(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519743
(P2025-519743A)
(43)公表日　令和7年6月26日(2025.6.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 519/00	*(2006.01)*	C07D	519/00	311	4C086
A61K 31/519	*(2006.01)*	A61K	31/519		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全193頁）　最終頁に続く

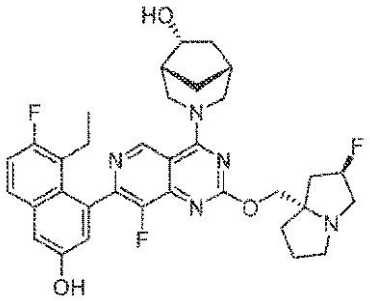
(21)出願番号　特願2024-573836(P2024-573836)
(86)(22)出願日　令和5年6月13日(2023.6.13)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月16日(2025.1.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/025193
(87)国際公開番号　WO2023/244600
(87)国際公開日　令和5年12月21日(2023.12.21)
(31)優先権主張番号　63/352,524
(32)優先日　令和4年6月15日(2022.6.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/459,547
(32)優先日　令和5年4月14日(2023.4.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　518229401
ミラティ セラピューティクス， インコーポレイテッド
ＭＩＲＡＴＩ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０８５４３、プリンストン、ルート・２０６・アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100156155
弁理士　水原 正弘
最終頁に続く

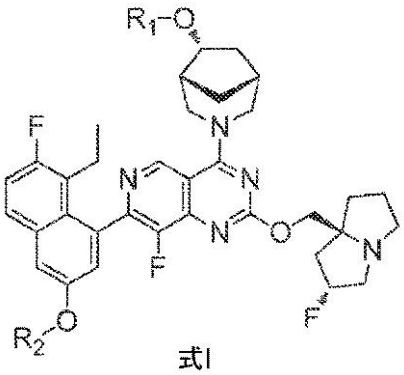
(54)【発明の名称】　汎ＫＲａｓ阻害剤のプロドラッグ

(57)【要約】
本発明は、ＫＲａｓの複数の突然変異型を阻害する特定の化合物のプロドラッグ、即ち、汎ＫＲａｓ阻害剤に関する。特に、本発明は、これらの汎ＫＲａｓ化合物のプロドラッグ、プロドラッグを含む医薬組成物、及びその使用方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の構造：
【化１】

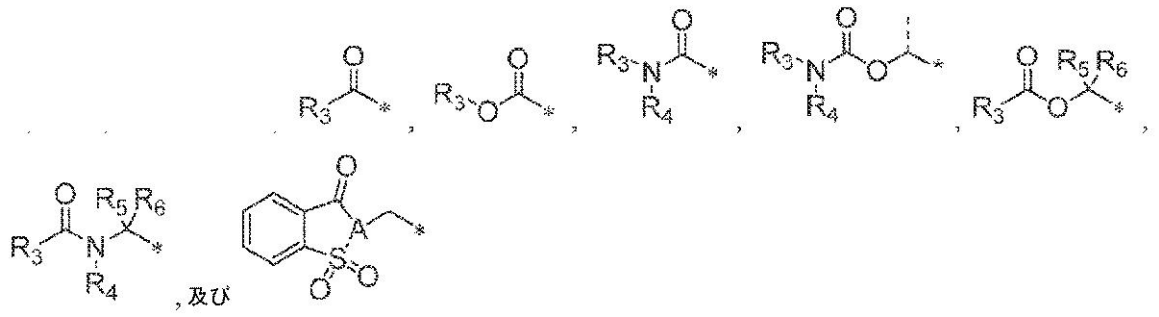


の化合物のプロドラッグ、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
前記化合物が以下の構造：
【化２】



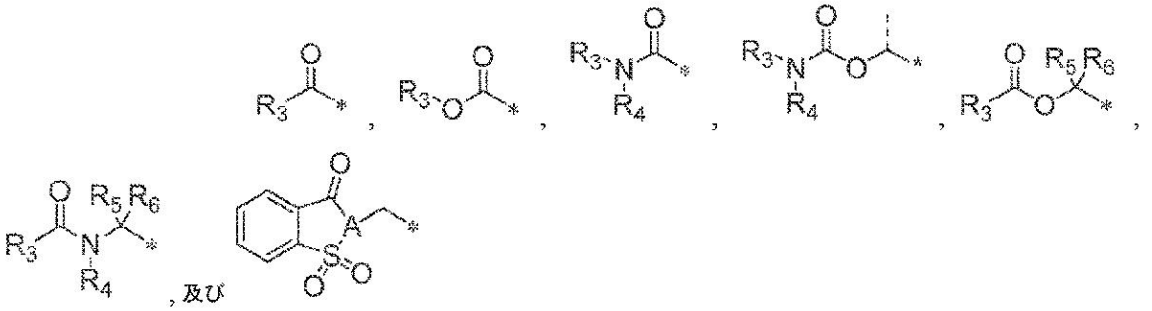
式I

又はその薬学的に許容される塩を有する、請求項１に記載のプロドラッグ化合物又は塩（式中、
R_1及びR_2は；
H、R_3－＊、R_3－O－CH_2－＊、
【化３】

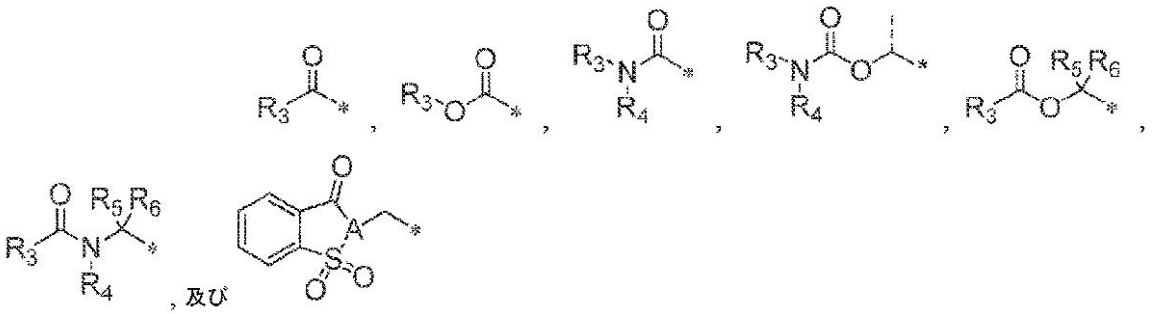


からなる群から独立して選択され、但し、R_1及びR_2の一方のみがHであり得るものとし；
Aは、CH又はNであり；
R_3は、C_1～C_{20}アルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－シクロアルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－ヘテロシクリル又は（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－アリールであり、R_3は、C_1～C_4アルキル又は－O－C_1～C_4アルキルで場合により置換され；R_4はH又はR_3であり；

Ｒ５及びＲ６は、Ｈ及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から独立して選択される）。
【請求項３】
Ｒ１がＨであり、Ｒ２が：
Ｒ３－＊、Ｒ３－Ｏ－ＣＨ２－＊、
【化４】

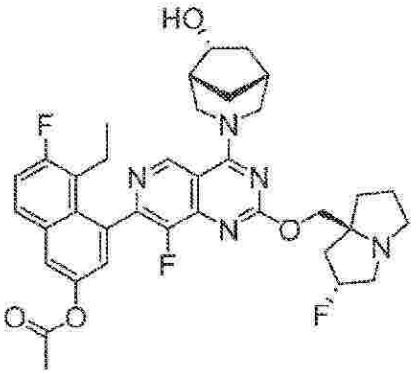
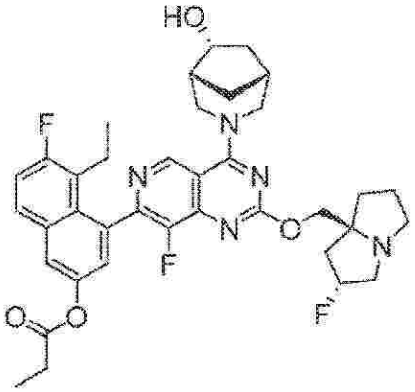
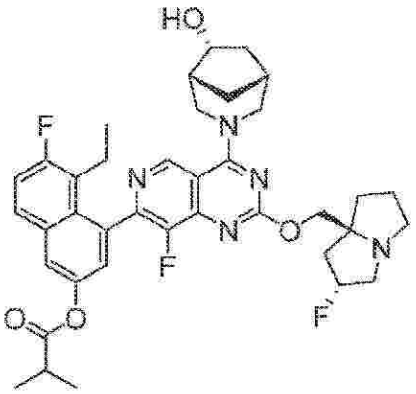
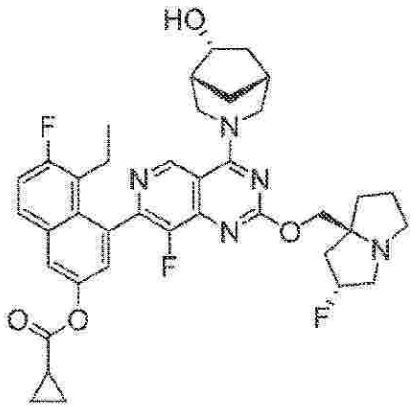
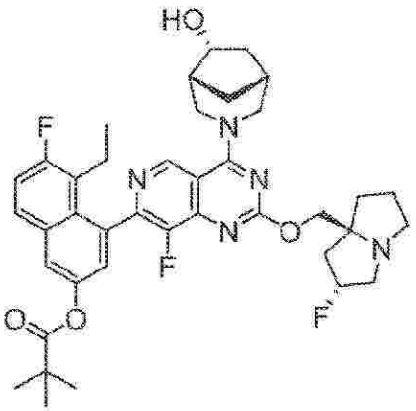
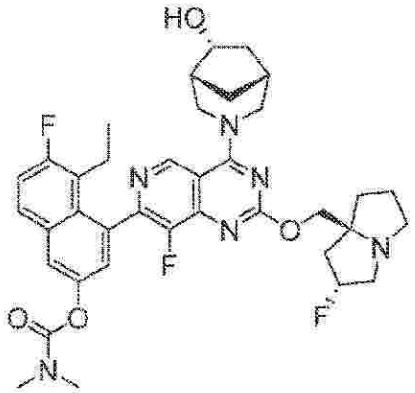


からなる群から選択される、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ２がＨであり、Ｒ１が：
Ｒ３－＊、Ｒ３－Ｏ－ＣＨ２－＊、
【化５】

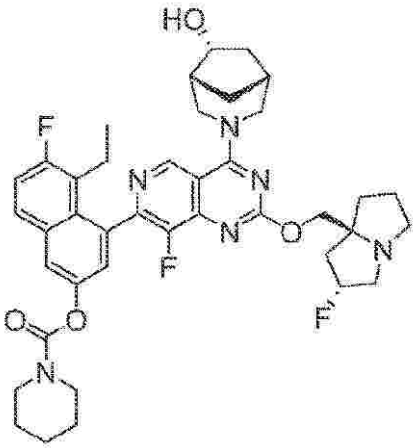
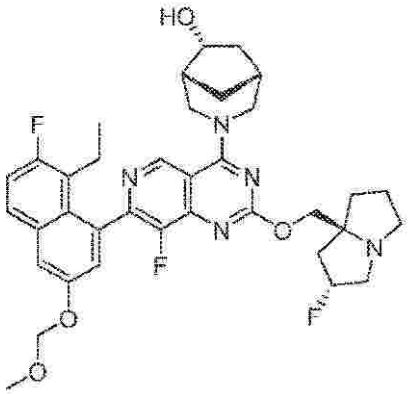
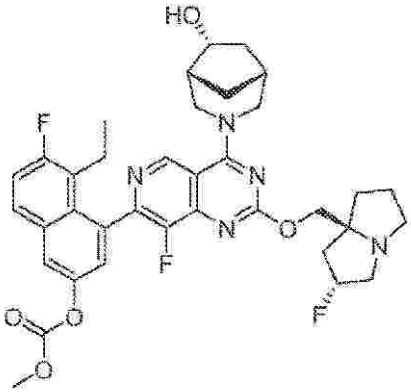
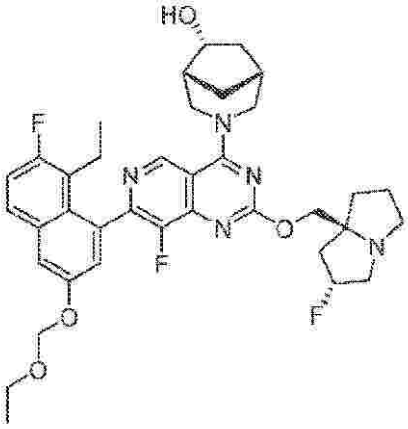
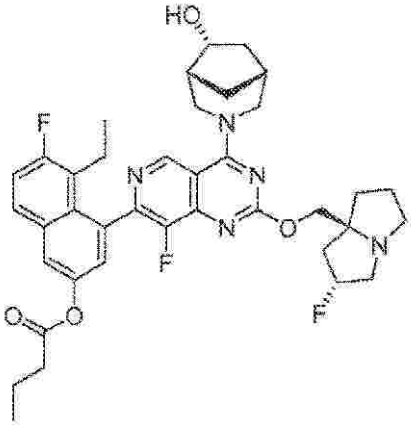
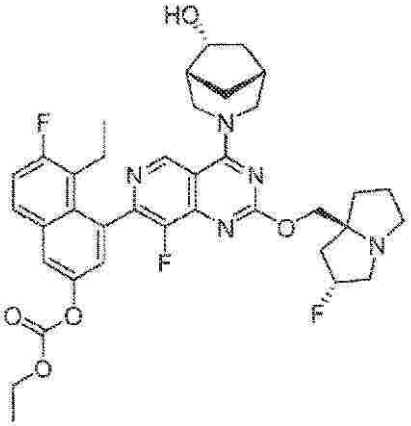


からなる群から選択される、請求項２に記載の化合物。
【請求項５】
前記化合物が：

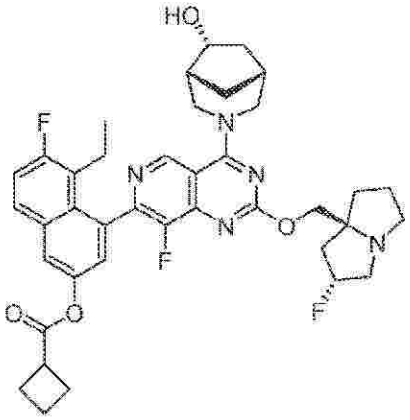
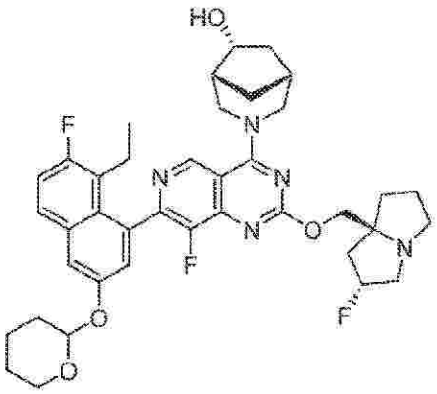
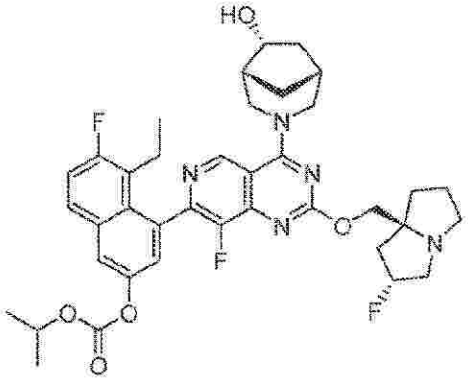
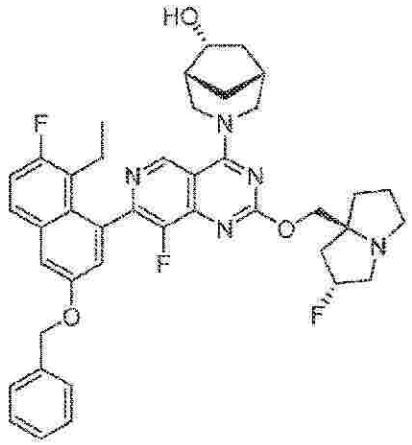
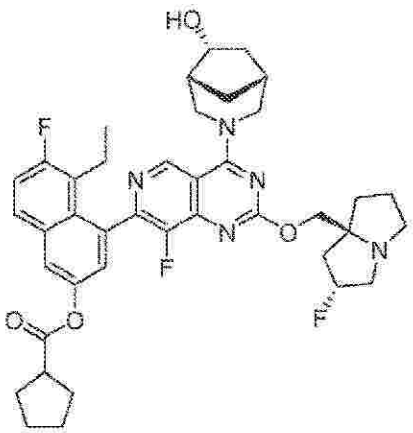
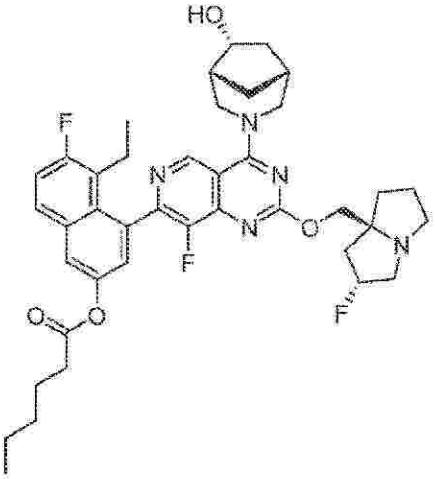
【化６】


,

,

,

,

,

,

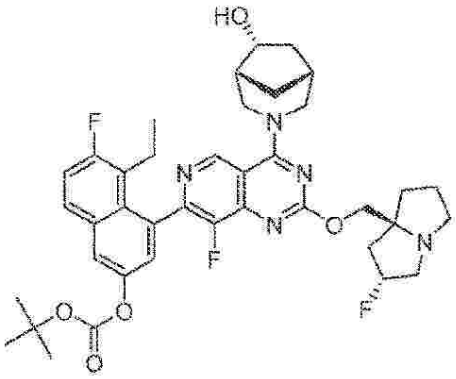
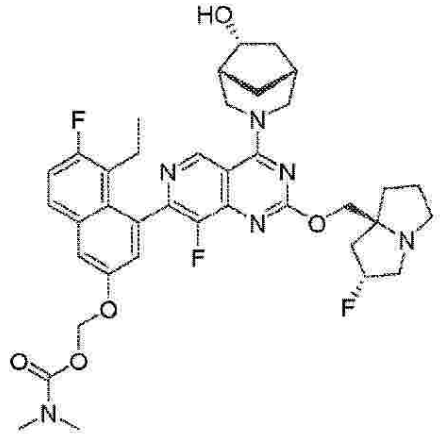
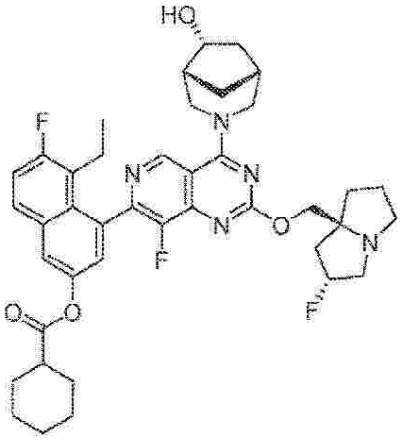
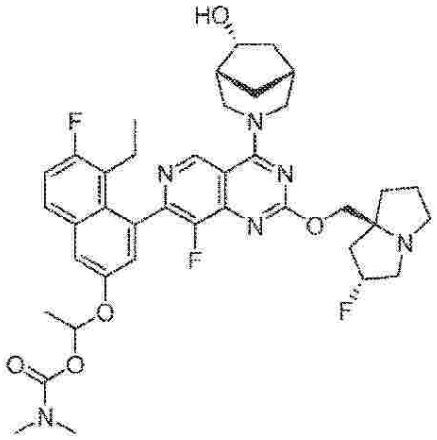
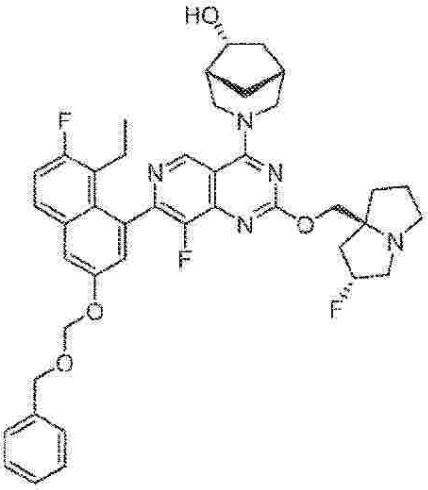
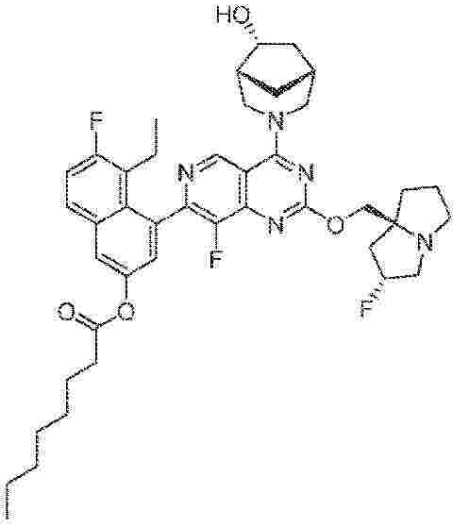
【化７】


,

,

,

,

,

,

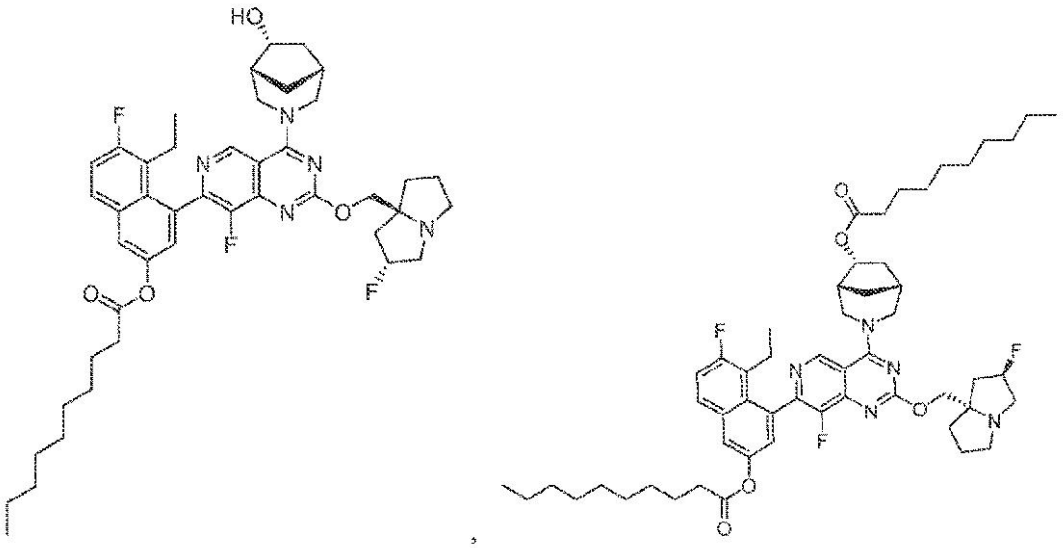
【化８】


,

,

,

,

,

,

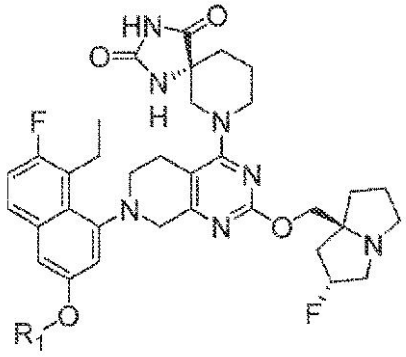
【化９】


,

,

,

,

,

,

【化１０】

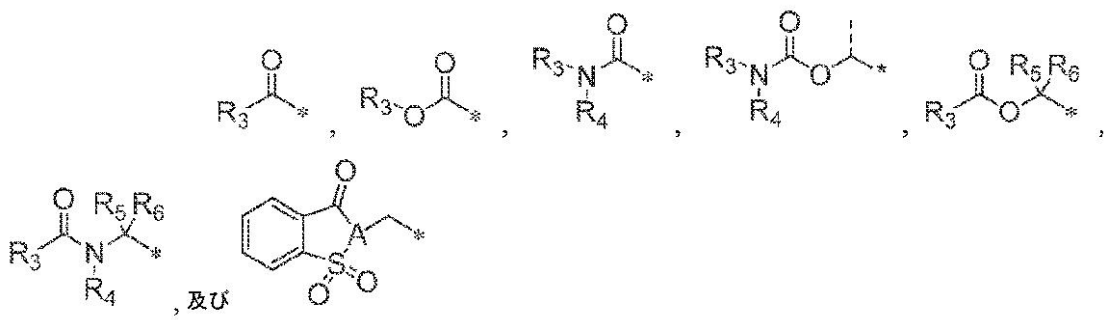


及びその薬学的に許容される塩：
からなる群から選択される、請求項２に記載のプロドラッグ化合物又は塩。
【請求項６】
前記化合物が以下の構造：
【化１１】



式II

又はその薬学的に許容される塩を有する、請求項１に記載のプロドラッグ化合物又は塩（
式中、
R_1は、
R_3-*、R_3-O-CH_2-*、
【化１２】



及び

からなる群から選択され；
Ａは、ＣＨ又はＮであり；

Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ２０アルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－シクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－ヘテロシクリル又は（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－アリールであり、Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ４アルキル又は－Ｏ－Ｃ１～Ｃ４アルキルで場合により置換され；
Ｒ４は、Ｈ又はＲ３であり；
Ｒ５及びＲ６は、Ｈ及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から独立して選択される）。

【請求項７】

Ａがｃｈである、請求項６に記載の化合物又は塩。

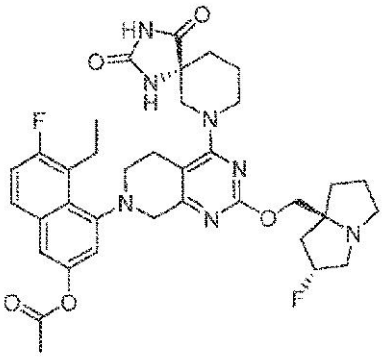
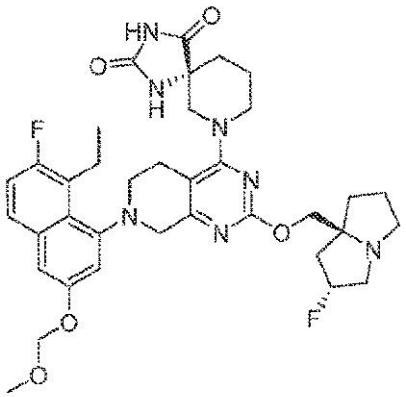
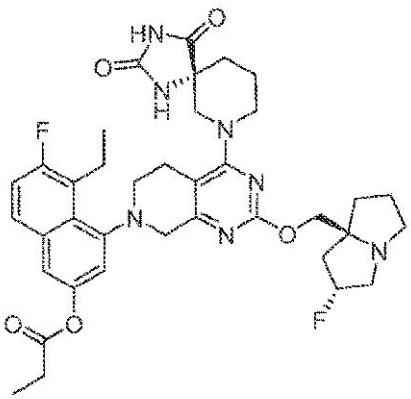
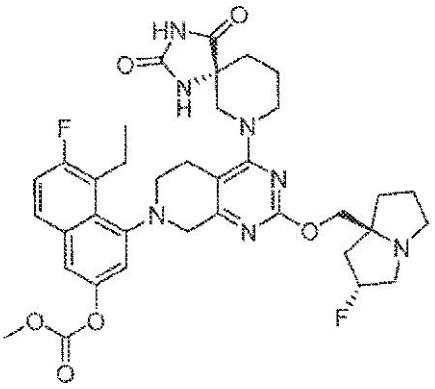
【請求項８】

Ｒ４がＲ３である、請求項６に記載の化合物又は塩。

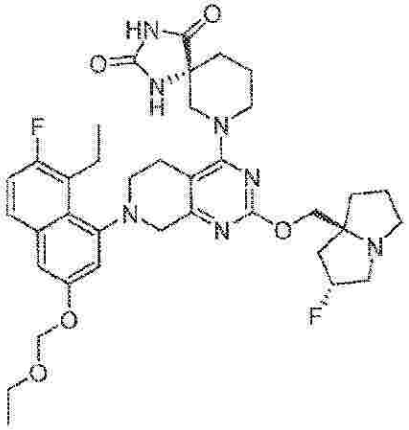
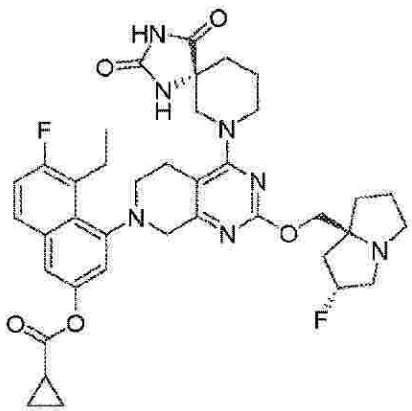
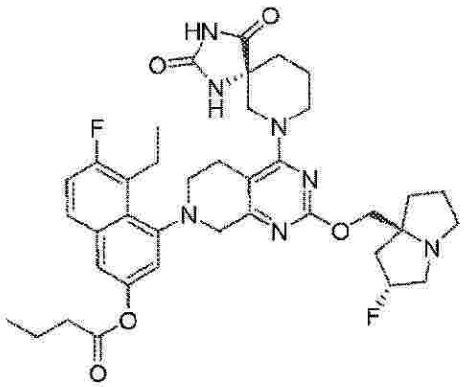
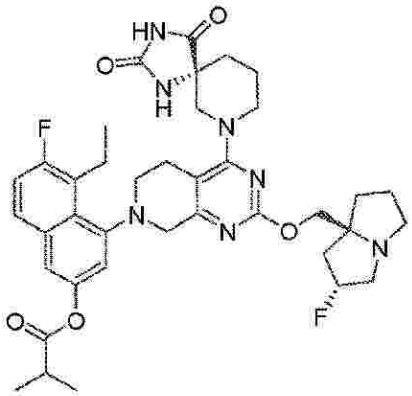
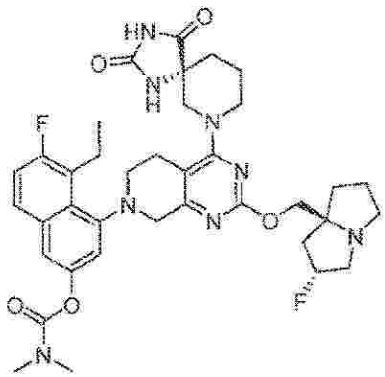
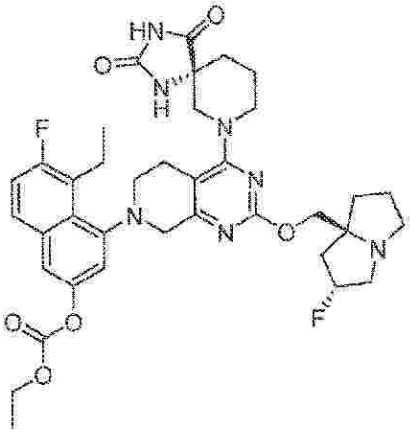
【請求項９】

前記化合物が：

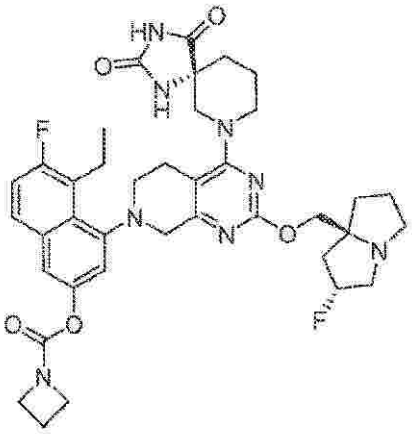
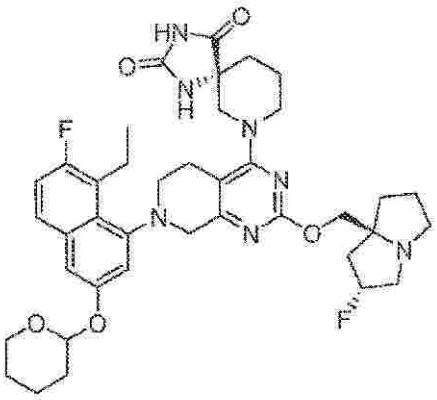
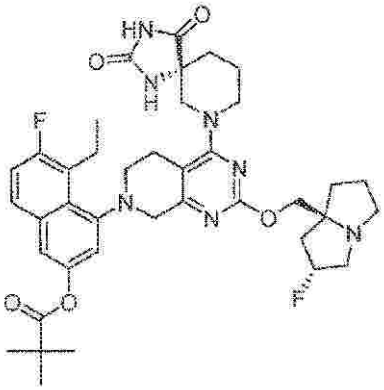
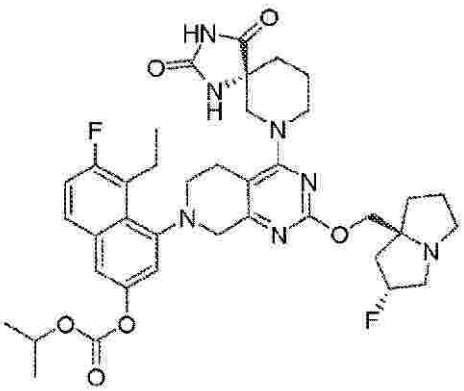
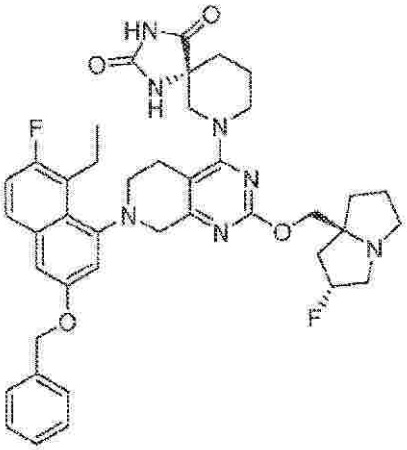
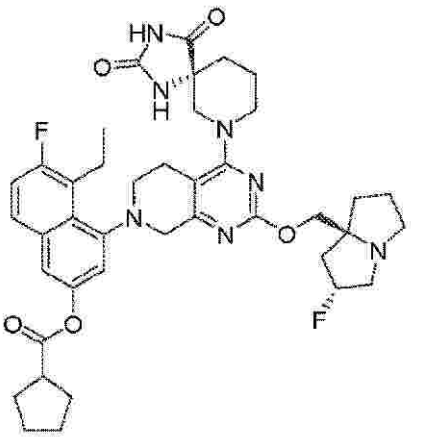
【化１３】


,

,

,

,

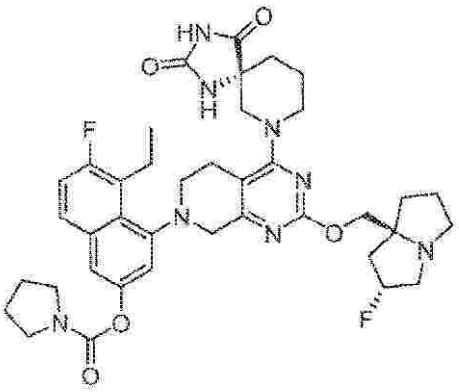
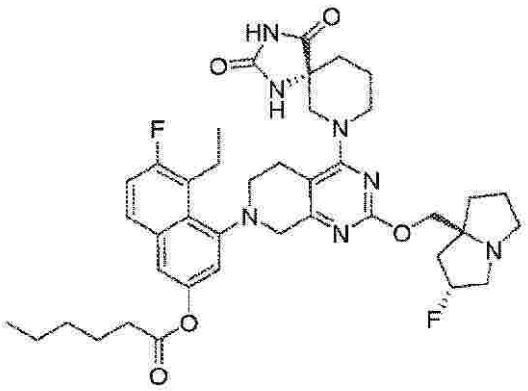
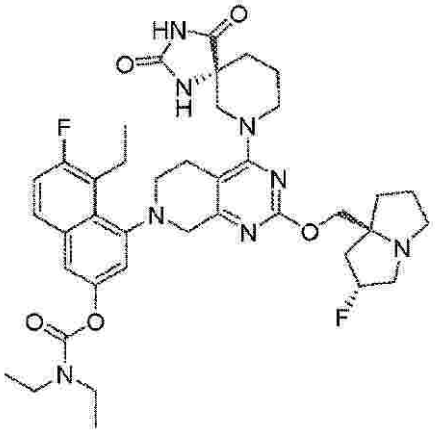
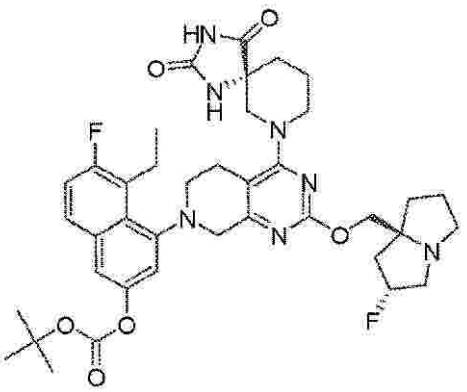
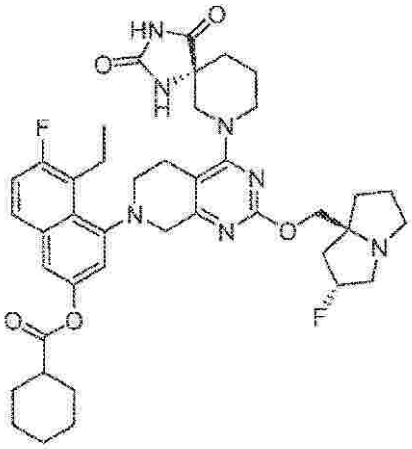
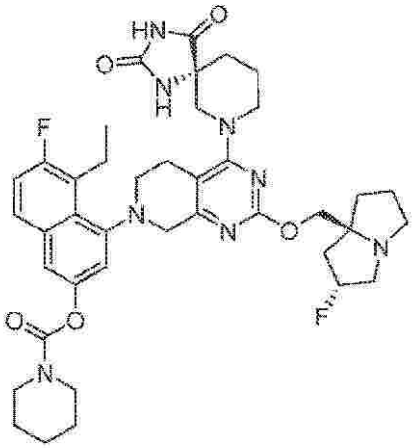
【化１４】


,

,

,

,

,

,

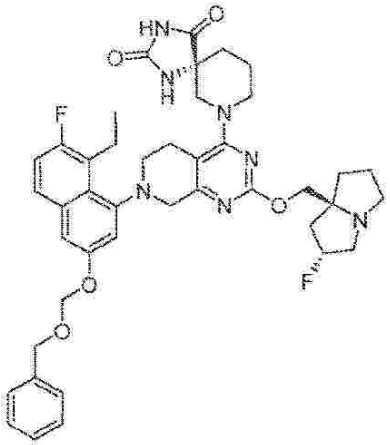
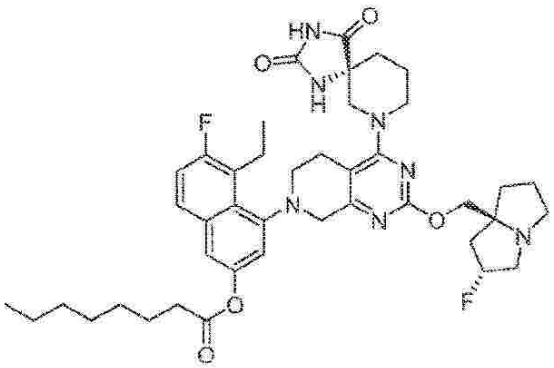
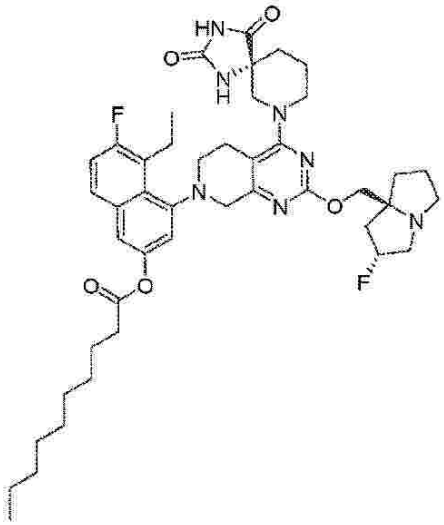
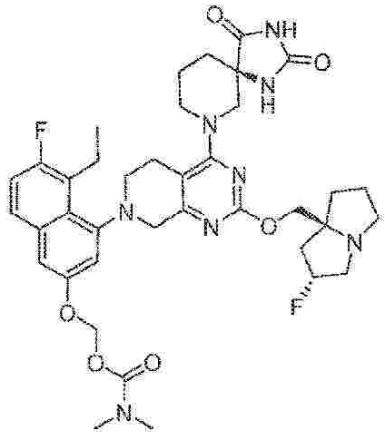
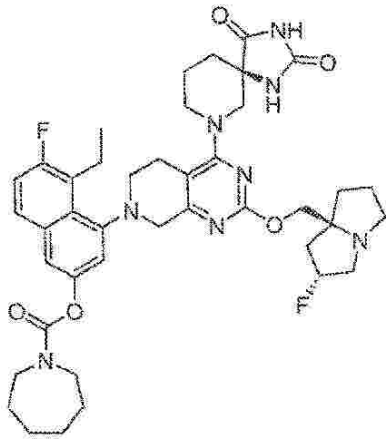
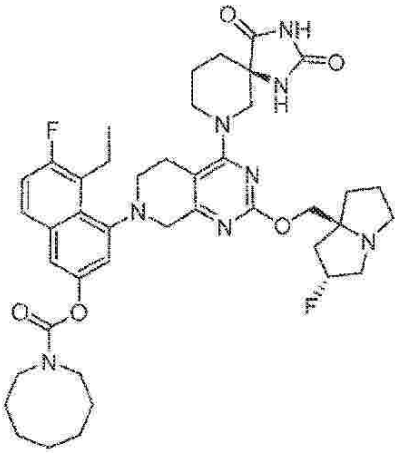
【化１５】


,

,

,

,

,

,

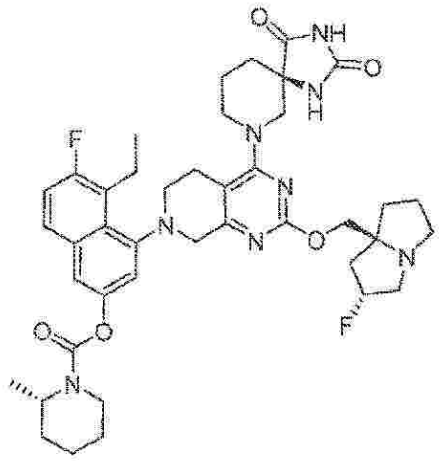
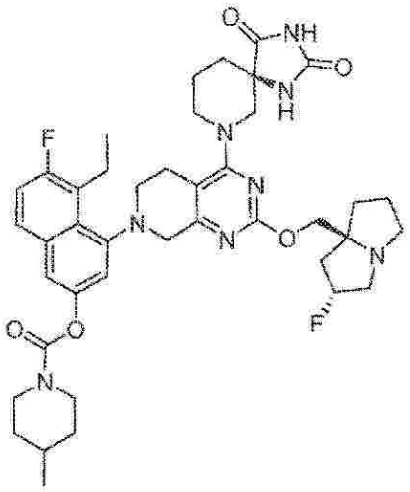
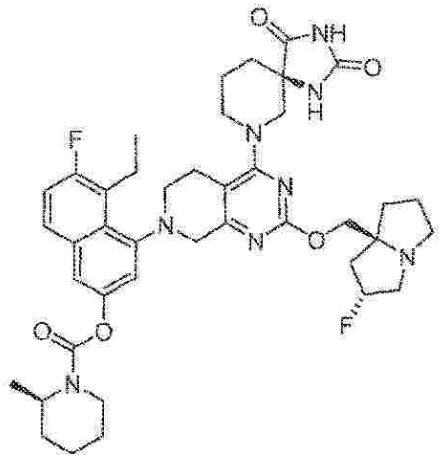
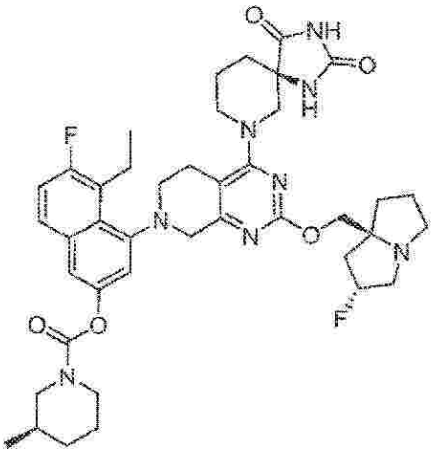
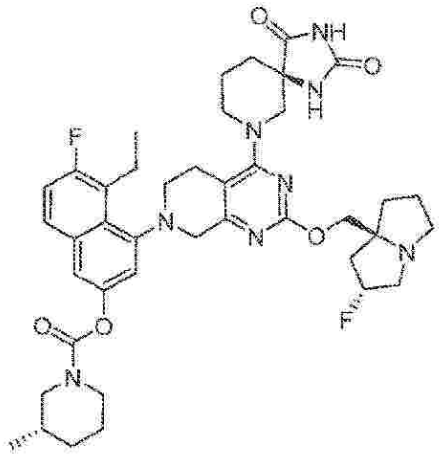
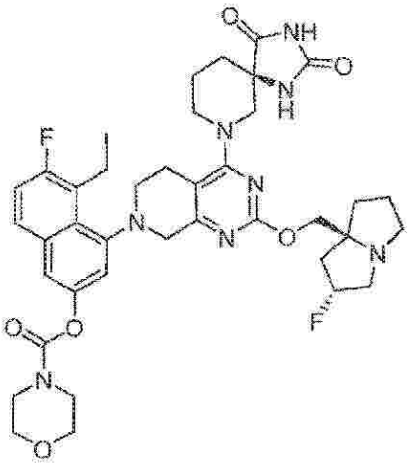
【化１６】


,

,

,

,

,

,

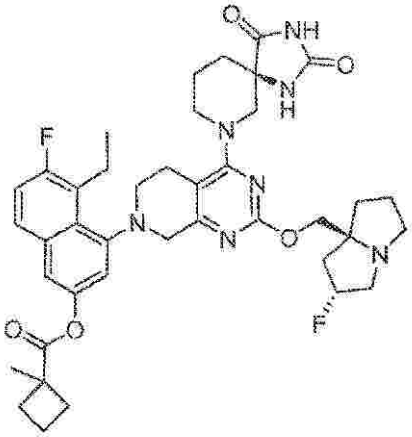
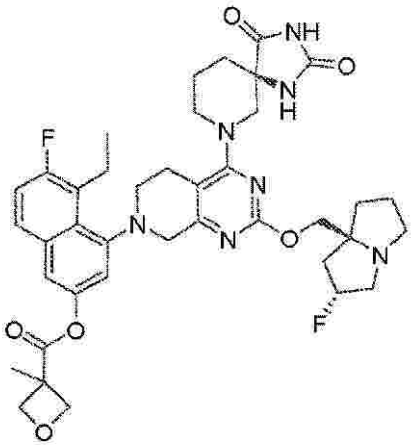
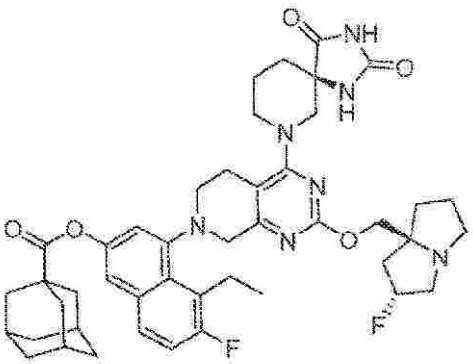
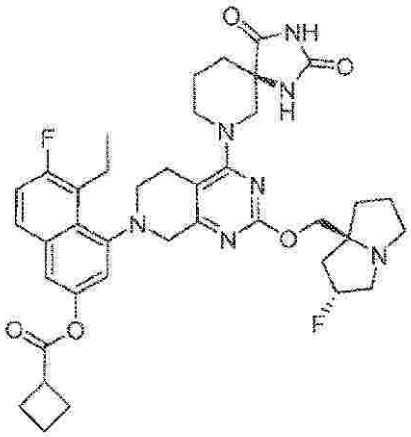
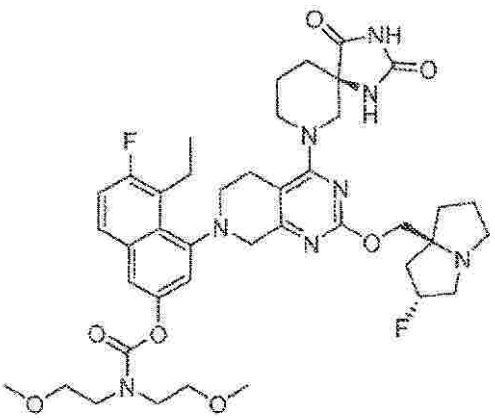
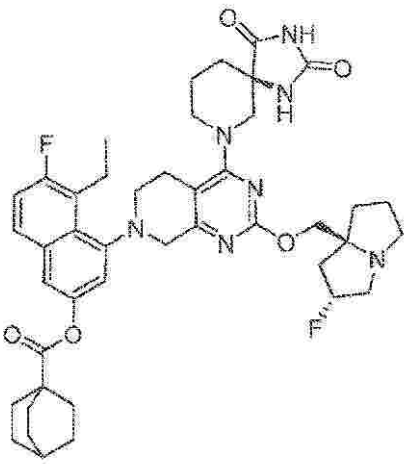
【化１７】


,

,

,

,

,

,

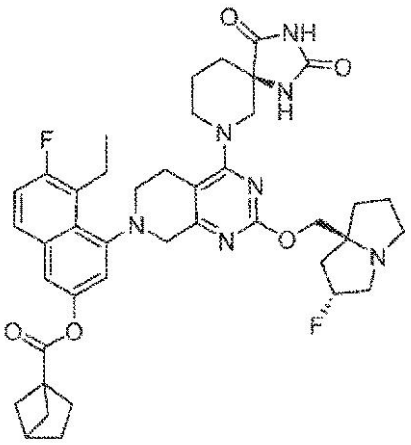
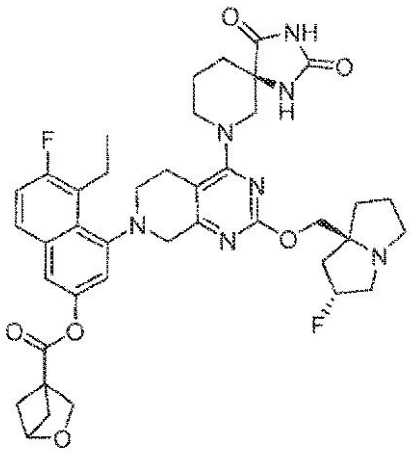
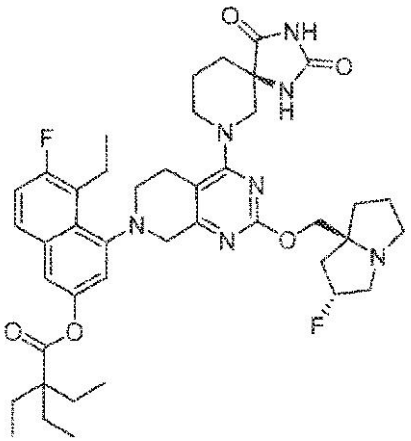
【化１８】


,

,

,

,

,

,

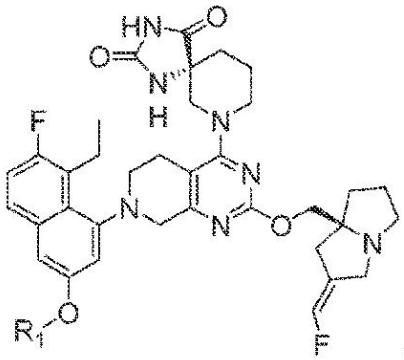
【化１９】


,

,

,

,

,

,

【化２０】

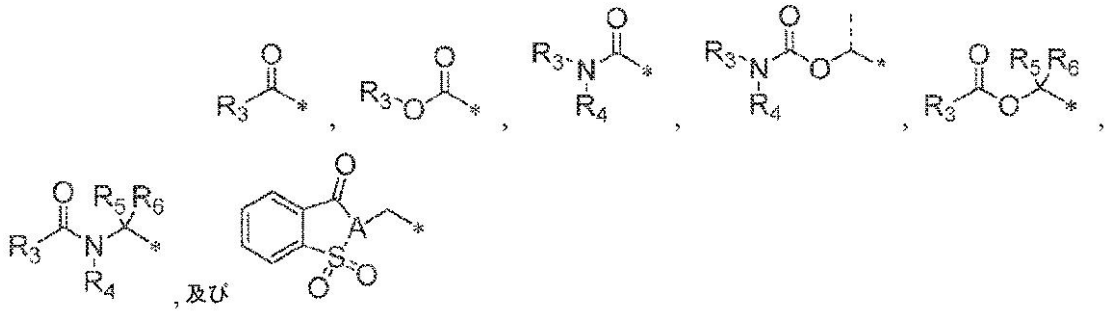

,

,


及びその薬学的に許容される塩
からなる群から選択される、請求項６に記載の化合物又は塩。
【請求項１０】
前記化合物が以下の構造：
【化２１】


式III

又はその薬学的に許容される塩を有する、請求項１に記載のプロドラッグ化合物又は塩（
式中、
R_1は、
R_3-*、R_3-O-CH_2-*、

【化２２】



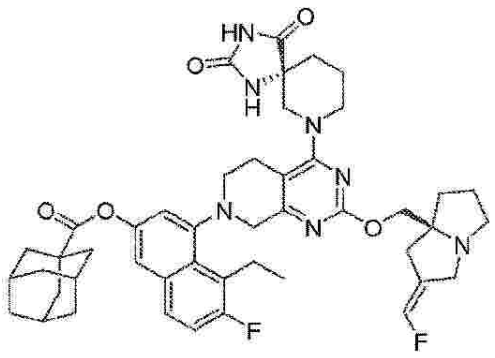
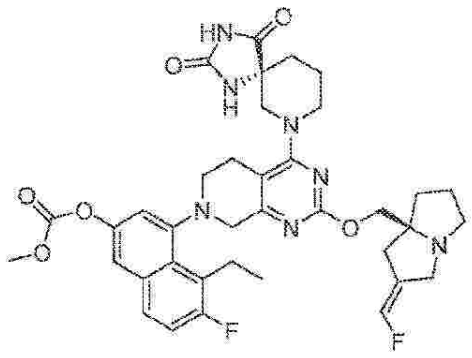
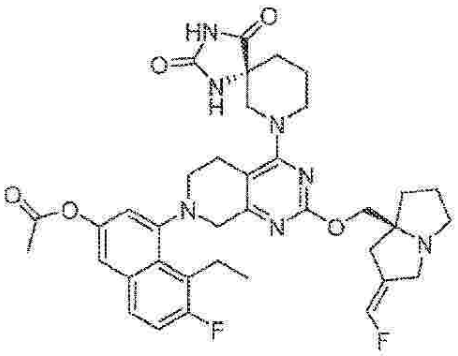
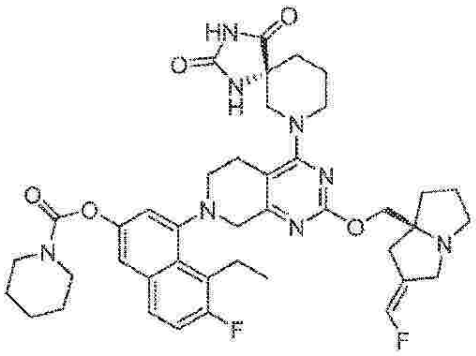
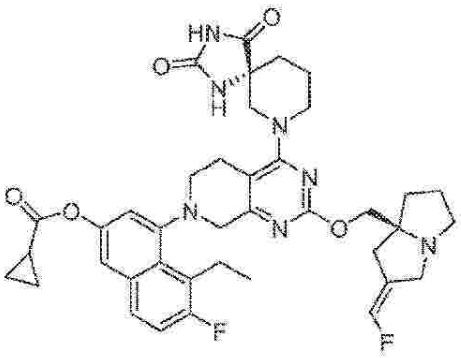
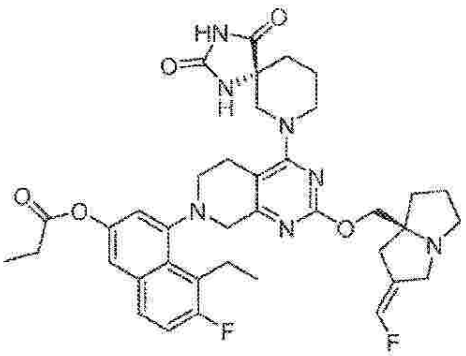
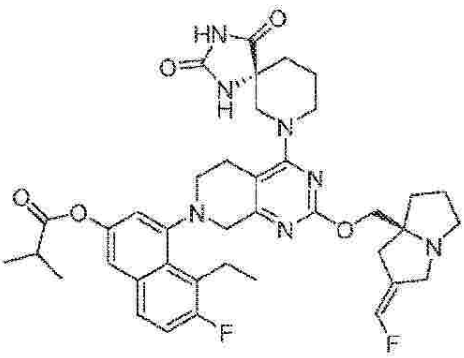
からなる群から選択され；
Ａは、ＣＨ又はＮであり；
Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ２０アルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－シクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－ヘテロシクリル又は（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－アリールであり、Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ４アルキル又は－Ｏ－Ｃ１～Ｃ４アルキルで場合により置換され；
Ｒ４は、Ｈ又はＲ３であり；
Ｒ５及びＲ６は、Ｈ及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から独立して選択される）。

【請求項１１】
Ａがｃｈである、請求項１０に記載の化合物又は塩。

【請求項１２】
Ｒ４がＲ３である、請求項１０に記載の化合物又は塩。

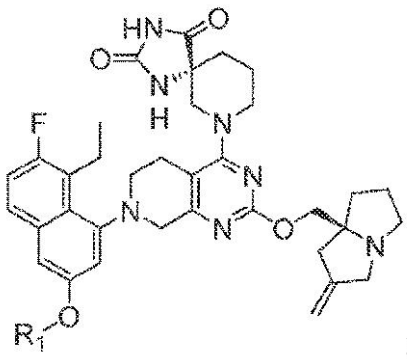
【請求項１３】
前記化合物が：

【化２３】


,

,

,

,

,

,


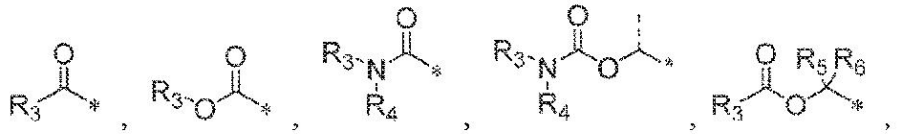
及びその薬学的に許容される塩
からなる群から選択される、請求項１０に記載の化合物又は塩。
【請求項１４】
前記化合物が以下の構造：

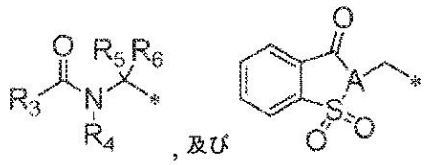
【化２４】



式IV

又はその薬学的に許容される塩を有する、請求項１に記載のプロドラッグ化合物又は塩（式中、
R_1は、
R_3－＊、R_3－Ｏ－CH_2－＊、
【化２５】

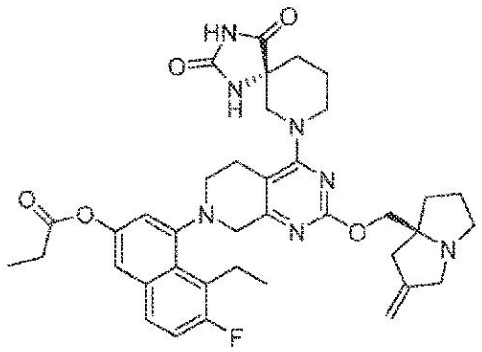
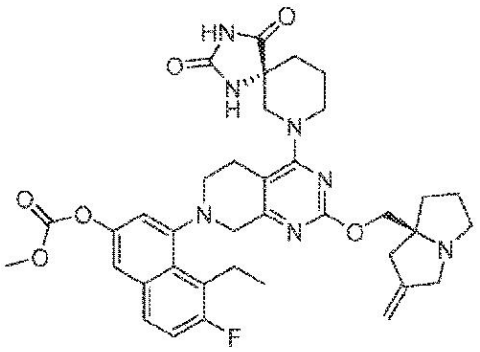
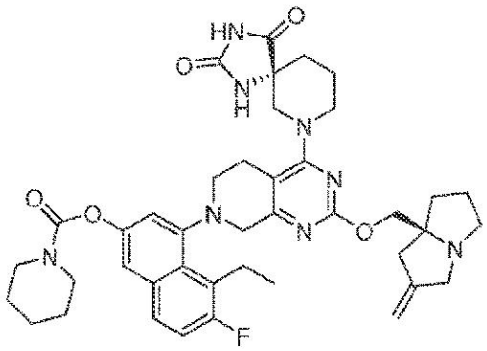
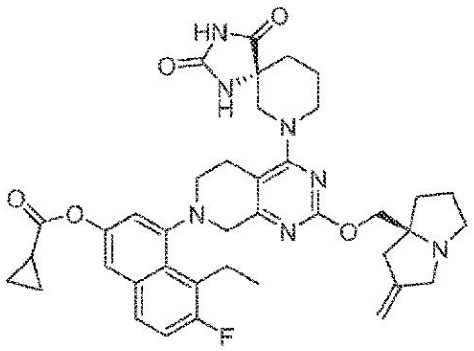




，及び

からなる群から選択され；
Ａは、ＣＨ又はＮであり；
R_3は、C_1～C_{20}アルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－シクロアルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－ヘテロシクリル又は（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－アリールであり、R_3は、C_1～C_4アルキル又は－Ｏ－C_1～C_4アルキルで場合により置換され；
R_4は、Ｈ又はR_3であり；
R_5及びR_6は、Ｈ及びC_1～C_6アルキルからなる群から独立して選択される）。
【請求項１５】
Ａがｃｈである、請求項１４に記載の化合物又は塩。
【請求項１６】
R_4がR_3である、請求項１４に記載の化合物又は塩。
【請求項１７】
前記化合物が：

【化２６】


,

,

,


及びその薬学的に許容される塩
からなる群から選択される、請求項１４に記載の化合物又は塩。
【請求項１８】
治療有効量の請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項１９】
細胞における野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ活性を阻害するための方法であって、ＫＲａｓ活性の阻害が所望される前記細胞を、有効量の請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項１８に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。
【請求項２０】
癌を有する患者に、治療有効量の請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項１８に記載の医薬組成物を投与することを含む、癌を治療するための方法。
【請求項２１】
前記化合物の前記治療有効量が、１日当たり約０．０１～１００ｍｇ／ｋｇである、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記化合物の前記治療有効量が、１日当たり約０．１～５０ｍｇ／ｋｇである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記癌が、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、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、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（乳管腺癌、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、腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖器：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（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、胚性癌、奇形癌腫、絨毛癌、肉腫、間質性細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞癌）、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆管：胆嚢癌、膨大部癌、胆管細胞癌；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（網膜細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、グリア細胞腫、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、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、グリア細胞腫、肉腫）；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・包膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、腟（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌）；血液学：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；並びに副腎：神経芽腫からなる群から選択される、請求項２０に記載の方法。

【請求項２４】

前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ関連癌である、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌である、請求項２３に記載の方法。

【請求項２６】

前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連癌である、請求項２３に記載の方法。

【請求項２７】

前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ関連癌である、請求項２３に記載の方法。

【請求項２８】

前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ関連癌である、請求項２３に記載の方法。

【請求項２９】

前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ関連癌である、請求項２３に記載の方法。

【請求項３０】

前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ関連癌である、請求項２３に記載の方法。

【請求項３１】

前記癌がＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連癌である、請求項２３に記載の方法。

【請求項３２】

前記癌がＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ関連癌である、請求項２３に記載の方法。

【請求項３３】

前記癌が、野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの少なくとも１つに関連する、請求項２３に記載の方法。

【請求項３４】

前記癌が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸直腸癌、直腸癌又は膵臓癌である、請求項２０～３３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３５】

それを必要とする患者における癌の治療方法であって、（ａ）前記癌が、野生型ＫＲａ

ｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異に関連していることを決定すること；（ｂ）治療有効量の請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項１８に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項３６】

前記投与が、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、筋内注射、硝子体内注射、静脈内注射、動脈内注射、経口、頬側、舌下、経皮、局所、気管内、直腸内、皮下、及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１９～３５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

前記投与経路が経口である、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

前記投与が静脈内注射である、請求項３６に記載の方法。

【請求項３９】

前記投与経路が筋内注射である、請求項３６に記載の方法。

【請求項４０】

前記投与経路が送達デバイスを利用する、請求項３６に記載の方法。

【請求項４１】

投与が病院の環境で行われる、請求項３６に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ＫＲａｓの複数の突然変異型を阻害する特定の化合物のプロドラッグ、即ち、汎ＫＲａｓ(ｐａｎ－ＫＲａｓ)阻害剤に関する。特に、本発明は、汎ＫＲａｓ化合物のプロドラッグ、これらのプロドラッグを含む医薬組成物、及びその使用方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

Ｋｉｒｓｔｅｎラット肉腫２ウイルス癌遺伝子ホモログ（「ＫＲａｓ」）は、低分子ＧＴＰアーゼであり、癌遺伝子のＲａｓファミリーのメンバーである。ＫＲａｓは、不活性（ＧＤＰ結合）状態と活性（ＧＴＰ結合）状態との間の分子スイッチサイクリングとして機能し、複数のチロシンキナーゼから受け取った上流細胞シグナルを下流エフェクターに伝達して、細胞増殖を含む非常に様々なプロセスを調節する（例えば、非特許文献１を参照されたい）。

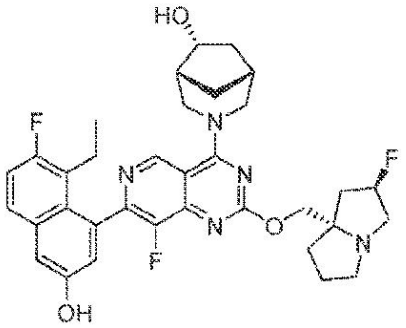
【０００３】

悪性腫瘍における活性化ＫＲａｓの役割は、３０年以上前に観察された（例えば、非特許文献２を参照されたい）。ＫＲａｓの異常な発現は、ＧＴＰ結合を安定化し、ＫＲａｓの構成的活性化をもたらす全ての癌及び発癌性ＫＲａｓ突然変異の最大２０％を占める。ＫＲａｓ一次アミノ酸配列のコドン１２、１３、６１及び他の位置でのＫＲａｓ突然変異は、全膵臓腺癌患者の８８％、全結腸／直腸腺癌患者の５０％、及び３２％の肺腺癌患者に存在する（例えば、非特許文献３を参照されたい）。最近の刊行物はまた、野生型ＫＲａｓ阻害がＫＲａｓ^{WT}依存性癌を治療するための実行可能な治療戦略であり得ることを示唆した（例えば、非特許文献４を参照されたい）。

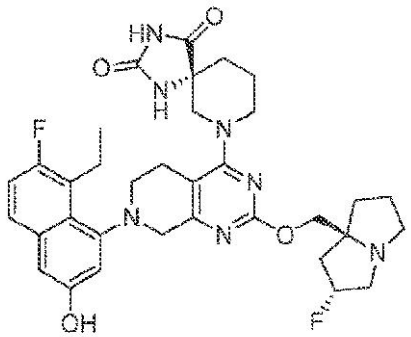
【０００４】

悪性腫瘍におけるＫＲａｓの周知の役割及び様々な腫瘍型におけるＫＲａｓにおけるこれらの頻繁な突然変異の発見により、ＫＲａｓは、癌療法に対する製薬業界の非常に魅力的な標的となった。癌を治療するためのＫＲａｓの阻害剤を開発するための３０年にわたる大規模な発見努力にもかかわらず、ＫＲａｓ阻害剤は、規制当局の承認を得るのに十分な安全性及び／又は有効性を依然として実証していない（例えば、非特許文献５を参照されたい）。

【０００５】
ＫＲａｓ活性を阻害する化合物は、依然として非常に望ましく、研究中であり、それにはグアニンヌクレオチド交換因子などのエフェクターを破壊する化合物（例えば、非特許文献６を参照されたい）、並びにＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃのアロステリックポケットの共有結合標的化における最近の進歩が含まれる（例えば、非特許文献７及び非特許文献８を参照されたい）。明らかに、ＫＲａｓの阻害剤、特に活性化ＫＲａｓ突然変異体の阻害剤を開発するための継続的な関心と努力が残っている。
【０００６】
以下の式を有する化合物：
【化１】

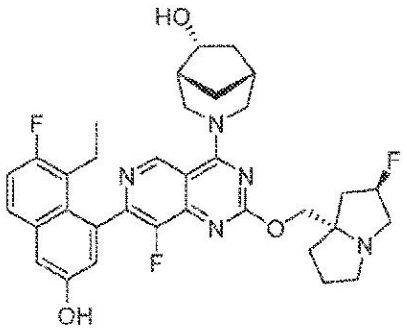


３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール
が、実施例１４０の種として特許文献１に記載されている。
【０００７】
同様に、式：
【化２】



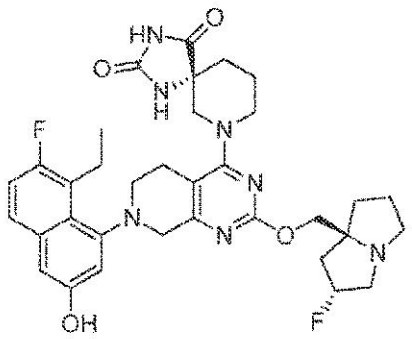
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン
が、実施例１９６の種として特許文献２に記載されている。
【０００８】
当技術分野では、インビボでこれらの化合物に変換し、したがってＫＲａｓ媒介癌を治療するのに有効であろうこれら及び類似の化合物のプロドラッグを開発する必要がある。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００９】
【特許文献１】ＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０１００６５号明細書（国際公

開第２０２２／１３２２００号パンフレット）
【特許文献２】ＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０６３７２２号明細書（国際公開第２０２２／１３３０３８号パンフレット）
【非特許文献】
【００１０】
【非特許文献１】Ａｌａｍｇｅｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１３）Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎ　Ｐｈａｒｍｃｏｌ．１３：３９４－４０１
【非特許文献２】Ｓａｎｔｏｓ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８４）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２３：６６１－６６４
【非特許文献３】Ｐｒｉｏｒ　ｅｔ　ａｌｌ．，（２０２０）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　８０：２９６９－７４
【非特許文献４】Ｂｅｒｙ　ｅｔ　ａｌ．，（２０２０）Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｕｎ．１１：３２３３
【非特許文献５】ＭｃＣｏｒｍｉｃｋ（２０１５）Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２１（８）：１７９７－１８０１
【非特許文献６】Ｓｕｎ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１２）Ａｇｎｅｗ　Ｃｈｅｍ　Ｉｎｔ　Ｅｄ　Ｅｎｇｌ．５１（２５）：６１４０－６１４３　ｄｏｉ：１０．１００２／ａｎｉｅ２０１２０１３５８
【非特許文献７】Ｏｓｔｒｅｍ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１３）Ｎａｔｕｒｅ　５０３：５４８－５５１
【非特許文献８】Ｆｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．，（２０１８）ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．９：１２３０－１２３４
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００１１】
一態様において、本発明は、以下の構造の化合物のプロドラッグを提供する：
【化３】



３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール
【００１２】
この化合物は、実施例１４０の種としてＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０１００６５号明細書（国際公開第２０２２／１３２２００号パンフレット）に記載されている。
【００１３】
別の態様では、本発明は、以下の構造の化合物のプロドラッグを提供する：

【化４】



（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン

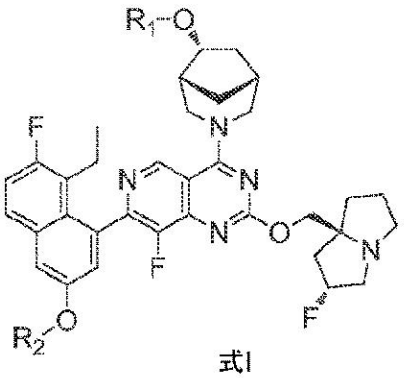
【００１４】

この化合物は、実施例１９６の種としてＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０６３７２２号明細書（国際公開第２０２２／１３３０３８号パンフレット）に記載されている。

【００１５】

一態様では、提供されるプロドラッグは、式（Ｉ）の一般構造：

【化５】



式I

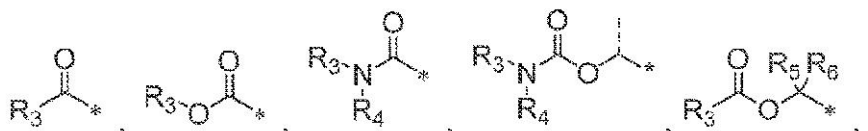
又はその薬学的に許容される塩を有し、

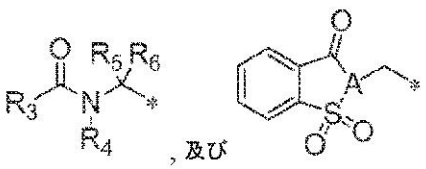
式中、

R_1及びR_2は：

Ｈ、R_3－＊、R_3－Ｏ－CH_2－＊、

【化６】





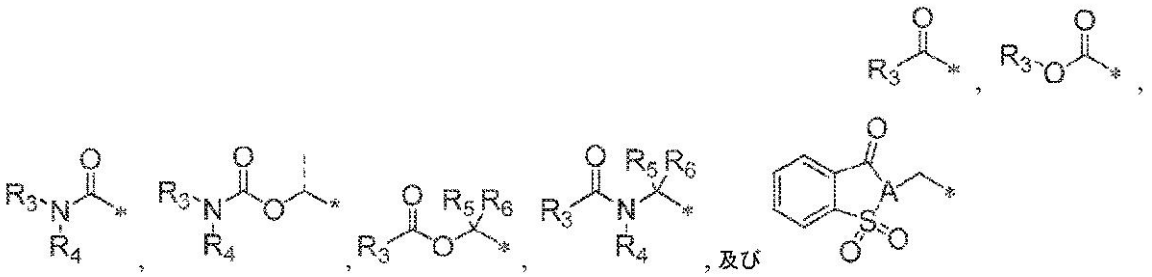
，及び

からなる群から独立して選択され、但し、R_1及びR_2の一方のみがHであり得るものとし；
Aは、CH又はNであり；
R_3は、C_1～C_{20}アルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－シクロアルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－ヘテロシクリル又は（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－アリールであり、R_3は、C_1～C_4アルキル又は－O－C_1～C_4アルキルで場合により置換され；
R_4は、H若しくはR_3であり；
又は窒素上のR_3及びR_4は、結合して複素環を形成し；
R_5及びR_6は、H及びC_1～C_6アルキルからなる群から独立して選択される。

【００１６】

一態様では、R_1はHであり、R_2はR_3－＊、R_3－O－CH_2－＊、

【化７】

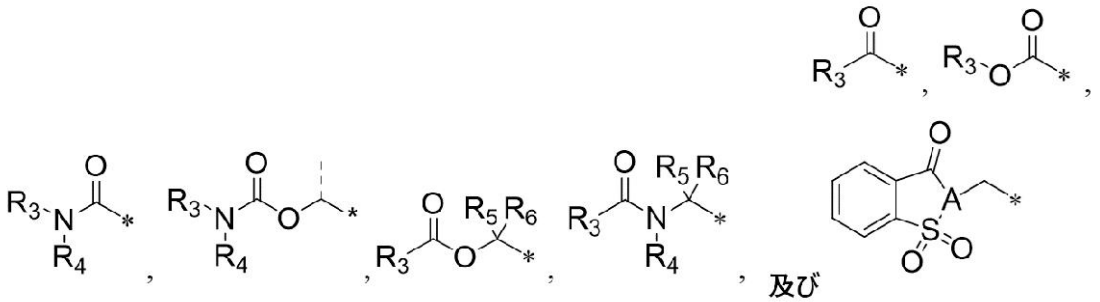


である。

【００１７】

別の態様では、R_2はHであり、R_1はR_3－＊、R_3－O－CH_2－＊、

【化８】

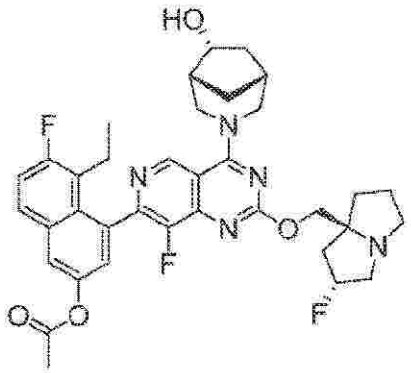
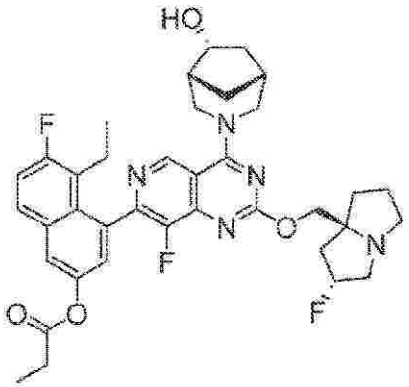
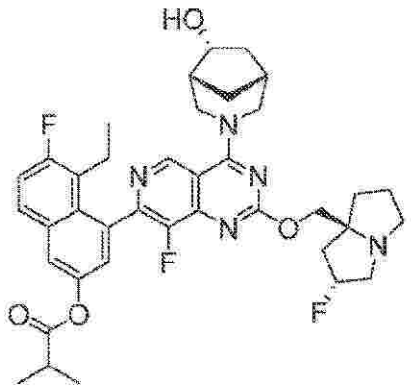
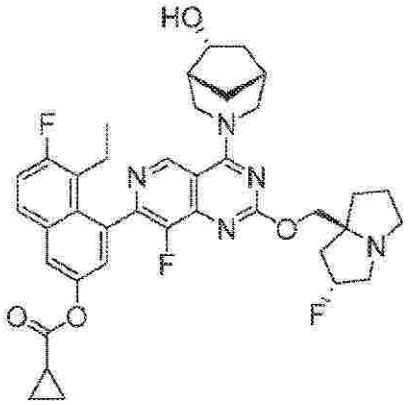
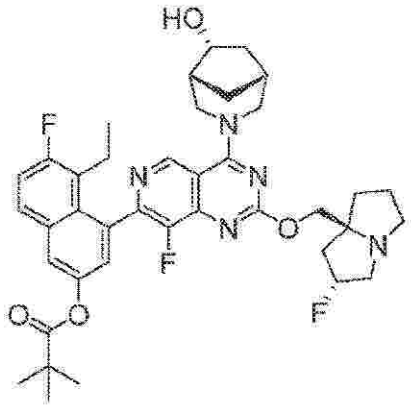
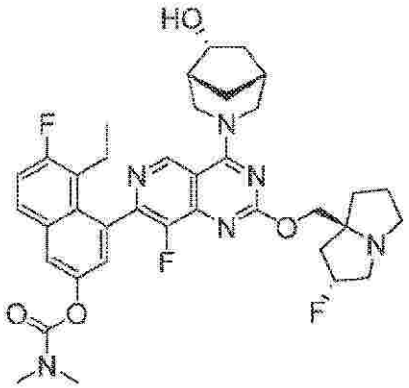


である。

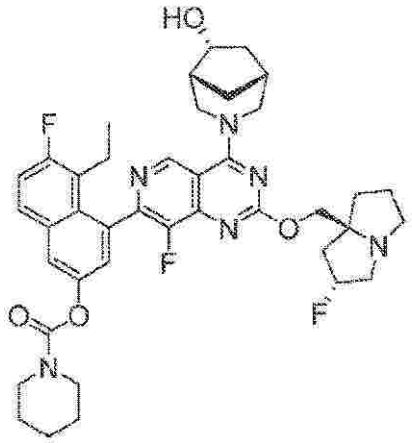
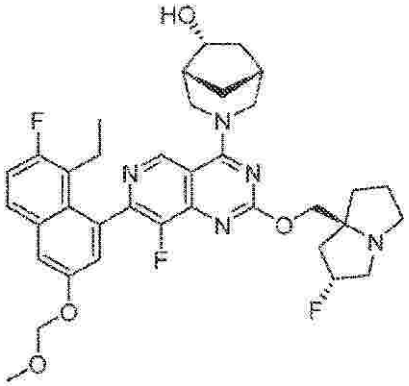
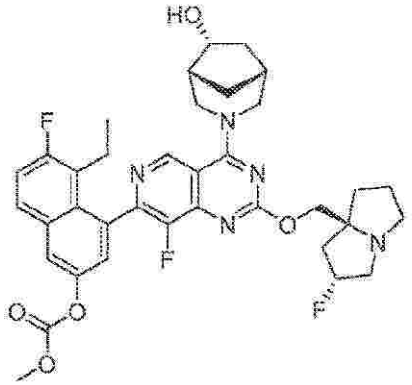
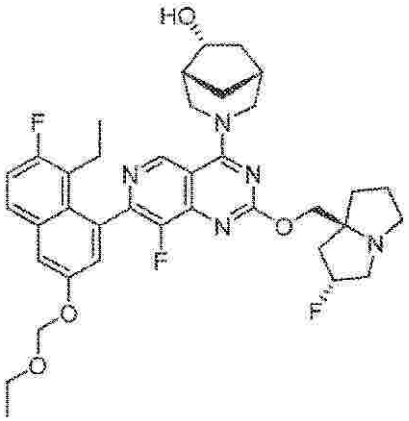
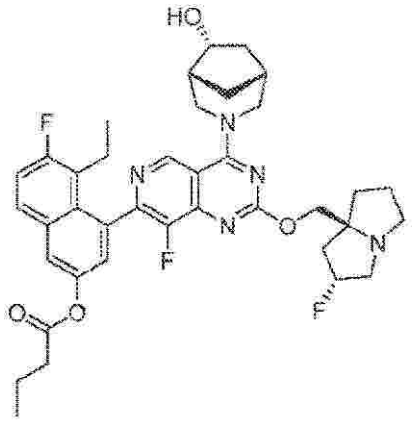
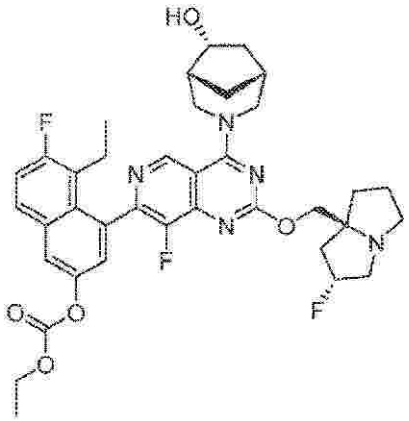
【００１８】

一態様では、提供されるプロドラッグは、以下の構造：

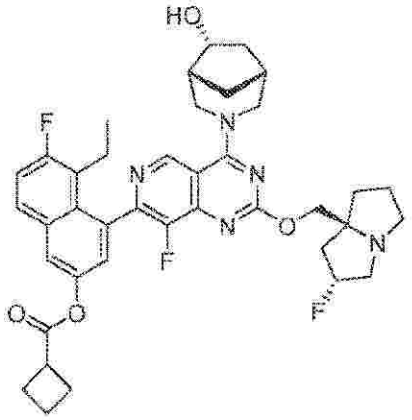
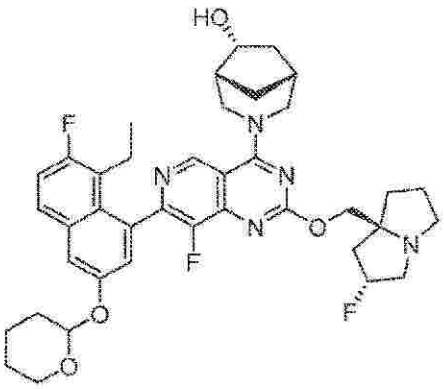
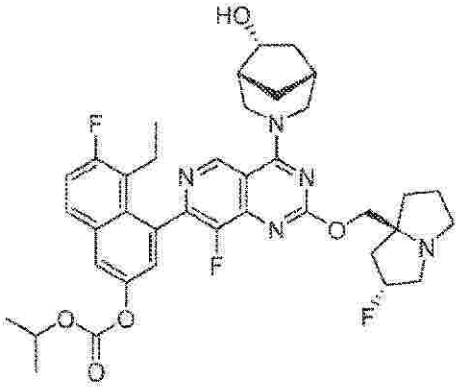
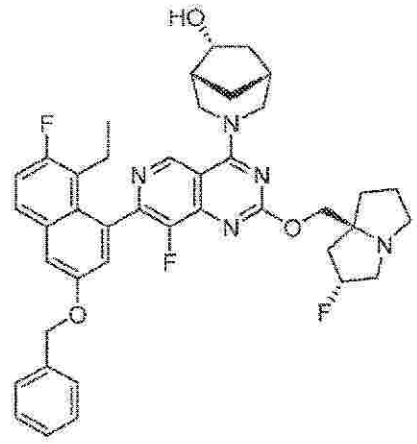
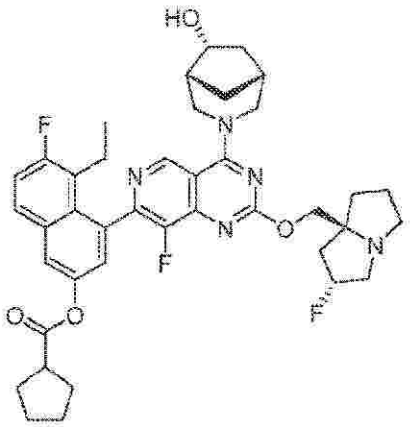
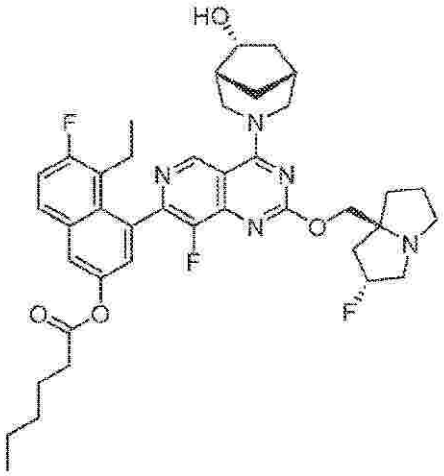
【化９】


,

,

,

,

,

,

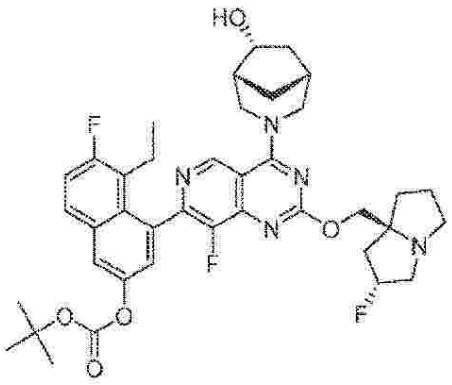
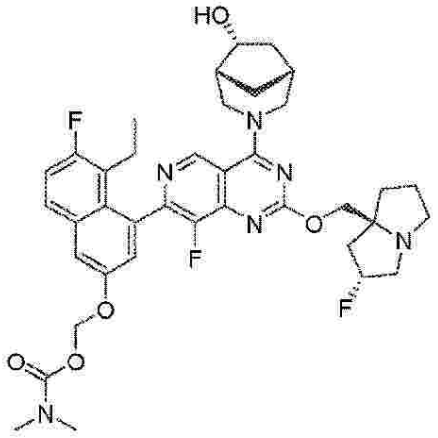
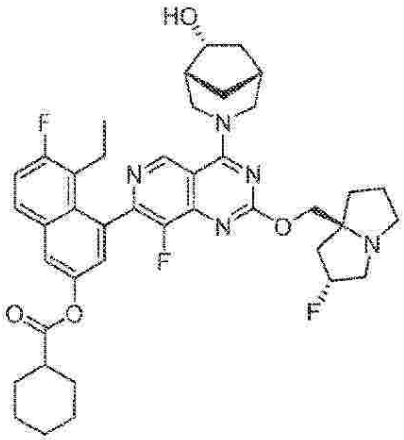
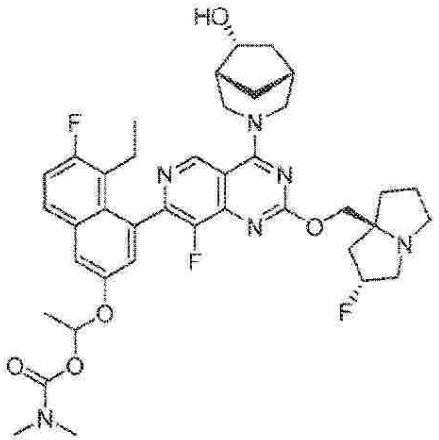
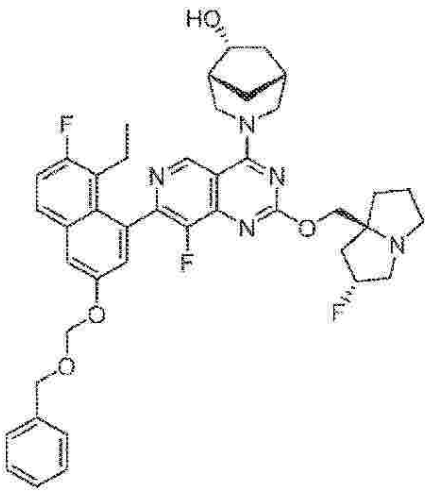
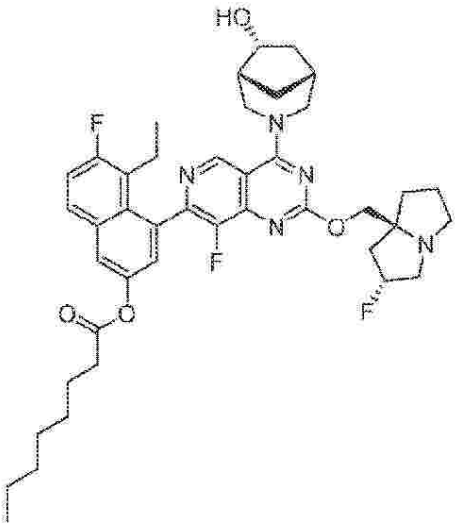
【化１０】


,

,

,

,

,

,

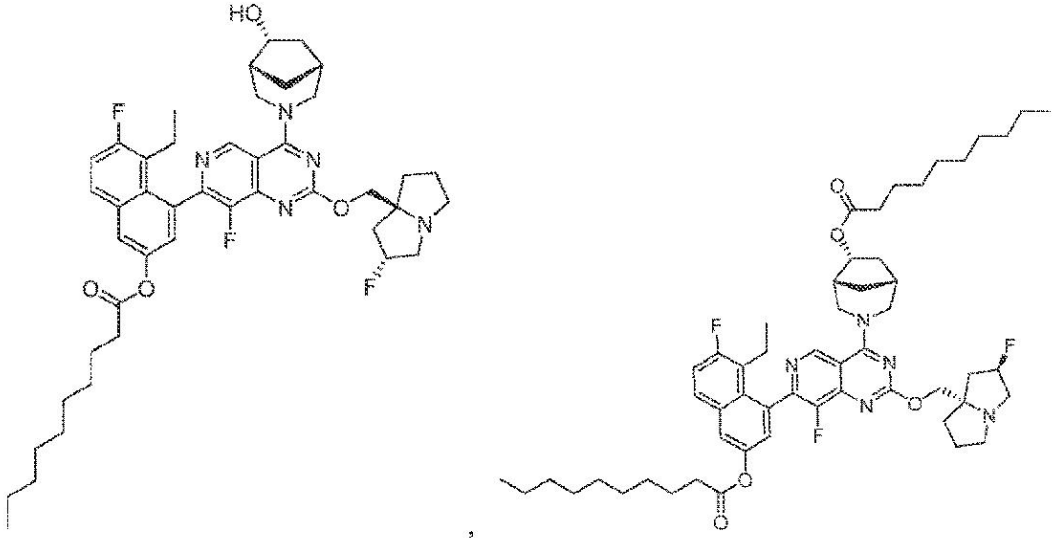
【化１１】


,

,

,

,

,

,

【化１２】


,

,

,

,

,

,

【化１３】

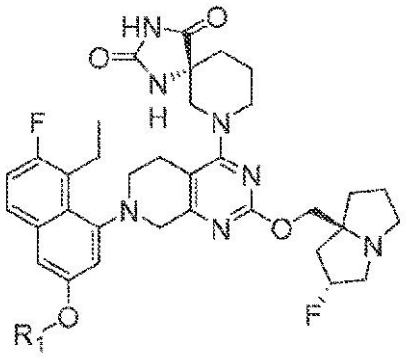


及びその薬学的に許容される塩を有する。

【００１９】

本発明の別の態様では、提供されるプロドラッグは、以下の一般構造：

【化１４】

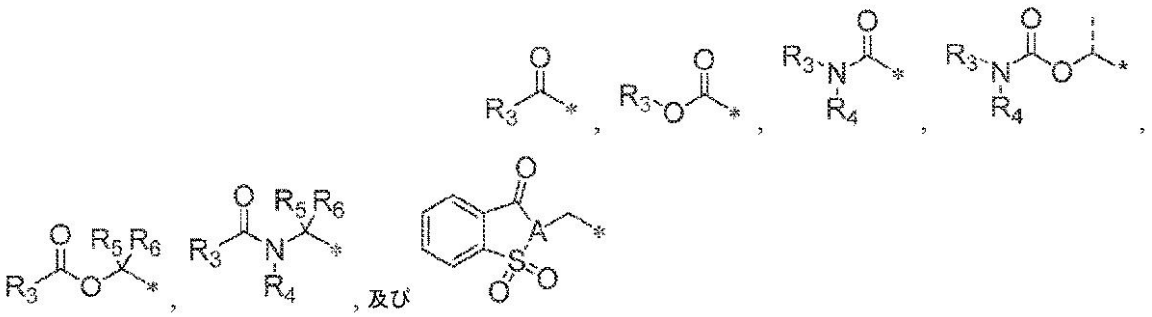


式II

又はその薬学的に許容される塩を有する

（式中、R_1は、H、R_3－＊、R_3－O－CH_2－＊、

【化１５】

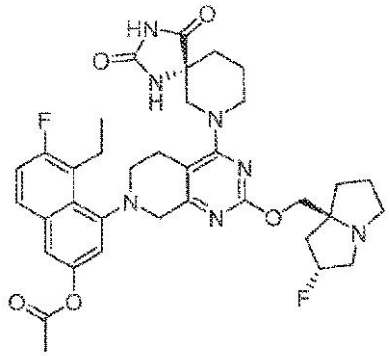


であり、

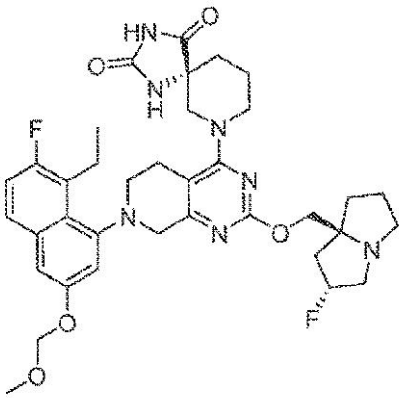
Aは、CH又はNであり；

R_3は、C_1～C_{20}アルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－シクロアルキル、（C_1

－～Ｃ４アルキル）０－１－ヘテロシクリル又は（Ｃ１－～Ｃ４アルキル）０－１－アリールであり、Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ４アルキル又は－Ｏ－Ｃ１～Ｃ４アルキルで場合により置換され；
Ｒ４は、Ｈ又はＲ３であり；
Ｒ５及びＲ６は、Ｈ及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から独立して選択される）。
【００２０】
一態様では、式ＩＩの化合物は：
【化１６】

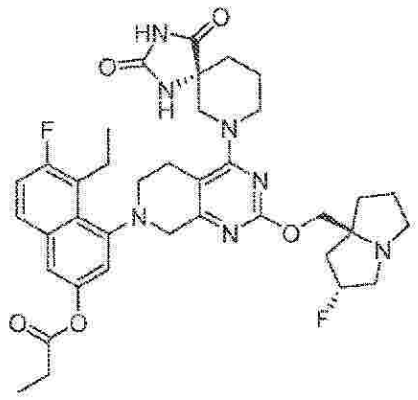
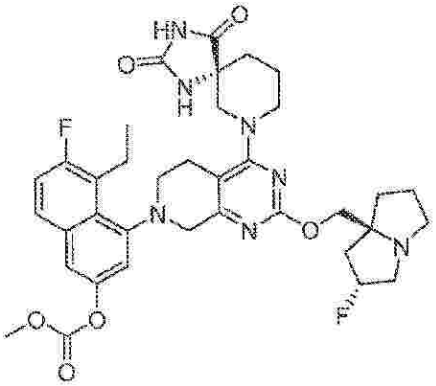
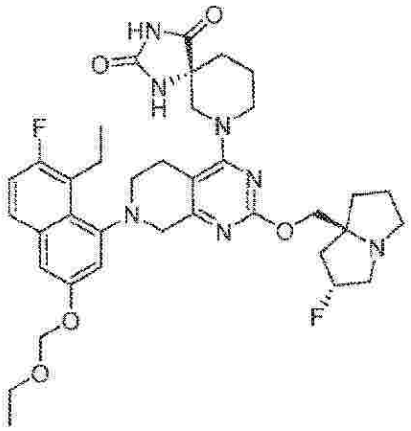
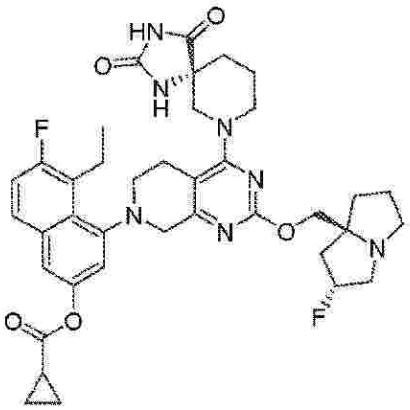
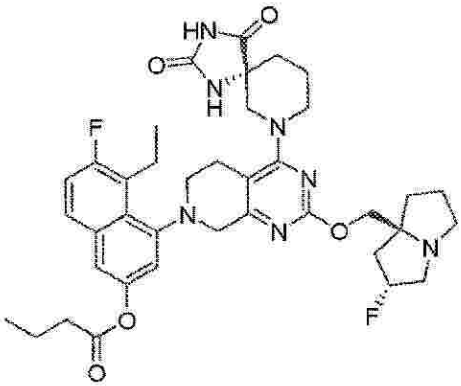
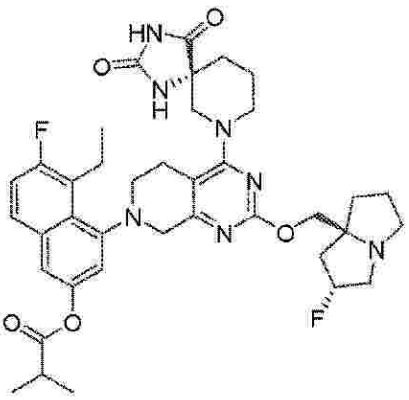


,

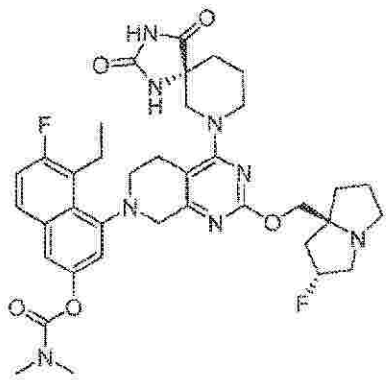
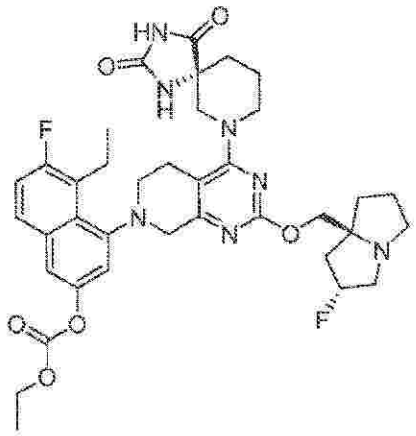
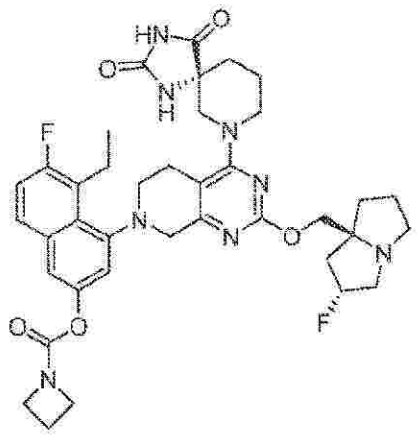
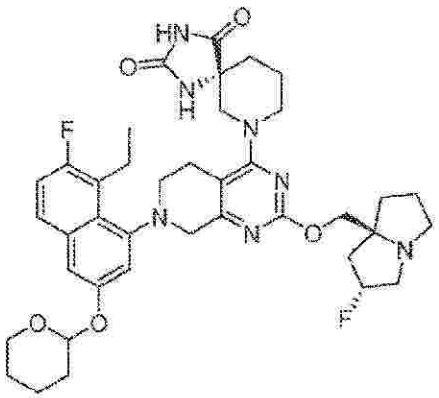
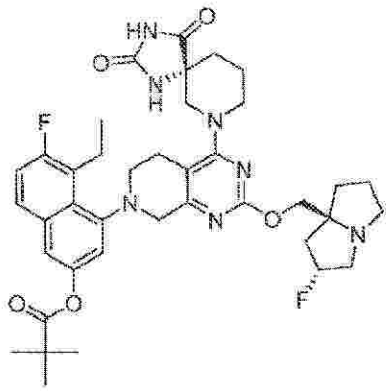
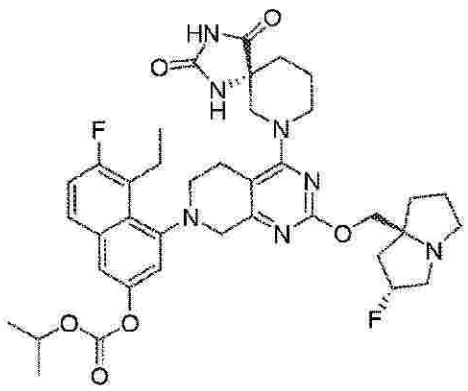


,

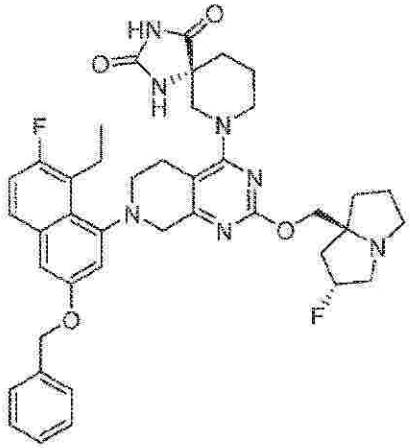
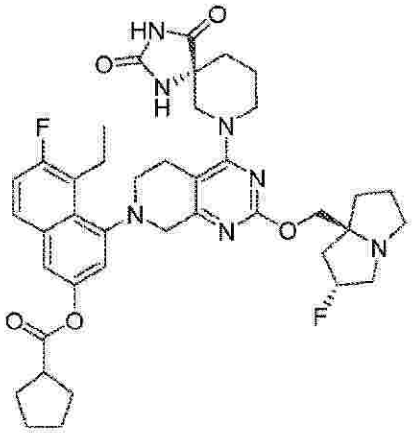
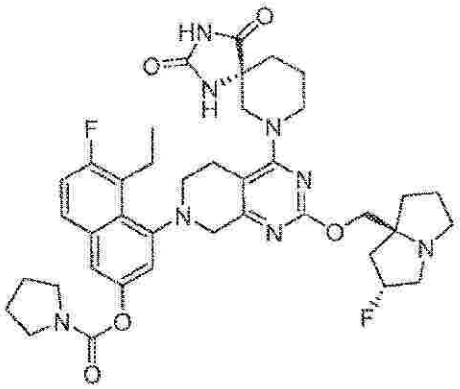
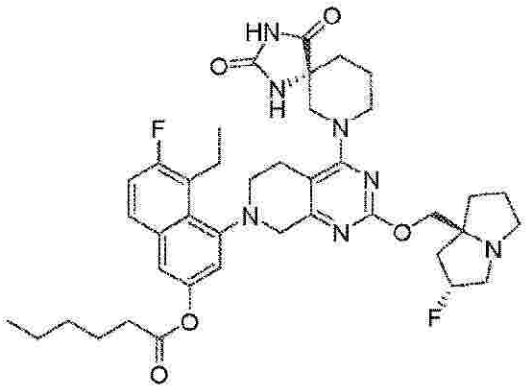
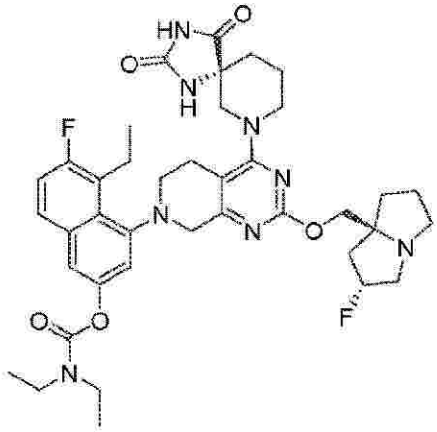
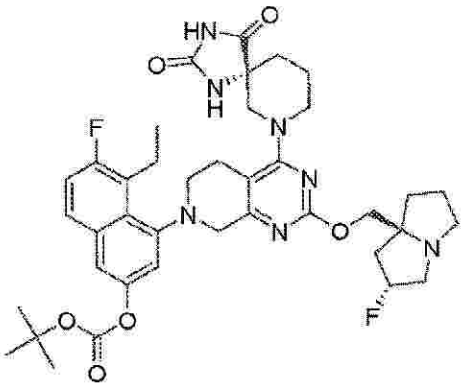
【化１７】


,

,

,

,

,

,

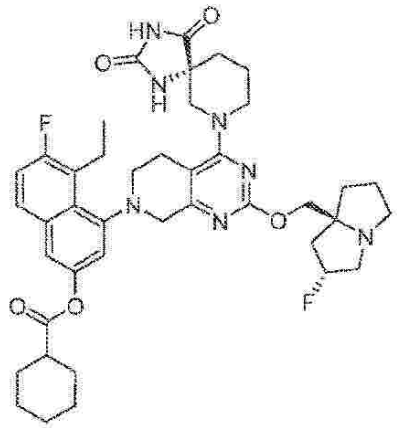
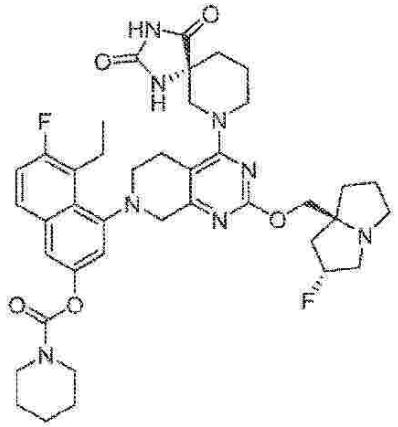
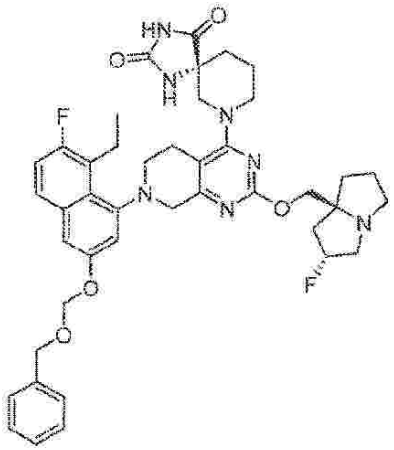
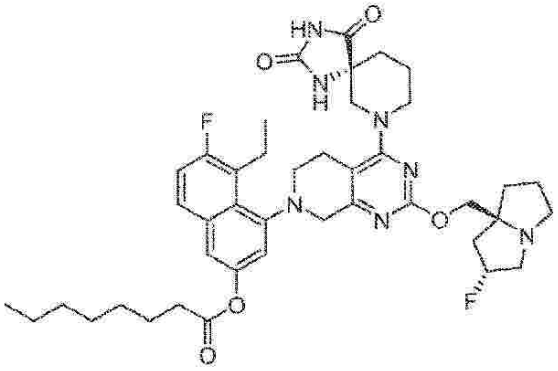
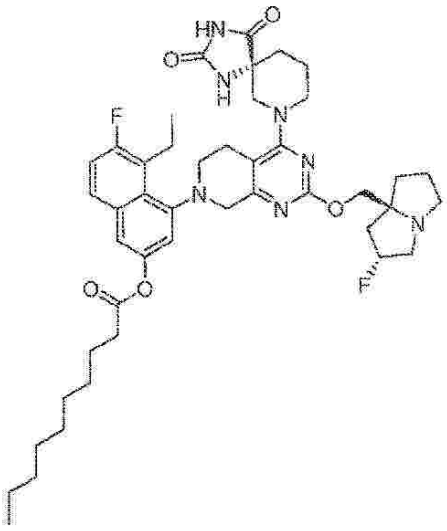
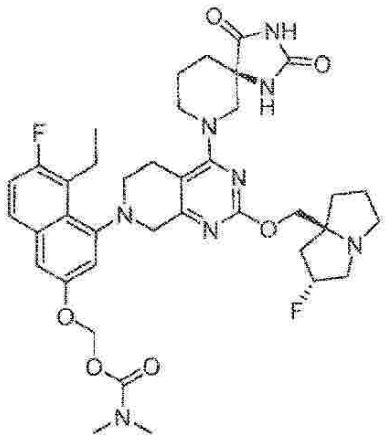
【化１８】


,

,

,

,

,

,

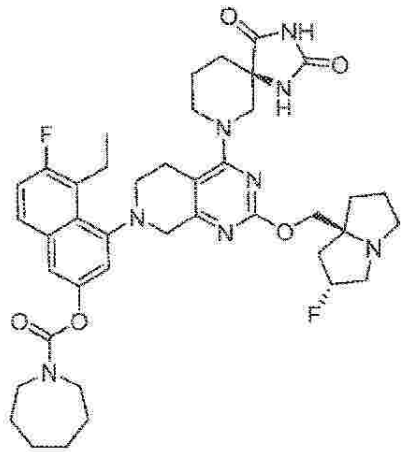
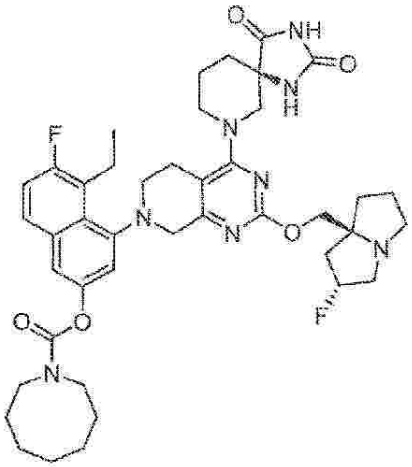
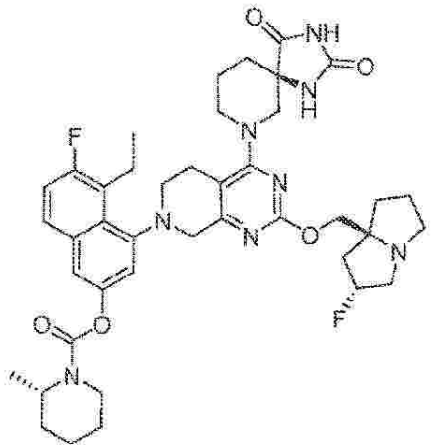
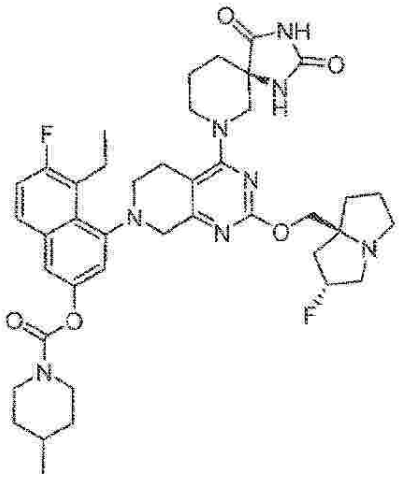
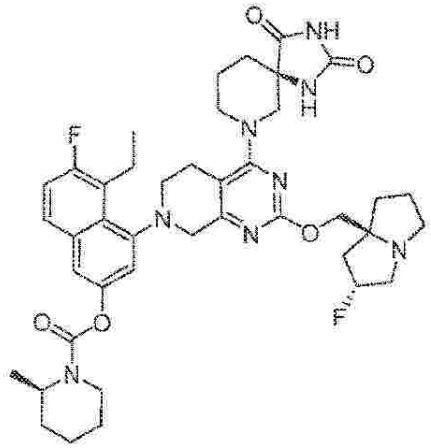
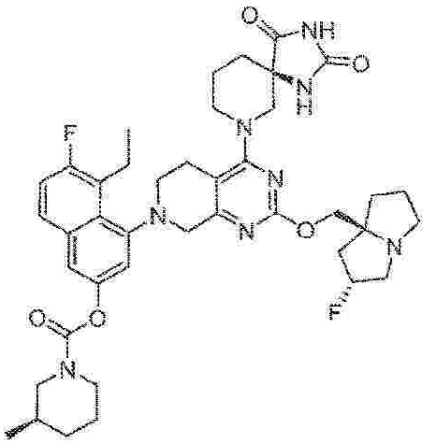
【化１９】


,

,

,

,

,

,

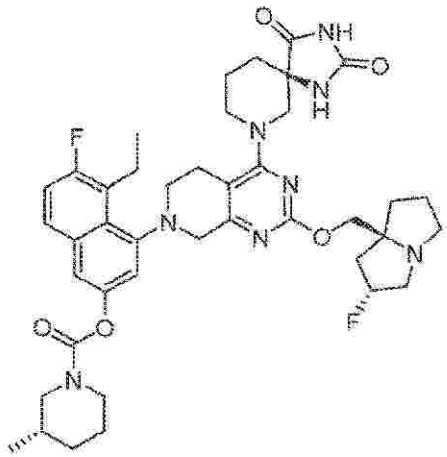
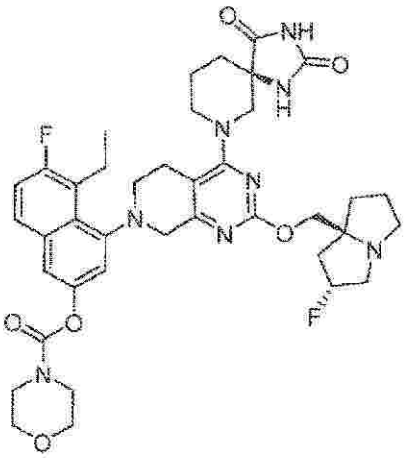
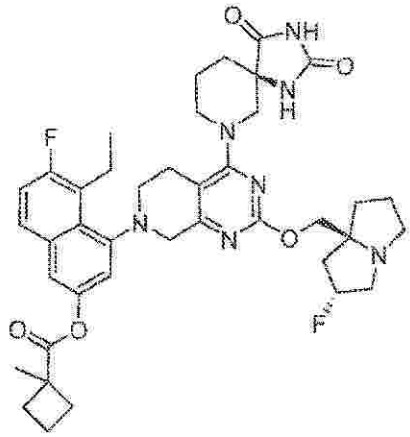
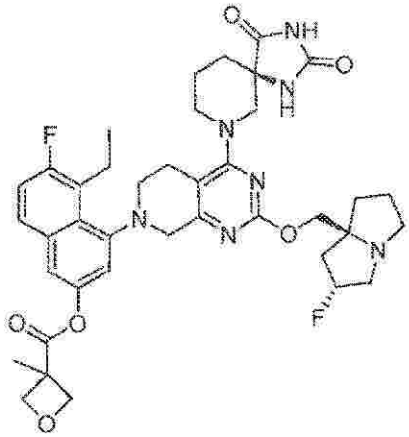
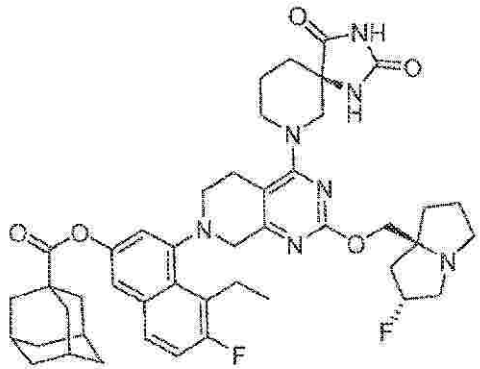
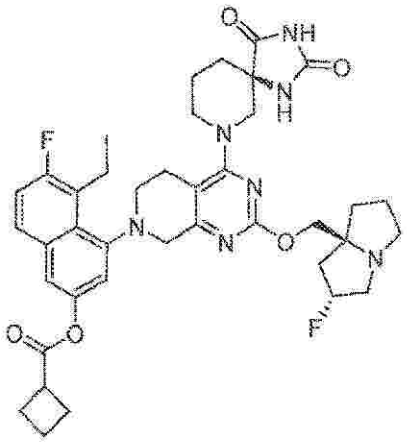
【化２０】


,

,

,

,

,

,

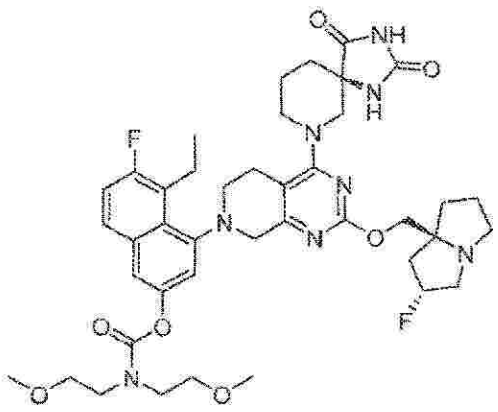
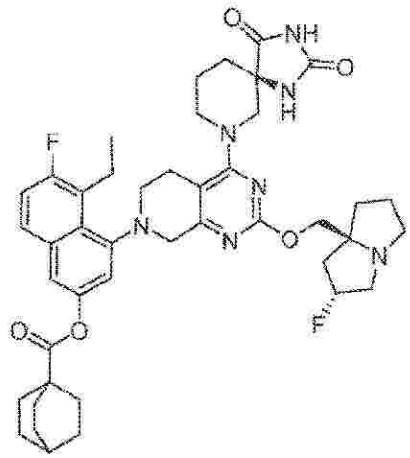
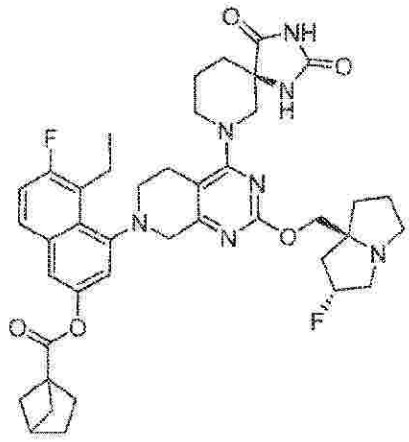
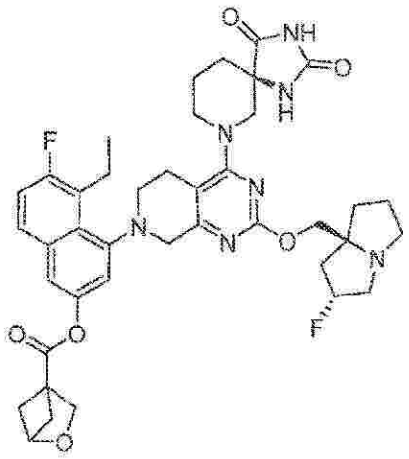
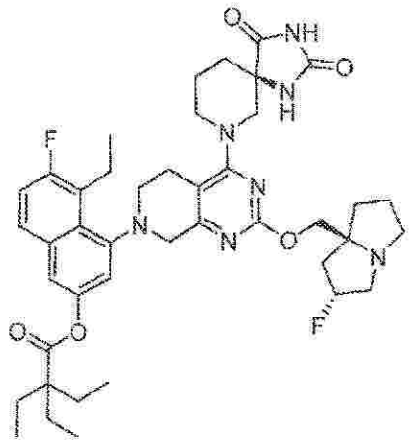
【化２１】


,

,

,

,

,

,

【化２２】


,

,

,

,

,

,

【化２３】

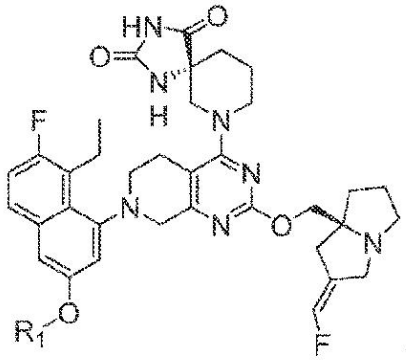

,

,

,

,


及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００２１】

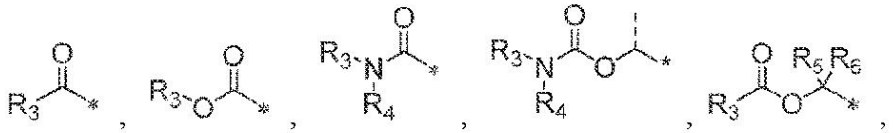
本発明の別の態様では、提供されるプロドラッグは、以下の構造：

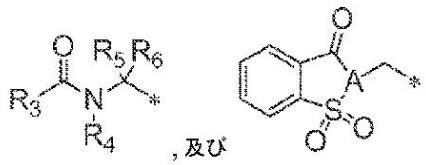
【化２４】



式III

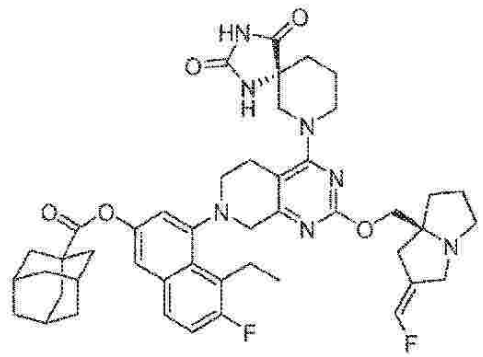
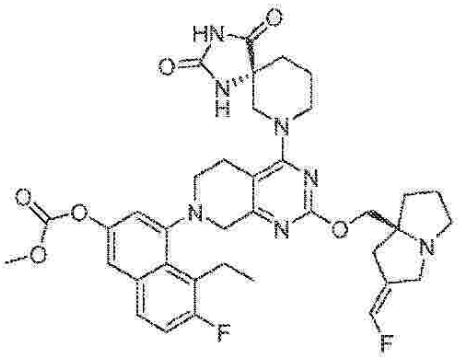
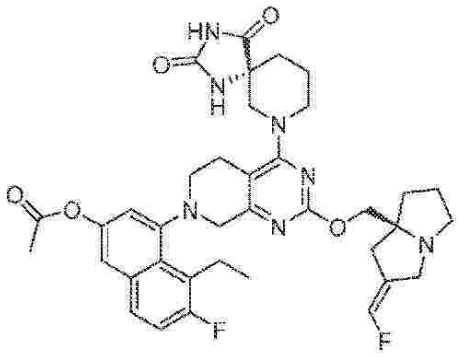
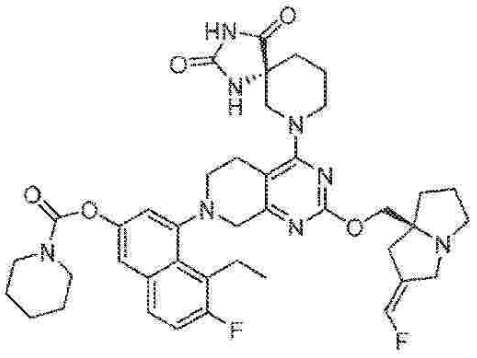
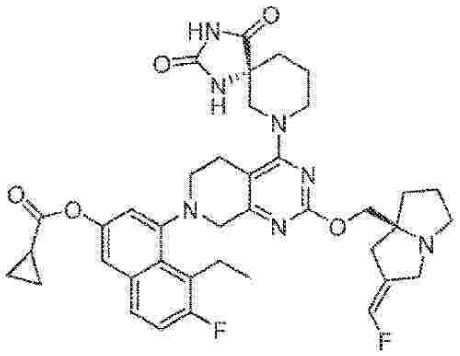
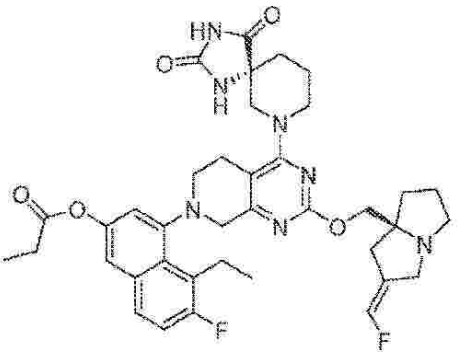
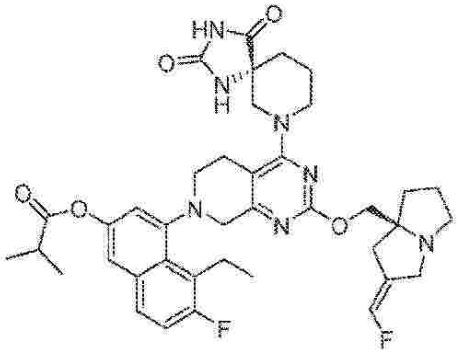
又はその薬学的に許容される塩を有する（式中、
R_1は、
R_3-*、R_3-O-CH_2-*、
【化２５】





からなる群から選択され；
Aは、ＣＨ又はＮであり；
R_3は、C_1～C_{20}アルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－シクロアルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－ヘテロシクリル又は（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－アリールであり、R_3は、C_1～C_4アルキル又は－Ｏ－C_1～C_4で場合により置換され；
R_4は、Ｈ又はR_3であり；
R_5及びR_6は、Ｈ及びC_1～C_6アルキルからなる群から独立して選択される）。
【００２２】
一態様では、式ＩＩＩの化合物は：

【化２６】

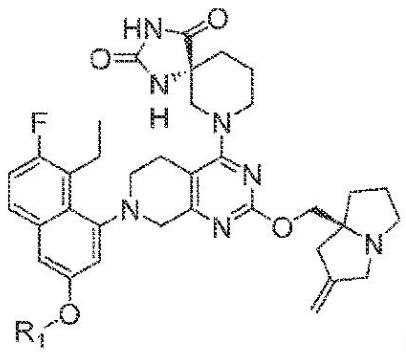

,

,

,

,

,

,


及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００２３】

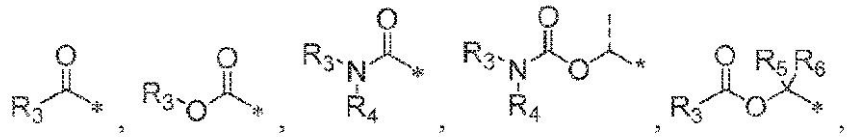
本発明の別の態様では、提供されるプロドラッグは、以下の一般構造：

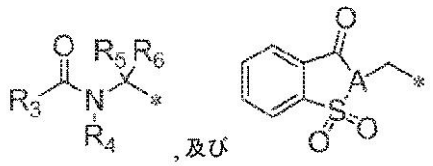
【化２７】



式IV

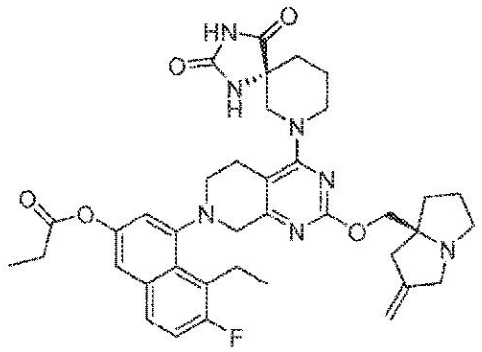
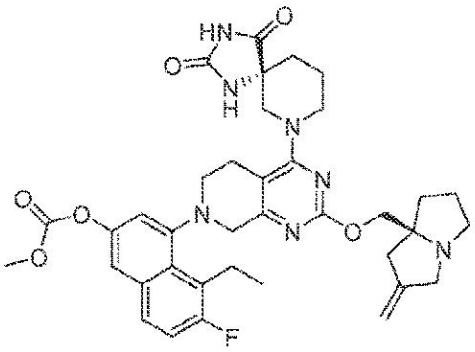
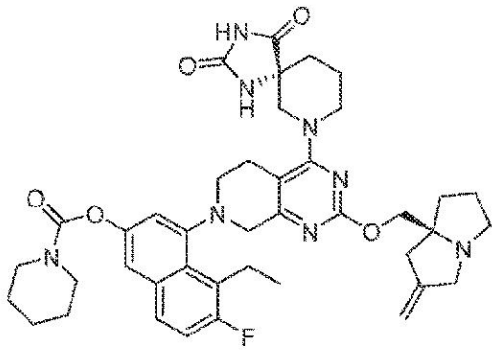
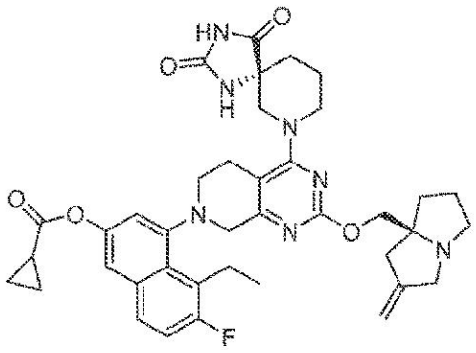
又はその薬学的に許容される塩を有する（式中、
R_1は：
R_3－＊、R_3－Ｏ－ＣＨ$_2$－＊、
【化２８】





からなる群から選択され；
Ａは、ＣＨ又はＮであり；
R_3は、Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）$_{0-1}$－シクロアルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）$_{0-1}$－ヘテロシクリル又は（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル）$_{0-1}$－アリールであり、R_3は、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル又は－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルで場合により置換され；
R_4は、Ｈ又はR_3であり；
R_5及びR_6は、Ｈ及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなる群から独立して選択される）。
【００２４】
一態様では、式ＩＶの化合物は：

【化２９】


,

,

,


及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００２５】

本発明の別の態様では、治療有効量の本発明のプロドラッグ化合物又はその薬学的に許容される塩及び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。

【００２６】

本発明のさらに別の態様では、細胞において野生型ＫＲａｓ又は１つ以上のＫＲａｓ突然変異、例えばＫＲａｓ突然変異Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈを含む細胞の活性を阻害するための方法であって、該方法は、細胞を本明細書に定義される本発明のプロドラッグ、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物と接触させることを含む、方法。一実施形態では、接触はインビトロである。一実施形態では、接触はインビボである。

【００２７】

細胞増殖をインビトロで又はインビボで阻害する方法も本明細書に提供され、該方法は、細胞を有効量の本明細書に定義される本発明のプロドラッグ化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を接触させることを含む。

【００２８】

患者における癌を治療するための方法も提供され、該方法は、治療有効量の本発明のプロドラッグ化合物又は医薬組成物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【００２９】

そのような治療を必要とする患者におけるＫＲａｓ野生型、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｈ関連疾患又は障害を治療する方法も本明細書に提供され、該方法は、治療有効量の本明細書に定義される本発明のプロドラッグ化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を患者に投与することを含む。

【００３０】

治療法に使用するための、本明細書に定義されるプロドラッグ化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【００３１】
癌の治療に使用するための、本明細書に定義されるプロドラッグ化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。
【００３２】
ＫＲａｓ野生型又は複数のタイプのＫＲａｓ突然変異、例えばＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異の阻害に使用するための、プロドラッグ化合物、又はその薬学的に許容される塩も本明細書に提供される。
【００３３】
ＫＲａｓ野生型関連の疾患若しくは障害又はＫＲａｓ突然変異Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連の疾患若しくは障害の治療に使用するための、本明細書に定義されるプロドラッグ化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。
【００３４】
癌の治療のための医薬の製造における、本明細書に定義される本発明のプロドラッグ化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。
【００３５】
ＫＲａｓの野生型形態又は突然変異：Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈを含むＫＲａｓの突然変異型の活性を阻害するための医薬の製造における、本明細書に定義される本発明のプロドラッグ化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。
【００３６】
ＫＲａｓ野生型関連の疾患若しくは障害又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連の疾患若しくは障害の治療のための医薬の製造における、本明細書に定義される本発明のプロドラッグ化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。
【００３７】
それを必要とする患者における癌の治療のための方法も本明細書に提供され、該方法は（ａ）癌がＫＲａｓ野生型又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異に関連していることを決定することと（即ち、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｈ関連癌）；（ｂ）治療有効量の本発明のプロドラッグ化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を患者に投与することとを含む。
【００３８】
汎ＫＲａｓ阻害剤の本明細書に記載のプロドラッグの１つの潜在的有用性は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤による長期治療後に耐性を発現する癌の治療のためである。したがって、本発明の実施形態は、癌に罹患している患者が、Ｇ１２Ｃ阻害剤での治療後に耐性付与突然変異の出現のために無効になるか又は有効性が低下した、本明細書に記載のプロドラッグ化合物で治療されるものを含む。
【００３９】
アダグラシブ（ＭＲＴＸ８４９）又はソトラシブ（ＡＭＧ５１０）などの共有結合性ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤によるＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異癌の治療は、アダグラシブに対する耐性を付与する追加の突然変異の組み込みをもたらし得る。これらの突然変異は、多数のメカニズムを通して耐性を付与することができる。
【００４０】
コドン１２の突然変異システインを別のアミノ酸に変化させる突然変異は、現在の阻害剤が突然変異システインアミノ酸側鎖と共有結合するため、現在の共有結合ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤を無効にするであろう。同様に、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異アレルに加えて１つの野生型ＫＲａｓアレルを有する患者では、野生型コドン１２グリシンの別のコド

ンへの突然変異は、新規突然変異タンパク質を介したこれらの腫瘍におけるシグナル伝達のバイパスを可能にするであろう。野生型遺伝子（グリシンコドン）における単一ヌクレオチド置換で起こり得るコドン１２突然変異のレパートリーには、癌で一般的に観察される突然変異、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｃなどが含まれる。システインコドン１２の単一ヌクレオチド塩基置換で起こり得るコドン１２突然変異のレパートリーには、Ｇ１２Ｓ及びＧ１２Ｒに加えて、癌で頻繁に観察されない突然変異、Ｇ１２Ｙ、Ｇ１２Ｆ及びＧ１２Ｗが含まれる。

【００４１】

第２部位突然変異はまた、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤治療に対する耐性を付与するＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異遺伝子内の別の位置で起こり得る。これらの突然変異は、様々なメカニズムを通じて耐性を付与し得る。ＲＡＳタンパク質は、通常、活性なＧＴＰ結合状態と不活性なＧＤＰ結合状態との間を循環する小さなＧＴＰアーゼである。ＲＡＳタンパク質には、上流の受容体チロシンキナーゼによって活性化されるグアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ；例えば、ＳＯＳ１）を介してＧＴＰが負荷され、ＲＡＳ依存性シグナル伝達を活性化するエフェクタータンパク質とのその後の相互作用を誘発する。ＲＡＳタンパク質は、ＧＴＰアーゼ活性化タンパク質（ＧＡＰ）によって劇的に増強されるその固有のＧＴＰアーゼ活性によってＧＴＰをＧＤＰに加水分解する。ＲＡＳタンパク質のコドン１２及び１３での突然変異は、ＧＡＰ刺激ＧＴＰ加水分解を損ない、ＲＡＳは主にＧＴＰ結合活性状態となる。現在の臨床開発中の共有結合性ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤は、ＧＤＰ結合ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃにのみ結合する。Ｇ１２Ｃ突然変異と同じアレル上に存在し得又は存在し得ないＱ６１コドン突然変異などの突然変異は、ＫＲａｓの固有ＧＴＰアーゼ活性を低減し、ＫＲａｓを共有結合阻害の影響を受けにくいＧＴＰ負荷状態に移行させることによる、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤治療に対する耐性のメカニズムとなり得る。Ｒ６８、Ｈ９５及びＹ９６などの共突然変異がＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異と共に存在することがあり、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤のＳｗｉｔｃｈ　ＩＩ結合ポケットへの結合親和性を減少させることがある。

【００４２】

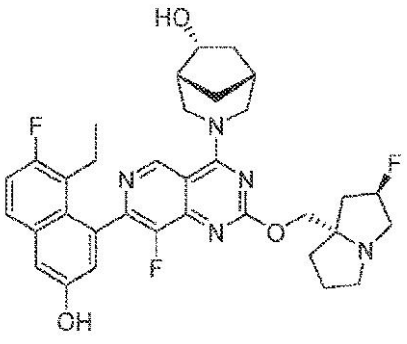
本明細書に記載される本発明のプロドラッグ化合物は、ＫＲａｓタンパク質へのＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤の結合を減少させる、ＫＲａｓタンパク質中に生じる共通及び珍しいコドン１２突然変異に対する活性を実証し得る。

【発明を実施するための形態】

【００４３】

本発明は、ＫＲａｓの複数の突然変異形態を阻害する特定の化合物のプロドラッグ、即ちＫＲａｓ野生型及び／又はＫＲａｓの複数の突然変異型、例えばＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２ＳＧ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異を阻害する汎ＫＲａｓ阻害剤に関する。特に、本発明は、以下の式を有する化合物のプロドラッグである化合物に関する：

【化３０】



３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－

フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール

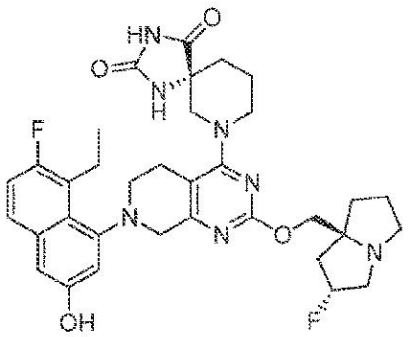
【００４４】

この化合物は、実施例１４０の種としてＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０１００６５号明細書（国際公開第２０２２／１３２２００号パンフレット）に記載されている。ＰＣＴ出願は、この化合物の調製方法も記載している。

【００４５】

同様に、式：

【化３１】



（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン

が、実施例１９６の種としてＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０６３７２２号明細書（国際公開第２０２２／１３３０３８号パンフレット）に記載されている。ＰＣＴ出願は、この化合物の調製方法も記載している。

【００４６】

本発明のプロドラッグ、治療有効量の化合物を含む医薬組成物、及びその使用方法は、インビボで投与された場合、ＫＲａｓ野生型並びに／又はＧ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈなどの ＫＲａｓ突然変異の活性を阻害する。

【００４７】

定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての特許、特許出願及び刊行物は、参照により組み込まれる。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「野生型ＫＲａｓ」は、哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の非突然変異型を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「野生型ＫＲａｓ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＩＶ）で表される本発明の化合物又はそれらの代謝物を指す。これらの化合物は、野生型ＫＲａｓ Ｇ１２Ａの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「野生型ＫＲａｓ関連疾患又は障害」は、野生型ＫＲａｓと関連するか、又は野生型ＫＲａｓにより媒介されるか、又は野生型ＫＲａｓを有する疾患又は障害を指す。野生型ＫＲａｓ関連疾患又は障害の非限定的な例は、野生型ＫＲａｓ関連癌である。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ Ｇ１２Ａ」は、アミノ酸位置１２でグリシン

のアラニンによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＩＶ）で表される本発明の化合物又はそれらの代謝物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ突然変異に関連するか、又はＫＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ関連癌である。

【００５０】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのシステインによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＩＶ）で表される本発明の化合物又はそれらの代謝物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ関連癌である。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのアスパラギン酸によるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＩＶ）で表される本発明の化合物又はそれらの代謝物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ関連癌である。

【００５２】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのアルギニンによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＩＶ）で表される本発明の化合物又はそれらの代謝物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ関連癌である。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのセリンによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＩＶ）で表される本発明の化合物又はそれらの代謝物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ関連癌である。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ」は、アミノ酸位置１２でグリシンのバリンによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＩＶ）で表される本発明の化合物又はそれらの代謝物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ関連癌である。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ」は、アミノ酸位置１３でグリシンのアスパラギン酸によるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＩＶ）で表される本発明の化合物又はそれらの代謝物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ関連癌である。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ」は、アミノ酸位置６１でグリシンのヒスチジンによるアミノ酸置換を含む哺乳動物ＫＲａｓタンパク質の突然変異形態を指す。ヒトＫＲａｓについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ　Ｐ０１１１６：Ｖａｒｉａｎｔｐ．Ｇｌｙ１２Ａｓｐにより同定されたアミノ酸配列に基づく。本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）～（ＩＶ）で表される本発明の化合物又はそれらの代謝物を指す。これらの化合物は、ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈの酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。本明細書で使用される「ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連疾患又は障害」は、ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異に関連するか、又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異により媒介されるか、又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異を有する疾患又は障害を指す。ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連癌である。

【００５７】

本明細書で使用される場合、互換的に使用される「対象」、「個体」又は「患者」という用語は、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、及びヒトなどの哺乳動物を含む任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療及び／又は予防される疾患又は障害の少なくとも１つの症状を経験及び／又は呈したことがある。いくつかの実施形態では、対象は、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異を有する癌を有すると同定又は診断されている（例えば、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡにより承認されたアッセイ又はキットを使用して決定される）。いくつかの実施形態では、対象は、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異に陽性である腫瘍を有する（例えば、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡにより承認されたアッセイ又はキットを使用して決定される）。対象は、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異に陽性である腫瘍を有する対象であり得る（例えば、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡにより承認されたアッセイ又はキットを使用して決定される）。対象は、該対象の腫瘍が野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ、及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異を有する対象であり得る（例えば、腫瘍は、規制当局により承認された、例えば、ＦＤＡにより承認されたアッセイ又はキットを使用してそのように同定される）。いくつかの実施形態では、対象は、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ遺伝子関連癌を有することが疑われる。いくつかの実施形態では、対象は、該対象が野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する（及び場合により、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のいずれかで治療されるべきであることを示す）。

【００５８】

本明細書で使用される場合、用語「プロドラッグ」は、インビボで変換を受けて、親化合物又は親化合物の薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物をもたらす薬物前駆体化合物を指す。変換は、代謝プロセス又は化学プロセスによる様々なメカニズムによって起こり得る。プロドラッグの使用の考察は、以下によって提供される。“Ｐｒｏｄｒｕｇｓ：Ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ　ａｎｄ　Ｒｅｗａｒｄｓ，Ｐａｒｔｓ　１　ａｎｄ　２，”Ｖｏｌ．Ｖ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ａｓｐｅｃｔｓ（Ｒｏｎａｌｄ　Ｔ．Ｂｏｒｃｈａｒｄｔ　ａｎｄ　Ｃ．Ｒｕｓｓｅｌ　Ｍｉｄｄａｕｇｈ，ｓｅｒｉｅｓ　ｅｄｉｔｏｒｓ），ｅｄ．Ｖａｌｅｎｔｉｎｏ　Ｊ．Ｓｔｅｌｌａ，Ｒｏｎａｌｄ　Ｔ．Ｂｏｒｃｈａｒｄｔ，Ｍｉｃｈａｅｌ　Ｊ．Ｈａｇｅｍａｎ，Ｒｅｚａ　Ｏｌｉｙａｉ，Ｈａｎｓ　Ｍａａｇ，Ｊｅｆｆｅｒｓｏｎ　Ｗ．Ｔｉｌｌｅｙ，Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｔｉｓｔｓ　ａｎｄ　Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，２００７。特に好ましいプロドラッグは、そのような化合物が患者に投与されたときに親化合物のバイオアベイラビリティを増加させる（例えば、経口投与された化合物が血液中により容易に吸収されることを可能にすることによって）か、又は生物学的コンパートメント（例えば、脳又はリンパ系）への親化合物の送達を促進するものである。

【００５９】

プロドラッグである本発明の化合物は、それ自体がプロドラッグを有し得る。その場合、用語「プロドラッグ」は、レシピエントへの投与時に、本発明の化合物又はその薬学的に活性な代謝物若しくは残基を直接的又は間接的のいずれかで提供することができる本発明の化合物の任意の薬学的に許容される塩、エステル、エステルの塩又は他の誘導体を指す。

【００６０】
本明細書で使用される場合、用語「代謝物」は、代謝中、即ち消化又は他の身体化学プロセス中に生成される任意の物質を指す。
【００６１】
本明細書に記載の方法又は使用のいずれかのいくつかの実施形態では、アッセイを用いて、患者（例えば、野生型ＫＲａｓ関連若しくはＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連癌を有することが疑われる患者、野生型ＫＲａｓ関連若しくはＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連癌の１つ以上の症状を有する患者、及び／又は野生型ＫＲａｓ関連若しくはＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連癌を発症する高いリスクを有する患者）からのサンプル（例えば、生物学的サンプル又は生検サンプル（例えば、パラフィン包埋生検サンプル）を使用して、患者が野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異を有するかどうかを決定し、該アッセイには、例えば、次世代配列決定、免疫組織化学、蛍光顕微鏡法、分解ＦＩＳＨ分析、サザンブロット法、ウエスタンブロット法、ＦＡＣＳ分析、ノーザンブロット法、及びＰＣＲベースの増幅（例えば、ＲＴ－ＰＣＲ及び定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲ）が含まれ得る。当該技術分野で周知のように、アッセイは、典型的には、例えば、少なくとも１つの標識核酸プローブ又は少なくとも１つの標識抗体若しくはその抗原結合断片を用いて実施される。
【００６２】
用語「規制当局」は、医薬の医学的使用を国と共に承認するための国の機関である。例えば、規制当局の非限定的な例は、米国食品医薬品局（Ｕ．Ｓ．Ｆｏｏｄ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）（ＦＤＡ）である。
【００６３】
用語「アシル」は、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$を指す。
【００６４】
本明細書で使用される用語「アルキル」は、直鎖及び分岐鎖脂肪族基を指す。例えば、本明細書で使用される用語「Ｃ１～Ｃ６アルキル」、「Ｃ１～Ｃ４アルキル」及び「Ｃ１～Ｃ３アルキル」は、それぞれ１～６個の炭素原子、又は１～４個の炭素原子、又は１～３個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖脂肪族基を指す。アルキル基の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられる。
【００６５】
用語「Ｃ１～Ｃ３ハロアルキル」及び「Ｃ１～Ｃ４ハロアルキル」は、それぞれ、１つ以上の水素がハロゲンで置き換えられている、本明細書に定義されるＣ１～Ｃ３アルキル鎖又はＣ１～Ｃ４アルキル鎖を指す。例としては、リフルオロメチル、ジフルオロメチル及びフルオロメチルが挙げられる。
【００６６】
「Ｃ１～Ｃ４アルキレン」基は、２つの他の化学基の間に配置され、該化学基を接続する役割を果たす本明細書で上記に定義されるＣ１～Ｃ４アルキル基を指す。例示的なアルキレン基としては、限定するものではないが、メチレン、エチレン、プロピレン、及びブチレンが挙げられる。
【００６７】
用語「Ｃ１～Ｃ３アルコキシ」及び「Ｃ１～Ｃ４アルコキシ」は、それぞれ－ＯＣ１～Ｃ３アルキル及び－ＯＣ１～Ｃ４アルキルを指し、アルキル部分は、本明細書で上記に本明細書に定義される通りである。
【００６８】
本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、３～１２個の炭素、例えば３～８個の炭素、さらなる例として３～６個の炭素を有する飽和及び部分不飽和環式炭化水素を含

み、シクロアルキル基はさらに、Ｃ１～Ｃ６アルキル又は本明細書に定義される他の基で場合により置換される。シクロアルキルの例としては、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。用語「シクロアルキル」はまた、ビシクロ［１．１．１］ペンタニルなどの架橋シクロアルキルも含む。

【００６９】

本明細書で使用される場合、用語「Ｃ１～Ｃ３ヒドロキシアルキル」及び「Ｃ１～Ｃ４ヒドロキシアルキル」は、それぞれ－Ｃ１～Ｃ３アルキレン－ＯＨ及び－Ｃ１～Ｃ４アルキレン－ＯＨを指す。

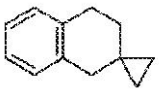
【００７０】

本明細書で使用される場合、用語「Ｃ２～Ｃ４ヒドロキシアルキニル」は、－Ｃ２～Ｃ４アルキニレン－ＯＨを指す。

【００７１】

「アリール」基は、本明細書に定義される１つ以上のR^8又はR^9基で場合により置換された、１～３個の芳香族環を含むC_6～C_{14}芳香族部分である。一実施形態として、アリール基は、C_6～C_{10}アリール基である。アリール基の例としては、限定するものではないが、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、及びジヒドロベンゾフラニルが挙げられる。「アリール」はまた、二環式又は三環式環系を指し、それぞれ前記アリール環系の１つ又は２つの環が飽和又は部分的に飽和であり得、前記環系が２つの飽和環を含む場合、前記飽和環は縮合し又はスピロ環式であり得る。環がスピロ環式である２つの飽和環を含むアリール環系の例としては、以下の環系が挙げられる：

【化３２】



【００７２】

「アラＣ１～Ｃ６アルキル」又は「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合したアリール基を含み、そのいずれも、独立して、場合により置換され又は非置換であり得る。アラルキル基の例は、限定するものではないが、ベンジル、フェネチル、及びナフチルメチルを含む（C_6～C_{10}）アリール（C_1～C_6）アルキル－である。置換アラＣ１～Ｃ６アルキルの例は、アルキル基がヒドロキシアルキルで置換されているものである。

【００７３】

「ヘテロシクリル」又は「複素環式」基は、３～１２個の原子、例えば４～８個の原子を有する環構造であり、１つ以上の原子は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択され、環Ｎ原子はＮ－Ｏに酸化され得、環Ｓ原子はＳＯ又はSO_2に酸化され得、残りの環原子は炭素である。ヘテロシクリルは、単環式、二環式、スピロ環式又は架橋環系であり得る。複素環式基は、場合により、環窒素原子上でアルキル、アラルキル、アルキルカルボニルにより、硫黄上で低級アルキルにより、炭素上で低級アルキルにより置換され得る。複素環式基の例としては、限定するものではないが、エポキシ、アゼチジニル，アジリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、イミダゾピリジニル、チアゾリジニル、ジチアニル、トリチアニル、ジオキソラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、デカヒドロキノリニル、ピペリドニル、４－ピペリドニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル１，１ジオキシド、モルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、アザビシクロヘキサニル、アザビシクロヘプタニル、アザビシクロオクタニル、アザビシクロノナニル（例えば、オクタヒドロインドリジニル）、アザスピロヘプタニル、ジヒドロ－１Ｈ，３Ｈ，５Ｈ－オキサゾロ［３，４－ｃ］オキサゾリル、テトラヒドロ－１’Ｈ，３’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，２’－ピロリジジン］、ヘキサヒドロ－１Ｈ－

ピロリジニル、ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジニル、オクタヒドロインドリジニル、オキサアザスピロノナニル、オキサアザスピロオクタニルｓ、ジアザスピロノナニル、オキサアザビオシクロヘプタニル（ｏｘａａｚａｂｉｏｃｙｃｌｏｈｅｐｔａｎｙｌ）、ヘキサヒドロピロリジニル４（１Ｈ）－オキシド、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル１－オキシド及びテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル１，１－ジオキシドが挙げられる。隣接する環状Ｏ及び／又はＳ原子を有する化合物は、この用語の範囲から特に除外される。

【００７４】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される、３～１４個の環原子、好ましくは５　６、６、９、又は１０個の環原子を有し；環状配列で共有される５、１０、又は１４個のπ電子を有し；且つ炭素原子に加えて、環当たり１～３個のヘテロ原子又は少なくとも１つの環中に１～３個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基の例としては、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、４ａＨ－カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾール、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、３Ｈ－インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、１、３、４－オキサジアゾリル、１、４、４－オキサジアゾリル、１、５、４－オキサジアゾリル、１、４、５－オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリニル、２Ｈ－ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、４Ｈ－キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、６Ｈ－１、５、４－チアジアジニル、１、３、４－チアジアゾリル、１、４、４－チアジアゾリル、１、５、４－チアジアゾリル、１、４、４－チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、１、３、４－トリアゾリル、１、４、４－トリアゾリル、１、５、４－トリアゾリル、１、４、４－トリアゾリル、及びキサンテニルからなる群から選択される。「ヘテロアリール」はまた、炭素原子に加えて、環当たり１～３個の、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択されるヘテロ原子を有する二環式環系を指し、ここで１つの環系は、飽和又は部分的に飽和であり得る。

【００７５】

本明細書で使用される場合、化合物の「有効量」は、野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの１つ以上の活性を負に調節するか又は阻害するのに十分な量である。そのような量は、単回投与量として投与されてもよく、又はそれが有効であるレジメンに従って投与されてもよい。

【００７６】

本明細書で使用される場合、化合物の「治療有効量」は、症状を寛解させるか、若しくは何らかの方法で症状を低減するか、又は状態の進行を停止若しくは逆転させるか、又は野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ若しく

はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの１つ以上の活性を負に調節するか若しくは阻害するのに十分な量である。そのような量は、単回投与量として投与されてもよく、又はそれが有効であるレジメンに従って投与されてもよい。

【００７７】

本明細書で使用される場合、治療は、状態、障害又は疾患の症状又は病理が寛解するか、又はそうでなければ有益に改変される任意の方法を意味する。治療はまた、本明細書の組成物の任意の医薬的使用を包含する。

【００７８】

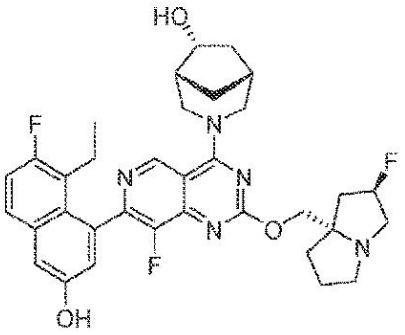
本明細書で使用される場合、特定の医薬組成物の投与による特定の障害の症状の寛解は、永久的であろうと一時的であろうと、持続的であろうと一過的であろうと、組成物の投与に起因し得るか又は関連し得る任意の軽減を指す。

【００７９】

化合物

本発明の一実施形態では、以下の構造の化合物のプロドラッグ化合物が提供される：

【化３３】



３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール

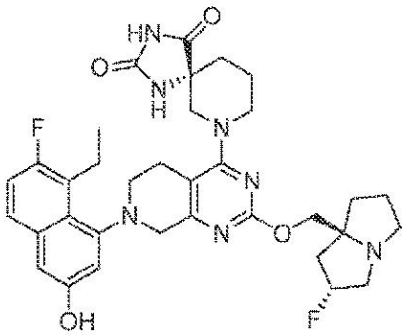
【００８０】

この化合物は、実施例１４０の種としてＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０１００６５号明細書（国際公開第２０２２／１３２２００号パンフレット）に記載されている。

【００８１】

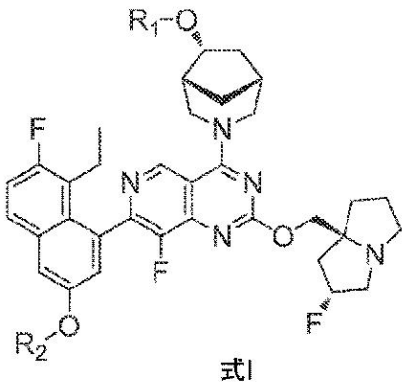
同様に、式：

【化３４】



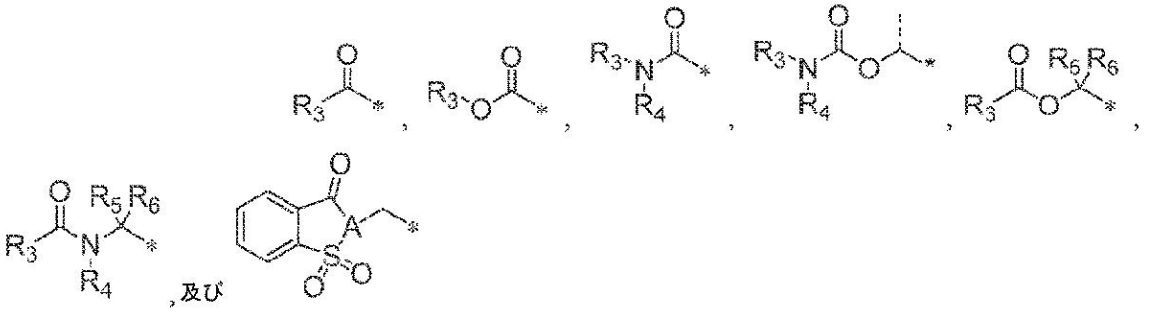
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４

－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン
が、実施例１９６の種としてＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０６３７２２号明細書（国際公開第２０２２／１３３０３８号パンフレット）に記載されている。
【００８２】
一態様では、提供されるプロドラッグは、式（Ｉ）の一般構造：
【化３５】



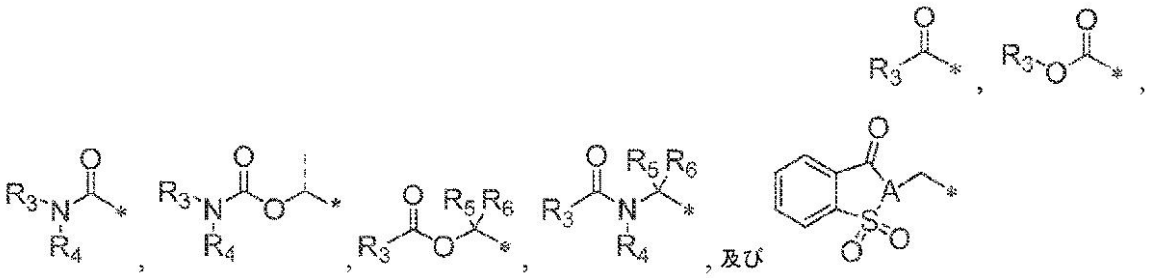
式I

又はその薬学的に許容される塩を有し、
式中、
R_1及びR_2は；
Ｈ、R_3－＊、R_3－Ｏ－CH_2－＊、
【化３６】



からなる群から独立して選択され、但し、R_1及びR_2の一方のみがＨであり得るものとし；
Ａは、ＣＨ又はＮであり；
R_3は、C_1～C_{20}アルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－シクロアルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－ヘテロシクリル又は（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－アリールであり、R_3は、C_1～C_4アルキル又は－Ｏ－C_1～C_4アルキルで場合により置換され；R_4はＨ又はR_3であり；
R_5及びR_6は、Ｈ及びC_1～C_6アルキルからなる群から独立して選択される。
【００８３】
一態様では、R_1はＨであり、R_2はR_3－＊、R_3－Ｏ－CH_2－＊、

【化３７】

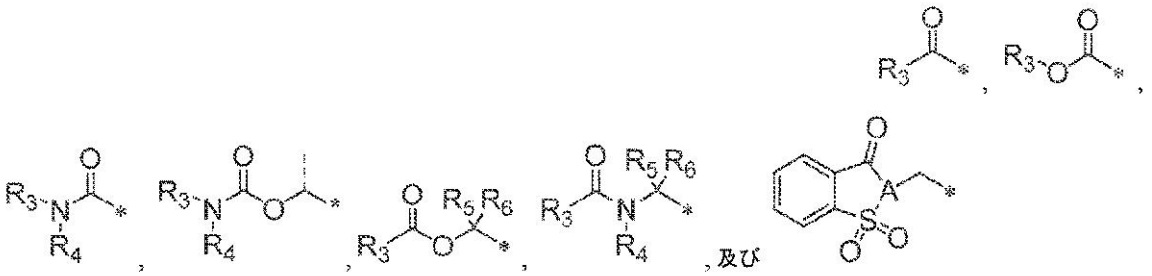


である。

【００８４】

別の態様では、R_2はＨであり、R_1は、R_3-*、R_3-O-CH_2-*、

【化３８】

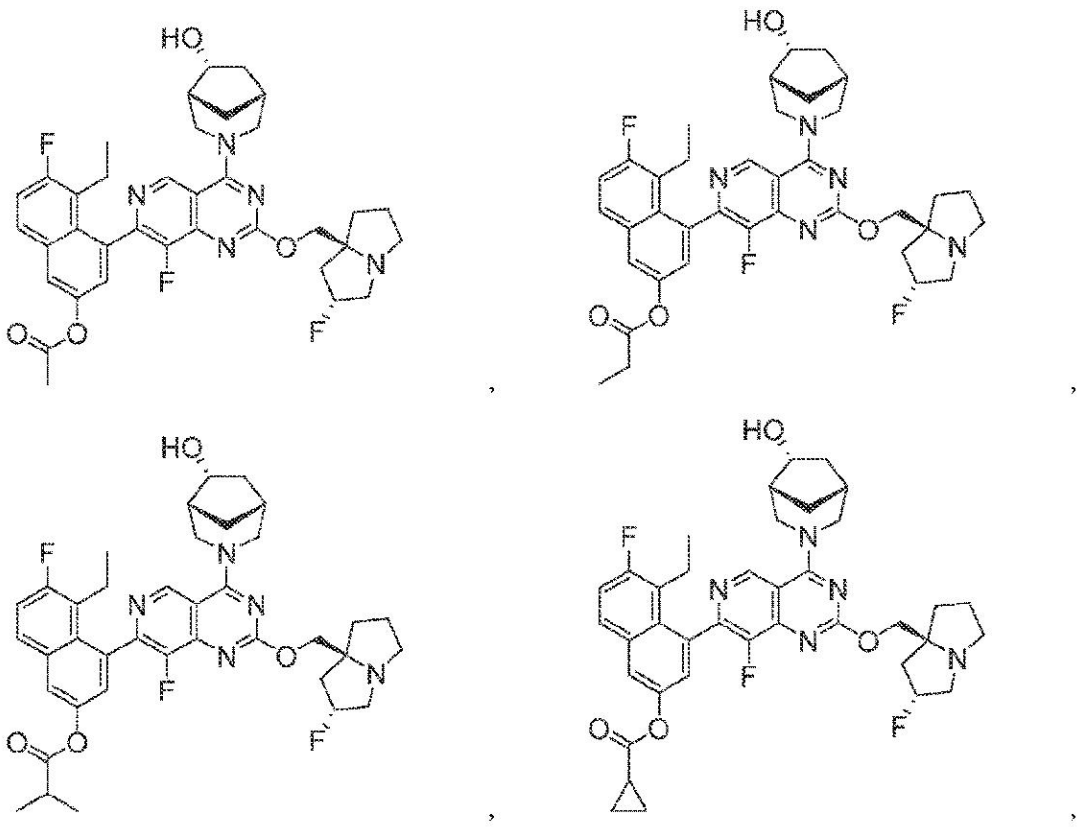


である。

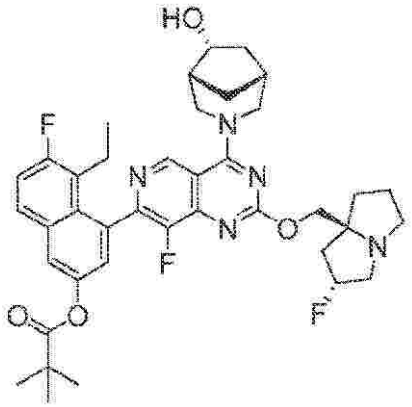
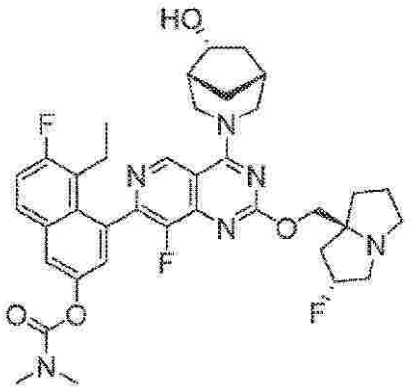
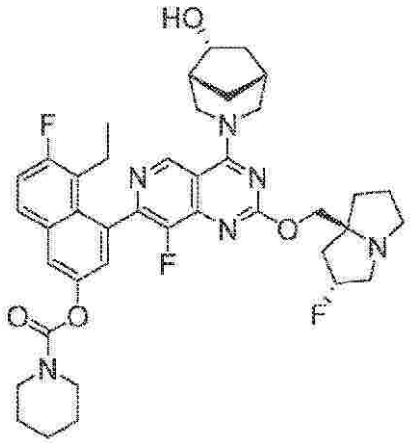
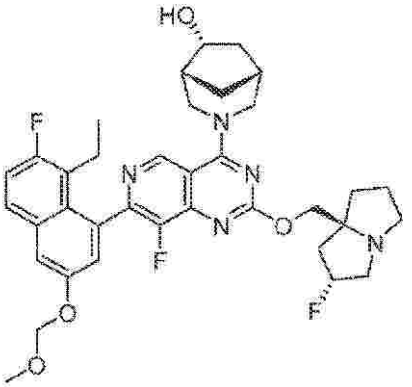
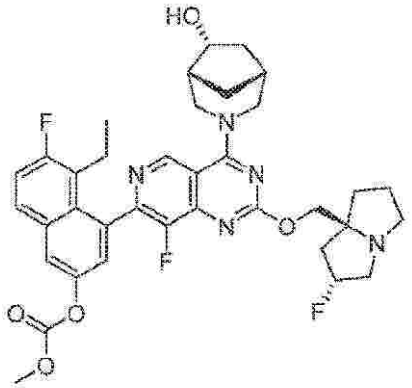
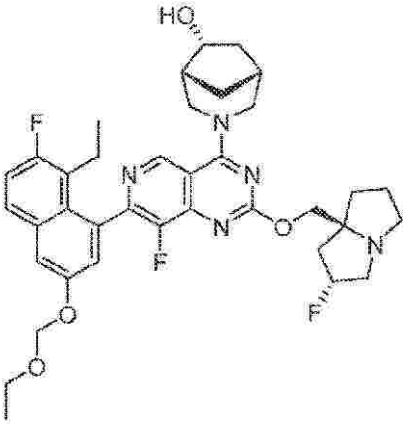
【００８５】

一態様において、提供されるプロドラッグは、以下の構造：

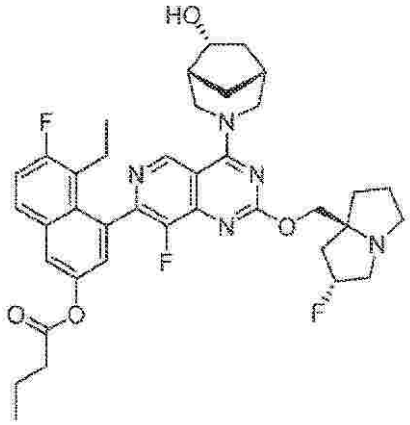
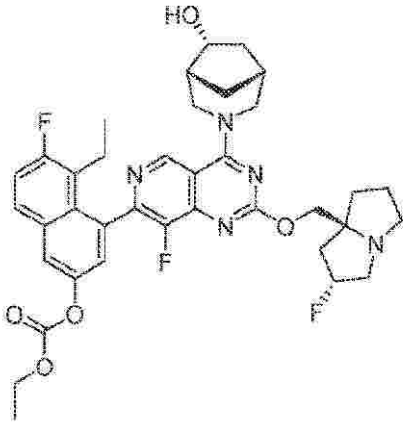
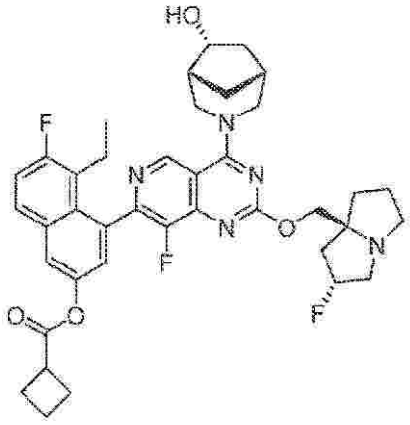
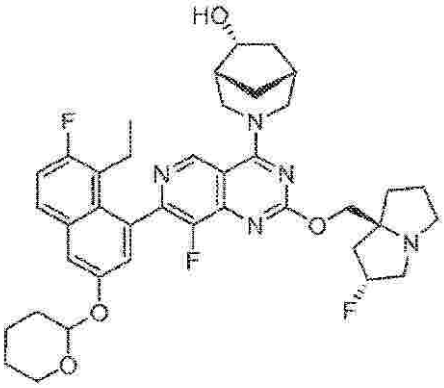
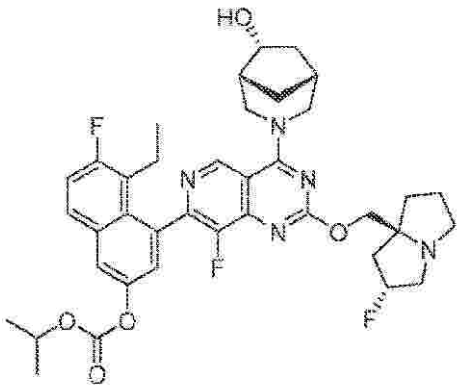
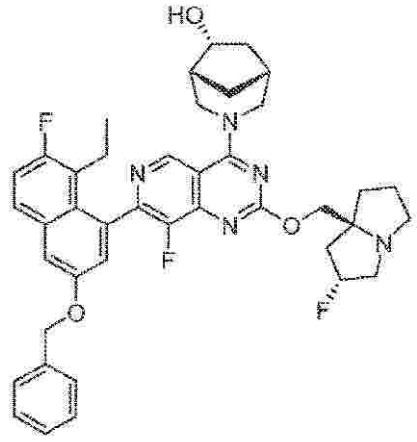
【化３９】



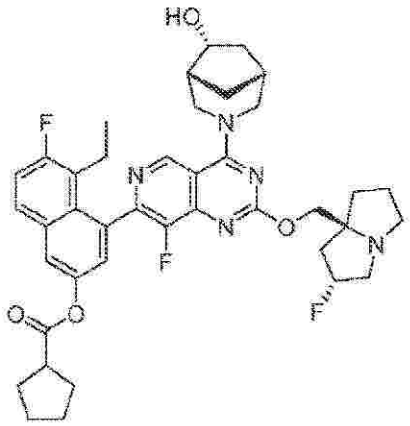
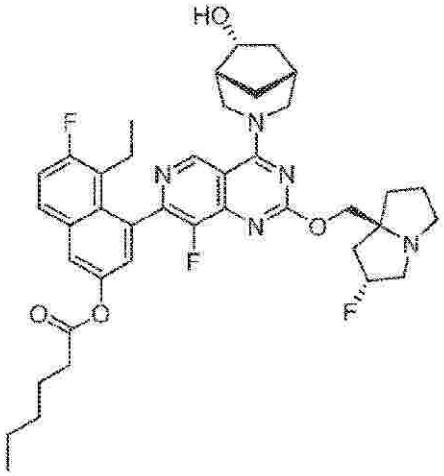
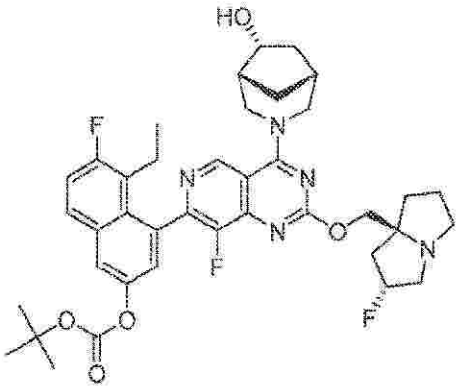
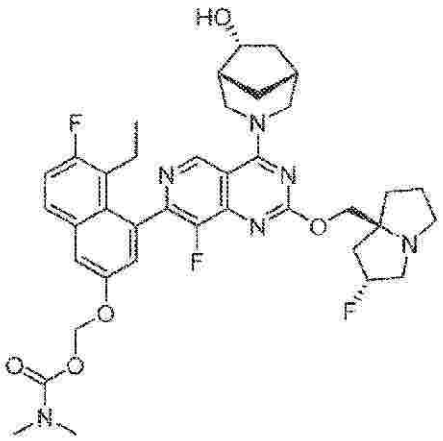
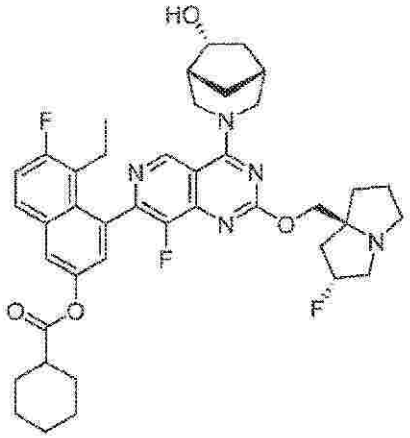
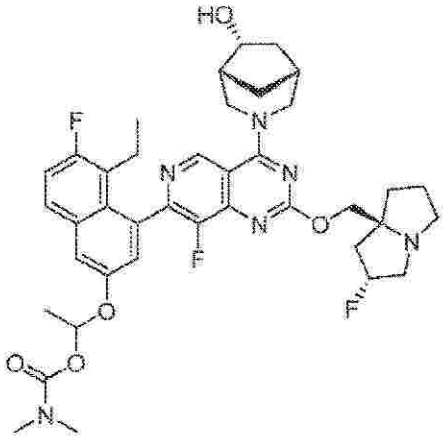
【化４０】


,

,

,

,

,

,

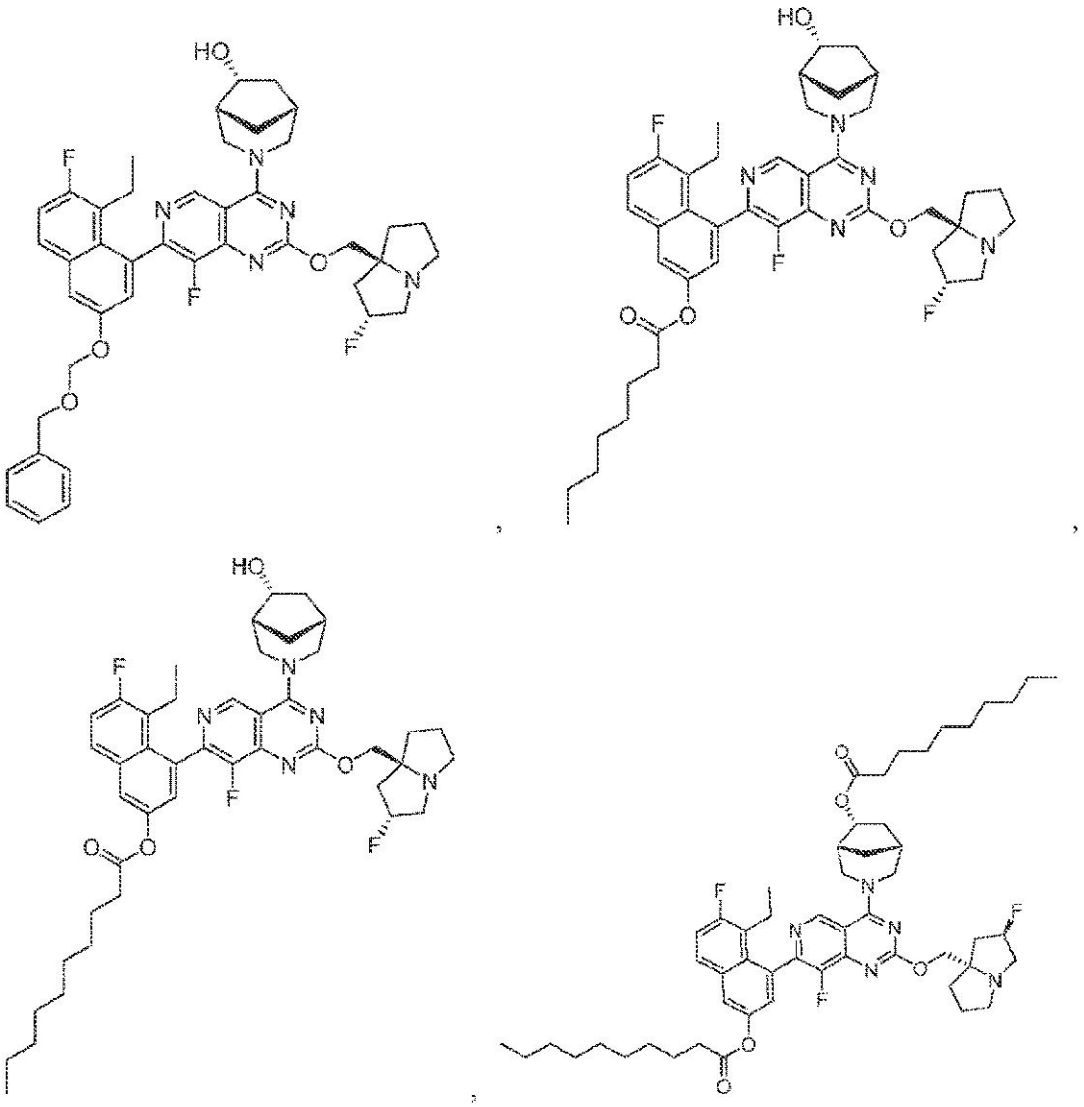
【化４１】


,

,

,

,

,

,

【化４２】


,

,

,

,

,

,

【化４３】

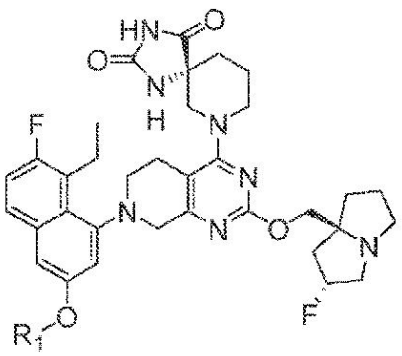


及びその薬学的に許容される塩を有する。

【００８６】

本発明の別の態様では、提供されるプロドラッグは、以下の一般構造：

【化４４】

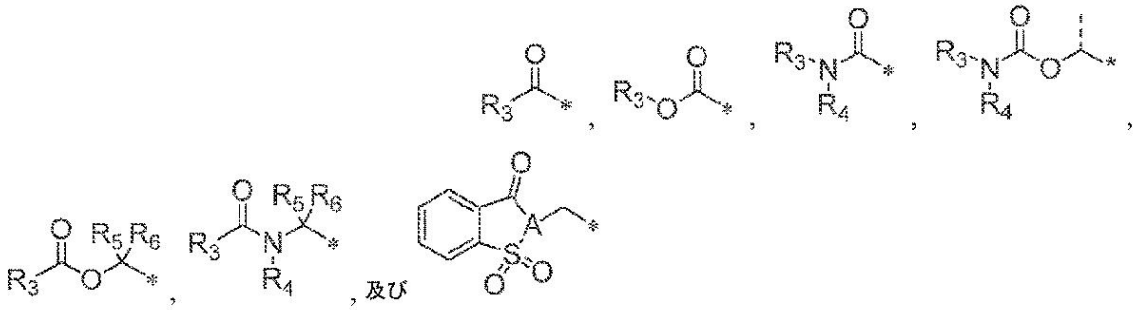


式II

又はその薬学的に許容される塩を有し、

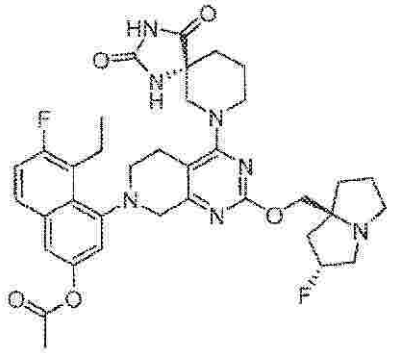
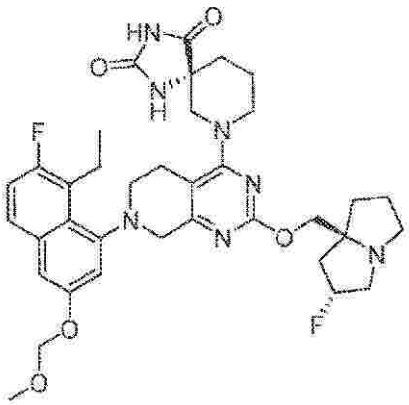
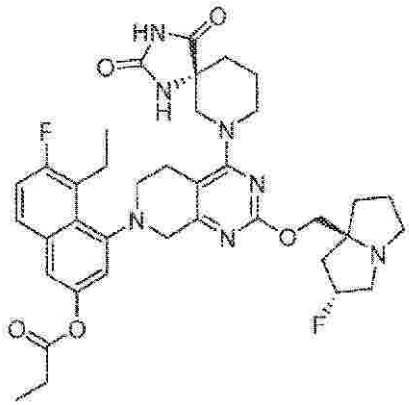
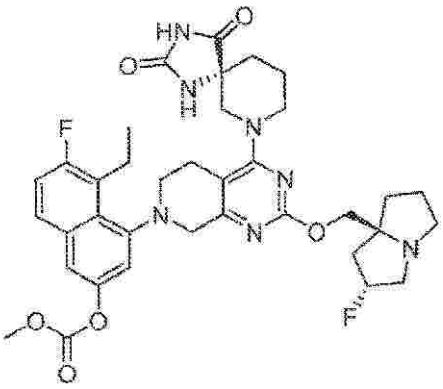
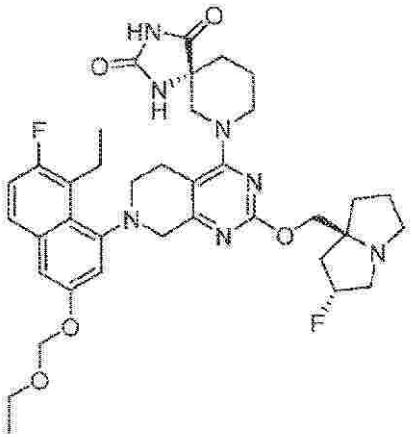
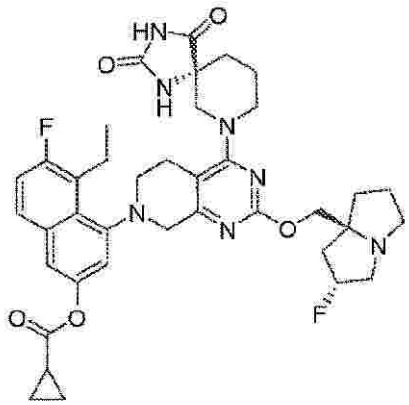
式中、R_1は、H、R_3-*、R_3-O-CH_2-*、

【化４５】

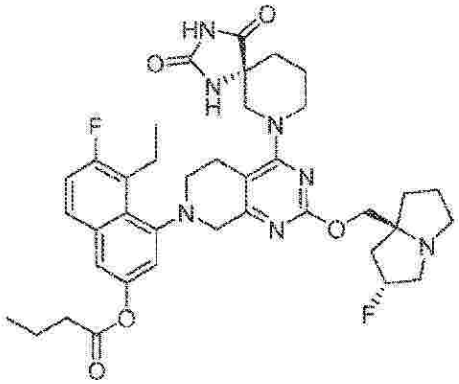
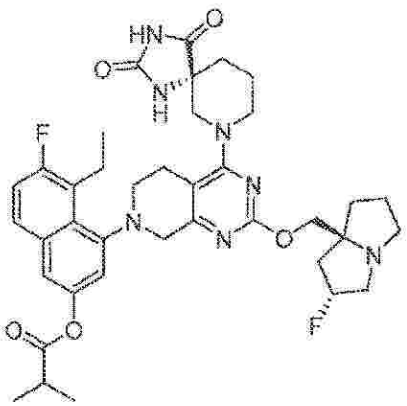
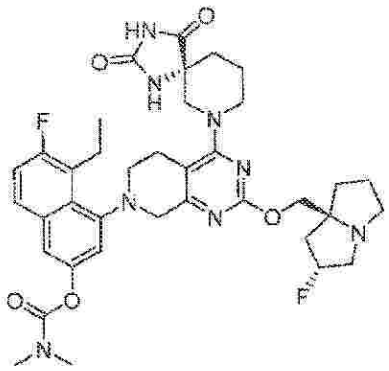
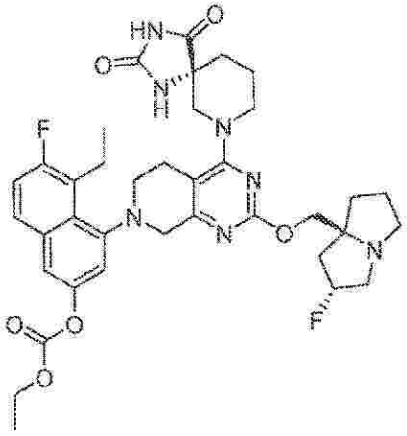
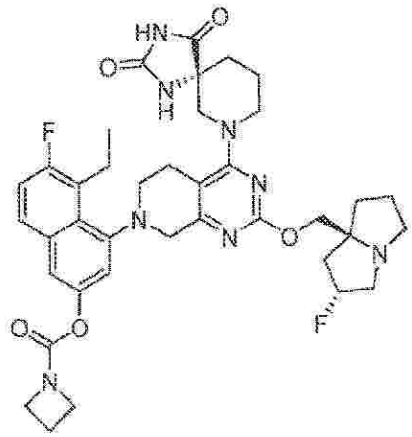
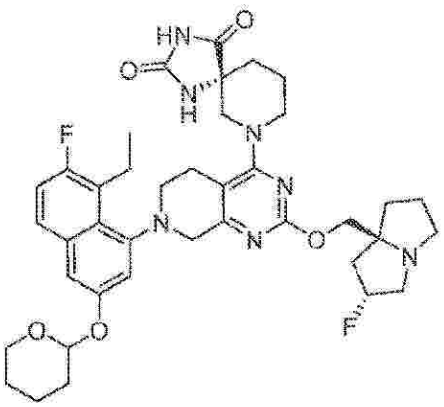


であり、
Ａは、ＣＨ又はＮであり；
Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ２０アルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－シクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－ヘテロシクリル又は（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－であり、Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ４アルキル又は－Ｏ－Ｃ１～Ｃ４アルキルで場合により置換され；
Ｒ４は、Ｈ又はＲ３であり；
Ｒ５及びＲ６は、Ｈ及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から独立して選択される。
【００８７】
一態様では、式ＩＩの化合物は：

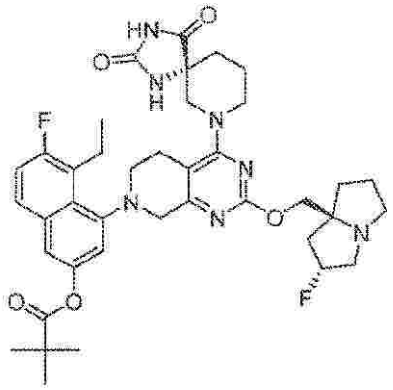
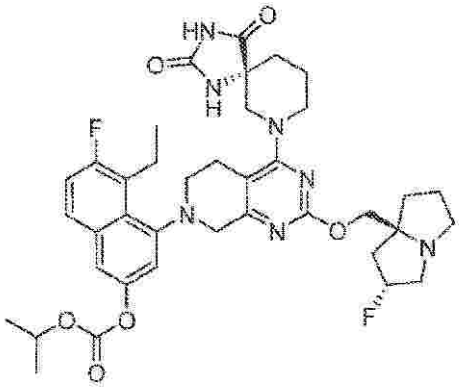
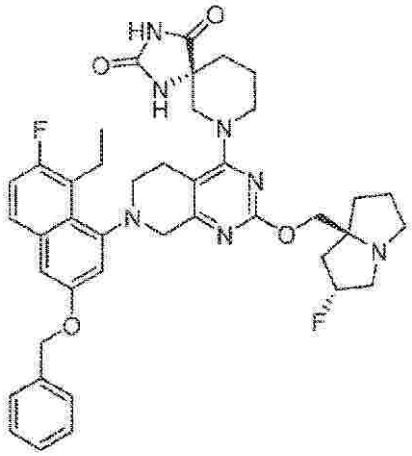
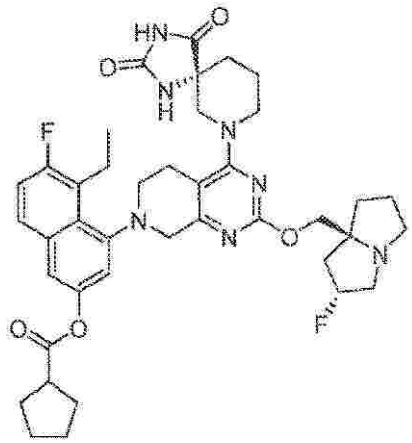
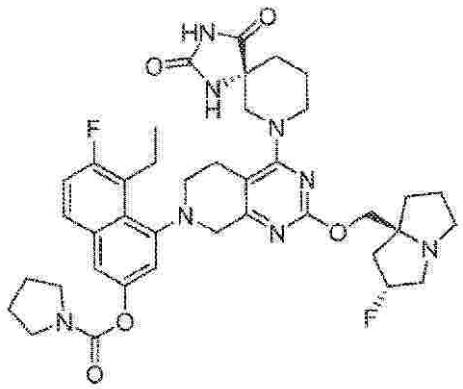
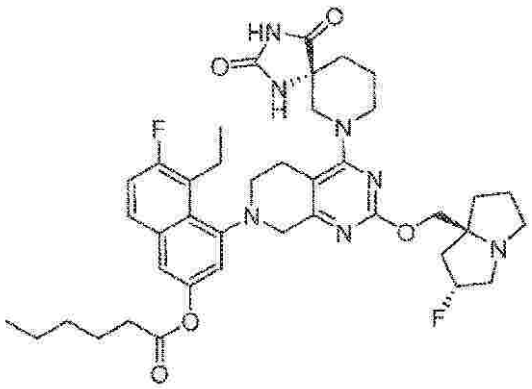
【化４６】


,

,

,

,

,

,

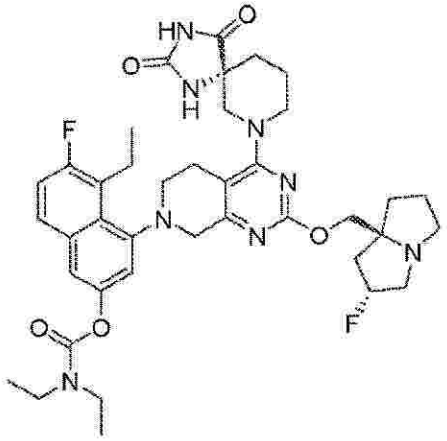
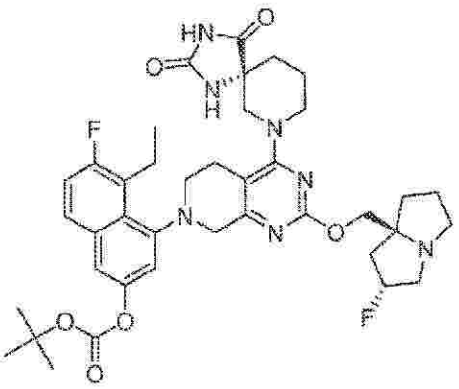
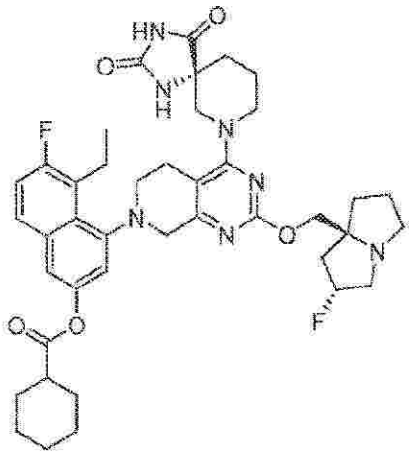
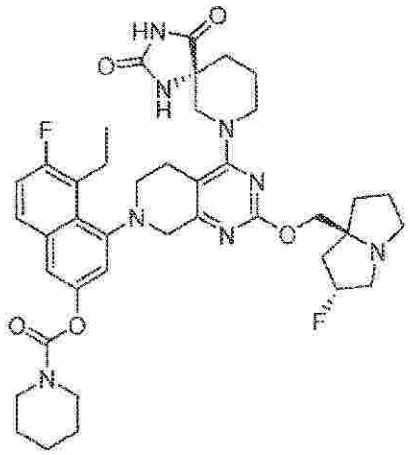
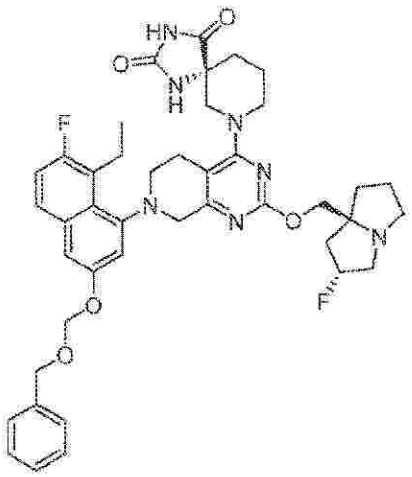
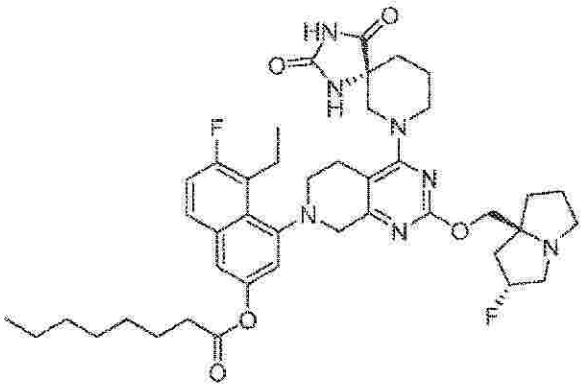
【化４７】


,

,

,

,

,

,

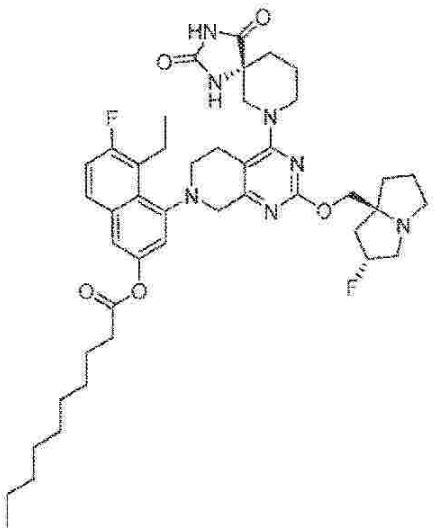
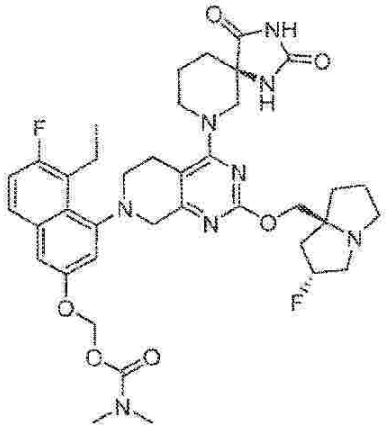
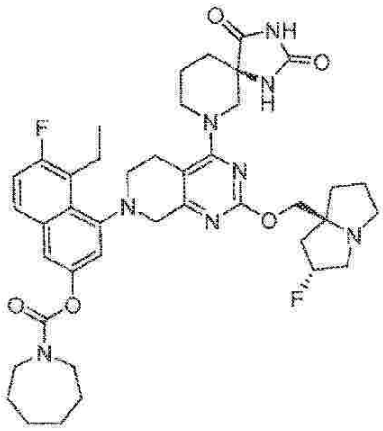
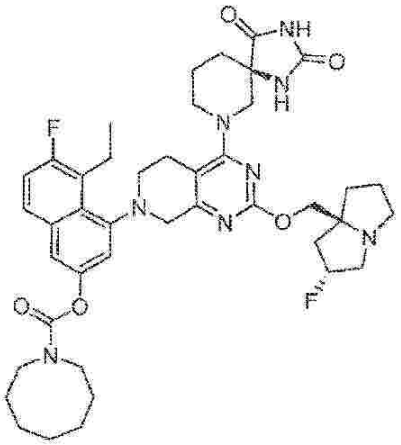
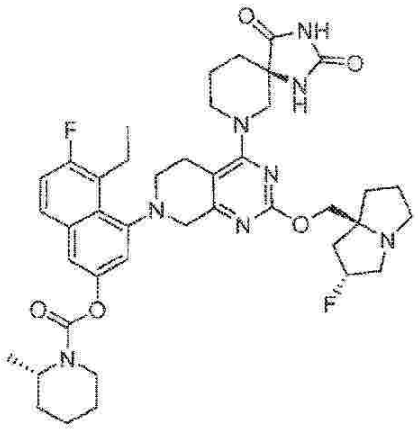
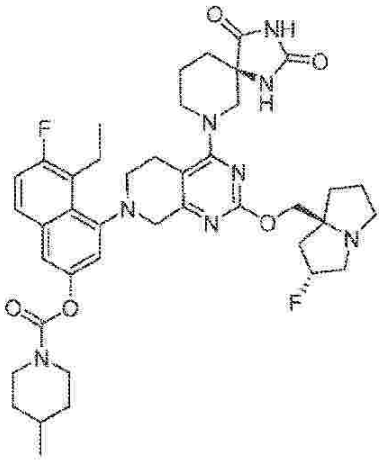
【化４８】


,

,

,

,

,

,

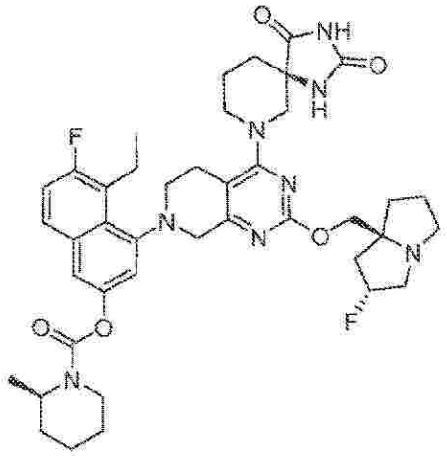
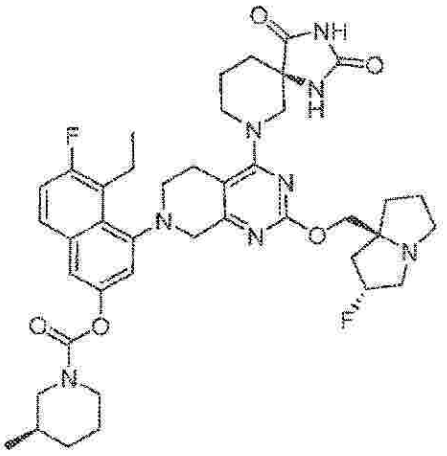
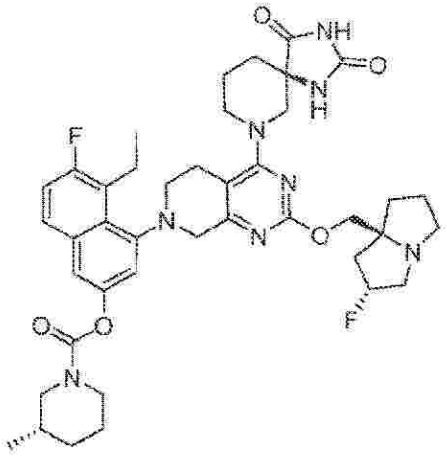
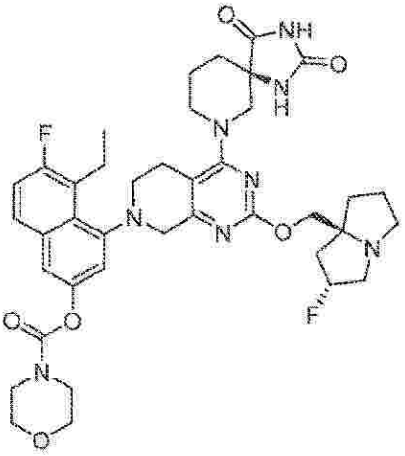
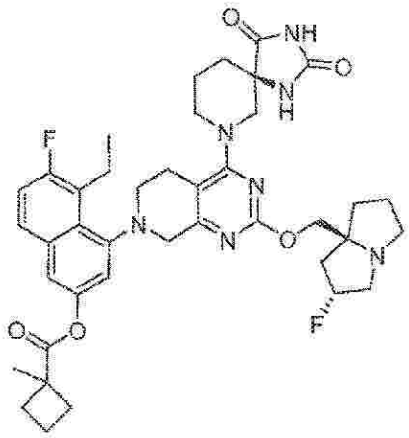
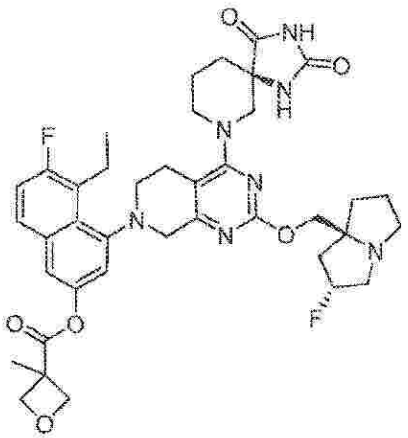
【化４９】


,

,

,

,

,

,

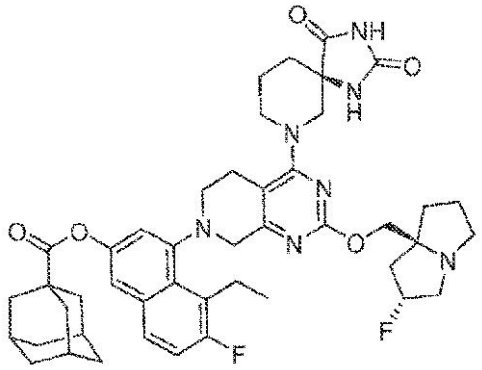
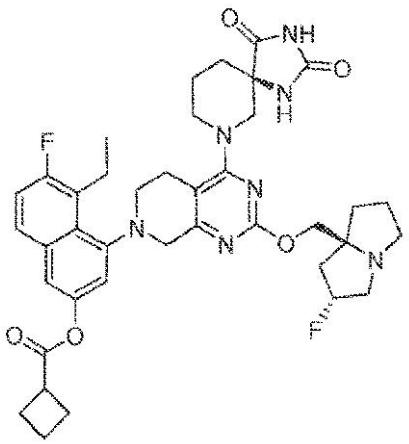
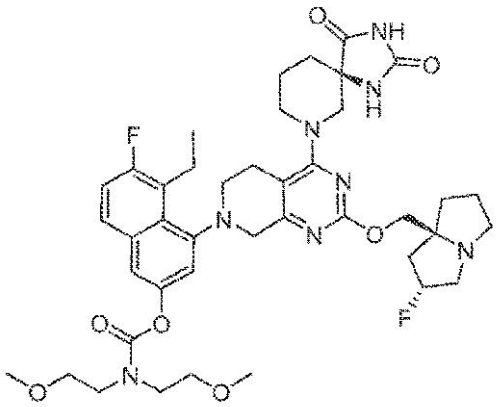
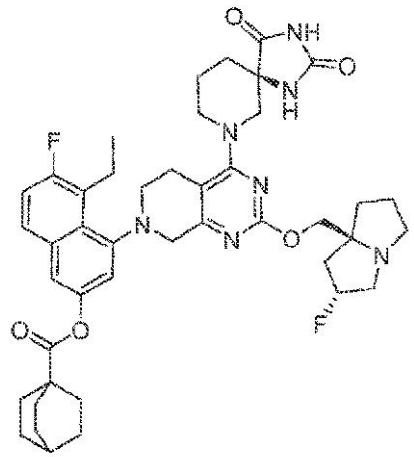
【化５０】


,

,

,

,

,

,

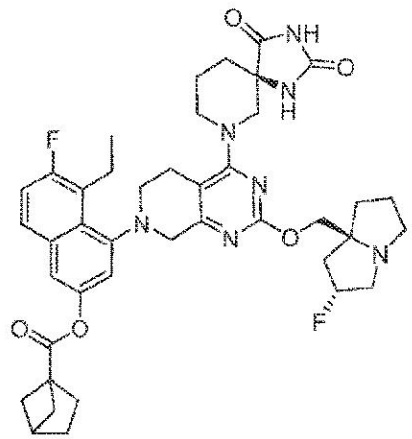
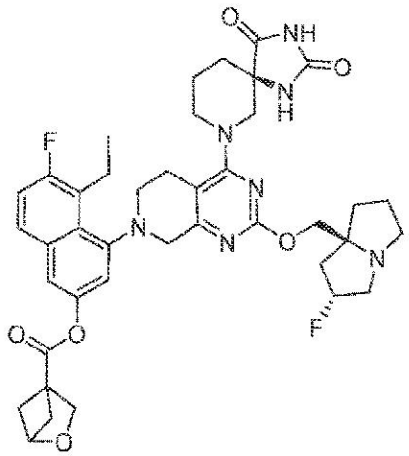
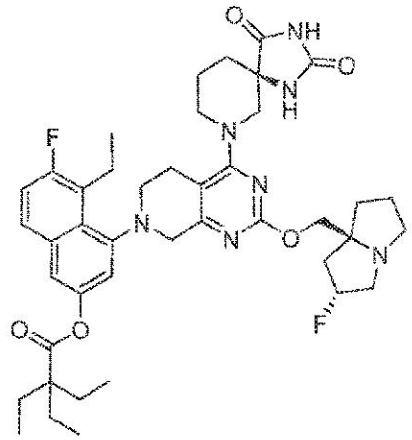
【化５１】


,

,

,

,

,

,

【化５２】


,

,

,

,

【化５３】

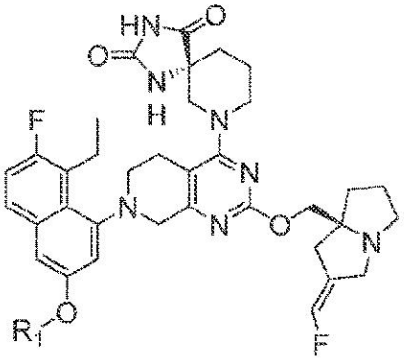

,

,


及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００８８】

本発明の別の態様では、提供されるプロドラッグは、以下の構造：

【化５４】

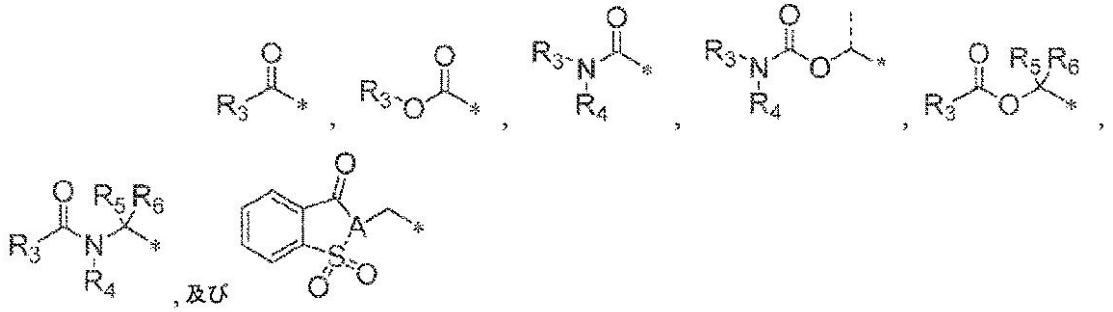

式III

又はその薬学的に許容される塩を有する（式中、

R_1は、

R_3-*、R_3-O-CH_2-*、

【化５５】

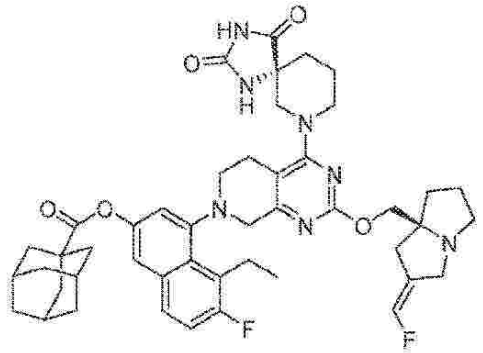
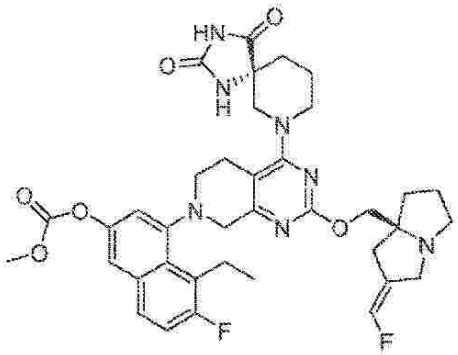
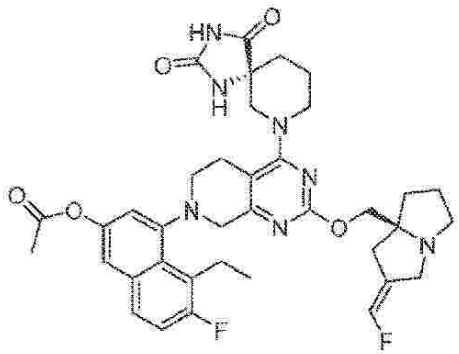
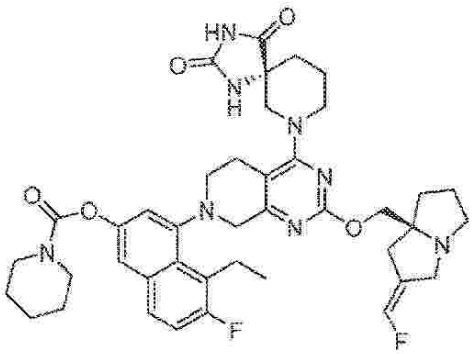
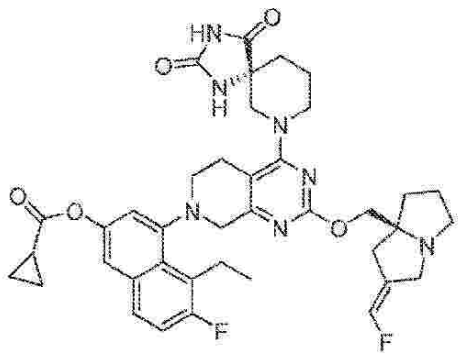
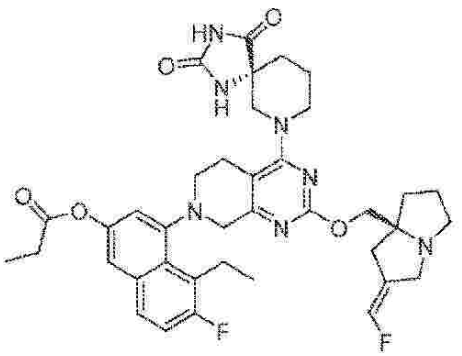
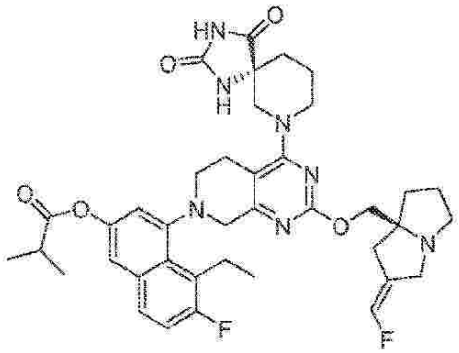


からなる群から選択され；
Ａは、ＣＨ又はＮであり；
Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ２０アルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－シクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－ヘテロシクリル又は（Ｃ１～Ｃ４アルキル）０－１－アリールであり、Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ４アルキル又は－Ｏ－Ｃ１～Ｃ４アルキルで場合により置換され；
Ｒ４は、Ｈ又はＲ３であり；
Ｒ５及びＲ６は、Ｈ及びＣ１～Ｃ６アルキルからなる群から独立して選択される）。

【００８９】

一態様では、式ＩＩＩの化合物は：

【化５６】

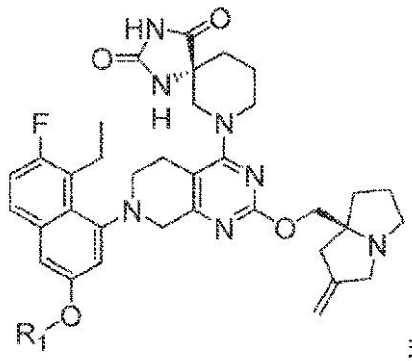

,

,

,

,

,

,


及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００９０】

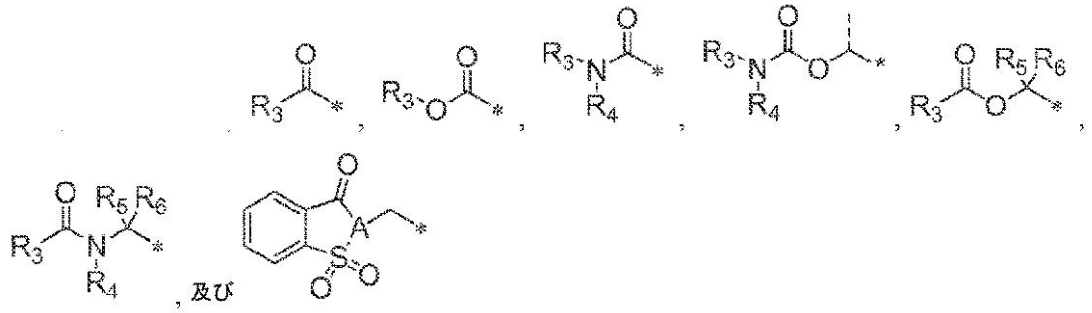
本発明の別の態様では、提供されるプロドラッグは、以下の一般構造：

【化５７】



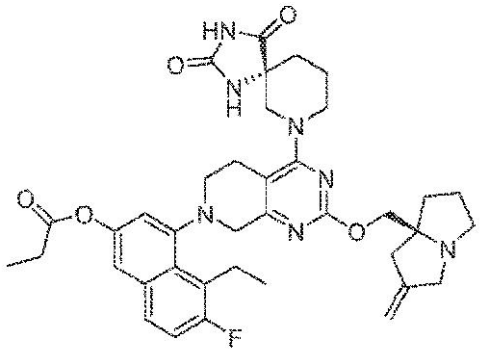
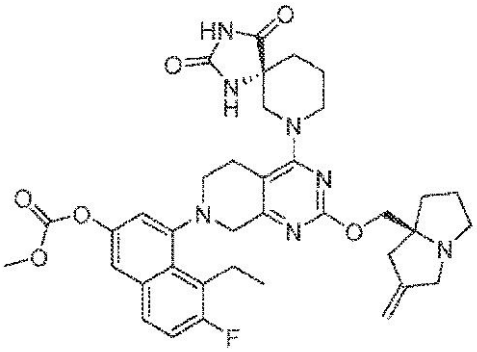
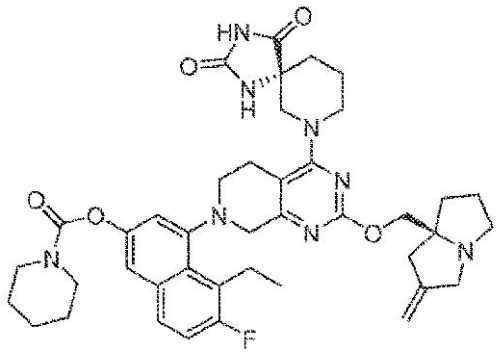
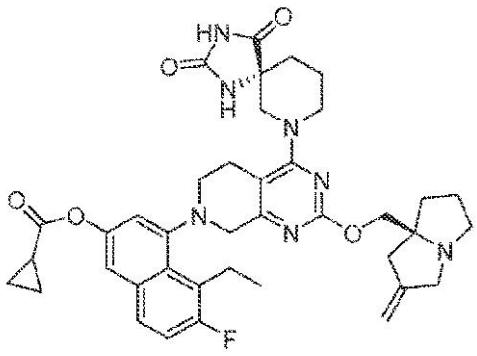
式IV

又はその薬学的に許容される塩を有する（式中、
R_1は、
R_3－＊、R_3－Ｏ－CH_2－＊、
【化５８】



からなる群から選択され；
Ａは、ＣＨ又はＮであり；
R_3は、C_1～C_{20}アルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－シクロアルキル、（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－ヘテロシクリル又は（C_1～C_4アルキル）$_{0-1}$－アリールであり、R_3は、C_1～C_4アルキル又は－Ｏ－C_1～C_4アルキルで場合により置換され；
R_4は、Ｈ又はR_3であり；
R_5及びR_6は、Ｈ及びC_1～C_6アルキルからなる群から独立して選択される）。
【００９１】
一態様では、式ＩＶの化合物は：

【化５９】


,

,

,


及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００９２】

一実施形態では、式（Ｉ）～（ＩＶ）の化合物は、上記化合物のビス－塩酸塩、トリス－塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ビス－トリフルオロ酢酸塩、及びトリス－トリフルオロ酢酸塩を含む。提供されるプロドラッグ化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬組成物に製剤化され得る。

【００９３】

医薬組成物

別の態様では、本発明は、本発明のプロドラッグ及び薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物を提供する。本発明のプロドラッグ化合物は、当技術分野で周知の任意の方法によって製剤化され得、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、筋内注射、硝子体内注射、静脈内注射、動脈内注射、経口、頬側、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、直腸内、皮下、及び局所投与を含むがこれらに限定されない任意の経路による投与用に調製され得る。特定の実施形態では、本発明の化合物は、病院の環境で静脈内投与される。一実施形態では、投与は、経口経路によるものであり得る。いくつかの実施形態では、提供される医薬組成物は、静脈内注射などによる全身的な注射によって；又は注射若しくは関連する部位への適用、例えばシリンジによる直接注射若しくは部位が手術で曝露された際の部位への直接適用によって；又は局所投与によって、治療を必要とする対象に投与され得る。

【００９４】

非経口投与は、ボーラス注射又は持続注入によるものであり得る。注射用医薬組成物は、保存剤を添加して、例えばアンプル内又は多用量容器内で、単位剤形で提示することができる。

【００９５】

提供される医薬組成物はまた、デポー製剤として製剤化され得る。そのような長時間作用性製剤は、（例えば、皮下又は筋肉内）埋め込みによって、又は筋肉内注射によって投与され得る。したがって、例えば、製剤は、好適なポリマー若しくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルションとして）又はイオン交換樹脂で、又は難溶性誘導体、例

えば難溶性塩として修飾され得る。

【００９６】

医薬組成物は、必要に応じて、バイアル、パック、又は、活性成分を含有する１つ以上の単位剤形を含み得るディスペンサーデバイスを含むがこれに限定されない医療デバイスで提示され得る。一実施形態では、ディスペンサーデバイスは、注射準備が整った液状製剤の単回用量を有するシリンジを含み得る。シリンジは、投与のための説明書を伴うことができる。

【００９７】

担体の特性は、投与経路に依存するであろう。本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」は、細胞、細胞培養物、組織、又は生物などの生物系と適合性を有し、且つ活性成分の生物学的活性の有効性を妨害しない非毒性材料を意味する。したがって、本発明による組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定剤、可溶化剤及び当技術分野で周知の他の材料を含み得る。薬学的に許容される製剤の調製は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ｅｄ．Ａ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９９０に記載されている。

【００９８】

本明細書で使用される場合、薬学的に許容される塩という用語は、上記に特定した化合物の所望の生物学的活性を保持し、望ましくない毒性学的作用を最小限に示すか又は全く示さない塩を指す。そのような塩の例としては、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）と共に形成される酸付加塩、並びに酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸，アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、及びポリガラクツロン酸などの有機酸と共に形成される塩が挙げられるが、これらに限定されない。化合物はまた、式－ＮＲ＋Ｚ－の第４級アンモニウム塩を特に含む、当業者に公知の薬学的に許容される第４級塩として投与され得、式中、Ｒは、水素、アルキル、又はベンジルであり、Ｚは、クロリド、ブロミド、ヨージド、－Ｏ－アルキル、トルエンスルホネート、メチルスルホネート、スルホネート、ホスフェート、又はカルボキシレート（ベンゾエート、スクシネートアセテート、グリコレート、マレエート、マレート、シトレート、タートレート、アスコルベート、ベンゾエート、シンナメート、マンデロエート、ベンジロエート、及びジフェニルアセテートなど）を含む対イオンである。

【００９９】

活性化合物は、治療される患者において重大な毒性効果を生じることなく、患者に治療有効量を送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体又は希釈剤中に含まれる。一実施形態では、上述した病状（状態）の全てについての活性化合物の用量は、１日当たり約０．０１～３００ｍｇ／ｋｇ、例えば０．１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲であり、さらなる例として、１日当たりレシピエントのキログラム体重当たり０．５～約２５ｍｇである。典型的な局所投与量は、適切な担体中で０．０１～３％重量／重量の範囲であろう。薬学的に許容される誘導体の有効投与量範囲は、送達される親化合物の重量に基づいて計算され得る。誘導体がそれ自体で活性を示す場合、有効投与量は、誘導体の重量を用いて上記のように、又は当業者に公知の他の手段によって概算され得る。

【０１００】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、本明細書に記載される使用方法において使用され得る。

【０１０１】

使用方法

さらに別の態様では、本発明は、細胞における野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｖ及び／又はＫＲａｓ Ｑ６１Ｈ活性を阻害するための方法を提供し、該方法は、野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ Ｇ１

２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ及び／又はＱ６１Ｈ活性の阻害が所望される細胞を、有効量の本発明のプロドラッグ化合物、その薬学的に許容される塩、又は化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含む。一実施形態では、接触はインビトロである。一実施形態では、接触はインビボである。

【０１０２】

本明細書で使用される場合、用語「接触させること」は、インビトロ系又はインビボ系において指定の部分を一緒にすることを指す。例えば、野生型ＫＲａｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／又はＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈを本明細書に提供される化合物と「接触させること」は、本明細書に提供されるプロドラッグ化合物を、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異を有するヒトなどの個体又は患者に投与すること、並びに、例えば、本明細書に提供されるプロドラッグ化合物を、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ突然変異を含む細胞又は精製製剤を含むサンプル中に導入することを含む。

【０１０３】

一実施形態では、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ活性の阻害が所望される細胞を、有効量のプロドラッグ化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させて、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及びＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの１つ以上の活性を負に調節する。

【０１０４】

野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及びＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの１つ以上の活性を負に調節することにより、本明細書に記載される方法は、細胞内の野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ活性の増強をもたらす、望ましくない細胞増殖を阻害するようにデザインされている。細胞は、野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈの所望の負の調節に影響を及ぼすために、特定の治療レジメンに従って単一の用量又は複数の用量で接触され得る。野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及びＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈのうちの１つ以上に結合する化合物の能力は、周知の方法を用いてインビトロで監視することができる。加えて、細胞における例示的な化合物の阻害活性は、リン酸化ＥＲＫの量の野生型ＫＲａｓ又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ活性のうちの１つ以上の阻害を測定することによって監視することができる。

【０１０５】

別の態様では、それを必要とする患者における癌の治療方法であって、治療有効量の本発明のプロドラッグ化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法が提供される。

【０１０６】
本明細書に提供される組成物及び方法は、それを必要とする患者における野生型ＫＲａｓ関連又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連癌の治療に使用することができ、治療有効量の式（Ｉ）～（ＩＶ）のプロドラッグ化合物若しくはそれらの代謝物、その薬学的に許容される塩、又は化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を前記患者に投与することを含む組成物及び方法が提供される。一実施形態では、野生型ＫＲａｓ関連又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｒ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｓ、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｖ、ＫＲａｓ　Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＫＲａｓ　Ｑ６１Ｈ関連癌は、肺癌である。

【０１０７】
本明細書で提供される組成物及び方法は、肺、前立腺、乳房、脳、皮膚、子宮頸癌、精巣癌などの腫瘍を含む非常に様々な癌の治療に使用することができる。より詳細には、本発明の組成物及び方法によって治療することができる癌には、星状細胞、乳房、頸部、結腸直腸、子宮内膜、食道、胃、頭部及び頸部、肝細胞、喉頭、肺、経口、卵巣、前立腺及び甲状腺癌並びに肉腫などの腫瘍タイプが含まれるが、これらに限定されない。より詳細には、これらの化合物は：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、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、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（乳管腺癌、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、腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖器：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（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、胚性癌、奇形癌腫、絨毛癌、肉腫、間質性細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞癌）、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆管：胆嚢癌、膨大部癌、胆管細胞癌；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（網膜細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（ｏｓｔｅｏｃｈｒｏｎｆｒｏｍａ）（骨軟骨性外骨腫（ｏｓｔｅｏｃａｒｔｉｌａｇｉｎｏｕｓ　ｅｘｏｓｔｏｓｅｓ））、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（ｃｈｏｎｄｒｏｍｙｘｏｆｉｂｒｏｍａ）、類骨腫及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、グリア細胞腫、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、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、グリア細胞腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜・包膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、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（胚性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌）；血液学：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；並びに副腎：神経芽細胞腫を治療するために使用され得る。特定の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸直腸癌、直腸癌又は膵臓癌である。特定の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌である。

【０１０８】
患者への投与濃度及び投与経路は、治療される癌に応じて変動することになる。プロド

ラッグ化合物、その薬学的に許容される塩、並びにそのような化合物及び塩を含む医薬組成物はまた、他の抗悪性腫瘍化合物、例えば化学療法と共投与されてもよく、又は、手術前若しくは手術後の補助剤として、放射線若しくは外科的処置などの他の治療と組み合わせて使用されてもよい。

【０１０９】

治療法に使用するための本明細書に定義されるプロドラッグ化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【０１１０】

癌の治療に使用するための、本明細書に定義されるプロドラッグ化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【０１１１】

ＫＲａｓ野生型又は複数のタイプのＫＲａｓ突然変異、例えばＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異の阻害に使用するための、プロドラッグ化合物、又はその薬学的に許容される塩も本明細書に提供される。

【０１１２】

ＫＲａｓ野生型関連の疾患若しくは障害又はＫＲａｓ突然変異Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連の疾患若しくは障害の治療に使用するための、本明細書に定義されるプロドラッグ化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物も本明細書に提供される。

【０１１３】

癌の治療のための医薬の製造における、本明細書に定義される本発明のプロドラッグ化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。

【０１１４】

ＫＲａｓの野生型形態又は突然変異：Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈを含むＫＲａｓの突然変異型の活性を阻害するための医薬の製造における、本明細書に定義される本発明のプロドラッグ化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。

【０１１５】

ＫＲａｓ野生型関連の疾患若しくは障害又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ関連の疾患若しくは障害の治療のための医薬の製造における、本明細書に定義される本発明のプロドラッグ化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用も本明細書に提供される。

【０１１６】

それを必要とする患者における癌の治療のための方法も本明細書に提供され、該方法は（ａ）癌がＫＲａｓ野生型又はＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／若しくはＱ６１Ｈ突然変異に関連していることを決定することと（即ち、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ｓ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１３Ｄ及び／又はＱ６１Ｈ関連癌）；（ｂ）治療有効量の本発明のプロドラッグ化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を患者に投与することとを含む。

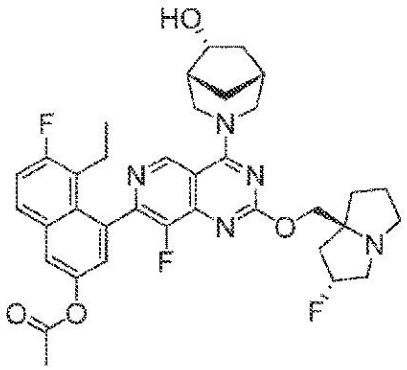
【０１１７】

当業者は、好適な既知の一般に受け入れられている細胞及び／又は動物モデルを用いたインビボ及びインビトロ試験の両方が、所与の障害を治療又は予防する試験化合物の能力を予測することを認識するであろう。

【０１１８】

当業者は、健康な患者及び／又は所与の障害に罹患している患者におけるファースト・イン・ヒューマン（ｆｉｒｓｔ－ｉｎ－ｈｕｍａｎ）、用量範囲及び有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床及び医学分野において周知の方法に従って完了され得ることをさらに認識するであろう。

【０１１９】
反応スキーム及び実施例
本発明のプロドラッグ化合物は、市販の試薬から周知の合成方法及び本明細書に記載される反応スキームを使用して、また、例えばＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０１００６５号（国際公開第２０２２／１３２２００号パンフレット）に記載されているものと同様の他の周知の方法を使用して、又は他の試薬及び当業者に周知の従来の方法を使用して、調製することができる。
【０１２０】
本発明の化合物は、１つ以上のキラル中心を有し得、立体異性体混合物、空間におけるそれらの原子の配置が異なる同一の構成の異性体として合成され得る。化合物は、混合物として使用され得るか、又は個々の成分／異性体は、市販の試薬並びに当業者に周知の立体異性体及びエナンチオマーの単離のための従来の方法を使用して、例えば、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ（登録商標）（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）又はＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）（Ｄｉａｃｅｌ　Ｃｏｒｐ）キラルクロマトグラフィーＨＰＬＣカラムを使用して、製造業者の説明書に従って分離され得る。或いは、本発明の化合物は、個々の異性体又はエナンチオマーを調製するために、光学的に純粋なキラル試薬及び中間体を使用して合成され得る。別段の指示がない限り、全てのキラル形態（エナンチオマー及びジアステレオマー）及びラセミ形態は、本発明の範囲内である。別段の指示がない限り、特許請求の範囲を含む本明細書が本発明の化合物を指す場合は常に、用語「化合物」は、全てのキラル（エナンチオマー及びジアステレオマー）及びラセミ形態を包含すると理解されるべきである。
【０１２１】
本発明の化合物は、無水、溶媒和又は水和形態であり得、全てのそのような形態が本発明の範囲内に含まれる。
【０１２２】
以下の実施例は、本発明のさらなる特定の実施形態を示すことを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図していない。
【実施例】
【０１２３】
実施例１
【化６０】



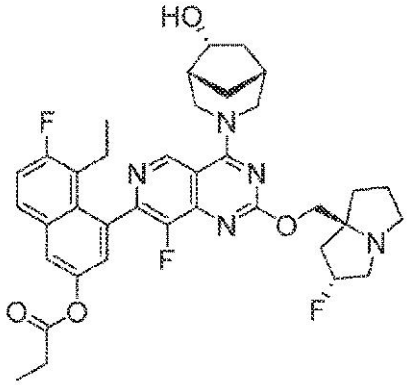
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルアセテート
工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルアセテート：（１

Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（２００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（９８．０ｍｇ、３．０当量）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に塩化アセチル（２５．３ｍｇ、１．０当量）を－４０℃で加えた。反応物を－４０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［ＷａｔｅｒＸｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：８分で５３％～８３％］で精製して表題化合物（１０１ｍｇ、収率４６％）を白色固体として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．３９－９．２２（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｔ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．５７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．０６（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．１７－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２９（ｍ，４Ｈ），２．２４－１．９７（ｍ，６Ｈ），１．８８－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．１９（ｍ，１Ｈ），０．８３－０．６５（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６６２．４。

【０１２４】

実施例２

【化６１】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルプロピオネート

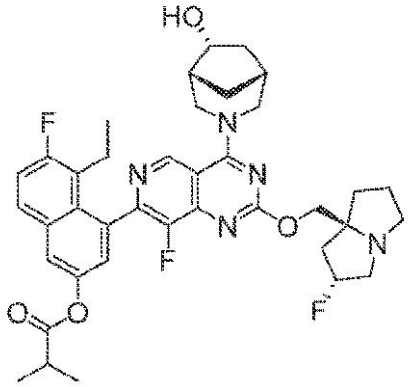
実施例１に従って合成した。標題化合物を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．３８－９．２０（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｔ，Ｊ＝２．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４１－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．８９－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．５７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．１６－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．

３１（ｍ，１Ｈ），２．２６－１．９７（ｍ，６Ｈ），１．８８－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｄｔ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，３Ｈ），０．７５（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６７６．３。

【０１２５】

実施例３

【化６２】



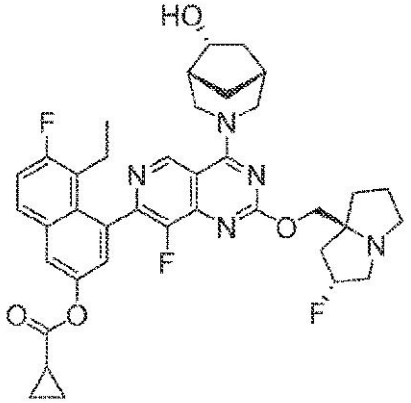
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルイソブチレート

実施例１に従って合成した。標題化合物を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．３９－９．１８（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｔ，Ｊ＝２．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４５－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．５７（ｂｒｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．１８－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．９５－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－１．９５（ｍ，６Ｈ），１．８８－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，７Ｈ），０．７５（ｄｔ，Ｊ＝２．８，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６９０．３。

【０１２６】

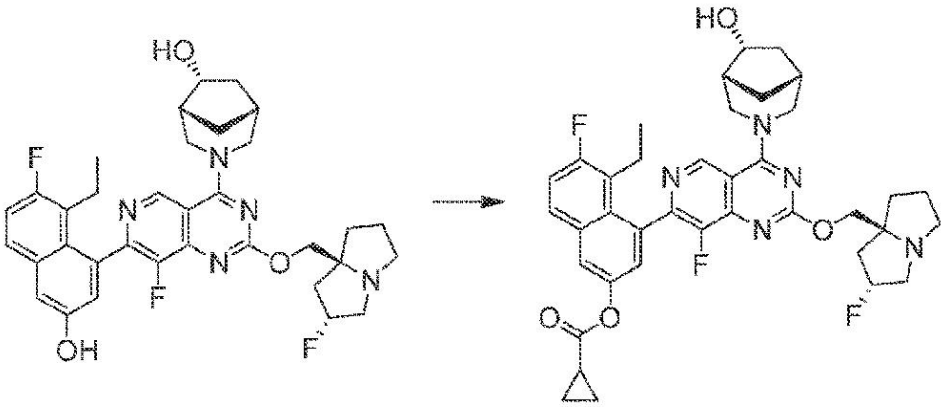
実施例４

【化６３】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルシクロプロパンカルボキシレート

【化６４】

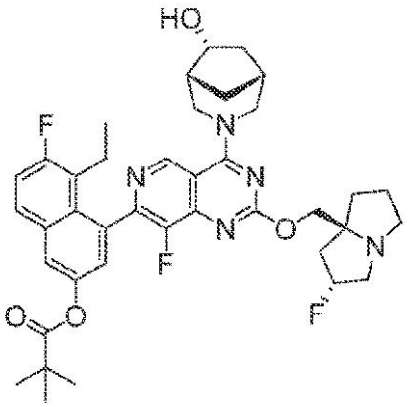


工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルシクロプロパンカルボキシレート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（４９．０ｍｇ、３．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液にシクロプロパンカルボニルクロリド（２５．３ｍｇ、１．５当量）を－４０℃で加えた。反応物を－４０℃で３時間撹拌した。この混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：８分で５８％～８８％］で精製して表題化合物（６６．５ｍｇ、収率５９％）を白色固体として得た。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．４３－９．２１（ｍ，１Ｈ），８．１２－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３０（ｍ，１Ｈ），５．４４－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．９５－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．６１－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．０５（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．１９－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０３（ｍ，５Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．３２－０．９６（ｍ，５Ｈ），０．８１－０．６５（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６８８．２。

【０１２７】

実施例５

【化６５】



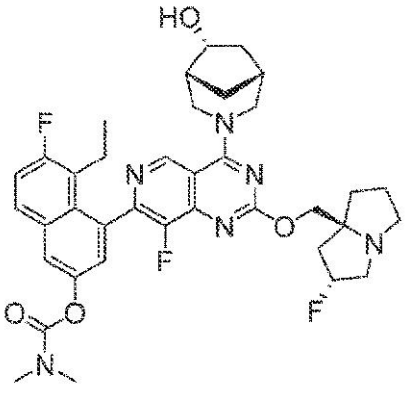
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルピバレート

実施例４に従って合成した。標題化合物を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．３８－９．２２（ｍ，１Ｈ），８．０７－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２５（ｍ，１Ｈ），５．４３－５．１７（ｍ，１Ｈ），４．９２－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．５７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２５－１．９３（ｍ，６Ｈ），１．８８－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．６７（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７０４．１。

【０１２８】

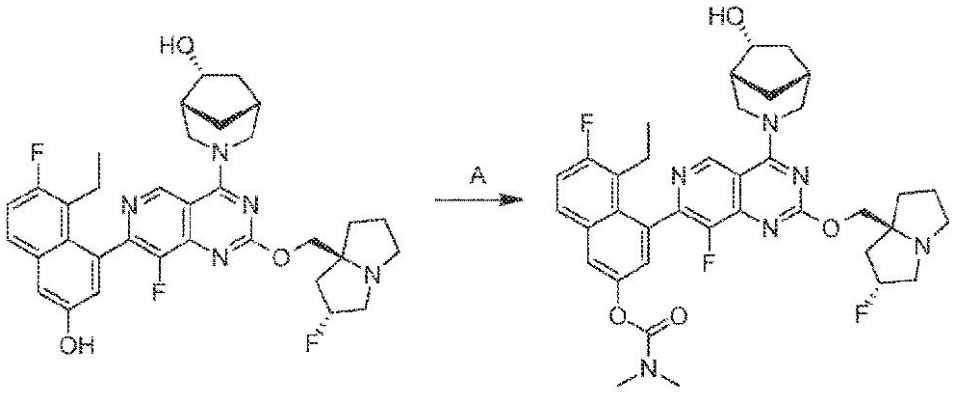
実施例６

【化６６】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルジメチルカルバメート

【化６７】

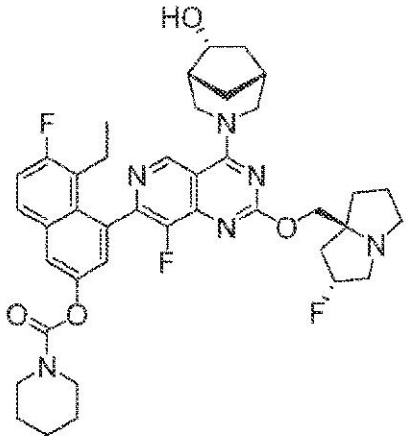


工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルジメチルカルバメート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（１００ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液にＫ２ＣＯ３（１１１ｍｇ、５．０当量）及びＮ，Ｎ－ジメチルカルバモイルクロリド（２６．０ｍｇ、１．５０当量）を０℃で加えた。反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：８分で５１％～８１％］で精製して表題化合物（３３．８ｍｇ、収率３０％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．２２－９．３９（ｍ，１Ｈ），８．０５－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－５．３８（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．９２（ｍ，３Ｈ），３．９４－４．２５（ｍ，３Ｈ），３．６３－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３３（ｍ，１Ｈ），２．９９－３．１６（ｍ，６Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．２５（ｍ，３Ｈ），１．９５－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．８８（ｍ，５Ｈ），１．１７－１．３５（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．８４（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６９１．２。

【０１２９】

実施例７

【化６８】



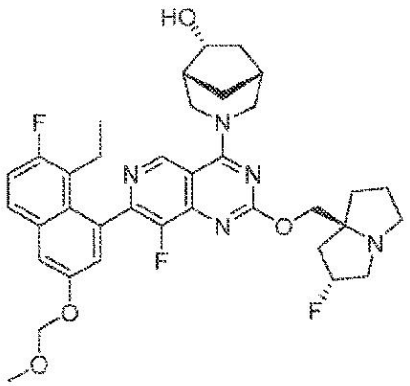
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルピペリジン－１－カルボキシレート

実施例６に従って合成した。標題化合物を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．２３－９．３８（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３８（ｍ，１Ｈ），５．１８－５．３９（ｍ，１Ｈ），４．６７－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．５１－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９７－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．３６（ｍ，３Ｈ），２．９９－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．８９（ｍ，１Ｈ），１．９５－２．２９（ｍ，７Ｈ），１．４７－１．９１（ｍ，１２Ｈ），１．２２－１．３２（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．７０（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７３１．２。

【０１３０】

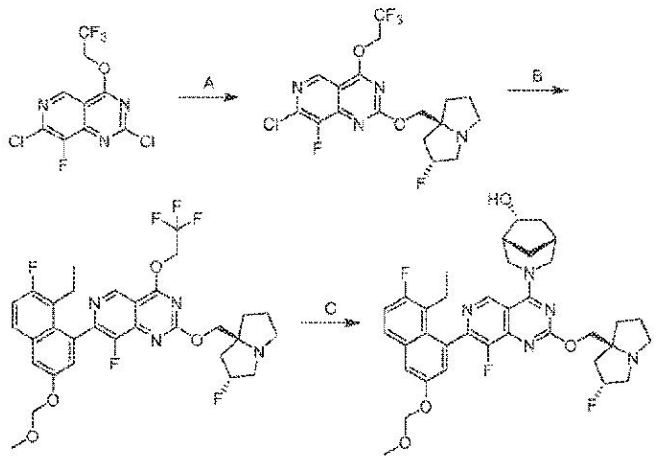
実施例８

【化６９】



（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール

【化７０】



工程Ａ．７－クロロ－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン：２，７－ジクロロ－８－フルオロ－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３３．３ｇ、１．０当量）、ＤＩＥＡ（５４．５ｇ、４．０当量）及び４Åモレキュラーシーブ（４．００ｇ）のＴＨＦ（３４０ｍＬ）中の混合物に（（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（２０．１ｇ、１．２当量）を加えた。反応物を４０℃で１４時間撹拌した。この混合物を水加えることによりクエンチし、濃縮して有機溶媒を除去した。この混合物をＥＡ（２×２００ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル］で精製して表題化合物（２８．８ｇ、収率６２％）を黄色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．９８（ｓ，１Ｈ），５．４０－５．１９（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ，２Ｈ），４．４０－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．０６（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．８４（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝４３９．１。

【０１３１】

工程Ｂ．７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン：７－クロロ－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１．００ｇ、１．０当量）、２－（８－エチル－７－フルオロ－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（１．６４ｇ、２．０当量）及びCs_2CO_3（１．５Ｍ、３．０当量）のメトキシシクロペンタン（１５ｍＬ）溶液にＣａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（３３２ｍｇ、０．２０当量）を加えた。反応物を１００℃で２時間撹拌した。この混合物を水加えることによりクエンチし、濃縮して有機溶媒を除去した。この混合物をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー［Ｃ１８、０．１％ギ酸条件］で精製して表題化合物（８２０ｍｇ、収率５６％）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６３７．３。

【０１３２】

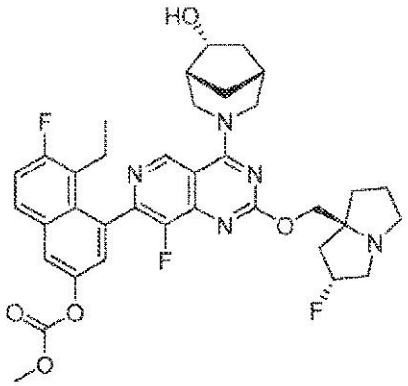
工程Ｃ．（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２

－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール：７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１００ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液に４Å　ＭＳ（２０．０ｍｇ）、（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（３１．９ｍｇ、１．６当量）及びＤＩＰＥＡ（４０．６ｍｇ、２．０当量）を加えた。反応物を４０℃で１２時間撹拌した。この混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＵｎｉＳｉｌ　３－１００　Ｃ１８　ＵＩｔｒａ（１５０×２５ｍｍ×３ｕｍ）；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２６％～４６％、７分）で精製して表題化合物（５９．９ｍｇ、ＦＡ塩）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝９．２５（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．１６（ｍ，２Ｈ），５．４８－５．２６（ｍ，３Ｈ），４．５９（ｓ，３Ｈ），４．４５－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．３５（ｍ，６Ｈ），３．２０－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．１４（ｍ，８Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，２Ｈ），２．００－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．２６（ｍ，２Ｈ），０．８６－０．７１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６６４．５。

【０１３３】

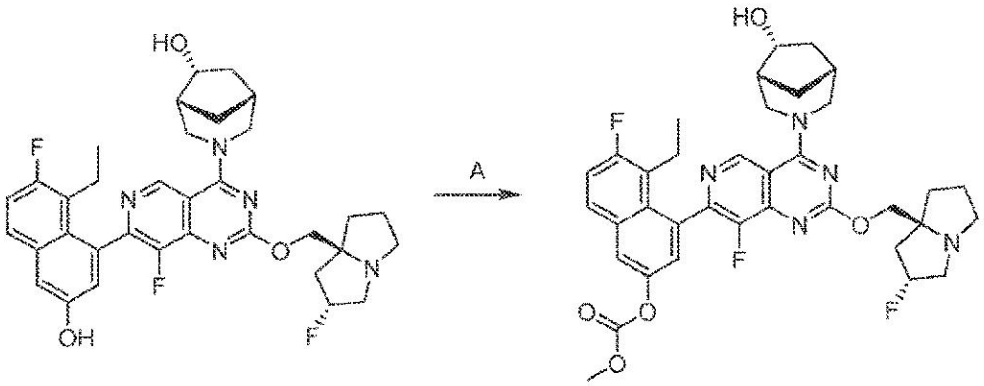
実施例９

【化７１】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルメチルカーボネート

【化７２】

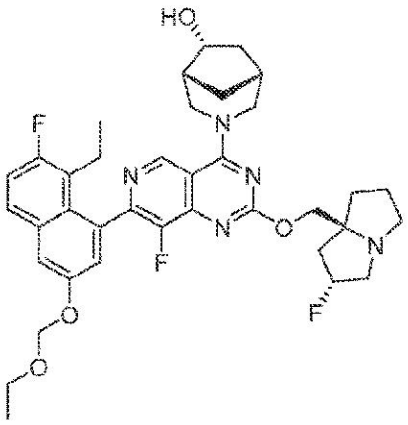


工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルメチルカーボネート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（５００ｍｇ、１．００当量）及びＴＥＡ（４０８ｍｇ、５．００当量）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液に二炭酸ジメチル（２１６ｍｇ、２当量）を０℃で加えた。反応物を０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（１５．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１５．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、メチル第３級ブチルエーテルで２５℃で３０分間粉砕して表題化合物（１．０５ｇ、収率８２％）を白色固体として得た；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝０．８２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．７２Ｈｚ，３Ｈ）１．４０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．９２Ｈｚ，１Ｈ）１．７８－２．０４（ｍ，５Ｈ）２．１３－２．５８（ｍ，８Ｈ）３．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）３．２１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１８．５６Ｈｚ，２Ｈ）３．３５－３．５２（ｍ，２Ｈ）３．７５－３．８５（ｍ，１Ｈ）３．９０（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）４．１７－４．３５（ｍ，３Ｈ）４．７９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．６４Ｈｚ，１Ｈ）５．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）５．２０－５．４０（ｍ，１Ｈ）７．２９－７．４９（ｍ，２Ｈ）７．８９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）９．２４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１８．１２Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６７８．３。

【０１３４】

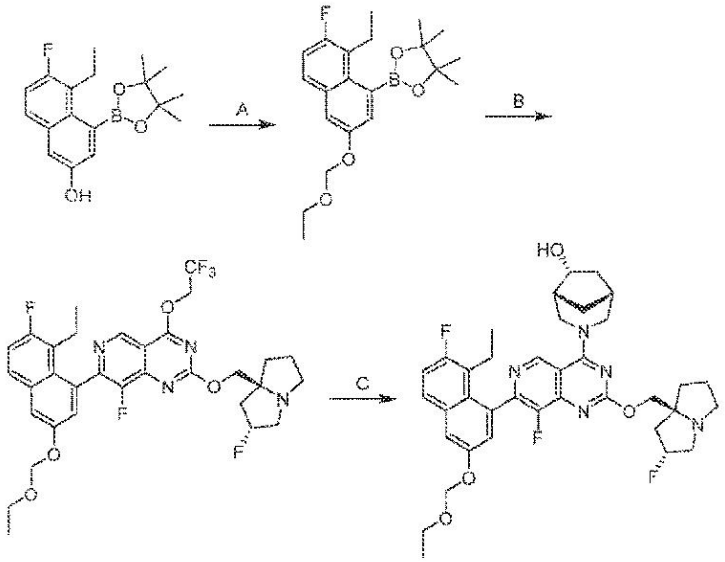
実施例１０

【化７３】



（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール

【化７４】



工程Ａ．２－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン：５－エチル－６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－オール（０．５００ｇ、１．０当量）及びクロロメトキシエタン（２２４ｍｇ、１．５当量）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液にクロロメトキシエタン（２２４ｍｇ、１．５当量）及びＤＩＥＡ（８１８ｍｇ、１．１０ｍＬ、４．０当量）を０℃で加えた。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。この混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０．０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液@１０ｍＬ／分）により精製して表題化合物（２０４ｍｇ、収率８６％）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝３７５．１。

【０１３５】

工程Ｂ．７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン：７－クロロ－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１１７ｍｇ、１．０当量）、２－［３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロ－１－ナフチル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．１０ｇ、１．０当量）及びK_3PO_4（１．５Ｍ、５３４ｕＬ、３．０当量）のＣＰＭＥ（５ｍＬ）溶液に［４－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン－２－（２’－アミノビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（１７．０ｍｇ、０．１０当量）を加えた。反応物を脱気し、Ｎ２で３回パージし、７０℃でＮ２雰囲気下で１時間撹拌した。この混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０．０ｇ　Ｓｅ

ｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液＠５０ｍＬ／分）で精製して表題化合物（１５８ｍｇ、収率６４％）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ、Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６５１．２。

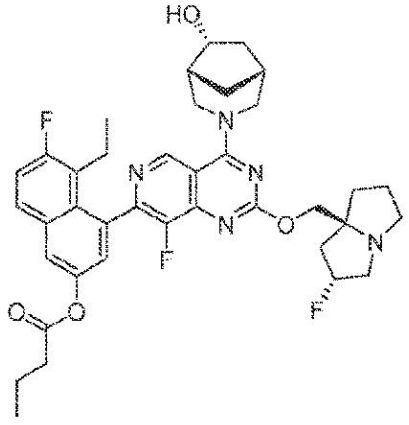
【０１３６】

工程Ｃ．（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール：７－［３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロ－１－ナフチル］－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ，８Ｓ）－２－フルオロ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロピロリジン－８－イル］メトキシ］－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．２０ｇ、１．０当量）及び（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（９３．８ｍｇ、２．４当量）のＤＭＦ（１４ｍＬ）溶液に４Åモレキュラーシーブ（０．２０ｇ）及びＤＩＥＡ（１１９ｍｇ、３．０当量）を加えた。反応物を４０℃で１２時間撹拌した。この混合物をH_2O（１４ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１４ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２１％～５１％，分）で精製して表題化合物（０．１３ｇ、収率３２％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．４０－９．２４（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝２．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４２－５．３２（ｍ，３Ｈ），５．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．９３－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．６３－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１０．３，１３．７Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），３．１１－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２０－１．９９（ｍ，６Ｈ），１．８８－１．６５（ｍ，５Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．７８－０．６８（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６７８．２。

【０１３７】

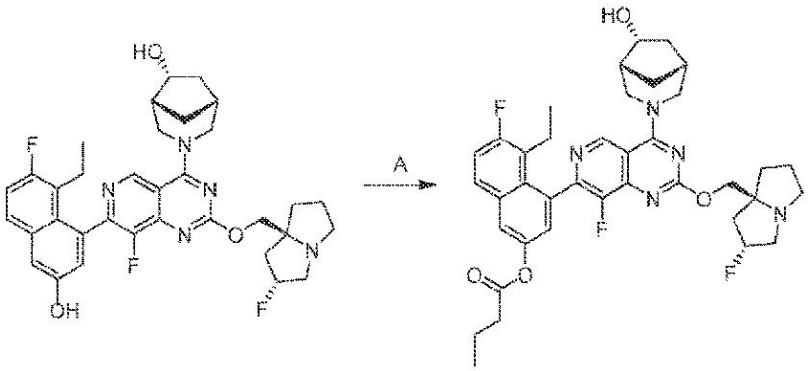
実施例１１

【化７５】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルブチレート

【化７６】

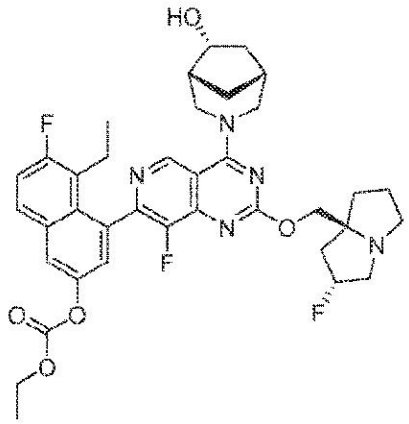


工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルブチレート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（１００ｍｇ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液にＴＥＡ（４９．０ｍｇ、３．０当量）及び塩化ブチリル（１７．２ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を－４０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０×５０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５８％～８８％、１０分）で精製して表題化合物（２７．６ｍｇ、収率２４％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），５．４０－５．２１（ｍ，１Ｈ），５．０３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２８－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３４－３．１７（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．４９（ｍ，３Ｈ），２．４３－２．１９（ｍ，６Ｈ），２．１４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９０－０．８０（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６９０．４。

【０１３８】

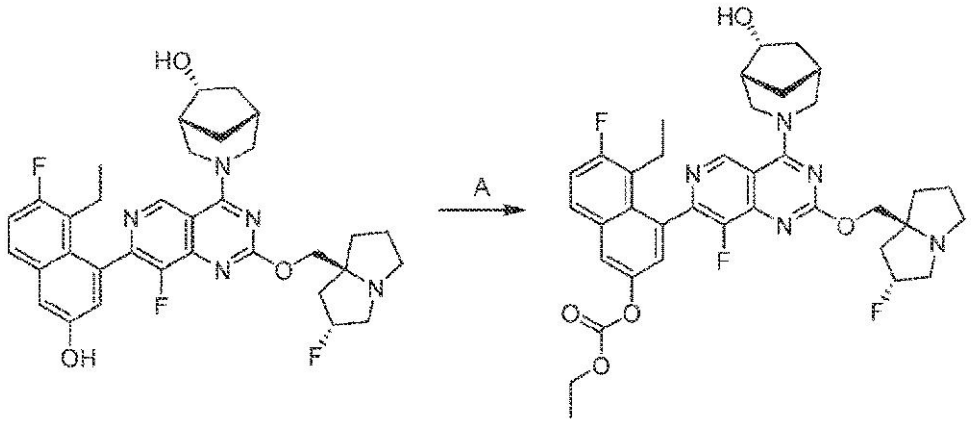
実施例１２

【化７７】



エチル（５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イル）カーボネート

【化７８】



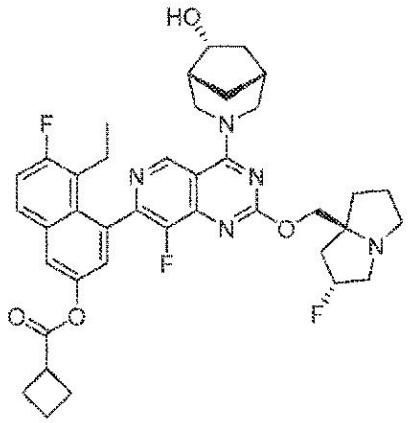
工程Ａ．エチル（５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イル）カーボネート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（５００ｍｇ、１．００当量）及びＴＥＡ（４０８ｍｇ、５．００当量）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液に二炭酸ジエチル（１３１ｍｇ、１．００当量）を０℃で加えた。反応物を０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、メチル第３級ブチルエーテルを用いて２５℃で３０分間粉砕して、表題化合物（１．０６ｇ、収率８２％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝０．８２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．７２Ｈｚ，３Ｈ）１．３２－１．４２（ｍ，４Ｈ）１．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）１．８７－２．０５（ｍ，４Ｈ）２．１４－２．４３（ｍ，７Ｈ）２．５５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）３．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）３．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）３．２３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）３．４０－３．５１（ｍ，１Ｈ）３．８０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１４．４８Ｈｚ，１Ｈ）４．１７－

４．３７（ｍ，５Ｈ）４．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．５２Ｈｚ，１Ｈ）５．０２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．００Ｈｚ，１Ｈ）５．１７－５．４４（ｍ，１Ｈ）７．２７－７．５０（ｍ，２Ｈ）７．８４－７．９８（ｍ，２Ｈ）９．２４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１８．１２Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６９２．３．

【０１３９】

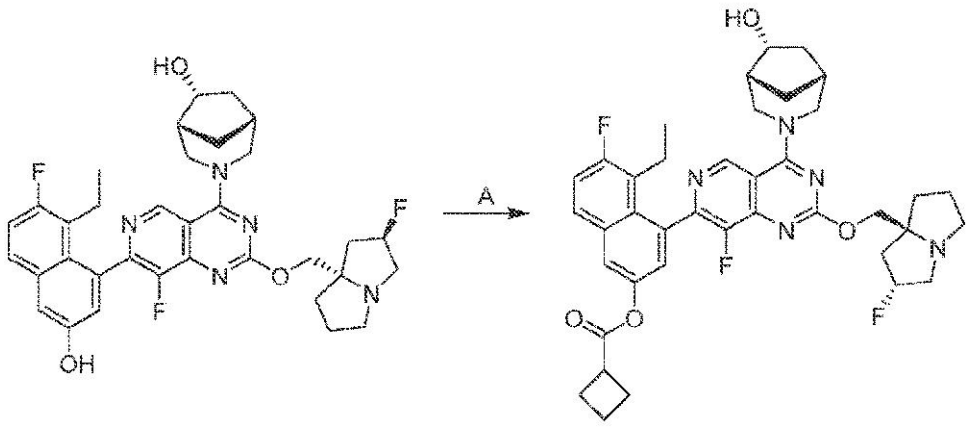
実施例１３

【化７９】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルシクロブタンカルボキシレート

【化８０】



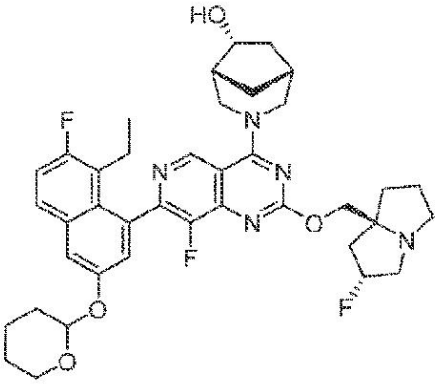
工程Ａ：５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルシクロブタンカルボキシレート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（４９．０ｍｇ、３．０当量）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の混合物に塩化シクロブタンカルボニル（１９．１ｍｇ、１当量）をN_2下で－４０℃で一度に加えた。反応混合物を－４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム

：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２９％～４９％、５８分）で精製して表題化合物（２０．１ｍｇ、収率１６．５％、ＨＣＯＯＨ塩）を白色固体ｈとして得た：ＳＦＣ：ｅｅ＞９５％、カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ－３ ５０ｘ４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３ｕｍ、移動相：CO_2についてはＡ相、ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）についてはＢ相；定組成溶離：Ａ中４０％ Ｂ、流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５Ｃ；背圧：１００Ｂａｒ、ｔＲ＝１．５０５；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝９．２５（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．４８－５．２６（ｍ，１Ｈ），５．０４－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４１（ｍ，３Ｈ），３．３９－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３９（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），０．８９－０．８０（ｍ，３Ｈ）；Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝－１１６．７７，－１３９．１１，－１７３．７５；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７０２．２。

【０１４０】

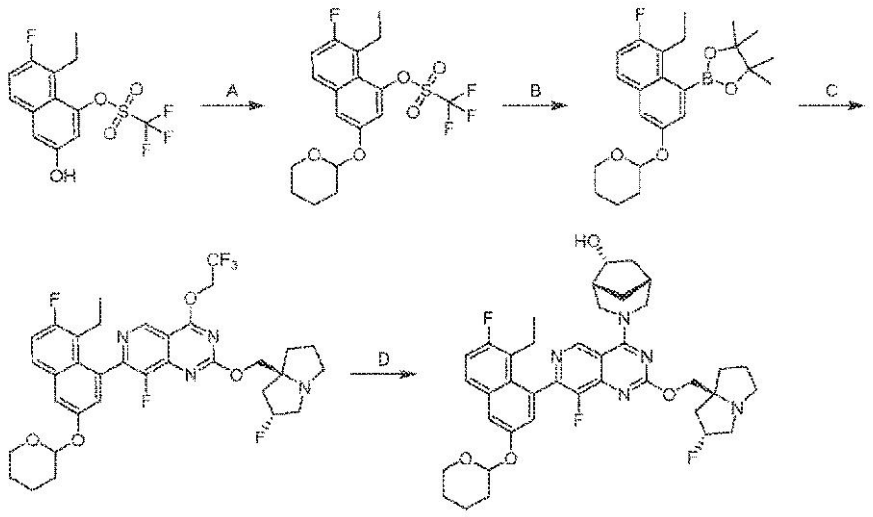
実施例１４

【化８１】



（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ナフタレン－１－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール

【化８２】



工程Ａ．８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート：８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（３００ｍｇ、１．０当量）及びＴｓＯＨ（７．６４ｍｇ、０．０５当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（７４．６ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を０℃で１時間撹拌した。この混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して表題化合物（５００ｍｇ、粗）を黄色油として得た。

【０１４１】

工程Ｂ．２－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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：８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（５０．０ｍｇ、１．０当量）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（６０．１ｍｇ、２．０当量）、ＫＯＡｃ（３４．９ｍｇ、３．０当量）及びシクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄（１７．３ｍｇ、０．２当量）のジオキサン（１ｍＬ）中の混合物に、を脱気し、Ｎ２で３回パージした。この混合物をＮ２雰囲気下で１００℃で３時間撹拌した。この混合物を水（１ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～３０／１）で精製して表題化合物（１９０ｍｇ、収率８５％）を黒色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ＝７．６１（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５９－５．４８（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｄｑ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１０－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１９（ｍ，１５Ｈ）．

【０１４２】

工程Ｃ．７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ナフタレン－１－イル）－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン：７－クロロ－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１０５ｍｇ、１．０当量）及び２－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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（１４４ｍｇ、１．５当量）のメトキシシクロペンタン（１ｍＬ）溶液にｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（３４．９ｍｇ、０．２当量）及びＣｓ２ＣＯ３（１．５Ｍ、３．０当量）を加え、水溶液を脱気し、Ｎ２で３回パージした。この混合物をＮ２雰囲気下で８０℃で３時間撹拌した。この混合物を水で（２ｍＬ）希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ条件）より精製して、表題化合物（７６．０ｍｇ、収率３４％）を黒色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６７７．２。

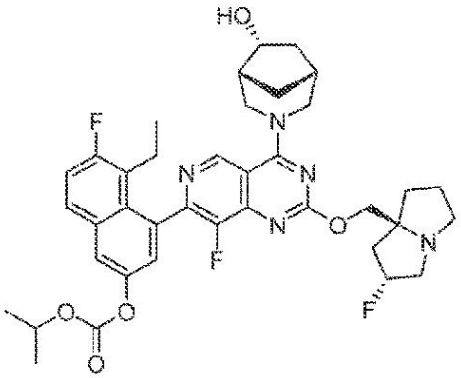
【０１４３】

工程Ｄ．（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ナフタレン－１－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール：７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ナフタレン－１－イル）－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（６０．０ｍｇ、１．０当量）及び（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（１６．９ｍｇ、１．５当量）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（３４．４ｍｇ、３．０当量）を加えた。反応物を５０℃で１４時間撹拌した。この混合物を濾過し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６２％～９２％、９分）により精製して、表題化合物（８．８０ｍｇ、収率１４％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ＝９．２９－９．１８（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．１８（ｍ，２Ｈ），５．６９－５．５９（ｍ，１Ｈ），５．４３－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１２．８，１９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．１０（ｍ，６Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｄｔ，Ｊ＝３．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），０．８６－０．７５（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７０４．５。

【０１４４】

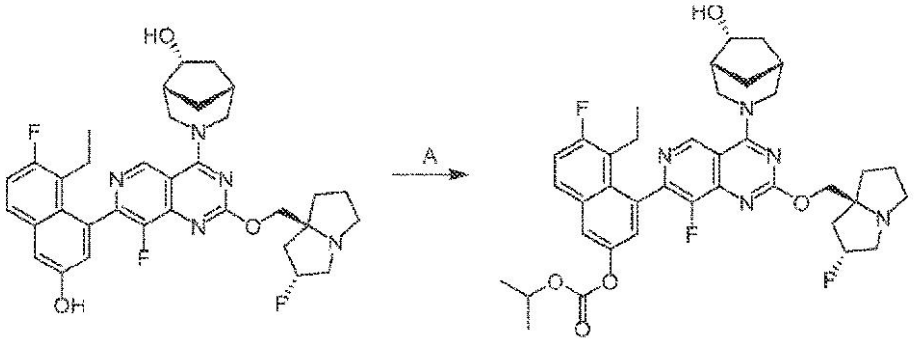
実施例１５

【化８３】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルイソプロピルカーボネート

【化８４】



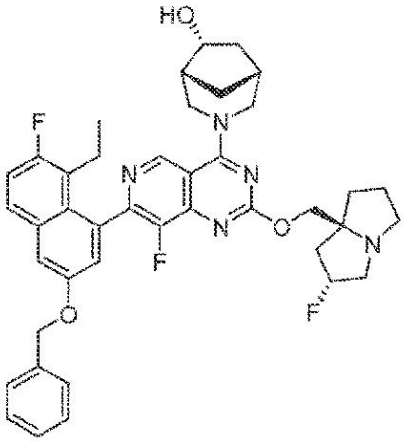
工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルイソプロピルカーボネート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－［７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－８－フルオロ－２－［［（２Ｒ，８Ｓ）－２－フルオロ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロピロリジン－８－イル］メトキシ］ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（５０．０ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（２４．５ｍｇ、３．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液にイルイソプロピルカルボノクロリデート（９．８９ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を０℃で３．５時間撹拌した。この混合物を０℃でH_2O（５ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：８分で６５％～９５％］で精製して、表題化合物（１４．５ｍｇ、収率２５％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．３８－９．２５（ｍ，１Ｈ），８．０８－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．４２（ｍ，２Ｈ），５．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．９９－４．６８（ｍ，３Ｈ），４．６４－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０９（ｍ，２Ｈ），４．１５－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１６－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．９５（ｍ，６Ｈ），１．９０－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．６８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．４１－１．３４（

ｍ，６Ｈ），１．２８－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．７５（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７０６．４。

【０１４５】

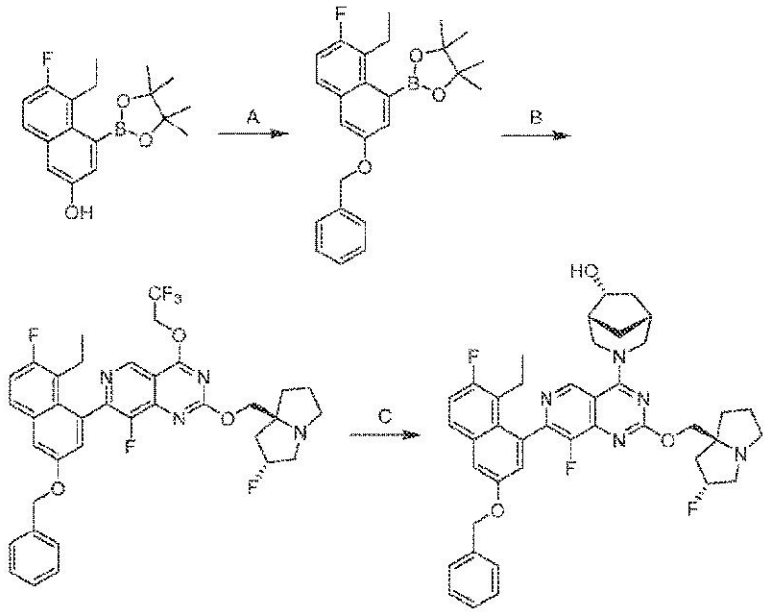
実施例１６

【化８５】



（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（３－（ベンジルオキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール

【化８６】



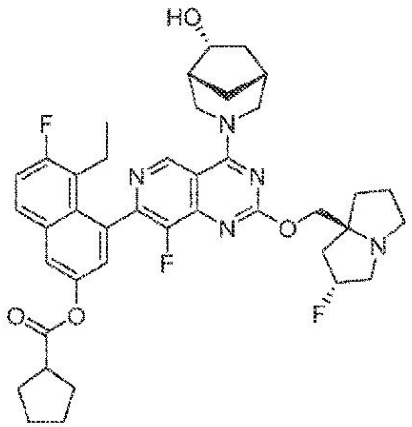
工程Ａ．２－（３－（ベンジルオキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン：５－エチル－６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－オール（５００ｍｇ、１．０当量）のＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（４０８ｍｇ、２．０当量）及び（ブロモメチルメチル）ベンゼン（５４０ｍｇ、２．０当量）を加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、濃縮して有機溶媒を除去した。この混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物（６００ｍｇ）を白色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝４０７．３。

【０１４６】
工程Ｂ．７－（３－（ベンジルオキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン：２－（３－（ベンジルオキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２００ｍｇ、１．０当量）及び７－クロロ－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１９４ｍｇ、０．９０当量）のＣＭＰＥ（５ｍＬ）溶液にK_3PO_4（１．５Ｍ、０．３ｍＬ、１．０当量）及びＣａｔａＣＸｉｕｍ Ａ Ｐｄ Ｇ３（３．５８ｍｇ、０．０１当量）を加えた。反応物をＮ２雰囲気下で８０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、濃縮して有機溶媒を除去した。この混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮して粗生成物を茶色油として得、さらに精製することなく次の工程で使用した；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６８３．４。

【０１４７】
工程Ｃ．（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（３－（ベンジルオキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール：７－（３－（ベンジルオキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１００ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に４Å ＭＳ（２０．０ｍｇ）、（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（２９．８ｍｇ、１．６当量）及びＤＩＰＥＡ（３６．２ｍｇ、２．０当量）を加えた。反応物を４０℃で１２時間撹拌した。この混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ ３－１００ Ｃ１８ Ｕｌｔｒａ １５０×５０ｍｍ×３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３１％～６１％、７分）で精製して表題化合物（４５．１ｍｇ、収率４１％）を黄色固体として得た；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．３８－９．１６（ｍ，１Ｈ），７．９１－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝２．６，８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４１－５．１９（ｍ，３Ｈ），４．８８－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．２１－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．８０－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄｄ，Ｊ＝１．８，３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１８－２．００（ｍ，６Ｈ），１．８８－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２３（ｍ，１Ｈ），０．７２（ｄｔ，Ｊ＝３．８，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７１０．３。

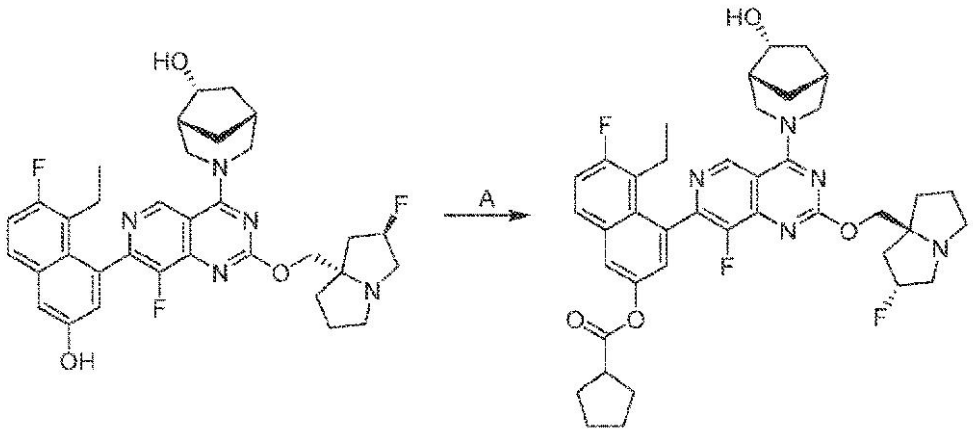
【０１４８】
実施例１７

【化８７】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルシクロペンタンカルボキシレート

【化８８】



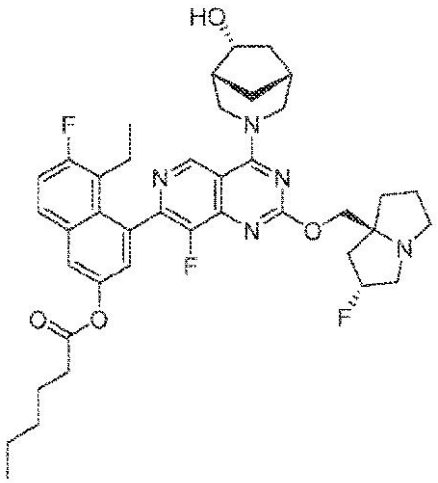
工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルシクロペンタンカルボキシレート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（４９．０ｍｇ、３．０当量）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の混合物に塩化シクロペンタンカルボニル（２１．４ｍｇ、１．０当量）をＮ２下で－４０℃で一度に加えた。反応混合物を－４０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２８％～５８％、１０分）により精製して、表題化合物（２７．０ｍｇ、収率２２．８％）を白色固体として得た；ＳＦＣ：ｅｅ＞９５％、カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ－３ ５０×４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３ｕｍ 移動相：CO_2については相Ａ、ＭｅＯＨ

については相Ｂ（０．０５％ＤＥＡ）；勾配溶出：Ａ中Ｂ　５％～４０％；流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５Ｃ；背圧：１００Ｂａｒ、ｔＲ＝１．４１７；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝９．２４（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，１Ｈ），５．４０－５．２３（ｍ，１Ｈ），５．０４－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，５Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．８１－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．２８（ｍ，２Ｈ），０．８６－０．７９（ｍ，３Ｈ）；Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝－１１６．７８，－１３９．０４，－１７３．７３；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７１６．２．

【０１４９】

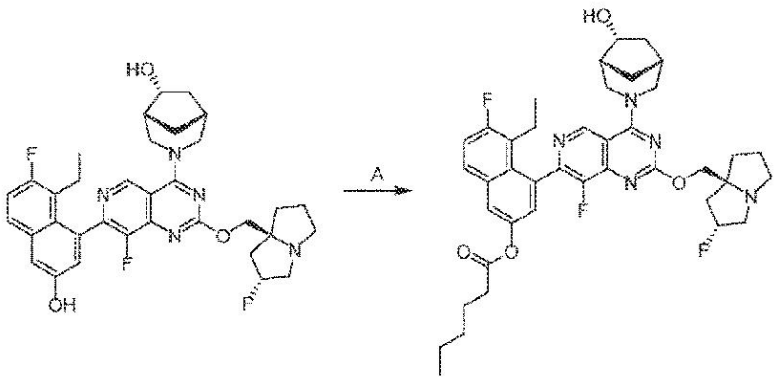
実施例１８

【化８９】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルヘキサノエート

【化９０】



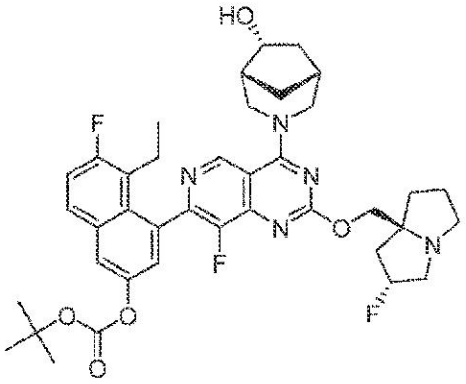
工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－

（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルヘキサノエート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（４９．０ｍｇ　３．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に塩化ヘキサノイル（３２．６ｍｇ、１．５当量）を０℃で加えた。反応物を２０℃で６時間撹拌した。この混合物を０℃でH_2O（５ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：１０分で３３％～６３％］で精製して表題化合物（３７．５ｍｇ、収率３１％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．４０－９．２６（ｍ，１Ｈ），８．１９－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．０８－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．９７－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，１Ｈ），５．４０－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．６３－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．０４－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．４２－１．３０（ｍ，４Ｈ），１．２９－１．２２（ｍ，１Ｈ），０．９４－０．８７（ｍ，３Ｈ），０．８１－０．７１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７１８．５。

【０１５０】

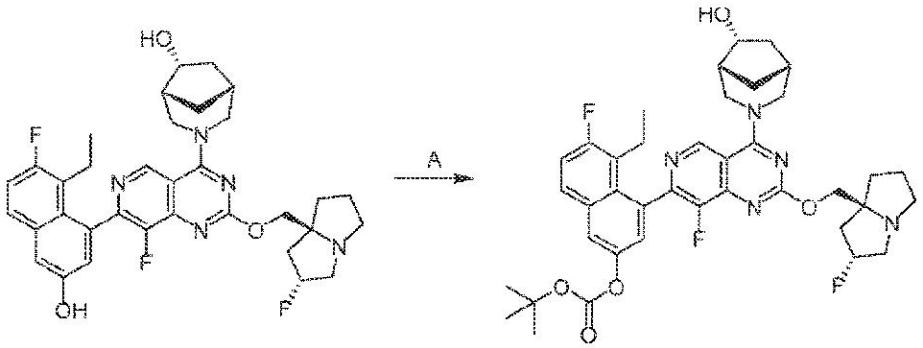
実施例１９

【化９１】



ｔｅｒｔ－ブチル（５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イル）カーボネート

【化９２】

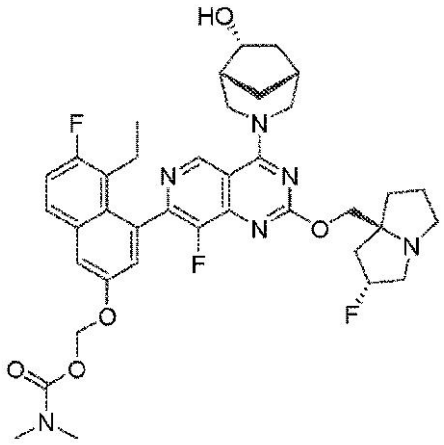


工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イル）カーボネート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（５０．０ｍｇ、１．０当量）、Boc_2（３８．７ｍｇ、２．２当量）、ＴＥＡ（２４．５ｍｇ、３．０当量）及びK_2CO_3（１１．１ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液に１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサオキサシクロオクタデカン（２１．３ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を２５℃で１７．５時間撹拌した。この混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：８分で６２％～９２％］で精製して表題化合物（３９．３ｍｇ、収率６７％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．４０－９．２４（ｍ，１Ｈ），８．１１－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，１Ｈ），５．３９－５．１７（ｍ，１Ｈ），４．９１－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．６４－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２４－１．９３（ｍ，６Ｈ），１．８９－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，９Ｈ），１．２９－１．２１（ｍ，１Ｈ），０．８３－０．６７（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７２０．４．

【０１５１】

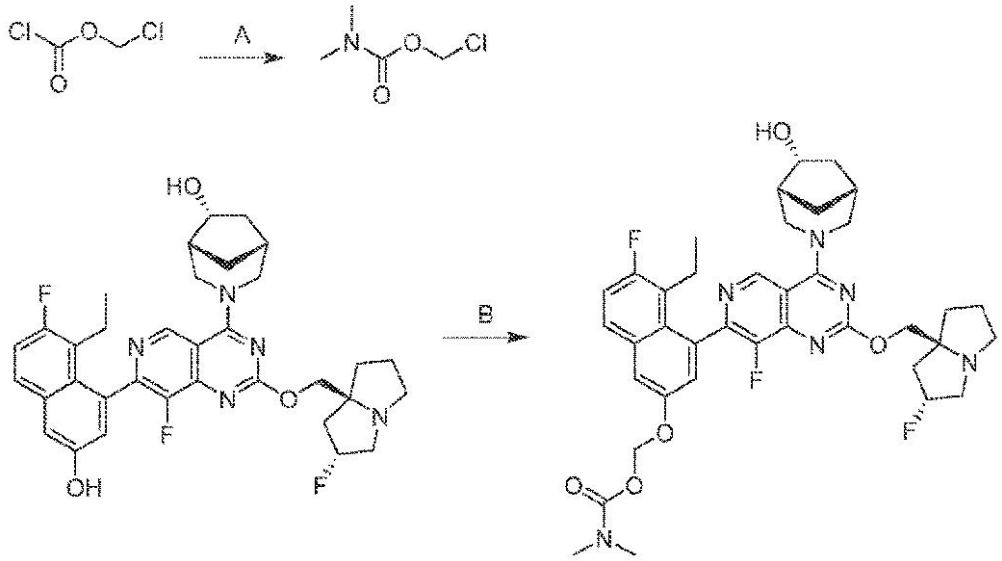
実施例２０

【化９３】



（（５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イル）オキシ）メチルジメチルカルバメート

【化９４】



工程Ａ．クロロメチルジメチルカルバメート：クロロメチルカルボノクロリデート（２．７９ｇ、１．０当量）及びＤＩＥＡ（８．３９ｇ、３．０当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液にジメチルアミン（２Ｍ、６．４９ｍＬ、０．６当量）を－６０℃でゆっくり加えた。反応物を－６０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（３０ｍＬ）を０℃で加えることによりクエンチし、酢酸エチル（４×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～１０／１］で精製して表題化合物（６００ｍｇ、収率２０％）を黄色油として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝６．０５－５．５２（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．８３（ｍ，６Ｈ）。

【０１５２】

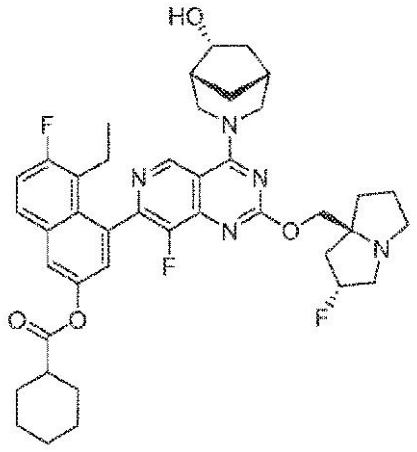
工程Ｂ．（（５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オク

タン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イル）オキシ）メチルジメチルカルバメート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（６０．０ｍｇ、１．０当量）及びK_2CO_3（４０．２ｍｇ、３．０当量）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物にクロロメチルジメチルカルバメート（１４．７ｍｇ、１．１０当量）を加えた。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０×５０ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：９分で５５％～５８％］で精製して表題化合物（３８．０ｍｇ、収率５３％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．３８－９．２２（ｍ，１Ｈ），７．９６－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，１Ｈ），５．８９（ｓ，２Ｈ），５．３９－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１２－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ），２．８３－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．１９－１．９７（ｍ，６Ｈ），１．８９－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．７９－０．６７（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７２１．６。

【０１５３】

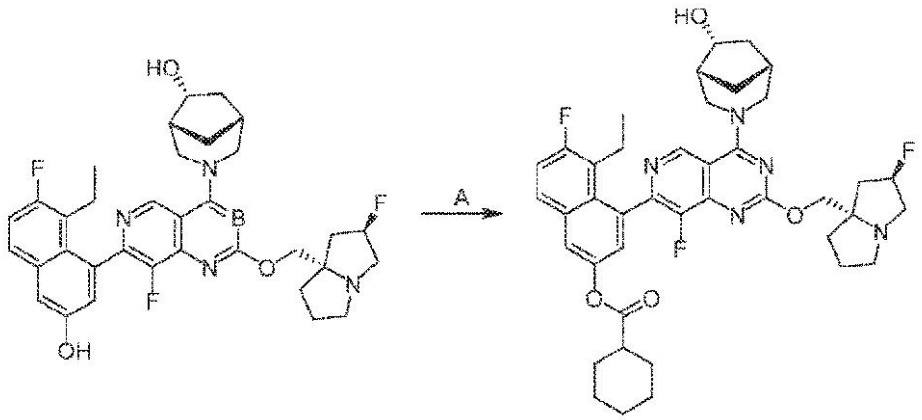
実施例２１

【化９５】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルシクロヘキサンカルボキシレート

【化９６】

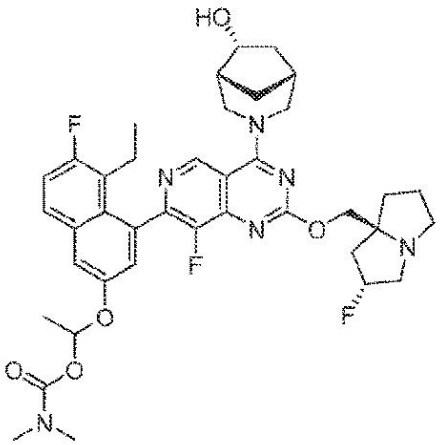


工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルシクロヘキサンカルボキシレート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（４９．０ｍｇ、３．０当量）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の混合物にシクロヘキサンカルボニルクロリド（２３．７ｍｇ、１．０当量）をＮ２下で－４０℃で一度に加えた。反応混合物を－４０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ｛カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２８％～５８％、１０分｝で精製して表題化合物（１４．５ｍｇ、収率１１．９％）を白色固体として得た；ＳＦＣ：ｅｅ＞９５％、カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ－３５０ ×４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３μｍ；移動相：CO_2については相Ａ、ＭｅＯＨについては相Ｂ（０．０５％ＤＥＡ）；勾配溶出：Ａ中Ｂ ５％～４０％；流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５Ｃ；背圧：１００Ｂａｒ、ｔＲ＝１．４５３；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝９．２５（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，１Ｈ），５．４９－５．３１（ｍ，１Ｈ），５．０５－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．７６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．４９－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．２１－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．０６（ｍ，４Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．７４－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，１Ｈ），０．８６－０．７９（ｍ，３Ｈ）；Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝－１１６．７４，－１３９．２０，－１７３．８４；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７３０．４．

【０１５４】

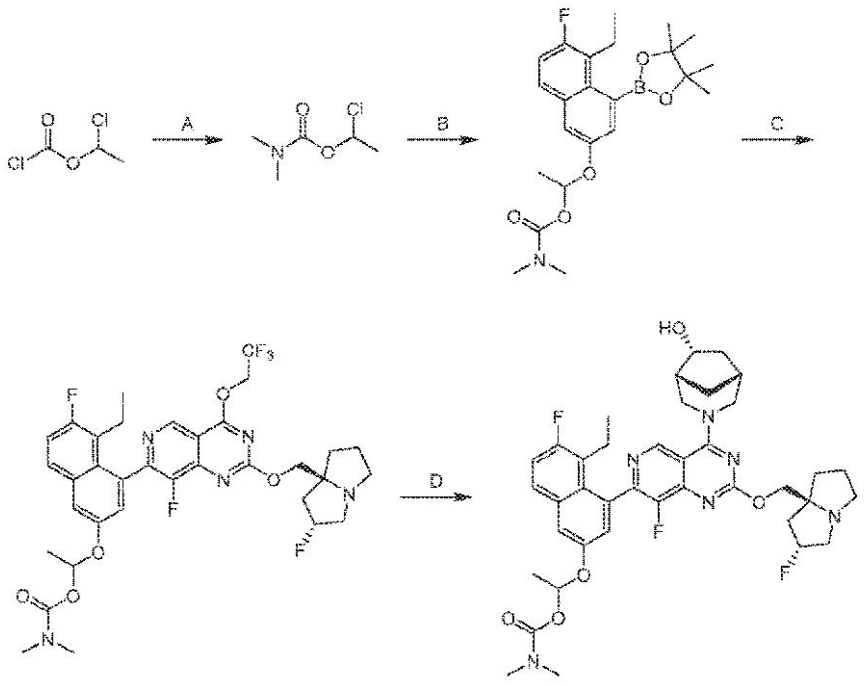
実施例２２

【化９７】



１－（（５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イル）オキシ）エチルジメチルカルバメート

【化９８】



工程Ａ．１－クロロエチルジメチルカルバメート：１－クロロエチルカルボノクロリデート（６．００ｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（４．２５ｇ、１．０当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液にＮ－メチルメタンアミン（２Ｍ、０．７当量）を０℃で加えた。混合物を０℃で１時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル５０／１～２０／１）で精製して表題化合物（２１０ｍｇ、収率３．３％）を黄色油として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝６．５７（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１５５】

工程Ｂ．１－（（５－エチル－６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－

１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－イル）オキシ）エチルジメチルカルバメート：５－エチル－６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－オール（４３０ｍｇ、１．０当量）及び１－クロロエチルジメチルカルバメート（２０６ｍｇ、１．０当量）のアセトニトリル（５ｍＬ）溶液にK_2CO_3（５６３ｍｇ、３．０当量）を加えた。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。この混合物を水（５ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥＡ（３×５ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル１５／１～１０／１）で精製して表題化合物（２９０ｍｇ、収率４４％）を黄色油として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．５８（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８２（ｍ，６Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４４（ｓ，１２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１５６】

工程Ｃ．１－（（５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イル）オキシ）エチルジメチルカルバメート：７－クロロ－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２３０ｍｇ、１．０当量）、１－（（５－エチル－６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－イル）オキシ）エチルジメチルカルバメート（２８２ｍｇ、１．２当量）、ＣａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（３８．０ｍｇ、０．１当量）及びCs_2CO_3（水中１．５Ｍ、０．６ｍＬ）のメトキシシクロペンタン（３ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ２で３回パージした。反応物をN_2雰囲気下で８０℃で４．５時間撹拌した。この混合物を水を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、逆相フラッシュ［水（０．１％ＦＡ）／アセトニトリル］で精製して表題化合物（２００ｍｇ、収率５２％）を黄色油として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．２１（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６４－６．５４（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．１３－３．００（ｍ，３Ｈ），２．８３－２．７５（ｍ，７Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．５９（ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６０８．３。

【０１５７】

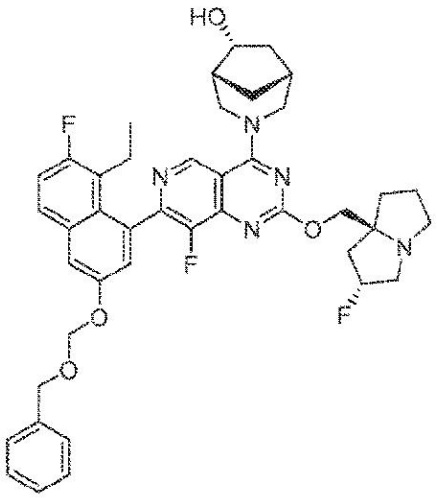
工程Ｄ．１－（（５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イル）オキシ）エチルジメチルカルバメート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（１８．０ｍｇ、２．０当量）、ＤＩＥＡ（２７．４ｍｇ、３．０当量）及び４Åモレキュラーシーブ（１０ｍｇ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液に１－（（５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル

）ナフタレン－２－イル）オキシ）エチルジメチルカルバメート（５０ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を４０℃で１６時間撹拌した。この混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：８分で５８％～８８％］で精製して表題化合物（１５．９ｍｇ、収率２９％）を白色固体として得た；ＳＦＣ：＞９９％　ｅｅ、カラム：（Ｓ，Ｓ）Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１　５０×４、６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３．５μｍ、移動相：CO_2中４０％　ＥｔＯＨ（０．０５％　ＤＥＡ）、流速：３ｍＬ／分、検出器：２２０ｎｍ、ｔＲ１：１．５５２分、ｔＲ２：１．９８８；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．３７－９．２４（ｄ，Ｊ＝３．２，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝６．４，９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄｔ，Ｊ＝２．４，９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．６３－６．５４（ｍ，１Ｈ），５．４１－５．１３（ｄ，Ｊ＝５．４，１Ｈ），４．９０－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１２．０，１９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．１８－２．９９（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，７Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０３（ｍ，５Ｈ），１．９１－１．６２（ｍ，５Ｈ），１．５９（ｄｄ，Ｊ＝２．０，５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２９－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．７３（ｄｔ，Ｊ＝３．４，７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７３５．４。

【０１５８】

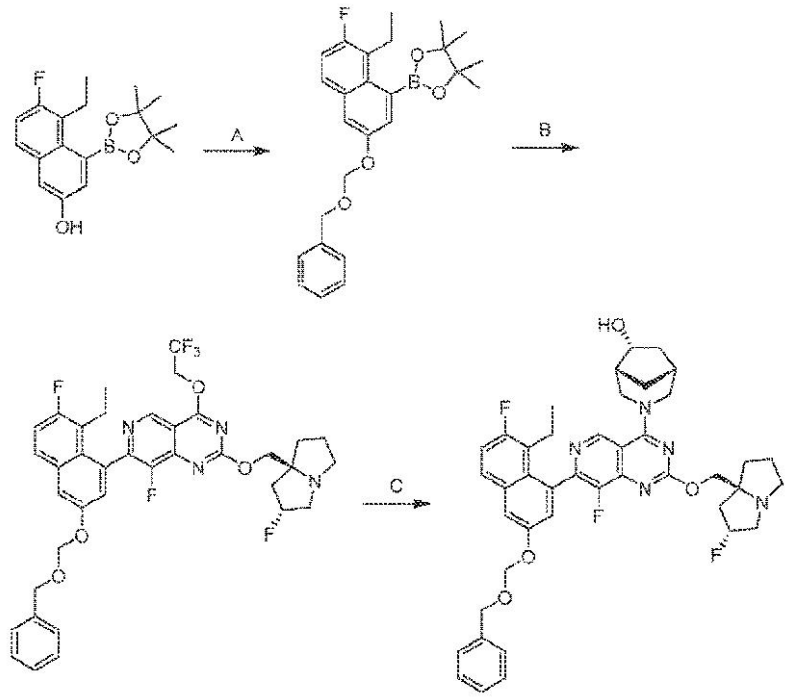
実施例２３

【化９９】



（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール

【化１００】



工程Ａ．２－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン：５－エチル－６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－オール（５００ｍｇ、１．０当量）のＣＨ$_3$ＣＮ（５．０ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（４０８ｍｇ、２．０当量）及び（（クロロメトキシ）メチル）ベンゼン（４９５ｍｇ、２．０当量）を加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌した。この混合物を水加えることによりクエンチし、濃縮して有機溶媒を除去した。この混合物をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物（５６０ｍｇ、収率８１％）を無色液体として得た。

【０１５９】

工程Ｂ．７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン：２－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２００ｍｇ、１．０当量）のＣＭＰＥ（１０ｍＬ）溶液にＫ$_3$ＰＯ$_4$（１．５Ｍ、０．３ｍＬ、１．０当量）、７－クロロ－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン及びＡＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２．５９ｍｇ、０．０１当量）を加えた。反応物を７０℃でＮ２雰囲気下で１２時間撹拌した。この混合物を水加えることによりクエンチし、濃縮して有機溶媒を除去した。この混合物をＥｔＯＡｃ（３×３ｍＬ）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、濃縮して粗生成物を茶色油として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７１３．４。

【０１６０】

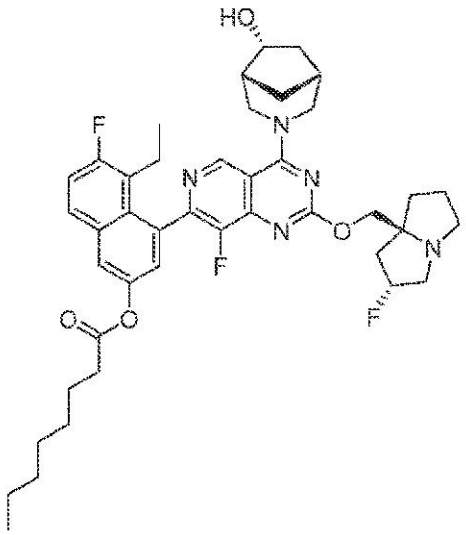
工程Ｃ．（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ

）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール：７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－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）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１００ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液に４Å　ＭＳ（２０．０ｍｇ）、（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（２８．５ｍｇ、１．６当量）及びＤＩＰＥＡ（３６．２ｍｇ、２．０当量）を加えた。反応物を４０℃で１２時間撹拌した。この混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２７％～５７％、９分及びカラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６８％～９８％，９分）で精製して表題化合物（２６．８ｍｇ、収率２５％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．４３－９．１６（ｍ，１Ｈ），７．９６－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．１９（ｍ，７Ｈ），５．５２－５．４４（ｍ，２Ｈ），５．３８－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６８（ｍ，４Ｈ），４．６３－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．２８－３．９５（ｍ，３Ｈ），３．８２－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．１９－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．９１－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．９８（ｍ，６Ｈ），１．９４－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．１７（ｍ，２Ｈ），０．７８－０．６０（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４０．３。

【０１６１】

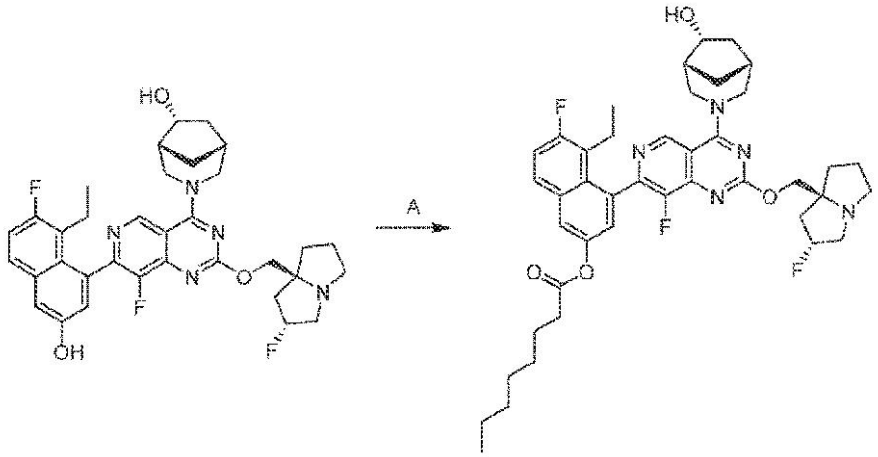
実施例２４

【化１０１】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルオクタノエート

【化１０２】

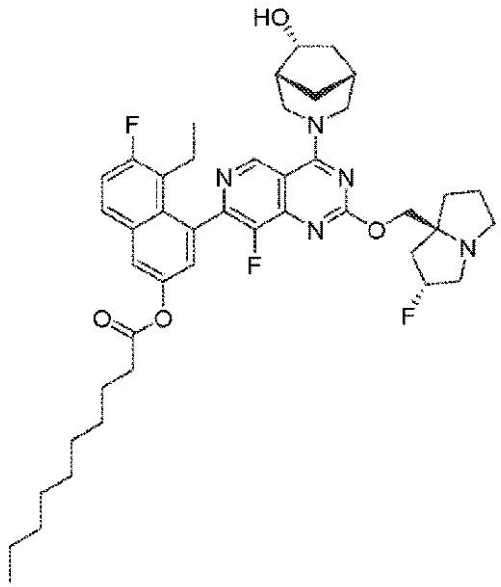


工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルオクタノエート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（１００ｍｇ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液にＴＥＡ（４９．０ｍｇ、３．０当量）及び塩化オクタノイル（２６．２ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を－４０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）で精製して表題化合物（７．５６ｍｇ、収率６％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．０５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．２４（ｍ，１Ｈ），５．０９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．２７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．２７（ｍ，３Ｈ），３．２７－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．３７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３２－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．００（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．４，１１．７Ｈｚ，３Ｈ），１．８５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．８０－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．２７（ｍ，８Ｈ），１．２３－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．９２－０．８１（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４６．５。

【０１６２】

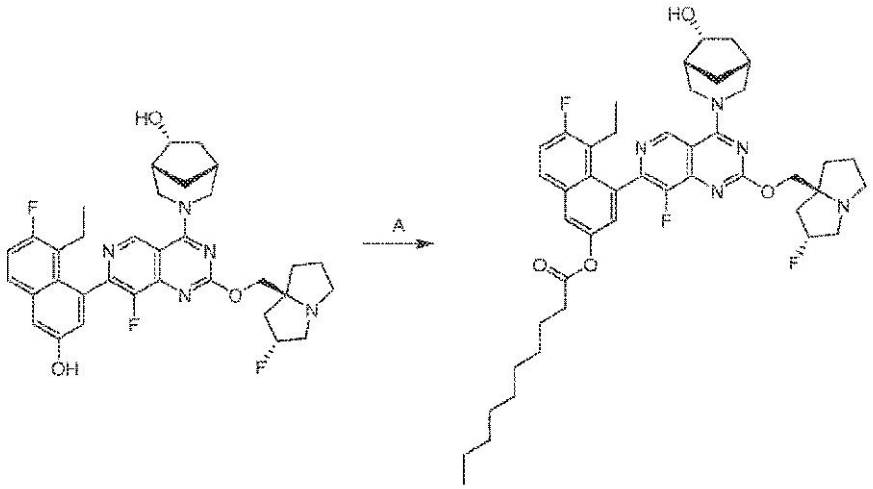
実施例２５

【化１０３】



５－エチル－６－フルオロ－４－（８－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）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルデカノエート

【化１０４】



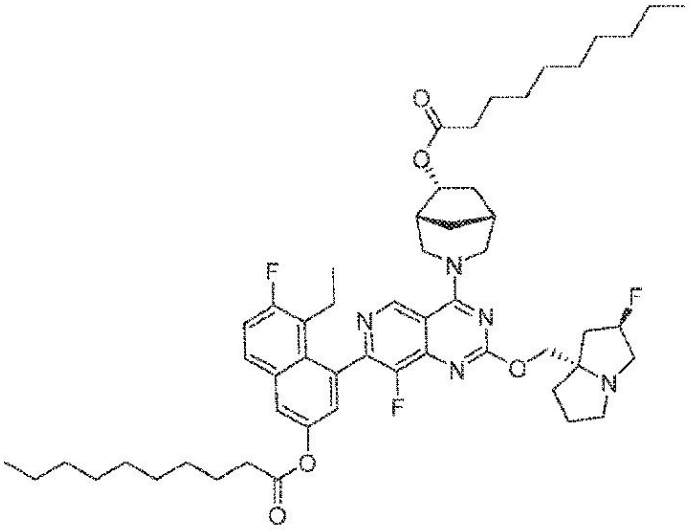
工程Ａ．５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－イルデカノエート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（３．００ｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（１．４７ｇ、３．０当量）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に塩化デカノイル（１．１１ｇ、１．２当量）を加えた。反応物を０℃で２時間及び２０℃で１０時間撹拌した。この混合物を水（２０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ジクロロメタン（４×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム

上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１５μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：１５分で３７％～６７％］で精製して表題化合物（２．２８ｇ、収率６１％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．３９－９．２２（ｍ，１Ｈ），８．０２－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），５．３７－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６７（ｍ，２Ｈ），４．５９－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０９（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．２７－２．１０（ｍ，３Ｈ），２．０９－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．４２－１．１５（ｍ，１４Ｈ），０．８７－０．７１（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７７４．６。

【０１６３】

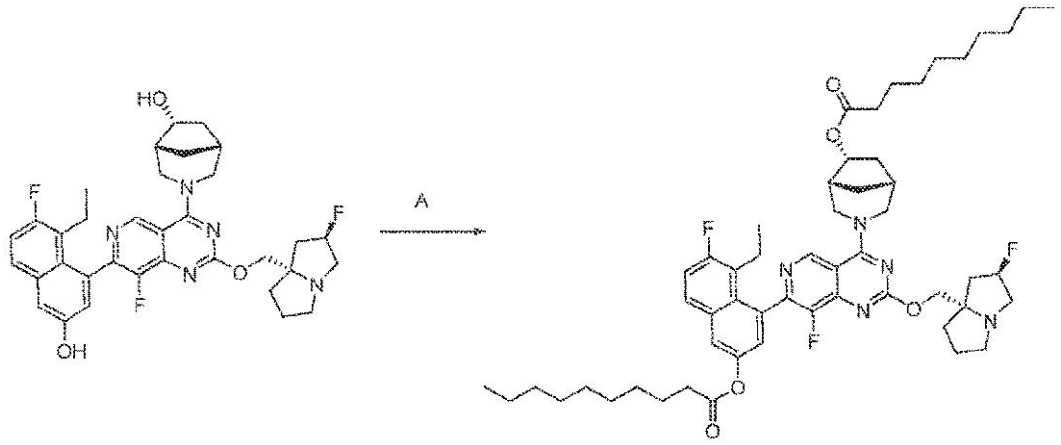
実施例２６

【化１０５】



４－（４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（デカノイルオキシ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－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）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルデカノエート

【化１０６】

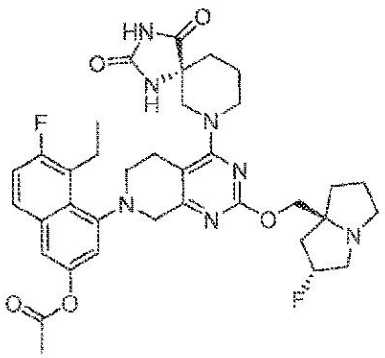


工程Ａ：４－（４－（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－６－（デカノイルオキシ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルデカノエート：（１Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－オール（０．３ｇ）をＤＣＭ（６ｍＬ）に溶解した。次いでデカン酸（４ｅｑ）、ＤＭＡＰ（０．４ｅｑ）、ＥＤＣＩ（４．４ｅｑ）を反応物に連続して加えた。反応物を一晩撹拌した。完了後、反応混合物をＤＣＭ（６ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮した。ｔＯＡｃ／ヘプタンを溶離液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、表題化合物を無色油（０．２５ｇ、収率５６％）として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ　９．１２（ｄ，１Ｈ），７．７５－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｔ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，１Ｈ），５．３１（ｄ，１Ｈ），５．１０（ｄ，１Ｈ），４．９５（ｑ，１Ｈ），４．６４（ｑ，１Ｈ），４．２８（ｑ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，１Ｈ），３．６８（ｄ，１Ｈ），３．３７（ｄ，１Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，３Ｈ），３．００－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．４５（ｍ，５Ｈ），２．３７－２．１４（ｍ，５Ｈ），２．０２－１．７２（ｍ，１０Ｈ），１．５６－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．１９（ｍ，２８Ｈ），０．１９－１．８１（ｍ，１０Ｈ）．ＭＳ：ＥＳＩ－ＭＳによるＣ５４Ｈ７２Ｆ３Ｎ５Ｏ５［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値９２８．５６、実測値９２８．５１。

【０１６４】

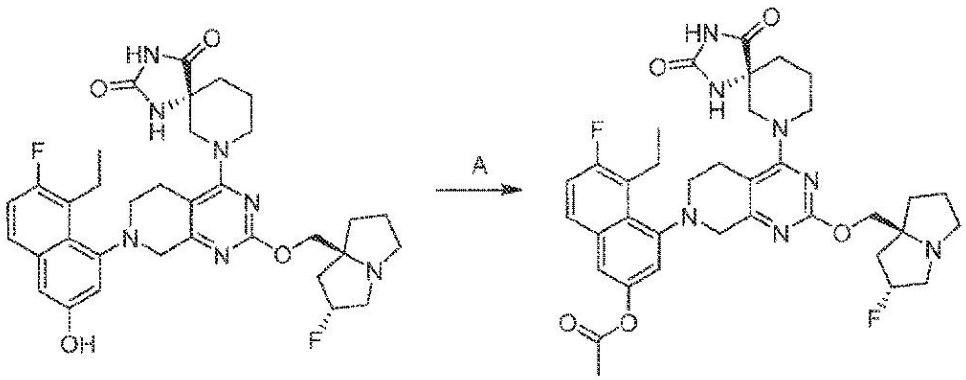
実施例２７

【化１０７】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルアセテート

【化１０８】

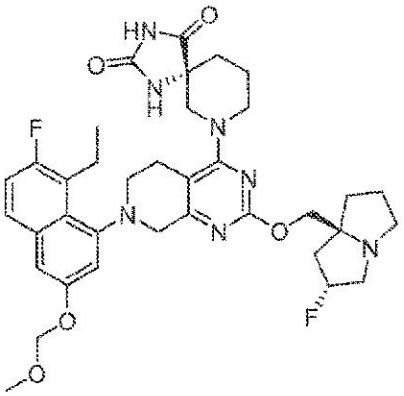


工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルアセテート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（４６．９ｍｇ、３．０当量）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液にＡｃ２Ｏ（４８．９ｍｇ、３．１当量）を－４０℃で加えた。反応物を－４０℃で３．５時間撹拌した。この混合物を水（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：１０分で１９％～４９％］で精製して表題化合物（５０．１ｍｇ、収率４４％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ＝７．７３（ｄｄ，Ｊ＝５．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．２，９．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４９－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．３１－３．９１（ｍ，５Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．３３（ｍ，７Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２８－１．７５（ｍ，９Ｈ），１．１２（ｄｔ，Ｊ＝２．０，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６９０．３。

【０１６５】

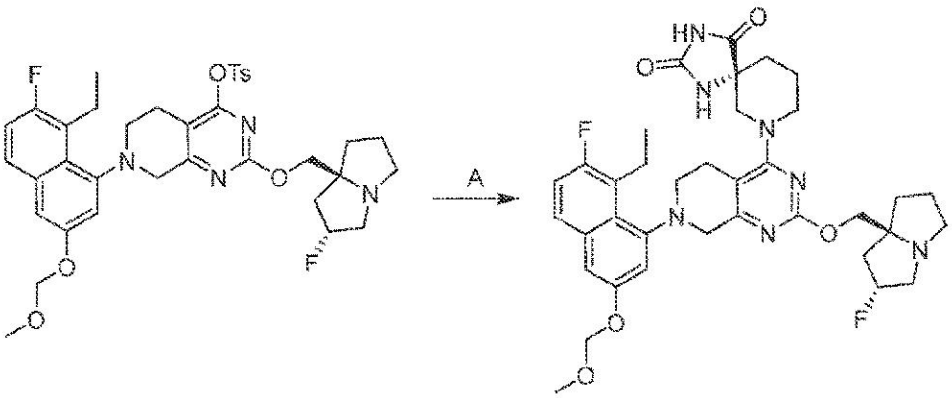
実施例２８

【化１０９】



（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン

【化１１０】



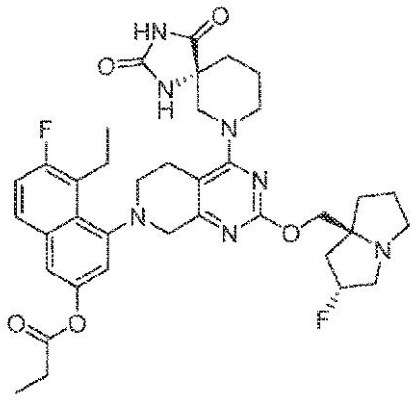
工程Ａ．（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン：７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート（１４０ｍｇ、１．０当量）及び（Ｒ）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（５６．０ｍｇ、１．６当量）のＤＭＦ（０．６ｍＬ）溶液にＤＩＰＥＡ（５２．１ｍｇ、２．０当量）及び４Åモレキュラーシーブ（２０ｍｇ）を加えた。反応混合物を４０℃で１６時間撹拌した。この混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ［カラム：ＰＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３μｍ；移動相：水（ＦＡ）－ＡＣＮ；Ｂ％：５分で２０％～５０％］及び［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ；Ｂ％：８分で５０％～８０％］で精製して表題化合物（６８．３ｍｇ、収率４８％）を白色固体として得た；^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３５－５．３０（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．

２７－３．９１（ｍ，５Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，４Ｈ），３．４４－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３０－２．９０（ｍ，７Ｈ），２．８３－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．０４（ｍ，４Ｈ），２．０１－１．７６（ｍ，６Ｈ），１．１５－１．０５（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６９２．５。

【０１６６】

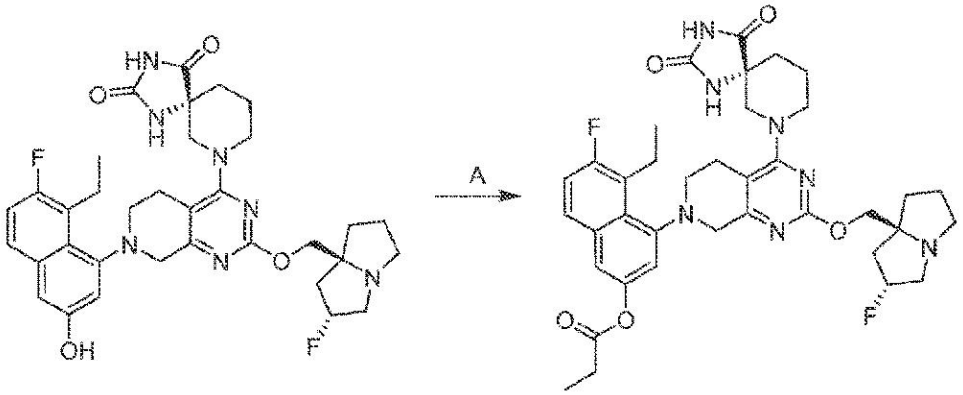
実施例２９

【化１１１】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルプロピオネート

【化１１２】



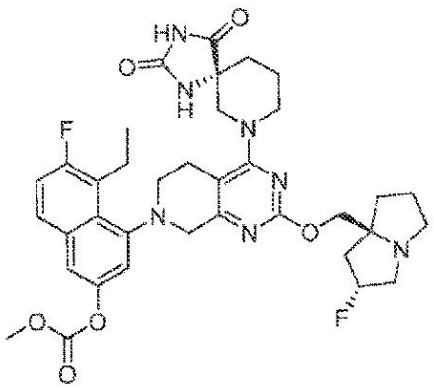
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルプロピオネート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１１０ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（５１．５ｍｇ、３．０当量）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中のプロピオン酸無水物（２２．１ｍｇ、１．０当量）を－４０℃で滴加した。反応物を－４０℃で１時間及び２５℃で１５時間撹拌した。この混合物をＨ２Ｏ（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×３ｍＬ）で抽出した

。有機層を濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；移動相：水（ＦＡ）－ＡＣＮ；Ｂ％：１０分で２５％～５５％］で精製して表題化合物（４４．０ｍｇ、収率３５％）を白色固体として得た；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ＝７．７３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．２９－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．７０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６１－３．３３（ｍ，７Ｈ），３．２８－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．６５（ｄｑ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．４６－１．８０（ｍ，１０Ｈ），１．２５（ｄｔ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，３Ｈ），１．１２（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７０４．５。

【０１６７】

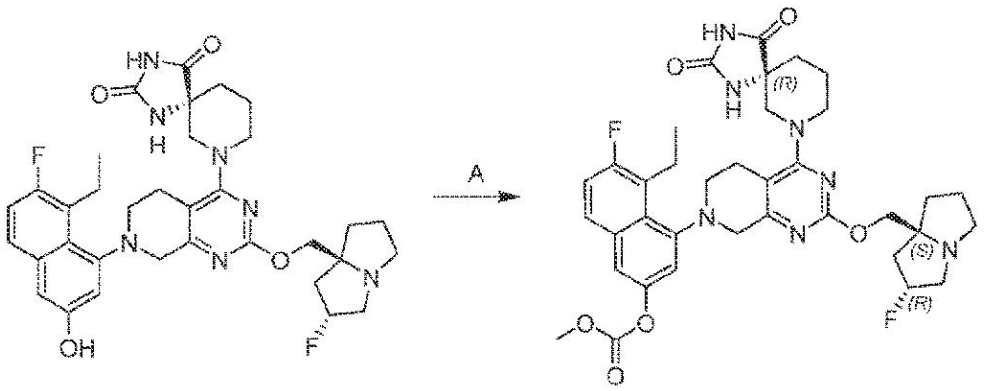
実施例３０

【化１１３】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルメチルカーボネート

【化１１４】



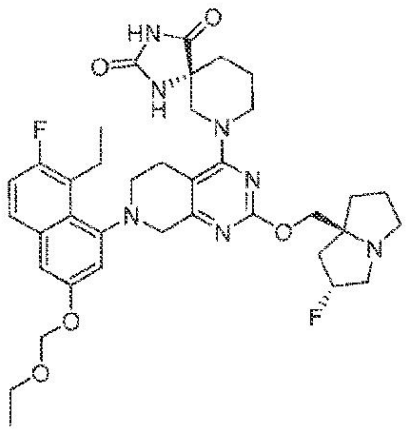
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルメチルカーボネート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３

，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（５０．０ｍｇ、１．００当量）及びＴＥＡ（１５．６ｍｇ、２．０当量）のＴＨＦ（２．００ｍＬ）溶液に二炭酸ジメチル（２０．７ｍｇ、２．０当量）を加えた。反応物を０℃で１時間撹拌した。この混合物をNH_4Cl（１０．０ｍＬ）で２５℃でクエンチし、水（５．００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、１０分）で精製した。収集した画分を$NaHCO_3$（２．００Ｍ、２．００ｍＬ）で中和し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物（４．３６ｍｇ、収率７．６％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６８－８．４３（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．２２（ｍ，２Ｈ），５．３２－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．７７（ｍ，９Ｈ），３．７６－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．２７－２．６４（ｍ，１０Ｈ），２．０６－１．８９（ｍ，５Ｈ），１．８３－１．６９（ｍ，５Ｈ），１．０７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７０６．２。

【０１６８】

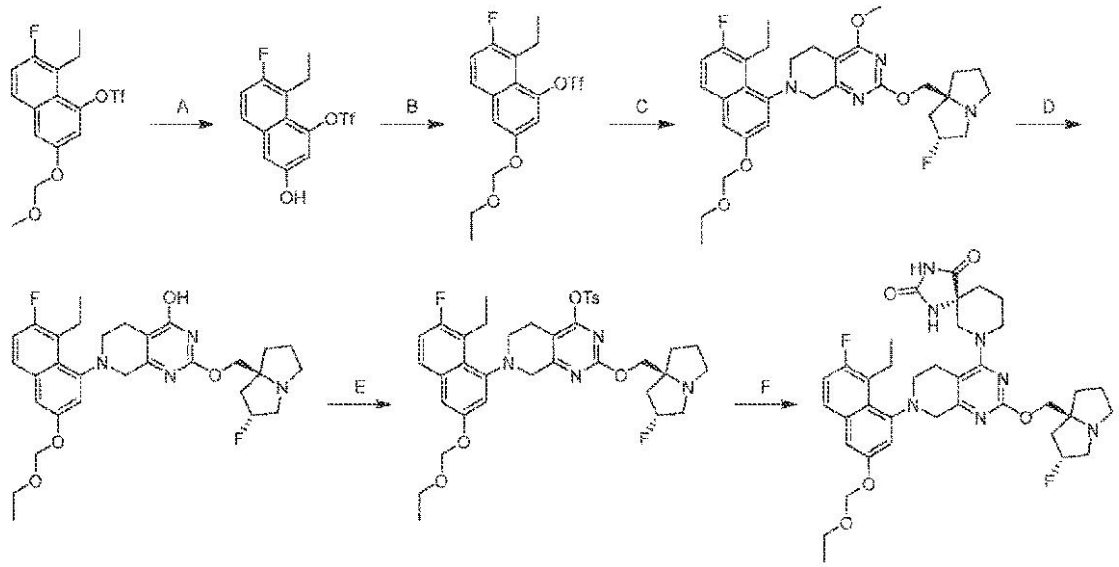
実施例３１

【化１１５】



（Ｒ）－７－（７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン

【化１１６】



工程Ａ．８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－８，８ａ－ジヒドロナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート：８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（５．０ｇ、１．０当量）をＨＣｌ・ＭｅＯＨ（４Ｍ、５０．０ｍＬ）に０℃で少量ずつ加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌した。この混合物を室温で濃縮した。残留物を酢酸エチル（１００ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（１００ｍＬ）に溶解した。この混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮して表題化合物（４．４ｇ、収率９９％、粗）を赤色油として得た。

【０１６９】

工程Ｂ．３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－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：（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－８，８ａ－ジヒドロナフタレン－１－イル）トリフルオロメタンスルホネート（２ｇ、１．０当量）及びＤＩＰＥＡ（２．２８ｇ、３．０当量）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液にクロロメトキシエタン（８３３ｍｇ、１．５当量）を０℃で滴加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。この混合物をH_2O（６０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１］で精製して表題化合物（２．２ｇ、収率９４％）を薄黄色油として得た；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝７．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｄｑ，Ｊ＝２．８，７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｄｔ，Ｊ＝５．２，７．２Ｈｚ，６Ｈ）。

【０１７０】

工程Ｃ．７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン：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－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（１．０ｇ、１．０当量）、３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－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（１．４８ｇ、１．２当量）のジオキサン（１０ｍＬ）中の混合物にCs_2CO_3（２．５３ｇ、２．５当量）及び４Åモレキュラーシーブ（５０ｍｇ）を加えた。キサントホスＰｄ　Ｇ４（２９８ｍｇ、０．１当量）をN_2雰囲気下で加え、反応混合物を９０

℃で１４時間撹拌した。この混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、逆相フラッシュ［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル＝１／１］で精製して表題化合物（３４６ｍｇ、収率１９％）を茶色ゴムとして得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ、Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝５６９．４。

【０１７１】

工程Ｄ．７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール：７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（３４０ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液にエチルスルファニルナトリウム（１７６ｍｇ、３．５当量）を加えた。この混合物を６０℃で２時間撹拌した。この混合物をH_2O（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮して表題化合物（３３０ｍｇ、粗）茶色油として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ、Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝５５５．２。

【０１７２】

工程Ｅ．７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート：７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３００ｍｇ、１．０当量）、ＤＩＥＡ（２０９ｍｇ、３．０当量）のＴＨＦ（７ｍＬ）溶液にＤＭＡＰ（６．６１ｍｇ、０．１当量）及び４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１５５ｍｇ、１．５当量）を０℃で加えた。反応物を２０℃で１．５時間撹拌した。この混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［Al_2O_3、酢酸エチル］で精製して表題化合物（２７０ｍｇ、収率６７％）を茶色ゴムとして得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ、Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７０９．２。

【０１７３】

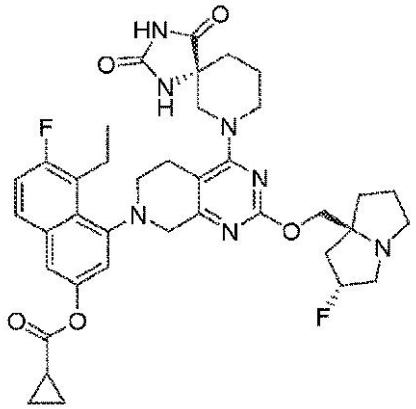
工程Ｆ．（Ｒ）－７－（７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン：７－（３－（エトキシメトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート（１５０ｍｇ、１．０当量）及び（Ｒ）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（６４．４ｍｇ、１．８当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（５４．７ｍｇ、２．０当量）及び４Åモレキュラーシーブ（２０ｍｇ）を加えた。反応混合物を４０℃で１４時間撹拌した。この混合物を濾過し、逆相フラッシュ［水（ＦＡ、０．１％）／アセトニトリル＝２／３］及び分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ；Ｂ％：８分で５４％～８４％］で精製して表題化合物（３４．３ｍｇ、収率２２％）を白色固体として得た；^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８７－１０．６３（ｍ，１Ｈ），８．６０－

８．４８（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．３７－５．３１（ｍ，２Ｈ），５．３１－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．７６（ｍ，５Ｈ），３．７４－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．０９－２．９３（ｍ，４Ｈ），２．９３－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．１０－１．６７（ｍ，１０Ｈ），１．１９－１．１１（ｍ，３Ｈ），１．０６（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ、Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７０６．５。

【０１７４】

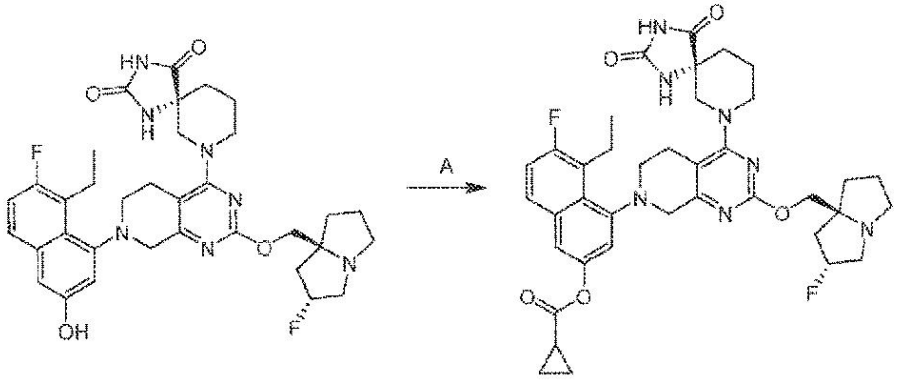
実施例３２

【化１１７】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロプロパンカルボキシレート

【化１１８】



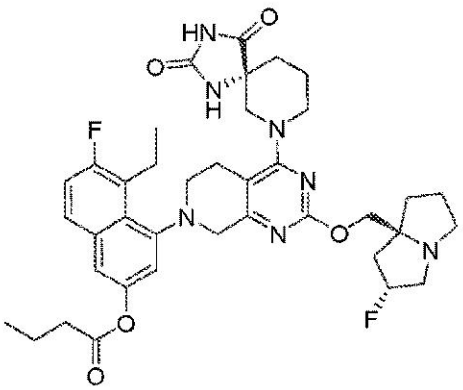
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロプロパンカルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（２００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（９３．７ｍｇ、３．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液にシクロプロパンカルボニルクロリド（３８．７ｍｇ、１．２当量）を－４０℃で加えた。反応物を０℃で５時間撹拌した。反応混合物をＨ２Ｏ

（５ｍＬ）を０℃で加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：９分で２０％～５０％］で精製して表題化合物（７３．２ｍｇ、収率３２％）を白色固体として得た；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７８－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１１（ｍ，１Ｈ），５．３９－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．２２－３．９３（ｍ，５Ｈ），３．７５－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．３７（ｍ，４Ｈ），３．２９－３．１４（ｍ，４Ｈ），３．１４－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．０７（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．７３（ｍ，６Ｈ），１．３９－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．１９－１．０７（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７１６．５。

【０１７５】

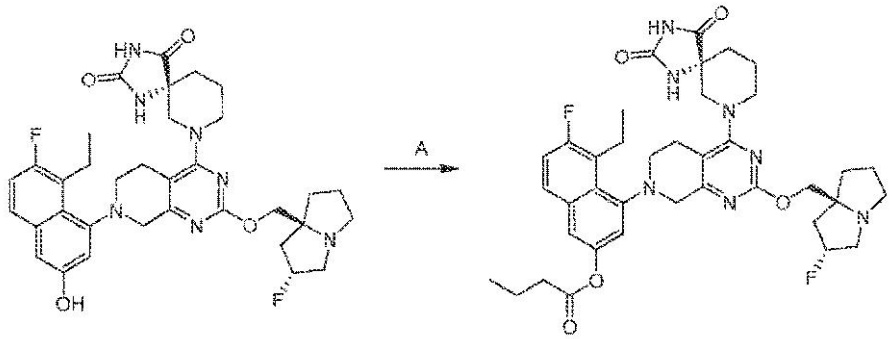
実施例３３

【化１１９】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルブチレート

【化１２０】



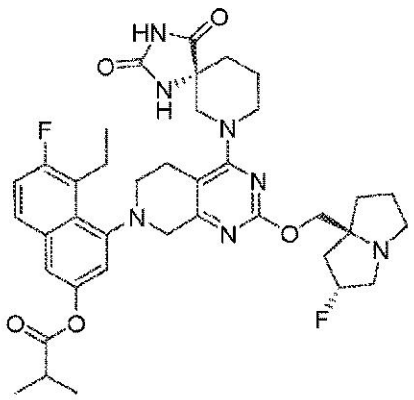
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルブチレート：（５Ｒ）－９－［７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｒ，８Ｓ）－２－フルオロ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロピロリジン－８－イル］メトキシ］－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１，３，９－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（４６．９ｍｇ、３．０当量）のＤＣＭ（２ｍ

Ｌ）溶液に塩化ブタノイル（２４．７ｍｇ、１．５当量）を０℃で加えた。反応物を０℃で８時間撹拌した。この混合物を０℃でH_2O（５ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：６０％　９０％，分］及び［Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５　μ　ｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：５３％～８３％、８分］で精製して表題化合物（６．７０ｍｇ、収率６．０％）を桃色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７８－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），５．３７－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．２３－３．９５（ｍ，５Ｈ），３．７６－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．３６（ｍ，５Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，３Ｈ），３．１６－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．８４－２．７１（ｍ，１Ｈ），２６６－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．７７（ｍ，８Ｈ），１．１８－１．１１（ｍ，３Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７１８．２。

【０１７６】

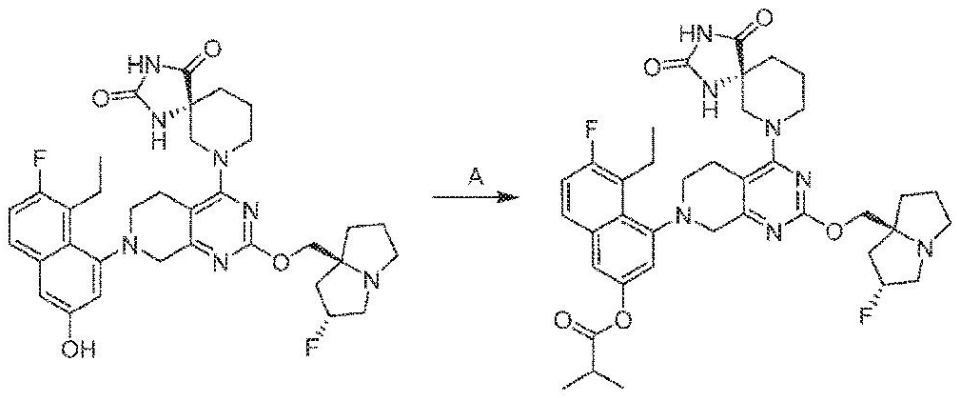
実施例３４

【化１２１】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルイソブチレート

【化１２２】



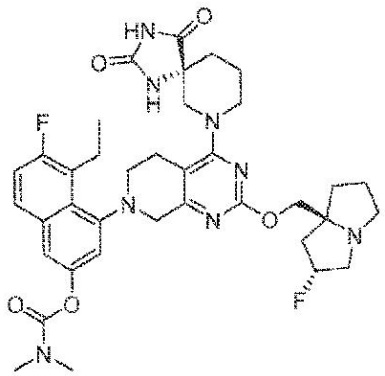
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－

ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルイソブチレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（２００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（９３．７ｍｇ、３．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に２－メチルプロパノイルクロリド（３９．５ｍｇ、１．２当量）を－４０℃で加えた。反応物を２０℃で６．５時間撹拌した。この混合物を０℃でH_2O（５ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：９分で２３％～５３％］で精製して表題化合物（９０．６ｍｇ、収率４０％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．８３－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１１（ｍ，１Ｈ），５．４１－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．２２－３．９２（ｍ，５Ｈ），３．８０－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．３３（ｍ，５Ｈ），３．２９－２．９７（ｍ，６Ｈ），２．９２－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．０７（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，６Ｈ），１．４２－１．３１（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７１８．５。

【０１７７】

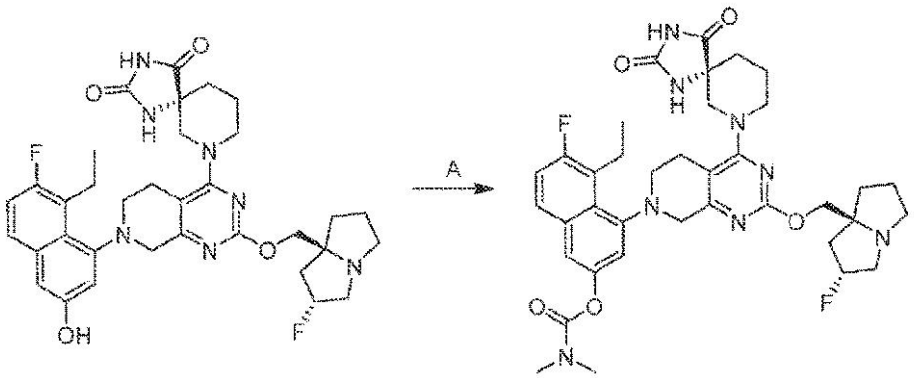
実施例３５

【化１２３】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルジメチルカルバメート

【化１２４】

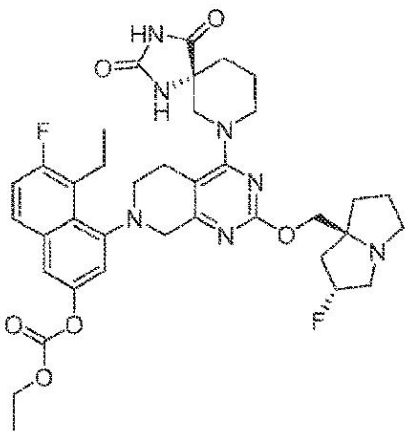


工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルジメチルカルバメート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１１０ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（５１．５ｍｇ、３．０当量）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中のジメチルカルバミン酸クロリド（２７．４ｍｇ、１．５当量）を－１０℃で滴加した。反応物を－４０℃で１時間及び２５℃で１４時間撹拌した。K_2CO_3（４７．０ｍｇ、２．０当量）を０℃で加え、この混合物を２５℃で３６時間撹拌した。の混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；移動相：水（ＦＡ）－ＡＣＮ；Ｂ％：１０分で２４％～５４］で精製して表題化合物（５０．１ｍｇ、収率４０％）を桃色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ＝７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．０，７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５５－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．２７－３．９５（ｍ，５Ｈ），３．７１（ｂｒｄｄ，Ｊ＝５．２，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．３４（ｍ，７Ｈ），３．２４－３．０８（ｍ，４Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９１－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．４２－１．８１（ｍ，１０Ｈ），１．１２（ｄｔ，Ｊ＝２．０，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７１９．４。

【０１７８】

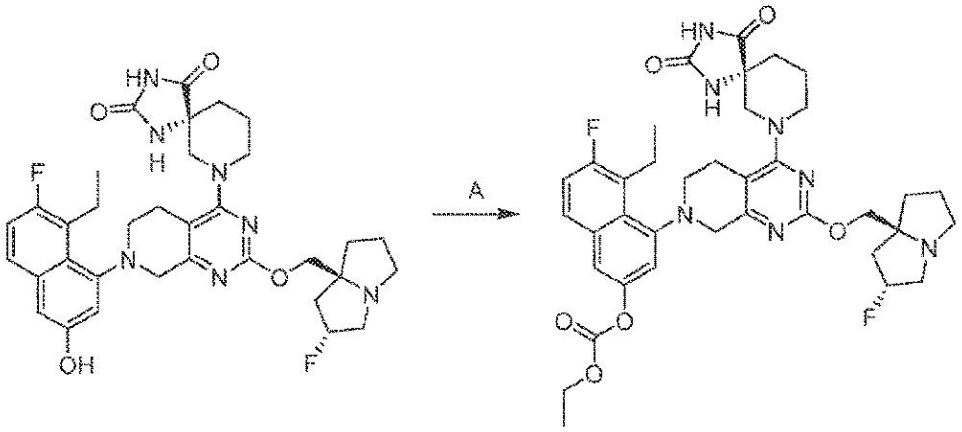
実施例３６

【化１２５】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルエチルカーボネート

【化１２６】



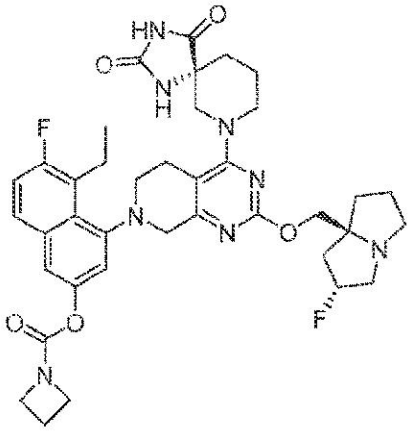
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルエチルカーボネート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（５０．０ｍｇ、１．００当量）及びＴＥＡ（１５．６ｍｇ、２．００当量）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に二炭酸ジエチル（１２．５ｍｇ、１．００当量）を０℃で加えた。反応物を０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×４ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０ｍｍ×３０ｍｍ×５ｕｍカラム（溶離液：０．０５％　ＴＦＡを含む３０％～６０％　CH_3CN及びH_2O）で精製した。収集した画分を飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）で中和し、酢酸エチル（３×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し

て表題化合物（５．００ｍｇ、収率８．５％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１．０７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）１．２３（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）１．２８－１．３５（ｍ，４Ｈ）１．６８－１．８３（ｍ，５Ｈ）１．９０－２．０８（ｍ，５Ｈ）２．８２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．７６Ｈｚ，２Ｈ）２．８８－３．００（ｍ，２Ｈ）３．０５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）３．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．９６Ｈｚ，２Ｈ）３．７１－３．８７（ｍ，２Ｈ）３．９０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）３．９４－４．０３（ｍ，２Ｈ）４．２５－４．３１（ｍ，２Ｈ）５．１６－５．３２（ｍ，１Ｈ）７．３８－７．５１（ｍ，２Ｈ）７．６３－７．６９（ｍ，１Ｈ）７．８６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）８．５２－８．６２（ｍ，１Ｈ）１０．７２－１０．８３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７２０．２。

【０１７９】

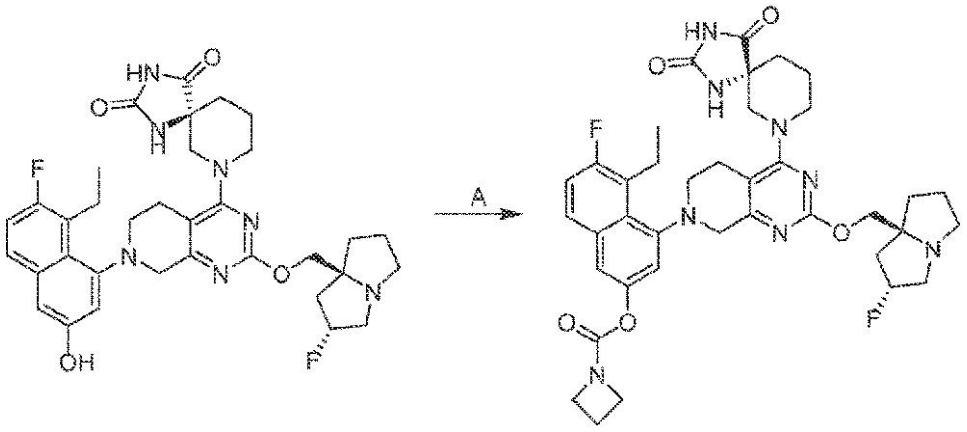
実施例３７

【化１２７】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルアゼチジン－１－カルボキシレート

【化１２８】



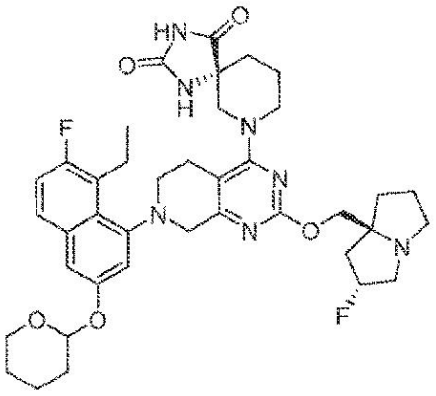
工程Ａ：４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルアゼチジン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒ

ドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（３１．２ｍｇ、２．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の混合物に、（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（３１．１ｍｇ、１．０当量）をＮ２下で－１０℃で加えた。－１０℃で２０分間撹拌した後、アゼチジン（８．８１ｍｇ、１．０当量）を上記混合物に加えた。反応物を２０℃に温め、１２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２３％～５３％、１０分）で精製して表題化合物（７．１５ｍｇ、収率６．３２％）を白色固体として得た。ＳＦＣ：ｅｅ＝１８．７％、カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＤ－３ ５０ｘ４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３ｕｍ、移動相：CO_2についてはＡ相、ＭｅＯＨについてはＢ相（０．０５％ＤＥＡ）；定組成溶離：Ａ中４０％ Ｂ、流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５Ｃ；背圧：１００Ｂａｒ、ｔＲ１＝０．６５９、ｔＲ２＝１．８４９。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８０－１０．６９（ｍ，１Ｈ），８．５８－８．４９（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．１７（ｍ，１Ｈ），５．３２－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．８９（ｍ，６Ｈ），３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０２（ｍ，５Ｈ），２．９７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．８７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．８４－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．０７（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．８３－１．６９（ｍ，６Ｈ），１．０７（ｍ，３Ｈ）；Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝－１１７．３０，－１７２．０８；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４４．５。

【０１８０】

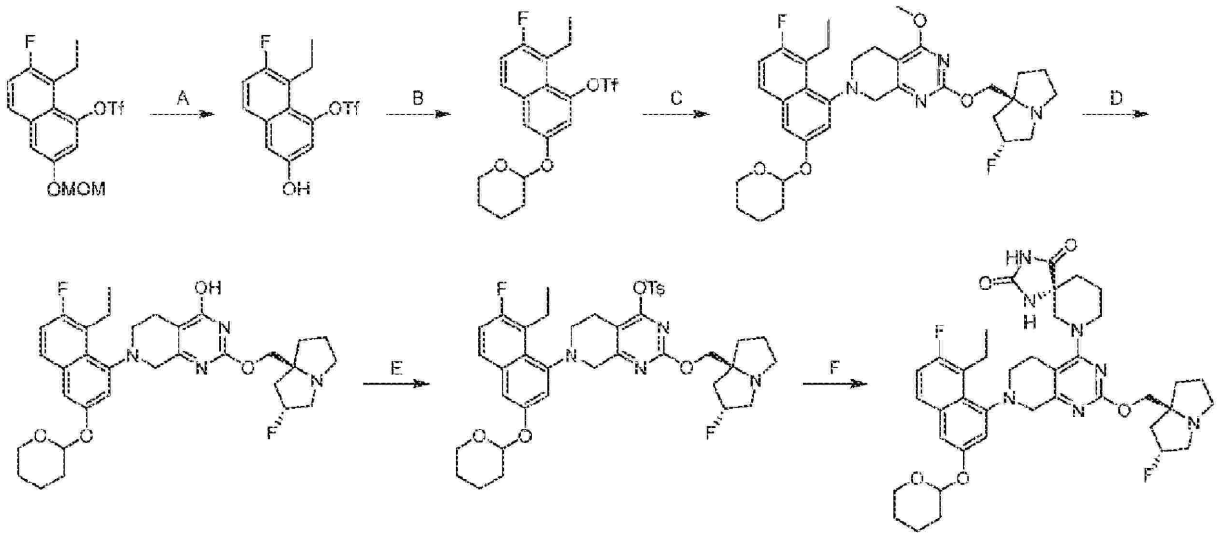
実施例３８

【化１２９】



（５Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン

【化１３０】



工程Ａ．８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート：８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（１０．０ｇ、１．０当量）のＡＣＮ（５０ｍＬ）溶液にＨＣｌ・ジオキサン（４Ｍ、５０ｍＬ）を０℃で加えた。反応物を２５℃で１時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、水（２０ｍＬ）に溶解した。残留物を１０％　ＮａＯＨ水溶液を用いて０℃でｐＨ＝１０に調整した。この混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して表題化合物（８．８ｇ、粗）を黄色固体として得た。

【０１８１】

工程Ｂ．８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート：８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（５．００ｇ、１．０当量）及び３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２．４９ｇ、２．０当量）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の混合物にＴｓＯＨ（１２７ｍｇ、０．０５当量）を加えた。この混合物を０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー［石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５０／１］で精製して表題化合物（５．００ｇ、２工程収率：７４％）を黄色油として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝７．６８－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，１Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），３．９３－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．１４（ｍ，３Ｈ）。

【０１８２】

工程Ｃ．７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン：８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（１．００ｇ、１．０当量）及び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－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（９１６ｍｇ、１．２当量）のトルエン（１０ｍＬ）中の混合物にCs_2CO_3（１．５４ｇ、２．０当量）、キサントホス（３４２ｍｇ、０．２５当量）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（３５２

ｍｇ、０．１５当量）をＮ$_2$雰囲気下で加えた。反応混合物をＮ$_2$雰囲気下で１１０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー［Ｃ１８、０．１％ギ酸条件］で精製して表題化合物（１．００ｇ、収率６０％）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝５９５．３。

【０１８３】

工程Ｄ．７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール：ＥｔＳＨ（０．７８０ｇ、８．３当量）のＤＭＡｃ（１０ｍＬ）溶液にＮａＨ（４８４ｍｇ、純度６０％、８．０当量）を０℃で加えた。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。次いで、この混合物に７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（９００ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して表題化合物（８００ｍｇ、粗）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝５８１．４。

【０１８４】

工程Ｅ．７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート：７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（５００ｍｇ、１．０当量）及び４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（２４６ｍｇ、１．５当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の混合物にＤＩＥＡ（３３４ｍｇ、３．０当量）及びＤＭＡＰ（１０．５ｍｇ、０．１当量）を加えた。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１］により精製して表題化合物（４００ｍｇ、収率５８％）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７３５．２。

【０１８５】

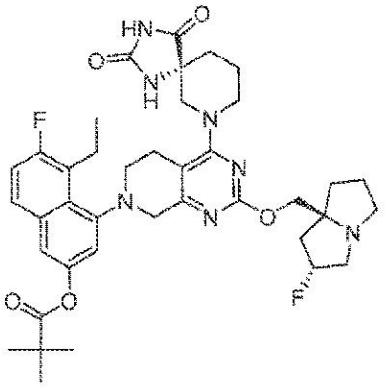
工程Ｆ．（５Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン：７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート（２００ｍｇ、１．０当量）及びＤＩＥＡ（５２．８ｍｇ、１．５当量）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液に（Ｒ）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（９２．１ｍｇ、２．０当量）を加えた。反応混合物を４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ

Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０×５０ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：１０分で６４％～９４％］　［Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：１０分で５８％～８８％］で精製して表題化合物（２０．４ｍｇ、収率１０％）を白色固体として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．５９－５．５２（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．１７（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，４Ｈ），４．０５－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．３６（ｍ，４Ｈ），３．２８－２．９４（ｍ，７Ｈ），２．８２－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．２１－１．８０（ｍ，１３Ｈ），１．７８－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７３２．３。

【０１８６】

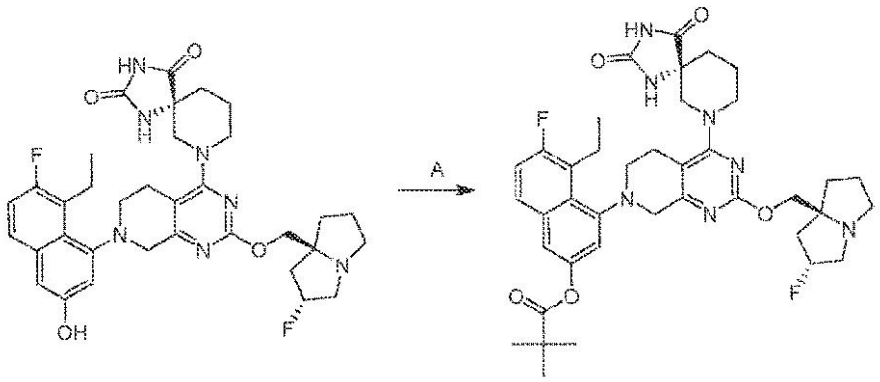
実施例３９

【化１３１】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルピバレート

【化１３２】



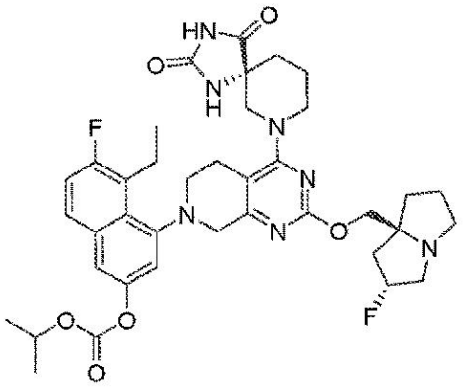
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルピバレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン

－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（６２．０ｍｇ、４．０当量）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に塩化ピバロイル（１９．０ｍｇ、１．０当量）をＮ２雰囲気下で－４０℃で滴加した。反応混合物を－４０℃で２時間撹拌した。この混合物を無水メタノール（１ｍＬ）で－４０℃でクエンチし、１０分間撹拌した。この混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：ＰＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３μｍ；移動相：水（ＦＡ）－ＡＣＮ；Ｂ％：７分で２５％～５５％］で精製して表題化合物（６４ｍｇ、収率５５％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ＝７．７４（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４６－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．３３－３．９２（ｍ，５Ｈ），３．７０（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．３８（ｍ，７Ｈ），３．２８－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４６－１．８０（ｍ，１０Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，９Ｈ），１．１３（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７３２．５。

【０１８７】

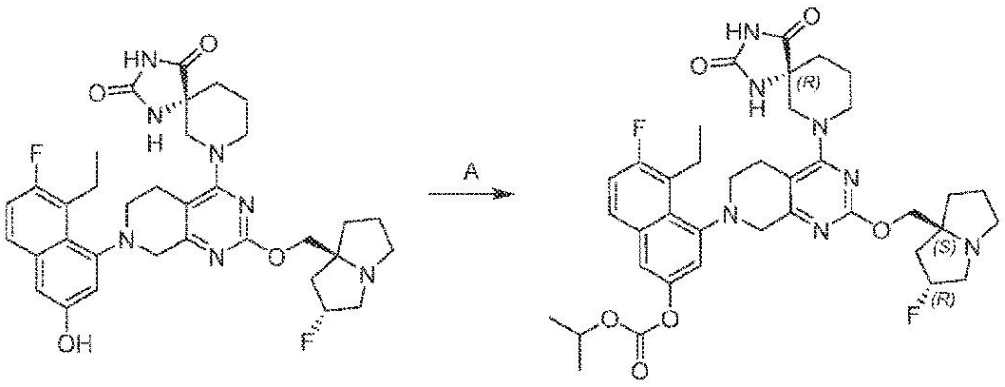
実施例４０

【化１３３】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルイソプロピルカーボネート

【化１３４】



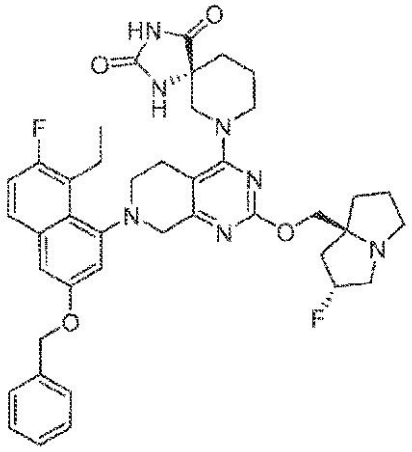
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－

ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルイソプロピルカーボネート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（２００ｍｇ、１．００当量）及びＴＥＡ（６２．５ｍｇ、２．００当量）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液にイソプロピルカルボノクロリデート（１８．９ｍｇ、０．５０当量）を－６８℃で加えた。反応物を－６８℃で３０分間撹拌した。この混合物をNH_4Cl（５ｍＬ）で２５℃でクエンチし、水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（NH_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％，７分））で精製して表題化合物（２２．４ｍｇ、収率９．６％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６３－８．４７（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．２９（ｍ，２Ｈ），５．３１－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｑｄ，Ｊ＝６．４，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．８６－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，３Ｈ），３．０８－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．９４－２．６７（ｍ，３Ｈ），２．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０１－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．６３（ｍ，６Ｈ），１．３６－１．２９（ｍ，６Ｈ），１．０７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７３４．３。

【０１８８】

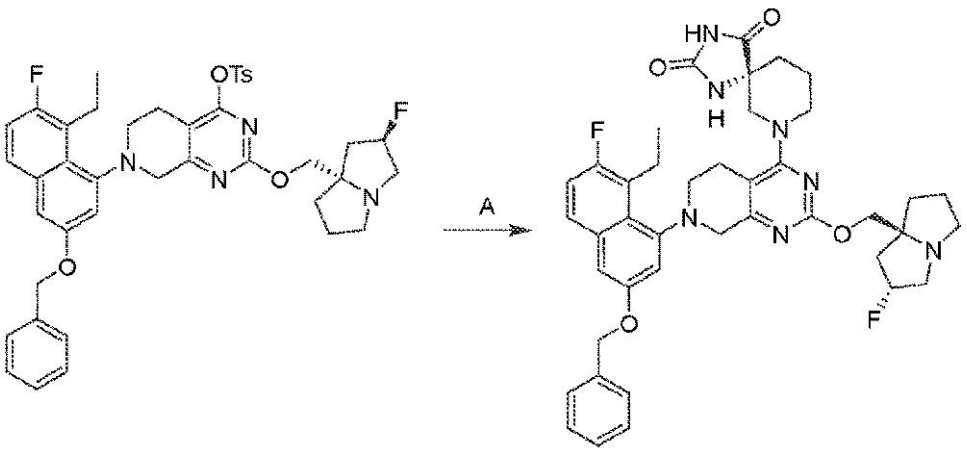
実施例４１

【化１３５】



（Ｒ）－７－（７－（３－（ベンジルオキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン

【化１３６】

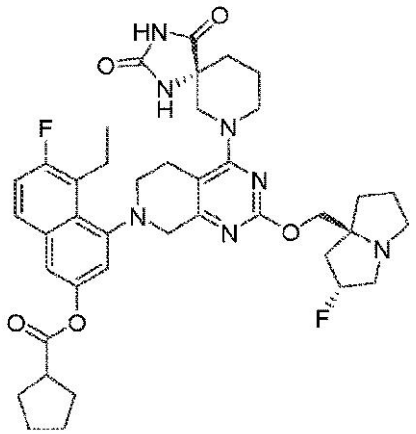


工程Ａ．（Ｒ）－７－（７－（３－（ベンジルオキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン：７－（３－（ベンジルオキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート（８０．０ｍｇ、１．０当量）及び（Ｒ）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（２７．４ｍｇ、１．５当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物にＤＩＥＡ（８３．７ｍｇ、６．０当量）及び４Åモレキュラーシーブ（１０ｍｇ）を加えた。反応混合物を６０℃で１２時間撹拌した。この混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、８分）で精製して表題化合物（４１．０ｍｇ、収率４７％）を灰白色固体として得た；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．６３（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４４－５．２３（ｍ，１Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），４．２８－３．９２（ｍ，５Ｈ），３．６５（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝４．４，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．３３（ｍ，７Ｈ），３．２６－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．８０（ｍ，８Ｈ），１．１７－１．０６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７３８．４。

【０１８９】

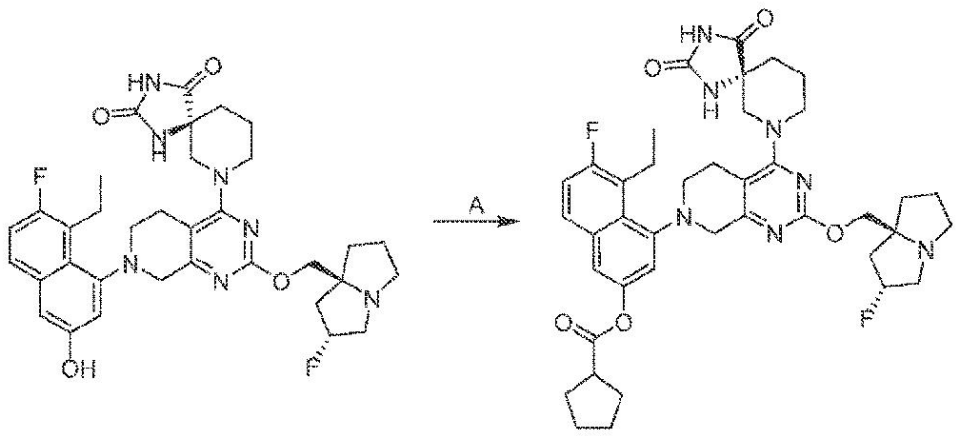
実施例４２

【化１３７】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロペンタンカルボキシレート

【化１３８】



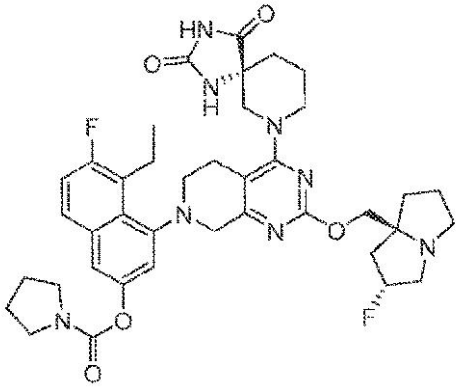
工程Ａ：４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロペンタンカルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１当量）及びＤＩＥＡ（５９．９ｍｇ、３当量）のＴＨＦ（１．０ｍＬ）中の混合物に塩化シクロペンタンカルボニル（１０．２ｍｇ、０．５当量）をＮ２下で一度に加えた。この混合物を－６８℃で１．５時間撹拌した。この混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３×２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２９％～５９％、１０分）で精製して表題化合物（１２．１ｍｇ、収率１０．０％）を灰白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．７７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５８－８．４８（ｍ，１Ｈ），７．８８－７．

８０（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．１７（ｍ，１Ｈ），５．３３－５．１５（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，３Ｈ），３．８１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，６Ｈ），２．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．８５－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８６（ｍ，８Ｈ），１．８３－１．５９（ｍ，１０Ｈ），１．１０－１．０２（ｍ，３Ｈ）；ＦＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１６．９７，－１７２．０９；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４４．５。

【０１９０】

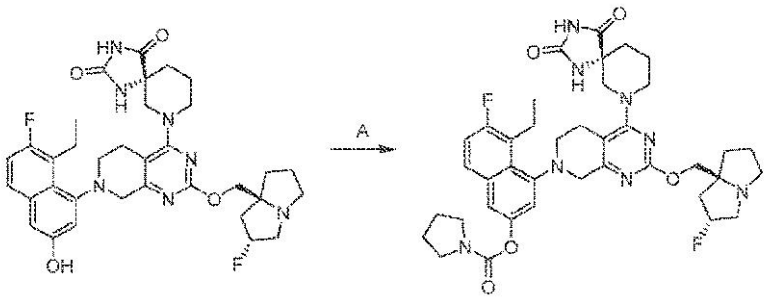
実施例４３

【化１３９】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルピロリジン－１－カルボキシレート

【化１４０】



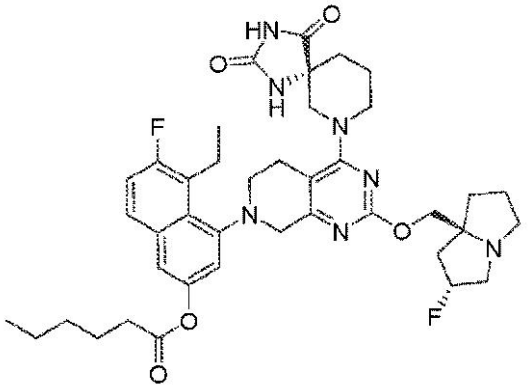
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルピロリジン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液にK_2CO_3（１１１ｍｇ、５．０当量）及びピロリジン－１－カルボニルクロリド（３２．３ｍｇ、１．５当量）を０℃で加えた。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を

濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［ＵｎｉＳｉｌ　３　－１００　Ｃ１８　ＵＩｔｒａ　１５０×２５ｍｍ×３μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：３１％～５１％、７分］で精製して表題化合物（３１．１ｍｇ、収率３６％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７６－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１５（ｍ，１Ｈ），５．４０－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．３０－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．７７－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．５９－３．３５（ｍ，８Ｈ），３．３０－２．９６（ｍ，５Ｈ），２．８５－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．８１（ｍ，１０Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４５．３。

【０１９１】

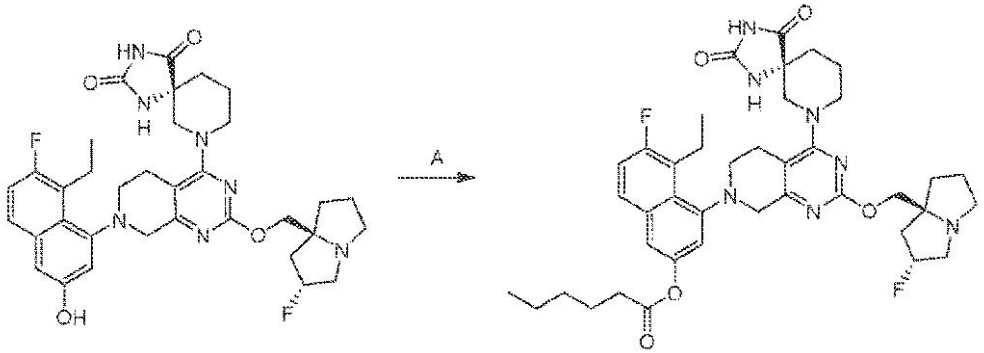
実施例４４

【化１４１】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルヘキサノエート

【化１４２】



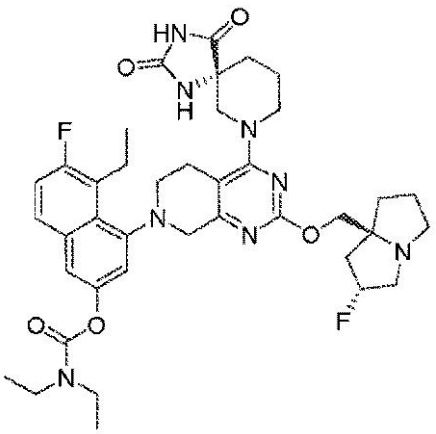
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルヘキサノエート：（５Ｒ）－９－［７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｒ，８Ｓ）－２－フルオロ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロピロリジン－８－イル］メトキシ］－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１，３，９－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－

ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（４６．９ｍｇ、３．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に塩化ヘキサノイル（３１．２ｍｇ、１．５当量）を０℃で加えた。反応物を０℃で６時間撹拌した。この混合物を０℃でH_2O（５ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：７０％　１００％，分］及び［ＷａｔｅｒｓＸｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５　μ　ｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：６５％～９５％、８分］により精製して表題化合物（４．８９ｍｇ、収率４．０％）を灰白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７８－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．１７（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０７（ｍ，４Ｈ），４．０６－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，３Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，４Ｈ），３．０８－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．８１（ｍ，６Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．２６（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．０８（ｍ，３Ｈ），１．００－０．９１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４６．３。

【０１９２】

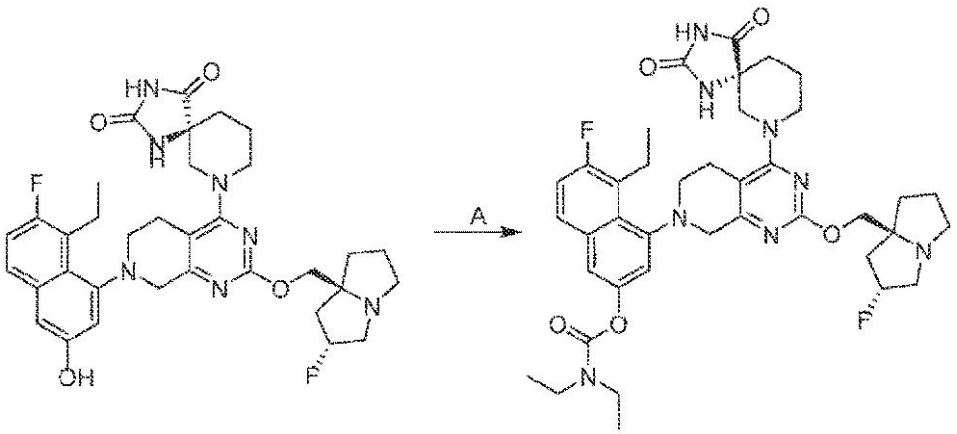
実施例４５

【化１４３】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルジエチルカルバメート

【化１４４】

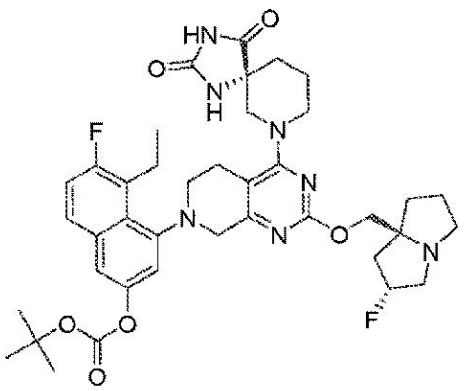


工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルジエチルカルバメート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（８０．０ｍｇ、１．０当量）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液にＤＭＡＰ（１５．１ｍｇ、１．０当量）を加えた。５分後、ＴＥＡ（１８．８ｍｇ、１．５当量）及びジエチルカルバミン酸クロリド（２５．１ｍｇ、１．５当量）を上記混合物に滴加した。反応物を４０℃で５時間撹拌した。この混合物を水（４．０ｍＬ）で０～５℃でクエンチし、ＤＣＭ（２ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３３％～５３％、５８分）で精製して表題化合物（２６．８ｍｇ、収率５．４２％）を灰白色固体として得た；ＳＦＣ：ｅｅ＝２３．５％、カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－３　５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３ｕｍ、移動相：CO_2については相Ａ、ＭｅＯＨについては相Ｂ（０．０５％ＤＥＡ）；勾配溶出：Ａ中Ｂ５％～４０％流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５Ｃ；背圧：１００Ｂａｒ、ｔＲ１＝１．７８８、ｔＲ２＝２．５０８；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８４－１０．６３（ｍ，１Ｈ），８．６１－８．４６（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．１６（ｍ，１Ｈ），５．３７－５．１２（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，３Ｈ），３．８１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１１－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．８５－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，５Ｈ），１．８６－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），１．１６－１．１１（ｍ，３Ｈ），１．０７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝－１１７．４２３，－１７２．１３６；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４７．１。

【０１９３】

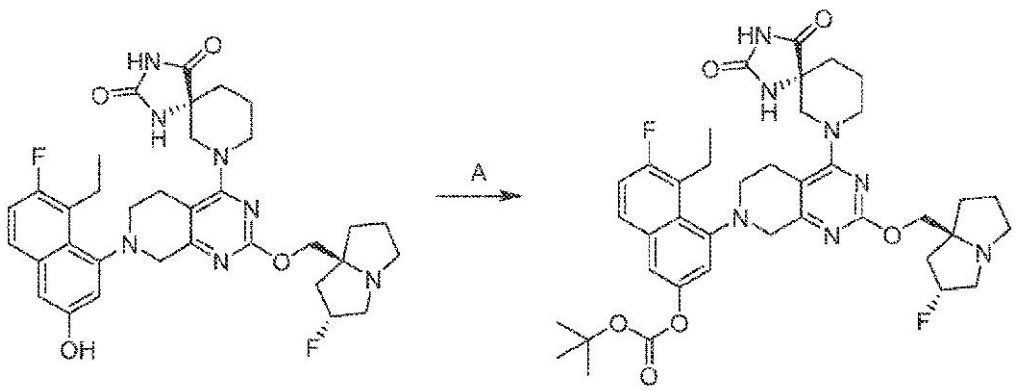
実施例４６

【化１４５】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル）カーボネート

【化１４６】



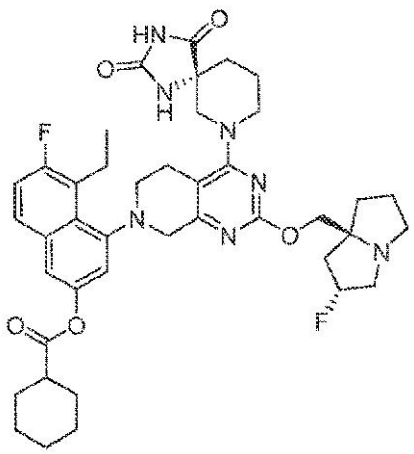
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル）カーボネート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（５０．０ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（１５．６ｍｇ、２．００当量）のＴＨＦ（２．００ｍＬ）溶液に（Ｂｏｃ）２Ｏ（３３．７ｍｇ、２．０当量）を０℃で加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌した。この混合物をNH_4Cl（２．００ｍＬ）で２５℃でクエンチし、水（５．００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、１０分）で精製した。収集した画分をＮａＨＣＯ３（２ｍＬ）の飽和水溶液で中和し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物（７．５８ｍｇ、収率１３％）を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８６－１０．６７（ｍ，１Ｈ）

，８．６７－８．４７（ｍ，１Ｈ），７．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７１－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２３（ｍ，１Ｈ），５．３２－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．５１（ｍ，６Ｈ），３．２８－２．９４（ｍ，８Ｈ），２．９４－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．８８（ｍ，５Ｈ），１．８６－１．５９（ｍ，６Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，９Ｈ），１．０７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４８．５。

【０１９４】

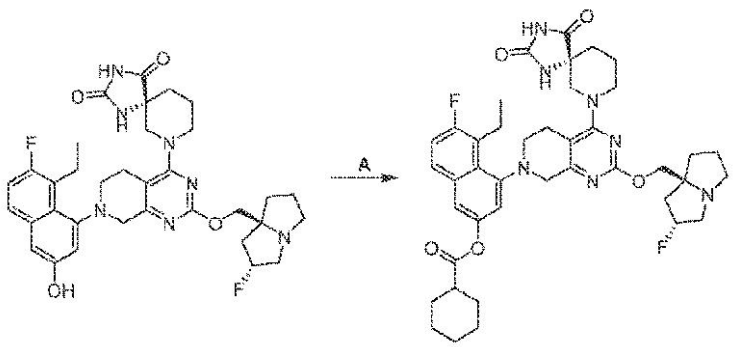
実施例４７

【化１４７】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロヘキサンカルボキシレート

【化１４８】



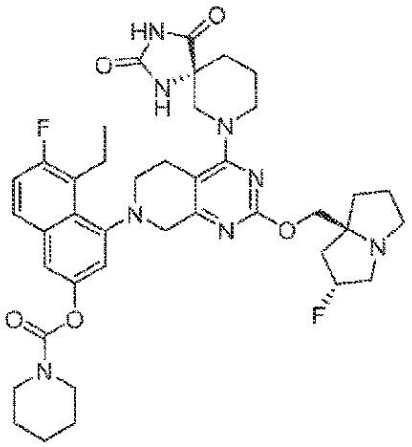
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロヘキサンカルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（８０．０ｍｇ、１．０当量）及びＤＩＥＡ（４７．９ｍｇ、３．０当量）のＴＨＦ（０．８０ｍＬ）溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド（９．０５ｍｇ、０．５０当量）を－６８℃で加えた。反応物を－６８℃で１時間撹拌した。この混合物を水（２ｍＬ）で０～５℃でクエンチし、ＤＣＭ（１ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無

水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３１％～６１％、１０分）で精製して表題化合物（２９．９ｍｇ、収率１０．３％）を灰白色固体として得た；ＳＦＣ：ｅｅ＝２１．５７２％、カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－３　５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３ｕｍ、移動相：CO_2についてはＡ相、ＭｅＯＨ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）についてはＢ相；定組成溶離：Ａ中４０％Ｂ、流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５Ｃ；背圧：１００Ｂａｒ、ｔＲ１＝０．５０７、ｔＲ２＝１．１２６；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８７－１０．６３（ｍ，１Ｈ），８．６０－８．４７（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．１４（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．８５（ｍ，４Ｈ），３．８１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．９９－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，３Ｈ），１．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．９３（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），１．８１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．７４（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．４４－１．１６（ｍ，４Ｈ），１．１２－１．０３（ｍ，３Ｈ）；Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝－１１６．９４３；－１７２．１５０；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７５８．４。

【０１９５】

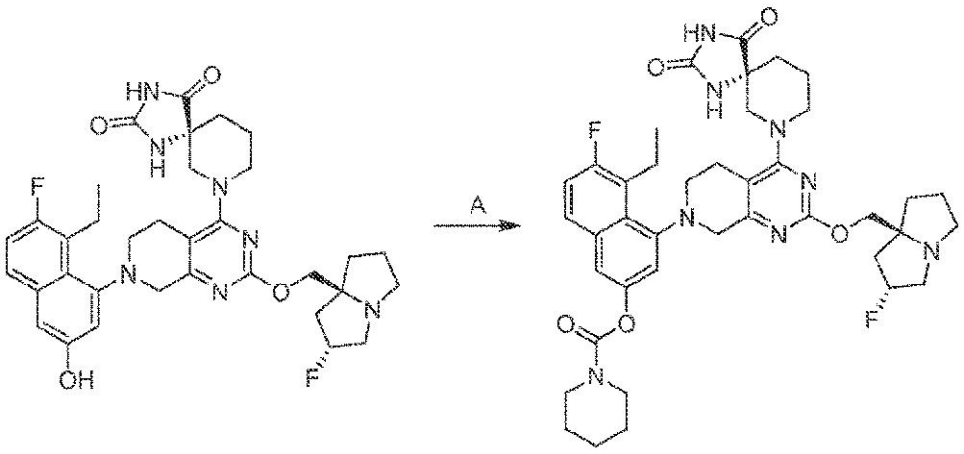
実施例４８

【化１４９】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルピペリジン－１－カルボキシレート

【化１５０】

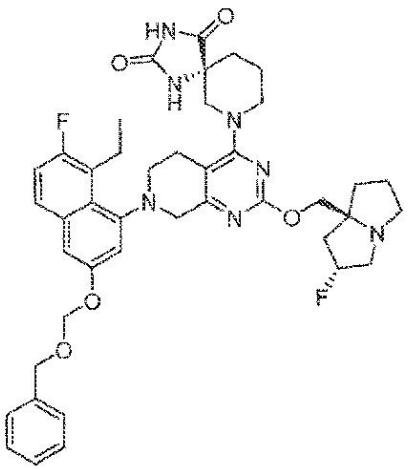


工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルピペリジン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（５０ｍｇ、１．０当量）及びK_2CO_3（５３．３ｍｇ、５．０当量）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液にピペリジン－１－カルボニルクロリド（１３．７ｍｇ、１．２当量）を加えた。反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：１０分で２６％～５６％］で精製して表題化合物（１９．２ｍｇ、収率３３％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４５－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．２８－３．９３（ｍ，５Ｈ），３．８０－３．６２（ｍ，３Ｈ），３．５８－３．３５（ｍ，９Ｈ），３．２５－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．８５－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．７８（ｍ，６Ｈ），１．７５－１．５８（ｍ，６Ｈ），１．１２（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７５９．６。

【０１９６】

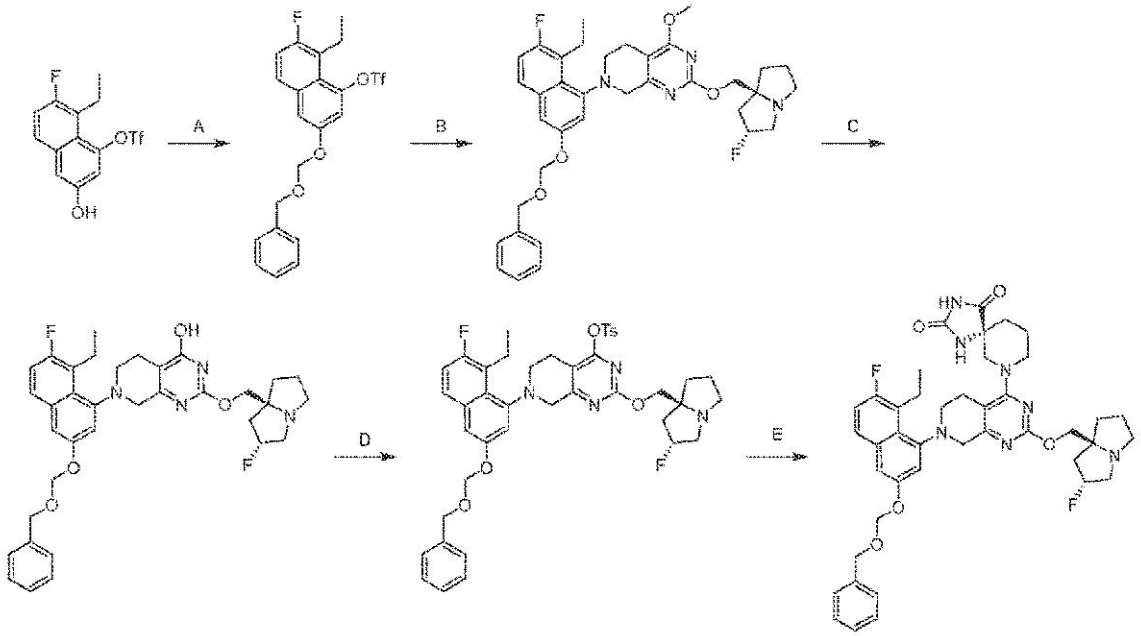
実施例４９

【化１５１】



（Ｒ）－７－（７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン

【化１５２】



工程Ａ．３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－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：８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－８，８ａ－ジヒドロナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（２．００ｇ、１．０当量）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（２．２８ｇ、３．０当量）及び（（クロロメトキシ）メチル）ベンゼン（１．３８ｇ、１．５当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１］で精製して表題化合物（２．４０ｇ、収率８８％）を無色油として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ＝７．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．

２８（ｍ，４Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１９７】

工程Ｂ．７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン：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－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（６００ｍｇ、１．０当量）及び３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－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（１．０２ｇ、１．２当量）のジオキサン（５ｍＬ）中の混合物にキサントホスＰｄ　Ｇ４（１７９ｍｇ、０．１当量）及びCs_2CO_3（１．８２ｇ、３．０当量）を加えた。反応混合物をN_2雰囲気下で９０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、逆相フラッシュ［Ｃ１８、０．１％ギ酸条件］で精製して表題化合物（１６０ｍｇ、収率１３％）を黄色油として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６３１．５。

【０１９８】

工程Ｃ．７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール：ＮａＨ（２０．１ｍｇ、純度６０％、２．０当量）のＤＭＡＣ（２ｍＬ）中の混合物にＥｔＳＨ（８７．２ｍｇ、５．５当量）をN_2雰囲気下で０℃でゆっくり加えた。この混合物を２５℃で１０分間撹拌した。７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（１６０ｍｇ、１．０当量）を０℃で加え、反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。この混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）で０℃でクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮して表題化合物（２２０ｍｇ、粗）を黄色固体として得た。

【０１９９】

工程Ｄ．７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート：７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（２００ｍｇ、１．０当量）及びＤＩＥＡ（１２６ｍｇ、３．０当量）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液にＤＭＡＰ（３．９６ｍｇ、０．１当量）及び４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（９２．７ｍｇ、１．５当量）を０℃で加えた。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。この混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２×５ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮して表題化合物（８０．０ｍｇ、粗）を黄色油として得た。

【０２００】

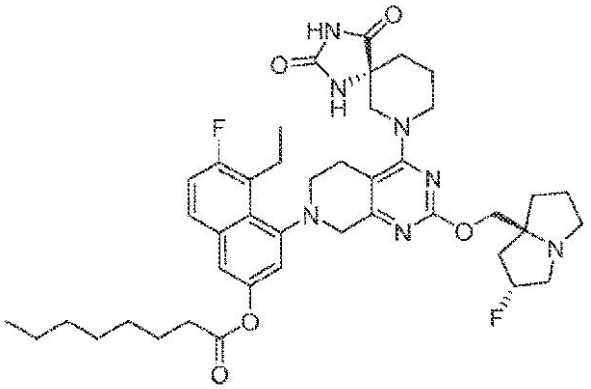
工程Ｅ．（Ｒ）－７－（７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒ

ドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン：７－（３－（（ベンジルオキシ）メトキシ）－８－エチル－７－フルオロナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート（７０ｍｇ、１．０当量）及び（Ｒ）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（３０．７ｍｇ、２．０当量）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（２３．５ｍｇ、２．０当量）及び４Åモレキュラーシーブ（１０ｍｇ）を加えた。反応混合物を４０℃で１２時間撹拌した。この混合物を濾過し、逆相フラッシュ［Ｃ１８、０．１％ギ酸条件］及び分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：（ＡＣＮ）、Ｂ％：８分で６５％～９５％］で精製して表題化合物（１８．４ｍｇ、収率２６％）を得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．６２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．０８（ｍ，８Ｈ），５．４１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），５．３５－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２７－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，３Ｈ），３．３０－２．９３（ｍ，７Ｈ），２．８３－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．０６（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．７５（ｍ，６Ｈ），１．１１（ｄｔ，Ｊ＝３．２，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７６８．５。

【０２０１】

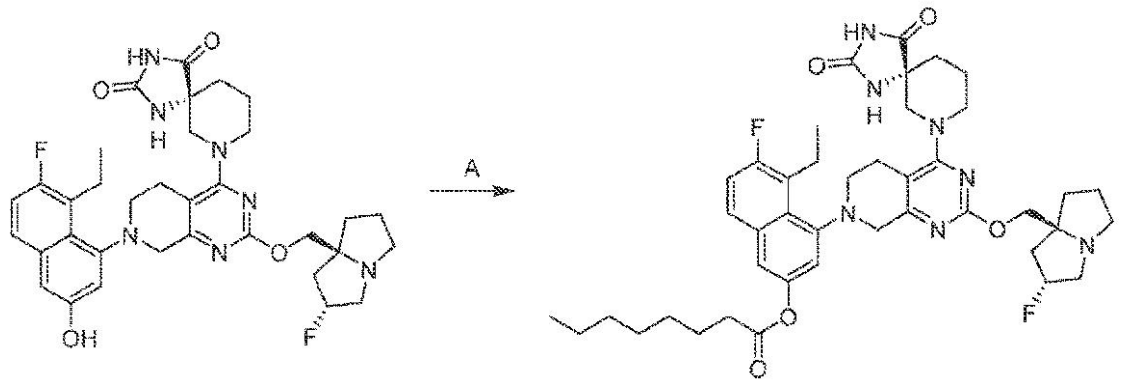
実施例５０

【化１５３】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルオクタノエート

【化１５４】

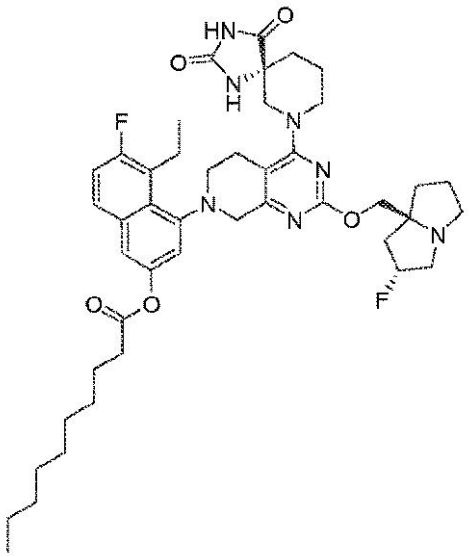


工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルオクタノエート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（５０．０ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（１５．６ｍｇ、２．０当量）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に塩化オクタノイル（２５．１ｍｇ、２．０当量）を０℃で加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（３ｍＬ）で２５℃で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０ｍｍ×３０ｍｍ×５ｕｍカラム（溶離液：０．０５％　ＴＦＡを含む３０％～６０％　CH_3CN及びH_2O）で精製した。収集した画分をＮａＨＣＯ３の水溶液（２Ｍ、２ｍＬ）で中和し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物（４．０２ｍｇ、収率６．８％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６６－８．４７（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．３１－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．８６－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．２１－２．９４（ｍ，７Ｈ），２．９２－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．６２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０９－１．８９（ｍ，６Ｈ），１．８３－１．６２（ｍ，８Ｈ），１．２８（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），１．０７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），０．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，５Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７７４．２．

【０２０２】

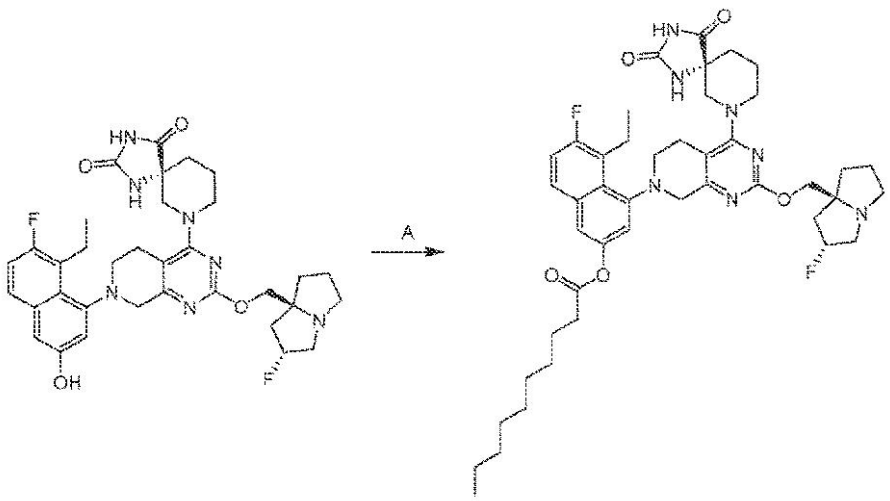
実施例５１

【化１５５】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルデカノエート

【化１５６】



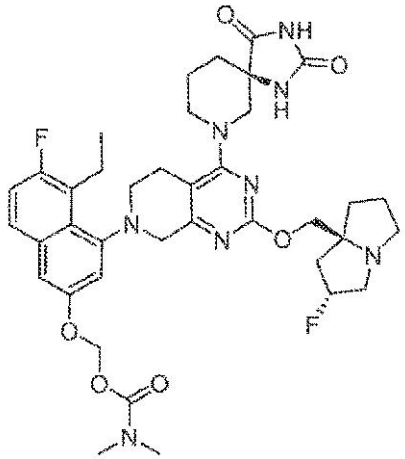
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルデカノエート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（６３ｍｇ、４．０当量）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液に塩化デカノイル（２４ｍｇ、０．８当量）をＮ２雰囲気下で－４０℃で滴加した。反応混合物を－４０℃で２時間撹拌した。この混合物を無水メタノール（１ｍＬ）で－４０℃でクエンチし、１０分間撹拌した。この混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：ＰＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３μｍ；移動

相：水（ＦＡ）－ＡＣＮ；Ｂ％：５分で３５％～６５％］で精製して表題化合物（３０ｍｇ、収率２４％）を桃色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ＝７．７１（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４０－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．２６－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．３２（ｍ，５Ｈ），３．２９－２．９６（ｍ，６Ｈ），２．８０－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．３６－１．６７（ｍ，１２Ｈ），１．５０－１．２３（ｍ，１２Ｈ），１．１２（ｄｔ，Ｊ＝１．６，７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９６－０．８１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝８０２．６。

【０２０３】

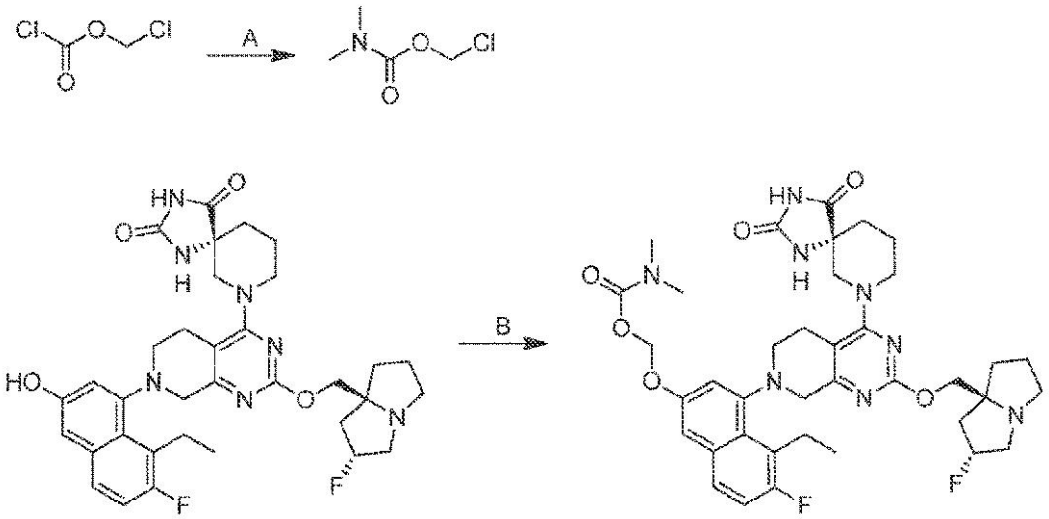
実施例５２

【化１５７】



（（４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル）オキシ）メチルジメチルカルバメート

【化１５８】



工程Ａ．クロロメチルジメチルカルバメート：クロロメチルカルボノクロリデート（２．７９ｇ、１．０当量）及びＤＩＥＡ（８．３９ｇ、３．０当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液にジメチルアミン（２Ｍ、６．４９ｍＬ、０．６０当量）を－６０℃でゆっくり加えた

。反応物を－６０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（３０ｍＬ）で０℃でクエンチし、酢酸エチル（４×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～１０／１］で精製して表題化合物（６００ｍｇ、収率２０％）を黄色油として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝６．０５－５．５２（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．８３（ｍ，６Ｈ）。

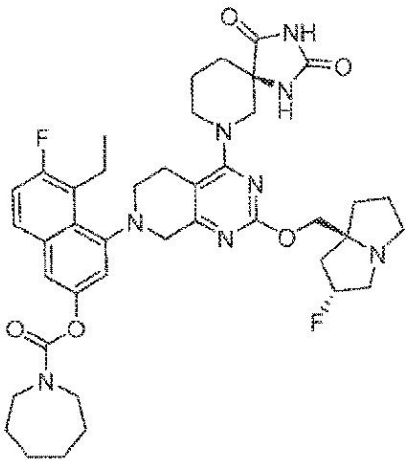
【０２０４】

工程Ｂ．（（４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル）オキシ）メチルジメチルカルバメート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（２００ｍｇ、１．０当量）及びK_2CO_3（１２８ｍｇ、３．０当量）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の混合物にクロロメチルジメチルカルバメート（３３．９ｍｇ、０．８０当量）を加えた。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＴＬＣ［ＳｉＯ２、ジクロロメタン：メタノール＝１０／１］及び分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：１０分で１５％～４５％］で精製した。生成物をさらにＳＦＣ［ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＳ　２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０μｍ；Ａ：［ＡＣＮ、Ｂ：ＥｔＯＨ（０．１％　NH_3H_2O）、Ｂ％：３．８分で３０％～３０％］及び分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：１０分で１６％～４６％］で精製して表題化合物（３．４４ｍｇ、収率１．５％、０．１８ＨＣＯＯＨ）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．００－１０．４４（ｍ，１Ｈ），８．６３－８．４７（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．９０－５．７７（ｍ，２Ｈ），５．３６－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．７４（ｍ，６Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．０９－２．９１（ｍ，５Ｈ），２．８０－２．７８（ｍ，８Ｈ），２．１０－１．８８（ｍ，５Ｈ），１．８４－１．６９（ｍ，５Ｈ），１．１１－１．００（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４９．４。

【０２０５】

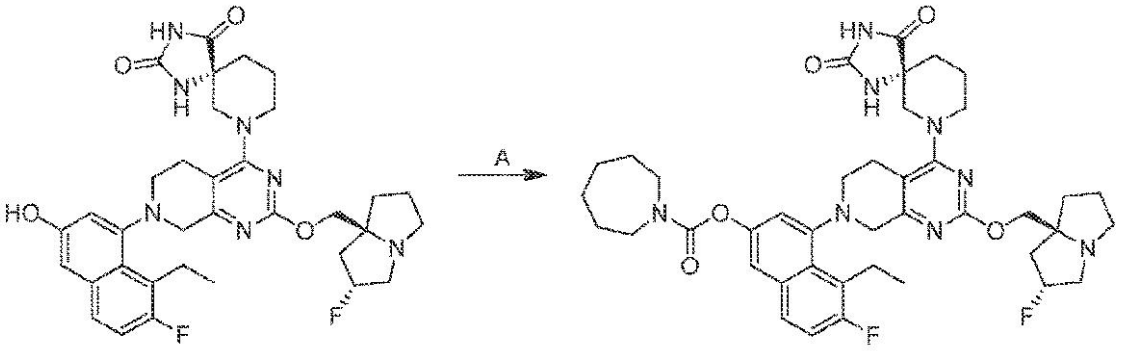
実施例５３

【化１５９】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルアゼパン－１－カルボキシレート

【化１６０】



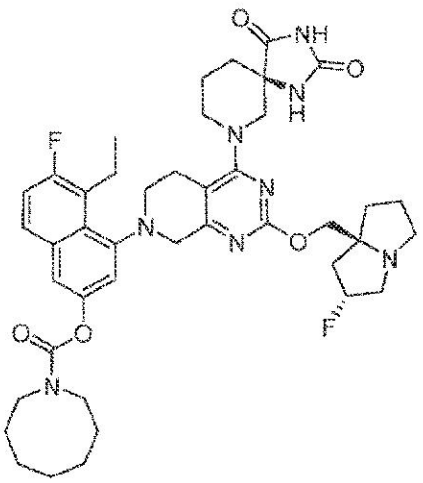
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルアゼパン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（３１．２ｍｇ、２．０当量）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液に４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（３１．１ｍｇ、１．０当量）を－１０℃で加えた。この混合物をこの温度で０．５時間撹拌し、次いでアゼパン（７６．６ｍｇ、５．０当量）を－１０℃で加えた。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（５．０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：９分で６０％～９０％］で精製して表題化合物（８．３５ｍｇ、収率６．７％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８７－１０．７０（ｍ，１Ｈ），８．６７－８．４４（ｍ，１Ｈ），７．９６－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ

，１Ｈ），７．３２－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．７５－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．７０（ｍ，５Ｈ），３．６７－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，４Ｈ），３．３１－２．９７（ｍ，７Ｈ），２．９５－２．６７（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．６１（ｍ，１０Ｈ），１．６０－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．１１－１．０３（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７７３．４。

【０２０６】

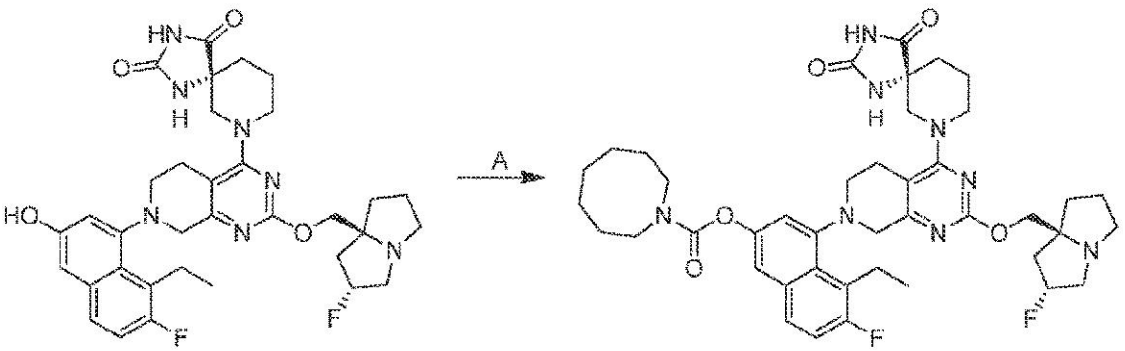
実施例５４

【化１６１】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルアゾカン－１－カルボキシレート

【化１６２】



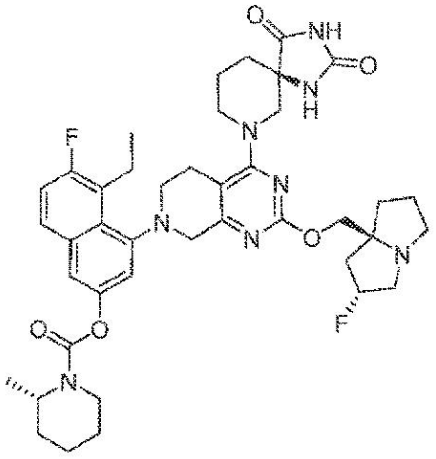
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルアゾカン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１５０ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（４６．７ｍｇ、２．０当量）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液に４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（４６

．７ｍｇ、１．０当量）を－１０℃で加えた。この混合物をこの温度で０．５時間撹拌し、次いでアゾカン（２６．２ｍｇ、１．０当量）を－１０℃で加えた。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（５．０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：９分で６４％～９４％］で精製して表題化合物（２８．２ｍｇ、収率１５％）を灰白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８９－１０．６４（ｍ，１Ｈ），８．６５－８．４２（ｍ，１Ｈ），７．９８－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．０８（ｍ，１Ｈ），５．３９－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．７５（ｍ，５Ｈ），３．７５－３．４９（ｍ，３Ｈ），３．４８－３．３６（ｍ，４Ｈ），３．３０－２．９４（ｍ，７Ｈ），２．９４－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．１２－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．６４（ｍ，１０Ｈ），１．６３－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．１６－１．０２（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７８７．４。

【０２０７】

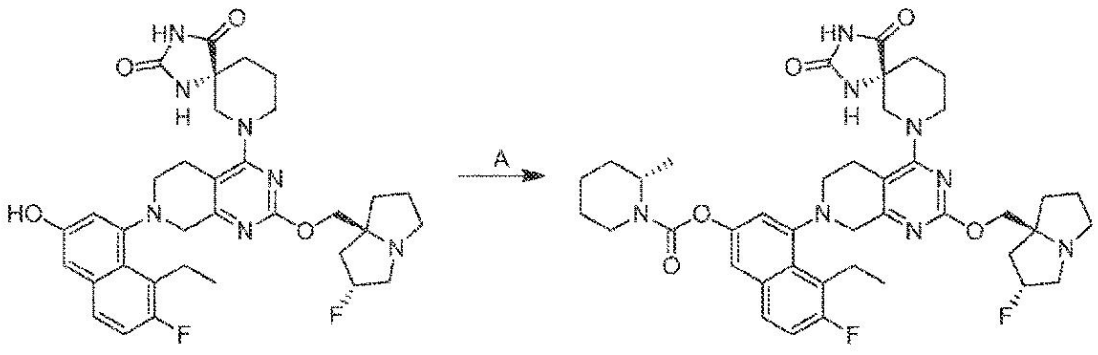
実施例５５

【化１６３】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（Ｓ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

【化１６４】



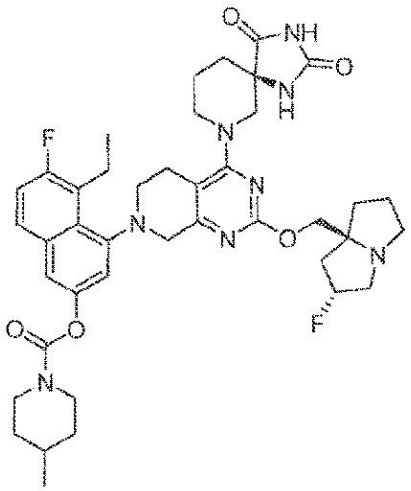
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－

ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（Ｓ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（３１．２ｍｇ、２．０当量）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）溶液に４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（３１．１ｍｇ、１．０当量）を－１０℃で加えた。この混合物を－１０℃で３０分間撹拌し、次いで（Ｓ）－２－メチルピペリジン（１５．３ｍｇ、１．０当量）を混合物に加えた。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（５．０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：１０分で２６％～５６％］及び［Ｗａｔｅｒ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ］；Ｂ％：９分で６１％～９１％］で精製して表題化合物（２３．３ｍｇ、収率１９％）を白色固体として得た；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．７９－１０．５３（ｍ，１Ｈ），８．６３－８．４６（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４２－４．４０（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．１５（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，６Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．１１（ｍ，６Ｈ），２．８７－２．５６（ｍ，６Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．８３－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６７（ｍ，６Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．０９－１．０５（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７７３．５。

【０２０８】

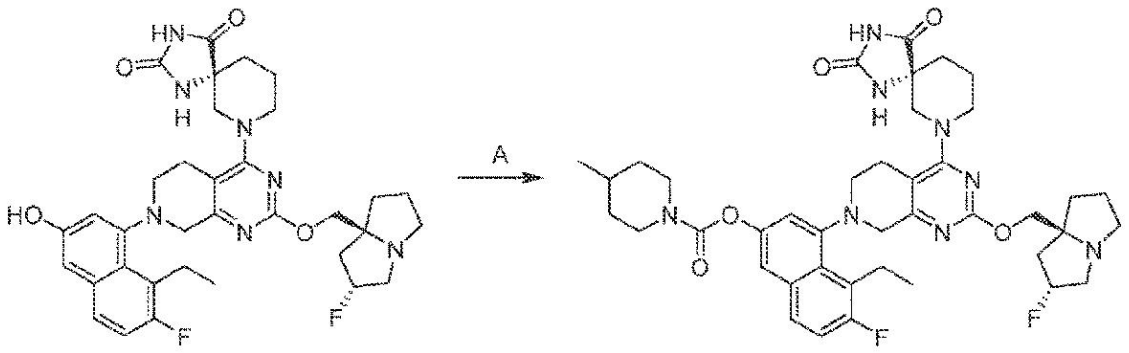
実施例５６

【化１６５】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

【化１６６】

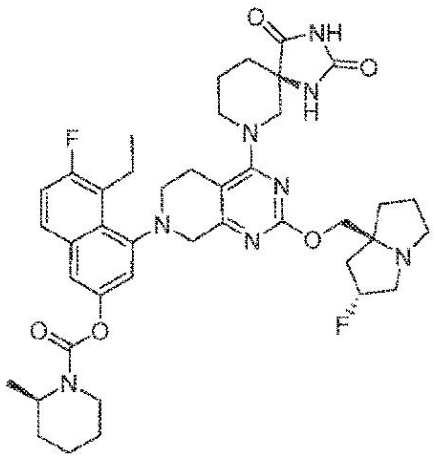


工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（３１．２ｍｇ、２．０当量）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）溶液に４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（３１．１ｍｇ、１．０当量）を－１０℃で加えた。この混合物を－１０℃で３０分間撹拌し、次いで４－メチルピペリジン（１５．３ｍｇ、１．０当量）をこの混合物に加えた。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（５．０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：１０分で２７％～５７％］及び［Ｗａｔｅｒ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ］；Ｂ％：１０分で６３％～９３％］で精製して表題化合物（１１．１ｍｇ、収率９．１％）を白色固体として得た；１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８７－１０．１１（ｍ，１Ｈ），８．５９－８．４２（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．１５（ｍ，１Ｈ），５．３７－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．８０（ｍ，６Ｈ），３．７３－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０９－２．９５（ｍ，６Ｈ），２．９３－２．７５（ｍ，６Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，８Ｈ），１．２５－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，４Ｈ），０．９９－０．９１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７７３．３。

【０２０９】

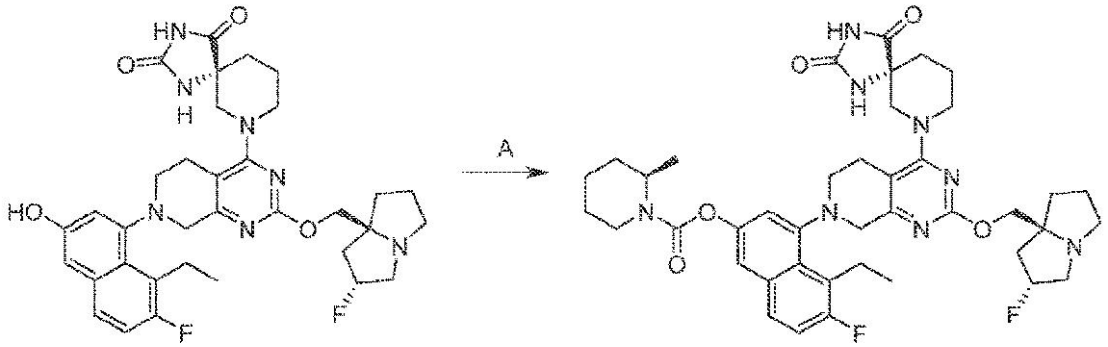
実施例５７

【化１６７】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（Ｒ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

【化１６８】



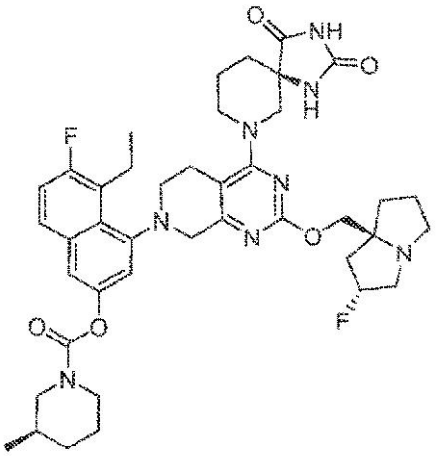
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（Ｒ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（３１．２ｍｇ、２．０当量）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液に４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（３１．１ｍｇ、１．０当量）を－１０℃で加えた。この混合物を－１０℃で０．５時間撹拌し、次いで（Ｒ）－２－メチルピペリジン（７６．７ｍｇ、５．０当量）を加えた。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（５．０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：９分で６１％～９１％］で精製して表題化合物（２４．７ｍｇ、収率２０％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８５－１０．５２（ｍ，１Ｈ），８．６８－８．３

５（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．１４（ｍ，１Ｈ），５．３９－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．１１－３．５９（ｍ，７Ｈ），３．４２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．２７－２．９５（ｍ，８Ｈ），２．９２－２．７４（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．９２－１．７０（ｍ，６Ｈ），１．６９－１．３５（ｍ，６Ｈ），１．３２－１．２２（ｍ，３Ｈ），１．１５－０．９７（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７７３．４。

【０２１０】

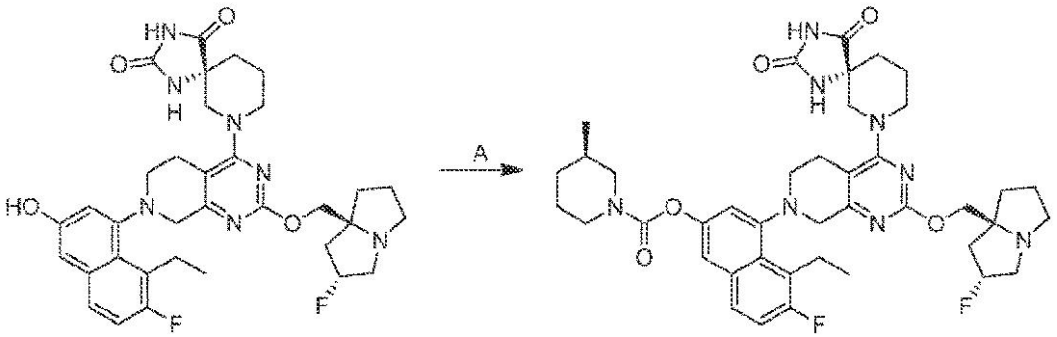
実施例５８

【化１６９】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（Ｒ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

【化１７０】



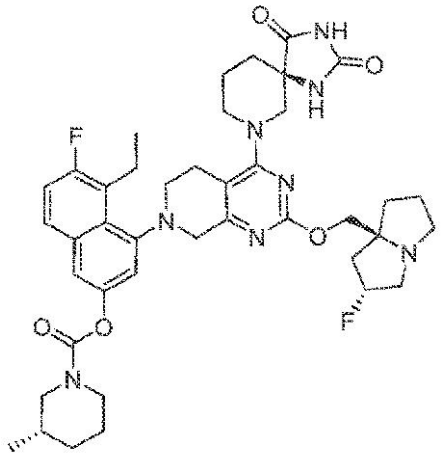
工程Ａ：４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（Ｒ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－ト

リアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（３１．２ｍｇ、２．０当量）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液に（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（３１．１ｍｇ、１．０当量）を－１０℃で加えた。この混合物を－１０℃で２０分間撹拌し、次いで（Ｒ）－３－メチルピペリジン塩酸塩（３１．２９ｍｇ、１．５当量）を加えた。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（５．０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２６％～５６％、１０分）で精製して表題化合物（３０．２ｍｇ、収率２３．５％、０．３３ＨＣＯＯＨ）を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．９０－１０．６５（ｍ，１Ｈ），８．６３－８．４９（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．１５（ｍ，１Ｈ），５．３４－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．６３（ｍ，８Ｈ），３．２７－３．１１（ｍ，５Ｈ），３．１０－２．９４（ｍ，５Ｈ），２．９４－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．１６－１．８７（ｍ，５Ｈ），１．８６－１．５２（ｍ，９Ｈ），１．２２－１．１２（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７７３．４。

【０２１１】

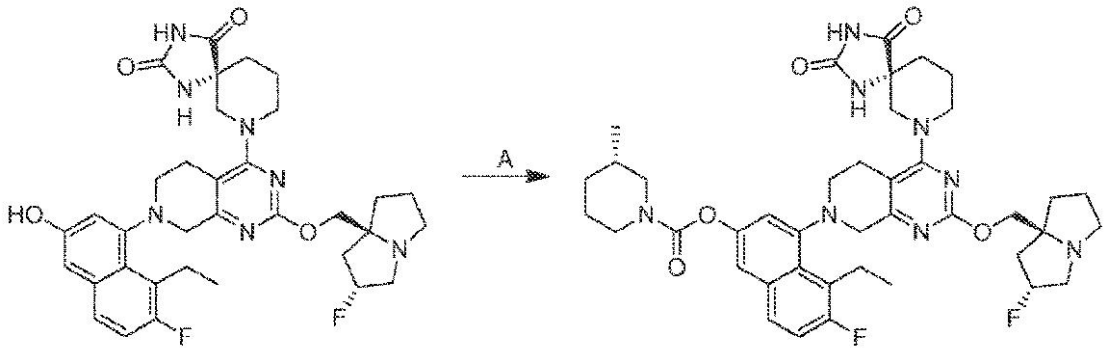
実施例５９

【化１７１】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（Ｓ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

【化１７２】

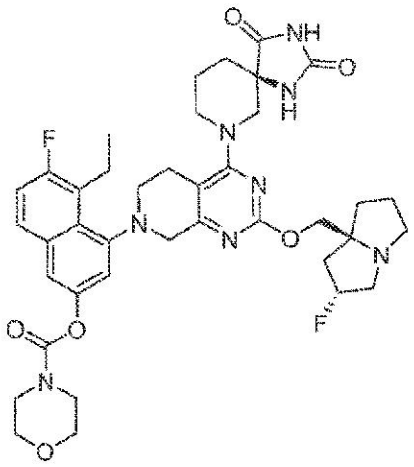


工程Ａ：４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（Ｓ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（３１．２ｍｇ、２．０当量）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液に（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（３１．１ｍｇ、１．０当量）を－１０℃で加えた。この混合物を－１０℃で２０分間撹拌し、次いで（Ｓ）－３－メチルピペリジン塩酸塩（３１．２９ｍｇ、１．５当量）を加えた。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（５．０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；勾配：１０分で２７％～５７％　Ｂ）で精製して表題化合物（３０．０ｍｇ、収率２３．２％、０．２ＨＣＯＯＨ）を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．６２－８．５０（ｍ，１Ｈ），７．８８－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．１６（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．６３（ｍ，８Ｈ），３．１４（ｂｒ　ｓ，５Ｈ），３．１０－２．９４（ｍ，５Ｈ），２．９２－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．１０－１．８７（ｍ，５Ｈ），１．８６－１．５７（ｍ，９Ｈ），１．２２－１．１２（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０３（ｍ，３Ｈ），０．９５－０．８６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７７３．４。

【０２１２】

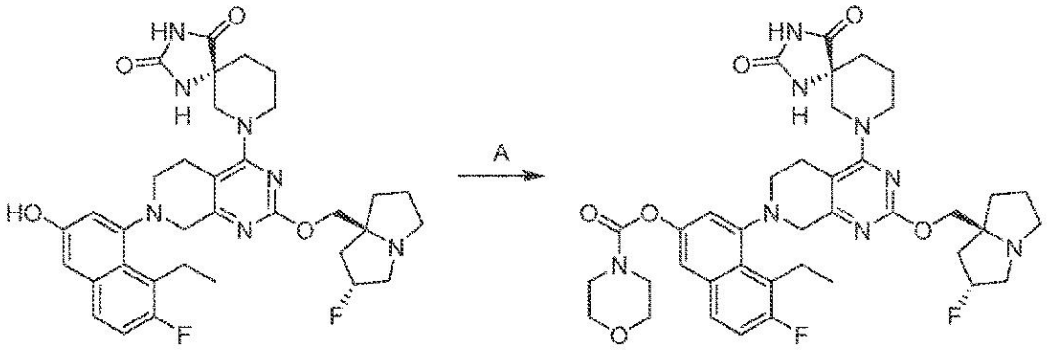
実施例６０

【化１７３】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルモルホリン－４－カルボキシレート

【化１７４】



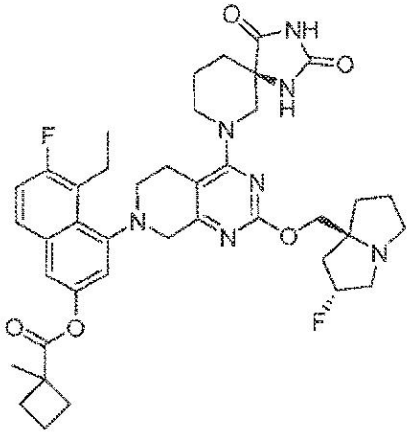
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルモルホリン－４－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）及びモルホリン－４－カルボニルクロリド（２３．１ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の混合物にK_2CO_3（６４．０ｍｇ、３．０当量）を加えた。反応物を２０℃で４時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１５０×３０ｍｍ×７　μｍ；移動相：水（ＦＡ）－ＡＣＮ；勾配：１０分で２５％～５５％　Ｂ］で精製して表題化合物（６１．２ｍｇ、収率４９％、ＨＣＯＯＨ）を灰白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８８－１０．６３（ｍ，１Ｈ），８．６６－８．４３（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５

３（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．７７（ｍ，５Ｈ），３．４８－２．７７（ｍ，２１Ｈ），２．０８－１．６９（ｍ，１０Ｈ），１．０７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７６１．４。

【０２１３】

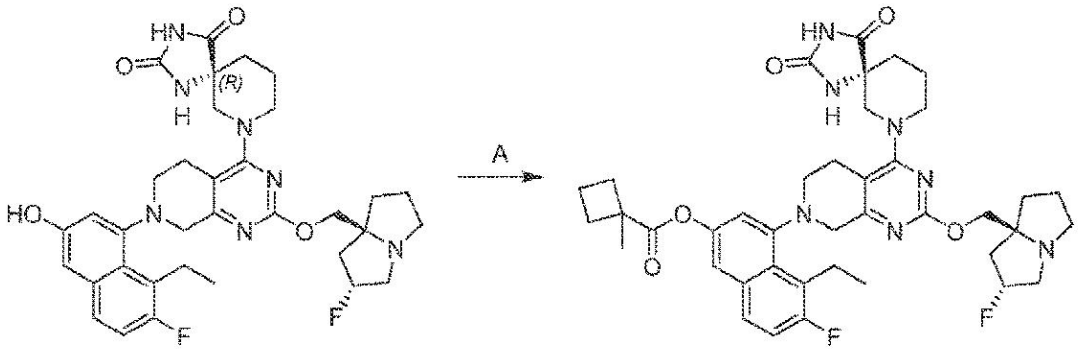
実施例６１

【化１７５】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル１－メチルシクロブタン－１－カルボキシレート

【化１７６】



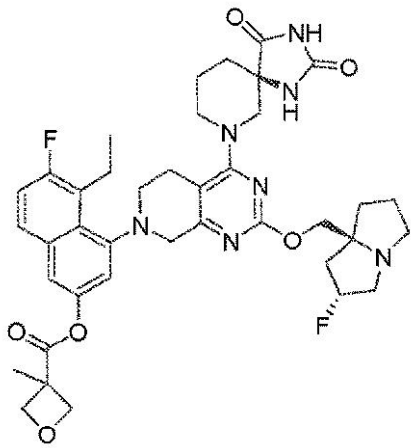
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル１－メチルシクロブタン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（５０．０ｍｇ、１．０当量）及びＴＥＡ（３７．０ｍｇ、５．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に１－メチルシクロブタンカルボン酸（４７．３ｍｇ、５．７当量）及びイソブチルカルボノクロリデート（４７．３ｍｇ、４．７当量）を加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌した。この混合物を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有

機層をブライン（３×５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：水（ＦＡ）－ＡＣＮ；勾配：１０分で２５％～５５％　Ｂ］で精製して表題化合物（１０．２ｍｇ、収率１８％、ＨＣＯＯＨ）を灰白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．００－９．８７（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．０８－７．０７（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．８６－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．６４－６．５４（ｍ，１Ｈ），６．５２－６．３５（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．２３－２．７９（ｍ，７Ｈ），２．３９－１．７３（ｍ，１３Ｈ），１．２６－１．０６（ｍ，８Ｈ），０．９９－０．８８（ｍ，４Ｈ），０．７４－０．７０（ｍ，２Ｈ），０．２４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），０．１２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４４．６。

【０２１４】

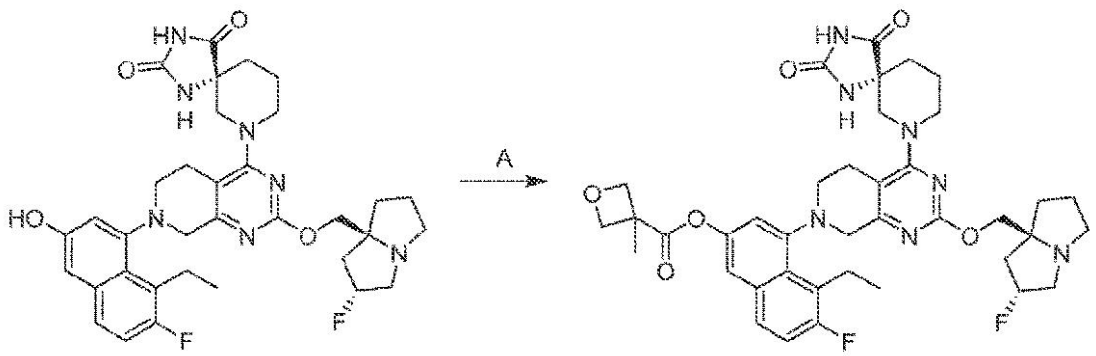
実施例６２

【化１７７】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル３－メチルオキセタン－３－カルボキシレート

【化１７８】



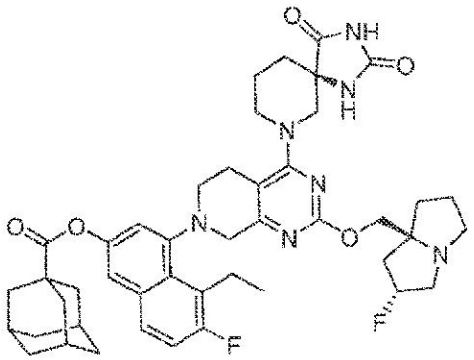
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル３－メチルオキセタン－３－カルボキシレート：３－メチルオキセタン－３－カルボン酸（２

０．０ｍｇ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液にＴＥＡ（８７．２ｍｇ、５．０当量）及びイソブチルカルボノクロリデート（２３．５ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を０℃で０．５時間撹拌し、（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１１２ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を０℃で０．５時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１５０×３０ｍｍ×７　μｍ；移動相：水（ギ酸ｖ／ｖ、Ｂ：ＡＣＮ）；勾配：１０分で２５％～５５％　Ｂ］で精製して表題化合物（１１．８ｍｇ、収率８．７％、ＨＣＯＯＨ）を桃色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８７－１０．６８（ｍ，１Ｈ），８．６５－８．４６（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．３０（ｍ，２Ｈ），５．３６－５．１２（ｍ，１Ｈ），５．０６－４．９８（ｍ，２Ｈ），４．５２－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．６５（ｍ，７Ｈ），３．２２－２．７１（ｍ，１１Ｈ），２．０７－１．７０（ｍ，１３Ｈ），１．０８（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７４６．３。

【０２１５】

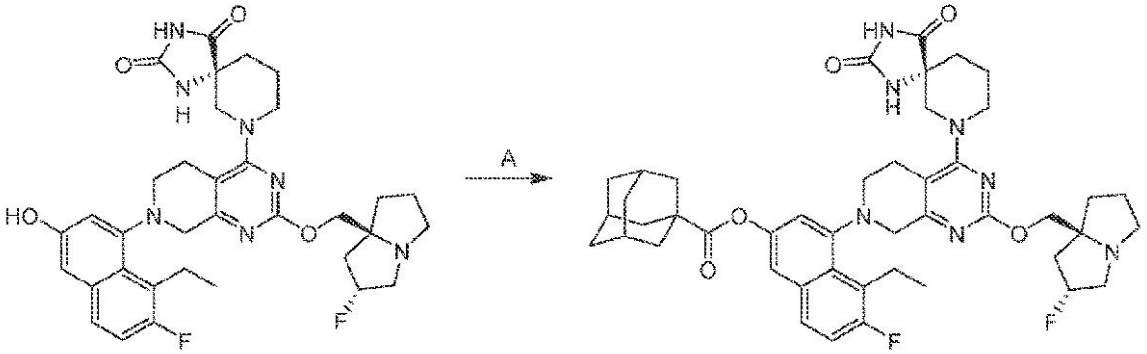
実施例６３

【化１７９】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－カルボキシレート

【化１８０】

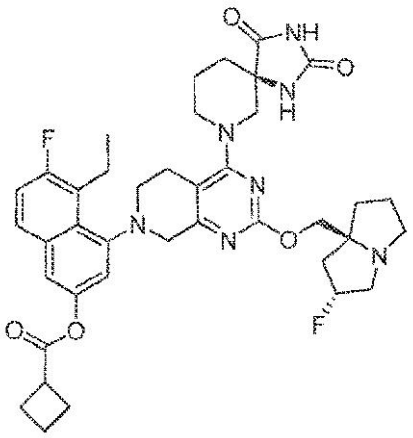


工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（２．０ｇ、１．０当量）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液にK_2CO_3（３．４１ｇ、８．０当量）及びアダマンタン－１－カルボニルクロリド（３．０７ｇ、５．０当量）を加えた。反応物を４０℃で１８時間撹拌した。この混合物を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０μｍ；Ａ：水（NH_4HCO_3）、Ｂ：ＡＣＮ；Ｂ％：１５分で６５％～９５％］で精製して表題化合物（３９５ｍｇ、収率１５％）を灰白色固体として得た；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８５－１０．６７（ｍ，１Ｈ），８．６０－８．４６（ｍ，１Ｈ），７．９１－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．３４－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．６４（ｍ，６Ｈ），３．４９－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．００（ｍ，６Ｈ），２．９９－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１０Ｈ），２．００－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．７９－１．６７（ｍ，１０Ｈ），１．０７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝８１０．４。

【０２１６】

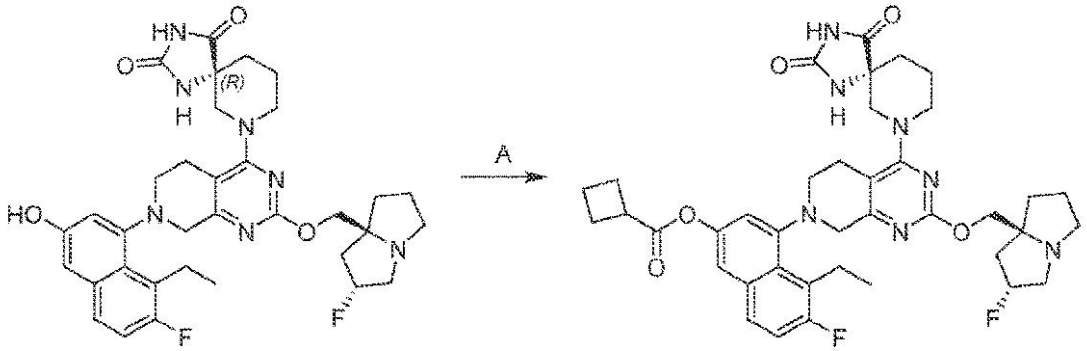
実施例６４

【化１８１】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロブタンカルボキシレート

【化１８２】

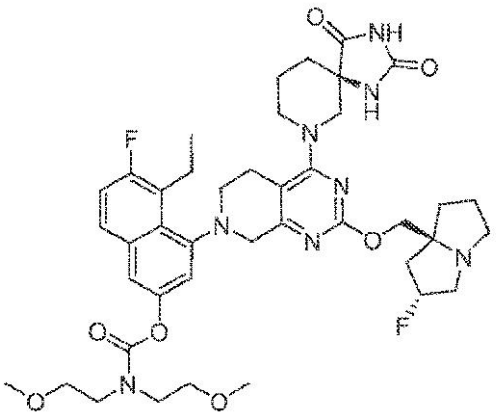


工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロブタンカルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（２００ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に塩化シクロブタンカルボニル（３６．６ｍｇ、１．０当量）及びK_2CO_3（１２８ｍｇ、３．０当量）を加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌した。この混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：水（水酸化アンモニアｖ／ｖ、Ｂ：ＡＣＮ）；勾配：９分で５６％～８６％　Ｂ］で精製して表題化合物（２６．０ｍｇ、収率１１％）を灰白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８４－１０．６８（ｍ，１Ｈ），８．６６－８．４３（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．１３（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．６３（ｍ，６Ｈ），３．５５－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３０－２．９３（ｍ，８Ｈ），２．９２－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，４Ｈ），２．１０－１．８６（ｍ，７Ｈ），１．８３－１．６８（ｍ，５Ｈ），１．０７（ｂｒｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７３０．４。

【０２１７】

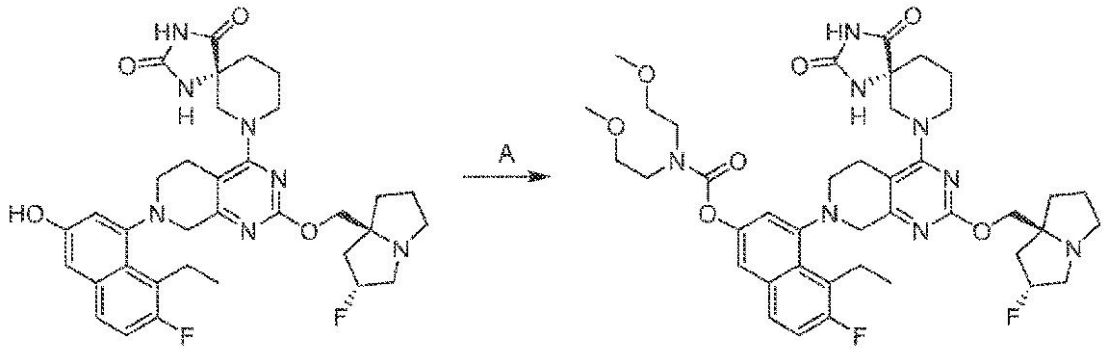
実施例６５

【化１８３】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルビス（２－メトキシエチル）カルバミメート

【化１８４】

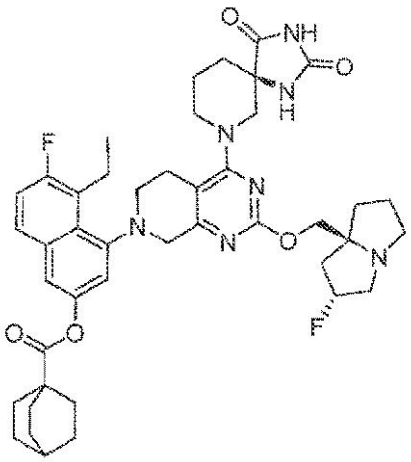


工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルビス（２－メトキシエチル）カルバメート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（３６．０ｍｇ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（１３．４ｍｇ、１．２当量）及びＴＥＡ（１６．９ｍｇ、３．０当量）を加えた。反応物を脱気し、窒素で３回パージし、－１０℃で０．５時間撹拌した。２－メトキシ－Ｎ－（２－メトキシエチル）エタンアミン（５．７４ｍｇ、１．０当量）を２０℃で滴加し、反応物を２０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：水（水酸化アンモニアｖ／ｖ、Ｂ：ＡＣＮ）；勾配：分で４０％～７０％　Ｂ］で精製して表題化合物（８．９２ｍｇ、収率９％）を灰白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．０８－１０．２３（ｍ，１Ｈ），８．２７－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．１３（ｍ，１Ｈ），５．３９－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．７７（ｍ，５Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，５Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，４Ｈ），３．３２－３．２８（ｍ，７Ｈ），２．５５（ｓ，１１Ｈ），２．１３－１．５８（ｍ，１０Ｈ），１．２０－０．９６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝８０７．６。

【０２１８】

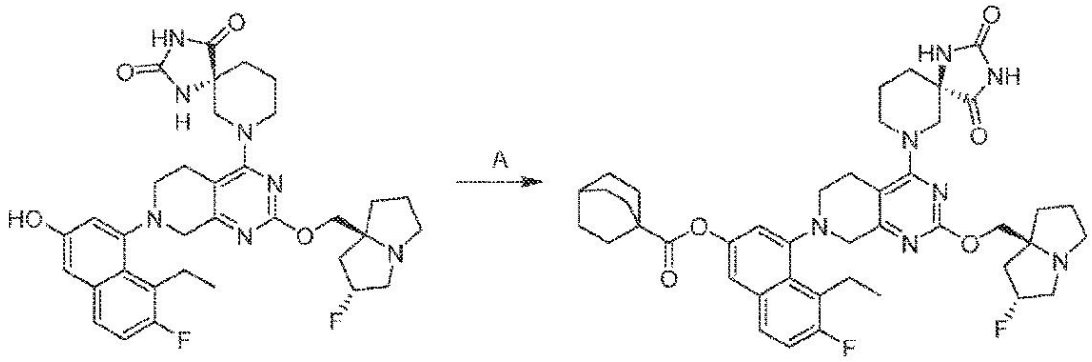
実施例６６

【化１８５】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート

【化１８６】



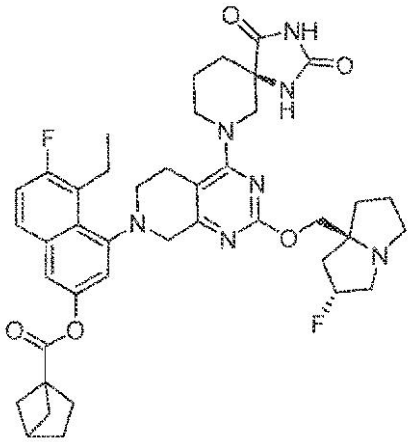
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート：ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸（５９．５ｍｇ、２．５当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液にイソブチルカルボノクロリデート（３７．９ｍｇ、１．８当量）及びＴＥＡ（７８．１ｍｇ、５．０当量）を０℃で加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌した。（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を４０℃で１２時間撹拌した。この混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；移動相：水（ギ酸ｖ／ｖ、Ｂ：ＡＣＮ）；勾配：９分で３８％～６８％　Ｂ］で精製して表題化合物（２６．０ｍｇ、収率１１％、ＨＣＯＯＨ）を灰白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８４－１０．６８（ｍ，１Ｈ），８．６６－８．４３（ｍ，１Ｈ）

，７．８４（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．１３（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．６３（ｍ，６Ｈ），３．５５－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３０－２．９３（ｍ，８Ｈ），２．９２－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，４Ｈ），２．１０－１．８６（ｍ，７Ｈ），１．８３－１．６８（ｍ，５Ｈ），１．０７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７８４．６。

【０２１９】

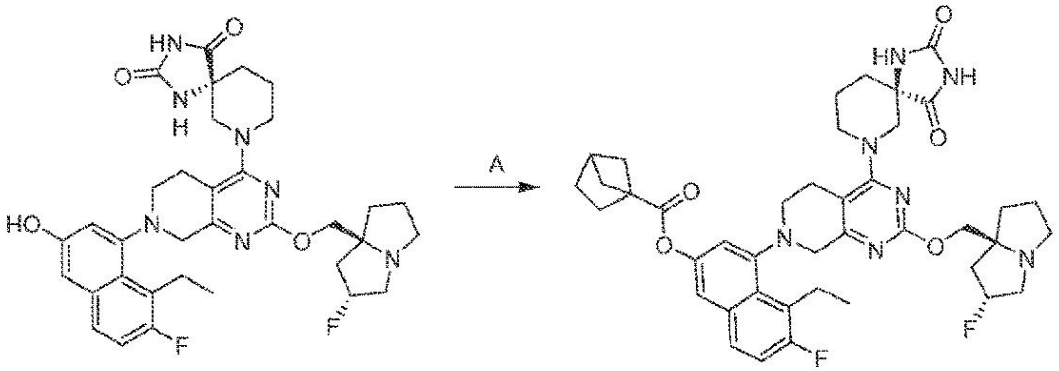
実施例６７

【化１８７】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－カルボキシレート

【化１８８】



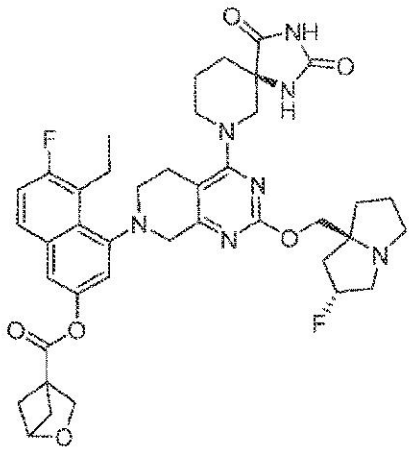
工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－カルボキシレート：ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－カルボン酸（３８．９ｍｇ、２．０当量）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液にイソブチルカルボノクロリデート（３７．９ｍｇ、１．８当量）及びＴＥＡ（７８．１ｍｇ、５．０当量）を０℃で加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌し、（５Ｒ）－９－［７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－１－ナフチル）－２－［［（２Ｒ，８Ｓ）－２－フルオロ－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロピロリジン－８－イル］メトキシ］－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１，３，

９－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を２５℃で２４時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：水（重炭酸アンモニウムｖ／ｖ）－ＡＣＮ；勾配：９分で６３％～９３％　Ｂ］で精製して表題化合物（９．３４ｍｇ、収率７．４％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７４（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．３３－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．０６（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．０４－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，３Ｈ），２．０６（ｂｒ　ｓ，５Ｈ），１．９６－１．８２（ｍ，８Ｈ），１．４８（ｂｒｓ，２Ｈ），１．１６－１．１０（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７５６．４。

【０２２０】

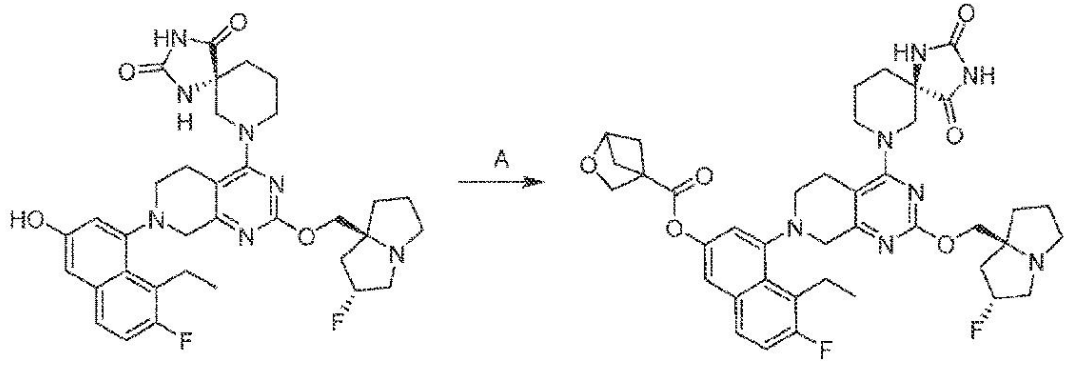
実施例６８

【化１８９】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－カルボキシレート

【化１９０】

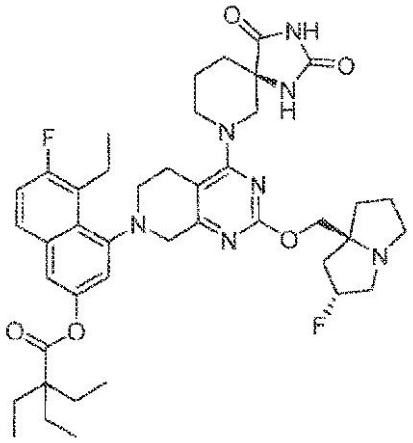


工程Ａ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－カルボキシレート：２－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサン－４－カルボン酸（７０．０ｍｇ、２．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液にイソブチルカルボノクロリデート（６７．２ｍｇ、１．８当量）及びＴＥＡ（１３８ｍｇ、５．０当量）を０℃で加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌し、次いで（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１７７ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を２５℃で３時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；移動相：水（ギ酸ｖ／ｖ、Ｂ：ＡＣＮ）；勾配：９分で２５％～５５％　Ｂ］で精製して表題化合物（８２．９ｍｇ、収率３７％、ＨＣＯＯＨ）を灰白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８２－１０．７２（ｍ，１Ｈ），８．６２－８．４９（ｍ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２６（ｍ，１Ｈ），５．３４－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．８０（ｍ，７Ｈ），３．７６－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．０５（ｍ，４Ｈ），２．９４－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．３４－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．６４（ｍ，１４Ｈ），１．１２－１．０４（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７５８．３。

【０２２１】

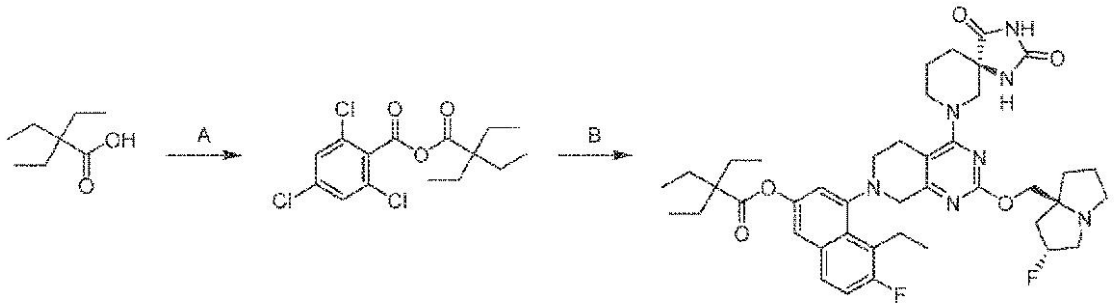
実施例６９

【化１９１】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル２，２－ジエチルブタノエート

【化１９２】



工程Ａ．２，４，６－トリクロロ安息香酸２，２－ジエチルブタン酸無水物：２，２－ジエチルブタン酸（７０．０ｍｇ、１．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液にＴＥＡ（９８．２ｍｇ、２．０当量）及び２，４，６－トリクロロベンゾイルクロリド（１１８ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を３０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＴＬＣ［ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１］で精製して表題化合物（１６６ｍｇ、収率４９％）を白色固体として得た；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．５４（ｓ，２Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，６Ｈ），０．７６（ｔ，Ｊ　＝７．６Ｈｚ，９Ｈ）。

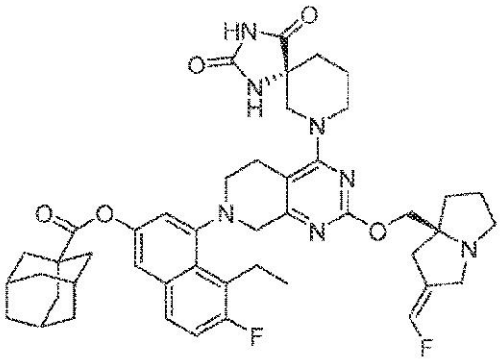
【０２２２】

工程Ｂ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－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）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル２，２－ジエチルブタノエート：２，４，６－トリクロロ安息香酸２，２－ジエチルブタン酸無水物（１２０ｍｇ、１．０当量）のトルエン（６ｍＬ）溶液にＤＭＡＰ（８３．４ｍｇ、２．０当量）及び（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－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）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（２２１ｍｇ、１．０当量）を加えた。反応物を９０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ；勾配：９分で７０％～１００％　Ｂ］及びＳＦＣ［カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＤ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０μｍ）；移動相：CO_2－ＥｔＯＨ（０．１％　NH_3・H_2O）；Ｂ％：５０％、定組成溶離モード］で精製して表題化合物（６．３０ｍｇ、収率２．３％）を灰白色固体として得た；１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７５（ｔｄ，Ｊ＝５．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－６．９７（ｍ，１Ｈ），５．４０－５．１７（ｍ，１Ｈ），４．２１－３．９４（ｍ，５Ｈ），３．７８－３．３５（ｍ，６Ｈ），３．２２－２．９６（ｍ，６Ｈ），２．８４－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．２９－１．８５（ｍ，１０Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，６Ｈ），１．１６－１．０９（ｍ，３Ｈ），０．９２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７７４．５。

【０２２３】

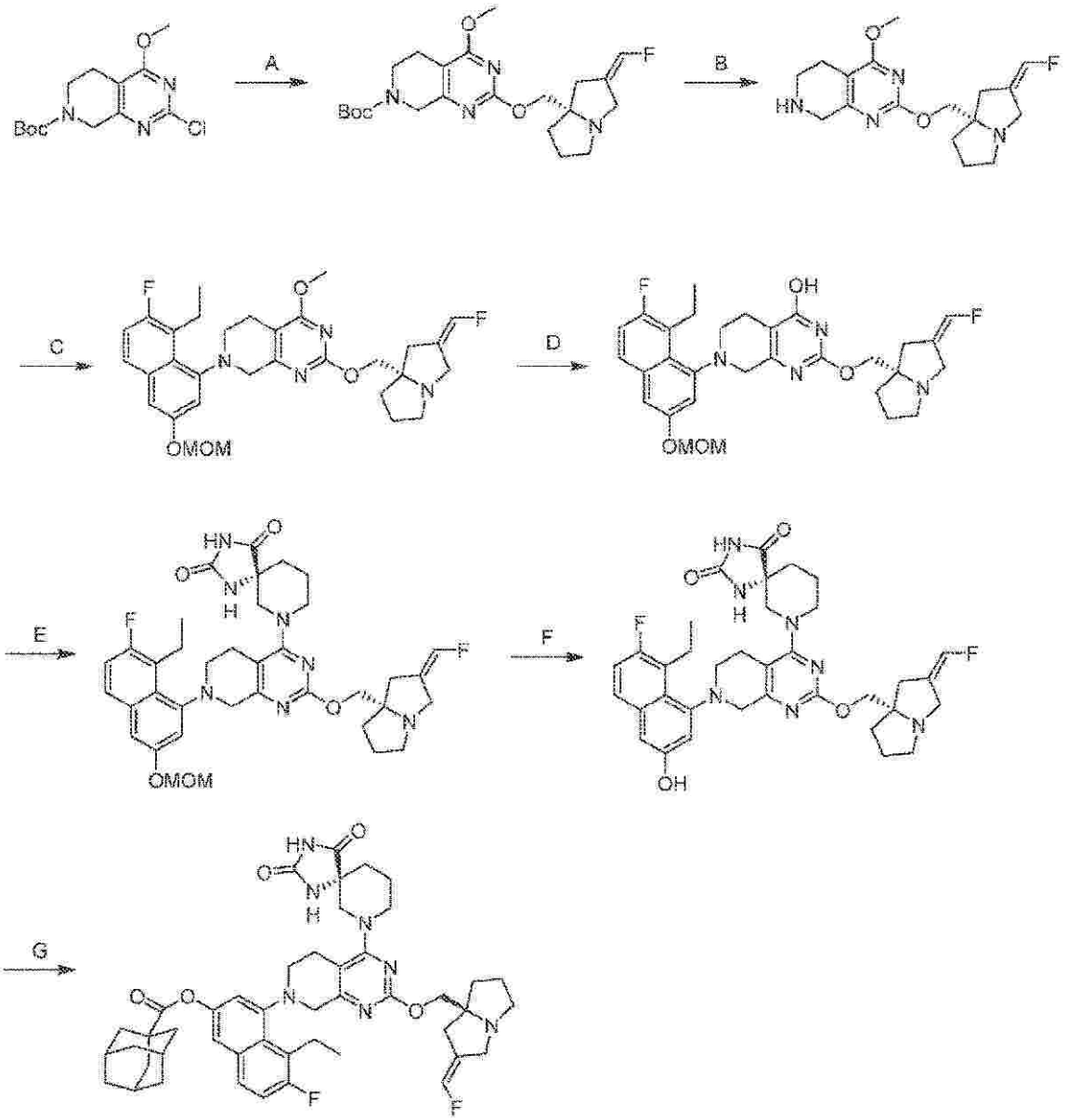
実施例７０

【化１９３】



４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－カルボキシレート

【化１９４】



工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ，Ｚ）－２－（（２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－メトキシ－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－４－メトキシ－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（７．０ｇ、１．０当量），（Ｓ，Ｚ）－（２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（４．４０ｇ、１．１当量）及びＣｓ２ＣＯ３（２２．８ｇ、３．０当量）のトルエン（７０．０ｍＬ）中の混合物に２，２’－ビス（ジフェニルホスファネイル（ｄｉｐｈｅｎｙｌｐｈｏｓｐｈａｎｅｙｌ））－１，１’－ビナフタレン（２．９１ｇ、０．２当量）を加えた。この混合物を脱気し、Ｎ２で３回パージした。ジアセトキシパラジウム（５２４ｍｇ、０．１０当量）をこの混合物に加えた。反応物を脱気し、Ｎ２で３回パージした。反応物を１１０℃で３時間撹拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　２５０×７０ｍｍ、１０ｕｍ；Ａ：水（ＦＡ）、Ｂ：ＡＣＮ、Ｂ％：１８分で２２％～５０％］で精製して表題化合物（９．２０ｇ、収率９１％）を黄色油として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝４３５．２。

【０２２４】

工程Ｂ．（Ｓ，Ｚ）－２－（（２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ，Ｚ）－２－（（２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－メトキシ－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（８．００ｇ、１．０当量）のＨＣｌ・ＭｅＯＨ（４Ｍ、３０ｍＬ、６．５当量）溶液を２５℃で０．５時間撹拌した。この混合物を濃縮した。残留物を水（３０．０ｍＬ）で希釈した。混合物のｐＨを水酸化ナトリウム溶液（１５ｍＬ）で１１に調整した。この混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して表題化合物（６．００ｇ、収率８８％）を黄色油として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝３３５．０。

【０２２５】

工程Ｃ．（Ｓ，Ｚ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（（２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン：（Ｓ，Ｚ）－２－（（２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（６．００ｇ、１．０当量）及び８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（８．９２ｇ、１．３当量）のジオキサン（１００ｍＬ）溶液にCs_2CO_3（１７．５ｇ、３．０当量）を加えた。この混合物を脱気し、N_2で３回パージした。１，３－ビス［２，６－ビス（１－プロピルブチル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２Ｈ－イミダゾール－１－イウム－２－イド；３－クロロピリジン；ジクロロパラジウム（８７２ｍｇ、０．０５当量）を混合物に加えた。反応物を脱気し、窒素で３回パージした。反応物を９０℃で１６時間撹拌した。この混合物を濾過し、逆相フラッシュクロマトグラフィー［Ｃ１８、０．１％ギ酸条件］で精製して表題化合物（６．００ｇ、収率５７．２％）を黄色油として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝５６７．２。

【０２２６】

工程Ｄ．（Ｓ，Ｚ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（（２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール：（Ｓ，Ｚ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（（２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（５．００ｇ、１．０当量）のＤＭＡＣ（３０．０ｍＬ）溶液にＮａＳＥｔ（２．２３ｇ、３．０当量）を加えた。反応物を６０℃で１時間撹拌した。の混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー［Ｃ１８、０．１％ギ酸条件］で精製して表題化合物（４．５０ｇ、収率８６％）を黄色油として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝５５３．１。

【０２２７】

工程Ｅ．（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン：（Ｓ，Ｚ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（（２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロ

ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（６．００ｇ、１．０当量）のＤＭＳＯ（６０ｍＬ）溶液にＴＥＡ（３．３０ｇ、３．０当量）及びＰｙＢＯＰ（８．４８ｇ、１．５当量）を加えた。反応物を２５℃で０．５時間撹拌した。次いで（Ｒ）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（２．７６ｇ、１．５当量）を混合物に加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー［SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２／１～０／１］で精製して表題化合物（７．２ｇ、収率９０％）を赤色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７０４．３。

【０２２８】

工程Ｆ．（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１．００ｇ、１．０当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液にＴＦＡ（７．６８ｇ、４９．１当量）を加えた。反応物を１５℃で０．１時間撹拌した。この混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、ＴＥＡでｐＨ＝８まで－４０℃でクエンチした。この混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；勾配：１２分で３５％～６５％　Ｂ］で精製して表題化合物（１７５ｍｇ、収率１９％）を赤色固体として得た；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６６０．３。

【０２２９】

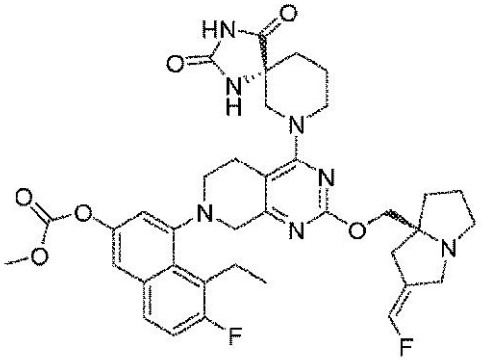
工程Ｇ．４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イル（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－カルボキシレート：（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１７０ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液にK_2CO_3（１２５ｍｇ、１５当量）及び（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－カルボニルクロリド（３０７ｍｇ、１０当量）を加えた。反応物を５０℃で５時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；移動相：水（ＦＡ）－ＡＣＮ；勾配：１０分で３５％～６５％　Ｂ］で精製して表題化合物（１８．２ｍｇ、収率１６％、０．２４ＨＣＯＯＨ）を灰白色固体として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝７．７９－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９０－６．６１（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．１９－３．９３（ｍ，４Ｈ），３．８６－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．３８（ｍ，６Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．１１－２

．８９（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｂｒｓ，１０Ｈ），２．０６－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，７Ｈ），１．１９－１．１２（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ、Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝８２２．５。

【０２３０】

実施例７１

【化１９５】



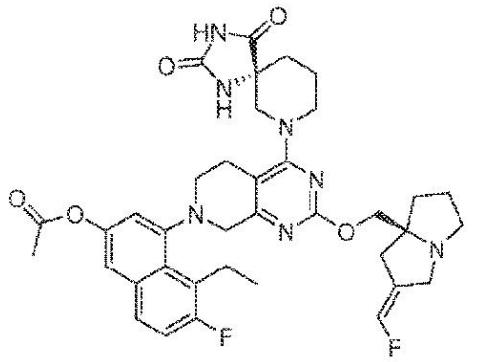
４－（４－（（Ｒ）－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルメチルカーボネート

実施例７１の化合物は、実施例３０の化合物の調製について記載したものと同様の方法によって、当業者により調製することができる。

【０２３１】

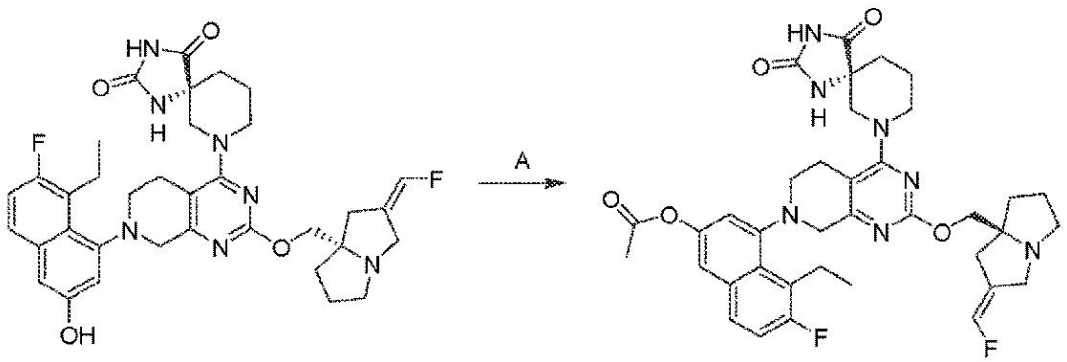
実施例７２

【化１９６】



４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルアセテート

【化１９７】

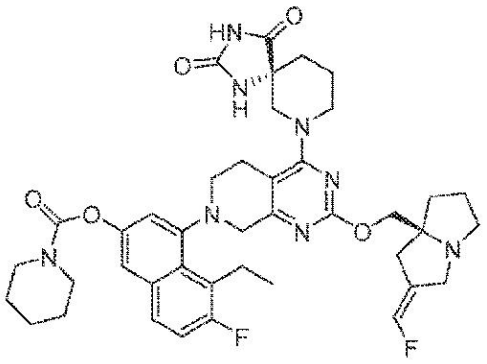


工程Ａ．４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルアセテート：ＣＡＮ－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（３０．０ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液にK_2CO_3（１６．３ｍｇ、３．０当量）及び塩化アセチル（６．１８ｍｇ、２．０当量）を加えた。反応物を５０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；勾配：９分で４５％～７５％　Ｂ］で精製して表題化合物（５．６５ｍｇ、収率２０％）を黄色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１６．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７５－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．２０－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．８６－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．３７（ｍ，５Ｈ），３．２６－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．８２－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．４２－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），２．１６－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．７５（ｍ，６Ｈ），１．１２（ｄｔ，Ｊ＝２．４，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７０２．４。

【０２３２】

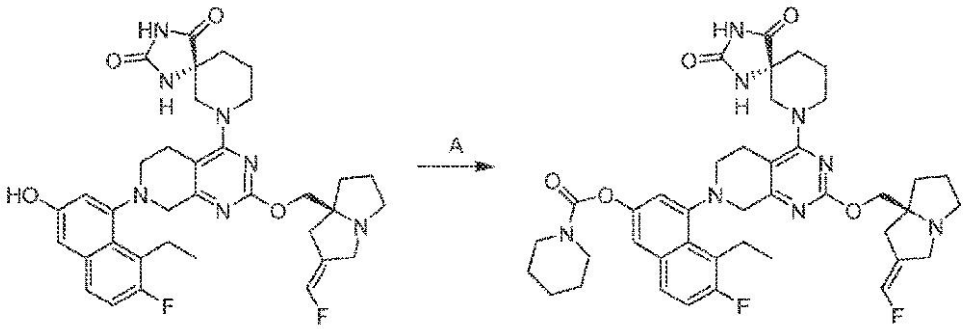
実施例７３

【化１９８】



４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルピペリジン－１－カルボキシレート

【化１９９】

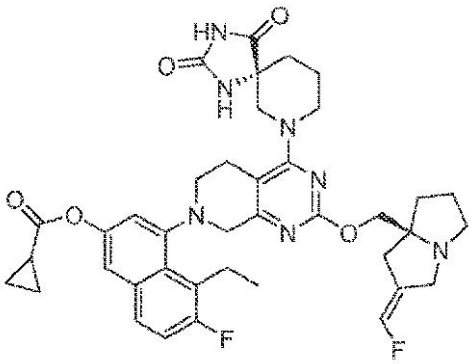


工程Ａ．４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルピペリジン－１－カルボキシレート：ＣＡＮ－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（４０．０ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液にK_2CO_3（８３．８ｍｇ、１０．０当量）及びピペリジン－１－カルボニルクロリド（８９．５ｍｇ、１０．０当量）を加えた。反応物を５０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；勾配：９分で５２％～８２％　Ｂ］で精製して表題化合物（３．４９ｍｇ、収率７．３％）を黄色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．０４（ｍ，５Ｈ），３．８６－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．５２（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，３Ｈ），３．２４－３．１０（ｍ，３Ｈ），３．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．８１－２．６４（ｍ，３Ｈ），２．３９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．７５（ｍ，７Ｈ），１．６８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６Ｈ），１．１４－１．１０（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７７１．５。

【０２３３】

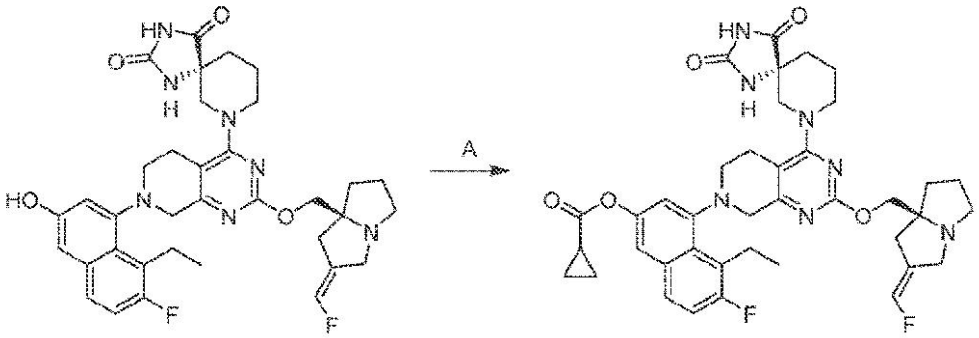
実施例７４

【化２００】



４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロプロパンカルボキシレート

【化２０１】



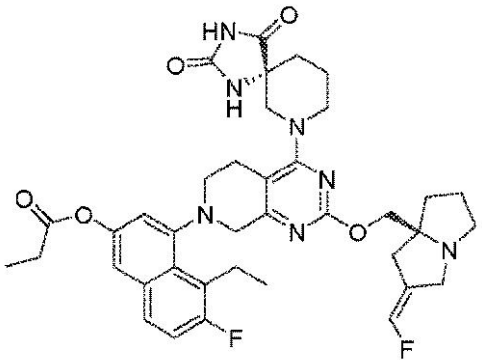
工程Ａ．４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロプロパンカルボキシレート：ＣＡＮ－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（５０．０ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液にK_2CO_3（１５７ｍｇ、１５．０当量）及びシクロプロパンカルボニルクロリド（７９．２ｍｇ、１０．０当量）を加えた。反応物を５０℃で５時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；勾配：９分で５０％～８０％　Ｂ］で精製して表題化合物（６．１８ｍｇ、収率１１％）を黄色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７８－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．０１（ｍ，５Ｈ），３．９６－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３８（ｍ，５Ｈ），３．２２－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．８０－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．００－１．７７（ｍ，７Ｈ），１

．２０－１．００（ｍ，７Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７２８．２。

【０２３４】

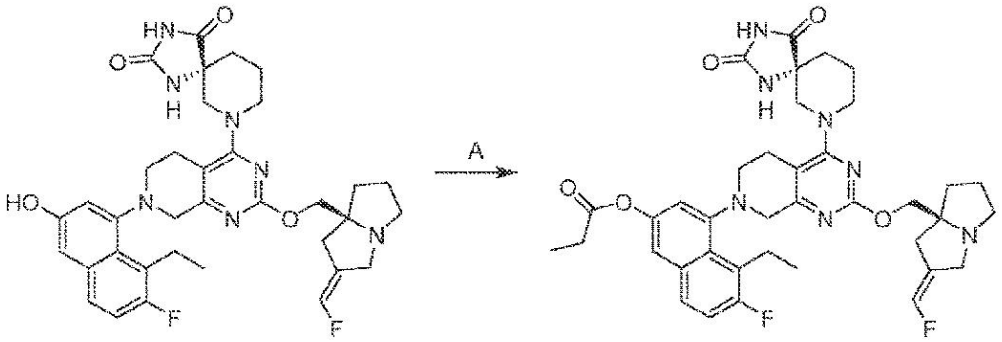
実施例７５

【化２０２】



４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルプロピオネート

【化２０３】



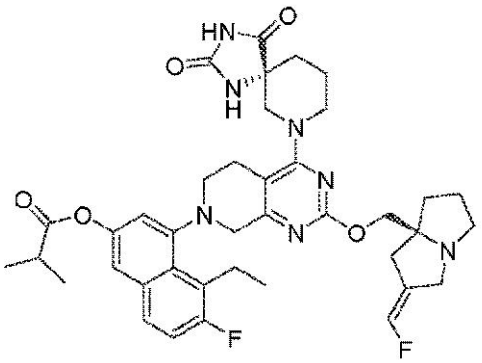
工程Ａ．４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルプロピオネート：ＣＡＮ－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（３０．０ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液にK_2CO_3（９４．３ｍｇ、１５．０当量）及び塩化プロピオニル（４２．１ｍｇ、１０．０当量）を加えた。反応物を５０℃で５時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；勾配：９分で４８％～７８％　Ｂ］で精製して表題化合物（４．５５ｍｇ、収率１３％）を桃色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１３．

６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０７（ｍ，４Ｈ），３．９７－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．５４－３．３８（ｍ，５Ｈ），３．２３－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．８２－２．６０（ｍ，５Ｈ），２．３９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．７７（ｍ，６Ｈ），１．２９－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．１５－１．１１（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７１６．２。

【０２３５】

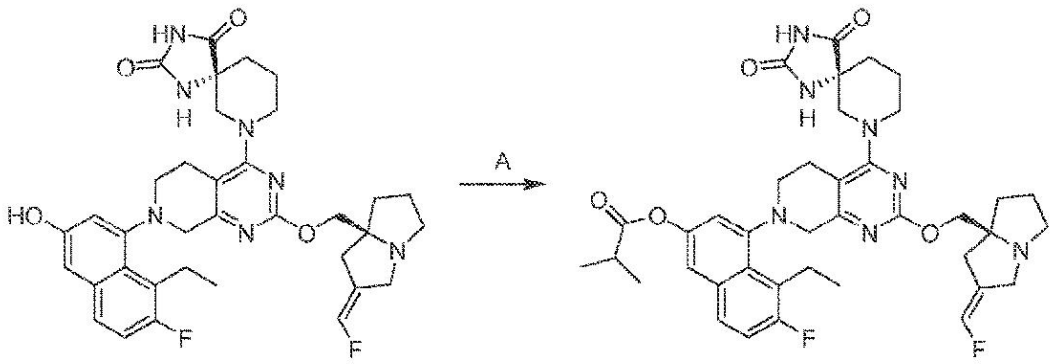
実施例７６

【化２０４】



４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルイソブチレート

【化２０５】



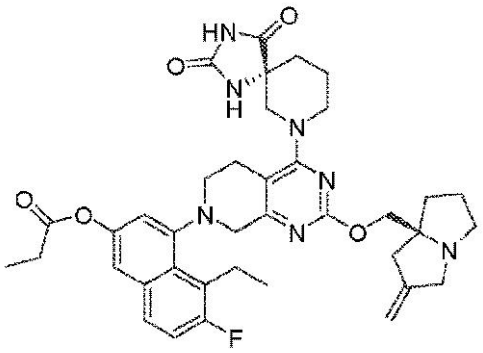
工程Ａ．４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルイソブチレート：ＣＡＮ－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ，Ｚ）－２－（フルオロメチレン）テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（４０．０ｍｇ、１．０当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液にK_2CO_3（２９．３ｍｇ、３．５当量）及び２－メチルプロパノイルクロリド（３２．３ｍｇ、５．０当量）を加えた。反応物を５０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ［カラム：Ｗａ

ｔｅｒ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；勾配：９分で５５％～８５％　Ｂ］で精製して表題化合物（１０．２ｍｇ、収率２３％）を黄色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝７．７７－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７５－６．４８（ｍ，１Ｈ），４．２３－３．９１（ｍ，５Ｈ），３．８６－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．３８（ｍ，５Ｈ），３．２７－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．８７（ｄｔｄ，Ｊ＝２．４，７．２，１４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８２－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．３９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．７６（ｍ，６Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝３．２，７．２Ｈｚ，６Ｈ），１．１３（ｄｔ，Ｊ＝２．８，７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝７３０．４。

【０２３６】

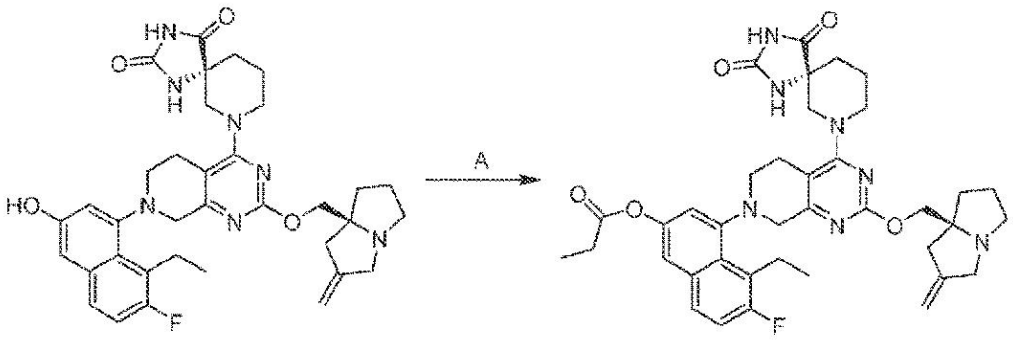
実施例７７

【化２０６】



４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ）－２－メチレンテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルプロピオネート

【化２０７】



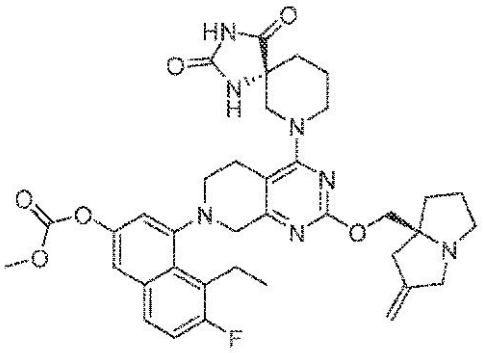
工程Ａ．４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ）－２－メチレンテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルプロピオネート：ＣＡＮ－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－２－メチレンテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（１００ｍｇ

、１．０当量）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液にK_2CO_3（１２９ｍｇ、６．０当量）及び塩化プロピオニル（５７．７ｍｇ、４．０当量）を加えた。反応物を５０℃で１２時間撹拌した。この混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー［Ｃ１８、０．１％　NH_3・H_2O条件］により精製して表題化合物（５０ｍｇ、収率４４％）を白色固体として得た；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９０－１０．６１（ｍ，１Ｈ），８．６５－８．４５（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．１５（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．７９（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．７３（ｍ，５Ｈ），３．７３－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．００（ｍ，４Ｈ），２．９９－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．７２－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１２（ｍ，３Ｈ），１．１１－１．０２（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝６９８．４。

【０２３７】

実施例７８

【化２０８】



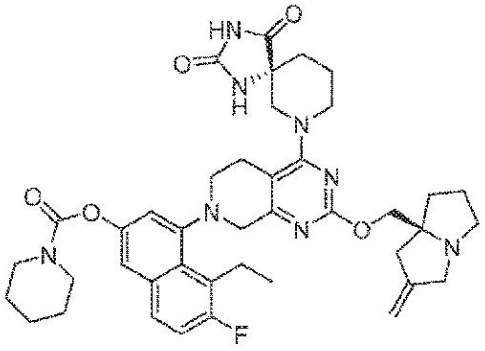
４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ）－２－メチレンテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルメチルカーボネート

実施例７８の化合物は、実施例３０の化合物の調製について記載したものと同様の方法によって、当業者により調製することができる。

【０２３８】

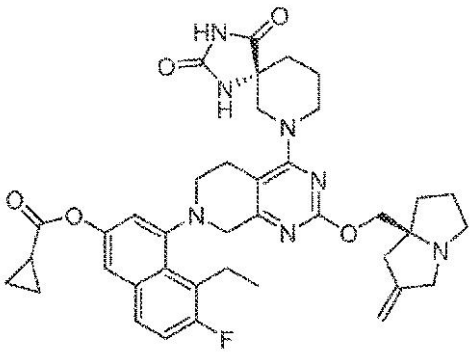
実施例７９

【化２０９】



４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン

－７－イル）－２－（（（Ｓ）－２－メチレンテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルピペリジン－１－カルボキシレート
実施例７９の化合物は、実施例７３の化合物の調製について記載したものと同様の方法によって、当業者により調製することができる。
【０２３９】
実施例８０
【化２１０】



４－（４－（ＣＡＮ－２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－２－（（（Ｓ）－２－メチレンテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－イルシクロプロパンカルボキシレート
実施例８０の化合物は、実施例７７の化合物の調製について記載したものと同様の方法によって、当業者により調製することができる。
【０２４０】
実施例Ａ
全血安定性アッセイ
　この実施例は、本発明の例示的な化合物が、マウス全血中で切断されることを示す。
【０２４１】
試験化合物及びストック溶液：ストック濃度１０ｍＭ；最終濃度２μＭ
【０２４２】
試験化合物及び対照作業溶液の調製：
・中間溶液：５μＬの化合物ストック溶液（ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中１０ｍＭ）を４５μＬのＤＭＳＯで希釈した（中間溶液濃度：１ｍＭ、１００％　ＤＭＳＯ）
・臭化プロパンテリン（対照）中間溶液：５μＬのプロパンテリンストック溶液（超純水中１０ｍＭ）を４５μＬの超純水で希釈した（中間溶液濃度：１ｍＭ）
・作業溶液１：２０μＬの試験化合物中間溶液（１ｍＭ）を１８０μＬの４５％　ＡＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$で希釈した（作業溶液濃度：１００μＭ、４０．５％　ＡＣＮ、１０％　ＤＭＳＯ）
・作業溶液２：２０μＬの対照中間溶液（１ｍＭ）を１８０μＬの４５％　ＡＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$で希釈した（作業溶液濃度：１００μＭ、４０．５％　ＡＣＮ、１０％　ＤＭＳＯ）
種／マトリクス：ＣＤ－１マウス血液
個体の数：ｎ＞３　雄
使用した抗凝血薬：ＥＤＴＡ－Ｋ２
方法
・実験日に新鮮な血液を収集し、水浴中で３７℃で予備加温した。
・Ａｐｒｉｃｏｔ自動化ワークステーションを使用して、９８μＬ／ウェルのブランク血

液を全ての９６ウェル反応プレート（ブランク、Ｔ０、Ｔ１０、Ｔ３０、Ｔ６０及びＴ１２０）に添加した。
・Ａｐｒｉｃｏｔ自動化ワークステーションを使用して、２μＬウェルの作業溶液（１００μＭ）を、ブランクを除く全ての反応プレート（Ｔ０、Ｔ１０、Ｔ３０、Ｔ６０及びＴ１２０）に添加した。
・化合物と血液との混合物を含む全ての反応プレートを水浴中で３７℃でインキュベートした。
・反応プレートを３７℃でインキュベートし、タイマーを開始した。
・インキュベーションの終了時に、１００μＬの水を１００μＬのスパイクした血液サンプルと混合し、次いで８００μＬの停止溶液の（ＡＣＮ中２００ｎｇ／ｍＬトルブタミド及び２００ｎｇ／ｍＬラベタロール）を添加してタンパク質を沈殿させた。徹底的に混合した。
・各プレートを密封し、２０分間振盪した。
・振盪後、各プレートを４０００ｒｐｍ及び４℃で２０分間遠心分離した。
・遠心分離後、Ａｐｒｉｃｏｔ自動化ワークステーションを使用して、１５０μＬの上清を各反応プレートからその対応するバイオ分析プレートに移した。
・各バイオ分析プレートをＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析に供した。
データ分析
・血液中でのインキュベーション後の試験化合物の残留％を、以下の式を用いて計算した：
・残留％＝１００×（指定されたインキュベーション時間でのＰＡＲ／Ｔ０時間でのＰＡＲ）
・式中、ＰＡＲは、分析物対内部基準（ＩＳ）のピーク面積比である。
・指定されたインキュベーション時間点は、Ｔ０（０分）、Ｔｎ（ｎ＝０、１０、３０、６０及び１２０分）である。
【０２４３】

【表１】

表 1 マウス全血安定性

Ex. No.	$t_{1/2}$ (分)
1	3
2	1
3	3
4	5
5	2
6	>289
7	>289
9	1
11	<5
12	<5
13	6
15	<5
17	1
18	<5
19	3
20	>289
21	1
22	>289
24	1
25	1
27	2
29	2
30	1
32	2
33	<5
34	1
35	>289
36	3
37	189
39	1
40	2

【０２４４】

【表２】

42	1
43	>289
44	1
45	>289
46	13
47	4
48	106
50	13
51	4
52	>289
53	>289
54	>289
55	>289
56	>289
57	>289
58	>289
59	>289
60	79
61	2
62	1
63	13
64	2
66	7
67	1
72	2
73	147
76	4

【０２４５】
親化合物の形成は、短い半減期を有するものについて観察された。
【０２４６】
実施例Ｂ
血漿安定性アッセイ
この実施例は、本発明の例示的な化合物が、ヒト血漿中で切断されることを示す。
【０２４７】
試験化合物及びストック溶液：ストック濃度１０ｍＭ；最終濃度２μＭ
【０２４８】
試験化合物及び対照作業溶液の調製：
・試験化合物中間溶液：１０μＬの化合物ストック溶液（ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中１０ｍＭ）を９０μＬのＤＭＳＯで希釈した（中間溶液濃度：１ｍＭ、１００％ＤＭＳＯ）
・対照中間溶液：１０μＬの対照ストック溶液（ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中１

０ｍＭ）を９０μＬのＤＭＳＯで希釈した（中間溶液濃度：１ｍＭ、１００％ ＤＭＳＯ）
種／マトリクス：ヒト血漿
個体の数：３人の男性及び３人の女性
使用した抗凝血薬：ヘパリン
方法
・プールした凍結血漿を実験前に３７℃の水浴中で解凍した。血漿を４０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、塊があれば除去した。
・Ａｐｒｉｃｏｔ自動化ワークステーションを使用して、９８μＬ／ウェルのブランク血漿を全ての９６ウェル反応プレートに添加した。（ブランク、Ｔ０、Ｔ１０、Ｔ３０、Ｔ６０及びＴ１２０）
・Ａｐｒｉｃｏｔ自動化ワークステーションを使用して、２μＬウェルの作業溶液（１００μＭ）を、ブランクを除く全ての反応プレートに添加した。（Ｔ０、Ｔ１０、Ｔ３０、Ｔ６０及びＴ１２０）
・化合物と血漿との混合物を含む全ての反応プレートを水浴中で３７℃でインキュベートした。
・反応プレートを３７℃でインキュベートし、タイマーを開始した。
・インキュベーションの終了時に、５００μＬの停止液（ＡＣＮ中２００ｎｇ／ｍＬトルブタミド及び２００ｎｇ／ｍＬラベルタロール）を添加して、タンパク質を沈殿させた。徹底的に混合した。
・各プレートを密封し、２０分間振盪した。
・振盪後、各プレートを４０００ｒｐｍ及び４℃で２０分間遠心分離した。
・遠心分離後、Ａｐｒｉｃｏｔ自動化ワークステーションを使用して５０μＬの上清を１００μＬのＨＰＬＣ水に移した。
・各バイオ分析プレートを密封し、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析前に１０分間振盪した
データ分析
・血液中でのインキュベーション後の試験化合物の残留％を、以下の式を用いて計算した：
・残留％＝１００×（指定されたインキュベーション時間でのＰＡＲ／Ｔ０時間でのＰＡＲ）
・式中、ＰＡＲは、分析物対内部基準（ＩＳ）のピーク面積比である。
・指定されたインキュベーション時間点は、Ｔ０（０分）、Ｔｎ（ｎ＝０、１０、３０、６０及び１２０分）である。
【０２４９】

【表３】

表２ ヒト血漿安定性

Ex. No.	$t_{1/2}$ (分)
1	23
2	13
3	27
4	17
5	67
6	>289
7	>289
9	9
11	46
12	26
13	16
15	146
17	41
18	44
19	>289
20	>289
21	41
22	>289
24	65
25	77
27	12
29	33
30	27
32	51
33	62
34	210
35	>289
36	33
37	>289
39	>289
40	95

【０２５０】

【表４】

42	79
43	>289
44	142
45	>289
46	116
47	223
48	>289
50	235
51	235
52	>289
53	>289
54	>289
55	>289
56	>289
57	>289
58	>289
59	>289
60	>289
61	>289
62	38
63	>289
64	33
65	>289
66	>289
67	267

【０２５１】
親化合物の形成は、短い半減期を有するものについて観察された。
【０２５２】
本発明をその特定の実施形態に関連して説明してきたが、それは、さらなる修正が可能であり、本出願は、任意の変形、使用、又は本発明の適応は、一般に、本発明の原理に従い、本発明が属する技術分野内の既知の又は慣習的な実施の範囲内にあり、本明細書の上に示された本質的な特徴に適用され得るような本開示からの逸脱を含み、添付の特許請求の範囲内で以下に記載されるようなものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/025193

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07D 471/02; A61K 31/519 (2023.01)
ADD. - A61P 35/00 (2023.01)

CPC - INV. - C07D 471/02; A61K 31/519 (2023.05)
ADD. - A61P 35/00 (2023.05)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al.) 04 March 2021 (04.03.2021) entire document	1-18
A	US 2016/0368274 A1 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.) 24 December 2015 (24.12.2015) entire document	1-18
A	WO 2020/146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al.) 16 July 2020 (16.07.2020) entire document	1-18
A	US 2020/0331911 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al.) 22 October 2020 (22.10.2020) entire document	1-18
P, A	PUBCHEM, SID 469710755, Modify Date: 28 July 2022 [retrieved on 21 July 2023]. Retrieved from the Internet <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/469710755> entire document	1-18
P, A	WO 2022/132200 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC.) 23 June 2022 (23.06.2022) entire document	1-18
P, A	WO 2023/018812 A1 (AMGEN INC.) 16 February 2023 (16.02.2023) entire document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 July 2023	AUG 23 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/025193

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

3. ☒ Claims Nos.: 19-41
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 18

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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　31/55　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/55	
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/5377	
	Ａ６１Ｐ	43/00　１２３	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,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,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

(74)代理人　100162684
弁理士　呉 英燦
(72)発明者　マルクス，マシュー アーノルド
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者　チェン，ロンリャン
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ワン，シャオルン
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、クレイ・コート３５４５、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB09 CB11 MA01 MA04 MA52 MA55 MA56
MA57 MA58 MA60 MA66 NA15 ZB26 ZB27 ZC20