアッセイプレートにて陽性対照として使用した。４８５ｎｍでの励起及び５２０ｎｍでの発光を使用して、ＰｈｅｒａＳｔａｒプレートリーダー装置（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）で蛍光強度を測定した。

【０４６２】

ＧｒａｐｈＰａｄ　ｐｒｉｓｍまたはＧｅｎｅｄａｔａ　Ｓｃｒｅｅｎｅｒ　ＳｍａｒｔＦｉｔのいずれかを使用してデータを分析した。データを４パラメータロジスティック方程式に適合させて、可変Ｈｉｌｌ係数を伴うＳ字状用量反応曲線を生成することによって、IC_{50}値を導き出した。

【０４６３】

ＫＲＡＳ＿Ｇ１２Ｄ及びＫＲＡＳ＿Ｇ１２Ｖ交換アッセイIC_{50}のデータを、以下の表１に提供する。記号「†」はIC_{50}≦１００ｎＭを示し、「††」はIC_{50}＞１０

０ｎＭであるが、≦１μＭを示し；「＋＋＋」はＩＣ$_{50}$＞１μＭであるが、≦５μＭを示し、「＋＋＋＋」はＩＣ$_{50}$＞５μＭであるが、≦１０μＭを示す。「ＮＡ」はＩＣ$_{50}$が利用できないことを示す。

【表１－１】

実施例番号	G12D_交換	G12V_交換
1a	++	NA
2a	+	+++
3a	+	+
4a	+	+
5a	+	+
6a	++	++++
7a	+	++
8b	+	++
9	+	+
10	+	++
11	+	+++
12	++	++++
13	++	++++
14	++	++++
15	+	+++
16	++	++++
17a	+	+
18	+	+
19a	+	+
20a	+	++
21a	+	+
22a	+	++
23a	+	+
24a	+	++
25a	+	++
26a	+	+
27a	+	+
28	+	++
29	++	++++
30	+	++
31a	++	++++
32a	++	++++
33	+	+++
34a	+	+
35a	+	+
36a	++	+
37	+	+
38a	++	+
39b	+	+
40	+	+

【表１－２】

41	††	†
42	†	†
43	†	††
44	†	†
45	††	†

【０４６４】
実施例Ｂ：発光生存率アッセイ
１０％ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ／Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で補完したＲＰＭＩ １６４０培地にてＭＩＡ ＰａＣａ－２ （ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｃ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１４２０）、ＮＣＩ－Ｈ３５８（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｃ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－５８０７）、Ａ４２７（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＨＴＢ５３）、ＨＰＡＦＩＩ（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１９９７）、ＹＡＰＣ（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｖ；ＤＳＭＺ ＡＣＣ３８２）、ＳＷ４８０（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｖ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－２２８）及びＮＣＩ－Ｈ８３８（ＫＲＡＳ ＷＴ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－５８４４）細胞を培養する。２％ＦＢＳで補完したＲＰＭＩ １６４０培地中のウェル当たり８００細胞を、試験化合物の５０ｎＬドットを含有する白色の透明な底の３８４ウェルのＣｏｓｔａｒ組織培養プレートに播種する（最終濃度は１：５００希釈、０．２％ＤＭＳＯにおける最終濃度）。プレートを３７℃、５％CO_2で３日間インキュベートする。アッセイの終了時に、２５μｌ／ウェルのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を加える。１５分後、ＰＨＥＲＡｓｔａｒ（ＢＭＧ）で発光を読み取る。データは、IC_{50}値についてのＳｍａｒｔＦｉｔを使用してＧｅｎｅｄａｔａ Ｓｃｒｅｅｎｅｒで分析する。
【０４６５】
実施例Ｃ：細胞ｐＥＲＫ ＨＴＲＦアッセイ
ＭＩＡ ＰａＣａ－２（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｃ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１４２０）、ＮＣＩ－Ｈ３５８（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｃ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－５８０７）、Ａ４２７（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＨＴＢ５３）、ＨＰＡＦＩＩ（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１９９７）、ＹＡＰＣ（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｖ；ＤＳＭＺ ＡＣＣ３８２）、ＳＷ４８０（ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｖ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－２２８）及びＮＣＩ－Ｈ８３８（ＫＲＡＳ ＷＴ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－５８４４）細胞をＡＴＣＣから購入し、１０％ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ／ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で補完したＲＰＭＩ １６４０培地にて維持する。細胞をウェル当たり５０００細胞（８μＬ）でＧｒｅｉｎｅｒ ３８４－ウェル低容量、平底、及び組織培養処理白色プレートに播種し、３７０℃、５％CO_2で一晩インキュベートする。翌朝、試験化合物ストック溶液を３×最終濃度で培地中にて希釈し、４μＬを細胞に加え、ＤＭＳＯの最終濃度は０．１％である。細胞を試験化合物と共に３７℃、５％CO_2で４時間（Ｇ１２Ｃ及びＧ１２Ｖ）または２時間（Ｇ１２Ｄ）インキュベートする。ブロッキング試薬（Ｃｉｓｂｉｏ）を含む４×溶解緩衝液４μＬを各ウェルに加え、プレートを室温で３０分間穏やかに回転させる（３００ｒｐｍ）。Ｃｉｓｂｉｏ抗ホスホ－ＥＲＫ１／２ ｄ２の４ｕＬ／ウェルを抗ホスホ－ＥＲＫ １／２クリプテート（１：１）と混合し、各ウェルに加え、暗所にて室温で一晩インキュベートする。Ｐｈｅｒａｓｔａｒプレートリーダーにて６６５ｎｍ及び６２０ｎｍの波長でプレートを読み取る。データは、IC_{50}値についてのＳｍａｒｔＦｉｔを使用してＧｅｎｅｄａｔａ Ｓｃｒｅｅｎｅｒで分析する。

【０４６６】
実施例Ｄ：全血ｐＥＲＫ１／２　ＨＴＲＦアッセイ
　１０％ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ／Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で補完したＲＰＭＩ　１６４０にてＭＩＡ　ＰａＣａ－２細胞（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１４２０）、ＨＰＡＦ－ＩＩ（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１９９７）及びＹＡＰＣ（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ；ＤＳＭＺ　ＡＣＣ３８２）を維持する。ＭＩＡ　ＰａＣａ－２アッセイについては、１００μＬ培地中ウェル当たり２５０００細胞で９６ウェル組織培養プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃３５９６）に細胞を播種し、アッセイ前に３７℃、５％CO_2で２日間培養する。ＨＰＡＦ－ＩＩ及びＹＡＰＣアッセイについては、１００ｕＬ培地中ウェル当たり５００００細胞で９６ウェル組織培養プレートに細胞を播種し、アッセイの前に１日培養する。血中の化合物の濃度が０．５％ＤＭＳＯ中での所望の濃度の１×であるように、９６ウェルプレート中の化合物（ＤＭＳＯ中で調製された）の１ｕＬドットに全血を加え、ピペットで上下することによって穏やかに混合する。培地を細胞から吸引し、試験化合物を含む全血の１ウェル当たり５０ｕＬを加え、ＭＩＡ　ＰａＣａ及びＹＡＰＣアッセイについては４時間；またはＨＰＡＦ－ＩＩアッセイについては２時間、それぞれ３７℃、５％CO_2でインキュベートする。血液を捨てた後、ウェルの側面にＰＢＳを加え、プレートからＰＢＳを紙タオル上に捨て、プレートを軽く叩いてウェルを空にすることによって、プレートを穏やかに２回洗浄する。次いで、ブロッキング試薬（Ｃｉｓｂｉｏ）及びベンゾナーゼヌクレアーゼ（Ｓｉｇｍａ　Ｃａｔ＃Ｅ１０１４－５ＫＵ、１：１００００の最終濃度）を含む１×溶解緩衝液＃１（Ｃｉｓｂｉｏ）の５０ｕｌ／ウェルを加え、振盪しながら（２５０ｒｐｍ）室温で３０分間インキュベートする。溶解後、Ａｓｓｉｓｔ　Ｐｌｕｓ（Ｉｎｔｅｇｒａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，ＮＨ）を使用して３８４ウェルＧｒｅｉｎｅｒ小容量の白色プレートに１６ｕＬの溶解物を移す。抗ホスホ－ＥＲＫ１／２　ｄ２及び抗ホスホ－ＥＲＫ１／２クリプテート（Ｃｉｓｂｉｏ）の１：１混合物４ｕＬを、Ａｓｓｉｓｔ　Ｐｌｕｓを使用してウェルに加え、暗所にて室温で一晩インキュベートする。Ｐｈｅｒａｓｔａｒプレートリーダーにて６６５ｎｍ及び６２０ｎｍの波長でプレートを読み取る。データは、IC_{50}値についてのＳｍａｒｔＦｉｔを使用してＧｅｎｅｄａｔａ　Ｓｃｒｅｅｎｅｒで分析する。
【０４６７】
実施例Ｅ：Ｒａｓ活性化Ｅｌｉｓａ
　９６ウェルＲａｓ活性化ＥＬＩＳＡキット（Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌａｂｓ　Ｉｎｃ；＃ＳＴＡ４４１）は、９６ウェルプレートに結合したＲａｆ１　ＲＢＤ（Ｒｈｏ結合ドメイン）を使用して、細胞溶解物から活性型Ｒａｓを選択的にプルダウンする。次いで、捕捉されたＧＴＰ－Ｒａｓを、汎－Ｒａｓ抗体及びＨＲＰ結合二次抗体によって検出する。
【０４６８】
　１０％ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ／Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を伴うＲＰＭＩ　１６４０培地にてＭＩＡ　ＰａＣａ－２　（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１４２０）、ＮＣＩ－Ｈ３５８（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－５８０７）、Ａ４２７（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＨＴＢ５３）、ＨＰＡＦＩＩ（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１９９７）、ＹＡＰＣ（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ；ＤＳＭＺ　ＡＣＣ３８２）、ＳＷ４８０（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－２２８）及びＮＣＩ－Ｈ８３８（ＫＲＡＳ　ＷＴ；ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－５８４４）細胞を維持する。１００ｕＬ培地中のウェル当たり２５０００細胞で９６ウェル組織培養プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ＃３５９６）に細胞を播種し、アッセイの開始時に約８０％集密度になるように３７℃、５％CO_2にて２日間培養する。３７℃、５％CO_2にて４時間または一晩、化合物で細胞を処理する。回収の時点で、細胞をＰＢＳによって洗浄し、ウェルの水気を切り、次いで５０ｕＬの１×溶解緩衝液（キットにより提供される）に加えてＨａｌｔプロテアーゼ及びホスファターゼの阻害剤（１：１００）によって氷上で１時間溶解する。

【０４６９】
Ｒａｆ－１　ＲＢＤをアッセイ希釈液（キットで提供される）中で１：５００に希釈し、１００μＬの希釈したＲａｆ－１　ＲＢＤをＲＡＦ－１　ＲＢＤ捕捉プレートの各ウェルに加える。プレートをプレート封止フィルムで覆い、室温で１時間オービタルシェーカー上でインキュベートする。プレートをウェル当たり２５０μＬの１×洗浄緩衝液で３回洗浄し、各洗浄の間に完全な吸引を行う。２つ組で５０μＬのＲａｓ溶解物試料（１０～１００μｇ）をウェルごとに加える。「細胞溶解物無し」対照を、バックグラウンド測定のために数個のウェルに加える。５０μＬのアッセイ希釈液を各ウェルに直ちにすべてのウェルに加え、プレートを室温で１時間オービタルシェーカー上でインキュベートする。プレートをウェル当たり２５０μＬの１×洗浄緩衝液で５回洗浄し、各洗浄の間に完全な吸引を行う。希釈した抗－汎Ｒａｓ抗体１００μＬを各ウェルに加え、プレートを室温で１時間オービタルシェーカー上でインキュベートする。プレートを前のように５回洗浄する。１００μＬの希釈した二次抗体ＨＲＰ結合体を各ウェルに加え、プレートを室温で１時間オービタルシェーカー上でインキュベートする。プレートを前のように５回洗浄し、十分に水気を切る。１００μＬの化学発光試薬（キットに提供される）を、ブランクウェルを含む各ウェルに加える。プレートを室温で５分間オービタルシェーカー上でインキュベートした後、各マイクロウェルの発光をプレートルミノメーターで読み取る。％阻害は、すべての値から「溶解物無し対照」のバックグラウンドレベルを差し引いた後に、ＤＭＳＯ対照ウェルに対して計算する。IC_{50}の決定は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　７ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対して阻害剤の阻害パーセントの曲線を当てはめることによって行う。

【０４７０】
実施例Ｆ：ＲＡＳ－ＲＡＦ経路及びＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ経路の阻害
化合物の細胞効力は、ＫＲＡＳ下流エフェクター細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ）、リボソームＳ６キナーゼ（ＲＳＫ）、ＡＫＴ（プロテインキナーゼＢ、ＰＫＢとしても知られる）及び下流基質Ｓ６リボソームタンパク質のリン酸化を測定することによって決定した。

【０４７１】
リン酸化された細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ）、リボソームＳ６キナーゼ（ＲＳＫ）、ＡＫＴ及びＳ６リボソームタンパク質を測定するために、細胞（細胞株に関する詳細及び作り出されたデータの種類は、表２にさらに詳細に記載されている）を、４×１０４細胞／ウェルにて１０％ＦＢＳを含むＲＰＭＩ培地中でＣｏｒｎｉｎｇ　９６ウェル組織培養処理プレートに一晩播種した。翌日、細胞をある濃度範囲の試験化合物の存在下または非存在下で３７℃、５％CO_2にて４時間インキュベートした。細胞をＰＢＳで洗浄し、プロテアーゼ及びホスファターゼの阻害剤（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ，７８４４６）を含む１×溶解緩衝液（Ｃｉｓｂｉｏ）で溶解した。１０μｇまたは２０μｇの総タンパク質溶解物をＳＤＳ－ＰＡＧＥ及び以下の抗体を使用した免疫ブロット分析に供した：ホスホ－ＥＲＫ１／２－Ｔｈｒ２０２／Ｔｙｒ２０４（＃９１０１Ｌ）、ｔｏｔａｌ－ＥＲＫ１／２（＃９１０２Ｌ）、蛍光体－ＡＫＴ－Ｓｅｒ４７３（＃４０６０Ｌ）、ホスホ－ｐ９０ＲＳＫ－Ｓｅｒ３８０（＃１１９８９Ｓ）及びホスホＳ６リボソームタンパク質－Ｓｅｒ２３５／Ｓｅｒ２３６（＃２２１１Ｓ）はＣｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（Ｄａｎｖｅｒｓ、ＭＡ）に由来する

【表２】

表２

細胞株	組織学：	ＫＲＡＳの変化	読み取り
H358	肺	G12C	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
MIA PaCa-2	膵臓	G12C	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
HPAF II	膵臓	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
A427	肺	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
AGS	胃	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
PaTu 8988s	膵臓	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
H441	肺	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
YAPC	膵臓	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
SW480	大腸	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK

【０４７２】

実施例Ｇ：生体内有効性試験

ＭＩＡ－ＰａＣａ－２（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ）、Ｈ３５８（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ）、ＨＰＡＦ－ＩＩ（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ）、ＡＧＳ（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ）、ＳＷ４８０（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ）またはＹＡＰＣ（ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ）ヒトがん細胞は、アメリカンタイプカルチャーコレクションから入手し、１０％ＦＢＳで補完したＲＰＭＩ培地にて維持する。有効性試験の実験については、５×１０６細胞を６～８週齢のＢＡＬＢ／ｃヌードマウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ，ＵＳＡ）の右後腹部に皮下接種する。腫瘍体積が約１５０～２５０ｍｍ３である場合、マウスを腫瘍体積によって無作為化し、化合物を経口投与する。腫瘍体積は式（Ｌ×Ｗ２）／２を使用して計算し、その際、Ｌ及びＷはそれぞれ、長さ及び幅寸法を指す。腫瘍増殖抑制率は、（１－（ＶＴ／ＶＣ））×１００の式で算出され、その際、ＶＴは処理最終日の処理群の腫瘍体積であり、ＶＣは処理最終日の対照群の腫瘍体積である。Ｄｕｎｎｅｔｔの多重比較試験を用いた分散の二方向解析を使用して、処理群間の統計的差異を決定する（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ）。マウスをケージあたり１０～１２匹の動物で飼育し、栄養強化を与え、１２時間の明／暗サイクルにさらす。腫瘍体積が限界（体重の１０％）を超えたマウスは、CO_2の吸入によって人道的に安楽死させる。動物は、Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ａｎｄ　Ａｃｃｒｅｔａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌによって完全に承認されたバリア施設に維持される。すべての手順は、ＵＳ　Ｐｕｂｌｉｃ　Ｓｅｒｖｉｃｅ　Ｐｏｌｉｃｙ　ｏｎ　Ｈｕｍａｎ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｎｉｍａｌｓ及びＩｎｃｙｔｅ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅガイドラインに従って行う。

【０４７３】

実施例Ｈ：Ｃａｃｏ２アッセイ

１０％（ｖ／ｖ）ウシ胎仔血清、１％（ｖ／ｖ）非必須アミノ酸、ペニシリン（１００Ｕ／ｍＬ）、及びストレプトマイシン（１００μｇ／ｍＬ）で補完したＤＭＥＭ増殖培地にて、５％CO_2の雰囲気下、３７℃でＣａｃｏ－２細胞を増殖させる。１μＭのＥＤＴＡを含有する０．０５％トリプシンによる処理によって、Ｃａｃｏ－２について７日ごとまたは４日ごとに集密な細胞単層を継代培養する。Ｃａｃｏ－２細胞を９６ウェルＴｒａｎｓｗｅｌｌプレートに播種する。Ｃａｃｏ－２細胞の播種密度は１４，０００細胞／ウ

ェルである。播種後、１日おきにＤＭＥＭ増殖培地を交換する。Ｃａｃｏ－２細胞について２２～２５日の間の輸送アッセイに細胞単層を使用する。

【０４７４】

細胞培養培地を除去し、ＨＢＳＳで置き換える。ＴＥＥＲを測定するために、ＨＢＳＳを供与区画（頂端側）及び受容区画（側底側）に加える。ＴＥＥＲは、ＲＥＭＳオートサンプラーを使用して細胞単層の完全性を確保することによって測定される。ＴＥＥＲ値が３００Ω・ｃｍ^{2}以上のＣａｃｏ－２細胞単層を輸送実験に使用する。吸収方向（Ａ－Ｂ）のP_{app}を決定するために、ＨＢＳＳ中の試験化合物の溶液（５０μＭ）を供与区画（頂端側）に加える一方で、４％ＢＳＡを含むＨＢＳＳ溶液を受容区画（側底側）に加える。頂端容積は０．０７５ｍＬであり、側底容積は０．２５ｍＬであった。インキュベート時間は５％CO_2の雰囲気にて３７℃で１２０分である。インキュベート時間の終わりに、供与側及び受容側からの試料を除去し、タンパク質沈殿のために等量のアセトニトリルを加える。遠心分離（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ，Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ製の３０００ｒｐｍ，Ａｌｌｅｇｒａ　Ｘ－１４Ｒ遠心分離機）後、ＬＣＭＳ分析のために上清を回収する。透過率値は、次式に従って決定される。

P_{app}（ｃｍ／ｓ）＝（Ｆ＊ＶＤ）／（ＳＡ＊ＭＤ）、

式中、流動速度（Ｆ、質量／時間）は受容側の対象の化合物の累積量の傾きから算出され、ＳＡは細胞膜の表面積であり、ＶＤは供与体積であり、ＭＤは供与チャンバー内の溶液の初期量である。

【０４７５】

実施例Ｉ：ヒト全血安定性

例示した化合物の全血安定性はＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって決定される。９６ウェルＦｌｅｘｉ－Ｔｉｅｒ（商標）ブロック（Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｓａｌｅｓ＆Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｉｎｃ，Ｆｌａｎｄｅｒｓ，ＮＪ）を、１．０ｍＬのガラスバイアルを、バイアルあたり０．５ｍＬの血液（ＢＩＯＩＶＴ、Ｈｉｃｋｓｖｉｌｌｅ、ＮＹ等から供給されたプールした性別のヒト全血）と共に含有するインキュベートプレートに使用する。血液を水浴中で３７℃に３０分間予熱する。９６－深ウェルの分析プレートを、１００μＬの超純水／ウェルを加えて調製する。５０μＬの冷却した超純水／ウェルを９６－深ウェル試料採取プレートに加え、密封マットで覆う。最終濃度１μＭに達するように１μＬの０．５ｍＭ化合物標準溶液（ＤＭＳＯ：水）をインキュベートプレート中の血液に加え、ピペッティングによって完全に混合し、５０μＬを試料採取プレートのＴ＝０ウェルに移す。血液を水中に２分間静置し、次いで４００μＬの停止溶液／ウェル（内部標準を含有するアセトニトリル）を加える。インキュベートプレートを１５０ｒｐｍで振盪しながら３７℃のＩｎｃｕ－Ｓｈａｋｅｒ　CO_2　ミニインキュベーター（Ｂｅｎｃｈｍａｒｋ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｓａｙｒｅｖｉｌｌｅ，ＮＪ）に入れる。１時間、２時間及び４時間で、血液試料をピペッティングによって完全に混合し、５０μＬを試料採取プレートの対応するウェルに移す。血液を水中に２分間静置し、次いで４００μＬの停止溶液／ウェルを加える。採取プレートを密封し、１７００ｒｐｍで３分間ボルテックスし（ＶＸ－２５００　Ｍｕｌｔｉ－Ｔｕｂｅ　Ｖｏｒｔｅｘｅｒ、ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、Ｒａｄｎｏｒ，ＰＡ）、次いで試料を採取プレートにて３５００ｒｐｍで１０分間遠心する（Ａｌｌｅｇｒａ　Ｘ－１４Ｒ　Ｃｅｎｔｒｉｆｕｇｅ　Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ、Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ）。１００μＬの上清／ウェルを試料採取プレートから分析プレートの対応するウェルに移す。最終プレートを１７００ｒｐｍで１分間ボルテックスし、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって試料を分析する。Ｔ＝０に対する１、２、及び４時間の試料のピーク面積比を使用して残存率を決定する。時間に対比させた残存率の自然対数を使用して傾きを決定し、血中化合物半減期を計算する（$t_{1/2}$＝０．６９３／傾き）。

【０４７６】

実施例Ｊ：試験管内の固有クリアランスのプロトコール

試験管内代謝安定性実験については、試験化合物をヒト肝臓ミクロソームと共に３７℃

でインキュベートする。インキュベート混合物は、１００ｍＭのリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）にて試験化合物（１μＭ）、ＮＡＤＰＨ（２ｍＭ）、及びヒト肝臓ミクロソーム（０．５ｍｇタンパク質／ｍＬ）を含有する。ＮＡＤＰＨの添加の前に、混合物を３７℃で２分間プレインキュベートする。反応はＮＡＤＰＨの添加で開始し、０分、１０分、２０分及び３０分での氷冷メタノールによって停止する。終了したインキュベート混合物をＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムを使用して分析する。分析システムは、Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，ＣＡ）製のＳｃｉｅｘ Ｔｒｉｐｌｅ Ｑｕａｄ ６５００＋質量分析計と結合したＳｈｉｍａｄｚｕ製ＬＣ－３０ＡＤバイナリーポンプシステム及びＳＩＬ－３０ＡＣオートサンプラー（Ｓｈｉｍａｄｚｕ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｃｏｌｕｍｂｉａ，ＭＤ）から成った。試験化合物及び内部標準のクロマトグラフィー分離は、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）製のＨｙｐｅｒｓｉｌ Ｇｏｌｄ Ｃ１８カラム（５０×２．１ｍｍ，５μＭ，１７５Å）を使用して達成される。移動相Ａは０．１％ギ酸水溶液から成り、移動相Ｂはアセトニトリル中０．１％ギ酸から成る。総ＬＣ－ＭＳ／ＭＳの実行時間は、０．７５ｍＬ／分の流量で２．７５分であることができる。ピーク面積の積分及びピーク面積比の計算は、Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ製のＡｎａｌｙｓｔソフトウェア（バージョン１．６．３）を使用して行う。

【０４７７】

試験管内固有クリアランス、$CL_{int試験管内}$は、試験化合物の消失の$t_{1/2}$から$CL_{int試験管内}$＝（０．６９３／$t_{1/2}$）×（１／$C_{タンパク質}$）として算出し、式中、$C_{タンパク質}$はインキュベート中のタンパク質濃度であり、$t_{1/2}$は時間プロファイルに対比させた濃度の対数－線形回帰解析の傾き（ｋ）によって決定されるので、$t_{1/2}$＝ｌｎ２／ｋである。$CL_{int試験管内}$値は、生理学的なスケーリング因子、肝臓ミクロソームタンパク質濃度（４５ｍｇタンパク質／ｇ肝臓）、及び肝臓重量（２１ｇ／ｋｇ体重）を使用することによってヒトの生体内値にスケーリングされる。方程式CL_{int}＝$CL_{int試験管内}$×（ｍｇタンパク質／ｇ肝臓重量）×（ｇ肝臓重量／ｋｇ体重）を使用する。次に、CL_H＝（Ｑ×CL_{int}）／（Ｑ＋CL_{int}）から結合をすべて無視し、CL_{int}とよく撹拌された肝臓モデルにおける肝血流Ｑ（ヒトでは２０ｍＬ・分$^{-1}$・ｋｇ$^{-1}$）を使用して生体内肝クリアランス（CL_H）を算出する。肝臓抽出比はCL_HをＱで割ったものとして計算した。

【０４７８】

実施例Ｋ：生体内薬物動態プロトコール

生体内薬物動態実験については、静脈内に、または経口強制投与を介して、オスのスプラーグドーリーラット、またはオス及びメスのカニクイザルに試験化合物を投与する。静脈内（ＩＶ）投与については、ラットにはＩＶボーラス、及びサルには５分間または１０分間のＩＶ注入を介して、酸性化生理食塩水中１０％ジメチルアセトアミド（ＤＭＡＣ）の製剤を使用して、０．５～１ｍｇ／ｋｇで試験化合物を投与する。経口（ＰＯ）投与については、クエン酸緩衝液（ｐＨ２．５）中の０．５％メチルセルロースにおける５％ＤＭＡＣを使用して１．０～３．０ｍｇ／ｋｇで試験化合物を投与する。投与前及び投与後２４時間までの種々の時点で血液試料を採取する。すべての血液試料は抗凝固剤としてＥＤＴＡを使用して採取し、血漿試料を得るために遠心分離する。試験化合物の血漿中濃度をＬＣ－ＭＳ法によって決定する。測定された血漿濃度を使用して、Ｐｈｏｅｎｉｘ（登録商標）ＷｉｎＮｏｎｌｉｎソフトウェアプログラム（バージョン８．０、Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を使用する標準的なノンコンパートメント法によってＰＫパラメータを算出する。

【０４７９】

ラット及びサルでは、予備のＰＫパラメータを取得するために試験化合物のカセット投与を行う。

【０４８０】

オスのビーグル犬を用いた生体内薬物動態実験は上記の条件下で実施されてもよい。

【０４８１】
実施例Ｌ：ＣＹＰプロトコールの時間依存性阻害（ＴＤＩ）
このアッセイは、試験化合物が経時的に代謝されるにつれて、ＣＹＰ阻害が上昇することを特徴付けるように設計される。このための可能性があるメカニズムには、強固に結合した準不可逆的阻害代謝物複合体の形成または代謝物の共有結合付加体形成によるＰ４５０酵素の不活性化が含まれる。この実験は、代謝産物濃度を減少させ、従って可逆的な阻害の効果を減少させるために１０倍希釈を採用しているが、非常に強力なＣＹＰ阻害剤である代謝物が陽性結果を生じ得る可能性がある（しかし一般的ではない）。
【０４８２】
結果は、ヒト肝臓ミクロソーム（ＨＬＭ）を使用したＣＹＰ２Ｃ９、２Ｃ１９、２Ｄ６及び３Ａ４（ミダゾラム）に対するＫｍ濃度の４倍でのＣＹＰ特異的プローブ基質のカクテルからのものである。ＨＬＭは、ＮＡＤＰＨ再生系の存在下（＋Ｎ）または非存在下（－Ｎ）で１０μＭの濃度の試験化合物と３０分間プレインキュベートし、１０倍に希釈し、ＮＡＤＰＨ再生系の新しいアリコートを加えて基質カクテルの存在下で８分間インキュベートすることができる。代謝産物標準の検量線を使用して、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して酵素活性を定量的に測定することができる。加えて、陽性対照として使用される、既知の時間依存性阻害剤、チエニル酸（ＣＹＰ２Ｃ９）、チクロピジン（ＣＹＰ２Ｃ１９）、パロキセチン（ＣＹＰ２Ｄ６）、及びトロレアンドマイシン（ＣＹＰ３Ａ４）とのインキュベートは、ＮＡＤＰＨ再生系の有無にかかわらずに３０分間プレインキュベートされる。
【０４８３】
分析システムは、Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，ＣＡ）製のＳｃｉｅｘ Ｔｒｉｐｌｅ Ｑｕａｄ ６５００＋質量分析計と結合したＳｈｉｍａｄｚｕ製ＬＣ－３０ＡＤバイナリーポンプシステム及びＳＩＬ－３０ＡＣオートサンプラー（Ｓｈｉｍａｄｚｕ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｃｏｌｕｍｂｉａ，ＭＤ）から成る。試験化合物及び内部標準のクロマトグラフィー分離は、ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １３０Ａ、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ ＨＰＬＣカラム（Ｗａｔｅｒｓ Ｃｏｒｐ，Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ）を使用して達成することができる。移動相Ａは０．１％ギ酸水溶液から成り、移動相Ｂはアセトニトリル中０．１％ギ酸から成る。総ＬＣ－ＭＳ／ＭＳの実行時間は、０．９ｍＬ／分の流量で２．５０分である。ピーク面積の積分及びピーク面積比の計算はＡｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ製のＡｎａｌｙｓｔソフトウェア（バージョン１．６．３）を使用して行う。
【０４８４】
ＮＡＤＰＨとの化合物のプレインキュベート後の対照のＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ２Ｄ６、及びＣＹＰ３Ａ４の残存活性の割合を、対応する対照ビヒクル活性について補正し、次いで、０分を１００％として算出する。各アイソザイムについての残存活性％の自然対数の時間に対する線形回帰プロットを使用して傾きを算出する。－傾きは酵素損失の速度、またはK_{obs}に等しい。
【０４８５】
本明細書に説明されているものに加えて、本発明の種々の修正は前述の記載から当業者には明らかであろう。そのような修正は、添付の特許請求の範囲の範囲内にあることが意図される。本出願で引用された、限定されないが、すべての特許、特許出願、及び刊行物を含む各参考文献は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/036986

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D519/00 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L	WO 2021/142252 A1 (INCYTE CORP [US]) 15 July 2021 (2021-07-15) claims 1, 43; examples 291a/b, 292a/b, 300a/b, 301a/b, 302a/b	1,7-10, 12,14, 17,18, 22-25, 31,38, 40-50
A	WO 2016/168540 A1 (ARAXES PHARMA LLC [US]) 20 October 2016 (2016-10-20) claims 1, 38	1-50
A	WO 2017/087528 A1 (ARAXES PHARMA LLC [US]) 26 May 2017 (2017-05-26) claims 1, 76	1-50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 October 2022	12/10/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Miniejew, Catherine

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/036986

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021142252 A1	15-07-2021	AU 2021206240 A1	25-08-2022
		CA 3163216 A1	15-07-2021
		IL 294526 A	01-09-2022
		KR 20220125287 A	14-09-2022
		TW 202140471 A	01-11-2021
		US 2021269434 A1	02-09-2021
		WO 2021142252 A1	15-07-2021
WO 2016168540 A1	20-10-2016	CA 2982360 A1	20-10-2016
		EP 3283462 A1	21-02-2018
		ES 2856880 T3	28-09-2021
		HK 1249513 A1	02-11-2018
		JP 6789239 B2	25-11-2020
		JP 2018511631 A	26-04-2018
		US 2018086753 A1	29-03-2018
		WO 2016168540 A1	20-10-2016
WO 2017087528 A1	26-05-2017	AU 2016355433 A1	28-06-2018
		CA 3005089 A1	26-05-2017
		CN 108779097 A	09-11-2018
		EA 201891191 A1	28-12-2018
		EP 3377481 A1	26-09-2018
		JP 7015059 B2	15-02-2022
		JP 2018533611 A	15-11-2018
		JP 2022050628 A	30-03-2022
		KR 20180081596 A	16-07-2018
		TW 201726656 A	01-08-2017
		US 2017197945 A1	13-07-2017
		US 2020181123 A1	11-06-2020
		WO 2017087528 A1	26-05-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	37/00	
Ａ６１Ｋ　31/4745(2006.01)	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｋ　31/506 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4745	
Ｃ０７Ｄ　519/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ　31/496 (2006.01)	Ｃ０７Ｄ	519/00　３０１	
Ｃ１２Ｎ　9/16　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/496	
	Ｃ０７Ｄ	519/00　３１１	
	Ｃ０７Ｄ	471/04　１０５Ｚ	
	Ｃ１２Ｎ	9/16　Ｚ	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＢＲＩＪ

ト－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　ユー，ジヨン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　ローチ，ジェレミー
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　ホアン，ジア
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　フ，ビン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　リィ，ゲンチョン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　マカティー，ローリー
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　向井　健
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　ポリカルポ，ロッコ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　サシック，ロバート
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　ワン，シャオジャオ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

(72)発明者　ヤオ，ウェンチン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ１８０１、インサイト・コーポレイション内

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 MA01 MA04 NA14 ZB01 ZB11
ZB26 ZB27 ZC20