(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-525993
(P2024-525993A)
(43)公表日　令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 487/16	*(2006.01)*	C07D	487/16	4C086
C07D 491/16	*(2006.01)*	C07D	491/16	CSP
C07D 498/16	*(2006.01)*	C07D	498/16	
A61K 31/553	*(2006.01)*	A61K	31/553	
A61K 31/519	*(2006.01)*	A61K	31/519	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全305頁）　最終頁に続く

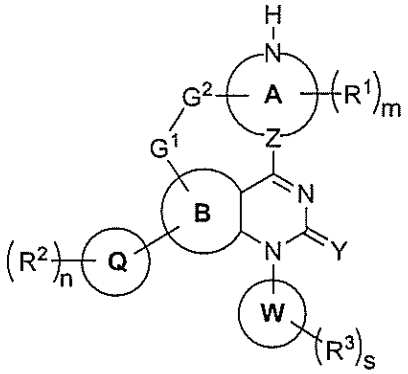
(21)出願番号　特願2024-527720(P2024-527720)
(86)(22)出願日　令和4年7月19日(2022.7.19)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月21日(2024.3.21)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/106447
(87)国際公開番号　WO2023/001141
(87)国際公開日　令和5年1月26日(2023.1.26)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/108280
(32)優先日　令和3年7月23日(2021.7.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/143176
(32)優先日　令和3年12月30日(2021.12.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　524034903
スゾウ、ザンロン、ファーマ、リミテッド
中華人民共和国 ジアンス ２１５１２３，スーヂョウ，スーヂョウ・インダストリアル・パーク，シンフー・ストリート ２１８，ビルディング エイ６，ユニット ４０４
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100163784
最終頁に続く

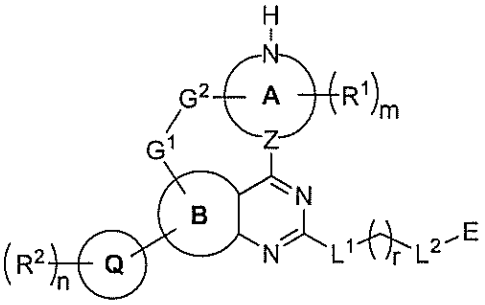
(54)【発明の名称】　ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄ阻害剤およびその使用

(57)【要約】
ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄ阻害剤として有用な新規化合物、およびこれらの化合物を含む医薬組成物、およびこれらの化合物または医薬組成物の投与による処置の方法が提供される。

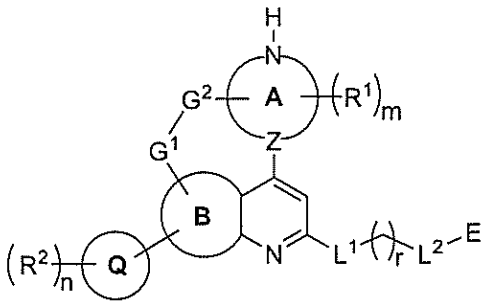
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）、式（ＩＩ）または式（ＩＩ’）：
【化１】



(I)



(II)

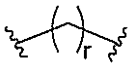


(II')

（式中、
Ｙは、ＯまたはＳであり、
環Ａは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、
各Ｒ^{1}は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ＊、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｐ（Ｏ）ＯＲ＊ＯＲ＊＊、および－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｒ^{a}）$_{2}$－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロアリールは、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＯＲ^{b}、または－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$から独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
各Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、
Ｒ＊は、水素、アルキル、アルキルアリールまたはアリールから選択されるか、
Ｒ＊＊は、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、または
Ｒ＊およびＲ＊＊は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
Ｚ^{1}は、－ＯＣ（Ｏ）－＃、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｏ－＃、または－ＯＰ（＝Ｏ

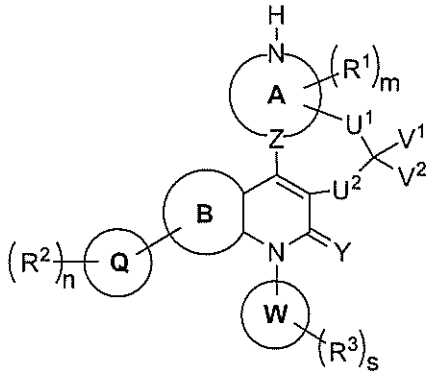
）（ＯＲ＊）Ｎ（Ｒａ）－＃であり、ここで＃末端はＺ２に接続されており、
Ｚ２は、水素、またはアリールもしくは－Ｃ（Ｏ）ＯＲａで任意選択で置換されているアルキルであるか、
Ｒ＊＊＊は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、または
Ｒ＊＊＊およびＺ２は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
環Ｂは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、これらの各々は、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルおよびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、－ＯＲａ、－Ｎ（Ｒａ）２、およびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Ｑは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、
各Ｒ２は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよび－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Ｗは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、
各Ｒ３は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｇ１は、結合、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）ｐ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒｃ）－、または－Ｃ（Ｒｄ）＝Ｃ（Ｒｄ）－であり、
Ｇ２は、結合、－［Ｃ（Ｒｄ）２］ｕ－、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒｄ）２－であり、
Ｒｃは、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、
各Ｒｄは、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、およびヒドロキシアルキルからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されているか、または

２つのＲ^{d}は、それらが両方とも結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルキルで任意選択で置換されており、
Ｚは、Ｃ（Ｒ^{e}）またはＮであり、
Ｒ^{e}は、存在しないまたは水素であり、
Ｌ^{1}は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{a}）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルから選択され、
【化２】

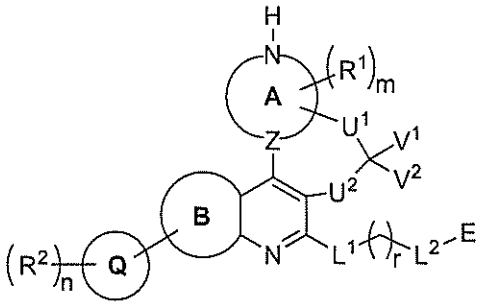


は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノまたはアミノで任意選択で置換されており、
Ｌ^{2}は、結合、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはヘテロアリールから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｅは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－ＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－ＯＲ^{a}、－（ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{a}）（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、１つまたは複数のＲ’’で任意選択で置換されており、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）－アリールのアリール部分ならびに－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－ヘテロシクリルおよび－ＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分は、１つまたは複数のＲ’’’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’’は、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$から選択され、
各Ｒ’’’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、－Ｔ－フェニル、－Ｔ－フェニルＳＯ$_{2}$Ｆ、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｆ、－Ｃ（Ｏ）（アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（ハロアルキル）から選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、およびアルコキシは、アリール、ヘテロアリール、またはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｔは、結合、－Ｏ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）－であり、
ｍは０～６の整数であり、
ｎは０～５の整数であり、
ｒは０～４の整数であり、
ｓは０～５の整数であり、
ｐは０～２の整数であり、
ｕは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
式（ＩＩＩ）または式（ＩＶ）：

【化３】



(III)

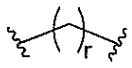


(IV)

（式中、
Ｙは、ＯまたはＳであり、
環Ａは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、
各Ｒ^{1}は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ＊、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｐ（Ｏ）ＯＲ＊ＯＲ＊＊、および－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｒ^{a}）－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロアリールは、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＯＲ^{b}、または－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$から独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
各Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、
Ｒ＊は、水素、アルキル、アルキルアリールまたはアリールから選択されるか、
Ｒ＊＊は、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、または
Ｒ＊およびＲ＊＊は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
Ｚ^{1}は、－ＯＣ（Ｏ）－＃、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｏ－＃、または－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊）Ｎ（Ｒ^{a}）－＃であり、ここで＃末端はＺ^{2}に接続されており、
Ｚ^{2}は、水素、またはアリールもしくは－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}で任意選択で置換されているアルキルであるか、
Ｒ＊＊＊は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、または
Ｒ＊＊＊およびＺ^{2}は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
環Ｂは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、これらの各々は、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルおよびヘテロアリールは、独立にヒドロキ

シル、ハロゲン、シアノ、－ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、およびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Ｑは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、
各Ｒ^{2}は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Ｗは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、
各Ｒ^{3}は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｕ^{1}は、結合、－（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$－、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$－、－Ｎ（Ｒ^{j}）－、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{j}）$_{2}$－から選択され、
Ｕ^{2}は、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$－、－［Ｃ（Ｒ^{j}）$_{2}$］$_{t}$－、－Ｃ（Ｒ^{j}）＝Ｃ（Ｒ^{j}）－、－Ｎ（Ｒ^{j}）－、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{j}）$_{2}$－から選択され、
Ｒ^{j}は、水素、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$またはヘテロシクリルで任意選択で置換されており、
Ｖ^{1}およびＶ^{2}は、各々独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、またはハロアルキルから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されているか、または
Ｖ^{1}およびＶ^{2}は、それらが両方とも結合している炭素原子と一緒になって、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールは、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、およびヘテロシクリルまたは－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$で任意選択で置換されているアルキルからなる群から独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｚは、Ｃ（Ｒ^{e}）またはＮであり、
Ｒ^{e}は、存在しないまたは水素であり、
Ｌ^{1}は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{a}）－、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルから選択され、

【化４】



は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノまたはアミノで任意選択で置換されており、
L^2は、結合、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはヘテロアリールから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｅは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｎ（R^a）$_2$、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－ＣＯＯＨ、－CH_2OC（Ｏ）－ヘテロシクリル、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）$_2$、－OR^a、－（CH_2OR^a）（CH_2）$_p$$OR^a$、－Ｎ（$R^a$）Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－（$CH_2$）$_u$－ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、１つまたは複数のＲ’’で任意選択で置換されており、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－アリールのアリール部分ならびに－（CH_2）$_u$－ヘテロシクリルおよび－CH_2OC（Ｏ）－ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分は、１つまたは複数のＲ’’’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’’は、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または－Ｎ（R^a）$_2$から選択され、
各Ｒ’’’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、－Ｔ－フェニル、－Ｔ－フェニルSO_2F、－Ｎ（R^a）$_2$、－SO_2F、－Ｃ（Ｏ）（アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（ハロアルキル）から選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、およびアルコキシは、アリール、ヘテロアリール、またはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｔは、結合、－Ｏ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）－であり、
ｍは０～６の整数であり、
ｎは０～５の整数であり、
ｒは０～４の整数であり、
ｓは０～５の整数であり、
ｐは０～２の整数であり、
ｔは０～３の整数であり、
ｕは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】
ＺがＣ（R^e）である、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】
R^eが存在しない、請求項３に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

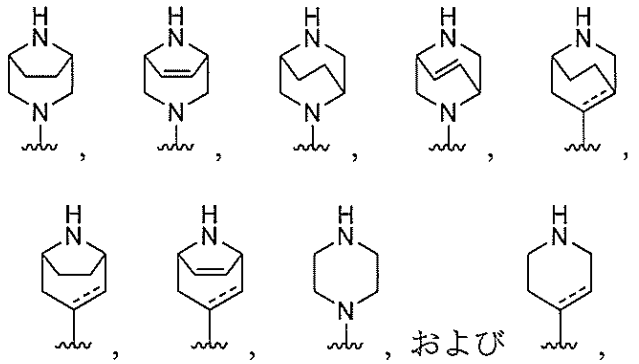
【請求項５】
R^eが水素である、請求項３に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６】
ＺがＮである、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】
環Ａがヘテロシクリルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８】
環Ａがヘテロアリールである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその

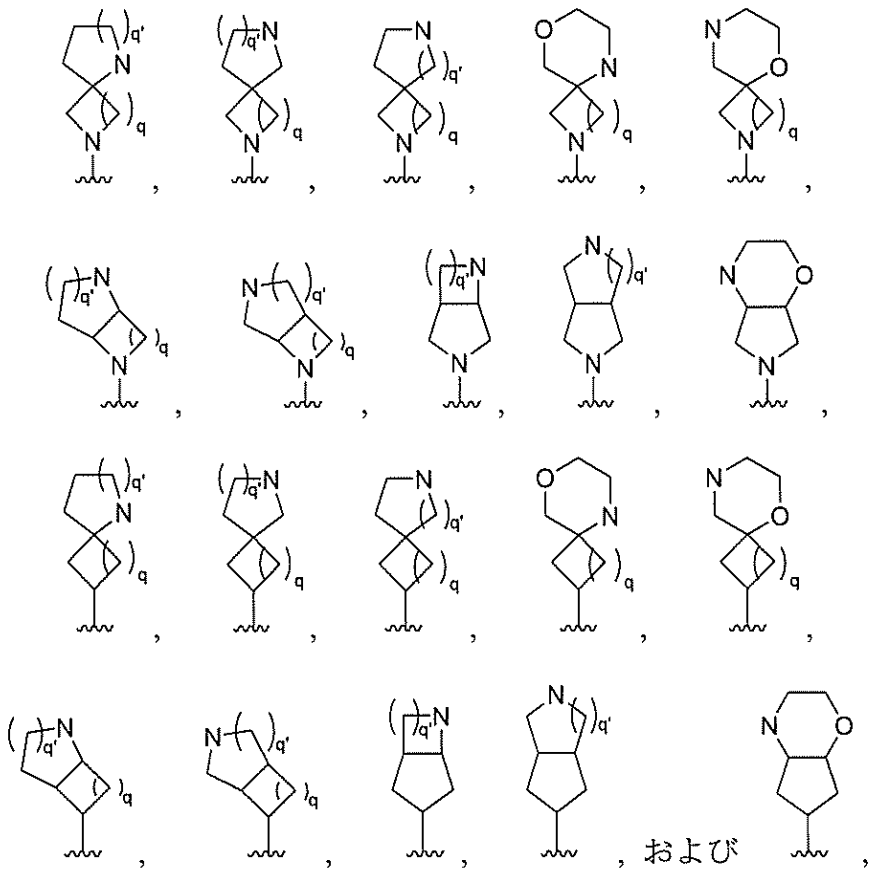
薬学的に許容される塩。
【請求項９】
環Ａが、Ｎ、ＳおよびＯからなる群から選択される少なくとも１つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含有する架橋ヘテロシクリルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
環Ａが、
【化５】



（式中、
【化６】

は、単結合または二重結合を表わす）
からなる群から選択される、請求項９に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
環Ａが、Ｎ、ＳおよびＯからなる群から選択される少なくとも１つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含有するスピロまたは縮合環である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
環Ａが、

【化７】



（式中、ｑは１～４の整数であり、ｑ’は０～４の整数である）
からなる群から選択される、請求項１１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】
環Ｂが、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されているシクロアルキルである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】
環Ｂが、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されているヘテロシクリルである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】
環Ｂが、オキソ、アルキル、アルキニル、ヘテロアルキル、またはシアノから独立に選択される１つまたは複数のＲ’で各々が任意選択で置換されている１，２，３，６－テトラヒドロピリジニルまたはピペリジニルである、請求項１４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１６】
環Ｂが、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されているアリールである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】
環Ｂが、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されているフェニルである、請求項１６に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

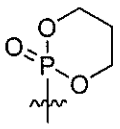
【請求項１８】
環Ｂが、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されているヘテロアリールである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】
環Ｂが、１つまたは複数のＲ’で各々が任意選択で置換されているピリジニルまたはピ

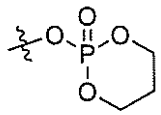
リミジニルである、請求項１８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
環Ｑがシクロアルキルである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
環Ｑがヘテロシクリルである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
環Ｑがアリールである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
環Ｑが、フェニルまたはナフタレニルである、請求項２２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２４】
環Ｑがヘテロアリールである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２５】
環Ｑが、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、ベンゾトリアゾリル、チオフェニル、チエノピリジニル、イソキノリニル、インドリル、またはインダゾリルから選択される、請求項２４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
環Ｗが、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
環Ｗが、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、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、ピペリジニル、およびピペラジニルからなる群から選択される、請求項２６に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
環Ｗがアリールである、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
環Ｗが、フェニルまたはナフタレニルである、請求項２８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３０】
環Ｗがヘテロアリールである、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
環Ｗが、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、イソキノリン－１（２Ｈ）－オン基、イソインドリン－１－オン基、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（Ｈ）－オン基および１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン基からなる群から選択される、請求項３０に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３２】
G^1が結合である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３３】
G^1が－Ｏ－である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３４】
G^1が－Ｓ（Ｏ）$_p$－である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３５】
G^1が－Ｎ（R^c）－である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３６】
R^cが、水素またはアルキルである、請求項３５に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３７】
G^1が－Ｃ（Ｏ）－である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３８】
G^1が－Ｃ（R^d）＝Ｃ（R^d）－である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３９】
R^dが、水素またはアルキルである、請求項３８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４０】
G^2が結合である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４１】
G^2が－［Ｃ（R^d）$_2$］$_u$－である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４２】
各R^dが、独立に、水素またはアルキルである、請求項４１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４３】
G^2が－Ｃ（Ｏ）－である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４４】
G^2が－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^d）$_2$－である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４５】
各R^dが、独立に、水素またはアルキルである、請求４４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４６】
ｍが０である、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４７】
ｍが１～３の整数であり、各R^1が独立にアルキルである、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４８】
ｍが１であり、R^1が、－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ＊であり、ここでＲ＊が、アルキルまたはアルキルアリールである、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４９】
ｍが１であり、R^1が－Ｐ（Ｏ）ＯＲ＊ＯＲ＊＊である、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５０】
Ｒ＊およびＲ＊＊が、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたは

ハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成する、請求項４９に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５１】
R^1が、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されている
【化８】



である、請求項５０に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩
【請求項５２】
mが１であり、R^1が－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（R^a）$_2$－Z^1－Z^2であり、Z^1が－ＯＣ（Ｏ）－＃であり、Z^2がアリールで任意選択で置換されているアルキルである、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５３】
mが１であり、R^1が－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（R^a）$_2$－Z^1－Z^2であり、Z^1が－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｎ（R^a）－＃であり、Z^2が－Ｃ（Ｏ）ＯR^aで置換されているアルキルであり、Ｒ＊がアリールである、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５４】
mが１であり、R^1が－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（R^a）$_2$－Z^1－Z^2であり、Z^1が－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｏ－＃であり、Z^2が、水素またはアルキルであり、Ｒ＊が、水素、またはアリールで任意選択で置換されているアルキルである、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５５】
R^1が－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（R^a）$_2$－Z^1－Z^2であり、Z^1が－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｏ－＃であり、Ｒ＊＊＊およびZ^2が、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成する、請求項１～４５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５６】
－Z^1－Z^2が、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されている
【化９】



である、請求項５５に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５７】
ｎが１～４の整数であり、各R^2が、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルが、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、またはアルキルから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されている、請求項１～５６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５８】
ｓが１～４の整数であり、各R^3が、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルが、シアノ、ヒドロキシル、

ハロゲン、またはアルキルから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されている、請求項１～５７のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５９】

L^1が結合である、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６０】

L^1が－Ｏ－である、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６１】

L^1が－Ｓ－である、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６２】

L^1が、－Ｎ（R^a）－または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－である、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６３】

R^aが、水素またはアルキルである、請求項６２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６４】

L^1がアルケニルである、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６５】

L^1がエテニルである、請求項６４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６６】

L^1がシクロアルキルである、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６７】

L^1がシクロプロピルである、請求項６６に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６８】

L^1がアルキニルである、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６９】

L^1がエチニルである、請求項６８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７０】

L^2が結合である、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７１】

L^2が、ハロゲンまたはアルキルのうちの１つまたは複数で各々が任意選択で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールである、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７２】

L^2が、ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジニル、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピリジニルから選択される、請求項７１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

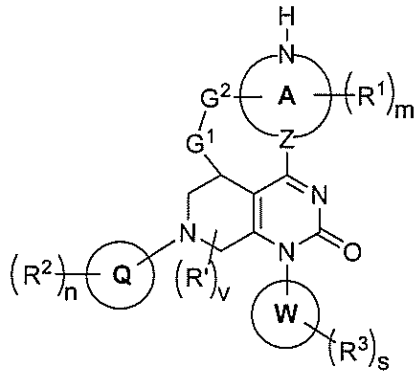
【請求項７３】

Ｅが、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｎ（R^a）$_2$、または－CH_2ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリルから選択される、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

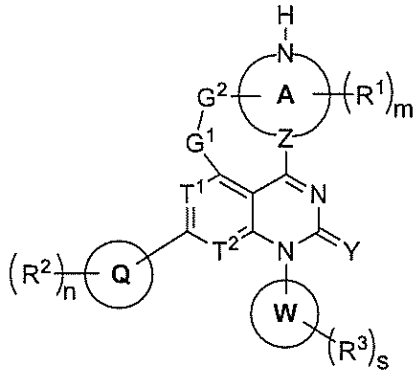
【請求項７４】

式（Ｉａ）または式（Ｉｂ）：

【化１０】



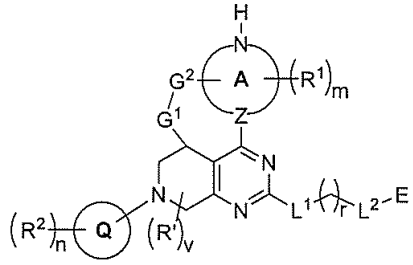
(Ia)



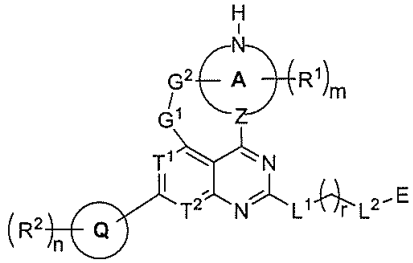
(Ib)

（式中、
Ｔ^{1}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ^{2}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
を有する、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７５】

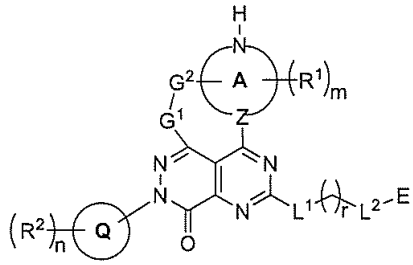
【化１１】



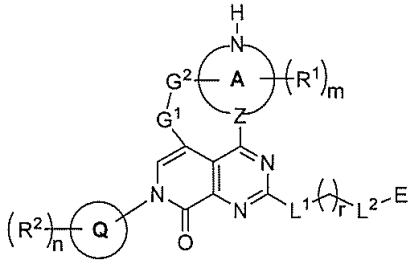
(IIa),



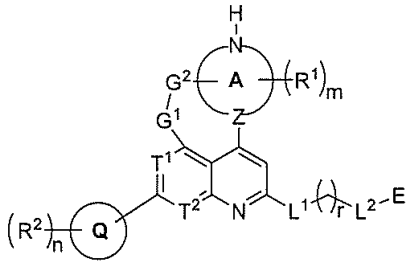
(IIb),



(IIc),



(IId), および



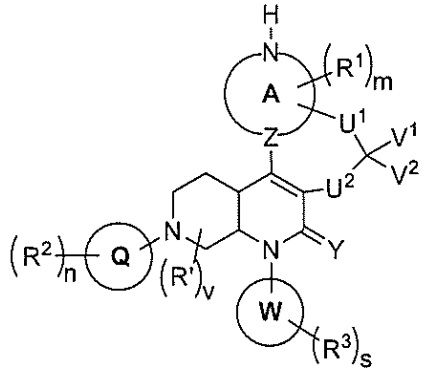
(II’a),

（式中、
Ｔ１は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ２は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
からなる群から選択される式を有する、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

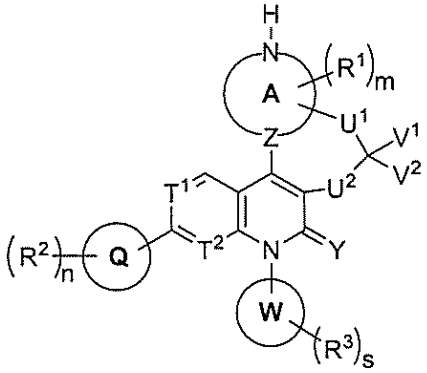
【請求項７６】

式（ＩＩＩａ）または式（ＩＩＩｂ）：

【化１２】



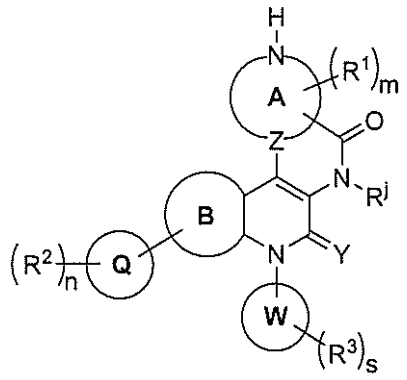
(IIIa)



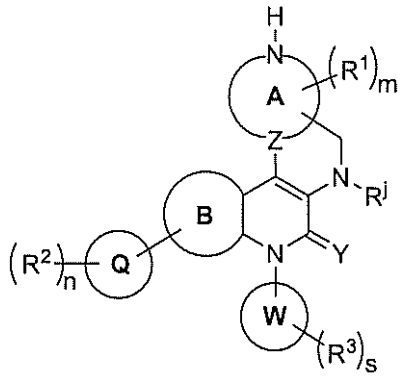
(IIIb)

（式中、
Ｔ^{1}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ^{2}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
を有する、請求項２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７７】
式（ＩＩＩｃ）、式（ＩＩＩｄ）または式（ＩＩＩｅ）：

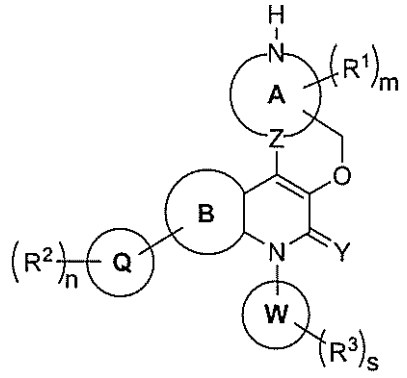
【化１３】



(IIIc)



(IIId)



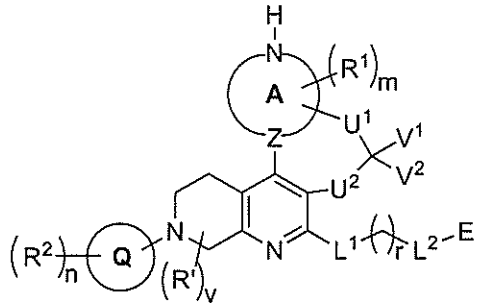
(IIIe)

を有する、請求項２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

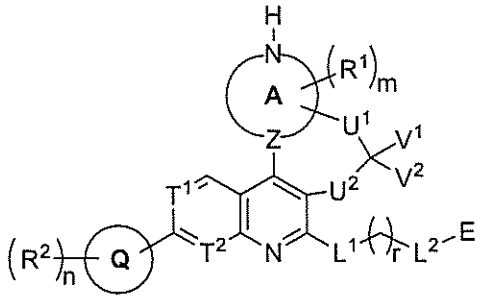
【請求項７８】

式（ＩＶａ）または式（ＩＶｂ）：

【化１４】



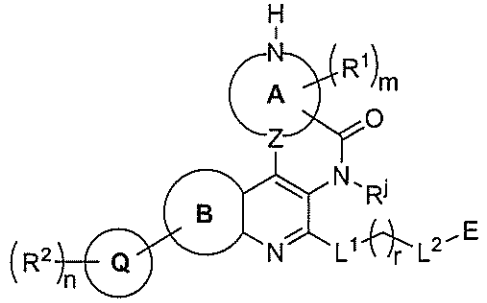
(IVa)



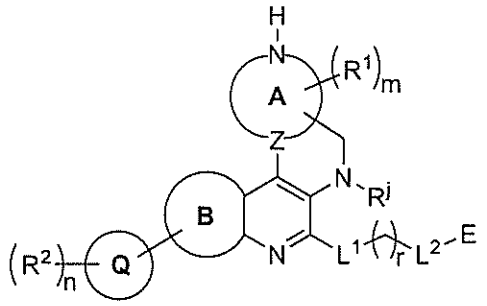
(IVb)

（式中、
Ｔ１は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ２は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
を有する、請求項２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７９】
式（ＩＶｃ）、式（ＩＶｄ）または式（ＩＶｅ）：

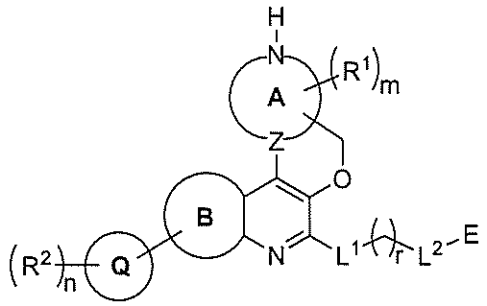
【化１５】



(IVc)



(IVd)



(IVe)

を有する、請求項２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８０】

Ｔ^{2}がＣ（Ｒ’）であり、ここでＲ’が、水素、ヒドロキシルまたはハロゲンである、請求項７４～７９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８１】

Ｇ^{1}が－Ｏ－である、請求項７４～７９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８２】

Ｇ^{2}が－［Ｃ（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{u}$－である、請求項７４～７９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８３】

Ｇ^{1}が－Ｏ－であり、Ｇ^{2}が－［Ｃ（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{u}$－であり、ここでｕが１または２である、請求項７４～７９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８４】

Ｌ^{1}が－Ｏ－である、請求項７４～７９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

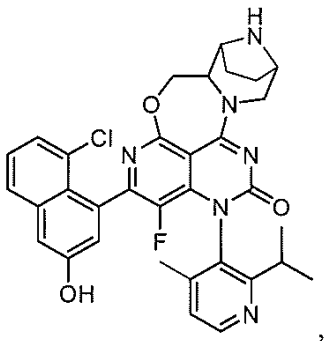
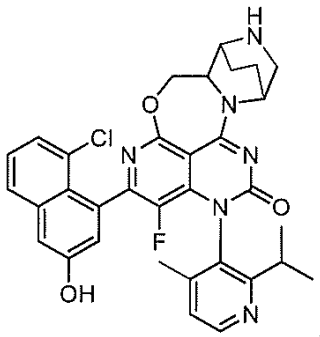
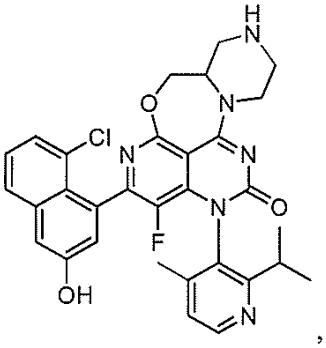
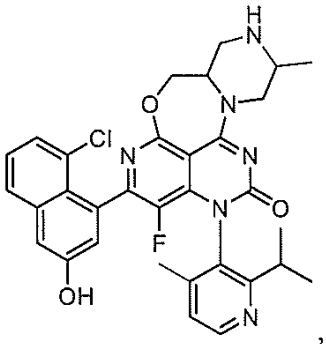
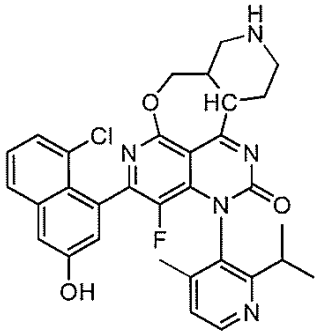
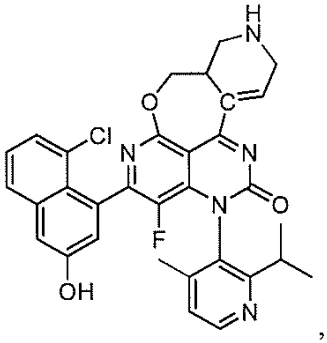
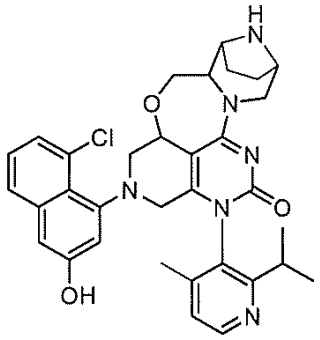
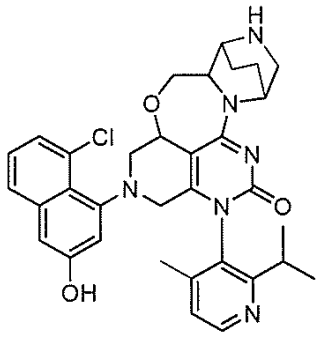
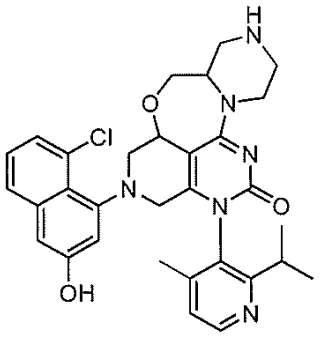
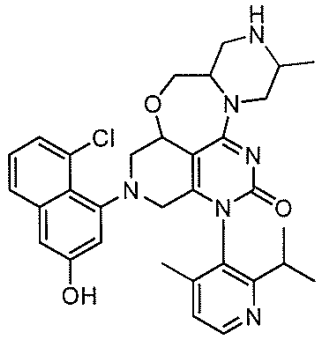
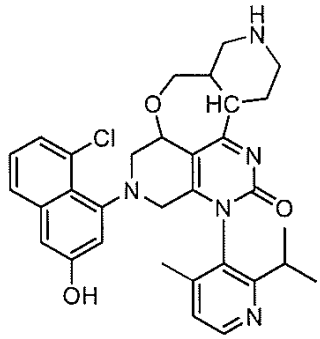
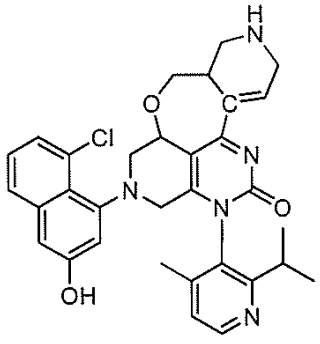
【請求項８５】

Ｔ^{1}が、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、

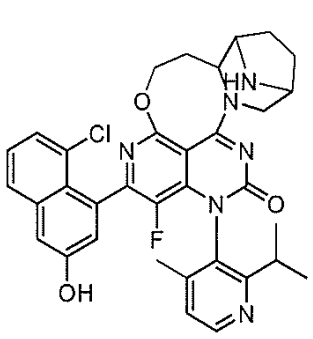
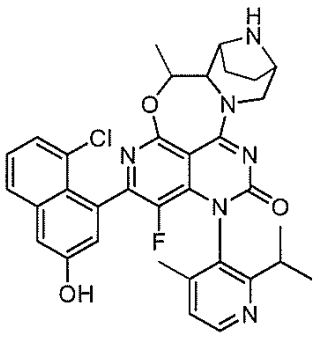
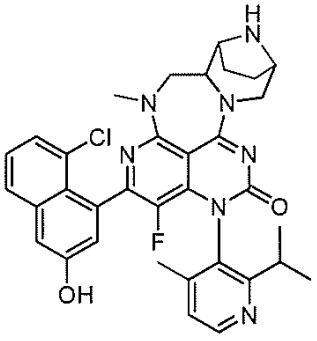
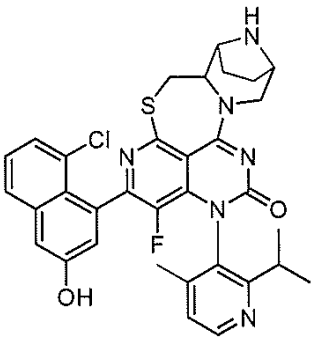
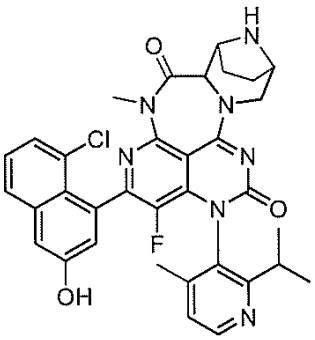
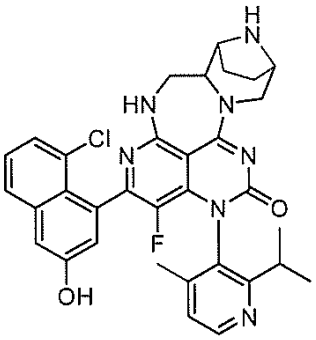
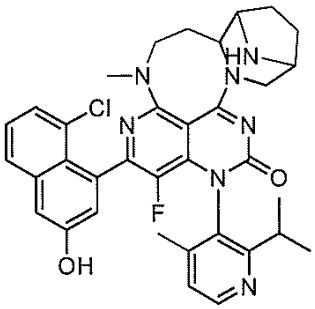
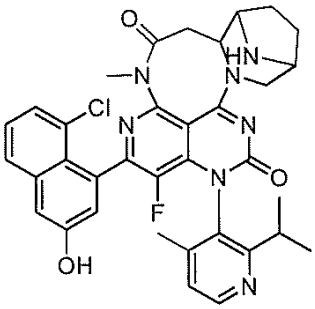
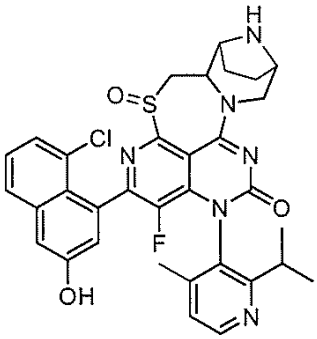
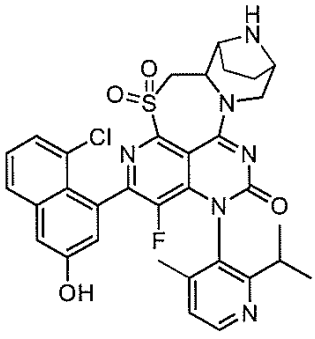
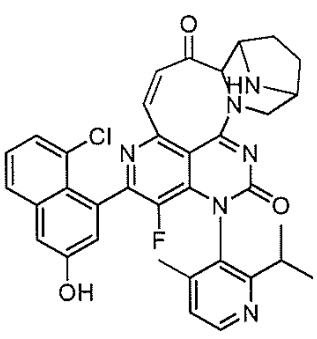
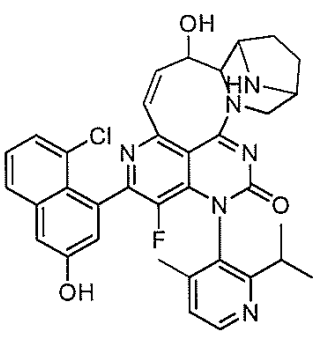
Ｔ^{2}がＣ（Ｒ’）であり、ここでＲ’が、水素、ヒドロキシルまたはハロゲンであり、

Ｇ^{1}が－Ｏ－であり、

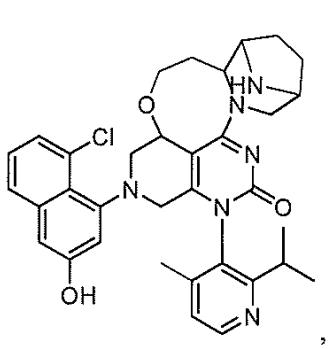
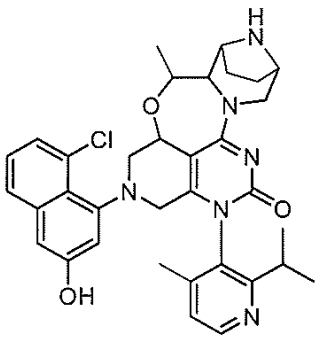
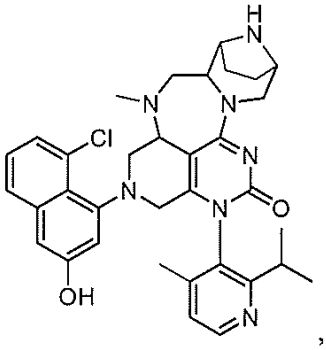
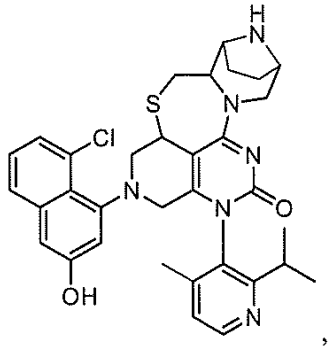
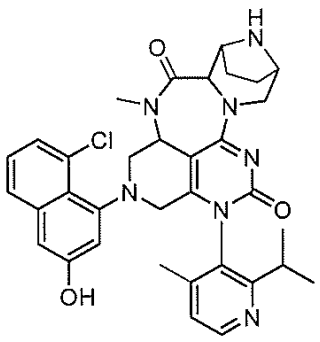
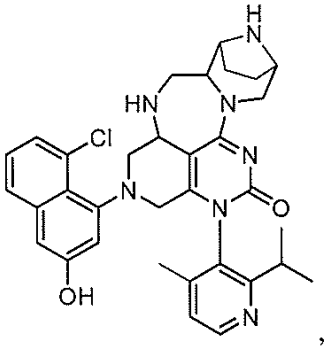
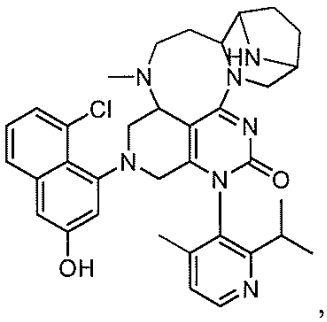
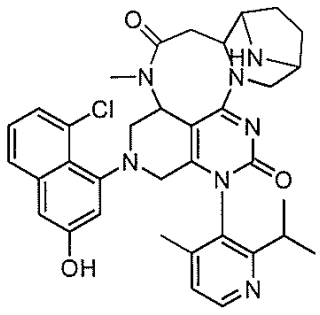
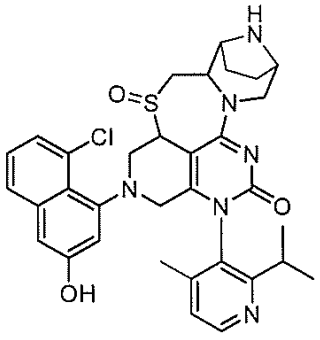
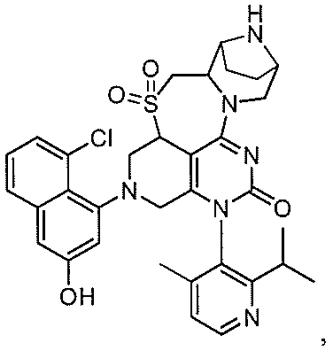
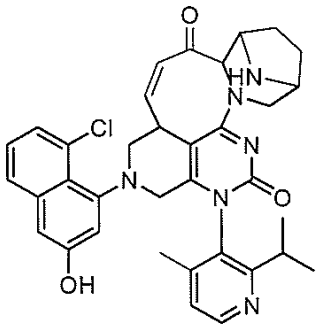
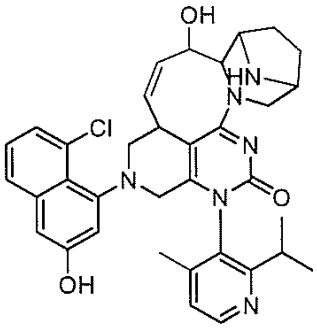
G^2が－［C（R^d）$_2$］$_u$－であり、ここでuが、１または２であり、
L^1が－Ｏ－である、
請求項７４～７９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８６】
【化１６－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

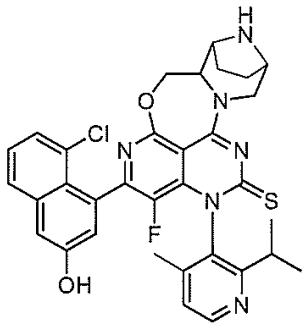
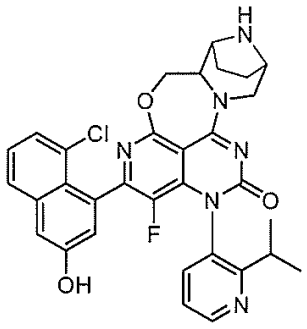
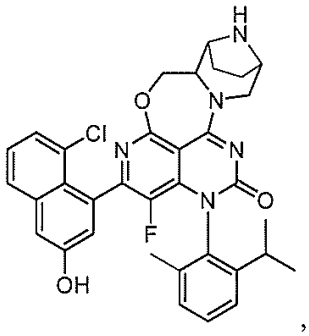
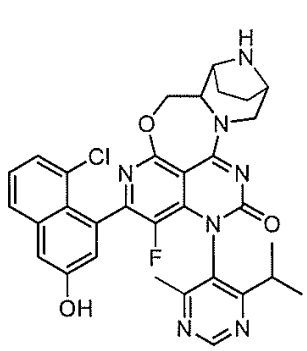
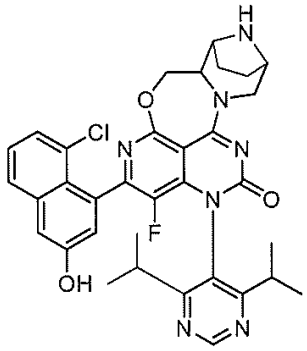
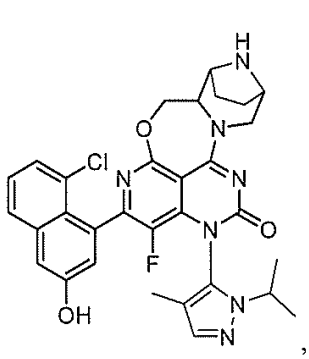
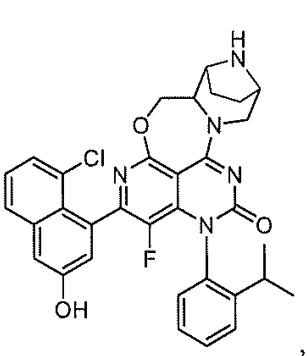
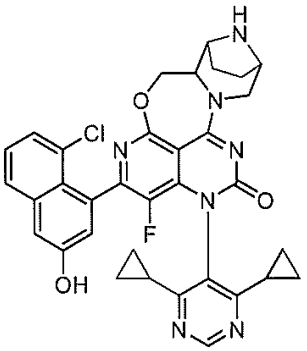
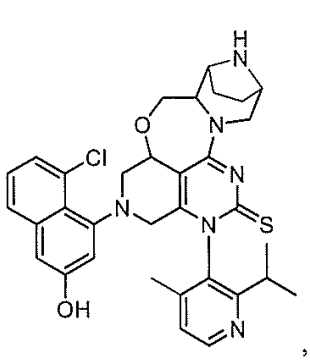
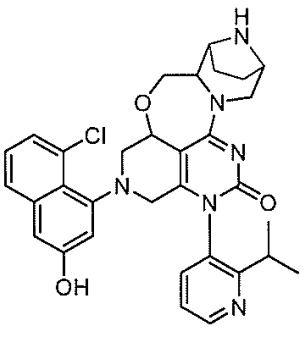
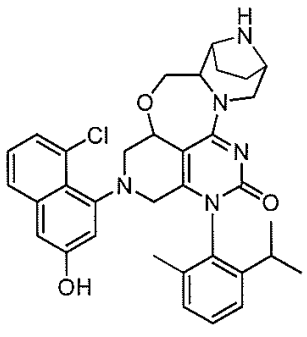
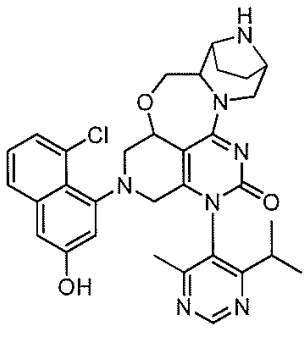
【化１６－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

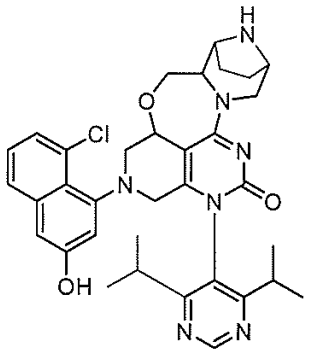
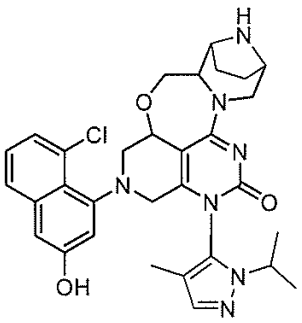
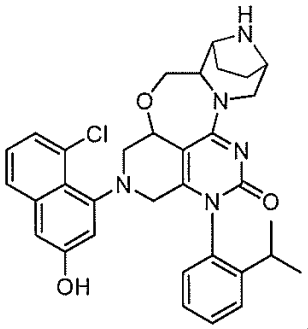
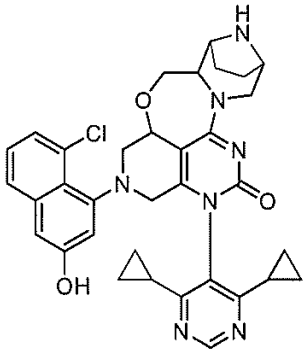
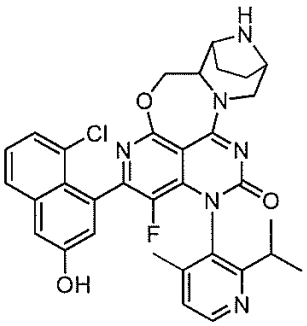
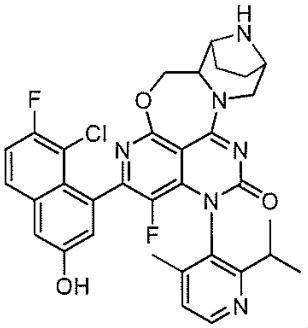
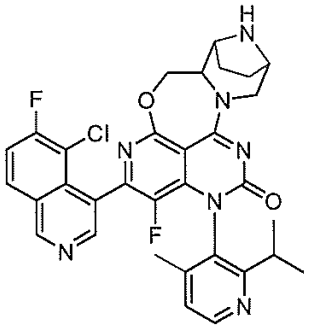
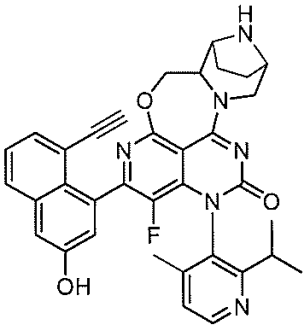
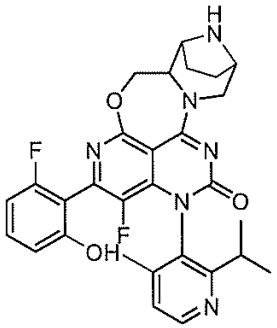
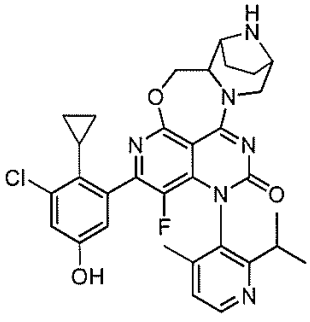
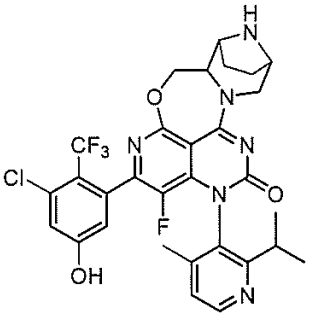
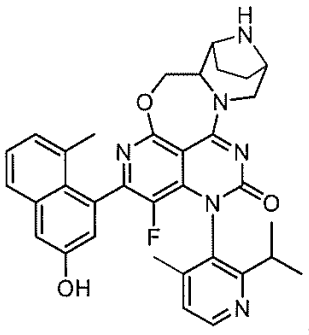
【化１６－３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１６－４】

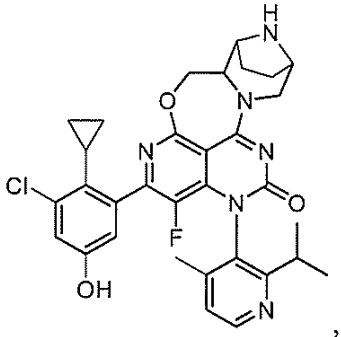
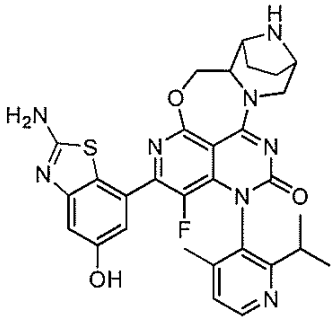
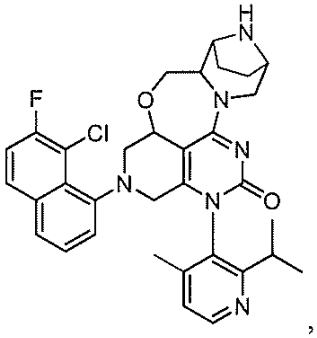
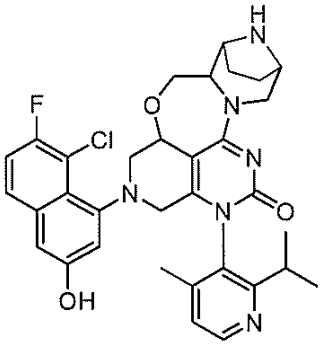
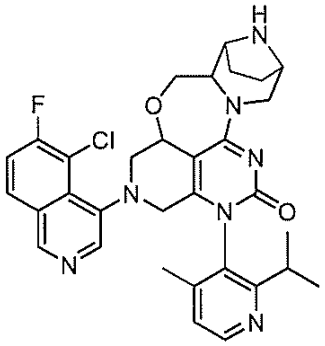
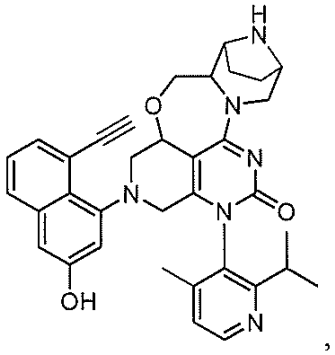
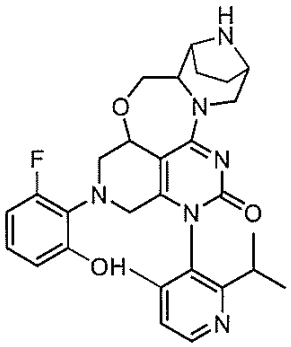
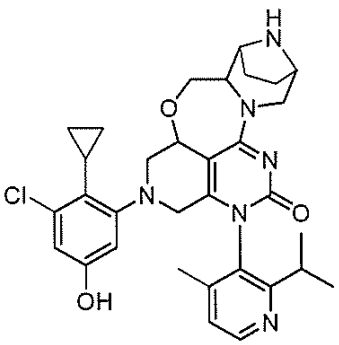
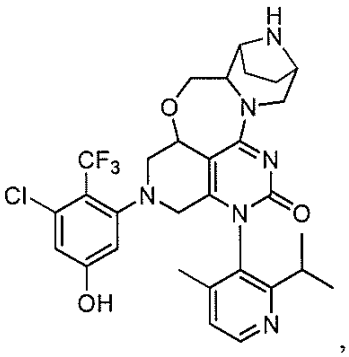
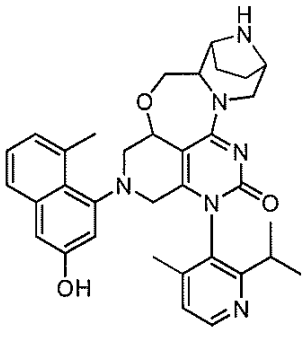
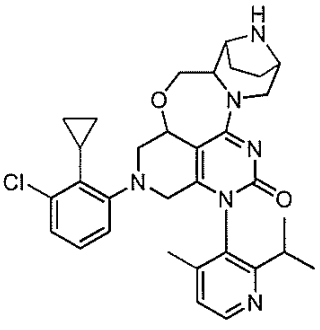
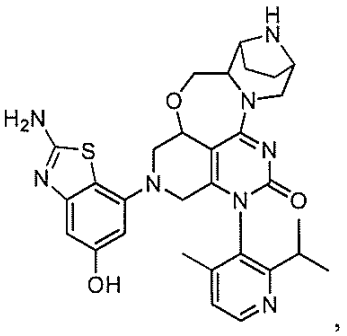

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１６－５】

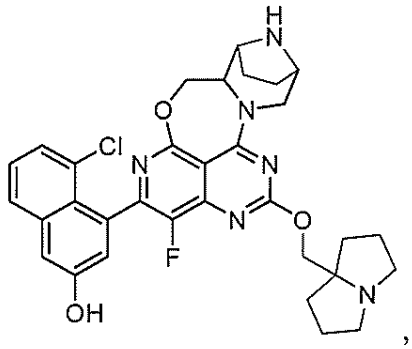
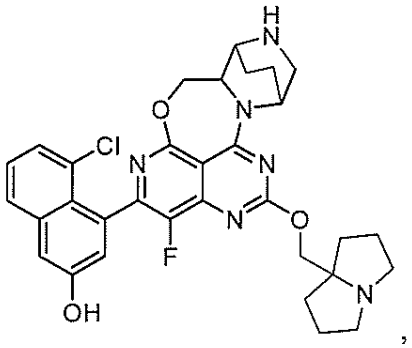
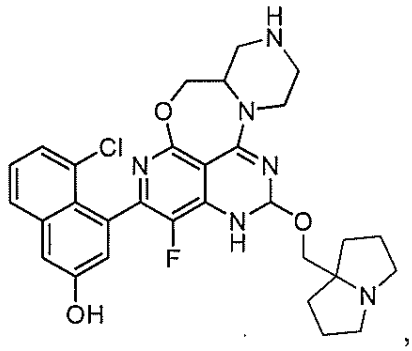
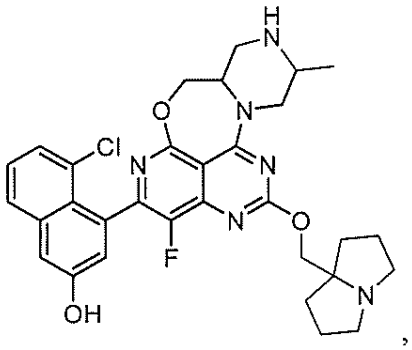
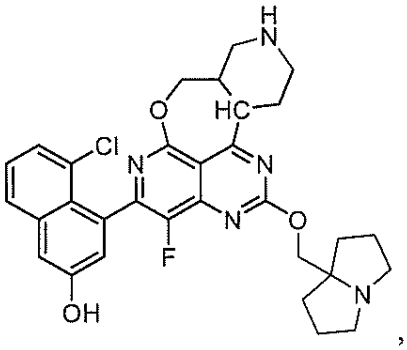
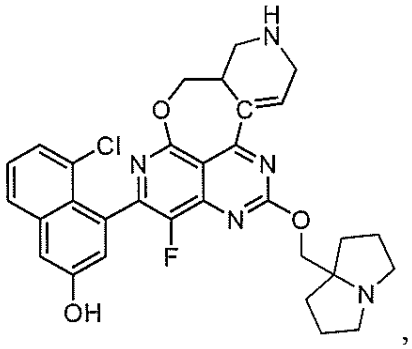
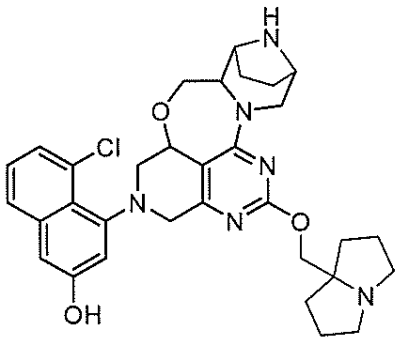
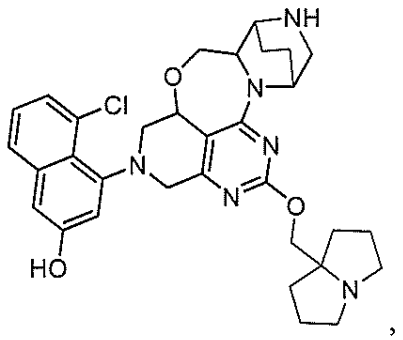

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

50

【化１６－６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

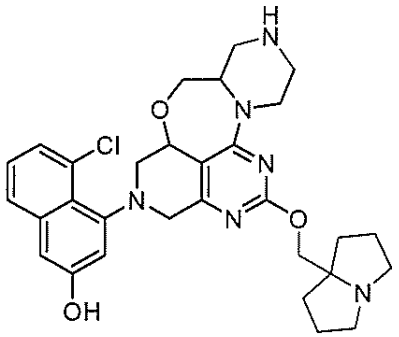
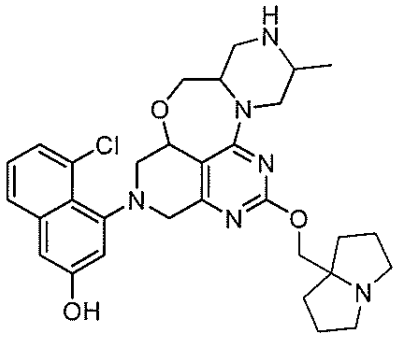
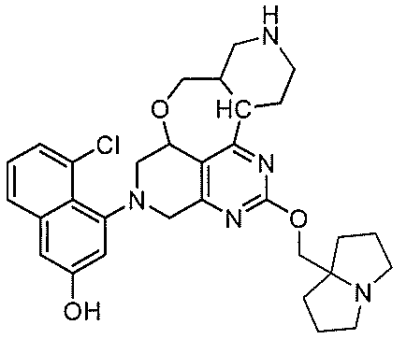
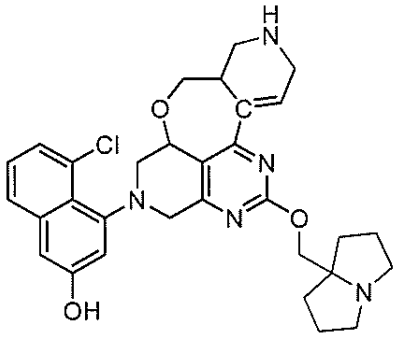
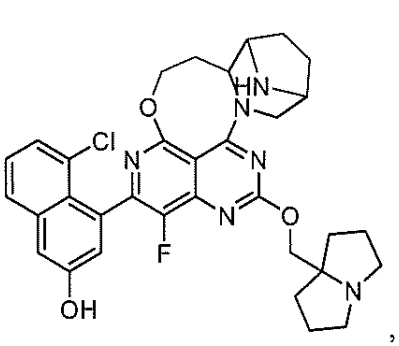
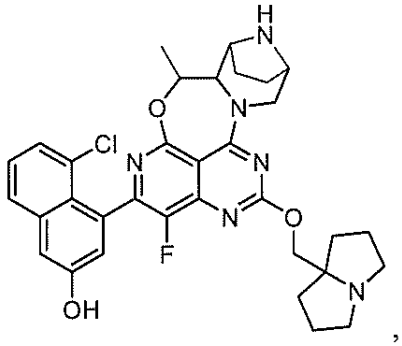
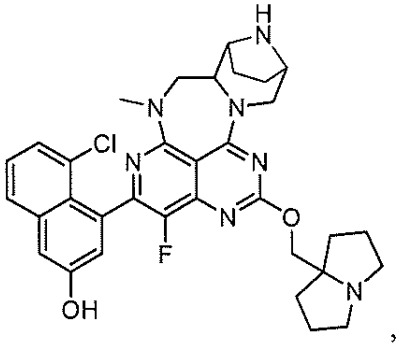
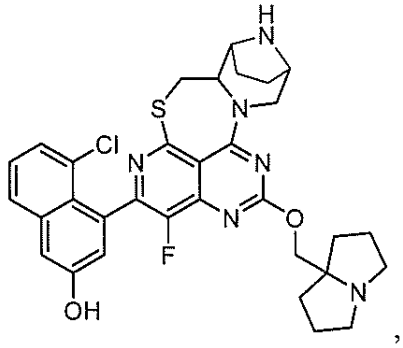
【化１６－７】


,

,

,

,

,

,

,

,

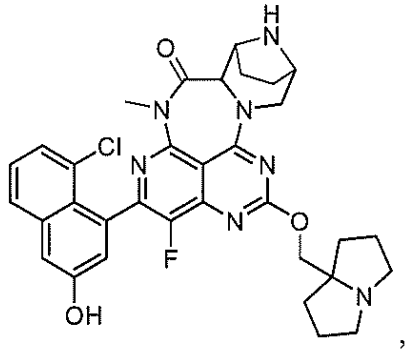
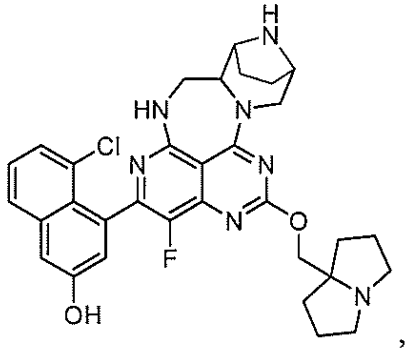
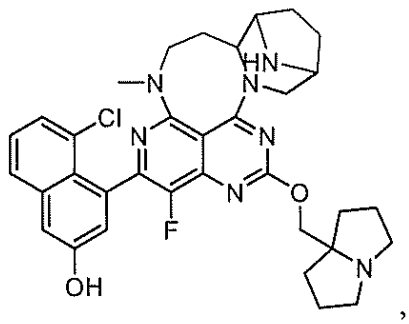
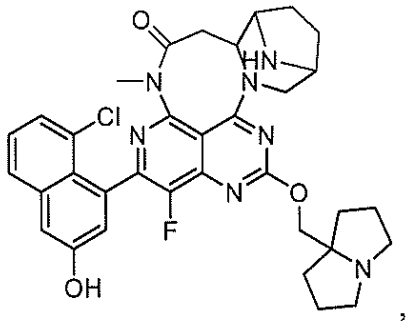
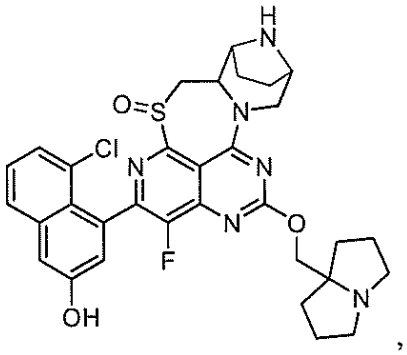
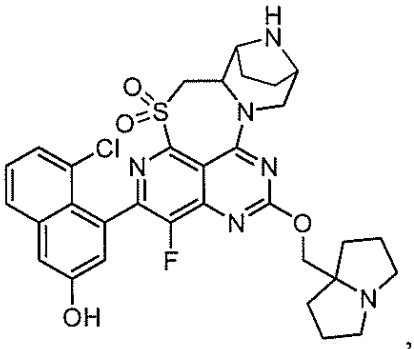
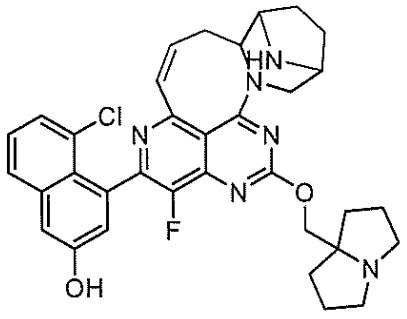
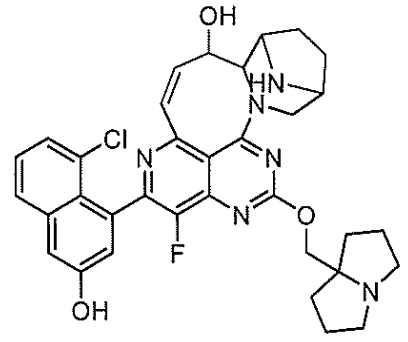
,

,

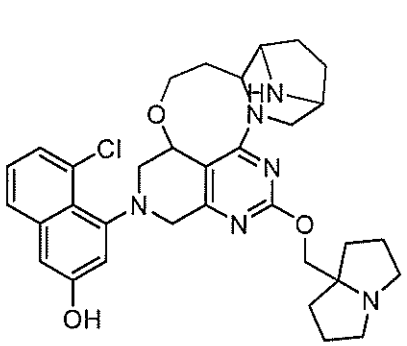
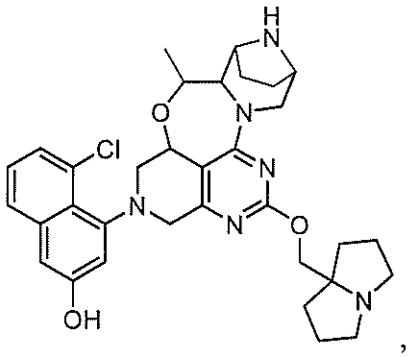
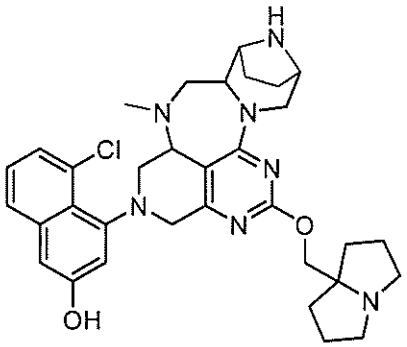
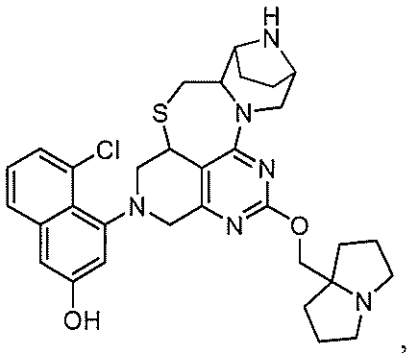
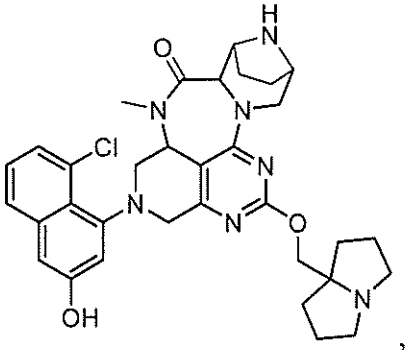
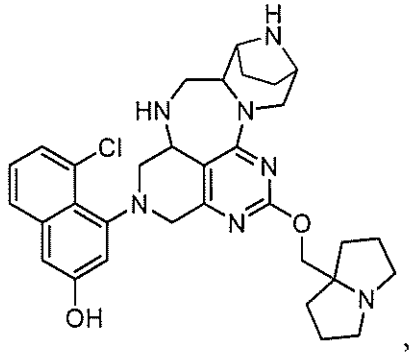
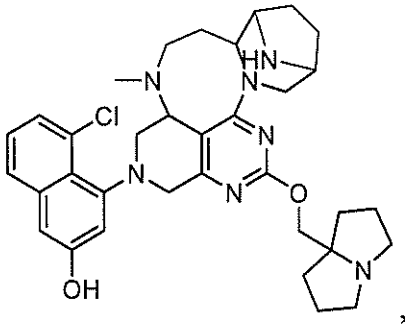
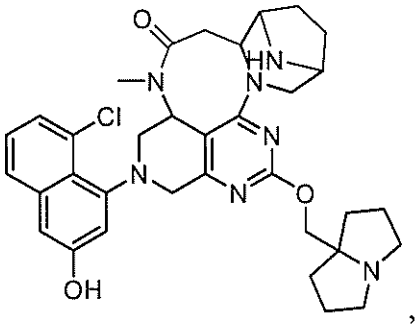
【化１６－８】


,

,

,

,

,

,

,

,

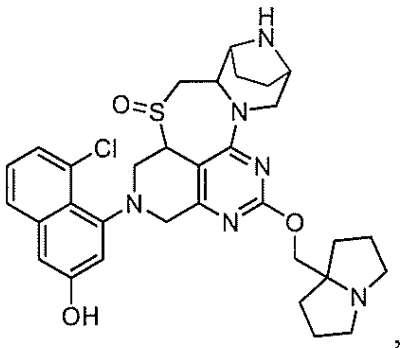
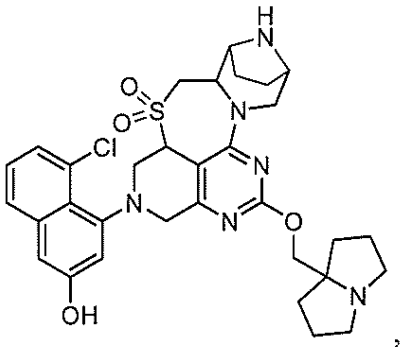
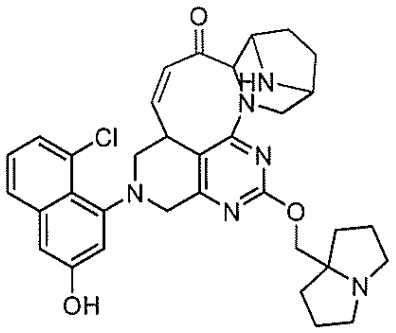
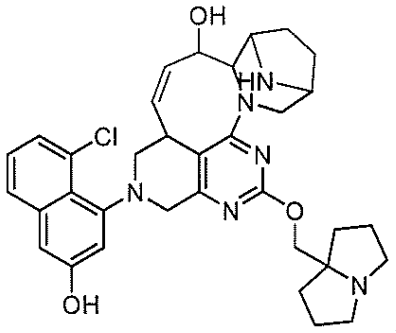
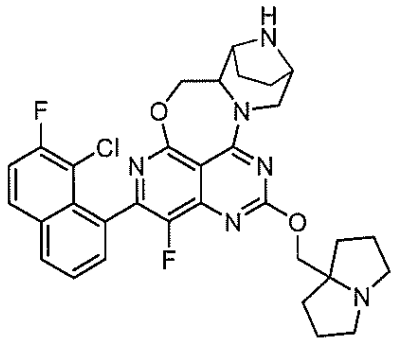
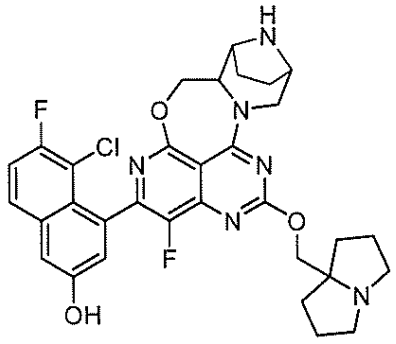
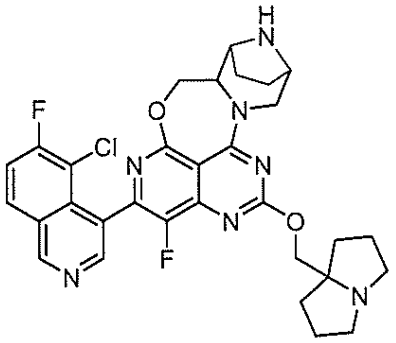
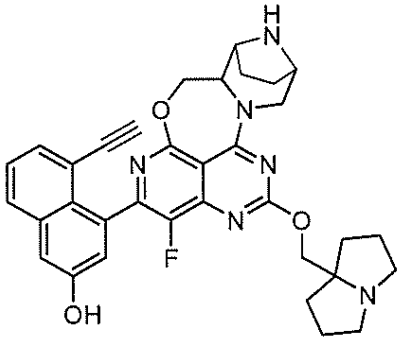
【化１６－９】


,

,

,

,

,

,

,

,

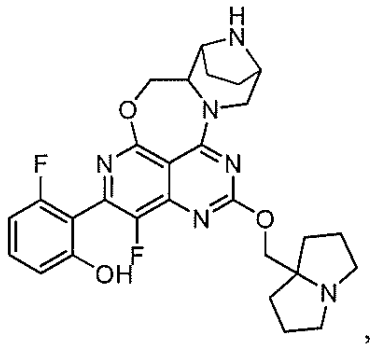
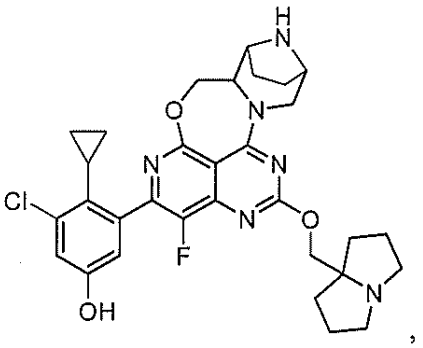
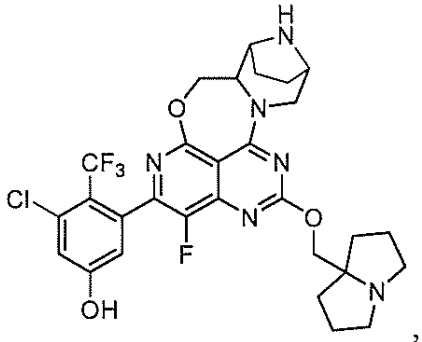
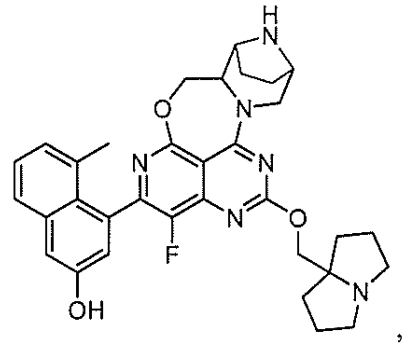
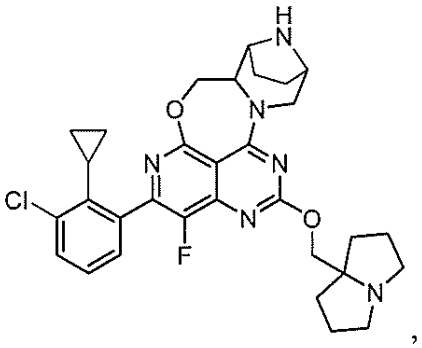
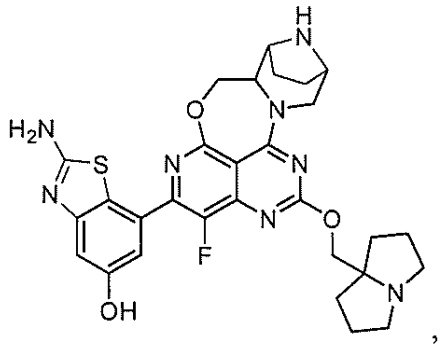
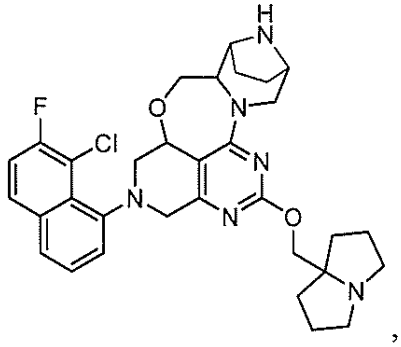
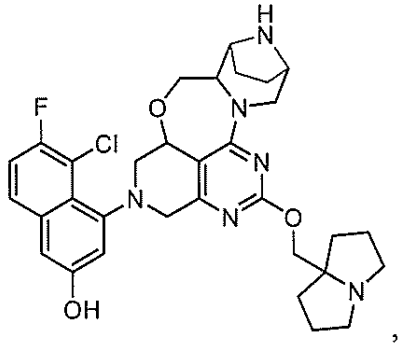
【化１６－１０】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１６－１１】


,

,

,

,

,

,

,

,

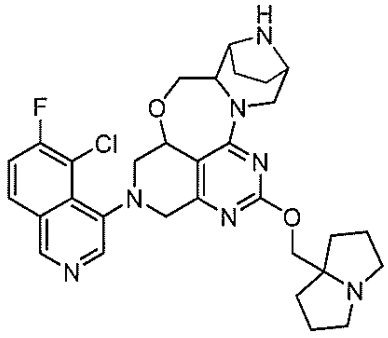
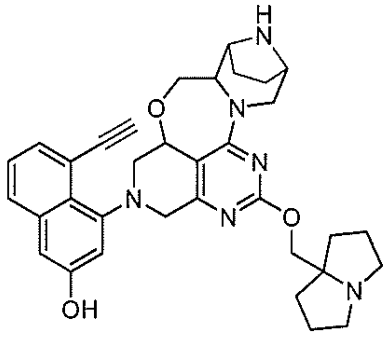
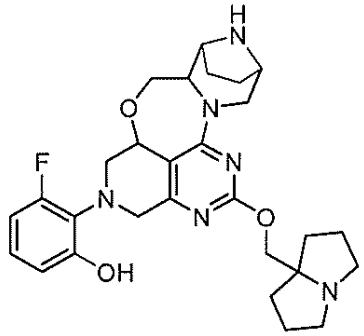
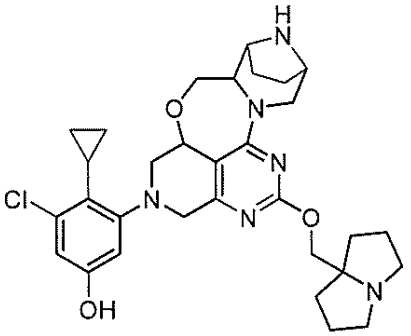
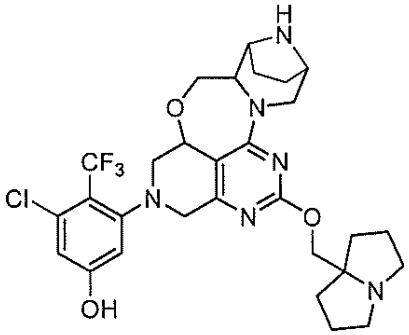
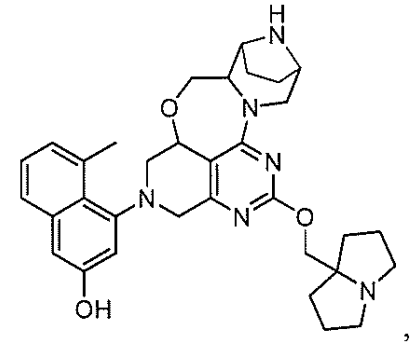
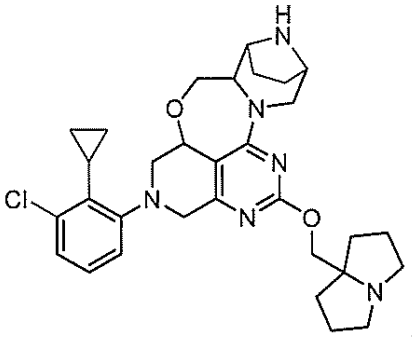
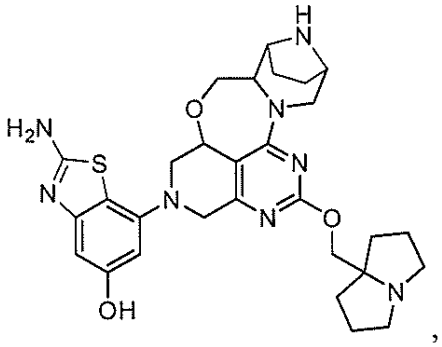
【化１６－１２】


,

,

,

,

,

,

,

,

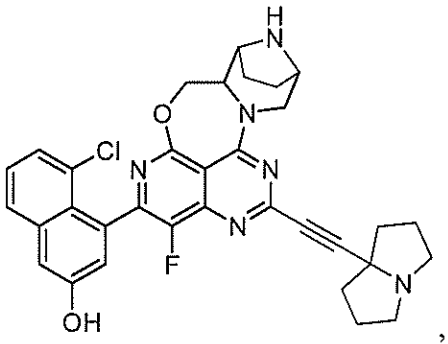
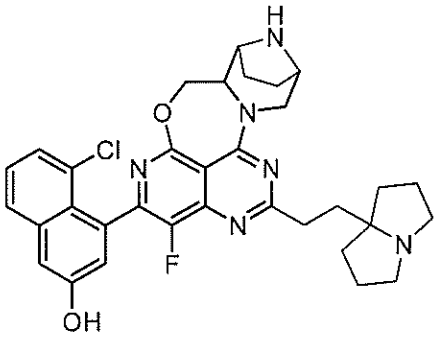
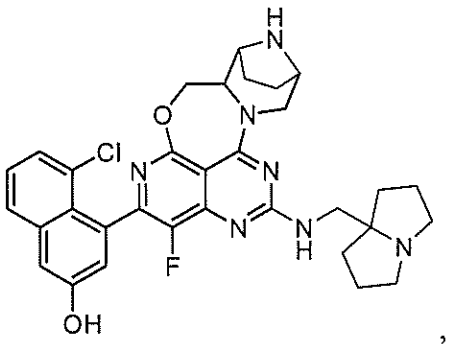
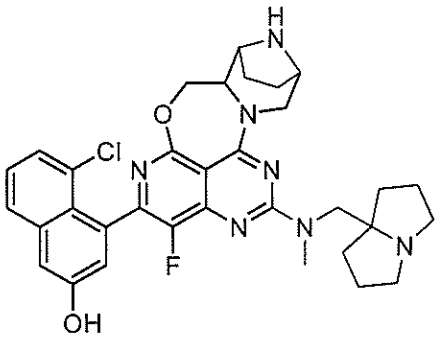
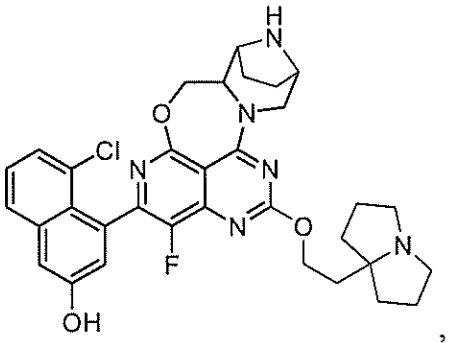
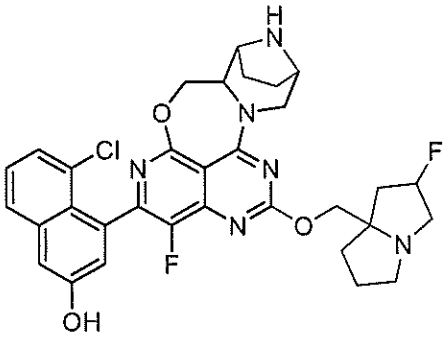
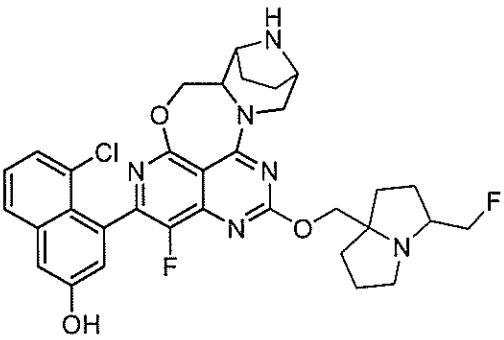
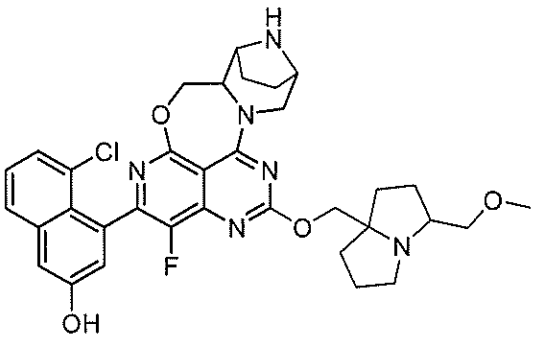
,

,

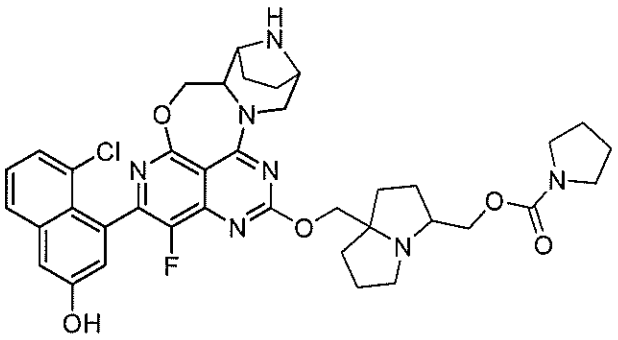
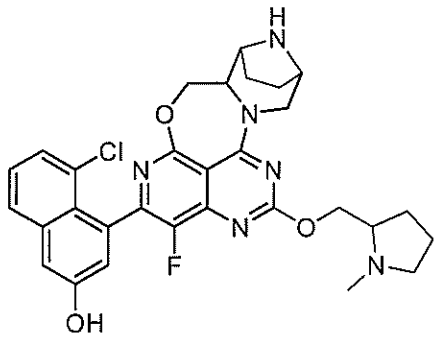
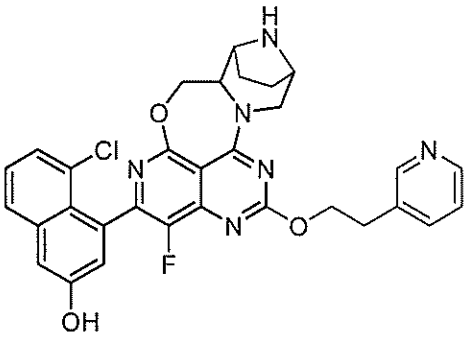
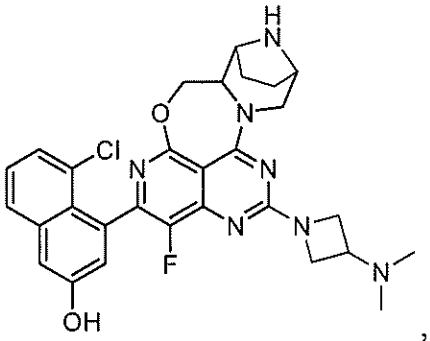
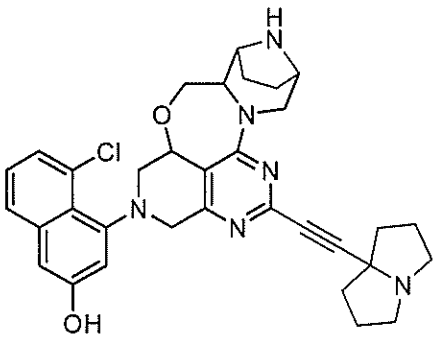
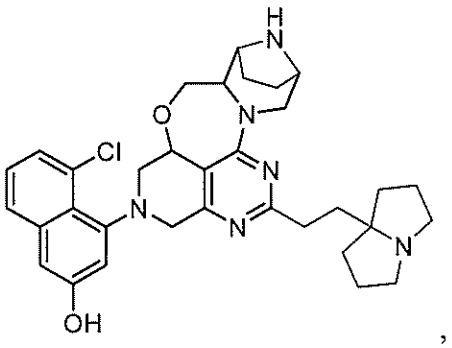
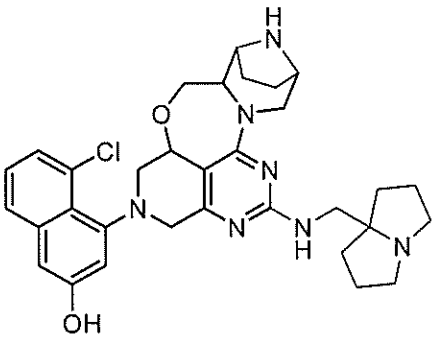
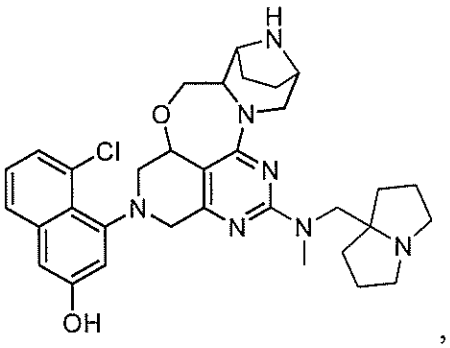
【化１６－１３】


,

,

,

,

,

,

,

,

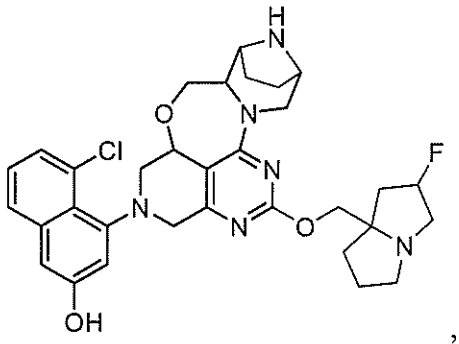
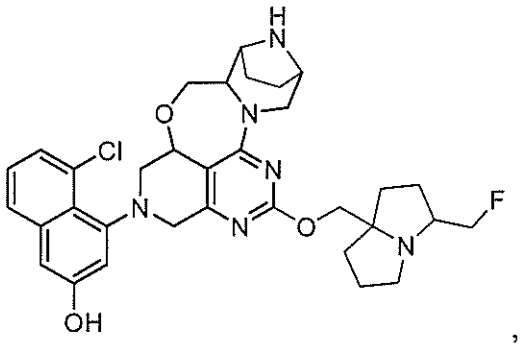
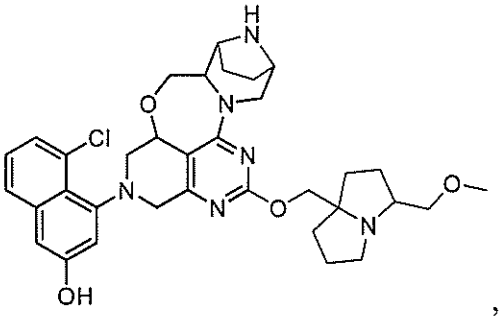
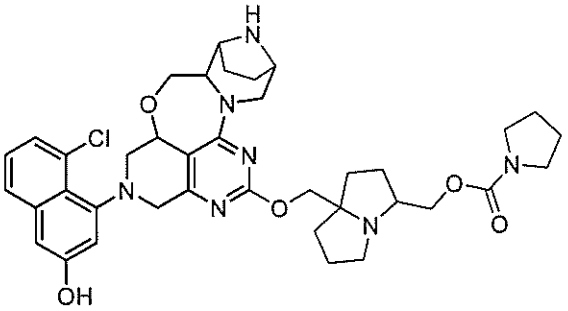
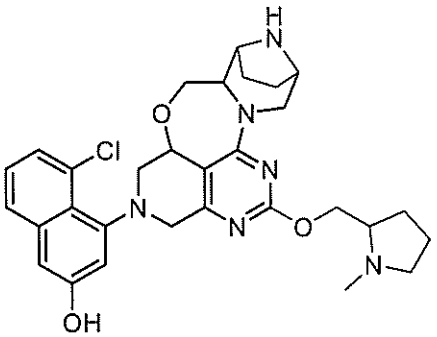
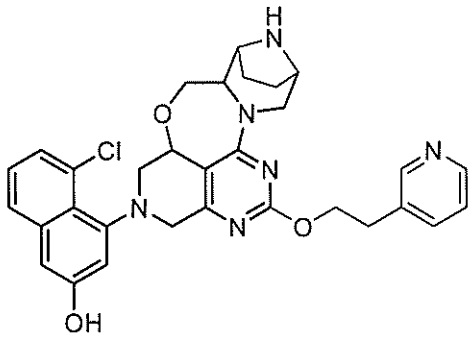
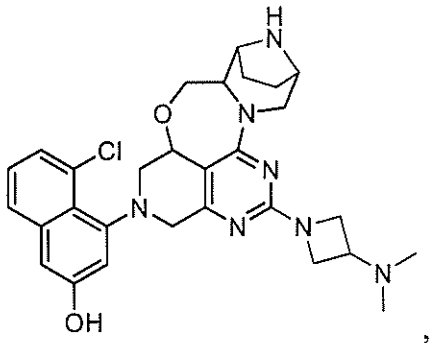
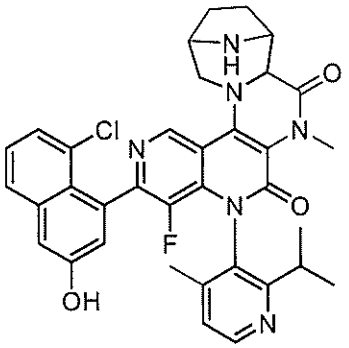
【化１６－１４】


,

,

,

,

,

,

,

,

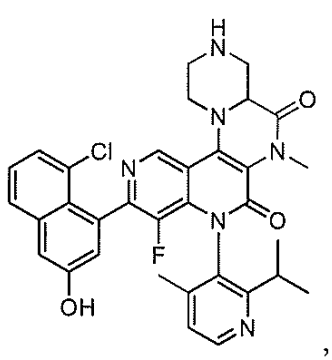
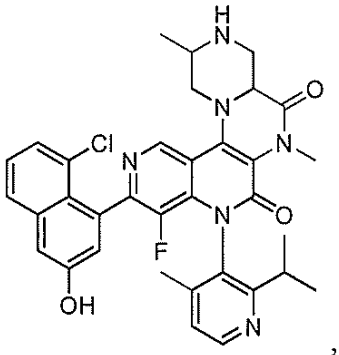
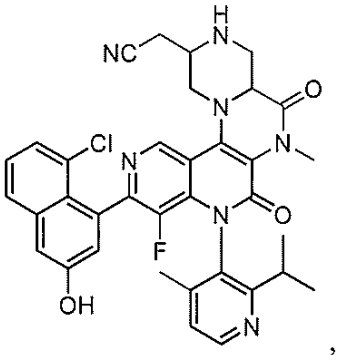
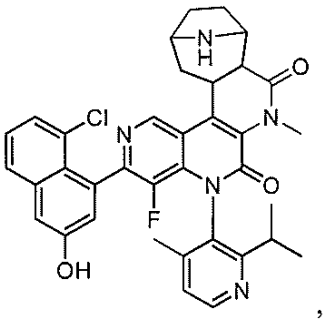
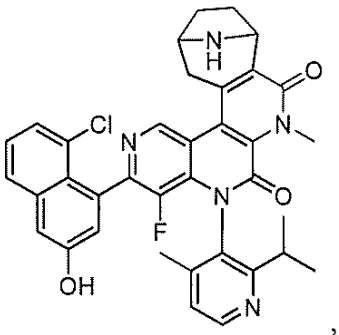
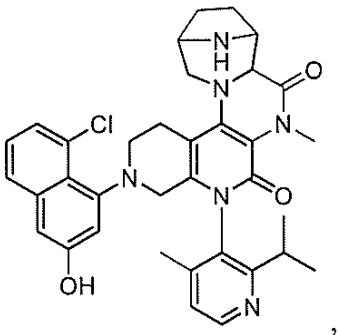
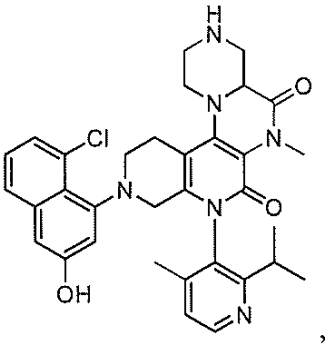
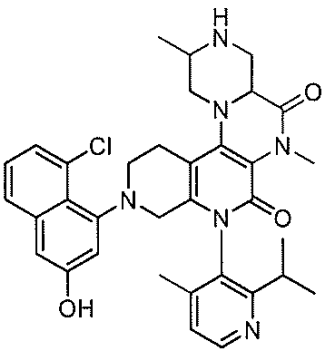
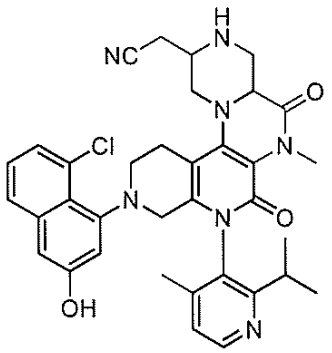
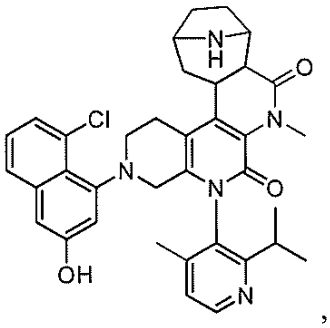
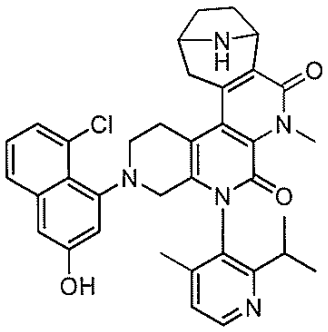
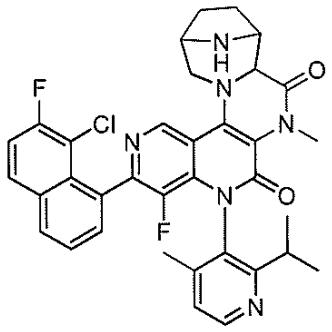
【化１６－１５】


,

,

,

,

,

,

,

,

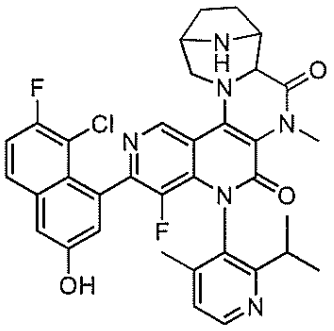
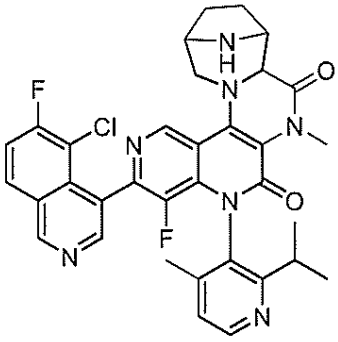
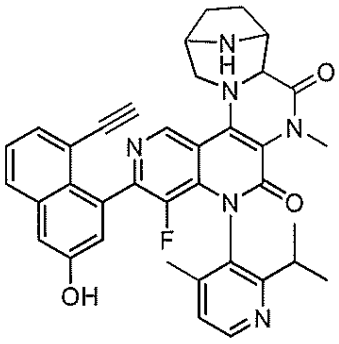
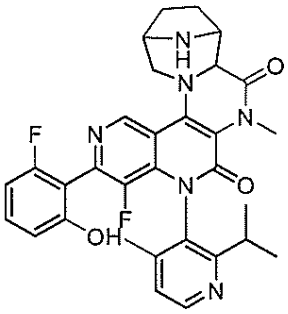
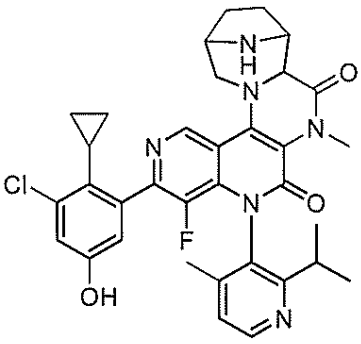
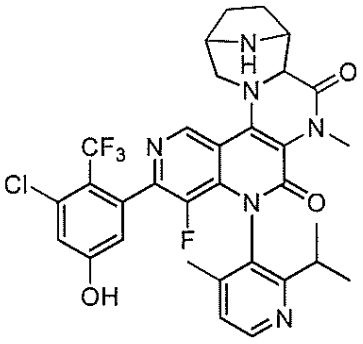
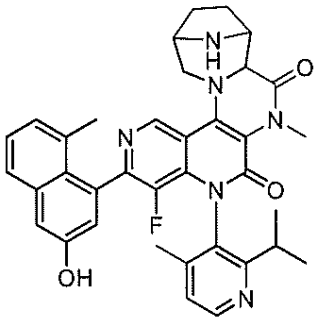
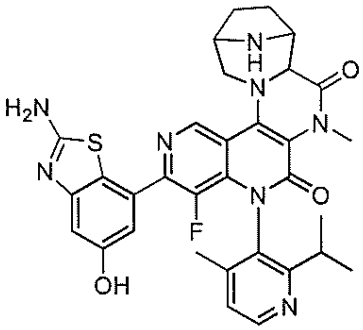
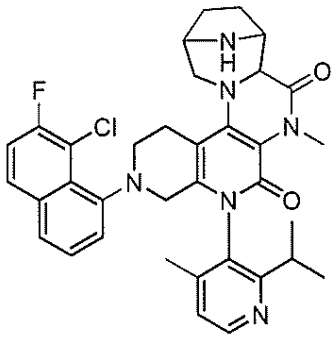
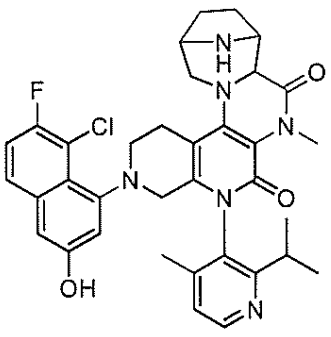
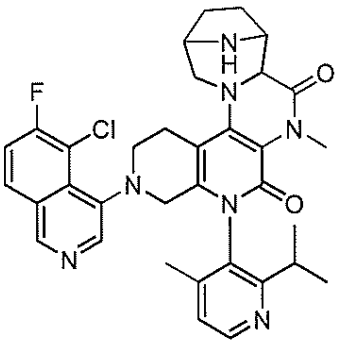
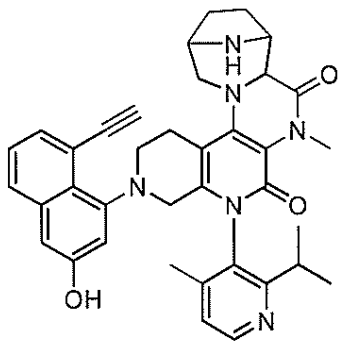
【化１６－１６】


,

,

,

,

,

,

,

,

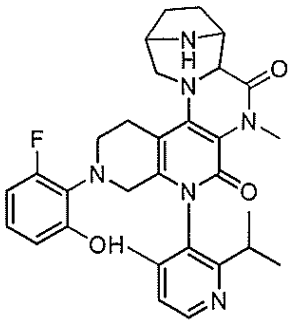
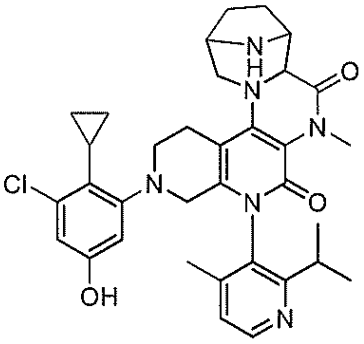
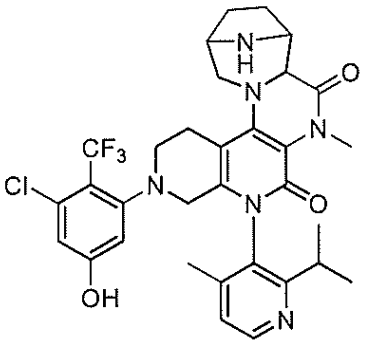
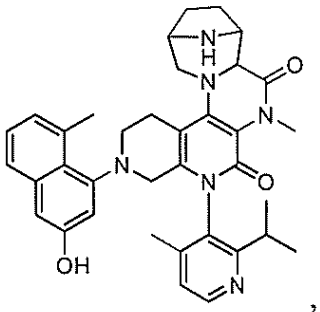
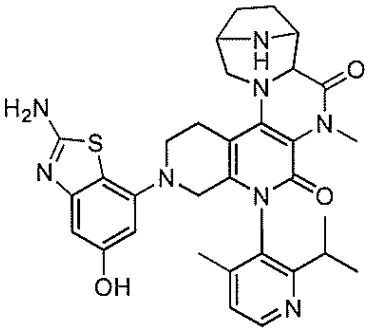
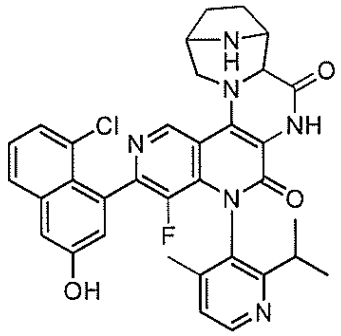
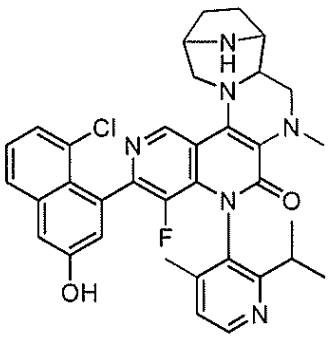
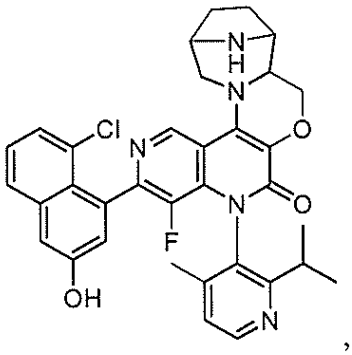
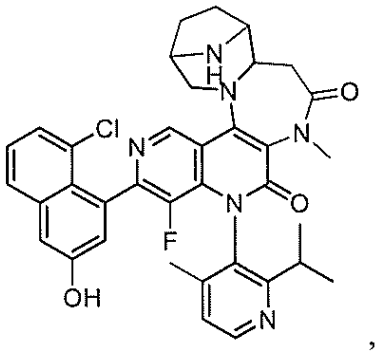
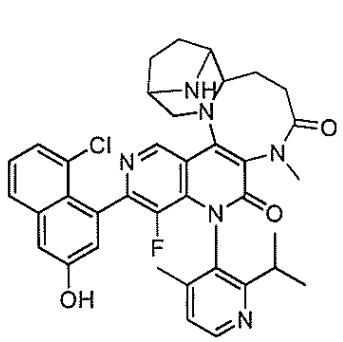
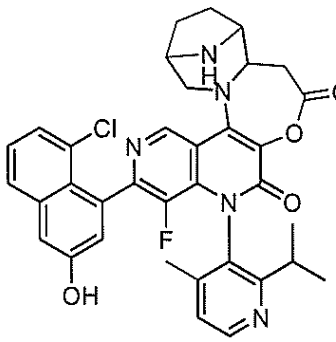
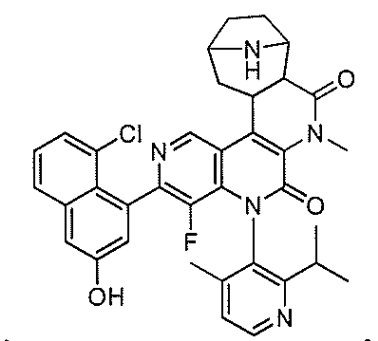
【化１６－１７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１６－１８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１６－１９】

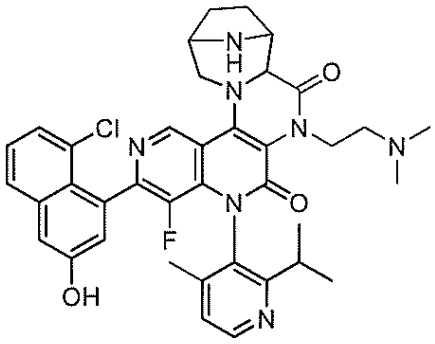
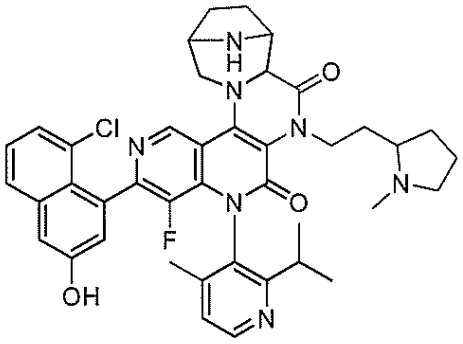
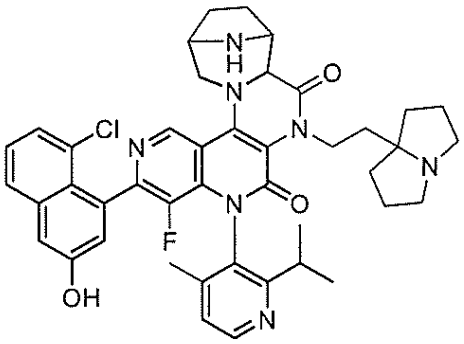
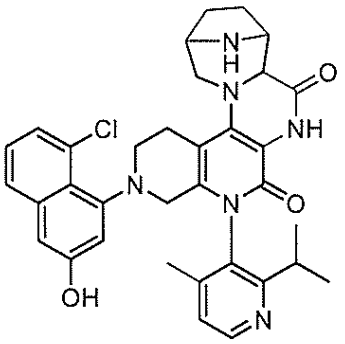
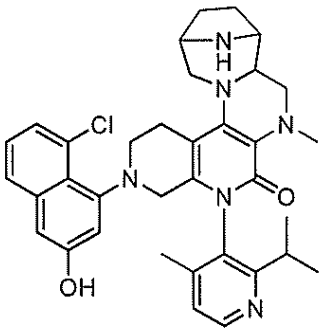
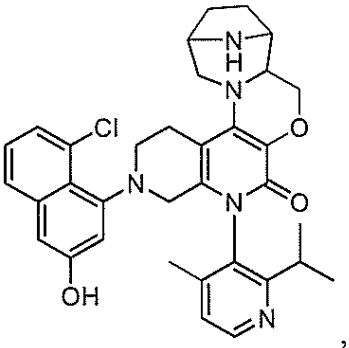
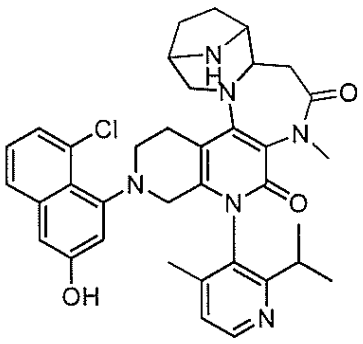
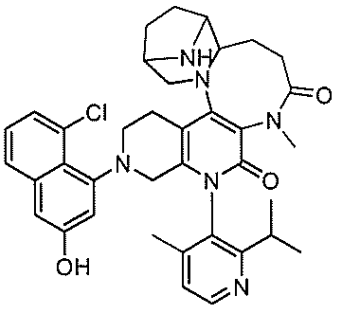
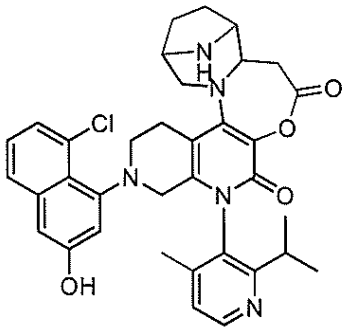
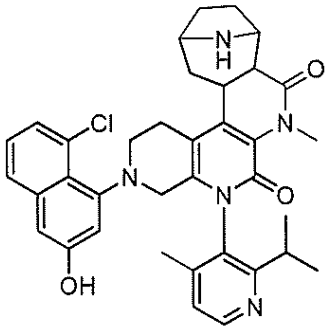

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

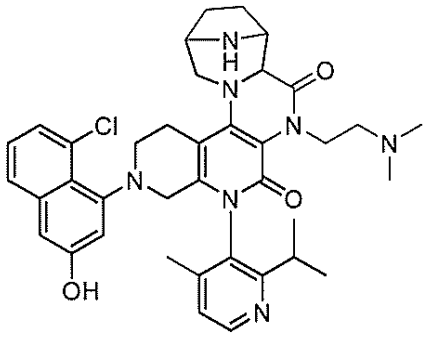
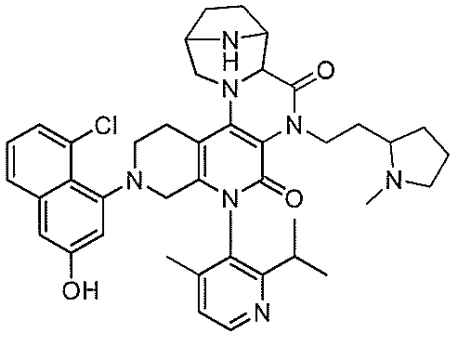
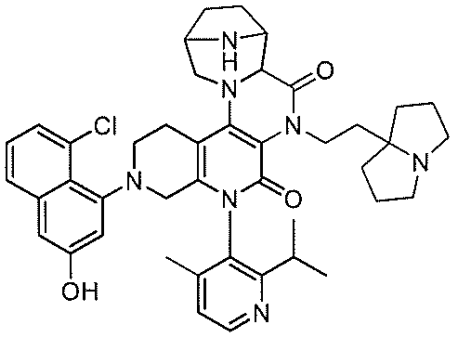
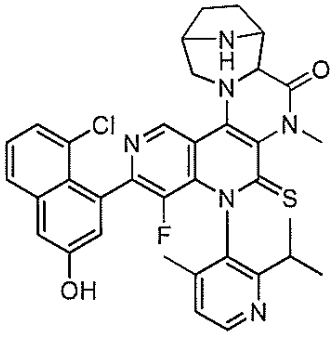
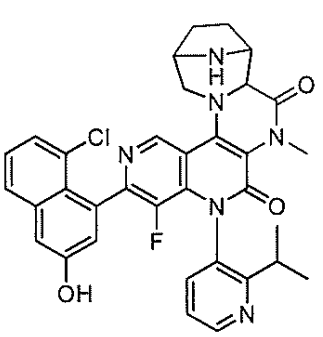
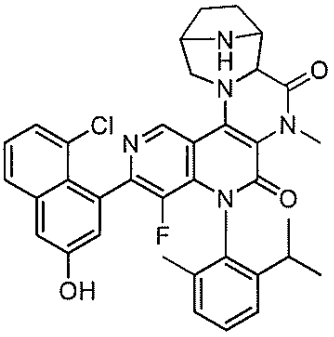
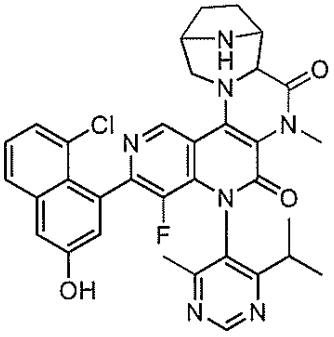
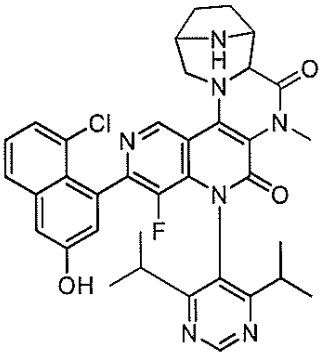
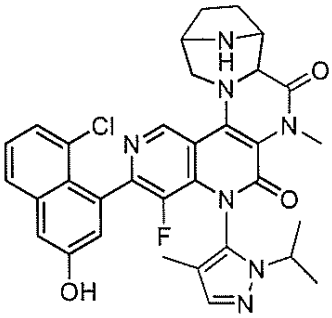
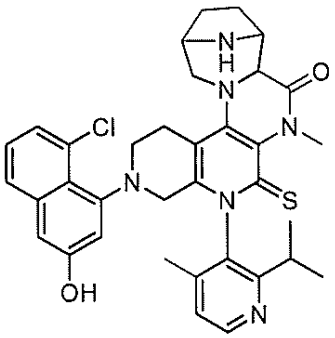
,

,

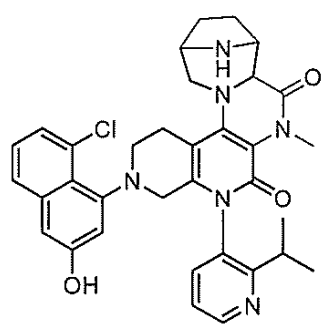
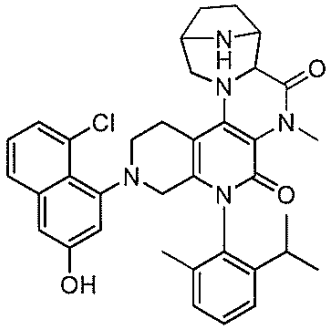
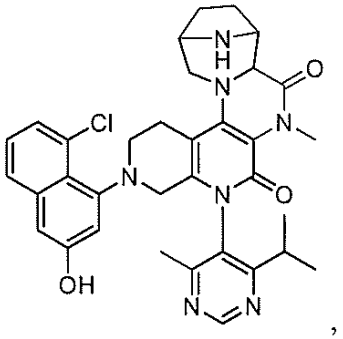
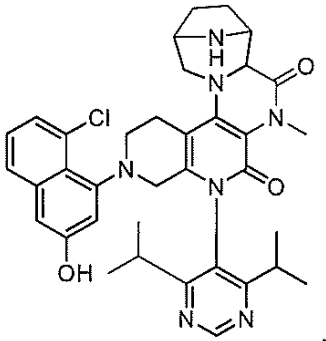
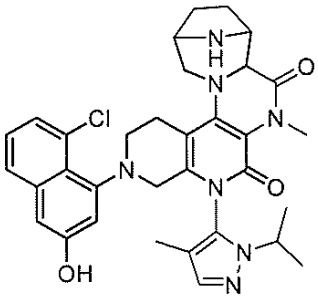
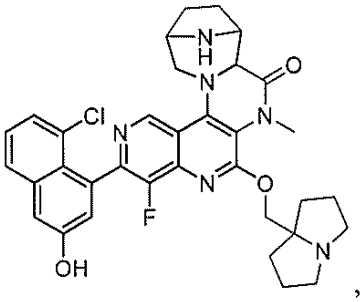
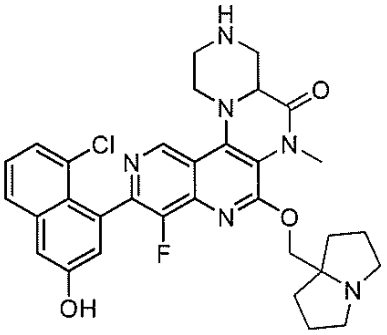
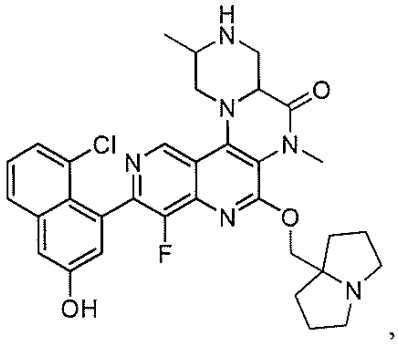
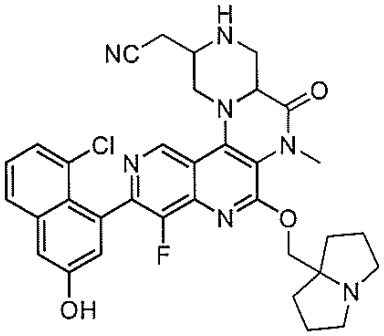
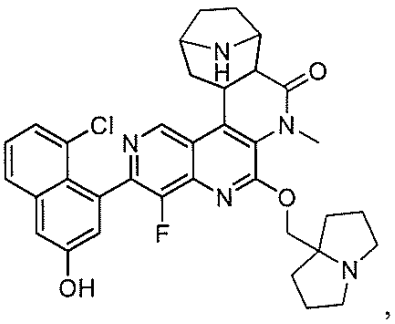
【化１６－２０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

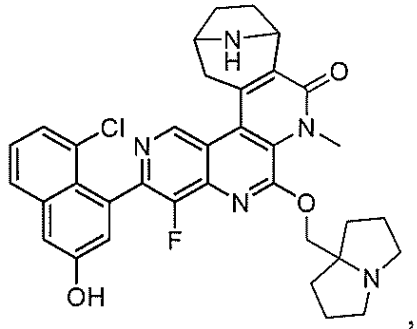
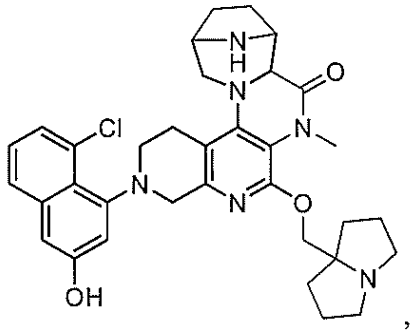
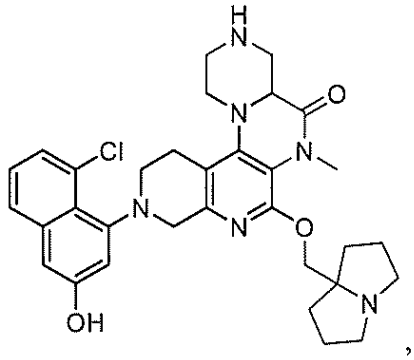
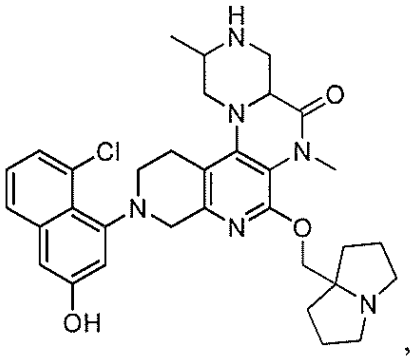
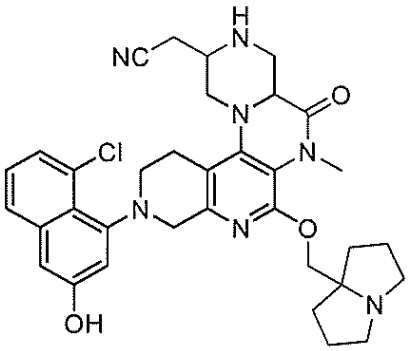
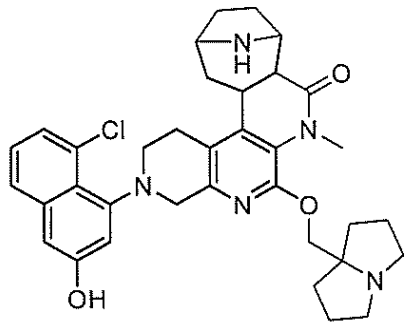
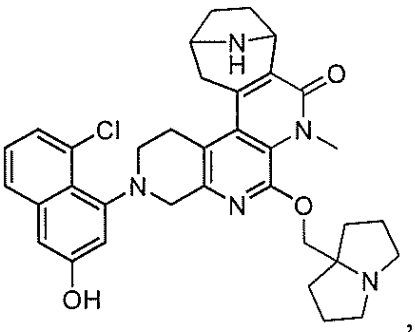
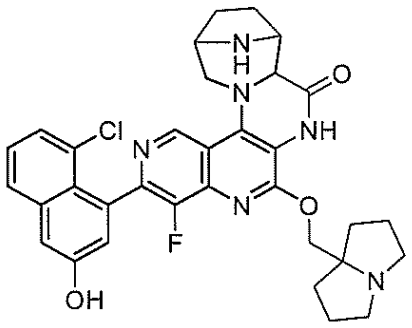
【化１６－２１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

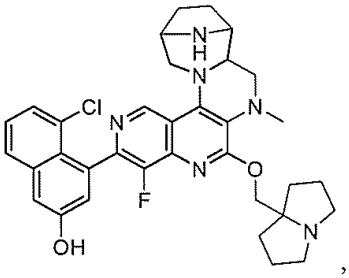
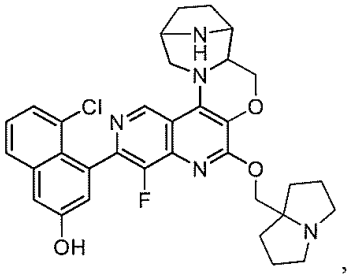
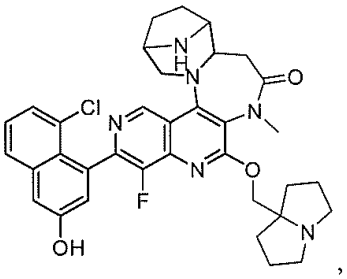
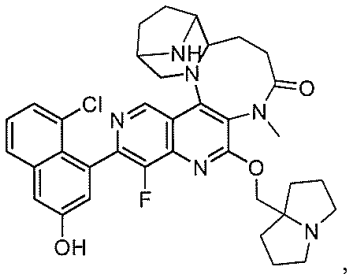
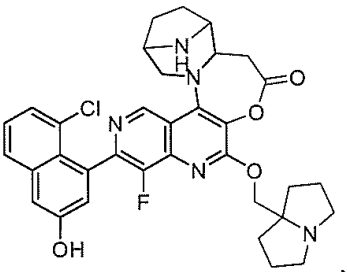
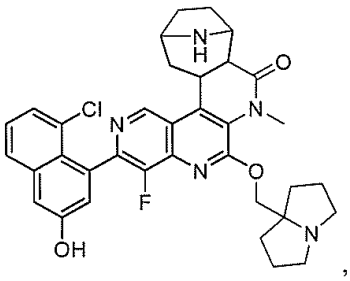
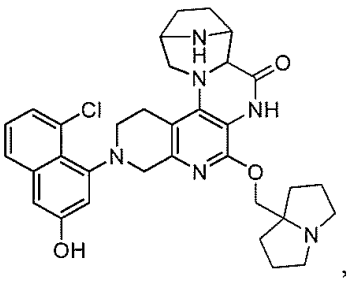
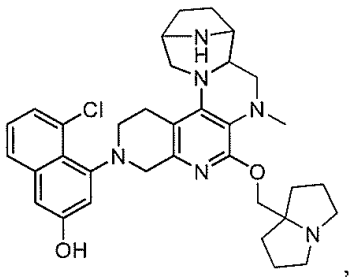
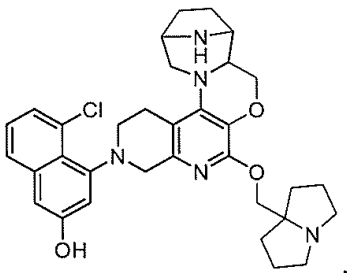
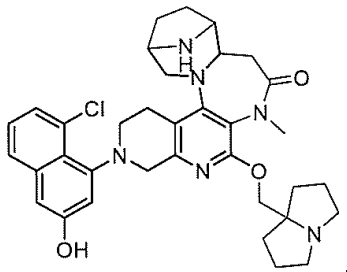
【化１６－２２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

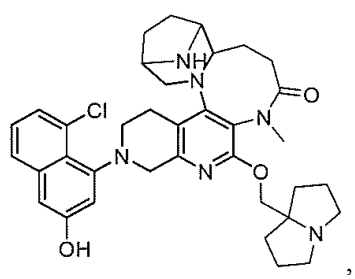
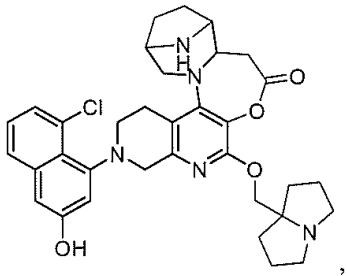
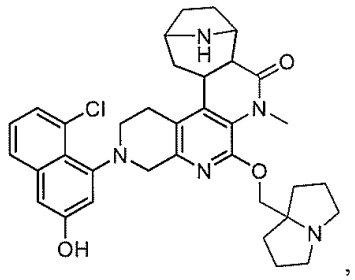
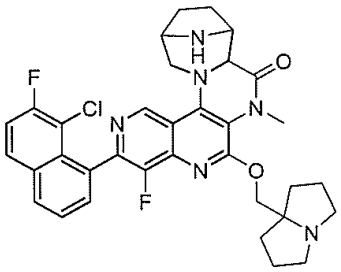
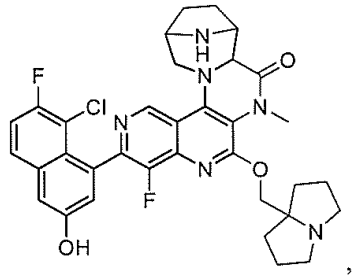
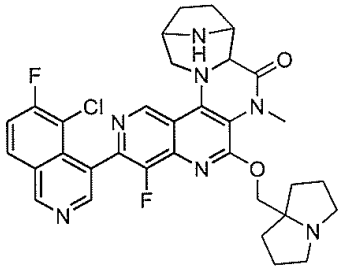
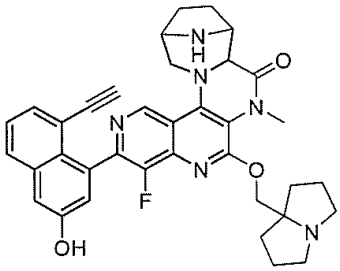
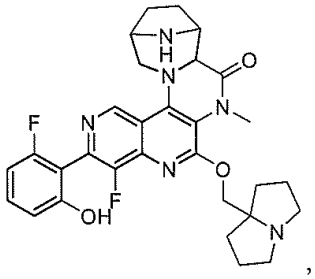
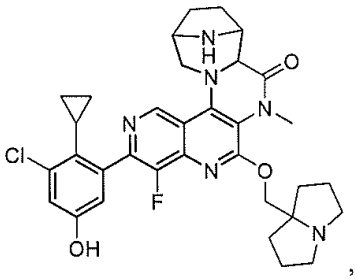
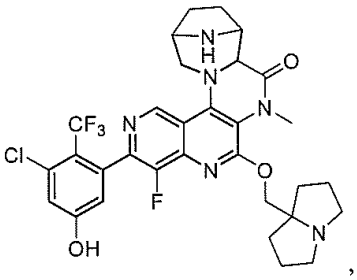
【化１６－２３】


,

,

,

,

,

,

,

,

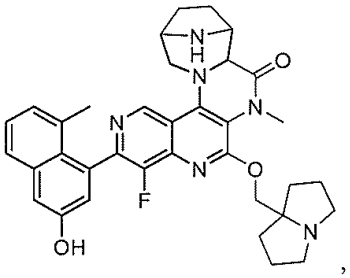
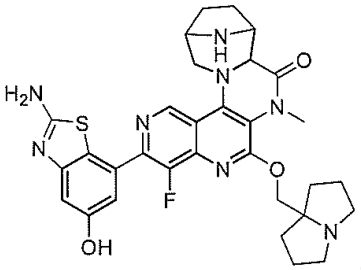
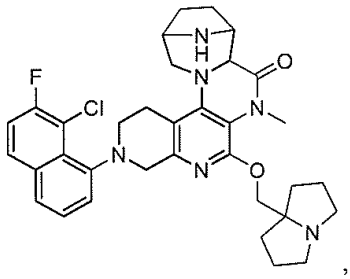
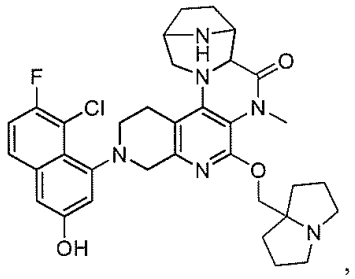
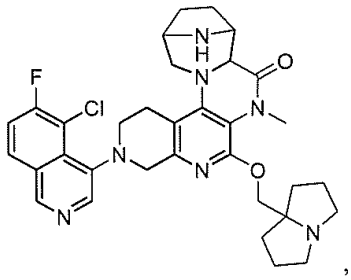
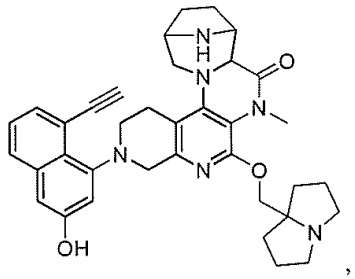
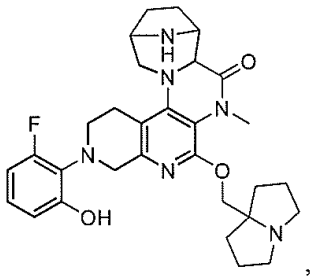
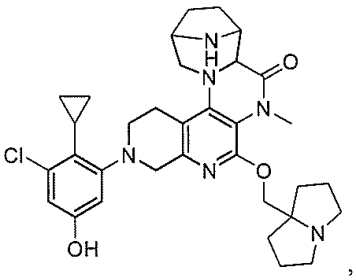
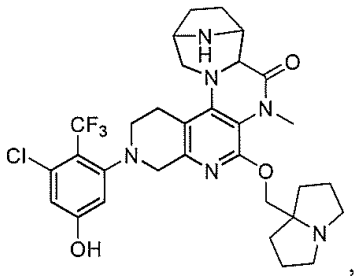
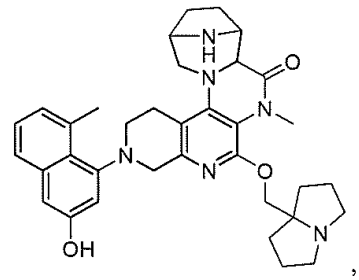
【化１６－２４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

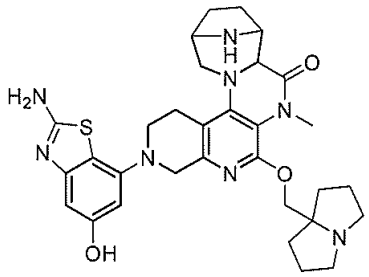
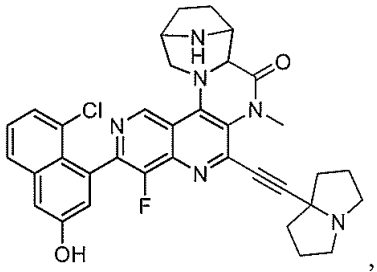
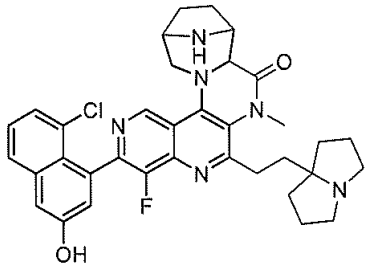
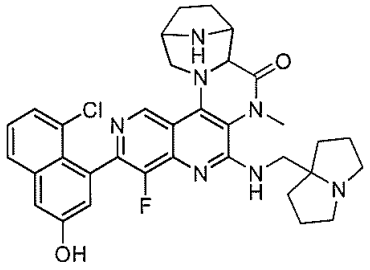
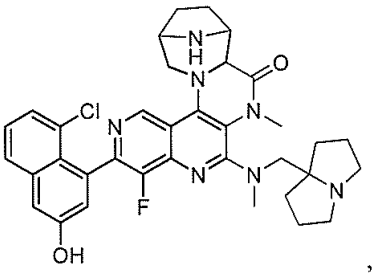
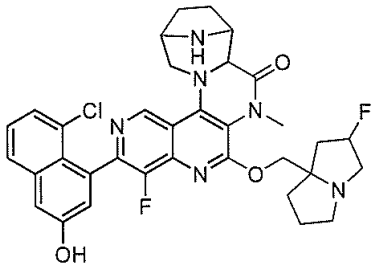
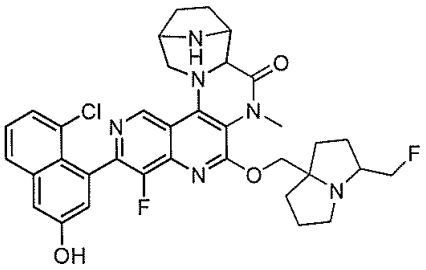
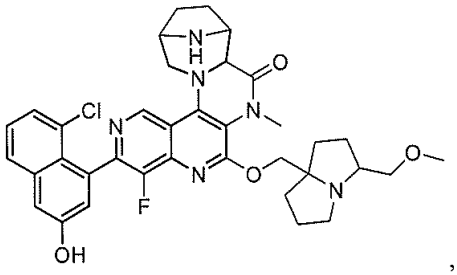
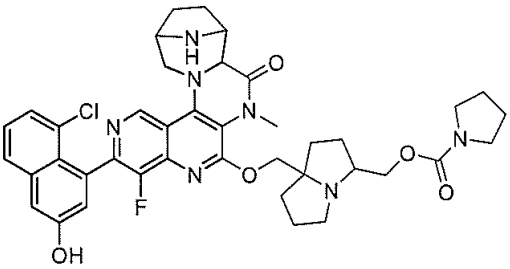
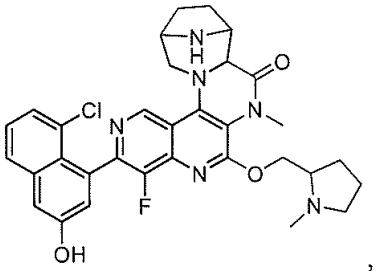
【化１６－２５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

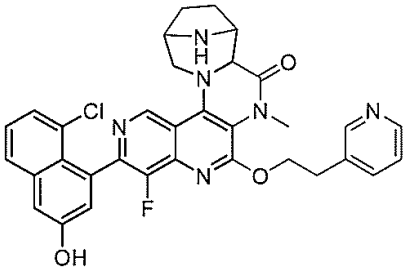
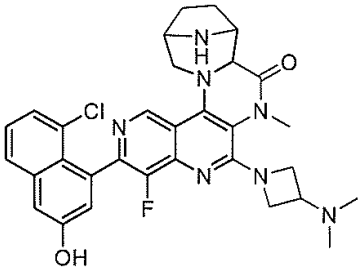
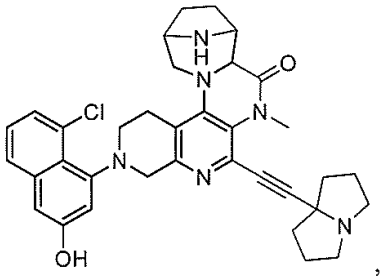
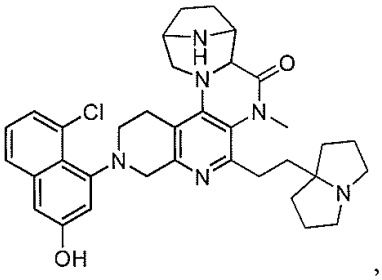
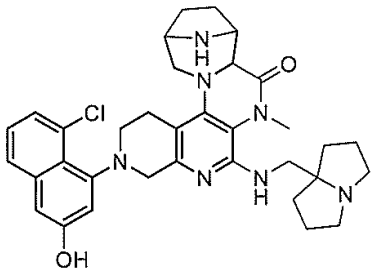
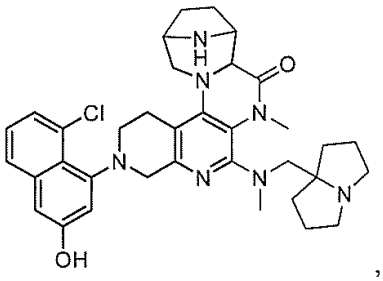
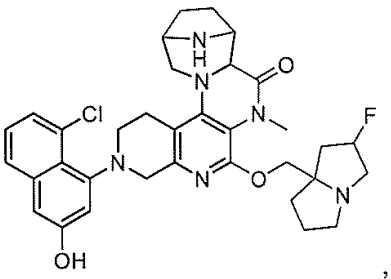
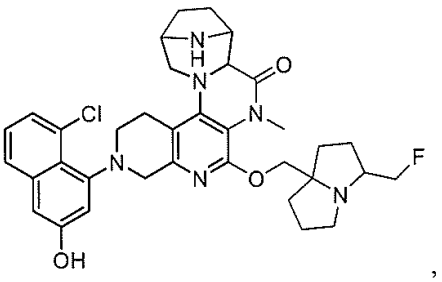
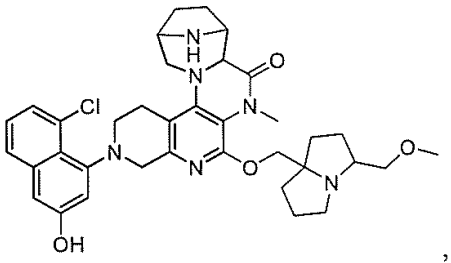
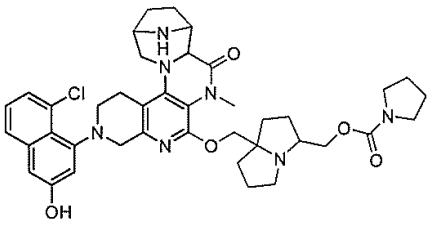
【化１６－２６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

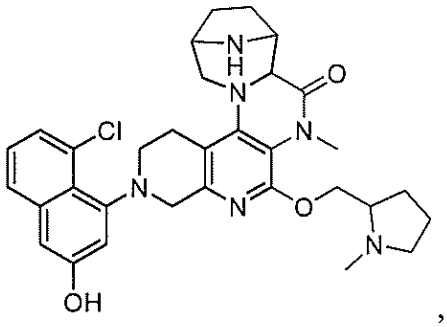
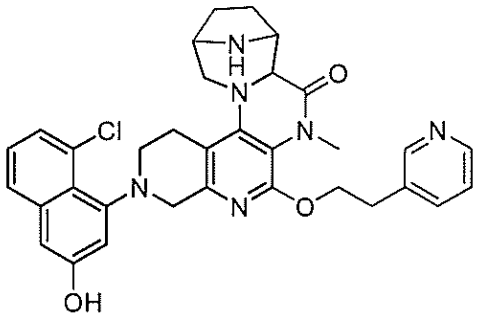
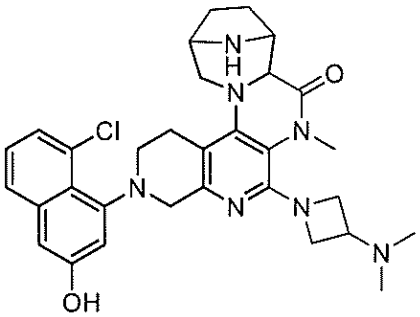
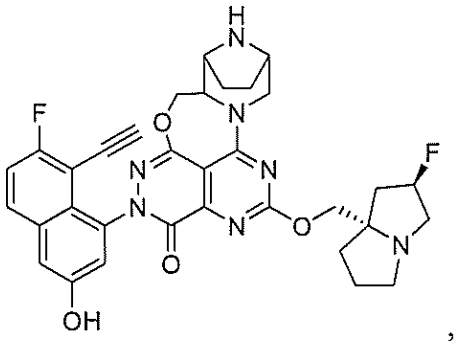
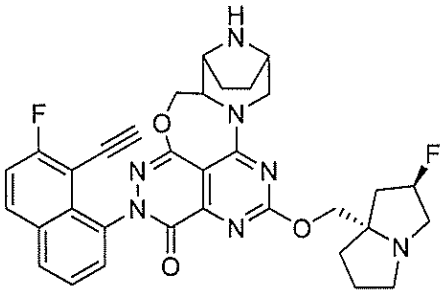
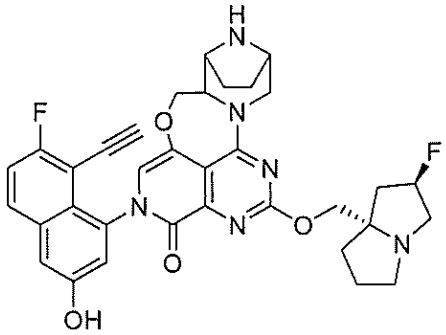
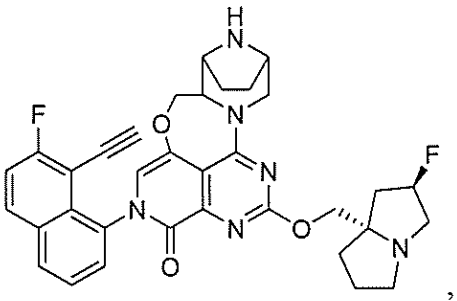
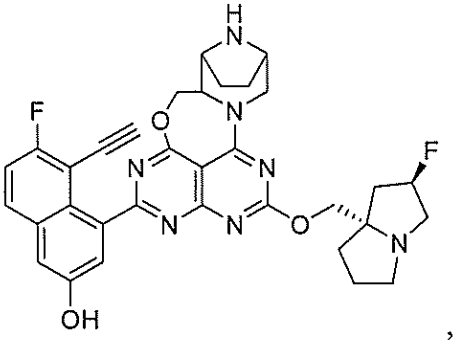
【化１６－２７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

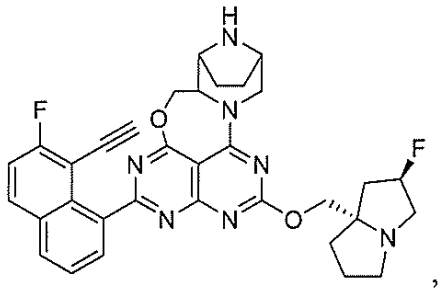
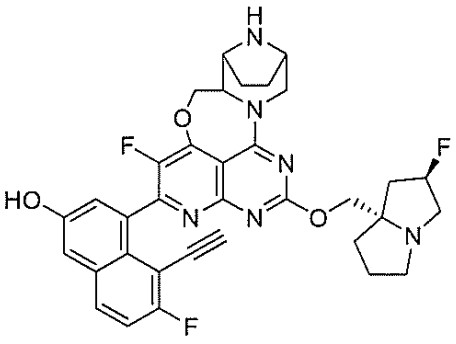
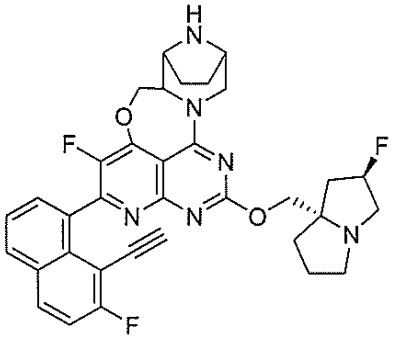
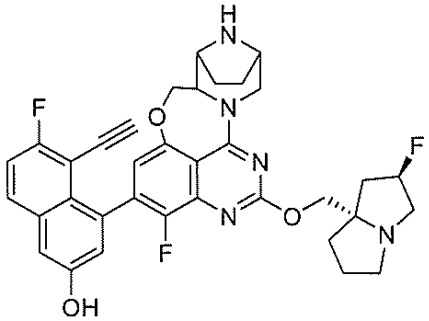
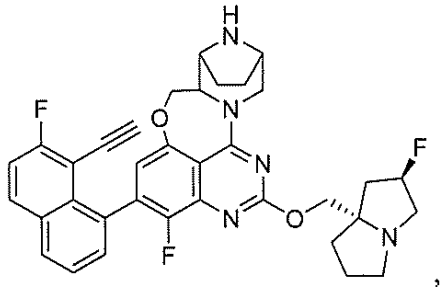
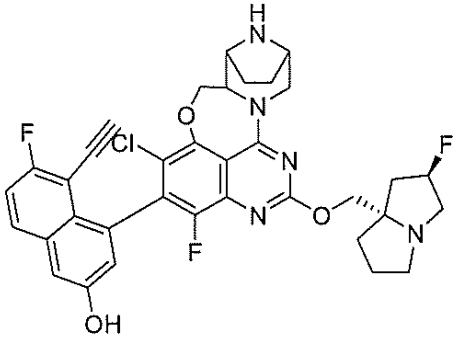
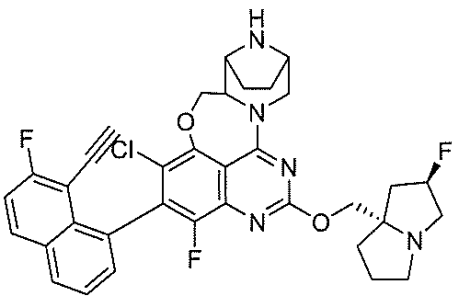
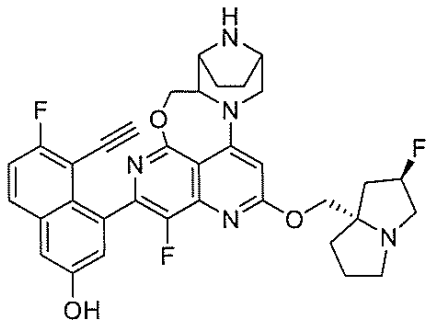
【化１６－２８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

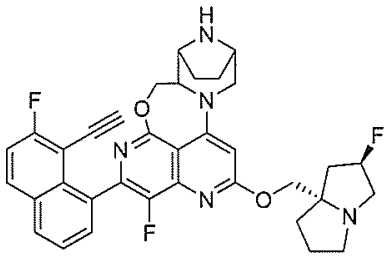
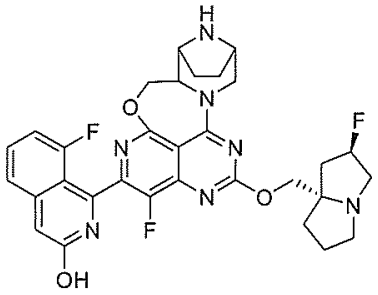
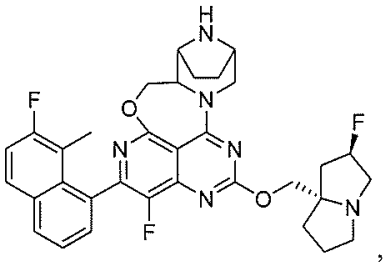
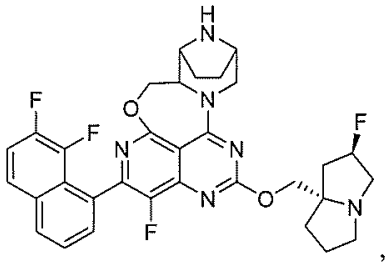
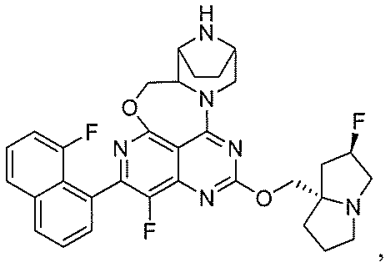
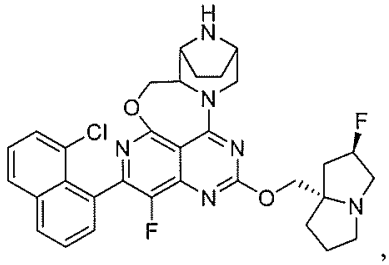
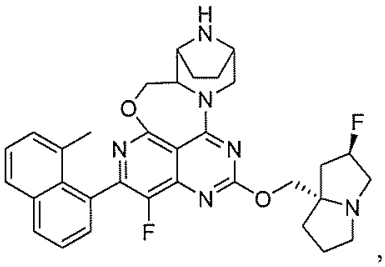
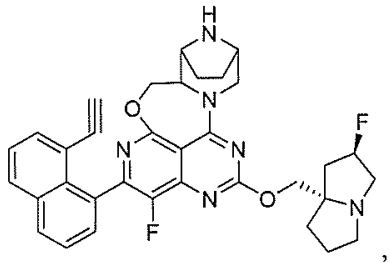
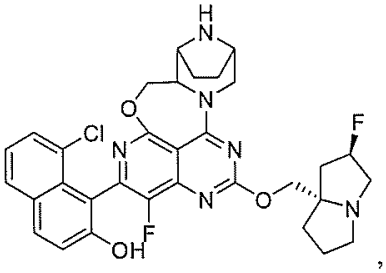
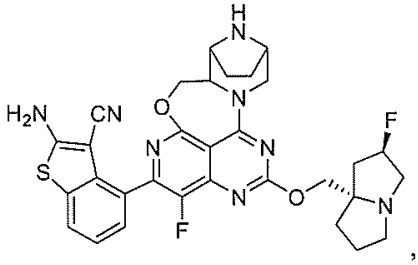
【化１６－２９】


,

,

,

,

,

,

,

,

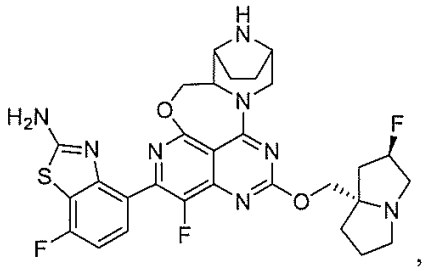
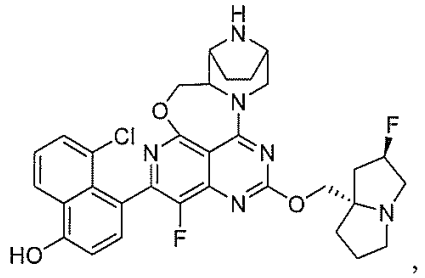
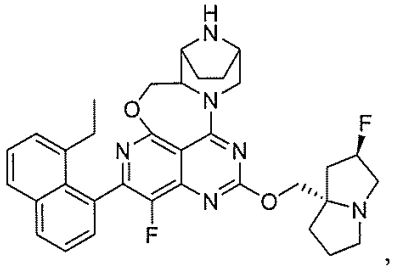
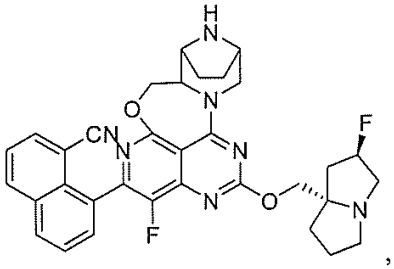
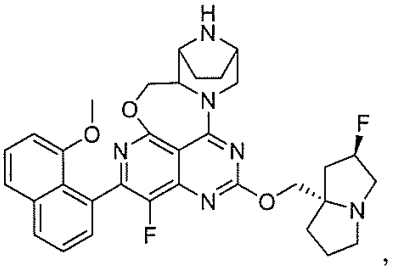
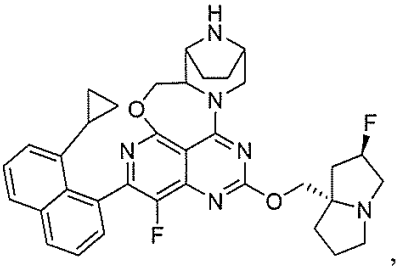
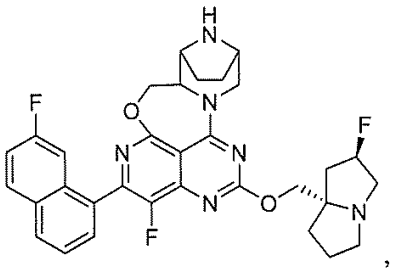
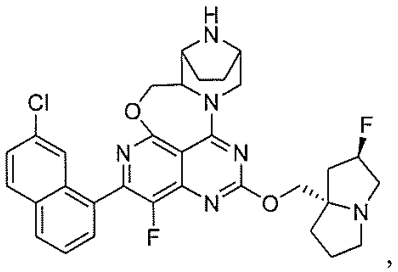
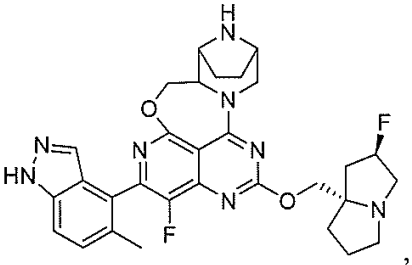
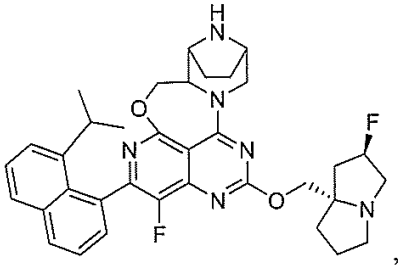
【化１６－３０】


,

,

,

,

,

,

,

,

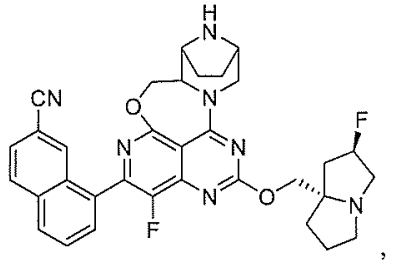
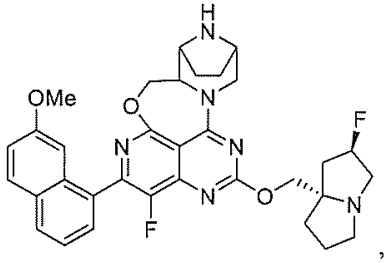
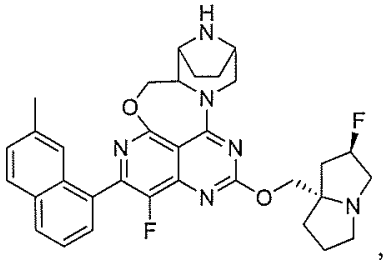
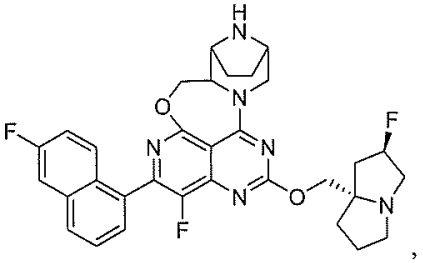
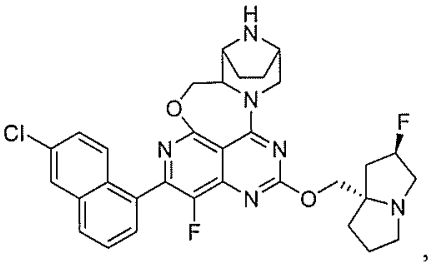
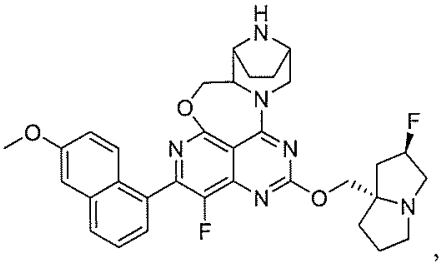
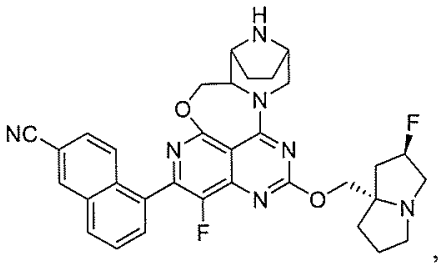
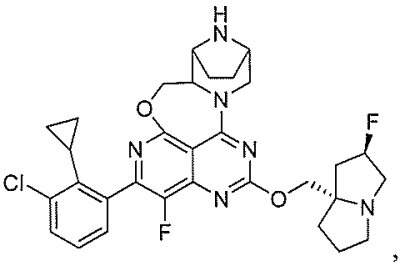
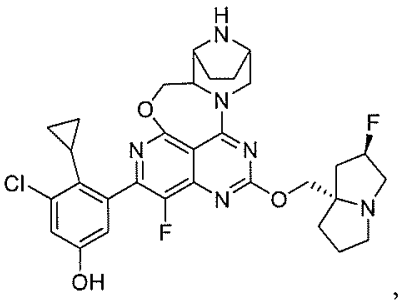
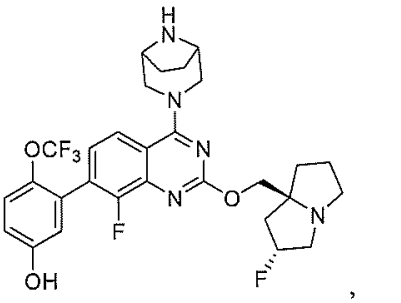
【化１６－３１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

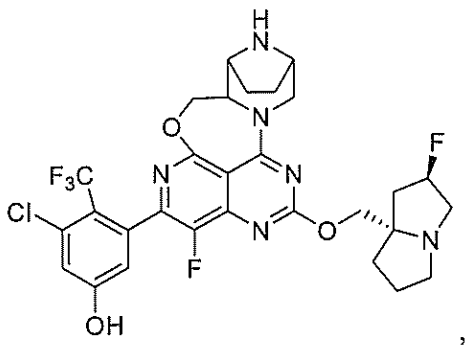
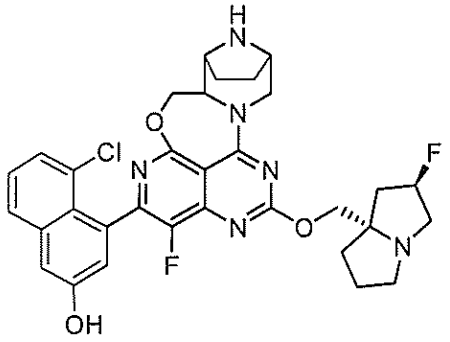
【化１６－３２】

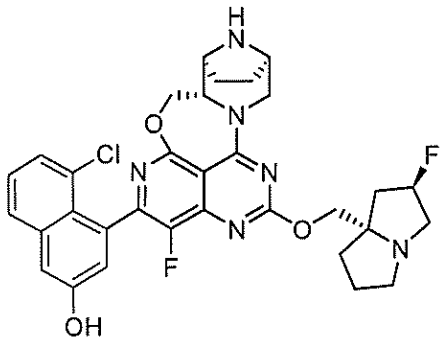
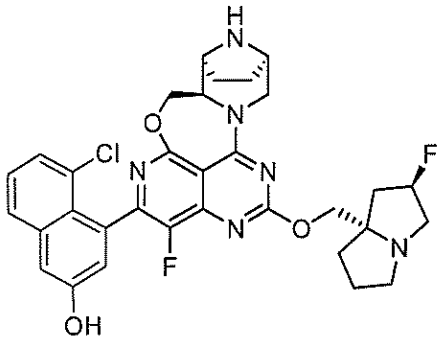

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

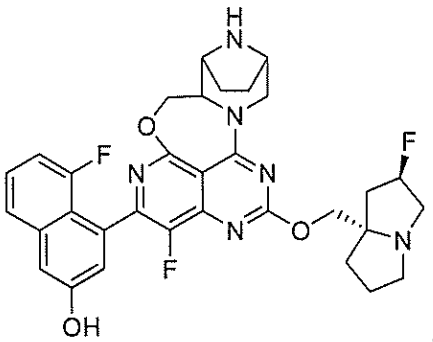
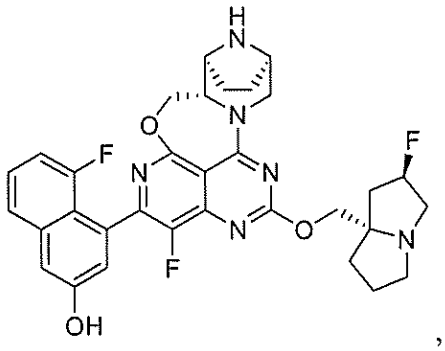
【化１６－３３】

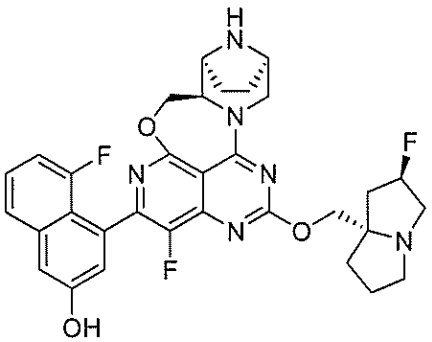
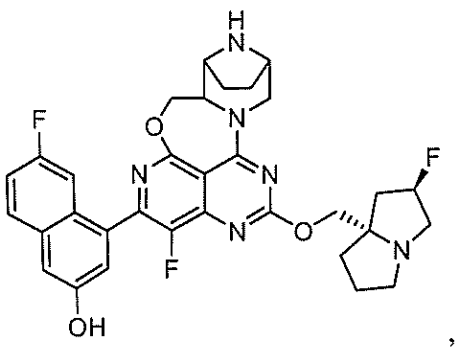

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１６－３４】

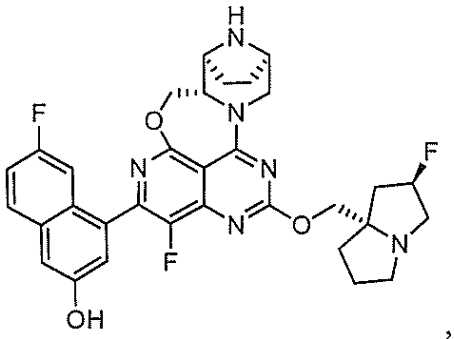
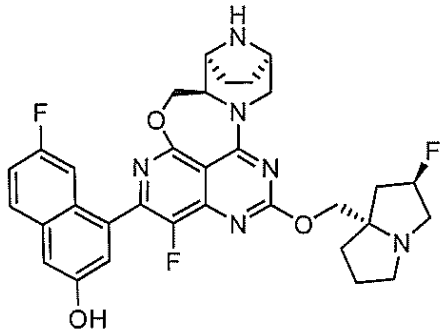
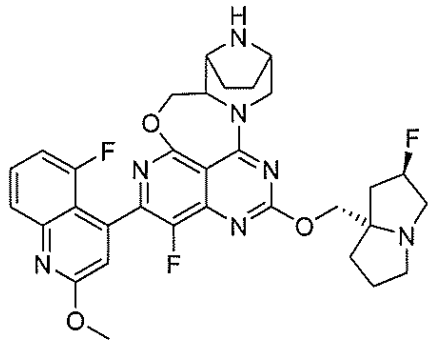
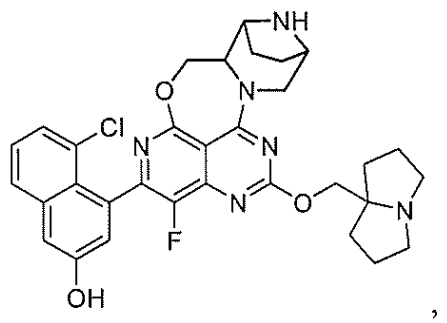
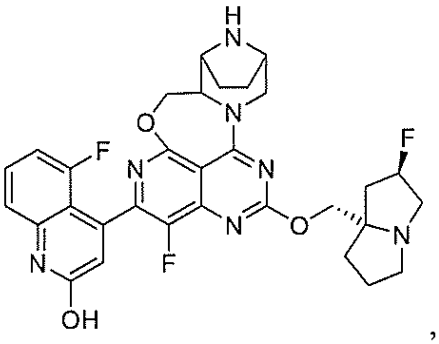
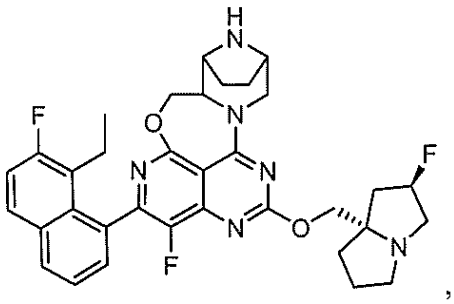
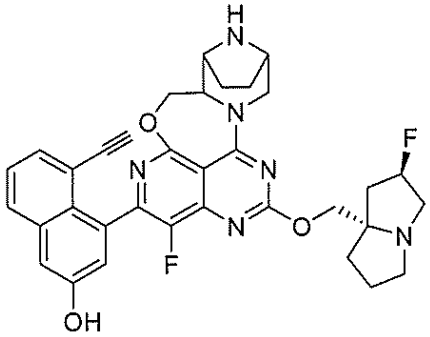
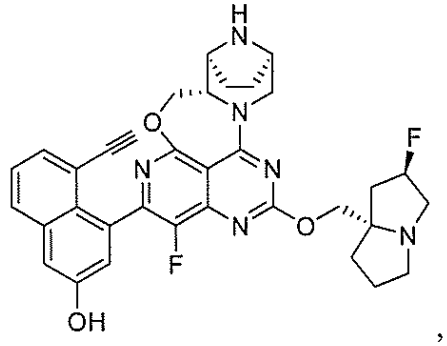

,

,


,

,

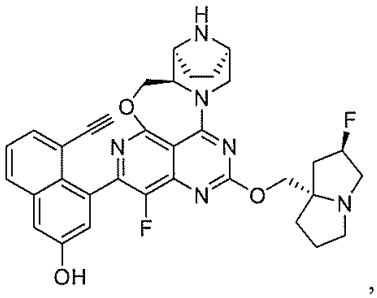
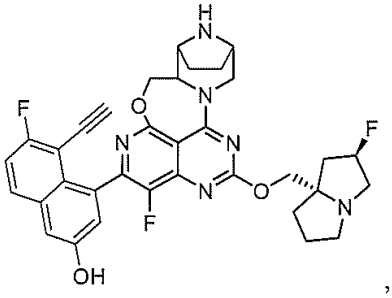
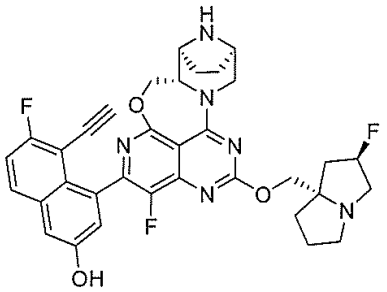
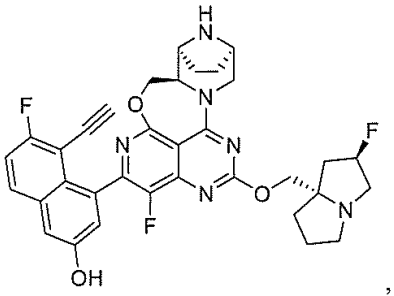
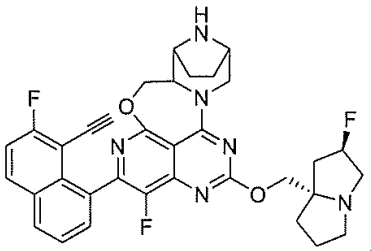
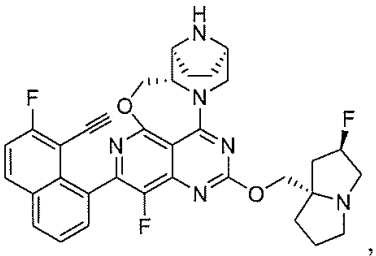
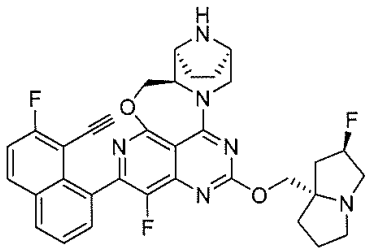
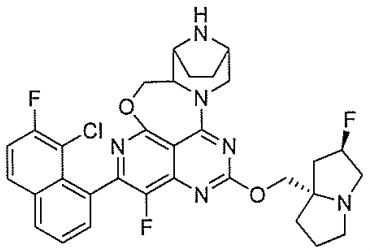
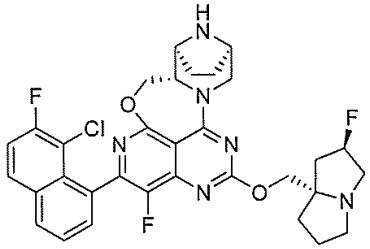
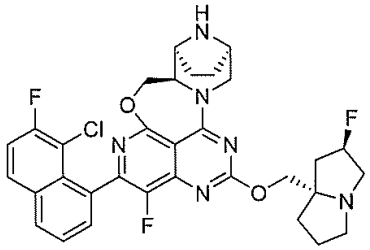

,

,


,

,

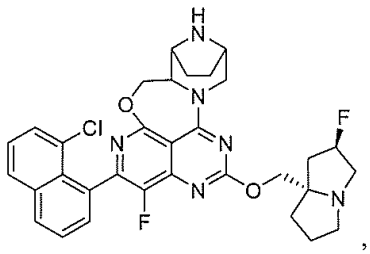
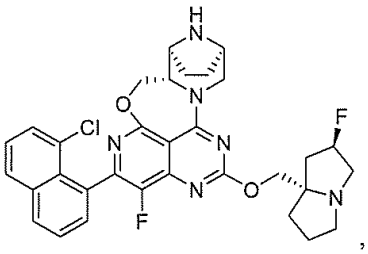
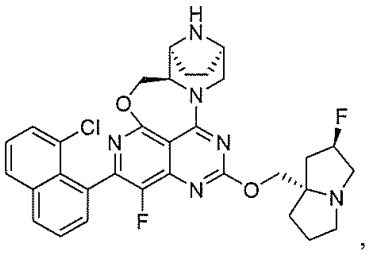
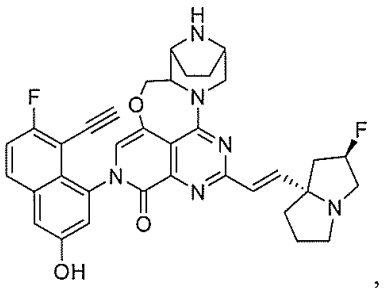
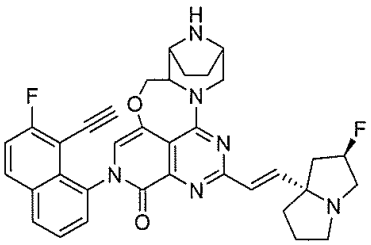
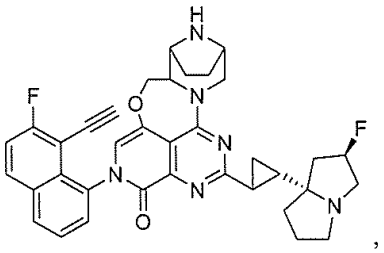
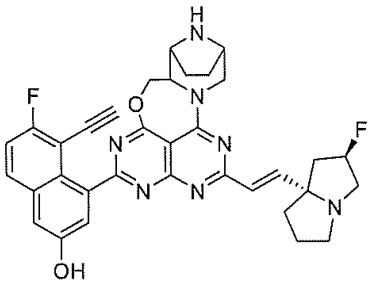
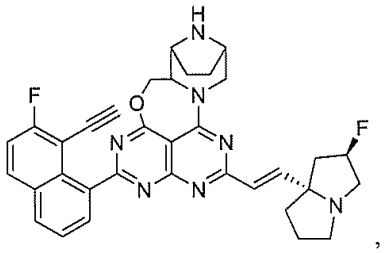
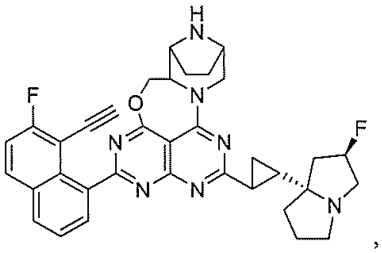
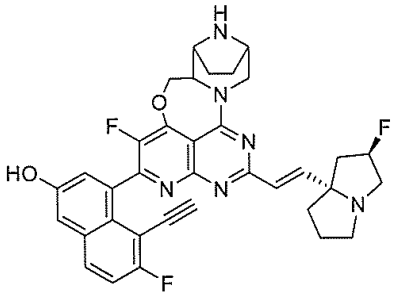
【化１６－３５】


,

,

,

,

,

,

,

,

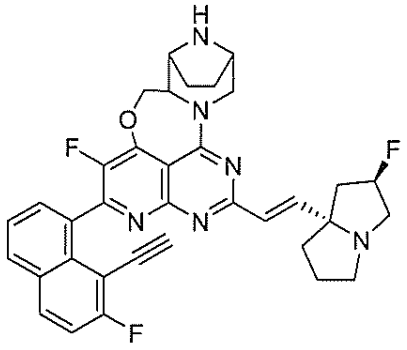
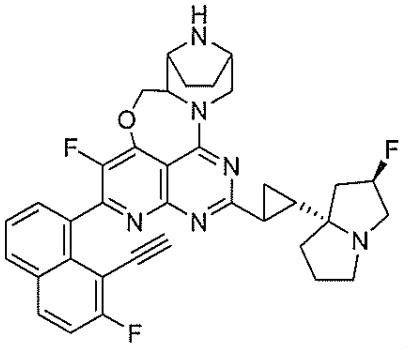
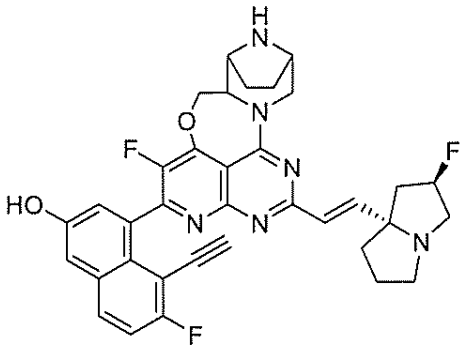
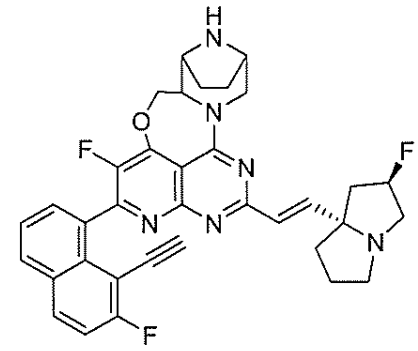
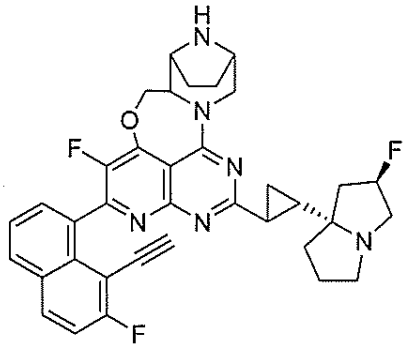
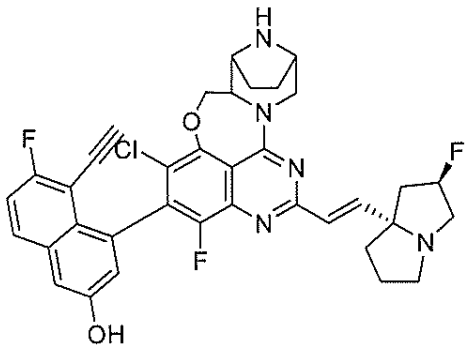
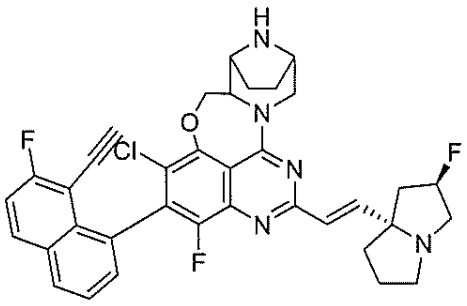
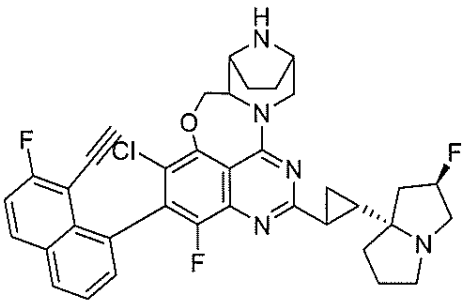
【化１６－３６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

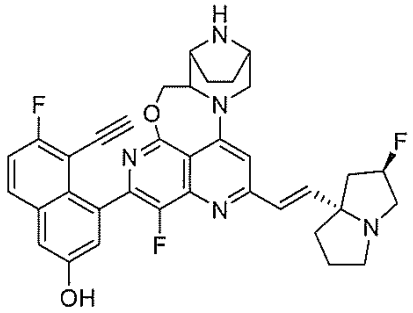
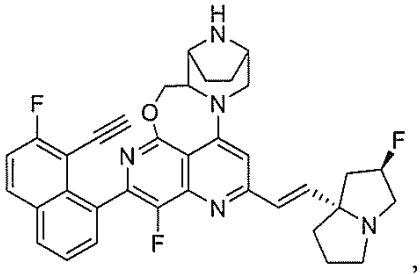
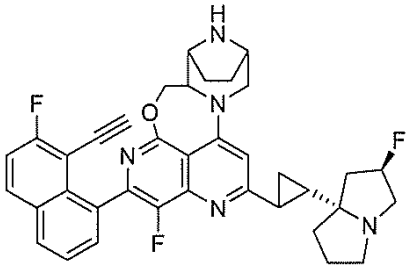
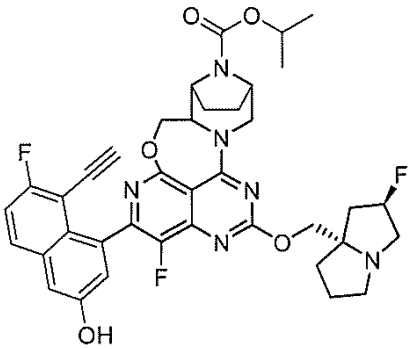
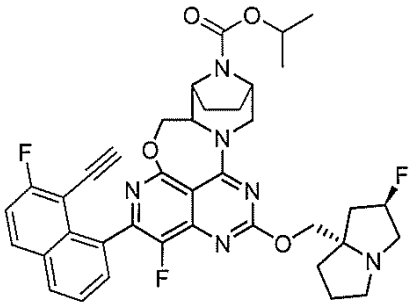
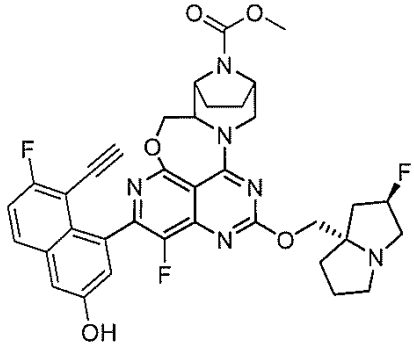
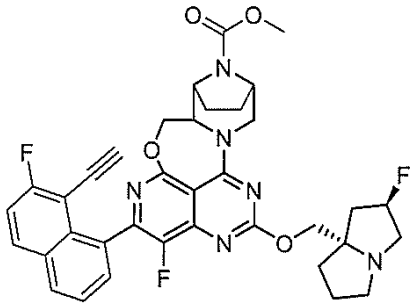
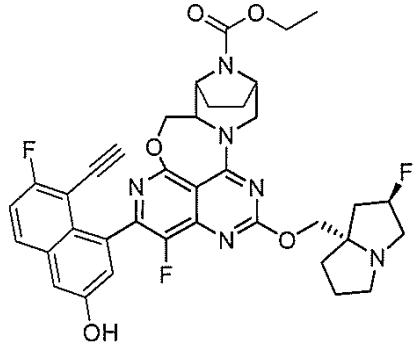
【化１６－３７】


,

,

,

,

,

,

.

,

,

,

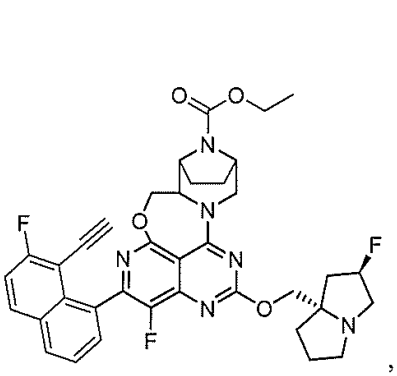
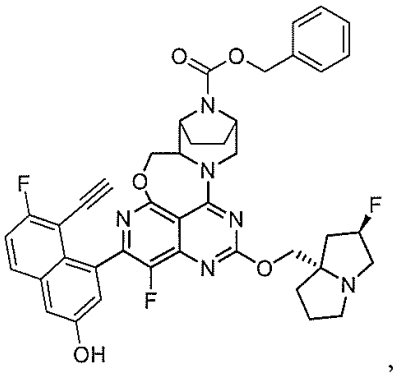
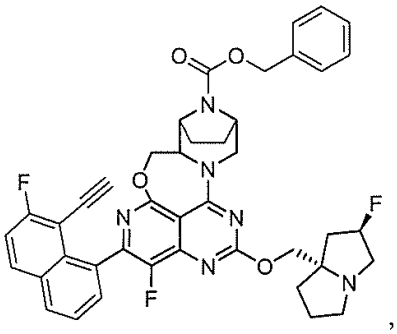
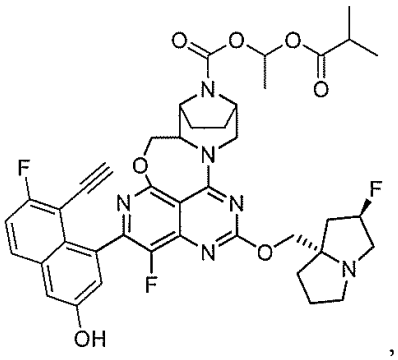
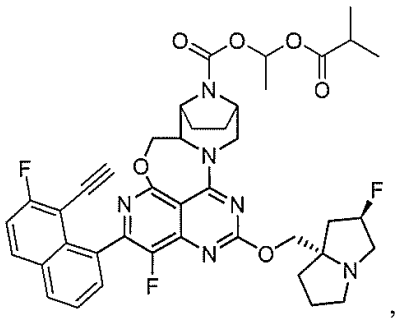
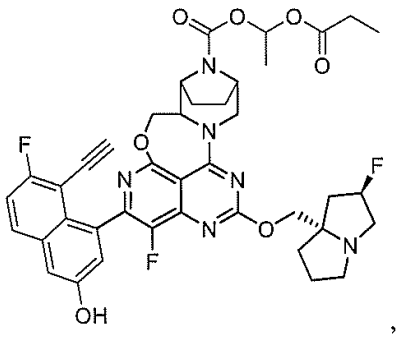
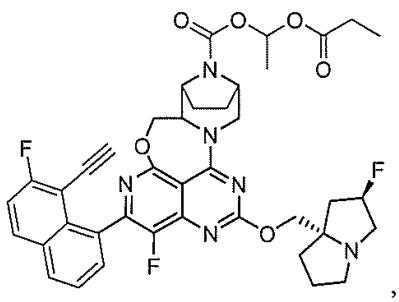
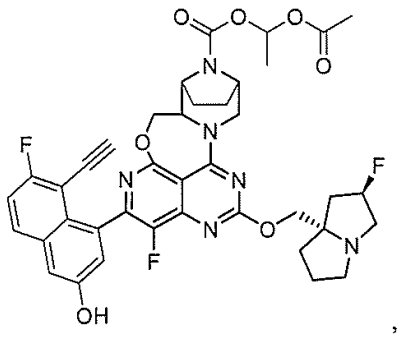
【化１６－３８】


,

,

,

,

,

,

,

,

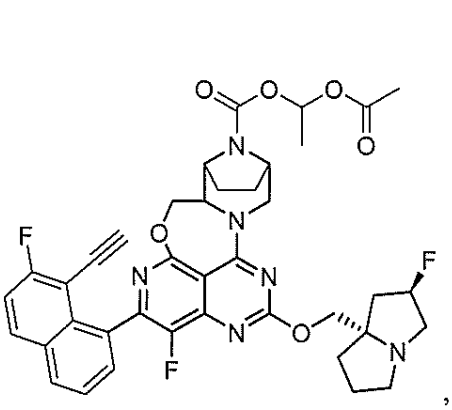
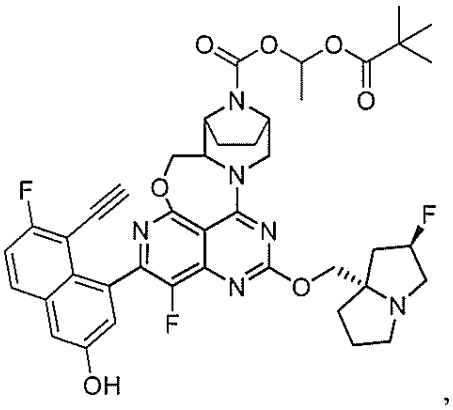
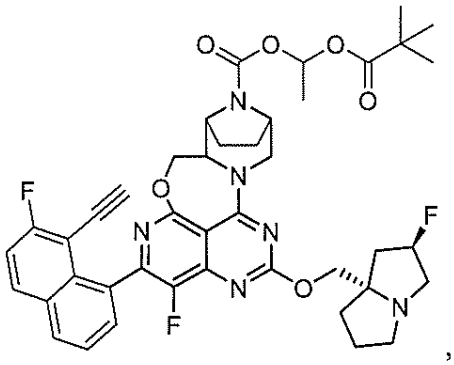
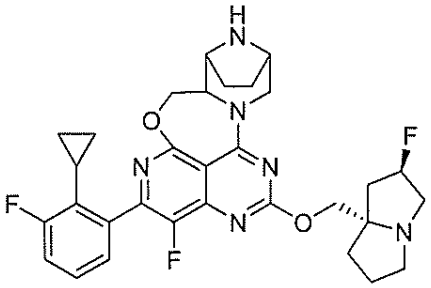
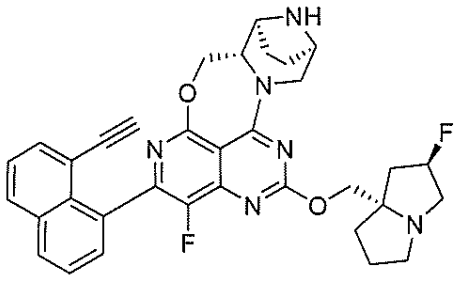
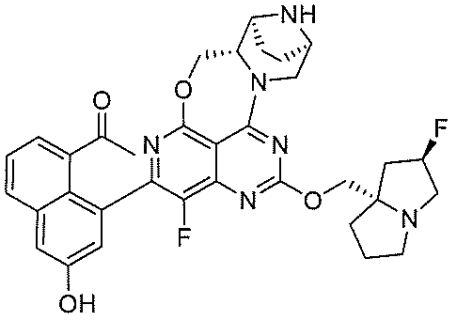
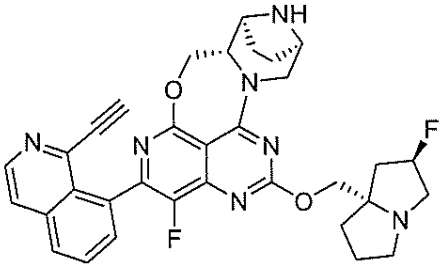
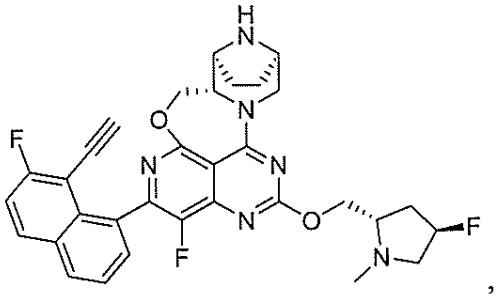
【化１６－３９】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１６－４０】

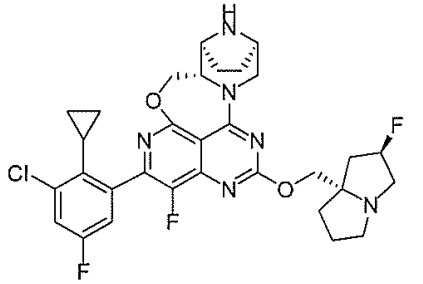
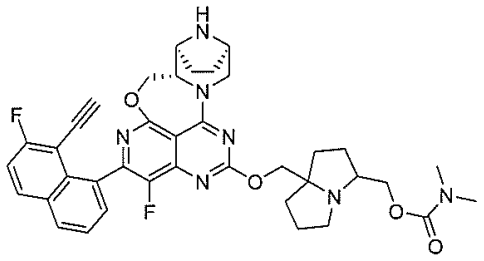
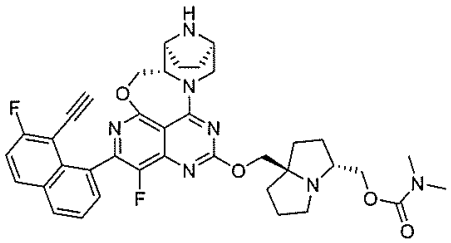
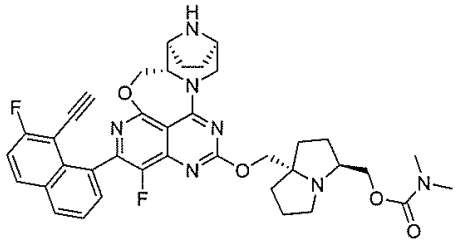
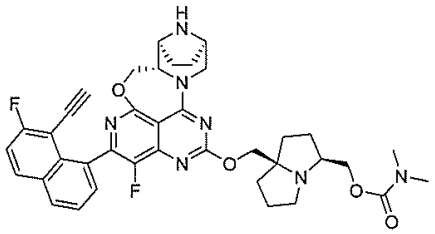
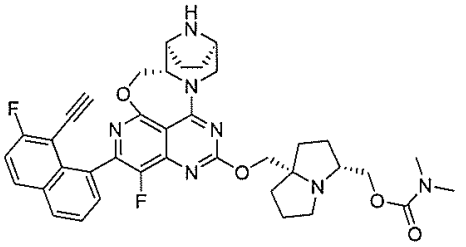
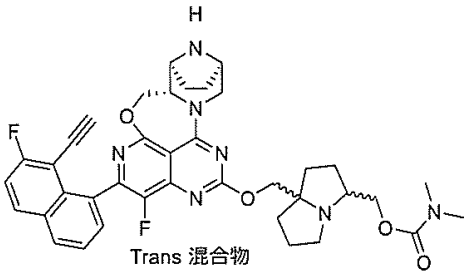
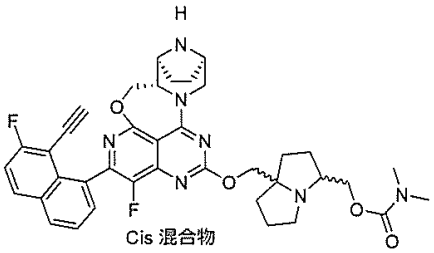
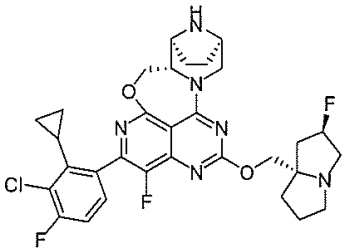
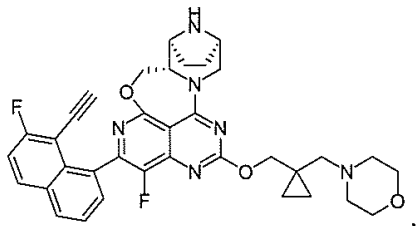

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１６－４１】

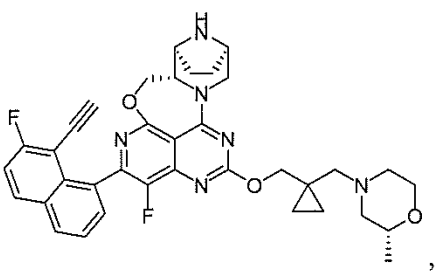
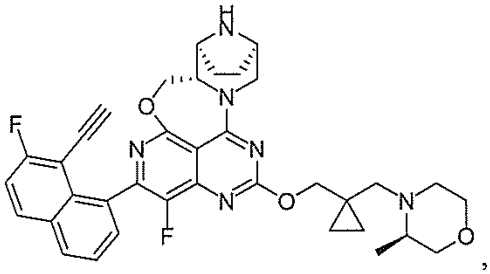
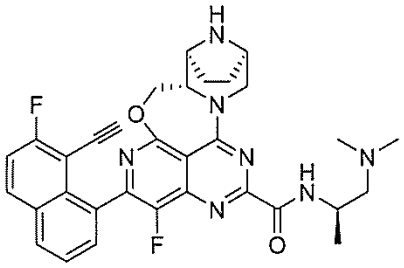
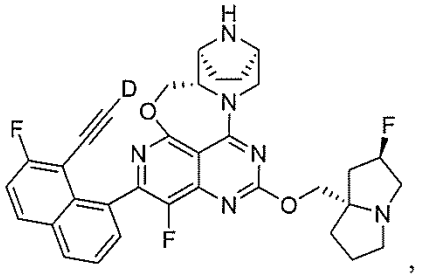
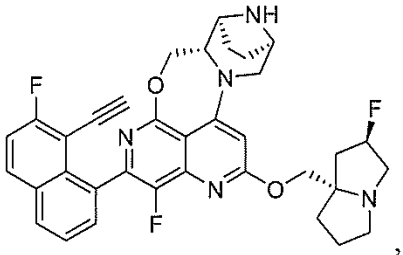
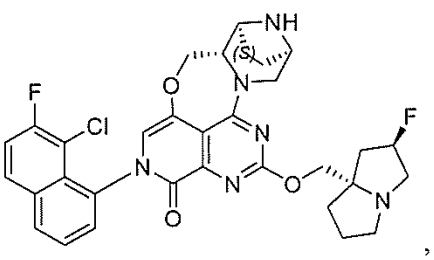
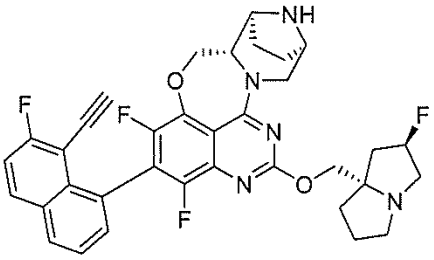
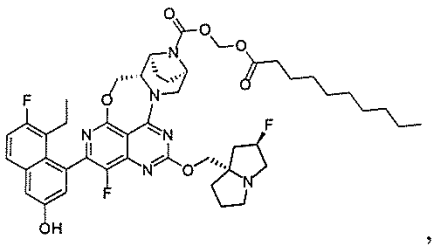
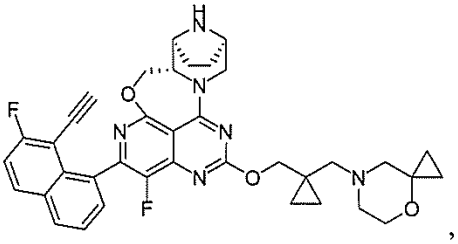
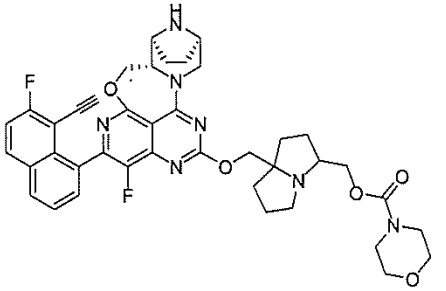

,

,

,


,

,

,

,

50

【化１６－４２】


,

,

,

,

,

,

Trans 混合物
,

Cis 混合物
,

,

,

【化１６－４３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

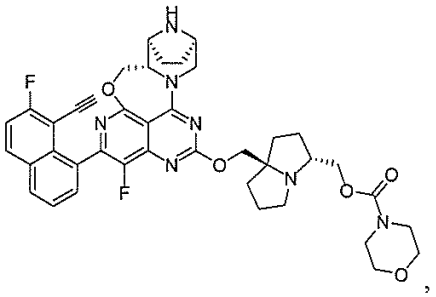
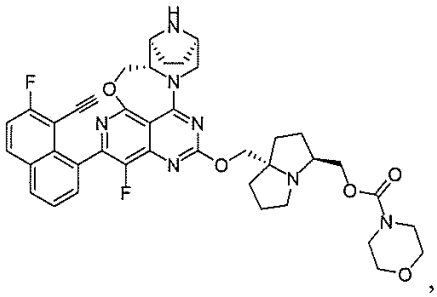
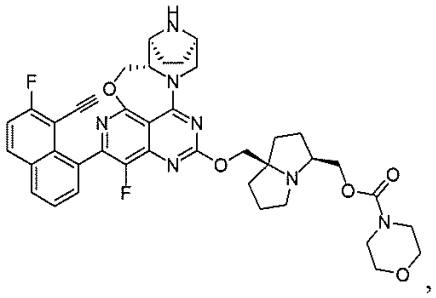
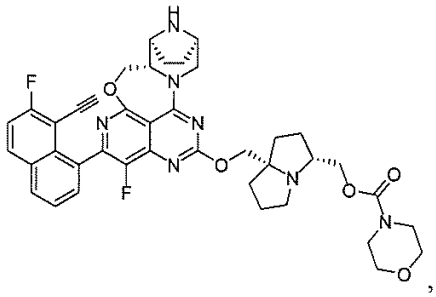
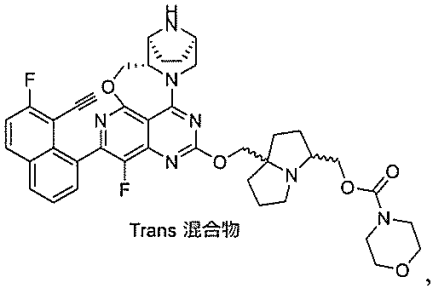
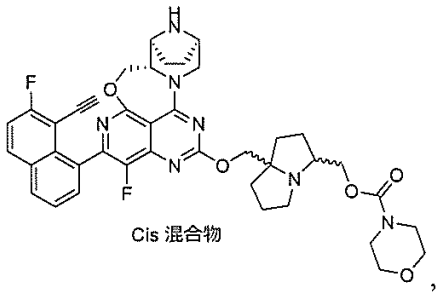
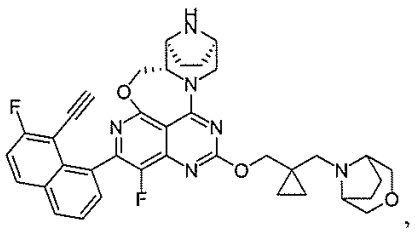
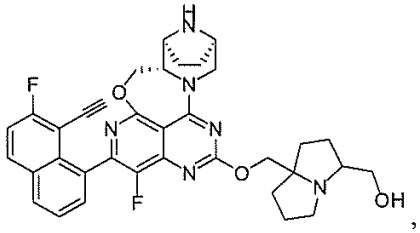
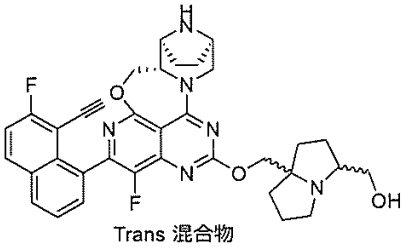
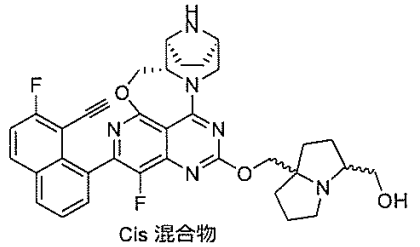
,

,

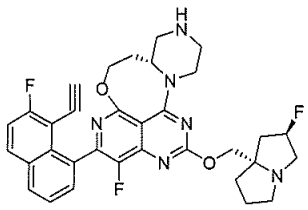
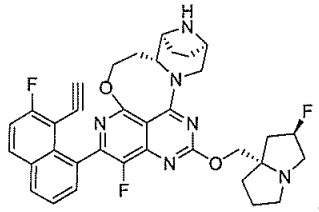
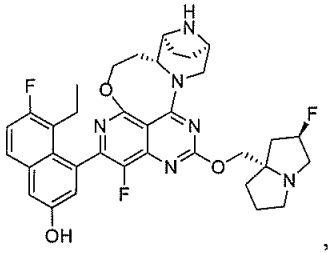
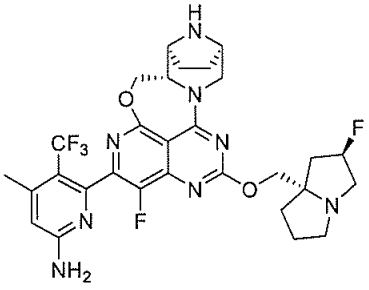
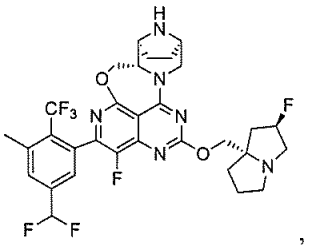
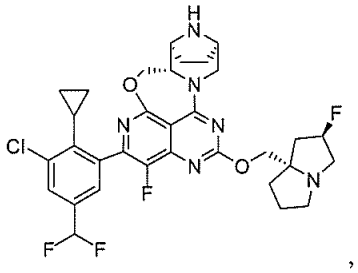
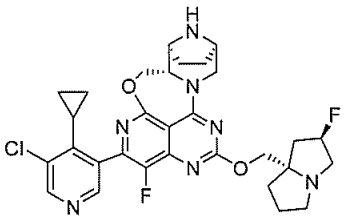
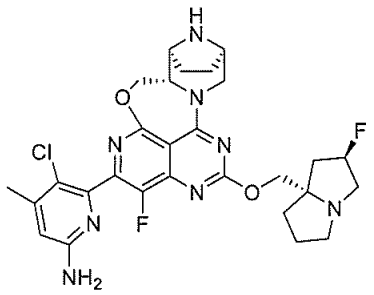
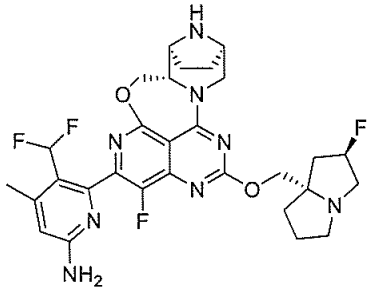
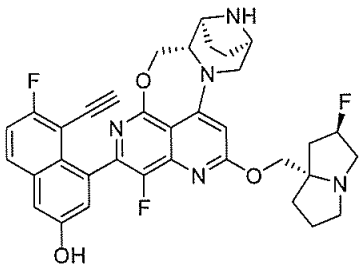
,

,

【化１６－４４】


,

,

,

,

Trans 混合物
,

Cis 混合物
,

,

,

Trans 混合物
,

Cis 混合物
,

【化１６－４５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

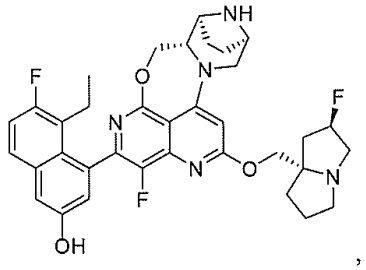
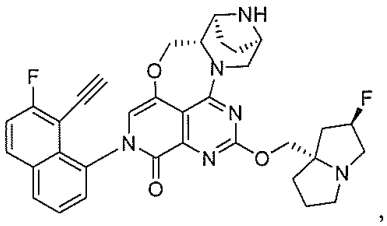
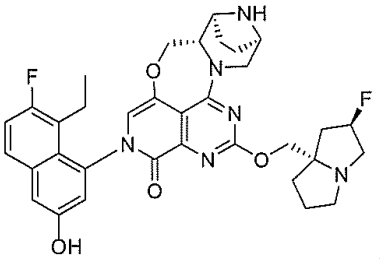
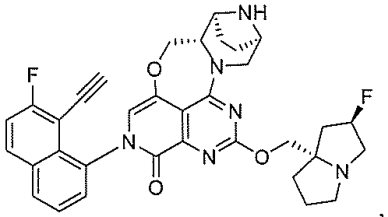
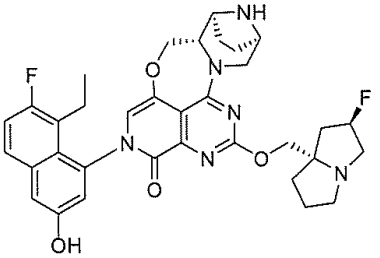
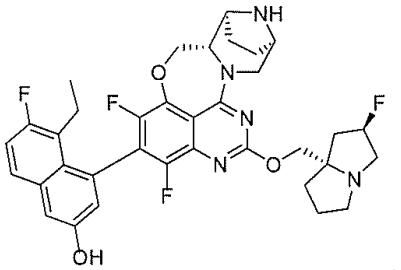
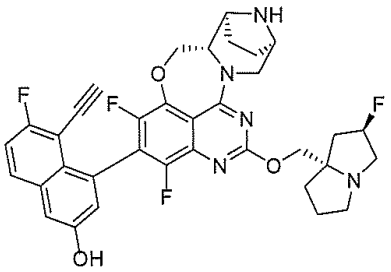
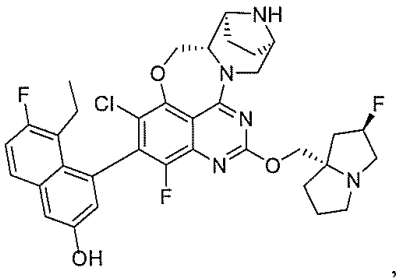
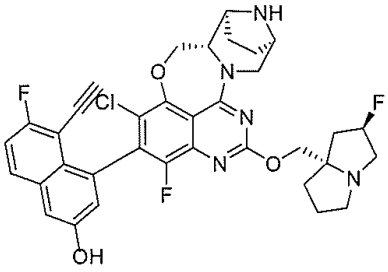
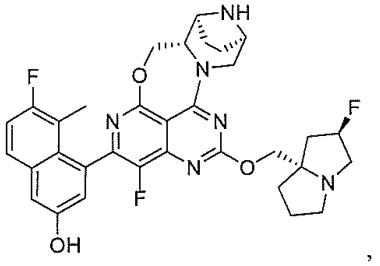
20

30

40

50

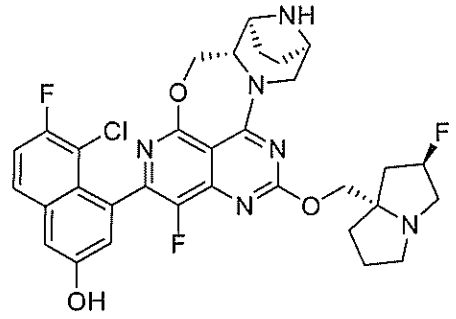
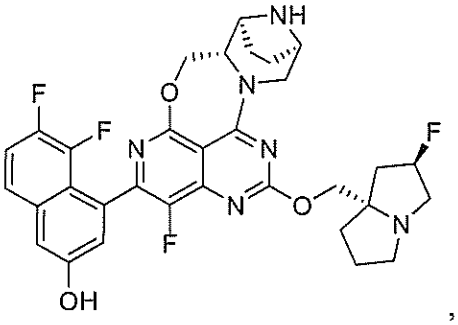
【化１６－４６】

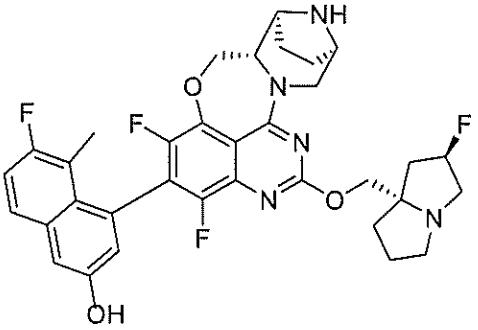
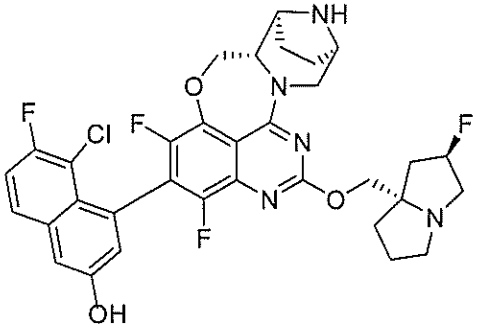

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

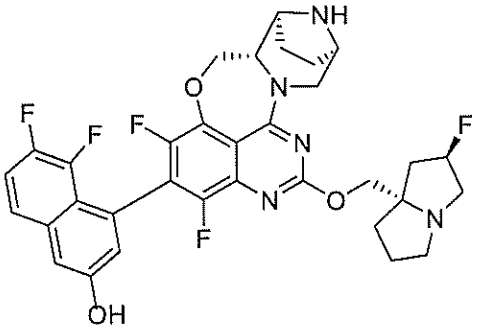
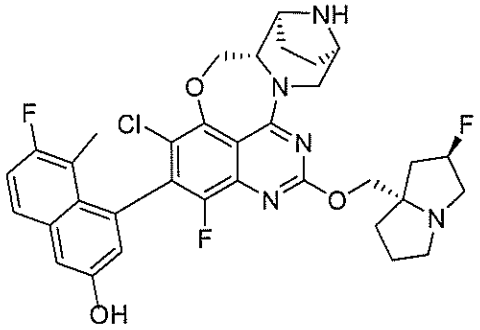
,

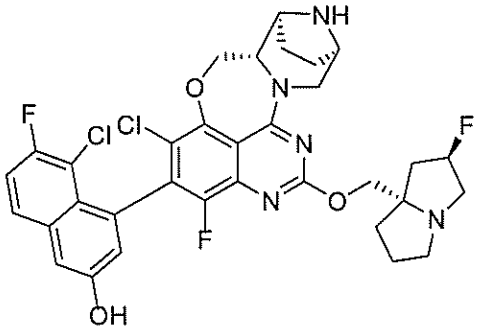
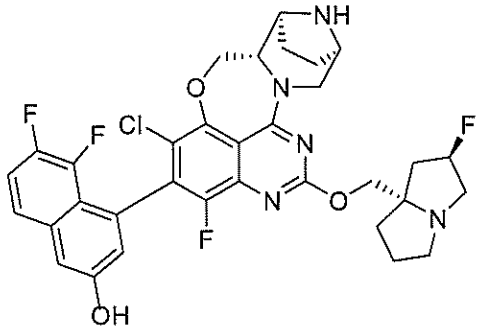
,

【化１６－４７】

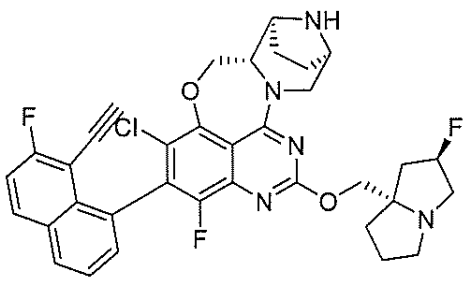
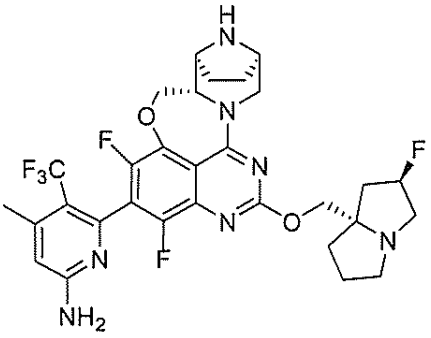
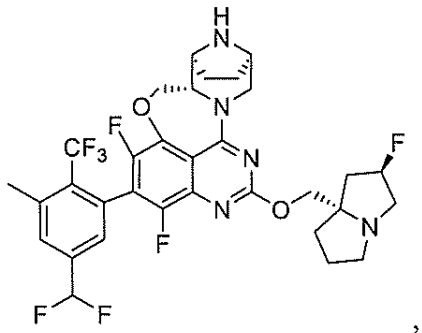
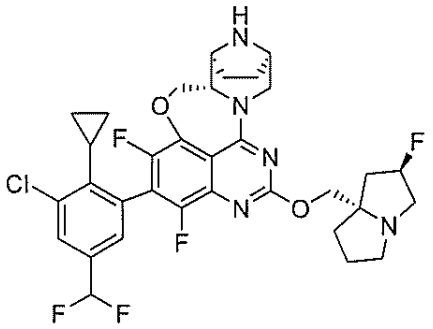
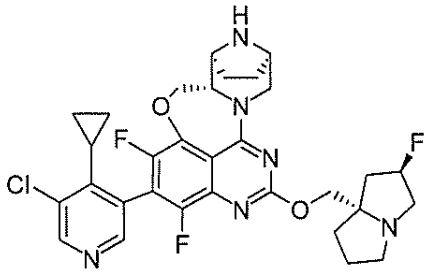
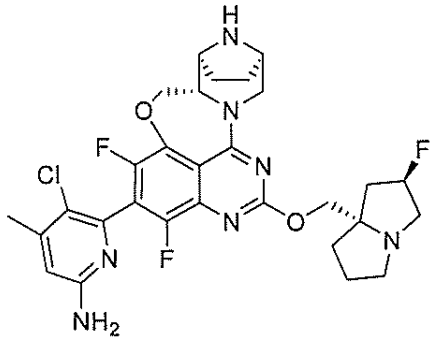
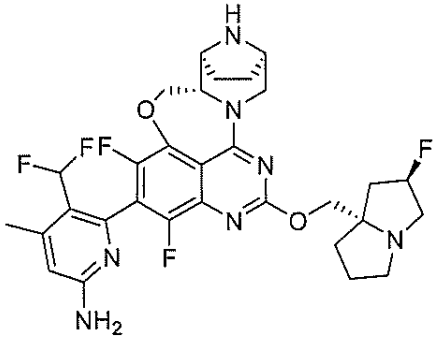
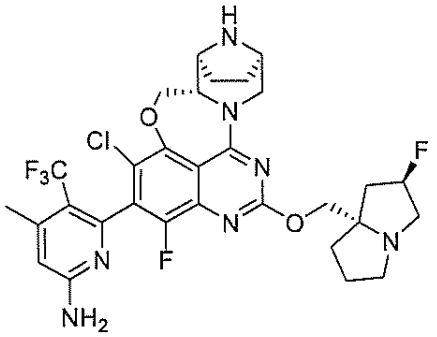

,

,


,

,


,

,

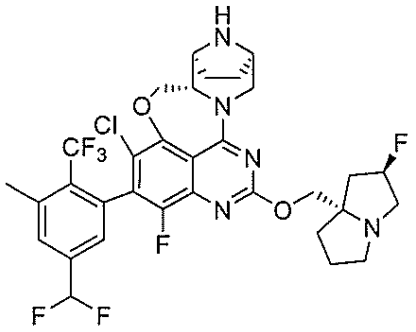
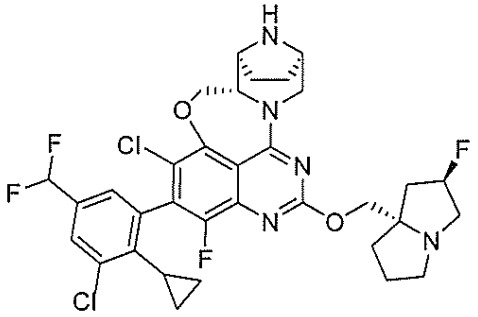
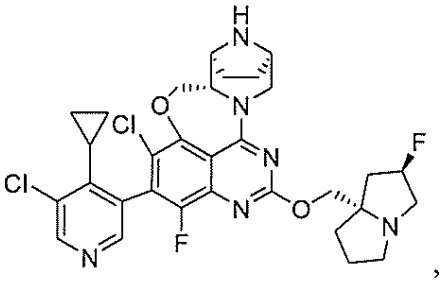
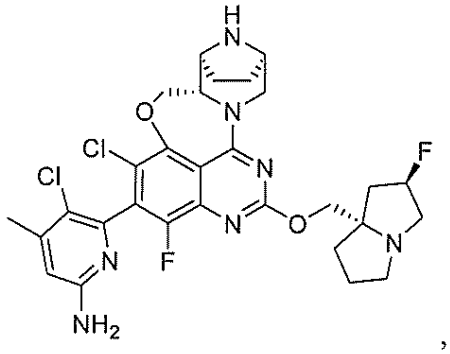
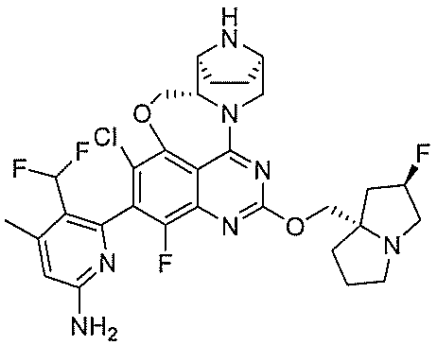
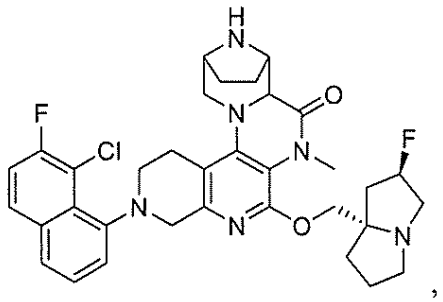
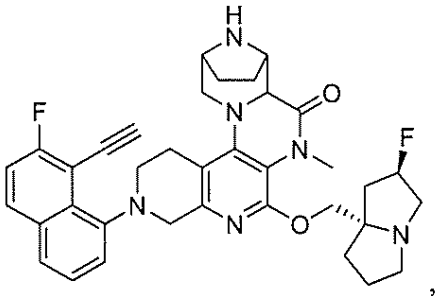
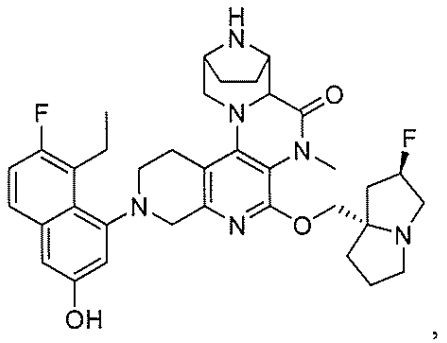

,

,

【化１６－４８】

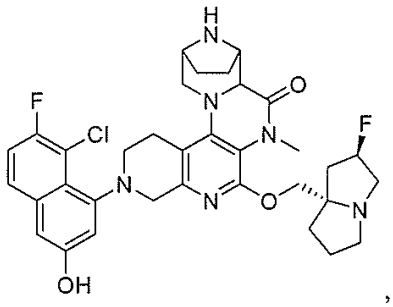
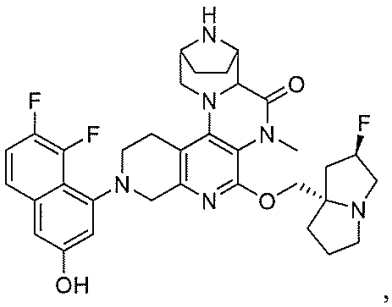
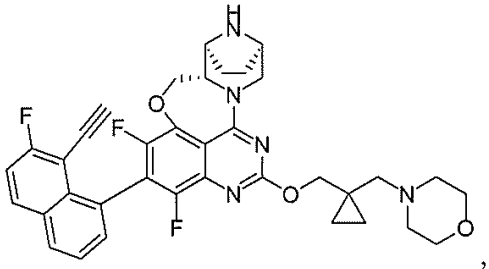
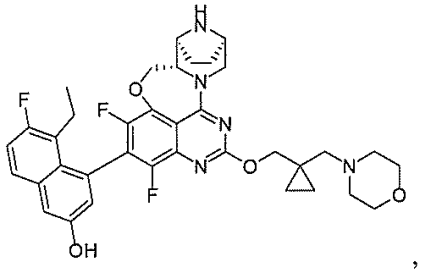
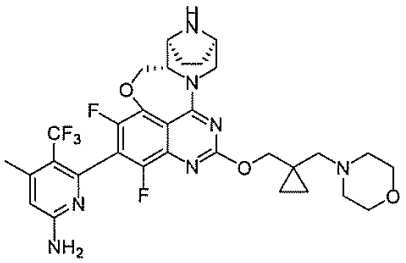
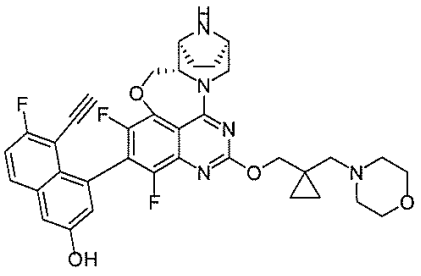
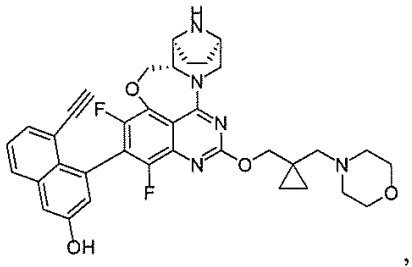
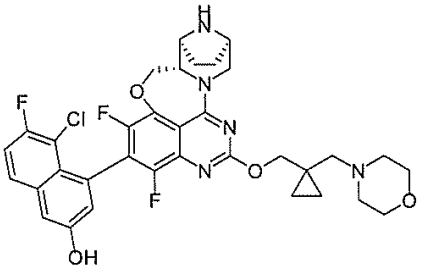
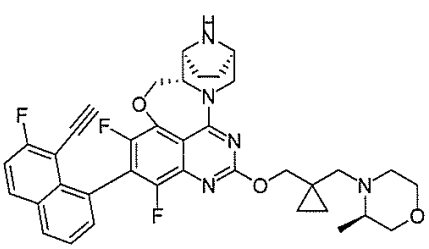
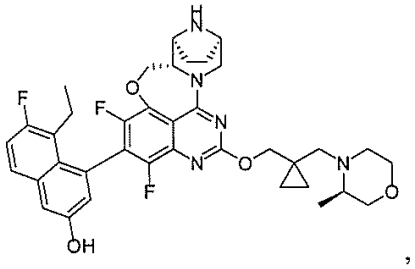

,

,

,

,

,

,

,

,

10 20 30 40 50

【化１６－４９】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１６－５０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

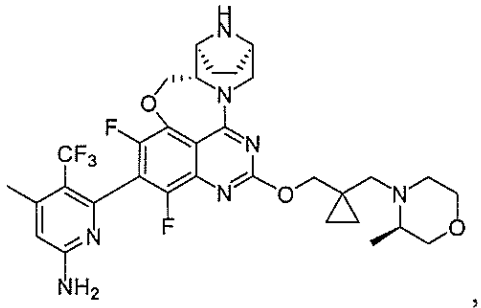
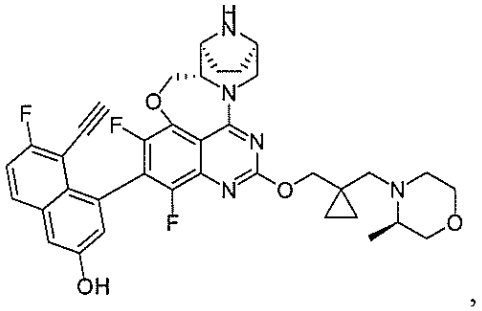
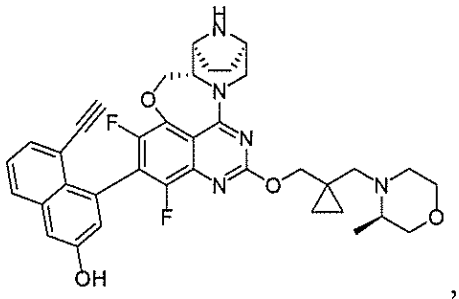
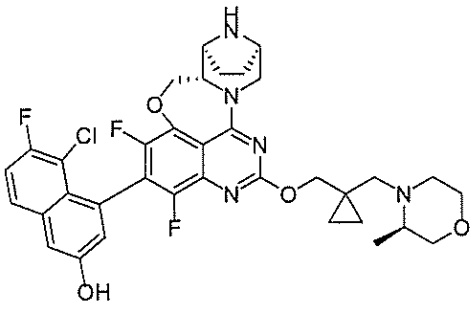
20

30

40

50

【化１６－５１】


,

,

, および

,

からなる群から選択される、請求項１又は２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８７】

１～８６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項８８】

ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ活性の阻害を必要とする対象において、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ活性を阻害するための方法であって、有効量の請求項１～８６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項８７に記載の医薬組成物を対象に投与するステップを含む、上記方法。

【請求項８９】

ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連がんを処置するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項１～８６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項８７に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、上記方法。

【請求項９０】

ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連がんが、

（ｉ）心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；

（ｉｉ）肺：気管支原性癌（扁平上皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；

（ｉｉｉ）消化管：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；

（ｉｖ）泌尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（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、類腺腫瘍、脂肪腫）；

（ｖ）肝臓：ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫

；
（ｖｉ）胆道：胆嚢癌、膨大部癌、胆管癌；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；
（ｖｉｉ）神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；
（ｖｉｉｉ）婦人科：子宮（子宮内膜癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜－莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）；
（ｉｘ）血液学：血液（骨髄白血病（急性および慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；
（ｘ）皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、黒子、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに
（ｘｉ）副腎：神経芽腫
からなる群から選択される、請求項８９に記載の方法。
【請求項９１】
がんが、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、結腸直腸がん、直腸がんまたは膵がんである、請求項８９に記載の方法。
【請求項９２】
がんの処置を必要とする対象においてがんを処置するための方法であって、（ａ）がんがＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異に関連するという知見を得るステップと、（ｂ）対象に、有効量の請求項１～８６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項８７に記載の医薬組成物を投与するステップとを含む、上記方法。
【請求項９３】
投与するステップが、非経口、腹腔内、皮内、心臓内、脳室内、頭蓋内、脳脊髄内、滑液嚢内、髄腔内投与、筋肉内注射、硝子体内注射、静脈内注射、動脈内注射、経口、バッカル、舌下、経皮、局所、気管内、直腸内、皮下、および局所投与からなる群から選択される経路を介して行われる、請求項８８～９２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９４】
化合物が、１種または複数の追加の治療剤と同時に、別々にまたは逐次的に投与される、請求項８８～９２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９５】
１種または複数の追加の治療剤が、抗ＰＤ－１もしくはＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、ＭＥＫ阻害剤、ＣＤＫ４／ＣＤＫ６阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、白金剤またはペメトレキセドから選択される、請求項９４に記載の方法。
【請求項９６】
がんを処置するための医薬の製造における、請求項１～８６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項８７に記載の医薬組成物の使用。
【請求項９７】
がんの処置において使用するための、請求項１～８６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項８７に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
[001]本開示は、全体として、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄの阻害剤として有用な新規化合物、

およびこれらの化合物を含む医薬組成物、およびこれらの化合物または医薬組成物の投与による処置の方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

[002]ＲＡＳは、最もよく知られているがん原遺伝子の１つである。その機能獲得変異は、全てのヒトがんのおよそ３０％に生じる。最も高頻度に変異したＲＡＳアイソフォームとして、ＫＲＡＳ（Ｋｉｒｓｔｅｎラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ）は、過去数年間に徹底的に研究されている。ＫＲＡＳならびに関係性が高いＮＲＡＳおよびＨＲＡＳ　ＧＴＰａｓｅは、グアノシン三リン酸（ＧＴＰ）を加水分解してグアノシン二リン酸（ＧＤＰ）にする。それらは、活性なＧＴＰ結合立体構造と不活性なＧＤＰ結合立体構造との間をサイクルすることによって多様な細胞機能を制御する（Ｈｏｂｂｓ，Ｇ．Ａ．ら、Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｓｃｉ．１２９、１２８７～１２９２．（２０１６））。

【０００３】

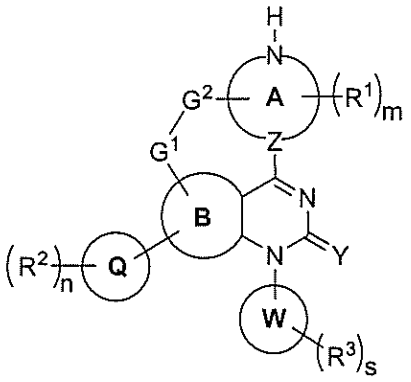
[003]ＫＲＡＳは、腫瘍発生を駆動することが証明された有名ながん遺伝子である（ＧＧ　Ｊｉｎｅｓｈら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　３７巻、８３９～８４６頁（２０１８））。ＫＲＡＳはまた、多数の遺伝子調節機構をモジュレートし、大きな腫瘍発生ネットワークを形成する。ＫＲＡＳ遺伝子は、ＲＡＳ／ＭＡＰＫ経路の一部であるＫＲＡＳと呼ばれる２１ｋＤａのタンパク質をコードする。ＫＲＡＳタンパク質はＧＴＰａｓｅであり、このことはＫＲＡＳタンパク質が、グアニンヌクレオチドであるＧＤＰおよびグアノシン三リン酸（ＧＴＰ）に高い親和性で結合し、ＧＴＰを加水分解してＧＤＰにすることができることを意味する（Ｄｈｉｒｅｎｄｒａ　Ｋ．Ｓｉｍａｎｓｈｕら、Ｃｅｌｌ．２０１７年６月２９日；１７０（１）：１７～３３）。ＧＤＰ／ＧＴＰサイクリングは、マルチドメインタンパク質の多様なファミリー：グアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）およびＧＴＰａｓｅ活性化タンパク質（ＧＡＰ）によって厳密に調節される。ＧＥＦは、ＧＤＰの解離およびその後のＧＴＰの結合を刺激し、ＲＡＳタンパク質を活性化するが、ＧＡＰは、内因性ＧＴＰ加水分解を加速するように作用し、ＲＡＳを、その不活性な状態に変換する（Ｄｈｉｒｅｎｄｒａ　Ｋ．Ｓｉｍａｎｓｈｕら、Ｃｅｌｌ．２０１７年６月２９日；１７０（１）：１７～３３）。ＫＲＡＳのＧＴＰ結合形態は活性形態とみなされ、下流シグナル伝達エフェクターは、ＫＲＡＳのＧＴＰ結合形態に特異的に結合する。ＫＲＡＳタンパク質は、タンパク質がＧＤＰに結合する場合、オフにされ（不活化され）、シグナルを細胞の核に中継しない。

【０００４】

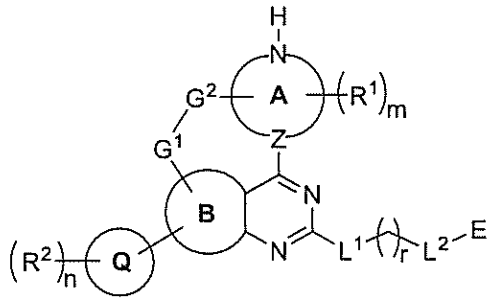
[004]がん促進ＫＲＡＳ変異は、コドン１２、１３、または６１で最もよく生じる（Ｊｏｚｓｅｆ　Ｔｉｍａｒら、Ｃａｎｃｅｒ　ａｎｄ　Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　３９巻、１０２９～１０３８頁（２０２０））。これらの変異部位のなかでもＧ１２は、最も高頻度に変異した残基（８９％）であり、アスパラギン酸に最もよく変異し（Ｇ１２Ｄ、３６％）、バリン（Ｇ１２Ｖ、２３％）およびシステイン（Ｇ１２Ｃ、１４％）が続く。Ｇ１２は、リン酸結合ループ（Ｐ－ループ、残基１０～１７）ならびに２つのスイッチ領域（スイッチ－Ｉ（ＳＩ）、残基２５～４０、およびスイッチ－ＩＩ（ＳＩＩ）、残基６０～７４）からなるタンパク質活性部位に位置する（Ｐｒｉｏｒ，Ｉ．Ａ．ら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　７２、２４５７～２４６７、（２０１２））。活性部位の残基は、ＧＴＰのリン酸基に結合し、ＫＲＡＳのＧＴＰａｓｅ機能を担う。スイッチ領域ＳＩおよびＳＩＩは、エフェクターおよび調節タンパク質への結合を制御することをさらに担う。Ｐ－ループにおける１２位のグリシンのアスパラギン酸への変異（Ｇ１２Ｄ）は、ＧＴＰ加水分解を損なうことにつながり、ＫＲＡＳをその活性（ＧＴＰ結合）状態で止め、これは、制御不能な細胞成長およびアポトーシスシグナルの回避を引き起こす（Ｍａｌｕｍｂｒｅｓ，Ｍ．およびＢａｒｂａｃｉｄ，Ｍ．Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｃａｎｃｅｒ　３、４５９～４６５、（２００３））。Ｇ１２Ｄ変異は、構造的変化による、触媒として損なわれた状態に関連する立体構造に有利な、ＫＲＡＳの局所的な立体構造状態の集団における、特にスイッチ－ＩＩ（ＳＩＩ）およびα３－ヘリックス領域におけるシフトを引き起こ

し、またＳＩＩの動きを、他の領域と反相関させる（Ｓｅｚｅｎ　Ｖａｔａｎｓｅｖｅｒら、Ｓｃｉ　Ｒｅｐ．２０１９年８月１３日；９（１）：１１７３０）。
【０００５】
[005]ＫＲＡＳ変異は、２５％までのがんに存在し、発がん性バリアントは、異なるがんにおいて異なる出現率を有する。膵管腺癌の場合、最もよくあるＫＲＡＳ改変は、Ｇ１２Ｄ置換である。Ｇ１２Ｄバリアントは、Ｍｉｒａｔｉによる創薬の試みの焦点でもあり、Ｍｉｒａｔｉは、そのリード化合物ＭＲＴＸ１１３３を臨床試験にもっていく予定である。Ｇｌｏｂｏｃａｎ　２０２２（２０１９年１１月にアクセスした）に報告された疫学データおよび変異ごとの頻度に基づいて、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ変異は、膵がんの推定およそ３６％、４％の結腸直腸がん、およそ６％の子宮内膜がんおよびおよそ４％のＮＳＣＬＣに存在する。これは、満たされていない高い必要性を有する大きな患者集団である。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
[006]したがって、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄは、様々な治りにくいがんの代表とみなされ得る膵がんにおいて非常によく観察される。ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄは、最も重要な化学療法薬物標的のうちの１つである。満たされていない高い必要性を有する患者を処置するために設計された、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄの高度に選択性で強力な小分子阻害剤を研究すること。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
[007]ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄタンパク質を阻害することができる新規化合物が本明細書で開示される。結果として、本開示の化合物は、がんなどのＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ関連疾患の処置において有用である。
【０００８】
[008]一態様では、本開示は、式（Ｉ）または式（ＩＩ）：
【０００９】

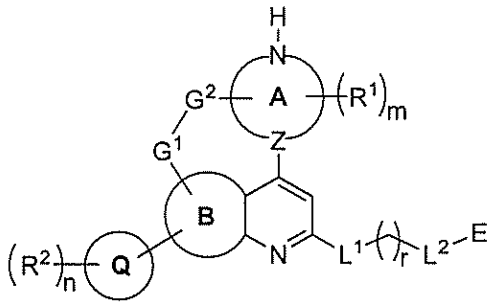
【化１】



(I)



(II)



(II')

【００１０】

（式中、

Ｙは、ＯまたはＳであり、

環Ａは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、

各Ｒ^{1}は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ＊、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｐ（Ｏ）ＯＲ＊ＯＲ＊＊、および－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｒ^{a}）$_{2}$－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロアリールは、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＯＲ^{b}、または－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$から独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

Ｒ＊は、水素、アルキル、アルキルアリールまたはアリールから選択されるか、

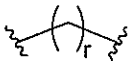
Ｒ＊＊は、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、または

Ｒ＊およびＲ＊＊は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、

Ｚ^{1}は、－ＯＣ（Ｏ）－＃、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｏ－＃、または－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊）Ｎ（Ｒ^{a}）－＃であり、ここで＃末端はＺ^{2}に接続されており、

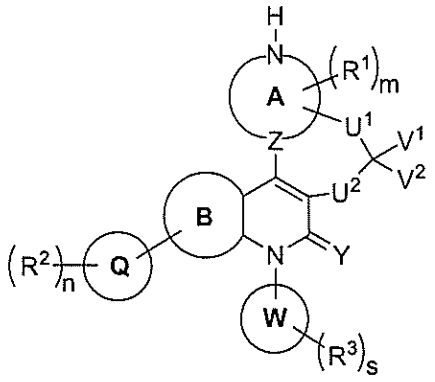
Z^2は、水素、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}で任意選択で置換されているアルキルであるか、
Ｒ＊＊＊は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、
または
Ｒ＊＊＊およびZ^2は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
環Ｂは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、これらの各々は、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルおよびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、－ＯＲ^a、－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、およびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Ｑは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、
各R^2は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよび－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Ｗは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、
各R^3は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
G^1は、結合、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_p$－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^c）－、または－Ｃ（Ｒ^d）＝Ｃ（Ｒ^d）－であり、
G^2は、結合、－［Ｃ（Ｒ^d）$_2$］$_u$－、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^d）$_2$－であり、
Ｒ^{c}は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、
各Ｒ^{d}は、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、およびヒドロキシアルキルからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されているか、または
２つのＲ^{d}は、それらが両方とも結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、シア

ノ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルキルで任意選択で置換されており、
Ｚは、Ｃ（Ｒｅ）またはＮであり、
Ｒｅは、存在しないまたは水素であり、
Ｌ１は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒａ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）－、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルから選択され、
【００１１】
【化２】

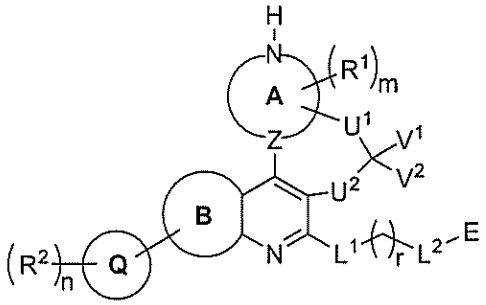


【００１２】
は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノまたはアミノで任意選択で置換されており、
Ｌ２は、結合、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはヘテロアリールから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｅは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｎ（Ｒａ）$_2$、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－ＯＲａ、－（ＣＨ$_2$ＯＲａ）（ＣＨ$_2$）$_p$ＯＲａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－（ＣＨ$_2$）$_u$－ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、１つまたは複数のＲ’’で任意選択で置換されており、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）－アリールのアリール部分ならびに－（ＣＨ$_2$）$_u$－ヘテロシクリルおよび－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分は、１つまたは複数のＲ’’’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’’は、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または－Ｎ（Ｒａ）$_2$から選択され、
各Ｒ’’’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、－Ｔ－フェニル、－Ｔ－フェニルＳＯ$_2$Ｆ、－Ｎ（Ｒａ）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｆ、－Ｃ（Ｏ）（アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（ハロアルキル）から選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、およびアルコキシは、アリール、ヘテロアリール、またはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｔは、結合、－Ｏ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）－であり、
ｍは０～６の整数であり、
ｎは０～５の整数であり、
ｒは０～４の整数であり、
ｓは０～５の整数であり、
ｐは０～２の整数であり、
ｕは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００１３】
[009]別の態様では、本開示は、式（ＩＩＩ）または式（ＩＶ）：
【００１４】

【化３】



(III)

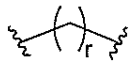


(IV)

【００１５】
（式中、
Ｙは、ＯまたはＳであり、
環Ａは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、
各Ｒ^{1}は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ＊、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｐ（Ｏ）ＯＲ＊ＯＲ＊＊、および－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｒ^{a}）－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロアリールは、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＯＲ^{b}、または－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$から独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
各Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、
Ｒ＊は、水素、アルキル、アルキルアリールまたはアリールから選択されるか、
Ｒ＊＊は、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、または
Ｒ＊およびＲ＊＊は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
Ｚ^{1}は、－ＯＣ（Ｏ）－＃、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｏ－＃、または－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊）Ｎ（Ｒ^{a}）－＃であり、ここで＃末端はＺ^{2}に接続されており、
Ｚ^{2}は、水素、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}で任意選択で置換されているアルキルであるか、
Ｒ＊＊＊は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、または
Ｒ＊＊＊およびＺ^{2}は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
環Ｂは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、これらの各々は、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロア

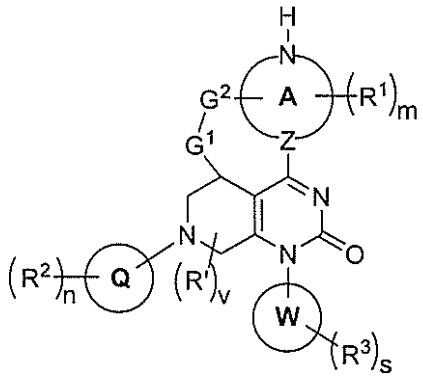
ルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルおよびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、－ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、およびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Ｑは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、
各Ｒ^{2}は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよび－Ｃ（Ｏ）Ｒ*からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Ｗは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、
各Ｒ^{3}は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｕ^{1}は、結合、－（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$－、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$－、－Ｎ（Ｒ^{j}）－、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{j}）$_{2}$－から選択され、
Ｕ^{2}は、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$－、－［Ｃ（Ｒ^{j}）$_{2}$］$_{t}$－、－Ｃ（Ｒ^{j}）＝Ｃ（Ｒ^{j}）－、－Ｎ（Ｒ^{j}）－、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{j}）$_{2}$－から選択され、
Ｒ^{j}は、水素、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$またはヘテロシクリルで任意選択で置換されており、
Ｖ^{1}およびＶ^{2}は、各々独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、またはハロアルキルから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されているか、または
Ｖ^{1}およびＶ^{2}は、それらが両方とも結合している炭素原子と一緒になって、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールは、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、およびヘテロシクリルまたは－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$で任意選択で置換されているアルキルからなる群から独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｚは、Ｃ（Ｒ^{e}）またはＮであり、
Ｒ^{e}は、存在しないまたは水素であり、
Ｌ^{1}は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{a}）－、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルから選択され、
【００１６】

【化４】

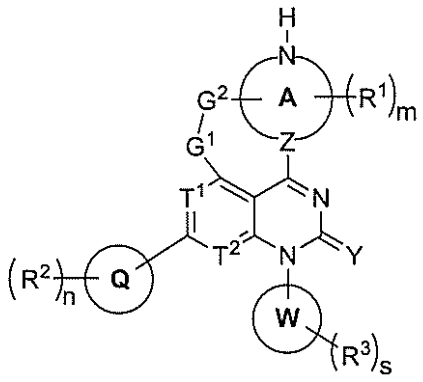


【００１７】
は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノまたはアミノで任意選択で置換されており、
Ｌ^{2}は、結合、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはヘテロアリールから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｅは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ^{ａ}）$_{2}$、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ａ}）$_{2}$、－ＯＲ^{ａ}、－（ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{ａ}）（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐ}$ＯＲ^{ａ}、－Ｎ（Ｒ^{ａ}）Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｕ}$－ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、１つまたは複数のＲ’’で任意選択で置換されており、－Ｎ（Ｒ^{ａ}）Ｃ（Ｏ）－アリールのアリール部分ならびに－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｕ}$－ヘテロシクリルおよび－ＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分は、１つまたは複数のＲ’’’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’’は、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または－Ｎ（Ｒ^{ａ}）$_{2}$から選択され、
各Ｒ’’’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、－Ｔ－フェニル、－Ｔ－フェニルＳＯ$_{2}$Ｆ、－Ｎ（Ｒ^{ａ}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｆ、－Ｃ（Ｏ）（アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（ハロアルキル）から選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、およびアルコキシは、アリール、ヘテロアリール、またはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｔは、結合、－Ｏ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）－であり、
ｍは０～６の整数であり、
ｎは０～５の整数であり、
ｒは０～４の整数であり、
ｓは０～５の整数であり、
ｐは０～２の整数であり、
ｔは０～３の整数であり、
ｕは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００１８】
[0010]別の態様では、本開示は、式（Ｉａ）または式（Ｉｂ）：
【００１９】

【化５】



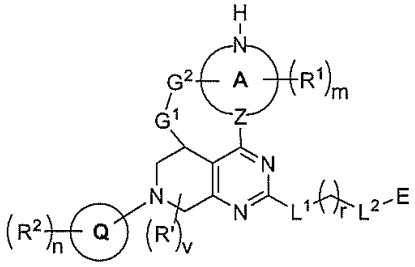
(Ia)



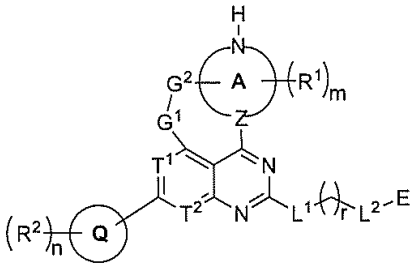
(Ib)

【００２０】
（式中、
Ｔ^{1}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ^{2}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００２１】
[0011]別の態様では、本開示は、
【００２２】

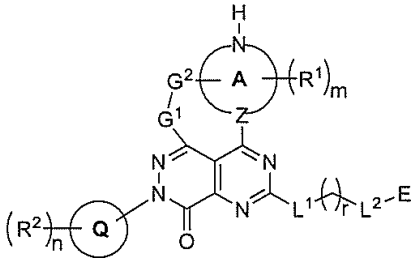
【化６】



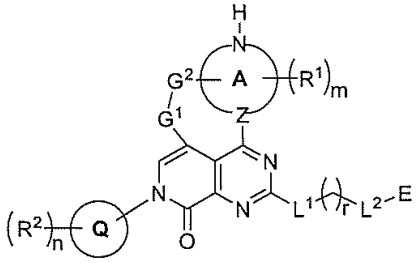
(IIa)



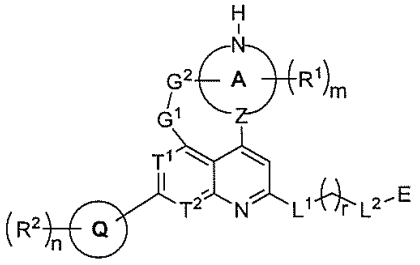
(IIb)



(IIc),



(IId), および

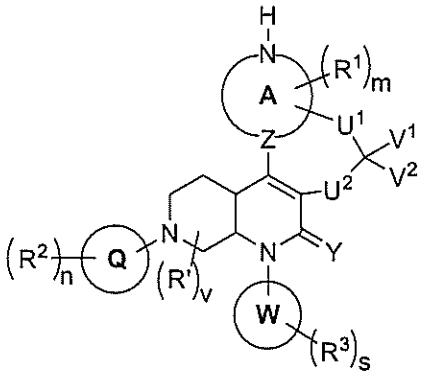


(II'a),

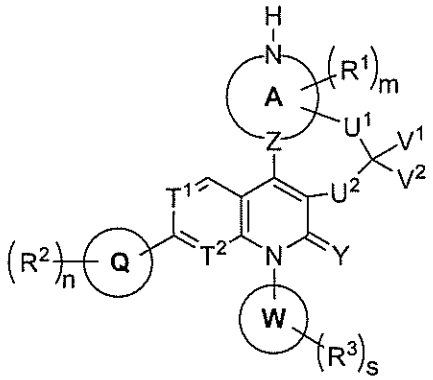
【００２３】
（式中、
Ｔ^{1}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ^{2}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
からなる群から選択される式を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【００２４】
[0012]別の態様では、本開示は、式（ＩＩＩａ）または式（ＩＩＩｂ）：

【００２５】
【化７】



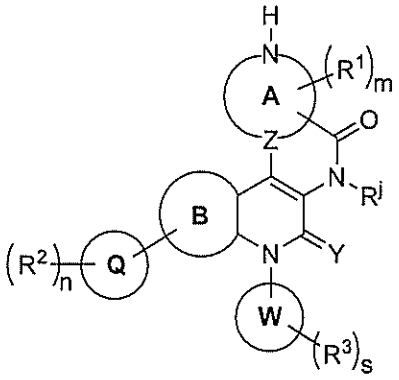
(IIIa)



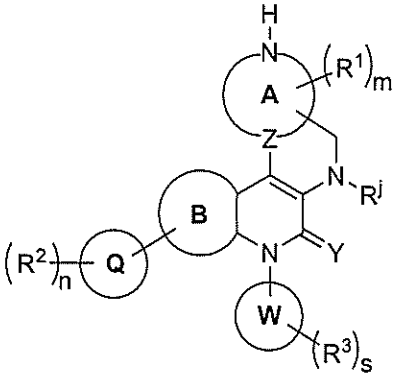
(IIIb)

【００２６】
（式中
Ｔ１は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ２は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００２７】
［0013］別の態様では、本開示は、式（ＩＩＩｃ）、式（ＩＩＩｄ）または式（ＩＩＩｅ）：
【００２８】

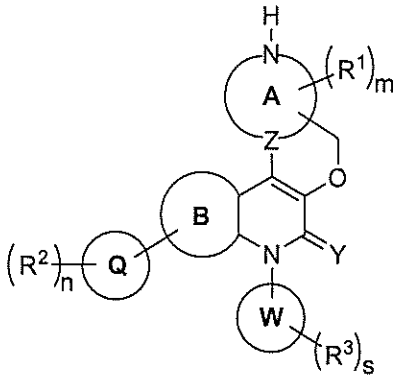
【化８】



(IIIc)



(IIId)



(IIIe)

【００２９】

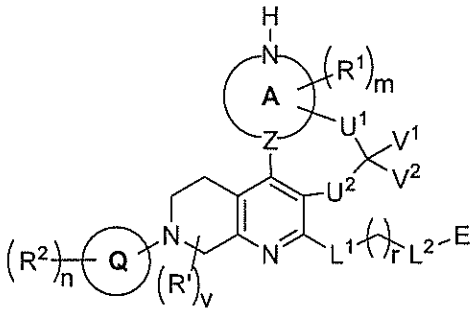
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【００３０】

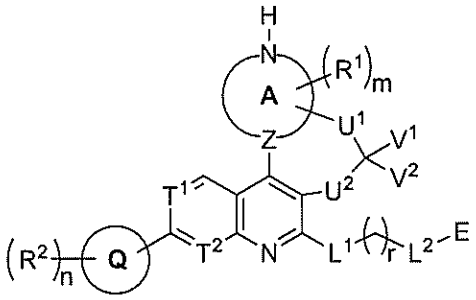
[0014]別の態様では、本開示は、式（ＩＶａ）または式（ＩＶｂ）：

【００３１】

【化９】



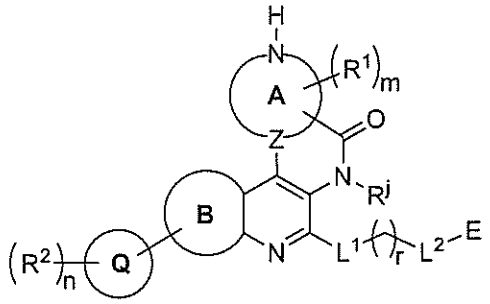
(IVa)



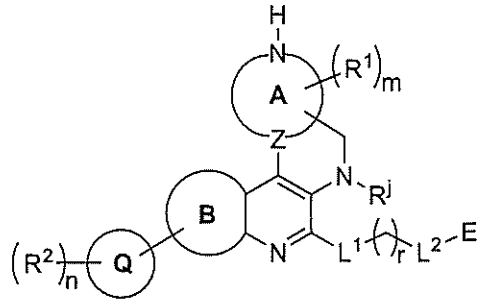
(IVb)

【００３２】
（式中、
Ｔ^{1}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ^{2}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００３３】
[0015]別の態様では、本開示は、式（ＩＶｃ）、式（ＩＶｄ）または式（ＩＶｅ）：
【００３４】

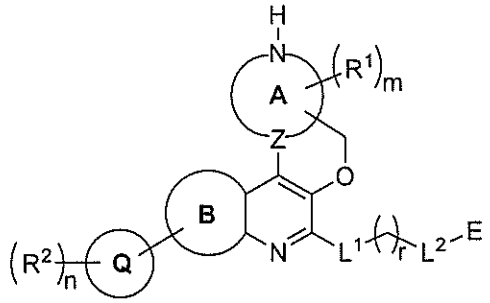
【化１０】



(IVc)



(IVd)



(IVe)

【００３５】
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００３６】
[0016]別の態様では、本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。
【００３７】
[0017]さらなる態様では、本開示は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ活性の阻害を必要とする対象においてＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ活性を阻害するための方法であって、有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本開示の医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。
【００３８】
[0018]さらなる態様では、本開示は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連がんを処置するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本開示の医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。
【００３９】
[0019]さらなる態様では、本開示は、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置するための方法であって、
（ａ）がんがＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異に関連するという知見を得るステップと、
（ｂ）対象に、有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本開示の医薬組成物を投与するステップと
を含む方法を提供する。

【００４０】
[0020]別の態様では、本開示は、がんを処置するための医薬の製造における、本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本開示の医薬組成物の使用を提供する。
【００４１】
[0021]別の態様では、本開示は、がんの処置において使用するための、本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本開示の医薬組成物を提供する。
【発明を実施するための形態】
【００４２】
[0022]これから本開示のある特定の実施形態を詳細に参照し、その例は、付随する構造および式において説明される。本開示は、列挙された実施形態と併せて記載されるが、それらは、本開示をそれらの実施形態に限定することを意図しないことが理解されるであろう。反対に、本開示は、特許請求の範囲によって定義されるような本開示の範囲内に含まれ得る全ての代替物、修正物、および均等物を包含することを意図する。当業者は、本開示の実践で使用され得る、本明細書に記載のものと同様のまたは同等の多くの方法および物質を認識するであろう。本開示は、記載される方法および物質に決して限定されない。組み込まれる参考文献および同様の資料のうちの１つまたは複数が、これらに限定されないが、定義された用語、用語の使用法、記載された技術などを含むこの出願と異なるまたは矛盾する場合、本開示が優先する。本開示に引用される全ての参考文献、特許、特許出願は、それらの全体が参照によりここに組み込まれる。
【００４３】
[0023]明確性のために別々の実施形態の文脈で記載される本開示のある特定の特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせて提供され得ることが理解される。逆に、簡潔さのために単一の実施形態の文脈で記載される本開示の様々な特徴はまた、別々にまたは任意の適切な部分組合せで提供され得る。本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、および「その（ｔｈｅ）」は、文脈が明らかにそうではないことを指示しない限り、その複数形を含むことに留意しなければならない。したがって、例えば、「化合物」への言及は、複数の化合物を含む。
定義
[0024]特定の官能基および化学用語の定義は、下記により詳細に記載される。この開示の目的のために、化学元素は、元素周期表、ＣＡＳバージョン、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ、第７５版、表紙裏に従って特定され、特定の官能基は、そこに記載されるように一般的に定義される。加えて、有機化学の一般的な原理、ならびに特定の官能部分および反応性は、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ、第２版、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ、Ｓａｕｓａｌｉｔｏ、２００６；ＳｍｉｔｈおよびＭａｒｃｈ Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第６版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、２００７；Ｌａｒｏｃｋ、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ、第３版、ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、２０１８；Ｃａｒｒｕｔｈｅｒｓ、Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第４版、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、２００４に記載されており、これらの各々の全内容は参照により本明細書に組み込まれる。
【００４４】
[0025]本開示の様々な場所で、連結置換基が記載される。各連結置換基は、連結置換基の前方および後方形態の両方を含むことを特に意図する。例えば、－ＮＲ（ＣＲ’Ｒ’’）－は、－ＮＲ（ＣＲ’Ｒ’’）－および－（ＣＲ’Ｒ’’）ＮＲ－の両方を含む。構造が連結基を明らかに必要とする場合、その基について挙げられているマーカッシュ可変部は、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、その可変部についてのマー

カッシュ群の定義が「アルキル」を挙げている場合、「アルキル」は連結アルキレン基を表わすことが理解される。

【００４５】

[0026]置換基への結合が、環内の２つの原子を接続する結合を横断するように示される場合、当該置換基は、環内の任意の原子に結合し得る。置換基が、所与の式の化合物の残部に当該置換基が結合するのに介する原子を示すことなく挙げられている場合、当該置換基は、当該式中の任意の原子を介して結合し得る。置換基および／または可変部の組合せが許されるが、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合のみである。

【００４６】

[0027]本明細書で使用される場合、化学基の前部または終端部のダッシュ「－」は、置換基の結合点を示すために便宜上使用される。例えば、－ＯＨは、炭素原子を通して結合し、化学基は、それらの通常の意味を失うことなく、１つまたは複数のダッシュを用いてまたは用いずに表わされ得る。構造内の１本の線で描かれる波線は、基の結合点を示す。化学的または構造的に必要とされない限り、方向性は、化学基が書かれるまたは命名される順序によって、示されることも暗示されることもない。本明細書で使用される場合、環の中心から出る実線は、環上の置換基の結合点が任意の環原子にあり得ることを示す。置換基が、所与の式の化合物の残部に当該置換基が結合するのに介する原子を示すことなく挙げられている場合、当該置換基は、当該式中の任意の原子を介して結合し得る。置換基および／または可変部の組合せが許されるが、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合のみである。

【００４７】

[0028]任意の可変部（例えばR^i）が、化合物の任意の構成要素または式において１回より多く出現する場合、各出現時のその定義は、他の全ての出現時のその定義と独立している。したがって、例えば、基が０～２つのR^i部分で置換されていることが示される場合、基は２つまでのR^i部分で任意選択で置換されていてもよく、各出現時のR^iは、R^iの定義から独立に選択される。また、置換基および／または可変部の組合せが許されるが、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合のみである。

【００４８】

[0029]本明細書で使用される場合、用語「本明細書で提供される化合物」または「本明細書で開示される化合物」または「本開示の化合物」は、式（Ｉ）、式（ＩＩ）、式（ＩＩＩ）、式（ＩＶ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）、式（ＩＩａ）、式（ＩＩｂ）、式（ＩＩＩａ）、式（ＩＩＩｂ）、式（ＩＩＩｃ）、式（ＩＩＩｄ）、式（ＩＩＩｅ）、式（ＩＶａ）、式（ＩＶｂ）、式（ＩＶｃ）、式（ＩＶｄ）、式（ＩＶｅ）の化合物および本明細書で開示される特定の化合物を指す。

【００４９】

[0030]本明細書で使用される場合、用語「$C_{i\sim j}$」は炭素原子数の範囲を示し、ｉおよびｊは整数であり、炭素原子数の範囲は、終点（すなわちｉおよびｊ）およびその間の各整数点を含み、ｊはｉより大きい。例えば、$C_{1\sim6}$は、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子および６個の炭素原子を含む１～６個の炭素原子の範囲を示す。一部の実施形態では、用語「$C_{1\sim12}$」は、１～１２、特に１～１０、特に１～８、特に１～６、特に１～５、特に１～４、特に１～３または特に１～２個の炭素原子を示す。

【００５０】

[0031]本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、別の用語の一部としてであろうが、独立に使用されようが、下記の１つまたは複数の置換基で独立に任意選択で置換されていてもよい飽和直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。用語「$C_{i\sim j}$アルキル」は、ｉ～ｊ個の炭素原子を有するアルキルを指す。一部の実施形態では、アルキル基は１～１０個の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、アルキル基は１～９個の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、アルキル基は、１～８個の炭素原子、１～７個の炭素原子、１～６個の炭素原子、１～５個の炭素原子、１～４個の炭素原子、１～３個の炭素原

子、または１～２個の炭素原子を含有する。「Ｃ１～１０アルキル」の例は、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシルを含む。「Ｃ１～６アルキル」の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、２－メチル－２－ブチル、３－メチル－２－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－１－ブチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、３－メチル－３－ペンチル、２－メチル－３－ペンチル、２，３－ジメチル－２－ブチル、３，３－ジメチル－２－ブチルなどである。

【００５１】

[0032]本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、別の用語の一部としてであろうが、独立に使用されようが、本明細書に記載の１つまたは複数の置換基で独立に任意選択で置換されていてもよい、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指し、「ｃｉｓ」および「ｔｒａｎｓ」配向、または代替的に「Ｅ」および「Ｚ」配向を有する基を含む。一部の実施形態では、アルケニル基は２～１２個の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、アルケニル基は２～１１個の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、アルケニル基は、２～１１個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～９個の炭素原子、２～８個の炭素原子、２～７個の炭素原子、２～６個の炭素原子、２～５個の炭素原子、２～４個の炭素原子、２～３個の炭素原子を含有し、一部の実施形態では、アルケニル基は２個の炭素原子を含有する。アルケニル基の例は、これらに限定されないが、エチレニル（またはビニル）、プロペニル（アリル）、ブテニル、ペンテニル、１－メチル－２ブテン－１－イル、５－ヘキセニルなどを含む。

【００５２】

[0033]本明細書で使用される場合、用語「アルキニル」は、別の用語の一部としてであろうが、独立に使用されようが、本明細書に記載の１つまたは複数の置換基で独立に任意選択で置換されていてもよい、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有する直鎖または分岐炭化水素基を指す。一部の実施形態では、アルケニル基は２～１２個の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、アルキニル基は２～１１個の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、アルキニル基は、２～１１個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～９個の炭素原子、２～８個の炭素原子、２～７個の炭素原子、２～６個の炭素原子、２～５個の炭素原子、２～４個の炭素原子、２～３個の炭素原子を含有し、一部の実施形態では、アルキニル基は２個の炭素原子を含有する。アルキニル基の例は、これらに限定されないが、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニルなどを含む。

【００５３】

[0034]本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」は、別の用語の一部としてであろうが、独立に使用されようが、酸素原子を通して親分子に結合した、前に定義されるようなアルキル基を指す。用語「Ｃｉ～ｊアルコキシ」は、アルコキシ基のアルキル部分がｉ～ｊ個の炭素原子を有することを意味する。一部の実施形態では、アルコキシ基は１～１０個の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、アルコキシ基は１～９個の炭素原子を含有する。一部の実施形態では、アルコキシ基は、１～８個の炭素原子、１～７個の炭素原子、１～６個の炭素原子、１～５個の炭素原子、１～４個の炭素原子、１～３個の炭素原子、または１～２個の炭素原子を含有する。「Ｃ１～６アルコキシ」の例は、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、ｎ－プロポキシおよびイソプロポキシ）、ｔ－ブトキシ、ネオペントキシ、ｎ－ヘキソキシなどを含む。

【００５４】

[0035]本明細書で使用される場合、用語「アミノ」は－ＮＨ２基を指す。アミノ基はまた、アルキル、アリール、カルボニルまたは他のアミノ基などの１つまたは複数の基で置換されていてもよい。

【００５５】

[0036]本明細書で使用される場合、用語「アリール」は、別の用語の一部としてであ

ろうが、独立に使用されようが、合計５～２０個の環員を有する単環式および多環式環系を指し、系内の少なくとも１つの環は芳香族であり、系内の各環は３～１２個の環員を含有する。「アリール」の例は、これらに限定されないが、１つまたは複数の置換基を有し得る、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含む。本明細書で使用される場合、用語「アリール」の範囲内には、芳香環が１つまたは複数の追加の環と縮合した基も含まれる。多環式環系の場合、環の１つだけが芳香族である必要があるが（例えば２，３－ジヒドロインドール）、環の全てが芳香族であってもよい（例えばキノリン）。第２の環はまた、縮合または架橋していてもよい。多環式アリールの例は、これらに限定されないが、ベンゾフラニル、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなどを含む。アリール基は、１つまたは複数の環位置で、上記のような置換基で置換されていてもよい。

【００５６】

[0037]本明細書で使用される場合、用語「シアノ」は－ＣＮを指す。

【００５７】

[0038]本明細書で使用される場合、用語「シアノアルキル」は、１つまたは複数のシアノで置換されている、上記に定義されるようなアルキルを指す。

【００５８】

[0039]本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル」は、別の用語の一部としてであろうが、独立に使用されようが、全ての環原子が炭素であり、少なくとも３つの環形成炭素原子を含有する、一価の非芳香族飽和または部分的不飽和単環式および多環式環系を指す。一部の実施形態では、シクロアルキルは、３～１２個の環形成炭素原子、３～１０個の環形成炭素原子、３～９個の環形成炭素原子、３～８個の環形成炭素原子、３～７個の環形成炭素原子、３～６個の環形成炭素原子、３～５個の環形成炭素原子、４～１２個の環形成炭素原子、４～１０個の環形成炭素原子、４～９個の環形成炭素原子、４～８個の環形成炭素原子、４～７個の環形成炭素原子、４～６個の環形成炭素原子、４～５個の環形成炭素原子を含有し得る。シクロアルキル基は、飽和または部分的に不飽和であり得る。シクロアルキル基は置換されていてもよい。一部の実施形態では、シクロアルキル基は飽和環式アルキル基であり得る。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、少なくとも１つの二重結合または三重結合をその環系に含有する部分的不飽和環式アルキル基であり得る。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、単環式または多環式であり得る。縮合、スピロおよび架橋環系もこの定義の範囲内に含まれる。単環式シクロアルキル基の例は、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペンタ－１－エニル、１－シクロペンタ－２－エニル、１－シクロペンタ－３－エニル、シクロヘキシル、１－シクロヘキサ－１－エニル、１－シクロヘキサ－２－エニル、１－シクロヘキサ－３－エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシルおよびシクロドデシルを含む。多環式シクロアルキル基の例は、これらに限定されないが、アダマンチル、ノルボルニル、フルオレニル、スピロ－ペンタジエニル、スピロ［３．６］－デカニル、ビシクロ［１，１，１］ペンテニル、ビシクロ［２，２，１］ヘプテニルなどを含む。

【００５９】

[0040]本明細書で使用される場合、用語「ハロゲン」は、フッ素（またはフルオロ）、塩素（またはクロロ）、臭素（またはブロモ）およびヨウ素（またはヨード）から選択される原子を指す。

【００６０】

[0041]本明細書で使用される場合、用語「ハロアルキル」は、上記に定義されるような１つまたは複数のハロゲンによって置換されている、上記に定義されるようなアルキルを指す。ハロアルキルの例は、これらに限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，２－ジフルオロエチル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル、１，２－ジブロモエチルなどを含む。

【００６１】

[0042]本明細書で使用される場合、用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形態および塩基性窒素（Ｎ－オキシドを含む）の任意の四級化形態を含む。

【００６２】

[0043]本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルキル」は、炭素原子のうちの少なくとも１つが、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択されるヘテロ原子で置き換えられているアルキルを指す。ヘテロアルキルは、炭素基またはヘテロ原子基であってもよく（すなわち、ヘテロ原子は、基の中間または末端に現れ得る）、本明細書に記載の１つまたは複数の置換基で独立に任意選択で置換されていてもよい。用語「ヘテロアルキル」は、アルコキシおよびヘテロアルコキシ基を包含する。

【００６３】

[0044]本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルケニル」は、炭素原子のうちの少なくとも１つが、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択されるヘテロ原子で置き換えられているアルケニルを指す。ヘテロアルケニルは、炭素基またはヘテロ原子基であってもよく（すなわち、ヘテロ原子は、基の中間または末端に現れ得る）、本明細書に記載の１つまたは複数の置換基で独立に任意選択で置換されていてもよい。

【００６４】

[0045]本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルキニル」は、炭素原子のうちの少なくとも１つが、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択されるヘテロ原子で置き換えられているアルキニルを指す。ヘテロアルキニルは、炭素基またはヘテロ原子基であってもよく（すなわち、ヘテロ原子は、基の中間または末端に現れ得る）、本明細書に記載の１つまたは複数の置換基で独立に任意選択で置換されていてもよい。

【００６５】

[0046]本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリール」は、別の用語の一部としてであろうが、独立に使用されようが、炭素原子に加えて、１つまたは複数のヘテロ原子を有するアリール基を指す。ヘテロアリール基は単環式であり得る。単環式ヘテロアリールの例は、これらに限定されないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、ベンゾフラニルおよびプテリジニルを含む。ヘテロアリール基は、芳香族複素環が１つまたは複数のアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環と縮合しており、基または結合点が芳香族複素環上にある、多環式基も含む。多環式ヘテロアリールの例は、これらに限定されないが、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾ［１，３］ジオキソリル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニジル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどを含む。

【００６６】

[0047]本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」は、１つまたは複数の環原子が、酸素、硫黄、窒素、リンなどから独立に選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素であり、１つまたは複数の環原子が、１つまたは複数の置換基で独立に任意選択で置換されていてもよい、飽和または部分的不飽和カルボシクリル基を指す。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、環系に１つまたは複数の二重結合を有する部分的不飽和ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、炭素、窒素または硫黄の任意の酸化形態、および塩基性窒素の任意の四級化形態を含有し得る。「ヘテロシクリル」は、ヘテロシクリル基が、飽和、部分的不飽和、または完全不飽和（すなわち芳香族）炭素環または複素

環と縮合している基も含む。ヘテロシクリル基は、可能である場合、炭素連結または窒素連結していてもよい。一部の実施形態では、複素環は炭素連結している。一部の実施形態では、複素環は窒素連結している。例えば、ピロールから誘導される基は、ピロール－１－イル（窒素連結）またはピロール－３－イル（炭素連結）であり得る。さらに、イミダゾールから誘導される基は、イミダゾール－１－イル（窒素連結）またはイミダゾール－３－イル（炭素連結）であり得る。

【００６７】

[0048]一部の実施形態では、用語「３～１２員のヘテロシクリル」は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される１～３つのヘテロ原子を有する３～１２員の飽和または部分的不飽和単環式または多環式複素環系を指す。縮合、スピロおよび架橋環系も、この定義の範囲内に含まれる。単環式ヘテロシクリルの例は、これらに限定されないが、オキセタニル、１，１－ジオキソチエタニルピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリドニル、ピリミドニル、ピラジノニル、ピリミドニル、ピリダゾニル、ピロリジニル、トリアジノニルなどを含む。縮合ヘテロシクリルの例は、これらに限定されないが、フェニル縮合環またはピリジニル縮合環、例えば、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キノキサリニル、キノリジニル、キナゾリニル、アザインドリジニル、プテリジニル、クロメニル、イソクロメニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェナントリジニル、ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル、［１，２，３］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジニル基などを含む。スピロヘテロシクリルの例は、これらに限定されないが、スピロピラニル、スピロオキサジニルなどを含む。架橋ヘテロシクリルの例は、これらに限定されないが、モルファニル、ヘキサメチレンテトラミニル、３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン、８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン、１－アザ－ビシクロ［２．２．２］オクタン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）などを含む。

【００６８】

[0049]本明細書で使用される場合、用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は－ＯＨを指す。

【００６９】

[0050]本明細書で使用される場合、用語「ヒドロキシアルキル」は、１つまたは複数のヒドロキシルで置換されている上記に定義されるようなアルキルを指す。

【００７０】

[0051]本明細書で使用される場合、用語「オキソ」は＝Ｏ置換基を指す。

【００７１】

[0052]本明細書で使用される場合、用語「部分的不飽和」は、少なくとも１つの二重または三重結合を含む基を指す。用語「部分的不飽和」は、不飽和の複数の部位を有する環を包含することを意図するが、芳香族（すなわち完全不飽和）部分を含むことを意図しない。

【００７２】

[0053]本明細書で使用される場合、用語「置換されている」は、用語「任意選択で」が先行しようがしまいが、指定された部分の１つまたは複数の水素が、適切な置換基で置き換えられていることを意味する。「置換」または「で置換されている」は、そのような置換が、置換されている原子の許容される原子価に従うこと、および置換が、例えば、転位、環化、脱離などによる転換を自然に受けない安定なまたは化学的に実現可能な化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。特に示されない限り、「

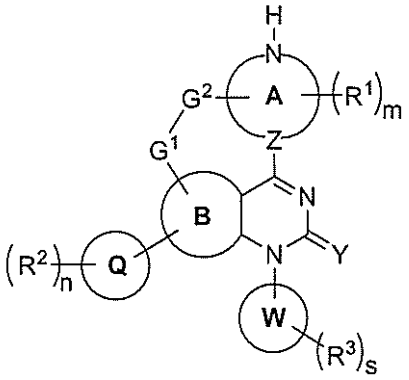
任意選択で置換されている」基は、基の各置換可能位置に適切な置換基を有することができ、任意の所与の構造中の１つより多くの位置が、指定される群から選択される１つより多くの置換基で置換されていてもよい場合、置換基は、全ての位置で同じであっても異なっていてもよい。置換基は、適当な場合、それら自体が置換され得ることが当業者によって理解されるであろう。「置換されていない」と明確に述べられていない限り、本明細書での化学的部分への言及は、置換されているバリアントを含むと理解される。例えば、「アリール」基または部分への言及は、置換されているおよび置換されていないバリアントの両方を暗黙に含む。

化合物

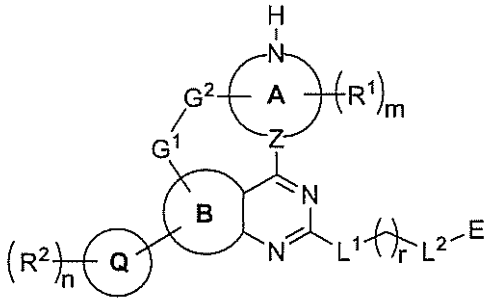
[００５４]一態様では、本開示は、式（Ｉ）または式（ＩＩ）：

【００７３】

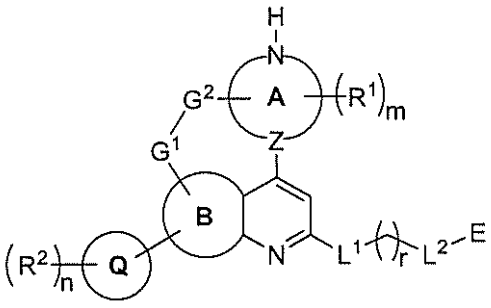
【化１１】



(I)



(II)



(II')

【００７４】

（式中、

Ｙは、ＯまたはＳであり、

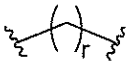
環Ａは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、

各Ｒ^{1}は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ＊、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｐ（Ｏ）ＯＲ＊ＯＲ＊＊、および－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｒ^{a}）$_{2}$－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、

アルキニルおよびヘテロアリールは、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＯＲ^{b}、または－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$から独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
各Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、
Ｒ＊は、水素、アルキル、アルキルアリールまたはアリールから選択されるか、
Ｒ＊＊は、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、または
Ｒ＊およびＲ＊＊は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
Ｚ^{1}は、－ＯＣ（Ｏ）－＃、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｏ－＃、または－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊）Ｎ（Ｒ^{a}）－＃であり、ここで＃末端はＺ^{2}に接続されており、
Ｚ^{2}は、水素、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}で任意選択で置換されているアルキルであるか、
Ｒ＊＊＊は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、または
Ｒ＊＊＊およびＺ^{2}は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
環Ｂは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、これらの各々は、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルおよびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、－ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、およびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Ｑは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、
各Ｒ^{2}は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよび－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Ｗは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、
各Ｒ^{3}は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｇ^{1}は、結合、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{c}）－、または－Ｃ（Ｒ^{d}）＝Ｃ（Ｒ^{d}）－であり、
Ｇ^{2}は、結合、－［Ｃ（Ｒ^{d}）$_{2}$］$_{u}$－、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｒ^{d}）$_{2}$－であり、
Ｒ^{c}は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロ

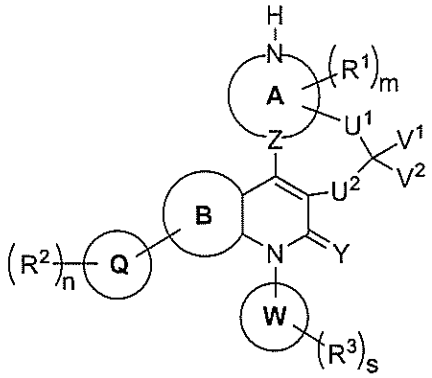
アルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、
各R^dは、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、およびヒドロキシアルキルからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されているか、または
２つのR^dは、それらが両方とも結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルキルで任意選択で置換されており、
Ｚは、Ｃ（R^e）またはＮであり、
R^eは、存在しないまたは水素であり、
L^1は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（R^a）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルから選択され、

【００７５】
【化１２】

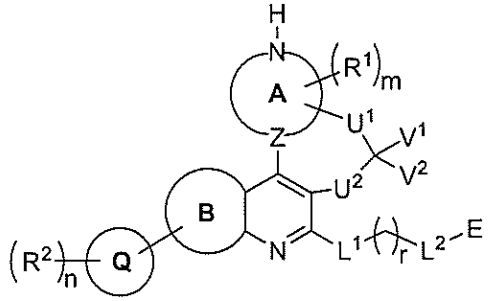


【００７６】
は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノまたはアミノで任意選択で置換されており、
L^2は、結合、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはヘテロアリールから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｅは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｎ（R^a）$_2$、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－ＣＯＯＨ、－CH_2ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－CH_2ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^a）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）$_2$、－ＯR^a、－（CH_2ＯR^a）（CH_2）$_p$ＯR^a、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－（CH_2）$_u$－ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、１つまたは複数のＲ’’で任意選択で置換されており、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）－アリールのアリール部分ならびに－（CH_2）$_u$－ヘテロシクリルおよび－CH_2ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分は、１つまたは複数のＲ’’’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’’は、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または－Ｎ（R^a）$_2$から選択され、
各Ｒ’’’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、－Ｔ－フェニル、－Ｔ－フェニルSO_2F、－Ｎ（R^a）$_2$、－SO_2F、－Ｃ（Ｏ）（アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（ハロアルキル）から選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、およびアルコキシは、アリール、ヘテロアリール、またはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｔは、結合、－Ｏ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）－であり、
ｍは０～６の整数であり、
ｎは０～５の整数であり、
ｒは０～４の整数であり、

ｓは０～５の整数であり、
ｐは０～２の整数であり、
ｕは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００７７】
[0055]別の態様では、本開示は、式（ＩＩＩ）または式（ＩＶ）：
【００７８】
【化１３】



(III)

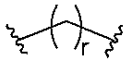


(IV)

【００７９】
（式中、
Ｙは、ＯまたはＳであり、
環Ａは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、
各Ｒ^{1}は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ＊、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｐ（Ｏ）ＯＲ＊ＯＲ＊＊、および－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｒ^{a}）$_{2}$－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびヘテロアリールは、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＯＲ^{b}、または－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$から独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
各Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、
Ｒ＊は、水素、アルキル、アルキルアリールまたはアリールから選択されるか、
Ｒ＊＊は、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、または
Ｒ＊およびＲ＊＊は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
Ｚ^{1}は、－ＯＣ（Ｏ）－＃、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｏ－＃、または－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊）Ｎ（Ｒ^{a}）－＃であり、ここで＃末端はＺ^{2}に接続されており、
Ｚ^{2}は、水素、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}で任意選択で置換されているアルキルであるか、
Ｒ＊＊＊は、独立に、水素、アルキル、アルケニルまたはアルキニルから選択されるか、
または

R^{***}およびZ^2は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し、
環Bは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、これらの各々は、１つまたは複数のR’で任意選択で置換されており、
各R’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルおよびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、$-OR^a$、$-N(R^a)_2$、およびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Qは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、
各R^2は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
環Wは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、
各R^3は、独立に、水素、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立にヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
U^1は、結合、$-(CH_2)_t-$、$-O(CH_2)_t-$、$-N(R^j)-$、$-C(O)-$または$-C(O)C(R^j)_2-$から選択され、
U^2は、$-O-$、$-S(O)_p-$、$-[C(R^j)_2]_t-$、$-C(R^j)=C(R^j)-$、$-N(R^j)-$、$-C(O)-$または$-C(O)C(R^j)_2-$から選択され、
R^jは、水素、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、$-N(R^a)_2$またはヘテロシクリルで任意選択で置換されており、
V^1およびV^2は、各々独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、またはハロアルキルから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されているか、または
V^1およびV^2は、それらが両方とも結合している炭素原子と一緒になって、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールは、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、およびヘテロシクリルまたは$-N(R^a)_2$で任意選択で置換されているアルキルから

なる群から独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｚは、Ｃ（Ｒｅ）またはＮであり、
Ｒｅは、存在しないまたは水素であり、
Ｌ１は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒａ）－、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルから選択され、
【００８０】
【化１４】



【００８１】
は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノまたはアミノで任意選択で置換されており、
Ｌ２は、結合、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはヘテロアリールから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｅは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｎ（Ｒａ）$_2$、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリル、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）$_2$、－ＯＲａ、－（ＣＨ$_2$ＯＲａ）（ＣＨ$_2$）$_p$ＯＲａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）－アリールおよび－（ＣＨ$_2$）$_u$－ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、１つまたは複数のＲ’’で任意選択で置換されており、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）－アリールのアリール部分ならびに－（ＣＨ$_2$）$_u$－ヘテロシクリルおよび－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分は、１つまたは複数のＲ’’’で任意選択で置換されており、
各Ｒ’’は、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または－Ｎ（Ｒａ）$_2$から選択され、
各Ｒ’’’は、独立に、オキソ、ヒドロキシル、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、－Ｔ－フェニル、－Ｔ－フェニルＳＯ$_2$Ｆ、－Ｎ（Ｒａ）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｆ、－Ｃ（Ｏ）（アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（ハロアルキル）から選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、およびアルコキシは、アリール、ヘテロアリール、またはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されており、
Ｔは、結合、－Ｏ－、または－ＮＨＣ（Ｏ）－であり、
ｍは０～６の整数であり、
ｎは０～５の整数であり、
ｒは０～４の整数であり、
ｓは０～５の整数であり、
ｐは０～２の整数であり、
ｔは０～３の整数であり、
ｕは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００８２】
[0056]一部の実施形態では、ＺはＣ（Ｒｅ）である。ある特定の実施形態では、Ｒｅは存在しない。ある特定の実施形態では、Ｒｅは水素である。
【００８３】
[0057]一部の実施形態では、ＺはＮである。
【００８４】
[0058]一部の実施形態では、環Ａはヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では

、環Ａは６～１２員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ａは６～１０員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ａは８～１０員のヘテロシクリルである。

【００８５】

[0059]一部の実施形態では、環Ａはヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ａは６～１２員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ａは６～１０員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ａは、８～１０員のヘテロアリールである。

【００８６】

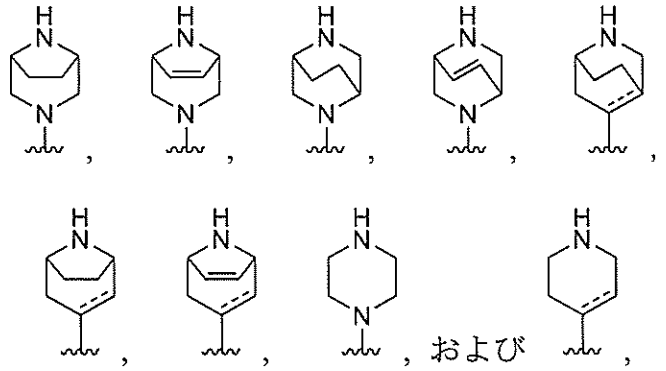
[0060]一部の実施形態では、環Ａは、Ｎ、ＳおよびＯからなる群から選択される少なくとも１つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含有する架橋ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ａは、Ｎ、ＳおよびＯからなる群から選択される少なくとも１つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含有する６～１２員の架橋ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ａは、Ｎ、ＳおよびＯからなる群から選択される少なくとも１つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含有する６～１０員の架橋ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ａは、Ｎ、ＳおよびＯからなる群から選択される少なくとも１つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含有する８～１０員の架橋ヘテロシクリルである。

【００８７】

[0061]ある特定の実施形態では、環Ａは、

【００８８】

【化１５】



【００８９】

（式中、

【００９０】

【化１６】

【００９１】

は、単結合または二重結合を表わす）

からなる群から選択される。

【００９２】

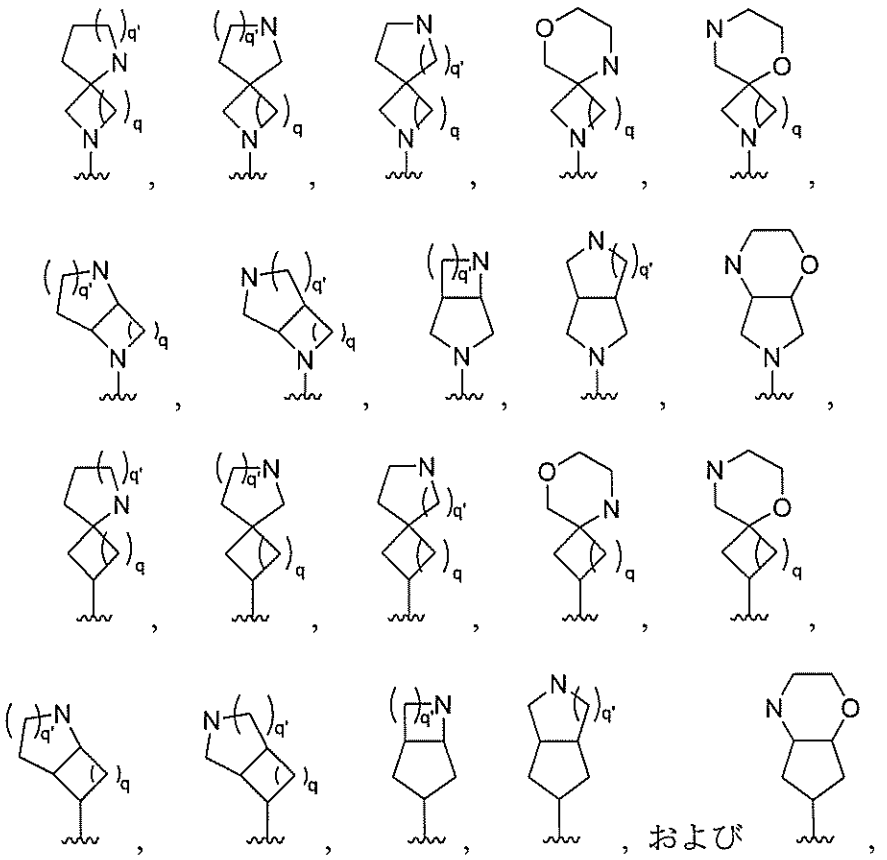
[0062]一部の実施形態では、環Ａは、Ｎ、ＳおよびＯからなる群から選択される少なくとも１つのさらなるヘテロ原子を任意選択で含有する、スピロまたは縮合環である。

【００９３】

[0063]ある特定の実施形態では、環Ａは、

【００９４】

【化１７】



【００９５】
（式中、ｑは１～４の整数であり、ｑ’は０～４の整数である）
からなる群から選択される。
【００９６】
[0064]一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されているシクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている$C_{5～12}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている$C_{5～10}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている$C_{5～8}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている$C_{5～7}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている$C_{5～6}$シクロアルキルである。
【００９７】
[0065]一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている５～１２員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている５～１０員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている５～８員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている５～７員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている５～６員のヘテロシクリルである。
【００９８】
[0066]ある特定の実施形態では、環Ｂは、オキソ、アルキル、アルキニル、ヘテロア

ルキル、またはシアノから独立に選択される１つまたは複数のＲ’で各々が任意選択で置換されている１，２，３，６－テトラヒドロピリジニルまたはピペリジニルである。

【００９９】

[0067]一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されているアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている$C_{5\sim12}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている$C_{5\sim10}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている$C_{5\sim8}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている$C_{5\sim7}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている$C_{5\sim6}$アリールである。

【０１００】

[0068]ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されているフェニルである。

【０１０１】

[0069]一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されているヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｂは１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている５～１２員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている５～１０員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている５～８員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている５～７員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で任意選択で置換されている５～６員のヘテロアリールである。

【０１０２】

[0070]ある特定の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ’で各々が任意選択で置換されているピリジニルまたはピリミジニルである。

【０１０３】

[0071]一部の実施形態では、環Ｑはシクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim12}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim10}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim8}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim7}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim6}$シクロアルキルである。

【０１０４】

[0072]一部の実施形態では、環Ｑはヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ｑは５～１２員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ｑは５～１０員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ｑは５～８員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ｑは５～７員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Ｑは５～６員のヘテロシクリルである。

【０１０５】

[0073]一部の実施形態では、環Ｑはアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim12}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim10}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim8}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim7}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim6}$アリールである。

【０１０６】

[0074]ある特定の実施形態では、環Ｑは、フェニルまたはナフタレニルである。

【０１０７】

[0075]一部の実施形態では、環Ｑはヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは５～１２員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは５～１０

員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは５～８員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは５～７員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは５～６員のヘテロアリールである。

【０１０８】

[0076]ある特定の実施形態では、環Ｑは、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、ベンゾトリアゾリル、チオフェニル、チエノピリジニル、イソキノリニル、インドリル、またはインダゾリルから選択される。

【０１０９】

[0077]一部の実施形態では、環Ｗは、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。

【０１１０】

[0078]ある特定の実施形態では、環Ｗ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。

【０１１１】

[0079]一部の実施形態では、環Ｗはヘテロシクリルである。

【０１１２】

[0080]ある特定の実施形態では、環Ｗは、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、ピペリジニル、またはピペラジニルである。

【０１１３】

[0081]一部の実施形態では、環Ｗはアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim12}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim10}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim8}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim7}$アリールである。ある特定の実施形態では、環Ｑは$C_{5\sim6}$アリールである。

【０１１４】

[0082]ある特定の実施形態では、環Ｗは、フェニルまたはナフタレニルである。

【０１１５】

[0083]一部の実施形態では、環Ｗはヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｗは５～１２員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｗは５～１０員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｗは５～８員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｗは５～７員のヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Ｗは５～６員のヘテロアリールである。

【０１１６】

[0084]ある特定の実施形態では、環Ｗは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、イソキノリン－１（２Ｈ）－オン基、イソインドリン－１－オン基、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（Ｈ）－オン基および１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン基からなる群から選択される。

【０１１７】

[0085]一部の実施形態では、G^1は結合である。

【０１１８】

[0086]一部の実施形態では、G^1は－Ｏ－である。

【０１１９】

[0087]一部の実施形態では、G^1は－Ｓ（Ｏ）$_p$－である。

【０１２０】

[0088]一部の実施形態では、G^1は－Ｎ（R^c）－である。ある特定の実施形態では、R^cは水素である。ある特定の実施形態では、R^cはアルキルである。ある特定の実施形態では、R^cは、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルキルである。ある特定の実施形態では、R^cはメチルである。

【０１２１】
[0089]一部の実施形態では、G^1は－Ｃ（Ｏ）－である。
【０１２２】
[0090]一部の実施形態では、G^1は－Ｃ（R^d）＝Ｃ（R^d）－である。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素またはアルキルである。ある特定の実施形態では、両方のR^dは水素である。ある特定の実施形態では、両方のR^dは、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルなどのアルキルである。ある特定の実施形態では、一方のR^dは水素であり、他方はアルキルである。ある特定の実施形態では、一方のR^dは水素であり、他方はメチルである。
【０１２３】
[0091]一部の実施形態では、G^2は結合である。
【０１２４】
[0092]一部の実施形態では、G^2は－［Ｃ（R^d）$_2$］$_u$－である。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素、ヒドロキシルまたはアルキルである。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルである。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素、ヒドロキシルまたはメチルである。
【０１２５】
[0093]一部の実施形態では、G^2は－Ｃ（Ｏ）－である。
【０１２６】
[0094]一部の実施形態では、G^2は－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^d）$_2$－である。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素またはアルキルである。ある特定の実施形態では、両方のR^dは水素である。ある特定の実施形態では、両方のR^dは、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルなどのアルキルである。ある特定の実施形態では、一方のR^dは水素であり、他方はアルキルである。ある特定の実施形態では、一方のR^dは水素であり、他方はメチルである。
【０１２７】
[0095]一部の実施形態では、G^1は－Ｏ－であり、G^2は－［Ｃ（R^d）$_2$］$_u$－であり、ここでｕは、１または２である。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素またはアルキルである。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルである。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素またはメチルである。
【０１２８】
[0096]一部の実施形態では、G^1は－Ｓ（Ｏ）$_p$－であり、G^2は－［Ｃ（R^d）$_2$］$_u$－であり、ここでｕは１である。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素またはアルキルである。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルである。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素またはメチルである。ある特定の実施形態では、両方のR^dは水素である。
【０１２９】
[0097]一部の実施形態では、G^1は－Ｎ（R^c）－であり、G^2は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（R^d）$_2$－または－［Ｃ（R^d）$_2$］$_u$－であり、ここでｕは、１または２である。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素またはアルキルである。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルキル、または$C_{1\sim3}$アルキルである。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素またはメチルである。
【０１３０】
[0098]一部の実施形態では、G^1は－Ｃ（R^d）＝Ｃ（R^d）－であり、G^2は、－Ｃ（Ｏ）－または－［Ｃ（R^d）$_2$］$_u$－であり、ここでｕは１である。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim5}$アルキ

ル、Ｃ１～４アルキル、またはＣ１～３アルキルである。ある特定の実施形態では、各Ｒ^{d}は、独立に、水素、ヒドロキシルまたはメチルである。

【０１３１】

[0099]一部の実施形態では、ｍは０である。

【０１３２】

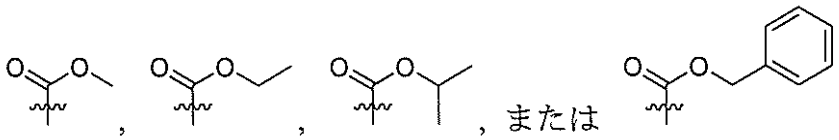
[00100]一部の実施形態では、ｍは１～３の整数であり、各Ｒ^{1}は、独立に、Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～５アルキル、Ｃ１～４アルキル、またはＣ１～３アルキルなどのアルキルである。

【０１３３】

[00101]一部の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ＊または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ＊であり、ここでＲ＊は、アルキルまたはアルキルアリールである。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は環Ａの－ＮＨ－の位置で置換されている。ある特定の実施形態では、Ｒ^{a}は、Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～５アルキル、Ｃ１～４アルキル、またはＣ１～３アルキルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{a}はベンジルである。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は

【０１３４】

【化１８】



【０１３５】

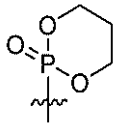
から選択される。

【０１３６】

[00102]一部の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は－Ｐ（Ｏ）ＯＲ＊ＯＲ＊＊である。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は、環Ａの－ＮＨ－の位置で置換されている。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は－Ｐ（Ｏ）ＯＲ＊ＯＲ＊＊であり、Ｒ＊およびＲ＊＊は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成する。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されている

【０１３７】

【化１９】

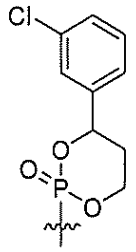


【０１３８】

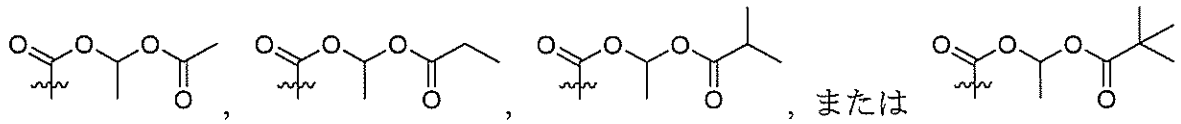
である。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は、

【０１３９】

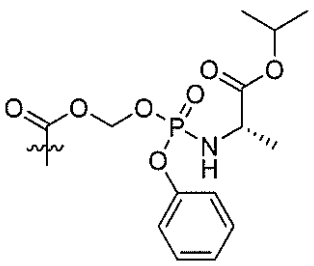
【化２０】



【０１４０】
である。
【０１４１】
[00103]一部の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｒ^{ａ}）$_{2}$－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}であり、Ｚ^{1}は－ＯＣ（Ｏ）－＃であり、Ｚ^{2}はアリールで任意選択で置換されているアルキルである。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は、環Ａの－ＮＨ－の位置で置換されている。ある特定の実施形態では、Ｚ^{2}は、アリール（例えばフェニル）で各々が任意選択で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～5}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、またはＣ$_{1～3}$アルキルである。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は、
【０１４２】
【化２１】



【０１４３】
である。
【０１４４】
[00104]一部の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｒ^{ａ}）$_{2}$－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}であり、Ｚ^{1}は－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｎ（Ｒ^{ａ}）－＃であり、Ｚ^{2}は－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ａ}で置換されているアルキルであり、Ｒ＊＊＊はアリールである。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は環Ａの－ＮＨ－の位置で置換されている。ある特定の実施形態では、Ｒ＊はフェニルである。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は、
【０１４５】
【化２２】



【０１４６】
である。
【０１４７】
[00105]一部の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｒ^{ａ}）$_{2}$－Ｚ^{1}

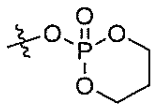
－Ｚ^{2}であり、Ｚ^{1}は－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｏ－＃であり、Ｚ^{2}は、水素、またはアリールで任意選択で置換されているアルキルであり、Ｒ＊＊＊は、水素、アルキルまたはアルキルアリールである。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は環Ａの－ＮＨ－の位置で置換されている。ある特定の実施形態では、Ｚ^{2}は、アリールで各々が任意選択で置換されているＣ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim5}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、またはＣ$_{1\sim3}$アルキルである。

【０１４８】

[00106]一部の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｒ^{a}）$_{2}$－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}であり、Ｚ^{1}は－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ＊＊＊）Ｏ－＃であり、Ｒ＊＊＊およびＺ^{2}は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成する。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は環Ａの－ＮＨ－の位置で置換されている。ある特定の実施形態では、－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}は、アリールまたはハロアリールで任意選択で置換されている

【０１４９】

【化２３】

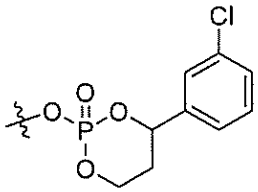


【０１５０】

である。ある特定の実施形態では、－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}は、

【０１５１】

【化２４】

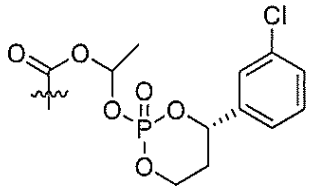


【０１５２】

である。ある特定の実施形態では、ｍは１であり、Ｒ^{1}は、

【０１５３】

【化２５】



【０１５４】

である。

【０１５５】

[00107]一部の実施形態では、ｎは１～４の整数であり、各Ｒ^{2}は、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルは、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、またはアルキルから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されている。

【０１５６】

[00108]ある特定の実施形態では、ｎは１～４の整数であり、各R^2は、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、$C_{1～3}$アルキル、$C_{2～4}$アルキニル、$C_{1～3}$ハロアルキル、または$C_{3～6}$シクロアルキルから選択される。

【０１５７】

[00109]一部の実施形態では、ｓは１～４の整数であり、各R^3は、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルは、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、またはアルキルから独立に選択される１つまたは複数の基で任意選択で置換されている。

【０１５８】

[00110]ある特定の実施形態では、ｓは１～４の整数であり、各R^3は、独立に、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、$C_{1～3}$アルキル、または$C_{3～6}$シクロアルキルから選択される。

【０１５９】

[00111]一部の実施形態では、L^1は結合である。

【０１６０】

[00112]一部の実施形態では、L^1は－Ｏ－である。

【０１６１】

[00113]一部の実施形態では、L^1は－Ｓ－である。

【０１６２】

[00114]一部の実施形態では、L^1は－Ｎ（R^a）－である。ある特定の実施形態では、R^aは水素である。ある特定の実施形態では、R^aは、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～5}$アルキル、$C_{1～4}$アルキル、または$C_{1～3}$アルキルなどのアルキルである。

【０１６３】

[00115]一部の実施形態では、L^1はアルケニルである。ある特定の実施形態では、L^1はエテニルである。

【０１６４】

[00116]一部の実施形態では、L^1はアルキニルである。ある特定の実施形態では、L^1はエチニルである。

【０１６５】

[00117]一部の実施形態では、L^1はシクロアルキルである。ある特定の実施形態では、L^1はシクロプロピルである。

【０１６６】

[00118]一部の実施形態では、L^2は結合である。

【０１６７】

[00119]一部の実施形態では、L^2は、ハロゲンまたはアルキルのうちの１つまたは複数で各々が任意選択で置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールである。

【０１６８】

[00120]ある特定の実施形態では、L^2は、ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジニル、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピリジニルから選択される。

【０１６９】

[00121]一部の実施形態では、Ｅは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアルキル、または－CH_2OＣ（Ｏ）－ヘテロシクリルから選択される。

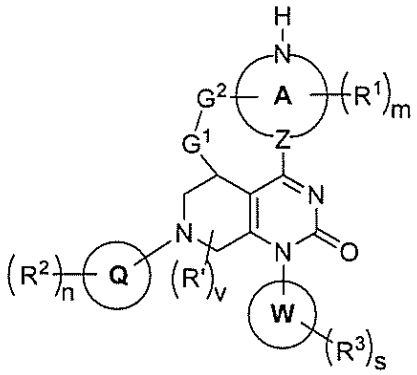
【０１７０】

[00122]一部の実施形態では、L^1は、－Ｏ－または－Ｎ（R^a）－であり、L^2は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである。

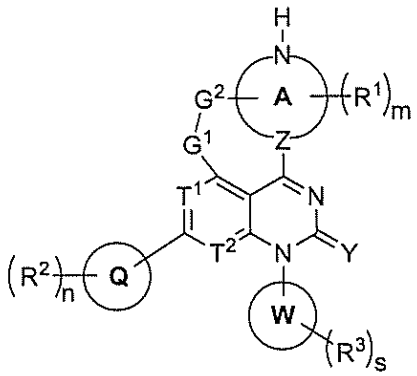
【０１７１】

[00123]一部の実施形態では、L^1は、結合またはアルキニルであり、L^2はヘテロシクリルである。

【０１７２】
[00124]一部の実施形態では、Ｅは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、または－ＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリルから選択される。
【０１７３】
[00125]さらなる態様では、本開示は、式（Ｉａ）または式（Ｉｂ）：
【０１７４】
【化２６】



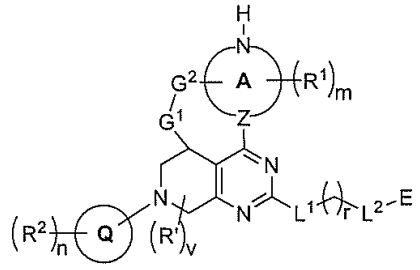
(Ia)



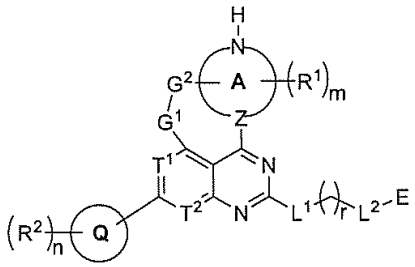
(Ib)

【０１７５】
（式中、
Ｔ^{1}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ^{2}は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１７６】
[00126]さらなる態様では、本開示は、
【０１７７】

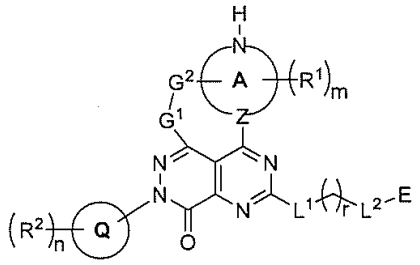
【化２７】



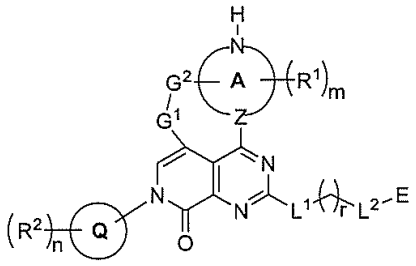
(IIa)



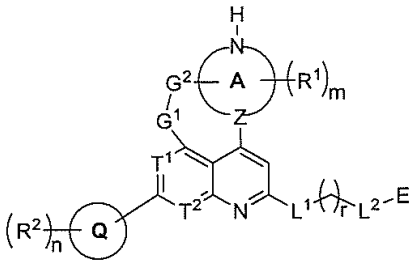
(IIb)



(IIc),



(IId), および

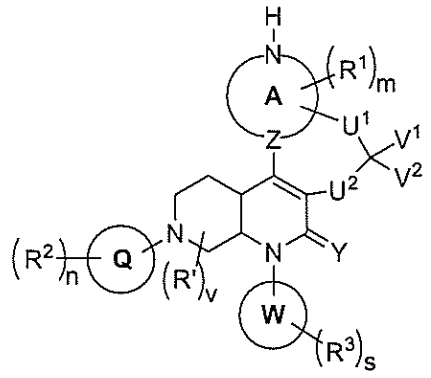


(II’a),

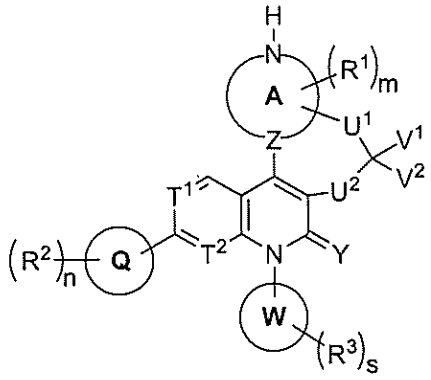
【０１７８】
（式中、
Ｔ１は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ２は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
からなる群から選択される式を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１７９】
[００１２７]一部の実施形態では、Ｔ２はＣ（Ｒ’）であり、ここでＲ’は、水素、ヒドロ

キシルまたはハロゲンである。
【０１８０】
[00128]一部の実施形態では、G^1は－Ｏ－である。
【０１８１】
[00129]一部の実施形態では、G^2は－［Ｃ（R^d）$_2$］$_u$－である。
【０１８２】
[00130]一部の実施形態では、G^1は－Ｏ－であり、G^2は－［Ｃ（R^d）$_2$］$_u$－であり、ここでｕは、１または２である。ある特定の実施形態では、各R^dは、独立に、水素またはアルキルである。ある特定の実施形態では、各R^dは水素である。
【０１８３】
[00131]一部の実施形態では、L^1は－Ｏ－である。
【０１８４】
[00132]一部の実施形態では、T^1は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり；T^2はＣ（Ｒ’）であり、ここでＲ’は、水素、ヒドロキシルまたはハロゲンであり；G^1は－Ｏ－であり；G^2は－［Ｃ（R^d）$_2$］$_u$－であり、ここでｕは、１または２であり；L^1は－Ｏ－である。
【０１８５】
[00133]さらなる態様では、本開示は、式（ＩＩＩａ）または式（ＩＩＩｂ）：
【０１８６】
【化２８】



(IIIa)



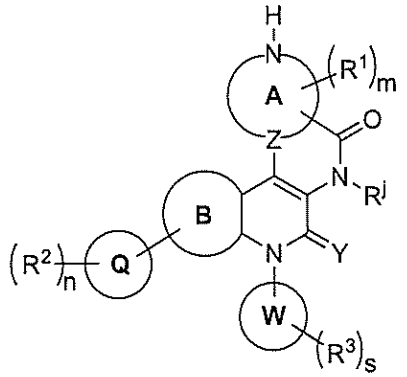
(IIIb)

【０１８７】
（式中、
T^1は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
T^2は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１８８】

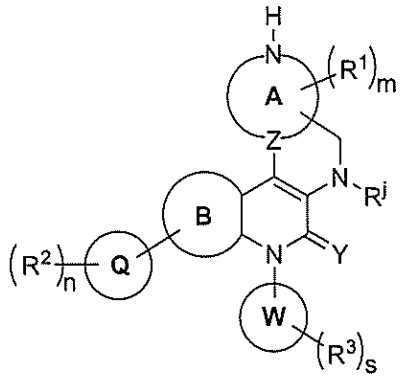
［００１３４］さらなる態様では、本開示は、式（ＩＩＩｃ）、（ＩＩＩｄ）または式（ＩＩＩｅ）：

【０１８９】

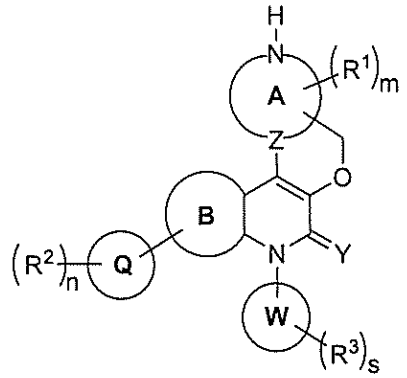
【化２９】



(IIIc)



(IIId)



(IIIe)

【０１９０】

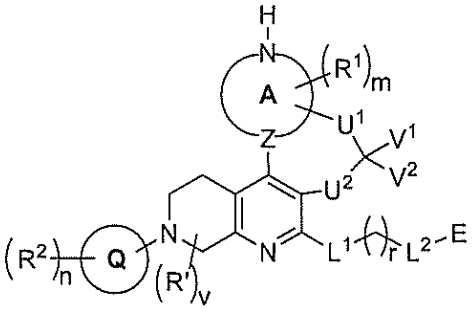
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１９１】

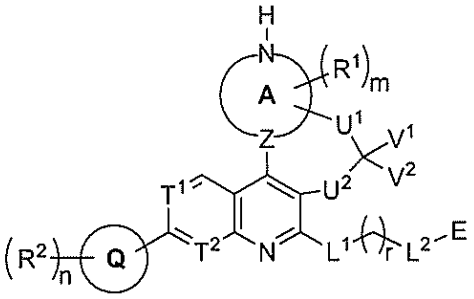
［００１３５］さらなる態様では、本開示は、式（ＩＶａ）または式（ＩＶｂ）：

【０１９２】

【化３０】



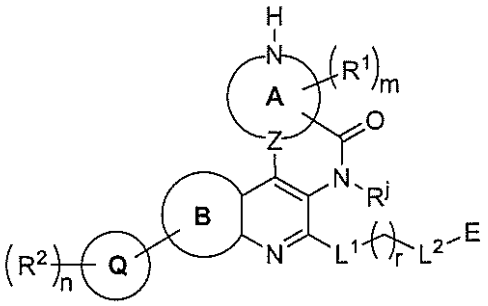
(IVa)



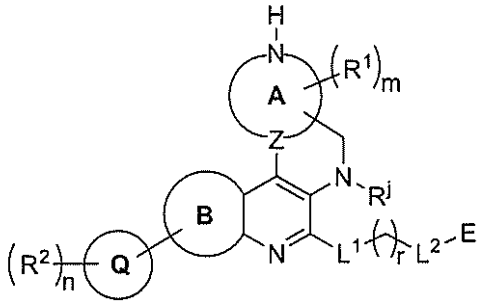
(IVb)

【０１９３】
（式中、
Ｔ[1]は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
Ｔ[2]は、ＮまたはＣ（Ｒ’）であり、
ｖは０～４の整数である）
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１９４】
[00136]さらなる態様では、本開示は、式（ＩＶｃ）、（ＩＶｄ）または式（ＩＶｅ）：
【０１９５】

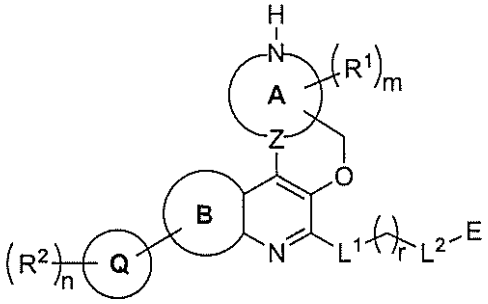
【化３１】



(IVc)



(IVd)



(IVe)

【０１９６】

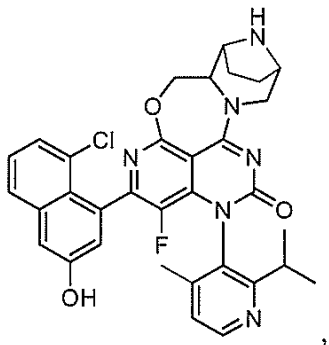
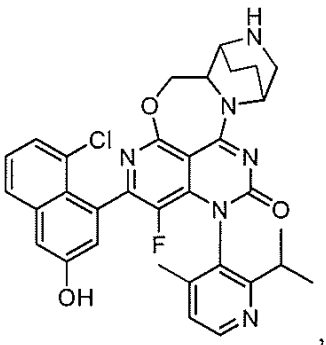
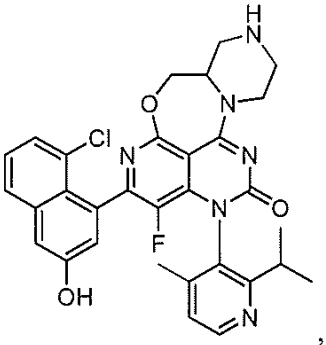
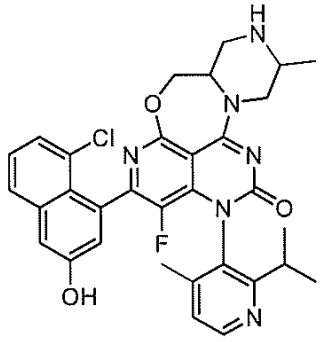
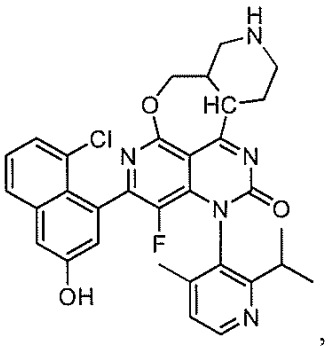
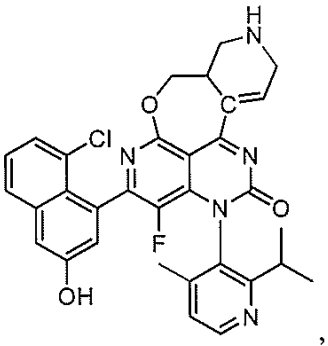
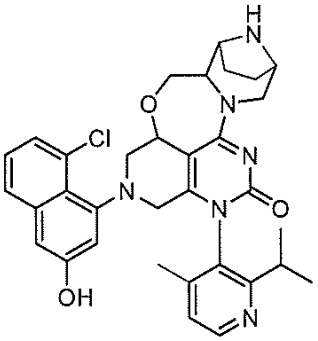
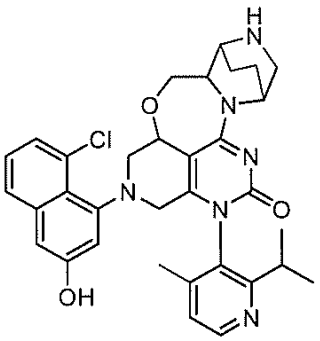
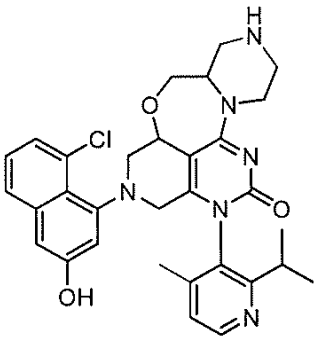
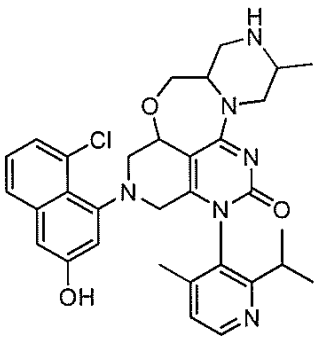
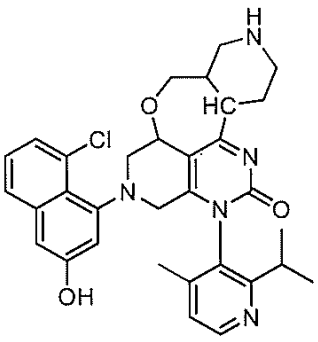
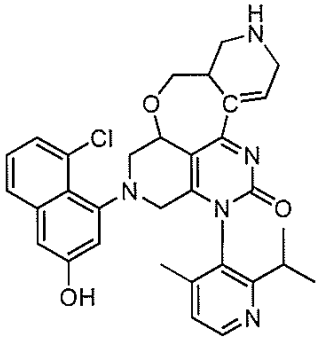
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１９７】

[００１３７]一部の実施形態では、本開示は、

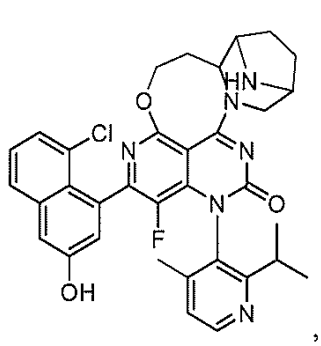
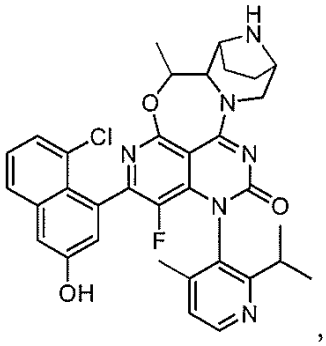
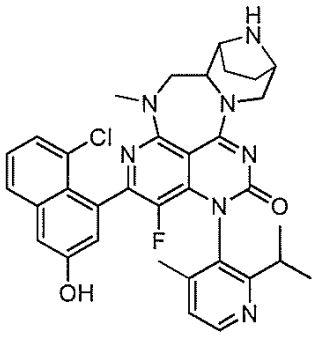
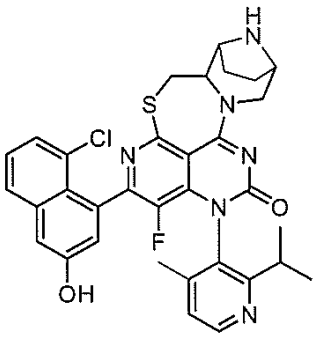
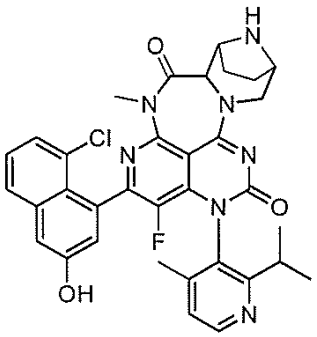
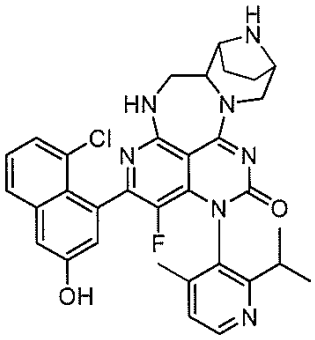
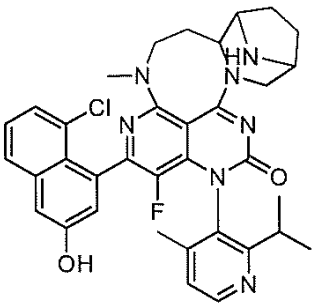
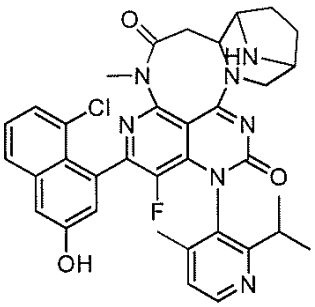
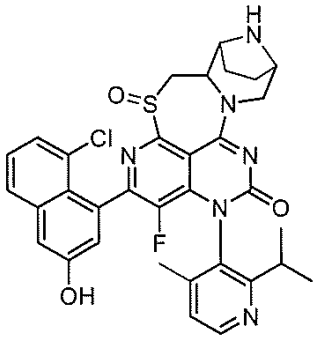
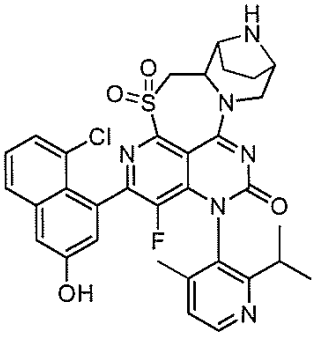
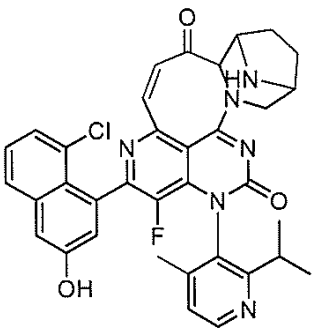
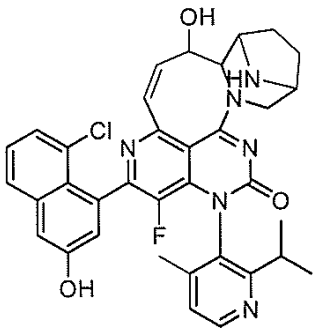
【０１９８】

【化３２－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

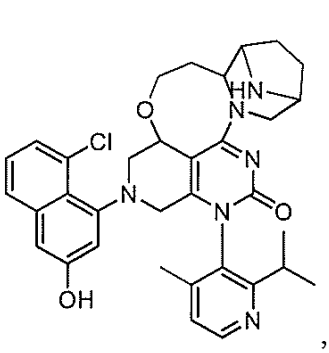
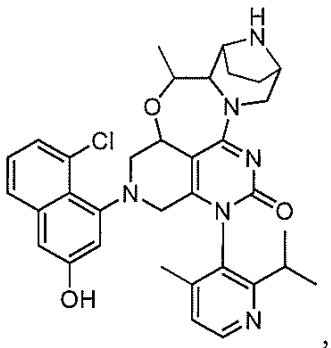
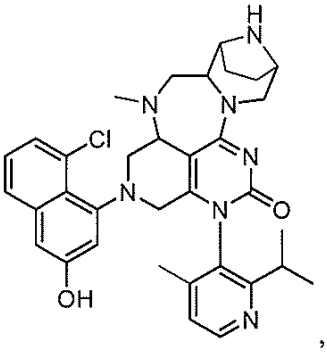
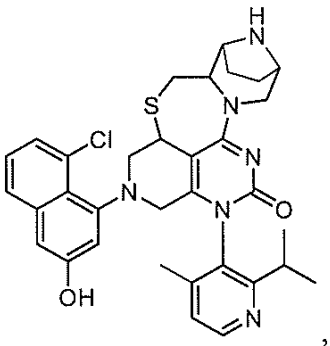
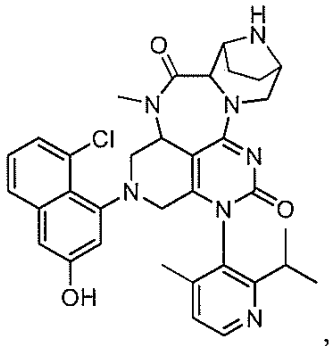
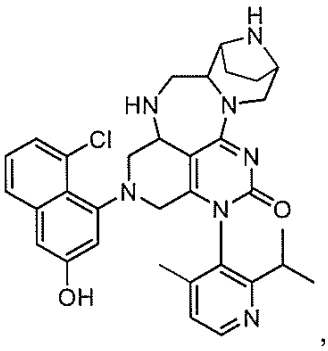
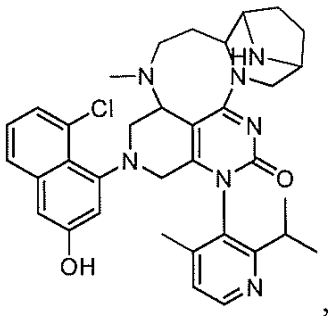
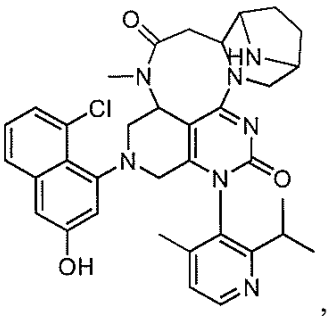
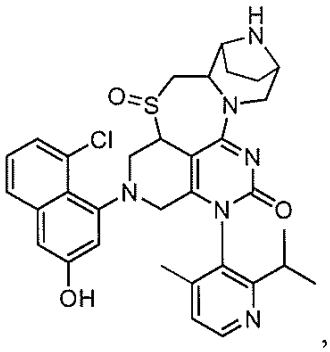
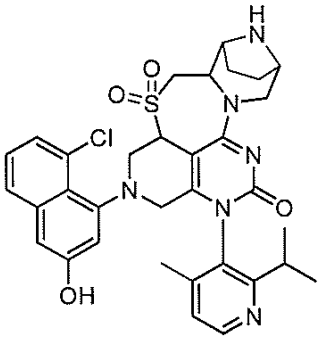
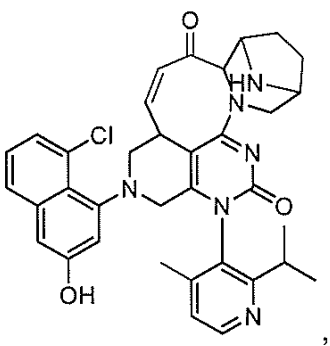
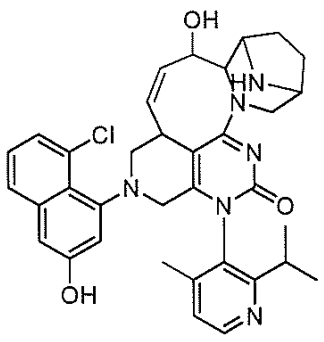
【０１９９】

【化３２－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

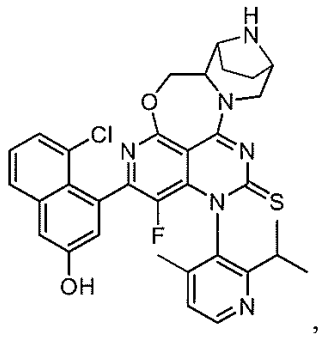
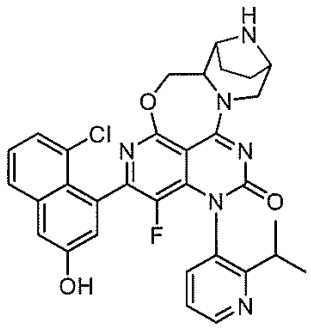
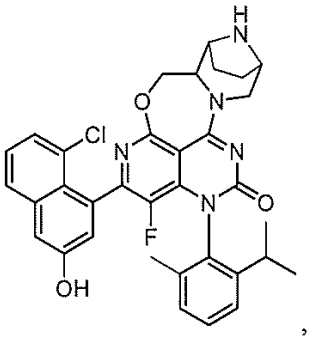
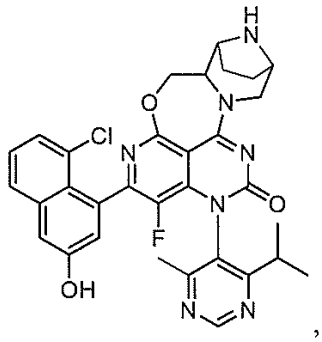
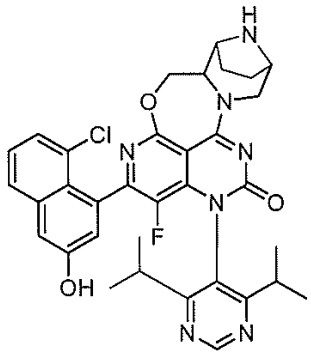
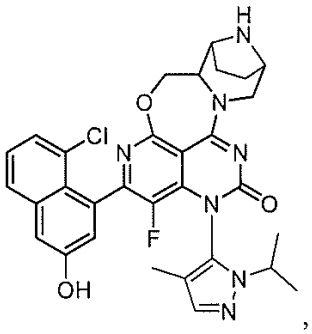
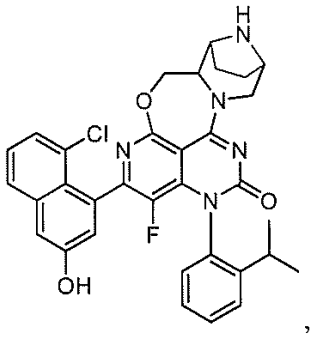
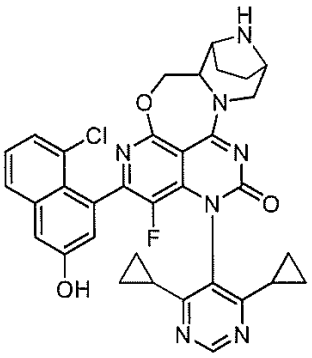
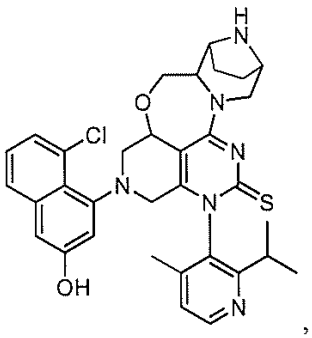
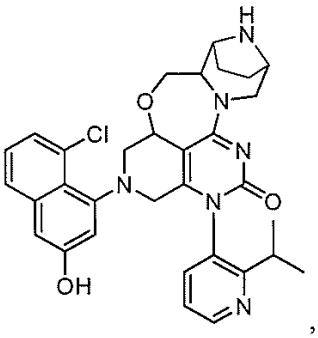
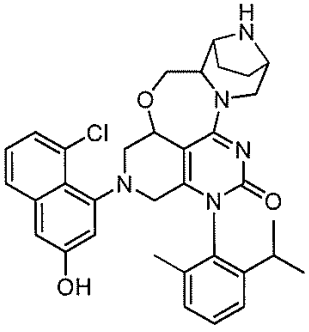
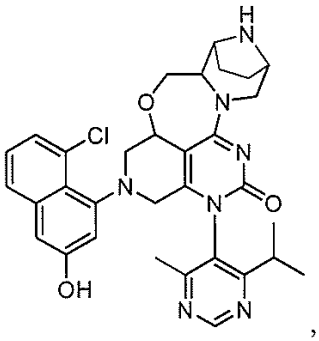
【０２００】

【化３２－３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

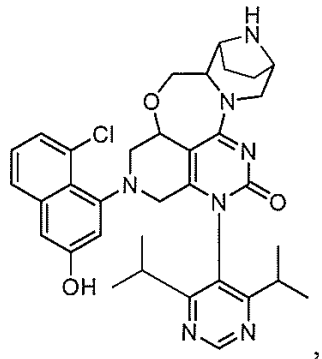
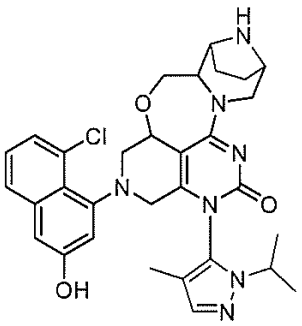
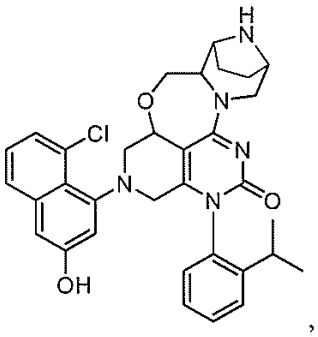
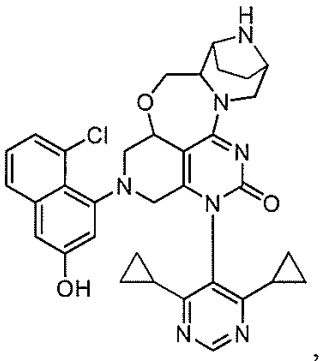
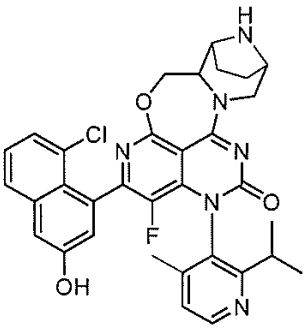
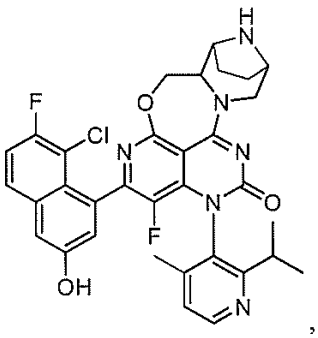
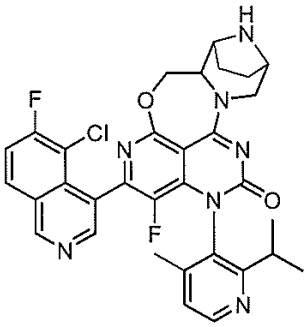
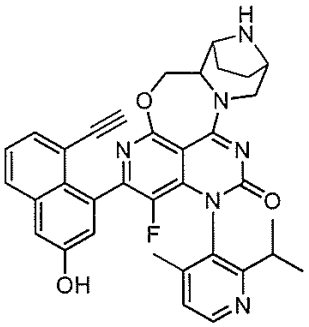
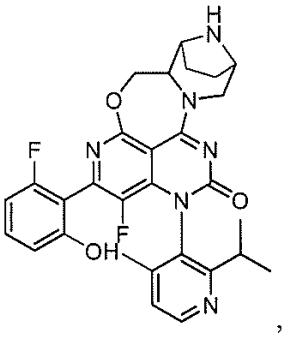
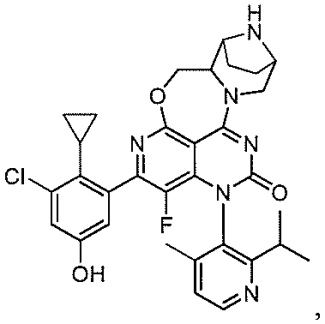
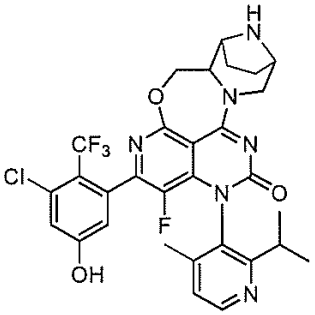
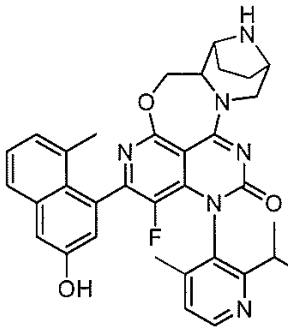
【０２０１】

【化３２－４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

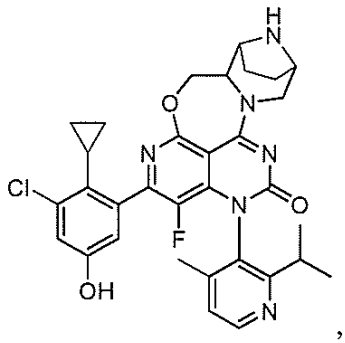
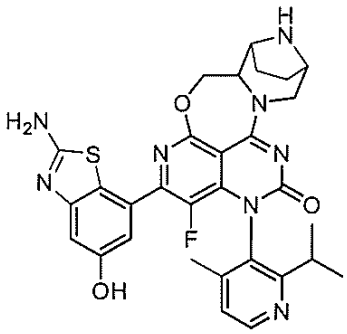
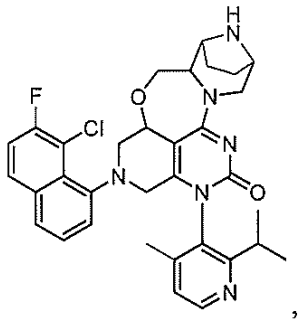
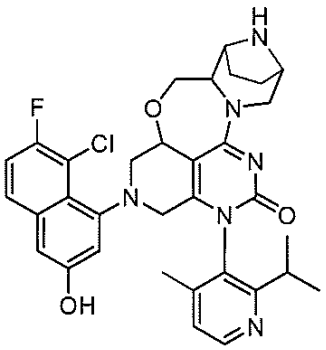
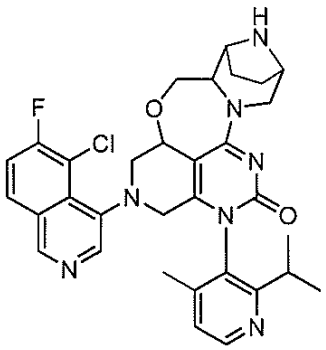
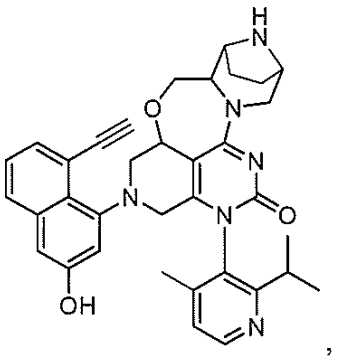
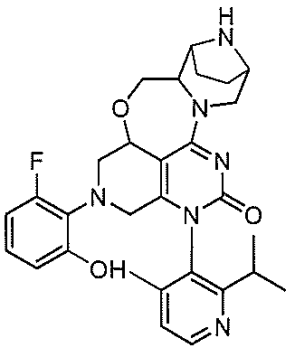
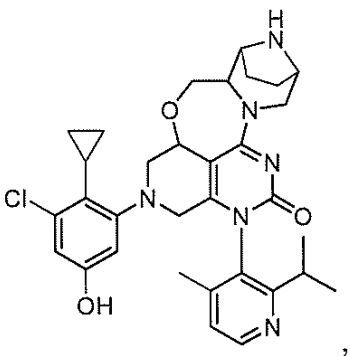
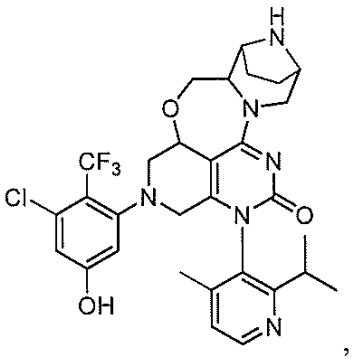
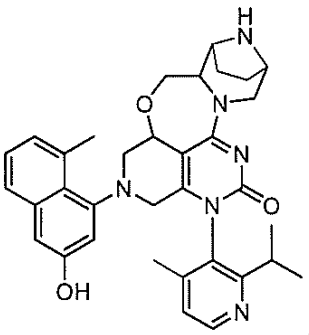
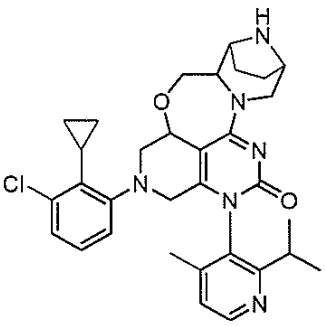
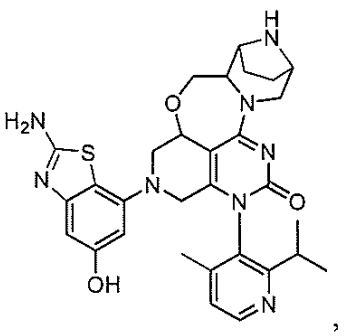
【０２０２】

【化３２－５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

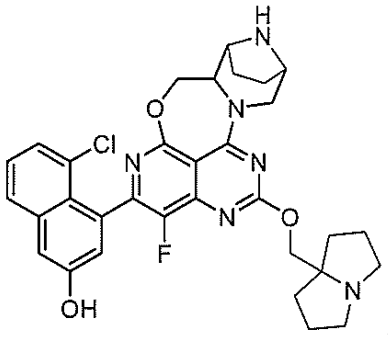
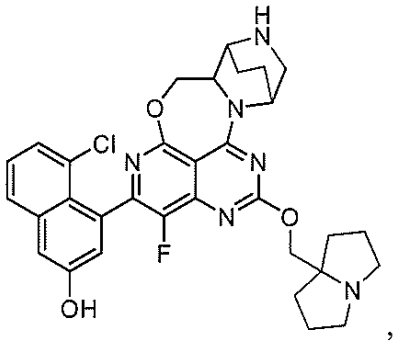
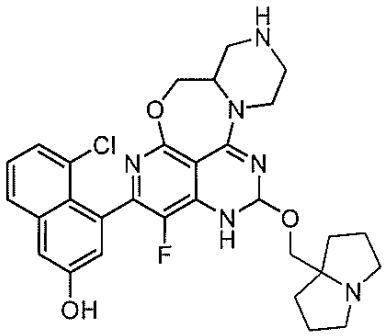
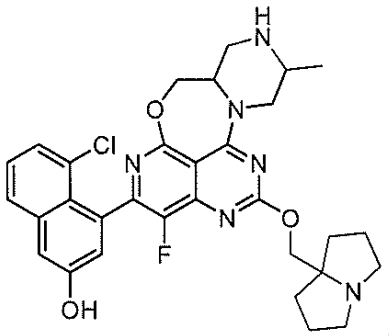
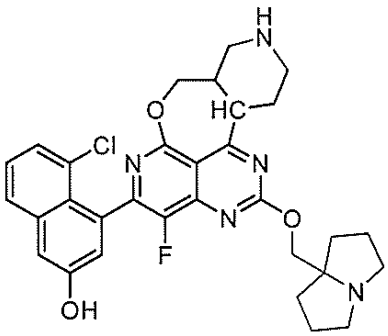
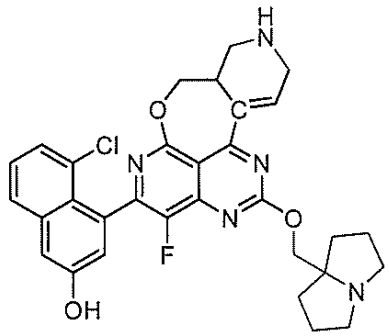
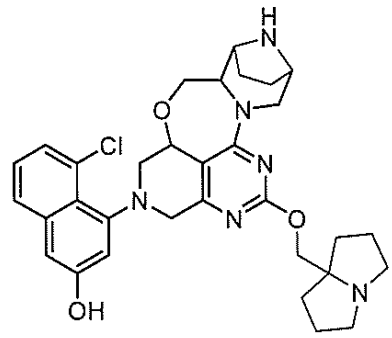
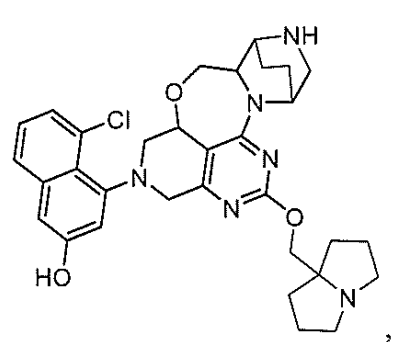
【０２０３】

【化３２－６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

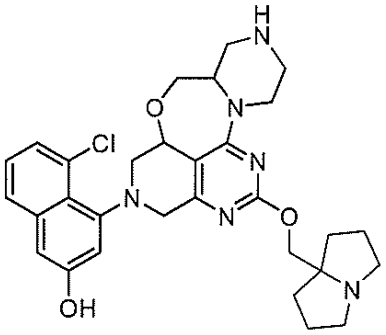
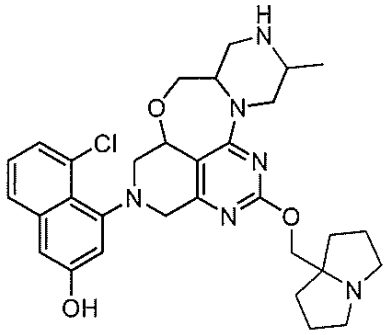
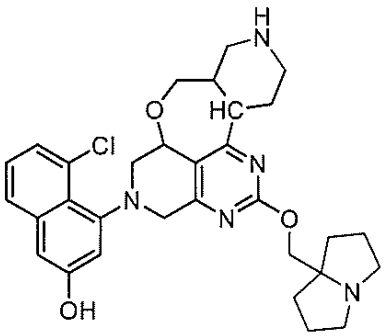
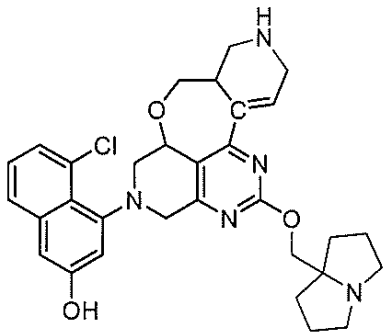
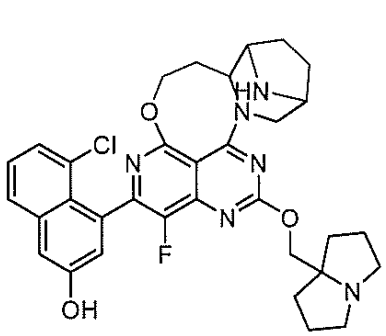
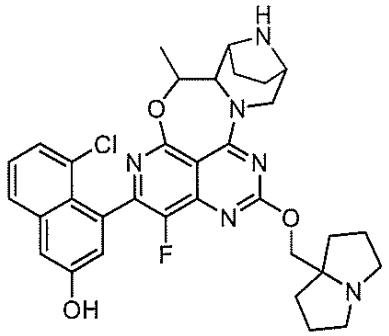
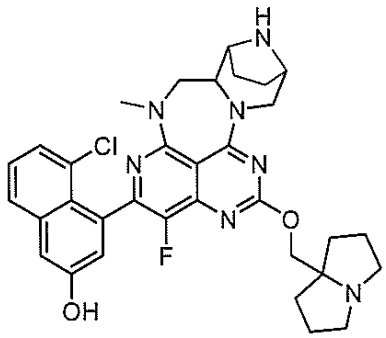
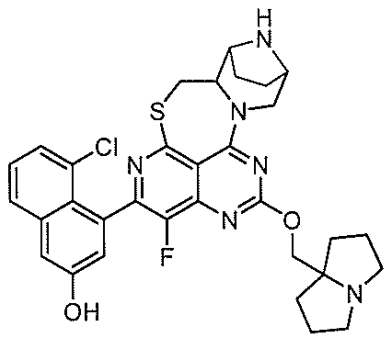
【０２０４】

【化３２－７】


,

,

,

,

,

,

,

,

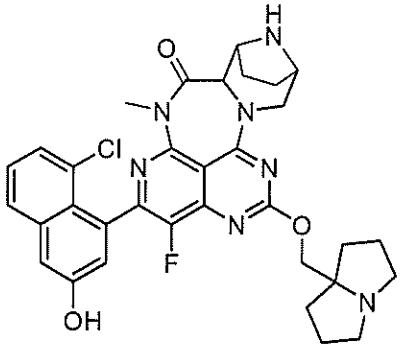
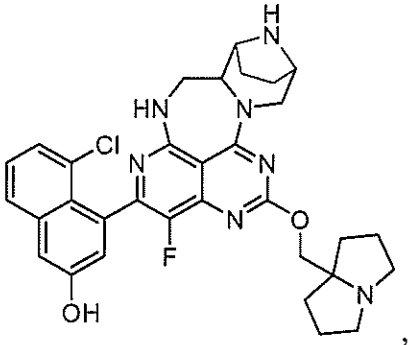
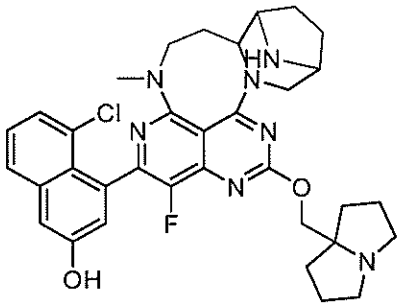
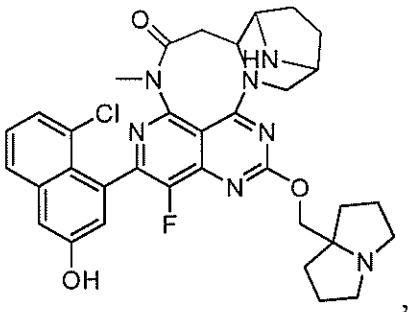
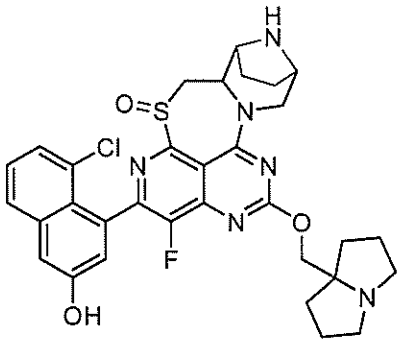
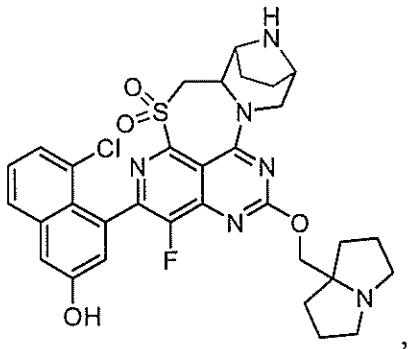
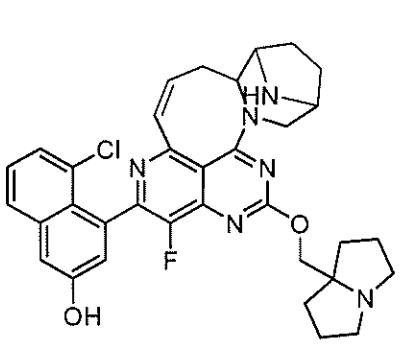
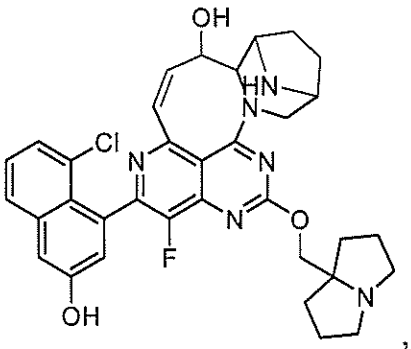
【０２０５】

【化３２－８】


,

,

,

,

,

,

,

,

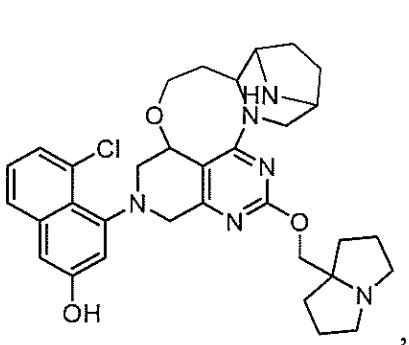
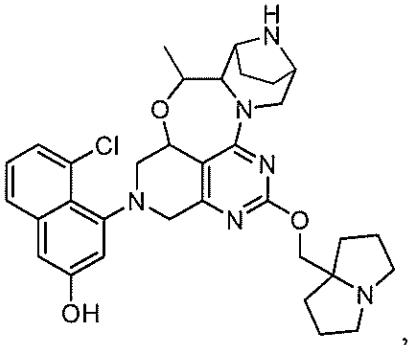
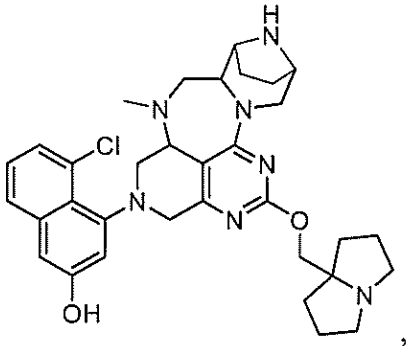
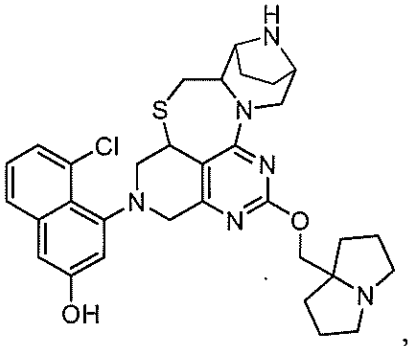
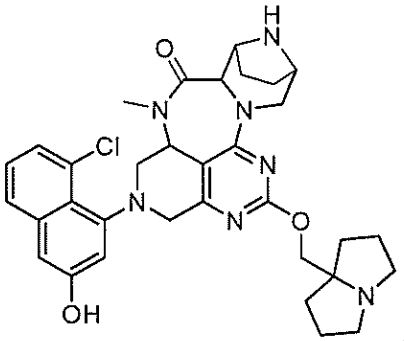
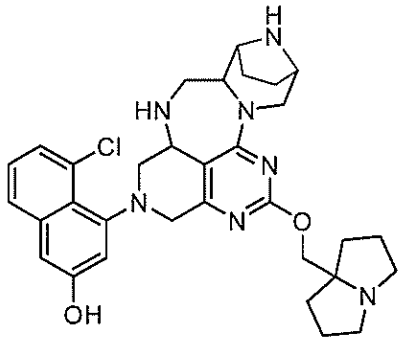
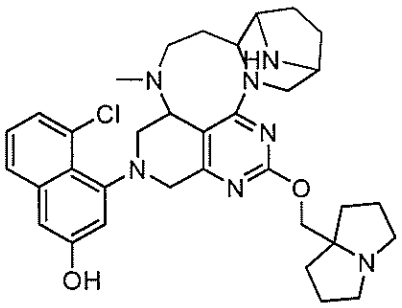
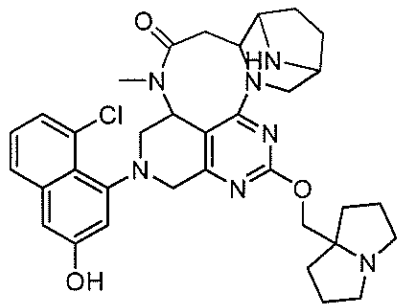
【０２０６】

【化３２－９】


,

,

,

,

,

,

,

,

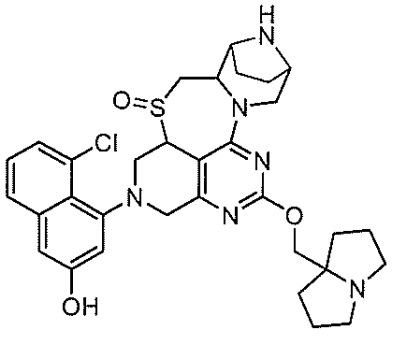
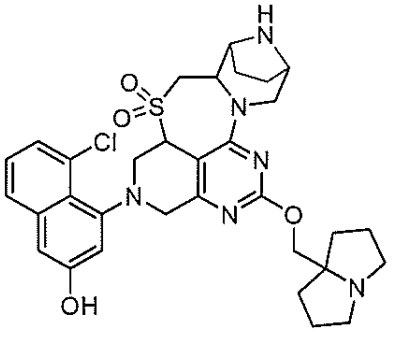
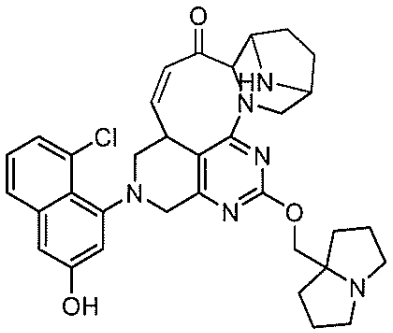
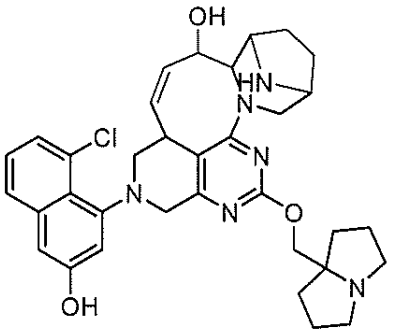
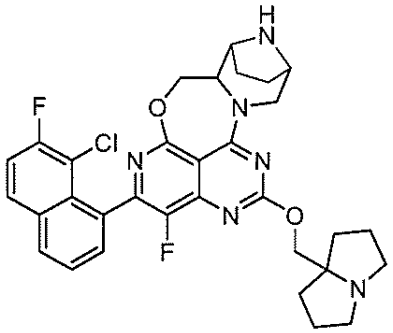
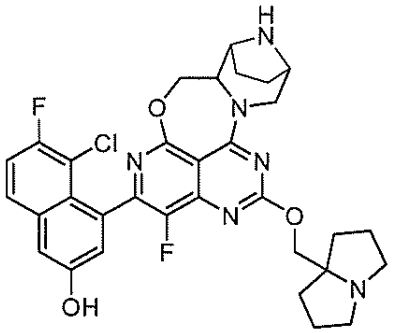
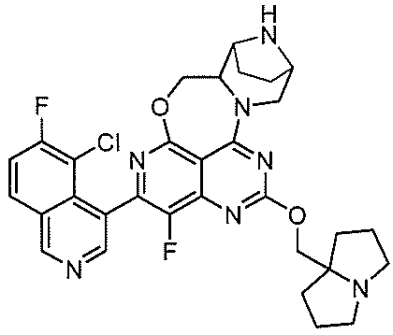
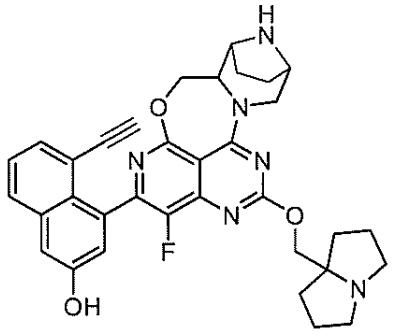
【０２０７】

【化３２－１０】


,

,

,

,

,

,

,

,

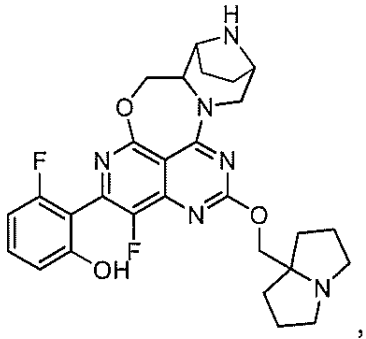
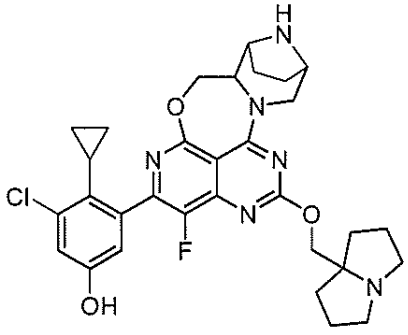
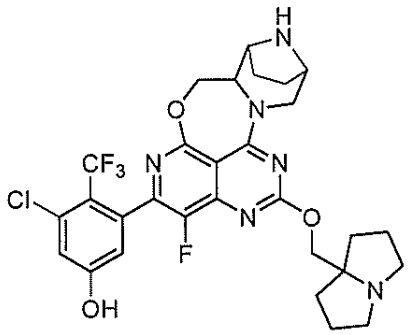
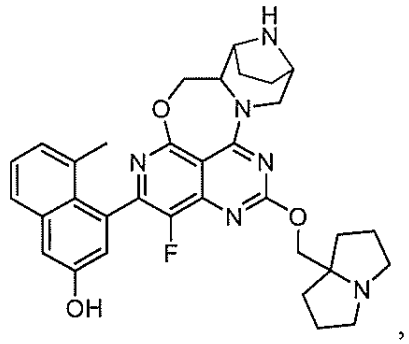
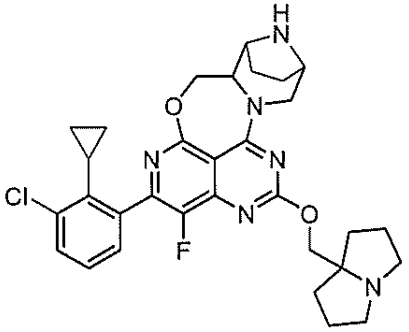
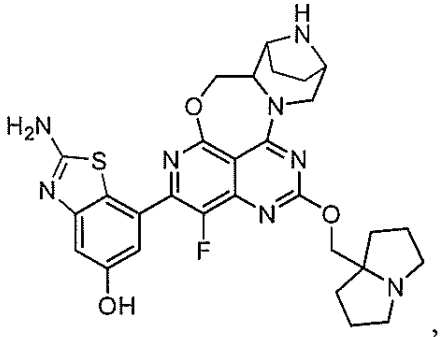
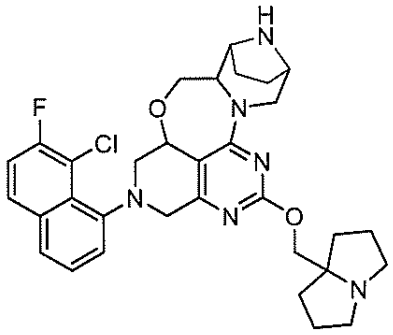
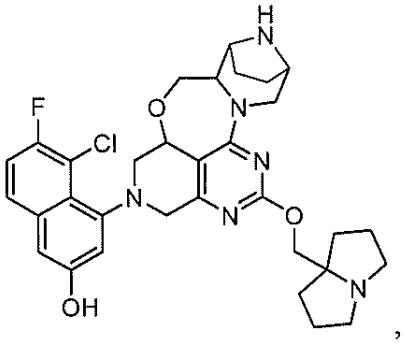
【０２０８】

【化３２－１１】


,

,

,

,

,

,

,

,

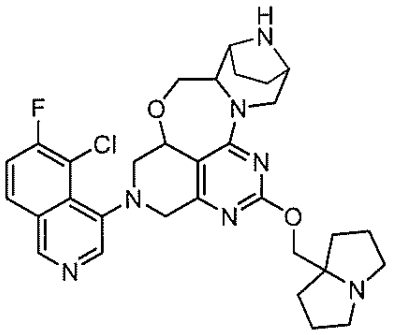
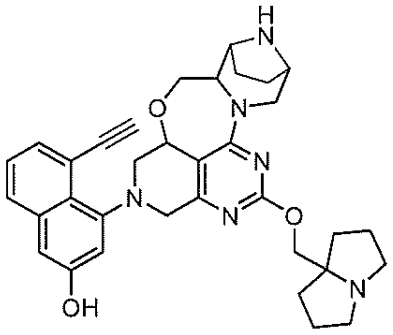
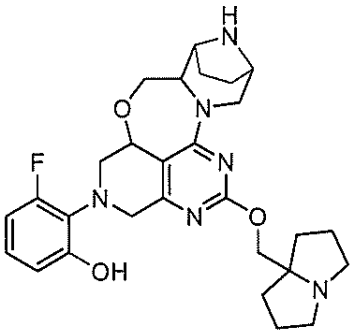
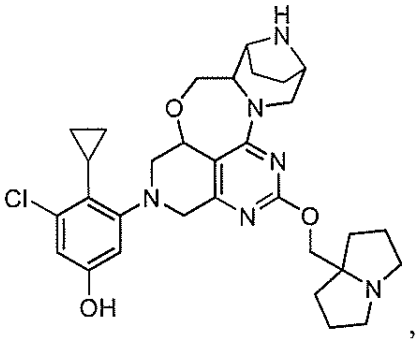
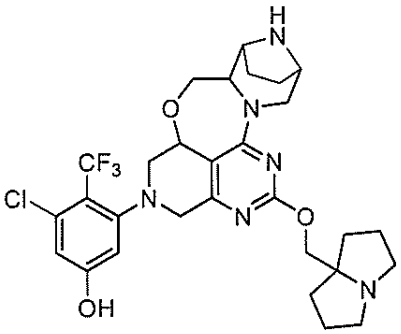
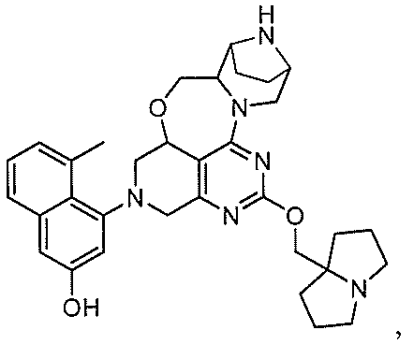
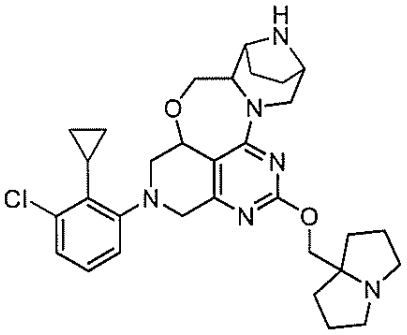
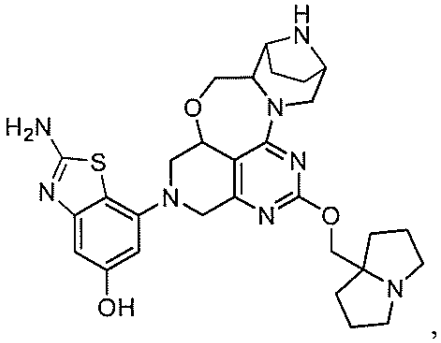
【０２０９】

【化３２－１２】


,

,

,

,

,

,

,

,

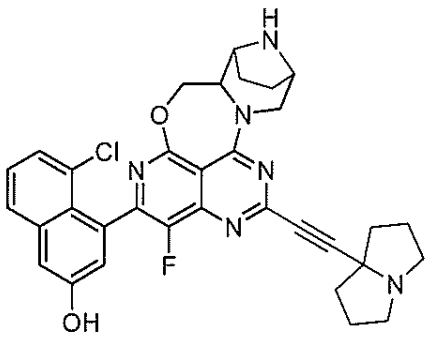
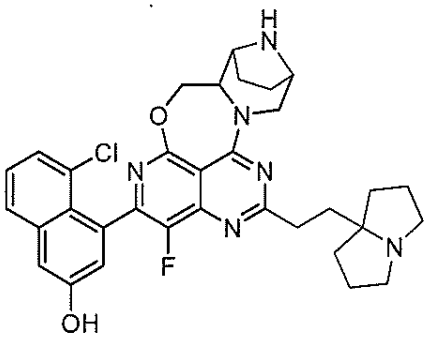
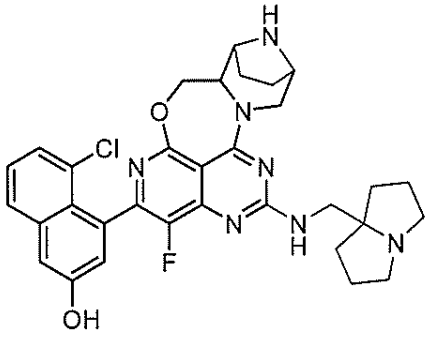
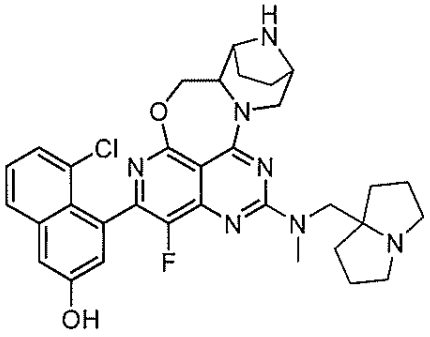
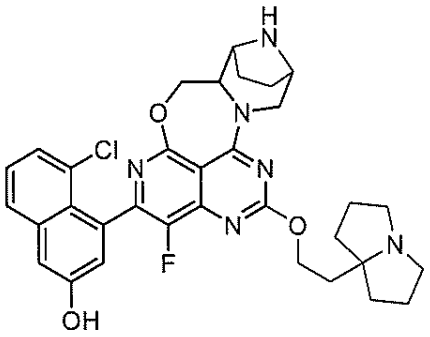
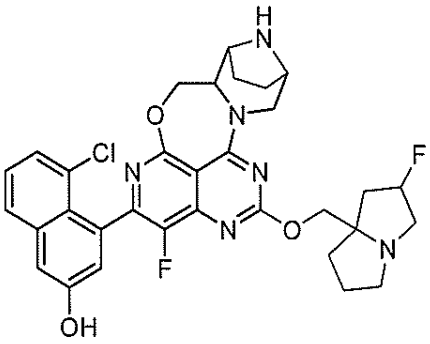
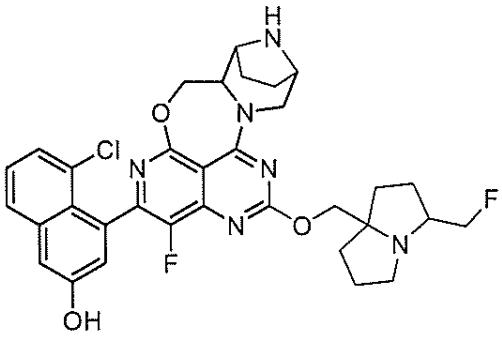
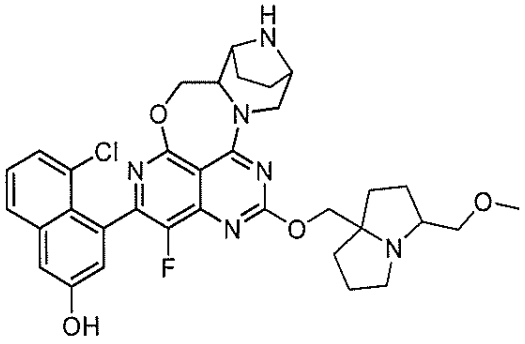
【０２１０】

【化３２－１３】


,

,

,

,

,

,

,

,

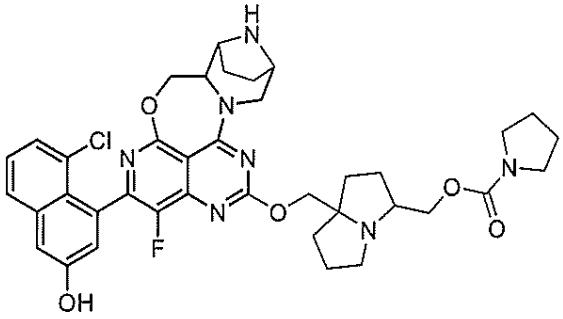
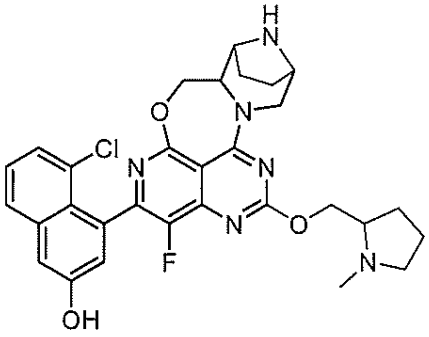
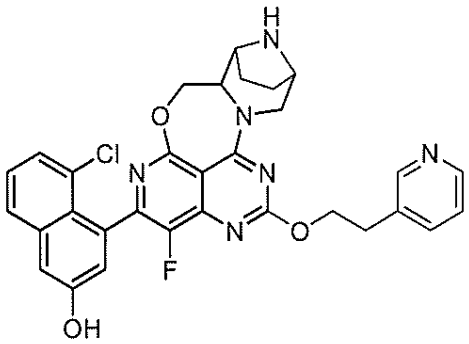
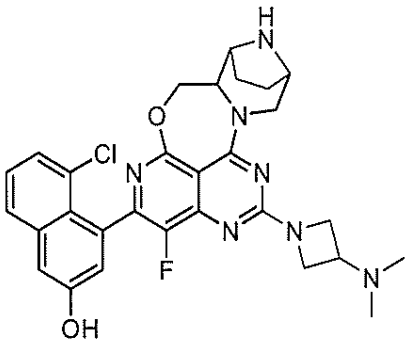
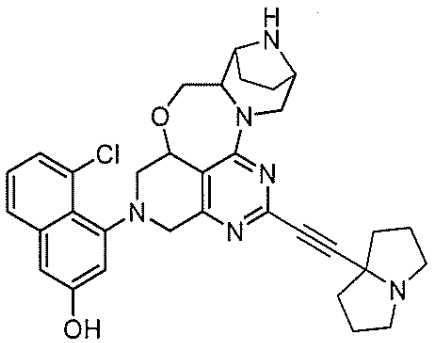
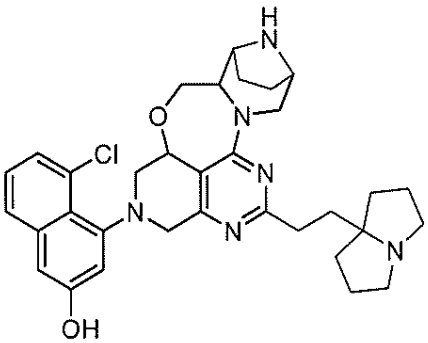
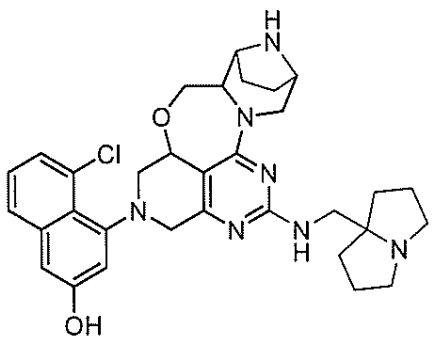
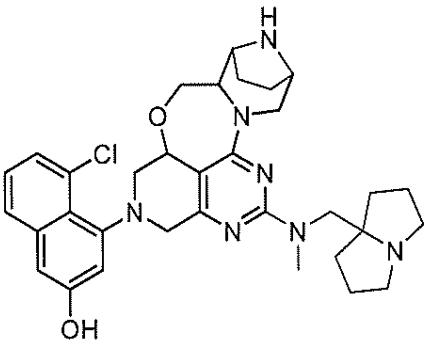
【０２１１】

【化３２－１４】


,

,

,

,

,

,

,

,

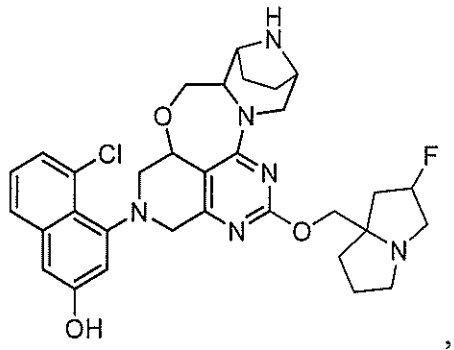
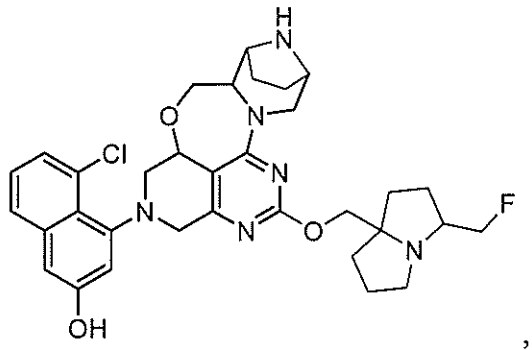
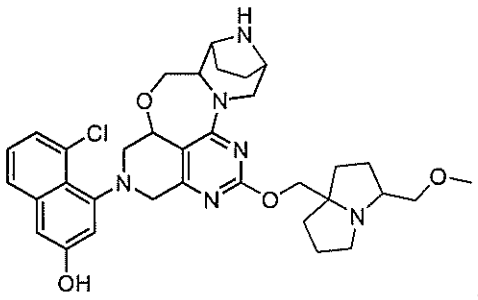
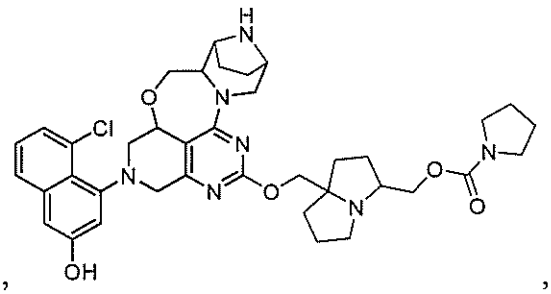
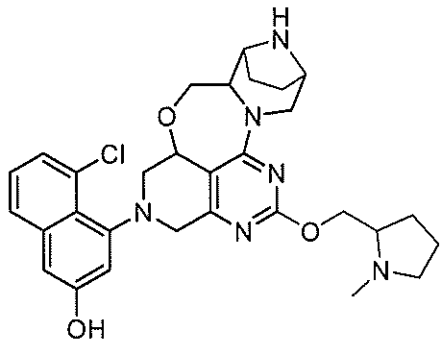
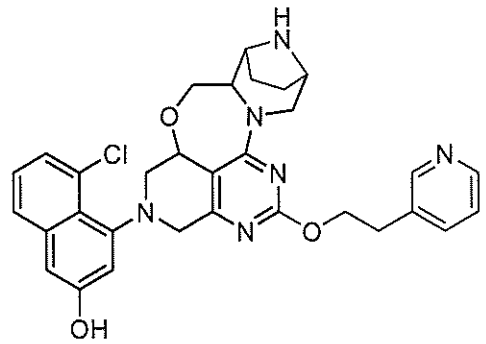
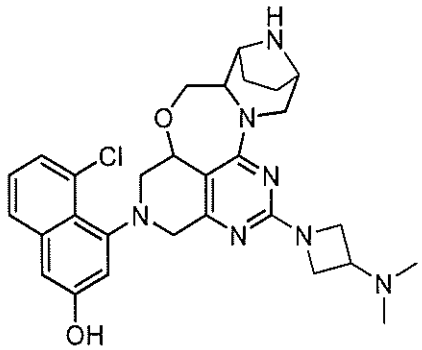
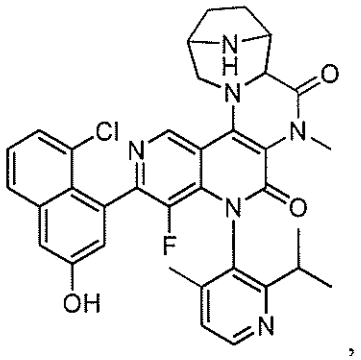
【０２１２】

【化３２－１５】


,

,

,

,

,

,

,

,

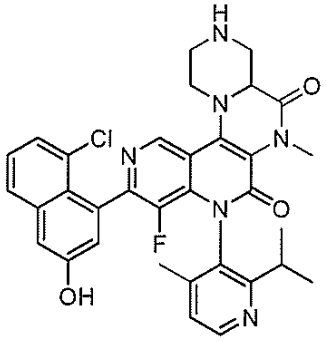
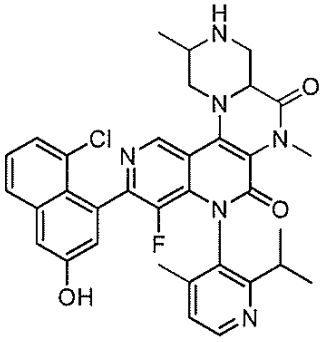
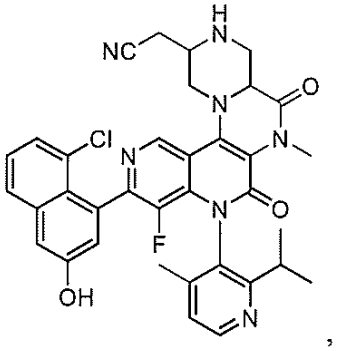
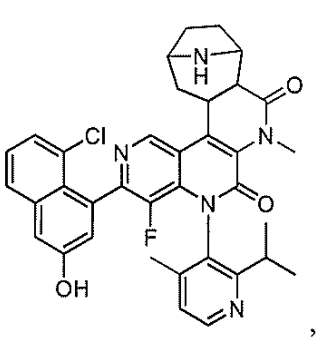
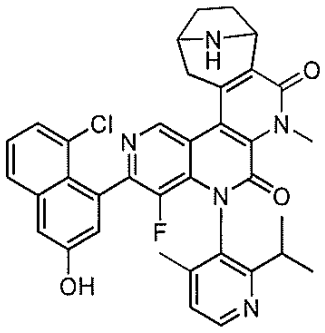
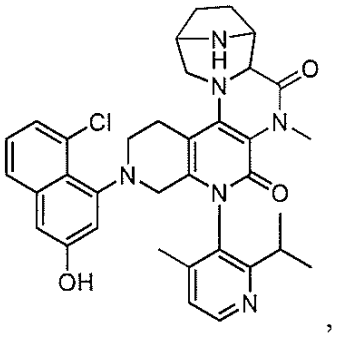
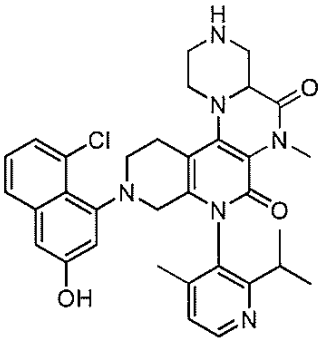
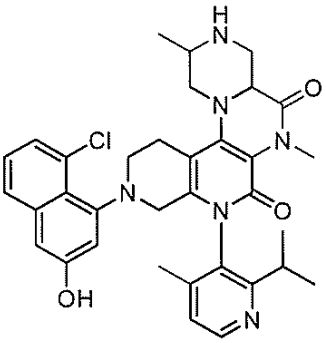
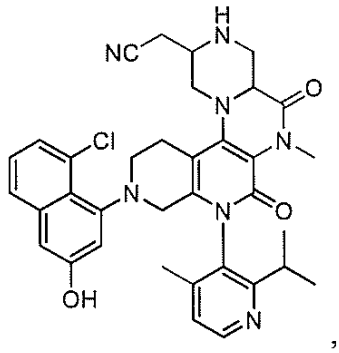
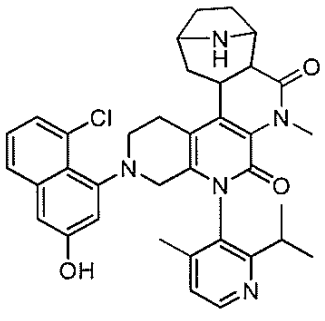
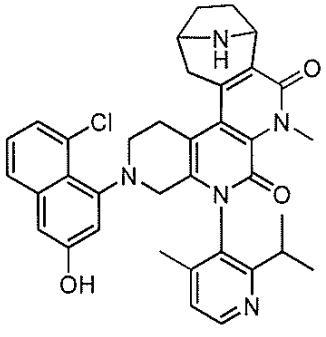
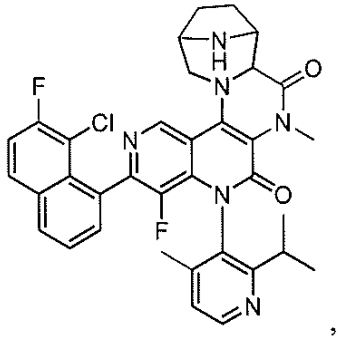
【０２１３】

【化３２－１６】


,

,

,

,

,

,

,

,

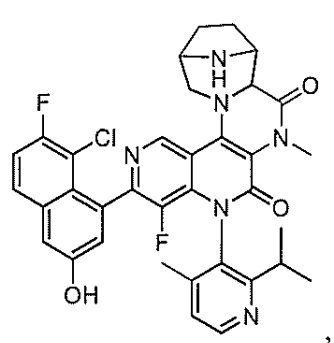
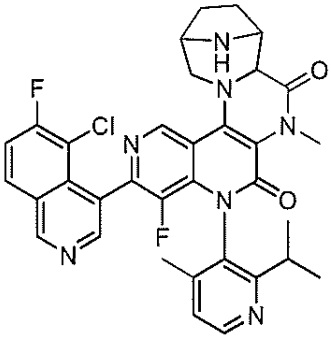
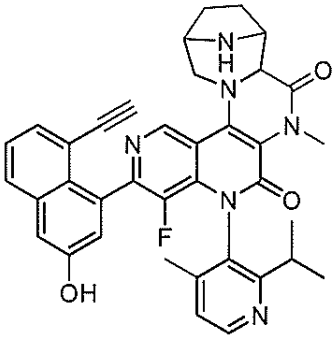
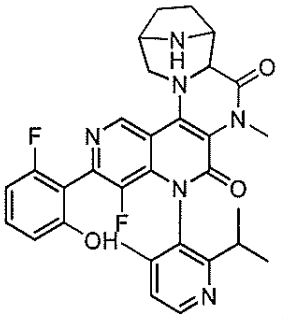
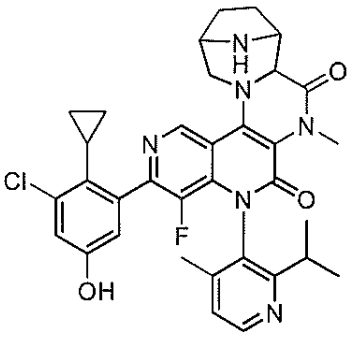
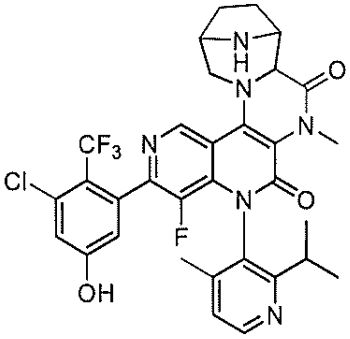
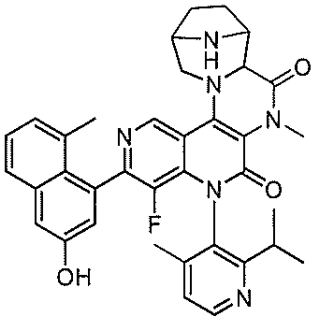
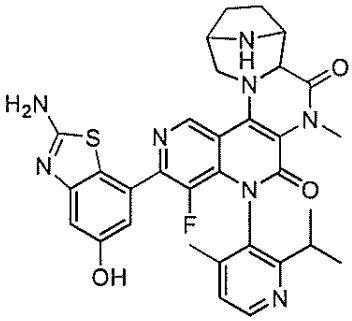
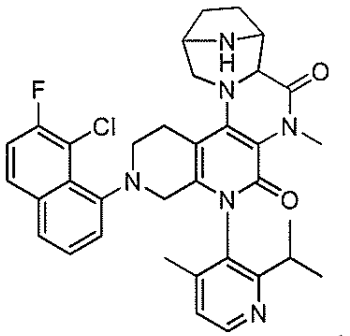
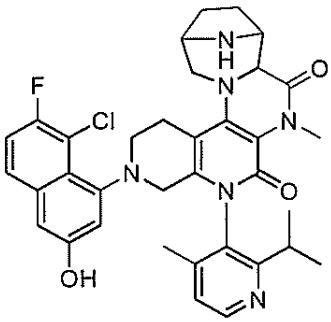
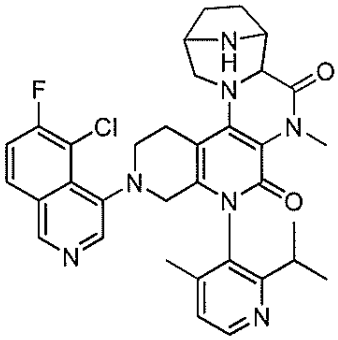
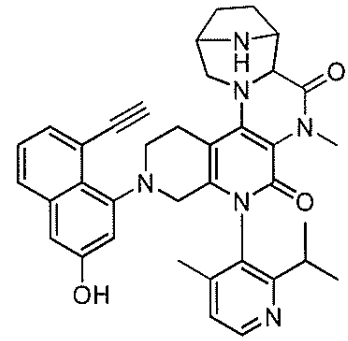
【０２１４】

【化３２－１７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

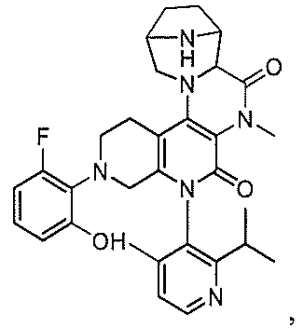
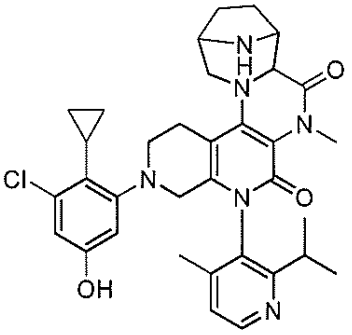
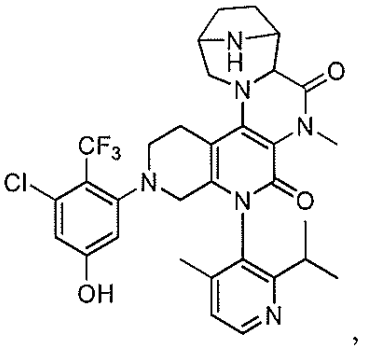
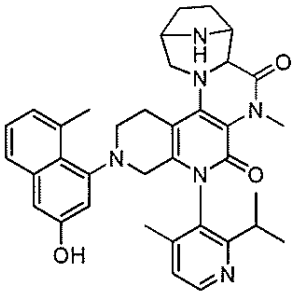
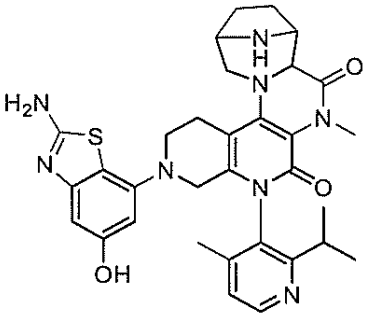
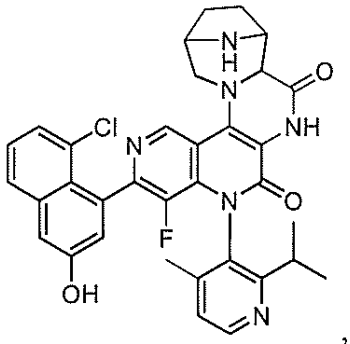
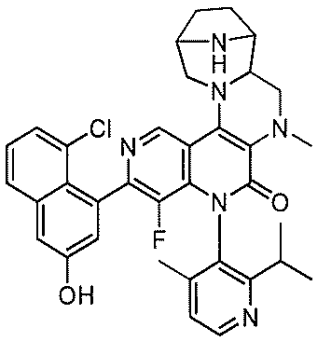
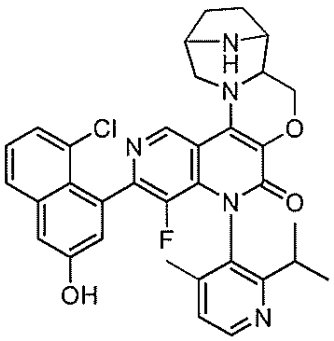
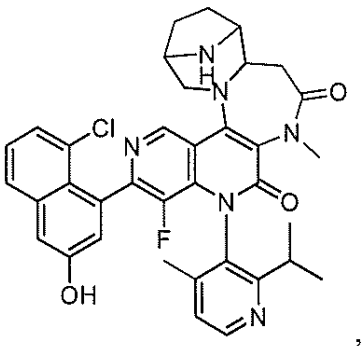
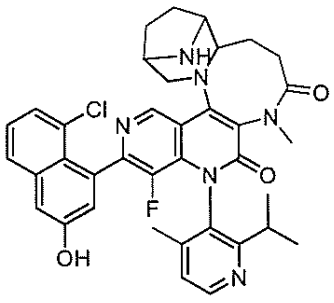
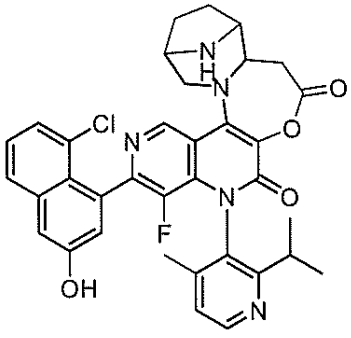
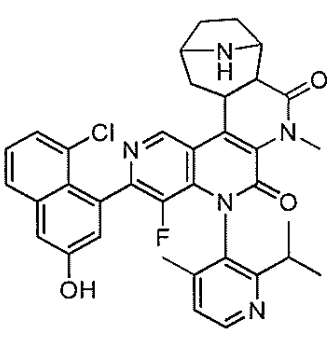
【０２１５】

【化３２－１８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

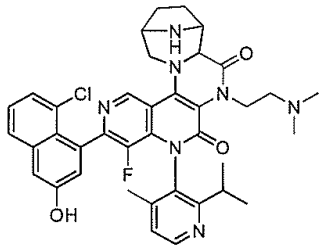
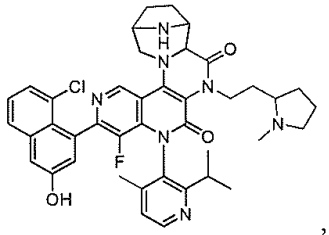
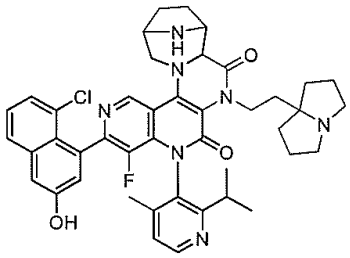
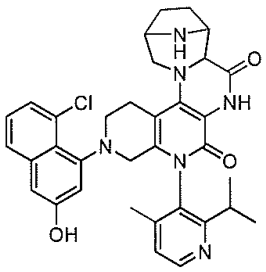
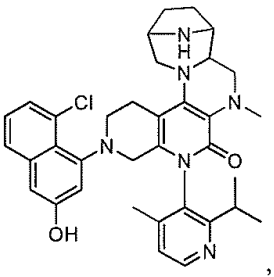
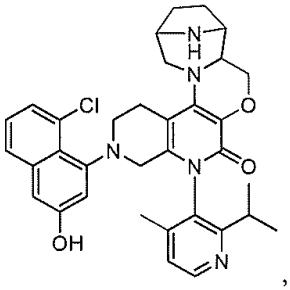
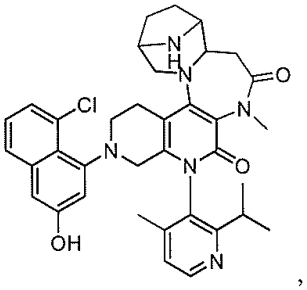
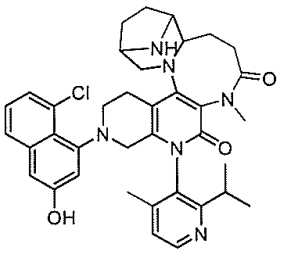
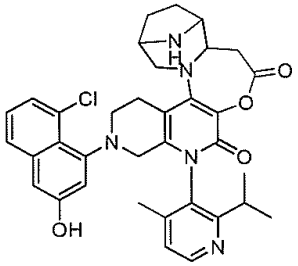
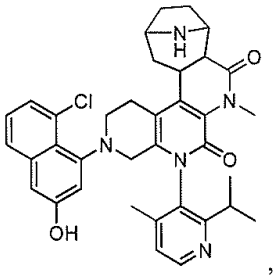
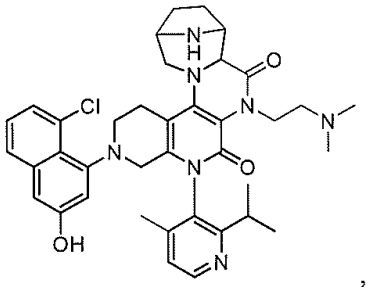
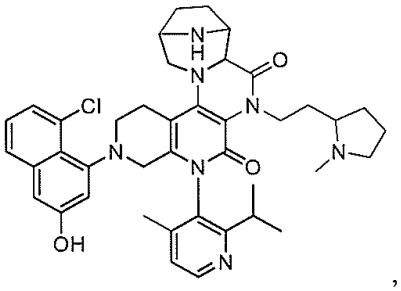
【０２１６】

【化３２－１９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

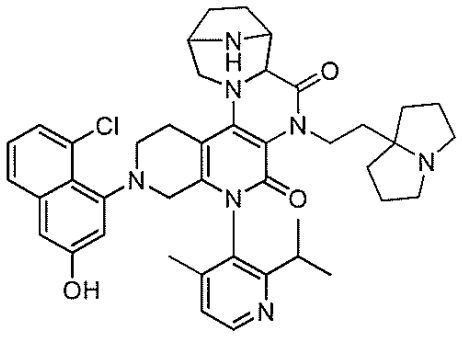
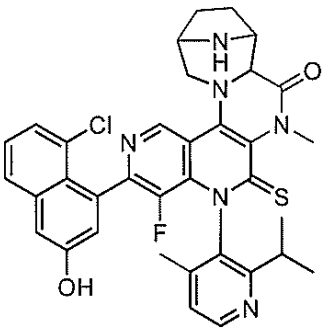
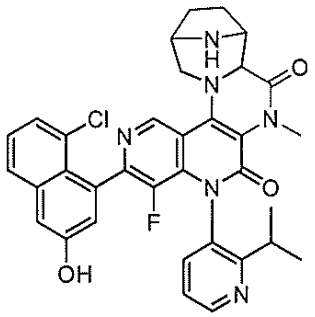
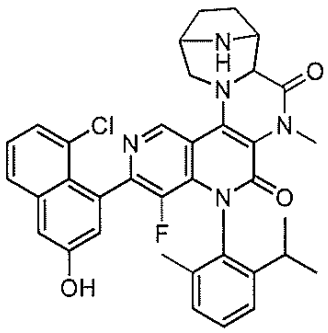
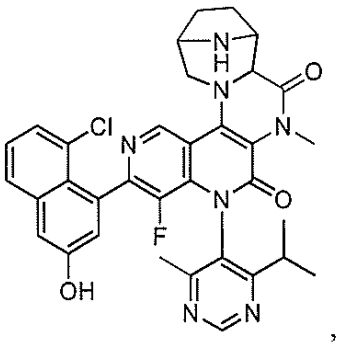
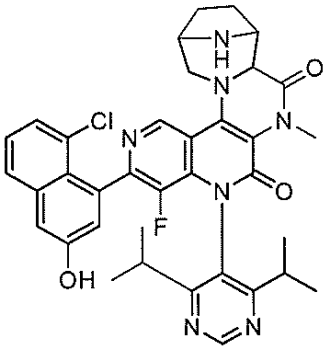
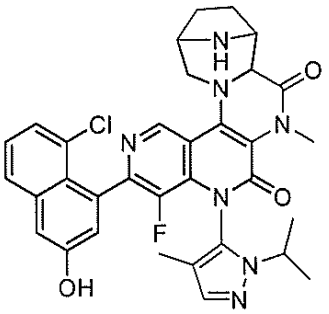
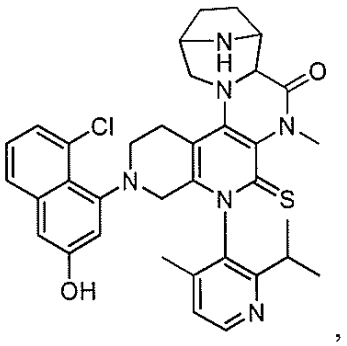
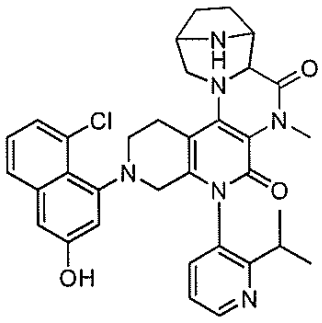
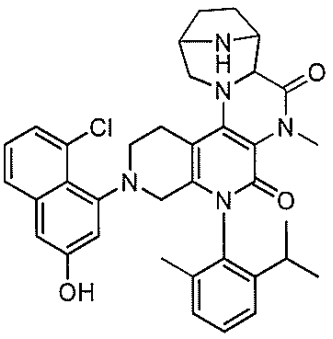
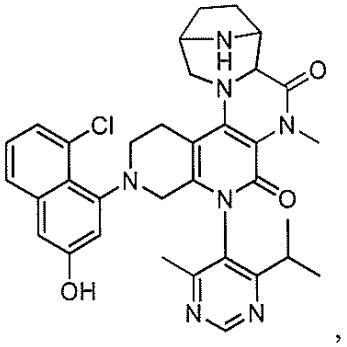
【０２１７】

【化３２－２０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

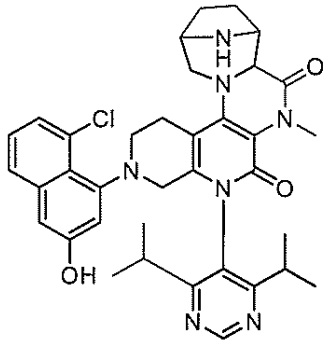
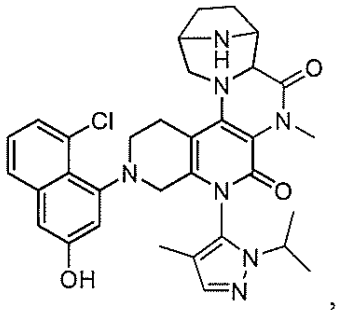
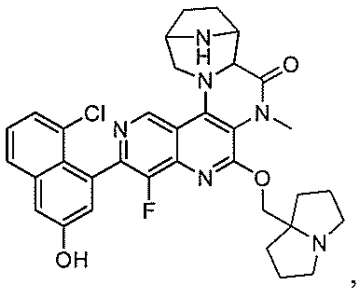
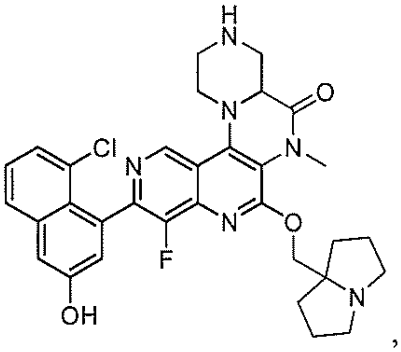
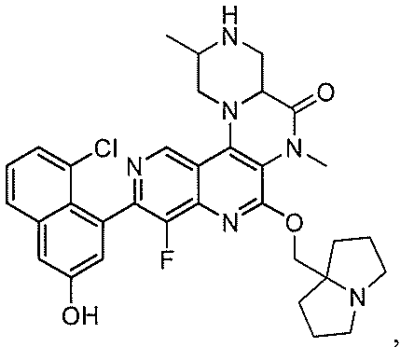
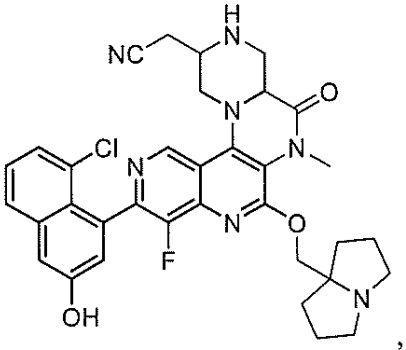
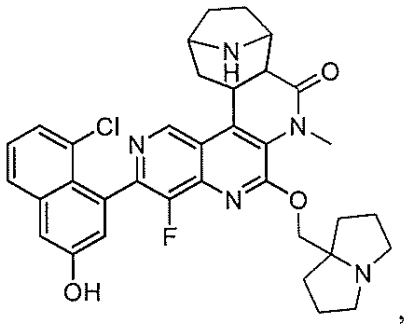
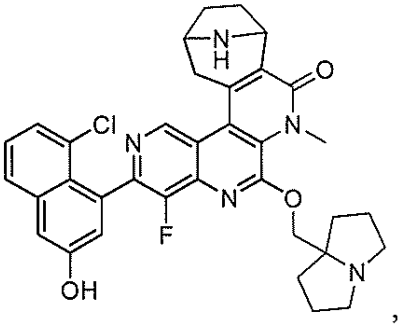
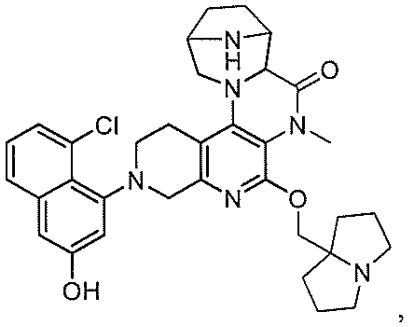
【０２１８】

【化３２－２１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

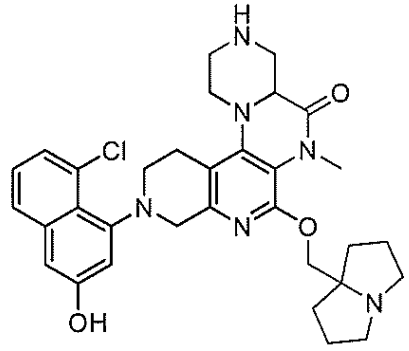
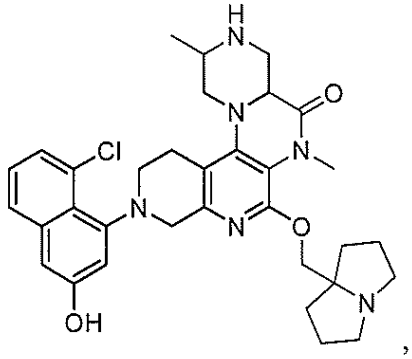
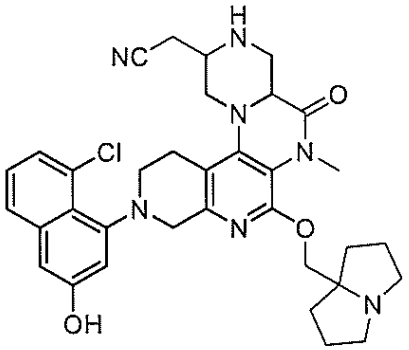
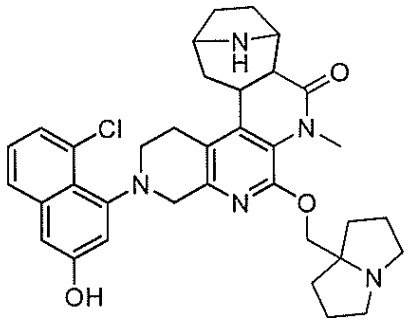
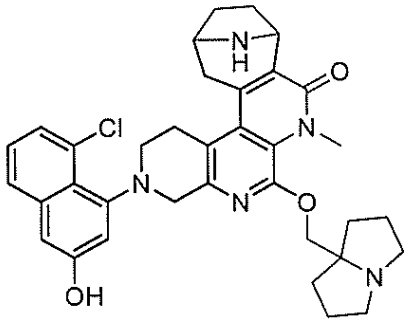
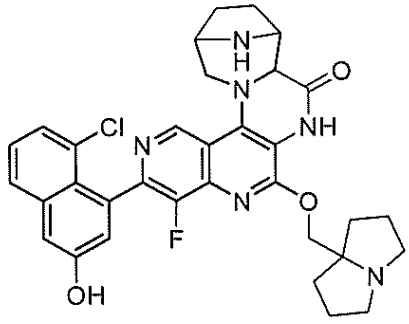
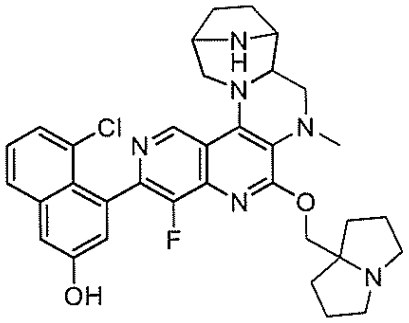
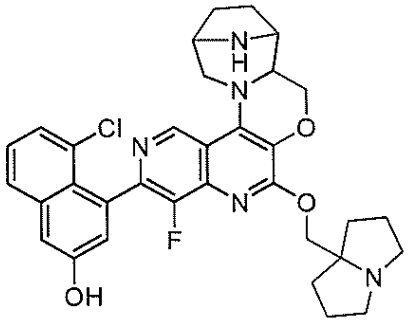
【０２１９】

【化３２－２２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

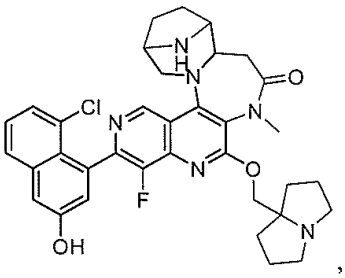
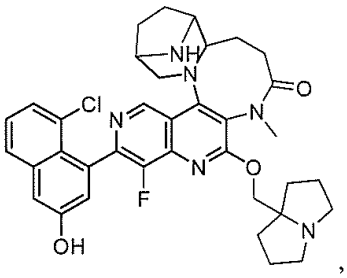
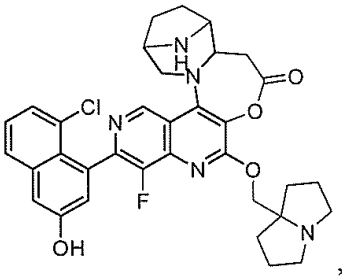
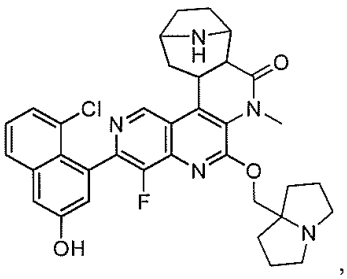
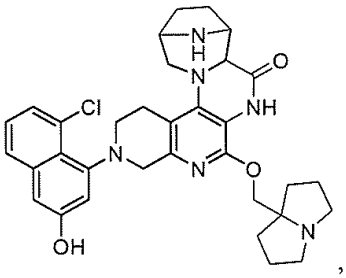
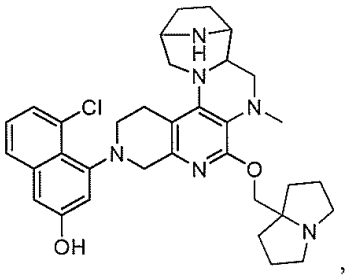
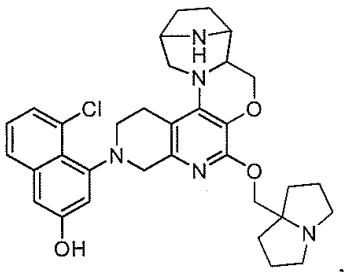
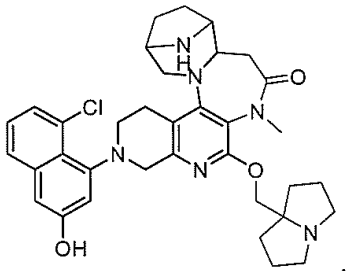
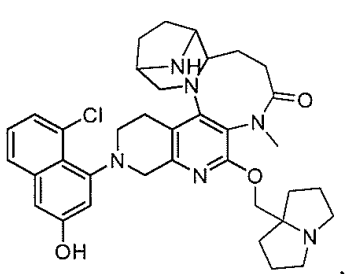
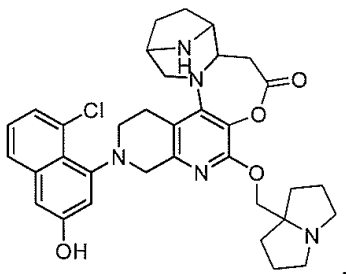
【０２２０】

【化３２－２３】


,

,

,

,

,

,

,

,

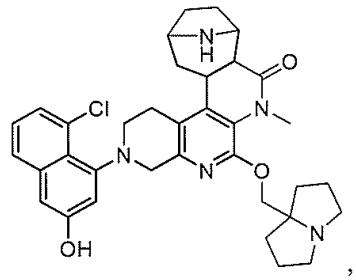
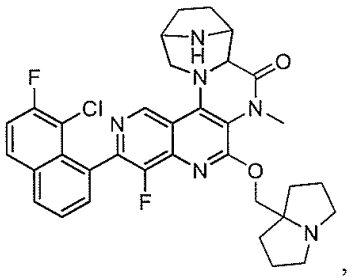
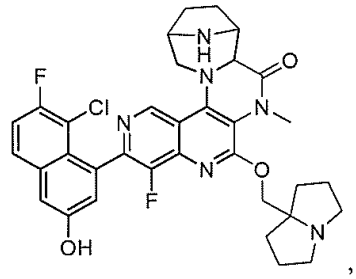
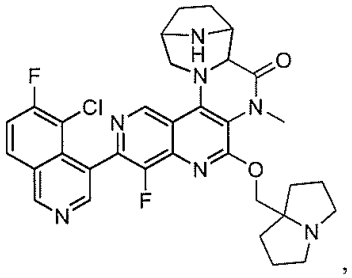
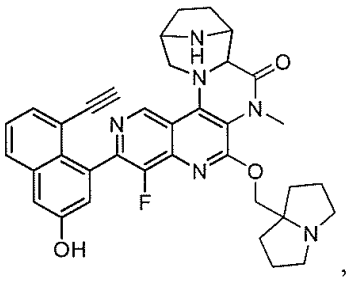
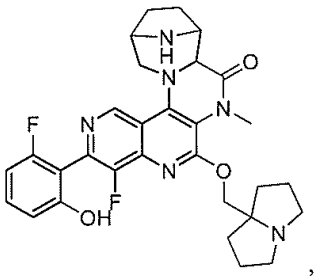
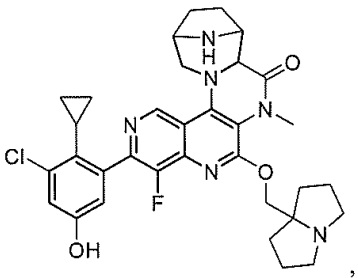
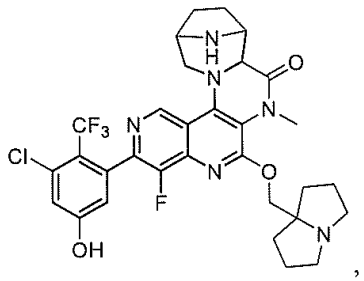
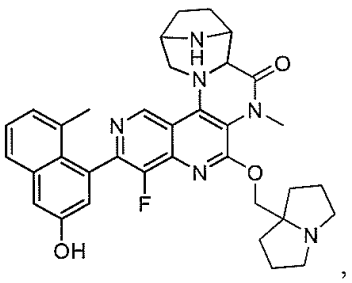
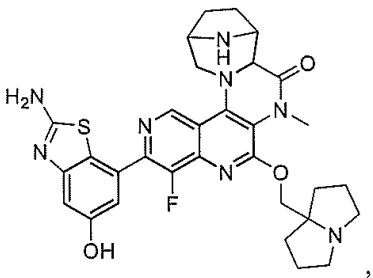
【０２２１】

【化３２－２４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

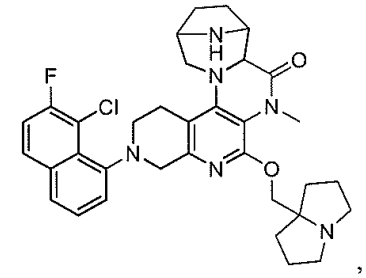
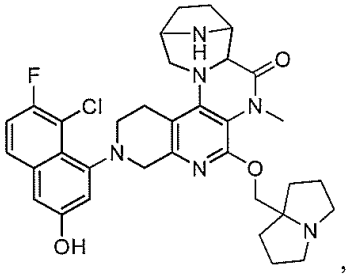
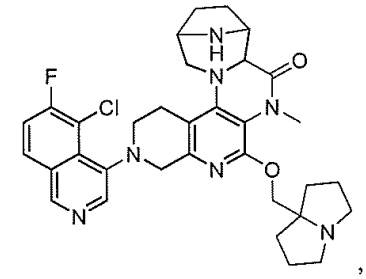
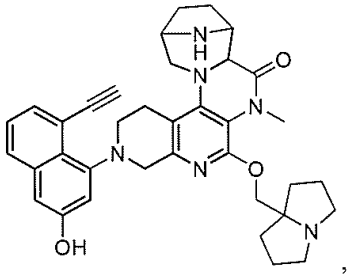
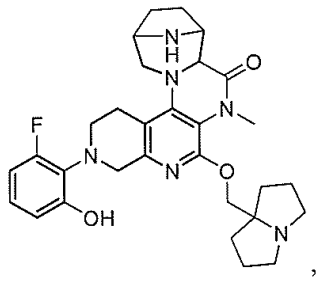
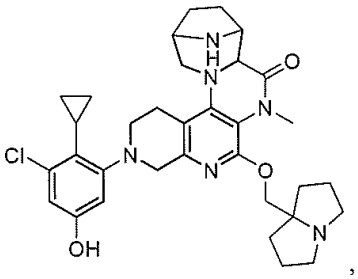
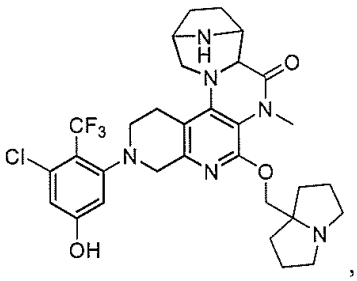
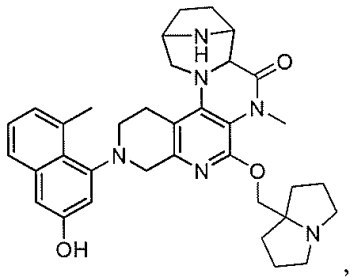
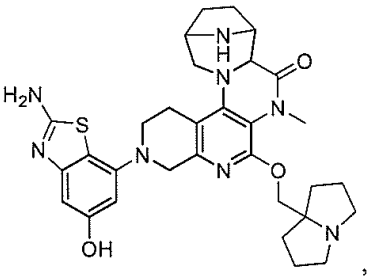
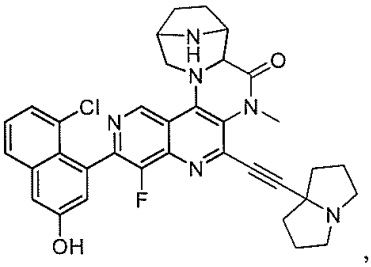
【０２２２】

【化３２－２５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

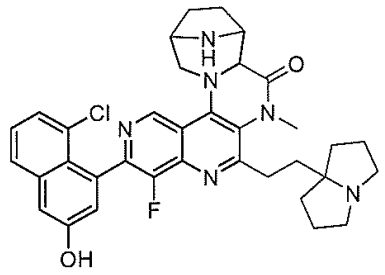
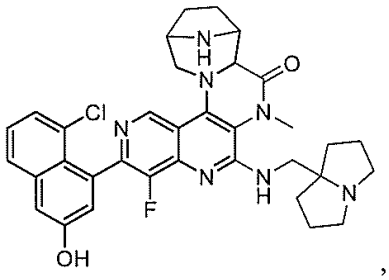
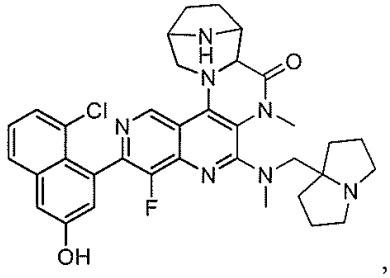
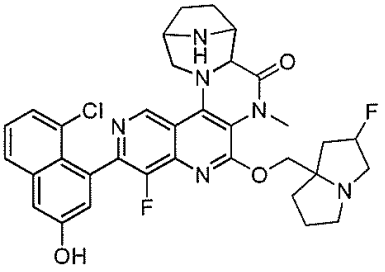
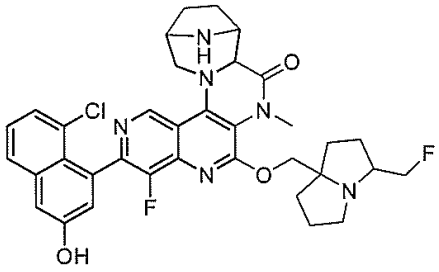
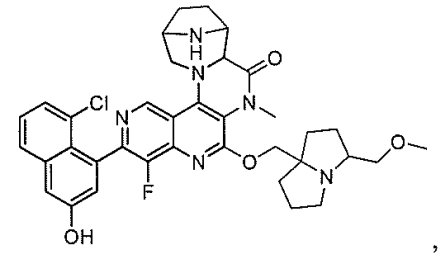
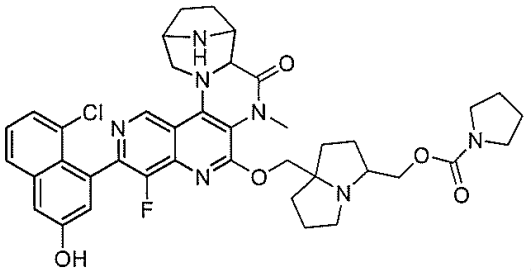
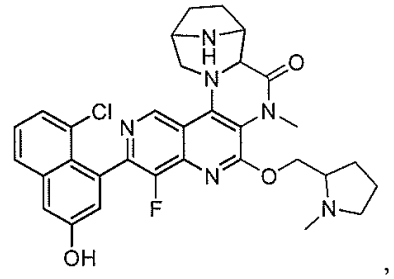
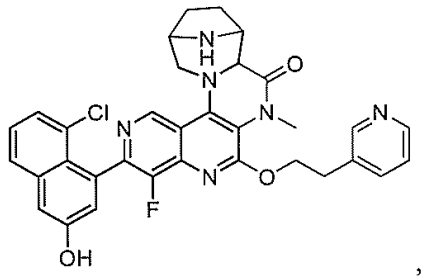
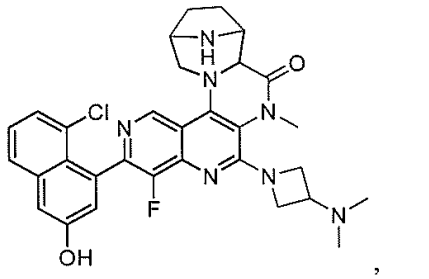
【０２２３】

【化３２－２６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

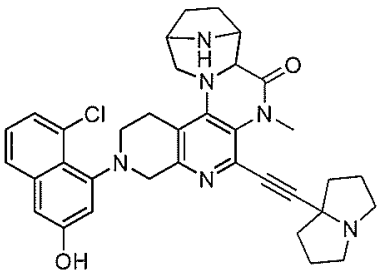
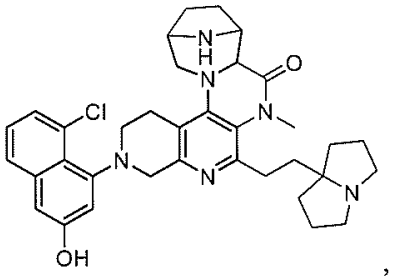
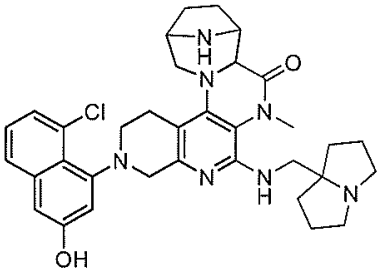
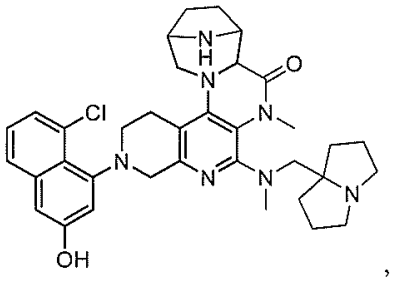
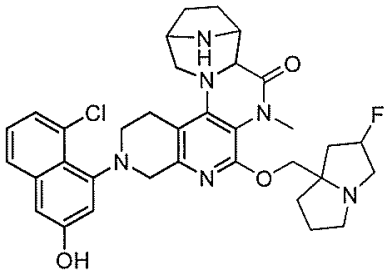
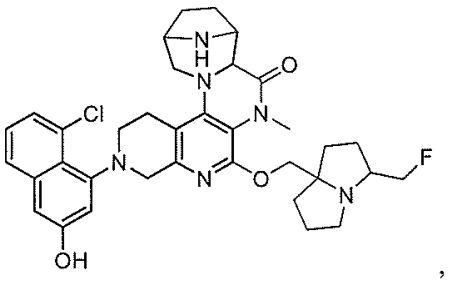
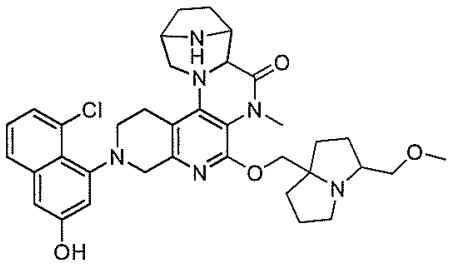
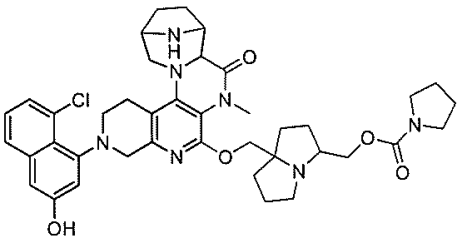
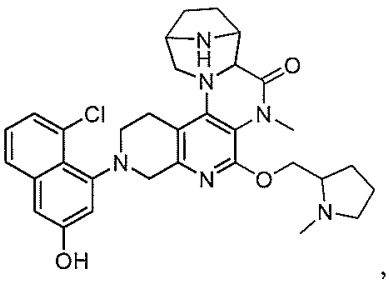
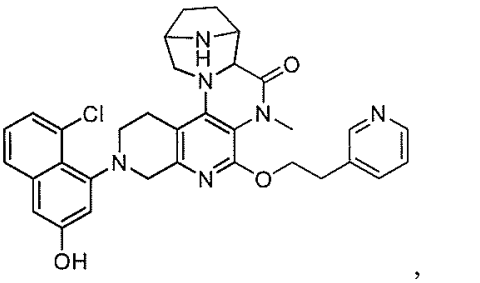
【０２２４】

【化３２－２７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

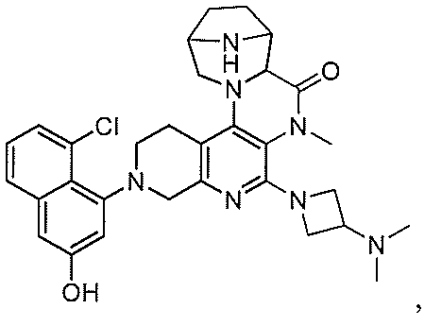
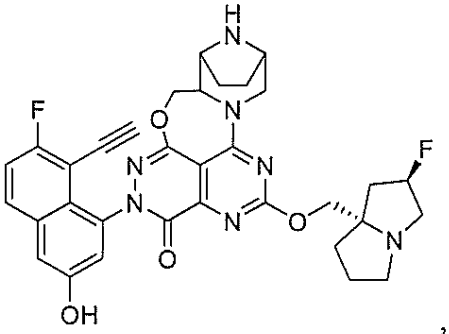
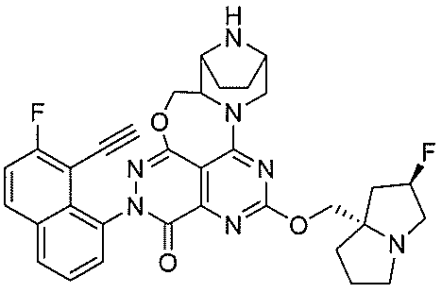
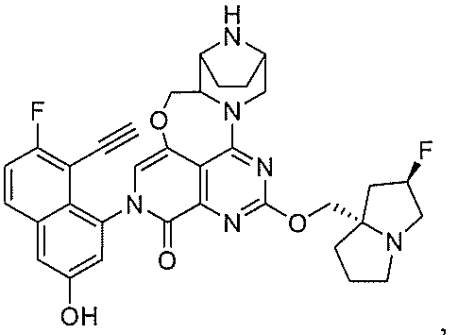
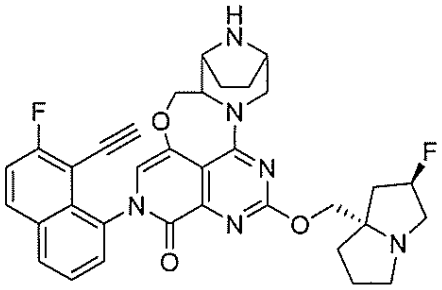
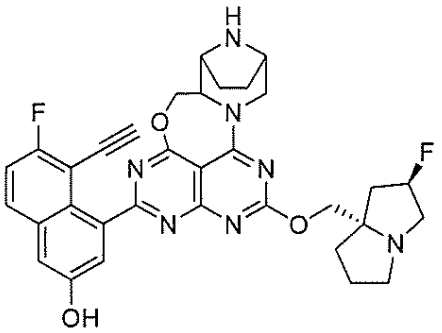
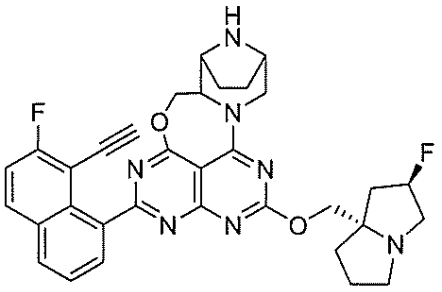
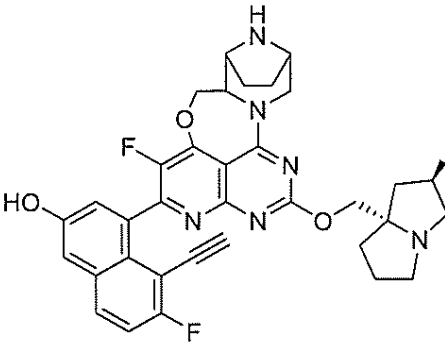
【０２２５】

【化３２－２８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

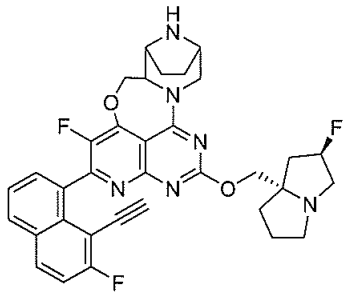
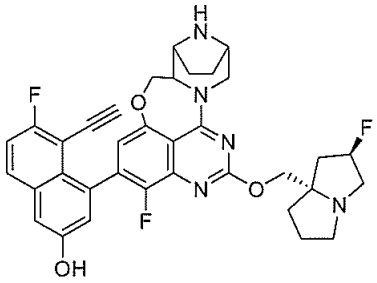
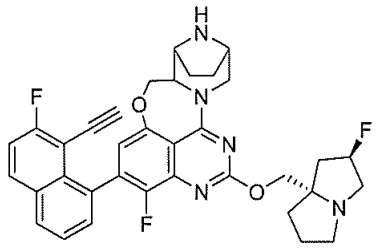
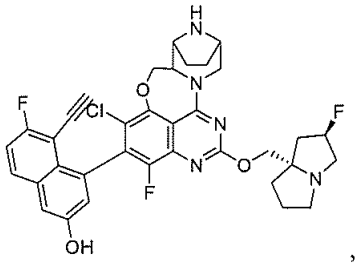
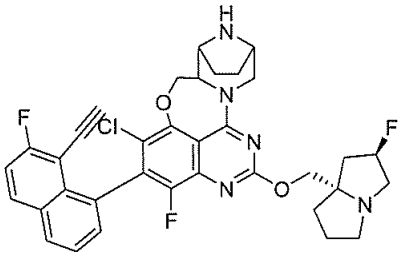
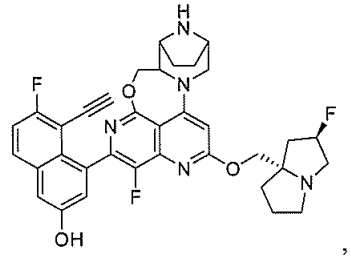
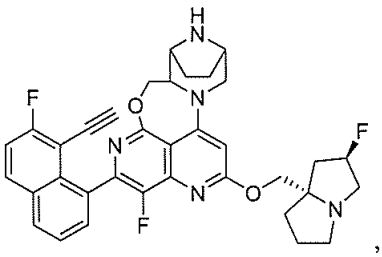
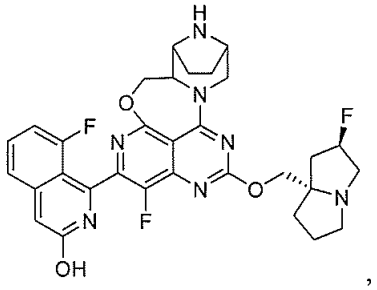
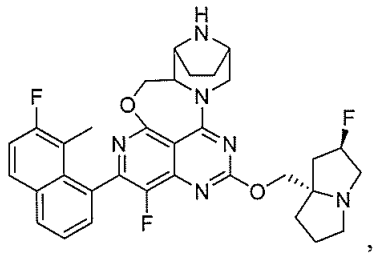
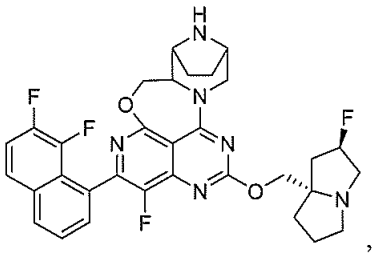
【０２２６】

【化３２－２９】


,

,

,

,

,

,

,

,

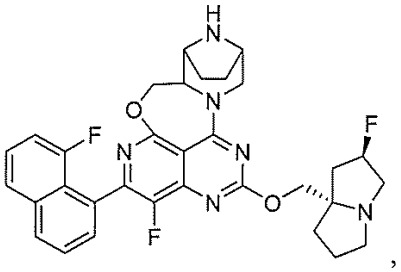
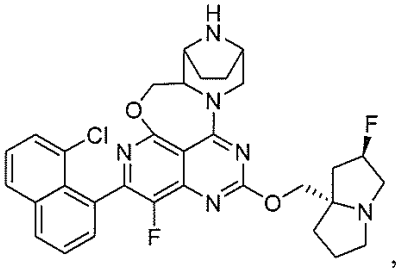
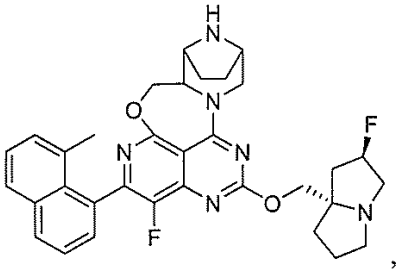
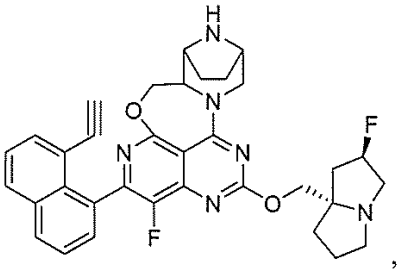
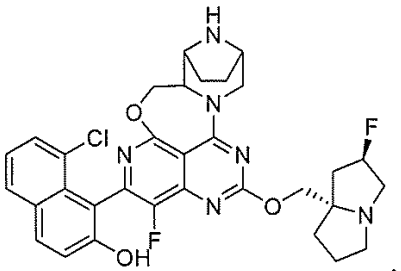
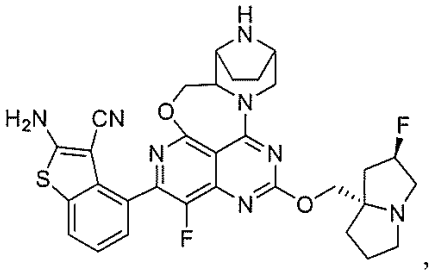
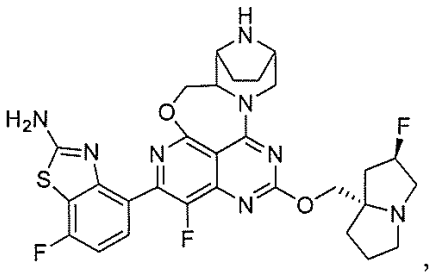
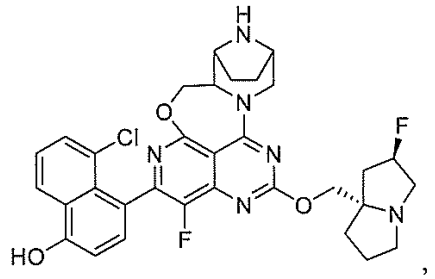
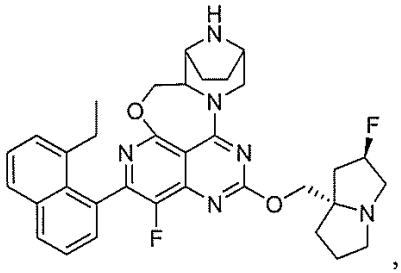
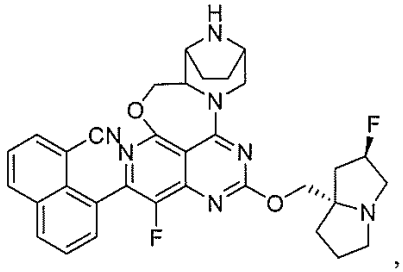
【０２２７】

【化３２－３０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

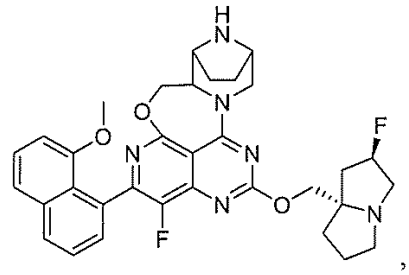
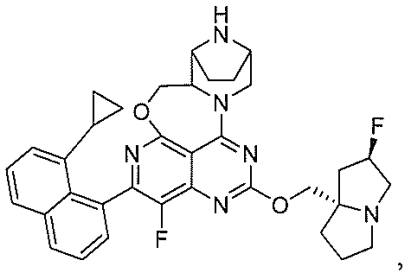
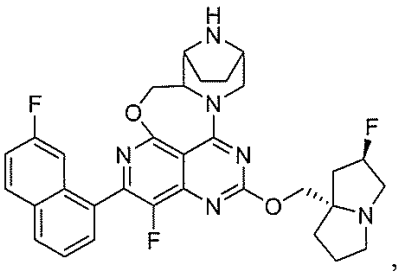
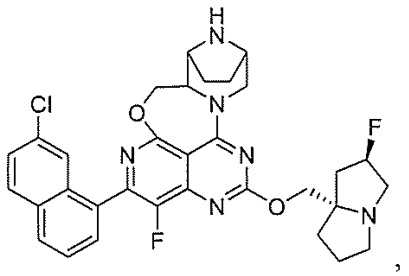
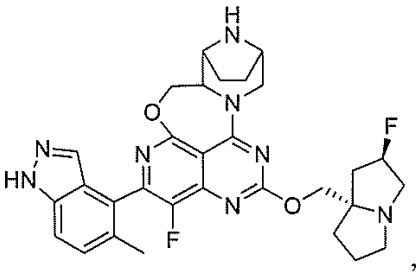
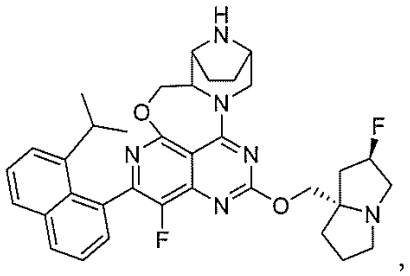
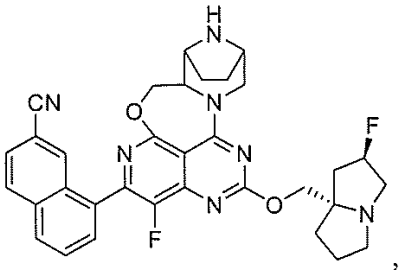
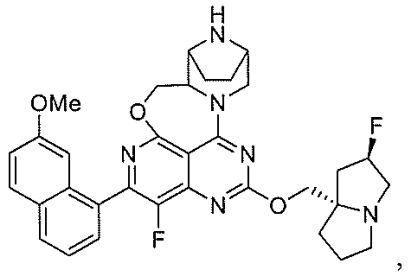
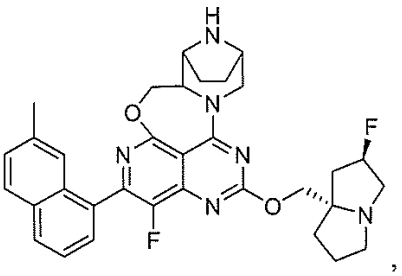
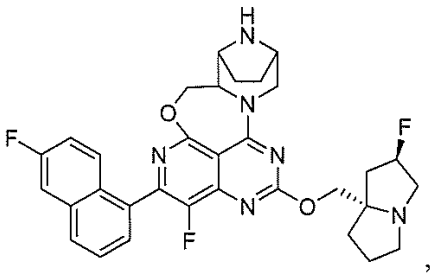
【０２２８】

【化３２－３１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

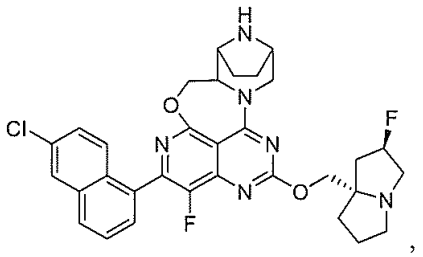
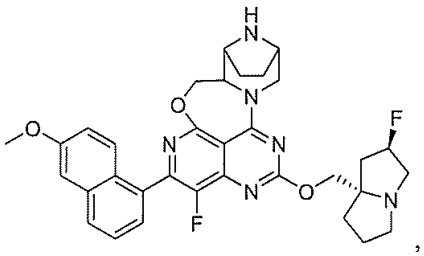
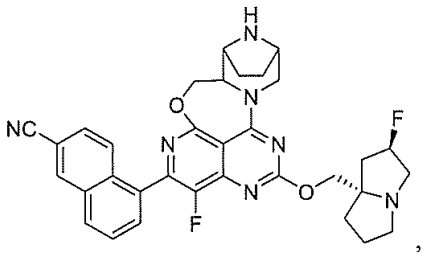
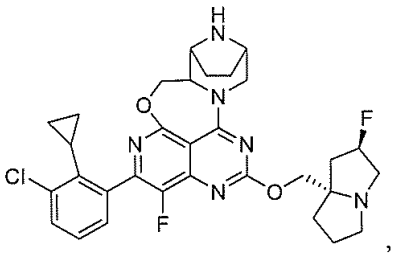
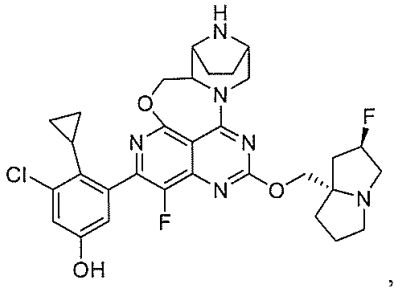
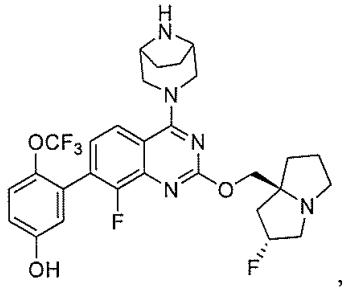
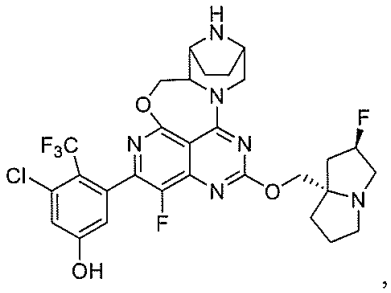
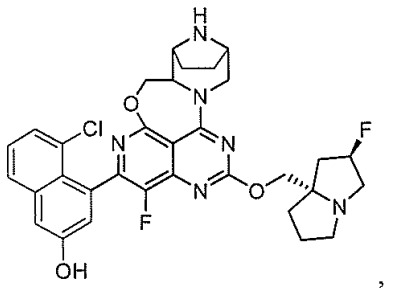
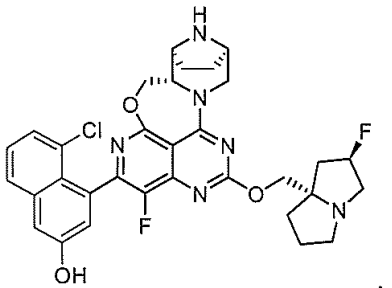
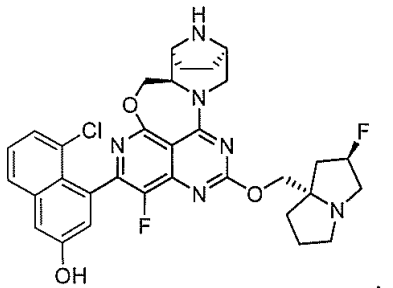
【０２２９】

【化３２－３２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

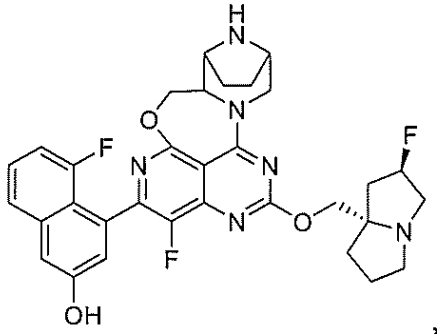
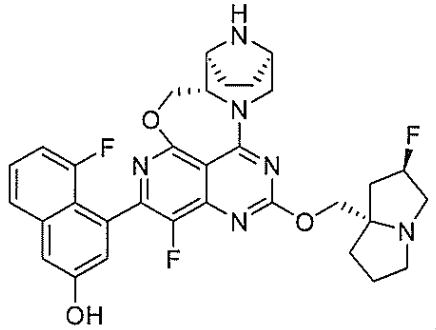
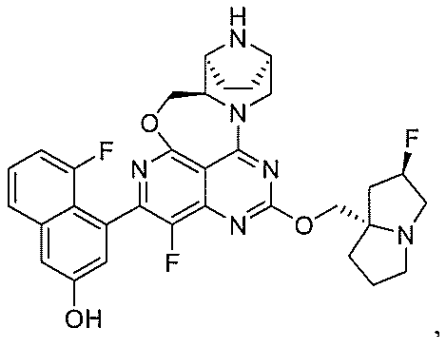
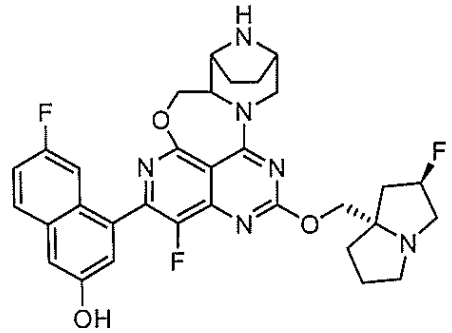
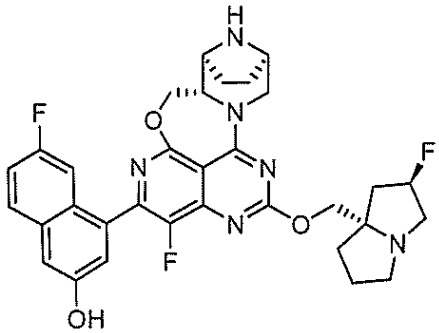
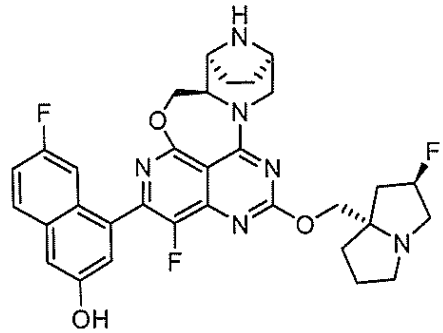
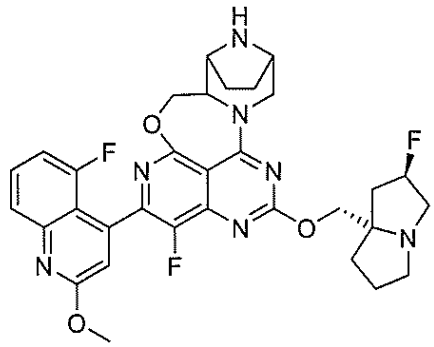
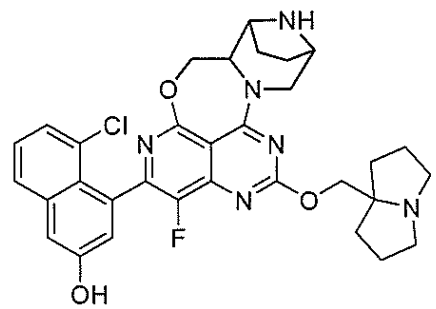
【０２３０】

【化３２－３３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

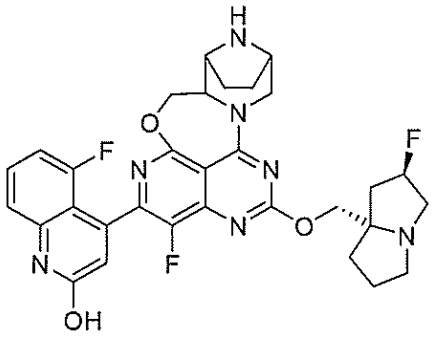
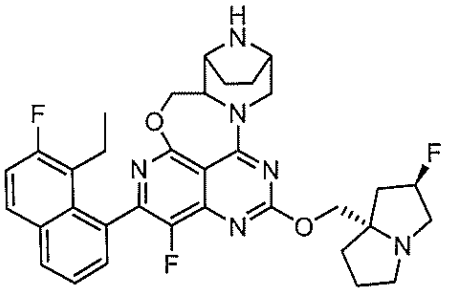
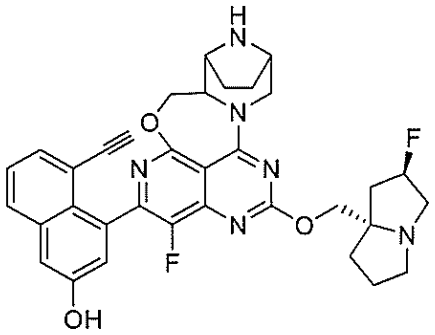
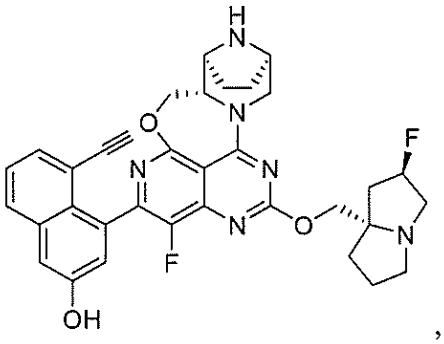
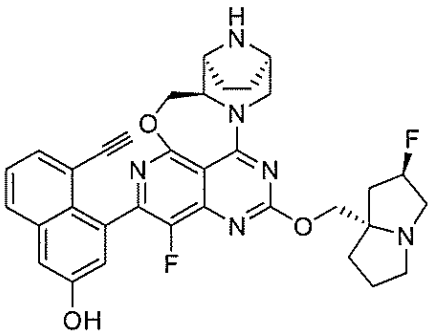
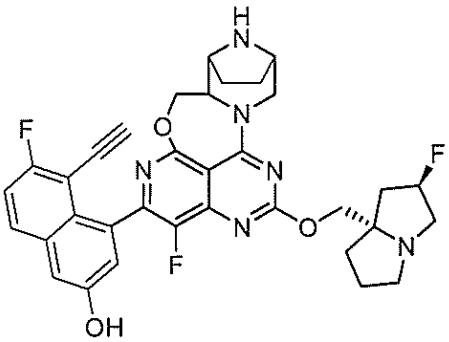
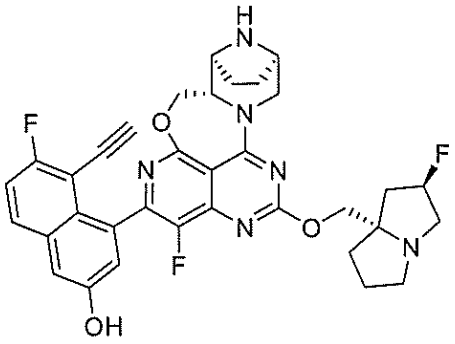
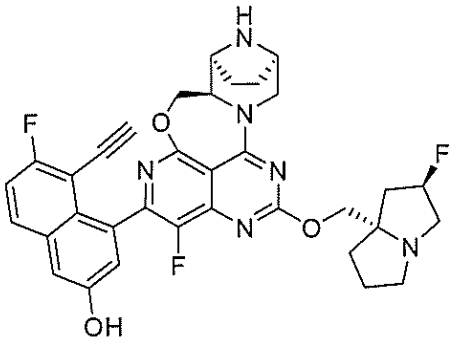
【０２３１】

【化３２－３４】


,

,

,

,

,

,

,

,

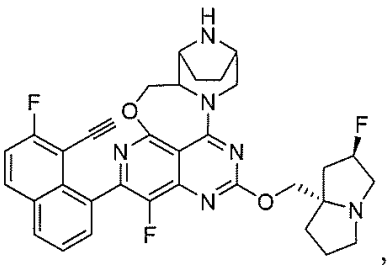
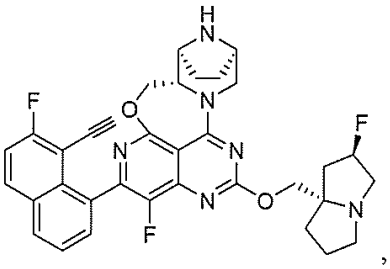
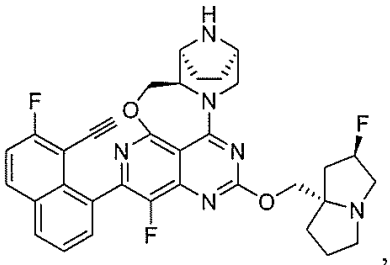
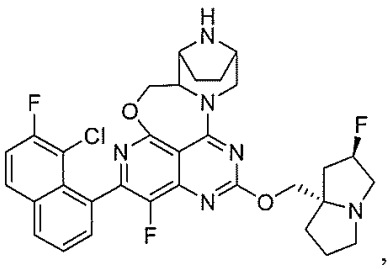
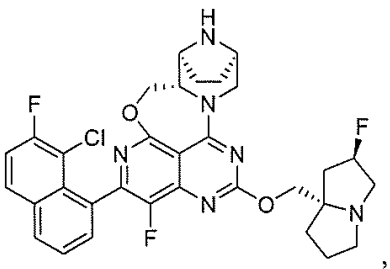
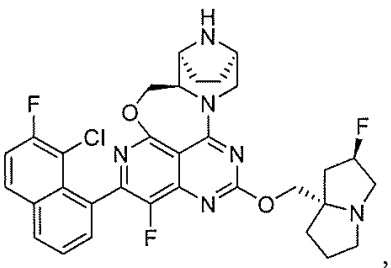
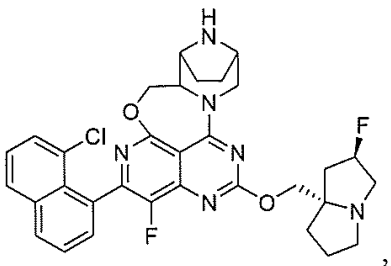
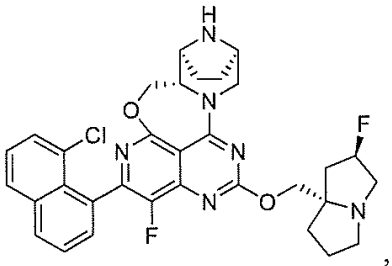
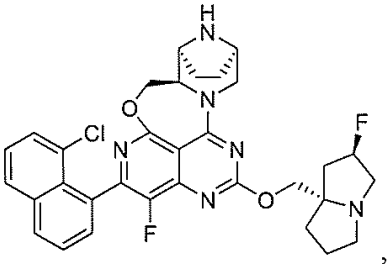
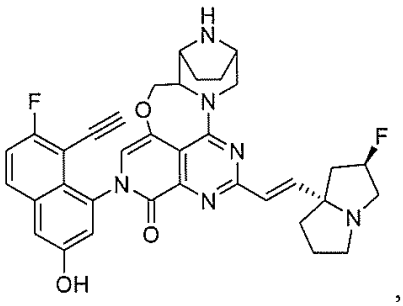
【０２３２】

【化３２－３５】


,

,

,

,

,

,

,

,

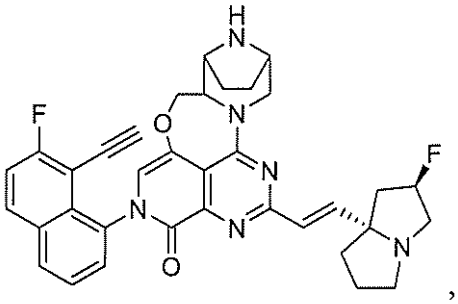
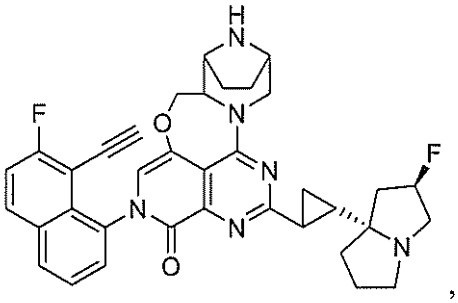
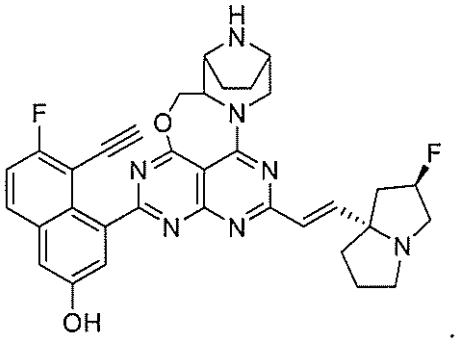
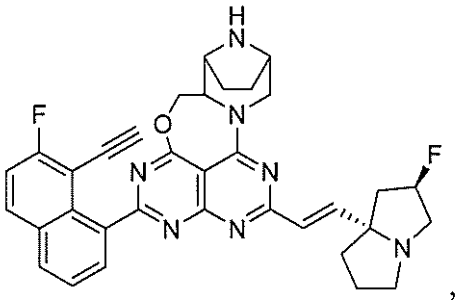
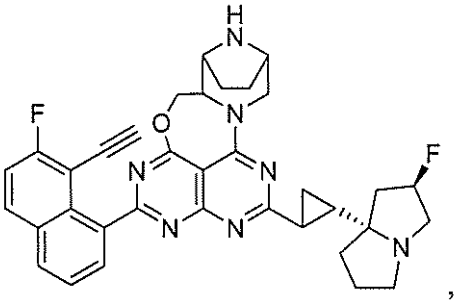
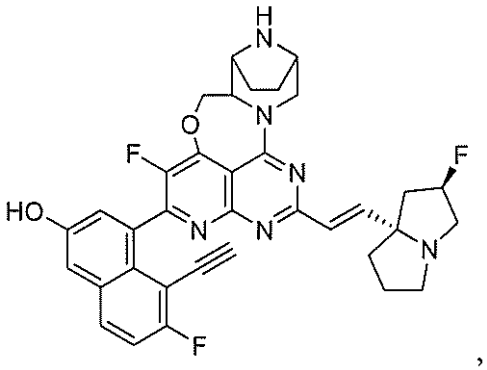
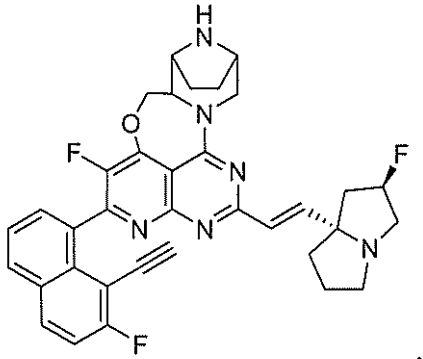
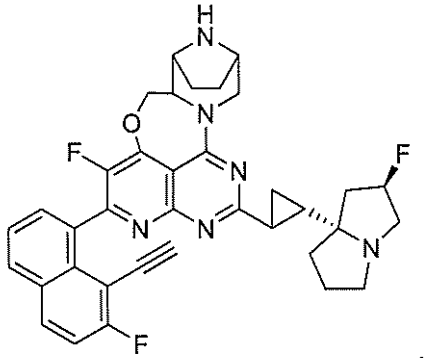
【０２３３】

【化３２－３６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

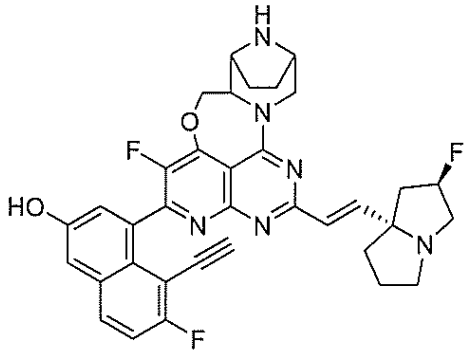
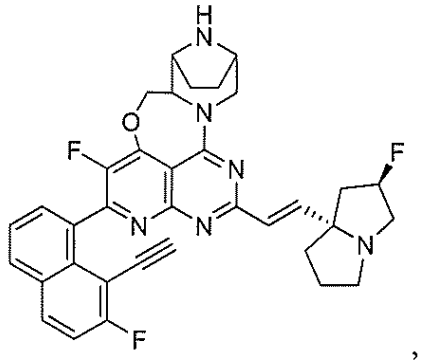
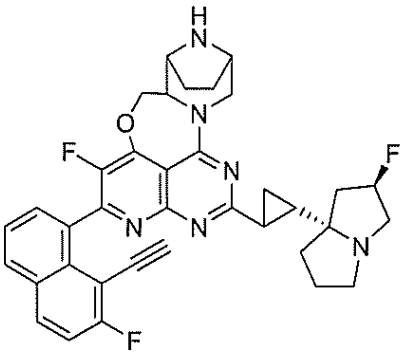
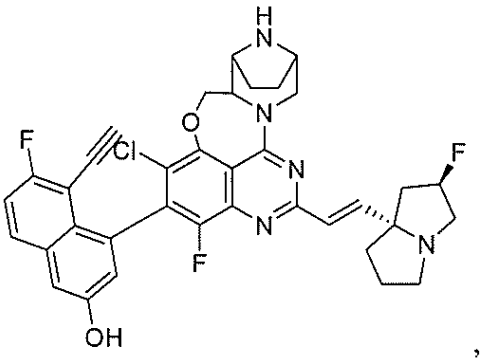
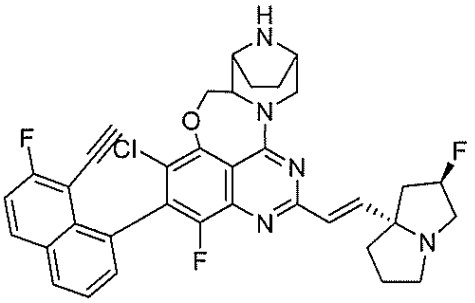
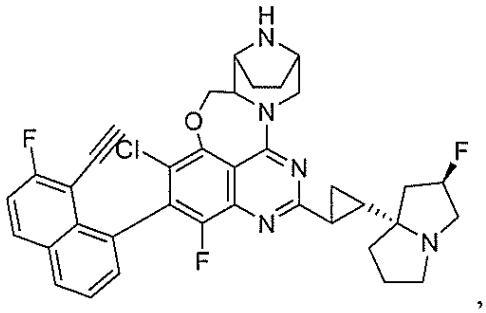
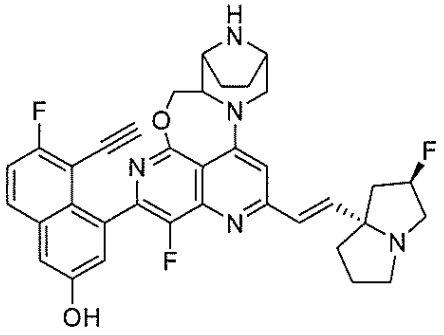
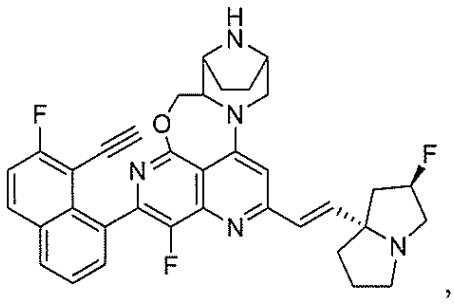
【０２３４】

【化３２－３７】


,

,

.

,

,

,

,

,

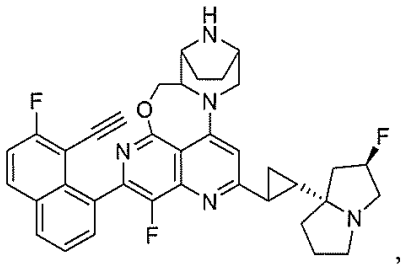
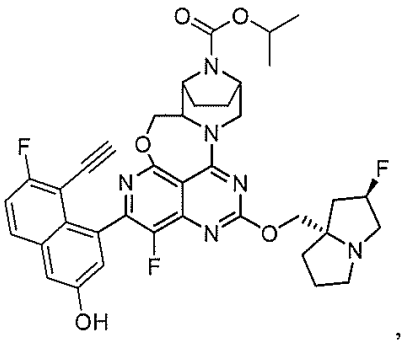
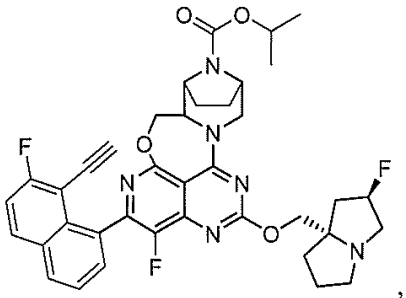
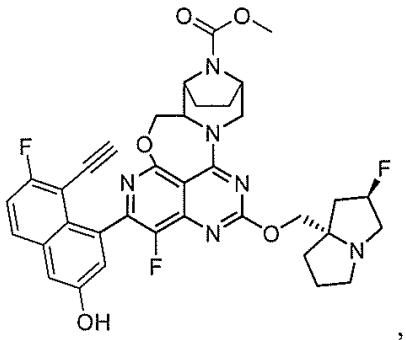
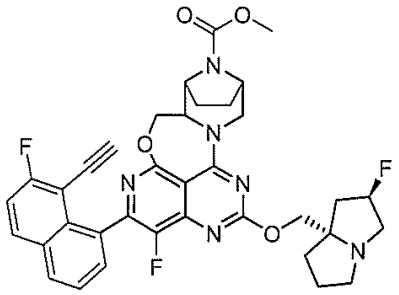
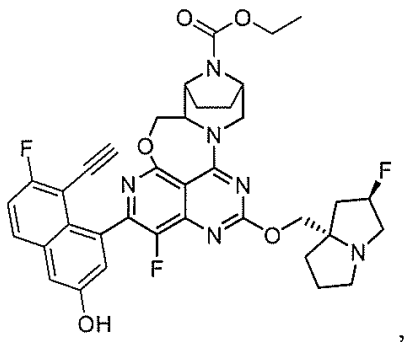
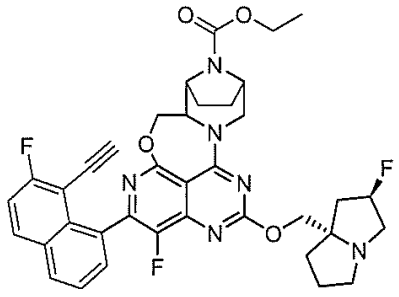
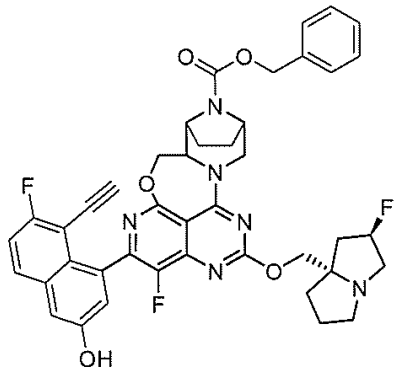
【０２３５】

【化３２－３８】


,

,

,

,

,

,

,

,

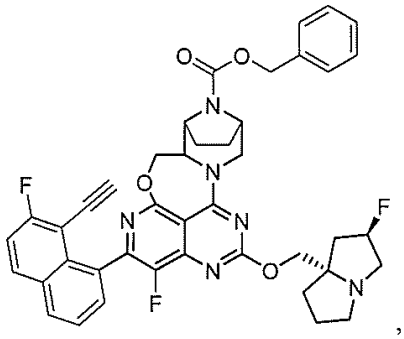
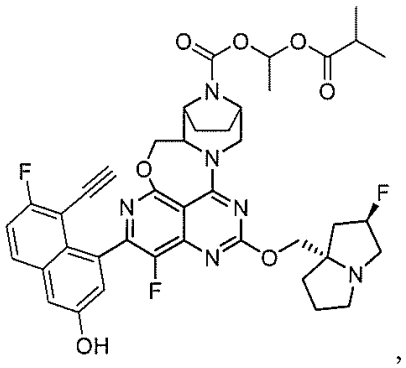
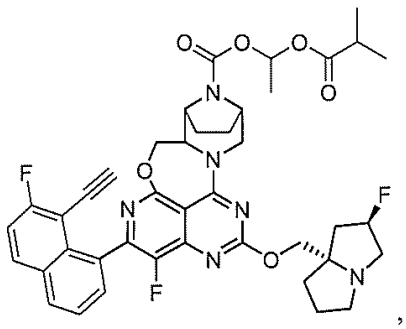
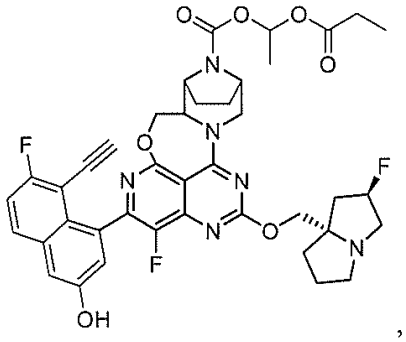
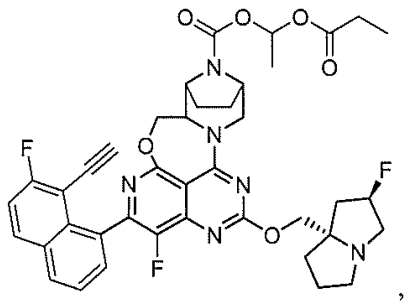
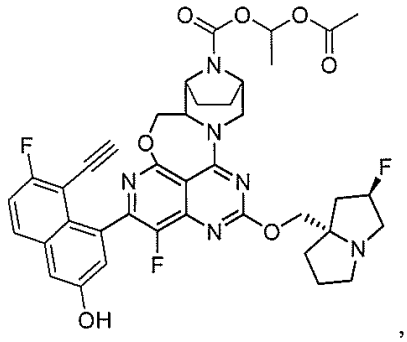
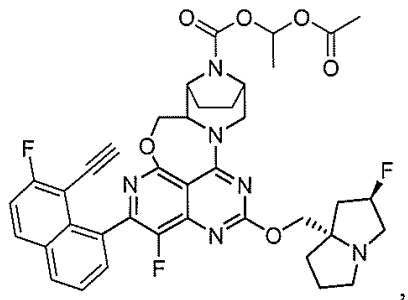
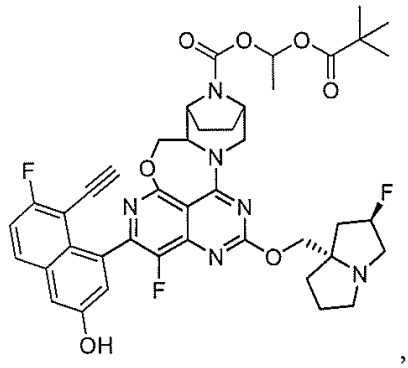
【０２３６】

【化３２－３９】


,

,

,

,

,

,

,

,

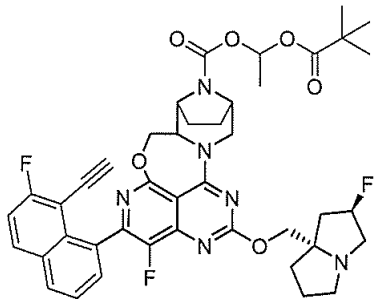
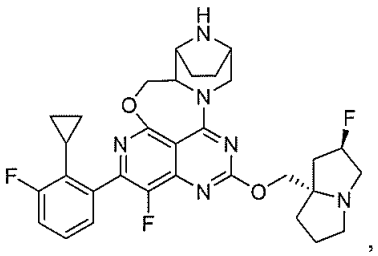
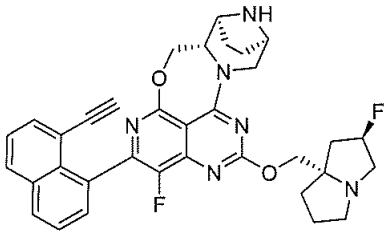
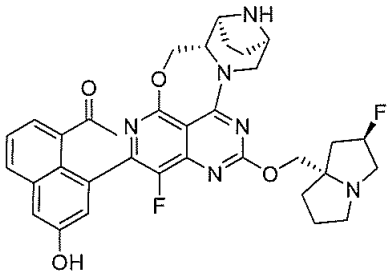
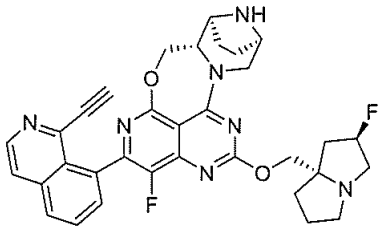
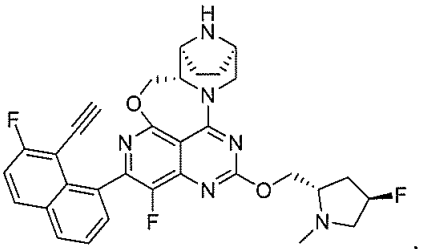
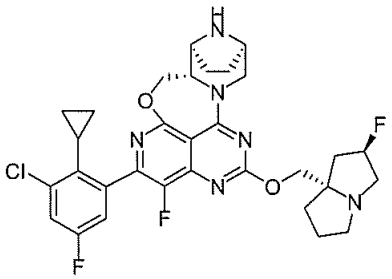
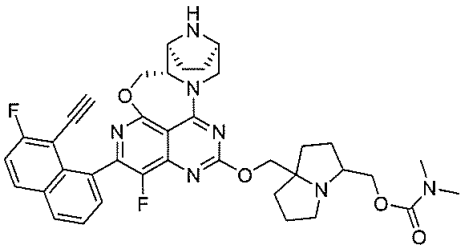
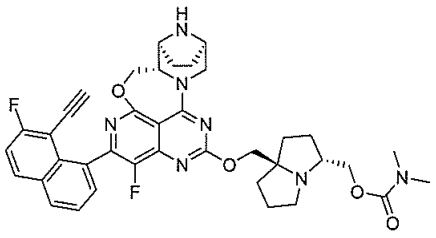
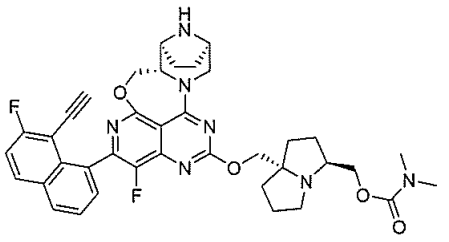
【０２３７】

【化３２－４０】


,

,

,

,

,

,

,

,

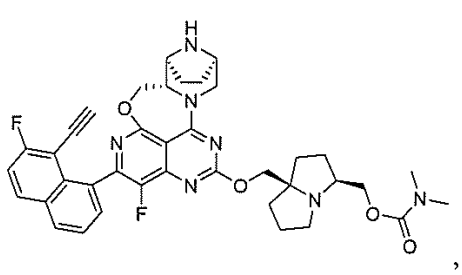
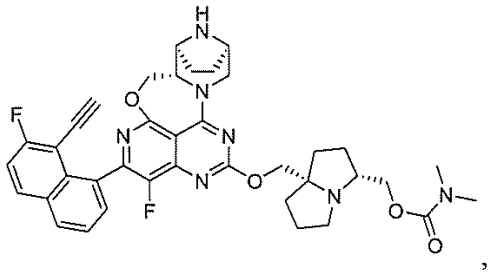
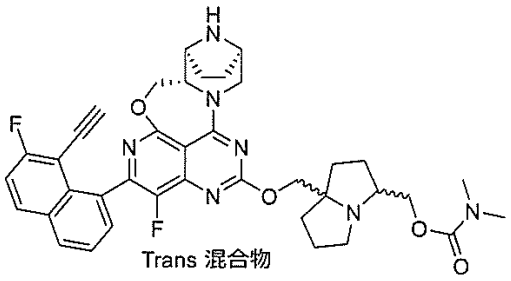
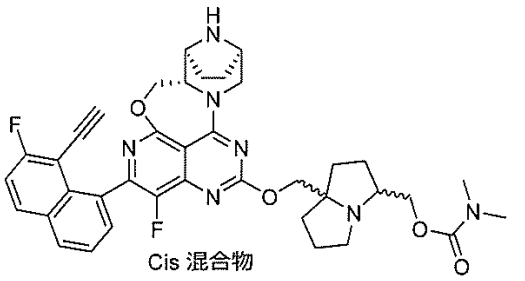
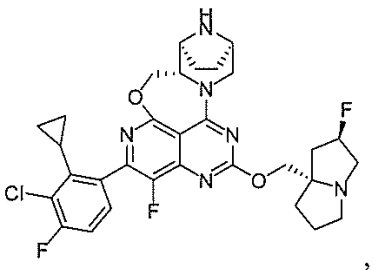
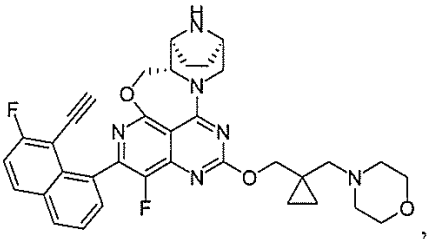
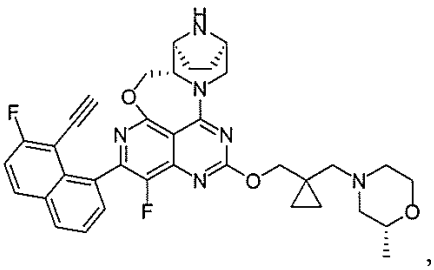
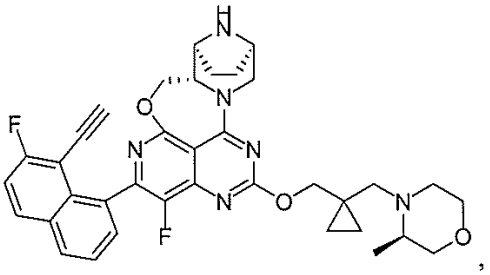
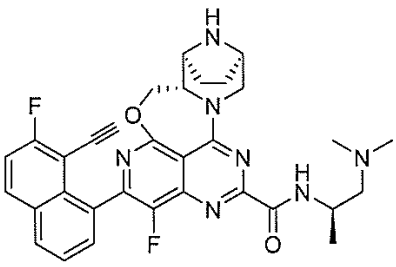
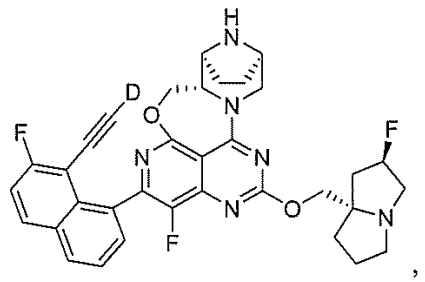
【０２３８】

【化３２－４１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

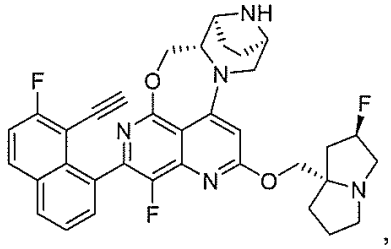
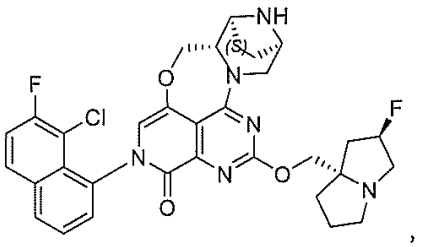
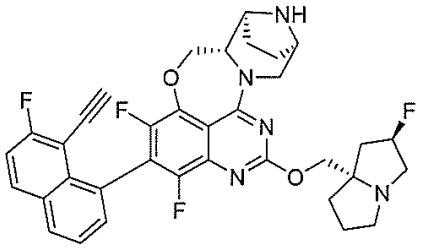
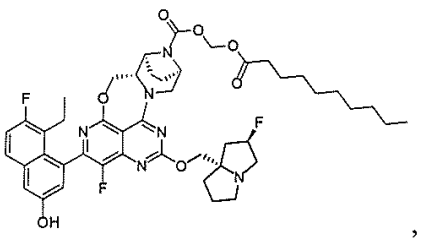
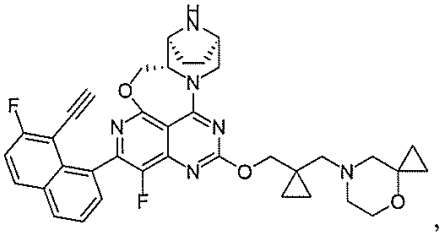
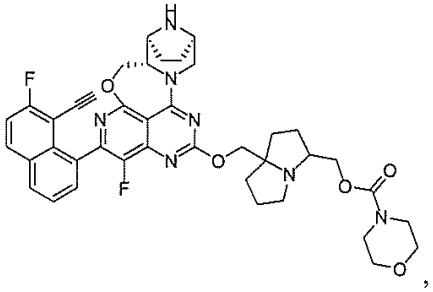
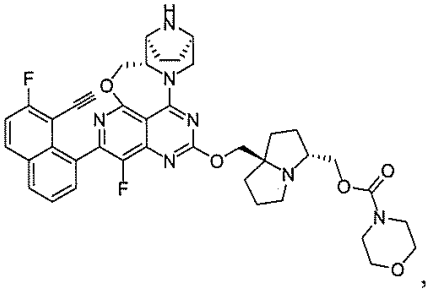
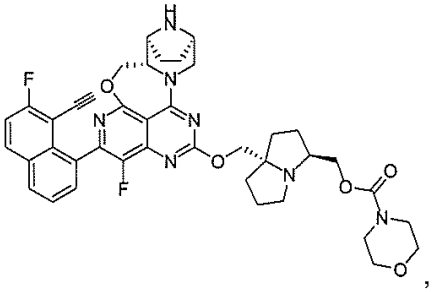
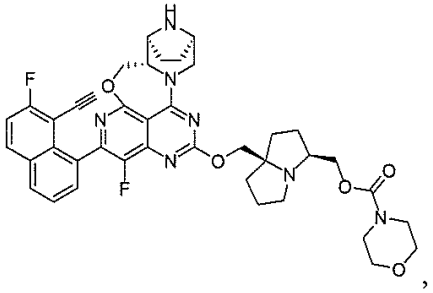
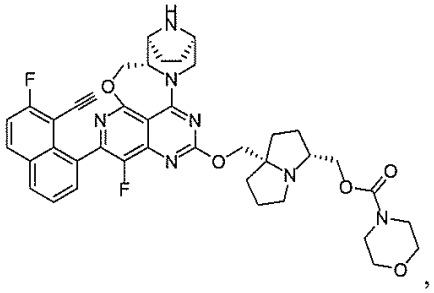
【０２３９】

【化３２－４２】


,

,

Trans 混合物
,

Cis 混合物
,

,

,

,

,

,

,

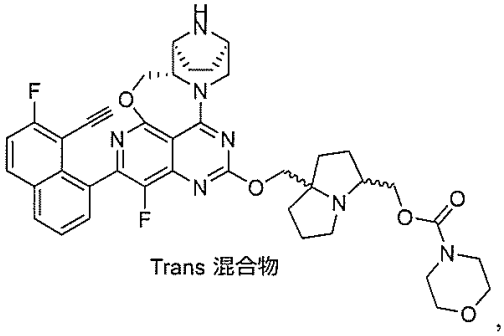
【０２４０】

【化３２－４３】

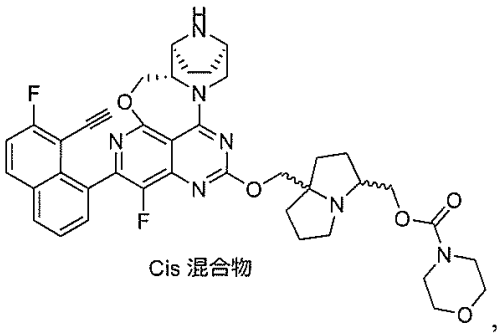

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０２４１】

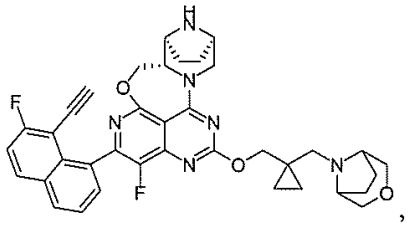
【化３２－４４】


Trans 混合物

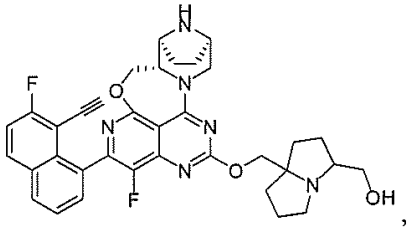
,


Cis 混合物

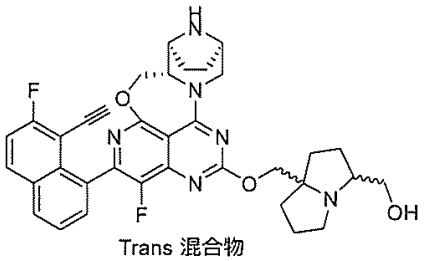
,



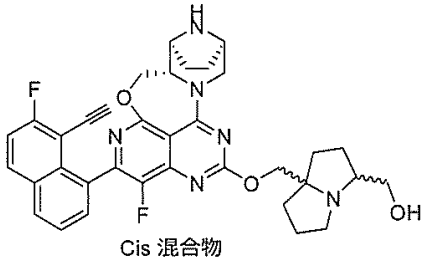
,



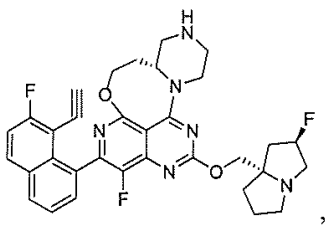
,


Trans 混合物

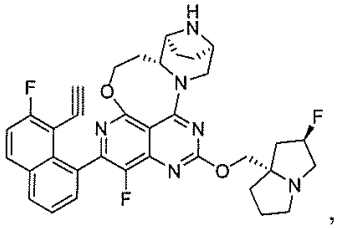
,


Cis 混合物

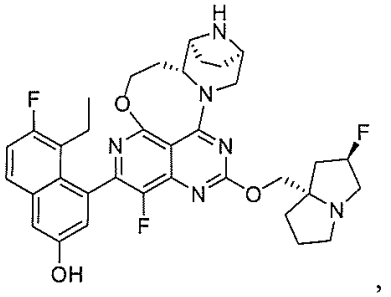
,



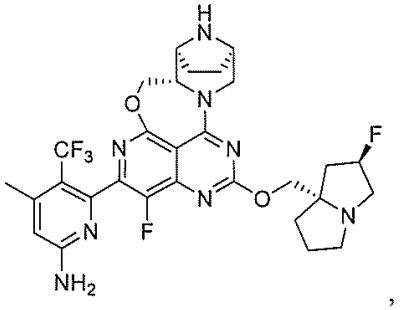
,



,



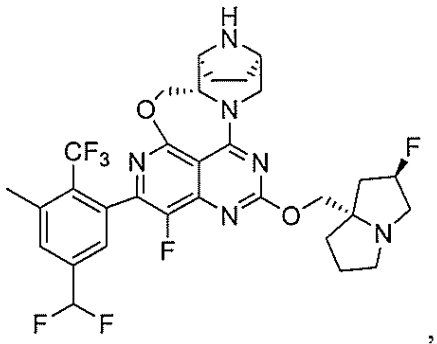
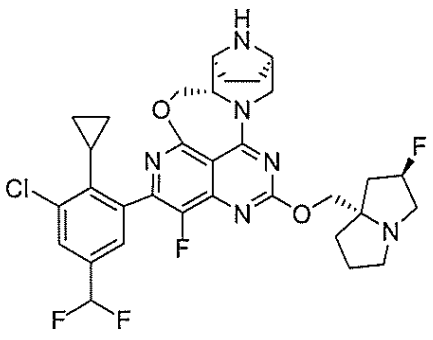
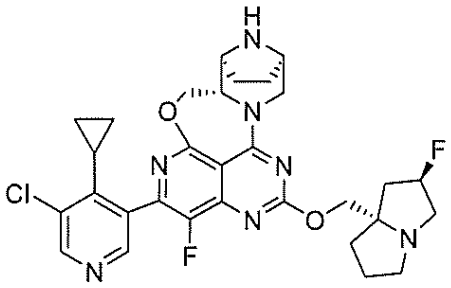
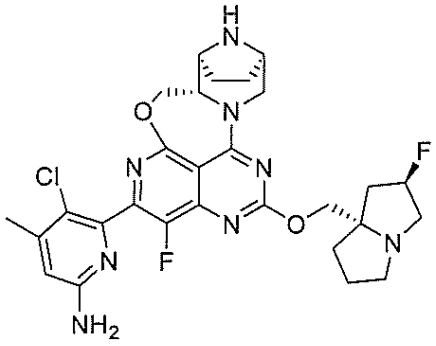
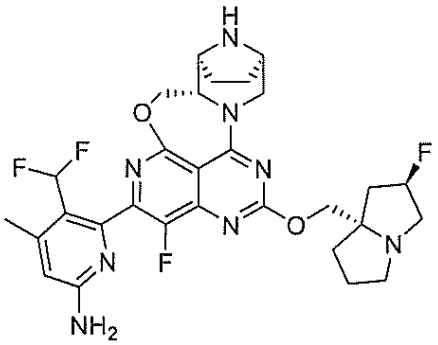
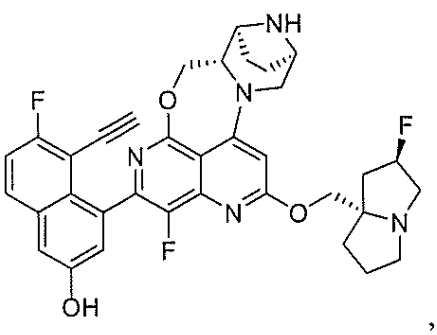
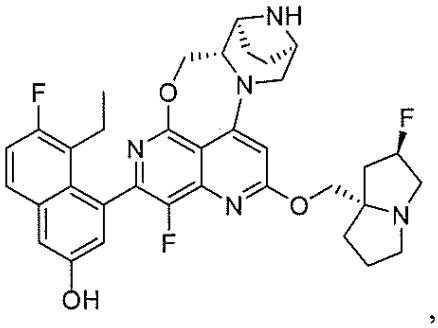
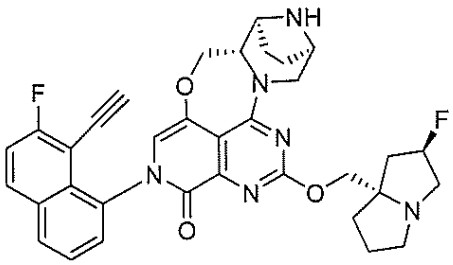
,



,

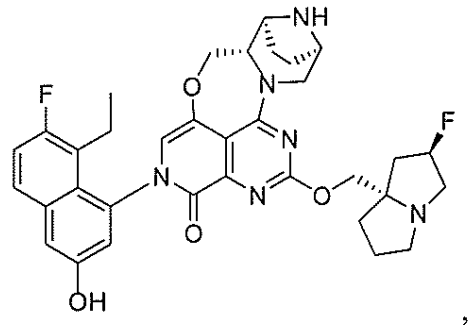
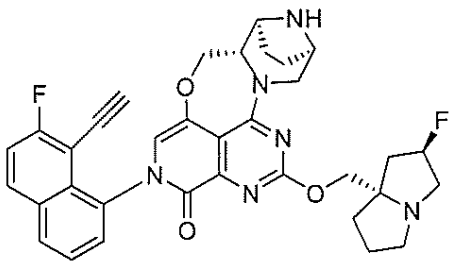
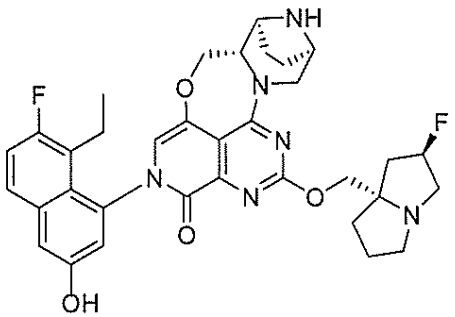
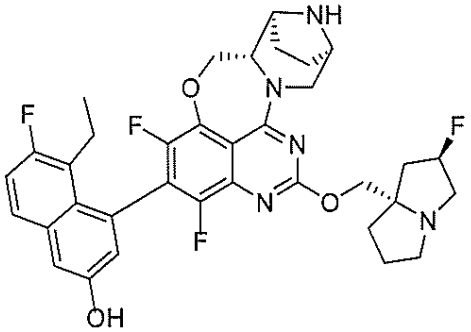
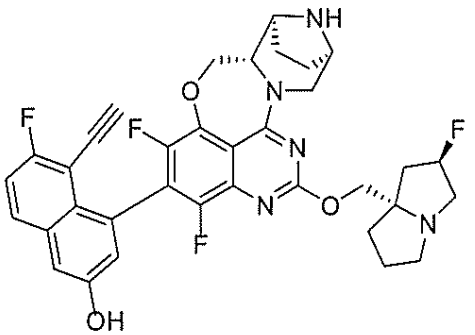
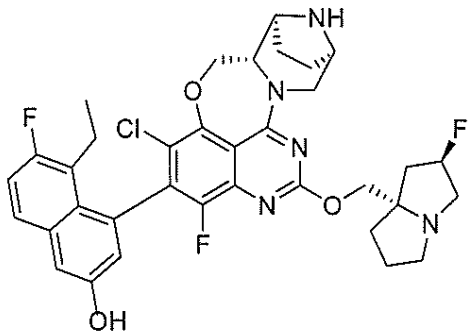
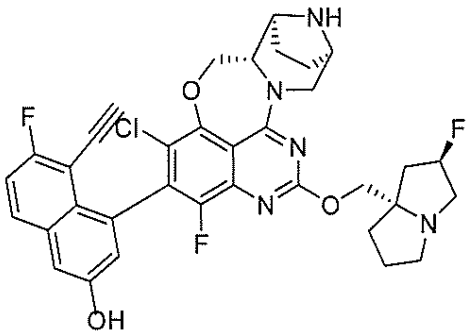
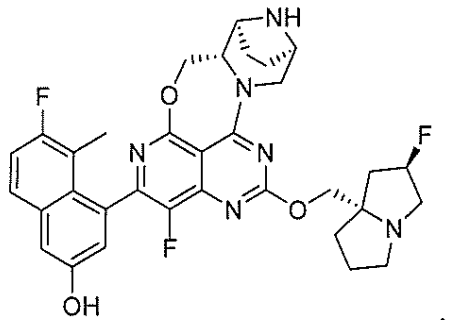
【０２４２】

【化３２－４５】


,

,

,

,

,

,

,


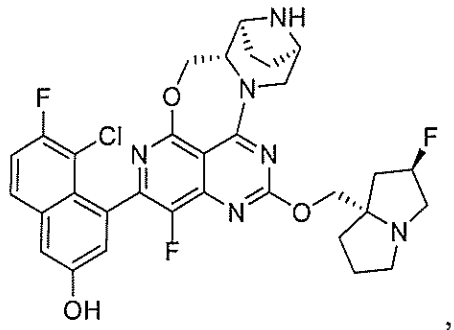
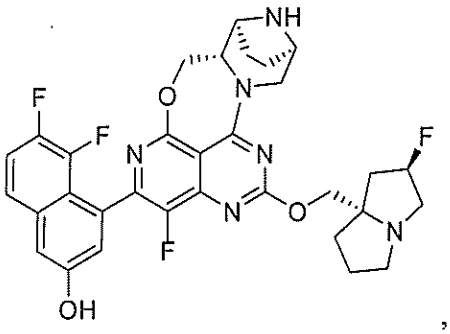
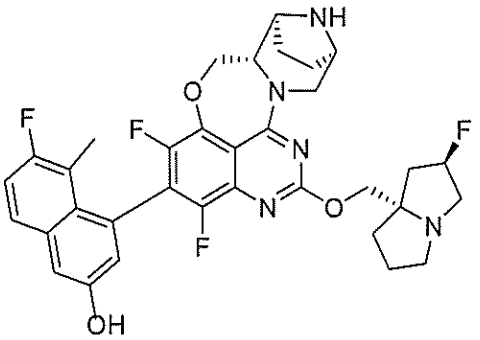
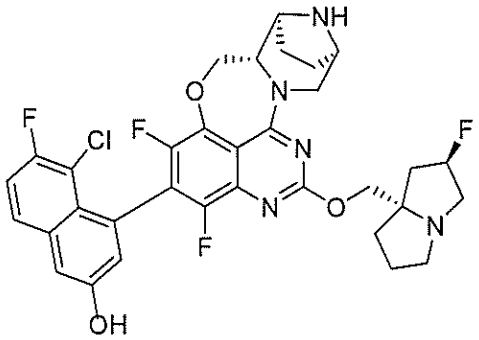
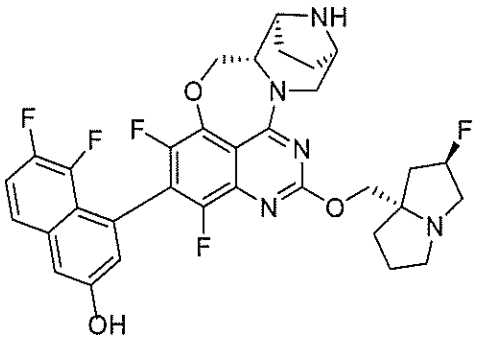
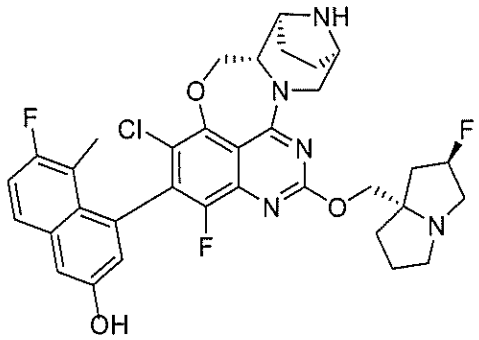
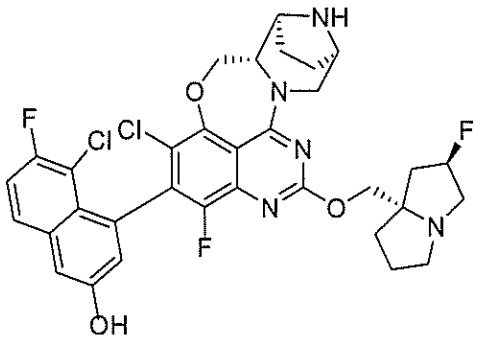
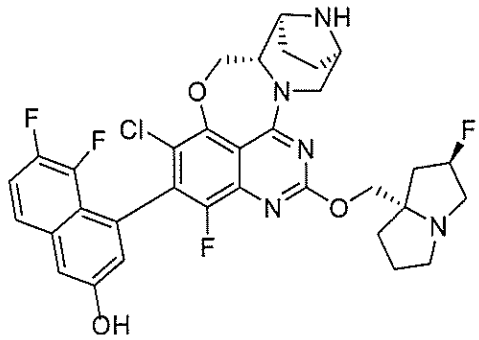
【０２４３】

【化３２－４６】


,

,

,

,

,

,

,

,

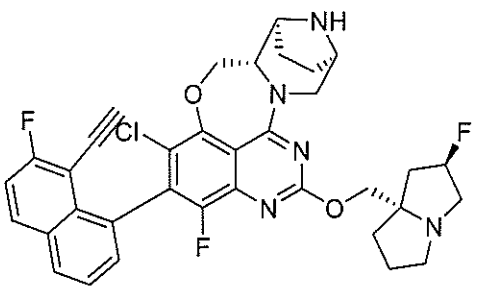
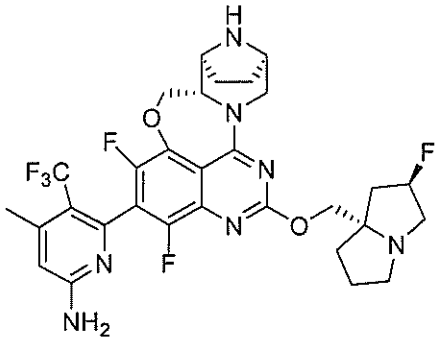
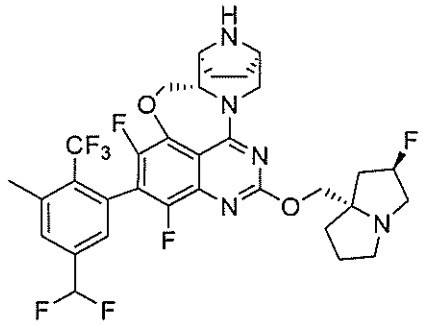
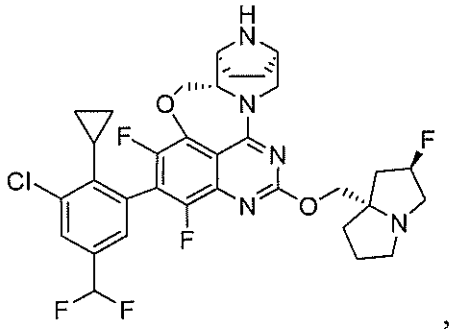
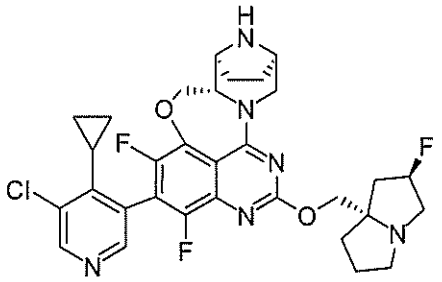
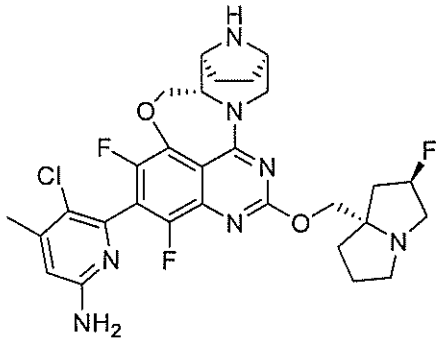
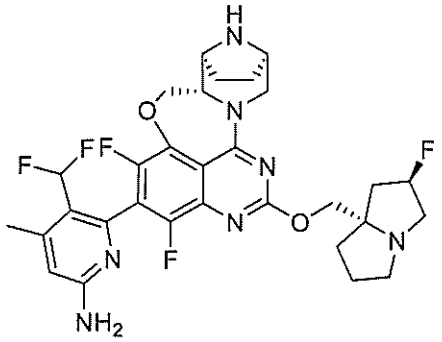
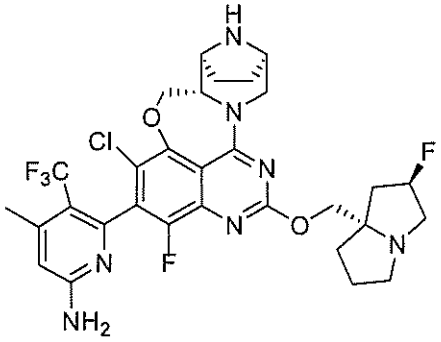
【０２４４】

【化３２－４７】


,

,

,

,

,

,

,

,

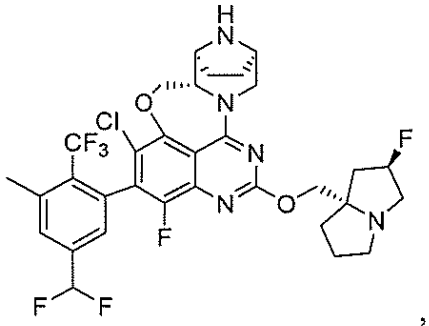
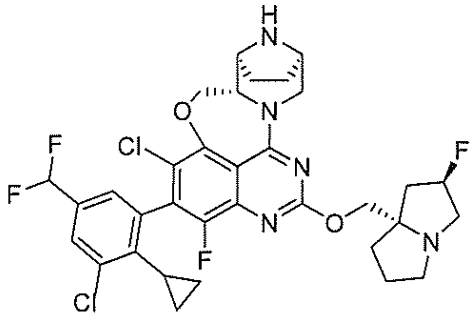
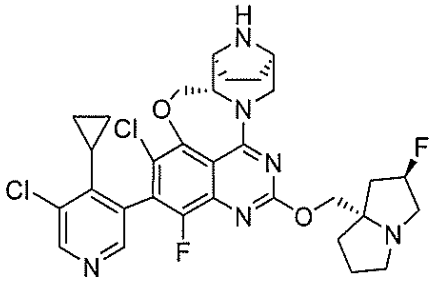
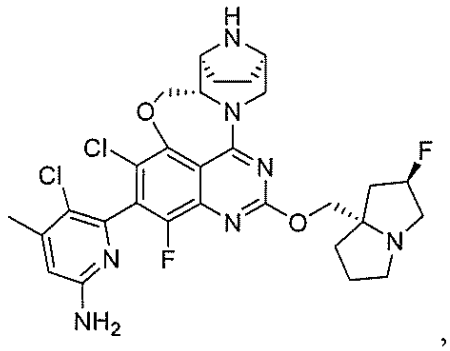
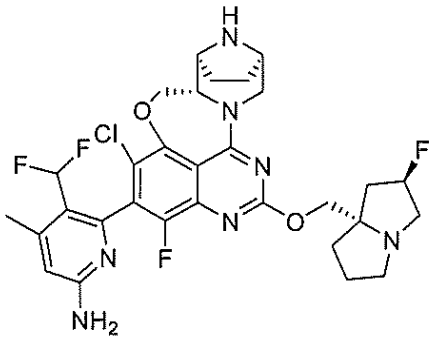
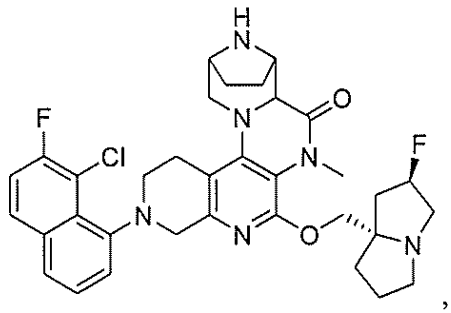
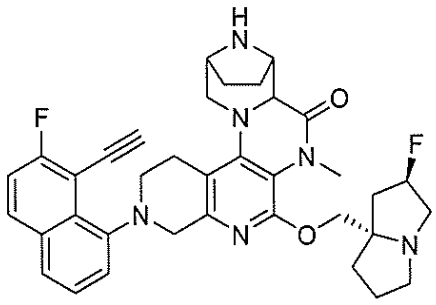
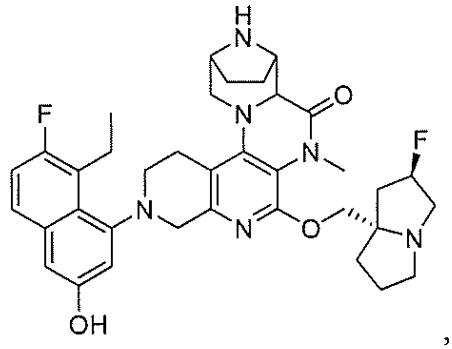
【０２４５】

【化３２－４８】


,

,

,

,

,

,

,

,

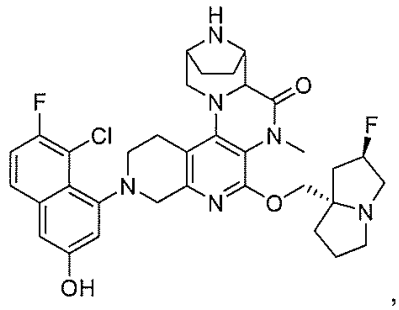
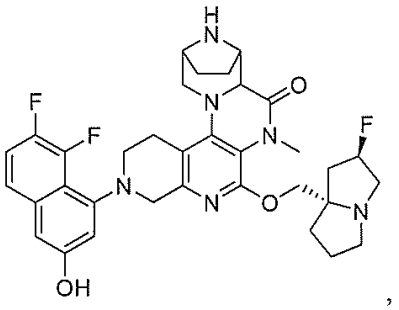
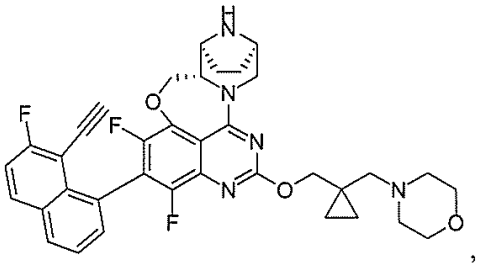
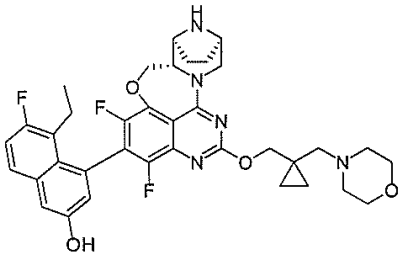
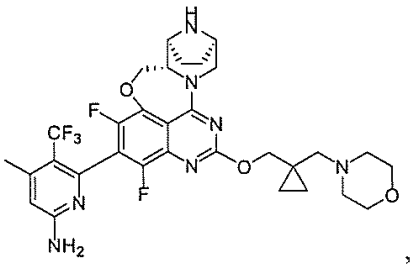
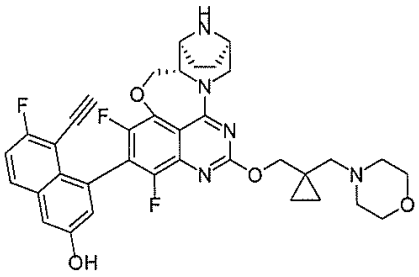
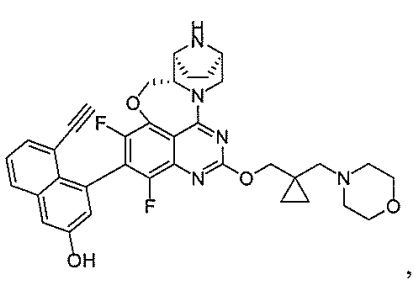
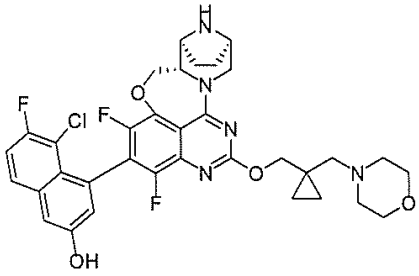
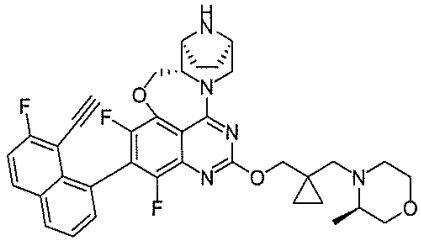
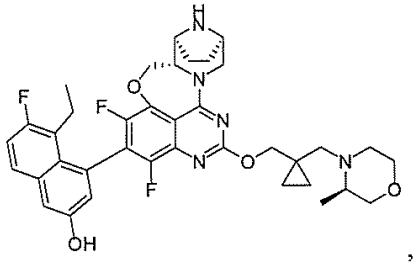
【０２４６】

【化３２－４９】


,

,

,

,

,

,

,

,

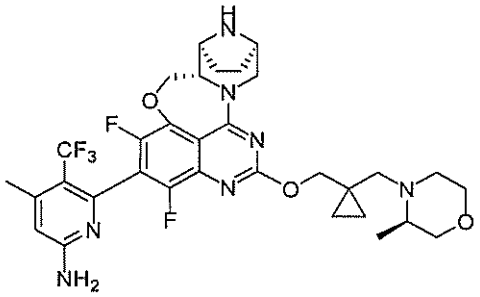
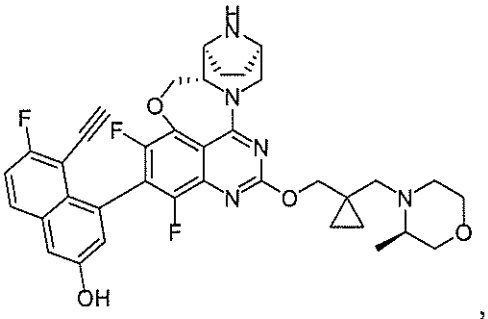
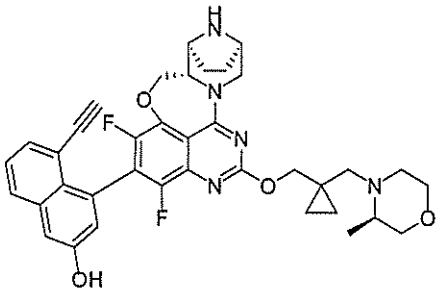
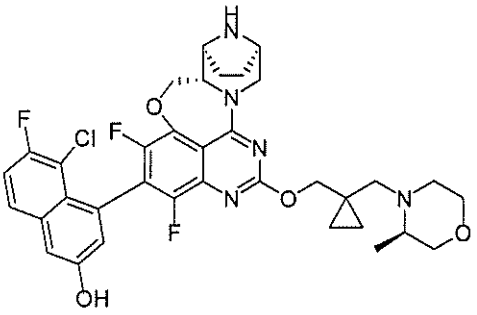
【０２４７】

【化３２－５０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０２４８】

【化３２－５１】


,

,

, および

,

【０２４９】
からなる群から選択される式を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０２５０】
[00138]本明細書で提供される化合物は、一般式および具体的な化合物の両方を参照して記載される。加えて、本開示の化合物は、これらに限定されないが、全てが本開示の範囲内であるプロドラッグ、ソフトドラッグ、活性代謝誘導体（活性代謝産物）、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む、いくつかの異なる形態または誘導体で存在し得る。

【０２５１】
[00139]本明細書で使用される場合、用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で代謝された場合または加溶媒分解によって変換された場合、所望の活性化合物をもたらす化合物またはその薬学的に許容される塩を指す。プロドラッグは、限定なしに、活性化合物のエステル、アミド、カルバメート、カーボネート、ウレイド、溶媒和物、または水和物を含む。典型的には、プロドラッグは、不活性であるかまたは活性化合物より活性が低いが、１つまたは複数の有利な取り扱い、投与および／または代謝特性を提供し得る。例えば、一部のプロドラッグは活性化合物のエステルであり、代謝中に、エステル基が切断されて活性薬物をもたらす。また、一部のプロドラッグは、酵素的に活性化されて、活性化合物、またはさらなる化学反応時に活性化合物をもたらす化合物をもたらす。プロドラッグは、単一のステップでプロドラッグ形態から活性形態に進み得るか、またはそれら自体が活性を有し得るか、もしくは不活性であり得る１つまたは複数の中間形態を有し得る。プロドラッグの調製および使用は、Ｔ．ＨｉｇｕｃｈｉおよびＶ．Ｓｔｅｌｌａ、「Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ」、Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓの１４巻、Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ、Ｅｄｗａｒｄ Ｂ．Ｒｏｃｈｅ編、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ、１９８７；Ｐｒｏｄｒｕｇｓ：Ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ ａｎｄ Ｒｅｗａｒｄｓ、Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ、Ｒ．Ｂｏｒｃｈａｒｄｔ、Ｍ．Ｈａｇｅｍａｎ、Ｒ．Ｏｌｉｙａｉ、Ｈ．Ｍａａｇ、Ｊ．Ｔｉｌｌｅｙ編、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、２００７で論じられており、これらの全ては、それらの全体が参照に

よりここに組み込まれる。

【０２５２】

[00140]本明細書で使用される場合、用語「ソフトドラッグ」は、薬理学的効果を発揮するが、活性が限定された時間になるように、不活性な代謝産物分解物に分解する化合物を指す。例えば、その全体が参照によりここに組み込まれる「Ｓｏｆｔ ｄｒｕｇｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ｓａｆｅ ｄｒｕｇｓ」、Ｎｉｃｈｏｌａｓ Ｂｏｄｏｒ、Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｒｅｖｉｅｗｓ、４巻、４号、４４９～４６９、１９８４を参照されたい。

【０２５３】

[00141]本明細書で使用される場合、用語「代謝産物」、例えば活性代謝産物は、上記のようなプロドラッグと重なる。したがって、そのような代謝産物は、薬理学的に活性な化合物であるか、または対象の体内での代謝プロセスから生じる誘導体である薬理学的に活性な化合物にさらに代謝する化合物である。例えば、そのような代謝産物は、投与される化合物または塩またはプロドラッグの酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断などから生じ得る。これらのうち、活性代謝産物は、そのような薬理学的に活性な誘導体化合物である。プロドラッグについて、プロドラッグ化合物は、一般的に不活性であるか、または代謝生成物より活性が低い。活性代謝産物について、親化合物は、活性化合物であり得るか、または不活性プロドラッグであり得る。

【０２５４】

[00142]プロドラッグおよび活性代謝産物は、当技術分野で公知の日常的な技術を使用して特定することができ、例えば、Ｂｅｒｔｏｌｉｎｉら、１９９７、Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ４０：２０１１～２０１６；Ｓｈａｎら、Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ ８６：７５６～７５７；Ｂａｇｓｈａｗｅ、１９９５、ＤｒｕｇＤｅｖ Ｒｅｓ ３４：２２０～２３０；Ｗｅｒｍｕｔｈ、上記を参照されたい。

【０２５５】

[00143]本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」は、物質または組成物が、製剤を構成する他の成分および／またはそれで処置される対象に化学的および／または毒物学的に適合することを示す。

【０２５６】

[00144]本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、特に示されない限り、指定される化合物の遊離酸および塩基の生物学的有効性を保持し、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではない塩を含む。企図される薬学的に許容される塩形態は、これらに限定されないが、モノ、ビス、トリス、テトラキスなどを含む。薬学的に許容される塩は、それらが投与される量および濃度において非毒性である。そのような塩の調製は、化合物がその生理的効果を発揮することを妨げることなく、化合物の物理的特徴を改変することによって、薬理学的使用を促進し得る。物理的特性における有用な改変は、経粘膜投与を促進するために融点を下げることおよびより高い濃度の薬物を投与することを促進するために溶解性を上げることを含む。

【０２５７】

[00145]薬学的に許容される塩は、硫酸塩、塩化物、塩酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩およびキナ酸塩を含有するものなどの酸付加塩を含む。薬学的に許容される塩は、塩酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、フマル酸、およびキナ酸などの酸から得られ得る。

【０２５８】

[00146]薬学的に許容される塩は、カルボン酸またはフェノールなどの酸性官能基が

存在する場合、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、ｔ－ブチルアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、アンモニウム、アルキルアミン、および亜鉛を含有するものなどの塩基付加塩も含む。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１９版、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ、ＰＡ、２巻、１４５７頁、１９９５；「Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ、Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ、ａｎｄ Ｕｓｅ」ＳｔａｈｌおよびＷｅｒｍｕｔｈ編、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ、Ｗｅｉｎｈｅｉｍ、Ｇｅｒｍａｎｙ、２００２を参照されたい。そのような塩は、適当な対応する塩基を使用して調製され得る。

【０２５９】

[００１４７]薬学的に許容される塩は、標準的な技術によって調製され得る。例えば、化合物の遊離塩基形態は、適当な酸を含有する水溶液またはアルコール水溶液などの適切な溶媒に溶解され、次いで溶液を蒸発させることによって単離され得る。したがって、特定の化合物が塩基である場合、所望の薬学的に許容される塩は、当技術分野で利用可能な任意の適切な方法、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などによる、または有機酸、例えば、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸もしくはガラクツロン酸などのピラノシジル酸、クエン酸もしくは酒石酸などのアルファ－ヒドロキシ酸、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸もしくはケイ皮酸などの芳香族酸、ｐ－トルエンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸などのスルホン酸などによる遊離塩基の処理によって調製され得る。

【０２６０】

[００１４８]同様に、特定の化合物が酸である場合、所望の薬学的に許容される塩は、任意の適切な方法、例えば、無機または有機塩基、例えば、アミン（第一級、第二級または第三級）、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物などによる遊離酸の処理によって調製され得る。適切な塩の実例は、Ｌ－グリシン、Ｌ－リジン、およびＬ－アルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、第一級、第二級、および第三級アミン、ならびにヒドロキシエチルピロリジン、ピペリジン、モルホリンまたはピペラジンなどの環状アミンから誘導される有機塩、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから誘導される無機塩を含む。

【０２６１】

[００１４９]本開示の化合物は、非溶媒和形態、溶媒和形態（例えば水和形態）、および固体形態（例えば、結晶または多形形態）で存在することができることも理解されるべきであり、本開示は、全てのそのような形態を包含することを意図する。

【０２６２】

[００１５０]本明細書で使用される場合、用語「溶媒和物」または「溶媒和形態」は、化学量論または非化学量論量の溶媒のどちらかを含有する溶媒付加形態を指す。一部の化合物は、固定モル比の溶媒分子を結晶性固体状態で捕捉し、こうして溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコレートである。水和物は、水の１つまたは複数の分子と物質の１つの分子の組合せによって形成され、水はH_2Oとしてのその分子状態を保持する。溶媒和物を形成する溶媒の例は、これらに限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンを含む。

【０２６３】

[００１５１]本明細書で使用される場合、用語「結晶形態」、「結晶性形態」、「多形形態」および「多形」は、互換的に使用されてもよく、化合物（またはその塩もしくは溶媒和物）が、様々な結晶充填配置で結晶化し得る結晶構造を意味し、それらの全てが同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は、通常、異なるＸ線回折パターン、赤外線スペクトル

、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的および電気的特性、安定性ならびに溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、保管温度、および他の因子が、１つの結晶形態を優位にし得る。化合物の結晶多形は、異なる条件下の結晶化によって調製され得る。

【０２６４】

[00152]本開示は、化合物中の原子の全ての同位体を含むことも意図する。原子の同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。例えば、特に指定されない限り、本開示の化合物中の水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、ブロミドまたはヨウ素は、それらの同位体、例えば、これらに限定されないが、^{1}Ｈ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{12}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{14}Ｎ、^{15}Ｎ、^{16}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{32}Ｓ、^{33}Ｓ、^{34}Ｓ、^{36}Ｓ、^{17}Ｆ、^{18}Ｆ、^{19}Ｆ、^{35}Ｃｌ、^{37}Ｃｌ、^{79}Ｂｒ、^{81}Ｂｒ、^{124}Ｉ、^{127}Ｉおよび^{131}Ｉも含むことを意図する。一部の実施形態では、水素は、プロチウム、重水素およびトリチウムを含む。一部の実施形態では、炭素は、^{12}Ｃおよび^{13}Ｃを含む。

【０２６５】

[00153]当業者は、本開示の化合物が様々な互変異性形態で存在することができ、全てのそのような形態が本開示の範囲内に包含されることを理解するであろう。用語「互変異性体」または「互変異性形態」は、低いエネルギー障壁により相互変換可能である、異なるエネルギーの構造異性体を指す。異性形態の存在および濃度は、化合物が見出される環境に依存し、例えば、化合物が、固体であるか、または有機もしくは水溶液中にあるかどうかに応じて異なり得る。例として、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても公知）は、ケト－エノール、アミド－イミド酸、ラクタム－ラクチム、イミン－エナミン異性化およびプロトンが複素環式系の２つ以上の位置を占め得る環状形態などのプロトンの移動による相互変換を含む。原子価互変異性体は、結合している電子の一部の再編成による相互変換を含む。互変異性体は、平衡であり得るか、または適当な置換によって１つの形態に立体的に固定され得る。名称または構造によって１つの特定の互変異性形態と特定される本開示の化合物は、特に指定されない限り他の互変異性形態を含むことを意図する。

化合物の合成

[00154]本明細書で提供される化合物は、任意の公知の有機合成技術を使用して調製されてもよく、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成されてもよい。

【０２６６】

[00155]本開示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適切な溶媒中で実行され得る。適切な溶媒は、反応が実行される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度で、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種の溶媒または１種より多くの溶媒の混合物中で実行され得る。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに適した溶媒が、当業者によって選択され得る。

【０２６７】

[00156]本開示の化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を含み得る。保護および脱保護の必要性、ならびに適当な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学的性質は、例えば、Ｔ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版、Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）、Ｐ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ、Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ、２００３、およびＰｅｔｅｒ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第５版、Ｗｉｌｅｙ、２０１４に見出すことができ、これらの全ては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２６８】

[00157]反応は、当技術分野で公知の任意の適切な方法に従ってモニタリングされ得

る。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、^{1}Ｈまたは^{13}Ｃ）、赤外分光法、分光光度法（例えばＵＶ－可視）、質量分析法などの分光学的手段によって、または高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、液体クロマトグラフィー－質量分析法（ＬＣＭＳ）、もしくは薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）などのクロマトグラフィー法によってモニタリングされ得る。化合物は、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）（その全体が参照により本明細書に組み込まれる「Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ ＬＣ－ＭＳ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｉｍｐｒｏｖｅｄ Ｃｏｍｐｏｕｎｄ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｍｅｔｈｏｄ Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ」 Ｋａｒｌ Ｆ．Ｂｌｏｍ、Ｂｒｉａｎ Ｇｌａｓｓ、Ｒｉｃｈａｒｄ Ｓｐａｒｋｓ、Ａｎｄｒｅｗ Ｐ．Ｃｏｍｂｓ Ｊ．Ｃｏｍｂｉ．Ｃｈｅｍ．２００４、６（６）、８７４～８８３）、および順相シリカクロマトグラフィーを含む様々な方法によって、当業者によって精製され得る。

化合物の使用

[00158]ある態様では、本開示は、ＫＲＡＳタンパク質、特にＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄタンパク質を阻害することができる化合物を提供する。

【０２６９】

[00159]本明細書で使用される場合、用語「治療」は、疾患の症状の１つ、一部もしくは全てを完全にもしくは部分的に和らげるか、または根底にある病状を矯正もしくは補償し、これにより有益なまたは所望の臨床結果を達成するために、疾患に対処するというその通常の意味を有することを意図する。この開示の目的のために、有益なまたは所望の臨床結果は、これらに限定されないが、検出可能であれ検出不能であれ、症状の緩和、疾患の程度の減弱、疾患の安定化した（すなわち悪化しない）状態、疾患進行の遅延または緩徐化、疾患状態の改善または軽減、および寛解（部分的であれ完全であれ）を含む。「治療」は、それを受けない場合に予想される生存と比較して、生存を延長することも意味し得る。治療を必要とする者は、状態または障害を既に有する者および状態もしくは障害を有しやすい者または状態もしくは障害が防止される者を含む。用語「治療」は、相反する特定の指示がない限り、予防も包含する。用語「治療的」および「治療的に」は、対応する仕方で解釈されるべきである。

【０２７０】

[00160]本明細書で使用される場合、用語「予防」は、その通常の意味を有することを意図し、疾患の発生を防止する一次予防および疾患が既に発生しており、患者が疾患の増悪もしくは悪化または疾患に関連する新しい症状の発生に対して一時的または永久的に保護される二次予防を含む。

【０２７１】

[00161]用語「処置」は、「治療」と同義に使用される。同様に、用語「処置する」は、「治療を適用する」とみなされてもよく、「治療」は本明細書で定義される通りである。

【０２７２】

[00162]さらなる態様では、本開示は、治療において使用するための、例えば、ＫＲＡＳタンパク質に関連する治療、特にＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄタンパク質に関連する治療において使用するための、本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本開示の医薬組成物の使用を提供する。

【０２７３】

[00163]さらなる態様では、本開示は、がんを処置するための医薬の製造における、本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本開示の医薬組成物の使用を提供する。

【０２７４】

[00164]一部の実施形態では、がんは、ＫＲＡＳタンパク質によって媒介される。一部の実施形態では、がんは、ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄタンパク質によって媒介される。

医薬組成物

[00165]さらなる態様では、本開示の１種もしくは複数の化合物、またはその薬学的

に許容される塩を含む医薬組成物が提供される。
【０２７５】
[00166]別の態様では、本開示の１種もしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。
【０２７６】
[00167]本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」は、対象への投与に適した形態の、本開示の分子または化合物を含有する製剤を指す。
【０２７７】
[00168]本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される賦形剤」は、一般的に安全で、非毒性で、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではない医薬組成物を調製するのに有用である賦形剤を意味し、獣医学的使用およびヒトの薬学的使用に許容される賦形剤を含む。「薬学的に許容される賦形剤」は、本明細書で使用される場合、１種および１種より多くのそのような賦形剤の両方を含む。用語「薬学的に許容される賦形剤」は、「薬学的に許容される担体」および「薬学的に許容される希釈剤」も包含する。
【０２７８】
[00169]使用される特定の賦形剤は、本開示の化合物が適用されている手段および目的に依存する。溶媒は、一般的に、ヒトを含む哺乳動物に投与されるのに安全と当業者によって認められる溶媒に基づいて選択される。一般的に、安全な溶媒は、水などの非毒性水性溶媒および水に可溶性または混和性である他の非毒性溶媒である。適切な水性溶媒は、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ３００）などおよびそれらの混合物を含む。
【０２７９】
[00170]一部の実施形態では、適切な賦形剤は、リン酸、クエン酸および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；保存薬（例えば、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；およびｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む単糖、二糖および他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質複合体）；ならびに／またはＴＷＥＥＮ（登録商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）もしくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤を含み得る。
【０２８０】
[00171]一部の実施形態では、適切な賦形剤は、１種または複数の安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存薬、抗酸化剤、不透明化剤、滑剤、加工助剤、着色料、甘味料、着香剤、香味剤および薬物（すなわち、本開示の化合物またはその医薬組成物）の洗練された体裁を提供するためのまたは医薬製品（すなわち医薬）の製造を助けるための他の公知の添加剤を含み得る。活性医薬成分は、例えば、コアセルベーション技術によってまたは界面重合によって調製されるマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセル、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）またはマクロエマルジョンにも封入され得る。そのような技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ 第１６版、Ｏｓｏｌ，Ａ．編（１９８０）に開示される。「リポソーム」は、ヒトを含む哺乳動物への薬物（例えば、本明細書

で開示される化合物および任意選択で化学療法剤）の送達に有用である、様々な種類の脂質、リン脂質および／または界面活性剤からなる小胞である。リポソームの成分は、生体膜の脂質配置と同様に、一般的に二重層形成で配置される。

【０２８１】

[00172]本明細書で提供される医薬組成物は、組成物が、これに限定されないが、ヒトを含む対象に投与されることを可能にする任意の形態であってもよく、意図される投与経路に適合するように製剤化され得る。

【０２８２】

[00173]様々な経路が、本明細書で提供される医薬組成物のために企図され、したがって、本明細書で提供される医薬組成物は、意図される投与経路に応じて、バルクまたは単位剤形で供給され得る。例えば、経口、バッカル、および舌下投与について、散剤、懸濁剤、粒剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、ゲルキャップ、およびカプレットは、固体剤形として許容されてもよく、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、および液剤は、液体剤形として許容されてもよい。注射投与について、乳剤および懸濁剤は、液体剤形として許容されてもよく、適当な溶液での再構成に適した散剤は、固体剤形として許容されてもよい。吸入投与について、液剤、スプレー剤、乾燥散剤、およびエアロゾルは、許与される剤形であり得る。局所（バッカルおよび舌下を含む）または経皮投与について、散剤、スプレー剤、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、および貼付剤は、許容される剤形であり得る。膣投与について、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、パスタ剤、フォームおよびスプレー剤は、許容される剤形であり得る。

【０２８３】

[00174]単位剤形の組成物中の活性成分の量は、治療有効量であり、関与する特定の処置に従って変わる。本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」は、特定された疾患もしくは状態を処置、改善、もしくは防止するか、または検出可能な治療もしくは阻害効果を示すための、分子、化合物、または分子もしくは化合物を含む組成物の量を指す。効果は、当技術分野で公知の任意のアッセイ方法によって検出され得る。対象のための正確な有効量は、対象の体重、サイズ、および健康；状態の性質および程度；投与速度；投与のために選択された治療薬または治療薬の組合せ；ならびに処方医師の裁量に依存する。所与の状況のための治療有効量は、臨床医の技術および判断の範囲内である日常的な実験によって決定され得る。

【０２８４】

[00175]一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、経口投与用の製剤の形態であり得る。

【０２８５】

[00176]ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、錠剤製剤の形態であり得る。錠剤製剤に適した薬学的に許容される賦形剤は、例えば、ラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウムなどの不活性希釈剤、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸などの造粒および崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの滑沢剤；ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピルなどの保存剤、およびアスコルビン酸などの抗酸化剤を含む。錠剤製剤は、コーティングされなくてもよいか、あるいは消化管内でのそれらの崩壊および活性成分のその後の吸収を修正するために、またはそれらの安定性および／もしくは外見を改良するために、どちらの場合も従来のコーティング剤および当技術分野で周知の手順を使用してコーティングされてもよい。

【０２８６】

[00177]ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されるハードゼラチンカプセル剤の形態であり得るか、あるいは活性成分が水またはラッカセイ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油などの油と混合されるソフトゼラチンカプセル剤としての形態であり得る。

【０２８７】
[00178]ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、一般的に、微粉形態の活性成分を１種または複数の懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル－ピロリドン、トラガントゴムおよびアラビアゴム；分散または湿潤剤、例えば、レシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えばポリオキシエチレンステアレート）、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートと一緒に含有する水性懸濁剤の形態であり得る。水性懸濁剤は、１種または複数の保存薬（例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピル、抗酸化剤（例えばアスコルビン酸）、着色剤、香味剤、および／または甘味剤（例えば、スクロース、サッカリンまたはアスパルテーム）も含有し得る。
【０２８８】
[00179]ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、一般的に、植物性油（例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油）または鉱油（例えば流動パラフィン）に懸濁された活性成分を含有する油性懸濁剤の形態であり得る。油性懸濁剤は、ミツロウ、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤も含有し得る。上記のような甘味剤、および香味剤は、味の良い経口調製物を提供するために添加され得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存され得る。
【０２８９】
[00180]ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、水中油型乳剤の形態であり得る。油性相は、オリーブ油もしくはラッカセイ油などの植物性油、または例えば流動パラフィンなどの鉱油、またはこれらのいずれかの混合物であり得る。適切な乳化剤は、例えば、アラビアゴムまたはトラガントゴムなどの天然に存在するゴム、ダイズ、レシチンなどの天然に存在するホスファチド、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル（例えばソルビタンモノオレエート）および前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。乳剤は、甘味剤、香味剤および保存剤も含有し得る。
【０２９０】
[00181]ある特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームもしくはスクロースなどの甘味剤、粘滑薬、保存薬、香味剤および／または着色剤を含有し得る、シロップ剤およびエリキシル剤の形態であり得る。
【０２９１】
[00182]一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、注射投与用の製剤の形態であり得る。
【０２９２】
[00183]ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、無菌注射可能水性または油性懸濁剤などの無菌注射可能調製物の形態であり得る。この懸濁剤は、上記で言及された適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化され得る。無菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口で許容される希釈剤もしくは溶媒中の無菌注射可能液剤もしくは懸濁剤、例えば１，３－ブタンジオール中の液剤であり得るか、または凍結乾燥散剤として調製され得る。採用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル溶液および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌不揮発性油は、溶媒または懸濁化媒体として慣習的に採用され得る。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油が採用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製において同様に使用され得る。

【０２９３】
[00184]一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、吸入投与用の製剤の形態であり得る。
【０２９４】
[00185]ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、任意の適当な溶媒および任意選択で他の化合物、例えば、これらに限定されないが、安定剤、抗菌剤、抗酸化剤、ｐＨ調節剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティ調節剤およびこれらの組合せを含有する水性および非水性（例えば、フルオロカーボン噴射剤中）エアロゾルの形態であり得る。担体および安定剤は、特定の化合物の要件と共に変わるが、典型的には、非イオン性界面活性剤（Ｔｗｅｅｎ、Ｐｌｕｒｏｎｉｃｓ、またはポリエチレングリコール）、血清アルブミンのような無害なタンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝剤、塩、糖または糖アルコールを含む。
【０２９５】
[00186]一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、局所または経皮投与用の製剤の形態であり得る。
【０２９６】
[00187]ある特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、一般的に、活性成分を、従来の局所的に許容される賦形剤、例えば、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクならびに酸化亜鉛、またはそれらの混合物と共に製剤化することによって得られ得る、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤および水性または油性液剤または懸濁剤の形態であり得る。
【０２９７】
[00188]ある特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、当業者に周知である経皮皮膚貼付剤の形態で製剤化され得る。
【０２９８】
[00189]上記のこれらの代表的な剤形の他に、薬学的に許容される賦形剤および担体は、一般的に当業者に公知であり、したがって、本開示に含まれる。そのような賦形剤および担体は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」Ｍａｃｋ Ｐｕｂ．Ｃｏ．、Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ（１９９１）、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ」、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ｉｎ Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ編、第２１版、ＬＷＷ（２００５）に記載される。
【０２９９】
[00190]一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、単一剤形として製剤化され得る。単一剤形中の本明細書で提供される化合物の量は、処置される対象および特定の投与モードに依存して変わる。
【０３００】
[00191]一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩の０．００１～１０００ｍｇ／ｋｇ体重／日、例えば、０．０１～８００ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．０１～７００ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．０１～６００ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．０１～４００ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．０１～３００ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．１～２００ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．１～１５０ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．５～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．５～８０ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．５～６０ｍｇ／ｋｇ体重／日、０．５～５０ｍｇ／ｋｇ体重／日、１～５０ｍｇ／ｋｇ体重／日、１～４５ｍｇ／ｋｇ体重／日、１～４０ｍｇ／ｋｇ体重／日、１～３５ｍｇ／ｋｇ体重／日、１～３０ｍｇ／ｋｇ体重／日、１～２５ｍｇ／ｋｇ体重／日の投与量が投与され得るように製剤化され得る。一部の例では、前述の範囲の下限未満の投与量レベルが、十分すぎ

ることがある一方で、他の場合では、有害な副作用を引き起こすことなく、さらに多い用量が採用され得るが、但し、そのようなより多い用量は、１日全体の投与のためのいくつかの少ない用量に最初に分割されることを条件とする。投与経路および投薬レジームに関するさらなる情報について、参照により本明細書に具体的に組み込まれるＣｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（Ｃｏｒｗｉｎ　Ｈａｎｓｃｈ；Ｃｈａｉｒｍａｎ　ｏｆ　Ｅｄｉｔｏｒｉａｌ　Ｂｏａｒｄ）、Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ　１９９０の５巻、２５．３章を参照されたい。

【０３０１】

[00192]一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、短期作用型、高速放出型、長期作用型、および持続放出型として製剤化され得る。したがって、本開示の医薬製剤は、制御放出または低速放出用にも製剤化され得る。

【０３０２】

[00193]さらなる態様では、本開示の１種もしくは複数の分子もしくは化合物またはその薬学的に許容される塩および獣医学的担体を含む獣医学的組成物も提供される。獣医学的担体は、組成物を投与する目的に有用な物質であり、他の点では不活性であるか、または獣医学技術分野で許容され、活性成分に適合性である固体、液体または気体物質であり得る。これらの獣医学的組成物は、非経口、経口または任意の他の所望の経路によって投与され得る。

【０３０３】

[00194]医薬組成物または獣医学的組成物は、薬物を投与するために使用される方法に応じて、様々な方法で包装され得る。例えば、流通のための物品は、組成物が適当な形態で入れられた容器を含み得る。適切な容器は、当業者に周知であり、ボトル（プラスチックおよびガラス）、サシェ、アンプル、プラスチック袋、金属シリンダーなどの材料を含む。容器は、包装の内容物への軽率なアクセスを防止するために、不正開封を防止する組付けも含み得る。加えて、容器は、容器の内容物を記載するラベルが付けられている。ラベルは、適当な警告も含み得る。組成物はまた、単位用量または複数用量の容器、例えば、密封されたアンプルおよびバイアルに包装されてもよく、使用直前に注射用の無菌液体担体、例えば水の添加だけを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管されてもよい。即時注射液剤および懸濁剤は、以前に記載される種類の無菌散剤、粒剤および錠剤から調製される。

【０３０４】

[00195]さらなる態様では、第１の活性成分としての本開示の１種もしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される塩および第２の活性成分を含む医薬組成物も提供される。

【０３０５】

[00196]一部の実施形態では、第２の活性成分は、本明細書で提供される化合物に対して、それらが互いに悪影響を及ぼさないように相補的な活性を有する。そのような成分は、意図される目的に有効である量で、組合せで適切に存在する。

疾患の処置の方法

[00197]さらなる態様では、本開示は、がんを処置するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書で提供される化合物もしくはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

【０３０６】

[00198]一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩および組成物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連がんの処置であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書で提供される化合物、その薬学的に許容される塩、または化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与するステップを含む処置のために前記対象において使用され得る。

【０３０７】

[00199]一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容

される塩および組成物は、腫瘍、例えば、肺、前立腺、乳、脳、皮膚、子宮頸癌、精巣癌などを含む多種多様ながんの処置に使用され得る。より詳細には、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩および組成物によって処置され得るがんは、これらに限定されないが、星状細胞、乳、子宮頸、結腸直腸、子宮内膜、食道、胃、頭頸部、肝細胞、喉頭、肺、口腔、卵巣、前立腺および甲状腺癌および肉腫などの腫瘍タイプを含む。より具体的には、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩および組成物は、

（ｉ）心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；

（ｉｉ）肺：気管支原性癌（扁平上皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；

（ｉｉｉ）消化管：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；

（ｉｖ）泌尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（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、類腺腫瘍、脂肪腫）；

（ｖ）肝臓：ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；

（ｖｉ）胆道：胆嚢癌、膨大部癌、胆管癌；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；

（ｖｉｉ）神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；

（ｖｉｉｉ）婦人科：子宮（子宮内膜癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜－莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）；

（ｉｘ）血液学：血液（骨髄白血病（急性および慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；

（ｘ）皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、黒子、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに

（ｘｉ）副腎：神経芽腫

を処置するために使用され得る。

【０３０８】

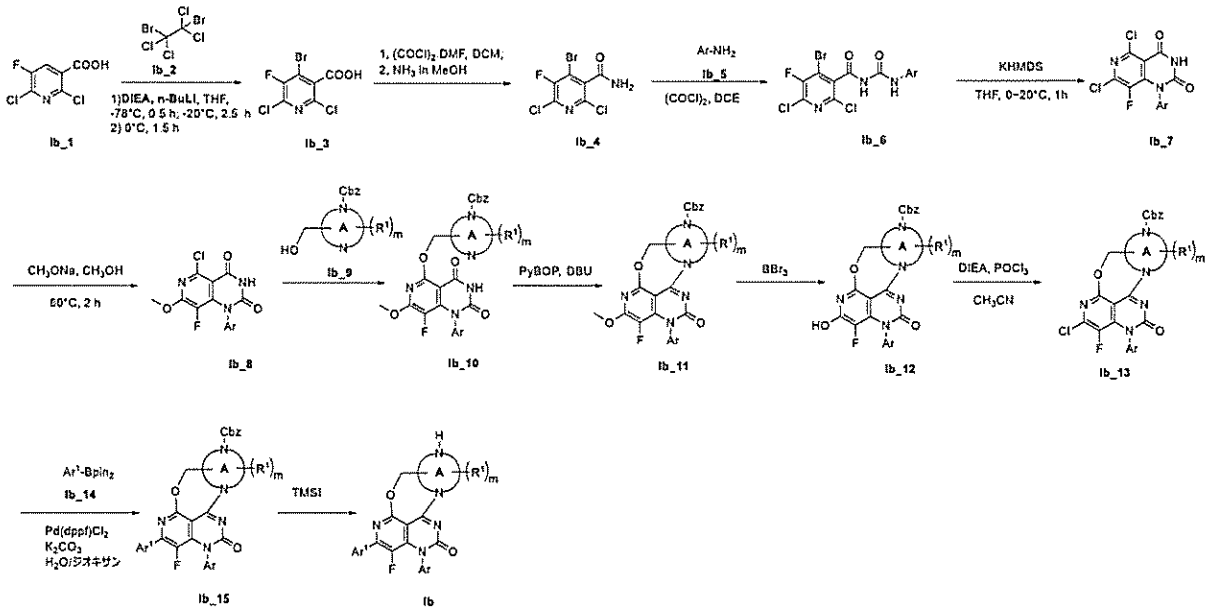
[00200]ある特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩および組成物で処置され得るがんは、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、結腸直腸がん、直腸がんまたは膵がんである。

【０３０９】

[00201]対象への投与の濃度および経路は、処置されるがんに応じて変わる。ある特定の実施形態では、投与は、非経口、腹腔内、皮内、心臓内、脳室内、頭蓋内、脳脊髄内、滑液嚢内、髄腔内投与、筋肉内注射、硝子体内注射、静脈内注射、動脈内注射、経口、バッカル、舌下、経皮、局所、気管内、直腸内、皮下、および局所投与からなる群から選

択される経路を介して行われる。
【０３１０】
[00202]化合物、その薬学的に許容される塩、ならびにそのような化合物および塩を含む医薬組成物はまた、他の抗新生物化合物、例えば化学療法と共投与され得るか、または手術前もしくは術後のどちらかの補助剤として、放射線もしくは外科的介入などの他の処置と組み合わせて使用され得る。
【０３１１】
[00203]一部の実施形態では、化合物、その薬学的に許容される塩、ならびにそのような化合物および塩を含む医薬組成物は、１種または複数の追加の治療剤と同時に、別々にまたは逐次的に投与され得る。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、抗ＰＤ－１アンタゴニスト、ＭＥＫ阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、白金剤またはペメトレキセドから選択される。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１アンタゴニストは、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、またはＡＭＢ４０４から選択される。ある特定の実施形態では、ＭＥＫ阻害剤はトラメチニブである。ある特定の実施形態では、ＳＨＰ２阻害剤はＲＭＣ－４６３０である。
【０３１２】
[00204]別の態様では、本開示は、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置するための方法であって、
（ａ）がんがＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ変異に関連するという知見を得るステップと、
（ｂ）対象に有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を投与するステップと
を含む方法も提供する。
【０３１３】
[00205]別の態様では、本開示は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ活性の阻害を必要とする対象においてＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ活性を阻害するための方法であって、本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。
【実施例】
【０３１４】
[00206]例示の目的で、以下の実施例が含まれる。しかし、これらの実施例は、本開示を限定せず、本開示を実践する方法を提案することを意図するだけであることが理解されるべきである。
【０３１５】
[00207]一般的な合成経路
[00208]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（Ｉｂ）の化合物は、スキーム１に示されるような合成経路によって調製され得る。
【０３１６】

【化３３】



スキーム１

【０３１７】

[００２０９]ステップ１：

[００２１０]式（Ｉｂ＿１）の出発物質は商業的に入手可能である。式（Ｉｂ＿３）の化合物は、標準的な条件下で、有機リチウム試薬（例えばｎ－ＢｕＬｉ）の存在下で、式（ＩＩｂ＿１）の化合物と式（Ｉｂ＿２）の化合物の臭素化反応によって調製され得る。

【０３１８】

[００２１１]ステップ２：

[００２１２]式（Ｉｂ＿４）の化合物は、標準的な条件下で、式（Ｉｂ＿３）の化合物とアンモニアのアミド化反応によって調製され得る。

【０３１９】

[００２１３]ステップ３：

[００２１４]式（Ｉｂ＿６）の化合物は、標準的な条件下で、塩化オキサリルの存在下で、式（Ｉｂ＿４）の化合物と式（Ｉｂ＿５）の化合物のアレーンホルミル化によって調製され得る。

【０３２０】

[００２１５]ステップ４：

[００２１６]式（Ｉｂ＿７）の化合物は、標準的な条件下で、式（Ｉｂ＿６）の化合物と塩基（例えばＫＨＭＤＳ）の分子内環化反応によって調製され得る。

【０３２１】

[００２１７]ステップ５：

[００２１８]式（Ｉａ＿８）の化合物は、メチル化試薬（例えばＭｅＯＮａ）による式（Ｉａ＿７）の化合物のメチル化によって調製され得る。

【０３２２】

[００２１９]ステップ６：

[００２２０]式（Ｉｂ＿１０）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えばＤＩＰＥＡ）の存在下で、式（Ｉｂ＿８）の化合物および式（Ｉｂ＿９）の化合物の置換反応によって調製され得る。

【０３２３】

[００２２１]ステップ７：

[００２２２]式（Ｉｂ＿１１）の化合物は、標準的な条件下で、ホスホニウム塩（例えば

ＰｙＢＯＰ）および塩基（例えばＤＢＵ）の存在下で、式（Ｉｂ＿１０）の化合物の分子内カップリング反応によって調製され得る。

【０３２４】

[00223]ステップ８：

[00224]式（Ｉｂ＿１２）の化合物は、標準的な条件下で、式（Ｉｂ＿１１）の化合物と脱アルキル化試薬（例えばBBr_3）の脱メチル化反応によって調製され得る。

【０３２５】

[00225]ステップ９：

[00226]式（Ｉｂ＿１３）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えばＤＩＰＥＡ）の存在下で、式（Ｉｂ＿１２）の化合物と塩化物試薬（例えば$POCl_3$）の塩素化反応によって調製され得る。

【０３２６】

[00227]ステップ１０：

[00228]式（Ｉｂ＿１５）の化合物は、標準的な条件下で、パラジウム触媒（例えば$Pddppf Cl_2$）および塩基（例えばNa_2CO_3）の存在下で、式（Ｉｂ＿１３）の化合物と式（Ｉｂ＿１６）の化合物の鈴木カップリング反応によって調製され得る。

【０３２７】

[00229]ステップ１１：

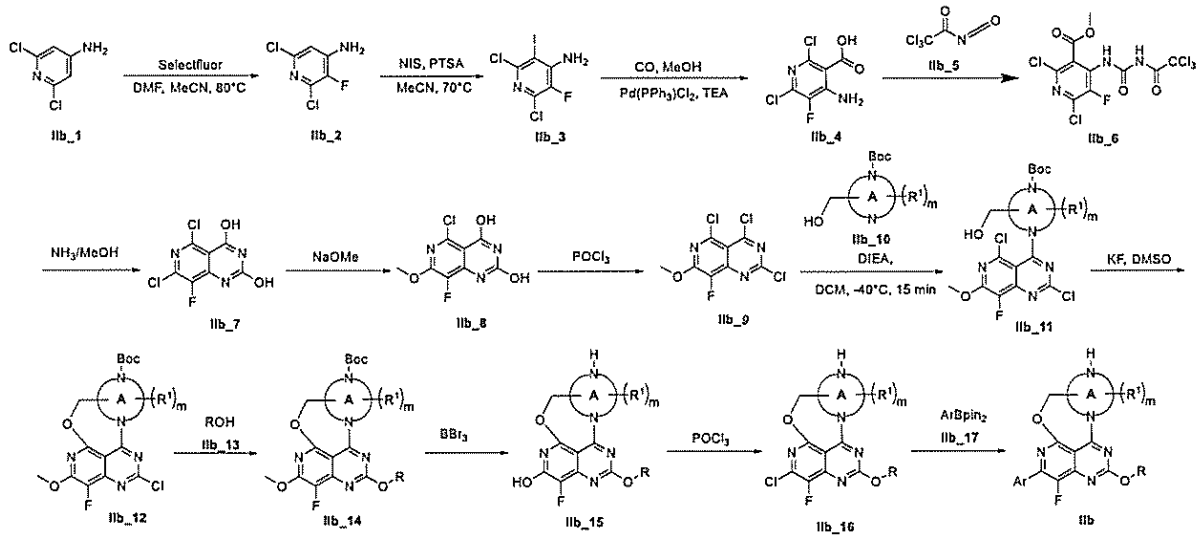
[00230]式（Ｉｂ）の化合物は、標準的な条件下で、ＴＭＳＩにより式（Ｉｂ＿１５）の化合物のＣｂｚ保護基を除去することによって調製され得る。

【０３２８】

[00231]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（ＩＩｂ）の化合物は、スキーム２に示されるような合成経路によって調製され得る。

【０３２９】

【化３４】



スキーム２

【０３３０】

[00232]ステップ１：

[00233]式（ＩＩｂ＿１）の出発物質は商業的に入手可能である。式（ＩＩｂ＿２）の化合物は、標準的な条件下で、フッ素供与体（例えばＳｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ）による式（ＩＩｂ＿１）の化合物の求電子フッ素化によって調製され得る。

【０３３１】

[00234]ステップ２：

[00235]式（ＩＩｂ＿３）の化合物は、標準的な条件下で、Ｎ－ヨードスクシンイミ

ドによる式（ＩＩｂ＿２）の化合物のヨード化によって調製され得る。
【０３３２】
[00236]ステップ３：
[00237]式（ＩＩｂ＿４）の化合物は、標準的な条件下で、パラジウム触媒（例えばＰｄ（Ph_3P）$_4$）および塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で、式（ＩＩＩｂ＿３）の化合物と一酸化炭素のカルボニル化反応によって調製され得る。
【０３３３】
[00238]ステップ４：
[00239]式（ＩＩｂ＿６）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＩｂ＿４）の化合物と式（ＩＩｂ＿５）の化合物のトリクロロアセチルイソシアネート反応によって調製され得る。
【０３３４】
[00240]ステップ５：
[00241]式（ＩＩａ＿７）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＩａ＿６）の化合物とアンモニアのピリミジンジオン環化反応によって調製され得る。
【０３３５】
[00242]ステップ６：
[00243]式（ＩＩａ＿８）の化合物は、メチル化試薬（例えばＭｅＯＮａ）による式（ＩＩａ＿７）の化合物のメチル化によって調製され得る。
【０３３６】
[00244]ステップ７：
[00245]式（ＩＩｂ＿９）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えばＤＩＰＥＡ）の存在下で、式（ＩＩｂ＿８）の化合物と塩化物試薬（例えば$POCl_3$）の塩素化反応によって調製され得る。
【０３３７】
[00246]ステップ８：
[00247]式（ＩＩｂ＿１１）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えばＤＩＰＥＡ）の存在下で、式（ＩＩｂ＿９）の化合物および式（ＩＩｂ＿１０）の化合物による置換反応によって調製され得る。
【０３３８】
[00248]ステップ９：
[00249]式（ＩＩｂ＿１２）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＩｂ＿１１）の化合物と塩基（例えばＫＦ）の分子内環化反応によって調製され得る。
【０３３９】
[00250]ステップ１０：
[00251]式（ＩＩｂ＿１４）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えばＤＩＰＥＡ）の存在下で、式（ＩＩｂ＿１２）の化合物と式（ＩＩｂ＿１３）の化合物の求核置換反応によって調製され得る。
【０３４０】
[00252]ステップ１１：
[00253]式（ＩＩｂ＿１５）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＩｂ＿１４）の化合物と脱アルキル化試薬（例えばBBr_3）の脱メチル化反応によって調製され得る。
【０３４１】
[00254]ステップ１２：
[00255]式（ＩＩｂ＿１６）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えばＤＩＰＥＡ）の存在下で、式（ＩＩｂ＿１５）の化合物と塩化物試薬（例えば$POCl_3$）の塩素化反応によって調製され得る。
【０３４２】
[00256]ステップ１３：
[00257]式（ＩＩｂ）の化合物は、標準的な条件下で、パラジウム触媒（例えばＰｄ

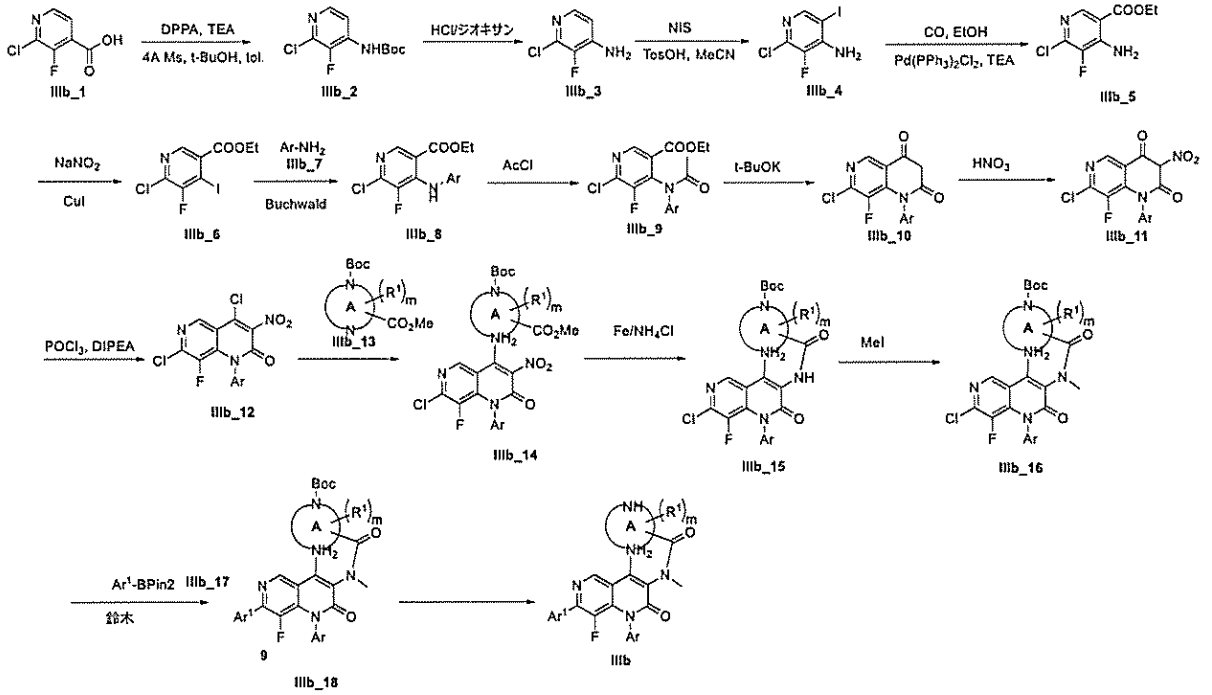
ｄｐｐｆＣｌ$_2$）および塩基（例えばＮａ$_2$ＣＯ$_3$）の存在下で、式（ＩＩｂ＿１６）の化合物と式（ＩＩｂ＿１７）の化合物の鈴木カップリング反応によって調製され得る。

【０３４３】

[00258]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（ＩＩＩｂ）の化合物は、スキーム３に示されるような合成経路によって調製され得る。

【０３４４】

【化３５】



スキーム３

【０３４５】

[00259]ステップ１：

[00260]式（ＩＩＩｂ＿１）の出発物質は商業的に入手可能である。式（ＩＩＩｂ＿２）の化合物は、標準的な条件下で、ジフェニルリン酸アジド（ＤＰＰＡ）の存在下で、式（ＩＩＩｂ＿１）の化合物でのクルチウス転位反応によって調製され得る。

【０３４６】

[00261]ステップ２：

[00262]式（ＩＩＩｂ＿３）の化合物は、標準的な条件下で、酸（例えばＴＦＡ）によりＢｏｃ保護基を除去することによって調製され得る。

【０３４７】

[00263]ステップ３：

[00264]式（ＩＩＩｂ＿４）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＩＩｂ＿３）の化合物とＮ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）のヨウ素化反応によって調製され得る。

【０３４８】

[00265]ステップ４：

[00266]式（ＩＩＩｂ＿５）の化合物は、標準的な条件下で、パラジウム触媒（例えばＰｄ（Ｐｈ$_3$Ｐ）$_4$）および塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で、式（ＩＩＩｂ＿４）の化合物と一酸化炭素のカルボニル化反応によって調製され得る。

【０３４９】

[00267]ステップ５：

[00268]式（ＩＩＩｂ＿６）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＩＩｂ＿５）の

化合物とジアゾ化試薬（例えば$NaNO_2$）およびヨウ素化試薬（例えばＣｕＩ）のジアゾ化反応によって調製され得る。

【０３５０】

[00269]ステップ６：

[00270]式（ＩＩＩｂ＿８）の化合物は、標準的な条件下で、パラジウム触媒（例えば$Pd(OAc)_2$）、リガンド（例えばＢＩＮＡＰ）および塩基（例えばCs_2CO_3）の存在下で、式（ＩＩＩｂ＿６）の化合物および式（ＩＩＩｂ＿７）の化合物のＢｕｃｈｗａｌｄ反応によって調製され得る。

【０３５１】

[00271]ステップ７：

[00272]式（ＩＩＩｂ＿９）の化合物は、標準的な条件下で、塩化アセチルによる式（ＩＩＩｂ＿８）の化合物のアシル化によって調製され得る。

【０３５２】

[00273]ステップ８：

[00274]式（ＩＩＩｂ＿１０）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えばｔ－ＢｕＯＫ）の存在下で、式（ＩＩＩｂ＿９）の化合物の分子内環化によって調製され得る。

【０３５３】

[00275]ステップ９：

[00276]式（ＩＩＩｂ＿１１）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＩＩｂ＿１０）の化合物と硝酸のニトロ化反応によって調製され得る。

【０３５４】

[00277]ステップ１０：

[00278]式（ＩＩＩｂ＿１２）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えばＤＩＰＥＡ）の存在下で、式（ＩＩＩ＿１１）の化合物と塩化物試薬（例えば$POCl_3$）の塩素化反応によって調製され得る。

【０３５５】

[00279]ステップ１１：

[00280]式（ＩＩＩｂ＿１４）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えば、ＤＩＰＥＡ、$NaHCO_3$）の存在下で、式（ＩＩＩ＿１２）の化合物および式（ＩＩＩｂ＿１３）の化合物による置換反応によって調製され得る。

【０３５６】

[00281]ステップ１２：

[00282]式（ＩＩＩｂ＿１５）の化合物は、標準的な還元条件（例えばＦｅ／NH_4Cl）による、式（ＩＩＩｂ＿１４）の化合物の還元によって調製され得る。

【０３５７】

[00283]ステップ１３：

[00284]式（ＩＩＩｂ＿１６）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＩＩｂ＿１５）の化合物とメチル化試薬（例えばＭｅＩ）のメチル化反応によって調製され得る。

【０３５８】

[00285]ステップ１４：

[00286]式（ＩＩＩｂ＿１８）の化合物は、標準的な条件下で、パラジウム触媒（例えば$Pddppf Cl_2$）および塩基（例えばNa_2CO_3）の存在下で、式（ＩＩＩｂ＿１６）の化合物と式（ＩＩＩｂ＿１７）の化合物の鈴木カップリング反応によって調製され得る。

【０３５９】

[00287]ステップ１５：

[00288]式（ＩＩＩｂ）の化合物は、標準的な条件下で、酸（例えばＴＦＡ）によりＢｏｃ保護基を除去することによって調製され得る。

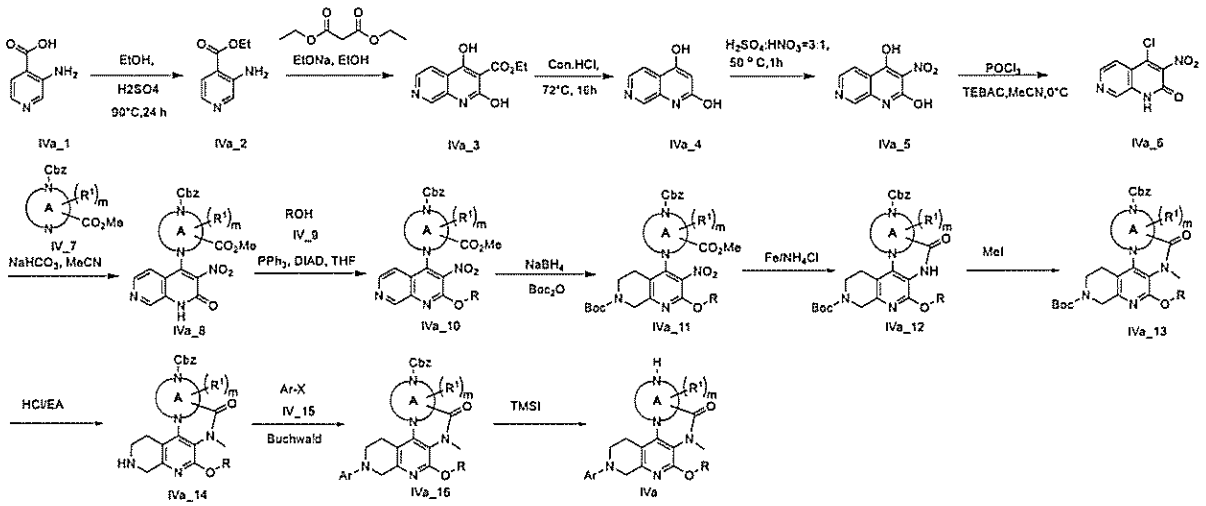
【０３６０】

[00289]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（ＩＶａ）の化合物は、スキ

ーム４に示されるような合成経路によって調製され得る。

【０３６１】

【化３６】



スキーム４

【０３６２】

[００２９０]ステップ１：

[００２９１]式（ＩＶａ＿１）の出発物質は商業的に入手可能である。式（ＩＶａ＿２）の化合物は、標準的な条件下で、酸（例えばH_2SO_4）の存在下で、エタノールによる式（ＩＶａ＿１）の化合物のエステル化によって調製され得る。

【０３６３】

[００２９２]ステップ２：

[００２９３]式（ＩＶａ＿３）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えばＥｔＯＮａ）の存在下で、式（ＩＶａ＿２）の化合物とマロン酸ジエチルのピリドン環化反応によって調製され得る。

【０３６４】

[００２９４]ステップ３：

[００２９５]式（ＩＶａ＿４）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＶａ＿３）の化合物と濃ＨＣｌの脱炭酸反応によって調製され得る。

【０３６５】

[００２９６]ステップ４：

[００２９７]式（ＩＶａ＿５）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＶａ＿４）の化合物と硝酸のニトロ化反応によって調製され得る。

【０３６６】

[００２９８]ステップ５：

[００２９９]式（ＩＶａ＿６）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えばＴＥＢＡＣ）の存在下で、式（ＩＶａ＿５）の化合物と塩化物試薬（例えば$POCl_3$）の塩素化反応によって調製され得る。

【０３６７】

[００３００]ステップ６：

[００３０１]式（ＩＶａ＿８）の化合物は、標準的な条件下で、塩基（例えば、ＤＩＰＥＡ、$NaHCO_3$）の存在下で、式（ＩＶａ＿６）の化合物および式（ＩＶａ＿７）の化合物による置換反応によって調製され得る。

【０３６８】

[００３０２]ステップ７：

[00303]式（ＩＶａ＿１０）の化合物は、標準的な条件下で、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボキシレート（例えばＤＩＡＤ）の存在下で、式（ＩＶａ＿８）の化合物および式（ＩＶａ＿９）の化合物による光延反応によって調製され得る。

【０３６９】

[00304]ステップ８：

[00305]式（ＩＶａ＿１１）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＶａ＿１０）の化合物と還元試薬（例えば$NaBH_4$）による還元反応によって調製され得る。

【０３７０】

[00306]ステップ９：

[00307]式（ＩＶａ＿１２）の化合物は、標準的な還元条件（例えばＦｅ／NH_4Cl）での式（ＩＶａ＿１１）の化合物の還元によって調製され得る。

【０３７１】

[00308]ステップ１０：

[00309]式（ＩＶａ＿１３）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＶａ＿１２）の化合物とメチル化試薬（例えばＭｅＩ）のメチル化反応によって調製され得る。

【０３７２】

[00310]ステップ１１：

[00311]式（ＩＶａ＿１４）の化合物は、標準的な条件下で、酸（例えばＨＣｌ）により式（ＩＶａ＿１３）の化合物のＢｏｃ保護基を除去することによって調製され得る。

【０３７３】

[00312]ステップ１２：

[00313]式（ＩＶａ＿１６）の化合物は、標準的な条件下で、パラジウム触媒（例えば$Pd(OAc)_2$）、リガンド（例えばＢＩＮＡＰ）および塩基（例えばCs_2CO_3）の存在下で、式（ＩＶａ＿１４）の化合物および式（ＩＶａ＿１５）の化合物のＢｕｃｈｗａｌｄ反応によって調製され得る。

【０３７４】

[00314]ステップ１３：

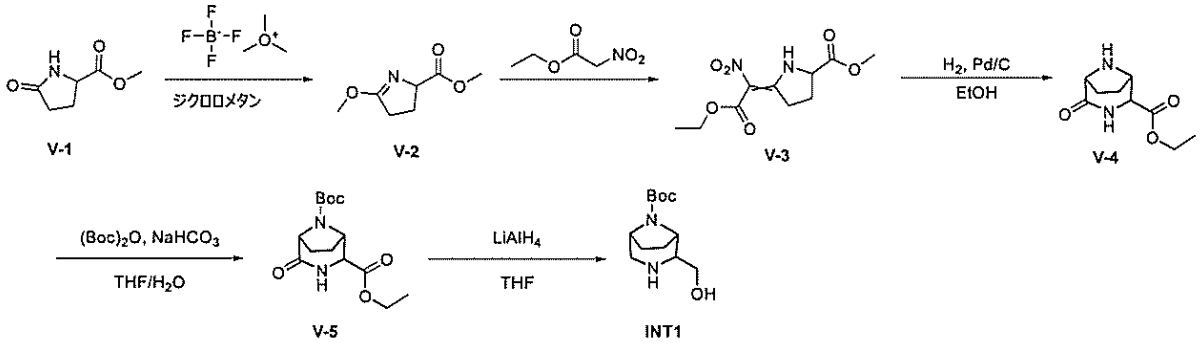
[00315]式（ＩＶａ）の化合物は、標準的な条件下で、ＴＭＳＩにより式（ＩＶａ＿１６）の化合物のＣｂｚ保護基を除去することによって調製され得る。

【０３７５】

[00316]一部の実施形態では、本開示において有用な中間体ＩＮＴ１は、スキーム５に示されるような合成経路によって調製され得る。

【０３７６】

【化３７】



スキーム５

【０３７７】

[00317]ステップ１：

[00318]出発物質ラセミ混合物（Ｖ－１）は、商業的に入手可能である。式（Ｖ－２

）の化合物は、標準的な条件下で、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートの存在下で、式（Ｖ－１）の化合物のメチル化によって調製され得る。

【０３７８】

[00319]ステップ２：

[00320]Ｅ／Ｚ混合物としての式（Ｖ－３）は、標準的な条件下で、Ｖ－２と２－ニトロ酢酸エチルの縮合反応を介して調製され得る。

【０３７９】

[00321]ステップ３：

[00322]４種のジアステレオマーの混合物としての式（Ｖ－４）は、標準的な条件下で、Ｐｄ／Ｃ触媒による水素化／縮合反応を介して調製され得る。２種のマイナージアステレオマーのペアは、カラムクロマトグラフィーによって除去され、２種のメジャージアステレオマーは、次のステップに持ち越される。

【０３８０】

[00323]ステップ４：

[00324]１：１ジアステレオマー混合物としての式（Ｖ－５）は、標準的な条件下で、式（Ｖ－４）のＢｏｃ保護を介して調製され得る。

【０３８１】

[00325]ステップ５：

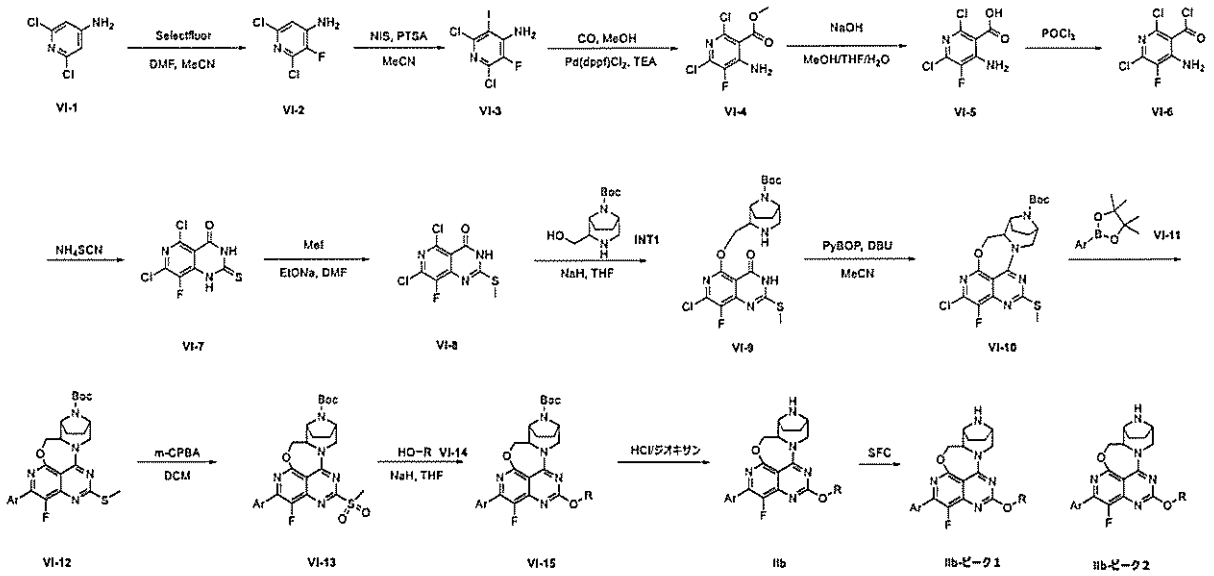
[00326]１：１ジアステレオマー混合物としてのＩＮＴ１は、標準的な条件下で、還元剤（例えばＬｉＡｌＨ$_4$）による式（Ｖ－５）の還元を介して調製され得る。

【０３８２】

[00327]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（ＩＩｂ）の化合物は、スキーム６に示されるような合成経路によって調製され得る。

【０３８３】

【化３８】



スキーム６

【０３８４】

[00328]ステップ１：

[00329]式（ＶＩ－２）は、標準的な条件下で、フッ素化試薬（例えばＳｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ）による商業的に入手可能な式（ＶＩ－１）のフッ素化を介して調製され得る。

【０３８５】

[00330]ステップ２：

[00331]式（ＶＩ－３）は、標準的な条件下で、ヨウ素化試薬（例えばＮＩＳ）による式（ＶＩ－２）のヨウ素化を介して調製され得る。

【０３８６】

[00332]ステップ３：

[00333]式（ＶＩ－４）は、標準的な条件下で、メタノール中で、一酸化炭素、塩基（例えばＴＥＡ）およびパラジウム触媒（例えばＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2）による、アリールヨウ化物式（ＶＩ－３）のパラジウム触媒によるアルコキシカルボニル化を介して調製され得る。

【０３８７】

[00334]ステップ４：

[00335]式（ＶＩ－５）は、標準的な条件下で、メチルエステル式（ＶＩ－４）の加水分解反応を介して調製され得る。

【０３８８】

[00336]ステップ５：

[00337]式（ＶＩ－６）は、標準的な条件下で、塩素化試薬（例えば$POCl_3$）を使用して、カルボン酸式（ＶＩ－５）の塩素化を介して調製され得る。

【０３８９】

[00338]ステップ６：

[00339]式（ＶＩ－７）は、標準的な条件下で、チオシアン酸アンモニウムと式（ＶＩ－６）の縮合環化を介して調製され得る。

【０３９０】

[00340]ステップ７：

[00341]式（ＶＩ－８）は、標準的な条件下で、ヨウ化メチルによる式（ＶＩ－７）のメチル化を介して調製され得る。

【０３９１】

[00342]ステップ８：

[00343]１：１ジアステレオマー混合物としての式（ＶＩ－９）は、標準的な条件下で、塩基（例えばＮａＨ）の存在下で、式（ＶＩ－８）とＩＮＴ１のＳＮＡｒ反応を介して調製され得る。

【０３９２】

[00344]ステップ９：

[00345]１：１ジアステレオマー混合物としての式（ＶＩ－１０）は、標準的な条件下で、ペプチドカップリング試薬（例えばＰｙＢＯＰ）および塩基（例えばＤＢＵ）の存在下で、式（ＶＩ－９）の分子内環化を介して調製され得る。

【０３９３】

[00346]ステップ１０：

[00347]] １：１ジアステレオマー混合物としての式（ＶＩ－１２）は、標準的な条件下で、パラジウム触媒（例えばＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－G_2）および塩基（例えばK_2CO_3）の存在下で、アリールボロン酸エステル式（ＶＩ－１１）と式（ＶＩ－１０）の鈴木カップリング反応を介して調製され得る。

【０３９４】

[00348]ステップ１１：

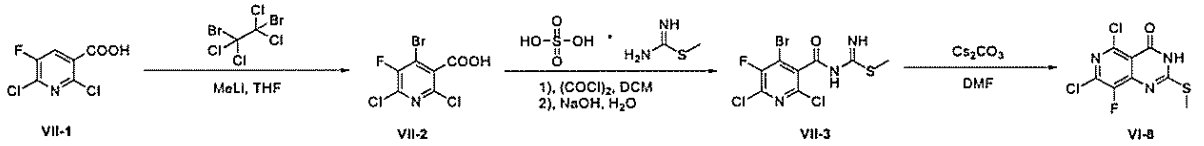
[00349]１：１ジアステレオマー混合物としての式（ＶＩ－１３）は、標準的な条件下で、酸化剤（例えばｍＣＰＢＡ）による式（ＶＩ－１２）の硫黄酸化を介して調製され得る。

【０３９５】

[00350]ステップ１２：

[00351]１：１ジアステレオマー混合物としての式（ＶＩ－１５）は、標準的な条件下で、塩基（例えばＮａＨ）の存在下で、式（ＶＩ－１３）とアルコール式（ＶＩ－１４）のＳＮＡｒ反応を介して調製され得る。

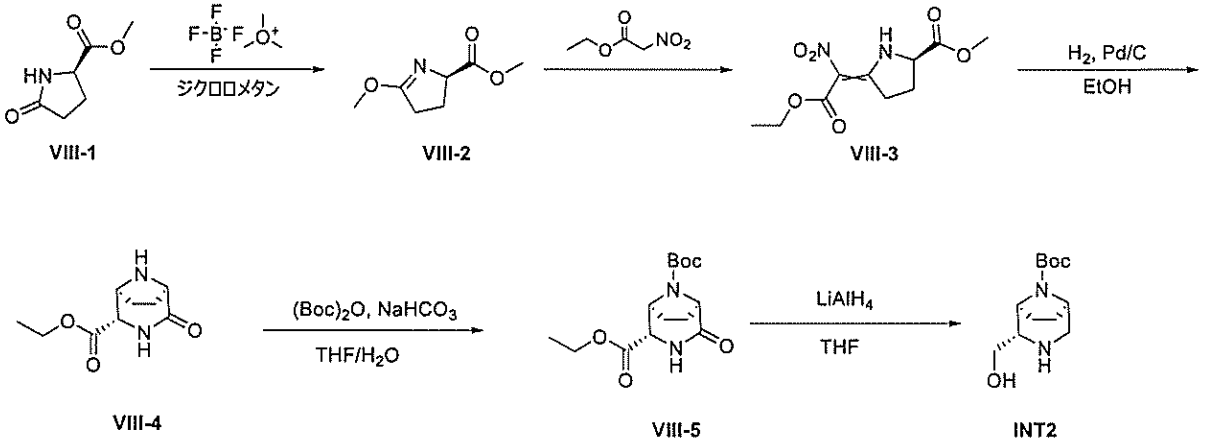
【０３９６】
[00352]ステップ１３：
[00353]１：１ジアステレオマー混合物としての式（ＩＩｂ）は、標準的な条件下で、酸（例えばＨＣｌ）による式（ＶＩ－１５）の脱保護によって調製され得る。
【０３９７】
[00354]ステップ１４：
[00355]単一のジアステレオマーとしての式（ＩＩｂ－ピーク１）および式（ＩＩｂ－ピーク２）は、標準的な条件下で、ふさわしいカラムによるジアステレオマー混合物（ＩＩｂ）のＳＦＣ分離によって調製され得る。
【０３９８】
[00356]一部の実施形態では、スキーム６における式（ＶＩ－８）の中間体は、スキーム７に示されるような合成経路によっても調製され得る。
【０３９９】
【化３９】



スキーム７

【０４００】
[00357]ステップ１：
[00358]式（ＶＩＩ－２）は、標準的な条件下で、メチルリチウムの存在下で、１，２－ジブロモ－１，１，２，２－テトラクロロエタンによる商業的に入手可能な式（ＶＩ－１）の臭素化を介して調製され得る。
【０４０１】
[00359]ステップ２：
[00360]式（ＶＩＩ－３）は、標準的な条件下で、塩基（例えばＮａＯＨ）の存在下で、式（ＶＩＩ－２）の酸塩化物と２－メチル－２－チオプソイド尿素硫酸塩の縮合反応を介して調製され得る。
【０４０２】
[00361]ステップ３：式（ＶＩ－８）は、標準的な条件下で、塩基（例えばCs_2CO_3）の存在下で、式（ＶＩＩ－３）の分子内ＳＮＡｒ環化を介して調製され得る。
【０４０３】
[00362]一部の実施形態では、本明細書で提供される中間体ＩＮＴ２は、スキーム８に示されるような合成経路によって調製され得る。
【０４０４】

【化４０】



スキーム８

【０４０５】

[00363]ステップ１：

[00364]出発物質メチル（Ｒ）－５－オキソピロリジン－２－カルボキシレート（ＶＩＩＩ－１）は商業的に入手可能である。式（ＶＩＩＩ－２）の化合物は、標準的な条件下で、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートの存在下で、式（ＶＩＩＩ－１）の化合物のメチル化によって調製され得る。

【０４０６】

[00365]ステップ２：

[00366]Ｅ／Ｚ混合物としての式（ＶＩＩＩ－３）は、標準的な条件下で、ＶＩＩＩ－２と２－ニトロ酢酸エチルの縮合反応を介して調製され得る。

【０４０７】

[00367]ステップ３：

[00368]２種のジアステレオマーの混合物としての式（ＶＩＩＩ－４）は、標準的な条件下で、Ｐｄ／Ｃ触媒による水素化／縮合反応を介して調製され得る。マイナージアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによって除去され、メジャージアステレオマーは次のステップに持ち越される。

【０４０８】

[00369]ステップ４：

[00370]式（ＶＩＩＩ－５）は、標準的な条件下で、式（ＶＩＩＩ－４）のＢｏｃ保護を介して調製され得る。

【０４０９】

[00371]ステップ５：

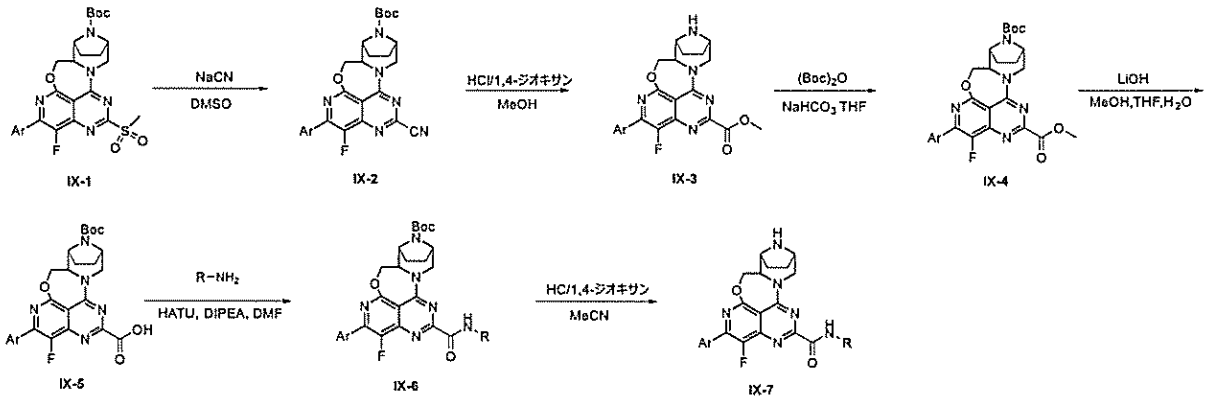
[00372]単一のジアステレオマーとしてのＩＮＴ２は、標準的な条件下で、還元剤（例えばＬｉＡｌＨ$_4$）による式（ＶＩＩＩ－５）の還元によって調製され得る。

【０４１０】

[00373]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（ＩＸ－７）の化合物は、スキーム９に示されるような合成経路によって調製され得る。

【０４１１】

【化４１】



スキーム９

【０４１２】

[00374]ステップ１：

[00375]式（ＩＸ－２）の化合物は、標準的な条件下で、シアン酸ナトリウムによる式（ＩＸ－１）のスルホン基の置換によって調製され得る。

【０４１３】

[00376]ステップ２：

[00377]式（ＩＸ－３）の化合物は、式（ＩＸ－２）のシアン化物の酸への加水分解および酸性条件下、メタノールの存在下でのメチルエステルのｉｎ　ｓｉｔｕ形成によって調製され得る。

【０４１４】

[00378]ステップ３：

[00379]式（ＩＸ－４）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＸ－３）のＢｏｃ保護によって調製され得る。

【０４１５】

[00380]ステップ４：

[00381]式（ＩＸ－５）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＸ－４）のメチルエステルの加水分解によって調製され得る。

【０４１６】

[00382]ステップ５：

[00383]式（ＩＸ－６）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＩＸ－５）と適当な第一級アミンのＨＡＴＵカップリングによって調製され得る。

【０４１７】

[00384]ステップ６：

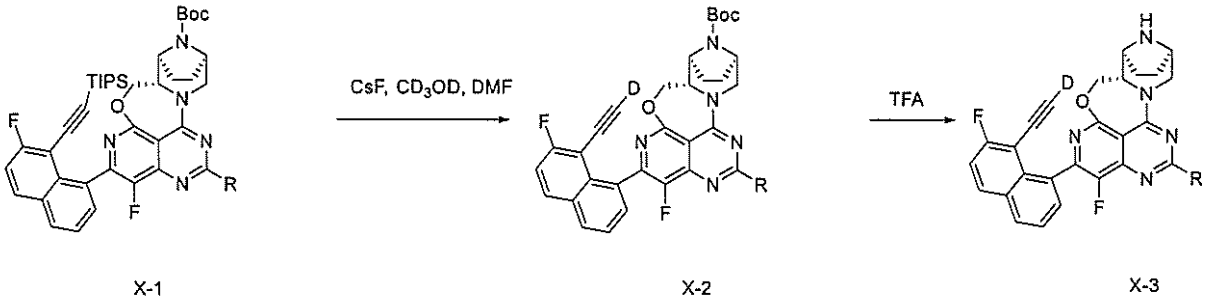
[00385]式（ＩＸ－７）の化合物は、酸性条件下で、式（ＩＸ－６）のＢｏｃ脱保護によって調製され得る。

【０４１８】

[00386]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（Ｘ－３）の化合物は、スキーム１０に示されるような合成経路によって調製され得る。

【０４１９】

【化４２】



スキーム１０

【０４２０】

[00387]ステップ１：

[00388]式（Ｘ－２）の化合物は、ＤＭＦ中のＣＤ３ＯＤの存在下で、ＣＳＦによる式（Ｘ－１）の処理によって調製され得る。

【０４２１】

[00389]ステップ２：

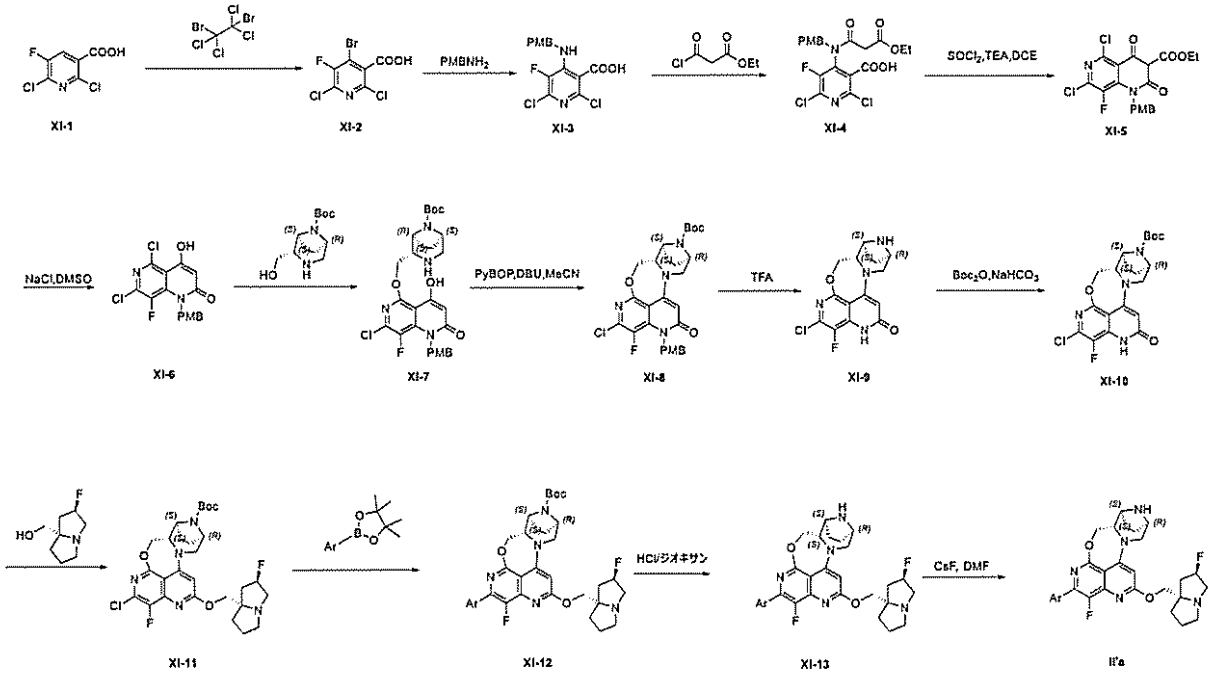
[00390]式（Ｘ－３）の化合物は、酸性条件下で、式（Ｘ－２）のＢｏｃ脱保護によって調製され得る。

【０４２２】

[00391]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（ＩＩ’ａ）の化合物は、スキーム１１に示されるような合成経路によって調製され得る。

【０４２３】

【化４３】



スキーム１１

【０４２４】

[00392]ステップ１：

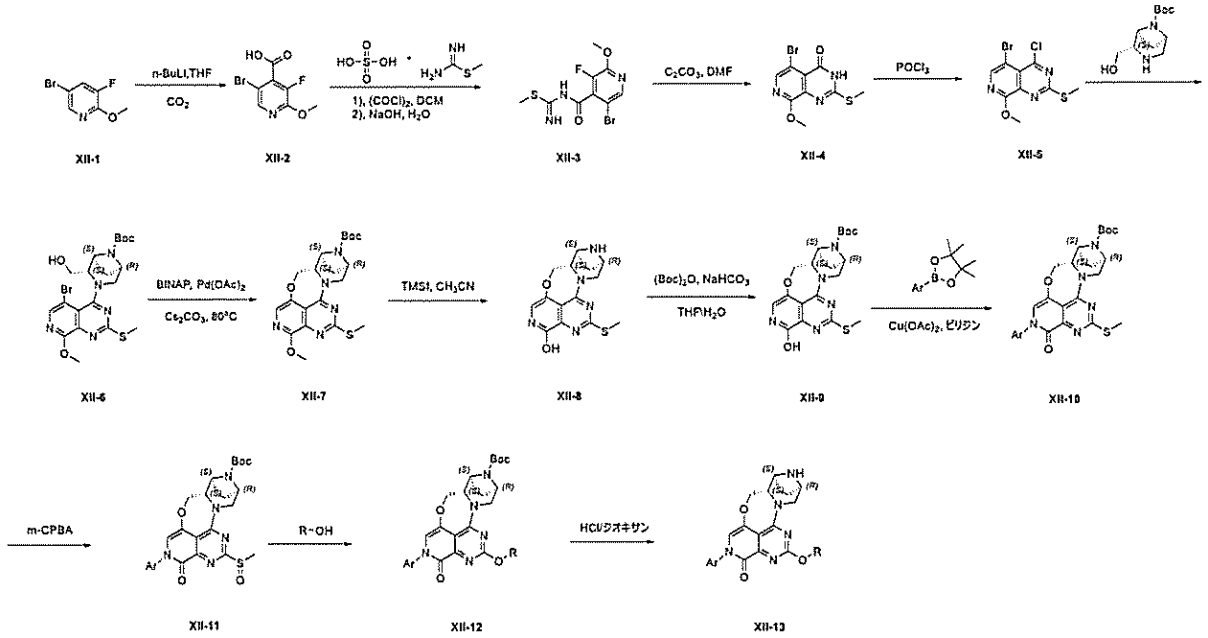
[00393]式（ＸＩ－２）の化合物は、標準的な条件下で、１，２－ジブロモテトラク

ロロエタンなどの臭素化試薬による式（ＸＩ－１）の処理によって調製され得る。
【０４２５】
[00394]ステップ２：
[00395]式（ＸＩ－３）は、標準的な条件下で、ＰＭＢＮＨ$_2$による式（ＸＩ－２）の臭素の置換によって調製され得る。
【０４２６】
[00396]ステップ３：
[00397]式（ＸＩ－４）は、標準的な条件下で、酸塩化物と式（ＸＩ－３）のアミンのアミドカップリングによって調製され得る。
【０４２７】
[00398]ステップ４；
[00399]式（ＸＩ－５）は、塩化チオニルおよびＴＥＡなどの塩基の存在下で、式（ＸＩ－４）の分子間環化によって調製され得る。
【０４２８】
[00400]ステップ５：
[00401]式（ＸＩ－６）は、マイクロ波加熱条件下で、塩化ナトリウムの存在下で、式（ＸＩ－５）の脱炭酸によって調製され得る。
【０４２９】
[00402]ステップ６：
[00403]式（ＸＩ－７）は、塩基性条件下で、アルコールによる式（ＸＩ－６）の塩素の置換によって調製され得る。
【０４３０】
[00404]ステップ７：
[00405]式（ＸＩ－８）は、光延反応条件下で、式（ＸＩ－７）の分子間環化によって調製され得る。
【０４３１】
[00406]ステップ８：
[00407]式（ＸＩ－９）は、酸性条件下で、式（ＸＩ－８）のＰＭＢ脱保護によって調製され得る。
【０４３２】
[00408]ステップ９：
[00409]式（ＸＩ－１０）は、標準的な条件下で、式（ＸＩ－９）の第二級アミンのＢｏｃ保護によって調製され得る。
【０４３３】
[00410]ステップ１０：
[00411]式（ＸＩ－１１）は、アルコールと式（ＸＩ－１０）の光延カップリングによって調製され得る。
【０４３４】
[00412]ステップ１１：
[00413]式（ＸＩ－１２）は、標準的な条件下で、式（ＸＩ－１１）とボロン酸エステルの鈴木カップリングによって調製され得る。
【０４３５】
[00414]ステップ１２：
[00415]式（ＸＩ－１３）は、酸性条件下で、式（ＸＩ－１２）のＢｏｃ脱保護によって調製され得る。
【０４３６】
[00416]ステップ１３：
[00417]式（ＩＩ’ａ）は、標準的な条件下で、ＣｓＦの存在下で、式（ＸＩ－１３）のＴＩＰＳ脱保護によって調製され得る。
【０４３７】

[００４１８]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（ＸＩＩ－１３）の化合物は、スキーム１２に示されるような合成経路によって調製され得る。

【０４３８】

【化４４】



スキーム１２

【０４３９】

[００４１９]ステップ１：

[００４２０]式（ＸＩＩ－２）の化合物は、標準的な条件下で、ｎ－ＢｕＬｉなどの塩基による式（ＸＩＩ－１）の脱プロトン化、続いてCO_2の添加によって調製され得る。

【０４４０】

[００４２１]ステップ２：

[００４２２]式（ＸＩＩ－３）の化合物は、塩基性条件下で、式（ＸＩＩ－２）の酸塩化物と２－メチル－２－チオ－プソイド尿素硫酸水素塩のカップリングによって調製され得る。

【０４４１】

[００４２３]ステップ３：

[００４２４]式（ＸＩＩ－４）の化合物は、塩基性条件下で、式（ＸＩＩ－３）の分子内環化によって調製され得る。

【０４４２】

[００４２５]ステップ４：

[００４２６]式（ＸＩＩ－５）の化合物は、標準的な条件下で、ＰＯＣｌ３による式（ＸＩＩ－４）の処理によって調製され得る。

【０４４３】

[００４２７]ステップ５：

[００４２８]式（ＸＩＩ－６）の化合物は、塩基性条件下で、式（ＸＩＩ－５）とｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレートのＳＮＡｒ反応によって調製され得る。

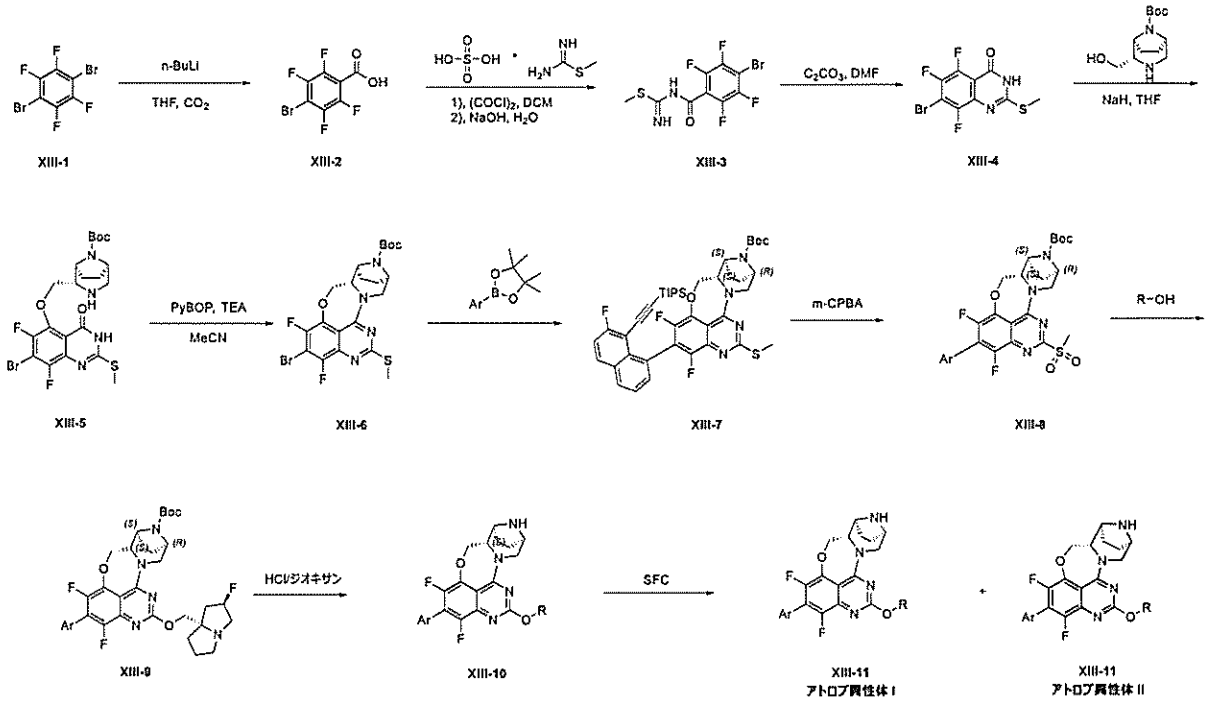
【０４４４】

[００４２９]ステップ６：

[００４３０]式（ＸＩＩ－７）の化合物は、標準的な条件下で、パラジウム（ＩＩ）触媒、すなわち$Pd(OAc)_2$およびリガンド、すなわちＢＩＮＡＰの存在下で、式（ＸＩ

Ｉ－６）の分子内カップリングによって調製され得る。
【０４４５】
[00431]ステップ７：
[00432]式（ＸＩＩ－８）の化合物は、標準的な条件下で、ＴＭＳＩによる式（ＸＩＩ－７）の脱メチル化によって調製され得る。
【０４４６】
[00433]ステップ８：
[00434]式（ＸＩＩ－９）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＸＩＩ－８）のＢｏｃ保護によって調製され得る。
【０４４７】
[00435]ステップ９：
[00436]式（ＸＩＩ－１０）の化合物は、銅（ＩＩ）触媒、すなわちＣｕ（ＯＡｃ）$_2$の存在下で、溶媒としてピリジンを用いて、式（ＸＩＩ－９）と芳香族ボロン酸エステルのＣｈａｎ－Ｌａｍカップリングによって調製され得る。
【０４４８】
[00437]ステップ１０：
[00438]式（ＸＩＩ－１１）の化合物は、標準的な条件下で、ｍ－ＣＰＢＡによる式（ＸＩＩ－１０）の硫黄酸化によって調製され得る。
【０４４９】
[00439]ステップ１１：
[00440]式（ＸＩＩ－１２）の化合物は、塩基性条件下で、式（ＸＩＩ－１１）とアルコールのＳＮＡｒ反応によって調製され得る。
【０４５０】
[00441]ステップ１２：
[00442]式（ＸＩＩ－１３）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＸＩＩ－１２）のＢｏｃ脱保護によって調製され得る。
【０４５１】
[00443]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（ＸＩＩＩ－１１）の化合物は、スキーム１３に示されるような合成経路によって調製され得る。
【０４５２】

【化４５】



スキーム１３

【０４５３】

[00444]ステップ１：

[00445]式（ＸＩＩＩ－２）の化合物は、標準的な条件下で、ｎ－ＢｕＬｉなどの塩基による式（ＸＩＩＩ－１）の脱プロトン化、続いてCO_2の添加によって調製され得る。

【０４５４】

[00446]ステップ２：

[00447]式（ＸＩＩＩ－３）の化合物は、塩基性条件下で、式（ＸＩＩＩ－２）の酸塩化物と２－メチル－２－チオ－プソイド尿素硫酸水素塩のカップリングによって調製され得る。

【０４５５】

[00448]ステップ３：

[00449]式（ＸＩＩＩ－４）の化合物は、塩基性条件下で、式（ＸＩＩＩ－３）の分子内環化によって調製され得る。

【０４５６】

[00450]ステップ４：

[00451]式（ＸＩＩＩ－５）の化合物は、塩基性条件下で、式（ＸＩＩＩ－４）とｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレートのＳＮＡｒ反応によって調製され得る。

【０４５７】

[00452]ステップ５：

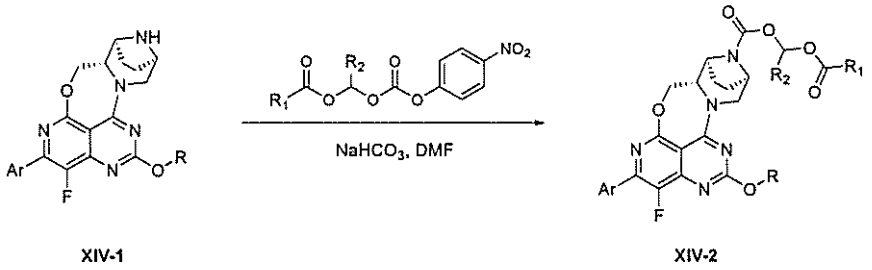
[00453]式（ＸＩＩＩ－６）の化合物は、塩基性条件下で、ＰｙＢＯＰの存在下で、式（ＸＩＩＩ－５）の分子内環化によって調製され得る。

【０４５８】

[00454]ステップ６：

[00455]式（ＸＩＩＩ－７）の化合物は、標準的な条件下で、ボロン酸エステルと式

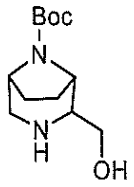
（ＸＩＩＩ－６）の鈴木カップリングによって調製され得る。
【０４５９】
[00456]ステップ７：
[00457]式（ＸＩＩＩ－８）の化合物は、標準的な条件下で、ｍ－ＣＰＢＡによる式（ＸＩＩＩ－７）の硫黄酸化によって調製され得る。
【０４６０】
[00458]ステップ８：
[00459]式（ＸＩＩＩ－９）の化合物は、塩基性条件下で、式（ＸＩＩＩ－８）とアルコールのＳＮＡｒ反応によって調製され得る。
【０４６１】
[00460]ステップ９：
[00461]式（ＸＩＩＩ－１０）の化合物は、標準的な条件下で、式（ＸＩＩＩ－９）のＢｏｃ脱保護によって調製され得る。
【０４６２】
[00462]ステップ１０：
[00463]式（ＸＩＩＩ－１１）のアトロプ異性体ＩおよびＩＩは、標準的なキラルＳＦＣ分離条件下で、式（ＸＩＩＩ－１０）のＳＦＣ分離によって調製され得る。
【０４６３】
[00464]一部の実施形態では、本明細書で提供される式（ＸＩＶ－２）の化合物は、スキーム１４に示されるような合成経路によって調製され得る。
【０４６４】
【化４６】



XIV-1　　XIV-2

スキーム１４

【０４６５】
[00465]式（ＸＩＶ－２）の化合物は、標準的な条件下で、塩基の存在下で、式（ＸＩＶ－１）をカーボネート試薬と反応させることによって調製され得る。
【０４６６】
実施例１
中間体ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（ＩＮＴ１）の調製
【０４６７】
【化４７】



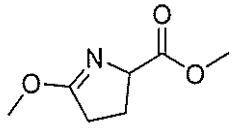
【０４６８】

[００４６６]中間体ＩＮＴ１は、スキーム５に示されるような合成経路に従って調製された。

メチル５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート

【０４６９】

【化４８】



【０４７０】

[００４６７]ＤＣＭ（３００ｍＬ）中のメチル５－オキソピロリジン－２－カルボキシレート（４２ｍＬ、３４９ｍｍｏｌ）の溶液にトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート（５７ｇ、３８４ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を室温で１８時間撹拌した。反応液を飽和$NaHCO_3$溶液で、０℃でクエンチした。有機層を分離し、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物メチル５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート（２１ｇ、３８％）を黄色の油状物として得た。

【０４７１】

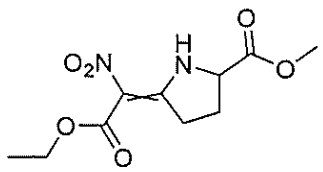
[００４６８]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：１５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[００４６９]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.55 (dd, J = 7.7, 6.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 7.7, 6.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 2.65 - 2.47 (m, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H).

メチル（Ｚ）－５－（２－エトキシ－１－ニトロ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－２－カルボキシレートおよびメチル（Ｅ）－５－（２－エトキシ－１－ニトロ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－２－カルボキシレート

【０４７２】

【化４９】



【０４７３】

[００４７０]メチル５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート（２７．５ｇ、１７５ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに２－ニトロ酢酸エチル（３９ｍＬ、３４９．９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を６０℃で１８時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物（Ｚ）－５－（２－エトキシ－１－ニトロ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－２－カルボキシレートおよびメチル（Ｅ）－５－（２－エトキシ－１－ニトロ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－２－カルボキシレート（１６ｇ、６２ｍｍｏｌ、３５．４％）を黄色のゴム状物として得た。

【０４７４】

[００４７１]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

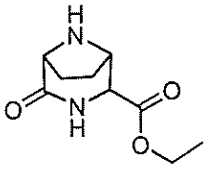
【０４７５】

[００４７２]^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 4.63 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 18.6, 6.5 Hz, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 3H).

エチル－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート

【０４７６】

【化５０】



【０４７７】

[00473]ＥｔＯＨ（３００ｍＬ）中の（Ｚ）－５－（２－エトキシ－１－ニトロ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－２－カルボキシレートおよびメチル（Ｅ）－５－（２－エトキシ－１－ニトロ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－２－カルボキシレートの溶液にＰｄ／Ｃ（１３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応液をH_2雰囲気下（２０ａｔｍ）で、室温で３日間撹拌した。反応液を濾過し、真空中で濃縮した。クロロホルム中メタノール（０～１０％）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物（１：１メジャージアステレオマー混合物）エチル－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（４ｇ、２０ｍｍｏｌ、３７％）を黄色の固体として、およびマイナージアステレオマー混合物エチル－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（１７０．０ｍｇ、１．６％）を白色の固体として（廃棄した）得た。

【０４７８】

[00474]メジャージアステレオマー混合物：ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：１９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

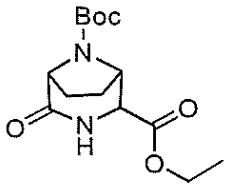
【０４７９】

[00475]^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (s, 1H), 4.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 3H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

８－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－エチル－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２，８－ジカルボキシレート

【０４８０】

【化５１】



【０４８１】

[00476]ＴＨＦ（２０ｍＬ）およびH_2O（５ｍＬ）中のエチル－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（２ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に$NaHCO_3$（１．７ｇ、２０ｍｍｏｌ）および$(Boc)_2O$（２．２ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を室温で２４時間撹拌した。反応液を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物（１：１メジャージアステレオマー混合物）８－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２，８－ジカルボキシレート（２．４５ｇ、８１％）を白色の固体として得た。

【０４８２】

[00477]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

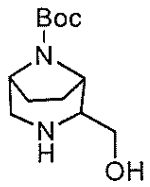
【０４８３】

[00478]^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.10 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.81 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.57 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート

【０４８４】

【化５２】



【０４８５】

[00479]ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_4$（１．２２ｇ、３２ｍｍｏｌ）の懸濁液にＴＨＦ（２０ｍＬ）中の８－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２，８－ジカルボキシレート（１．２ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を０℃で滴下添加した。反応液をＮ$_2$下で、０℃で５時間撹拌した。反応液を飽和水性Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$溶液でクエンチした。混合物を濾過し、得られた濾液をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）で洗浄した。合わせた有機相を真空中で濃縮して表題化合物（１：１メジャージアステレオマー混合物）ｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（０．８ｇ、８２％）を黄色の油状物として得、これをさらなる精製なしに直接使用した。

【０４８６】

[00480]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８７】

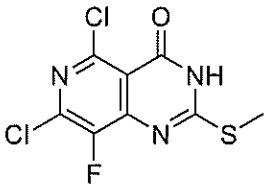
[00481]^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.53 (d, J = 60.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.62 (m, 3H), 1.56 (s, 1H), 1.40 (s, 9H).

実施例２

中間体４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチン酸（ＶＩ－８）の調製

【０４８８】

【化５３】



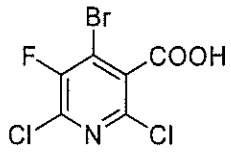
【０４８９】

[00482]式（ＶＩ－８）の中間体は、スキーム７に示されるような合成経路に従って調製された。

４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチン酸

【０４９０】

【化５４】



【０４９１】

[00483]無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチン酸（６．０ｍＬ、４７．６ｍｍｏｌ）の冷却した溶液にＭｅＬｉ（７６．０ｍＬ、９８．８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１．３Ｍ）を－７８℃で３０分かけて添加した。反応液を－２０～－３０℃に２時間温めた。反応混合物を－７８℃に冷却し、続いて無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１，２－ジブロモ－１，１，２，２－テトラクロロエタン（６．３０ｍＬ、５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応溶液を氷水（１５０ｍＬ）で希釈し、続いてクロロホルム（３０ｍＬ）で抽出した。水性層を分離し、１Ｎ塩酸の添加によってｐＨ＝２に調整した。次いで水性層を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して表題化合物４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチン酸（１２ｇ、８７％）を白色の固体として得、これをさらなる精製なしに次のステップで使用した。

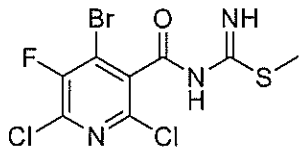
【０４９２】

[00484]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

メチル（４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイル）カルバミミドチオエート

【０４９３】

【化５５】



【０４９４】

[00485]ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチン酸（６．６５ｇ、２３ｍｍｏｌ）の溶液に二塩化オキサリル（４．３８ｇ、３４．５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、０℃で添加し、反応液を室温で３時間撹拌した。反応液を真空中で濃縮して粗製４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイルクロリドを赤褐色の油状物として得た。H_2O（８０ｍＬ）中のＮａＯＨ（４．２６ｇ、１０６．６ｍｍｏｌ）の溶液に２－メチル－２－チオプソイド尿素硫酸塩（８．０ｇ、４２．６ｍｍｏｌ）を小さいバッチで、０℃で添加し、得られた混合物を０℃で３０分間撹拌した。上記の混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイルクロリドの溶液に０℃で添加し、反応液を室温で１時間撹拌した。有機層を分離し、水性層をＥＡ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物メチル（４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイル）カルバミミドチオエート（２．６ｇ、３１．３％）を白色の固体として得た。

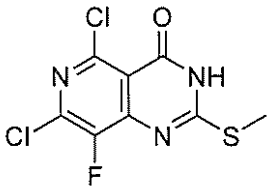
【０４９５】

[00486]ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

５，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－（メチルチオ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン

【０４９６】

【化５６】



【０４９７】

[00487]ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のメチル（４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイル）カルバミミドチオエート（２．６ｇ、７．２ｍｍｏｌ）の溶液にＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（３．５２ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を９０℃で１時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、氷水（２０ｍＬ）に入れた。水性相のｐＨを２～３に調整し、固体が沈殿した。固体を濾過によって収集し、水で洗浄した。残渣を真空乾燥機で乾燥して５，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－（メチルチオ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１．８ｇ、８９％）を白色の固体として得た。

【０４９８】

[00488]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９９】

[00489]以下の実施例は、スキーム６に示されるような合成経路に従って調製され得る。

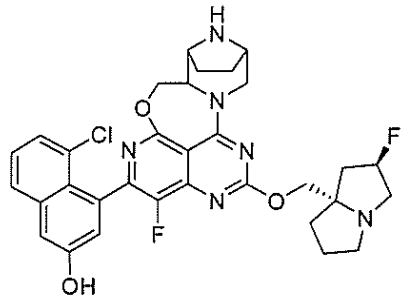
【０５００】

実施例３

５－クロロ－４－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール（化合物１）の調製

【０５０１】

【化５７】

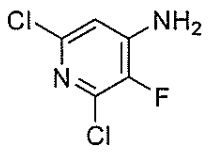


【０５０２】

２，６－ジクロロ－３－フルオロピリジン－４－アミン

【０５０３】

【化５８】



【０５０４】

[00490]ＤＭＦ（２０ｍＬ）およびＭｅＣＮ（２０ｍｌ）中の２，６－ジクロロピリジン－４－アミン（６ｇ、３６．８ｍｍｏｌ）の溶液にＳｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（１５．６ｇ、４４．２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を８０℃で４時間撹拌した。粗製反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗製生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して２，６－ジクロロ－３－フルオロピリジン－４－アミン（３．２ｇ、収率４８％）を白色の固体として得た。

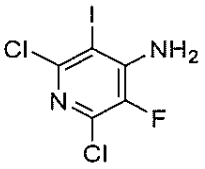
【０５０５】

[00491]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

２，６－ジクロロ－３－フルオロ－５－ヨードピリジン－４－アミン

【０５０６】

【化５９】



【０５０７】

[00492]ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－３－フルオロピリジン－４－アミン（３．２ｇ、１７．６８ｍｍｏｌ）の混合物にＮ－ヨードスクシンイミド（３．６７ｇ、２１．２１ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸（０．１７ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗製生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して２，６－ジクロロ－３－フルオロ－５－ヨードピリジン－４－アミンを白色の固体として得た。

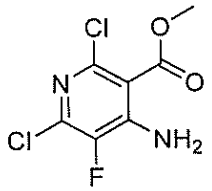
【０５０８】

[00493]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

メチル４－アミノ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチネート

【０５０９】

【化６０】



【０５１０】

[00494]ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－３－フルオロ－５－ヨードピリジン－４－アミン（４．６ｇ、１５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２．１９ｇ、３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１２．７ｍＬ、９０ｍｍｏｌ）の混合物を一酸化炭素雰囲気下（１５ｐｓｉ）で、６５℃で１２時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製してメチル４－アミノ－２，６－ジクロロ－５－フルオロピリジン－３－カルボキシレート（２．５ｇ、１０．４６ｍｍｏｌ、７０％）をピンク色の粉末として得た。

【０５１１】

[00495]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

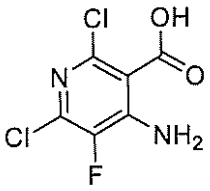
【０５１２】

[00496]^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

４－アミノ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチン酸

【０５１３】

【化６１】



【０５１４】

[00497]ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のメチル４－アミノ－２，６－ジクロロ－５－フルオロピリジン－３－カルボキシレート（１．５ｇ、６．２８ｍｍｏｌ）の溶液にＴＨＦ（１０ｍＬ）、続いてH_2O（１０ｍＬ）中のＮａＯＨ（０．７５ｇ、１８．８３ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で処理した。水性層を分離し、石油エーテルで洗浄してから水性ＨＣｌ（３Ｎ）でｐＨ＝５に酸性化した。次いで、得られた水性層を濃縮乾固し、ＥｔＯＨで２回共蒸発させて、ＮａＣｌを含有する粗製４－アミノ－２，６－ジクロロ－５－フルオロピリジン－３－カルボン酸（１．９ｇ、粗製）を白色の固体として得、これをさらなる精製なしに次に使用した。

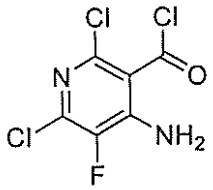
【０５１５】

[00498]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

４－アミノ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイルクロリド

【０５１６】

【化６２】



【０５１７】

[00499]$POCl_3$（２０ｍＬ、２１４．６ｍｍｏｌ）中のＮａＣｌを含有する粗製４－アミノ－２，６－ジクロロ－５－フルオロピリジン－３－カルボン酸（１．９ｇ、６．３ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過した。得られた濾液を油ポンプによって真空中で濃縮して粗製４－アミノ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイルクロリド（２．１ｇ、粗製）を黄色の油状物として得、これを以下のステップで直接使用した。

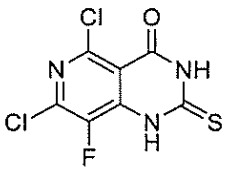
【０５１８】

[00500]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

５，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－チオキソ－２，３－ジヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４（１Ｈ）－オン

【０５１９】

【化６３】



【０５２０】

[00501]粗製４－アミノ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイルクロリド（２．１ｇ、６．３ｍｍｏｌ）を乾燥ＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、続いてＴＨＦ（３０ｍＬ）中のNH_4SCN（１．４４ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で１０分かけて添加した。得られた混合物を室温にゆっくり温め、終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、真空中で濃縮して粗製５，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－スルファニリデン－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オン（２．１ｇ、１００．１０％）を黄色の固体として得、次のステップのためにさらなる精製はしなかった。

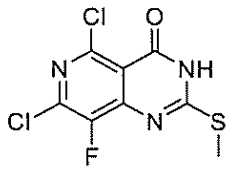
【０５２１】

[00502]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２６４［Ｍ－Ｈ］$^-$

５，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－（メチルチオ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン

【０５２２】

【化６４】



【０５２３】

[00503]乾燥ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の粗製５，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－スルファニリデン－１Ｈ，２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オン（２．１ｇ、６．３ｍｍｏｌ）の溶液にＥｔＯＮａ（０．４３ｇ、６．３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で１０分間撹拌してから、ヨードメタン（０．４７ｍＬ、７．６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下添加した。次いで反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび氷水で処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、続いて少量のＥｔＯＨで摩砕して純粋な５，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－（メチルスルファニル）－３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オン（４００ｍｇ、２３％）を黄色の固体として得た。

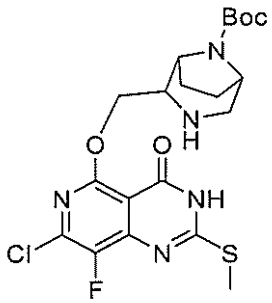
【０５２４】

[00504]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（メチルチオ）－４－オキソ－３，４－ジヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）オキシ）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート

【０５２５】

【化６５】



【０５２６】

[00505]乾燥ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＩＮＴ１　ｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（２

０７．６ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）（１：１メジャージアステレオマー混合物）の溶液にＮａＨ（６８ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で０．５時間撹拌してから、５，７－ジクロロ－８－フルオロ－２－（メチルスルファニル）－３Ｈ，４Ｈ－ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オン（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。次いで反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を冷たい飽和NH_4Clでクエンチし、次いでＤＣＭで２回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製して２－（（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（メチルチオ）－４－オキソ－３，４－ジヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）オキシ）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（２２５ｍｇ、６４．８％）を白色の固体（１：１メジャージアステレオマー混合物）として得た。

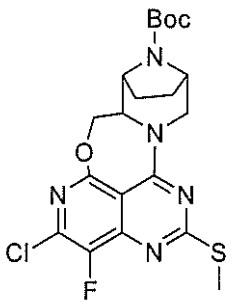
【０５２７】

［００５０６］ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：４８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－１－フルオロ－１２－（メチルチオ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０５２８】

【化６６】



【０５２９】

［００５０７］乾燥ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の２－（（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（メチルチオ）－４－オキソ－３，４－ジヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）オキシ）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（２２０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液にＰｙＢＯＰ（４７１ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加した。０℃に冷却した後、ＤＢＵ（０．２７ｍＬ、１．８１ｍｍｏｌ）を滴下添加し、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水性飽和$NaHCO_3$に注ぎ、次いで酢酸エチルで２回抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルで精製してｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－１－フルオロ－１２－（メチルチオ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（１３０ｍｇ、６１．４％）（１：１メジャージアステレオマー混合物）を無色のゴム状物として得た。

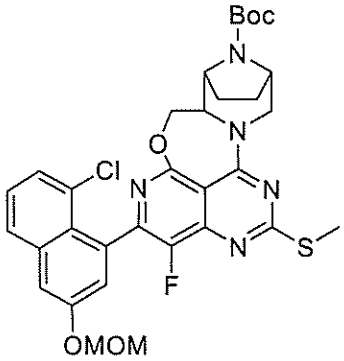
【０５３０】

［００５０８］ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：４６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（メチルチオ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０５３１】

【化６７】



【０５３２】

[00509]ＴＨＦ（１ｍＬ）および水（０．３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－１－フルオロ－１２－（メチルチオ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）および２－［８－クロロ－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（９７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５９ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の混合物をN_2で３回脱気した。次いでＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－G_2（１６．８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）。反応管をN_2で１０分間脱気し、次いで混合物をN_2下で、６０℃で２．５時間撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル（５ｍＬ）および水（２ｍＬ）で希釈した。水性相を酢酸エチル（２×２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して表題化合物（７０ｍｇ、５０％）（１：１メジャージアステレオマー混合物）を褐色の固体として得た。

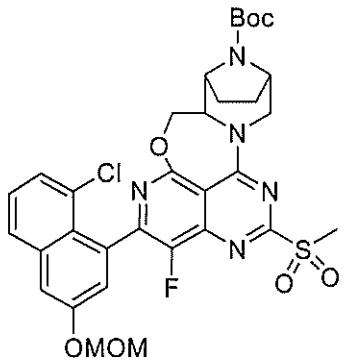
【０５３３】

[00510]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：６５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（メチルスルホニル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０５３４】

【化６８】



【０５３５】

[00511]ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（メチルチオ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペン

タアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（４５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに０℃でＤＣＭ（３ｍＬ）を添加し、続いてｍ－ＣＰＢＡ（２３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で５分間撹拌した。結果の混合物を$NaHCO_3$（水性）によってクエンチした。混合物をＤＣＭ（３×３ｍＬ）で抽出した。CH_2Cl_2層を合わせ、Na_2SO_4によって乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物質を分取ＴＬＣプレートによって精製して表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（メチルスルホニル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（４２ｍｇ、８９％）（１：１メジャージアステレオマー混合物）を得た。

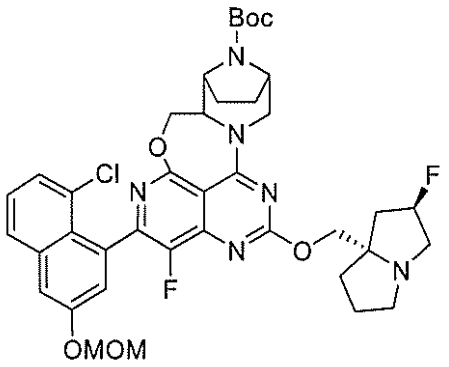
【０５３６】

［００５１２］ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０５３７】

【化６９】

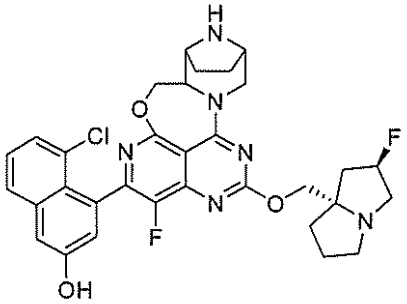


【０５３８】

［００５１３］乾燥ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（（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（８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液にNaH（４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で０．５時間撹拌してから、乾燥ＴＨＦ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（メチルスルホニル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下添加した。ＬＣＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を飽和NH_4Clに注ぎ、次いでＤＣＭで２回抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣによって精製してｔｅｒｔ－ブチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（２０ｍｇ、５１％）を白色の固体（１：１メジャージアステレオマー混合物）として得た。

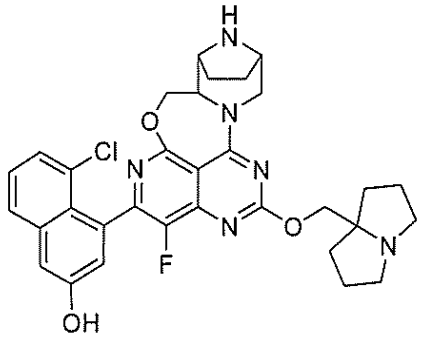
【０５３９】

[00514]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：７６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
５－クロロ－４－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール
【０５４０】
【化７０】



【０５４１】
[00515]ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－クロロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を含有するフラスコにＤＣＭ（３ｍＬ）を添加し、続いてＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。結果の混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して表題化合物５－クロロ－４－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール（６ｍｇ、３７％）（１：１メジャージアステレオマー混合物）を得た。
【０５４２】
[00516]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：６２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５４３】
[00517]^{1}HNMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.45 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 52.4, 2.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 15.3 Hz, 1H), 4.67 - 4.44 (m, 4H), 4.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.88 - 3.55 (m, 5H), 3.27 (s, 2H), 2.62 - 2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 1.78 (m, 5H).
[00518]以下の化合物は、他の適当なアリールボロン酸エステルおよびアルコールを使用することを除いて、化合物１と同様の方法で調製され得る。
化合物２：５－クロロ－４－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール
【０５４４】

【化７１】



【０５４５】

[00519]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

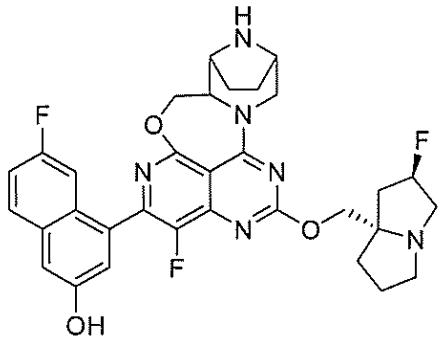
【０５４６】

[00520]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.41 (s, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 52.5, 2.5 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 2.31 (dd, J = 12.1, 6.8 Hz, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 6H), 2.00 - 1.84 (m, 4H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

化合物３：６－フルオロ－４－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール

【０５４７】

【化７２】



【０５４８】

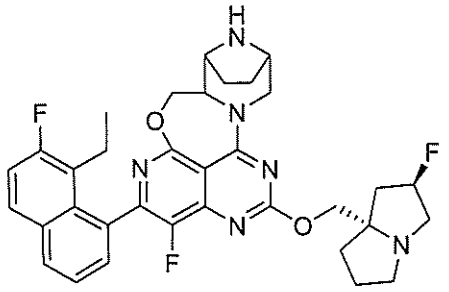
[00521]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５４９】

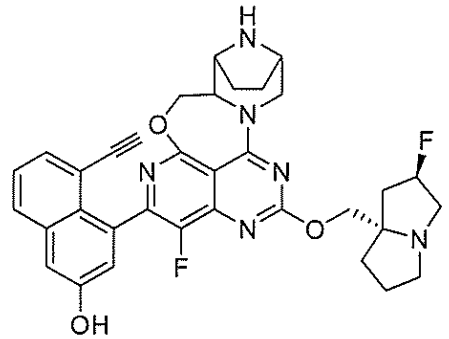
[00522]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.80 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 5.50 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.25 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.67 (m, 5H), 3.34 (m, 2H), 2.68 - 2.45 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.27 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.14 - 1.88 (m, 5H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

化合物４：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト

［１，８－ａｂ］ヘプタレン
【０５５０】
【化７３】

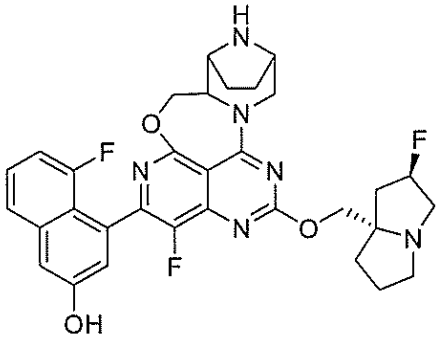


【０５５１】
[00523]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５５２】
[00524]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 3H), 5.50 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 2.60 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.38 - 2.20 (m, 4H), 2.14 - 1.91 (m, 5H), 0.88 (dt, J = 32.8, 7.3 Hz, 3H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）
化合物５：５－エチニル－４－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール
【０５５３】
【化７４】

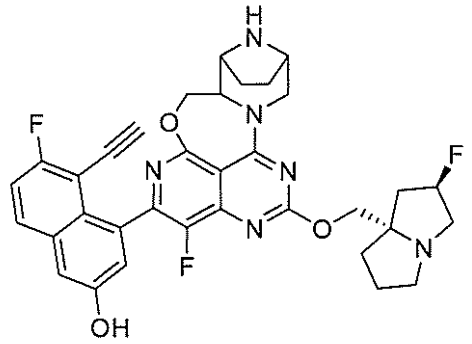


【０５５４】
[00525]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５５５】
[00526]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.09 - 7.47 (m, 3H), 7.44 - 7.07 (m, 2H), 5.46 (d, J = 53.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.38 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 3.81 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 3.62 (m, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.22 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.08 - 1.85 (m, 5H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）
化合物６：５－フルオロ－４－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１

，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール
【０５５６】
【化７５】



【０５５７】
［００５２７］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５５８】
［００５２８］^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール-d_4）δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52.1 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.58 (m, 3H), 4.48 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.65 (m, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.89 (m, 4H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）
化合物７：５－エチニル－６－フルオロ－４－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール
【０５５９】
【化７６】

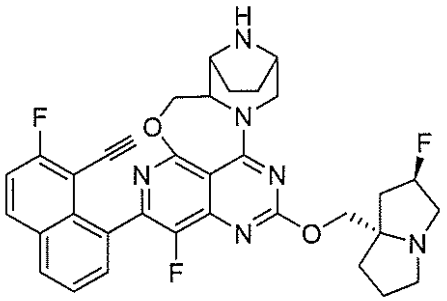


【０５６０】
［００５２９］ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５６１】
［００５３０］^{1}ＨＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール-d_4）δ 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.11 (m, 1H), 5.47 (d, J = 52.9 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.46 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 3.90 - 3.54 (m, 6H), 3.47 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.63 - 2.42 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.09 - 1.85 (m, 5H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）
化合物８：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）

－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５６２】

【化７７】



【０５６３】

［００５３１］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６４】

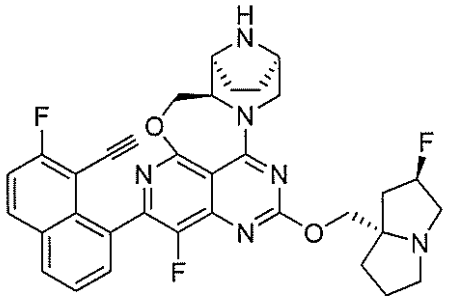
［００５３２］^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.10 (td, J = 7.5, 6.7, 2.4 Hz, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.44 (td, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.72 - 4.51 (m, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 2H), 3.92 - 3.68 (m, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 2H), 2.70 - 2.45 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.25 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.16 - 1.90 (m, 5H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

［００５３３］（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン（６０ｍｇ）の１：１ジアステレオマー混合物を、ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＢ、２５０×２１．２ｍｍ（Ｉ．Ｄ．、５μｍ）で、CO_2の移動相ＡおよびＥｔＯＨ＋０．１％NH_3H_2OのＢを用いてさらに分離して、より速く溶出するジアステレオマー（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン（ピーク１、化合物９、２６ｍｇ、８６％）およびより遅く溶出するジアステレオマー（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン（ピーク２、化合物１０、２５ｍｇ、８３％）を得た。

化合物９：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５６５】

【化７８】



【０５６６】

[00534]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

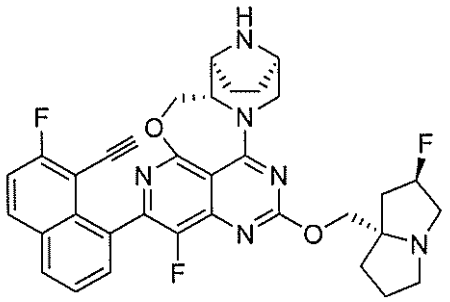
【０５６７】

[00535]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.08 (tt, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (td, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 54.9 Hz, 1H), 5.05 (ddd, J = 13.5, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.63 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 4H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.39 - 2.18 (m, 2H), 2.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 7H).

化合物１０：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５６８】

【化７９】



【０５６９】

[00536]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７０】

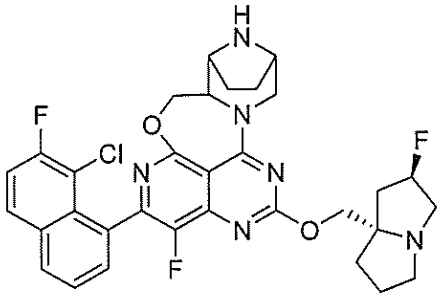
[00537]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.08 (tt, J = 6.0, 2.9 Hz, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.43 (td, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 13.5, 6.6, 2.3 Hz, 1H), 4.61 (ddd, J = 13.2, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 4.45 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.24 (d, J = 21.8 Hz, 3H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 5H).

化合物１１：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５７１】

【化８０】



【０５７２】

[00538]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

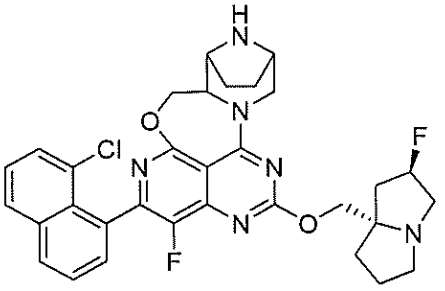
【０５７３】

[00539]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.14 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.52 (td, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 14.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.45 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.77 - 3.46 (m, 4H), 3.27 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 1.85 (m, 10H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

化合物１２：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－クロロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５７４】

【化８１】



【０５７５】

[00540]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７６】

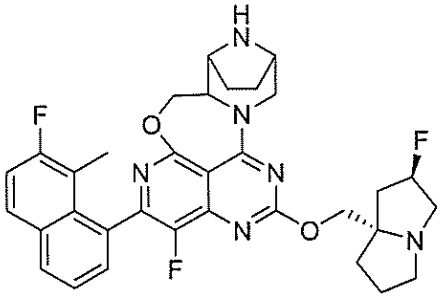
[00541]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 5.50 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 15.1 Hz, 1H), 4.59 (tt, J = 26.3, 13.3 Hz, 4H), 4.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.87 - 3.62 (m, 4H), 3.36 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.46 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 1.90 (m, 5H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

化合物１３：（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－メチルナフタレ

ン－１－イル）－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５７７】

【化８２】



【０５７８】

[00542]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

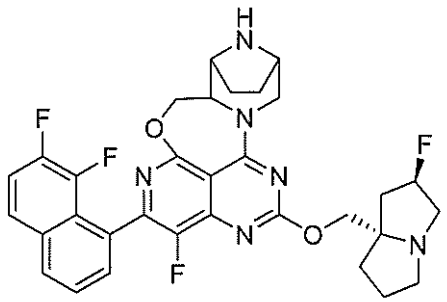
【０５７９】

[00543]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 24.8, 7.3 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 14.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.22 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.19 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.84 (m, 2H)（１：１メジャージアステレオマー混合物）

化合物１４：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（７，８－ジフルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５８０】

【化８３】



【０５８１】

[00544]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８２】

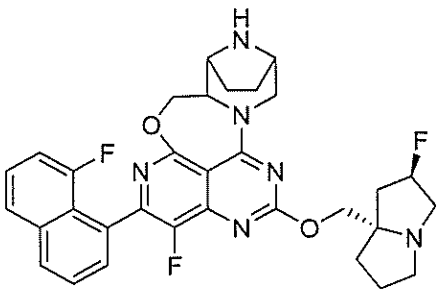
[00545]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 7.72 - 7.46 (m, 3H), 5.50 (d, J = 59.6 Hz, 1H), 5.21 - 5.02 (m, 1H), 4.69 - 4.49 (m, 4H), 4.23 (s, 1H), 3.95 - 3.59 (m, 6H), 2

.65 - 2.31 (m, 3H), 2.26 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 1.84 (m, 5H), 1.39 - 1.23 (m, 1H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

化合物１５：（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５８３】

【化８４】



【０５８４】

[00546]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

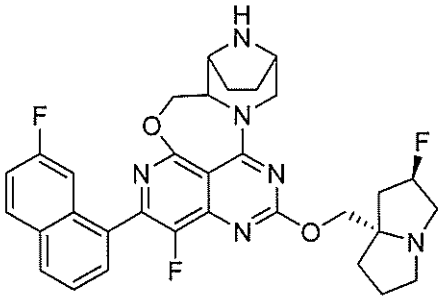
【０５８５】

[00547]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 12.3, 7.2 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 13.6, 2.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.46 (ddd, J = 13.3, 9.6, 7.6 Hz, 1H), 4.30 (ddd, J = 10.3, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.82 (m, 1H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

化合物１６：（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５８６】

【化８５】



【０５８７】

[00548]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

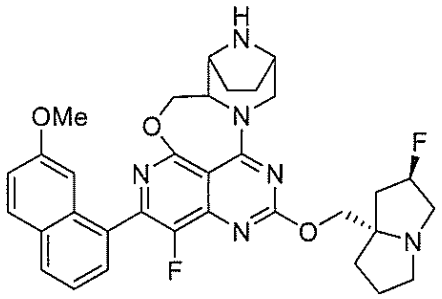
【０５８８】

[00549]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 - 7.81 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 5.45 - 5.32 (m , 1H), 5.06 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 4H), 4.57 - 4.41 (m, 3H), 4.39 - 4.19 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.81 - 3.58 (m, 3H), 3.44 - 3.22 (m, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 1H), 2.56 - 2.28 (m, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 3H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

化合物１７：（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－２－（７－メトキシナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５８９】

【化８６】



【０５９０】

[00550]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

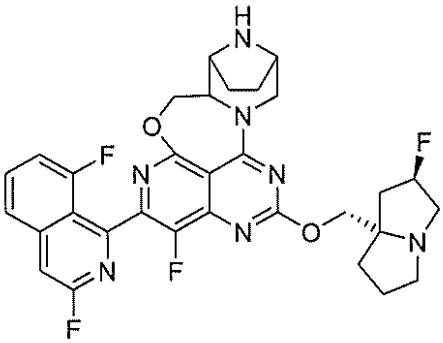
【０５９１】

[00551]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 5.06 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 19.1, 8.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 3H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 3H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

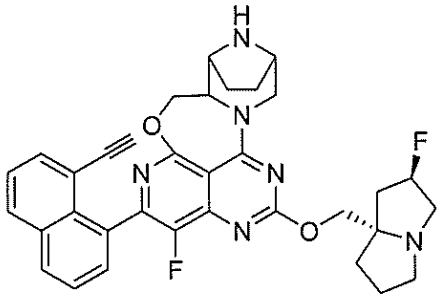
化合物１８：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（３，８－ジフルオロイソキノリン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０５９２】

【化８７】

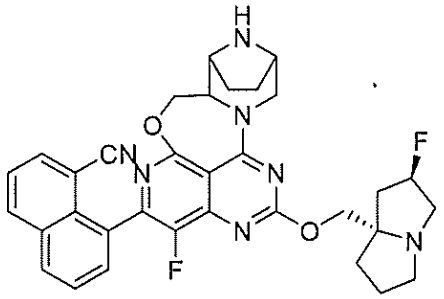


【０５９３】
[00552]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５９４】
[00553]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 5.50 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.53 (m, 4H), 4.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 3H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.65 - 2.43 (m, 2H), 2.40 -2.32 (m, 1H), 2.29 -2.21 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 4H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）
化合物１９：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン
【０５９５】
【化８８】



【０５９６】
[00554]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５９７】
[00555]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.07 (dd, J = 17.9, 8.1 Hz, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.46 (m, 3H), 5.49 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.52 (dt, J = 13.6, 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.69 - 2.51 (m, 1H), 2.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.03 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.92 (s, 1H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）
化合物２０：８－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）－１－ナフトニトリル
【０５９８】

【化８９】



【０５９９】

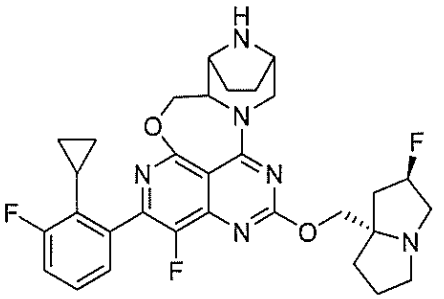
[00556]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：５９６．３［Ｍ＋１］$^{+}$

[00557]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 3H), 5.39 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 18.3, 9.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.21 (d, J = 28.1 Hz, 2H), 2.51 - 2.22 (m, 3H), 2.12 (s, 2H), 2.02 - 1.81 (m, 5H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

化合物２１：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（２－シクロプロピル－３－フルオロフェニル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６００】

【化９０】



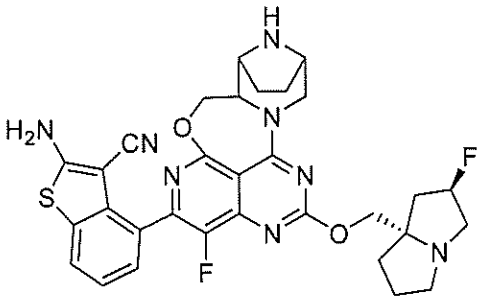
【０６０１】

[00558]ＬＣＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：５７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

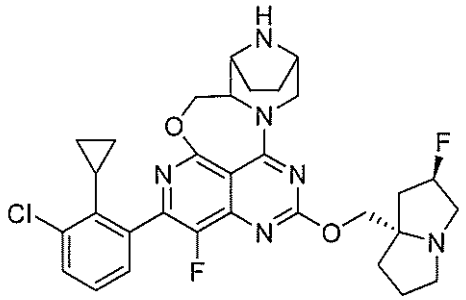
[00559]^{1}HNMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 17.0, 7.8 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 4H), 4.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 16.7, 5.1 Hz, 2H), 3.94 - 3.70 (m, 3H), 3.39 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.47 (m, 2H), 2.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.28 (td, J = 12.2, 6.6 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.01 (td, J = 13.9, 6.4 Hz, 4H), 1.84 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 0.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.38 (t, J = 4.9 Hz, 2H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）

化合物２２：２－アミノ－４－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

【０６０２】
【化９１】

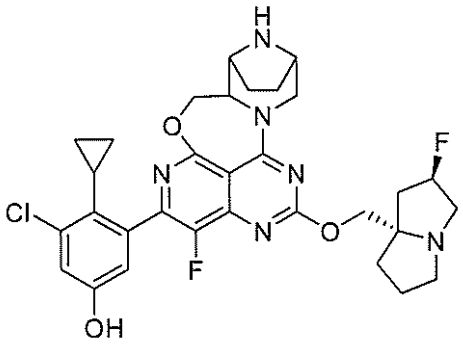


【０６０３】
[00560]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６０４】
[00561]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.69 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 51.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.60 (ddd, J = 18.6, 12.7, 4.4 Hz, 3H), 4.49 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 3H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 2.59 - 2.20 (m, 6H), 2.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.91 (dt, J = 21.0, 6.4 Hz, 4H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）
化合物２３：（６Ｒ，９Ｓ）－２－（３－クロロ－２－シクロプロピルフェニル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン
【０６０５】
【化９２】

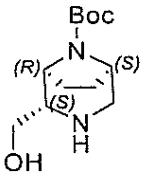


【０６０６】
[00562]ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５９５［Ｍ＋１］$^{+}$。
【０６０７】
[00563]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.53 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 5.52 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 13.5, 11.5 Hz, 2H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.99 - 3.72 (m, 5H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.69 - 2.49 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.27 (dq, J = 12.1, 6.3 Hz, 2H), 2.17 - 1.90 (m, 6H), 0.74 (s, 2H), 0.24 - 0.10 (m, 2H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）
化合物２４：３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（（６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ

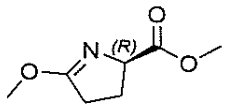
]ヘプタレン－２－イル）フェノール
【０６０８】
【化９３】



【０６０９】
[00564]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６１１［Ｍ＋１］$^{+}$。
【０６１０】
[00565]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 6.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 3H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 16.0, 6.1 Hz, 2H), 3.96 - 3.77 (m, 3H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.30 (dt, J = 10.9, 6.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 4H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 0.64 (s, 2H), 0.11 (d, J = 5.1 Hz, 2H).（１：１メジャージアステレオマー混合物）
実施例４
単一ジアステレオマーｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（ＩＮＴ２）の調製
【０６１１】
【化９４】



【０６１２】
メチル（２Ｒ）－５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート
【０６１３】
【化９５】



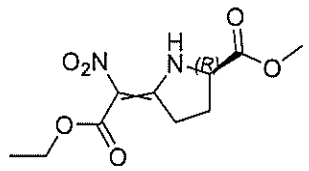
【０６１４】
[00566]ＤＣＭ（１Ｌ）中のメチル（２Ｒ）－５－オキソピロリジン－２－カルボキシレート（８８ｇ、０．６１ｍｏｌ）の溶液にトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート（１００ｇ、０．６７ｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和水性$NaHCO_3$溶液で、０℃でクエンチした。層を分離した。有機

層を飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$溶液およびブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＰＥ中０～３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製してメチル（２Ｒ）－５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート（６９ｇ、収率７１％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：１５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

メチル（Ｒ）－５－（２－エトキシ－１－ニトロ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－２－カルボキシレート

【０６１５】

【化９６】



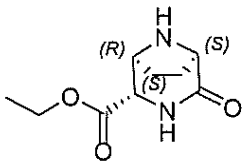
【０６１６】

[00567]メチル（２Ｒ）－５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート（６９ｇ、０．４４ｍｏｌ）および２－ニトロ酢酸エチル（３８．９ｍＬ、０．３５ｍｏｌ）の混合物を６０℃で１８時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＰＥ中０～２５％ＥｔＯＡｃ）によって精製してメチル（Ｒ）－５－（２－エトキシ－１－ニトロ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－２－カルボキシレート（３７ｇ、収率３３％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

エチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート

【０６１７】

【化９７】



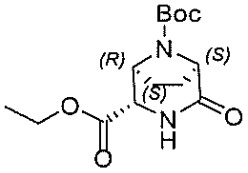
【０６１８】

[00568]ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）中のメチル（Ｒ）－５－（２－エトキシ－１－ニトロ－２－オキソエチリデン）ピロリジン－２－カルボキシレート（３２ｇ、０．１２ｍｏｌ）の溶液にＰｄ／Ｃ（１０ｇ、１０％ｗｔ）を添加した。反応混合物をＮ$_2$雰囲気下で３回脱気し、Ｈ$_2$バルーン下で、５０℃で２０時間、次いで８０℃で４８時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製してエチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（１０ｇ、収率４１％）を白色の固体として得た。ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：１９９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

８－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２，８－ジカルボキシレート

【０６１９】

【化９８】



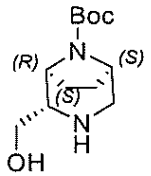
【０６２０】

[00569]ＴＨＦ（２０ｍＬ）および水（５ｍＬ）中のエチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（１．５４ｇ、７．７７ｍｍｏｌ）の溶液に$NaHCO_3$（２．２０ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）およびBoc_2O（２．２ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して８－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２，８－ジカルボキシレート（１．９ｇ、収率８１％）を白色の固体として得た。ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：２９９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート

【０６２１】

【化９９】



【０６２２】

[00570]ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の$LiAlH_4$（１．９１ｇ、５０．４ｍｍｏｌ）の懸濁液にＴＨＦ（２０ｍＬ）中の８－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル（１Ｒ，２Ｒ，５Ｓ）－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２，８－ジカルボキシレート（１．８８ｇ、６．３０ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下添加し、混合物をN_2雰囲気下で、０℃で５時間撹拌した。反応液を水（１．９ｍＬ）、水性ＮａＯＨ（１．９ｍＬ、１５％ｗ．ｔ．）および水（５．７ｍＬ）で連続的に０℃でクエンチした。混合物を０℃で３０分間撹拌し、濾過した。濾過ケーキをＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２×５０ｍＬ、１０／１）で洗浄した。濾液を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中０～１５％ＭｅＯＨ）によって精製してｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（９００ｍｇ、収率５９％）を黄色の油状物として得た。

【０６２３】

[00571]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６２４】

[00572]^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.60 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 2.73 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.51 (m, 4H), 1.43 - 1.38 (m, 9H).

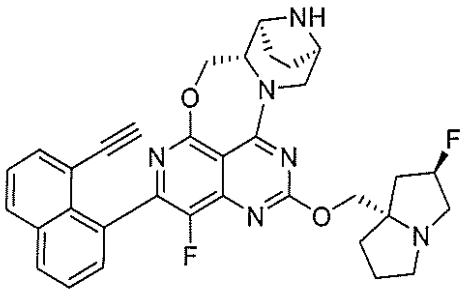
[00573]以下の化合物は、スキーム６に記載される手順に従って、単一のジアステレオマーＩＮＴ２および適当なボロン酸エステルにより調製され得る。

化合物２５：（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－１

－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６２５】

【化１００】



【０６２６】

[00574]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

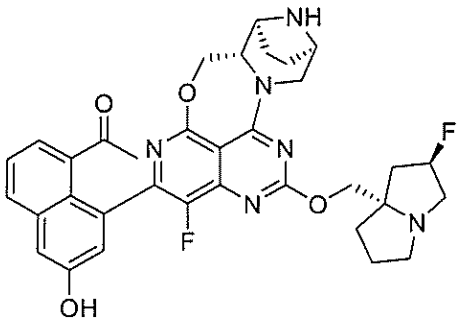
【０６２７】

[00575]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.07 (dd, J = 17.5, 8.3 Hz, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 5.48 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.9, 2.3 Hz, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.50 (dt, J = 13.3, 4.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87 - 3.65 (m, 4H), 3.34 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.64 - 2.43 (m, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.25 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.97 (ddd, J = 29.7, 14.4, 4.5 Hz, 5H).

化合物２６：１－（８－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）－６－ヒドロキシナフタレン－１－イル）エタン－１－オン

【０６２８】

【化１０１】



【０６２９】

[00576]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３０】

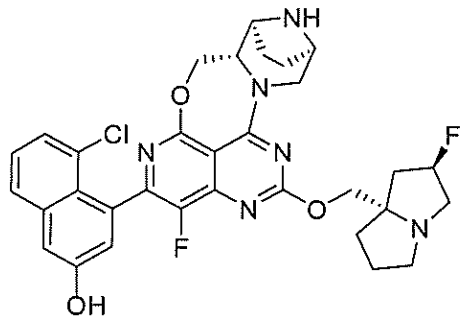
[00577]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.74 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 15.0 Hz, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.

30 (s, 4H), 2.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 5H).

化合物２７：５－クロロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール

【０６３１】

【化１０２】



【０６３２】

[00578]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

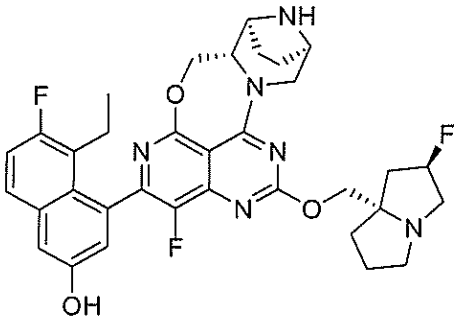
【０６３３】

[00579]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.80 - 7.69 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 34.3, 2.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 52.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.70 - 4.44 (m, 5H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.98 - 3.67 (m, 5H), 3.36 (s, 1H), 2.66 - 2.22 (m, 5H), 2.12 - 1.88 (m, 5H).

化合物２８：５－エチル－６－フルオロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール

【０６３４】

【化１０３】



【０６３５】

[00580]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３６】

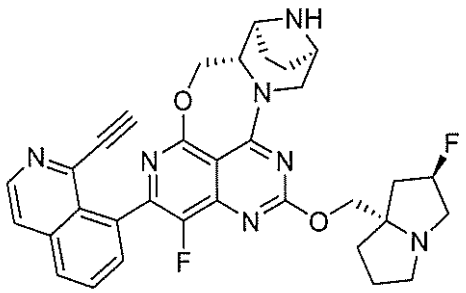
[00581]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.25 (ddd, J = 14.6, 7.0, 3.9 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 38.2, 2.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 18.8, 14.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 3H), 4.19 (dd, J = 15.1, 7.0 Hz, 1H), 3.83

(d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.61 - 1.76 (m, 13H), 0.85 (dt, J = 36.9, 7.4 Hz, 3H).

化合物２９：（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（１－エチニルイソキノリン－８－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６３７】

【化１０４】



【０６３８】

[00582]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

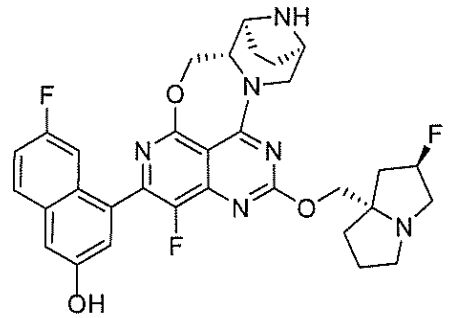
【０６３９】

[00583]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 5.6, 2.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 28.1, 6.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 14.0, 2.1 Hz, 1H), 4.70 - 4.49 (m, 5H), 4.28 (s, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 3H), 3.36 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 30.3, 15.0 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 5H).

化合物３０：６－フルオロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール

【０６４０】

【化１０５】



【０６４１】

[00584]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４２】

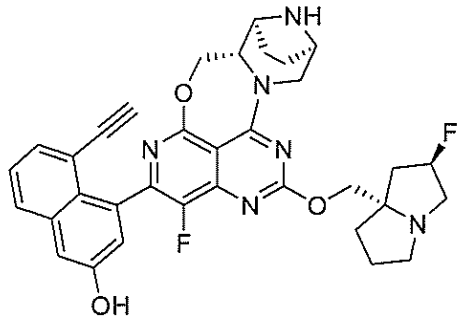
[00585]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.78 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.33 (d,

J = 54.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.48 (dd, J = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 28.0, 10.6 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 3H), 3.23 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.07 - 1.79 (m, 8H).

化合物３１：５－エチニル－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール

【０６４３】

【化１０６】



【０６４４】

[00586]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

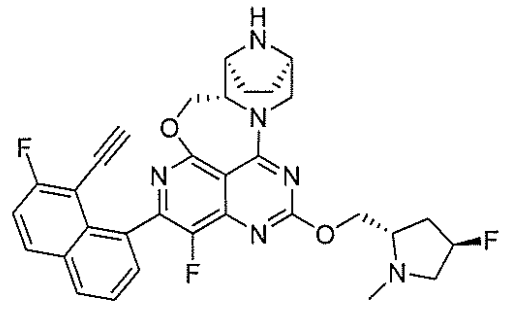
【０６４５】

[00587]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.39 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 31.9, 2.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 5H), 4.20 (s, 1H), 3.74 (dd, J = 61.3, 20.6 Hz, 5H), 3.48 (s, 1H), 3.18 (d, J = 37.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.42 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.94 (dd, J = 34.4, 22.0 Hz, 5H).

化合物３２：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６４６】

【化１０７】



【０６４７】

[00588]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

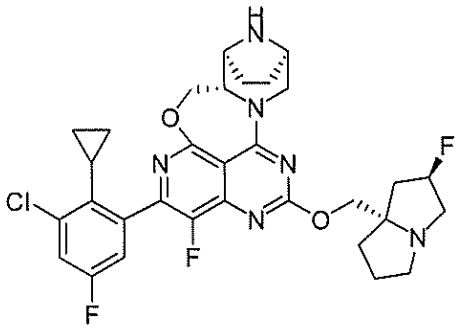
【０６４８】

[00589]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.08 (tt, J = 6.0, 2.9 Hz, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (td, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 55.5 Hz, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.60 (ddd, J = 13.3, 7.0, 2.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 5.2, 2.4 Hz, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.24 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 4H).

化合物３６：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－フルオロフェニル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６４９】

【化１０８】



【０６５０】

[00590]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

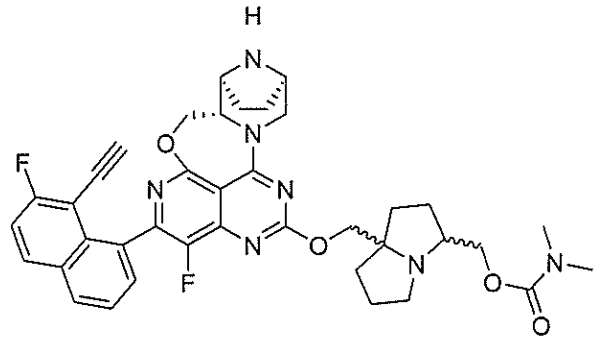
【０６５１】

[00591]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 2H), 4.88 (dd, J = 13.3, 2.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 4H), 3.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.24 - 2.99 (m, 5H), 2.87 - 2.86 (m, 1H), 2.22 - 2.01 (m, 5H), 1.17 - 1.10 (m, 7H).

化合物３７：（７ａ－（（（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－イル）オキシ）メチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－３－イル）メチルジメチルカルバメート（ｔｒａｎｓ混合物）

【０６５２】

【化１０９】



【０６５３】

[00592]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

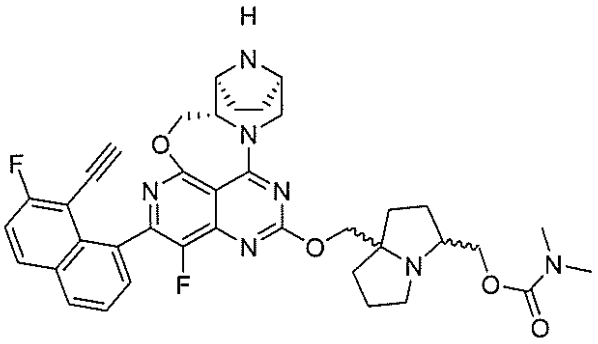
【０６５４】

[00593]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 5H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 3.20 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.07 - 2.73 (m, 9H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 10H).

化合物３８：（７ａ－（（（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－イル）オキシ）メチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－３－イル）メチルジメチルカルバメート（ｃｉｓ混合物）

【０６５５】

【化１１０】



【０６５６】

[00594]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

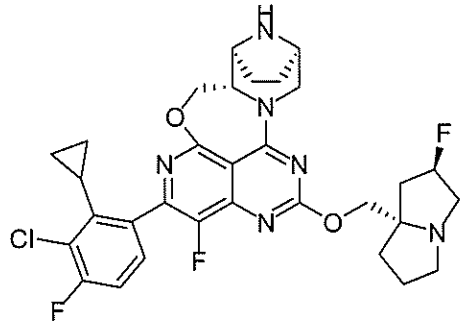
【０６５７】

[00595]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.63 - 4.34 (m, 5H), 4.18 - 4.01 (m, 4H), 3.64 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.03 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 2.42 - 2.13 (m, 5H), 1.95 - 1.54 (m, 7H).

化合物３９：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（３－クロロ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６５８】

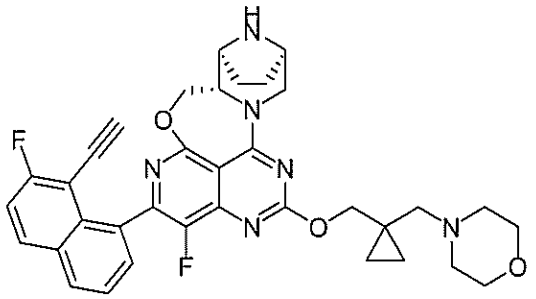
【化１１１】



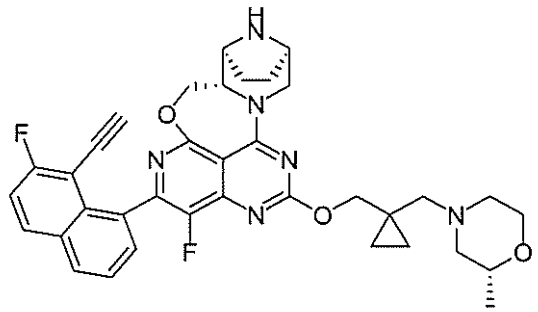
【０６５９】

[00596]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６６０】
[00597]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 53.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 3H), 4.06 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 3.32 - 3.10 (m, 4H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 5H), 1.92 - 1.81 (m, 7H), 1.09 - 1.06 (m, 2H), 0.76 - 0.74 (m, 2H).
化合物４０：（５ａＳ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（１－（モルホリノメチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン
【０６６１】
【化１１２】



【０６６２】
[00598]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：６２５．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６６３】
[00599]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.95 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 3H), 4.31 - 4.29 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.71 - 3.68 (m, 5H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 2.98 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 6H), 1.96 - 1.83 (m, 4H), 0.73 (s, 2H), 0.51 (s, 2H).
化合物４１：（５ａＳ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（１－（（（Ｒ）－２－メチルモルホリノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン
【０６６４】
【化１１３】



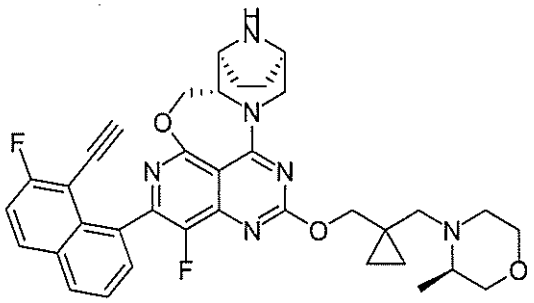
【０６６５】
[00600]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０６６６】

[00601]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 3H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.81 - 3.78 (m, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 1.93 - 1.72 (m, 6H), 1.14 - 1.09 (m, 3H), 0.73 - 0.70 (s, 2H), 0.48 - 0.45 (s, 2H).

化合物４２：（５ａＳ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（１－（（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６６７】

【化１１４】



【０６６８】

[00602]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

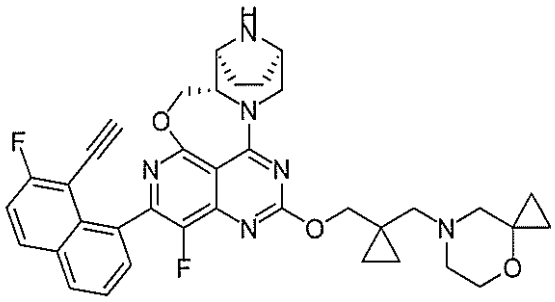
【０６６９】

[00603]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.73 - 4.45 (m, 3H), 4.26 - 4.06 (m, 3H), 3.76 - 3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 3H), 3.35 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 4H), 0.97 - 0.90 (m, 3H), 0.75 - 0.61 (m, 2H), 0.56 - 0.36 (m, 2H).

化合物４６：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１２－（（１－（（４－オキサ－７－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６７０】

【化１１５】



【０６７１】

[00604]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

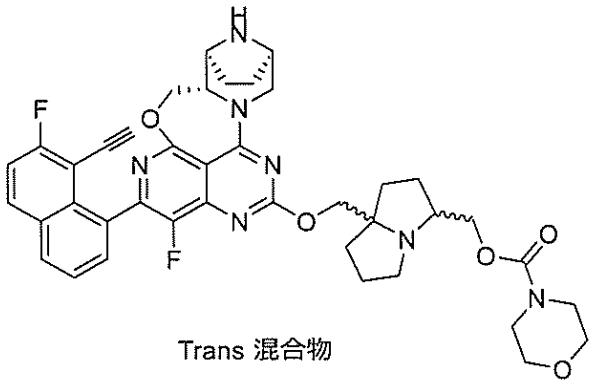
【０６７２】

[00605]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 4.93 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.32 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.17 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 7H), 1.86 - 1.82 (m, 3H), 0.69 - 0.66 (m, 4H), 0.56 - 0.54 (m, 2H), 0.45 - 0.43 (m, 2H).

化合物４７：（７ａ－（（（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－イル）オキシ）メチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－３－イル）メチルモルホリン－４－カルボキシレート

【０６７３】

【化１１６】



【０６７４】

[00606]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

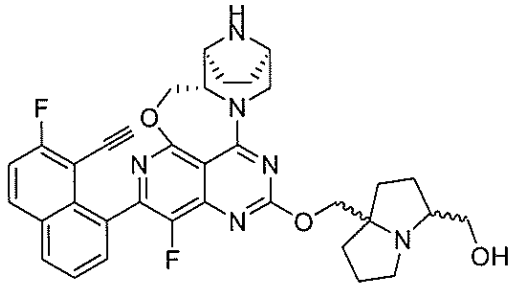
【０６７５】

[00607]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 11.9, 7.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.14 (m, 4H), 4.08 (dd, J = 18.1, 7.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 6H), 3.49 - 3.47 (m, 5H), 3.17 (dd, J = 20.1, 9.6 Hz, 1H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 16.2, 8.3 Hz, 1H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 2.02 - 1.75 (m, 10H), 1.58 - 1.51 (m, 1H).

化合物４８：（７ａ－（（（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－イル）オキシ）メチル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－３－イル）メタノール

【０６７６】

【化１１７】



Trans 混合物

【０６７７】

[00608]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

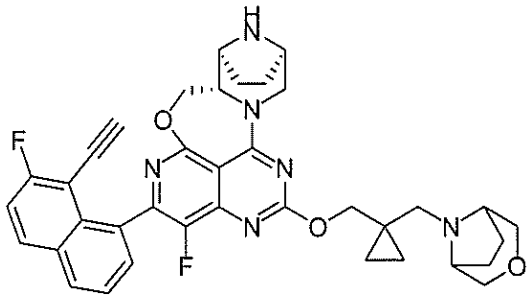
【０６７８】

[00609]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 3H), 4.30 - 4.25 (m, 3H), 4.02 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 10H).

化合物４９：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１２－（（１－（（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６７９】

【化１１８】



【０６８０】

[00610]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

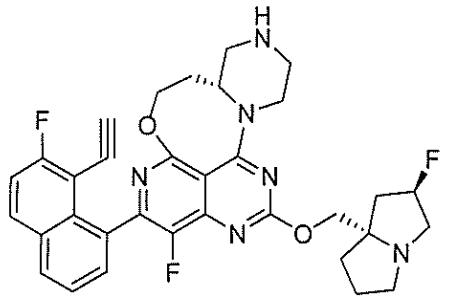
【０６８１】

[00611]^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 - 8.09 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 4.87 - 4.49 (m, 6H), 4.35 - 4.22 (m, 5H), 3.86 - 3.83 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.31 - 2.03 (m, 8H), 0.96 - 0.94 (m, 2H), 0.93- 0.90 (m, 2H).

化合物５０：（Ｒ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，８，１０ａ，１１，１３－ペンタアザベンゾ［４，５］シクロオクタ［１，２，３－ｄｅ］ナフタレン

【０６８２】

【化１１９】



【０６８３】

[00612]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

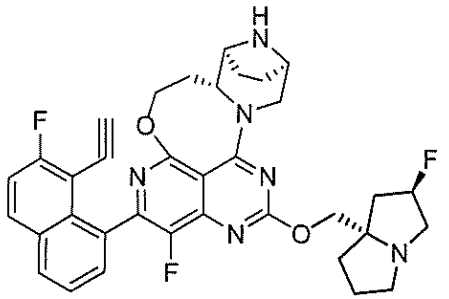
【０６８４】

[00613]^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.72 - 7.52 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 16.2, 8.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 4.56 (d, J = 14.5 Hz, 4H), 4.45 - 4.24 (m, 3H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.08 (d, J = 35.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 4H), 1.98 (dd, J = 34.6, 28.6 Hz, 6H).

化合物５１：（６ａＲ，７Ｓ，１０Ｒ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１３－（（（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）－５，６，６ａ，７，８，９，１０，１１－オクタヒドロ－４－オキサ－３，１１ａ，１２，１４，１５－ペンタアザ－７，１０－メタノシクロヘプタ［４，５］シクロオクタ［１，２，３－ｄｅ］ナフタレン

【０６８５】

【化１２０】



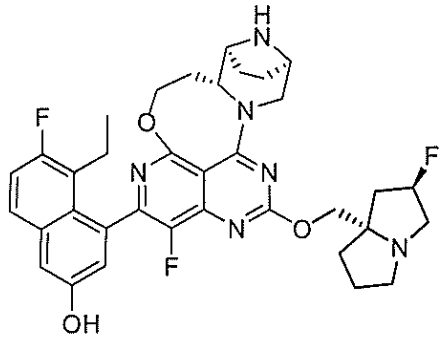
【０６８６】

[00614]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物５２：５－エチル－６－フルオロ－４－（（６ａＲ，７Ｓ，１０Ｒ）－１－フルオロ－１３－（（（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）－５，６，６ａ，７，８，９，１０，１１－オクタヒドロ－４－オキサ－３，１１ａ，１２，１４，１５－ペンタアザ－７，１０－メタノシクロヘプタ［４，５］シクロオクタ［１，２，３－ｄｅ］ナフタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール

【０６８７】

【化１２１】



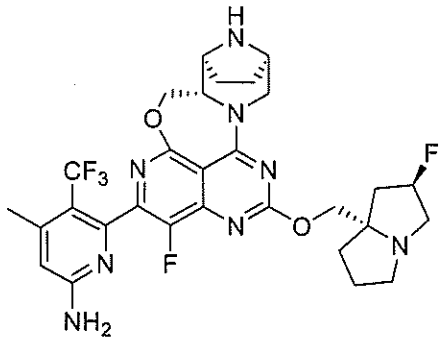
【０６８８】

[00615]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物５３：６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン

【０６８９】

【化１２２】



【０６９０】

[00616]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

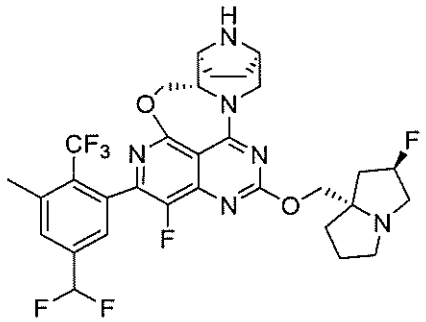
【０６９１】

[00617]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.43 (s, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 3H), 4.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 4.01 - 3.81 (m, 4H), 3.55 -3.42 (m, 1H), 3.34 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.20 (m, 1H), 2.69 - 2.45 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 5H).

化合物５４：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（５－（ジフルオロメチル）－３－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６９２】

【化１２３】



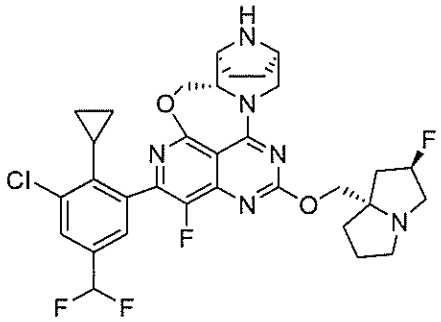
【０６９３】

[00618]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物５５：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－（ジフルオロメチル）フェニル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

【０６９４】

【化１２４】



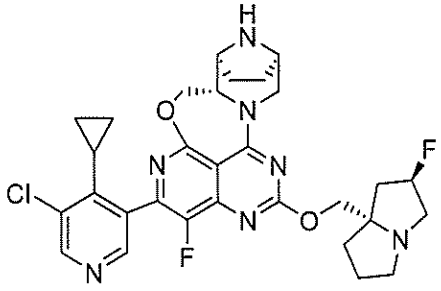
【０６９５】

[00619]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物５６：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（５－クロロ－４－シクロプロピルピリジン－３－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン

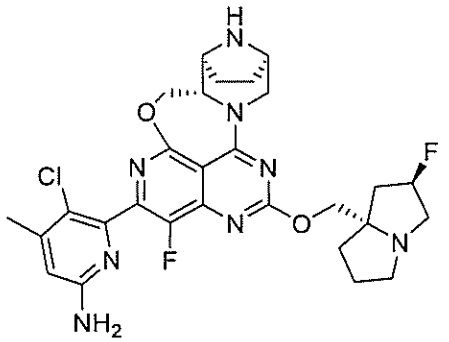
【０６９６】

【化１２５】

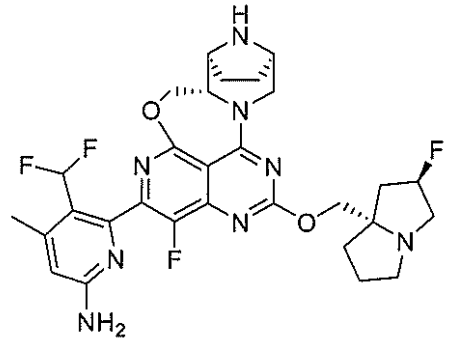


【０６９７】

[００６２０]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物５７：５－クロロ－６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）－４－メチルピリジン－２－アミン
【０６９８】
【化１２６】

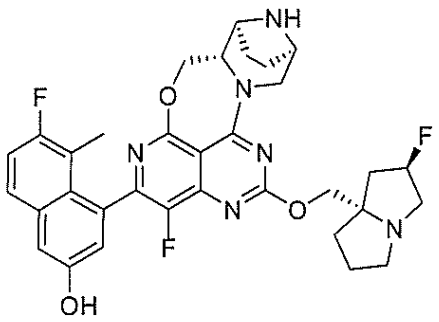


【０６９９】
[００６２１]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７００】
[００６２２]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.48 (s, 1H), 5.44 - 5.28 (m, 1H), 4.98 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.27 -4.22 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.20 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 4H).
化合物５８：５－（ジフルオロメチル）－６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）－４－メチルピリジン－２－アミン
【０７０１】
【化１２７】

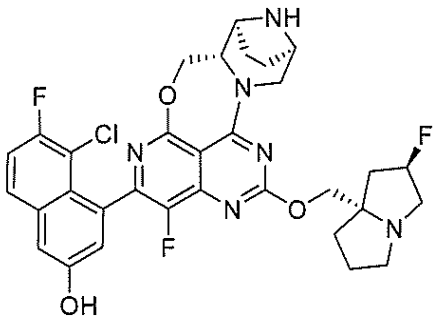


【０７０２】
[００６２３]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物７１：６－フルオロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレ

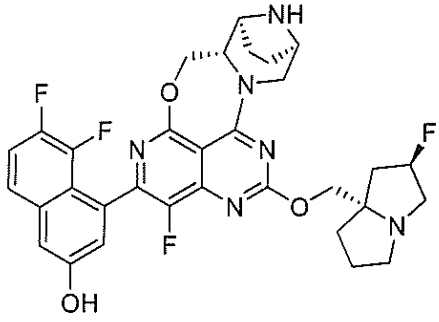
ン－２－イル）－５－メチルナフタレン－２－オール
【０７０３】
【化１２８】



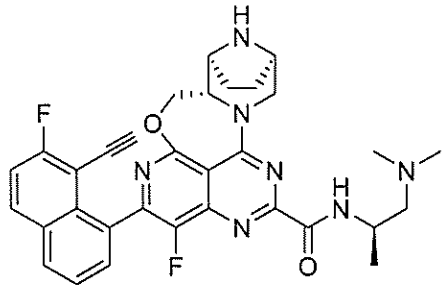
【０７０４】
[00624]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１９［Ｍ＋Ｈ］＋。
化合物７２：５－クロロ－６－フルオロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール
【０７０５】
【化１２９】



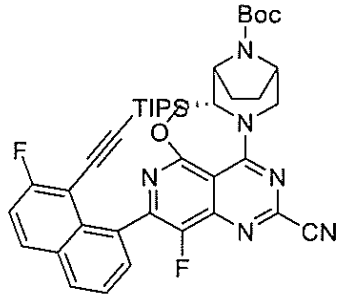
【０７０６】
[00625]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３９［Ｍ＋Ｈ］＋。
化合物７３：５，６－ジフルオロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール
【０７０７】
【化１３０】



【０７０８】
[00626]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７０９】
実施例５
（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボキサミド（化合物３３）の調製
【０７１０】
【化１３１】



【０７１１】
ｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１２－シアノ－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート
【０７１２】
【化１３２】



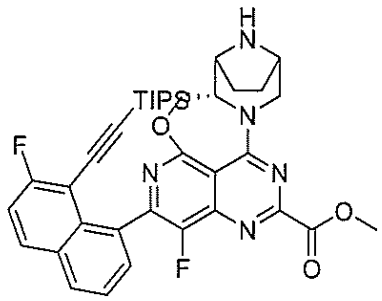
【０７１３】
[00627]ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－１２－（メチルスルホニル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物にＮａＣＮ（１２．４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８５℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＰＥ中０～１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製してｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１２－シアノ－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペ

ンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（４０ｍｇ、収率４３％）を赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

メチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボキシレート

【０７１４】

【化１３３】



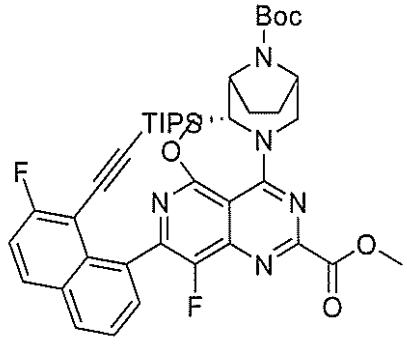
【０７１５】

［００６２８］ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１２－シアノ－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／１，４－ジオキサン（１ｍＬ、４Ｍ）を添加し、混合物を７０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固してメチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボキシレート（２６ｍｇ、収率９５％）を赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

１４－（ｔｅｒｔ－ブチル）１２－メチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２，１４－ジカルボキシレート

【０７１６】

【化１３４】



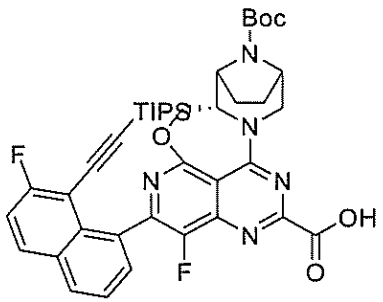
【０７１７】

[00629]ＴＨＦ（１ｍＬ）中のメチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボキシレート（２６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および飽和水性$NaHCO_3$溶液（１ｍＬ）の混合物にBoc_2O（１３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃおよび水に分配した。分離した有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して粗製１４－（ｔｅｒｔ－ブチル）１２－メチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２，１４－ジカルボキシレート（３９ｍｇ、収率１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボン酸

【０７１８】

【化１３５】

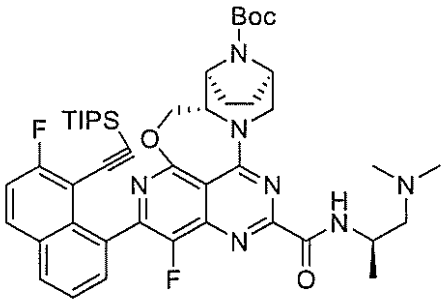


【０７１９】

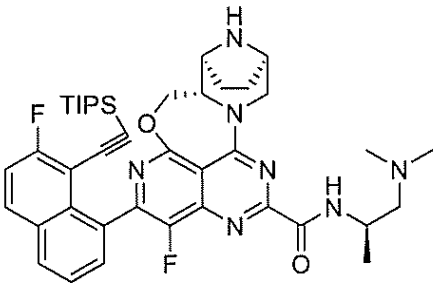
[00630]ＴＨＦ（０．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中の１４－（ｔｅｒｔ－ブチル）１２－メチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２，１４－ジカルボキシレート（３９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に$LiOH.H_2O$（７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固して粗製（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボン酸（４０ｍｇ、収率１００％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル（６Ｒ，９Ｓ）－１２－（（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）カルバモイル）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メ

タノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート
【０７２０】
【化１３６】



【０７２１】
［００６３１］ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の粗製（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボン酸（３９ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１９．８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０４ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）および［（２Ｒ）－２－アミノプロピル］ジメチルアミン塩酸塩（７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して粗製ｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１２－（（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）カルバモイル）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（２０ｍｇ、収率５３．２％）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボキサミド
【０７２２】
【化１３７】



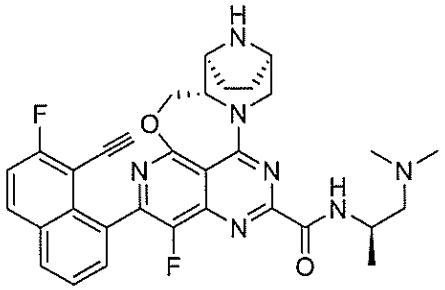
【０７２３】
［００６３２］ＤＣＭ（０．３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１２－（（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）カルバモイル）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－

１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（２０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物にＨＣｌ／１，４－ジオキサン（０．３ｍＬ、４Ｍ）を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固して（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボキサミド（１５ｍｇ、収率８５％）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボキサミド

【０７２４】

【化１３８】



【０７２５】

［００６３３］ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボキサミド（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液にＣｓＦ（１５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１２－カルボキサミド（１．７８ｍｇ、収率１５％）を赤色の固体として得た。

【０７２６】

［００６３４］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７２７】

［００６３５］^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 1H), 4.55 - 4.27 (m, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.29 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.02 - 1.81 (m, 5H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

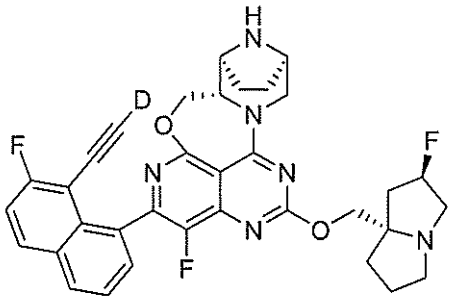
実施例６

（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－（エチニル－ｄ）－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン（化合物３４）の調製

【０７２８】

【化１３９】

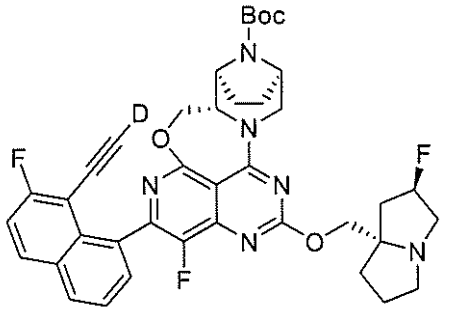


【０７２９】

ｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－（エチニル－ｄ）－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０７３０】

【化１４０】

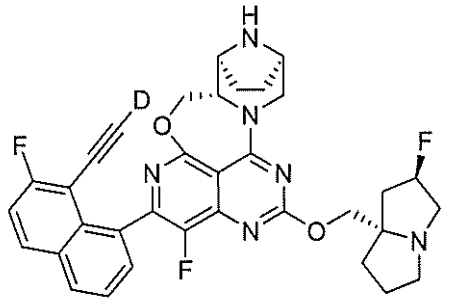


【０７３１】

［００６３６］ＤＭＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液にＣｓＦ（５３５ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）、CD_3OD（４ｍＬ）を添加し、反応液を室温で６時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応をモニタリングした。粗製生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）で精製してｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－（エチニル－ｄ）－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（３０ｍｇ、７３％）をピンク色の固体として得た。

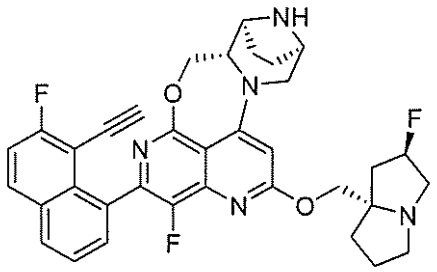
【０７３２】

[00637]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－（エチニル－ｄ）－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン
【０７３３】
【化１４１】



【０７３４】
[00638]ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－（エチニル－ｄ）－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）を添加し、反応液を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応をモニタリングした。濾過し、濃縮して粗製生成物を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製して（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－（エチニル－ｄ）－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン（４ｍｇ、１６％）を白色の固体として得た。
【０７３５】
[00639]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７３６】
[00640]^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (dq, J = 9.2, 3.1 Hz, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.42 (td, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.21 (m, 1H), 5.05 (ddd, J = 13.5, 7.3, 2.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.4, 4.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.20 (d, J = 21.4 Hz, 4H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.32 - 2.11 (m, 3H), 2.02 - 1.81 (m, 7H).
実施例７
（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン（化合物３５）の調製
【０７３７】

【化１４２】

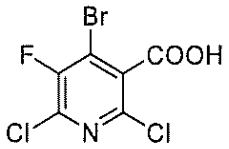


【０７３８】

４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチン酸

【０７３９】

【化１４３】



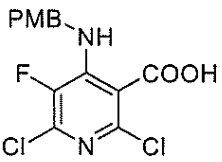
【０７４０】

[00641]無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－５－フルオロピリジン－３－カルボン酸（１０．０ｇ、４７．６ｍｍｏｌ）の冷たい溶液にＭｅＬｉ（１．３ｍｏｌ／Ｌ、７６ｍＬ）を－７８℃で３０分かけて添加し、次いで、反応液を－２０～－３０℃に温め、２時間撹拌した。反応混合物を－７８℃に冷却した。続いて無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の１，２－ジブロモ－１，１，２，２－テトラクロロエタン（１７．０ｇ、５２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応がうまく進んだことを示した。反応溶液を氷水（１５０ｍＬ）で希釈し、反応液をクロロホルムできれいにし、水中１Ｍ塩酸を添加することによってＰＨ＝２に調整し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）によって抽出し、有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥し、次いで、濾過し、濃縮して４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロピリジン－３－カルボン酸（１１．５ｇ、８３．５％）を白色の固体として得、次のステップのためにさらなる精製はしなかった。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

２，６－ジクロロ－５－フルオロ－４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ニコチン酸

【０７４１】

【化１４４】

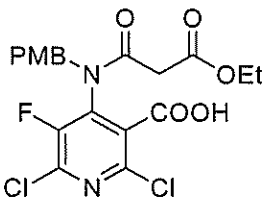


【０７４２】

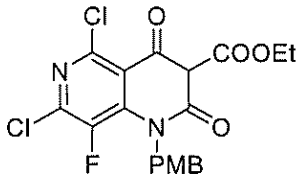
[00642]４－ブロモ－２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチン酸（５．０ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）を含有するフラスコにＤＭＦ（７０ｍＬ）を添加し、続いて$PMBNH_2$（２．８ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（８．５ｍＬ、５１．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で終夜撹拌した。結果の混合物を真空中で濃縮した。残渣を（ＭｅＣＮ、H_2O／ＦＡ）で分取ＨＰＬＣして表題化合物２，６－ジクロロ－５－フルオロ－４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ニコチン酸（１．１ｇ、１８．４％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

２，６－ジクロロ－４－（３－エトキシ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－３－オキソプ

ロパンアミド）－５－フルオロニコチン酸
【０７４３】
【化１４５】

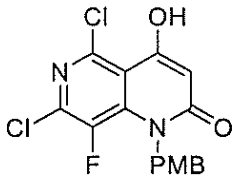


【０７４４】
[00643]ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－５－フルオロ－４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ニコチン酸（１．２ｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液にＴＥＡ（０．９ｍＬ、６．９ｍｍｏｌ）およびエチル３－クロロ－３－オキソプロパノエート（０．６ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を室温で１．５時間撹拌した。反応液を真空中で濃縮した。残渣をさらなるＨＣｌ溶液（１Ｍ）で洗浄した。水性層をＥＡ（３×１５ｍＬ）で逆抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4によって乾燥し、濾過し、濃縮して粗製化合物２，６－ジクロロ－４－（３－エトキシ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－３－オキソプロパンアミド）－５－フルオロニコチン酸（１．４ｇ、８７．６％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
エチル５，７－ジクロロ－８－フルオロ－１－（４－メトキシベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－カルボキシレート
【０７４５】
【化１４６】



【０７４６】
[00644]ＤＣＥ（２０ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－４－（３－エトキシ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－３－オキソプロパンアミド）－５－フルオロニコチン酸（１．４ｇ、３．０ｍｍｏｌ）の溶液にＴＥＡ（０．８ｍＬ、６．１ｍｍｏｌ）および$SOCl_2$（０．３ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応液を室温で３時間撹拌した。反応液をＤＣＭおよび飽和$NaHCO_3$溶液で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルプレートにロードした。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１を使用してプレートを展開して表題化合物エチル５，７－ジクロロ－８－フルオロ－１－（４－メトキシベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－カルボキシレート（１．０ｇ、７４．３％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
５，７－ジクロロ－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１－（４－メトキシベンジル）－１，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン
【０７４７】

【化１４７】



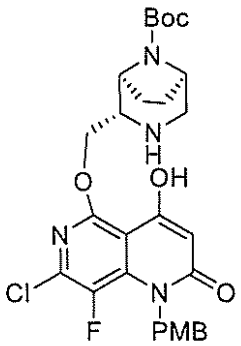
【０７４８】

[00645]ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中のエチル５，７－ジクロロ－８－フルオロ－１－（４－メトキシベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液に水（０．５ｍＬ、２７．０ｍｍｏｌ）および塩化ナトリウム（３１６ｍｇ、５．４５ｍｍｏｌ）を添加した。マイクロ波照射下、２００℃で４０分間加熱した後、混合物を分液漏斗に移し、ＥＡで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ１：４）によって精製して５，７－ジクロロ－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１－（４－メトキシベンジル）－１，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（５０．０ｍｇ、２９．８％）を黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６７［Ｍ－Ｈ］$^-$。

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－（（（７－クロロ－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１－（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－５－イル）オキシ）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート

【０７４９】

【化１４８】



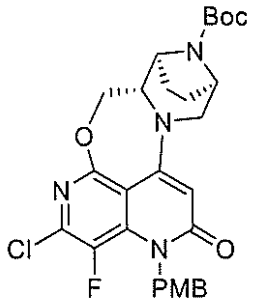
【０７５０】

[00646]ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（１０２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに０℃でＴＨＦ（５ｍＬ）を添加し、続いてＮａＨ（１６．０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、油中６０％）を添加した。混合物を室温で２０分間撹拌した。混合物に５，７－ジクロロ－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１－（４－メトキシベンジル）－１，６－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（１３０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。反応液を飽和NH_4Cl溶液でクエンチした。水性層をＥＡ（３×５ｍＬ）で逆抽出した。ＥＡ層を合わせ、Na_2SO_4によって乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルプレートにロードした。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１を使用してプレートを展開して表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－（（（７－クロロ－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１－（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－５－イル）オキシ）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（４５ｍｇ、２２．２％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１－フルオロ－１４－（４－メトキシベンジル）－１３－オキソ－５ａ，６，７，８，９，１０，１３，１４－オクタヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート

【０７５１】

【化１４９】



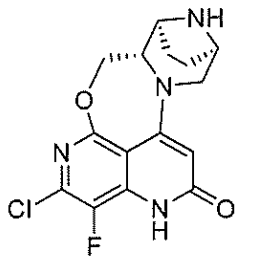
【０７５２】

［００６４７］ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－（（（７－クロロ－８－フルオロ－４－ヒドロキシ－１－（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－５－イル）オキシ）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（４５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液にＰｙＢＯＰ（８１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（０．０６ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を６０℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮した。粗製物質をシリカゲルプレートにロードした。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１を使用してプレートを展開して表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１－フルオロ－１４－（４－メトキシベンジル）－１３－オキソ－５ａ，６，７，８，９，１０，１３，１４－オクタヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート（２０ｍｇ、４５．８％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１３（１４Ｈ）－オン

【０７５３】

【化１５０】



【０７５４】

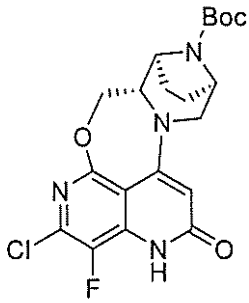
［００６４８］ｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１－フルオロ－１４－（４－メトキシベンジル）－１３－オキソ－５ａ，６，７，８，９，１０，１３，１４－オクタヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を含有するフラスコにＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加し、続

いてＣＦ$_3$ＳＯ$_3$Ｈ（１滴）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して表題化合物（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１３（１４Ｈ）－オン（６ｍｇ、９９．９％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１－フルオロ－１３－オキソ－５ａ，６，７，８，９，１０，１３，１４－オクタヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート

【０７５５】

【化１５１】



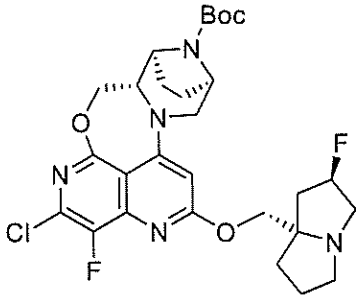
【０７５６】

[00649]ＴＨＦ（１ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（０．２ｍＬ）中の（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１－フルオロ－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１３（１４Ｈ）－オン（６ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨＣＯ$_3$（８ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_2$Ｏ（５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を室温で１．５時間撹拌した。反応液をＥＡおよび水で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮して表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１－フルオロ－１３－オキソ－５ａ，６，７，８，９，１０，１３，１４－オクタヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート（７ｍｇ、９７．６％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－クロロ－４－フルオロ－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート

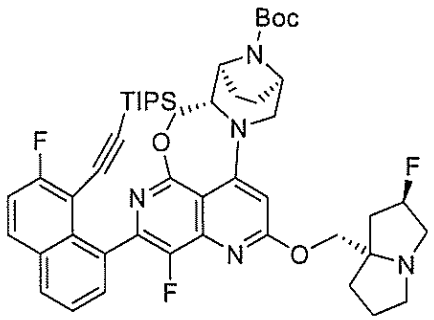
【０７５７】

【化１５２】



【０７５８】
[00650]トルエン（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１－フルオロ－１３－オキソ－５ａ，６，７，８，９，１０，１３，１４－オクタヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート（１０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）の溶液に（（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（５ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）およびＣＭＢＰ（１７ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を１１０℃で５時間撹拌した。混合物を濃縮した。粗製物質をシリカゲルプレートにロードした。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１を使用してプレートを展開して表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－クロロ－４－フルオロ－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート（１０ｍｇ、７５．５％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－フルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート

【０７５９】
【化１５３】



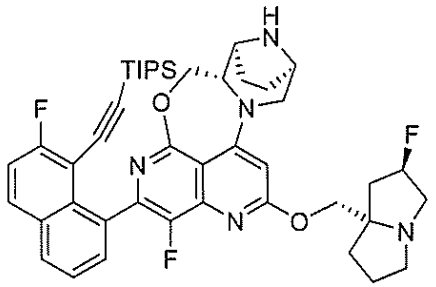
【０７６０】
[00651]ＴＨＦ（１ｍＬ）、H_2O（０．２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－クロロ－４－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート（１０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）の溶液に（（２－フルオロ－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（１２ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（２ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ）、およびK_3PO_4（１１ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）をN_2下で添加し、反応液を６０℃で１時間撹拌した。反応液をＥＡおよび水で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮した。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－フルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピ

ノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート（７ｍｇ、４６．６％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－フルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン

【０７６１】

【化１５４】



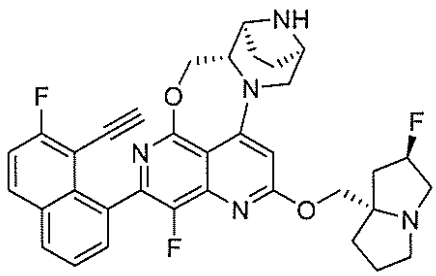
【０７６２】

［００６５２］ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－フルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－１５－カルボキシレート（７ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を含有するフラスコにＤＣＭ（１．５ｍＬ）を添加し、続いて０．５ｍＬのＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、０．３ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮して表題化合物（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－フルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン（６ｍｇ、９６．８％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

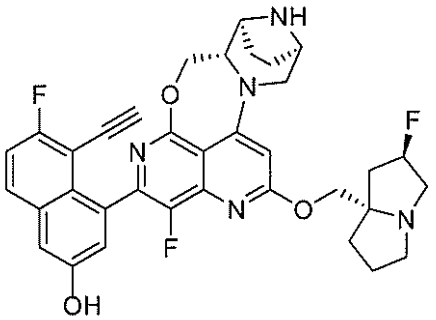
（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１３－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン

【０７６３】

【化１５５】

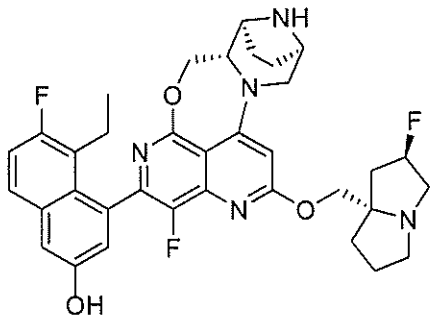


【０７６４】
[00653]（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－フルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン（６ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を含有するフラスコにＤＭＦ（１ｍＬ）を添加し、続いてＣｓＦ（２４ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を（ＭｅＣＮ、H_2O）で分取ＨＰＬＣして表題化合物（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン（１．３ｍｇ、２７．２％）を得た。
【０７６５】
[00654]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７６６】
[00655]^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.72 - 7.52 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 16.2, 8.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 4.56 (d, J = 14.5 Hz, 4H), 4.45 - 4.24 (m, 3H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.08 (d, J = 35.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 4H), 1.98 (dd, J = 34.6, 28.6 Hz, 6H).
[00656]化合物５９～６０は、他の適当なアリールボロン酸エステルおよびアルコールを使用することを除いて、化合物３５と同様の方法で調製され得る。
化合物５９：５－エチニル－６－フルオロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－２－イル）ナフタレン－２－オール
【０７６７】
【化１５６】



【０７６８】
[00657]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
化合物６０：５－エチル－６－フルオロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］［１，６］ナフチリジン－２－イル）ナフタレン－２－オール
【０７６９】

【化１５７】



【０７７０】

[00658]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

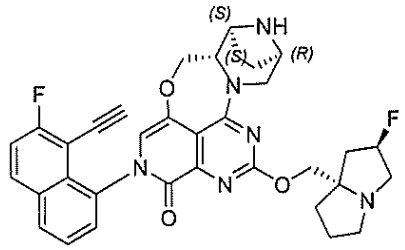
【０７７１】

実施例８

（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－２，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１（２Ｈ）－オン（化合物４３）の調製

【０７７２】

【化１５８】

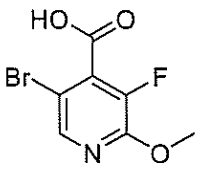


【０７７３】

５－ブロモ－３－フルオロ－２－メトキシイソニコチン酸

【０７７４】

【化１５９】



【０７７５】

[00659]乾燥ＴＨＦ（２００ｍｌ）中の５－ブロモ－３－フルオロ－２－メトキシピリジン（２０ｇ、９７ｍｍｏｌ）の溶液にｎ－ＢｕＬｉの溶液（ヘキサン中２．５Ｍ、１．５当量）を－７８℃で１０分かけて滴下添加し、同じ温度で３０分撹拌した。３０分後、砕いた固体ドライアイスを上記の溶液に－７８℃で少量ずつ添加した。次いで反応混合物を２時間かけて室温まで温めた。次いで、反応混合物を０℃に冷却し、濃ＨＣｌによって中和した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物を５ＭのＮａＯＨ溶液に溶解し、エーテルで洗浄し、水性層を０℃に冷却し、濃ＨＣｌによってｐＨ５～６に酸性化した。沈殿物が形成した。沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄して５－ブロモ－３－フルオロ－２－メトキシイソニコチン酸（１８ｇ、７４．１６％）を白色

の固体として得た。

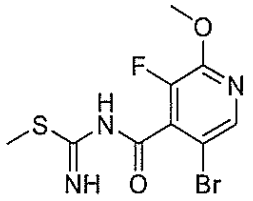
【０７７６】

[00660]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

メチル（５－ブロモ－３－フルオロ－２－メトキシイソニコチノイル）カルバミミドチオエート

【０７７７】

【化１６０】



【０７７８】

[00661]ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の５－ブロモ－３－フルオロ－２－メトキシイソニコチン酸（１８ｇ、７２ｍｍｏｌ）の溶液に（ＣＯＣｌ）$_2$（１０ｍＬ）をＮ$_2$雰囲気下で、０℃で添加し、反応液を室温で３時間撹拌した。ＴＬＣは反応が完了していることを検出した。反応液を真空中で濃縮して、赤褐色の油状物として次のステップに使用される粗製生成物を得た。

【０７７９】

[00662]Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）中のＮａＯＨ（１１．５ｇ、２８８ｍｍｏｌ）の溶液に２－メチル－２－チオ－プソイド尿素硫酸水素塩（１３．１ｇ、１３３．２ｍｍｏｌ）をバッチで、０℃で添加し、反応液を０℃で３０分間撹拌した。この混合物にＤＣＭ（５０ｍＬ）中の粗製塩化アシル生成物の溶液を０℃で添加し、反応液を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣは、反応をモニタリングし、完了した。有機層を分離し、水層をＥＡ（３００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。石油エーテル中酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題のメチル（５－ブロモ－３－フルオロ－２－メトキシイソニコチノイル）カルバミミドチオエート（６．４ｇ、２７．６％）を白色の固体として得た。

【０７８０】

[00663]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

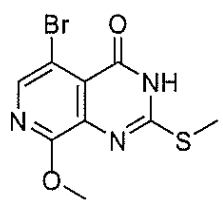
【０７８１】

[00664]^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

５－ブロモ－８－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン

【０７８２】

【化１６１】



【０７８３】

[00665]ＤＭＦ（６０ｍＬ）中のメチル（５－ブロモ－３－フルオロ－２－メトキシイソニコチノイル）カルバミミドチオエート（６．４ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）およびＣｓ

$_2CO_3$（９．７ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）の溶液に。混合物を９０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して、溶媒の大部分を除去した。水を添加し、水性層を０℃に冷却し、濃ＨＣｌによってｐＨ３～４に酸性化した。沈殿物が形成した。沈殿物を濾過し、水で洗浄して５－ブロモ－８－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（３ｇ、５０％）を白色の固体として得た。

【０７８４】

[00666]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

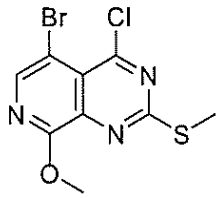
【０７８５】

[00667]^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

５－ブロモ－４－クロロ－８－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン

【０７８６】

【化１６２】



【０７８７】

[00668]ＤＩＥＡ（１．５ｍＬ、９ｍｍｏｌ）およびＰＯＣｌ$_3$（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－８－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（５００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の溶液に。反応混合物を１１０℃で３時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによってモニタリングした。混合物を濃縮して粗製生成物を得た。飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄した。ＥＡ層をNa_2SO_4によって乾燥し、濾過し、濃縮した。次の反応ステップに直接使用した。

【０７８８】

[00669]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

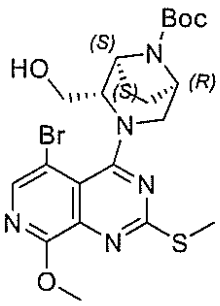
【０７８９】

[00670]^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－ブロモ－８－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート

【０７９０】

【化１６３】



【０７９１】

[00671]ＭｅＣＮ（３０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－クロロ－８－メトキシ－２－（

メチルチオ）ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（３７８ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、出発物質が完全に消費されるまで混合物は４時間８０℃であった。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して、溶媒の大部分を除去した。残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。ＰＥ／ＥｔＯＡｃ１：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製してｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－ブロモ－８－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（４００ｍｇ、４８．７％）を固体として得た。

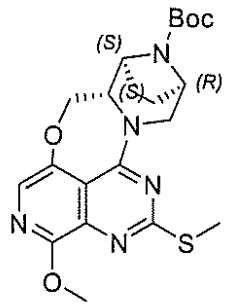
【０７９２】

[00672]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－メトキシ－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０７９３】

【化１６４】



【０７９４】

[00673]トルエン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－（５－ブロモ－８－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（２３０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（３９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１０８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２１３ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、混合物を８０℃に加熱し、出発物質が完全に消費されるまで１２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して、溶媒の大部分を除去した。残渣を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。ＰＥ／ＥｔＯＡｃ１：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製してｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－メトキシ－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（８５ｍｇ、４３．６７％）を固体として得た。

【０７９５】

[00674]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９６】

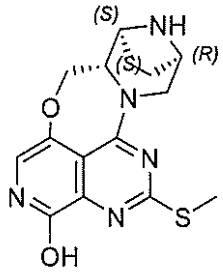
[00675]^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.41 (s, 1H), 4.53 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 13.7, 4.7 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.49

(t, J = 9.0 Hz, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 23.7, 16.8 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 8.0 Hz, 9H).

（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－４－オール

【０７９７】

【化１６５】



【０７９８】

［００６７６］ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－メトキシ－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（８５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液にＴＭＳＩ（０．１３ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を０℃で２時間撹拌した。反応をＬＣＭＳによってモニタリングした。濾過し、濃縮して（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－４－オール（６０ｍｇ、９４．９％）を白色の固体として得た。

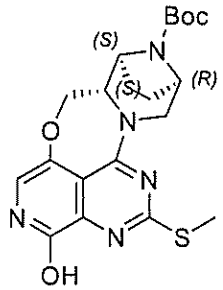
【０７９９】

［００６７７］ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０８００】

【化１６６】



【０８０１】

［００６７８］ＴＨＦ（８ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－４－オール（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に$NaHCO_3$（３０．４２ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、$(Boc)_2O$（３９．５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を室温で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは出発物質の完全な消費を示した。

反応液を真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカゲル（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ１０：１）でクロマトグラフィーにかけて、表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（６０ｍｇ、７６．８％）を白色の固体として得た。

【０８０２】

[00679]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

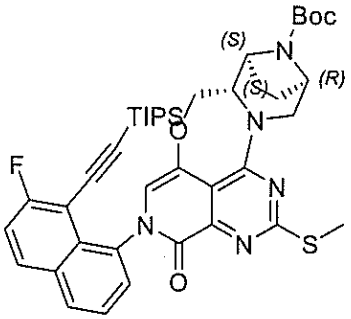
【０８０３】

[00680]^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 12.55 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.50 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 5.8, 3.5 Hz, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 30.2 Hz, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルチオ）－４－オキソ－４，５，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－オクタヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０８０４】

【化１６７】



【０８０５】

[00681]ピリジン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に（（２－フルオロ－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）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（１４７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_{2}$（５９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）およびモレキュラーシーブ４Å（３０ｍｇ）を添加し、反応液を室温で４０時間撹拌した。ＬＣＭＳは出発物質の完全な消費を示した。反応液を真空中で濃縮した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製してｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルチオ）－４－オキソ－４，５，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－オクタヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（３０ｍｇ、２４．５％）を白色の固体として得た。

【０８０６】

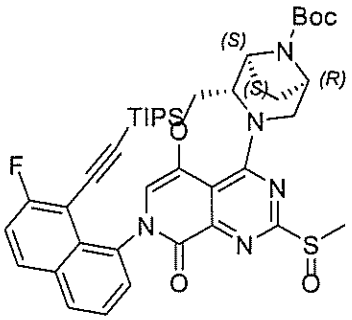
[00682]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプ

ロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルスルフィニル）－４－オキソ－４，５，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－オクタヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０８０７】

【化１６８】



【０８０８】

[00683]ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルチオ）－４－オキソ－４，５，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－オクタヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（４０ｍｇ、５２．９ｐｍｏｌ）を含有するフラスコに０℃でＤＣＭ（３ｍＬ）を添加し、続いてｍ－ＣＰＢＡ（１８ｍｇ、１０６ｐｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１０分間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$（水性）によってクエンチした。水性層をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4によって乾燥し、濾過し、濃縮して粗製表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルスルフィニル）－４－オキソ－４，５，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－オクタヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（４０ｍｇ、１００％）を白色の泡状物として得、これをさらなる精製なしに次の反応に直接使用した。

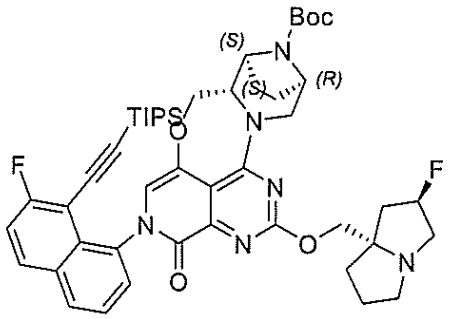
【０８０９】

[00684]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－４－オキソ－４，５，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－オクタヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０８１０】

【化１６９】



【０８１１】

[00685]オーブン乾燥したフラスコに（（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（１２．０ｍｇ、７８ｐｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５．０ｍｇ、５２ｐｍｏｌ）およびモレキュラーシーブ４Å（３０ｍｇ）を添加し、次いでフラスコを真空ポンプと同時にホットエアガンで４０～５０℃に加熱し、次いでN_2で３回脱気し、フラスコ内の固体物質を室温に冷却し、続いてトルエン（５ｍＬ）を添加し、室温で２０分間撹拌し、０℃まで冷却し続けた。混合物にｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルスルフィニル）－４－オキソ－４，５，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－オクタヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（４０ｍｇ、５２ｐｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温に温め、この温度で２０分間撹拌した。反応液を濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルプレートにロードした。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１を使用してプレートを展開して表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－４－オキソ－４，５，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－オクタヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（２０ｍｇ、４５％）を得た。

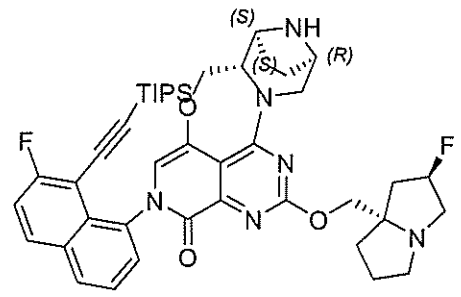
【０８１２】

[00686]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－４（５Ｈ）－オン

【０８１３】

【化１７０】



【０８１４】

[00687]ｔｅｒｔ－ブチル（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－４－オキソ－４，５，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－オクタヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（２０ｍｇ、２３ｐｍｏｌ）を含有するフラスコにＤＣＭ（１ｍＬ）を添加し、続いてＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、０．５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濃縮して粗製表題化合物（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－４（５Ｈ）－オン（約３０ｍｇ、１００％）を白色の泡状物として得、これを次の反応ステップに直接使用した。

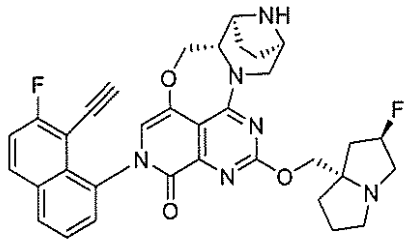
【０８１５】

[00688]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－２，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１（２Ｈ）－オン

【０８１６】

【化１７１】



【０８１７】

[00689]（８ａＳ，９Ｓ，１２Ｒ）－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－７－オキサ－１，３，５，１３ａ，１４－ペンタアザ－９，１２－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－４（５Ｈ）－オン（３０ｍｇ、２３ｐｍｏｌ、粗製）を含有するフラスコにＤＭＦ（１ｍＬ）を添加し、続いてＣｓＦ（７ｍｇ、４６ｐｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２０分間撹拌した。（ＭｅＣＮ、H_2O）による分取ＨＰＬＣによって混合物を精製して表題化合物（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－２，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１（２Ｈ）－オン（１．４ｍｇ、９．５％）を得た。

【０８１８】

[00690]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１９】

[00691]^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, J = 25.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H),

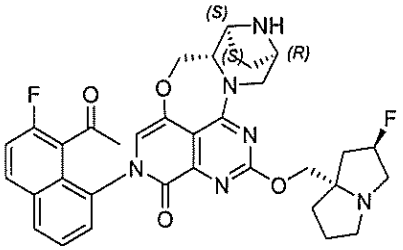
5.33 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.14 (s, 4H), 2.02 (s, 2H), 1.96 (s, 2H).

[00692]化合物６１～６２は、他の適当なアリールボロン酸エステルおよびアルコールを使用することを除いて、化合物４３と同様の方法で調製され得る。

化合物６１：（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－アセチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－２，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１（２Ｈ）－オン

【０８２０】

【化１７２】



【０８２１】

[00693]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

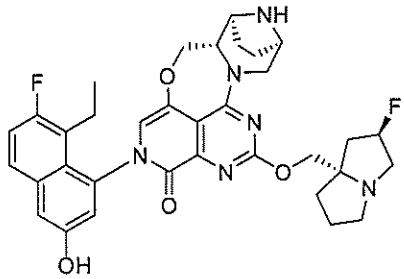
【０８２２】

[00694]^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.07 (d, J = 20.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.48 - 3.46 (m, 2H), 3.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 6H), 2.03 (d, J = 5.3 Hz, 7H).

化合物６２：（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－２，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１（２Ｈ）－オン

【０８２３】

【化１７３】



【０８２４】

[00695]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８２５】

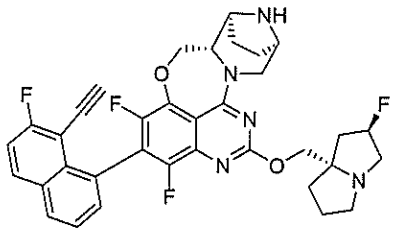
実施例９

（５ａＳ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン（化合物４４）の調製

【０８２６】

【化１７４】

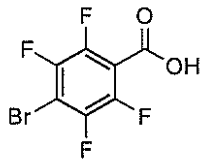


【０８２７】

４－ブロモ－２，３，５，６－テトラフルオロ安息香酸

【０８２８】

【化１７５】



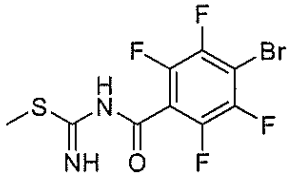
【０８２９】

[00696]撹拌子を有するオーブン乾燥した一口丸底フラスコに１，４－ジブロモ－２，３，５，６－テトラフルオロベンゼン（２５ｇ、８１．２ｍｍｏｌ）をＡｒのストリーム下で添加し、フラスコをラバーセプタムで密封した。このフラスコに乾燥した蒸留したてのＴＨＦ（５００ｍｌ）をカニューレで添加した。この溶液を、ドライアイス－アセトン浴に１０～１５分間浸すことによって－７８℃に冷却した。次いでこの溶液にｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６Ｍ溶液、５３．０ｍｌ、８５．０ｍｍｏｌ）を２０分かけてゆっくり添加した。２０分後、二酸化炭素ガスを反応混合物中に１０分間パージし、続いて過剰な固体ドライアイスを反応混合物に添加した。反応混合物を０℃にゆっくり温め、２Ｍ　ＨＣｌで慎重にクエンチした。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、生成物を塩化メチレン中に抽出した。有機相を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを使用して乾燥した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去して粗製生成物を得、これを冷たいヘキサンで摩砕し、濾別して純粋な４－ブロモ－２，３，５，６－テトラフルオロ安息香酸（９．８ｇ、収率４３％）を得た。

メチル（４－ブロモ－２，３，５，６－テトラフルオロベンゾイル）カルバミミドチオエート

【０８３０】

【化１７６】



【０８３１】

[00697]ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の４－ブロモ－２，３，５，６－テトラフルオロ安息香酸（３．４ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）の混合物に（ＣＯＣｌ）$_2$（６．３５ｇ、５０ｍｍ

ｏｌ）およびＤＭＦ（０．１ｍＬ）をN_2雰囲気下で、０℃で添加し、反応液を室温で３時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応液を真空中で濃縮して４－ブロモ－２，３，５，６－テトラフルオロベンゾイルクロリド（３．５ｇ、粗製）を黄色の油状物として得、これは次のステップに直接使用することができる。

【０８３２】

[00698]水（１００ｍＬ）およびＴＨＦ（５０ｍＬ）中のＮａＯＨ（２．３ｇ、５７．５ｍｍｏｌ）の溶液に２－メチル－２－チオ－プソイド尿素硫酸水素塩（３．５ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）をバッチで、０℃で添加し、反応液を０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２，３，５，６－テトラフルオロベンゾイルクロリド（３．５ｇ、粗製）の溶液を０℃で添加し、反応液を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）は、反応が完了したことを示した。反応液をＥＡ（５０ｍＬ）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）によって精製してメチル（４－ブロモ－２，３，５，６－テトラフルオロベンゾイル）カルバミミドチオエート（２．５ｇ、収率５８％）を黄色の固体として得た。

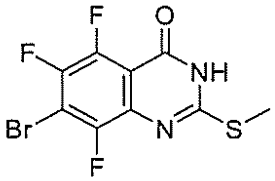
【０８３３】

[00699]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：３４５／３４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

７－ブロモ－５，６，８－トリフルオロ－２－（メチルチオ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン

【０８３４】

【化１７７】



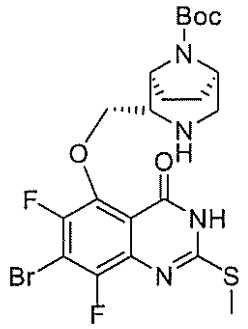
【０８３５】

[00700]ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のメチル（４－ブロモ－２，３，５，６－テトラフルオロベンゾイル）カルバミミドチオエート（２．４５ｇ、７．１０ｍｍｏｌ）の溶液を１２０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１）で精製して、黄色の固体としての７－ブロモ－５，６，８－トリフルオロ－２－（メチルチオ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１．６６ｇ、収率７２％）にした。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：３２５／３２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－２－（（（７－ブロモ－６，８－ジフルオロ－２－（メチルチオ）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－５－イル）オキシ）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート

【０８３６】

【化１７８】



【０８３７】

[00701]乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（８２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（１４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を室温で添加した。反応混合物を室温で０．５時間撹拌してから７－ブロモ－５，６，８－トリフルオロ－２－（メチルチオ）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を６５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル（ＥｔＯＡｃ）で精製してｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－２－（（（７－ブロモ－６，８－ジフルオロ－２－（メチルチオ）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－５－イル）オキシ）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（８０ｍｇ、収率４７．６％）を黄色の固体として得た。

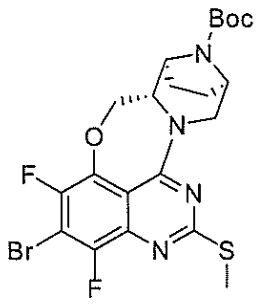
【０８３８】

[00702]ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：５４７／５４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ－１，３－ジフルオロ－１３－（メチルチオ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート

【０８３９】

【化１７９】



【０８４０】

[00703]乾燥ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－２－（（（７－ブロモ－６，８－ジフルオロ－２－（メチルチオ）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－５－イル）オキシ）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（３２０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）およびＰｙＢＯＰ（３７１ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の溶液にＴＥＡ（１８０ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で脱水し、濃縮乾固した。ＥＡ／ＰＥ＝１／１で溶出するシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製してｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ－１，３－ジフルオロ－１３－（メチルチオ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート（２００ｍｇ、収率７１％）を白色の固体として得た。

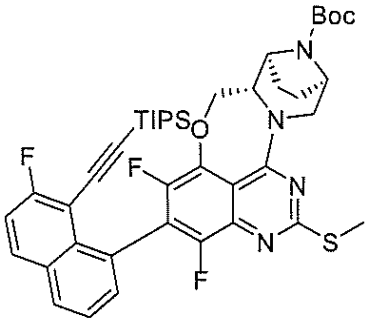
【０８４１】

［００７０４］ＬＣ／ＭＳ　ＥＳＩ（ｍ／ｚ）：５２９／５３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

ｔｅｒｔ－ブチル４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート

【０８４２】

【化１８０】



【０８４３】

［００７０５］ジオキサン（５ｍＬ）、H_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ－１，３－ジフルオロ－１３－（メチルチオ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート（１９０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に（（２－フルオロ－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）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（２４０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４２ｍｇ、３０ｐｍｏｌ）およびNa_2CO_3（１１５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を添加し、反応液をN_2下で、１００℃で５時間撹拌した。混合物をＥＡ（３×５ｍＬ）で抽出した。ＥＡ層を合わせ、Na_2SO_4によって乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルプレートにロードした。ＰＥ：ＥＡ＝３：１を使用してプレートを展開して表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート（８０ｍｇ、２８．７％）を得た。

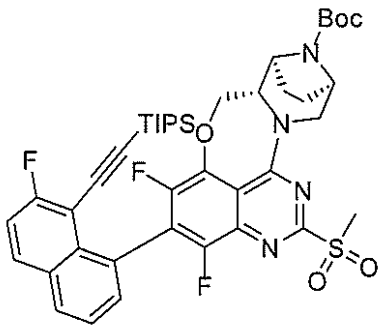
【０８４４】

［００７０６］ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

ｔｅｒｔ－ブチル４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルスルホニル）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート

【０８４５】

【化１８１】



【０８４６】

[00707]ｔｅｒｔ－ブチル４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルチオ）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート（７５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに０℃でＤＣＭ（４ｍＬ）を添加し、続いてｍ－ＣＰＢＡ（３３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２０分間撹拌した。反応液を$NaHCO_3$（水性）によってクエンチした。混合物をＤＣＭ（３×３ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4によって乾燥して表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルスルホニル）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート（７８ｍｇ、９９．８％）を得た。

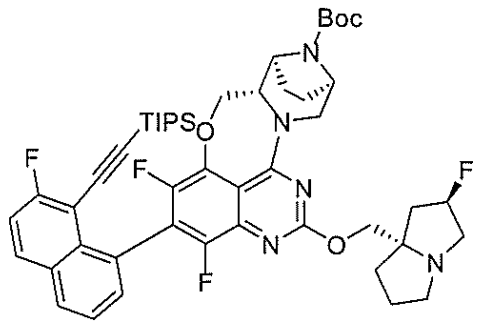
【０８４７】

[00708]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

ｔｅｒｔ－ブチル４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート

【０８４８】

【化１８２】



【０８４９】

[00709]［（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロ－２，３，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル］メタノール（２７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有するオーブン乾燥したフラスコに０℃でトルエン（４ｍＬ）を添加し、続いて４Å　ＭＳおよびｔ－ＢｕＯＮａ（１６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１０分間撹拌した。混合物にｔｅｒｔ－ブチル４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－

８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（メチルスルホニル）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した。反応液を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、濾過した。水性層をＥＡ（３×５ｍＬ）で逆抽出した。ＥＡ層を合わせ、Na_2SO_4によって乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルプレートにロードした。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１を使用してプレートを展開して表題化合物ｔｅｒｔ－ブチル４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート（６０ｍｇ、７８．０％）を得た。

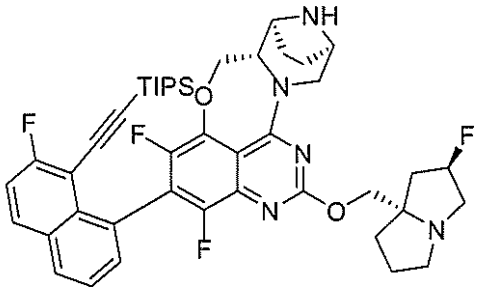
【０８５０】

[00710]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン

【０８５１】

【化１８３】



【０８５２】

[00711]ｔｅｒｔ－ブチル４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－１５－カルボキシレート（５５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を含有するフラスコにＤＣＭ（３ｍＬ）を添加し、続いてＨＣｌ／ジオキサン（１ｍＬ、ジオキサン中４Ｍ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。得られたものを真空下で濃縮して表題化合物４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン（４８ｍｇ、９８．３％）を得た。

【０８５３】

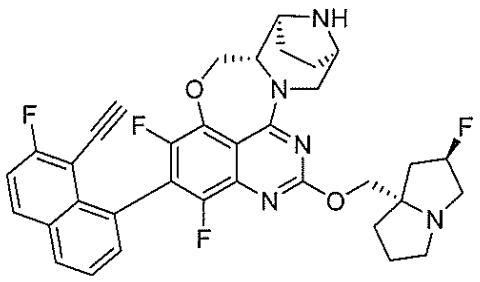
[00712]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

（５ａＳ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン

【０８５４】

【化１８４】



【０８５５】

［００７１３］４，６－ジフルオロ－５－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン（４８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を含有するフラスコにＤＭＦ（３ｍＬ）を添加し、続いてＣｓＦ（１８５ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＵｎｉＨｙｂｒｉｄ　５－１２０　Ｃ４　１５０＊２１．２ｍｍ　５ｕｍ；H_2O（０．１％NH_4OH）／CH_3CN）によって精製して表題化合物５－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，６－ジフルオロ－２－（（（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）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－８Ｈ－９，１２－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン（２１ｍｇ、５４．６％）を得た。

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ６３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

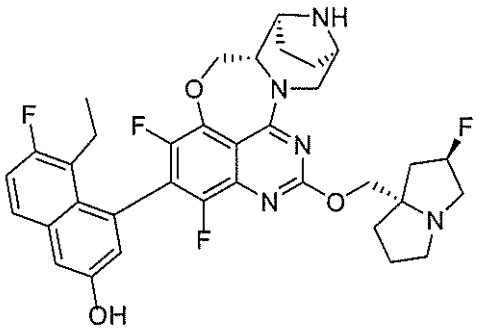
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.63 (td, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 5.07 (ddd, J = 29.7, 13.4, 2.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 2H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.56 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 4H), 3.01 (td, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 2.34 - 2.10 (m, 3H), 2.04 - 1.79 (m, 7H)).

［００７１４］以下の化合物は、他の適当なアリールボロン酸エステルおよびアルコールを使用することを除いて、化合物４４と同様の方法で調製され得る。

化合物６３：４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール

【０８５６】

【化１８５】



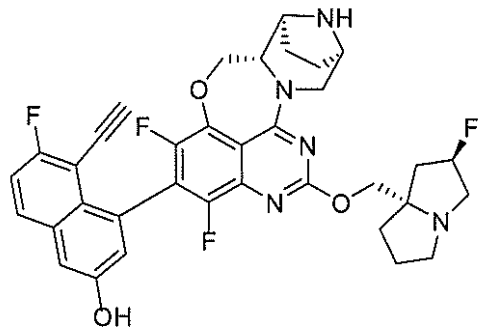
【０８５７】

［００７１５］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物６４：４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール

【０８５８】

【化１８６】



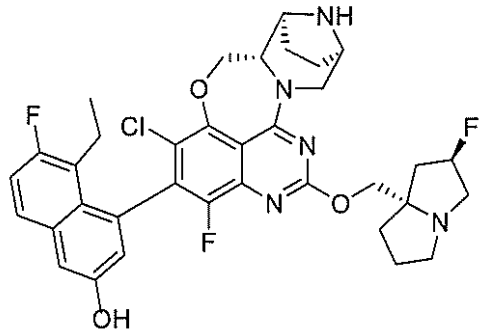
【０８５９】

［００７１６］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物６５：４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－３－クロロ－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール

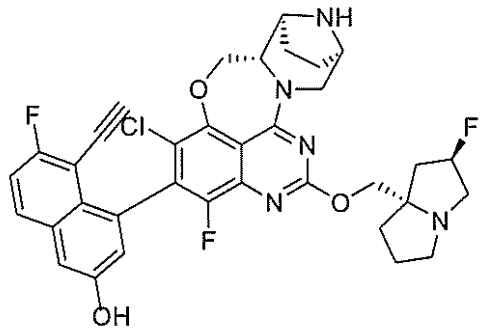
【０８６０】

【化１８７】

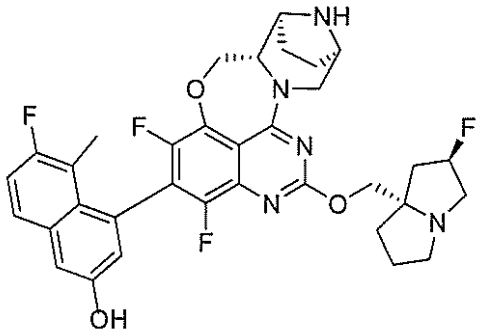


【０８６１】

［００７１７］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物６６：４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－３－クロロ－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール
【０８６２】
【化１８８】

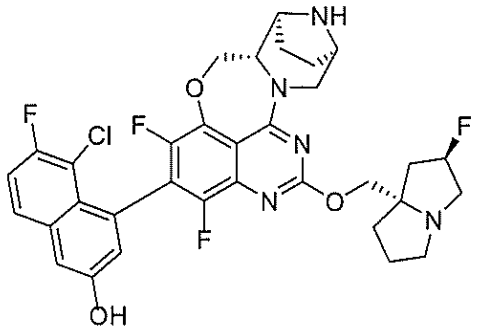


【０８６３】
［００７１８］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物７４：４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－６－フルオロ－５－メチルナフタレン－２－オール
【０８６４】
【化１８９】



【０８６５】
［００７１９］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物７５：５－クロロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－６－フルオロナフタレン－２－オール
【０８６６】

【化１９０】



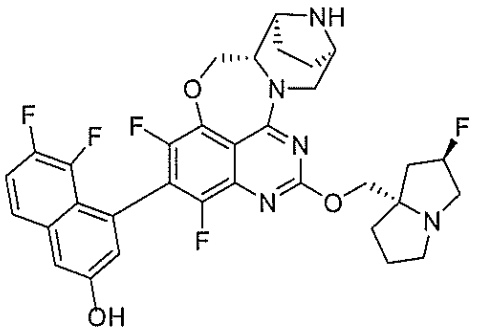
【０８６７】

［００７２０］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物７６：４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５，６－ジフルオロナフタレン－２－オール

【０８６８】

【化１９１】



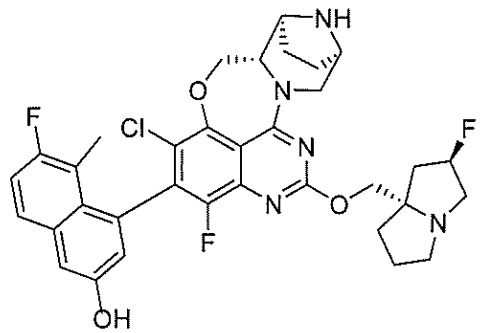
【０８６９】

［００７２１］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物７７：４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－３－クロロ－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－６－フルオロ－５－メチルナフタレン－２－オール

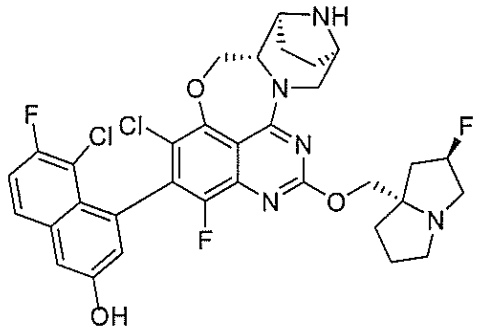
【０８７０】

【化１９２】

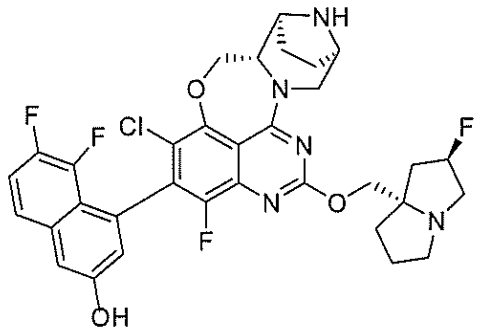


【０８７１】

［００７２］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物７８：５－クロロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－３－クロロ－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－６－フルオロナフタレン－２－オール
【０８７２】
【化１９３】

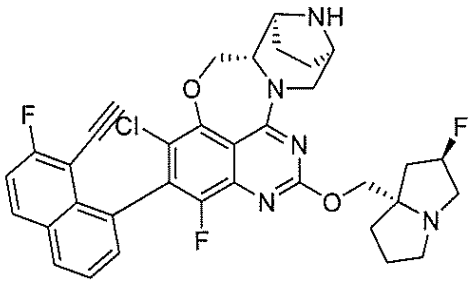


【０８７３】
［００７２３］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物７９：４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－３－クロロ－１－フルオロ－１３－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５，６－ジフルオロナフタレン－２－オール
【０８７４】
【化１９４】



【０８７５】
［００７２４］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物８０：（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－３－クロロ－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン
【０８７６】

【化１９５】



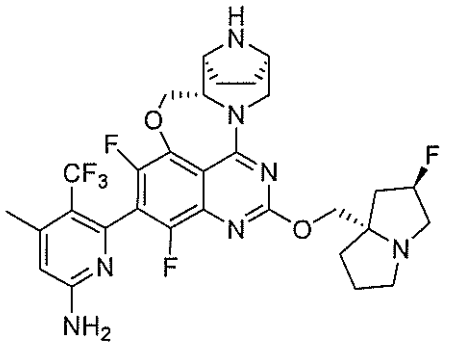
【０８７７】

［００７２５］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物８１：６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン

【０８７８】

【化１９６】



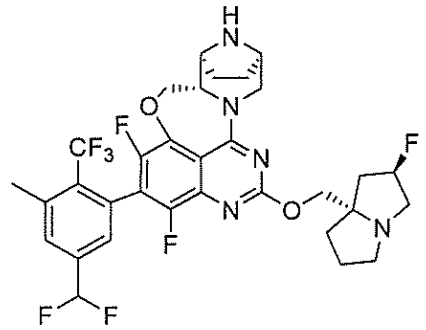
【０８７９】

［００７２６］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物８２：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（５－（ジフルオロメチル）－３－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン

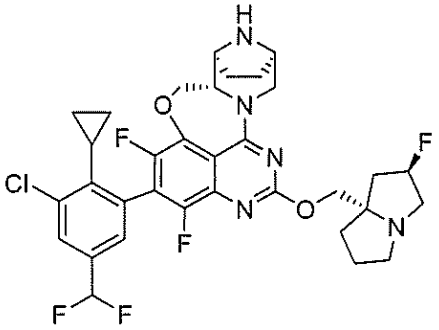
【０８８０】

【化１９７】

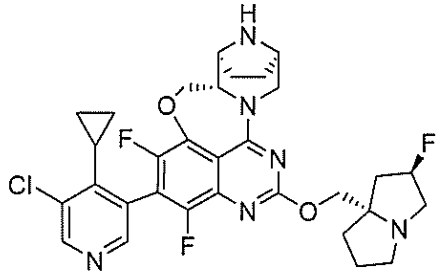


【０８８１】

［００７２７］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物８３：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－（ジフルオロメチル）フェニル）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン
【０８８２】
【化１９８】

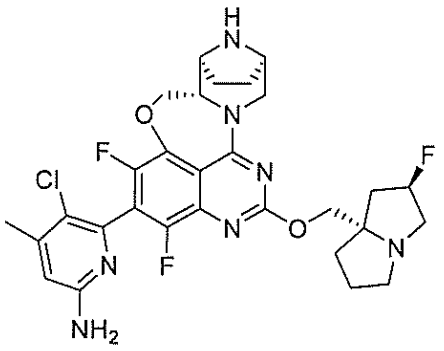


【０８８３】
［００７２８］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物８４：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（５－クロロ－４－シクロプロピルピリジン－３－イル）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン
【０８８４】
【化１９９】



【０８８５】
［００７２９］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物８５：５－クロロ－６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－４－メチルピリジン－２－アミン
【０８８６】

【化２００】



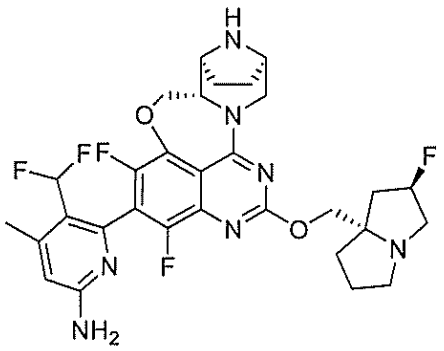
【０８８７】

［００７３０］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物８６：６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－（ジフルオロメチル）－４－メチルピリジン－２－アミン

【０８８８】

【化２０１】



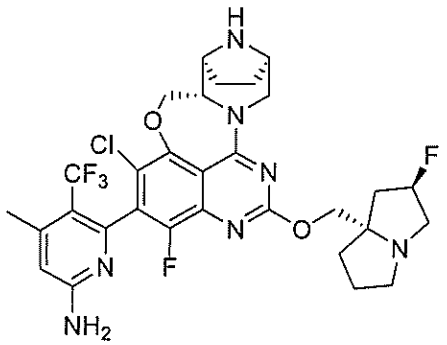
【０８８９】

［００７３１］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物８７：６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－３－クロロ－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン

【０８９０】

【化２０２】



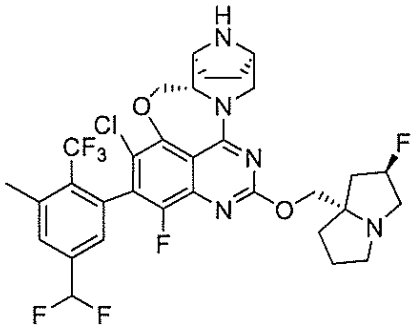
【０８９１】

［００７３２］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物８８：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－３－クロロ－２－（５－（ジフルオロメチル）－３－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン

【０８９２】

【化２０３】



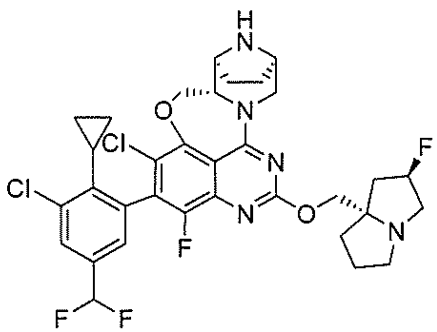
【０８９３】

［００７３３］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

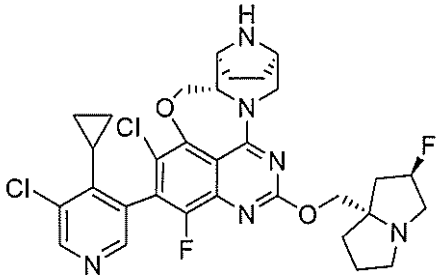
化合物８９：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－３－クロロ－２－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－（ジフルオロメチル）フェニル）－１－フルオロ－１３－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン

【０８９４】

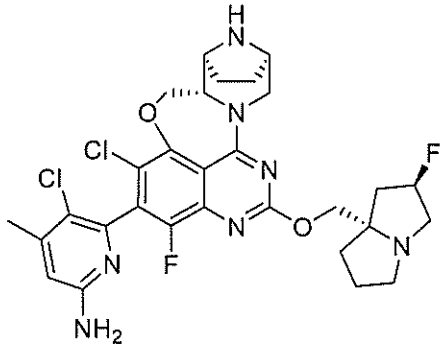
【化２０４】



【０８９５】
［００７３４］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物９０：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－３－クロロ－２－（５－クロロ－４－シクロプロピルピリジン－３－イル）－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン
【０８９６】
【化２０５】

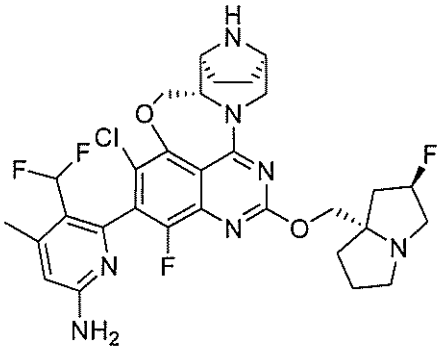


【０８９７】
［００７３５］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物９１：５－クロロ－６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－３－クロロ－１－フルオロ－１３－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－４－メチルピリジン－２－アミン
【０８９８】
【化２０６】



【０８９９】
［００７３６］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物９２：６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－３－クロロ－１－フルオロ－１３－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－（ジフルオロメチル）－４－メチルピリジン－２－アミン
【０９００】

【化２０７】



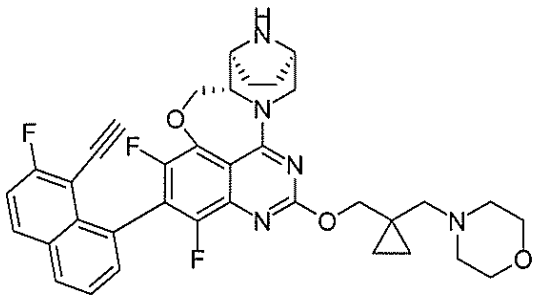
【０９０１】

［００７３７］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物９９：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（モルホリノメチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン

【０９０２】

【化２０８】



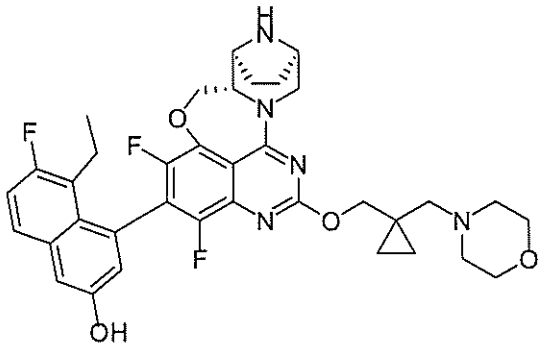
【０９０３】

［００７３８］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

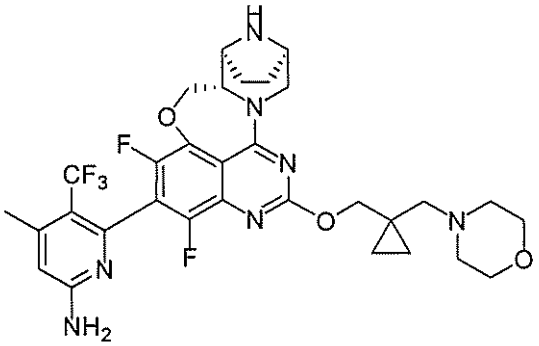
化合物１００：４－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（モルホリノメチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール

【０９０４】

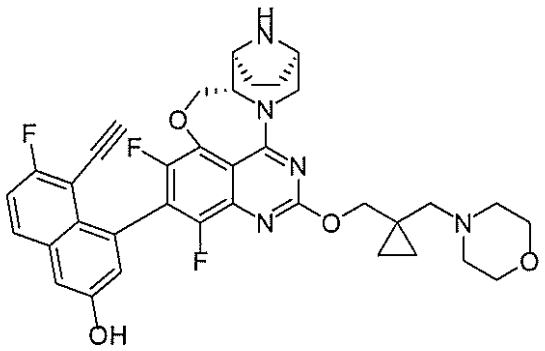
【化２０９】



【０９０５】
［００７３９］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物１０１：６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（モルホリノメチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン
【０９０６】
【化２１０】

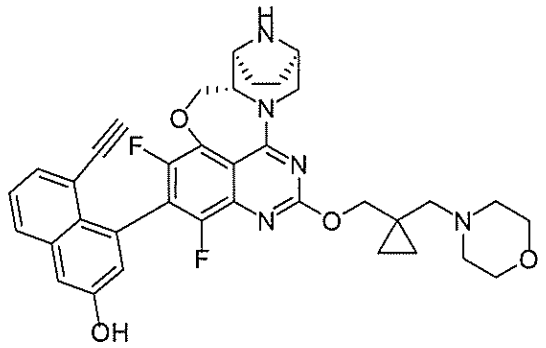


【０９０７】
［００７４０］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物１０２：４－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（モルホリノメチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール
【０９０８】
【化２１１】



【０９０９】
［００７４１］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物１０３：４－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール
【０９１０】

【化２１２】



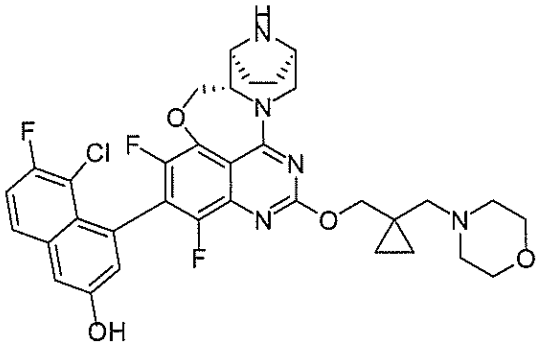
【０９１１】

［００７４２］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物１０４：５－クロロ－４－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（モルホリノメチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－６－フルオロナフタレン－２－オール

【０９１２】

【化２１３】



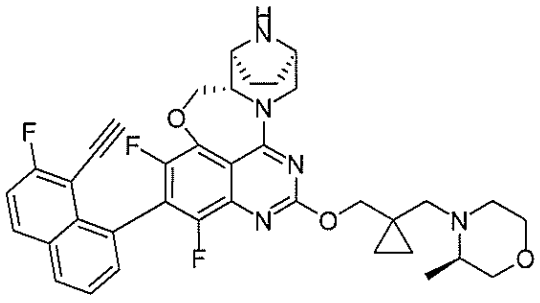
【０９１３】

［００７４３］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

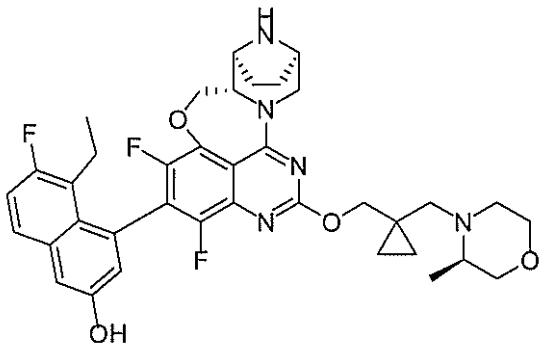
化合物１０５：（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン

【０９１４】

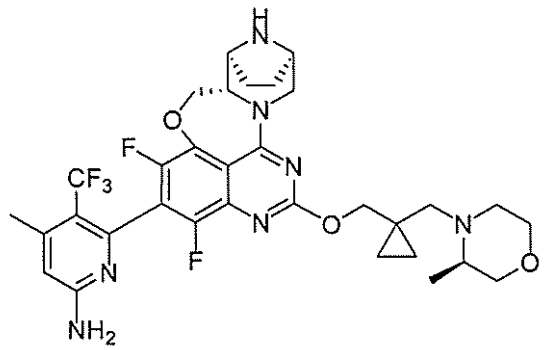
【化２１４】



【０９１５】
［００７４４］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物１０６：４－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール
【０９１６】
【化２１５】

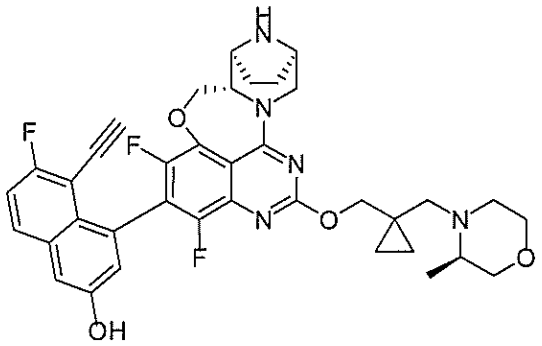


【０９１７】
［００７４５］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物１０７：６－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン
【０９１８】
【化２１６】



【０９１９】
［００７４６］ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
化合物１０８：４－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール
【０９２０】

【化２１７】



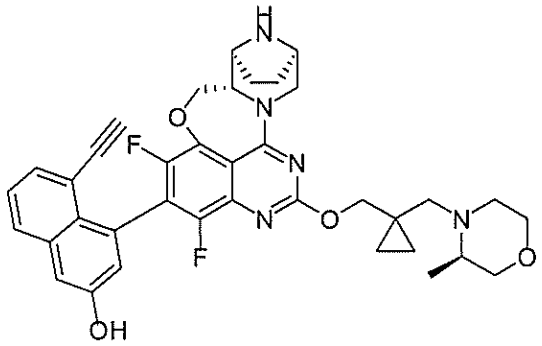
【０９２１】

[00747]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物１０９：４－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－５－エチニルナフタレン－２－オール

【０９２２】

【化２１８】



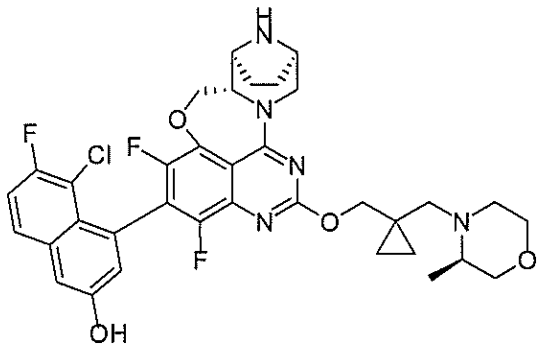
【０９２３】

[00748]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物１１０：５－クロロ－４－（（５ａＳ，６Ｒ，９Ｓ）－１，３－ジフルオロ－１３－（（１－（（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－６，９－エピミノアゼピノ［２’，１’：３，４］［１，４］オキサゼピノ［５，６，７－ｄｅ］キナゾリン－２－イル）－６－フルオロナフタレン－２－オール

【０９２４】

【化２１９】



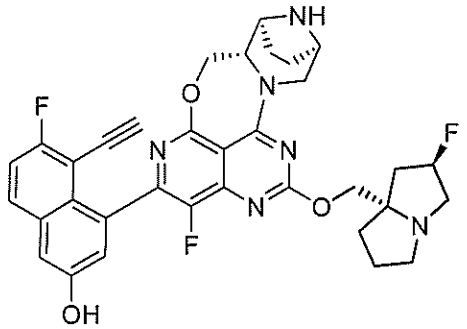
【０９２５】

[00749]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物１１１：５－エチニル－６－フルオロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール

【０９２６】

【化２２０】



【０９２７】

[00750]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９２８】

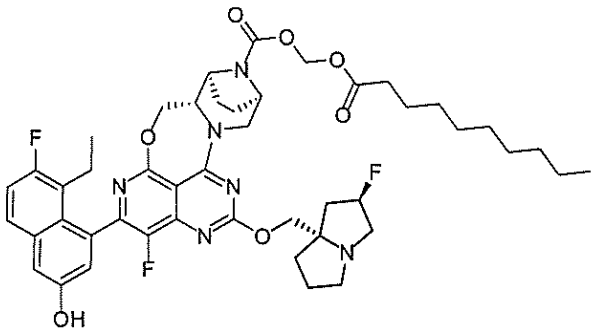
[00751]^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.35 (s, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 30.3, 2.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.9, 2.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.54 - 4.47 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 4H), 3.51 (d, J = 34.9 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.63 - 2.47 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.26 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.09 - 1.87 (m, 5H).

実施例１０

（デカノイルオキシ）メチル（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（化合物４５）の調製

【０９２９】

【化２２１】



【０９３０】

[00752]ＤＭＦ（１ｍＬ）中の５－エチル－６－フルオロ－４－（（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）メチルデカノエート（４６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（２８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温で６時間撹拌した。混合物を濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．１％ギ酸を有するH_2O中３０～９０％アセトニトリル）によって精製して（デカノイルオキシ）メチル（５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート（８．１ｍｇ、収率６％）を白色の固体として得た。

【０９３１】

[00753]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９３２】

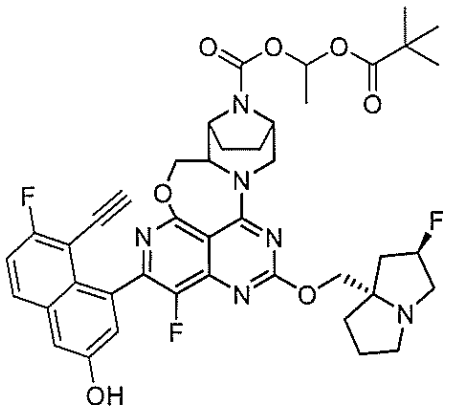
[00754]^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.40 - 7.16 (m, 2H), 7.07 - 6.87 (m, 2H), 6.53 - 6.48 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.41 - 5.16 (m, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 4.02 - 3.83 (m, 2H), 3.59 - 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.09 (m, 3H), 3.03 - 2.84 (m, 3H), 2.37 - 2.16 (m, 5H), 2.08 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.64 - 1.61 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.10 (s, 12H), 0.73 - 0.70 (m, 3H), 0.67 - 0.63 (m, 3H).

[00755]以下の化合物は、他の適当なアリールボロン酸エステルおよびアルコールを使用することを除いて、化合物４５と同様の方法で調製され得る。

化合物６７：１－（ピバロイルオキシ）エチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０９３３】

【化２２２】



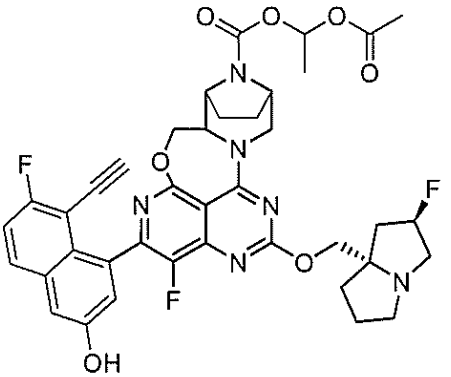
【０９３４】

[00756]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

化合物６８：１－アセトキシエチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０９３５】

【化２２３】



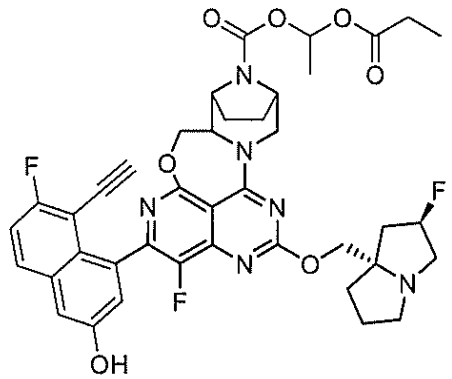
【０９３６】

[00757]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

化合物６９：１－（プロピオニルオキシ）エチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０９３７】

【化２２４】



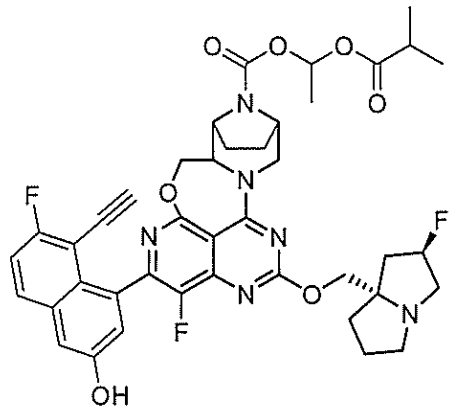
【０９３８】

[00758]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

化合物７０：１－（イソブチリルオキシ）エチル（６Ｒ，９Ｓ）－２－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－１－フルオロ－１２－（（（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）－５ａ，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－４－オキサ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト［１，８－ａｂ］ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【０９３９】

【化２２５】



【０９４０】

[00759]ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

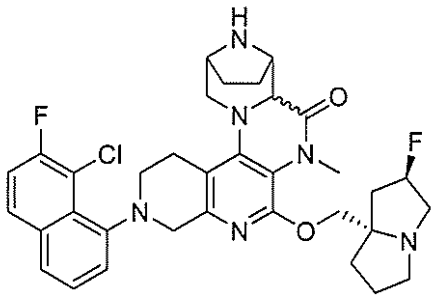
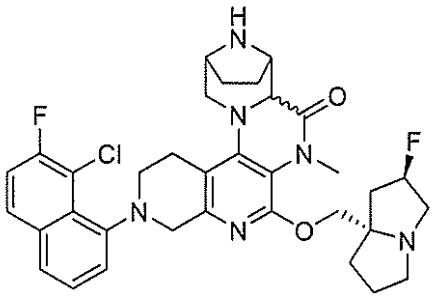
【０９４１】

実施例１１

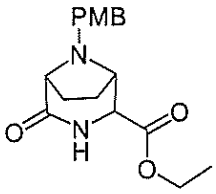
（９Ｓ，１２Ｒ）－３－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－６－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－メチル－２，３，４，７，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－デカヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（１Ｈ）－オン（化合物９３および化合物９４）の調製

【０９４２】

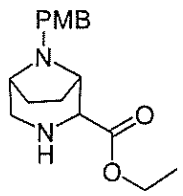
【化２２６】


および


【０９４３】
エチル（１Ｓ，５Ｒ）－８－（４－メトキシベンジル）－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート
【０９４４】
【化２２７】



【０９４５】
［００７６０］ＤＣＥ（１００ｍＬ）中のエチル（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（４ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液にナトリウムビス（アセチルオキシ）ボラニルアセテート（６．３８ｇ、３０ｍｍｏｌ）、モレキュラーシーブ４Å（１ｇ、１．０ｍｍｏｌ）、および４－メトキシベンズアルデヒド（３．２ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（１．２ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を室温で１８時間撹拌した。反応液を真空中で濃縮した。クロロホルム中メタノール（１：１０）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物エチル（１Ｓ，５Ｒ）－８－（４－メトキシベンジル）－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（４ｇ、６２％）を白色の固体として得た。
【０９４６】
［００７６１］ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
エチル（１Ｓ，５Ｒ）－８－（４－メトキシベンジル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート
【０９４７】
【化２２８】



【０９４８】
［００７６２］ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のエチル（１Ｓ，５Ｒ）－８－（４－メトキシベンジル）－４－オキソ－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレ

ート（４ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）の溶液にボラン－メチルスルフィド複合体（３１．４ｍＬ、ジメチルスルフィド中２．５Ｍ）を添加し、反応液を室温で１８時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が終了したことを示し、次いで、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加し、６０℃で１８時間還流した。反応液を真空中で濃縮した。クロロホルム中メタノール（１：１０）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物エチル（１Ｓ，５Ｒ）－８－（４－メトキシベンジル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（１．３ｇ、３４％）を黄色の油状物として得た。

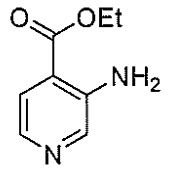
【０９４９】

[00763]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

３－アミノイソニコチン酸エチル

【０９５０】

【化２２９】



【０９５１】

[00764]３－アミノイソニコチン酸（３０ｇ、２１７ｍｍｏｌ）を含有するオーブン乾燥したフラスコにＥｔＯＨ（３００ｍＬ）を添加し、続いてH_2SO_4（３４ｍＬ、６５１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で２４時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。反応液をＥＡおよび飽和Na_2CO_3溶液で希釈してＰＨ＝８にした。有機層を分離し、さらなる飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機層を収集し、真空中で濃縮し、乾燥して表題化合物３－アミノイソニコチン酸エチル（３０ｇ、８３％）を得た。

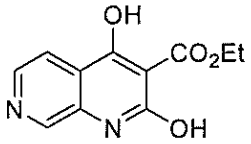
【０９５２】

[00765]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

エチル２，４－ジヒドロキシ－１，７－ナフチリジン－３－カルボキシレート

【０９５３】

【化２３０】



【０９５４】

[00766]ＥｔＯＨ（３００ｍＬ）中の３－アミノイソニコチン酸エチル（２０ｇ、１２０ｍｍｏｌ）の溶液にＥｔＯＮａ（１２ｇ、１８０ｍｍｏｌ）およびマロン酸ジエチル（２９．９ｇ、１８０ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を９０℃で２４時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、水で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝５に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、減圧下で濃縮して表題化合物エチル２，４－ジヒドロキシ－１，７－ナフチリジン－３－カルボキシレート（１６ｇ、５６．７％）を得た。

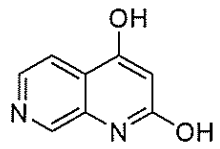
【０９５５】

[00767]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

１，７－ナフチリジン－２，４－ジオール

【０９５６】

【化２３１】



【０９５７】

[00768]エチル２，４－ジヒドロキシ－１，７－ナフチリジン－３－カルボキシレート（１５ｇ、６４ｍｍｏｌ）を含有するフラスコにH_2O（５０ｍＬ）を添加し、続いてＨＣｌ（１５０ｍＬ）を添加した。混合物を７０℃で終夜撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して表題化合物１，７－ナフチリジン－２，４－ジオール（９．０ｇ、８６．６％）を得た。

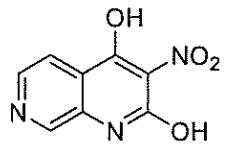
【０９５８】

[00769]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

３－ニトロ－１，７－ナフチリジン－２，４－ジオール

【０９５９】

【化２３２】



【０９６０】

[00770]１，７－ナフチリジン－２，４－ジオール（１０ｇ、６１ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに０℃でH_2SO_4（１００ｍＬ）を添加し、続いてHNO_3（１５ｍＬ）を添加した。混合物を６０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を砕いた氷に注ぎ、Na_2CO_3によってｐＨ＝６に調整し、固体を濾過して表題化合物３－ニトロ－１，７－ナフチリジン－２，４－ジオール（６．０ｇ、４６．９％）を得た。

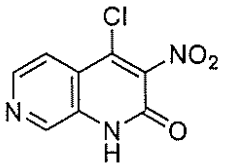
【０９６１】

[00771]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

４－クロロ－３－ニトロ－１，７－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン

【０９６２】

【化２３３】



【０９６３】

[00772]ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中のＤＭＦ（０．４８ｍＬ、６．２７ｍｍｏｌ）の溶液に$(COCl)_2$（０．６１ｍＬ、７．２４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。１０分後、３－ニトロ－１，７－ナフチリジン－２，４－ジオール（１．０ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を０℃で１．５時間撹拌した。反応液を水によってクエンチし、アセトニトリルを真空下で蒸発させた。混合物を濾過し、水で洗浄した。固体を収集し、真空中で濃縮して表題化合物４－クロロ－３－ニトロ－１，７－ナフチリジン－２－オール（９００ｍｇ、８２．６％）を得た。

【０９６４】

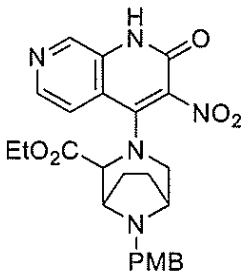
[00773]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

エチル（１Ｒ，５Ｓ）－８－（４－メトキシベンジル）－３－（３－ニトロ－２－オキソ

－１，２－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート

【０９６５】

【化２３４】



【０９６６】

［００７７４］ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中の４－クロロ－３－ニトロ－１，７－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（７１８ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）の溶液に$NaHCO_3$（８０３ｍｇ、９．５６ｍｍｏｌ）、エチル８－（４－メトキシベンジル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（９７０ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を８０℃で３時間撹拌した。反応液を真空中で濃縮した。クロロホルム中メタノール（１：１５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物エチル（１Ｒ，５Ｓ）－８－（４－メトキシベンジル）－３－（３－ニトロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（３７５ｍｇ、２３．８％）を黄色の固体として得た。

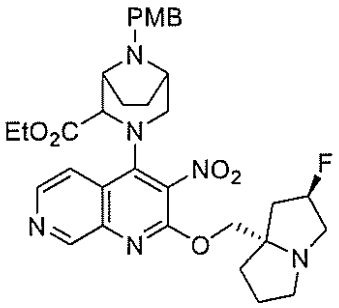
【０９６７】

［００７７５］ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

エチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－（（（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）－３－ニトロ－１，７－ナフチリジン－４－イル）－８－（４－メトキシベンジル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート

【０９６８】

【化２３５】



【０９６９】

［００７７６］トルエン（１０ｍＬ）中のエチル（１Ｒ，５Ｓ）－８－（４－メトキシベンジル）－３－（３－ニトロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（３７５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の溶液に（（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（１８１ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、および２－（トリブチル－ｌ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（５５０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を１１０℃で３時間撹拌した。反応液を真空中で濃

縮した。クロロホルム中メタノール（１：２５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物エチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－（（（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）－３－ニトロ－１，７－ナフチリジン－４－イル）－８－（４－メトキシベンジル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（４００ｍｇ、８２．９％）を得た。

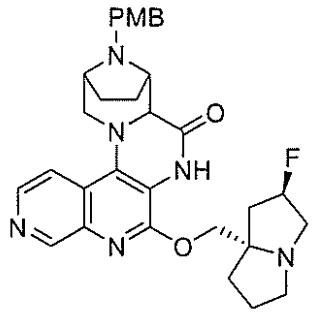
【０９７０】

[00777]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５［Ｍ＋Ｈ］＋。

（９Ｓ，１２Ｒ）－６－（（（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）－１５－（４－メトキシベンジル）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（７Ｈ）－オン

【０９７１】

【化２３６】



【０９７２】

[00778]ＥｔＯＨ（５ｍＬ）、H_2O（３ｍＬ）中のエチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－（（（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）－３－ニトロ－１，７－ナフチリジン－４－イル）－８－（４－メトキシベンジル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液にＦｅ（１０５ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（１００ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を６０℃で３時間撹拌した。反応液を真空中で濃縮した。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物（９Ｓ，１２Ｒ）－６－（（（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）－１５－（４－メトキシベンジル）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（７Ｈ）－オン（１００ｍｇ、５６．８％）を得た。

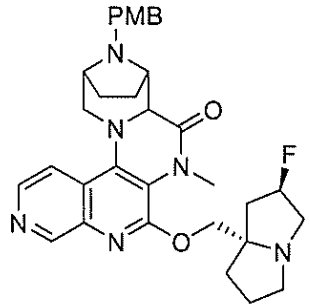
【０９７３】

[00779]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５９［Ｍ＋Ｈ］＋。

（９Ｓ，１２Ｒ）－６－（（（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）－１５－（４－メトキシベンジル）－７－メチル－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（７Ｈ）－オン

【０９７４】

【化２３７】



【０９７５】

[00780]ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（９Ｓ，１２Ｒ）－６－（（（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）－１５－（４－メトキシベンジル）－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（７Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液にCs_2CO_3（６９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）およびCH_3I（４．４ｍＬ、ＴＨＦ中０．０４ｍｏｌ／Ｌ）を添加し、反応液を室温で１時間撹拌した。反応液を真空中で濃縮した。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残渣を精製して表題化合物（９Ｓ，１２Ｒ）－６－（（（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）－１５－（４－メトキシベンジル）－７－メチル－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（７Ｈ）－オン（１５ｍｇ、１４．６％）を得た。

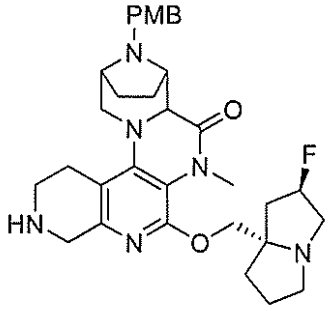
【０９７６】

[00781]ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

（９Ｓ，１２Ｒ）－６－（（（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）－１５－（４－メトキシベンジル）－７－メチル－２，３，４，７，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－デカヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（１Ｈ）－オン

【０９７７】

【化２３８】



【０９７８】

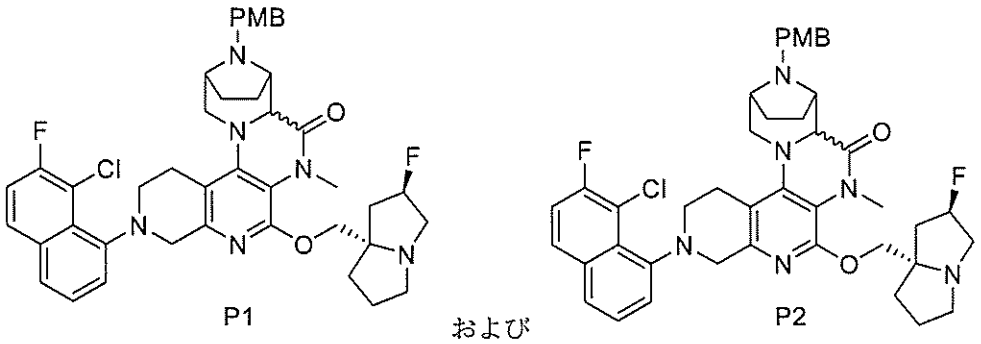
[00782]ＡｃＯＨ（２ｍＬ）中の（９Ｓ，１２Ｒ）－６－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－１５－（４－メトキシベンジル）－７－メチル－８ａ，９，１０，１１，１２，１３－ヘキサヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（７Ｈ）－オン（２５ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＢ

Ｈ$_4$（７ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、ｐＨを固体のＮａＨＣＯ$_3$で約７に調整した。反応液をＥＡ（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して所望の生成物を黄色の固体（２５ｍｇ、収率：９９．３％）として得た。これをさらなる精製なしに次のステップに使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

（９Ｓ，１２Ｒ）－３－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－６－（（（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）－１５－（４－メトキシベンジル）－７－メチル－２，３，４，７，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－デカヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（１Ｈ）－オン

【０９７９】

【化２３９】



【０９８０】

[00783]トルエン（１．５ｍＬ）中の（９Ｓ，１２Ｒ）－６－（（（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）－１５－（４－メトキシベンジル）－７－メチル－２，３，４，７，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－デカヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（１Ｈ）－オン（２５ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）の溶液に８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（２８ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ$_2$（３ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ（２ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を１１０℃で終夜撹拌した。反応液を真空中で濃縮した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１で溶出する分取ＴＬＣによって残渣を精製して表題化合物（９Ｓ，１２Ｒ）－３－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－６－（（（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）－１５－（４－メトキシベンジル）－７－メチル－２，３，４，７，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－デカヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（１Ｈ）－オン（１０ｍｇ、３０．５％）を得た。

【０９８１】

[00784]この生成物（１０．０ｍｇ）のキラル分離を、以下の条件を有するキラル－ＨＰＬＣ：機器およびカラム：ＳＨＩＭＡＤＺＵ ＰＲＥＰ ＳＯＬＵＴＩＯＮ ＳＦＣ カラム：ＣｈｉｒａｌＰａｋ ＩＨ、２５０×２１．２ｍｍ Ｉ．Ｄ．、５μｍ；移動相：ＣＯ$_2$のＡおよびＭＥＯＨ＋０．１％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$ＯのＢ；勾配：Ｂ４０％；流速：４０ｍＬ／分；背圧：１００ｂａｒ；カラム温度：３５℃；波長：２２０ｎｍ；サイクル時間：８．０分；溶出時間：２．２時間）によって行って２種の所望の生成物を白色の固体として得た。

【０９８２】

[00785]Ｐ１：（保持時間：４．２４１分）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ７５５［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０９８３】

[00786]^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 19.8, 12.5, 6.0 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 4.07 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 6H), 3.36 (s, 2H), 3.23 - 2.94 (m, 7H), 2.28 - 2.03 (m, 7H), 1.96 (s, 3H).

[00787]Ｐ２：（保持時間：５．６２１分）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ７５５［Ｍ＋Ｈ］＋。

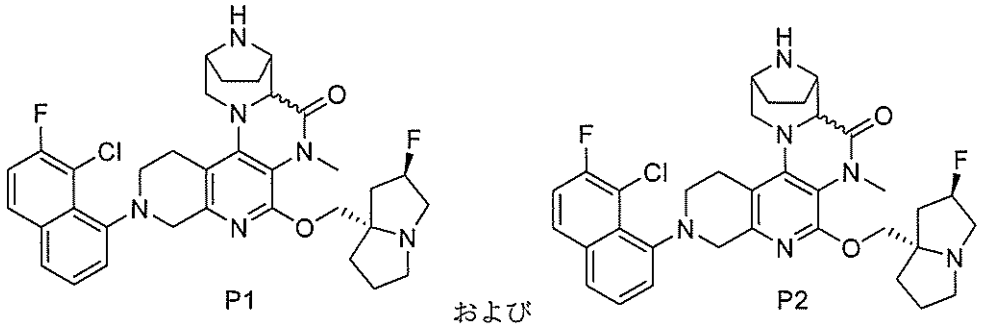
【０９８４】

[00788]^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.34 - 5.28 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 14.3, 9.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 21.1, 8.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 16.4 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.71 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 30.0, 8.4 Hz, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.27 - 2.88 (m, 7H), 2.26 - 1.88 (m, 10H).

（９Ｓ，１２Ｒ）－３－（８－クロロ－７－フルオロナフタレン－１－イル）－６－（（（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－メチル－２，３，４，７，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－デカヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（１Ｈ）－オン

【０９８５】

【化２４０】



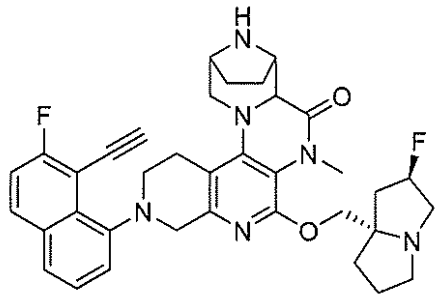
【０９８６】

[00789]ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ６３５［Ｍ＋Ｈ］＋。

化合物９５：（９Ｓ，１２Ｒ）－３－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－６－（（（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－メチル－２，３，４，７，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－デカヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（１Ｈ）－オン

【０９８７】

【化２４１】



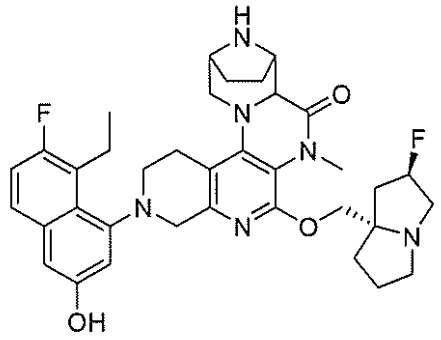
【０９８８】

［００７９０］ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ６２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物９６：（９Ｓ，１２Ｒ）－３－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－（（（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－メチル－２，３，４，７，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－デカヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（１Ｈ）－オン

【０９８９】

【化２４２】



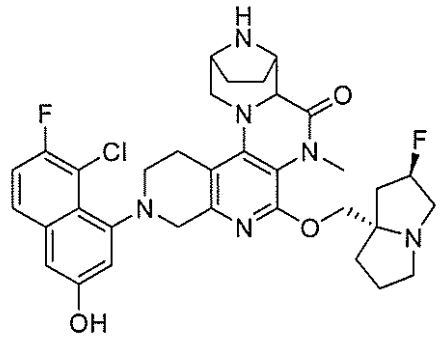
【０９９０】

［００７９１］ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ６４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物９７：（９Ｓ，１２Ｒ）－３－（８－クロロ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－（（（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－メチル－２，３，４，７，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－デカヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（１Ｈ）－オン

【０９９１】

【化２４３】



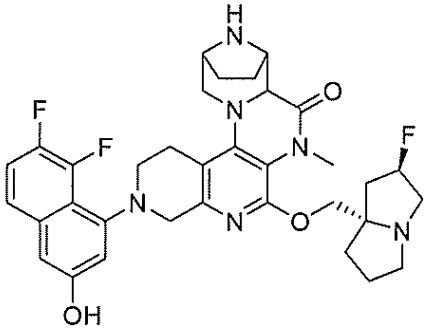
【０９９２】

［００７９２］ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ６５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

化合物９８：（９Ｓ，１２Ｒ）－３－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－（（（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－メチル－２，３，４，７，８ａ，９，１０，１１，１２，１３－デカヒドロ－９，１２－エピミノアゼピノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］［１，７］ナフチリジン－８（１Ｈ）－オン

【０９９３】

【化２４４】



【０９９４】

[00793]ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ６３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

生物学アッセイ

[00794]本開示の化合物の効果を測定するために以下のアッセイを使用した。

【０９９５】

[00795]ホスホ－ＥＲＫ１／２アッセイ：

[00796]標準的な組織培養手順を使用して、ＰＮＡＣ－１／ＨＰＡＣ細胞をＴ７５フラスコ中で、ＤＭＥＭおよび１０％の１種のウシ胎児血清（ＦＣＳ；Ｇｉｂｃｏ（登録商標））で、約８０％の集密度が達成されるまで成長させる。１日目、６０００細胞／ウェルを３８４ウェルプレートに播種し、３７℃、５％CO_2でインキュベートする。希釈した化合物をＥｃｈｏ５５０によって添加し、最終ＤＭＳＯは０．５％であり、細胞を３７℃、５％CO_2で３時間インキュベートする。次いで、培地を除去し、細胞をＡｐｒｉｃｏｔによってＰＢＳ（ＰＦＡ）中３．７％ホルムアルデヒドで固定する。ＰＢＳで１回洗浄する。冷たい１００％メタノールで細胞を透過性にし、洗浄１回をＰＢＳ１回で繰り返す。Ｌｉ－Ｃｏｒブロッキング緩衝液を各ウェルに添加し、室温で１．５時間インキュベートする。ブロッキング緩衝液を除去し、一次抗体混合物を添加する（ウサギ抗ｐＥＲＫ、マウス抗ＧＡＰＤＨ）。４℃で終夜インキュベートする。２日目、ＰＢＳＴ（ＰＢＳ中Ｔｗｅｅｎ－２０）で合計３回洗浄し、次いで、二次抗体混合物（ヤギ抗ウサギ８００ＣＷ（合わせた溶液中１：８００希釈）およびヤギ抗マウス６８０ＲＤ（合わせた溶液中１：８００希釈））を添加し、光から離して室温で６０分間インキュベートする。ＰＢＳＴで洗浄を３回繰り返す。最終洗浄後、プレートを逆さにして１０００ｒｐｍで遠心分離にかけて洗浄溶液を完全にウェルから除去する。プレートをスキャンする前に、底のプレート表面およびＯｄｙｓｓｅｙ（登録商標）Ｉｍａｇｅｒスキャニングベッド（適用可能な場合）を湿ったリントフリーティッシュできれいにして、スキャン中の障害物を回避する。プレートを７００および８００ｎｍチャンネルの両方の検出でスキャンする。

【０９９６】

[00797]本開示の例示的な化合物のｐ－ＥＲＫ　IC_{50}値は表１に示される。

【０９９７】

【表１－１】

表１．例示的な化合物のｐ－ＥＲＫ　ＩＣ$_{50}$値

化合物番号	IC_{50} (nM)
1	33
2	730
3	26
4	121
5	77
6	86
7	34
8	9
9	308
10	2
11	53
12	68
13	237
14	141
15	221
16	355
17	1000
18	404
19	29
20	735
21	1234
22	493
23	375
24	7
25	10
26	148
27	5
28	0.76
30	17
31	8
32	140
33	75
34	5
37	50

【０９９８】

【表１－２】

38	70
40	155
41	390
42	159
44	131
45	3.5
46	328
47	105
49	851
53	457
111	12

【０９９９】

[00798]本開示の他の化合物は、０．５～２０００ｎＭのＩＣ$_{50}$値を示す。本開示の一部の化合物は、１～１０００ｎＭのＩＣ$_{50}$値を示す。本開示の一部の化合物は、１～５００ｎＭのＩＣ$_{50}$値を示す。

【１０００】

[00799]表２は、本開示の例示的な化合物および参照化合物ＭＲＴＸ－１１３３のｐ－ＥＲＫ　ＩＣ$_{50}$値およびＷＴ－ＫＲＡＳ細胞株ＭＫＮ－１と比べた選択性を記載する。

【１００１】

【表２】

表２．例示的な化合物のＷＴ－ＫＲＡＳ細胞株ＭＫＮ－１と比べた選択性

化合物番号	Panc-1 p-ERK IC_{50} (nM)	MKN-1 IC_{50} (nM)	選択性倍率
MRTX-1133	2.3	83	36
10	2	343	171
25	10	754	75
28	0.76	76	100

【１００２】

[00800]ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ　２Ｄ　ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）増殖アッセイ：

[00801]ＡｓＰＣ－１（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１６８２）およびＬＳ５１３（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２１３４）細胞をＡＴＣＣから購入し、ＧＰ２Ｄ（Ｃｏｂｉｏｅｒ　ＣＢＰ６００１０）細胞をＣｏｂｉｏｅｒ　ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　ＣＯ．，ＬＴＤから購入し、製造者によって推奨されるプロトコールに従って、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）を補充した培地で各細胞を培養した。細胞を３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に８００細胞／ウェルで播種し、３７℃、５％CO_2で１８時間インキュベートした。段階希釈した化合物を細胞に添加し、プレートを３７℃、５％CO_2で７２時間インキュベートした。製造業者のプロトコールに従ってＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）発光細胞生存性アッセイキット（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して細胞生存性を測定した。

【１００３】

[00802]ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ　３Ｄ　ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）増殖ア

ッセイ：

[00803]ＨＰＡＣ（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２１１９）およびＡｓＰＣ－１（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１６８２）細胞をＡＴＣＣから購入し、製造者によって推奨されるプロトコールに従って、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）を補充した培地で各細胞を培養した。段階希釈した化合物を３８４ウェル超低接着表面丸底プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に添加した。４００細胞／ウェルをプレートに播種し、３７℃、５％CO_2で７日間インキュベートした。製造業者のプロトコールに従って、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）３Ｄ細胞生存性アッセイキット（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して細胞生存性を測定した。

【１００４】

[00804]異なる細胞株における本開示の例示的な化合物の２Ｄおよび３Ｄ増殖データを表３に示す。

【１００５】

【表３】

表３．例示的な化合物の２Ｄおよび３Ｄ増殖データ

化合物番号	HPAC 3D IC_{50} (nM)	AsPC-1 3D IC_{50} (nM)	AsPC-1 2D IC_{50} (nM)	GP2D 2D IC_{50} (nM)	LS513 2D IC_{50} (nM)
10	28	48	490	15	238
24	7.1	8.7	71	2.2	93
25	76	54	516	23	80
28	3.3	4.7	35	1.2	25.2

【１００６】

[00805]Ｃａｃｏ－２細胞単層透過性：

[00806]排出阻害剤ゾスキダル、ベンズブロマロンおよびＫＯ－１４３の存在下で、１０μＭの投入濃度およびｐＨ６．５／７．４（頂端側／基底側）。１２０分にわたって回転振盪機で４８０ｒｐｍで振盪しながらインキュベーションを３７℃で行い、試料を４５および１２０分で収集して回収率を判定した。全てのインキュベーションは１回行った。１２０分のインキュベーション後に細胞単層の完全性を確認するためにＬｕｃｉｆｅｒ　ｙｅｌｌｏｗをマーカーとして使用した。ＵＰＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して、ドナーおよびレシーバー区画のインキュベーション媒体中の化合物濃度を定量化した。濃度データを使用して、１２０分のインキュベーション後の見かけの透過性を計算した。表４は、本開示の例示的な化合物および参照化合物ＭＲＴＸ－１１３３の見かけの透過性データを示す。

【１００７】

【表４】

表４．例示的な化合物の見かけの透過性データ

化合物番号	Papp ($\times 10^{-6}$ cm/s)
MRTX-1133	0.38
10	1.48
25	0.66
40	1.87
41	2.08
42	3.31

【１００８】

[００８０７]ｉｎ　ｖｉｖｏ経口バイオアベイラビリティアッセイ：

[００８０８]Ｂａｌｂ／ｃマウスのメスにおける、試験化合物のＩＶボーラス（１ｍｇ／ｋｇ、水中１％ＤＭＳＯ、９９％ＳＢＥ－β－ＣＤ（１０％ｗ／ｖ）中の０．２ｍｇ／ｍＬ）および経口胃管栄養法（３０ｍｇ／ｋｇ、ＤＩ水中１％ＭＣ中の３ｍｇ／ｍＬ）投与に従う単一用量。ＩＶボーラスの２分、５分、１０分、３０分、１時間、２時間、４時間、８時間および２４時間（ＭＲＴＸ１１３３についてはさらに３２時間および４８時間）後、ＰＯ投与の１５分、３０分、１時間、１．５時間、２時間、３時間、４時間、８時間および２４時間（ＭＲＴＸ１１３３についてはさらに３２時間および４８時間）後に血液試料を収集した。化合物の血漿濃度をＵＰＬＣ－ＭＳ／ＭＳで決定した。表５は、本開示の例示的な化合物および参照化合物ＭＲＴＸ－１１３３のバイオアベイラビリティデータを示す。

【１００９】

【表５】

表５．例示的な化合物のバイオアベイラビリティデータ

化合物番号	Fa*Fg (%)	バイオアベイラビリティ (%)
MRTX-1133	0.95	0.66
10	54.0	37.7
25	56.6	39.2

【１０１０】

[００８０９]前述の記載は、本開示の原理の単なる例示とみなされる。さらに、多数の修正および変更が当業者に容易に明らかであるので、本発明を上記のように示される全く同じ構成およびプロセスに限定することは望まれない。したがって、全ての適切な修正物および均等物は、以下の特許請求の範囲によって定義されるような本発明の範囲内に入るとみなされ得る。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/106447

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 498/14(2006.01)i; C07D 498/16(2006.01)i; C07D 498/22(2006.01)i; C07D 487/16(2006.01)i; C07D 487/22(2006.01)i; C07D 513/16(2006.01)i; C07D 513/22(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/553(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/554(2006.01)i; A61K 31/551(2006.01)i; A61K 31/5513(2006.01)i

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; A61K

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)

WPI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), EPODOC, CNPAT, CNKI: ASCENTAGE PHARMA, KRAS, G12, cancer, tumor, structure search.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 110603258 A (ASTRAZENECA AB) 20 December 2019 (2019-12-20) claims 1-16, description, paragraphs [0739], [0742], [0764], [0779], [0794], [0814], [0823], [0826], [0842], [0851], [0860], [0876], [0892], [0943], [0964], [0967], [0990], [1005], [1012], [1024], [1031], [1040]	1, 6-7, 10, 16-17, 21-25, 33, 41-42, 46, 57, 59, 62-63, 70-73, 97
A	CN 110603258 A (ASTRAZENECA AB) 20 December 2019 (2019-12-20) claims 1-16, description, paragraph [0742], [0826], [0967], [0990], [1012], [1031]	2-5, 8-9, 11-15, 18-20, 26-32, 34-40, 43-45, 47-56, 58, 60-61, 64-69, 74-96
X	CN 112300195 A (SHANGHAI JIYU PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.et al.) 02 February 2021 (2021-02-02) claims 1-11, description, paragraphs [0197], [0241], [0315], [0336], [0390], [0451], [0491], [0515], [0548], [0583], [0627], [0707], [0768]	1, 6, 7, 10, 16-19, 21-23, 30-31, 33, 41-42, 46-47, 57-58, 62-63, 74, 80-83, 85, 97

☑ 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
06 September 2022	**10 October 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer **SHI,Boying** Telephone No. **86-(10)-53962169**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/106447

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 112390818 A (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC.et al.) 23 February 2021 (2021-02-23) see claims 1-24, description, paragraphs [0172], [0184], [0190] [0192], [0223], [0228], [0235], [0244], [0267], [0296], [0301], [0307], [0317]	1, 6-7, 10, 18-19, 22-23, 26-27, 30-31, 33, 41-42, 46-47, 57-58, 74, 80-83, 85, 97
X	WO 2019215203 A1 (ASTRAZENECA AB) 14 November 2019 (2019-11-14) claims 1-19, description, pages 34, 41, 47-48, 51, 55, 59, 63, 65, 71-72, 75, 78, 82-83, 86-87, 91-92, 96-97, 99, 105-106, 111-113, 121, 125, 129, 133, 139, 142-143, 145-146, 148-149	1, 6-7, 10, 16-17, 21-23, 32, 41-42, 46, 57, 59, 70, 73, 75, 80-83, 97
X	WO 2020221239 A1 (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC.et al.) 05 November 2020 (2020-11-05) claims 1-39, description, pages 47-48, 50, 52, 54, 56-58, 61, 63-64, 66-67, 69-74, 76, 78, 80-81, 83, 85, 87-88, 91, 94, 101, 103, 105-112, 114, 116-117, 119-123, 125-128, 130-132, 141	1, 6-7, 10, 16-19, 22-25, 28-31, 33, 41-42, 46, 57-58, 62-63, 74, 80-83, 85, 97
X	WO 2021000885 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 07 January 2021 (2021-01-07) claims 1-26, 28, 30-32	1, 6-7, 10, 16-19, 22-25, 28-31, 33, 41-42, 46-47, 57-58, 74, 80-83, 85, 97
X	US 2019177338 A1 (ASTRAZENECA AB) 13 June 2019 (2019-06-13) claims 1-25, description, paragraphs 379-395, 413-415, 455-499, 515-517, 549-597, 607-637, 657-687, 707-796, 818-888, 902-929, 950-989, 1011-1092	2, 6-7, 10, 16-17, 22-25, 46-47, 57, 59, 70, 73, 78-80, 97
X	WO 2020259573 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 30 December 2020 (2020-12-30) claims 1-21, description, page 11	2, 6-7, 10, 18-19, 22-23, 46, 57, 59, 70, 73, 97
X	WO 2021052499 A1 (SHANGHAI JEMINCARE PHARMACEUTICALS CO., LTD.et al.) 25 March 2021 (2021-03-25) claims 1-27, description, pages 45, 49, 58, 62, 67, 72-79, 81-86, 90, 95-105, 108, 111-114, 118-121, 127-128, 130-134, 137, 140-141, 146, 149-150, 159, 161, 162, 168, 172-173, 177, 180-184	2, 6-7, 10, 16-19, 22-25, 28-31, 47, 57-58, 76-77, 80, 85, 97
X	WO 2021083167 A1 (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC.et al.) 06 May 2021 (2021-05-06) claims 1-27, description, pages 66, 70, 72-73, 75, 79, 82, 84, 86, 88, 92, 94, 96-97, 101, 103, 107, 109, 112, 114, 118, 121-122, 124, 126-127, 129, 132, 136	2, 6-7, 10, 18-19, 22-25, 30-31, 46-47, 57-58, 76-77, 80, 85, 97
PX	CN 113321654 A (SHANGHAI JIYU PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.et al.) 31 August 2021 (2021-08-31) description, paragraphs [0212], [0250], [0275], [0340], [0351], [0371], [0405]	2, 6-7, 10, 16-17, 22-25, 47, 57, 59-60, 71, 73, 76, 78-80, 84, 85, 97
PX	CN 113929681 A (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 14 January 2022 (2022-01-14) description, paragraph [0077]	2, 6-7, 16-17, 24-25, 46, 57, 59, 70, 73, 78-79, 97
PX	CN 114195788 A (SUZHOU LIANGTIAN MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 18 March 2022 (2022-03-18) description, paragraph [0072]	2, 6-7, 10, 16-17, 24-25, 47, 57, 59, 70, 73, 78-79, 97
PX	WO 2021197499 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 07 October 2021 (2021-10-07) description, pages 11, 14, 16, 23, 28, 33	2, 6-7, 10, 18-19, 22-23, 30-31, 46, 57-58, 77, 85, 97

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/106447

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021219072 A1 (SHANGHAI KECHOW PHARMA INC.) 04 November 2021 (2021-11-04) description, pages 137, 146	2, 6-7, 10, 14-15, 22-23, 47, 57, 60, 71-73, 78-79, 84-85, 97
PX	WO 2022143995 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 07 July 2022 (2022-07-07) description, pages 13, 16, 18-19, 21, 23-24, 26	2, 6-7, 10, 16-17, 24-25, 46, 57, 59, 70, 73, 78-80, 97
PX	CN 113980032 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.et al.) 28 January 2022 (2022-01-28) claims 12-13	7, 10, 18-19, 22-23, 30-31, 33, 41-42, 46-47, 57-58, 74, 80-83, 85, 97
A	CN 112300194 A (SHANGHAI LINGDA BIOLOGICAL MEDICINE CO., LTD.) 02 February 2021 (2021-02-02) claims 1-6	1-97
A	CN 112300196 A (SHANGHAI LINGDA BIOLOGICAL MEDICINE CO., LTD.) 02 February 2021 (2021-02-02) claims 1-6	1-97
A	WO 2020239123 A1 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.et al.) 03 December 2020 (2020-12-03) claims 1-17, 19-21, description, pages 19-20	1-97
A	WO 2021041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC.et al.) 04 March 2021 (2021-03-04) claims 1-61	1-97

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/106447

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **88-95**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 88 relates to a method for inhibiting KRas G12D activity in a subject in need thereof. Claims 89-91 relate to a method for treating a KRas G12D-associated cancer. Claims 92-95 relate to a method for treating cancer in a subject in need thereof. Therefore, they do not meet the criteria set out in PCT Rules 39.1(iv). The report is based on the use of the compound for the preparation of medicaments for treating the corresponding diseases.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/106447

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110603258	A	20 December 2019	CA	3061650	A1	15 November 2018
				US	2020109153	A1	09 April 2020
				JP	2020519589	A	02 July 2020
				EP	3621968	A1	18 March 2020
				AR	111776	A1	21 August 2019
				TW	201906848	A	16 February 2019
				WO	2018206539	A1	15 November 2018
				US	2022127281	A1	28 April 2022
CN	112300195	A	02 February 2021		None		
CN	112390818	A	23 February 2021		None		
WO	2019215203	A1	14 November 2019	DO	P2020000201	A	30 November 2020
				KR	20210006948	A	19 January 2021
				CO	2020013564	A2	10 November 2020
				PH	12020551870	A1	26 July 2021
				SG	11202010953Q	A	30 December 2020
				CA	3098261	A1	14 November 2019
				AU	2019267008	A1	07 January 2021
				JO	P20200281	A1	08 November 2019
				CR	20200532	A	23 December 2020
				CL	2020002866	A1	12 February 2021
				EC	SP20070854	A	31 December 2020
				US	2021221823	A1	22 July 2021
				MA	52560	A	17 March 2021
				JP	2021532061	A	25 November 2021
				EP	3790884	A1	17 March 2021
				UY	38221	A	31 October 2019
				TW	202012415	A	01 April 2020
				BR	112020021467	A2	19 January 2021
				PE	20211795	A1	09 September 2021
				NI	202000078	A	16 February 2021
				CN	112074520	A	11 December 2020
WO	2020221239	A1	05 November 2020	JP	2022531196	A	06 July 2022
				CN	113767106	A	07 December 2021
				US	2022251109	A1	11 August 2022
				KR	20220012255	A	03 February 2022
				EP	3964516	A1	09 March 2022
WO	2021000885	A1	07 January 2021	TW	202115089	A	16 April 2021
				CN	114040914	A	11 February 2022
US	2019177338	A1	13 June 2019	UY	38001	A	31 May 2019
				WO	2019110751	A1	13 June 2019
				TW	201938561	A	01 October 2019
WO	2020259573	A1	30 December 2020	CN	113993860	A	28 January 2022
WO	2021052499	A1	25 March 2021	IL	291467	A	01 May 2022
				TW	202126654	A	16 July 2021
				KR	20220086573	A	23 June 2022
				EP	4043464	A1	17 August 2022
				AU	2020350745	A1	07 April 2022
				CO	2022004686	A2	08 July 2022
WO	2021083167	A1	06 May 2021	CN	113853373	A	28 December 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/106447

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				AU	2020374844	A1	16 June 2022
				CA	3156777	A1	06 May 2021
				KR	20220106765	A	29 July 2022
				TW	202128701	A	01 August 2021
CN	113321654	A	31 August 2021		None		
CN	113929681	A	14 January 2022		None		
CN	114195788	A	18 March 2022		None		
WO	2021197499	A1	07 October 2021		None		
WO	2021219072	A1	04 November 2021	TW	202144349	A	01 December 2021
WO	2022143995	A1	07 July 2022		None		
CN	113980032	A	28 January 2022		None		
CN	112300194	A	02 February 2021		None		
CN	112300196	A	02 February 2021	CN	114195804	A	18 March 2022
WO	2020239123	A1	03 December 2020	CN	113396147	A	14 September 2021
WO	2021041671	A1	04 March 2021	IL	290845	A	01 April 2022
				BR	112022003543	A2	24 May 2022
				EP	4021444	A1	06 July 2022
				AU	2020337938	A1	17 March 2022
				CA	3148745	A1	04 March 2021
				CO	2022003782	A2	08 July 2022
				TW	202122396	A	16 June 2021
				KR	20220071193	A	31 May 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

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）
Ａ６１Ｋ　31/551(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/551	
Ａ６１Ｋ　31/554(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/554	
Ｃ０７Ｄ 513/16 (2006.01)	Ｃ０７Ｄ	513/16	
Ｃ０７Ｄ 487/22 (2006.01)	Ｃ０７Ｄ	487/22	
Ｃ０７Ｄ 519/00 (2006.01)	Ｃ０７Ｄ	519/00	３０１
Ａ６１Ｋ　31/4985(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4985	
Ａ６１Ｋ　31/46 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/46	
Ａ６１Ｐ　35/00 (2006.01)	Ｃ０７Ｄ	519/00	３１１
Ａ６１Ｐ　35/02 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00	
	Ａ６１Ｐ	35/02	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　武田 健志

(72)発明者　チョウ，ディン
中華人民共和国 シャンハイ ２００２３０，シュフイ・ディストリクト，ワンユェ・ロード ９０９，ビルディング・２７，１０１＃

(72)発明者　ワン，ヂェン
中華人民共和国 シャンハイ ２００１３５，プドン・ニュー・ディストリクト，ビーユン・ロード １９９，ビルディング・４０，７０３＃

(72)発明者　チェン，チーチャン
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３，プドン・ニュー・ディストリクト，シー１－３０２，ロンドン・アベニュー １

(72)発明者　チェン，シュアイ
中華人民共和国 シャンハイ ２００１３５，プドン・ニュー・ディストリクト，ディンシアン・ロード ９９９，ビルディング・１７，８０２

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB01 CB11 CB14 CB15 CB22 CB30 MA01
MA04 MA35 MA52 MA55 MA60 MA63 MA65 MA66 NA14 ZB26 ZB27