(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-531269
(P2023-531269A)
(43)公表日　令和5年7月21日(2023.7.21)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12		4C050
C07D 487/08	*(2006.01)*	C07D	487/08	CSP	4C063
A61K 31/519	*(2006.01)*	A61K	31/519		4C072
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	137	4C084
C07D 519/00	*(2006.01)*	C07D	519/00	311	4C086

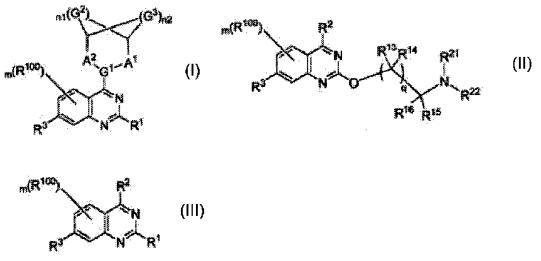
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全178頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-580317(P2022-580317)
(86)(22)出願日　令和3年6月30日(2021.6.30)
(85)翻訳文提出日　令和5年1月17日(2023.1.17)
(86)国際出願番号　PCT/CN2021/103372
(87)国際公開番号　WO2022/002102
(87)国際公開日　令和4年1月6日(2022.1.6)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2020/099104
(32)優先日　令和2年6月30日(2020.6.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/075828
(32)優先日　令和3年2月7日(2021.2.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

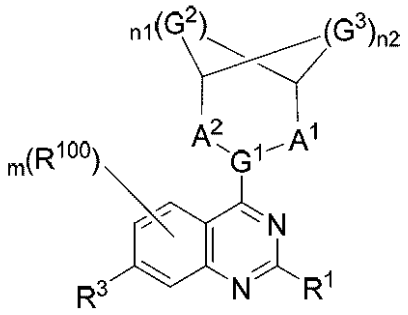
(71)出願人　517023404
インベンティスバイオ カンパニー リミテッド
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ プドン チャンヘン ロード １０００ ビルディング ６３
(74)代理人　100103816
弁理士　風早 信昭
(74)代理人　100120927
弁理士　浅野 典子
(72)発明者　ダイ， シン
中華人民共和国， シャンハイ ２０１２０３， プドン， ビルディング ＃６３， １０００ チャンヘン ロード
(72)発明者　ワン， ヤオリン
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　キナゾリン化合物、その製造方法および用途

(57)【要約】
本開示は、新たな化合物、例えば、式Ｉ、式ＩＩまたは式ＩＩＩを有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。本開示は、さらに、前記化合物の製造方法、ならびに、例えば、癌細胞におけるＫＲＡＳ^{G12D}を抑制するための、および／または、膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌または子宮内膜癌のような様々な癌を治療するための、前記化合物の使用方法を提供する。
【選択図】なし



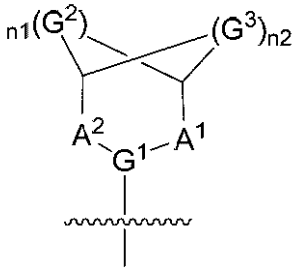
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物またはその薬理学的に許容される塩であって、



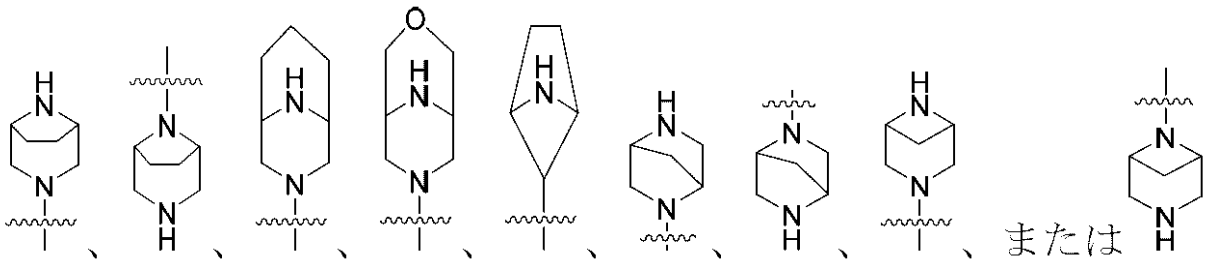
式Ｉ

ここで、
Ｇ１が、ＣＲ１０またはＮであり；
Ｇ２とＧ３が、現れるたびに独立して、ＣＲ１１Ｒ１２、ＯまたはＮＲ２０であり、ただし、Ｇ２とＧ３の少なくとも一つの例が、ＮＲ２０であり；
ｎ１とｎ２が、それぞれ独立して、１、２、３または４の整数であり；
Ａ１とＡ２が、それぞれ独立して、結合、ＣＲ１１Ｒ１２、ＯまたはＮＲ２０であり、ただし、Ａ１とＡ２の少なくとも一つが、ＯまたはＮＲ２０ではなく；
Ｒ１が、水素、－（Ｌ１）ｊ１－ＯＲ３０、ハロゲン、－（Ｌ１）ｊ１－ＮＲ２１Ｒ２２、または置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環であり；
Ｒ３が、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基であり、
Ｒ１００が、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル基）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル基）（Ｃ１～６アルキル基）、置換されてもよいＣ１～４アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、ＣＦ３等）、シクロプロピル基、シクロブチル基、置換されてもよいＣ１～４アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－ＣＨ２－シクロプロピル基）、シクロプロピルオキシ基、またはシクロブチルオキシ基であり、ならびに
ｍが、０、１、２または３であり；
その中、
ｊ１が、０または１であり、そしてｊ１が１である場合、Ｌ１が、置換されてもよいアルキレン基、置換されてもよいカルボシクリレン基、置換されてもよいヘテロシクリレン基であり；
Ｒ１０、Ｒ１１またはＲ１２が、現れるたびに独立して、水素、Ｆ、－ＯＨまたは置換されてもよいＣ１～６アルキル基であり、あるいは、Ｒ１１とＲ１２が、それらがともに連結する炭素と一緒に連結してオキソ基またはイミノ基または環を形成し；
Ｒ２０が、現れるたびに独立して、水素、窒素保護基または置換されてもよいＣ１～６アルキル基であり；
Ｒ２１とＲ２２が、独立して、水素、窒素保護基、置換されてもよいＣ１～６アルキル基、置換されてもよい炭素環または置換されてもよい複素環であり；あるいは、Ｒ２１とＲ２２が、連結して置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環を形成し；ならびに
Ｒ３０が、水素、酸素保護基、置換されてもよいＣ１～６アルキル基、置換されてもよい炭素環、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基または置換されてもよい複素環である、
化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項２】

G^1が、ＣＨまたはＮである、
請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項３】
A^1とA^2が、それぞれ独立して、結合またはCH_2である、
請求項１または２記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項４】
A^1とA^2が、いずれも結合である、または、いずれもCH_2である、
請求項１または２記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項５】
G^2が、現れるたびに独立して、$CR^{11}R^{12}$である、
請求項１～４のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項６】
ｎ１が、１、２または３である、
請求項１～５のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項７】
G^3の一例が、ＮＨである、
請求項１～６のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項８】
ｎ２が、１、２または３である、
請求項１～７のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項９】
式Ｉにおける部分



が、



からなる群より選ばれる、
請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項１０】
R^1が、$-OR^{30}$であり、その中、R^{30}が$-C_{1\sim6}$アルキレン$-R^{101}$であり、その中、R^{101}がＮ$R^{23}R^{24}$または置換されてもよい４～１０員複素環であり、その中、前記$C_{1\sim6}$アルキレン基が、例えば、一つまたは複数の置換基で置換されてもよく、前記一つまたは複数の置換基が、独立して、Ｆ、ＯＨ、Ｎ$R^{25}R^{26}$および１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基からなる群より選ばれ、あるいは、前

記アルキレン基の２つの置換基が、連結して環を形成し；R^{23}とR^{24}が、独立して、水素、窒素保護基、置換されてもよい$C_{1～6}$アルキル基、置換されてもよい炭素環または置換されてもよい複素環であり；あるいは、R^{23}とR^{24}が、連結して置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環を形成し；かつ

R^{25}とR^{26}が、独立して、水素、窒素保護基、置換されてもよい$C_{1～6}$アルキル基、置換されてもよい炭素環または置換されてもよい複素環であり；あるいは、R^{25}とR^{26}が、連結して置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環を形成する、

請求項１～９のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

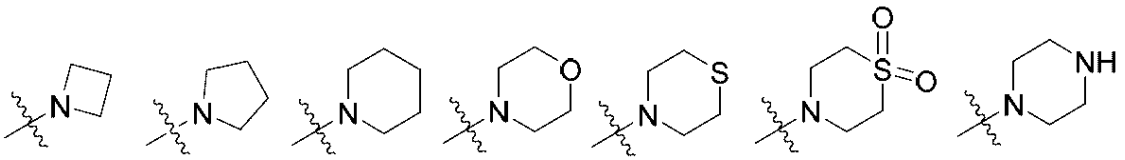
【請求項１１】

R^{101}が、$NR^{23}R^{24}$であり、その中、R^{23}とR^{24}が、独立して、水素、$C_{1～4}$アルキル基であり、あるいは、R^{23}とR^{24}が、それらがともに連結するＮと一緒に連結して１つまたは２つの環形成複素原子を有する置換されてもよい４～８員単環式複素環を形成する、

請求項１０記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項１２】

R^{101}が、$NR^{23}R^{24}$であり、その中、R^{23}とR^{24}が、それらがともに連結するＮと一緒に連結して、



からなる群より選ばれる環を形成し、

それらのそれぞれが、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルキル基、NH_2、ＮＨ（$C_{1～4}$アルキル基）、Ｎ（$C_{1～4}$アルキル基）（$C_{1～4}$アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＨおよび－OCH_3からなる群より選ばれる、

請求項１０または１１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

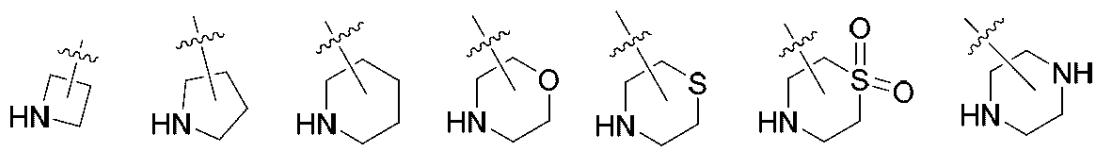
【請求項１３】

R^{101}が、１または２つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する単環式４～８員複素環、または１～３つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する縮合またはスピロ二環式６～１０員複素環であり、その中、前記単環または二環が置換されてもよい、

請求項１０または１１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項１４】

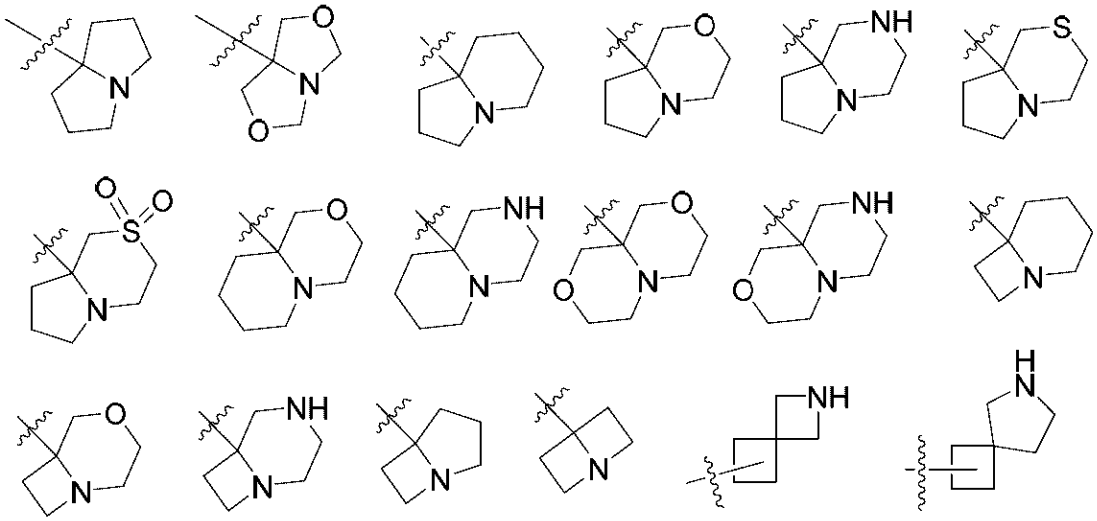
R^{101}が、



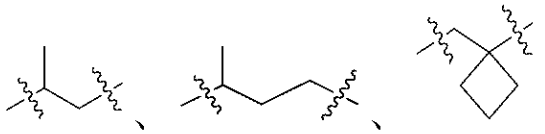
からなる群より選ばれる単環であり、

それらのそれぞれが、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよい

Ｃ１～４アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ１～４アルキル基、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１～４アルキル基）、Ｎ（Ｃ１～４アルキル基）（Ｃ１～４アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－Ｎ（ＣＨ３）２、－ＯＨおよび－ＯＣＨ３からなる群より選ばれる、
請求項１３記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項１５】
Ｒ１０１が、



からなる群より選ばれる二環であり、
それらのそれぞれが、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ１～４アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ１～４アルキル基、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１～４アルキル基）、Ｎ（Ｃ１～４アルキル基）（Ｃ１～４アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－Ｎ（ＣＨ３）２、－ＯＨおよび－ＯＣＨ３からなる群より選ばれる、
請求項１３記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項１６】
Ｒ３０における－Ｃ１～６アルキレン－単位が、－ＣＨ２－、－ＣＨ２－ＣＨ２－、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－、

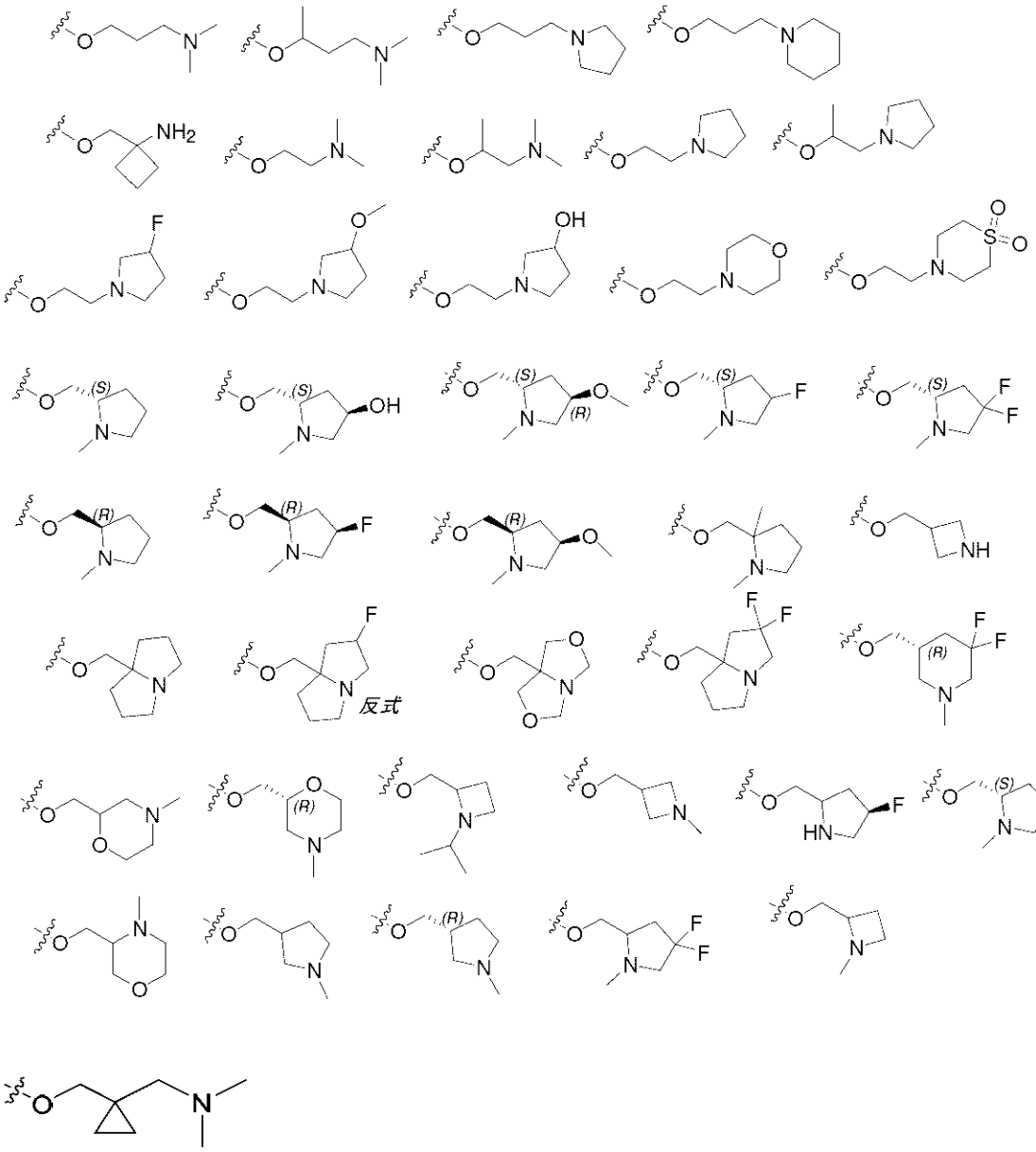


または

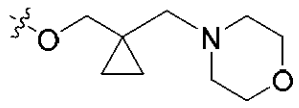


からなる群より選ばれる、
請求項１０～１５のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項１７】
Ｒ１が、

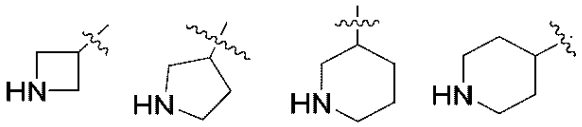


または

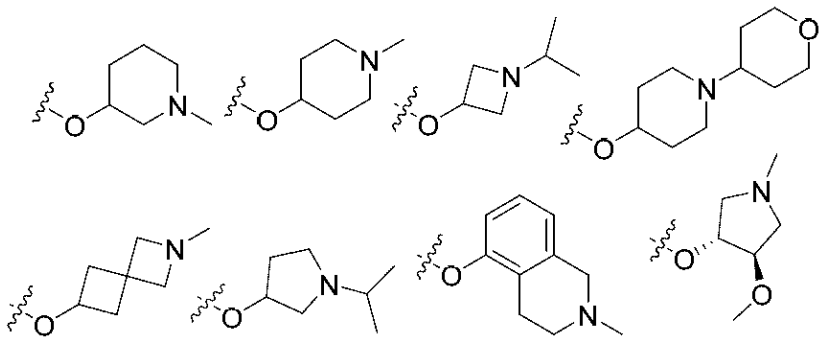


である、
請求項１～９のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項１８】
Ｒ１が、ＯＲ３０であり、その中、Ｒ３０が、置換されてもよいＣ３－６炭素環または４～１０員複素環であり、好ましくは、１または２つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する単環式４～８員複素環、または１～３つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する縮合またはスピロ二環式６～１０員複素環であり、その中、前記単環または二環が置換されてもよい、
請求項１～９のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

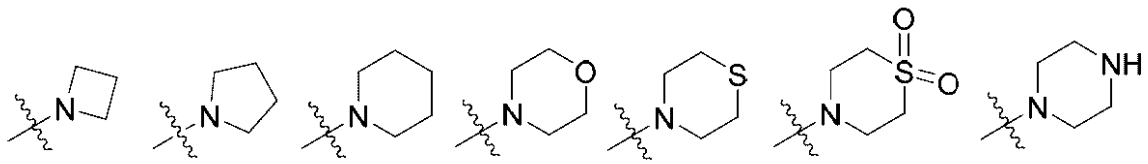
【請求項１９】
Ｒ３０が、



からなる群より選ばれる単環式であり、
それらのそれぞれが、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ１～４アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ１～４アルキル基、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１～４アルキル基）、Ｎ（Ｃ１～４アルキル基）（Ｃ１～４アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、テトラヒドロピラニル基、－Ｎ（ＣＨ３）２、－ＯＨおよび－ＯＣＨ３からなる群より選ばれる、
請求項１８記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項２０】
Ｒ１が、



からなる群より選ばれる、
請求項１～９のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項２１】
その中、Ｒ１が、ＮＲ２１Ｒ２２または－Ｃ１～６アルキレン－ＮＲ２１Ｒ２２であり、その中、Ｒ２１とＲ２２が、独立して、水素、置換されてもよいＣ１～６アルキル基または置換されてもよい複素環であり；あるいは、Ｒ２１とＲ２２が、それらがともに連結するＮと一緒に連結して１または２つの環形成複素原子を有する置換されてもよい複素環を形成する、
請求項１～９のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項２２】
Ｒ２１とＲ２２が、それらがともに連結するＮと一緒に連結して



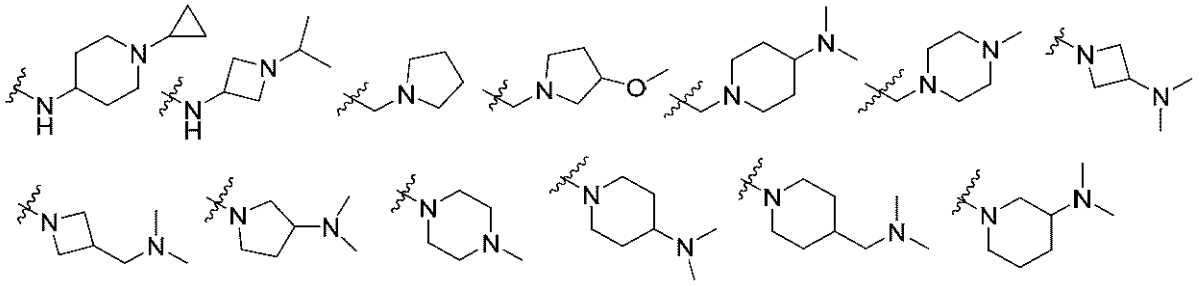
からなる群より選ばれる環を形成し、
それらのそれぞれが、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換され

てもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_x$－Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基（１～３つのフッ素で置換されてもよい）、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、－（ＣＨ$_2$）$_x$－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、－（ＣＨ$_2$）$_x$－シクロプロピル基、－（ＣＨ$_2$）$_x$－シクロブチル基および－（ＣＨ$_2$）$_x$－（１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環）からなる群より選ばれ、その中、ｘが０、１、２または３であり、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－（ＣＨ$_2$）－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＨおよび－ＯＣＨ$_3$からなる群より選ばれる、

請求項２１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項２３】

Ｒ^{1}が、



からなる群より選ばれる、

請求項１～９のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

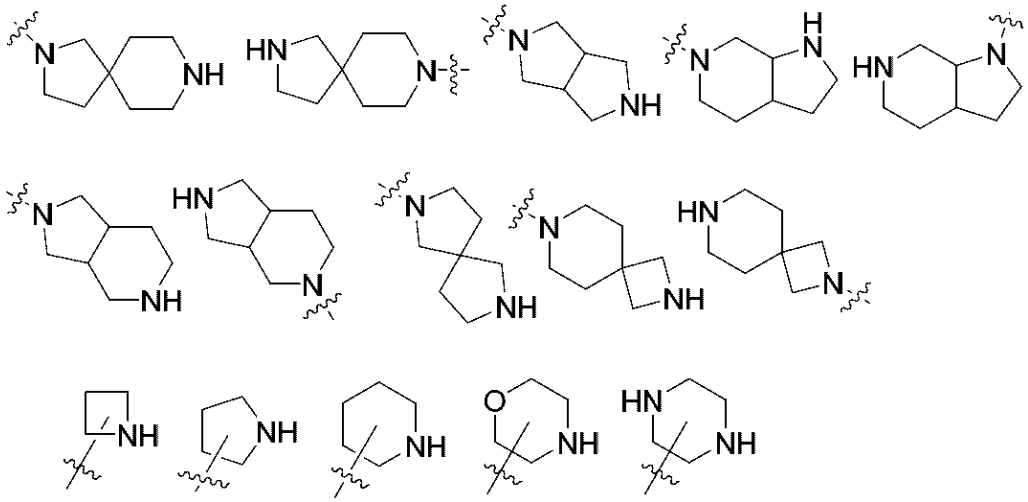
【請求項２４】

Ｒ^{1}が、置換されてもよい複素環であり、好ましくは、１または２つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する単環式４～８員複素環、または１～３つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する縮合またはスピロ二環式６～１０員複素環であり、その中、前記単環または二環が置換されてもよい、

請求項１～９のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項２５】

Ｒ^{1}が、



からなる群より選ばれ、

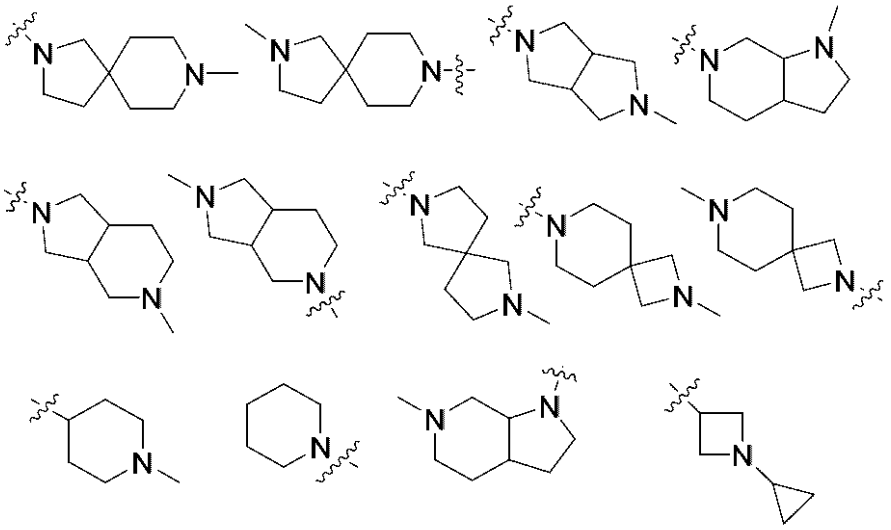
それらのそれぞれが、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換され

てもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_x$－Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基（１～３つのフッ素で置換されてもよい）、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、－（ＣＨ$_2$）$_x$－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、－（ＣＨ$_2$）$_x$－シクロプロピル基、－（ＣＨ$_2$）$_x$－シクロブチル基および－（ＣＨ$_2$）$_x$－（１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環）からなる群より選ばれ、その中、ｘが０、１、２または３であり、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－（ＣＨ$_2$）－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＨおよび－ＯＣＨ$_3$からなる群より選ばれる、

請求項２４記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項２６】

Ｒ^{1}が、



からなる群より選ばれる、

請求項２４記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項２７】

Ｒ^{100}が、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－ＣＨ$_2$－シクロプロピル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、ＣＦ$_3$、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基である、

請求項１～２６のいずれか記載の化合物。

【請求項２８】

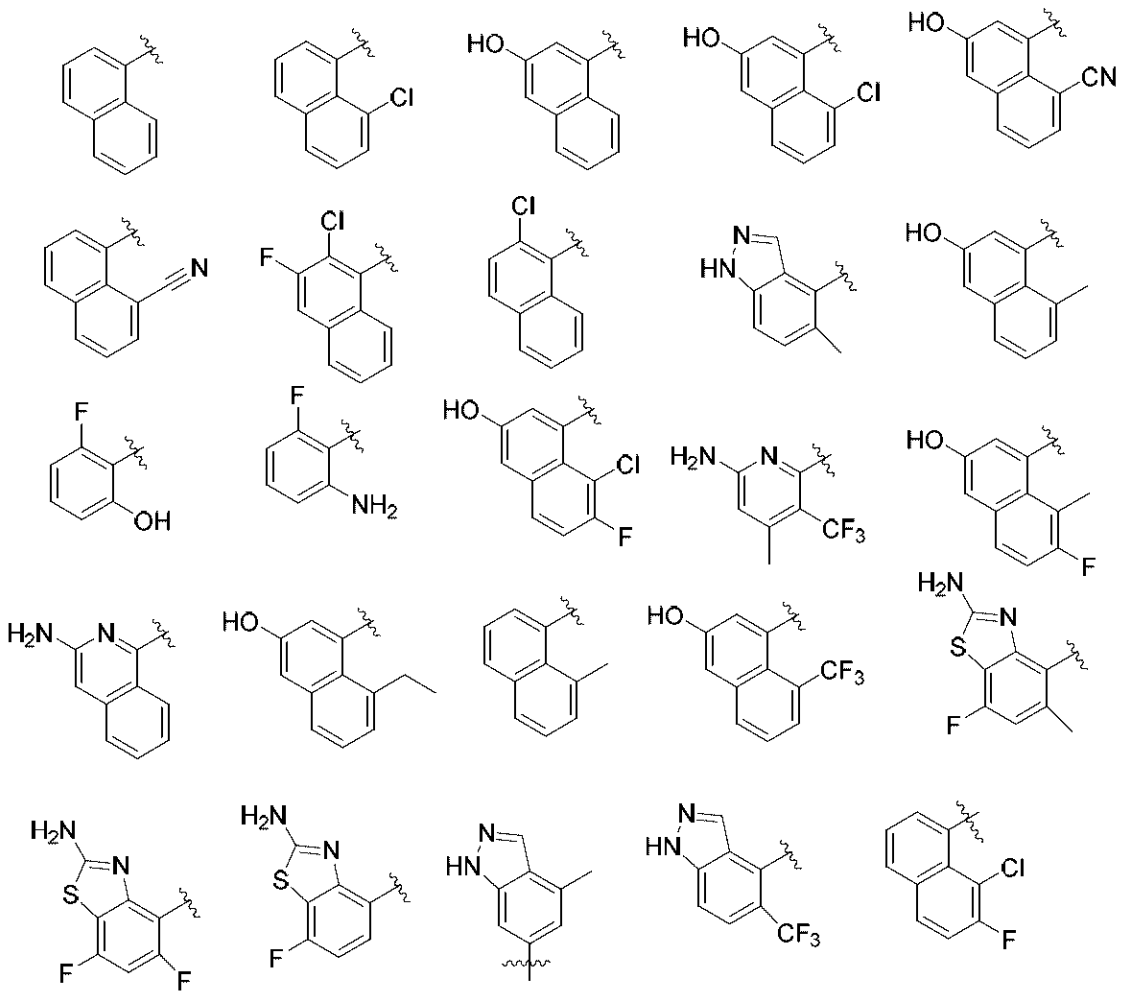
ｍが２であり、２つのＲ^{100}が、いずれもＲ^{3}基のオルト位にある、

請求項１～２６のいずれか記載の化合物。

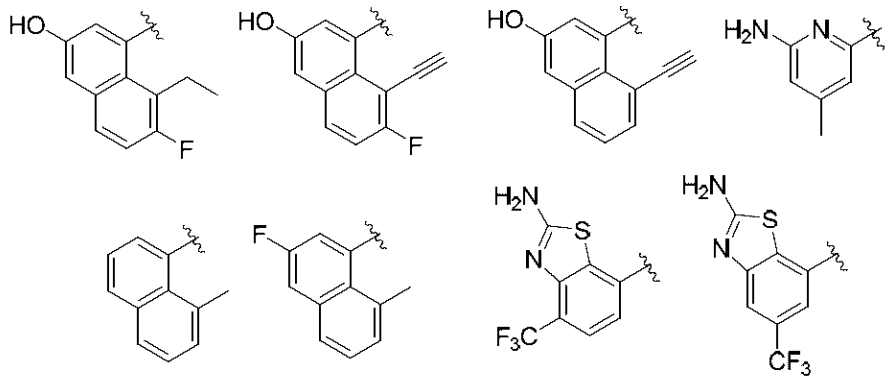
【請求項２９】

Ｒ^{3}が、（１）フェニル基、ピリジル基、ナフチル基または二環式ヘテロアリール基（例えば、ベンゾチアゾリル基、インダゾリル基またはイソキノリニル基）であり、それらのそれぞれが、例えば、１～３つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、Ｃ$_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基）、ＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された－ＮＨ$_2$からなる群より選ばれ；あるいは、（２）一つまたは複数の（通常、１～３つの）置換基で置換されてもよいナフチル基であり、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＣＮ、ＣＦ$_2$ＨまたはＣＦ$_3$）、置換されてもよいＣ$_{2～4}$アルケニル基、置換

されてもよいＣ$_{2～4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された－ＮＨ$_2$からなる群より選ばれる、
請求項１～２８のいずれか記載の化合物。
【請求項３０】
Ｒ^{3}が、

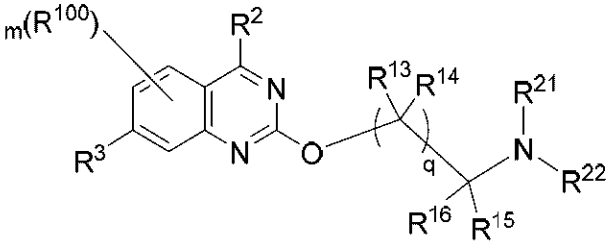


からなる群より選ばれ、
あるいは、Ｒ^{3}が、



からなる群より選ばれる、
請求項１～２８のいずれか記載の化合物。
【請求項３１】

式ＩＩの化合物またはその薬理学的に許容される塩であって、



式II

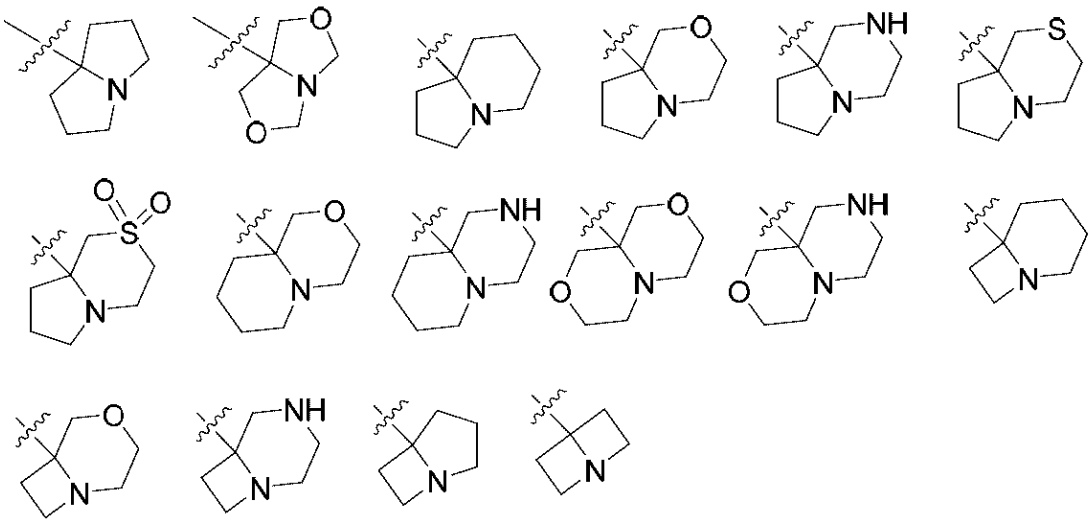
ここで、
R^{13}とR^{14}が、現れるたびに独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキル基であり、
ｑが、０～６の整数であり、
R^{15}、R^{16}、R^{21}とR^{22}が、介した炭素および窒素原子と一緒にして置換されてもよい６～１０員縮合二環を形成し、
R^{2}が、環または環鎖構造であり、約６以上のｐＫａを有し、
R^{3}が、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基であり、
R^{100}が、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim6}$アルキル基）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim6}$アルキル基）（$C_{1\sim6}$アルキル基）、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、CF_3等）、シクロプロピル基、シクロブチル基、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－CH_2－シクロプロピル基）、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基であり；ならびに
ｍが、０、１、２または３である
化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項３２】
ｑが、１である、
請求項３１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

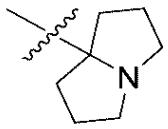
【請求項３３】
ｑが、２である、
請求項３１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項３４】
R^{13}とR^{14}が、現れるたびに独立して、水素またはメチル基である、
請求項３１～３３のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

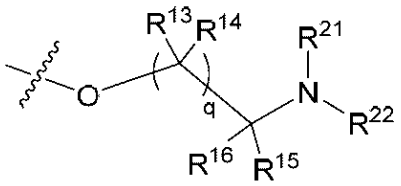
【請求項３５】
R^{15}、R^{16}、R^{21}とR^{22}が、介した炭素および窒素原子と一緒にして置換されてもよい、



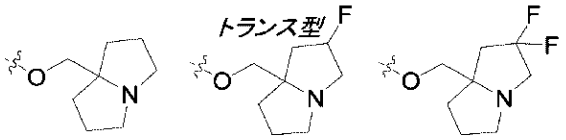
からなる群より選ばれる６～１０員縮合二環を形成し、
それらのそれぞれが、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＨおよび－ＯＣＨ$_3$からなる群より選ばれる、
請求項３１～３４のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項３６】
Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{21}とＲ^{22}が、介した炭素および窒素原子と一緒にして、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよい



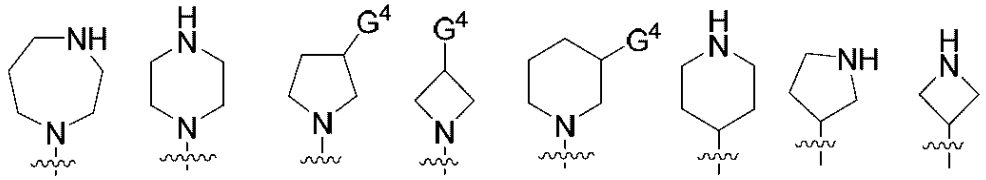
を形成し、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＨおよび－ＯＣＨ$_3$からなる群より選ばれる、
請求項３１～３４のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項３７】
式ＩＩにおける



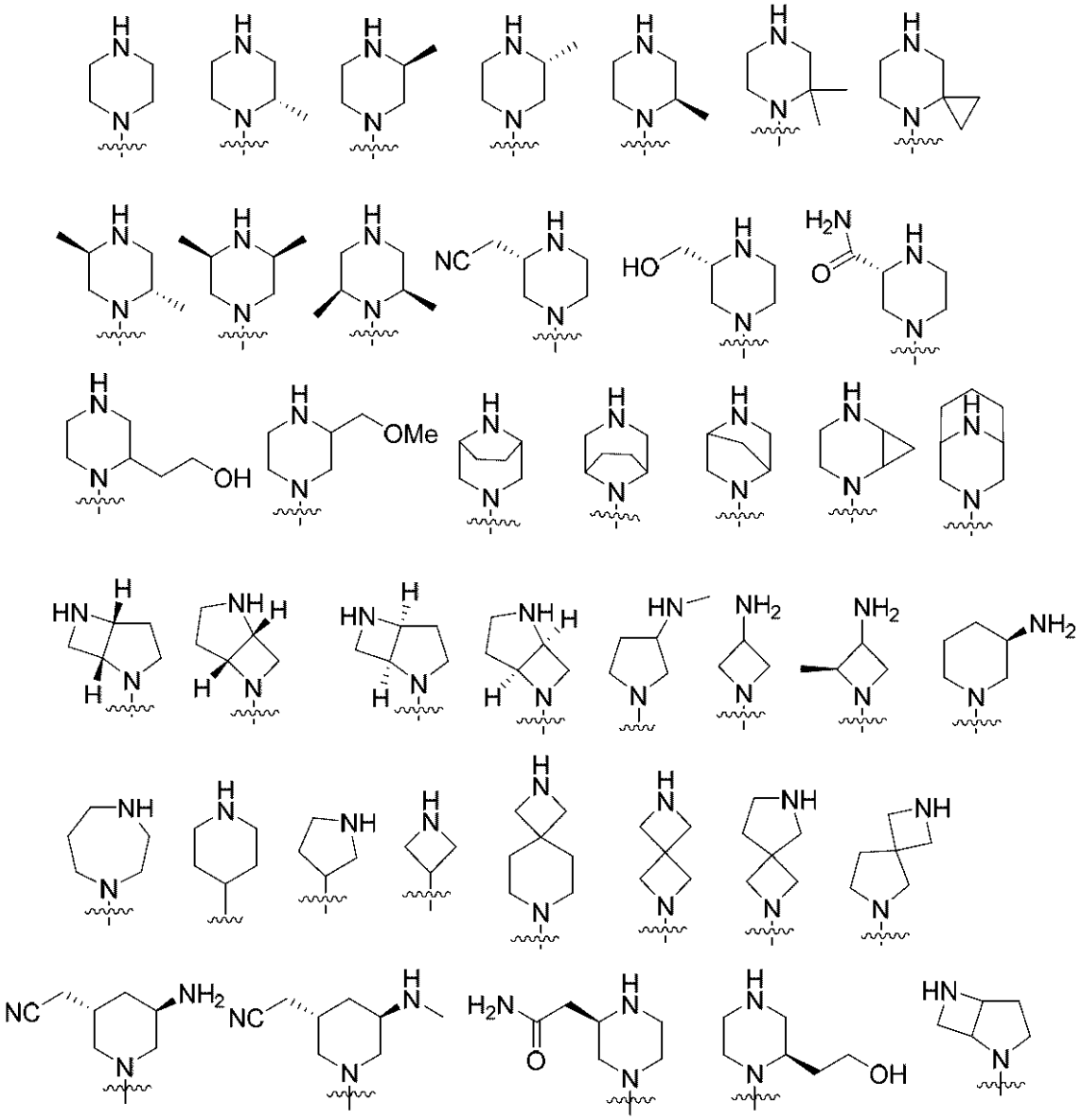
単位が、



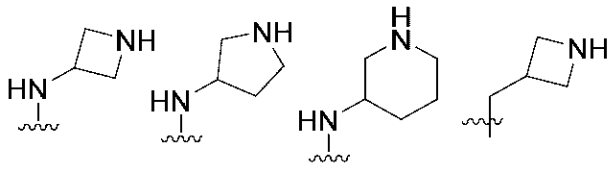
からなる群より選ばれる、
請求項３１～３４のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項３８】
R^2が、－（L^2）$_{j2}$－R^{102}であり、その中
ｊ２が、０または１であり、そしてｊ２が１である場合、L^2が、CH_2、Ｏ、ＮＨまたはＮCH_3であり、
R^{102}が、１または２つの環形成窒素原子を有する置換されてもよい４～１０員複素環またはヘテロアリール基環である、
請求項３１～３７のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項３９】
ｊ２が、０であり、そしてR^{102}が１または２つの環形成窒素原子を有する置換されてもよい４～１０員複素環である、
請求項３８記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項４０】
R^{102}が、



からなる群より選ばれる環構造であり、
その中、G^4が、－（L^3）$_{j3}$－NH_2、－（L^3）$_{j3}$－ＮＨ（$C_{1～4}$アルキル基）であり、その中、ｊ３が０または１であり、そしてｊ３が１である場合、L^3が、$C_{1～4}$アルキレン基であり、あるいは、G^4が、環上の一つの置換基と一緒に連結して１または２つの環形成窒素原子を有する４～６員複素環を形成し；
そして、前記環構造のそれぞれが、１～３つの（通常１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、$C_{1～4}$アルキル基、フッ素置換の$C_{1～4}$アルキル基、ヒドロキシ置換の$C_{1～4}$アルキル基、アルコキシ置換の$C_{1～4}$アルキル基、シアノ置換の$C_{1～4}$アルキル基および$CONH_2$からなる群より選ばれ、あるいは、２つの置換基が結合してオキソ基、イミノ基または環構造を形成する、
請求項３９記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項４１】
R^{102}が、

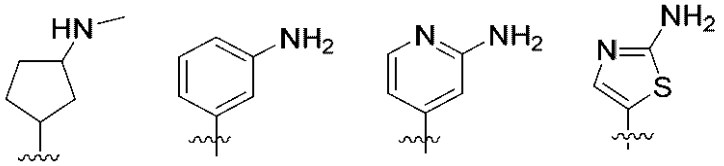


からなる群より選ばれる、
請求項３９記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項４２】
ｊ２が、１であり、Ｌ^{2}が、ＣＨ$_{2}$またはＮＨであり、そしてＲ^{102}が、置換されてもよい４～８員複素環である、
請求項３８記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項４３】
Ｒ^{2}が、

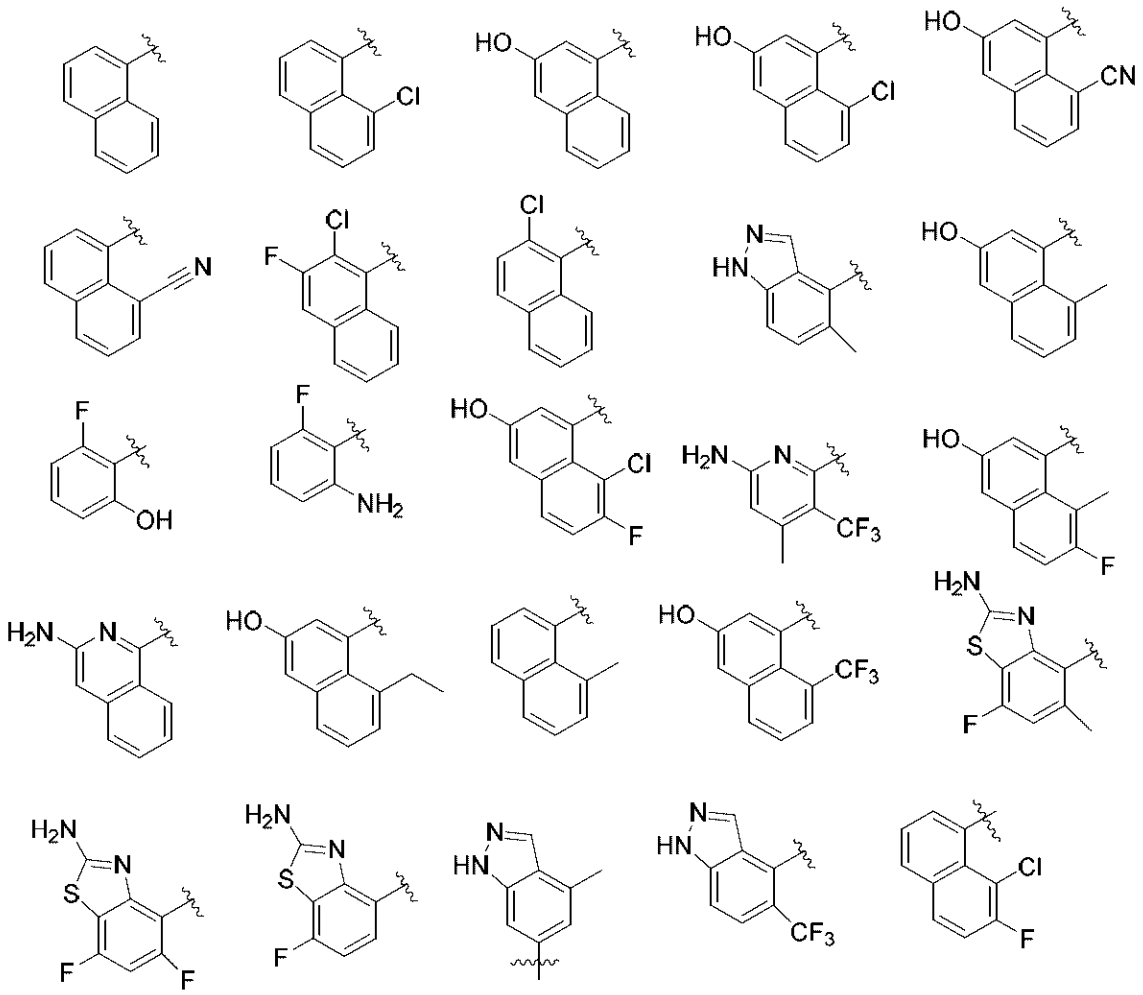


からなる群より選ばれる、
請求項４２記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項４４】

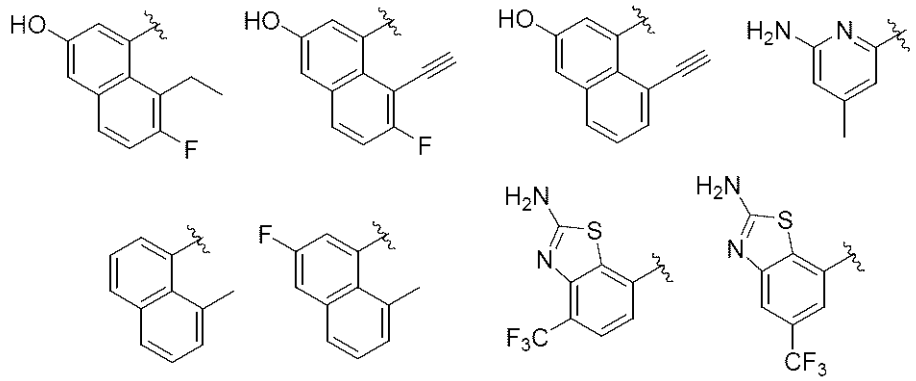
Ｒ^{2}が、Ｃ$_{3-7}$炭素環、フェニル基、または５または６員ヘテロアリール基環であり、それらのそれぞれが、少なくとも一つの窒素含有置換基を有する、
請求項３１～３７のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項４５】
Ｒ^{2}が、



からなる群より選ばれる、
請求項４４記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項４６】
Ｒ^{100}が、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－シクロプロピル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、ＣＦ$_{3}$、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基である、
請求項３１～４５のいずれか記載の化合物。
【請求項４７】
ｍが、２であり、２つのＲ^{100}が、いずれもＲ^{3}基のオルト位にある、
請求項３１～４６のいずれか記載の化合物。
【請求項４８】
Ｒ^{3}が、（１）フェニル基、ピリジル基、ナフチル基または二環式ヘテロアリール基（例えば、ベンゾチアゾリル基、インダゾリル基またはイソキノリニル基）であり、それらのそれぞれが、例えば、１～３つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、Ｃ$_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基）、ＣＦ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された－ＮＨ$_{2}$からなる群より選ばれ；あるいは、（２）一つまたは複数の（通常、１～３つの）置換基で置換されてもよいナフチル基であり、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－ＣＮ、ＣＦ$_{2}$ＨまたはＣＦ$_{3}$）、置換されてもよいＣ$_{2～4}$アルケニル基、置換されてもよいＣ$_{2～4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された－ＮＨ$_{2}$からなる群より選ばれる、
請求項３１～４７のいずれか記載の化合物。
【請求項４９】
Ｒ^{3}が、



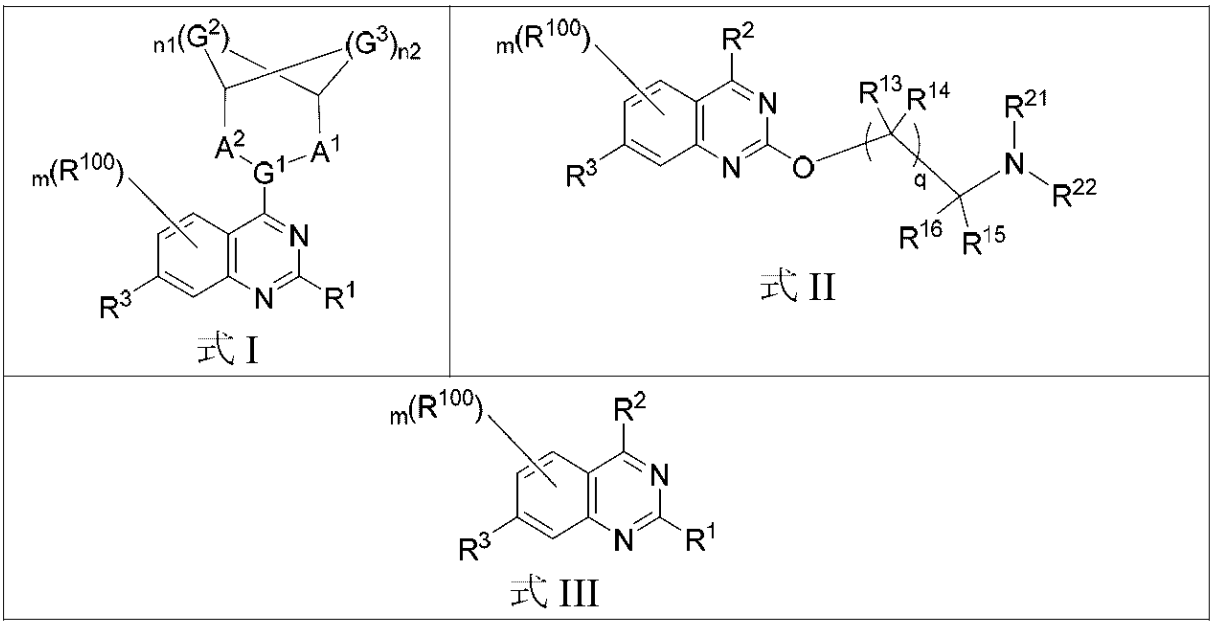
からなる群より選ばれ、
あるいは、R^3が、



からなる群より選ばれる、
請求項３１～４８のいずれか記載の化合物。
【請求項５０】
本開示の表Ａで示される化合物からなる群より選ばれる、
化合物またはその薬理学的に許容される塩。
【請求項５１】
請求項１～５０のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩と、薬理学

的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。
【請求項５２】
癌細胞におけるＫＲＡＳ変異タンパク質を抑制する方法であって、
前記癌細胞と、請求項１～５０のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩とを接触させることを含む、方法。
【請求項５３】
受験者の癌を治療する方法であって、
前記受験者に治療有効量の請求項１～５０のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩、または請求項５１記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項５４】
前記癌が、膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌、子宮内膜癌、虫垂癌、胆管癌（ｃｈｏｌａｎｇｉｏｃａｒｃｉｎｏｍａ）、膀胱尿路上皮癌、卵巣癌、胃癌、乳癌、胆道癌（ｂｉｌｅ ｄｕｃｔ ｃａｎｃｅｒ）または血液悪性腫瘍である、
請求項５３記載の方法。
【請求項５５】
追加療法（併用療法）で前記受験者を治療することを、さらに含む、
請求項４３または５４記載の方法。
【請求項５６】
前記追加療法（併用療法）が、標的治療剤、化学治療剤、治療用抗体、放射線、細胞療法、遺伝子療法または免疫療法である、
請求項５５記載の方法。
【請求項５７】
前記受験者が、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳおよび／またはＮＲＡＳの変異を有する、
請求項５３～５６のいずれか記載の方法。
【請求項５８】
細胞群増殖を抑制する方法であって、
前記細胞群と、請求項１～５０のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩とを接触させることを含む、方法。
【請求項５９】
増殖の抑制が、前記癌細胞群の細胞活力の低下として測定される、
請求項５８記載の方法。
【請求項６０】
その必要がある受験者においてＲａｓ（ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳおよび／またはＮＲＡＳ）変異タンパク質を介した疾患または病症を治療する方法であって、
前記受験者がＫＲＡＳ、ＨＲＡＳおよび／またはＮＲＡＳ変異を有するか否かを確認することと；
前記受験者が前記ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳおよび／またはＮＲＡＳ変異を有すると確認された場合、前記受験者に治療有効量の請求項１～５０のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩、または請求項５１記載の医薬組成物を投与することと、
を含む、方法。
【請求項６１】
前記疾患または病症が、癌であり、例えば、膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、子宮内膜癌、虫垂癌、胆管癌（ｃｈｏｌａｎｇｉｏｃａｒｃｉｎｏｍａ）、膀胱尿路上皮癌、卵巣癌、胃癌、乳癌、胆道癌（ｂｉｌｅ ｄｕｃｔ ｃａｎｃｅｒ）または血液悪性腫瘍である、
請求項６０記載の方法。
【請求項６２】
癌転移または腫瘍転移を抑制する方法であって、
その必要がある受験者に有効量の請求項１～５０のいずれか記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩、または請求項５１記載の医薬組成物を投与することを含む、方法

。
【請求項６３】
追加療法（併用療法）で前記受験者を治療することを、さらに含み、前記追加療法が、標的治療剤、化学治療剤、治療用抗体、放射線、細胞療法、遺伝子療法および／または免疫療法である、
請求項６１または６２記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互引用
本開示は、２０２０年６月３０日付き提出した出願番号ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０９９１０４である国際出願、および、２０２１年２月７日付き提出した出願番号ＰＣＴ／ＣＮ２０２１／０７５８２８である国際出願の優先権を要求し、その全ての内容が参照として本開示に取り組まれる。
【０００２】
様々な実施形態では、本開示は、一般的に、例えば、ＲＡＳを抑制するための、および／または、癌のような複数の疾患または病症を治療するための新たなキナゾリン化合物、その組成物、その製造方法および使用方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
ＲＡＳ（ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳおよびＨＲＡＳ）タンパク質は、細胞膜受容体から受信したシグナルを下流分子（例えば、Ｒａｆ、ＭＥＫ、ＥＲＫおよびＰＩ３Ｋ）へ伝送する肝要な細胞経路を調節し、細胞増殖および生存にとって重要である。ＲＡＳは、不活性のＧＤＰ結合形式と活性のＧＴＰ結合形式との間に循環する。ＲＡＳは、癌で変異を起こし、そのうち、ＫＲＡＳが全てのＲＡＳ変異の約８０％を占める。おおよそ８６％の膵臓癌、４１％の結腸直腸癌、３６％の肺腺癌および２０％の子宮内膜癌には、ＫＲＡＳ変異が発生する（Ｆ．ＭｃＣｏｒｍｉｃｋ，２０１７，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２１：１７９７－１８０１．Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｏｍｅ ＡｔｌａｓＮｅｔｗｏｒｋ，２０１７，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ３２：１８５－２０３）。ＲＡＳホットスポット変異は、コドン１２、１３および６１に発生し、７５％のＫＲＡＳ変異は、コドン１２（グリシン）に発生する（Ｄ．Ｋ．Ｓｉｍａｎｓｈｕ、Ｄ．Ｖ．Ｎｉｓｓｌｅｙ および Ｆ．ＭｃＣｏｒｍｉｃｋ、２０１７、Ｃｅｌｌ、１７０：１７－３３）。$KRAS^{G12D}$（コドン１２でのグリシンがアスパラギン酸に変異する）は、膵臓腺癌、結腸腺癌および肺腺癌でよく変異が発生する。しかしながら、小分子で$KRAS^{G12D}$変異を標的することは、そのポケットが浅いため、挑戦的なものである。
【０００４】
ＲＡＳ変異を有する癌患者の治療と介入には、大きな未満足の医療需要がある。
【発明の概要】
【０００５】
様々な実施形態では、本開示は、新たな化合物、医薬組成物、それらの製造および使用方法を提供する。一般的に、本開示の化合物は、ＲＡＳ阻害剤、例えば、変異型ＫＲＡＳ（例えば、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２ＶまたはＧ１２Ａ、さらに特にＧ１２Ｄ）阻害剤である。本開示の化合物および組成物は、癌または癌転移のような、様々な疾患または病症を治療するために用いられる。
【０００６】
いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉ、式ＩＩまたは式ＩＩＩの化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。



その中、R^1、R^2、R^3、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{21}、R^{22}、G^1、A^1、A^2、G^2、G^3、R^{100}、m、n1、n2およびqは、本開示で定義される。

【０００７】

本開示の特定の実施形態は、一つまたは複数の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）と、任意の薬理学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物に関する。本開示に係る医薬組成物は、経口投与、非経口投与または吸入等のような、異なる投与経路のために調製される。

【０００８】

特定の実施形態は、ＲＡＳ、例えば、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄに関連する疾患または病症を治療する方法に関する。いくつかの実施形態では、当該方法は、その必要がある受験者に治療有効量の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）

または治療有効量の本開示に係る医薬組成物を投与することを含む。当該方法で治療することに適するＲＡＳ、例えば、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄに関連する疾患または病症は、本開示に係るものを含む。

【０００９】

いくつかの実施形態では、癌を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、当該方法は、その必要がある受験者に治療有効量の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）または治療有効量の本開示に係る医薬組成物を投与することを含む。様々な実施形態では、癌は、膵臓癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌または肺癌（例えば、非小細胞肺癌）であってもよい。いくつかの実施形態では、癌は、血液癌（例えば、本開示に係るもの）である。いくつかの実施形態では、癌は、虫垂癌、胆管癌（ｃｈｏｌａｎｇｉｏｃａｒｃｉｎｏｍａ）、膀胱尿路上皮癌、卵巣癌、胃癌、乳癌または胆道癌（ｂｉｌｅ　ｄｕｃｔ　ｃａｎｃｅｒ）であってもよい。

【００１０】

いくつかの実施形態では、癌転移または腫瘍転移を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、当該方法は、その必要がある受験者に治療有効量の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）または治療有効量の本開示に係る医薬組成物を投与することを含む。

【００１１】

本開示方法における投与は、いずれかの特定の投与経路に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、投与は、経口、経鼻、経皮、肺、吸入、口腔、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸、胸膜内、髄腔内および非経口であってもよい。

【００１２】

本開示の化合物は、単独療法または併用療法として使用されることができる。いくつかの実施形態では、併用療法は、標的治療剤、化学治療剤、治療用抗体、放射線、細胞療法または免疫療法で受験者を治療することを含む。

【００１３】

なお、上記の概要および以下の詳細な記載は、示例的および説明的なものにすぎず、本開示にかかる本発明を制限するものではないと理解されるべきである。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

様々な実施形態では、本開示は、新たなの化合物、医薬組成物、製造方法および使用方法を提供する。

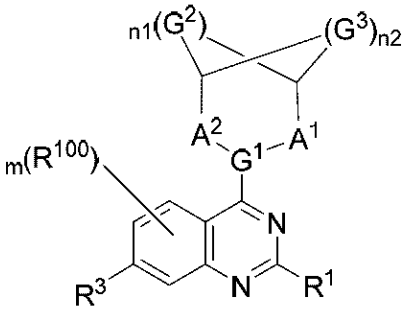
【００１５】

化合物

本開示のいくつかの実施形態は、新たな化合物に向けられている。本開示の化合物は、一般的に、ＫＲＡＳタンパク質、特にＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質の阻害剤であってもよく、本開示に係るもの、例えば、癌のような、様々な疾患または病症を治療するために使用される。

【００１６】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Ｉの化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。



式Ｉ、

ここで、

Ｇ^{1}が、ＣＲ^{10}またはＮであり；

Ｇ^{2}とＧ^{3}が、現れるたびに独立して、ＣＲ^{11}Ｒ^{12}、ＯまたはＮＲ^{20}であり、ただし、Ｇ^{2}とＧ^{3}の少なくとも一つの例が、ＮＲ^{20}であり；

ｎ１とｎ２が、それぞれ独立して、１、２、３または４の整数であり；

Ａ^{1}とＡ^{2}が、それぞれ独立して、結合、ＣＲ^{11}Ｒ^{12}、ＯまたはＮＲ^{20}であり、ただし、Ａ^{1}とＡ^{2}の少なくとも一つが、ＯまたはＮＲ^{20}ではなく；

Ｒ^{1}が、水素、－（Ｌ^{1}）$_{j1}$－ＯＲ^{30}、ハロゲン、－（Ｌ^{1}）$_{j1}$－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}、または置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環であり；

Ｒ^{3}が、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基であり、

Ｒ^{100}が、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基）（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基）、置換されてもよいＣ$_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、ＣＦ$_{3}$等）、シクロプロピル基、シクロブチル基、置換されてもよいＣ$_{1\sim4}$アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－シクロプロピル基）、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、Ｓ－Ｒ^{A}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{A}またはＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{A}であり；その中、Ｒ^{A}が、現れるたびに独立して、水素、置換されてもよいＣ$_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、ＣＦ$_{3}$等）、シクロプロピル基またはシクロブチル基であり、ならびに

ｍが、０、１、２または３であり；

その中：

ｊ１が、０または１であり、そしてｊ１が１である場合、Ｌ^{1}が、置換されてもよいアルキレン基、置換されてもよいカルボシクリレン基、置換されてもよいヘテロシクリレン基であり；

Ｒ^{10}、Ｒ^{11}またはＲ^{12}が、現れるたびに独立して、水素、Ｆ、－ＯＨまたは置換されてもよいＣ$_{1\sim6}$アルキル基であり、あるいは、Ｒ^{11}とＲ^{12}が、それらが連結する炭素と一緒に連結してオキソ基またはイミノ基または環を形成し；

R^{20}が、現れるたびに独立して、水素、窒素保護基または置換されてもよい$C_{1\sim6}$アルキル基であり；

R^{21}とR^{22}が、独立して、水素、窒素保護基、置換されてもよい$C_{1\sim6}$アルキル基、置換されてもよい炭素環または置換されてもよい複素環であり；あるいは、R^{21}とR^{22}が、連結して置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環を形成し；ならびに

R^{30}が、水素、酸素保護基、置換されてもよい$C_{1\sim6}$アルキル基、置換されてもよい炭素環、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基または置換されてもよい複素環である。

【００１７】

式Ｉの化合物（本開示に係るいずれかに適用されるサブ式を含む）は、単一のエナンチオマー、ジアステレオーマ、アトロプ異性体および／または幾何異性体（適用する場合）または立体異性体の混合物（ラセミ混合物および一つまたは複数の立体異性体が豊富である混合物を含む）の形式として存在することができる。いくつかの実施形態では、適用する場合、式Ｉの化合物（本開示に係るいずれかに適用されるサブ式を含む）は、アトロプ異性体の任意の比例（約１：１を含む）の混合物として存在することができる。いくつかの実施形態では、適用する場合、式Ｉ（本開示に係るいずれかに適用されるサブ式を含む）の化合物は、単離の単一のアトロプ異性体として存在することができ、当該単一のアトロプ異性体が、基本的にその他のアトロプ異性体を含まない（例えば、重量で、ＨＰＬＣ面積で、または両方で、２０％未満、１０％未満、５％未満、１％未満、または検出不可の量のその他のアトロプ異性体を有する）。

【００１８】

いくつかの実施形態では、式ＩにおけるG^1が、Ｎである。

【００１９】

いくつかの実施形態では、式ＩにおけるG^1が、CR^{10}である。いくつかの実施形態では、R^{10}が、水素、Ｆ、－ＯＨまたは$C_{1\sim6}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基等）であってもよく、それらが、例えば、Ｆ、－ＯＨ、メトキシ基等で置換されてもよい。通常、G^1がCR^{10}である場合、R^{10}が水素である。

【００２０】

式ＩにおけるA^1とA^2が、独立して、結合、炭素系リンカー、酸素または窒素系リンカーであってもよい。通常、式ＩにおけるA^1とA^2が、独立して、結合または$CR^{11}R^{12}$であってもよい。いくつかの実施形態では、A^1とA^2のうちの一つが、結合である。いくつかの実施形態では、A^1とA^2が、いずれも結合であり、そのため、２つの架橋点が、いずれも直接的にG^1に連結する。いくつかの実施形態では、A^1とA^2のうちの一つが、$CR^{11}R^{12}$であり、その中、R^{11}とR^{12}が、独立して水素、Ｆ、－ＯＨまたは$C_{1\sim6}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基等）であってもよく、それらが、例えば、Ｆ、－ＯＨ、メトキシ基等で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、A^1とA^2のうちの一つが、$CR^{11}R^{12}$であり、その中、R^{11}とR^{12}が、それらがともに連結する炭素と一緒に連結してオキソ基またはイミノ基または環（例えば、シクロプロピル基）を形成し、例えば、A^1が、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝ＮＨ等であってもよい。いくつかの実施形態では、A^1とA^2が、いずれも独立して、$CR^{11}R^{12}$からなる群より選ばれ、その中、R^{11}とR^{12}は、本開示で定義される。例えば、いくつかの実施形態では、A^1とA^2が、いずれもCH_2である。いくつかの実施形態では、A^1とA^2のうちの一つがCH_2であり、かつA^1とA^2のうちのもう一つが、Ｃ＝ＯまたはＣ＝ＮＨである。いくつかの実施形態では、A^1とA^2が、いずれもＣ＝Ｏである。

【００２１】

いくつかの実施形態では、G^2が、現れるたびに、独立して、$CR^{11}R^{12}$であってもよい。このような実施形態では、G^3の少なくとも一つの例が、NR^{20}である。いくつかの実施形態では、G^2が、現れるたびに同じものであってもよい。いくつかの実施形態では、G^2が、現れるたびに互いに異なってもよく、あるいは、G^2のうちの一部が同

じでありながら、その他の一部が異なってもよい。いくつかの実施形態では、G^2が、現れるたびに、独立して、$CR^{11}R^{12}$であってもよく、その中R^{11}とR^{12}が、独立して、水素、F、－OHまたは$C_{1～6}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基等）であってもよく、それらが、例えば、F、－OA、メトキシ基等で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、G^2の１または２つの例は、$CR^{11}R^{12}$であってもよく、その中、R^{11}とR^{12}が、それらがともに連結する炭素と一緒に連結してオキソ基またはイミノ基または環（例えば、シクロプロピル基）を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、G^2の一例は、C＝OまたはC＝NHであってもよい。

【００２２】

いくつかの実施形態では、G^2の１つまたは２つの例は、OまたはNR^{20}であってもよい。通常、G^2のうちの一つ以下は、複素原子に基づく部分であり、例えば、OまたはNR^{20}であり、そしてG^2のその他の例が、独立して、$CR^{11}R^{12}$である。

【００２３】

いくつかの実施形態では、G^3が、現れるたびに、独立して、$CR^{11}R^{12}$であってもよい。このような実施形態では、G^2の少なくとも一つの例が、NR^{20}である。いくつかの実施形態では、G^3が、現れるたびに同じであってもよい。いくつかの実施形態では、G^3が、現れるたびに互いに異なってもよく、あるいは、G^3のうちの一部が同じでありながら、その他の一部が異なってもよい。いくつかの実施形態では、G^3が、現れるたびに、独立して、$CR^{11}R^{12}$であってもよく、その中、R^{11}とR^{12}が、独立して、水素、F、－OHまたは$C_{1～6}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基等）であってもよく、それらが、例えば、F、－OH、メトキシ基等で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、G^3の１または２つの例は、$CR^{11}R^{12}$であってもよく、その中、R^{11}とR^{12}が、それらがともに連結する炭素と一緒に連結してオキソ基またはイミノ基または環（例えば、シクロプロピル基）を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、G^3の一例は、C＝OまたはC＝NHであってもよい。

【００２４】

いくつかの実施形態では、G^3の１つまたは２つの例は、OまたはNR^{20}であってもよい。通常、G^3のうちの一つ以下は、複素原子に基づく部分であり、例えば、OまたはNR^{20}であり、そしてG^3のその他の例が、独立して、$CR^{11}R^{12}$である。

【００２５】

通常、式Ｉは、１、２または３つのG^2（本開示で定義されるようなもの）を含み、即ち、ｎ１が、１、２または３である。いくつかの実施形態では、式Ｉは、１、２または３つのG^3（本開示で定義されるようなもの）を含み、即ち、ｎ２が、１、２または３である。

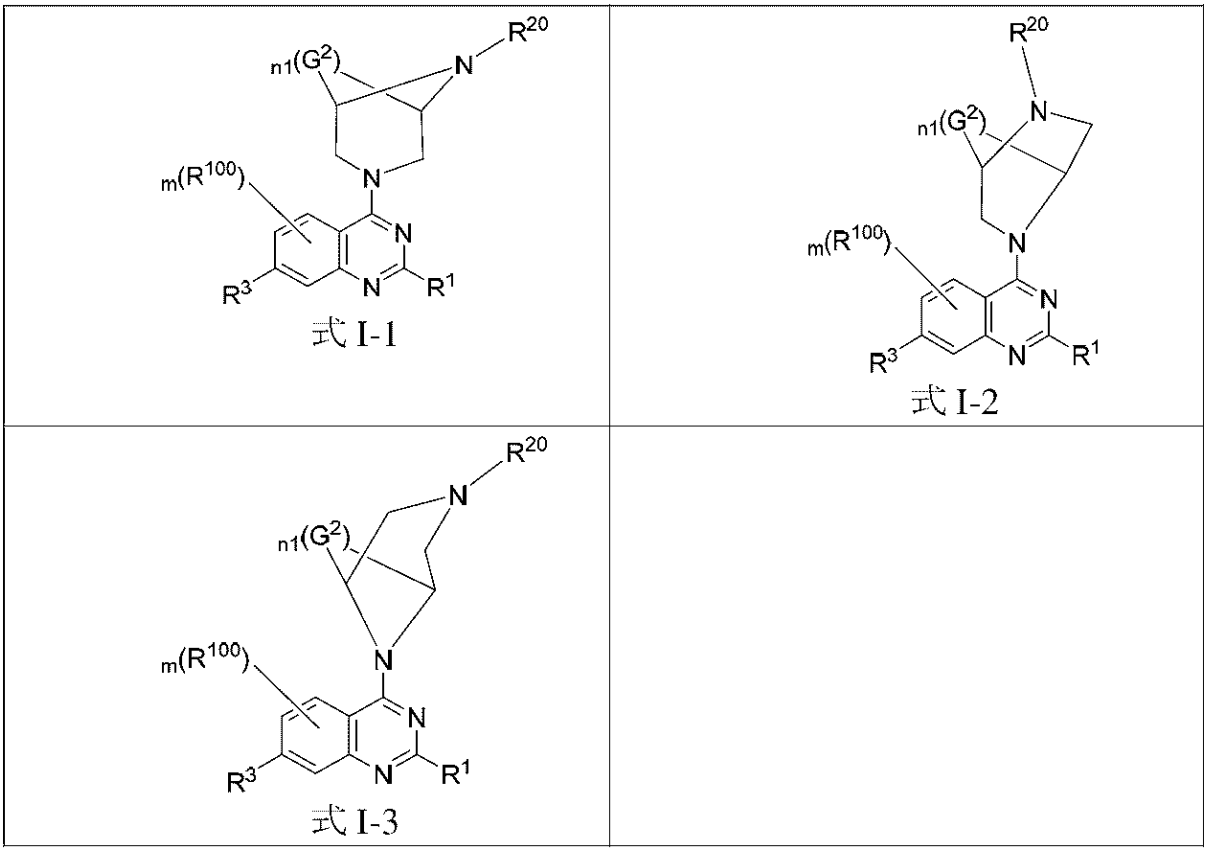
【００２６】

本開示で前記するように、全てのG^2とG^3のうちの少なくとも一つの例が、NR^{20}である。いくつかの実施形態では、全てのG^2とG^3のうちの一例、即ち、全てのG^2とG^3のうちの一つのG^2または一つのG^3が、NR^{20}である。例えば、いくつかの実施形態では、全てのG^2とG^3のうち、一つのG^2または一つのG^3がNR^{20}であり、その中R^{20}が水素または$C_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基）である。いくつかの実施形態では、R^{20}が、現れるたびに独立して水素、窒素保護基（例えば、本開示に係るもの）または$C_{1～6}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基等）であってもよく、それらが、例えば、１、２または３つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、F、－OH、保護されたヒドロキシ基、オキソ基、NH_2、保護されたアンモニア基、NH（$C_{1～4}$アルキル基）またはその保護された誘導体、N（$C_{1～4}$アルキル基）（$C_{1～4}$アルキル基）、$C_{1～4}$アルキル基、$C_{2～4}$アルケニル基、$C_{2～4}$アルキニル基、$C_{1～4}$アルコキシ基、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{3-6}シクロアルコキシ基、フェニル基、１、２または３つの独立してO、ＳとＮからなる群より選ばれる環形成複素原子を含む５または６員ヘテロアリール基、１または２つの独立してO、ＳとＮからなる群より選ばれる環形成複素原子を含む３～７員複素環基からなる群より

選ばれ、その中、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基および複素環基におけるそれぞれが、１、２または３つの独立してＦ、－ＯＨ、オキソ基（適用する場合）、Ｃ$_{1～4}$アルキル基、シクロプロピル基、フッ素置換のＣ$_{1～4}$アルキル基（例えば、ＣＦ$_3$）、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基およびフッ素置換のＣ$_{1～4}$アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基で置換されてもよい。

【００２７】

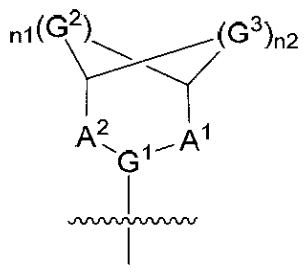
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉ－１、Ｉ－２またはＩ－３を有するものとして同定されてもよい。



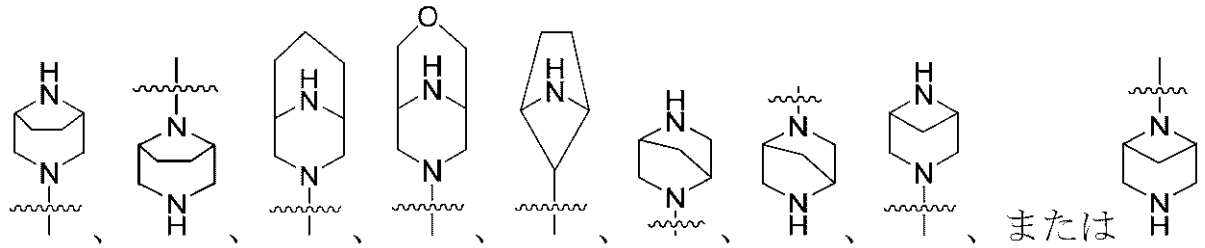
その中、変数Ｒ^1、Ｒ^3、Ｒ^{100}、Ｒ^{20}、ｍ、Ｇ^{2}とｎ１は、本開示で定義される。例えば、いくつかの実施形態では、ｎ１が、１、２または３であり、そして、それぞれのＧ^{2}が、ＣＨ$_2$であってもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ^{20}が、水素であってもよい。

【００２８】

いくつかの具体的な実施形態では、式Ｉにおける部分



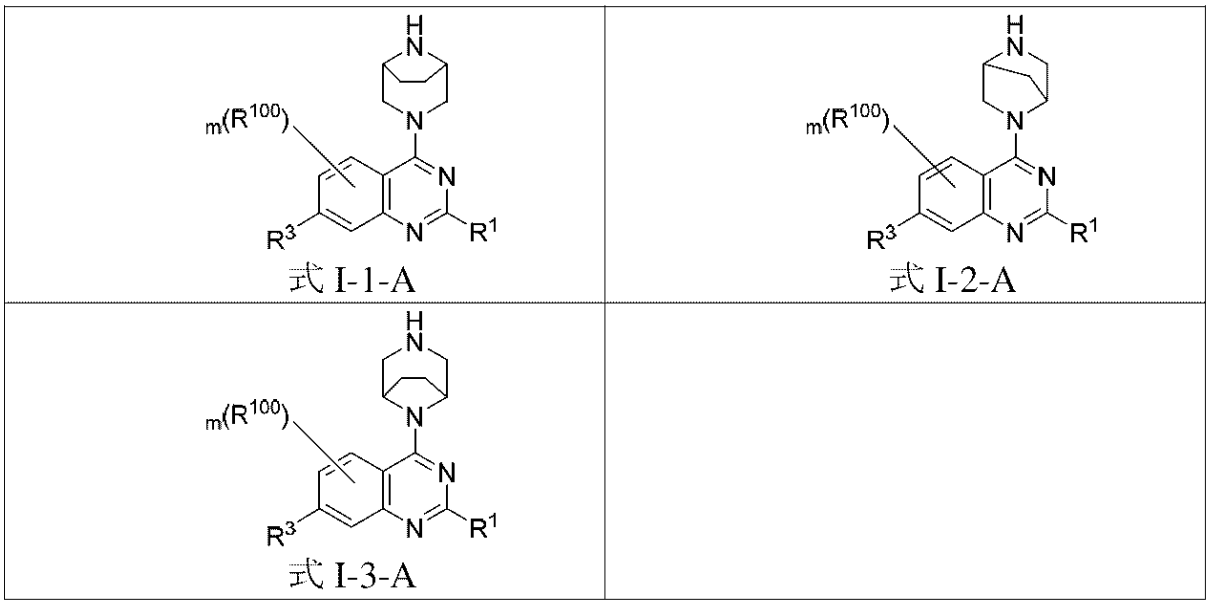
が、



からなる群より選ばれる。

【００２９】

例えば、いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａまたは
Ｉ－３－Ａを有するものとして同定されてもよい。



その中、変数Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{100}およびｍは、本開示で定義される。

【００３０】

様々な基は、式ＩにおけるＲ^{1}として適する。いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ）におけるＲ^{1}が、水素であってもよい。いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ）におけるＲ^{1}が、ハロゲンであってもよく、例えば、ＦまたはＣｌであってもよい。式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）に適する様々なＲ^{1}が、本開示で具体的な実例として挙げられて説明される。

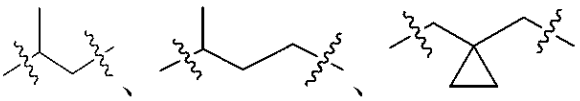
【００３１】

いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ）におけるＲ^{1}が、－（Ｌ^{1}）$_{j1}$－ＯＲ^{30}であってもよい。いくつかの実施形態では、ｊ１が０であり、即ち、Ｒ^{1}が、－ＯＲ^{30}である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{30}が、置換されてもよいＣ$_{1\sim6}$アルキル基であってもよく、例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{30}が、メチル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ｊ１が１であり、そしてＬ^{1}が、置換されてもよいＣ$_{1\sim4}$アルキレン基、置換されてもよいＣ$_{3-6}$カルボシクリレン基、置換されてもよい３－７員ヘテロシクリレン基であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、ｊ１が１であり、そしてＬ^{1}が、

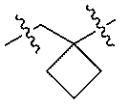
Ｃ１～４アルキレン基、例えば、－ＣＨ２－、－ＣＨ２－ＣＨ２－または－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－であってもよい。

【００３２】

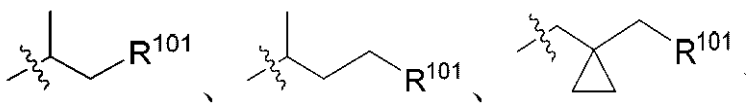
いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるＲ１が、－ＯＲ３０であり、その中、Ｒ３０が、－Ｃ１～６アルキレン－Ｒ１０１であり、その中、Ｒ１０１が、ＮＲ２３Ｒ２４または置換されてもよい４～１０員複素環であり、その中、前記Ｃ１～６アルキレン基が、例えば、一つまたは複数の置換基で置換されてもよく、前記一つまたは複数の置換基が、独立して、Ｆ、ＯＨ、ＮＲ２５Ｒ２６および１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ１～４アルキル基からなる群より選ばれ、あるいは、前記アルキレン基の２つの置換基が、連結して環を形成し；Ｒ２３とＲ２４が、独立して、水素、窒素保護基、置換されてもよいＣ１～６アルキル基、置換されてもよい炭素環または置換されてもよい複素環であり；あるいは、Ｒ２３とＲ２４が、連結して置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環を形成し；かつＲ２５とＲ２６が、独立して、水素、窒素保護基、置換されてもよいＣ１～６アルキル基、置換されてもよい炭素環または置換されてもよい複素環であり；あるいは、Ｒ２５とＲ２６が、連結して置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ３０における－Ｃ１～６アルキレン－単位が、未置換のＣ１～４アルキレン基（直鎖または分岐鎖）である。いくつかの実施形態では、Ｒ３０における－Ｃ１～６アルキレン－単位が、１、２または３つの置換基、好ましくは１または２つの置換基で置換されてもよいＣ１～４アルキレン基であり、これらの置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、メチル基、エチル基およびＣＦ３からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、Ｒ３０における－Ｃ１～６アルキレン－単位が、Ｃ１～４アルキレン基であり、その中、２つの置換基（例えば、同じ炭素のもの）が、連結して環プロピル基、シクロブチル基、または、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン環のような５～６員複素環を形成し、当該環が、Ｆ、－ＯＨ、メチル基、エチル基およびＣＦ３のような置換基で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ３０における－Ｃ１～６アルキレン－単位が、－ＣＨ２－、－ＣＨ２－ＣＨ２－、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－、



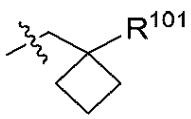
または



からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、Ｒ３０が、－ＣＨ２－Ｒ１０１、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｒ１０１、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｒ１０１、



または



であり、その中、R^{101}が、本開示で定義されるようなものである。

【００３３】

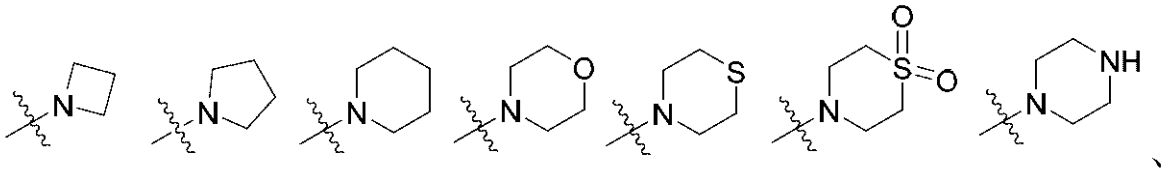
R^{101}が、通常、$NR^{23}R^{24}$または１～３つの独立してＯ、ＳとＮからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい４～１０員複素環である。

【００３４】

いくつかの実施形態では、R^{101}が、$NR^{23}R^{24}$であり、その中、R^{23}とR^{24}が、独立地して、水素または置換されてもよい$C_{1～4}$アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基等である。例えば、いくつかの実施形態では、R^{101}が、NH_2、ＮＨ（$C_{1～4}$アルキル基）またはＮ（$C_{1～4}$アルキル基）（$C_{1～4}$アルキル基）である。本開示で使用されるように、Ｎ（$C_{1～4}$アルキル基）（$C_{1～4}$アルキル基）における２つの$C_{1～4}$アルキル基が、同じであっても、異なってもよく、例えば、Ｎ（CH_3）$_2$とＮ（CH_3）（C_2H_5）等を含む。その他の類似する表記が同じように理解される。いくつかの実施形態では、R^{101}が、$NR^{23}R^{24}$であり、その中、R^{23}とR^{24}のうちの一つが、水素または置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル基であり、そしてR^{23}とR^{24}のうちのもう一つが、本開示で定義されるものであり、例えば、いくつかの実施形態では、R^{23}とR^{24}のうちのもう一つが、水素、置換されてもよいC_{3-6}シクロアルキル基またはメチル基のような$C_{1～4}$アルキル基である。いくつかの実施形態では、R^{101}が、$NR^{23}R^{24}$であり、その中、R^{23}とR^{24}のうちの一つが、水素または置換されてもよい４～８員複素環であり、例えば、１または２つの独立してＯとＮからなる群より選ばれる複素原子を有するものであり、好ましくは、当該環が一つ以下の酸素を有し、R^{23}とR^{24}のうちのもう一つが、本開示で定義されるものであり、例えば、いくつかの実施形態では、R^{23}とR^{24}のうちのもう一つが、水素またはメチル基のような$C_{1～4}$アルキル基である。

【００３５】

いくつかの実施形態では、R^{101}が、$NR^{23}R^{24}$であり、その中、R^{23}とR^{24}が、それらがともに連結するＮと一緒に連結して１または２つの環形成複素原子（例えば、１つの環形成窒素原子、２つの環形成窒素原子、１つの環形成窒素原子および１つの環形成硫黄原子、または１つの環形成窒素原子および１つの環形成酸素原子等）を有する置換されてもよい４～８員単環式複素環を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、R^{101}が、$NR^{23}R^{24}$であり、その中、R^{23}とR^{24}が、それらがともに連結するＮと一緒に連結して、



からなる群より選ばれる環を形成し、

それらのそれぞれが置換されてもよく、例えば、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルキル基、NH_2、ＮＨ（$C_{1～4}$アルキル基）、Ｎ（$C_{1～4}$アルキル基）（$C_{1～4}$アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＨおよび－OCH_3からなる群より選ばれる。前記置換基が、使用可能な環窒素原子などを含む、環におけるいずれかの可能な位置に連結してもよい。禁止されていないものの、環形成窒素での置換は、通常、第４級塩を形成しないことが好ましく、言い換えると、通常、一つの置換基の

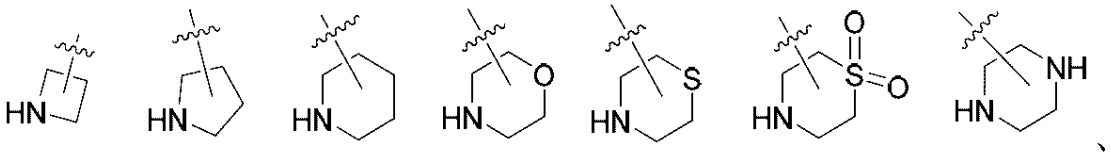
みが環形成窒素（置換された場合）に連結される。

【００３６】

いくつかの実施形態では、R^{101}が、１または２つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する単環式４～８員複素環、または１～３つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する縮合またはスピロ二環式６～１０員複素環であってもよく、その中、前記単環または二環が置換されてもよい。前記単環または二環は、いずれかの可能な位置で－$C_{1～6}$アルキレン－部分に連結してR^{30}を形成してもよい。二環式に対して、連結点が、２つの環のいずれかにあってもよい。

【００３７】

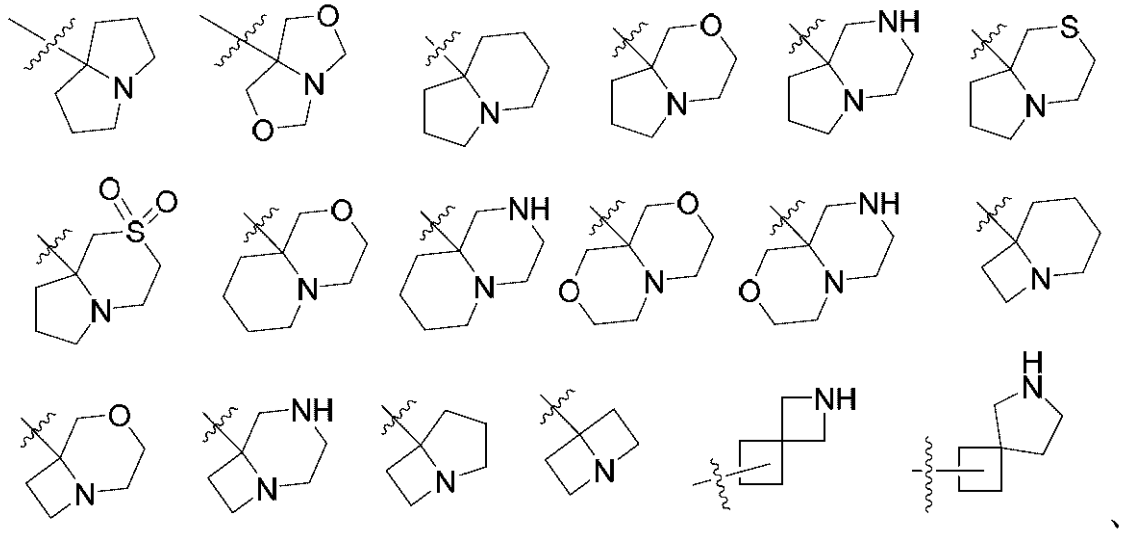
例えば、いくつかの実施形態では、R^{101}が、



からなる群より選ばれる単環式であってもよく、それらのそれぞれが、置換されてもよく、例えば、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルキル基、NH_2、ＮＨ（$C_{1～4}$アルキル基）、Ｎ（$C_{1～4}$アルキル基）（$C_{1～4}$アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＨおよび－OCH_3からなる群より選ばれる。

【００３８】

いくつかの実施形態では、R^{101}が、

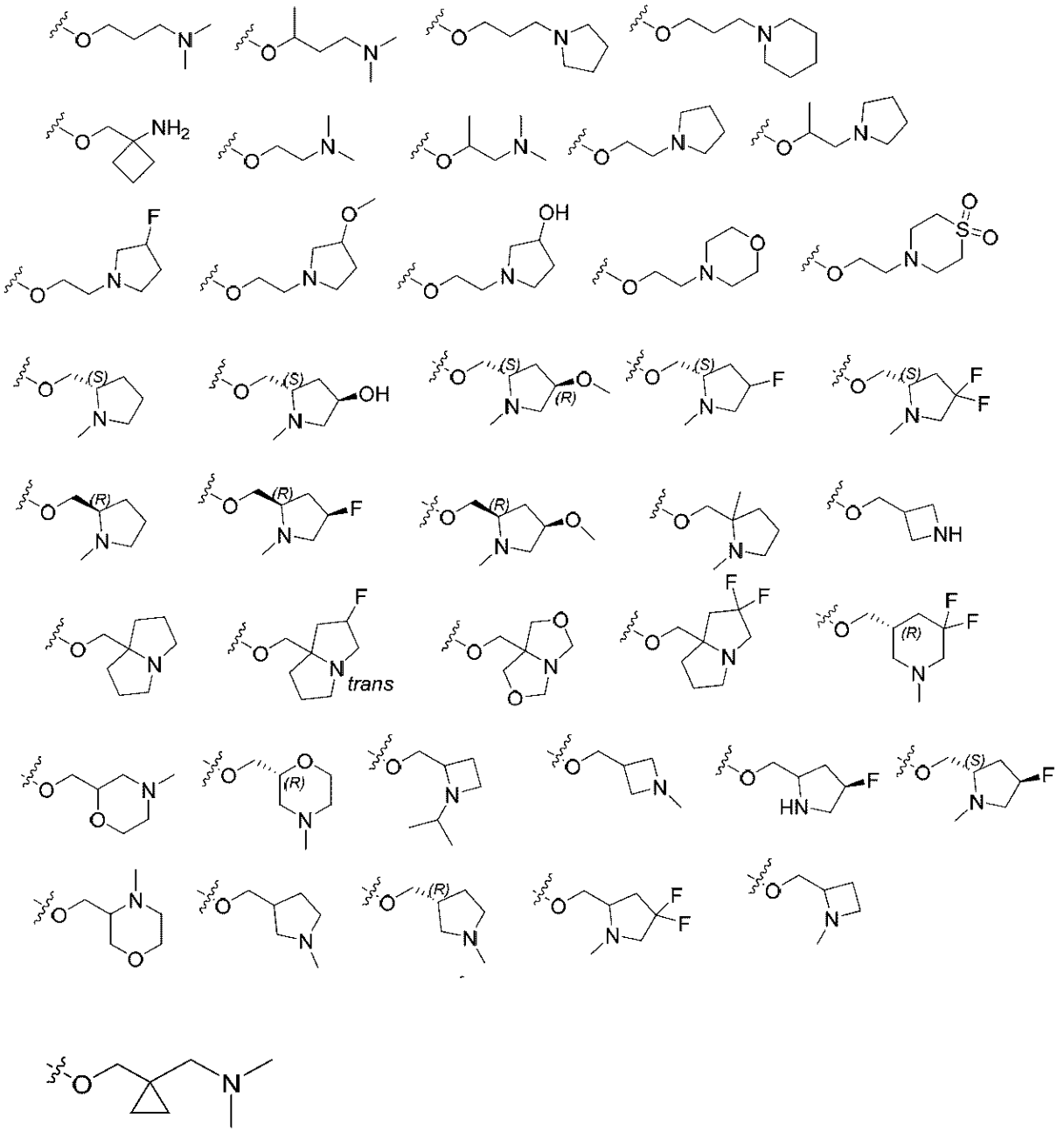


からなる群より選ばれる二環式であってもよく、それらのそれぞれが、置換されてもよく、例えば、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルキル基、NH_2、ＮＨ（$C_{1～4}$アルキル基）、Ｎ（$C_{1～4}$アルキル基）（$C_{1～4}$アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群

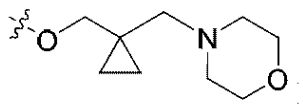
より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＨおよび－ＯＣＨ$_3$からなる群より選ばれる。ここで明らかに説明すべくのは、上記２つのスピロ二環式構造の連結点が、シクロブチル基環またはアゼチジンまたはピロリジン環由来の環原子であってもよい。いくつかの実施形態では、前記連結点が、シクロブチル基環由来の環原子にあり、例えば、スピロ中心に隣接しない炭素にある。

【００３９】

任意のＲ^{101}は、本開示に係るいずれかの－Ｃ$_{1～6}$アルキレン－部分と組み合わせて式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）に適するＲ$_{30}$を形成してもよく、その中、Ｒ^{1}が、－ＯＲ^{30}である。例えば、いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるＲ^{1}が、



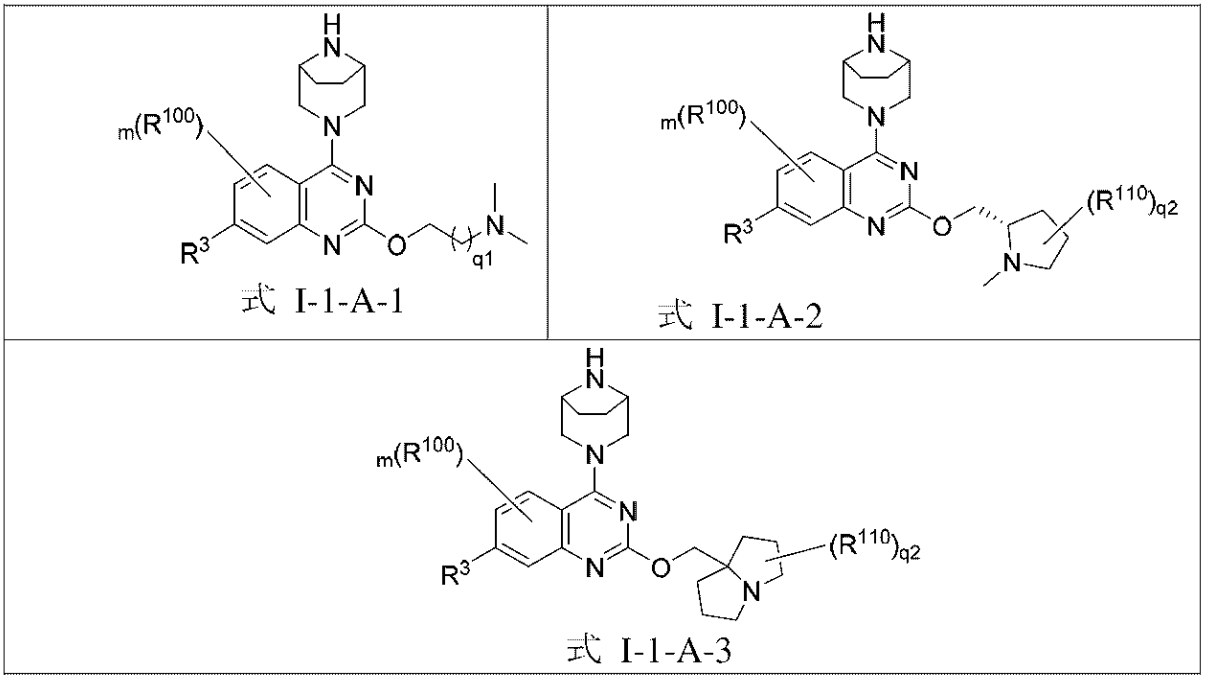
または



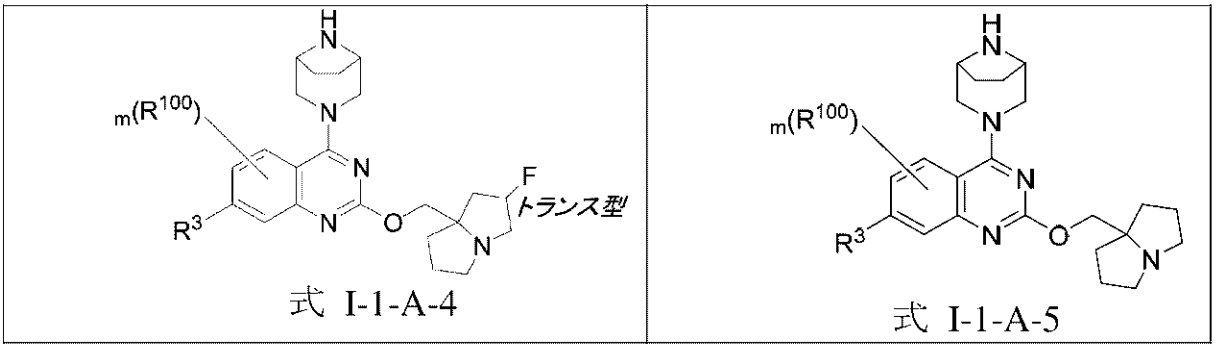
からなる群より選ばれる。

【００４０】

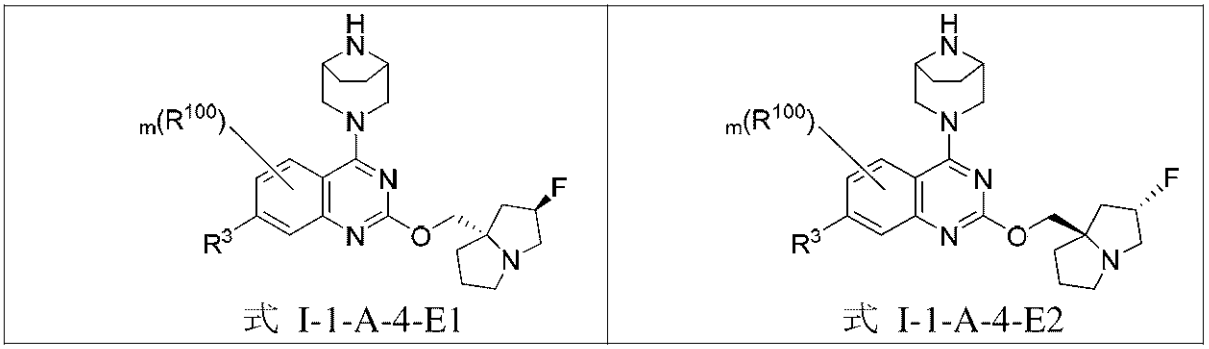
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２またはＩ－１－Ａ－３を有するものとして同定されてもよい。



その中、Ｒ^{3}、Ｒ^{100}およびｍは、本開示で定義され、ｑ１が１または２であり、ｑ２が０、１または２であり、Ｒ^{110}が、現れるたびに、独立して、Ｆまたはヒドロキシ基である。いくつかの実施形態では、式Ｉ－１－Ａ－２またはＩ－１－Ａ－３におけるｑ２が０である。いくつかの実施形態では、式Ｉ－１－Ａ－２におけるｑ２が１であり、かつＲ^{110}が、Ｆまたはヒドロキシ基である。いくつかの実施形態では、式Ｉ－１－Ａ－３におけるｑ２が１であり、かつＲ^{110}が、Ｆである。いくつかの実施形態では、式Ｉ－１－Ａ－２またはＩ－１－Ａ－３におけるｑ２が２であり、かつＲ^{110}が、Ｆである。いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉ－１－Ａ－４またはＩ－１－Ａ－５を有するものとして同定されてもよい。



その中Ｒ^{3}、Ｒ^{100}およびｍは、本開示で定義される。式Ｉ－１－Ａ－４における「トランス型」という名称とは、Ｆ置換とキナゾリンと連結する部分がトランス型であることを意味する。疑問を回避するために、式Ｉ－１－Ａ－４は、単一の立体異性体（エナンチオマー等）および任意の比例の立体異性体混合物（ラセミ混合物を含む）を含む。いくつかの実施形態では、式Ｉ－１－Ａ－４の化合物は、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１またはＩ－１－Ａ－４－Ｅ２による構造式を有してもよい。



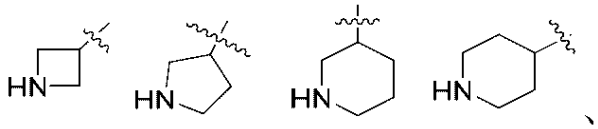
その中、Ｒ^{3}、Ｒ^{100}およびｍは、本開示で定義される。いくつかの実施形態では、式Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１またはＩ－１－Ａ－４－Ｅ２の化合物は、主に、記載される立体異性体として（示される立体化学図の２つのキラル中心に対して）存在してもよく、例えば、重量で、ＨＰＬＣ面積で、または両方で、２０％未満、１０％未満、５％未満、１％未満、または検出不可の量のその他の立体異性体を有する。例えば、本開示で例示されるように、立体異性体は、通常、キラルＨＰＬＣにより分割されることができる。

【００４１】

いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるＲ^{1}も、－ＯＲ^{30}であってもよく、その中、Ｒ^{30}が、置換されてもよいＣ$_{3-6}$炭素環または４～１０員複素環である。酸素は、いずれかの可能な連結点で炭素環または複素環と連結することができるが、通常、複素原子または複素原子に隣接する炭素原子で連結されない。いくつかの実施形態では、Ｒ^{30}が１または２つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する単環式４～８員複素環、または１～３つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する縮合またはスピロ二環式６～１０員複素環であり、その中前記単環または二環が置換されてもよい。

【００４２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{30}が、１つの環形成複素原子、１つの環形成窒素を有する４～８員単環式飽和環である。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{30}が、



からなる群より選ばれる単環式飽和環であり、それらのそれぞれが、置換されてもよく、例えば、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基

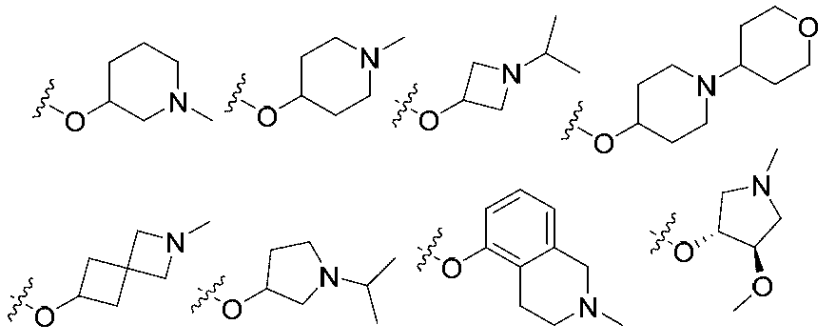
、テトラヒドロピラニル基、－Ｎ（ＣＨ３）２、－ＯＨおよび－ＯＣＨ３からなる群より選ばれる。

【００４３】

いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるＲ１も、－ＯＲ３０であってもよく、その中、Ｒ３０が、置換されてもよいアリール基またはヘテロアリール基環である。

【００４４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるＲ１が、



からなる群より選ばれてもよい。

【００４５】

いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるＲ１も、－（Ｌ１）ｊ１－ＮＲ２１Ｒ２２であってもよい。いくつかの実施形態では、ｊ１が０であり、即ち、Ｒ１がＮＲ２１Ｒ２２である。いくつかの実施形態では、ｊ１が１であり、そしてＬ１が、置換されてもよいＣ１～６アルキレン基、置換されてもよいＣ３－６カルボシクリレン基、置換されてもよい３－７員ヘテロシクリレン基であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、ｊ１が１であり、そしてＬ１が、Ｃ１～４アルキレン基、例えば、－ＣＨ２－、－ＣＨ２－ＣＨ２－または－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－であってもよい。

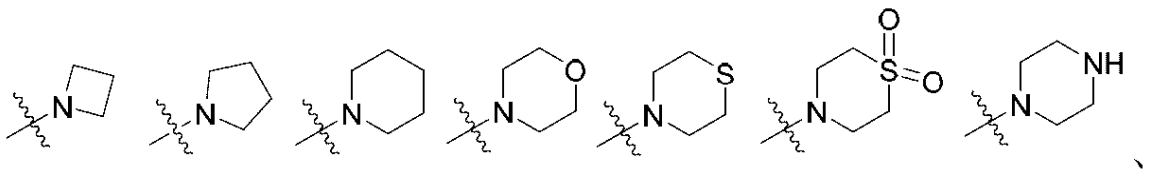
【００４６】

例えば、いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるＲ１が、ＮＲ２１Ｒ２２または－Ｃ１～６アルキレン－ＮＲ２１Ｒ２２であってもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ２１とＲ２２が、独立して、水素、置換されてもよいＣ１～６アルキル基または置換されてもよい複素環であり；あるいは、Ｒ２１とＲ２２が、それらがともに連結するＮと一緒に連結して１または２つの環形成複素原子を有する置換されてもよい複素環を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ２１とＲ２２のうちの一つが、置換されてもよい４～８員単環式飽和複素環であり、例えば、１または２つの独立してＯとＮからなる群より選ばれる複素原子を有するものであり、好ましくは、前記環が、一つ以下の酸素を有する。いくつかの実施形態では、前記４～８員単環式飽和複素環が、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－（ＣＨ２）ｘ－ＯＨ、－（ＣＨ２）ｘ－Ｃ１～４アルコキシ基（１～３

つのフッ素で置換されてもよい）、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1}$～$_{4}$アルキル基、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ＮＨ（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル基）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－Ｎ（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル基）（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル基）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－シクロプロピル基、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－シクロブチル基および－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－（１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環）からなる群より選ばれ、その中、ｘが０、１、２または３であり、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－（ＣＨ$_{2}$）－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＯＨおよび－ＯＣＨ$_{3}$からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、前記４～８員単環式飽和複素環が、環形成窒素原子である、１つの環形成複素原子を有する（例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペラジン等）。通常、連結点が、環形成窒素原子または環形成窒素に隣接する炭素原子ではない。いくつかの実施形態では、Ｒ^{21}とＲ^{22}のうちのもう一つが、水素または置換されてもよいＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル基であり、例えば、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基またはイソプロピル基である。

【００４７】

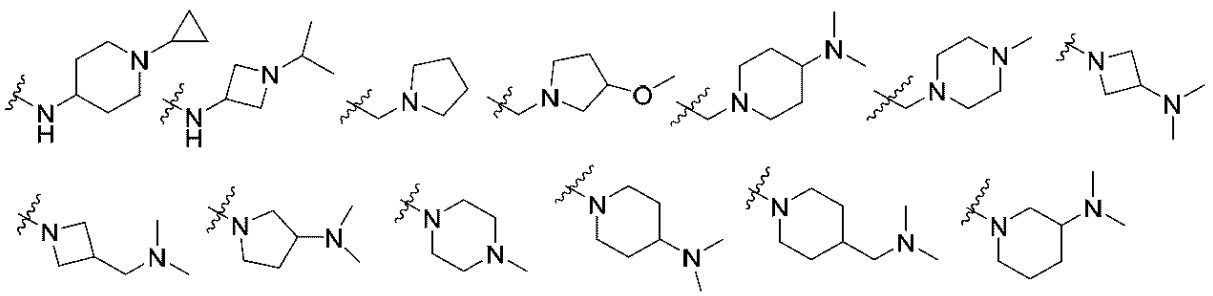
いくつかの実施形態では、Ｒ^{21}とＲ^{22}が、それらがともに連結するＮと一緒に連結して



からなる群より選ばれる環を形成し、それらのそれぞれが、置換されてもよく、例えば、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルコキシ基（１～３つのフッ素で置換されてもよい）、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1}$～$_{4}$アルキル基、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ＮＨ$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ＮＨ（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル基）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－Ｎ（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル基）（Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル基）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－シクロプロピル基、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－シクロブチル基および－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－（１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環）からなる群より選ばれ、その中ｘが０、１、２または３であり、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－（ＣＨ$_{2}$）－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＯＨおよび－ＯＣＨ$_{3}$からなる群より選ばれる。

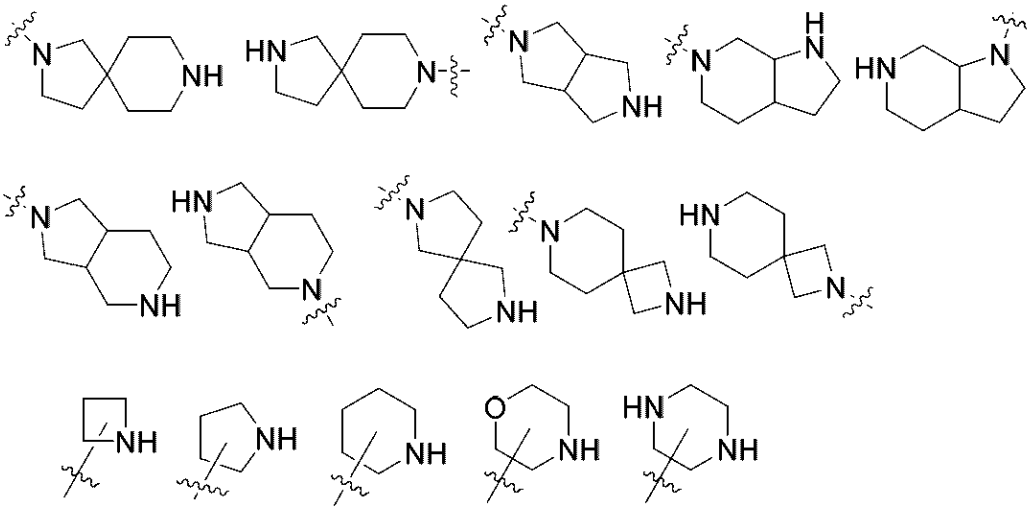
【００４８】

いくつかの具体的な実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるＲ^{1}が、



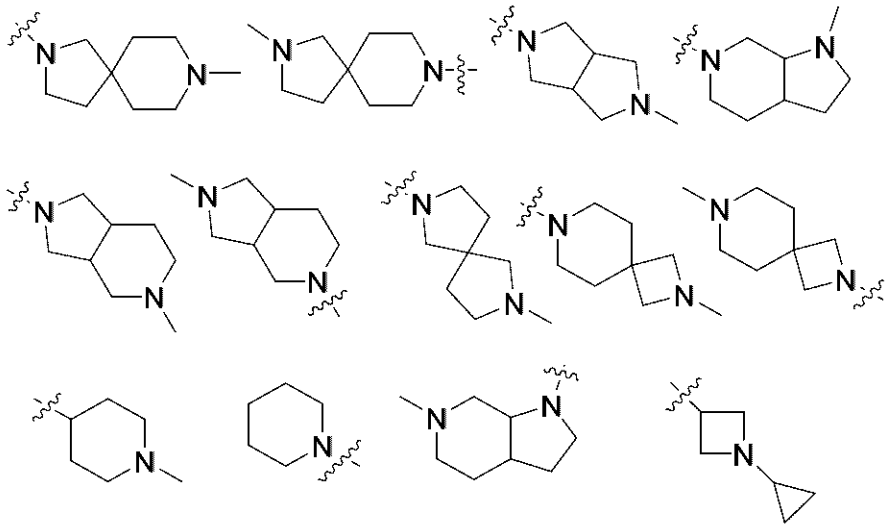
であってもよい。

【００４９】
いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるR^1も、置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環であってもよい。いくつかの実施形態では、R^1が、置換されてもよい複素環であり、好ましくは、１または２つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する単環式４～８員複素環、または１～３つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する縮合またはスピロ二環式６～１０員複素環であり、その中、前記単環または二環が置換されてもよい。いくつかの実施形態では、R^1が、置換されてもよい４～８員単環式飽和複素環であり、例えば、１または２つの独立してＯとＮからなる群より選ばれる複素原子を有するものであり、好ましくは、当該環が、一つ以下の酸素を有する。いくつかの実施形態では、前記４～８員単環式飽和複素環が、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－（CH_2）$_x$－ＯＨ、－（CH_2）$_x$－$C_{1\sim4}$アルコキシ基（１～３つのフッ素で置換されてもよい）、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基、－（CH_2）$_x$－NH_2、－（CH_2）$_x$－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル基）、－（CH_2）$_x$－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル基）（$C_{1\sim4}$アルキル基）、－（CH_2）$_x$－シクロプロピル基、－（CH_2）$_x$－シクロブチル基および－（CH_2）$_x$－（１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環）からなる群より選ばれ、その中、ｘが０、１、２または３であり、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－（CH_2）－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＨおよび－OCH_3からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、前記４～８員単環式飽和複素環が、環形成窒素原子である、一つの環形成複素原子を有する（例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペラジン等）。
【００５０】
いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるR^1が、１～３つの独立してＮ、ＯおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する置換されてもよい縮合またはスピロ二環式６～１０員複素環であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^1が、



からなる群より選ばれ、それらのそれぞれが、置換されてもよく、例えば、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、

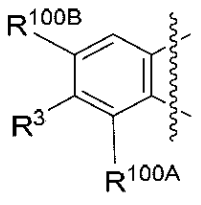
Ｆ、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_x$－Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基（１～３つのフッ素で置換されてもよい）、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、－（ＣＨ$_2$）$_x$－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、－（ＣＨ$_2$）$_x$－シクロプロピル基、－（ＣＨ$_2$）$_x$－シクロブチル基および－（ＣＨ$_2$）$_x$－（１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環）からなる群より選ばれ、その中ｘが０、１、２または３であり、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－（ＣＨ$_2$）－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＨおよび－ＯＣＨ$_3$からなる群より選ばれる。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}が、



からなる群より選ばれてもよい。

【００５１】

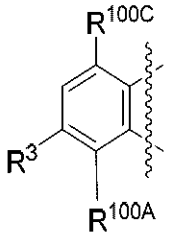
通常、１または２つのＲ^{100}が、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５）に存在し、即ち、ｍが、１または２である。様々な基が、Ｒ^{100}に適する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{100}が、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－ＣＨ$_2$－シクロプロピル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、ＣＦ$_3$、ＳＣＦ$_3$、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基である。２つのＲ^{100}が存在する場合、それらが、好ましくは、Ｆ－４で示すように：



F-4

いずれもＲ^{3}基とオルト位になり、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５）の残りの部分がＦ－４で示されず、その中、Ｒ^{100A}とＲ^{100B}におけるそれぞれが独立して本開示で定義されるＲ^{100}である。いくつかの実施形態では、Ｆ－４におけるＲ^{10}

０Ａがフェニルであり、そしてＦ－４におけるＲ１００Ｂがフェニル、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－ＣＨ２－シクロプロピル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、ＣＦ３、ＳＣＦ３、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基である。いくつかの好ましい実施形態では、Ｆ－４におけるＲ１００Ａがフェニルであり、そしてＦ－４におけるＲ１００ＢがＣｌまたはＣＮである。いくつかの好ましい実施形態では、Ｆ－４におけるＲ１００Ａがフェニルであり、そしてＦ－４におけるＲ１００Ｂがフェニルである。いくつかの好ましい実施形態では、Ｆ－４におけるＲ１００Ａがフェニルであり、そしてＦ－４におけるＲ１００Ｂがメトキシ基またはエトキシ基である。いくつかの実施形態では、２つのＲ１００が存在する場合、Ｆ－５で示すように、そのうちの一つがＲ３基のオルト位にあり、もう一つがＲ３基のメタ位にあり、

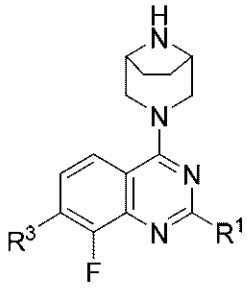
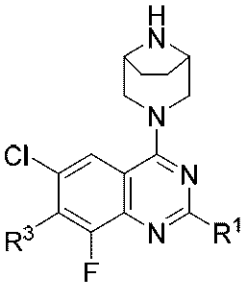
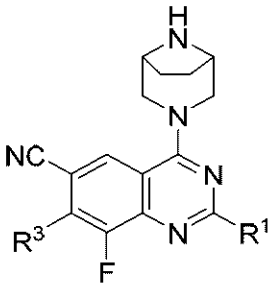
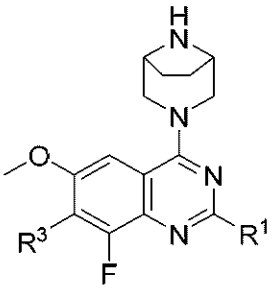
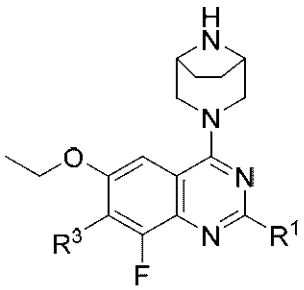
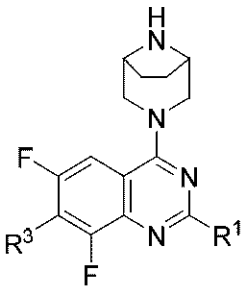
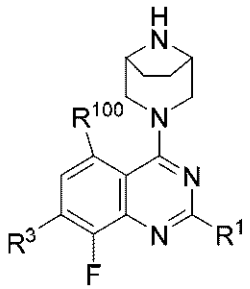


F-5

式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５）の残りの部分がＦ－５で示されず、その中、Ｒ１００ＡとＲ１００Ｃにおけるそれぞれが独立して本開示で定義されるＲ１００である。いくつかの実施形態では、Ｆ－５におけるＲ１００Ａがフェニルであり、そしてＦ－５におけるＲ１００ＣがＦ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ１～４アルキル基またはＣ１～４アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基またはイソプロピルオキシ基）である。いくつかの実施形態では、Ｆ－５におけるＲ１００Ａがフェニルであり、そしてＦ－５におけるＲ１００ＣがＦ、Ｃｌ、メトキシ基、エトキシ基またはイソプロピルオキシ基である。

【００５２】

式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５）に適するＲ１００の様々な選択および組み合わせは本開示における具体的な実施例に例示される。いくつかの具体的な実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２を有するものとして同定されてもよい。

 式 I-1-A-6	 式 I-1-A-7
 式 I-1-A-8	 式 I-1-A-9
 式 I-1-A-10	 式 I-1-A-11
 式 I-1-A-12	

その中、R^1とR^3とR^{100}は、本開示で定義される。例えば、いくつかの実施形態では、式Ｉ－１－Ａ－１２におけるR^{100}が、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨまたは$C_{1\sim4}$アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基またはイソプロピルオキシ基）である。

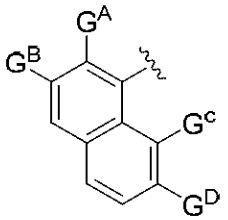
【００５３】

いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるR^3が、フェニル基または５または６員ヘテロアリール基であってもよく、例えば、ピリジル基であってもよく、それらが置換されて

もよい。いくつかの実施形態では、R^3が、１～３つの置換基で置換されるフェニル基であり、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよい$C_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、CH_2CH_2－ＣＮ、CF_2HまたはCF_3）、置換されてもよい$C_{2～4}$アルケニル基、置換されてもよい$C_{2～4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、$-NH_2$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された$-NH_2$からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、R^3が、１～３つの置換基で置換されるピリジル基であり、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよい$C_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、CH_2CH_2－ＣＮ、CF_2HまたはCF_3）、置換されてもよい$C_{2～4}$アルケニル基、置換されてもよい$C_{2～4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、$-NH_2$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された$-NH_2$からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、一つ以下の置換基がＯＨ、$-NH_2$、保護された－ＯＨまたは保護された$-NH_2$である。

【００５４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるR^3が、ナフチル基であってもよく、それらが、例えば、１～３つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、$C_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基）、CF_3、$-NH_2$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された$-NH_2$からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、一つ以下の置換基がＯＨ、$-NH_2$、保護された－ＯＨまたは保護された$-NH_2$である。いくつかの実施形態では、R^3が、以下である。



Ｆ－３

ここで、

１）G^BがＯＨであり、G^AがＨであり、G^CとG^Dが独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基またはCF_3であり、好ましくは、G^Dが、Ｈ、Ｆまたはメチル基であり；

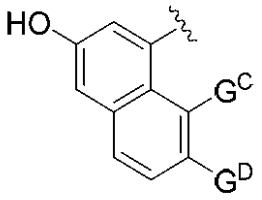
２）G^Cが、Ｃｌ、メチル基、エチル基、エチニル基またはＣＮであり、G^AがＨであり、G^Bが、ＨまたはＯＨであり、G^Dが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基またはCF_3であり、好ましくは、G^Dが、Ｈ、Ｆまたはメチル基であり；あるいは、

３）G^Aが、Ｃｌであり、G^Bが、Ｈ、Ｆまたはメチル基であり、G^CとG^Dが独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1～4}$アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基またはCF_3であり、好ましくは、G^CとG^Dが独立してＨ、Ｆまたはメチル基である。

【００５５】

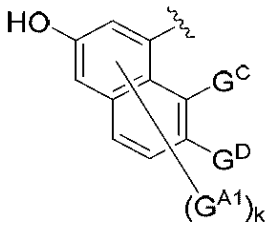
いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１

－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるR^3が、置換されてもよいナフチル基であってもよく、例えば、一つまたは複数の（通常、１～３つの）置換基で置換されてもよいナフチル基であってもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、CH_2CH_2－ＣＮ、CF_2HまたはCF_3）、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルケニル基、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、$-NH_2$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された$-NH_2$からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、一つ以下の置換基が、ＯＨ、$-NH_2$、保護された－ＯＨまたは保護された$-NH_2$である。いくつかの実施形態では、R^3が、以下である。



Ｆ－３－Ａ

ここで、G^CとG^Dが独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基またはCF_3）、シクロプロピル基または$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）であり、好ましくは、G^Dが、Ｈ、Ｆまたはメチル基である。いくつかの実施形態では、Ｆ－３－Ａ中、G^Cが、Ｃｌ、メチル基、エチル基、エチニル基またはＣＮであり、そしてG^Dが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基またはCF_3）である。いくつかの実施形態では、Ｆ－３－Ａ中、G^Cが、Ｃｌ、メチル基、エチル基、エチニル基またはＣＮであり、そしてG^Dが、ＨまたはＦである。いくつかの実施形態では、R^3が、以下である。



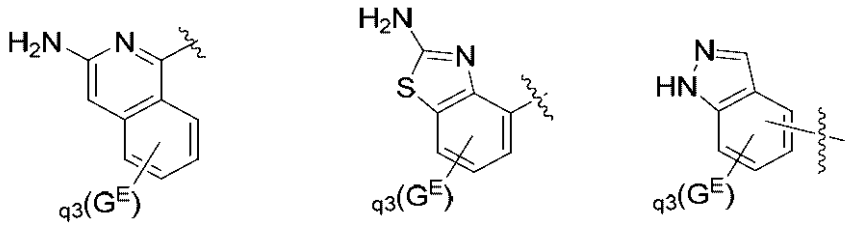
Ｆ－３－Ｂ

ここで、G^CとG^Dが独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基またはCF_3）、シクロプロピル基または$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）であり、好ましくは、G^Dが、Ｈ、Ｆまたはメチル基であり、その中G^{A1}が、現れるたびにが独立してハロゲン（例えば、ＦまたはＣｌ）、ＯＨ、ＣＮ、シクロプロピル基、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基または置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルコキシ基であり、そしてｋが、１、２または３である。なお、Ｆ－３－ＢにおけるG^{A1}が、ナフチレン環のいずれかの可能な位置で置換されてもよいが、好ましくは、１または２つのG^{A1}が、ＯＨ基のオルト位にある。いくつかの実施形態では、Ｆ－３－Ｂ中、G^Cが、Ｃｌ、メチル基、エチル基、エチニル基またはＣＮであり、そしてG^Dが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基またはCF_3）である。いくつか

の実施形態では、Ｆ－３－Ｂ中、G^Cが、Ｃｌ、メチル基、エチル基、エチニル基またはＣＮであり、そしてG^Dが、ＨまたはＦである。いくつかの実施形態では、ｋが１であり、G^{A1}が、ＯＨ基のオルト位にあり、そしてG^{A1}が、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮまたは１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基である。いくつかの実施形態では、ｋが２であり、２つのG^{A1}が、いずれもＯＨ基のオルト位にあり、そしてそれぞれのG^{A1}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮまたは１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基である。

【００５６】

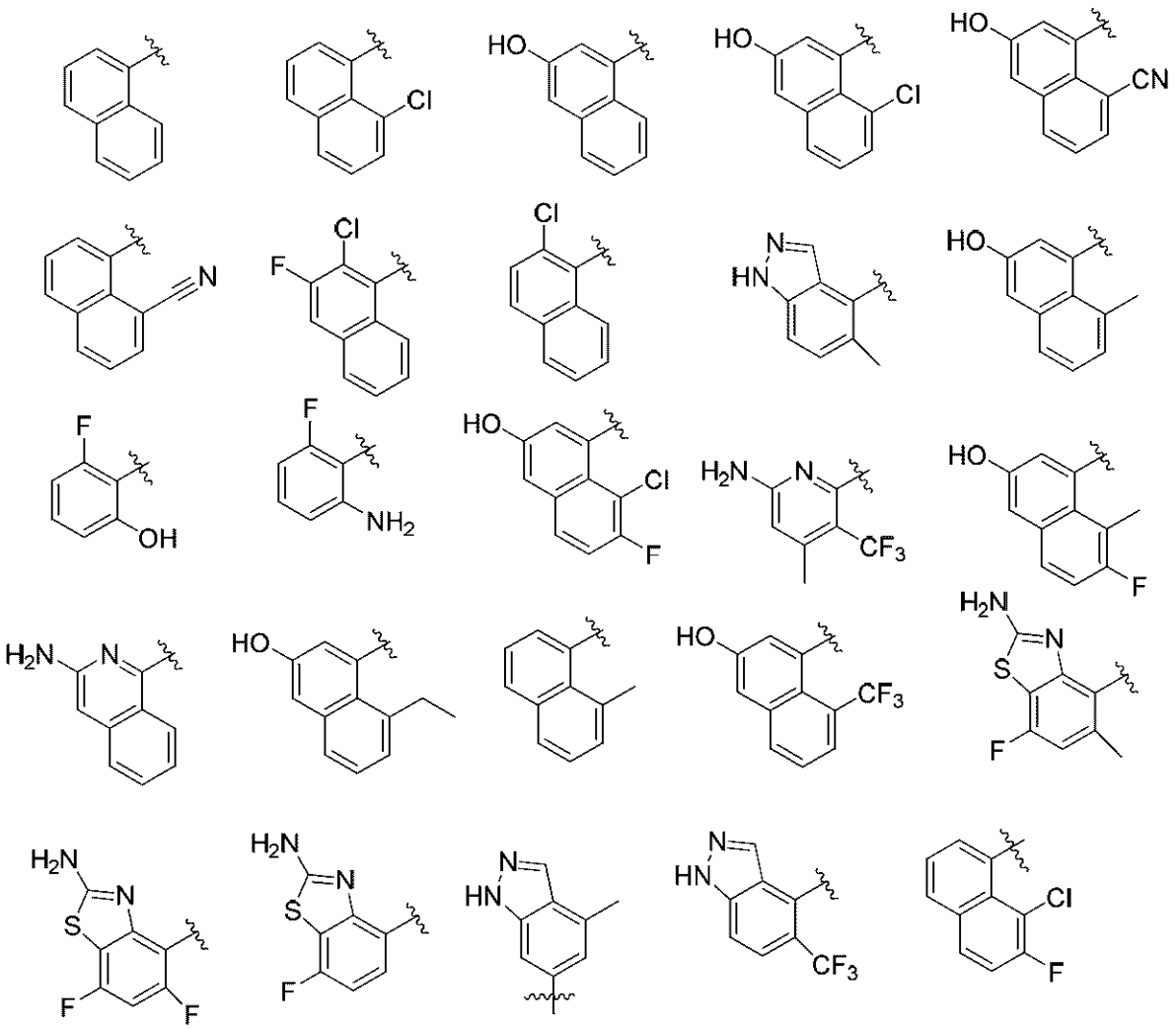
いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるR^3が、二環式ヘテロアリール基（例えば、ベンゾチアゾリル基、インダゾリル基またはイソキノリニル基）であってもよく、それらが、例えば、１～３つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、CH_2CH_2－ＣＮ、CF_2HまたはCF_3）、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルケニル基、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、$-NH_2$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された$-NH_2$からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、一つ以下の置換基が、ＯＨ、$-NH_2$、保護された－ＯＨまたは保護された$-NH_2$である。例えば、いくつかの実施形態では、R^3が、以下である。



ここで、ｑ３が、０、１または２であり、そしてG^Eが、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、CH_2CH_2－ＣＮ、CF_2HまたはCF_3）、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルケニル基、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、$-NH_2$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された$-NH_2$である。いくつかの実施形態では、ｑ３が、０、１または２であり、そしてG^Eが、現れるたびにが、Ｆ、Ｃｌ、$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基）、$C_{2\sim4}$アルケニル基、$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、CH_2CH_2－ＣＮ、CF_2H、CF_3または－ＣＮである。

【００５７】

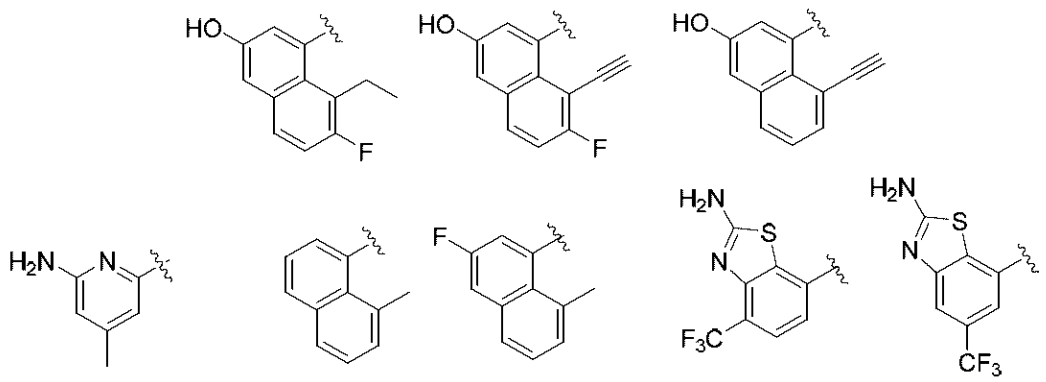
式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）に適するR^3の様々な選択が、本開示における具体的な実施例で例示される。いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるR^3が、



からなる群より選ばれてもよい。

【００５８】

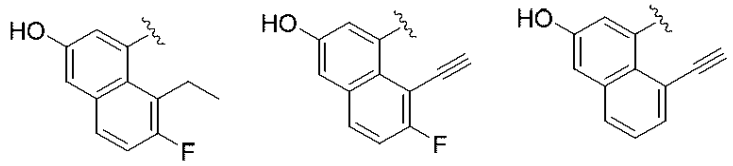
いくつかの実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるＲ^{3}が、



からなる群より選ばれてもよい。

【００５９】

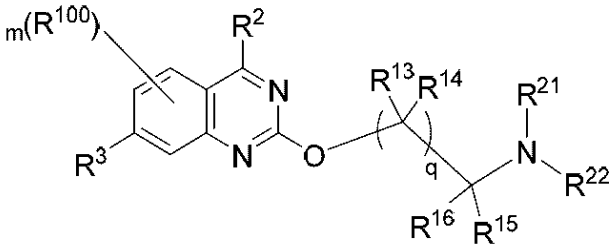
いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ（例えば、サブ式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）におけるR^3が、



からなる群より選ばれてもよい。

【００６０】

いくつかの実施形態では、本開示が、式ＩＩ化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。



式II

ここで、

R^{13}とR^{14}が、現れるたびに独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキル基であり、

ｑが、０～６の整数であり、

R^{15}、R^{16}、R^{21}とR^{22}が、介した炭素および窒素原子と一緒にして置換されてもよい６～１０員縮合二環を形成し、

R^2が、環または環鎖構造であり、例えば、約６以上のｐＫａを有し、

R^3が、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基であり、

R^{100}が、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim6}$アルキル基）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim6}$アルキル基）（$C_{1\sim6}$アルキル基）、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、CF_3等）、シクロプロピル基、シクロブチル基、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－CH_2－シクロプロピル基）、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基または$S-R^A$、Ｓ（Ｏ）R^Aまたは$S(O)_2R^A$であり；その中、R^Aが、現れるたびに独立して、水素、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、CF_3等）、シクロプロピル基またはシクロブチル基であり；ならびに

ｍが、０、１、２または３である。

【００６１】

式ＩＩ（本開示に係るいずれかの可能なサブ式を含む）の化合物は、単一のエナンチオマー、ジアステレオーマ、アトロプ異性体および／または幾何異性体（適用する場合）または立体異性体の混合物（ラセミ混合物および一つまたは複数の立体異性体が豊富である混合物を含む）の形式として存在することができる。いくつかの実施形態では、適用する場合、式ＩＩ（本開示に係るいずれかの可能なサブ式を含む）の化合物は、任意の比例（

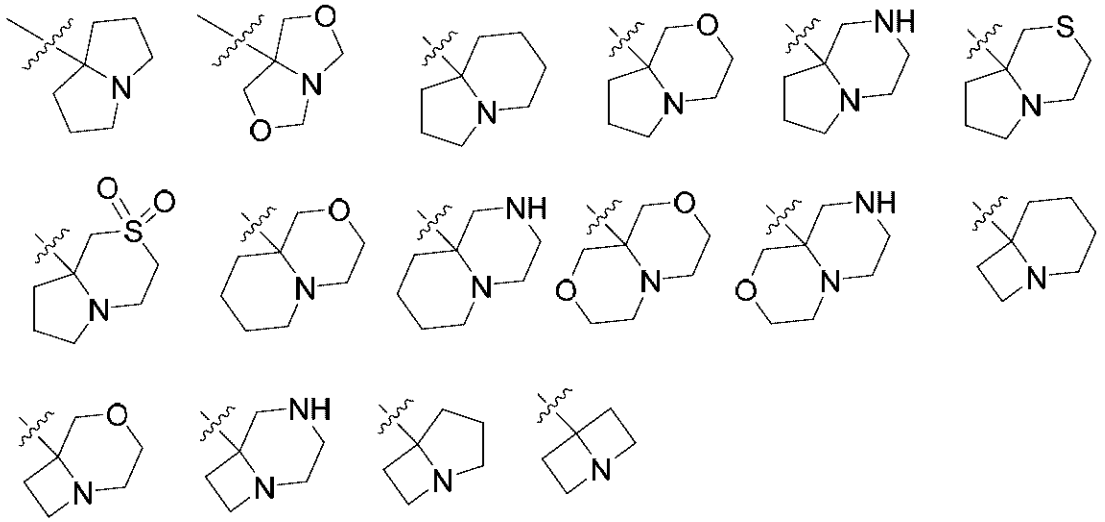
約１：１を含む）のアトロプ異性体の混合物として存在することができる。いくつかの実施形態では、適用する場合、式ＩＩ（本開示に係るいずれかの可能なサブ式を含む）の化合物は、単離の単一のアトロプ異性体として存在することができ、基本的にその他のアトロプ異性体を含まない（例えば、重量で、ＨＰＬＣ面積で、または両方で、２０％未満、１０％未満、５％未満、１％未満、または検出不可の量のその他のアトロプ異性体を有する）。

【００６２】

典型的に、式ＩＩ中、ｑが１～３である。いくつかの実施形態では、ｑが１である。いくつかの実施形態では、ｑが２である。式ＩＩにおけるR^{13}とR^{14}が、通常、水素またはメチル基である。例えば、いくつかの実施形態では、R^{13}とR^{14}が、現れるたびに独立して、水素またはメチル基である。

【００６３】

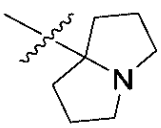
いくつかの実施形態では、R^{15}、R^{16}、R^{21}とR^{22}が、介した炭素および窒素原子と一緒にして置換されてもよい６～１０員縮合二環を形成し、それらが、



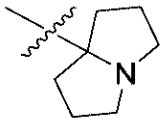
からなる群より選ばれ、それらのそれぞれが、置換されてもよく、例えば、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基、NH_2、ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル基）、Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル基）（$C_{1\sim4}$アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＨおよび－OCH_3からなる群より選ばれる。

【００６４】

いくつかの実施形態では、R^{15}、R^{16}、R^{21}とR^{22}が、介した炭素および窒素原子と一緒にして



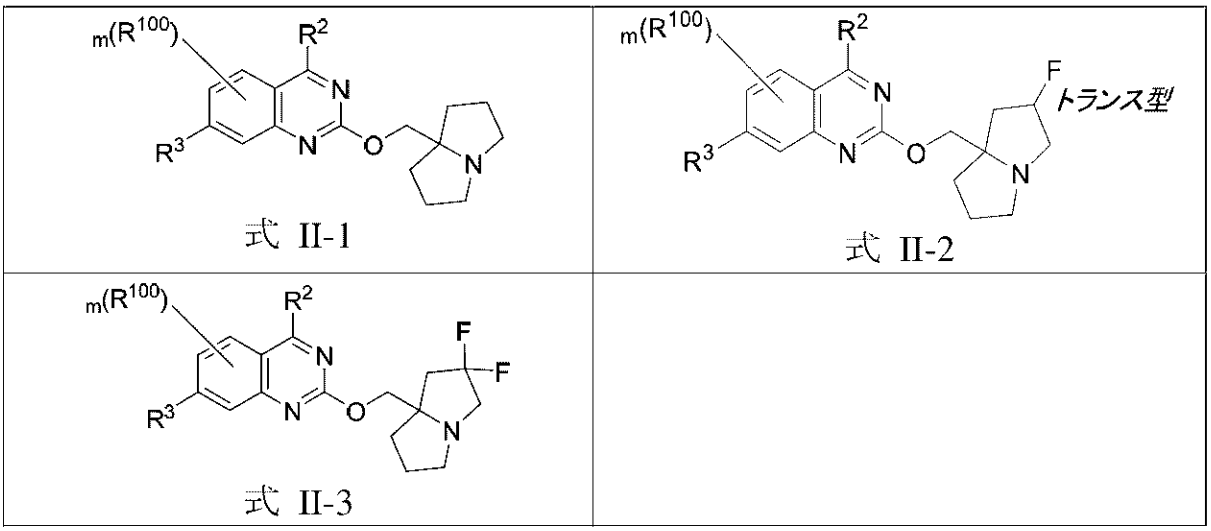
を形成し、それが、１または２つの環で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、



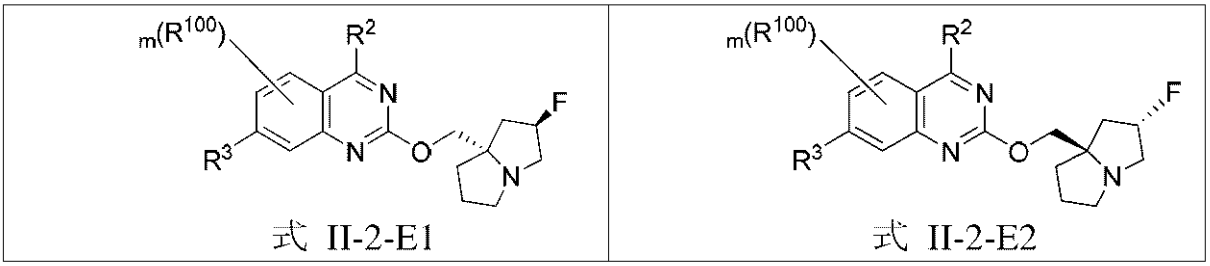
が、一つまたは複数の（例えば、１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルコキシ基、オキソ基、１～３つのフッ素で置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）、シクロプロピル基、シクロブチル基および１または２つの独立してＯ、ＮおよびＳからなる群より選ばれる環形成複素原子を有する４～６員複素環からなる群より選ばれ、好ましくは、前記置換基が、独立して、Ｆ、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＨおよび－ＯＣＨ$_3$からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、一つのみのピロリジン環が置換され、例えば、１つのフッ素で置換される。

【００６５】

いくつかの具体的な実施形態では、式ＩＩ化合物は、式ＩＩ－１、式ＩＩ－２または式ＩＩ－３を有するものとして同定されてもよい。



その中Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^{100}およびｍは、本開示で定義される。式ＩＩ－２における「トランス型」とは、Ｆ置換とキナゾリンと連結する部分がトランス型であることを意味する。疑問を回避するために、式ＩＩ－２は、単一の立体異性体（エナンチオマー等）および任意の比例の立体異性体混合物（包括ラセミ混合物）を含む。いくつかの実施形態では、式ＩＩ－２の化合物は、ＩＩ－２－Ｅ１またはＩＩ－２－Ｅ２による構造式を有することができる。



その中、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^{100}およびｍは、本開示で定義される。いくつかの実施形態

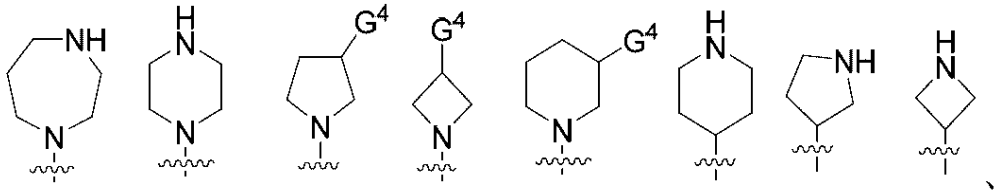
では、式ＩＩ－２－Ｅ１またはＩＩ－２－Ｅ２の化合物は、主に、記載されるエナンチオマーとして（示される立体化学図の２つのキラル中心に対して）存在してもよく、例えば、重量で、ＨＰＬＣ面積で、または両方で、２０％未満、１０％未満、５％未満、１％未満、または検出不可の量のその他のエナンチオマーを有する。例えば、本開示で例示されるように、エナンチオマーは、通常、キラルＨＰＬＣにより分割されることができる。

【００６６】

様々な基は、式ＩＩのR^2として適し、その中のいくつかも本開示の具体的な化合物で例示される。いくつかの実施形態では、R^2が、－（L^2）$_{j2}$－R^{102}で示されることができ、その中、ｊ２が０～３であり、通常０または１であり、そしてｊ２が０でない場合、例えば、ｊ２が１である場合、L^2が、現れるたびに独立して、CH_2、Ｏ、ＮＨまたはNCH_3であり、R^{102}が、置換されてもよい４～１０員複素環またはヘテロアリール基環であり、例えば、１または２つの環形成窒素原子を有するそれらの複素環またはヘテロアリール基環である。明確にするため、複素環またはヘテロアリール基環が１または２つの環形成窒素原子と記載される場合、前記複素環またはヘテロアリール基環は、環形成酸素原子または環形成硫黄原子のような別の環形成複素原子を含んでもよい。しかしながら、いくつかの実施形態では、前記複素環またはヘテロアリール基環は、環形成複素原子として環形成窒素原子のみを有する。いくつかの実施形態では、ｊ２が０である。いくつかの実施形態では、ｊ２が１である。

【００６７】

いくつかの実施形態では、ｊ２が０であり、かつR^{102}が１または２つの環形成窒素原子を有する置換されてもよい４～１０員複素環である。例えば、いくつかの実施形態では、R^{102}が、

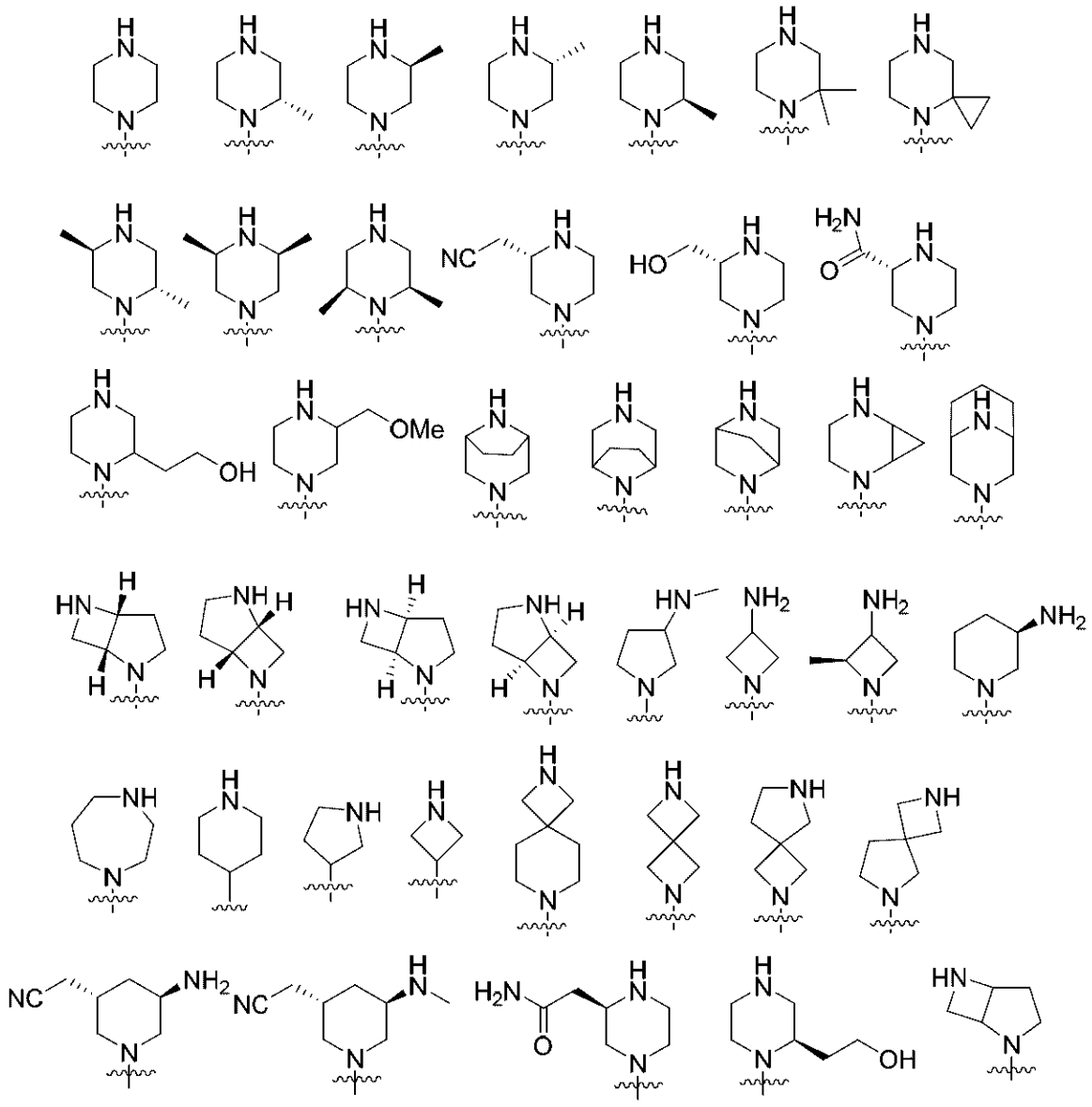


からなる群より選ばれる環構造、それらのそれぞれが、置換されてもよく、

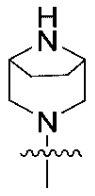
その中、G^4が－（L^3）$_{j3}$－NH_2、－（L^3）$_{j3}$－ＮＨ（$C_{1～4}$アルキル基）であり、その中ｊ３が０または１であり、そしてｊ３が１である場合、L^3が、$C_{1～4}$アルキレン基（例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基等）であり、あるいは、G^4が、環上の一つの置換基と一緒に連結して１または２つの環形成窒素原子を有する４～６員複素環を形成する。いくつかの実施形態では、以上で記載されるそれぞれの環構造が、１～３つの（通常１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、$C_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基等）、フッ素置換の$C_{1～4}$アルキル基（例えば、CF_3）、ヒドロキシ置換の$C_{1～4}$アルキル基、アルコキシ置換の$C_{1～4}$アルキル基、シアノ置換の$C_{1～4}$アルキル基およびＣＯＮH_2からなる群より選ばれ、あるいは、２つの置換基が結合してオキソ基、イミノ基または環構造を形成する。置換が、環形成窒素原子を含む、環のいずれかの可能な位置で行われることができる。

【００６８】

いくつかの好ましい実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２またはＩＩ－３）中、R^2が、



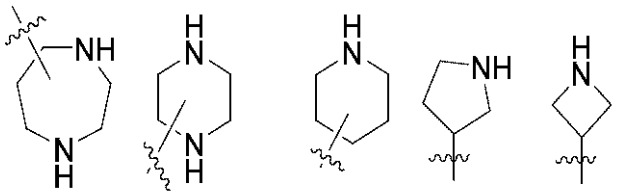
からなる群より選ばれる。いくつかの好ましい実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２またはＩＩ－３）中、Ｒ^{2}が、



である。

【００６９】

いくつかの実施形態では、ｊ２が１であり、Ｌ^{2}がＣＨ$_{2}$またはＮＨであり、かつＲ^{102}が１または２つの環形成窒素原子を有する置換されてもよい４～１０員複素環である。例えば、いくつかの実施形態では、ｊ２が１であり、Ｌ^{2}がＣＨ$_{2}$またはＮＨであり、かつＲ^{102}が置換されてもよい４～８員複素環であり、例えば、置換されてもよい単環式飽和４～８員環である。例えば、いくつかの実施形態では、ｊ２が１であり、Ｌ^{2}がＣＨ$_{2}$またはＮＨであり、かつＲ^{102}が、

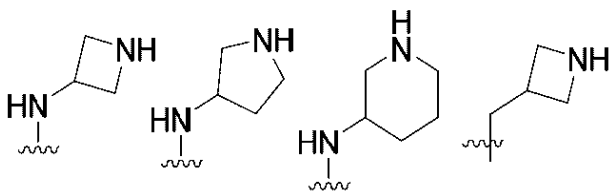


からなる群より選ばれ、

それらのそれぞれが、置換されてもよく、例えば、１～３つの（通常１または２つの）置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基等）、フッ素置換のＣ$_{1～4}$アルキル基（例えば、ＣＦ$_3$）、ヒドロキシ置換のＣ$_{1～4}$アルキル基、アルコキシ置換のＣ$_{1～4}$アルキル基、シアノ置換のＣ$_{1～4}$アルキル基およびＣＯＮＨ$_2$からなる群より選ばれ、あるいは、２つの置換基が結合してオキソ基、イミノ基または環状構造を形成する。置換が、環形成窒素原子を含む、環のいずれかの可能な位置で行われることができる。

【００７０】

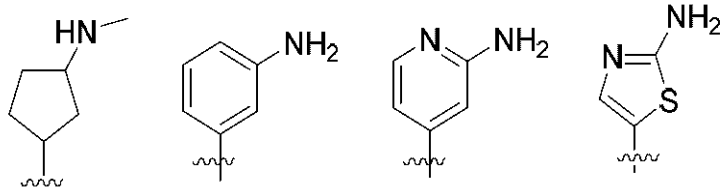
いくつかの実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２またはＩＩ－３）中、Ｒ^{2}が、



からなる群より選ばれる。

【００７１】

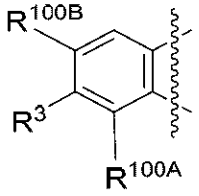
いくつかの実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２またはＩＩ－３）中、Ｒ^{2}も、Ｃ$_{3－7}$炭素環、フェニル基、または５または６員ヘテロアリール基環であってもよく、それらのそれぞれの少なくとも一つが、窒素含有置換基を有し、例えば、塩基性窒素含有置換基、例えば、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）またはＮ（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）（Ｃ$_{1～4}$アルキル基）を有する。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}が、



からなる群より選ばれる。

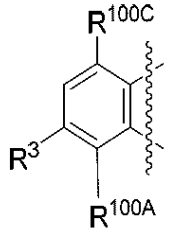
【００７２】

通常、１または２つのＲ^{100}が、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２またはＩＩ－３）に存在し、即ち、ｍが１または２である。様々な基が、Ｒ^{100}に適する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{100}が、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－ＣＨ$_2$－シクロプロピル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、ＣＦ$_3$、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基である。２つのＲ^{100}が存在する場合、それらが、好ましくは、Ｆ－４：



F-4

で示すように、いずれもＲ^{3}基のオルト位にあり、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２またはＩＩ－３）の残りの部分がＦ－４で示されず、その中、Ｒ^{100A}とＲ^{100B}が、それぞれ独立して、本開示で定義されるＲ^{100}である。いくつかの実施形態では、Ｆ－４におけるＲ^{100A}がＦであり、そしてＦ－４におけるＲ^{100B}がＦ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－シクロプロピル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、ＣＦ$_{3}$、ＳＣＦ$_{3}$、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基である。いくつかの好ましい実施形態では、Ｆ－４におけるＲ^{100A}がＦであり、そしてＦ－４におけるＲ^{100B}がＣｌまたはＣＮである。いくつかの好ましい実施形態では、Ｆ－４におけるＲ^{100A}がＦであり、そしてＦ－４におけるＲ^{100B}がＦである。いくつかの好ましい実施形態では、Ｆ－４におけるＲ^{100A}がＦであり、そしてＦ－４におけるＲ^{100B}がメトキシ基またはエトキシ基である。いくつかの実施形態では、２つのＲ^{100}が存在する場合、Ｆ－５で示されるように、そのうちの一つがＲ^{3}基のオルト位にあり、もう一つがＲ^{3}基のメタ位にあり、



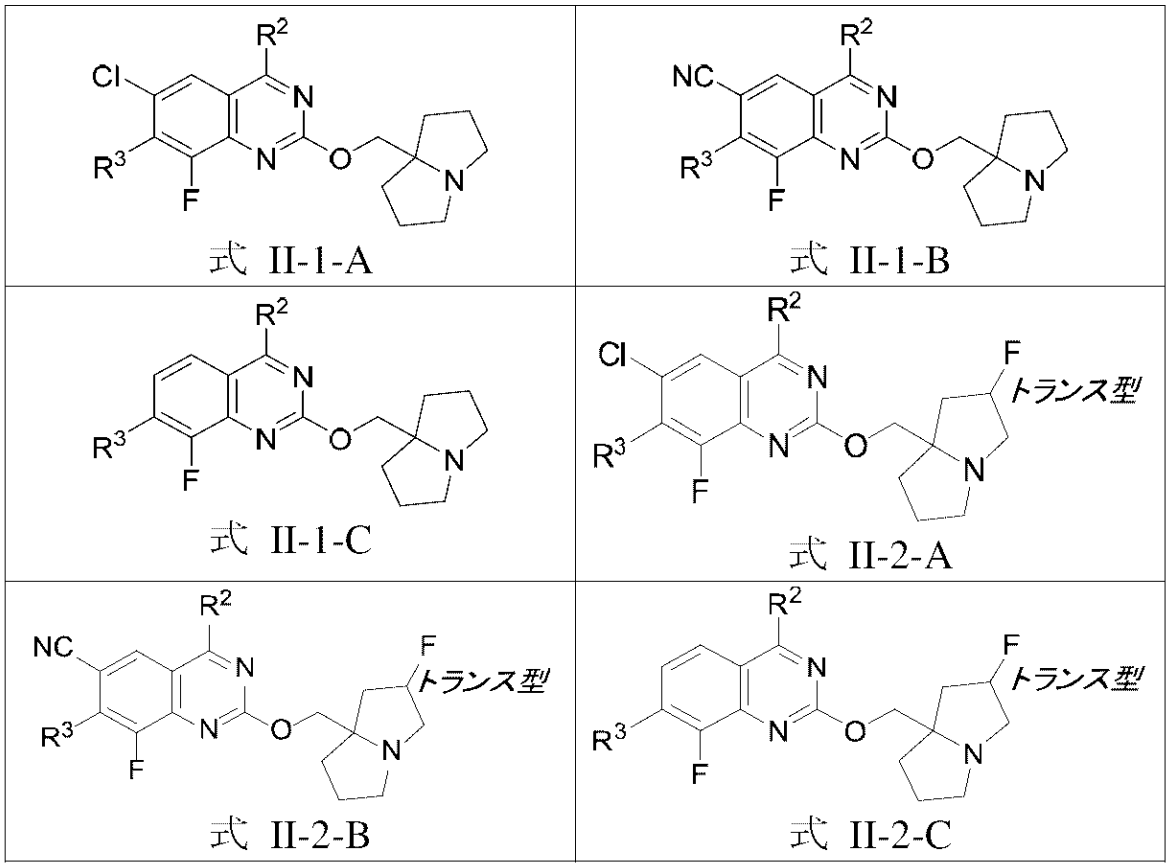
F-5

、

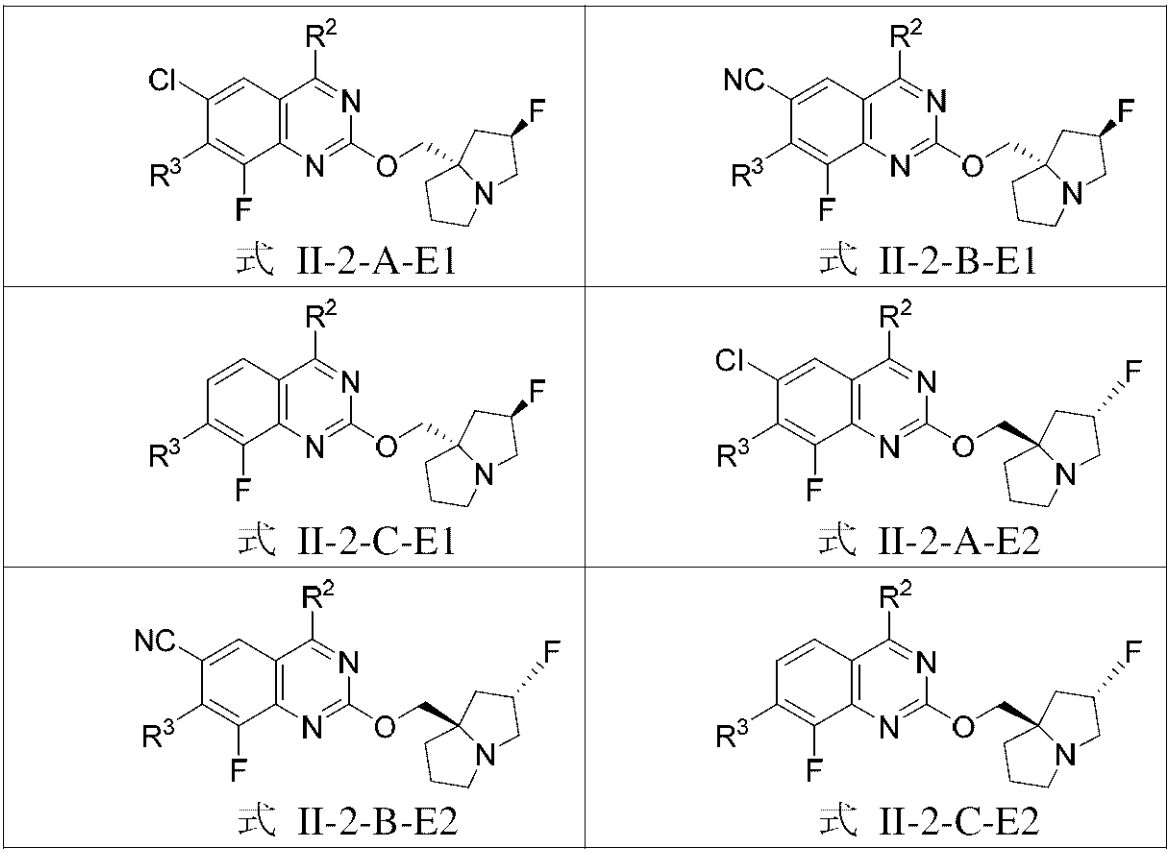
式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２またはＩＩ－３）の残りの部分がＦ－５で示されず、その中Ｒ^{100A}とＲ^{100C}におけるそれぞれが独立して本開示で定義されるＲ^{100}である。いくつかの実施形態では、Ｆ－５におけるＲ^{100A}がＦであり、そしてＦ－５におけるＲ^{100C}がＦ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_{1～4}$アルキル基またはＣ$_{1～4}$アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基またはイソプロピルオキシ基）である。いくつかの実施形態では、Ｆ－５におけるＲ^{100A}がＦであり、そしてＦ－５におけるＲ^{100C}がＦ、Ｃｌ、メトキシ基、エトキシ基またはイソプロピルオキシ基である。

【００７３】

式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２またはＩＩ－３）に適するＲ^{100}の様々な選択および組み合わせは、本開示における具体的な実施例に例示される。いくつかの具体的な実施形態では、式ＩＩの化合物は、式ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－ＢまたはＩＩ－２－Ｃを有するものとして同定されてもよい。



その中、R^2とR^3本開示で定義されるようなもの。いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物は、式ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２を有するものとして同定されてもよい。



その中、R^2とR^3本開示で定義されるようなもの。いくつかの実施形態では、式ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２の化合物は、主に、記載される立体異性体として（示される立体化学図の２つのキラル中心に対して）存在してもよく、例えば、重量で、ＨＰＬＣ面積で、または両方で、２０％未満、１０％未満、５％未満、１％未満、または検出不可の量のその他の立体異性体を有する。例えば、本開示で例示されるように、立体異性体は、通常、キラルＨＰＬＣにより分割されることができる。

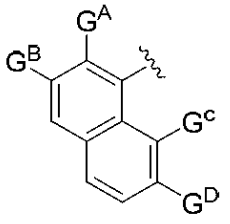
【００７４】

いくつかの実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）におけるR^3が、フェニル基または５または６員ヘテロアリール基、例えば、ピリジル基であってもよく、それらが置換されてもよい。いくつかの実施形態では、R^3が、１～３つの置換基で置換されるフェニル基であり、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、CH_2CH_2－ＣＮ、CF_2HまたはCF_3）、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルケニル基、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、－NH_2、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された－NH_2からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、R^3が、１～３つの置換基で置換されるピリジル基であり、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、CH_2CH_2－ＣＮ、CF_2HまたはCF_3）、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルケニル基、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、－NH_2、－ＣＮ、保護された－ＯＨ

および保護された－NH_2からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、一つ以下の置換基が、ＯＨ、－NH_2、保護された－ＯＨまたは保護された－NH_2である。

【００７５】

いくつかの実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）におけるR^3が、ナフチル基であってもよく、それらが、例えば、１～３つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基）、CF_3、－NH_2、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された－NH_2からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、一つ以下の置換基が、ＯＨ、－NH_2、保護された－ＯＨまたは保護された－NH_2である。いくつかの実施形態では、R^3が、以下である。



ここで、

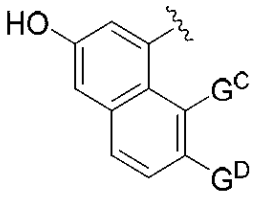
１）G^BがＯＨであり、G^AがＨであり、G^CとG^Dが、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基またはCF_3であり、好ましくは、G^Dが、Ｈ、Ｆまたはメチル基であり；

２）G^Cが、Ｃｌ、メチル基、エチル基、エチニル基またはＣＮであり、G^AがＨであり、G^Bが、ＨまたはＯＨであり、G^Dが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基またはCF_3であり、好ましくは、G^Dが、Ｈ、Ｆまたはメチル基であり；あるいは、

３）G^AがＣｌであり、G^Bが、Ｈ、Ｆまたはメチル基であり、G^CとG^Dが独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基またはCF_3であり、好ましくは、G^CとG^Dが独立してＨ、Ｆまたはメチル基である。

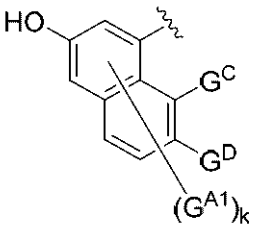
【００７６】

いくつかの実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）におけるR^3が、置換されてもよいナフチル基であってもよく、例えば、一つまたは複数の（通常１～３つの）置換基で置換されてもよいナフチル基であってもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、CH_2CH_2－ＣＮ、CF_2HまたはCF_3）、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルケニル基、置換されてもよい$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、－NH_2、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された－NH_2からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、一つ以下の置換基が、ＯＨ、－NH_2、保護された－ＯＨまたは保護された－NH_2である。いくつかの実施形態では、R^3が、以下である。



Ｆ－３－Ａ

ここで、G^CとG^Dが独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基またはCF_3）、シクロプロピル基または$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）であり、好ましくは、G^Dが、Ｈ、Ｆまたはメチル基である。いくつかの実施形態では、Ｆ－３－Ａ中、G^Cが、Ｃｌ、メチル基、エチル基、エチニル基またはＣＮであり、かつG^DがＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基またはCF_3である。いくつかの実施形態では、Ｆ－３－Ａ中、G^Cが、Ｃｌ、メチル基、エチル基、エチニル基またはＣＮであり、かつG^DがＨまたはＦである。いくつかの実施形態では、R^3が以下である。



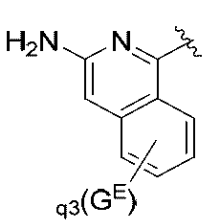
Ｆ－３－Ｂ

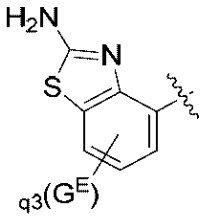
ここで、G^CとG^Dが独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基またはCF_3）、シクロプロピル基または$C_{2\sim4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）であり、好ましくは、G^DがＨ、Ｆまたはメチル基であり、その中G^{A1}が、現れるたびにが独立してハロゲン（例えば、ＦまたはＣｌ）、ＯＨ、ＣＮ、シクロプロピル基、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基または置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルコキシ基であり、かつｋが、１、２または３である。なお、Ｆ－３－ＢにおけるG^{A1}が、ナフチレン環のいずれかの可能な位置で置換されてもよいが、好ましくは、１または２つのG^{A1}が、ＯＨ基のオルト位にある。いくつかの実施形態では、Ｆ－３－Ｂ中、G^Cが、Ｃｌ、メチル基、エチル基、エチニル基またはＣＮであり、そしてG^Dが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基またはCF_3である。いくつかの実施形態では、Ｆ－３－Ｂ中、G^Cが、Ｃｌ、メチル基、エチル基、エチニル基またはＣＮであり、そしてG^Dが、ＨまたはＦである。いくつかの実施形態では、ｋが１であり、G^{A1}が、ＯＨ基のオルト位にあり、そしてG^{A1}が、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮまたは１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基である。いくつかの実施形態では、ｋが２であり、２つのG^{A1}が、いずれもＯＨ基のオルト位にあり、そしてそれぞれのG^{A1}が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮまたは１～３つのフッ素で置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基である。

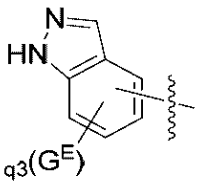
【００７７】

いくつかの実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）に

おけるR^{3}が、二環式ヘテロアリール基（例えば、ベンゾチアゾリル基、インダゾリル基またはイソキノリニル基）であってもよく、それらが、例えば、１～３つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＣＮ、ＣＦ$_2$ＨまたはＣＦ$_3$）、置換されてもよいＣ$_{2～4}$アルケニル基、置換されてもよいＣ$_{2～4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された－ＮＨ$_2$からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、一つ以下の置換基が、ＯＨ、－ＮＨ$_2$、保護された－ＯＨまたは保護された－ＮＨ$_2$である。例えば、いくつかの実施形態では、R^{3}が、





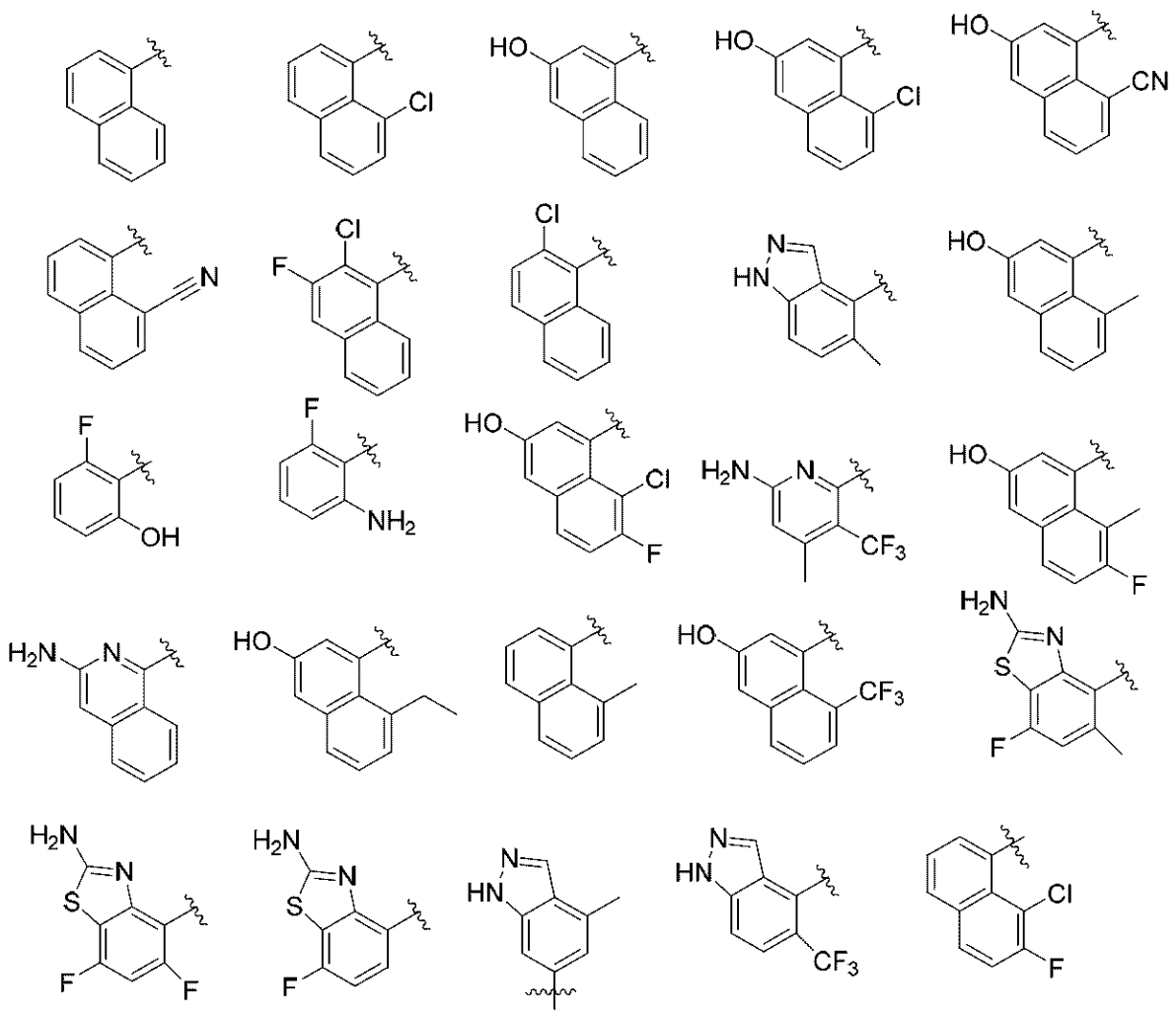


であり

その中、ｑ３が、０、１または２であり、そしてG^{E}が、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、置換されてもよいＣ$_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＣＮ、ＣＦ$_2$ＨまたはＣＦ$_3$）、置換されてもよいＣ$_{2～4}$アルケニル基、置換されてもよいＣ$_{2～4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、保護された－ＯＨおよび保護された－ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、ｑ３が、０、１または２であり、そしてG^{E}が、現れるたびにが、Ｆ、Ｃｌ、Ｃ$_{1～4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基）、Ｃ$_{2～4}$アルケニル基、Ｃ$_{2～4}$アルキニル基（例えば、エチニル基）、シクロプロピル基、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＣＮ、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＦ$_3$または－ＣＮである。

【００７８】

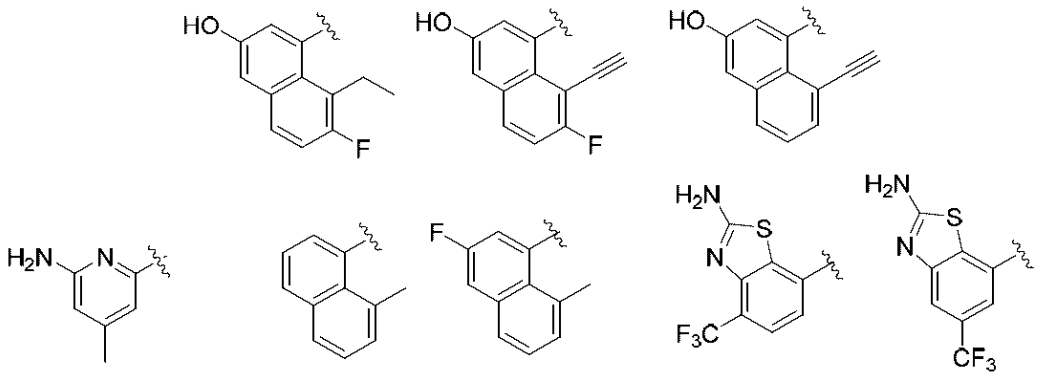
式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）に適するR^{3}の様々な選択および組み合わせは、本開示における具体的な実施例に例示される。いくつかの実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）におけるR^{3}が、



からなる群より選ばれることができる。

【００７９】

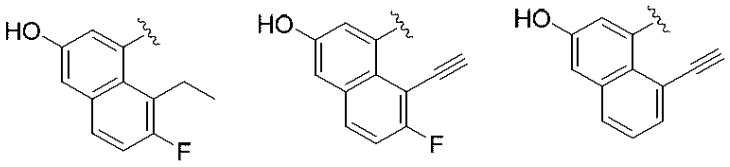
いくつかの実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）におけるＲ^{3}が、



からなる群より選ばれることができる。

【００８０】

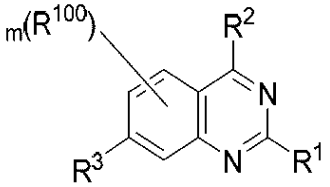
いくつかの好ましい実施形態では、式ＩＩ（例えば、サブ式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）におけるR^3が、



からなる群より選ばれることができる。

【００８１】

いくつかの実施形態では、本開示は、さらに、式ＩＩＩの化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。



式 III、

ここで、

R^1が、水素、－（L^1）$_{j1}$－OR^{30}、ハロゲン、－（L^1）$_{j1}$－$NR^{21}R^{22}$、または置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環であり；

R^2が、環または環鎖構造であり、例えば、約６以上のｐＫａを有し、

R^3が、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基であり、

R^{100}が、現れるたびにが、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim6}$アルキル基）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim6}$アルキル基）（$C_{1\sim6}$アルキル基）、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、CF_3等）、シクロプロピル基、シクロブチル基、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－CH_2－シクロプロピル基）、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基またはＳ－R^A、Ｓ（Ｏ）R^AまたはＳ（Ｏ）$_2R^A$であり；その中、R^Aが、現れるたびに独立して、水素、置換されてもよい$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、CF_3等）、シクロプロピル基またはシクロブチル基であり；ならびに

ｍが０、１、２または３であり；

その中：

ｊ１が、０または１であり、そしてｊ１が１である場合、L^1が、置換されてもよいアルキレン基、置換されてもよいカルボシクリレン基、置換されてもよいヘテロシクリレン基であり；

R^{21}とR^{22}が、独立して、水素、窒素保護基、置換されてもよい$C_{1\sim6}$アルキル基、置換されてもよい炭素環または置換されてもよい複素環であり；あるいは、R^{21}とR^{22}が、連結して置換されてもよい複素環またはヘテロアリール基環を形成し；ならびに

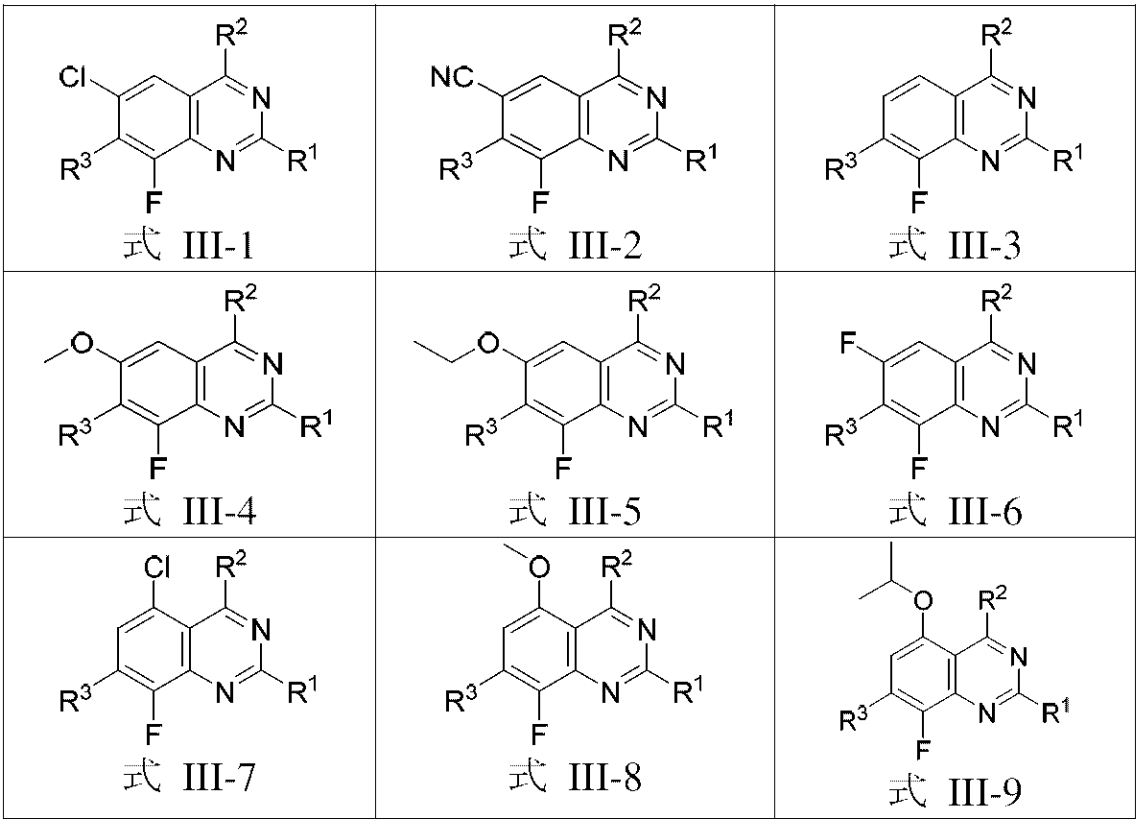
R^{30}が、水素、酸素保護基、置換されてもよい$C_{1\sim6}$アルキル基、置換されてもよい炭素環、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基または置換されてもよい複素環である。

【００８２】

式ＩＩＩ（本開示に係るいずれかの可能なサブ式を含む）の化合物は、単一のエナンチオマー、ジアステレオーマ、アトロプ異性体および／または幾何異性体（適用する場合）または立体異性体の混合物（ラセミ混合物および一つまたは複数の立体異性体が豊富である混合物を含む）の形式として存在することができる。いくつかの実施形態では、適用する場合、式ＩＩＩ（本開示に係るいずれかの可能なサブ式を含む）の化合物は、任意の比例（約１：１を含む）のアトロプ異性体の混合物として存在することができる。いくつかの実施形態では、適用する場合、式ＩＩＩ（本開示に係るいずれかの可能なサブ式を含む）の化合物は、単離の単一のアトロプ異性体として存在することができ、基本的にその他のアトロプ異性体を含まない（例えば、重量で、ＨＰＬＣ面積で、または両方で、２０％未満、１０％未満、５％未満、１％未満、または検出不可の量のその他のアトロプ異性体を有する）。

【００８３】

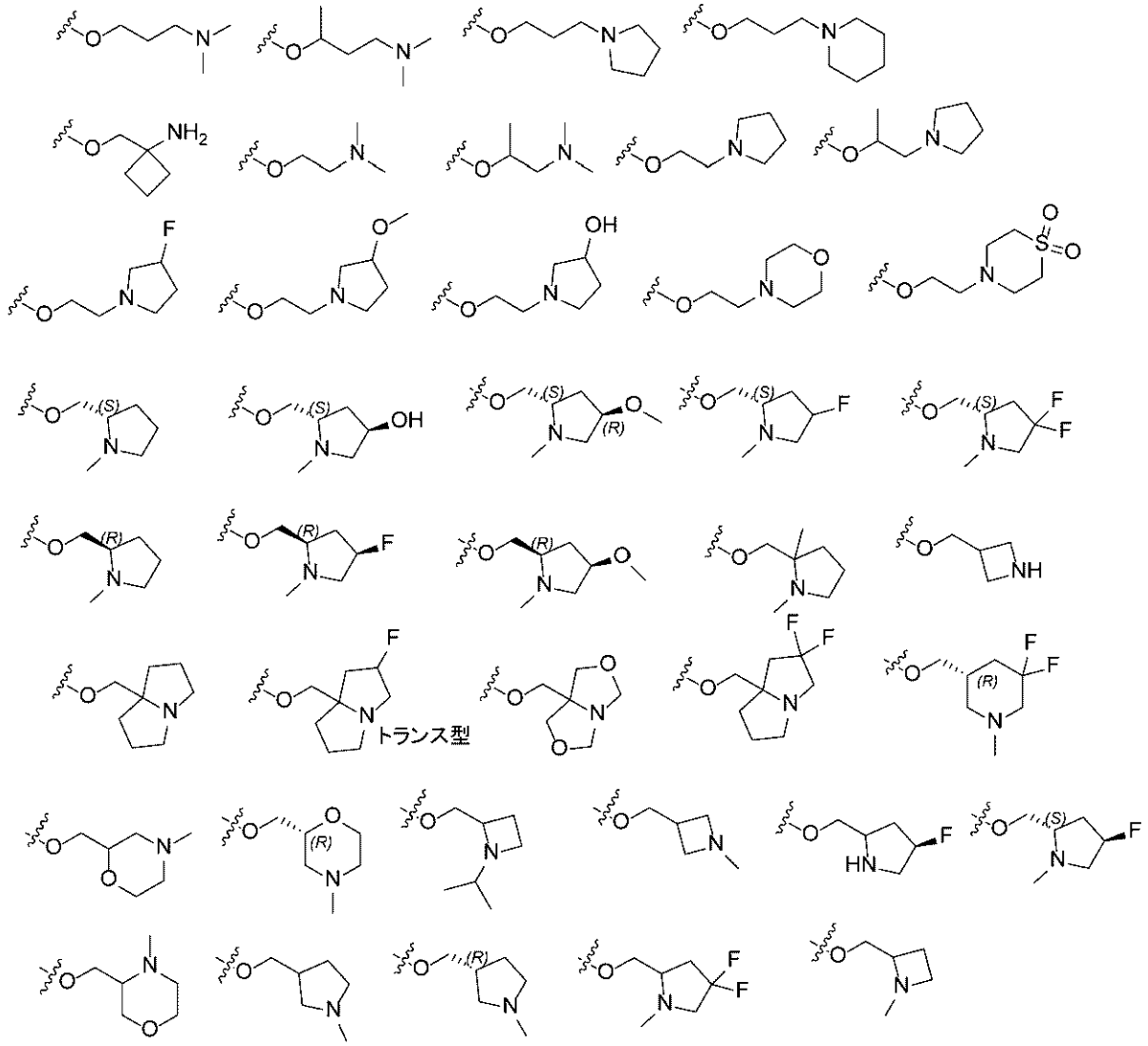
式ＩＩＩの化合物のR^1、R^2とR^3基は、式Ｉ（例えば、そのサブ式）および／または式ＩＩ（例えば、そのサブ式）の任意の組み合わせに関連する本開示で記載されるいずれかの基を含む。式ＩＩＩの適切なR^{100}とｍの定義は、さらに、式Ｉ（またはそのサブ式）および／または式ＩＩ（またはそのサブ式）の任意の組み合わせに関連する本開示で記載されるいずれかの定義を含む。例えば、いくつかの実施形態では、１または２つのR^{100}が、式ＩＩＩに存在し、即ち、ｍが１または２である。いくつかの実施形態では、R^{100}が、現れるたびに独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、メトキシ基、エトキシ基、－Ｏ－CH_2－シクロプロピル基、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、CF_3、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基である。いくつかの実施形態では、２つのR^{100}が存在し、そしていずれもR^3基のオルト位にある。いくつかの実施形態では、R^{100}のうちの一つがＦであり、かつR^{100}のうちのもう一つがＣｌまたはＣＮである。いくつかの実施形態では、式ＩＩＩ化合物は、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９を有することができる。



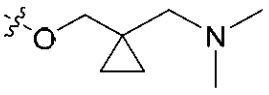
その中R^1、R^2とR^3は、本開示で定義されるようなものである。

【００８４】

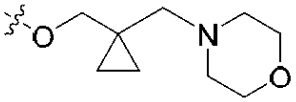
例えば、いくつかの実施形態では、式ＩＩＩ（例えば、サブ式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８、またはＩＩＩ－９）におけるR^1が、



からなる群より選ばれることができ、あるいは、R^1が、水素、メトキシ基、



または

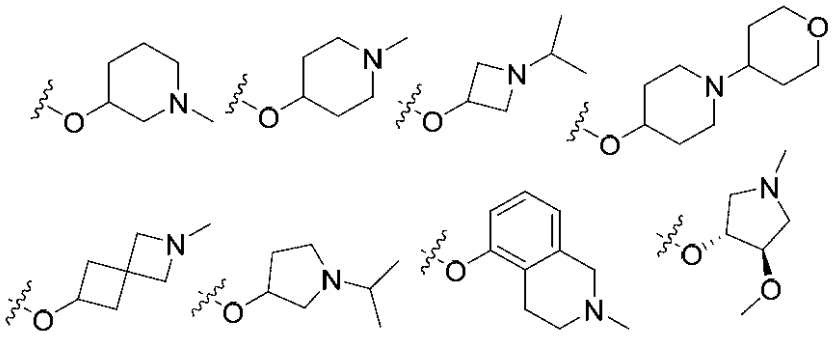


であってもよい。

【００８５】

いくつかの実施形態では、式ＩＩＩ（例えば、サブ式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ

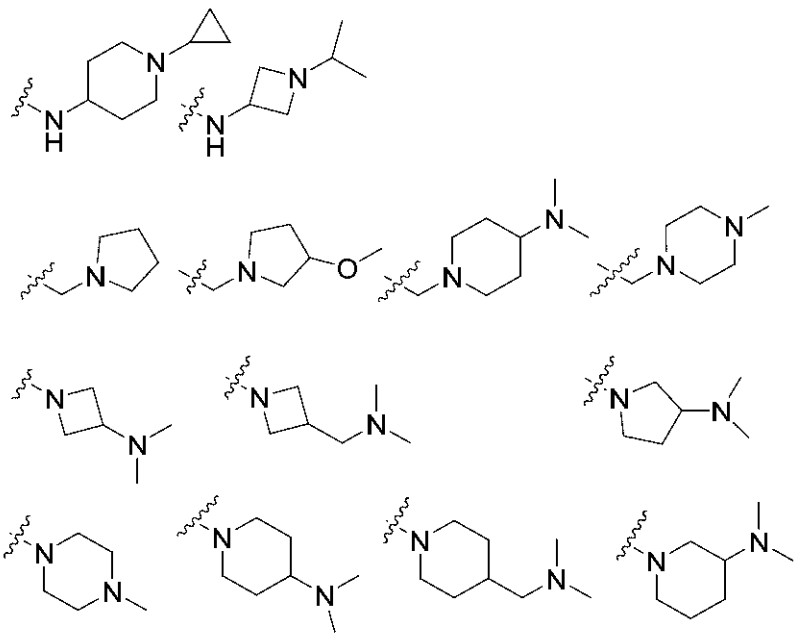
－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）におけるＲ１が、



からなる群より選ばれることができる。

【００８６】

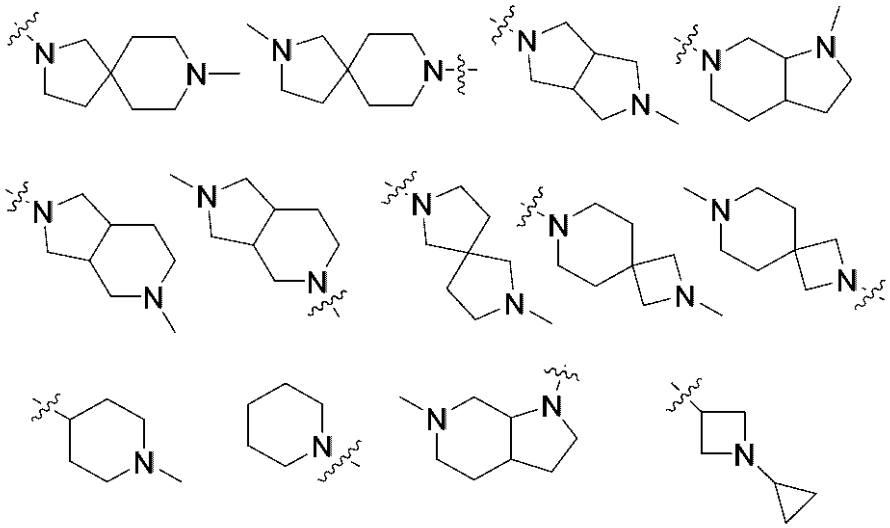
いくつかの実施形態では、式ＩＩＩ（例えば、サブ式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）におけるＲ１が、



からなる群より選ばれることができる。

【００８７】

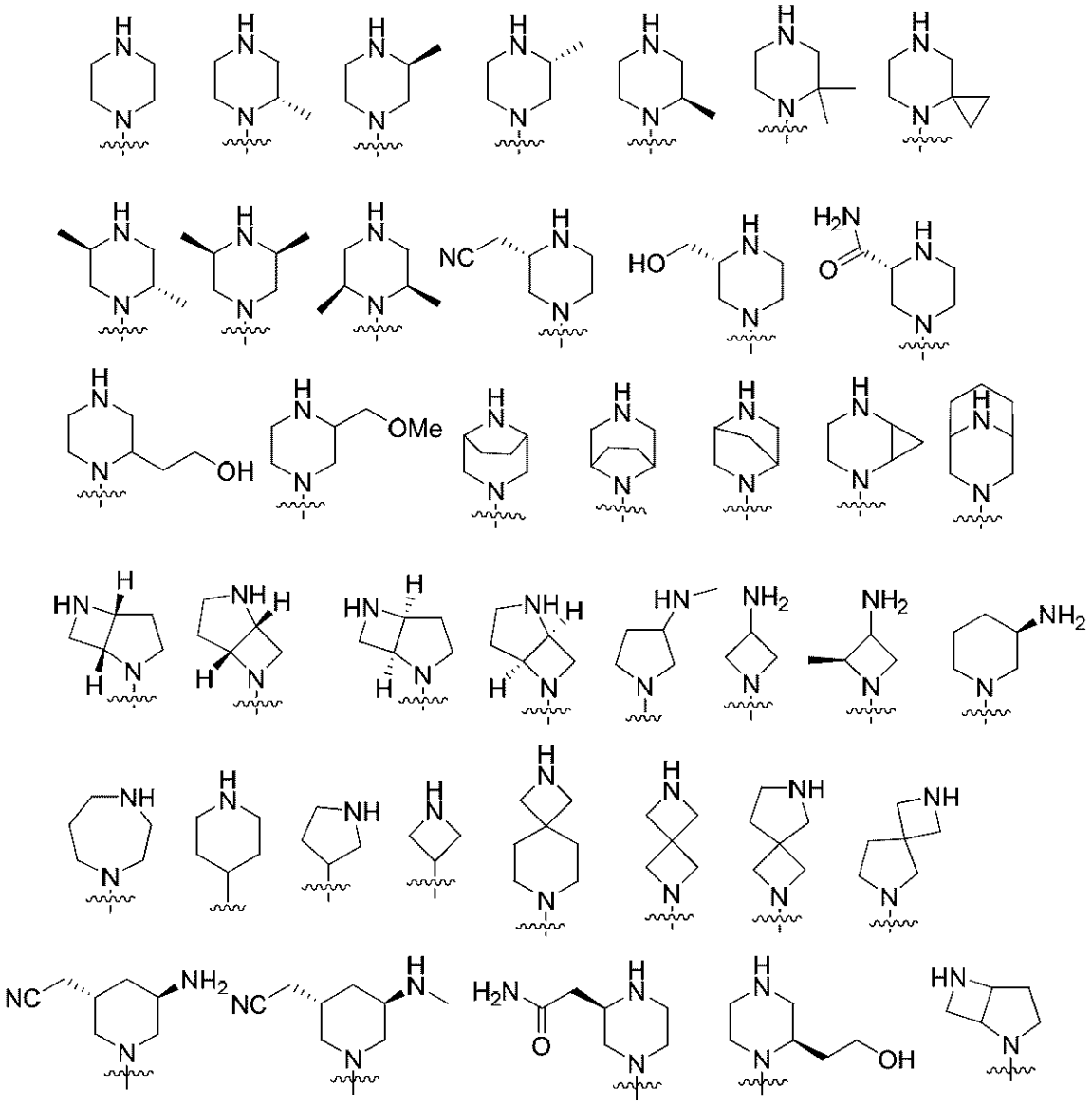
いくつかの実施形態では、式ＩＩＩ（例えば、サブ式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）におけるＲ１が、



からなる群より選ばれることができる。

【００８８】

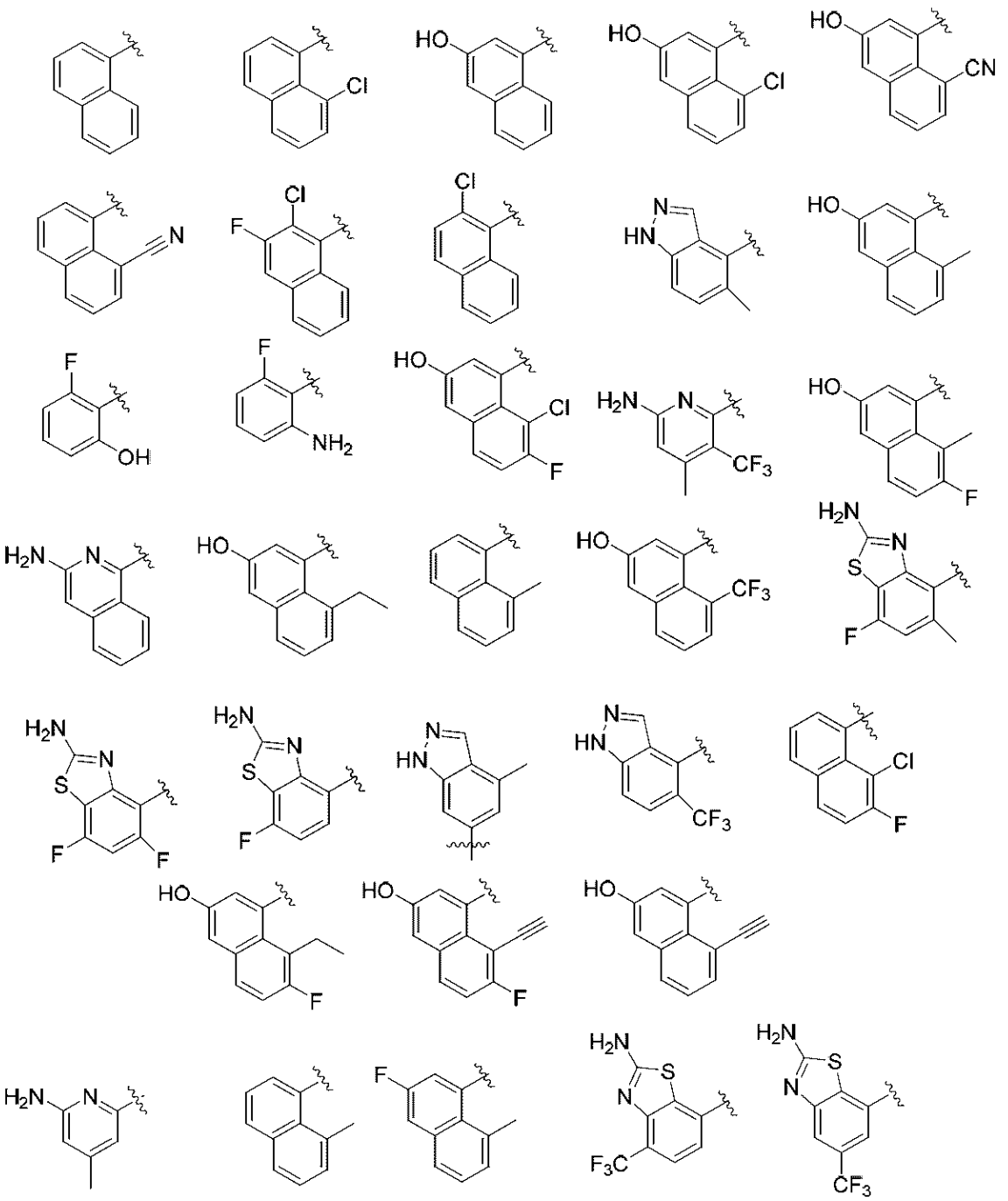
いくつかの実施形態では、式ＩＩＩ（例えば、サブ式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）におけるR^2が、



からなる群より選ばれることができる。

【００８９】

いくつかの実施形態では、式ＩＩＩ（例えば、サブ式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）におけるＲ^{3}が、



からなる群より選ばれることができる。

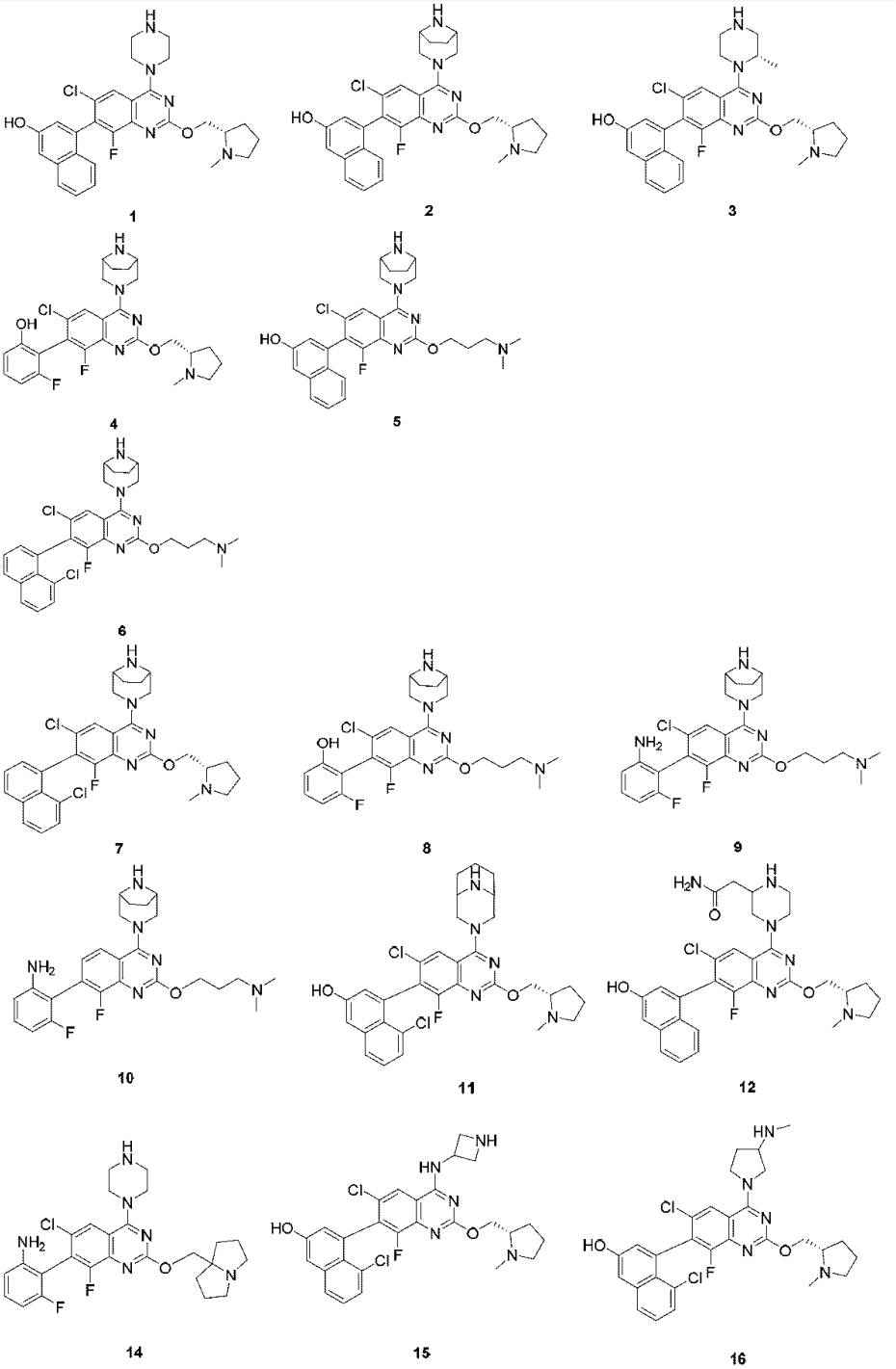
【００９０】

式ＩＩＩ（例えば、サブ式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）のＲ^{1}、Ｒ^{2}とＲ^{3}のその他の適切な定義は、本開示に係る式Ｉ（またはそのサブ式）および／または式ＩＩ（またはそのサブ式）の任意の組み合わせに関連するそれぞれの変数の定義のいずれかの定義を含む。

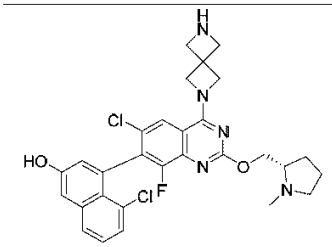
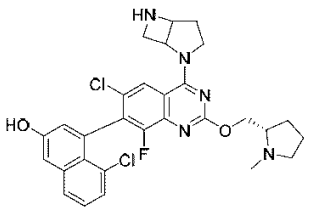
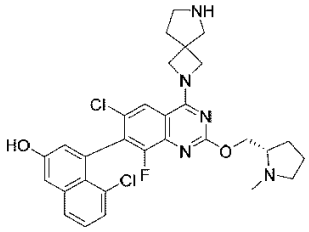
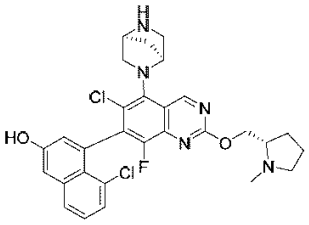
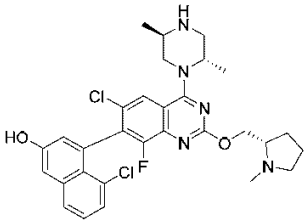
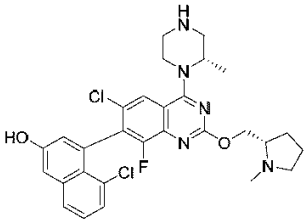
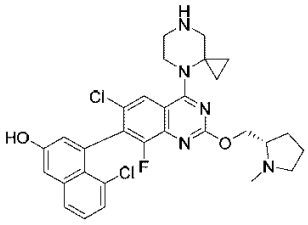
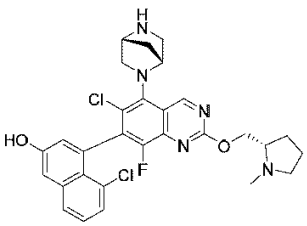
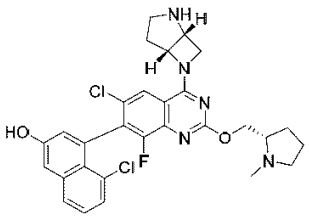
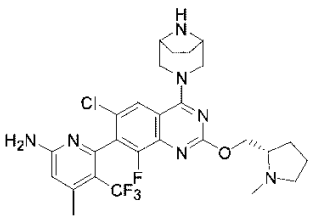
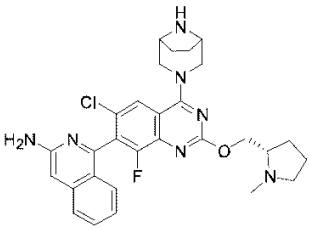
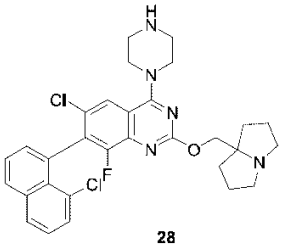
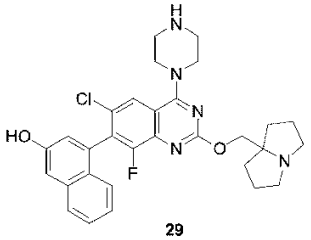
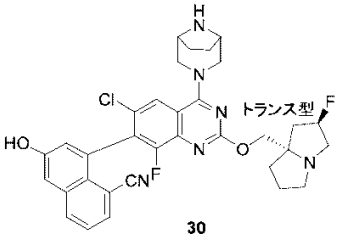
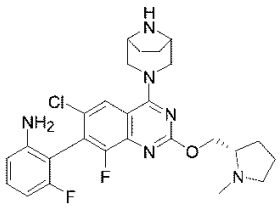
【００９１】

いくつかの実施形態では、本開示は、さらに、以下の表Ａで示される化合物からなる群より選ばれる化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

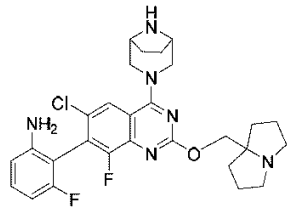
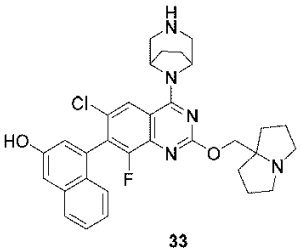
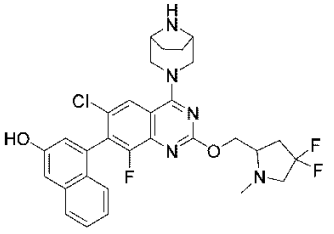
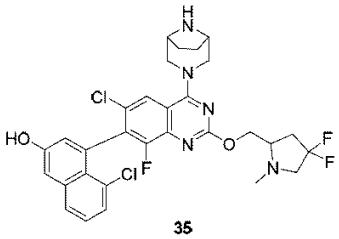
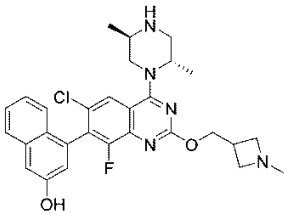
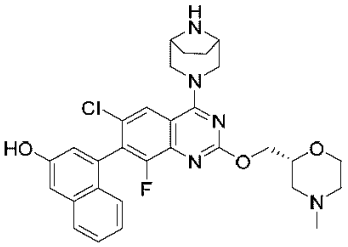
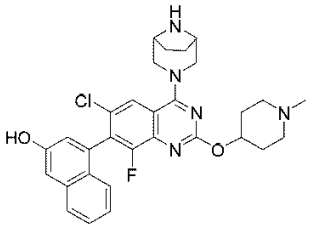
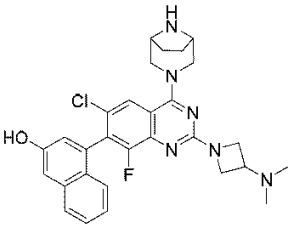
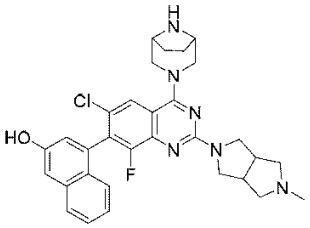
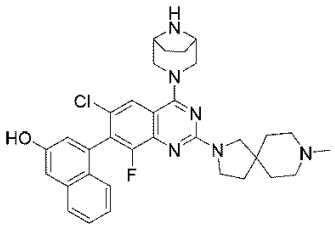
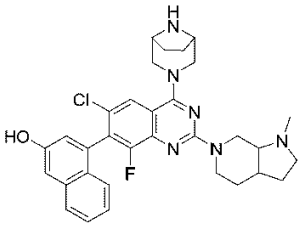
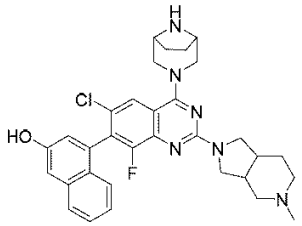
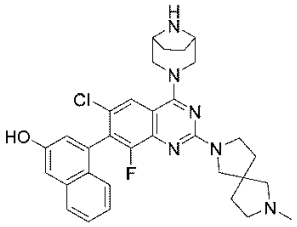
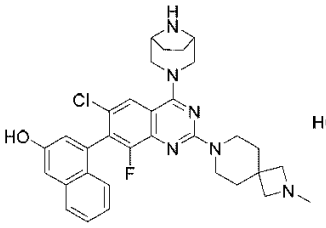
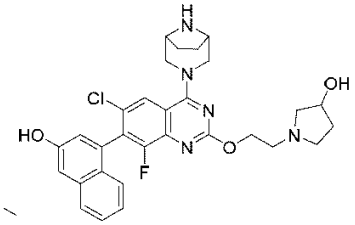
表A　化合物リスト



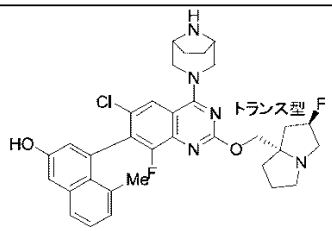
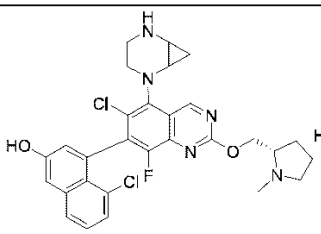
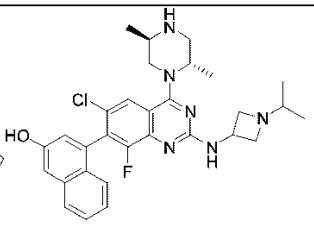
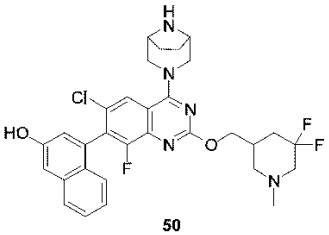
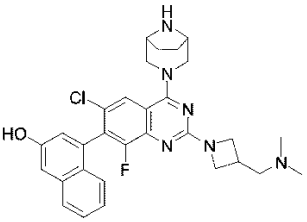
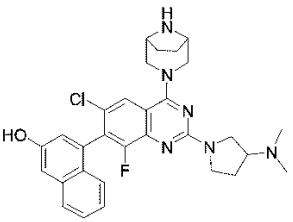
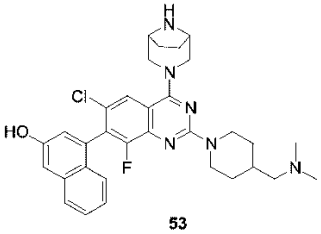
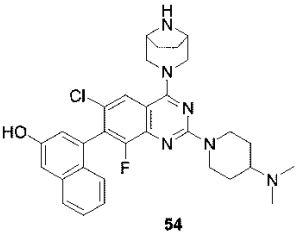
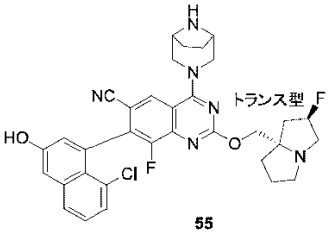
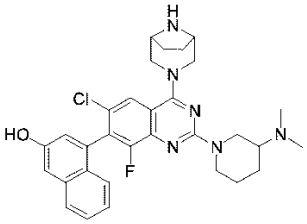
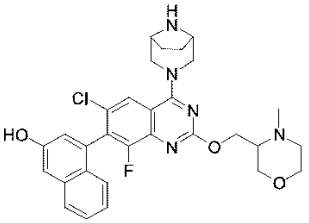
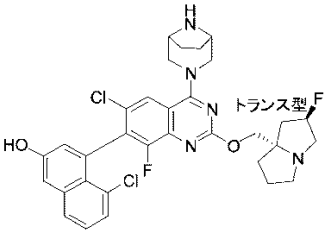
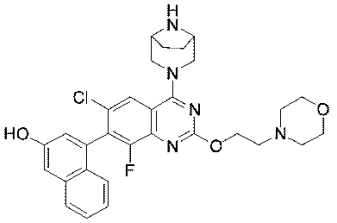
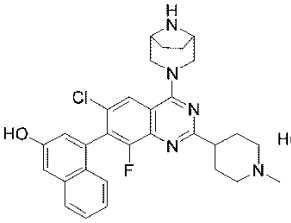
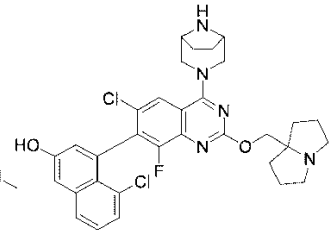
表A　化合物リスト、続き

 17	 18	 19
 20	 21	 22
 23	 24	 25
 26	 27	 28
 29	 30	 31

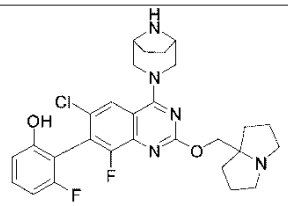
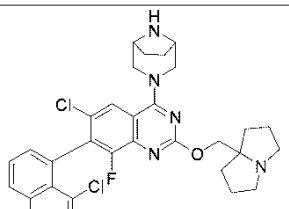
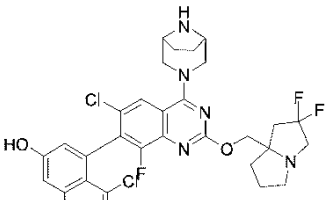
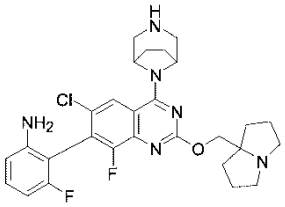
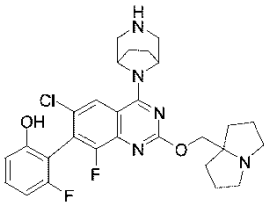
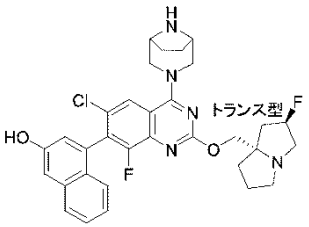
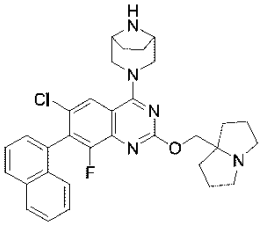
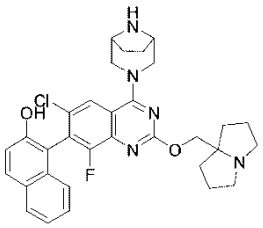
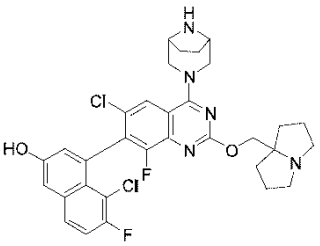
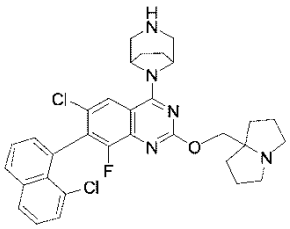
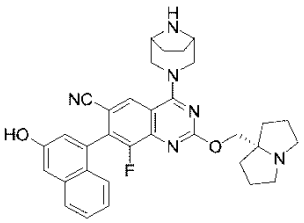
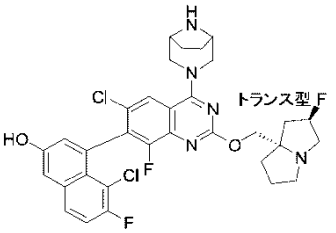
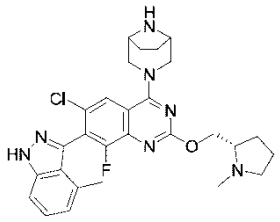
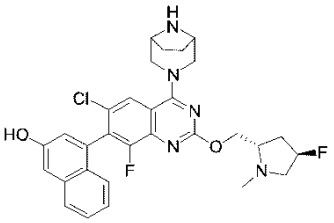
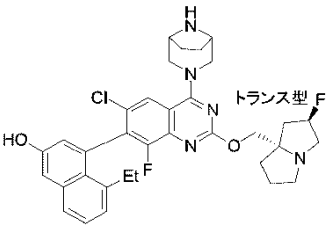
表A　化合物リスト、続き

 32	 33	 34
 35	 36	 37
 38	 39	 40
 41	 42	 43
 44	 45	 46

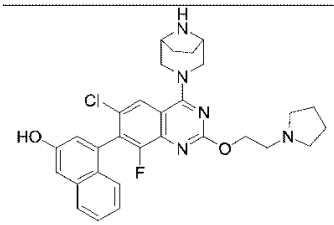
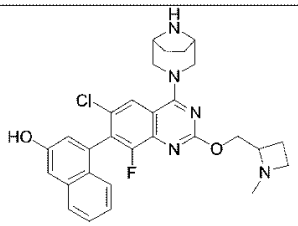
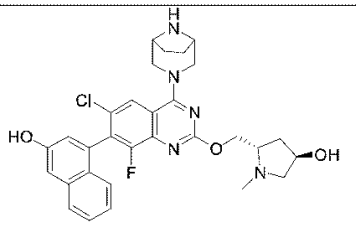
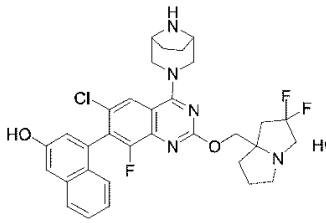
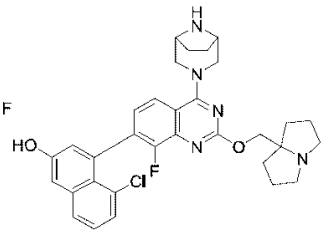
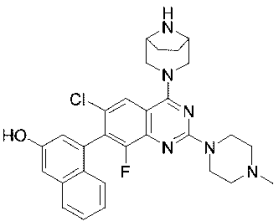
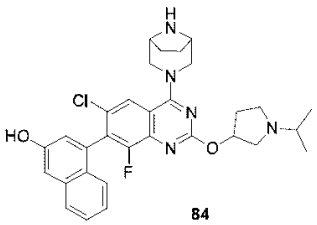
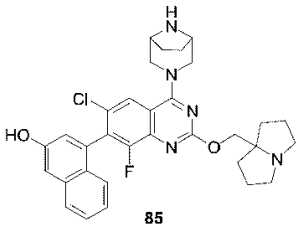
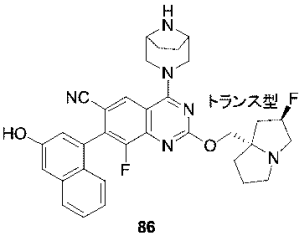
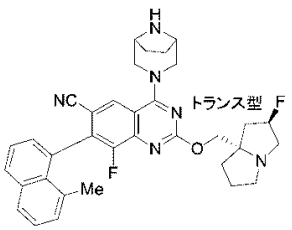
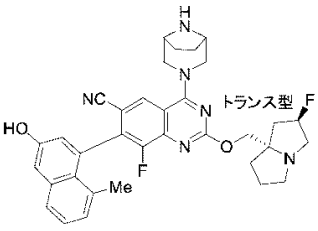
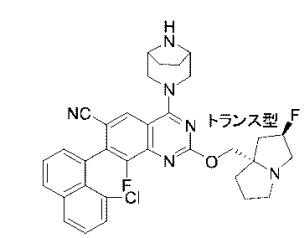
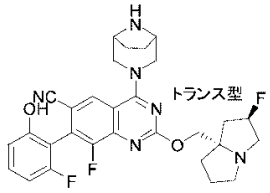
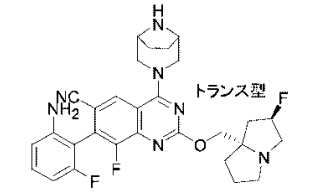
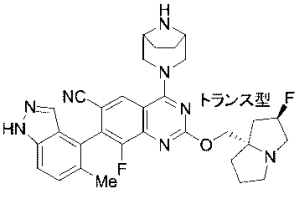
表A　化合物リスト、続き

 47	 48	 49
 50	 51	 52
 53	 54	 55
 56	 57	 58
 59	 60	 61

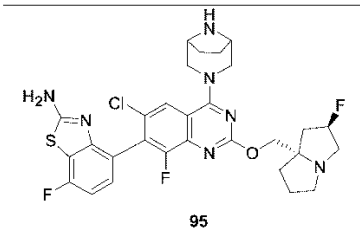
表Ａ　化合物リスト、続き

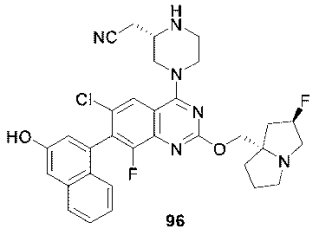
 63	 64	 65
 66	 67	 68
 69	 70	 71
 72	 73	 74
 75	 76	 77

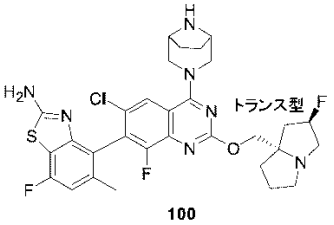
表Ａ　化合物リスト、続き

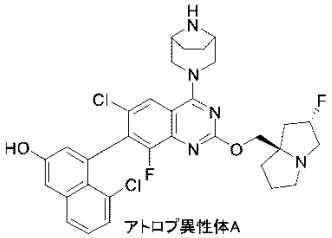
		
78	79	80
		
81	82	83
		
84	85	86
		
87	88	89
		
90	91	92

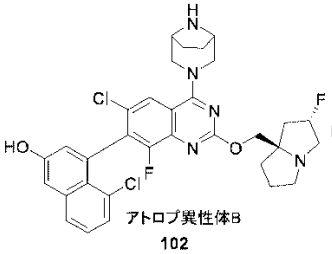
表Ａ　化合物リスト、続き

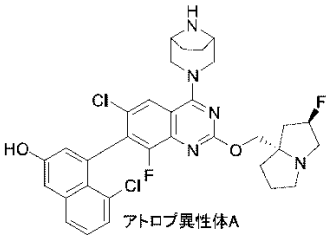

95

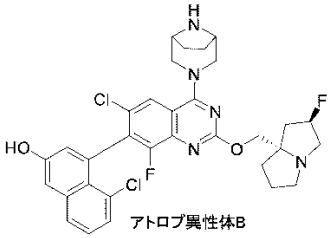

96

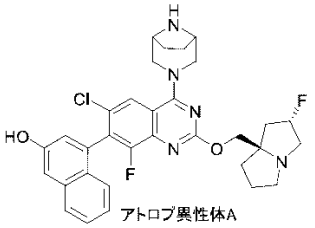

100

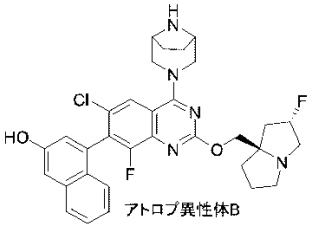

101

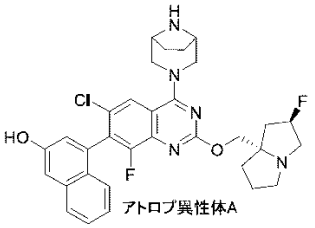

102

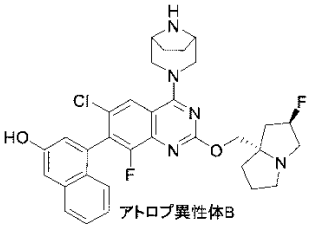

103

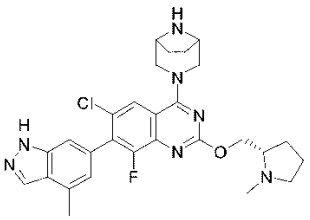

104

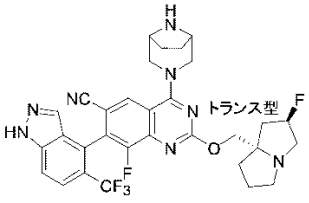

105

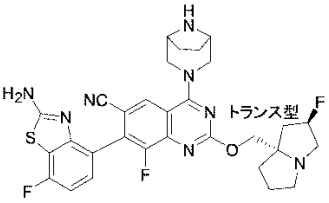

106

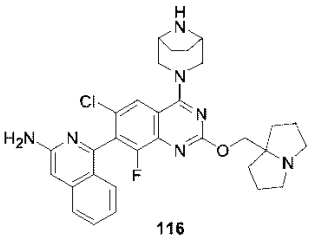

107


108

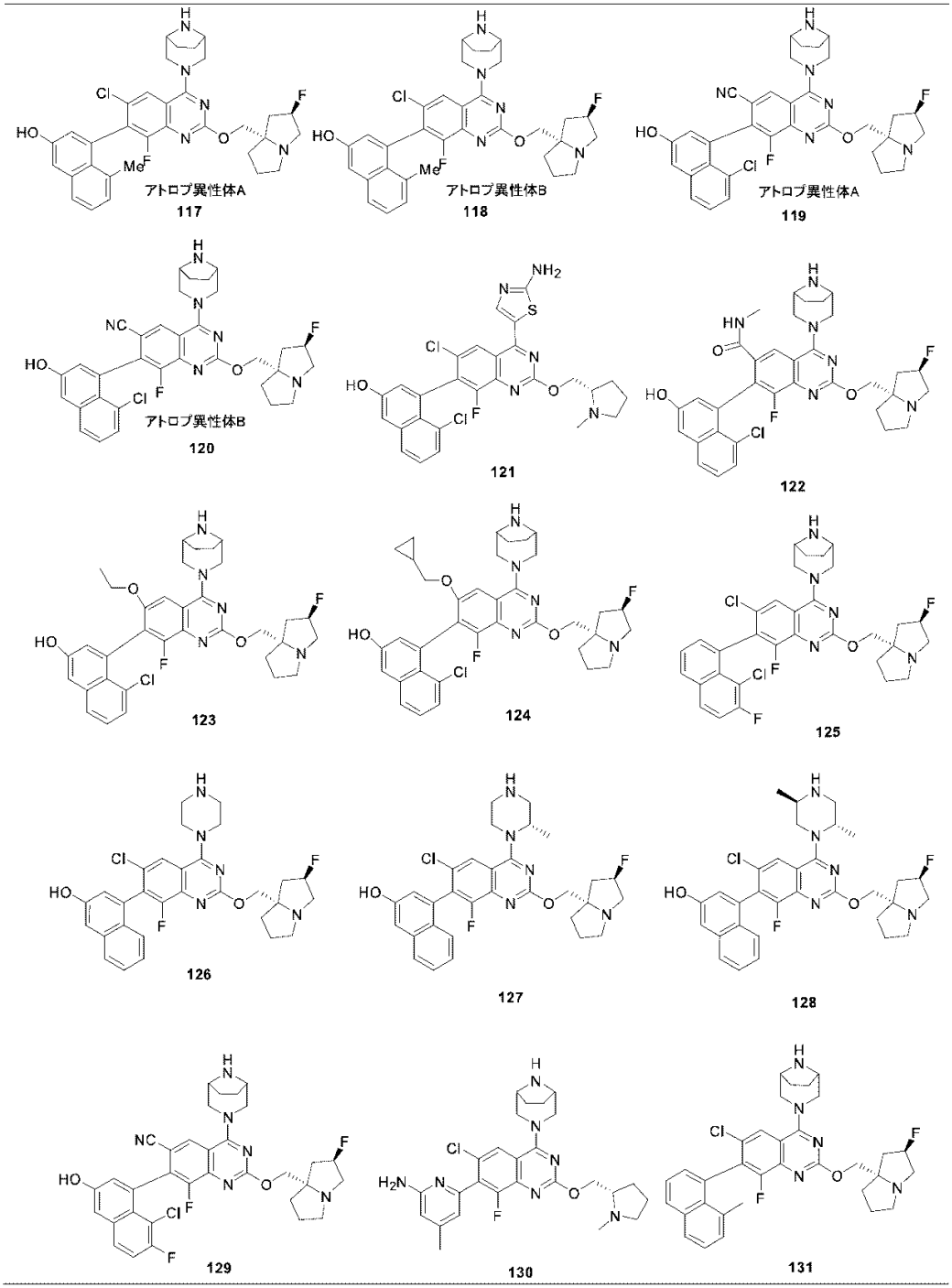

109


111

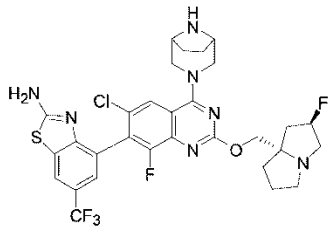

112

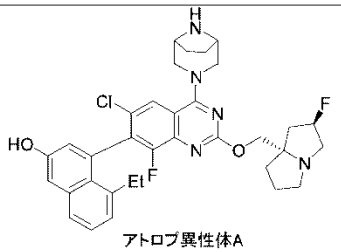

116

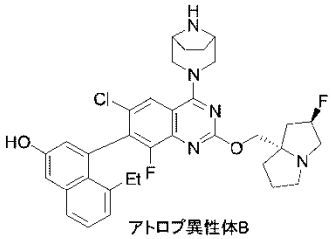
表Ａ　化合物リスト、続き

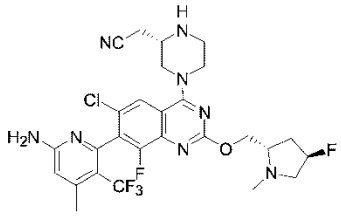

アトロプ異性体A
117
アトロプ異性体B
118
アトロプ異性体A
119
アトロプ異性体B
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131

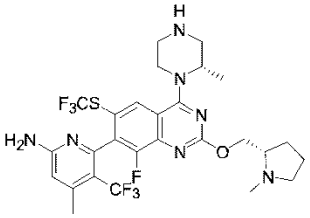
表A　化合物リスト、続き

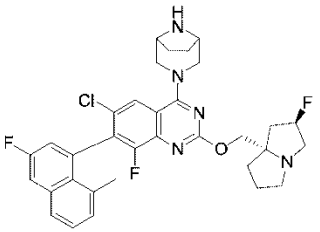

132

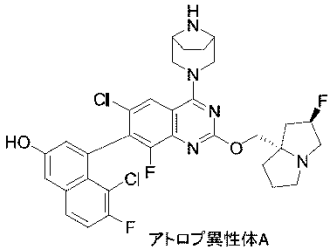

アトロプ異性体A
133

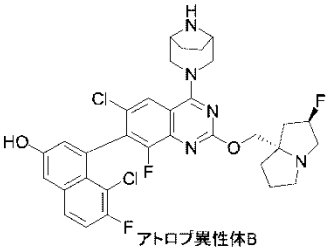

アトロプ異性体B
134

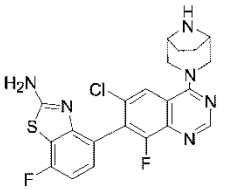

135

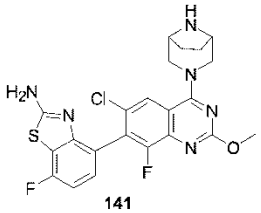

136

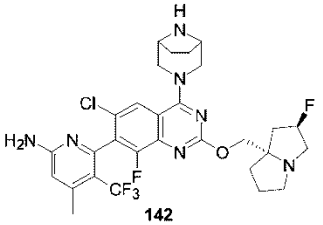

137

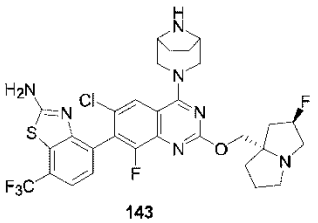

アトロプ異性体A
138

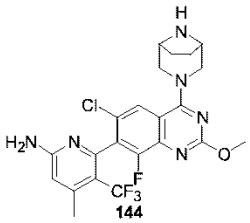

アトロプ異性体B
139

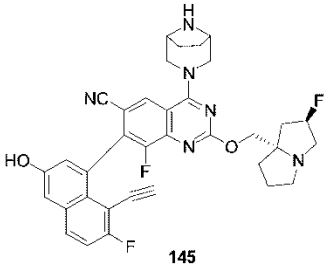

140

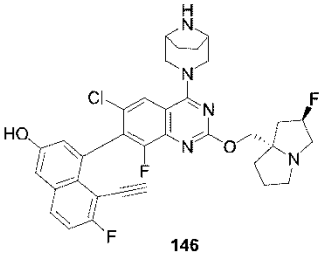

141


142

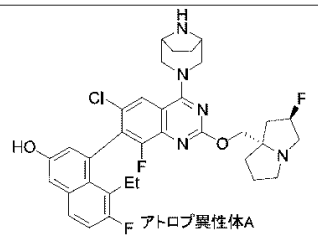

143

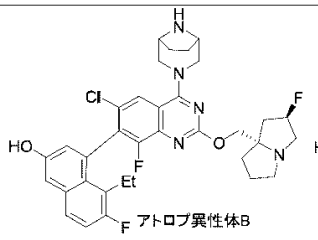

144

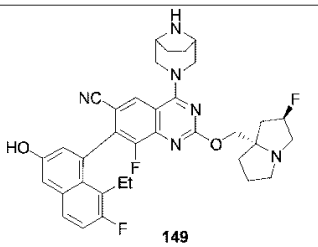

145

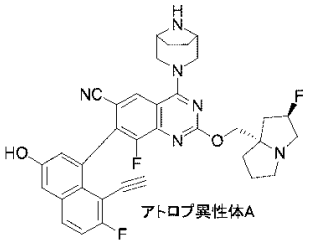

146

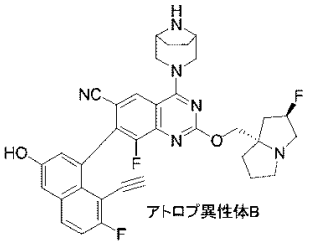
表Ａ　化合物リスト、続き

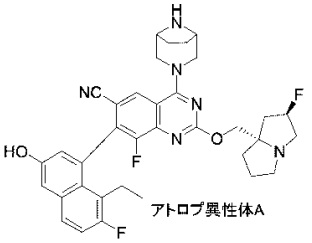

アトロプ異性体A
147

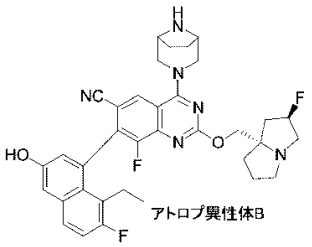

アトロプ異性体B
148

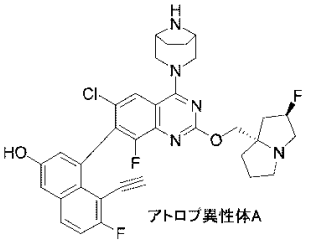

149

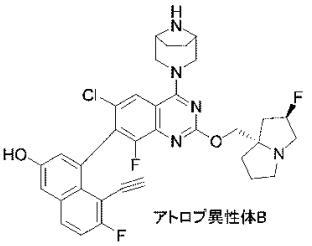

アトロプ異性体A
150

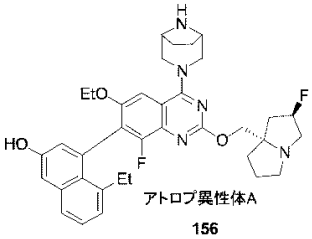

アトロプ異性体B
151

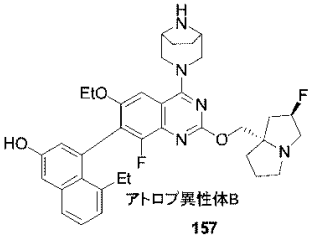

アトロプ異性体A
152

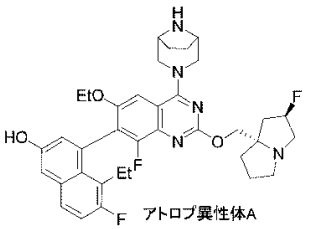

アトロプ異性体B
153

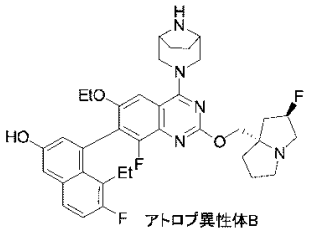

アトロプ異性体A
154

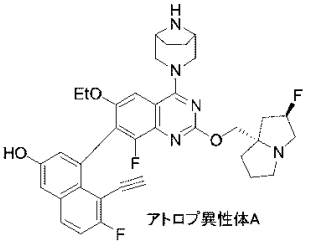

アトロプ異性体B
155

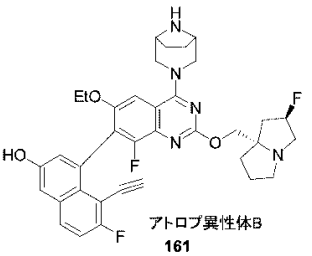

アトロプ異性体A
156


アトロプ異性体B
157

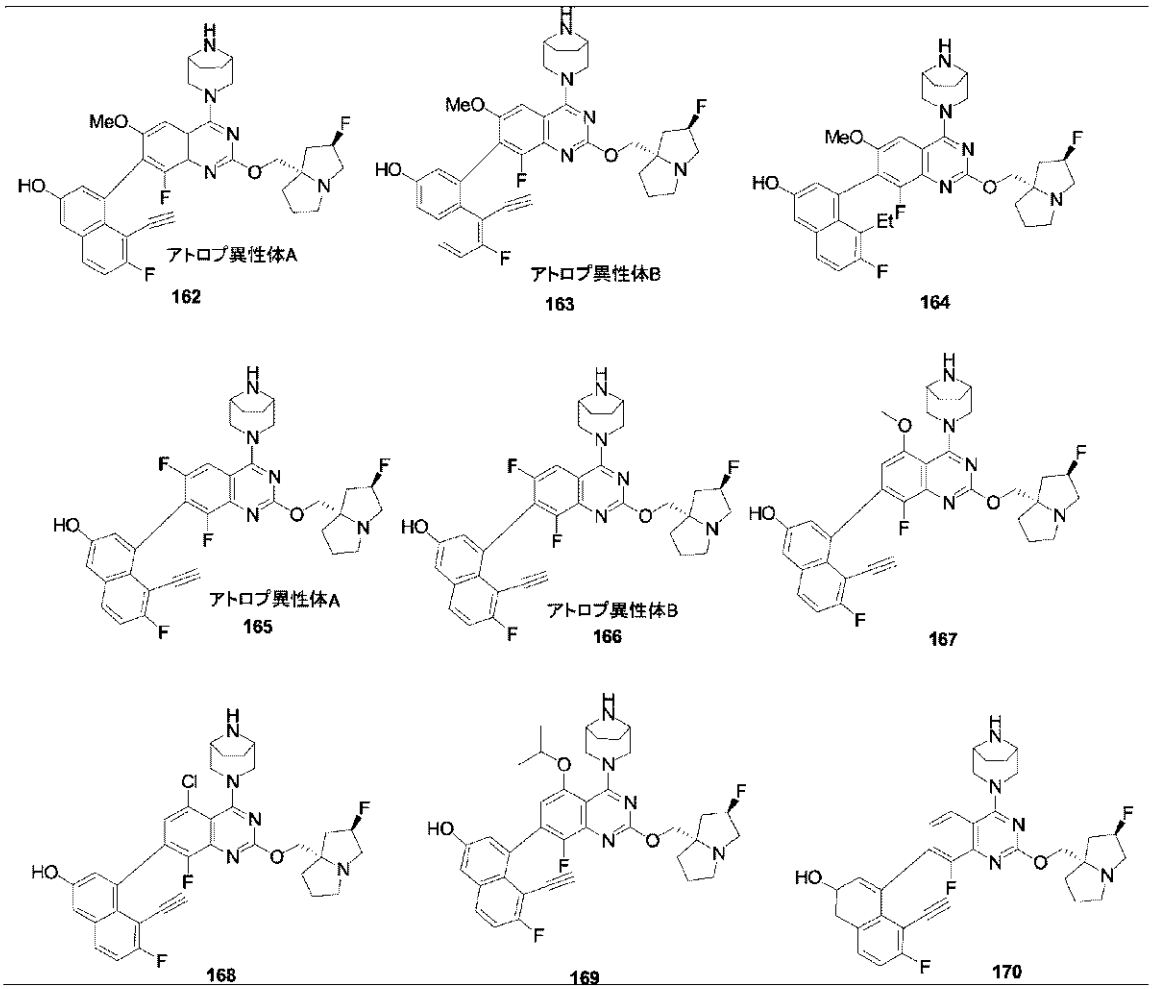

アトロプ異性体A
158


アトロプ異性体B
159


アトロプ異性体A
160


アトロプ異性体B
161

表Ａ　化合物リスト、続き



【００９２】

以上の表Ａにおけるいくつかの具体的な化合物および以下の実施例部分における具体的な化合物において、構造が「トランス型」と表記される。特に説明しない限り、このような名称は、「トランス型」の名称を有する特定化合物がピロリジジン（ｐｙｒｒｏｌｉｚｉｄｉｎｅ）環での一ペアのキラル中心に対してラセミ形式であり、２種類のエナンチオマーに分割できると理解すべきである。明確のため、分割された／富まれた単一のエナンチオマーも、本開示の化合物である。

【００９３】

いくつかの実施形態では、適用される範囲内、本開示における化合物の種類は、本開示の前に具体的に製造および開示されたいずれかの化合物を排除する。

【００９４】

合成方法

本開示によれば、当業者は、本開示の化合物を容易に合成することができる。例示的な合成は、実施例部分で示される。

【００９５】

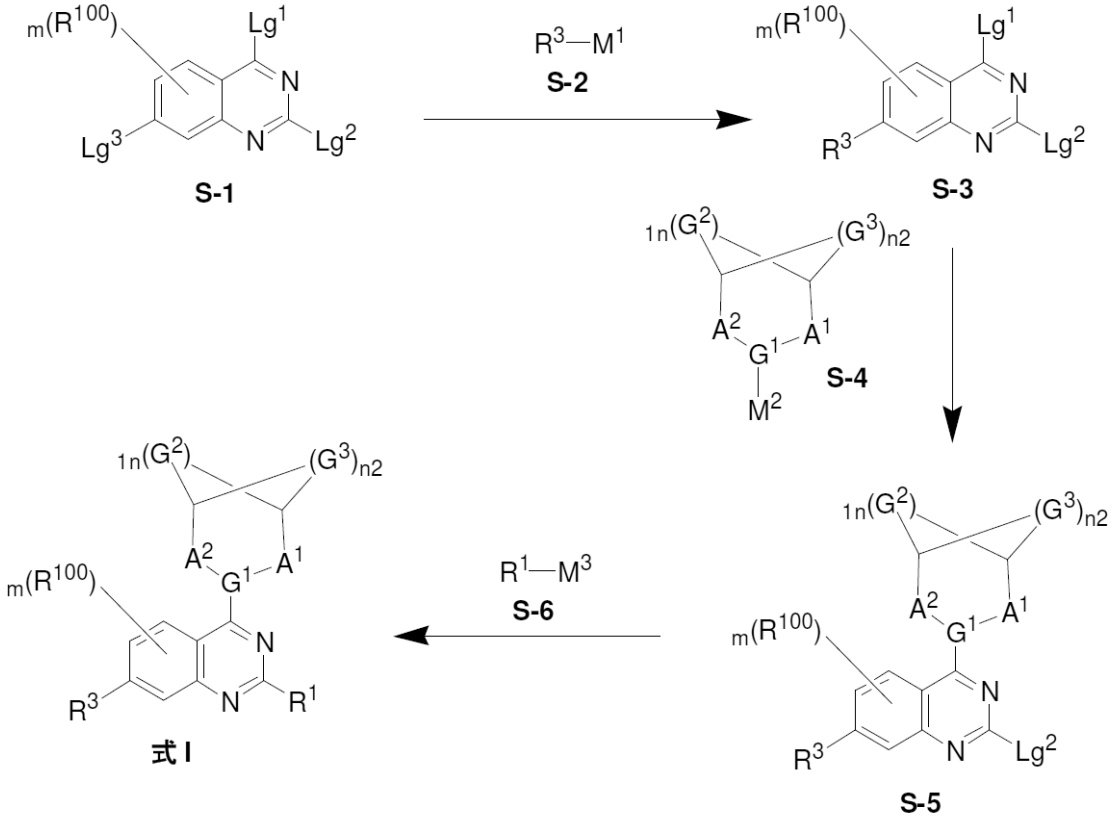
以下の式Ｉの合成方法は、説明的であり、当業者であれば、適切な合成出発原料または中間体を使用することにより、当該合成方法と同じようにして、式ＩＩまたはＩＩＩの化合物を合成することができる。いくつかの実施形態では、本開示のスキームで示されるように、本開示は、さらに、式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩの化合物を製造するための合成方法お

よび合成中間体を提供する。

【００９６】

スキーム１で示されるように、式Ｉの化合物は、通常、三つのカップリング反応により合成することができる。いくつかの実施形態では、化合物Ｓ－１は、R^3供給体Ｓ－２とカップリングすることができ、その中、M^1が、水素、金属（例えば、Zn^{2+}）、ホウ酸またはエステル、トリブチル錫等であってもよく、通常、遷移金属の触媒下でカップリング反応を行い、例えば、本開示で例示されるパラジウム触媒のカップリング反応を行う。Lg^3が、通常、本開示に係る離脱基であり、例えば、金属触媒カップリング反応に適するハロゲン化物またはスルホン酸塩離脱基である。反応条件を調整し、R^3置換Lg^3を導入することができる。その後、二次カップリング反応により化合物Ｓ－３をＳ－５に変換することができる。G^1の性質により、このようなカップリングは、遷移金属触媒の存在または非存在で行われる。いくつかの実施形態では、M^2が、水素であってもよく、かつＳ－４におけるG^1-M^2がＮ－Ｈであり、かつ架橋環がLg^1を置換して化合物Ｓ－５を生成することができ、Lg^1が、本開示に係る離脱基であってもよく、例えば、ハロゲン（例えば、Ｃｌ）であってもよく、典型的に、塩基性条件で、ジメチルスルホキシドのような非プロトン極性溶媒で行われる。その後、Ｓ－６と反応することにより、化合物Ｓ－５を式Ｉに変換することができる。Ｓ－６におけるR^1-M^3は、通常、－ＯＨまたは－ＮＨ官能基を含み、例えば、M^3が、水素であってもよく、このようにして、それらがＳ－５と反応して離脱基Lg^2を置換することができ、Lg^2が、ハロゲンまたはその他の本開示に係る離脱基であってもよく、例えば、スルホン等であってもよい。実施例１は、Ｓ－１化合物を式Ｉ化合物に変換する例示的な反応条件を示す。スキーム１の式における変数R^1、R^3、G^1、A^1、A^2、G^2、G^3、R^{100}、ｍ、ｎ１とｎ２は、以上で式Ｉに関連する定義のとおりである。

スキーム１



【００９７】

スキーム１で示されるカップリング順序が、必ずしもそうでなくてもよく、当業者であれば、本開示を参照して少し異なるカップリング順序により式Ｉ化合物を製造することができ、例えば、先に架橋環を導入してＬｇ^{1}を置換し、その後Ｒ^{1}基を導入し、最後にＲ^{3}基を導入することができる。

【００９８】

適切なカップリング相手として、例えば、Ｓ－１、Ｓ－４またはＳ－６が、当分野で既知の方法または本開示に準ずる方法により製造することができ、例えば、実施例部分を参照する。また、例えば、米国特許出願開示番号２０１９／０１２７３３６を参照する。

【００９９】

当業者にとって明らかになるように、いくつかの官能基は、好ましくない反応を回避するため、一般的な保護基を必要とする場合がある。それぞれの官能基のための適切な保護基、及び特定の官能基の保護及び脱保護に適切な条件は、当分野で既知である。例えば、たくさんの保護基は、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」（第４版、Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ、２００７）及びその中で引用される参考文献にいずれも記載される。本発明にかかる反応のための試薬は、通常、既知の化合物、或いは、既知の手順又はその明らかな改造により製造することができる。例えば、いくつかの試薬は、市販され、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ，ＵＳＡ）、Ｓｉｇｍａ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｉｓｓｏｕｒｉ，ＵＳＡ）により市販される。その他のものは、《Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ′ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ》、第１－１５巻（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ及びＳｏｎｓ、１９９１）、《Ｒｏｄｄ′ｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ》、第１－５巻及び補充（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ、１９８９）、《Ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ》、第１－４０巻（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、１９９１）、《Ｍａｒｃｈ′ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ》（Ｗｉｌｅｙ、第７版）及び《Ｌａｒｏｃｋ′ｓ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ》（Ｗｉｌｅｙ ＶＣＨ、１９９９）及びこれらの文献のいずれかの利用可能な更新バージョンのような、参考文献に記載の手順又はその明らかな改造により製造することができる。

【０１００】

医薬組成物

特定の実施形態は、一つまたは複数の本開示の化合物を含む医薬組成物に関する。

【０１０１】

医薬組成物は、任意に薬理学的に許容される賦形剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）と、薬理学的に許容される賦形剤とを含む。薬理学的に許容される賦形剤は、当分野で周知である。非限定的な適切な賦形剤は、例えば、封止材又は添加剤、例えば吸収促進剤、酸化防止剤、結着剤、緩衝剤、担体、コート剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、膨張剤、充填剤、調味剤、保湿剤、滑剤、芳香剤、防腐剤、推進剤、放出剤、

殺菌剤、甘味剤、溶解助剤、湿潤剤及その混合物を含む。また、医薬組成物を調製するためのそれぞれの賦形剤及その製造の従来技術が開示された、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ′ｓ Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ． Ｒ． Ｇｅｎｎａｒｏ（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，Ｍｄ．，２００５、それが参照により本明細書に取り込まれる）を参照する。

【０１０２】

医薬組成物は、本開示のいずれか一つまたは複数の化合物を含むことができる。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、治療有効量の、式Ｉ化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）を含む。本開示に係るいずれかの実施形態では、医薬組成物は、例えば、治療有効量の、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物からなる群より選ばれる化合物またはその薬理学的に許容される塩を含むことができる。

【０１０３】

医薬組成物は、さらに、いずれかの既知の投与経路により投与されるように調製されることもでき、前記投与経路が、経口投与、非経口投与、吸入投与等を含むが、これらに限定されない。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与のために調製されることができる。経口製剤は、それぞれが所定量の活性化合物を含み、カプセル、ピル、カシェ、トローチ、または錠剤などの個別の単位で表することができ、粉末又は顆粒として、水性又は非水性液体における溶液又は懸濁液として；或いは、水中油型又は油中水型エマルジョンとして表することができる。経口投与組成物を製造するための賦形剤は、当分野で周知である。非限定的な適切な賦形剤は、例えば、寒天、アルギン酸、水酸化アルミニウム、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、１，３－ブチレングリコール、カルボマー、ヒマシ油、セルロース、酢酸セルロース、ココアバター、コーンスターチ、コーン油、綿実油、クロスポビドン、ジグリセリド、エタノール、エチルセルロース、ラウリン酸エチル、オレイン酸エチル、脂肪酸エステル、ゼラチン、胚芽油、グルコース、グリセロール、落花生油（ｇｒｏｕｎｄｎｕｔ ｏｉｌ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、イソプロパノール、生理塩水、乳糖、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、麦芽、マンニトール、モノグリセリド、オリーブ油、落花生油（ｐｅａｎｕｔ ｏｉｌ）、リン酸カリウム塩、バレイショスターチ、ポビドン、プロピレングリコール、リンガー液、サフラワー油、ゴマ油、カルボキシメチルセルロースナトリウム、リン酸ナトリウム、ラウリン酸硫酸ナトリウム、ソルビトールナトリウム、大豆油、ステアリン酸、ステアリンフマル酸、スクロース、界面活性剤、タルク、トラガント、テトラヒドロフリルアルコール、トリグリセリド、水及その混合物を含む。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、医薬組成物を非経口投与のための剤型（例えば、静脈注射又は点滴、皮下注射又は筋内注射）に調製される。非経口製剤は、例えば、水溶液、懸濁液又は乳液であってもよい。非経口製剤の製造のための賦形剤は、当分野で周知である。非限定的な適切な賦形剤は、例えば、１，３－ブチレングリコール、ヒマシ油、コーン油、

綿実油、グルコース、胚芽油、落花生油（ｇｒｏｕｎｄｎｕｔ　ｏｉｌ）、リポソーム、オレイン酸、オリーブ油、落花生油（ｐｅａｎｕｔ　ｏｉｌ）、リンガー液、サフラワー油、ゴマ油、大豆油、Ｕ．Ｓ．Ｐ．又は等張塩化ナトリウム溶液、水及その混合物を含む。

【０１０６】

いくつかの実施例では、医薬組成物を吸入用製剤に調製される。吸入可能な製剤は、例えば、定量霧化吸入装置により投与可能な鼻スプレー、乾燥粉末又はエアロゾルに調製される。吸入製剤の製造のための賦形剤は、当分野で周知である。非限定的な適切な賦形剤は、例えば、乳糖、タルク、珪酸、水酸化アルミニウム、珪酸カルシウム及びポリアミド粉末及びこれらの混合物を含む。スプレーは、さらに、クロロフルオロカーボン及びブタン及びプロパンのような未置換の揮発性炭素水素化合物などの推進剤を含むことができる。

【０１０７】

医薬組成物は、化合物の使用目的、効力及び選択性などの様々な要因に応じて、本開示の化合物の様々な量を含むことができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物、またはその薬理学的に許容される塩）を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の本開示の化合物と、薬理学的に許容される賦形剤とを含む。本開示で使用されるように、本開示の化合物の治療有効量とは、本開示に係る疾患又は病症を治療するための有効量を意味し、それが、治療される受験者、治療される疾患又は病症及びその重症度、当該化合物を含有する組成物、投与時間、投与経路、治療持続時間、化合物効力（例えば、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃへの阻害）、そのクリアランスレート及びその他の薬物と併用するかに依存する。

【０１０８】

獣医学的使用のために、本開示の化合物は、通常の獣医学的慣行に従って、適切に許容される製剤として投与することができる。獣医師は、特定の動物に最も適切な投与計画と投与経路を容易に決定できる。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を単独で、又はそのような疾患の治療に従来使用される別の治療剤又は介入治療剤と組み合わせて使用して、ＫＲＡＳ関連疾患の治療に必要なすべての構成要素をキットにパッケージ化することができる。具体的に、いくつかの実施形態では、本発明は、疾患の治療的介入のためのキットであって、本発明で開示される化合物と、前記薬物を使用可能な形式に製造するための緩衝液及びその他の成分、及び／又は、このような薬物を伝達するための装置、及び／又は、本開示の化合物と併用治療するためのいずれかの薬剤、及び／又は、薬物パッケージにおける疾患治療説明書とを含む、パッケージ化される薬物群を含む、キットを提供する。これらの説明書は、プリント紙のようないずれかの有形媒介、或いは、コンピューター可読な磁性又は光学媒介、或いは、リモートコンピューターデータソース（例えば、インターネット経由でアクセス可能なワールドワイドウェブページ）を引用する指令に固定される。

【０１１０】

治療方法

本開示の化合物は、$KRAS^{G12D}$のようなＲＡＳ関連の疾患又は病症を治療及び／又は予防するために、治療活性物質として使用することができる。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、本開示は、ＲＡＳを介した細胞シグナル伝達を抑制する方法であって、細胞（例えば、癌細胞）と、有効量の一つまたは複数の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）とを接触させることを含む、方法を提供する。ＲＡＳを介したシグナル伝達の抑制は、当分野既知の様々な方法により評価及び証明することができる。非限定的な例は、（ａ）ＲＡＳのＧＴＰａｓｅ活性の低下；（ｂ）ＧＴＰ結合親和力の低下又はＧＤＰ結合親和力の向上；（ｃ）ＧＴＰのK_{off}の向上又はＧＤＰのK_{off}の低下；（ｄ）ＲＡＳ経路の下流シグナル伝達分子レベルの低下、例えばｐＭＥＫ、ｐＥＲＫ又はｐＡＫＴレベルの低下；及び／又は（ｅ）ＲＡＳ複合体と下流シグナル分子（Ｒａｆを含むが、これに限定されない）結合の低下、を含む。キット及び市販の検定方法は、上記の一つ又は複数を測定するために用いられる。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞（例えば、癌細胞）における$KRAS^{G12D}$、$HRAS^{G12D}$および／または$NRAS^{G12D}$を抑制する方法であって、細胞と、有効量の一つまたは複数の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）とを接触させることを含む、方法を提供する。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞（例えば、癌細胞）におけるＫＲＡＳ変異タンパク質、例えば、細胞における$KRAS^{G12D}$を抑制する方法であって、細胞と、有効量の一つまたは複数の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩ

Ｉ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）とを接触させることを含む、方法を提供する。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞群（例えば、癌細胞群）の増殖を抑制する方法であって、前記細胞群と、有効量の一つまたは複数の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）とを接触させることを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、増殖の抑制は、細胞群の細胞活力の低下として測定される。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、本開示は、受験者において癌を治療する方法であって、受験者に治療有効量の一つまたは複数の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）または治療有効量の本開示に係る医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌が、膵臓癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、虫垂癌、胆管癌、膀胱尿路上皮癌、卵巣癌、胃癌、乳癌、胆管癌または血液悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、受験者が、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ}、ＨＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ}および／またはＮＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ}変異を有する。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、本開示は、受験者において癌転移または腫瘍転移を治療する方法であって、受験者に治療有効量の一つまたは複数の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）または治療有効量の本開示に係る医薬組成物を

投与することを含む、方法を提供する。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、その必要がある受験者において疾患または病症（例えば、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳおよび／またはＮＲＡＳのＧ１２Ｄ変異に関連する癌、例えば、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ}に関連する癌）を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、当該方法は、受験者に治療有効量の本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）または治療有効量の本開示に係る医薬組成物を投与することを含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、癌を治療する方法であって、その必要がある受験者に有効量の任何本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）または包含本開示の化合物の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌は、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳおよび／またはＮＲＡＳのＧ１２Ｄ変異、例えば、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄ変異を含む。ＰＣＲキットにより、または、ＤＮＡセーケンシングにより、腫瘍または癌がＫＲＡＳ、ＨＲＡＳおよび／またはＮＲＡＳのＧ１２Ｄ変異を含むかを決定することは、当分野で既知である。様々な実施形態では、癌が、膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌または子宮内膜癌であってもよい。いくつかの実施形態では、癌が、虫垂癌、胆管癌、膀胱尿路上皮癌、卵巣癌、胃癌、乳癌または胆管癌である。いくつかの実施形態では、癌が、血液悪性腫瘍（例えば、急性骨髄性白血病）である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、本開示は、その必要がある受験者においてＲａｓ変異タンパク質（例えば、Ｋ－Ｒａｓ、Ｈ－Ｒａｓおよび／またはＮ－Ｒａｓ）を介した疾患または病症の方法であって、ａ）受験者がＲａｓ変異を有するかを確認することと；ｂ）受験者がＲａｓ変異を有すると確認された場合、受験者に治療有効量の少なくとも一つの本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１

、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）または本開示に係る医薬組成物を投与することとを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、前記疾患または病症は、癌、例えば、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、膵臓癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、虫垂癌、胆管癌、膀胱尿路上皮癌、卵巣癌、胃癌、乳癌、胆管癌または急性骨髄性白血病のような血液悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、前記疾患または病症は、ＭＹＨに関連するポリープ病である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、本開示は、その必要がある受験者において疾患または病症（例えば、本開示に係る癌）を治療する方法であって、受験者がＫＲＡＳ、ＨＲＡＳおよび／またはＮＲＡＳのＧ１２Ｄ変異、例えば、ＫＲＡＳ^{G12D}変異を有するかを確認することと、受験者がＫＲＡＳ、ＨＲＡＳおよび／またはＮＲＡＳ^{G12D}変異、例えば、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ変異を有すると確認された場合、受験者に治療有効剤量の少なくとも一つの本開示の化合物（例えば、式Ｉの化合物（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）、式ＩＩの化合物（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）、式ＩＩＩの化合物（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物またはその薬理学的に許容される塩）または本開示の少なくとも一つの化合物を含む医薬組成物を投与することとを含む、方法を提供する。

【０１２１】

ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳおよび／またはＮＲＡＳのＧ１２Ｄ変異は、既に、血液悪性腫瘍（例えば、血液、骨髄および／またはリンパ節に影響する癌）にも発見された。そのため、特定の実施形態は、その必要がある受験者の血液悪性腫瘍を治療する方法であって、通常、受験者に本開示の化合物（例えば、医薬組成物として）を投与することを含む、方法に関する。このような悪性腫瘍は、白血病やリンパ腫、例えば、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性単核性白血病（ＡＭｏＬ）、及び／又はその他の白血病を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、血液悪性腫瘍には、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫のようなリンパ腫、多発性骨髄腫のような形質細胞悪性腫瘍、上皮細胞リンパ腫、華氏マクログロブリン血症も含まれる。

【０１２２】

本開示の化合物は、単独療法又は併用療法として使用されることができる。いくつかの実施形態では、併用療法は、受験者を、化学治療剤、治療用抗体、放射線、細胞療法又は免疫療法を採用して治療することを含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、さらに、追加の薬物活性化合物とともに、それを必要とする受験者（例えば、本明細書に係るＫＲＡＳ^{G12D}変異に関連する癌を持つ受験者）に同時に併用投与するか、任意の順番で併用投与することができる。いくつかの実施形態では、追加の薬物活性化合物は、標的剤（例えば、ＭＥＫ阻害剤）、化学治療剤（例えば、シスプラチンまたはドセタキセル）、治療用抗体（例えば、抗ＰＤ－１抗体）等であってもよい。いずれかの既知の治療剤は、本開示の化合物と併用することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合

物は、当業者が周知の放射療法、ホルモン療法、細胞療法、手術及び免疫療法と組み合わせて使用することができる。

【０１２３】

本開示の化合物は、現在の様々な当分野で周知である化学治療剤と併用することができる。いくつかの実施形態では、化学治療剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、抗代謝産物、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾剤、抗ホルモン、血管新生阻害剤及び抗アンドロゲンからなる群より選ばれる。非限定的な例は、化学治療剤、細胞毒性剤及び非ペプチド小分子であり、例えば、Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）（メシル酸イマチニブ）、Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（登録商標）（カルフィルゾミブ）、Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標）（ボルテゾミブ）、Ｃａｓｏｄｅｘ（ビカルタミド）、Ｉｒｅｓｓａ（登録商標）（ゲフィチニブ）、ベネトクラクス（ｖｅｎｅｔｏｃｌａｘ）及びアドリアマイシン及び一連の化学治療剤である。化学治療剤の非限定的な例は、チオテパ及びシクロスホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮＴＭ）のような、アルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファンのような、アルキルスルホネート；ベンゾドーパ（ｂｅｎｚｏｄｏｐａ）、カルボクオン、メチュレドーパ（ｍｅｔｕｒｅｄｏｐａ）及びウレドパ（ｕｒｅｄｏｐａ）のような、アジリジン系；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスファオラミド（ｔｒｉｅｔｈｙｌｅｎｅｔｈｉｏｐｈｏｓｐｈａｏｒａｍｉｄｅ）、トリメチルオロメラミン（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｏｌｏｍｅｌａｍｉｎｅ）を含む、エチレンイミン系（ｅｔｈｙｌｅｎｉｍｉｎｅｓ）及びメチルアメラミン系（ｍｅｔｈｙｌａｍｅｌａｍｉｎｅｓ）；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド（ｃｈｏｌｏｐｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、ジクロロメチル基塩酸メクロレタミン、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン（ｐｈｅｎｅｓｔｅｒｉｎｅ）、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードのような、ナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンのような、ニトロスレア系（ｎｉｔｒｏｓｕｒｅａｓ）；アクラシノマイシン系（ａｃｌａｃｉｎｏｍｙｓｉｎｓ）、アクチノマイシン、オートラマイシン（ａｕｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシンＣ、カリケアマイシン（ｃａｌｉｃｈｅａｍｉｃｉｎ）、カラビシン（ｃａｒａｂｉｃｉｎ）、カルミノマイシン、カルジノフィリン（ｃａｒｚｉｎｏｐｈｉｌｉｎ）、ＣａｓｏｄｅｘＴＭ、クロモマイシン（ｃｈｒｏｍｏｍｙｃｉｎｓ）、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン（ｏｌｉｖｏｍｙｃｉｎｓ）、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン（ｐｏｔｆｉｒｏｍｙｃｉｎ）、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンのような、抗生物質；メトトレキサートや５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）のような代謝拮抗剤；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートのような葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンのようなプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンのようなのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストトラクトンのようなアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎薬；フロリン酸（ｆｒｏｌｉｎｉｃ　ａｃｉｄ）のような葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミド配糖体；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル（ｂｅｓｔｒａｂｕｃｉｌ）；ビサントレン（ｂｉｓａｎｔｒｅｎｅ）；エダトラキサート（ｅｄａｔｒａｘａｔｅ）；デフォファミン（ｄｅｆｏｆａｍｉｎｅ）；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン（ｅｌｆｏｍｉｔｈｉｎｅ）；酢酸エリプチニウム；エトグルシッド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミト

キサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット（ｐｈｅｎａｍｅｔ）；ピラルビシン；ポドフィリン酸（ｐｏｄｏｐｈｙｌｌｉｎｉｃ ａｃｉｄ）；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ多糖複合体；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２′，２′′′－トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスティン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（ｇａｃｙｔｏｓｉｎｅ）；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；パクリタキセル及びドセタキセルのようなタキサン系；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；及び上記のいずれかの薬理学的に許容される塩、酸又は誘導体を含む。

【０１２４】

適切な化学治療用細胞調節剤として、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤も含み、例えば、タモキシフェン（ＮｏｌｖａｄｅｘＴＭ）、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害４（５）－イミダゾール、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン（ｔｒｉｏｘｉｆｅｎｅ）、ケオキシフェン（ｋｅｏｘｉｆｅｎｅ）、ＬＹ １１７０１８、オナプリストン及びトレミフェン（ファレストン）のような抗エストロゲン剤；及び、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロリド、及びゴセレリンのような抗アンドロゲン系薬物；クロラムブシル；ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチンのようなの白金類似体；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；マイトマイシンＣ；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン（ｎａｖｅｌｂｉｎｅ）；ノバントロン（ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ）；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；カンプトテシン－１１（ＣＰＴ－１１）；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）を含む。

【０１２５】

必要に応じて、本開示の化合物又は医薬組成物は、一般的に処方される抗癌薬物、例えば、ハーセプチン（登録商標）、アバスチン（登録商標）、エルビタックス（登録商標）、リツキサン（登録商標）、タキソール（登録商標）、アリミデックス（登録商標）、タキソテール（登録商標）、ＡＢＶＤ、アビシン、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アデカツムマブ（Ａｄｅｃａｔｕｍｕｍａｂ）、１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン（１７－Ｎ－Ａｌｌｙｌａｍｉｎｏ－１７－ｄｅｍｅｔｈｏｘｙｇｅｌｄａｎａｍｙｃｉｎ）、アルファラジン（Ａｌｐｈａｒａｄｉｎ）、アルボシジブ（Ａｌｖｏｃｉｄｉｂ）、３－アミノピリジン－２－カルボキサルデヒドチオセミカルバゾン（３－Ａｍｉｎｏｐｙｒｉｄｉｎｅ－２－ｃａｒｂｏｘ－ａｌｄｅｈｙｄｅ ｔｈｉｏｓｅｍｉｃａｒｂａｚｏｎｅ）、アモナフィド、アントラセンジオン、抗ＣＤ２２免疫毒素、抗腫瘍薬、抗腫瘍ハーブ、アパジクオン（Ａｐａｚｉｑｕｏｎｅ）、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、アファチニブ２９９２（ＢＩＢＷ ２９９２）、ビリコダール（Ｂｉｒｉｃｏｄａ）、ブロスタリシン（Ｂｒｏｓｔａｌｌｉｃｉｎ）、ブリオスタチン、ブチオニンスルホキシミン、ＣＢＶ（化学療法）、カリキュリン、細胞サイクル非特異的抗腫瘍薬、ジクロロ酢酸、ディスコーダーモライド、エルサミトルシン、エノシタビン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エキサテカン、エキシスリンド、フェルギノール、フォロデシン、フォスフェストロール、ＩＣＥ化学療法レジメン、ＩＴ－１０１、イメキソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダール（Ｌａｎｉｑｕｉｄａｒ）、ラロタキセル（Ｌａｒｏｔａｘｅｌ）、レナリドミド（Ｌｅｎａｌｉｄｏｍｉｄｅ）、ルカントン、ルルトテカン、マフォスファミド、ミトゾロミド、ナフォキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、ＰＡＣ－１、ポーポー、ピキサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベッカマイシン（Ｒｅｂｅｃｃａｍｙｃｉｎ）、レシキモド、ルビテカン、ＳＮ－３８、サリノスポラミドＡ（Ｓａｌｉｎｏｓｐｏｒａｍｉｄｅ Ａ）、サパシタビン（Ｓａｐａｃｉｔａｂｉｎｅ）、スタンフォードＶ（Ｓｔａｎｆｏｒｄ Ｖ）、スワインソニン、タラポルフィン、タリキダ

ール（Ｔａｒｉｑｕｉｄａｒ）、テガフールウラシル、テモダール、テセタキセル（Ｔｅｓｅｔａｘｅｌ）、四硝酸トリプラチン、トリス（２－クロロエチル）アミン、トロキサシタビン（Ｔｒｏｘａｃｉｔａｂｉｎｅ）、ウラシルマスタード、バディメザン（Ｖａｄｉｍｅｚａｎ）、ビンフルニン、ＺＤ６１２６又はゾスキダル（Ｚｏｓｕｑｕｉｄａｒ）と組み合わせて使用することができる。

【０１２６】

本開示の化合物は、さらに、ＲＡＳ－ＲＡＦ－ＥＲＫ又はＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ－ＴＯＲシグナル伝達経路を破壊又は阻害する追加の薬学的に活性な化合物と併用することができる。その他のそのような組み合わせでは、追加の薬学的に活性な化合物は、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１アンタゴニストである。本開示の化合物又は医薬組成物は、さらに、ＥＧＦＲ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ＴＯＲ阻害剤、Ｍｃｌ－１阻害剤、ＢＣＬ－２阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びモノクローナル抗体、免疫調節性イミド（ＩＭｉＤｓ）、抗ＰＤ－１、抗ＰＤＬ－１、抗ＣＴＬＡ４、抗ＬＡＧ１及び抗ＯＸ４０剤、ＧＩＴＲアゴニスト、ＣＡＲ－Ｔ細胞及びＢｉＴＥｓを含む免疫療法からなる群より選ばれる一つ又は複数の一定量の物質と併用することができる。

【０１２７】

Ｇｏｌｄｂｅｒｇら、Ｂｌｏｏｄ　１１０（１）：１８６－１９２（２００７）、Ｔｈｏｍｐｓｏｎら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１３（６）：１７５７－１７６１（２００７）、及びＫｏｒｍａｎら、国際出願番号ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３０９６０６（開示番号ＷＯ　２００６／１２１１６８　Ａ１）には、例示的抗ＰＤ－１又は抗ＰＤＬ－１抗体及その使用方法を開示し、それぞれが参照により明確的に本明細書中に取り組まれ、ペムブロリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ、Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））、ニボルマブ（ｎｉｖｏｌｕｍａｂ、Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標））、ヤーボ（商標）（Ｙｅｒｖｏｙ（商標）、ピリムマブ）又はトレメリムマブ（抗ＣＴＬＡ－４）、ガリキシマブ（抗Ｂ７．１）、Ｍ７８２４（二機能性抗ＰＤ－Ｌ１／ＴＧＦ－βＴｒａｐ融合タンパク質）、ＡＭＰ２２４（抗Ｂ７ＤＣ）、ＢＭＳ－９３６５５９（抗Ｂ７－Ｈ１）、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（抗Ｂ７－Ｈ１）、ＭＥＤＩ－５７０（抗ＩＣＯＳ）、ＡＭＧ　４０４、ＡＭＧ５５７（抗Ｂ７Ｈ２）、ＭＧＡ２７１（抗Ｂ７Ｈ３）、ＩＭＰ３２１（抗ＬＡＧ－３）、ＢＭＳ－６６３５１３（抗ＣＤ１３７）、ＰＦ－０５０８２５６６（抗ＣＤ１３７）、ＣＤＸ－１１２７（抗ＣＤ２７）、抗ＯＸ４０（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｅ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ）、ｈｕＭＡｂＯＸ４０Ｌ（抗ＯＸ４０Ｌ）、Ａｔａｃｃｅｐｔ（抗ＴＡＣＩ）、ＣＰ－８７０８９３（抗ＣＤ４０）、Ｌｕｃａｔｕｍｕｍａｂ（抗ＣＤ４０）、Ｄａｃｅｔｕｚｕｍａｂ（抗ＣＤ４０）、Ｍｕｒｏｍｏｎａｂ－ＣＤ３（抗ＣＤ３）、Ｉｐｉｌｕｍｕｍａｂ（抗ＣＴＬＡ－４）を含む。免疫療法は、さらに、遺伝子操作されたＴ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞）及び二重特異性抗体（例えば、ＢｉＴＥｓ）を含む。非限定的な有用の追加の試薬は、さらに、抗ＥＧＦＲ抗体及び小分子ＥＧＦＲ阻害剤、例えば、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ）、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ）、ザルツムマブ、ニモツズマブ、マツズマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ等を含む。非限定的な有用の追加の試薬は、さらに、ＣＤＫ阻害剤、例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、例えば、パルボシクリブ（ｐａｌｂｏｃｉｃｌｉｂ）、アベマシクリブ（ａｂｅｍａｃｉｃｌｉｂ）、リボシクリブ（ｒｉｂｏｃｉｃｌｉｂ）、ダイナシクリブ（ｄｉｎａｃｉｃｌｉｂ）等を含む。非限定的な有用の追加の試薬は、さらに、ＭＥＫ阻害剤、例えば、トラメチニブ（ｔｒａｍｅｔｉｎｉｂ）、および、ビニメチニブ（ｂｉｎｉｍｅｔｉｎｉｂ）を含む。非限定的な有用の追加の試薬は、さらに、ＳＨＰ２阻害剤、例えば、ＴＮＯ１５５、ＲＭＣ－４６３０とＲＬＹ－１９７１を含む。

【０１２８】

本開示の投与は、特定の投与経路に限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、投与方式は、経口、経鼻、経皮、肺、吸入、頬側、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸、胸膜内、髄腔内及び非経口投与であってもよい。いくつかの実施形態では、投与方式は、経口投与である。

【０１２９】
投与量を含む投与計画は、治療される受験者、治療される疾患又は病症及びその重症度、化合物を含む組成物、投与時間、投与経路、治療の持続時間、化合物の効力、そのクリアランスレート、及び別の薬物と併用するかに応じて変化し、調整することができる。
【０１３０】
定義
なお、全ての部分及その組み合わせは、いずれも適切な化合価を維持すると理解されるべきである。
【０１３１】
なお、本開示に係る変化可能な部分の具体的な実施形態は、同じ符号を持つ別の具体的な実施形態と同じても異なってもよいと理解する。
【０１３２】
本開示の変数に用いられる適切な原子又は基は、独立して選択される。変数の定義は、組み合わせてもよい。式Ｉを例に、式ＩにおけるR^{1}、R^{3}、G^{1}、A^{1}、A^{2}、G^{2}、G^{3}、R^{100}、ｍ、ｎ１とｎ２のうちのいずれか一つの定義を、式ＩにおけるR^{1}、R^{3}、G^{1}、A^{1}、A^{2}、G^{2}、G^{3}、R^{100}、ｍ、ｎ１とｎ２のうちのその他のいずれか一つの定義と組み合わせてもよい。当該組み合わせも、考案され、本発明の範囲にある。
【０１３３】
特定の官能基と化学用語の定義については、以下で詳しく説明する。化学元素は、元素周期表（ＣＡＳバージョン、化学および物理学ハンドブック、第７５版、表紙の内側）に従って判別され、かつ、特定の官能基は一般に本明細書で記載されているように定義される。また、有機化学の一般原則、および特定の機能部分と反応性は、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９；Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ'ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，5^{th} Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９；及び、Ｃａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，3^{rd} Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７に記載される。本開示は、本明細書に記載の置換基の例示的なリストによっていかなる方法で限定されることを意図しない。
【０１３４】
本開示の化合物は、１つ又は複数の不斉中心及び／又は軸不斉を含むことができ、そのため、様々な異性体形態（例えば、エナンチオマー及び／又はジアステレオマー）として存在することができる。例えば、本開示に係る化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、アトロプ異性体、又は幾何異性体の形態であってもよく、あるいは、ラセミ混合物及び１つ又は複数の立体異性体に富む混合物を含む、立体異性体の混合物の形態であってもよい。異性体は、キラル高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）及びキラル塩の形成及び結晶化を含む、当業者に知られている方法によって混合物から単離することができ；或いは、好ましい異性体は、非対称合成によって調製することができる。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）；Ｗｉｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）；及びＥｌｉｅｌ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）；及び、Ｗｉｌｅｎ，Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ １９７２）を参照する。

本開示は、さらに、その他の異性体を基本的に含まない個々の異性体として、或いは、ラセミ混合物を含む様々な異性体の混合物として本開示に係る化合物を包含する。本開示の実施形態では、特に説明しない限り、立体化学が具体的に描かれる場合、その特定のキラル中心又は軸不斉に関して、当該化合物が主に記載される立体異性体として存在し、例えば、重量で、ＨＰＬＣ面積で、または両方で、２０％未満、１０％未満、５％未満、１％未満、または検出不可の量のその他の立体異性体を有すると理解されるべきである。本開示によれば、当業者は、キラルＨＰＬＣにより決定することを含む方法により、立体異性体の存在及び／又は量を決定することができる。

【０１３５】

本開示の化合物は、アトロプ異性体を有することができる。本開示に係るいずれかの実施形態では、適用する場合、本開示の化合物は、任意の比率のアトロプ異性体の混合物として存在することができる。いくつかの実施形態では、適用する場合、化合物は、単離の単一のアトロプ異性体として存在することができ、その他のアトロプ異性体を基本的に含有しない（例えば、２０％未満、１０％未満、５％未満、１％未満を含有し、重量で、ＨＰＬＣ面積で、又は両方で、又は検出不可の量を有する）。実施例部分には、本開示の化合物のいくつかの例示的な単離のアトロプ異性体を示す。当業者にとって理解されるように、単結合（例えば、ビアリール基の単結合）周りに回転が制限される場合、化合物は、アトロプ異性体の混合物として存在し、それぞれの単一のアトロプ異性体が単離することができる。

【０１３６】

値の範囲を記載する場合、当該範囲内のそれぞれの値及びサブ範囲を包含することを意図する。例えば、「$C_{1\sim6}$」とは、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、$C_{1\sim6}$、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、$C_{2\sim6}$、$C_{2\sim5}$、$C_{2\sim4}$、$C_{2\sim3}$、$C_{3\sim6}$、$C_{3\sim5}$、$C_{3\sim4}$、$C_{4\sim6}$、$C_{4\sim5}$及び$C_{5\sim6}$を包含することを意図する。

【０１３７】

本開示で使用されるように、用語「本開示の一つまたは複数の化合物」または「本発明の一つまたは複数の化合物」とは、本開示に係る式Ｉ（例えば、式Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、Ｉ－１－Ａ、Ｉ－２－Ａ、Ｉ－３－Ａ、Ｉ－１－Ａ－１、Ｉ－１－Ａ－２、Ｉ－１－Ａ－３、Ｉ－１－Ａ－４、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ１、Ｉ－１－Ａ－４－Ｅ２、Ｉ－１－Ａ－５、Ｉ－１－Ａ－６、Ｉ－１－Ａ－７、Ｉ－１－Ａ－８、Ｉ－１－Ａ－９、Ｉ－１－Ａ－１０、Ｉ－１－Ａ－１１またはＩ－１－Ａ－１２）の化合物、式ＩＩ（例えば、式ＩＩ－１、ＩＩ－２、ＩＩ－２－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｅ２、ＩＩ－３、ＩＩ－１－Ａ、ＩＩ－１－Ｂ、ＩＩ－１－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ、ＩＩ－２－Ｂ、ＩＩ－２－Ｃ、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ｃ－Ｅ１、ＩＩ－２－Ａ－Ｅ２、ＩＩ－２－Ｂ－Ｅ２またはＩＩ－２－Ｃ－Ｅ２）の化合物、式ＩＩＩ（例えば、式ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８またはＩＩＩ－９）の化合物、本開示の表Ａで示されるいずれかの化合物、実施例部分のいずれかの表題化合物または表１で同定されたそれらの化合物、その同位体標識の化合物（例えば、その中の一つの水素原子が重水素原子で置換される重水素類似体であり、その重水素原子の存在量がその天然存在量よりも高い）、その可能な立体異性体（ジアステレオーマ、エナンチオマーおよびラセミ混合物を含む）、幾何異性体、アトロプ異性体、互変異性体、配座異性体および／またはその薬理学的に許容される塩（例えば、ＨＣｌ塩のような酸付加塩またはＮａ塩のような塩基付加塩）を意味する。本開示の化合物の水和物および溶媒和物は、本開示の組成物として認識され、その中、化合物がそれぞれ水又は溶媒と締結する。

【０１３８】

本開示の化合物は、自然界で最も豊富に見られる原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を有する１つ又は複数の原子を含む同位体標識、又は同位体に富む形態で存在することができる。同位体は、放射性でも非放射性同位体であってもよい。水素、炭素、リン、硫黄、フッ素、塩素、ヨウ素などの原子の同位体には^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、

^{15}N、^{18}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl及び^{125}Iを含むが、これらに限定されない。これら及び／又はその他の原子の他の同位体を含む化合物は、本発明の範囲内にある。

【０１３９】

本開示で使用されるように、語句である化合物の「投与」、化合物を「投与する」又はそれらのその他の変形とは、治療を必要とする個体に化合物又は化合物のプロドラッグを提供することを意味する。

【０１４０】

本開示で使用されるように、用語「アルキル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、直鎖または分岐鎖脂肪族飽和炭化水素を意味する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～１２つの炭素原子（即ち、$C_{1\sim12}$アルキル基）または指定の炭素原子数（即ち、C_1アルキル基、例えば、メチル基；C_2アルキル基、例えば、エチル基；C_3アルキル基、例えば、プロピル基またはイソプロピル基等）を含むことができる。一つの実施形態では、アルキル基は、直鎖$C_{1\sim10}$アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、分岐鎖$C_{3\sim10}$アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、直鎖$C_{1\sim6}$アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、分岐鎖$C_{3\sim6}$アルキル基である。別の実施形態では、アルキル基は、直鎖$C_{1\sim4}$アルキル基である。一つの実施形態では、アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基（ｎ－プロピル基）、イソプロピル基、ブチル基（ｎ－ブチル基）、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基およびイソブチル基からなる群より選ばれる$C_{1\sim4}$アルキル基である。本開示で使用されるように、用語「アルキレン基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、アルキル基由来の二価の基を意味する。例えば、非限定的な直鎖アルキレン基は、－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－CH_2－、－CH_2－CH_2－等を含む。

【０１４１】

本開示で使用されるように、用語「ヘテロアルキル基」とは、一つ又は複数の炭素が複素原子（例えば、Ｏ又はＮ）で置換された以上で定義されるアルキル基を意味する。当業者であれば、Ｏ原子がCH_2単位を置換し、Ｎ原子がＣＨ単位を置換することを理解できる。ヘテロアルキル基は、その炭素数により指定されることができる。例えば、$C_{1\sim4}$ヘテロアルキル基とは、１～４つの炭素を含むヘテロアルキル基を意味する。ヘテロアルキル基の例は、－Ｏ－CH_2CH_2－OCH_3、HO－CH_2CH_2－Ｏ－CH_2－、－CH_2CH_2－Ｎ（Ｈ）－CH_3、－Ｎ－（CH_3）$_2$、－ＣＨ（CH_3）（OCH_3）等を含むが、これらに限定されない。任意に置換される場合、ヘテロアルキル基の複素原子または炭素原子は、許容される置換基で置換されてもよい。本開示で使用されるように、用語「ヘテロアルキレン基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、ヘテロアルキル基由来の二価の基を意味する。

【０１４２】

本開示で使用されるように、用語「アルケニル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つまたは複数の、例えば、１、２または３つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖脂肪炭化水素を意味する。一つの実施形態では、アルケニル基は、$C_{2\sim6}$アルケニル基である。別の実施形態では、アルケニル基は、$C_{2\sim4}$アルケニル基である。非限定的な例示的なアルケニル基は、エテニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基、ｓｅｃ－ブテニル基、ペンテニル基およびヘキセニル基を含む。

【０１４３】

本開示で使用されるように、用語「アルキニル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つまたは複数の、例えば、１～３つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖脂肪炭化水素を意味する。一つの実施形態では、アルキニル基は、一つの炭素－炭素三重結合を有する。一つの実施形態では、アルキニル基は、$C_{2\sim6}$アルキニル基である。別の実施形態では、アルキニル基は、$C_{2\sim4}$アルキニル基である

。非限定的な例示的なアルキニル基は、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、２－ブチニル基、ペンチニル基およびヘキシニル基を含む。

【０１４４】

本開示で使用されるように、用語「アルコキシ基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、式OR^{a1}の基を意味し、その中、R^{a1}が、アルキル基である。

【０１４５】

本開示で使用されるように、用語「ハロアルキル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つ又は複数のフッ素、塩素、臭素及び／又はヨウ素原子で置換されたアルキル基を意味する。好ましい実施形態では、ハロアルキル基は、１、２又は３つのフッ素原子で置換されたアルキル基である。一つの実施形態では、ハロアルキル基は、$C_{1\sim4}$ハロアルキル基である。

【０１４６】

「炭素環基」又は「炭素環」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、非芳香族環系において３から１０個の環形成炭素原子（「C_{3-10}炭素環基」）及び０個の複素原子を有する非芳香族環状炭化水素基を意味する。炭素環基は、単環式（「単環式炭素環基」）でも、縮合、架橋又はスピロ環系を含む、例えば二環系（「二環形成炭素環基」）であってもよく、かつ、飽和であっても部分的不飽和であってもよい。「炭素環基」は、また、環系を含み、その中、以上で定義される炭素環が、一つ又は複数のアリール基又はヘテロアリール基と縮合し、その中、連結点が、炭素環にあり、かつ、この場合、炭素数が、依然として炭素環系における炭素数を表す。非限定的な例示的炭素環基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ノルボルニル基、デカリニル基、アダマンチル基、シクロペンテニル基及びシクロヘキセニル基を含む。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、「炭素環基」とは、３から１０個の環形成炭素原子を有する単環式飽和炭素環基（「$C_{3\sim10}$シクロアルキル基」）である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３から８個の環形成炭素原子（「$C_{3\sim8}$シクロアルキル基」）を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３から６個の環形成炭素原子（「$C_{3\sim6}$シクロアルキル基」）を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、５から６個の環形成炭素原子（「$C_{5\sim6}$シクロアルキル基」）を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、５から１０個の環形成炭素原子（「$C_{5\sim10}$シクロアルキル基」）を有する。

【０１４８】

「複素環基」又は「複素環」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、環形成炭素原子及び１～４個の環形成複素原子（その中、それぞれの複素原子が、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン及びケイ素からなる群より選ばれる）を有する３から１０員非芳香族環系の基（「３～１０員複素環基」）を意味する。化合価が許容される場合、一つ又は複数の窒素原子を含有する複素環基において、連結点が、炭素又は窒素原子であってもよい。複素環基が、単環式（「単環式複素環基」）でも縮合、架橋又はスピロ環系、例えば二環系（「二環式複素環基」）であってもよく、かつ、飽和であっても部分的不飽和であってもよい。複素環二環系は、１つ又は２つの環において一つ又は複数の複素原子を含んでもよい。「複素環基」は、また、以上で定義される複素環と一つ又は複数の炭素環基と縮合してなり、その中、連結点が炭素環基又は複素環にある環系を含み、以上で定義される複素環と一つ又は複数のアリール基又はヘテロアリール基と縮合してなり、その中、連結点が複素環にある環系を含み、かつ、この場合、環成員の数が、依然として複素環系における環成員の数を表す。

【０１４９】

例示的な１個の複素原子を含有する３員複素環基が、アジリジニル基、オキシラニル基、チイラニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な１個の複素原子を含有する４

員複素環基が、アゼチジニル基、オキセタニル基及びチエタニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な１個の複素原子を含有する５員複素環基が、テトラヒドロフリル基、ジヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ジヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ジヒドロピロリル基及びピロール－２，５－ジオンを含むが、これらに限定されない。例示的な２個の複素原子を含有する５員複素環基が、ジオキソラン、オキサチオラン、ジチオラニル基及びオキサゾリジン－２－オンを含むが、これらに限定されない。例示的な３個の複素原子を含有する５員複素環基が、トリアゾリニル基、オキサジアゾリニル基及びチアジアゾリニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な１個の複素原子を含有する６員複素環基が、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ジヒドロピリジニル基及びテトラヒドロチアニル基（ｔｈｉａｎｙｌ）を含むが、これらに限定されない。例示的な２個の複素原子を含有する６員複素環基が、ピペラジニル基、モルホリニル基、１，４－ジチアニル（ｄｉｔｈｉａｎｙｌ）及びジオキサニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な２個の複素原子を含有する６員複素環基が、トリアジニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な１個の複素原子を含有する７員複素環基が、アゼパニル基、オキセパニル基及びチエパニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な１個の複素原子を含有する８員複素環基が、アゾカニル基、オキセカニル基及びチオカニル基を含むが、これらに限定されない。例示的なC_6アリール環と縮合する５員複素環基（本開示では、５，６－二環式複素環ともいう）が、インドリル基、イソインドリル基、ジヒドロベンゾフリル基、ジヒドロベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリノニル基等を含むが、これらに限定されない。例示的なアリール環と縮合する６員複素環基（本開示では、６，６－二環式複素環ともいう）が、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基等を含むが、これらに限定されない。

【０１５０】

「アリール基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、芳香環系（「$C_{6\sim14}$アリール基」）で提供される６～１４個の炭素原子及び０個の複素原子の単環式又は多環（例えば、二環又は三環）４ｎ＋２芳香環系（例えば、環アレイに共有する６、１０又は１４個のπ電子を有する）を有する基である。いくつかの実施形態では、アリール基は、６個の環形成炭素原子（「C_6アリール基」；例えば、フェニル基）を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、１０個の環形成炭素原子（「C_{10}アリール基」；例えば、ナフチル基、例えば、１－ナフチル基及び２－ナフチル基）を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、１４個の環形成炭素原子（「C_{14}アリール基」；例えば、アンスリル基）を有する。「アリール基」は、さらに、以上で定義されるアリール環と一つ又は複数の炭素環基又は複素環基と縮合してなり、その中、ラジカル又は連結点がアリール環にある環系を含み、かつ、この場合、炭素原子数が、依然として芳香族環系における炭素原子数を表す。

【０１５１】

「アラルキル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つ又は複数のアリール基で置換され、好ましくは一つのアリール基で置換されたアルキル基である。アラルキル基の例は、ベンジル基、フェネチル基等を含む。アラルキル基が置換されてもよいと記載される場合、アラルキル基のアルキル基部分又はアリール基部分は、置換されてもよい。

【０１５２】

「ヘテロアリール基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、芳香族環系で提供される環形成炭素原子及び１～４個の環形成複素原子（その中、それぞれが複素原子が、独立して、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選ばれる）の５～１０員単環式又は二環４ｎ＋２芳香環系（例えば、環アレイで共有される６又は１０個のπ電子）を有する基（「５～１０員ヘテロアリール基」）である。化合価が許容される場合、一つ又は複数の窒素原子のヘテロアリール基において、連結点が、炭素又は窒素原子であってもよい。ヘテロアリール基二環系は、１つ又は２つの環中に一つ又は複数の複素原子を含む。「ヘテロアリール基」は、以上で定義されるヘテロアリール環と一つ又は複数の炭素環

基又は複素環基と縮合してなり、その中、連結点がヘテロアリール環にある環系を含み、かつ、この場合、環成員の数が、依然としてヘテロアリール環系における環成員の数を表す。「ヘテロアリール基」は、また、以上で定義されるヘテロアリール環と一つ又は複数のアリール基と縮合してなり、その中、連結点がアリール基又はヘテロアリール環にある環系を含み、かつ、この場合、環成員の数が、縮合（アリール基／ヘテロアリール基）環系における環成員の数を表す。その中、一つの環が複素原子を含まないジシクロヘテロアリール基（例えば、インドリル基、キノリニル基、カバゾリル基等）には、連結点がいずれかの環にあってもよく、即ち、複素原子の環（例えば、２－インドリル基）又は複素原子を含まない環（例えば、５－インドリル基）にあってもよい。

【０１５３】

例示的な１個の複素原子を含有する５員ヘテロアリール基が、ピロリル基、フリル基及びチエニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な２個の複素原子を含有する５員ヘテロアリール基が、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基及びイソチアゾリル基を含むが、これらに限定されない。例示的な３個の複素原子を含有する５員ヘテロアリール基が、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基及びチアジアゾリル基を含むが、これらに限定されない。例示的な４個の複素原子を含有する５員ヘテロアリール基が、テトラゾリル基を含むが、これらに限定されない。例示的な１個の複素原子を含有する６員ヘテロアリール基が、ピリジニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な２個の複素原子を含有する６員ヘテロアリール基が、ピペラジニル基、ピリミジニル基及びピラジニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な３個又は４個の複素原子を含有する６員ヘテロアリール基が、それぞれ、トリアジニル基及びテトラジニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な１個の複素原子を含有する７員ヘテロアリール基が、アゼピニル基（ａｚｅｐｉｎｙｌ）、オキセピニル基（ｏｘｅｐｉｎｙｌ）及びチエピニル基（ｔｈｉｅｐｉｎｙｌ）を含むが、これらに限定されない。例示的な５，６－ジシクロヘテロアリール基が、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチエニル基、イソベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾイソフリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドリジニル基及びプリニル基を含むが、これらに限定されない。例示的な６，６－ジシクロヘテロアリール基が、ナフチリジニル基、プテリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基及びキナゾリニル基を含むが、これらに限定されない。

【０１５４】

「ヘテロアラルキル基」とは、単独として又は別の基の一部として使用される際に、一つ又は複数のヘテロアリール基で置換され、好ましくは一つのヘテロアリール基で置換されたアルキル基である。ヘテロアラルキル基が置換されてもよいと記載される場合、ヘテロアラルキル基のアルキル基部分又はヘテロアリール基部分は、置換されてもよい。

【０１５５】

当業者によって一般的に理解されるように、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、カルボシクリレン基、ヘテロシクリレン基、アリーレン基、及びヘテロアリーレン基は、それぞれ、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基及びヘテロアリール基の対応する二価の基である。

【０１５６】

「置換されてもよい」基、例えば、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよい炭素環基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいアリール基及び置換されてもよいヘテロアリール基とは、それぞれの未置換又は置換の基でを意味する。通常、用語「置換」は、用語「任意」に先たちにも関わらず、基（例えば、炭素又は窒素原子）に存在する少なくとも一つの水素が許容される置換基で置換され、例えば、その上の置換が、自発的な変換（例えば、再配列、環化、脱離又はその他の反応による）がない化合物のような、安定な化合物を生成す

る置換基である。特に説明しない限り、「置換」基は、当該基の１つ又は複数の置換可能な位置に置換基を有し、かつ、任意の所定の構造の複数の位置が置換される場合、置換基は、各位置で同じても異なってもよい。置換基は、必要に応じて、炭素原子置換基、窒素原子置換基、酸素原子置換基、又は硫黄原子置換基であってもよい。

【０１５７】

明示的に反対の記載がない限り、置換基及び／又は変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に許容され、かつ安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。「安定した」化合物は、製造及び単離でき、かつその構造と特性が、本開示に記載の目的（例えば、受験者への治療的投与）のための化合物の使用を可能にするのに十分な期間で、変化しないか、本質的に変化しないままにする化合物である。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、本開示における「置換されてもよい」アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環、シクロアルキル基、アルコキシ基、シクロアルコキシ基または複素環基は、未置換であってもよく、１、２、３または４つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、保護されたヒドロキシ基、オキソ基（適用する場合）、NH_2、保護されたアンモニア基、ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル基）またはその保護された誘導体、Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル基）（$C_{1\sim4}$アルキル基）、$C_{1\sim4}$アルキル基、$C_{2\sim4}$アルケニル基、$C_{2\sim4}$アルキニル基、$C_{1\sim4}$アルコキシ基、$C_{3\sim6}$シクロアルキル基、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ基、フェニル基、１、２または３つの独立してＯ、ＳとＮからなる群より選ばれる環形成複素原子を含有する５または６員ヘテロアリール基、１または２つの独立してＯ、ＳとＮからなる群より選ばれる環形成複素原子を含有する３～７員複素環基からなる群より選ばれ、その中、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基フェニル基、ヘテロアリール基および複素環基のそれぞれが、１、２または３つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、オキソ基（適用する場合）、$C_{1\sim4}$アルキル基、フッ素置換の$C_{1\sim4}$アルキル基（例えば、CF_3）、$C_{1\sim4}$アルコキシ基およびフッ素置換の$C_{1\sim4}$アルコキシ基からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態では、本開示における「置換されてもよい」アリール基またはヘテロアリール基は、未置換であってもよく、１、２、３または４つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、Ｃｌ、－ＯＨ、－ＣＮ、NH_2、保護されたアンモニア基、ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル基）またはその保護された誘導体、Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル基）（$C_{1\sim4}$アルキル基）、－Ｓ（＝Ｏ）（$C_{1\sim4}$アルキル基）、$-SO_2$（$C_{1\sim4}$アルキル基）、$C_{1\sim4}$アルキル基、$C_{2\sim4}$アルケニル基、$C_{2\sim4}$アルキニル基、$C_{1\sim4}$アルコキシ基、$C_{3\sim6}$シクロアルキル基、$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ基、フェニル基、１、２または３つの独立してＯ、ＳとＮからなる群より選ばれる環形成複素原子を含有する５または６員ヘテロアリール基、１または２つの独立してＯ、ＳとＮからなる群より選ばれる環形成複素原子を含有する３～７員複素環基からなる群より選ばれ、その中、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、フェニル基、ヘテロアリール基および複素環基のそれぞれが、１、２または３つの置換基で置換されてもよく、前記置換基が、独立して、Ｆ、－ＯＨ、オキソ基（適用する場合）、$C_{1\sim4}$アルキル基、フッ素置換の$C_{1\sim4}$アルキル基、$C_{1\sim4}$アルコキシ基およびフッ素置換の$C_{1\sim4}$アルコキシ基からなる群より選ばれる。

【０１５９】

例示的な炭素原子置換基は、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、－ＯＨ、$-OR^{aa}$、$-ON(R^{bb})_2$、$-N(R^{bb})_2$、$-N(R^{bb})_3{}^{+}X^{-}$、$-N(OR^{cc})R^{bb}$、－ＳＨ、$-SR^{aa}$、$-SSR^{cc}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2H$、－ＣＨＯ、$-C(OR^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-OC(=O)R^{aa}$、$-OCO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-OC(=O)N(R^{bb})_2$、$-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、$-NR^{bb}CO_2R^{aa}$、$-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})R^{aa}$

、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{bb}ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{aa}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＳ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｓｉ（Ｒ^{aa}）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ^{aa}）$_3$ －Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}，－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_4$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_4$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_4$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_4$、－Ｂ（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｂ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＢＲ^{aa}（ＯＲ^{cc}）、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{1～10}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～10}$炭素環基、３～１４員複素環基、Ｃ$_{6～14}$アリール基および５～１４員ヘテロアリール基を含むが、これらに限定されなく、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、０、１、２、３、４または５つのＲ^{dd}基で置換され；その中、Ｘ$^-$が、カウンターイオンであり；あるいは、炭素原子上の２つのジェム水素が基＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮ（Ｒ^{bb}）$_2$、＝ＮＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、＝ＮＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}、＝ＮＮＲ^{bb}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}、＝ＮＲ^{bb}または＝ＮＯＲ^{cc}で置換され；Ｒ^{aa}のそれぞれの例が、独立して、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{1～10}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～10}$炭素環基、３～１４員複素環基、Ｃ$_{6～14}$アリール基および５～１４員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、あるいは、２つのＲ^{aa}基が、連結して３～１４員複素環基または５～１４員ヘテロアリール基環を形成し、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、０、１、２、３、４または５つのＲ^{dd}基で置換され；

Ｒ^{bb}のそれぞれの例が、独立して、水素、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{cc}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{cc}、－ＳＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{cc}、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$）$_2$、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{1～10}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～10}$炭素環基、３～１４員複素環基、Ｃ$_{6～14}$アリール基および５～１４員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、あるいは、２つのＲ^{bb}基が、連結して３～１４員複素環基または５～１４員ヘテロアリール基環を形成し、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、０、１、２、３、４または５つのＲ^{dd}基で置換され；その中Ｘ$^-$が、カウンターイオンであり；

Ｒ^{cc}のそれぞれの例が、独立して、水素、Ｃ$_{1～10}$アルキル基、Ｃ$_{1～10}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2～10}$アルケニル基、Ｃ$_{2～10}$アルキニル基、Ｃ$_{3～10}$炭素環基、３～１４員複素環基、Ｃ$_{6～14}$アリール基および５～１４員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、あるいは、２つのＲ^{cc}基が、連結して３～１４員複素環基または５～１４員ヘテロアリール基環を形成し、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、０、１、２、３、４または５つのＲ^{dd}基で置換され；

Ｒ^{dd}のそれぞれの例が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$

Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ^{ee}、－ＯＮ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{ff}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＲ^{ee}）Ｒ^{ff}、－ＳＨ、－ＳＲ^{ee}、－ＳＳＲ^{ee}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{ee}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＮＲ^{ff}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－ＮＲ^{ff}ＣＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＮＲ^{ff}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）ＯＲ^{ee}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）Ｒ^{ee}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）ＯＲ^{ee}、－Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＮＲ^{ff}Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$，－ＮＲ^{ff}ＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{ee}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－Ｓｉ（Ｒ^{ee}）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ^{ee}）$_3$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{ee}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{ee}、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ^{ee}、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{ee}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ee}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{ee}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{ee}）$_2$、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、Ｃ$_{3～10}$炭素環基、３～１０員複素環基、Ｃ$_{6～10}$アリール基、５－１０員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、０、１、２、３、４または５つのＲ^{gg}基で置換され、あるいは、２つのジェムＲ^{dd}置換基が連結して＝Ｏまたは＝Ｓを形成してもよく；その中Ｘ$^-$がカウンターイオンであり；

Ｒ^{ee}のそれぞれの例が、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、Ｃ$_{3～10}$炭素環基、Ｃ$_{6～10}$アリール基、３～１０員複素環基および３～１０員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、０、１、２、３、４または５つのＲ^{gg}基で置換され；

Ｒ^{ff}のそれぞれの例が、独立して、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{2-6}$アルキニル基、Ｃ$_{3～10}$炭素環基、３～１０員複素環基、Ｃ$_{6～10}$アリール基および５－１０員ヘテロアリール基からなる群より選ばれ、あるいは、２つのＲ^{ff}基が、連結して３～１４員複素環基または５～１４員ヘテロアリール基環を形成し、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基およびヘテロアリール基が、独立して、０、１、２、３、４または５つのＲ^{gg}基で置換され；ならびに

Ｒ^{gg}のそれぞれの例は、いずれも独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＣ$_{1-6}$アルキル基、－ＯＮ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$_2$$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＣ$_{1-6}$アルキル基）（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－Ｎ（ＯＨ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＮＨ（ＯＨ）、－ＳＨ、－ＳＣ$_{1-6}$アルキル基、－ＳＳ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＯＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＮＨＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｏ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基），－ＯＣ（＝ＮＨ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＯＣ（＝ＮＨ）ＯＣ$_{1-6}$アルキル基、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＯＣ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$_2$、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル基）、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$，－ＳＯ$_2$Ｃ$_{1-6}$アル

キル基、－SO_2OC_{1-6}アルキル基、－OSO_2C_{1-6}アルキル基、－SOC_{1-6}アルキル基、－Si（C_{1-6}アルキル基）$_3$、－OSi（C_{1-6}アルキル基）$_3$－C（＝S）N（C_{1-6}アルキル基）$_2$、C（＝S）NH（C_{1-6}アルキル基）、C（＝S）NH_2、－C（＝O）S（C_{1-6}アルキル基）、－C（＝S）SC_{1-6}アルキル基、－SC（＝S）SC_{1-6}アルキル基、－P（＝O）（OC_{1-6}アルキル基）$_2$、－P（＝O）（C_{1-6}アルキル基）$_2$、－OP（＝O）（C_{1-6}アルキル基）$_2$、－OP（＝O）（OC_{1-6}アルキル基）$_2$、$C_{1\sim6}$アルキル基、$C_{1\sim6}$ハロアルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、$C_{3\sim10}$炭素環基、$C_{6\sim10}$アリール基、３～１０員複素環基、５－１０員ヘテロアリール基であり；あるいは、２つのジェムRgg置換基が、連結して＝Oまたは＝Sを形成してもよく；その中X^-がカウンターイオンである。

【０１６０】

「カウンターイオン」又は「アニオンカウンターイオン」とは、電中性を維持するために正電を持つ基に関連付ける負電を持つ基である。アニオンカウンターイオンは、一価であってもよい（即ち、一つの形式負電荷を含む）。アニオンカウンターイオンは、多価であってもよく（即ち、一つの以上の形式負電荷を含み）、例えば二価又は三価であってもよい。例示的なカウンターイオンは、ハロゲンイオン（例えば、F^-、Cl^-、Br^-、I^-）、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネートイオン、トリフルオロメタンスルホネートイオン、ｐ－トルエンスルホネートイオン、ベンゼンスルホネートイオン、１０－カンファースルホネートイオン、ナフタレン－２－スルホネートイオン、ナフタレン－１－スルホン酸－５－スルホネートイオン、エタン－１－スルホン酸－２－スルホネートイオン等）、カルボレートイオン（例えば、アセテートイオン、プロピオネートイオン、ベンゾエートイオン、グリセレートイオン、ラクテートイオン、タルトレートイオン、グリコレートイオン、グルコネートイオン等）、BF_4^-、PF_4^-、PF_6^-、AsF_6^-、SbF_6^-、$B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4]^-$、$BPh_4^-$、$Al(OC(CF_3)_3)_4^-$及びカルボランアニオン（例えば、$CB_{11}H_{12}^-$又は（$HCB_{11}Me_5Br_6)^-$）を含む。例示的な多価カウンターイオンは、$CO_3^{2-}$、$HPO_4^{2-}$、$PO_4^{3-}$、$B_4O_7^{2-}$、$SO_4^{2-}$、$S_2O_3^{2-}$、カルボキシレートアニオン（例えば、酒石酸塩イオン、クエン酸塩イオン、フマル酸塩イオン、マレイン酸塩イオン、リンゴ酸塩イオン、マロン酸塩イオン、グルコース酸塩イオン、コハク酸塩イオン、グルタル酸塩イオン、アジペートイオン、ピメリン酸イオン、スベリン酸イオン、アゼライン酸塩イオン、セバシン酸塩イオン、サリチル酸塩イオン、フタレートイオン、アスパラギン酸塩イオン、グルタミン酸塩イオン等）、及びカルボランイオン（ｃａｒｂｏｒａｎｅｓ）であってもよい。

【０１６１】

「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フッ素（フルオロ、－Ｆ）、塩素（クロロ、－Ｃｌ）、臭素（ブロモ、－Ｂｒ）又はヨウ素（ヨード、－Ｉ）を意味する。

【０１６２】

「アシル基」とは、－C（＝O）R^{aa}、－CHO、－CO_2R^{aa}、－C（＝O）N（R^{bb}）$_2$、－C（＝NR^{bb}）R^{aa}、－C（＝NR^{bb}）OR^{aa}、－C（＝NR^{bb}）N（R^{bb}）$_2$、－C（＝O）$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、－C（＝S）N（R^{bb}）$_2$、－C（＝O）SR^{aa}、または－C（＝S）SR^{aa}からなる群より選ばれる部分を意味し、その中R^{aa}とR^{bb}が、本開示で定義されるようなものである。

【０１６３】

化合価が許容される場合、窒素原子は、置換されても未置換でもよく、第１級、第２級、第３級及び第４級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基が、－OH、－OR^{aa}、－N（R^{cc}）$_2$、－CN、－C（＝O）R^{aa}、－C（＝O）N（R^{cc}）$_2$、－CO_2R^{aa}、－SO_2R^{aa}、－C（＝NR^{bb}）R^{aa}、－C（＝NR^{cc}）OR^{aa}、－C（＝NR^{cc}）N（R^{cc}）$_2$、－SO_2N（R^{cc}）$_2$、－SO_2R^{cc}、－SO_2OR^{cc}、－SOR^{aa}、－C（＝S）N（R^{cc}）$_2$、－C（＝O）SR^{cc}、－C（＝S）

SR^{cc}、－P（＝O）（OR^{cc}）$_2$、－P（＝O）（R^{aa}）$_2$、－P（＝O）（N（R^{cc}）$_2$）$_2$、$C_{1～10}$アルキル基、$C_{1～10}$ハロアルキル基、$C_{2～10}$アルケニル基、$C_{2～10}$アルキニル基、$C_{3～10}$炭素環基、３～１４員複素環基、$C_{6～14}$アリール基，および５～１４員ヘテロアリール基を含むが、これらに限定されなく、あるいは、窒素原子と連結する２つのR^{cc}基が連結して３～１４員複素環基又は５～１４員ヘテロアリール基環を形成し、その中、それぞれのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環基、複素環基、アリール基及びヘテロアリール基が、独立して、０、１、２、３、４又は５個のR^{dd}基で置換され、かつ、その中、R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}とR^{dd}が、以上で定義される。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、窒素原子にある置換基は、窒素保護基である（アミノ基保護基ともいう）。窒素保護基は、当分野で周知であり、参照として本開示に取り込まれるＰｒｏｔｅｃｔｉｖｅｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，3^{rd} ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９で詳細に記載されるものを含む。例示的な窒素保護基は、カルボキシベンジルオキシ（Ｃｂｚ）基、ｐ－メトキシベンジルカルボニル（ＭｏｚまたはＭｅＯＺ）基、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（ＢＯＣ）基、Ｔｒｏｃ、９－フルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）基等のようなカルバミン酸エステルを形成するものや、アセチル基、ベンゾイル基等のようなアミドを形成するものや、ベンジル基、ｐ－メトキシベンジル基、３，４－ジメトキシベンジル基等のようなベンジルアミンを形成するものや、例えば、トルエンスルホニル基、ｐ－ニトロベンゼンスルホニル基等のようなスルホアミドを形成するものや、ならびにその他のもの、例えば、ｐ－メトキシフェニル基を含むが、これらに限定されない。

【０１６５】

例示的な酸素原子置換基は、－R^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）SR^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）R^{aa}、－CO_2R^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝NR^{bb}）R^{aa}、－Ｃ（＝NR^{bb}）OR^{aa}、－Ｃ（＝NR^{bb}）Ｎ（R^{bb}）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）R^{aa}、－SO_2R^{aa}、－Ｓｉ（R^{aa}）$_3$、－Ｐ（R^{cc}）$_2$、－Ｐ（R^{cc}）$_3^+X^-$、－Ｐ（OR^{cc}）$_2$、－Ｐ（OR^{cc}）$_3^+X^-$、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（OR^{cc}）$_2$および－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（R^{bb}）$_2$）$_2$を含むが、これらに限定されなく、その中、X^-、R^{aa}、R^{bb}とR^{cc}が、本開示で定義されるようなものである。いくつかの実施形態では、酸素原子にある酸素原子置換基は、酸素保護基である（ヒドロキシ基保護基ともいう）。酸素保護基は、当分野で周知であり、参照として本開示に取り込まれるＰｒｏｔｅｃｔｉｖｅｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，3^{rd} ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９で詳細に記載されるものを含む。例示的な酸素保護基が、アルキルエーテル又は置換のアルキルエーテル、例えばメチル基、アリル基、ベンジル基、置換のベンジル基（例えば、４－メトキシベンジル基）、メトキシメチル基（ＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル基（ＢＯＭ）、２－メトキシエトキシメチル基（ＭＥＭ）等、シリルエーテル、例えば、トリメチルシリル基（ＴＭＳ）、トリエチルシリル基（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル基（ＴＩＰＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基（ＴＢＤＭＳ）等、アセタール又はケタール、例えばテトラヒドロピラニル基（ＴＨＰ）、エステル、例えばギ酸エステル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル等、炭酸塩、スルホン酸塩、例えば、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸エステル）、ベンジルスルホン酸塩及びトルエンスルホン酸塩（Ｔｓ）等を含むが、これらに限定されない。

【０１６６】

用語「離脱基」は、合成有機化学分野でその通常の意味を有し、例えば、求核試薬で置換可能な原子又は基である。例えば、Ｓｍｉｔｈ，Ｍａｒｃｈ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ６ｔｈ ｅｄ．（５０１－５０２）を参照する。適切

な離脱基の例が、ハロゲン（例えば、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩ（ヨード））、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、アルキル－カルボニル基（例えば、アセトキシ基）、アリールカルボニル基、アリールオキシ基、メトキシ基、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシアミノ基、９－フェニルピリクシィル（ｐｉｘｙｌ）及びハロギ酸エステル基を含むが、これらに限定されない。

【０１６７】

用語「薬理学的に許容される塩」とは、合理的な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適し、かつ合理的な利益／リスク比に見合った塩を示す。薬理学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。

【０１６８】

用語「互変異性体」又は「互変異性」とは、水素原子の少なくとも１つの形式的移動及び原子価の少なくとも１つの変化（例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、又はその逆）により２つ又はそれ以上の互いに変換可能な化合物を意味する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、ｐＨなどのいくつかの要因によって異なる。互変異性化（即ち、互変異性対を提供する反応）は、酸又は塩基によって触媒されることができる。例示的な互変異性化は、ケトン－から－エノール、アミド－から－イミド、ラクタム－から－ラクチム、エナミン－から－イミン、及びエナミン－から－（異なるエナミン）の互変異性化を含む。

【０１６９】

本開示で使用されるように、用語「受験者」（あるいは本開示で「患者」と呼ばれる）とは、治療、観察又は実験の対象であった動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【０１７０】

本開示で使用されるように、用語「治療」とは、疾患又は病症及び／又はそれに関連する症状を消去、軽減、又は改善することを意味する。排除されないが、疾患又は病症の治療は、疾患、病症又はそれに関連する症状を必ずしも完全に消去する必要がない。本開示で使用されるように、用語「治療」等とは、「予防的治療」を含むことができ、それとは、疾患又は病症の再発展又は疾患又は病症の再発がないが、疾患又は病症の再発展又は疾患又は病症の再発のリスクを有し、又は疾患又は病症の再発展又は疾患又は病症の再発傾向を有する受験者において、疾患又は病症の再発展又は先に制御された疾患又は病症の再発の可能性を低下させることを意味する。用語「治療」及び同義語とは、このような治療を必要とする受験者に治療有効量の本開示に係る化合物を投与することを意味する。

【０１７１】

本開示で使用するように、単数形「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」には、明示的に説明されていない限り、または文脈から明確にそれが意図されていないことが示されていない限り、複数のものが含まれる。

【０１７２】

本開示の「Ａおよび／またはＢ」などのフレーズで使用される用語「および／または」は、ＡおよびＢ；ＡまたはＢ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）を含むことを意図している。同様に、「Ａ、Ｂ、および／またはＣ」などのフレーズで使用される用語「および／または」は、以下の各実施形態のそれぞれを含むことを意図している：Ａ、Ｂ、およびＣ；Ａ、ＢまたはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；ＡとＣ；ＡとＢ；ＢとＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；Ｃ（単独）。

【０１７３】

タイトルとサブタイトルは便宜的または正式なコンプライアンスのためにのみ使用され、テーマ技術を制限するものではなく、テーマ技術の説明の解釈には関連付けられていない。様々な実施形態では、本開示の１つのタイトルまたは１つのサブタイトルの下に記載される特徴は、他のタイトルまたはサブタイトルの下に記載される特徴と組み合わせるこ

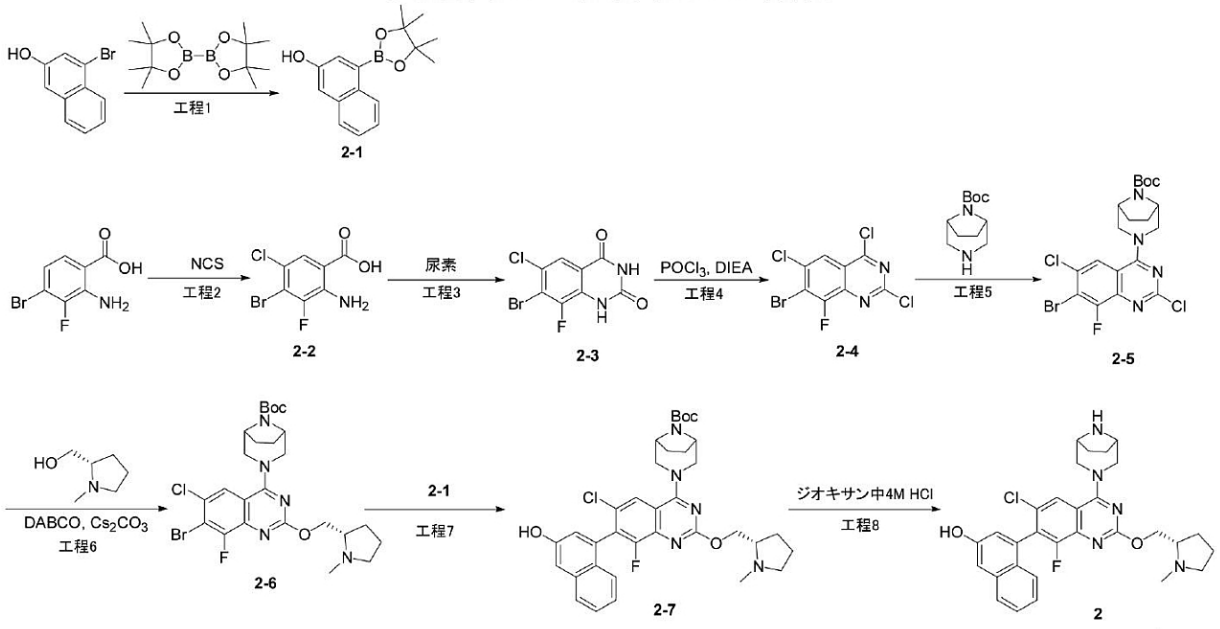
とができる。さらに、単一のタイトルまたは単一のサブタイトルの下のすべての特徴は、実施例で一緒に使用されるとは限らない。

【０１７４】

実施例

好ましい実施例の様々な出発物質、中間体、及び化合物は、必要に応じて、沈殿、濾過、結晶化、蒸発、蒸留、及びクロマトグラフィーなどの従来の技術を使用して単離及び精製することができる。これらの化合物の特性評価は、融点、質量スペクトル、核磁気共鳴、及びその他の様々な分光分析などの従来の方法を使用して実行できる。本開示に記載の生成物の合成工程の例示的な実施形態は、以下により詳細に記載される。

実施例１　化合物２の合成



【０１７５】

工程１：９５℃、窒素雰囲気で、４－ブロモナフチレン－２－オール（３．０ｇ，１３．４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（４．１ｇ，１６．１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．９８ｇ，１．３５ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（３．９ｇ，４０．３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の混合物を２時間撹拌した。混合物を冷却し、そして水で希釈した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、そして濾過した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）により精製され、２－１を得た。

【０１７６】

工程２：２－アミノ－４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（４．６８ｇ、２０ｍｍｏｌ）とｎＣＳ（２．６８ｇ、２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中の混合物を７０℃で１６時間撹拌した。混合物を氷水（２００ｍＬ）に傾倒し、そして３０分間撹拌した。沈澱物を濾過し回収し、そして乾燥し、２－２を得た。

【０１７７】

工程３：２－２（５ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）および尿素（９ｇ、１４９ｍｍｏｌ）の混合物を２００℃まで加熱し、そして２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、そして２００ｍＬ水を加入した。混合物を１００℃まで加熱し、そして３時間撹拌した。沈澱物を濾過し回収し、そして乾燥し、２－３を得た。

【０１７８】

工程４：２－３（５ｇ、１７ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５ｍ

Ｌ）の三塩化リン（５０ｍＬ）中の混合物を還流しながら１６時間撹拌した。混合物を濃縮した。残留物を水中に傾倒し、その後酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、２－４を得た。

【０１７９】

工程　５：（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９７０ｍｇ，４．６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５０ｍＬ）中の溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．２ｇ，９．２ｍｍｏｌ）および２－４（１．５ｇ，４．６ｍｍｏｌ）を加入した。室温で撹拌しながら２時間反応した。混合物を酢酸エチルで抽出し、そして水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、２－５を得た。

【０１８０】

工程６：２－５（６００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メタノール（４０９ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）、トリエチレンジアミン（１３３ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１．１６ｇ，３．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）およびＴＨＦ（４ｍＬ）中の混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、そして水で洗浄した。合併された有機層をNa_2SO_4で乾燥し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール＝１０／１）により精製され、２－６を得た。

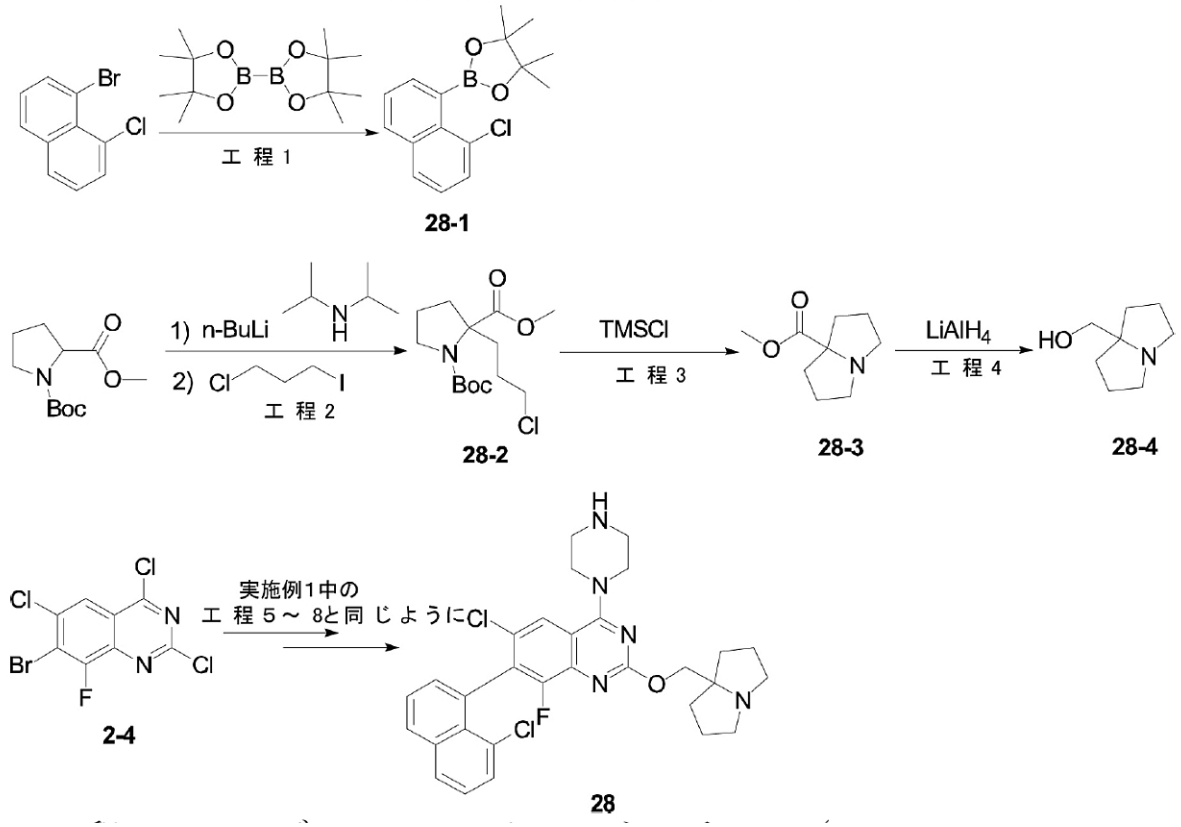
【０１８１】

工程７：２－６（１４０ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）、２－１（８４ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（６３ｍｇ，０．６０ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（２８ｍｇ，０．０２４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（１．５ｍＬ／０．３ｍＬ）中の混合物を窒素雰囲気で９５℃で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（ジクロロメタン／メタノール／アンモニア＝１００／１０／０．５）により精製され、２－７を得た。

【０１８２】

工程８：２－７（１００ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加入した。反応を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、そして分取型ＨＰＬＣ（．１％ギ酸含有のアセトニトリル水溶液：５％から２５％）により精製され、２を得て、０．６当量ギ酸塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝５４８．５；　ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ　８．３０－８．２０（ｍ，０．６Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２０－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４０（ｍ，４Ｈ），２．９９－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５６（ｍ，７Ｈ）．　ＦＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：　δ　－１２２．４６（１Ｆ）．

実施例２　化合物２８の合成



【０１８３】

工程１：１－ブロモ－８－クロロナフチレン（５．０ｇ，２０．７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（５．８ｇ，２２．８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．５ｇ，２．１ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（６．１ｇ，６２．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２０ｍＬ）中の混合物を窒素雰囲気で８０℃で３時間撹拌した。混合物を冷却し、そして水で希釈した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、そして濾過した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１）により精製され、２８－１を得た。

【０１８４】

工程２：－７８℃、アルゴン雰囲気で、ジイソプロピルアミン（３７．１ｇ、３６６．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液にｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍのヘキサン溶液、１３６．０ｍＬ、３４０．２ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－７８℃で２０分間撹拌し、その後ＴＨＦにおける２－メチルピロリジン－１，２－ジカルボン酸１－ｔｅｒｔ－ブチル（６０．０ｇ、２６１．７ｍｍｏｌ）を加入した。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌し、その後１－クロロ－３－ヨードプロパン（１０７．０ｇ、５２３．４ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、その後飽和NH_4Cl（水溶液）でクエンチした。水層を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）により精製され、２８－２を得た。

【０１８５】

工程３：０℃で、２８－２（６９．０ｇ、２２５．６ｍｍｏｌ）のメタノール（１．４Ｌ）溶液にＴＭＳＣｌ（１２２．６ｇ、１１２８．２ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を室温で一晩撹拌した。飽和$NaHCO_3$溶液で当該混合物をｐＨ８まで塩基化した。水層をジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー法（ジクロロメ

タン／メタノール＝１０／１）により精製され、２８－３を得た。

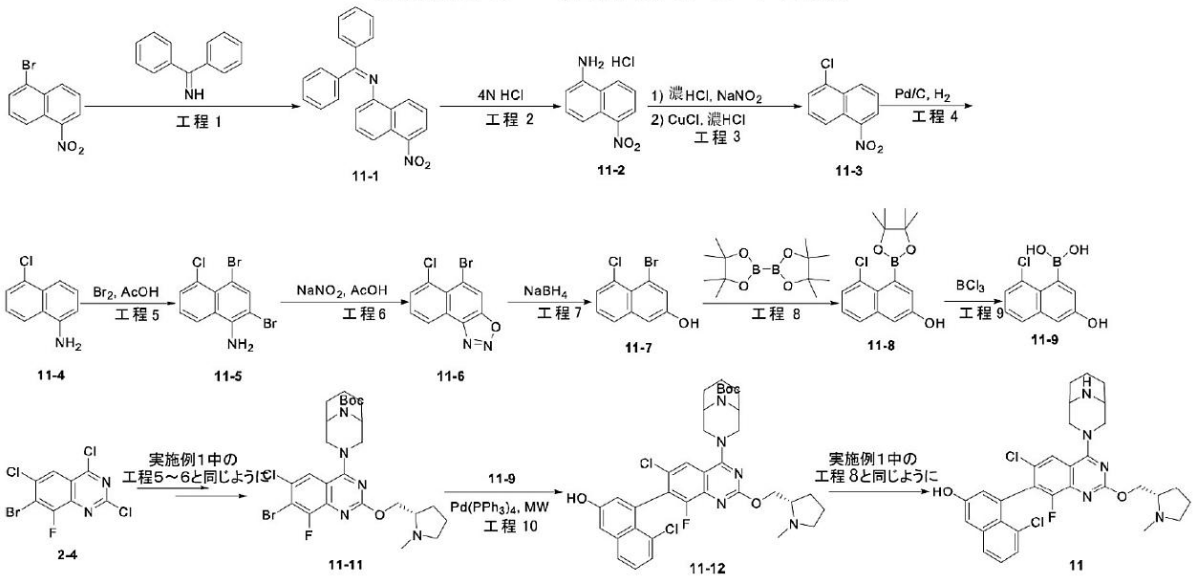
【０１８６】

工程４：０℃、窒素雰囲気で、２８－３（２０．０ｇ、１１８．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液に数回分けてＬｉＡｌＨ$_4$（６．７ｇ、１７７．３ｍｍｏｌ）を加入した。得られた混合物を０℃で３０分間撹拌した。０℃でＮａ$_2$ＳＯ$_4$・１０Ｈ$_2$Ｏ（２０ｇ）、その後１５％ＮａＯＨ（５ｍＬ）で反応をクエンチした。混合物を濾過し、そしてＴＨＦで洗浄した。合併された有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、２８－４を得た。

【０１８７】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物２８を製造し、ギ酸塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝５６６．２；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，ｐｐｍ）：　δ　８．２８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．４５（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．９５－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．１７－２．９３（ｍ，６Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．６５（ｍ，８Ｈ）．　ＦＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，ｐｐｍ）：　δ　－１２２．２５（１Ｆ）．

実施例３　化合物１１の合成



【０１８８】

工程１：５－ブロモ－１－ニトロナフチレン（２５ｇ、１００ｍｍｏｌ）、ベンゾフェノンイミン（２４ｇ、１３０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４．６ｇ、５ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（２．９ｇ，５ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４９ｇ，１５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５０ｍＬ）中の混合物を窒素雰囲気で１００℃で５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過液を水中に傾倒した。混合物を濾過し、そして濾過ケーキを乾燥し、１１－１を得た。

【０１８９】

工程２：１１－１（３１．３ｇ、８９ｍｍｏｌ）のジオキサン（２００ｍＬ）溶液に４Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）を加入した。混合物を室温で１時間撹拌した。その後濾過し、そして混合物を乾燥し、１１－２を得た。

【０１９０】

工程３：３０分間をかけて、０℃で１１－２（７８．８ｇ，３５０ｍｍｏｌ）の濃ＨＣｌ（１７５ｍＬ）および水中の懸濁液に亜硝酸ナトリウム（２５．４ｇ、３６７．５ｍｍ

ｏｌ）の水（５１ｍＬ）溶液を加入した。１時間をかけて、室温で、前記反応混合物をＣｕＣｌ（４１．６ｇ、４２０ｍｍｏｌ）の濃ＨＣｌ（１３１ｍＬ）および水（１７５ｍＬ）中の激しく撹拌された溶液に加入した。混合物を水で希釈し、そして濾過した。濾過ケーキをジクロロメタンに溶解し、水、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液および塩水で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１－３を得た。

【０１９１】

工程４：１１－３（６７．６ｇ，３２７ｍｍｏｌ）および５％　Ｐｄ／Ｃ（１３．５ｇ）の酢酸エチル（２．３７Ｌ）中の混合物を室温で、Ｈ$_2$雰囲気で一晩撹拌した。反応混合物を濾過した。濾過液を濃縮し、そしてヘプタンで研磨し、１１－４を得た。

【０１９２】

工程５：室温で臭素（９７．９ｇ、６１３．１ｍｍｏｌ）の酢酸（４７０ｍＬ）溶液に１１－４（４９．５ｇ、２７８．７ｍｍｏｌ）の酢酸（２００ｍＬ）溶液を加入した。混合物を７０℃で４時間撹拌した。反応を混合物を室温まで冷却し、そして濾過した。酢酸（１２０ｍＬ）で濾過ケーキを洗浄し、その後、それを２０％ＮａＯＨ（６００ｍＬ）に懸濁した。混合物を室温で２０分間撹拌し、そして濾過した。固体をジクロロメタンに溶解し、塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１－５を得た。

【０１９３】

工程６：５℃で、１１－５（４５．１ｇ、１３４．３ｍｍｏｌ）の酢酸（８７０ｍＬ）およびプロピオン酸（１４５ｍＬ）溶液に数回分けて亜硝酸ナトリウム（１３．０ｇ、１８８．１ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を５℃で１時間撹拌した。その後混合物を濾過し、濾過液を水に傾倒した。得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをジクロロメタンに溶解し、塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１－６を得た。

【０１９４】

工程７：５℃で、１１－６（３０．６ｇ、１０８．１ｍｍｏｌ）のエタノール（３１０ｍＬ）中の懸濁液に数回分けて水素化ホウ素ナトリウム（８．１７ｇ、２１６．１５ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を５℃で１時間撹拌し、水で（３００ｍＬ）でクエンチし、そして１Ｎ　ＨＣｌで約ｐＨ５まで調節した。混合物を濃縮して有機溶媒を除去した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、１１－７を得た。

【０１９５】

工程８：１１－７（６ｇ，２３．３ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１１．８４ｇ，４６．６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６．８５ｇ，６９．９ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１．７ｇ，２．３３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中の混合物をＮ$_2$雰囲気で９５℃で７時間撹拌した。その後混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、１１－８を得た。

【０１９６】

工程９：０℃で、１１－８（１３．５ｇ、４４．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３００ｍＬ）溶液に三塩化ホウ素（８８．８ｍＬ、８８．８ｍｍｏｌ、ジクロロメタン中１Ｍ）を加入した。混合物を室温で２時間撹拌した。０℃で水（２００ｍＬ）で混合物をクエンチし、その後濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶解した。濾過液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を合併し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮し、１１－９を得て、精製せずにそのまま使用された。

【０１９７】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物１１－１１を製造した。

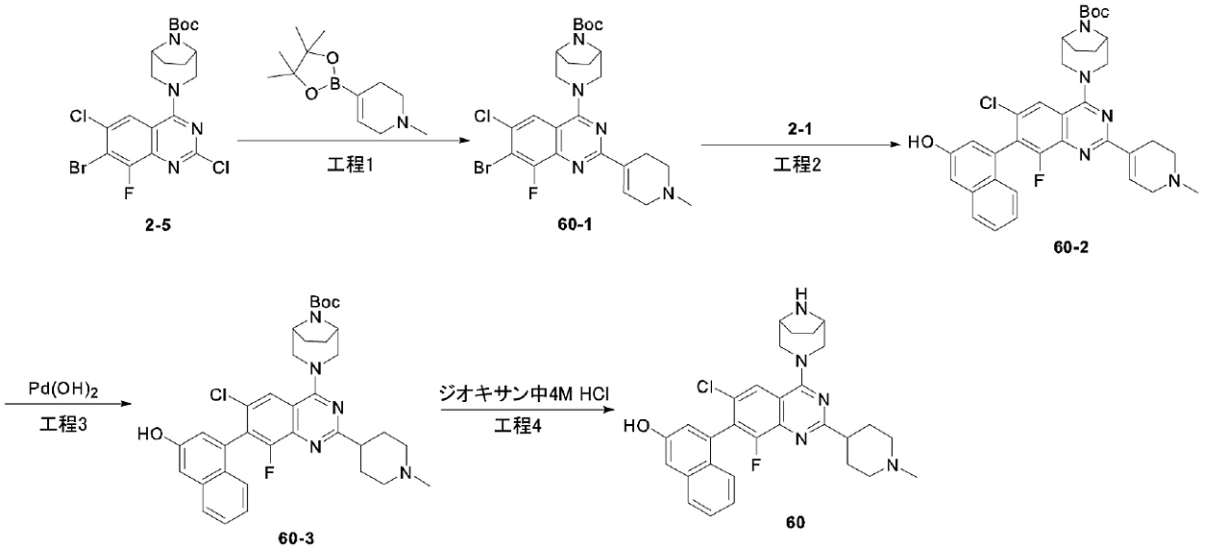
【０１９８】

工程１０：窒素雰囲気およびマイクロ波条件で、１０５℃で、１１－１１（９０ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、１１－９（６８ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３５ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）とＮａ$_2$ＣＯ$_3$（４８ｍｇ，０．４５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（９ｍＬ）および水（３ｍＬ）中の混合物を１時間撹拌した。混合物を冷却し、水に傾倒し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をリバースクロマトグラフィー法（０．１％ギ酸含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、１１－１２を得た。

【０１９９】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物１１を製造し、０．５５当量のギ酸塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５９６．１；ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：δ ８．５１（ｂｒｓ，０．５５Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６９－４．５８（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，４Ｈ），３．９３－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－１．９５（ｍ，８Ｈ），１．７１－１．６４（ｍ，１Ｈ）．

実施例４　化合物６０の合成



【０２００】

工程１：窒素雰囲気、３０℃で、２－５（４００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（２６４ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（６０ｍｇ，０．０７９ｍｍｏｌ）とＮａ$_2$ＣＯ$_3$（２５１ｍｇ，２．４ｍｍｏｌ）の水（２．０ｍＬ）および１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）中の混合物を一晩撹拌した。混合物を水に傾倒した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をリバースフラッシュクロマトグラフィー法（０．１％ギ酸含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、６０－１を得た。

【０２０１】

工程２：窒素雰囲気、９０℃で、６０－１（１５０ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）、２－１（１２１ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３０ｍｇ，０．０２６ｍｍｏｌ）とＮａ$_2$ＣＯ$_3$（８４ｍｇ，０．７９ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）および１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の混合物を３時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、そして水に

傾倒した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をリバースフラッシュクロマトグラフィー法（０．１％ギ酸含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、６０－２を得た。

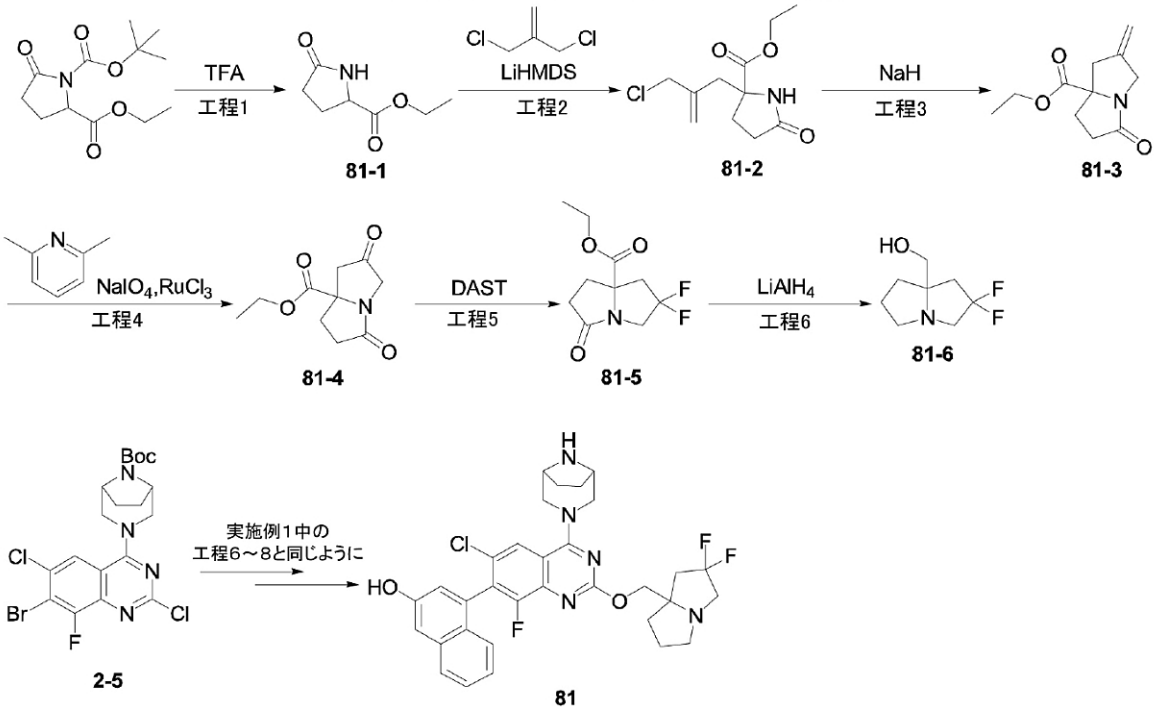
【０２０２】

工程３：６０－２（８０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のプロパ－２－オール（５ｍＬ）溶液に$Pd(OH)_2$（２０ｍｇ）を加入した。得られた溶液を水素雰囲気で室温で８時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。合併された有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をリバースフラッシュクロマトグラフィー法（０．１％ギ酸含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、６０－３を得た。

【０２０３】

工程４：０℃で、６０－３（４０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）溶液に４Ｍ　ＨＣｌの１，４－ジオキサン（３ｍＬ）溶液を加入した。混合物を室温で６時間撹拌した。濃縮し、そして分取型ＨＰＬＣにより残留物を精製し、６０を得た（０．１％ギ酸含有のアセトニトリル水溶液：５％から３５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$＝５３２．１；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　８．０２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２６－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，３Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１２（ｍ，４Ｈ）．

実施例５　化合物８１の合成



【０２０４】

工程１：室温で５－オキソピロリジン－１，２－ジカルボン酸１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－エチル（１００ｇ、３８８．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１６０ｍＬ）溶液に

トリフルオロ酢酸（８０ｍＬ）をゆっくり加入した。混合物を室温で１６時間撹拌し、その後濃縮した。残留物を飽和$NaHCO_3$で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、８１－１を得た。

【０２０５】

工程２：窒素雰囲気、－４０℃で、８１－１（４９ｇ、３１１．８ｍｍｏｌ）および３－クロロ－２－（クロロメチル基）プロパ－１－エン（１００ｇ、８００ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）溶液にＬｉＨＭＤＳ（６５５ｍＬ、１．０Ｍのテトラヒドロフラン溶液、６５５ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を室温で２時間撹拌した。飽和NH_4Clで反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）により精製され、８１－２を得た。

【０２０６】

工程３：窒素雰囲気、０℃で、水素化ナトリウム（２．７２ｇ、６８．１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１Ｌ）溶液に８１－２（１３．６ｇ、５５．３５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液を滴下した。その後混合物を還流まで加熱し、そして９時間撹拌した。混合物を０℃まで冷却し、そして水（５００ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）により精製され、８１－３を得た。

【０２０７】

工程４：８１－３（９．０ｇ，４３．１５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２４５ｍＬ）およびジクロロメタン（２４５ｍＬ）中の溶液に２，６－ジメチルピリジン（９．２５ｇ，８６．３ｍｍｏｌ）、水（３７０ｍＬ）、過ヨウ素酸ナトリウム（３６．９ｇ，１７２．６ｍｍｏｌ）を順次に加入した。その後塩化ルテニウム（ＩＩＩ）（３１３ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の水（４０ｍＬ）溶液を混合物に滴下した。混合物を室温で１時間撹拌した。水で混合物を希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）により精製され、８１－４を得た。

【０２０８】

工程５：N_2雰囲気、０℃で、８１－４（１０．５５ｇ、５０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄（２０．１３ｇ、１２５ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を室温で１６時間撹拌した。エタノールで反応をクエンチした。混合物を水および塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）　により精製され、８１－５を得た。

【０２０９】

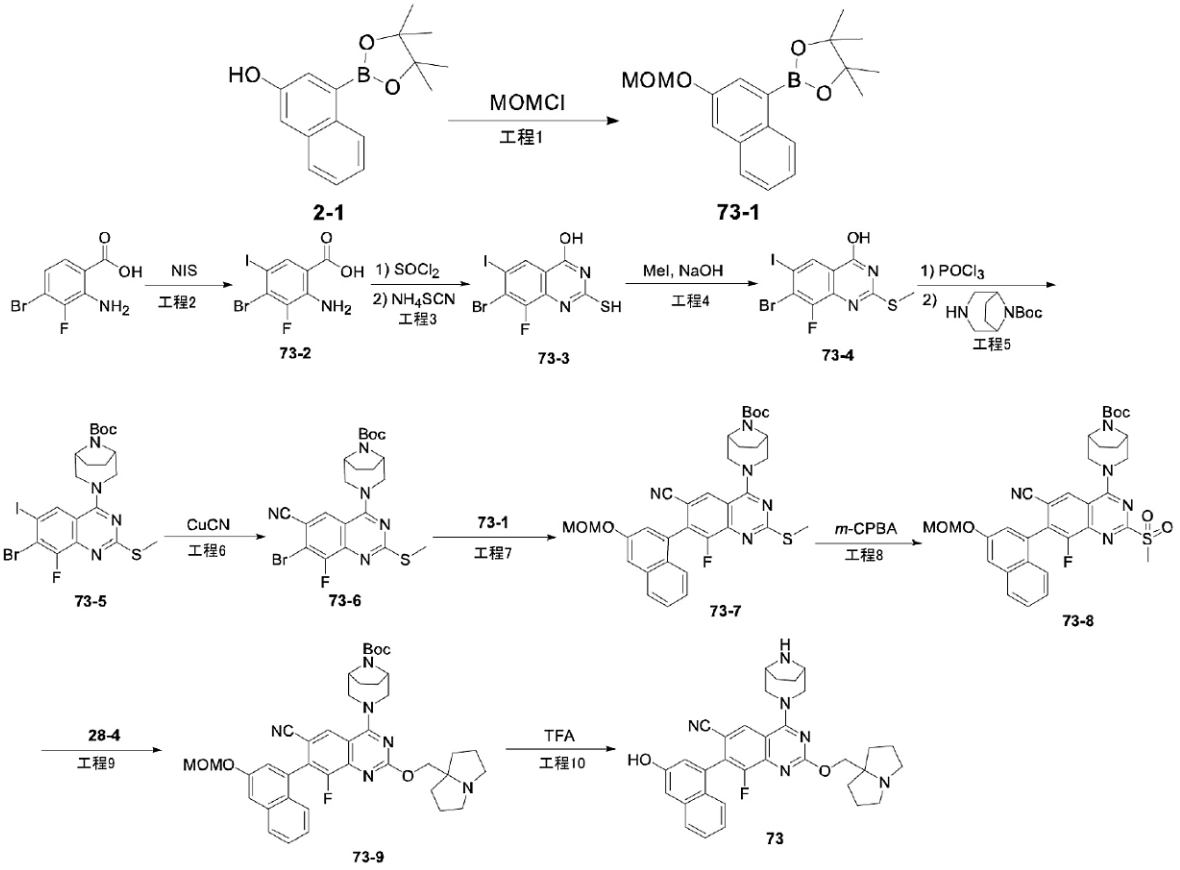
工程６：窒素雰囲気、０℃で、$LiAlH_4$（３．０８ｇ，８１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）溶液に８１－５（６．３ｇ，２７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）溶液を加入した。混合物を還流しながら１時間撹拌した。その後混合物を０℃まで冷却し、硫酸ナトリウム十水和物でクエンチし、そして濾過した。濾過液を濃縮し、８１－６を得た。

【０２１０】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物８１を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$＝６１０．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　８．０２（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０２－７．００（ｍ，１Ｈ），４．７８

－４．６７（ｍ，４Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，３Ｈ），３．９２－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．１３（ｍ，８Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：δ　－９８．３１（１Ｆ），－１００．５５（１Ｆ），－１２３．３８（１Ｆ）。

実施例６　化合物７３の合成



【０２１１】

工程１：２－１（２．７ｇ、１０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．６ｇ、２０ｍｍｏｌ）およびクロロ（メトキシ）メタン（１．２１ｇ、１５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４０ｍＬ）中の混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、そして水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝９／１）により精製され、７３－１を得た。

【０２１２】

工程２：室温で、２－アミノ－４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（４．６６ｇ、２０ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）溶液にＮ－ヨードスクシイミド（６．７５ｇ、３０ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を８０℃で２時間撹拌し、その後冷却し、そして水に傾倒した。その後混合物を濾過し、そして水で洗浄した。濾過ケーキをアセトニトリルで研磨し、そして濾過し、７３－２を得た。

【０２１３】

工程３：７３－２（３．５９ｇ、１０ｍｍｏｌ）の塩化スルフリル（６０ｍＬ）溶液を５０℃で３時間撹拌した。濃縮して残留物をアセトン（１５ｍＬ）に溶解し、それをチオシアン酸アンモニウム（８３６ｍｇ、１１ｍｍｏｌ）のアセトン（４０ｍＬ）溶液に滴下した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濾過し、水で濾過ケーキを洗浄し、その後、それを１０％のＮａＯＨに溶解した。混合物を濾過し、そして１Ｍ　ＨＣｌ濾過液で約ｐＨ２にを調節した。再び混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノールで研磨し、７３－

３を得た。

【０２１４】

工程４：７３－３（２．３ｇ、５．７５ｍｍｏｌ）のメタノール（６０ｍＬ）溶液にＮａＯＨ（４６０ｍｇ、１１．５ｍｍｏｌ）の水（４６ｍＬ）およびヨードメタン（１．６２ｇ，１１．５ｍｍｏｌ）中の溶液を加入した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水に傾倒し、そして１Ｍ　ＨＣｌで約ｐＨ６に調節した。その後混合物を濾過し、メタノールで濾過ケーキを研磨し、７３－４を得た。

【０２１５】

工程５：室温で、７３－４（１ｇ、２．４ｍｍｏｌ）の塩化ホスホリル（８ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１ｍＬ）を加入した。混合物を１００℃で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、酢酸エチルで希釈し、順次に水および塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。室温で、残留物をジメチルスルホキシド（１５ｍＬ）に溶解し、その後３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６３６ｍｇ，３ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６４５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を１時間撹拌し、酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１／４）により精製され、７３－５を得た。

【０２１６】

工程６：N_2雰囲気、１００℃で７３－５（１．２２ｇ，２ｍｍｏｌ）およびシアン化銅（Ｉ）（３６０ｍｇ，４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の混合物を６時間撹拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして順次に水および塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１／４）により精製され、７３－６を得た。

【０２１７】

工程７：N_2雰囲気およびマイクロ波条件で、９５℃で、７３－６（２５０ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）、７３－１（１８８ｍｇ，０．６ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２１２ｍｇ，２ｍｍｏｌ）およびテトラ（トリフェニルホスフィノ）パラジウム（５８ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（４／１，３ｍＬ）中の混合物を３０分間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして順次に水および塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１／４）により精製され、７３－７を得た。

【０２１８】

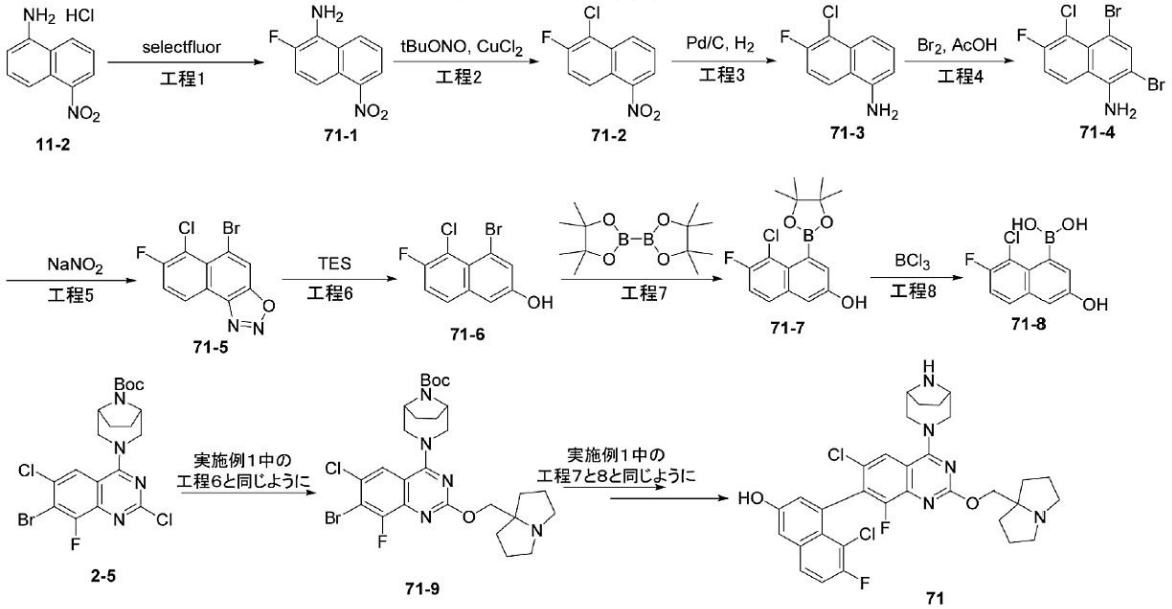
工程８および工程９：７３－７（２１５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）および３－クロロ過安息香酸（７１ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中の混合物を０℃で０．５時間撹拌した。混合物を冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、そして順次に水（５０ｍＬ）および塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、７３－８を得た。N_2条件０℃で、７３－８のトルエン（２ｍＬ）溶液をあらかじめ撹拌された２８－４（１４８ｍｇ，１．０５ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５８ｍｇ，０．６ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）溶液に加入した。反応を０．５時間撹拌し、そして飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール／アンモニア＝１０／１／０．０５）により精製され、７３－９を得た。

【０２１９】

工程１０：７３－９（４３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．５ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加入した。混合物を室温で１時間撹拌した。混

合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和ＮａＨＣＯ３溶液および塩水で洗浄した。有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を分取型ＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：１０％から９５％）により精製され、７３を得て、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］＋＝５６５．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４，ｐｐｍ）：　δ　８．３８－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．１４－７．１２（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７７（ｍ，２Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．０５（ｍ，１２Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ４，ｐｐｍ）：　δ　－１２４．５３（１Ｆ）。

実施例７　化合物７１の合成



【０２２０】

工程１：Ｎ２雰囲気、室温で、１１－２（１９ｇ、１０１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２０．４ｇ、２０２ｍｍｏｌ）、ｓｅｌｅｃｔｆｌｏｕｒ（９３ｇ、２６３ｍｍｏｌ）のエタノール／１－メチル－２－ピロリジノン（１５０ｍＬ／１５０ｍＬ）中の混合物を一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水、塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、７１－１を得た。

【０２２１】

工程２：Ｎ２雰囲気、０℃で、７１－１（２１ｇ、１０５ｍｍｏｌ）および塩化銅（１５．５ｇ、１１５．５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２００ｍＬ）中の混合物に亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６．２ｇ、５７．５ｍｍｏｌ）を加入した。その後混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水、塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）により精製され、７１－２を得た。

【０２２２】

工程３：水素雰囲気、室温で、７１－２（１８．６ｇ，８３ｍｍｏｌ）および５％　Ｐｄ／Ｃ（２．０ｇ）の酢酸エチル（２００ｍＬ）中の混合物を２４時間撹拌した。その後混合物を濾過し、濃縮し、残留物を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー法

（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）および分取型ＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：２５％から９５％）により精製され、７１－３を得た。

【０２２３】

工程４：室温で、７１－３（６．６ｇ、３３．８ｍｍｏｌ）の酢酸（３００ｍＬ）中の混合物に臭素（１１．９ｇ、７４．５ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を７０℃で６時間撹拌した。その後混合物を濾過し、濾過液を濃縮し、７１－４を得た。

【０２２４】

工程５：０℃で、７１－４（９．１ｇ、２５．９ｍｍｏｌ）の酢酸／プロピオン酸（１００ｍＬ／２５ｍＬ）溶液に亜硝酸ナトリウム（２．１５ｇ、３１ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、７１－５を得た。

【０２２５】

工程６：７１－５（８．３ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（２００ｍＬ）中の混合物にトリエチルシラン（６．４２ｇ、５５．３ｍｍｏｌ）を加入した。混合物をN_2雰囲気、１００℃で一晩撹拌した。その後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、７１－６を得た。

【０２２６】

工程７：７１－６（２．０ｇ，７．３ｍｍｏｌ）のジオキサン（３０ｍＬ）中の混合物に４，４，４′，４′，５，５，５′，５′－オクタメチル－２，２′－ビス（１，３，２－ジオキサボロラン）（２．４ｇ，９．５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２．１５ｇ，２１．９ｍｍｏｌ）および［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（５３４ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を加入した。混合物をN_2雰囲気で９５℃で４時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過液を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、７１－７を得た。

【０２２７】

工程８：室温で７１－７（１ｇ、３．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に塩化ホウ素（ジクロロメタン中１．０Ｍ、６．２ｍＬ、６．２ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を氷水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を分取型ＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、７１－８を得た。

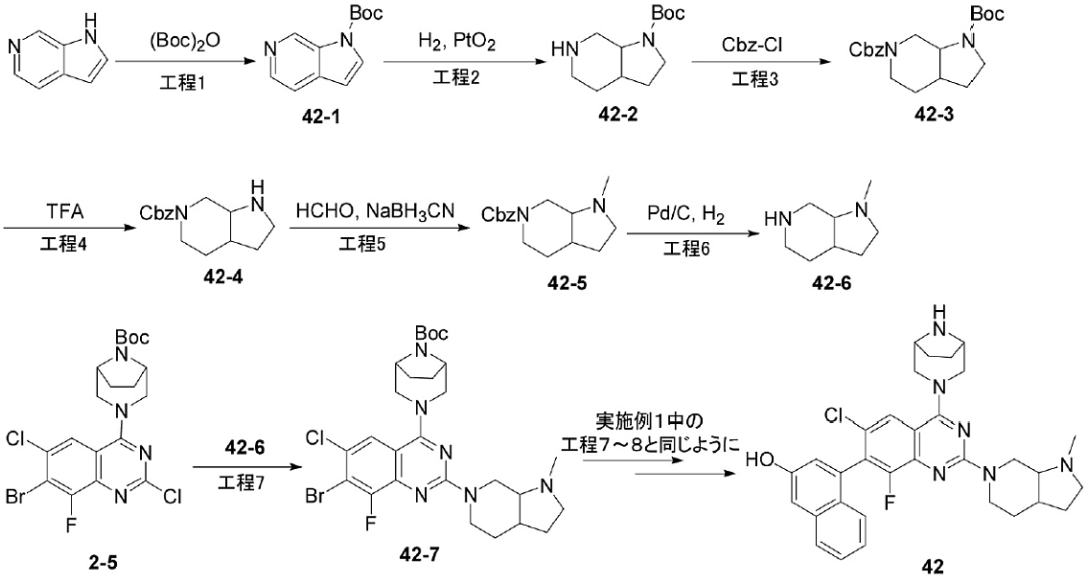
【０２２８】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物７１－９を製造した。

【０２２９】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物７１を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$＝６２６．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　７．９３－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．０１－７．００（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．６４－４．６２（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．０６（ｍ，１２Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　－１１６．５（１Ｆ），－１２３．７（１Ｆ）。

実施例８　化合物４２の合成



【０２３０】

工程１：１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２．８ｇ，２３．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液にＴＥＡ（３．６ｇ，３５．６ｍｍｏｌ，４．９６ｍＬ）およびｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（５．６９ｇ，２６．１ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水、塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製され、４２－１を得た。

【０２３１】

工程２：４ａｔｍ　H_2、室温で、４２－１（１．５１ｇ、６．９２ｍｍｏｌ）およびPtO_2（３１４ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（１０ｍＬ）中の混合物を１５時間撹拌した。混合物を濾過し、そして濾過液を濃縮し、４２－２を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０２３２】

工程３：０℃で、４２－２（１．５６ｇ，６．８９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液にＴＥＡ（１．０５ｇ，１０．３４ｍｍｏｌ，１．４４ｍＬ）およびクロロギ酸ベンジル（１．２９ｇ，７．５８ｍｍｏｌ）を加入した。溶液を室温で３時間撹拌した。水で混合物を希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を水、塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製され、４２－３を得た。

【０２３３】

工程４：０℃で、４２－３（５０７ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にＴＦＡ（８０１ｍｇ、７．０ｍｍｏｌ）を加入した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。溶液を濃縮して４２－４を得た。

【０２３４】

工程５：室温で、４２－４（３６６ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）のCH_3OH（５ｍＬ）溶液にＨＣＨＯ（３２４ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ、３７ｗｔ％）および触媒である酢酸を加入した。得られた溶液を室温で１５分間撹拌し、その後$NaBH_3CN$（２６５ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ）を加入した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。水で混合物を希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水、塩水で洗浄し、無水Na_2

ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製され、４２－５を得た。

【０２３５】

工程６：４２－５（３０２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＣＨ$_3$ＯＨ（５ｍＬ）溶液にＰｄ／Ｃ（３０ｍｇ）を加入した。得られた溶液をＨ$_2$で室温で１５時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、４２－６を得て、それを精製しせずにそのまま次の工程に使用した。

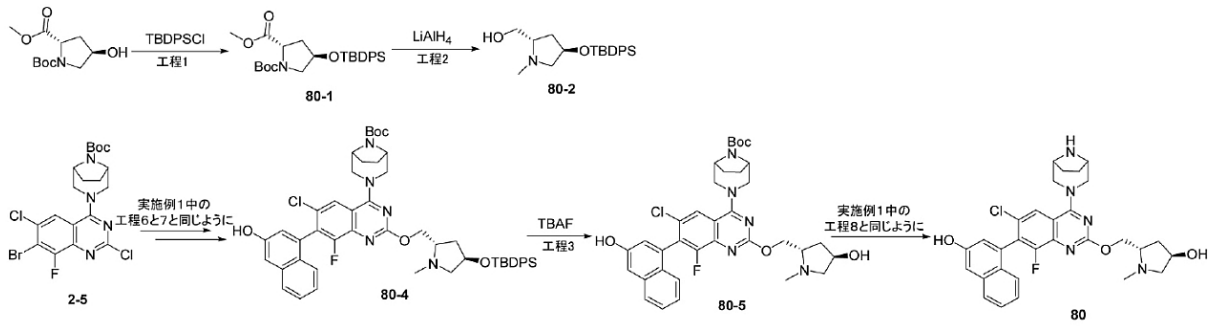
【０２３６】

工程７：４２－６（１３３ｍｇ，０．９５ｍｍｏｌ）、２－５（１５０ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２３０ｍｇ，１．７８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中の混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、そして水で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）により精製され、４２－７を得た。

【０２３７】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物４２を製造し、１．５当量のギ酸塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５７３．２；ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：δ ８．４４（ｓ，１．５Ｈ），７．８０－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），５．１８－５．０６（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．０７－４．００（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．６８－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５０（ｍ，１Ｈ）。

実施例９　化合物８０の合成



【０２３８】

工程１：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボン酸１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２ｇ、８．１５ｍｍｏｌ）、イミダゾール（１．６７ｇ、２４．４６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４９．８１ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）およびＴＢＤＰＳＣｌ（２．６９ｇ、９．７９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４０ｍＬ）中の混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を水、塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をリバースＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、８０－１を得た。

【０２３９】

工程２：８０－１（２ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）およびＬｉＡｌＨ$_4$（ＴＨＦ中１Ｍ、１６ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の混合物を７０℃で３時間撹拌した。反応を０℃まで冷却し、そして重硫酸カリウム（２Ｍ、５ｍＬ）を加入してクエンチした。得られたスラリーを濾過し、そしてＴＨＦで洗浄した。濾過液を濃縮した。残留物を

リバースＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、８０－２を得た。

【０２４０】

実施例１における同じような工程に従って８０－４を合成した。

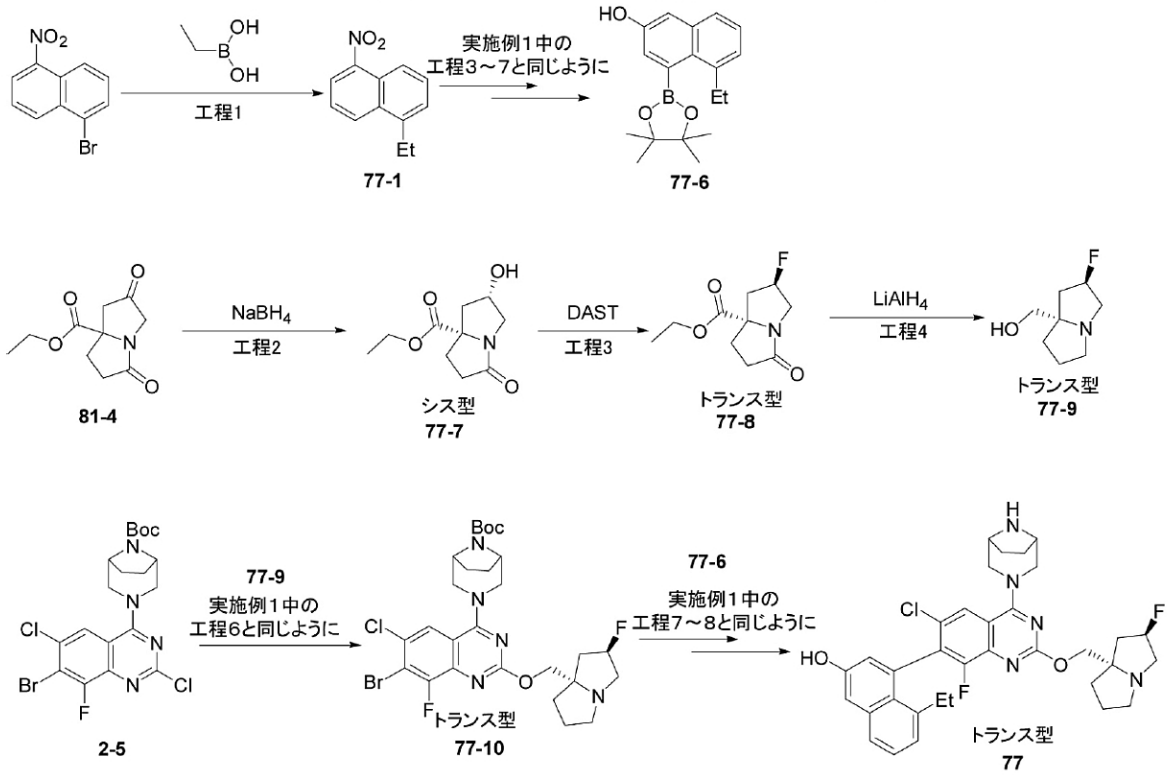
【０２４１】

工程３：０℃で、８０－４（１００ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液にＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、２ｍＬ）を加入した。混合物を室温で６時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を水、塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をリバースＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、８０－５を得た。

【０２４２】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物８０を製造した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５６４．１；ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．００（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．３１（ｍ，３Ｈ），４．１９－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．５０（ｍ，４Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８５－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．４，６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．６３（ｍ，４Ｈ）。

実施例１０　化合物７７の合成



【０２４３】

工程１：窒素雰囲気でリン酸カリウム（１７６ｇ、７１４ｍｍｏｌ）のトルエン／水（８９６ｍＬ／１１２ｍＬ）中の混合物に５－ブロモ－１－ニトロ－ナフチレン（７０ｇ、２７８ｍｍｏｌ）、エチルボロン酸（４１．１５ｇ、５５６ｍｍｏｌ）および［１，１′

－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１０．１ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過液を水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝９５／５）により精製され、７７－１を得た。

【０２４４】

実施例７における化合物７１－７の合成プロセスに従って化合物７７－６を製造した。

【０２４５】

工程２：０℃および窒素雰囲気で、８１－４（１０．６ｇ，５０．２ｍｍｏｌ）のメタノール（１００ｍＬ）溶液に数回分けて水素化ホウ素ナトリウム（４７５ｍｇ，１２．５５ｍｍｏｌ）を加入し、０℃で混合物を５分間撹拌した。混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから酢酸エチル）により精製され、７７－７を得た。

【０２４６】

工程３：－７８℃で、７７－７（４．８ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄（４．１ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を室温で５時間撹拌した。その後混合物をメタノールでクエンチし、水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）により精製され、７７－８を得た。

【０２４７】

工程４：０℃および窒素雰囲気で、水素化アルミニウムリチウム（１．２５ｇ、３３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３３ｍＬ）溶液に７７－８（２．３６ｇ、１１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を加入した。混合物を還流しながら２時間撹拌し、その後０℃まで冷却した。水（１．３ｍＬ）、１５％のＮａＯＨ水溶液（１．３ｍＬ）および水（３．９ｍＬ）を加入した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。濾過液を濃縮し、７７－９を得た。

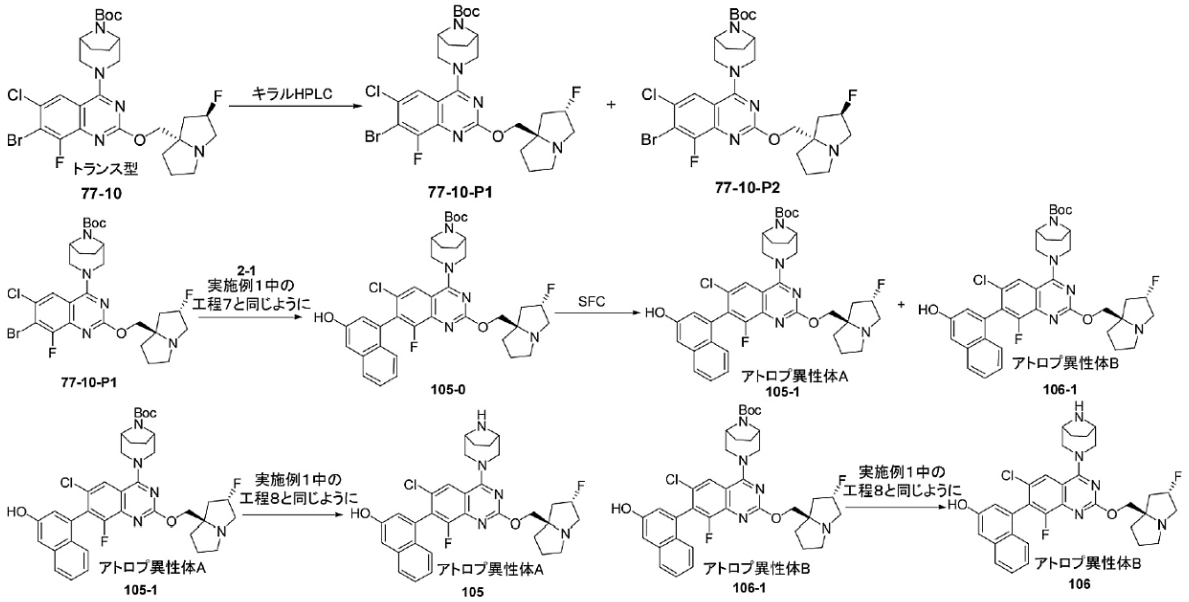
【０２４８】

実施例１における化合物２－６の合成プロセスに従って化合物７７－１０を製造し、トランス型異性体のラセミ混合物であった。

【０２４９】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物７７を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６２０．４；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：　δ　８．００－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６０（ｍ，５Ｈ），４．２６－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．４７－３．４４（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．０３（ｍ，１２Ｈ），０．９２－０．８７（ｍ，３Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：　δ　－１２２．６５（１Ｆ），－１７４．３（１Ｆ）。

実施例１１　化合物１０５および１０６の合成



【０２５０】

キラル分取型ＨＰＬＣ（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）　ＩＡ，３０％　ＩＰＡのヘキサン溶液）により化合物７７－１０（２．３ｇ）を精製し、それぞれ、７７－１０－Ｐ１（９００ｍｇ，収率：　３８％）および　７７－１０－Ｐ２（８２０ｍｇ、収率：３４％）を得た。

７７－１０－Ｐ１：キラルＨＰＬＣ分析：＞９９％　ｅｅ；保持時間：４．８７３　分間；カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＡ、３０％　ＩＰＡのヘキサン溶液；流速：１ｍＬ／ｍｉｎ。

７７－１０－Ｐ２：キラルＨＰＬＣ分析：＞９９％　ｅｅ；保持時間：６．７１０　分間；カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＡ、３０％　ＩＰＡのヘキサン溶液；流速：１ｍＬ／ｍｉｎ。

【０２５１】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って７７－１０－Ｐ１から化合物１０５－０を製造した。

【０２５２】

ＳＦＣ（カラム：キラル－ＯＭ、ＭｅＯＨ（０．１％　ＤＥＡ）／CO_2＝４５／５５）により化合物１０５－０（４３０ｍｇ）を精製し、それぞれ、１０５－１（１１０ｍｇ）および１０６－１（２２５ｍｇ）を得た。

１０５－１：ＳＦＣ分析：＞９９％　ｅｅ；保持時間：４．９２分間；カラム：キラル－ＯＭ、ＭｅＯＨ（０．１％　ＤＥＡ）のCO_2中、５％から４０％；圧力：１００Ｂａｒ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。

１０６－１：ＳＦＣ分析：＞９９％　ｅｅ；保持時間：５．２４分間；カラム：キラル－ＯＭ、ＭｅＯＨ（０．１％　ＤＥＡ）のCO_2中、５％から４０％；圧力：１００Ｂａｒ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。

【０２５３】

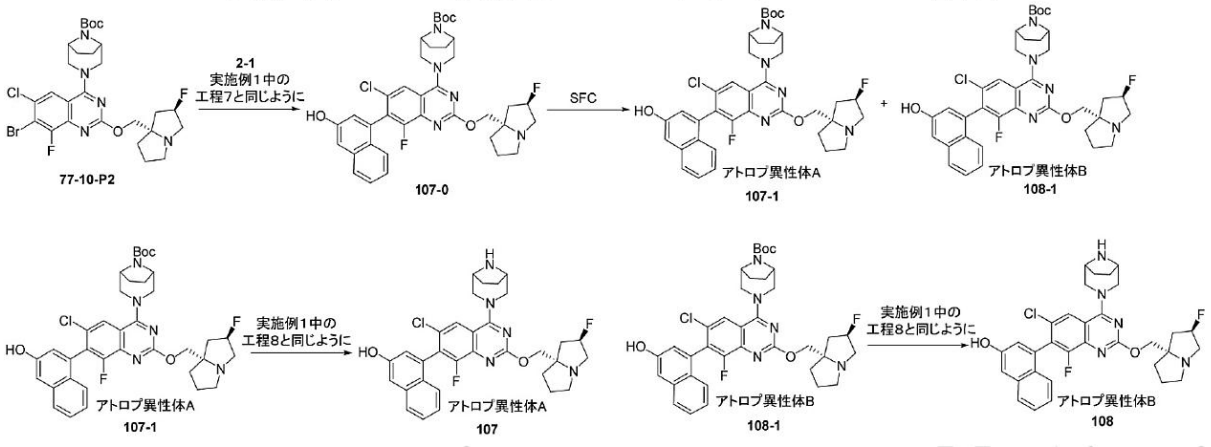
実施例１における化合物２の合成プロセスに従って１０５－１から化合物１０５を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$＝５９２．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　８．０２－８．００（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，２Ｈ），７

．０１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６７（ｍ，４Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），４．０３－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，５Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：　δ　－１２３．４４（１Ｆ），－１７４．２８（１Ｆ）。

【０２５４】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って１０６－１から化合物１０６を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝５９２．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：　δ　８．０１－８．００（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６６（ｍ，４Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），４．０３－３．７９（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，５Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：　δ　－１２３．４３（１Ｆ），－１７４．２７（１Ｆ）。

実施例１２　化合物１０７および１０８の合成



【０２５５】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って、７７－１０－Ｐ２から化合物１０７－０を製造した。

【０２５６】

ＳＦＣ（カラム：キラル－ＯＺ、ＥｔＯＨ（０．１％　ＤＥＡ）／ＣＯ$_2$＝６０／４０）により化合物１０７－０（２６９ｍｇ）を精製し、それぞれ、１０７－１（１０１ｍｇ）　および１０８－１（１４０ｍｇ）を得た。

１０７－１：ＳＦＣ分析：＞９９％　ｅｅ；保持時間：４．４６　分間；カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）　ＯＺ、４０％メタノール（０．１％のＤＥＡ）のＣＯ$_2$中；圧力：１００Ｂａｒ；流速：３．０ｍＬ／ｍｉｎ。

１０８－１：ＳＦＣ分析：＞９９％　ｅｅ；保持時間：６．４６　分間；カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）　ＯＺ、４０％メタノール（０．１％のＤＥＡ）のＣＯ$_2$中；圧力：１００Ｂａｒ；流速：３．０ｍＬ／ｍｉｎ。

【０２５７】

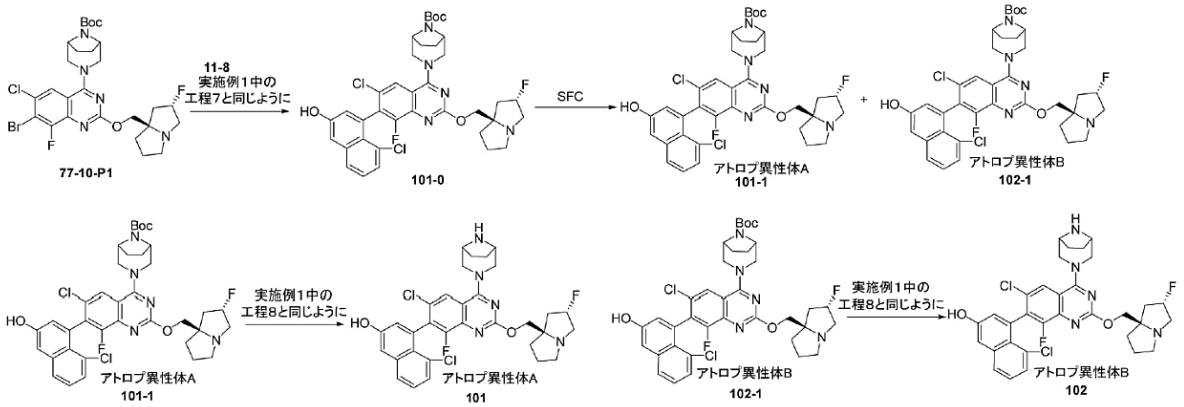
実施例１における化合物２の合成プロセスに従って１０７－１から化合物１０７を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝５９２．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：　δ　８．０２－８．００（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，２Ｈ），７

．０１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６５（ｍ，４Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），４．０４－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，５Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ４，ｐｐｍ）：　δ　－１２３．４６（１Ｆ），－１７４．３０（１Ｆ）．

【０２５８】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って１０８－１から化合物１０８を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］＋＝５９２．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４，ｐｐｍ）：　δ　８．０１－８．００（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，４Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），４．０５－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，５Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ４，ｐｐｍ）：　δ　－１２３．４２（１Ｆ），－１７４．２６（１Ｆ）。

実施例１３　化合物１０１および１０２の合成



【０２５９】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って７７－１０－Ｐ１から化合物１０１－０を製造した。

【０２６０】

ＳＦＣ（カラム：キラル－ＯＺ、ＭｅＯＨ（０．１％　ＤＥＡ）／CO_2＝６０／４０）により化合物１０１－０（３８２ｍｇ）を精製し、それぞれ、１０１－１（１８７ｍｇ）および１０２－１（１７０ｍｇ）を得た。

１０１－１：ＳＦＣ分析：＞９９％　ｅｅ；保持時間：４．８２　分間；カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）　ＯＺ－Ｈ、４０％ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）のCO_2中；圧力：１００Ｂａｒ；流速：３．０ｍＬ／ｍｉｎ。

１０２－１：ＳＦＣ分析：＞９９％　ｅｅ；保持時間：６．２２　分間；カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）　ＯＺ－Ｈ、４０％ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ）のCO_2中；圧力：１００Ｂａｒ；流速：３．０ｍＬ／ｍｉｎ。

【０２６１】

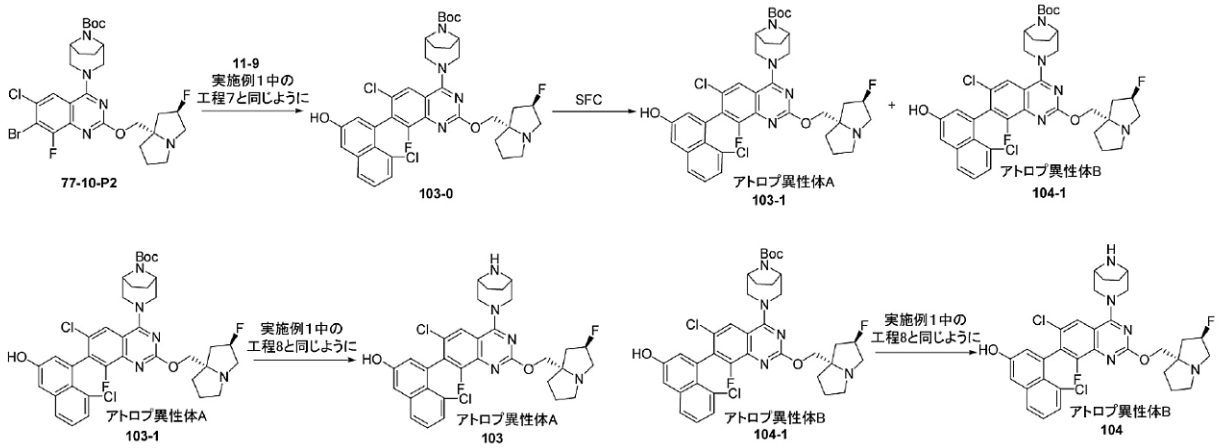
実施例１における化合物２の合成プロセスに従って１０１－１から化合物１０１を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６２６．２；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４，ｐｐｍ）：　δ　７．９３－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ　），５．６２－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．２７－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．７９（ｍ，

５Ｈ），３．４９－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．１０（ｍ、１０Ｈ）。 ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ、メタノール－ｄ４、ｐｐｍ）：δ －１２３．７９（１Ｆ）、－１７４．２８（１Ｆ）。

【０２６２】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って１０２－１から化合物１０２を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ、ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝６２６．３； ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４，ｐｐｍ）： δ ７．９２－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４６（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ） ），２．７５－２．０５（ｍ，１０Ｈ）。 ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ、メタノール－ｄ４、ｐｐｍ）：δ －１２３．７４（１Ｆ）、－１７４．１７（１Ｆ）。

実施例１４　化合物１０３および１０４の合成



【０２６３】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って７７－１０－Ｐ２から化合物１０３－０を製造した。

【０２６４】

ＳＦＣ（カラム：キラルＭＩＣ、ＥｔＯＨ（０．１％のＤＥＡ）／CO_2＝５５／４５）により化合物１０３－０を精製し、それぞれ、１０３－１および１０４－１を得た。

１０３－１：ＳＦＣ分析：＞９９％ ｅｅ；保持時間：１．０４分間；カラム：キラルＭＩＣ、ＥｔＯＨ（０．１％のＤＥＡ）のCO_2中、５％から４０％；圧力：１００Ｂａｒ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。

１０４－１：ＳＦＣ分析：＞９９％ ｅｅ；保持時間：１．６２分間；カラム：キラルＭＩＣ、ＥｔＯＨ（０．１％のＤＥＡ）のCO_2中、５％から４０％；圧力：１００Ｂａｒ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。

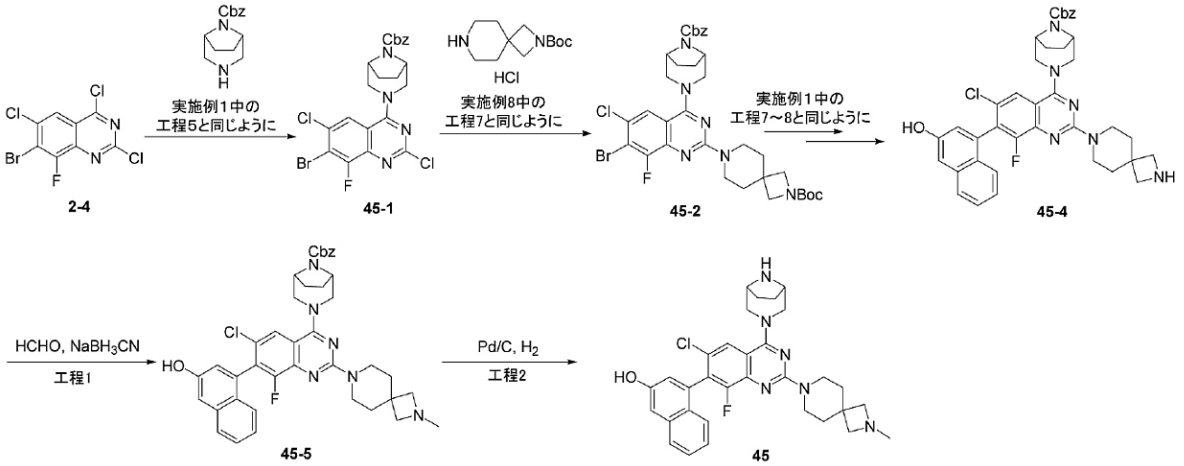
【０２６５】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って１０３－１から化合物１０３を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）： ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６２６．３； ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）： δ ７．９２－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．２６－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．７６（ｍ，５Ｈ），３．４５－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．０８（ｍ，１０Ｈ）． ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）： δ －１２３．７９（１Ｆ），－１７４．２４（１Ｆ）。

【０２６６】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って１０４－１から化合物１０４を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝６２６．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：　δ　７．９３－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２９（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．７８（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．０７（ｍ，１０Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：　δ　－－１２３．８０（１Ｆ），－１７４．２９（１Ｆ）。

実施例１５　化合物４５の合成



【０２６７】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物４５－１を製造した。

【０２６８】

実施例８における化合物４２の合成プロセスに従って化合物４５－２を製造した。

【０２６９】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物４５－４を製造した。

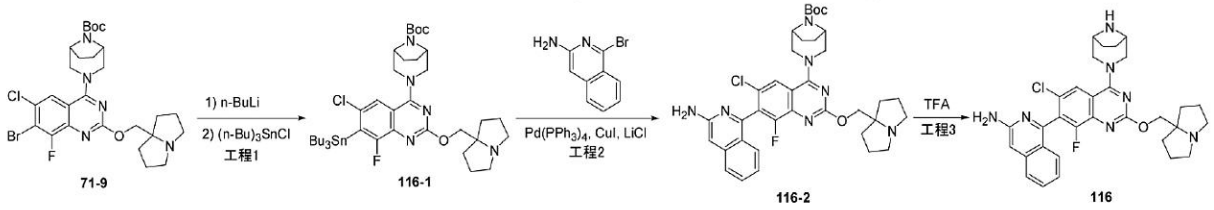
【０２７０】

工程１：室温で、４５－４（１７４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＣＨ$_{3}$ＯＨ（３ｍＬ）溶液にＨＣＨＯ（３７ｗｔ％在水中、３２５ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）および触媒である酢酸を加入した。当該溶液を室温で１５分間撹拌し、その後ＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ（４８ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を加入した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）により精製され、４５－５を得た。

【０２７１】

工程２：水素雰囲気、室温で、４５－５（２０ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（１５ｍｇ）のＣＨ$_{3}$ＯＨ（５ｍＬ）中の混合物を２時間撹拌した。混合物を濾過し、そして濃縮した。残留物を分取型ＨＰＬＣ（０．０５％のＮＨ$_{3}$・Ｈ$_{2}$Ｏ含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、４５を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝５７３．２；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：　δ　７．７４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．２７－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．８２（ｍ，４Ｈ），３．６０－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５１～３．４９（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．２１（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，８Ｈ）。

実施例１６　化合物１１６の合成



【０２７２】

工程１：－７８℃、N_2雰囲気で、７１－９（４２６ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液にｎ－ブチルリチウム（０．３４ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－７８℃で１時間撹拌した。上記混合物にクロロトリブチル錫（４５５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を滴下した。混合物を０℃まで昇温させ、そして１時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（ジクロロメタンからメタノール／ジクロロメタン＝１／１０）により精製され、１１６－１を得た。

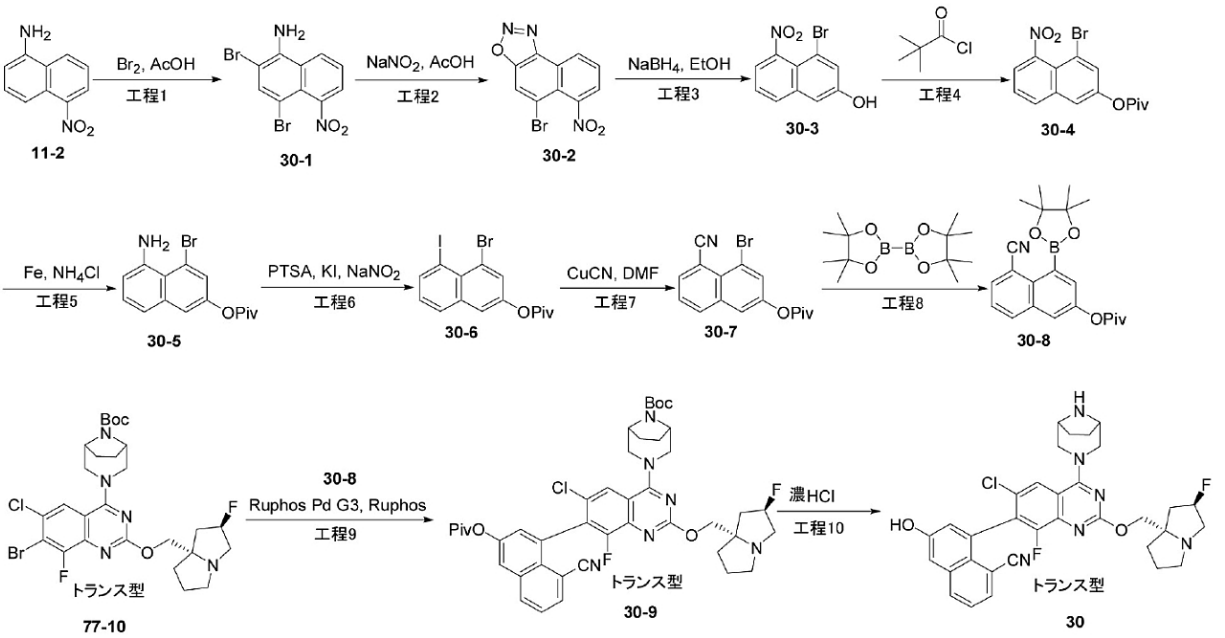
【０２７３】

工程２：N_2雰囲気、１０５℃で、１１６－１（２４６ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）、１－ブロモイソキノリン－３－アミン（６７ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２９ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（３２ｍｇ，０．７５ｍｍｏｌ）およびテトラ（トリフェニルホスフィノ）パラジウム（１７３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の混合物を３時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（ジクロロメタンからメタノール／ジクロロメタン／アンモニア＝１／１０／０．００５）により精製され、１１６－２を得た。

【０２７４】

工程３：１１６－２（３５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のトリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）およびジクロロメタン（１．５ｍＬ）中の溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、そして分取型ＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により残留物を精製し、１１６を得て、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝５７４．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　８．０２－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），４．７８－４．６２（ｍ，４Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．９５－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．０５（ｍ，１２Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　－１２４．７８（１Ｆ）。

実施例１７　化合物３０の合成



【０２７５】

工程１：室温で、１１－２（８０ｇ、４２５ｍｍｏｌ）の酢酸（２．５Ｌ）中の混合物にBr_2（１５０ｇ、８５１ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を７０℃で２時間撹拌し、冷却し、そして濾過した。濾過ケーキを２０％ＮａＯＨ中に懸濁した。混合物を室温で２０分間撹拌し、そして濾過した。固体をエタノールでスラリーに調製し、濾過し、濾過ケーキを乾燥し、３０－１を得た。

【０２７６】

工程２：５℃で、３０－１（５４ｇ、１５７ｍｍｏｌ）の酢酸（６００ｍＬ）およびプロピオン酸（１５０ｍＬ）中の混合物に数回分けて亜硝酸ナトリウム（１３ｇ、１８８ｍｍｏｌ）を加入した。当該混合物を５℃で０．５時間撹拌した。その後混合物を水に傾倒し、そして濾過した。濾過ケーキ（３０－２）を精製せずにそのまま使用した。

【０２７７】

工程３：５℃で、３０－２（２０ｇ、粗品、約７３ｍｍｏｌ）のエタノール（２５０ｍＬ）中の混合物に水素化ホウ素ナトリウム（５．５ｇ、１４６ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を５℃で０．５時間撹拌し、その後水で（２０ｍＬ）でクエンチした。１Ｎ塩酸で混合物をｐＨ＝５まで調節した。有機溶媒を真空除去した。水層を酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、３０－３を得た。

【０２７８】

工程４：０℃で、３０－３（１０．７ｇ、４０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（６．０６ｇ、６０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）中の溶液にピバロイルクロリド（５．７６ｇ、４８ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水および塩水で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、３０－４を得て、精製せずにそのまま使用された。

【０２７９】

工程５：N_2雰囲気、８０℃で、３０－４（８．１ｇ，２３ｍｍｏｌ）、鉄粉（６．５ｇ，１１５ｍｍｏｌ）および塩化アンモニウム（１２．２ｇ，２３０ｍｍｏｌ）のエタノール（４０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中の混合物を１０分間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナ

トリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、３０－５を得た。

【０２８０】

工程６：３０－５（５．０６ｇ、１５．７６ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸（８．１３ｇ、４７．２９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１２６ｍＬ）中の混合物を室温で３０分間撹拌した。０℃で３０分間をかけて上記混合物に亜硝酸ナトリウム（２．１７ｇ、３１．５２ｍｍｏｌ）およびヨード化カリウム（５．２３ｇ、３１．５２ｍｍｏｌ）の水（１９ｍＬ）中の溶液を加入した。得られた混合物を３０℃まで昇温させ、そして２時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、そして順次に水、飽和重炭酸ナトリウム溶液および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）により精製され、３０－６を得た。

【０２８１】

工程７：N_2雰囲気、８０℃で、３０－６（３．４ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）およびシアン化銅（Ｉ）（７４４ｍｇ、８．２６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３４ｍＬ）中の混合物を０．５時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をｎ－ヘキサンで研磨し、３０－７を得て、精製せずにそのまま使用された。

【０２８２】

工程８：N_2雰囲気、９５℃で、３０－７（１．１６ｇ，３．５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．３３ｇ，５．２５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．０５ｇ，１０．５ｍｍｏｌ）および［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２０５ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の混合物を６時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）により精製され、３０－８を得た。

【０２８３】

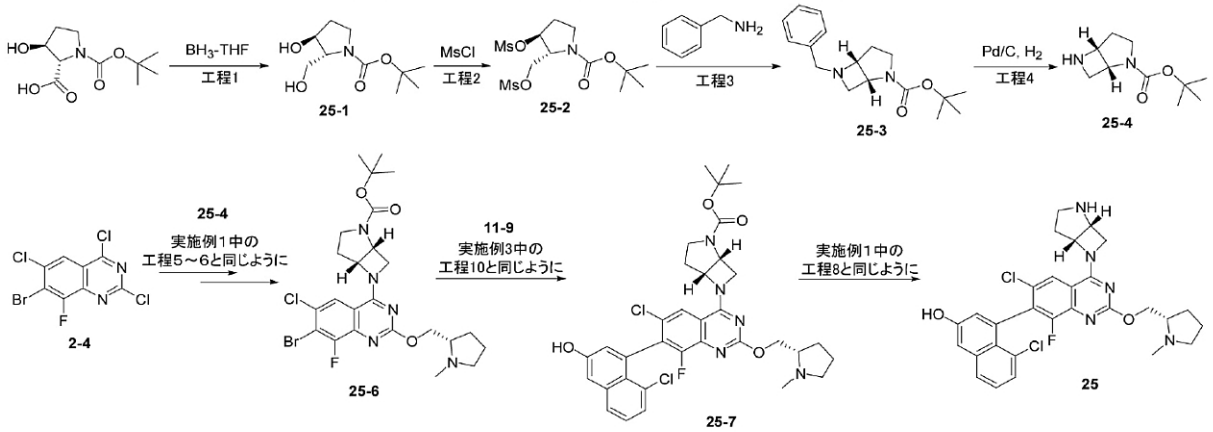
工程９：N_2雰囲気、８０℃で、７７－１０（５０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、３０－８（９０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィン－２′，６′－ジイソプロピルオキシビフェニル（３．６ｍｇ，０．００８ｍｍｏｌ）およびメタンスルホン酸（２－ジシクロヘキシルホスフィン－２′，６′－ジイソプロピルオキシビフェニル）（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（４．３ｍｇ，０．００８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（５／１，４．８ｍＬ）中の混合物を１時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を分取型ＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：２０％から９５％）により精製され、３０－９を得た。

【０２８４】

工程１０：３０－９（１０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）のエタノール（０．５ｍＬ）溶液に水（０．２５ｍＬ）および濃塩酸（０．２５ｍＬ）を加入した。混合物をN_2雰囲気で７０℃で５時間撹拌した。混合物を分取型ＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、３０を得て、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$＝６１７．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　８．１４－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．２６－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．００－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，

１Ｈ），２．７５－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．２６（ｍ，３Ｈ），２．２０－１．９７（ｍ，５Ｈ）。

実施例１８　化合物２５の合成



【０２８５】

工程１：０℃で下、１－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－３－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（２ｇ、８．６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液にボラン－テトラヒドロフラン錯体（ＴＨＦ中１Ｍ、１９．０３ｍＬ、１９．０３ｍｍｏｌ）を加入した。得られた溶液を６５℃で２時間撹拌した。混合物を冷却し、メタノールでクエンチし、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルとＮａＨＣＯ$_3$水溶液との間に分配させた。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、２５－１を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０２８６】

工程２：０℃で、２５－１（１．６９ｇ，７．８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液にＴＥＡ（３．３１ｇ，３２ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（２．６７ｇ，２３．３ｍｍｏｌ）を加入した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１）により精製され、２５－２を得た。

【０２８７】

工程３：室温で、２５－２（２．３９ｇ、６．４ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）溶液にベンジルアミン（２．０６ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）を加入した。得られた溶液を１１０℃で１５時間撹拌した。溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／２）により精製され、２５－３を得た。

【０２８８】

工程４：４　ａｔｍ　Ｈ$_2$、５０℃で、２５－３（１．１ｇ，３．８ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（０．５ｇ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の溶液を８時間撹拌した。混合物を濾過し、そして濾過液を濃縮し、２５－４を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０２８９】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物２５－６を製造した。

【０２９０】

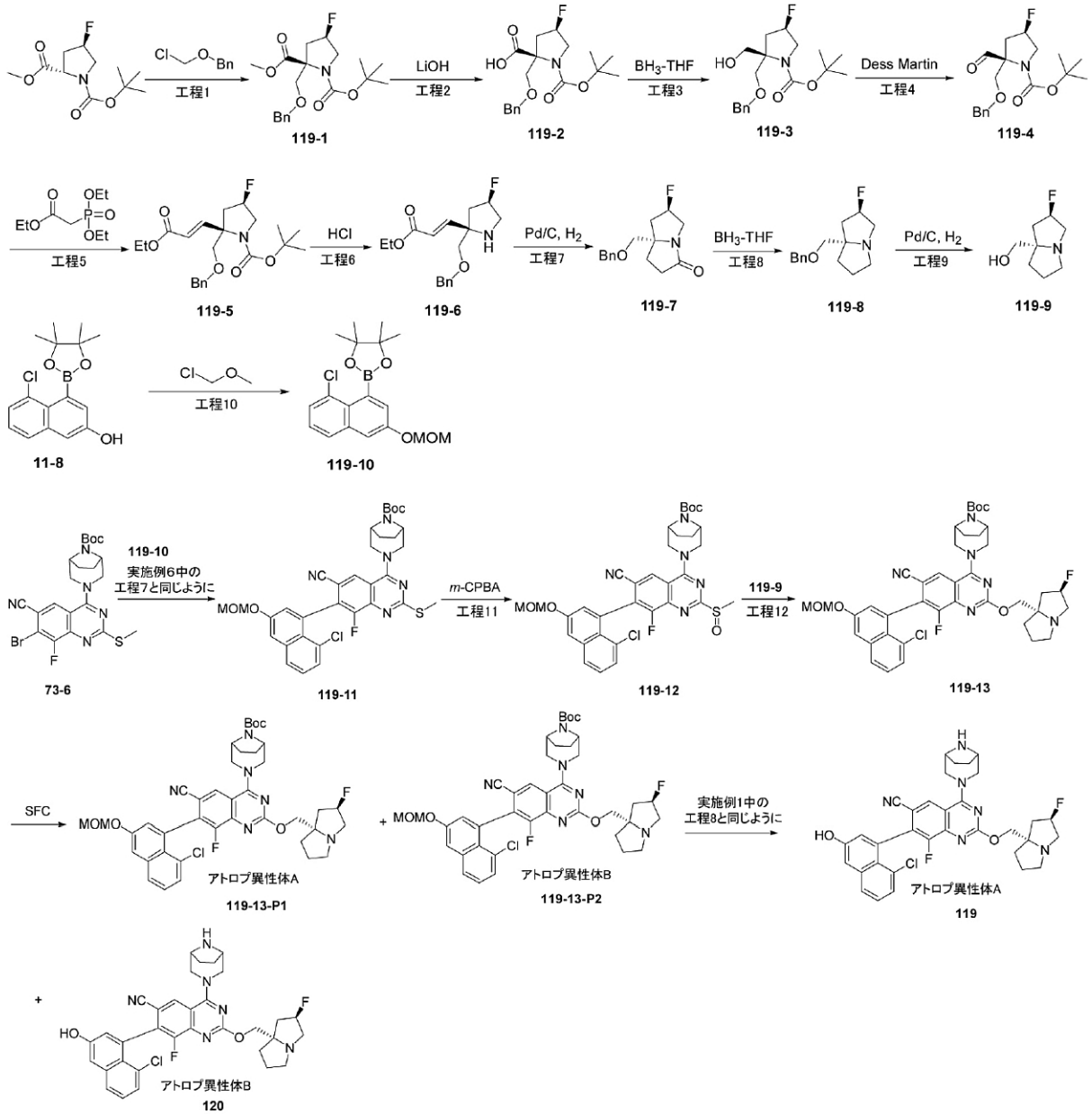
実施例３における化合物１１の合成プロセスに従ってを製造し化合物２５－７。

【０２９１】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物２５を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝５６８．１；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：　δ　７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７３

（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），５．４９－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．３２（ｍ，４Ｈ），３．３７－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７０（ｍ，４Ｈ）．

実施例１９　化合物１１９および１２０の合成



【０２９２】

工程１：窒素雰囲気、－７０℃で、（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－１，２－ジカルボン酸１－（ｔｅｒｔ－ブチル基）エステル２－メチル基エステル（２４７ｇ，１ｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２Ｌ）溶液にリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１．２Ｌ，１．２ｍｏｌ，テトラヒドロフラン中１．０Ｍ）を滴下した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後－７０℃で（（クロロメトキシ）メチル）ベンゼン（１７２ｇ、１．１ｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）溶液を滴下した。混合物を－３０℃で５時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そし

て濃縮し、１１９－１を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０２９３】

工程２：室温で、１１９－１（３６７ｇ、１ｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２Ｌ）および水（６００ｍＬ）溶液に水酸化リチウム一水和物（１１４ｇ、３ｍｏｌ）を加入した。６０℃で混合物を一晩撹拌した。混合物を濃縮し、水およびｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで希釈した。３０分間撹拌した後、水相を分離し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３程度まで調節し、酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１９－２を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０２９４】

工程３：０℃で、窒素雰囲気で、１１９－２（３２０ｇ，９０６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．５Ｌ）溶液にボランテトラヒドロフラン錯体溶液（１．３６Ｌ，１．３６ｍｏｌ，テトラヒドロフラン中１．０Ｍ）を滴下した。混合物を室温で４時間撹拌し、メタノール（５００ｍＬ）でクエンチし、そして還流しながら３時間撹拌した。その後混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１９－３を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０２９５】

工程４：０℃で、１１９－３（２８５ｇ、８４０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３．５Ｌ）溶液にデス・マーチンペルヨージナン（４４５ｇ、１．０５ｍｏｌ）を加入した。混合物を室温で一晩撹拌し、飽和次亜硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、室温で３時間撹拌した。混合物を濾過し、そしてジクロロメタンで水層を抽出した。合併された有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１９－４を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０２９６】

工程５：－４０℃、窒素雰囲気で、２－（ジエトキシホスホリル）酢酸エチル（２１１ｇ、９４４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．５Ｌ）溶液にリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（９４４ｍＬ、９４４ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中１．０Ｍ）を滴下した。－４０℃で混合物を１時間撹拌した。その後－４０℃で１１９－４（２６５ｇ、７８６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５００ｍＬ）溶液を反応混合物に滴下した。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１９－５を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０２９７】

工程６：室温で、１１９－５（３２０ｇ、７８６ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（５００ｍＬ）溶液に塩酸（８００ｍＬ、２．８ｍｏｌ、酢酸エチル中３．５Ｍ）を加入した。室温で３時間撹拌した後、混合物を濃縮し、水およびｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで希釈した。混合物を室温で３０分間撹拌した。水相を分離し、飽和炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ値を１０程度まで調節し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１９－６を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０２９８】

工程７：室温および水素雰囲気で、１１９－６（２２５ｇ，７３３ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（１１ｇ）の酢酸エチル（１．２Ｌ）中の混合物を一晩撹拌し、その後還流まで加熱し、そして一晩撹拌した。混合物を濾過し、そして濾過液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１／４）により精製され、１１９－７を得た。

【０２９９】

工程８：窒素雰囲気、０℃で、１１９－７（１３０ｇ、４９４ｍｍｏｌ）のテトラヒド

ロフラン（１．５Ｌ）溶液にボランテトラヒドロフラン錯体溶液（７４０ｍＬ、７４０ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中１．０Ｍ）を滴下した。その後混合物を室温で４時間撹拌し、メタノールでクエンチし、そして還流しながら３時間撹拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１９－８を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０３００】

工程９：４５℃、水素雰囲気で、１１９－８（２．５ｇ、１０ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ）のメタノール（３０ｍＬ）中の混合物を一晩撹拌した。混合物を濾過し、そして濾過液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール＝１０／１）により精製され、１１９－９を得た。

【０３０１】

工程１０：１１－８（５００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６３６ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）およびクロロ（メトキシ）メタン（２６５ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ）で希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝９／１）により精製され、１１９－１０を得た。

【０３０２】

実施例６における化合物７３－７の合成プロセスに従って化合物７３－６から化合物１１９－１１を製造した。

【０３０３】

工程１１：－５℃で、１１９－１１（９１０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に数回分けて３－クロロ過安息香酸（３１４ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を－５℃で０．５時間撹拌し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１９－１２を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０３０４】

工程１２：－５℃で、１１９－９（３２５ｍｇ，２．０４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液にリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１．８ｍＬ，テトラヒドロフラン中１．０Ｍ，１．８ｍｍｏｌ）を加入し、その後５分間撹拌した。－５℃で１１９－１２（９０９ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を上記混合物に滴下した。－５℃で混合物を５分間撹拌した。混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を分取型ＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：１５％から９５％）により精製され、１１９－１３を得た。

【０３０５】

ＳＦＣ（カラム： ＲＥＧＩＳ（Ｓ，Ｓ）ＷＨＥＬＫ－Ｏ１，ＥｔＯＨ／CO_2＝５５／４５）により１１９－１３（４２１ｍｇ）を精製し、それぞれ、１１９－１３－Ｐ１（１７９ｍｇ）および１１９－１３－Ｐ２（２００ｍｇ）を得た。

１１９－１３－Ｐ１：ＳＦＣ分析：９９．５％ ｅｅ。保持時間 ６．０５分間；カラム：ＲＥＧＩＳ（Ｓ，Ｓ）ＷＨＥＬＫ－Ｏ１、ＩＰＡ（０．１％のＤＥＡ）のCO_2中；圧力：１００Ｂａｒ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。

【０３０６】

１１９－１３－Ｐ２：ＳＦＣ分析：９８．３％ ｅｅ。保持時間 ７．８７分間；カラム：ＲＥＧＩＳ（Ｓ，Ｓ）ＷＨＥＬＫ－Ｏ１、ＩＰＡ（０．１％のＤＥＡ）のCO_2中；圧力：１００Ｂａｒ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。

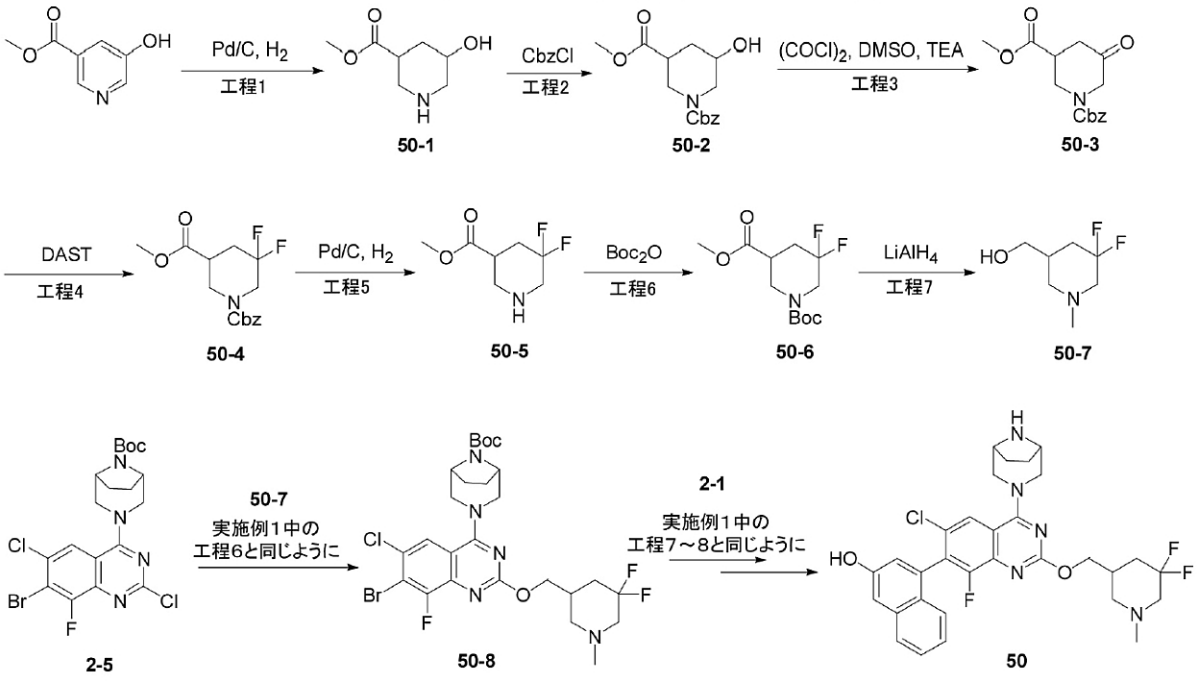
【０３０７】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物１１９－１３－Ｐ１から化合物１１９を製造し、２当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１７．３；ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：δ８．３１（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６４（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．００（ｍ，１０Ｈ）．ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：δ－１２５．０７（１Ｆ），－１７４．２４（１Ｆ）．

【０３０８】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物１１９－１３－Ｐ２から化合物１２０を製造し、２当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６１７．３；ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：δ８．３１（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６４（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．０１（ｍ，１０Ｈ）．ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：δ－１２５．０９（１Ｆ），－１７４．２２（１Ｆ）．

実施例２０　化合物５０の合成



【０３０９】

工程１：５－ヒドロキシピリジン－３－カルボン酸メチル（１００ｇ、６５３ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（１Ｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（１０％、２０ｇ）を加入した。反応混合物を５０ｐｓｉ　Ｈ$_{2}$で７０℃で７２時間撹拌した。珪藻土で反応混合物を濾過し、濾過液を濃縮して５０－１を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０３１０】

工程２：５０－１（１０４ｇ、６５３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１Ｌ）溶液にＮ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパ－２－アミン（２５３ｇ、１．９６ｍｏｌ）およびベンジルクロロギ酸エステル（１６７ｇ、１．３ｍｏｌ）を加入した。混合物を室温で一晩

撹拌した。水で混合物を希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１から１／１）により精製され、５０－２を得た。

【０３１１】

工程３：－７８℃で、塩化オキサリル（１０．８ｇ、８５．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液にＤＭＳＯ（１３．３ｇ、１７０．５ｍｍｏｌ、１２．１ｍＬ）を滴下した。混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。－７８℃で５０－２（５ｇ，１７．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液を当該混合物に加入し、得られた混合物を－７８℃で２時間撹拌した。その後ＴＥＡ（２５．９ｇ，２５５．７ｍｍｏｌ，３５．７ｍＬ）を加入し、混合物を－７８℃でさらに０．５時間撹拌した。混合物を室温まで昇温させ、そして一晩撹拌した。水で混合物を希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝４／１至２／１）により精製され、５０－３を得た。

【０３１２】

工程４：０℃で、５０－３（２．９ｇ、９．９６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液にＮ－エチル－Ｎ－（トリフルオロスルファニル）エチルアミン（４．８１ｇ、２９．９ｍｍｏｌ）を加入した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を氷水に傾倒し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１から３／１）により精製され、５０－４を得た。

【０３１３】

工程５：５０－４（１．７ｇ，５．４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液にＰｄ／Ｃ（１０％，３４０ｍｇ）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（２０％，１７０ｍｇ）を加入した。混合物をH_2雰囲気で室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、５０－５を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０３１４】

工程６：５０－５（０．９ｇ，５．０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．５２ｇ，１５．１ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_2$Ｏ（１．６ｇ，７．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１から２／１）により精製され、５０－６を得た。

【０３１５】

工程７：５０－６（１ｇ、３．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液にＬｉＡｌＨ$_4$（６７９ｍｇ、１７．９ｍｍｏｌ）を加入した。反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。水で反応混合物をクエンチし、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝１／２至酢酸エチル）により精製され、５０－７を得た。

【０３１６】

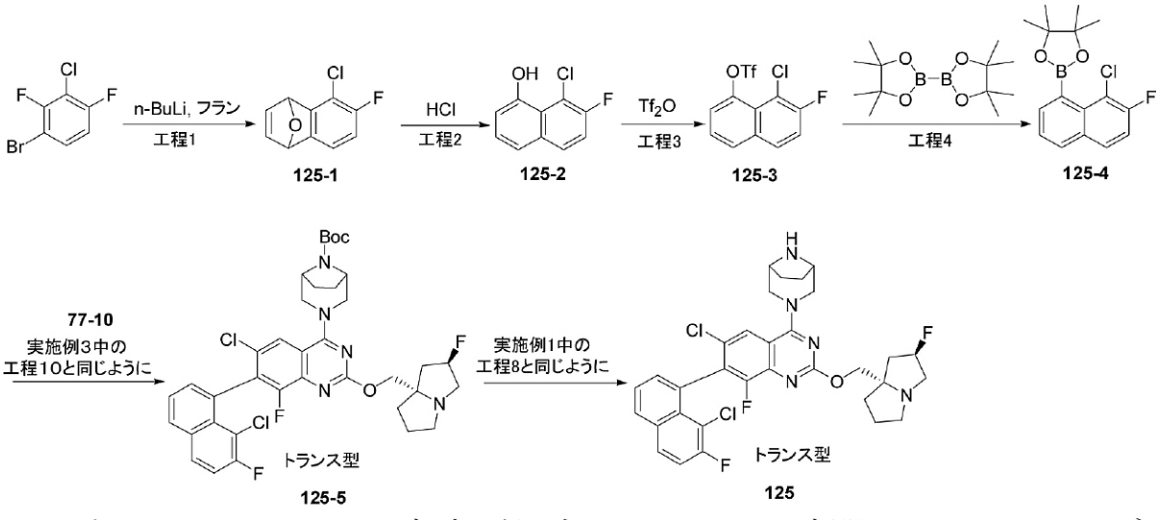
実施例１における化合物２－６の合成プロセスに従って、化合物５０－７および化合物２－５から化合物５０－８を製造した。

【０３１７】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って、化合物５０－８から化合物５０を製造した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝５９８．２；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：　δ　７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．３０（ｍ，４

Ｈ），３．６９－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．０５－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．１８（ｍ，６Ｈ），２．１５－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．６３（ｍ，５Ｈ）．

実施例２１　化合物１２５の合成



【０３１８】

工程１：－１５℃、窒素雰囲気で、０．５時間をかけて１－ブロモ－３－クロロ－２，４－ジフルオロベンゼン（１１．３５ｇ，５０ｍｍｏｌ）およびフラン（６．８ｇ，１００ｍｍｏｌ）のトルエン（２００ｍＬ）中の混合物にｎ－ブチルリチウム（３８ｍＬ，６０ｍｍｏｌ，ヘキサン中１．６Ｍ）を滴下した。混合物を室温まで昇温させ、１６時間撹拌した。水で反応混合物をクエンチし、そして濾過した。酢酸エチルで水層を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をリバースＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：１０％から９５％）により精製され、１２５－１を得た。

【０３１９】

工程２：８０℃で、１２５－１（３．５ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）の濃ＨＣｌ（５００ｍＬ）およびエタノール（４０ｍＬ）中の溶液を２時間撹拌した。混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１）により精製され、１２５－２を得た。

【０３２０】

工程３：室温で、窒素雰囲気で、１２５－２（１．２ｇ，６．１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．９３ｇ，３０．５ｍｍｏｌ）および４Å分子篩（１．２ｇ）のジクロロメタン（２５ｍＬ）中の混合物を１０分間撹拌した。その後－４０℃でトリフルオロ酢酸無水物（２．１ｇ、７．３ｍｍｏｌ）を加入し、－４０℃で混合物を１０分間撹拌した。水で反応混合物をクエンチし、そして濾過した。ジクロロメタンで水層を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１）により精製され、１２５－３を得た。

【０３２１】

工程４：８０℃で、１２５－３（１．９ｇ，５．８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．２ｇ，８．７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２．２６ｇ，２３ｍｍｏｌ）および［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８４４ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（４０ｍＬ）中の混合物を２時間撹拌した。その後混合物を濾過し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留

物をリバースＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：１０％から９５％）により精製され、１２５－４を得た。

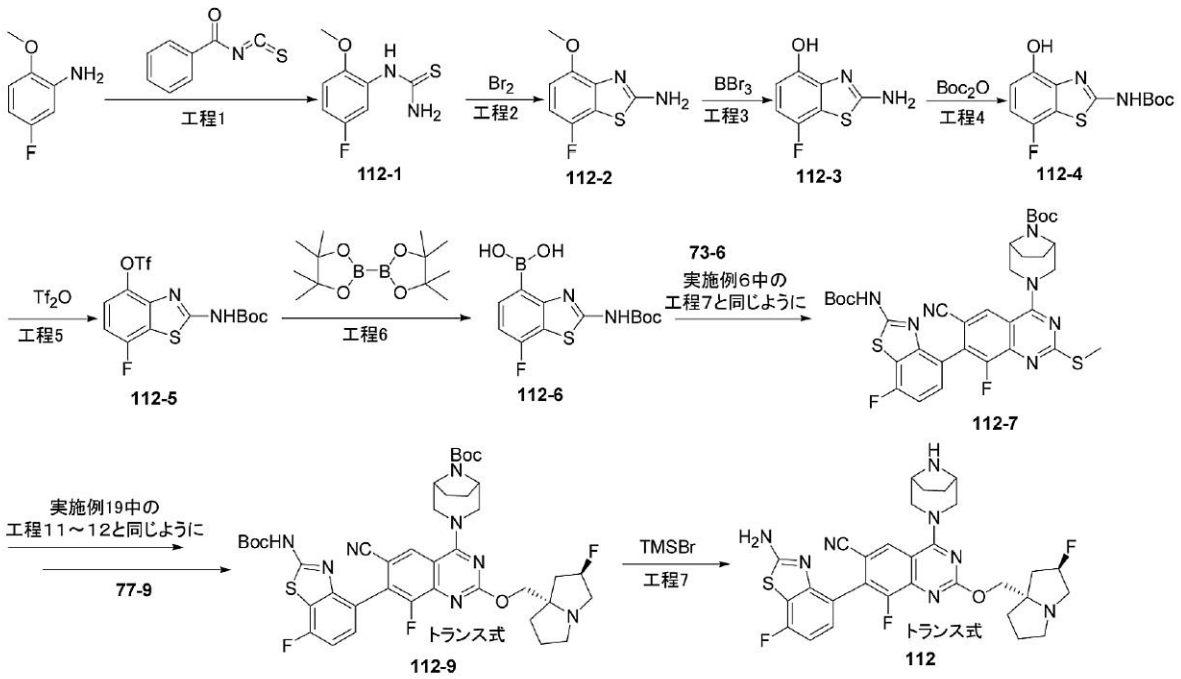
【０３２２】

実施例３における化合物１１の合成プロセスに従って化合物１２５－５を製造した。

【０３２３】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物１２５を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６２８．２；ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：δ ８．１７－８．１１（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６７－５．４４（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．２８－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．７９（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．０６（ｍ，８Ｈ）．ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：δ －１１１．２２（１Ｆ），－１２３．６４（１Ｆ）．

実施例２２　化合物１１２の合成



【０３２４】

工程１：０℃で、窒素雰囲気で、イソチオシアン酸ベンゾイル（３６．４ｇ、２２３．２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液に５－フルオロ－２－メトキシ－フェニルアミン（３０．０ｇ、２１２．５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ溶液（１５０ｍＬ）を加入した。加入した後、混合物を室温まで昇温させ、そして３時間撹拌した。その後ＮａＯＨ（１Ｍ、２１６．８ｍＬ）溶液を加入し、得られた混合物を８０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、そして濾過した。濾過ケーキを冷ヘキサンで洗浄し、１１２－１を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

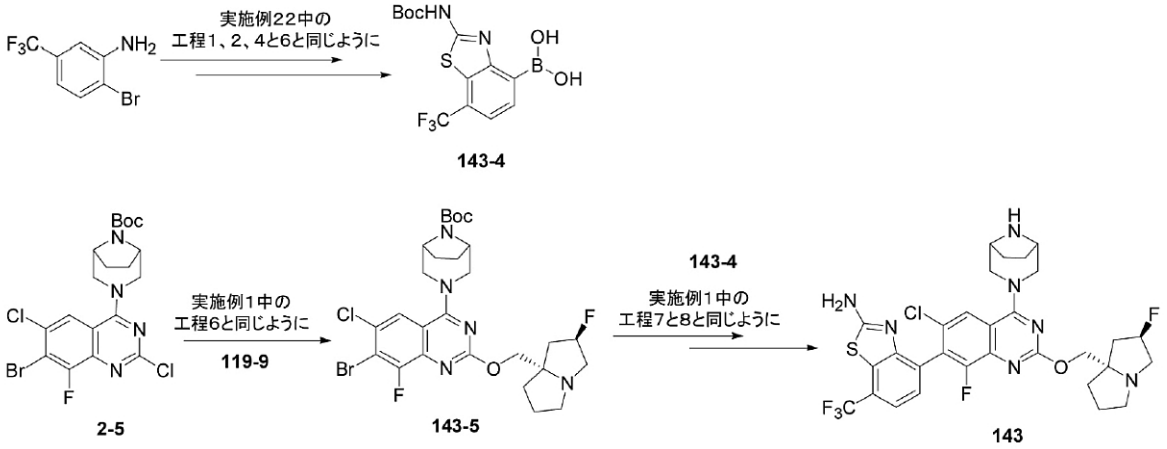
【０３２５】

工程２：０℃で、１１２－１（４３．０ｇ、２１４．７ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_{3}$（９００ｍＬ）溶液にＢｒ$_{2}$（３５．０ｇ、２１９．１ｍｍｏｌ）を滴下した。０℃で０．５時間撹拌した後、混合物を加熱し、２時間還流した。その後混合物を冷却し、濾過し、濾過ケーキを冷ヘキサンで洗浄し、１１２－２を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０３２６】
工程３：０℃で、１１２－２（２０．０ｇ、１００．９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液にＢＢｒ$_3$（１Ｍのジクロロメタン溶液、３１２．８ｍＬ）を滴下した。混合物を室温まで昇温させ、そして一晩撹拌した。０℃でメタノールで反応をクエンチした。その後混合物を濾過し、濾過ケーキを冷ジクロロメタンで洗浄し、１１２－３を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。
【０３２７】
工程４：室温で、１１２－３（１６．８ｇ、９１．２ｍｍｏｌ）、Ｅｔ$_3$Ｎ（１９．４ｇ、１９１．５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５５７．２ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２８０ｍＬ）中の混合物にＢｏｃ$_2$Ｏ（４５．８ｇ，２０９．８ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を室温で一晩撹拌した。水で混合物を希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、再びメタノール（１８０ｍＬ）に溶解した。ＭｅＯＮａ（５．４ＭのＭｅＯＨ溶液、２５ｍＬ）を加入し、混合物を室温で一晩撹拌した。水で混合物を希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１１２－４を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。
【０３２８】
工程５：０℃で、１１２－４（２３．０ｇ、８０．９ｍｍｏｌ）およびピリジン（１２．８ｇ、１６１．８ｍｍｏｌ、１３．０ｍＬ）のジクロロメタン（６０ｍＬ）中の溶液にＴｆ$_2$Ｏ（２７．４ｇ、９７．１ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を０℃で１時間撹拌した。水で混合物を希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１）により精製され、１１２－５を得た。
【０３２９】
工程６：８０℃で、１１２－５（１８．０ｇ，４３．２ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（８７．８ｇ，３４５．８ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１２．７ｇ，１２９．７ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０．０ｇ，８．６５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２４０ｍＬ）中の混合物を一晩撹拌した。水で混合物を希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をリバースＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：１０％から９５％）により精製され、１１２－６を得た。
【０３３０】
実施例６における化合物７３－７の合成プロセスに従って、化合物７３－６から化合物１１２－７を製造した。
【０３３１】
実施例１９における化合物１１９－１３の合成プロセスに従って、化合物１１２－９を製造した。
【０３３２】
工程７：１１２－９（６０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル／Ｎ，Ｎ－ジメチル基乙アミド（１ｍＬ／０．５ｍＬ）溶液にブロモ（トリメチル）シラン（０．２ｍＬ）を加入した。混合物を室温で６時間撹拌した。その後混合物をジクロロメタンで希釈し、順次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を分取型ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）および分取型ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により精製され、１１２を得て、３当量のＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝６０７．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：　δ　８．４７（ｓ，３Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．３

３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５１－５．３７（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４４（ｍ，４Ｈ），４．０３－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．４５（ｍ，５Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．６０－１．８６（ｍ，１０Ｈ）．

実施例２３　化合物１４３の合成



【０３３３】

実施例２２における化合物１１２－６の合成プロセスに従って、化合物１４３－４を製造した。

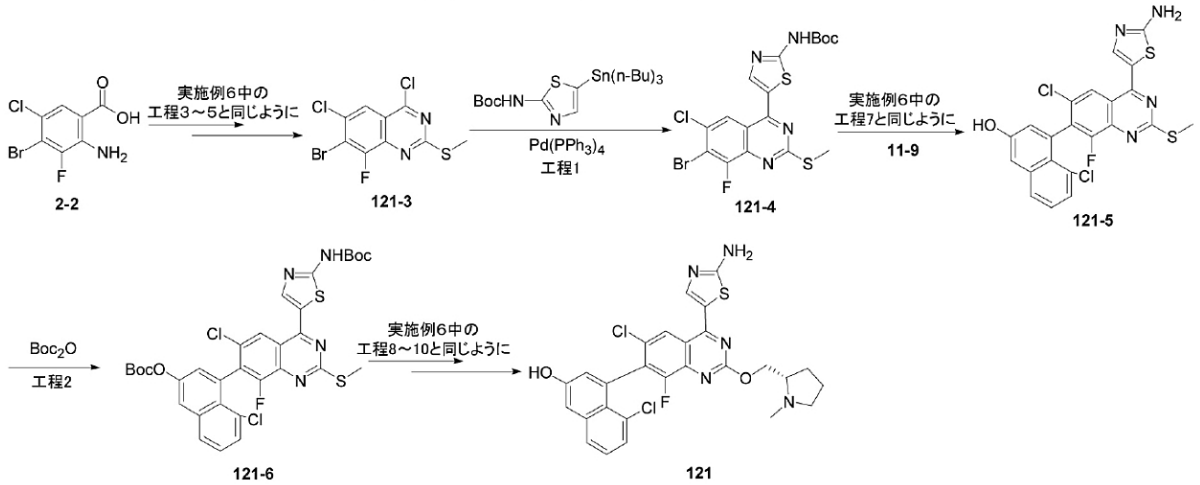
【０３３４】

実施例１における化合物２－６の合成プロセスに従って、化合物２－５および化合物１１９－９から化合物１４３－５を製造した。

【０３３５】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って、化合物１４３－５から化合物１４３を製造し、０．２９当量のＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６６６．１；ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：δ８．３４（ｓ，０．２９Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．６１－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．７１（ｍ，５Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０１（ｍ，５Ｈ）．

実施例２４　化合物１２１の合成



【０３３６】

実施例６における化合物７３－５の合成プロセスに従って、化合物２－２から化合物１２１－３を製造した。

【０３３７】

工程１：窒素で、１２１－３（１ｇ，２．９２ｍｍｏｌ）および（５－（トリブチルスタニル）チアゾール－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４３ｇ，２．９２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の撹拌混合物にテトラ（トリフェニルホスフィノ）パラジウム（３３７ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加入した。得られた混合物を８５℃で１６時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を濾過し、１，４－ジオキサンで濾過ケーキを洗浄した。合併された有機層を濃縮し、１２１－４を得た。

【０３３８】

実施例６における化合物７３－７の合成プロセスに従って、化合物１２１－４および化合物１１－９から化合物１２１－５を製造した。

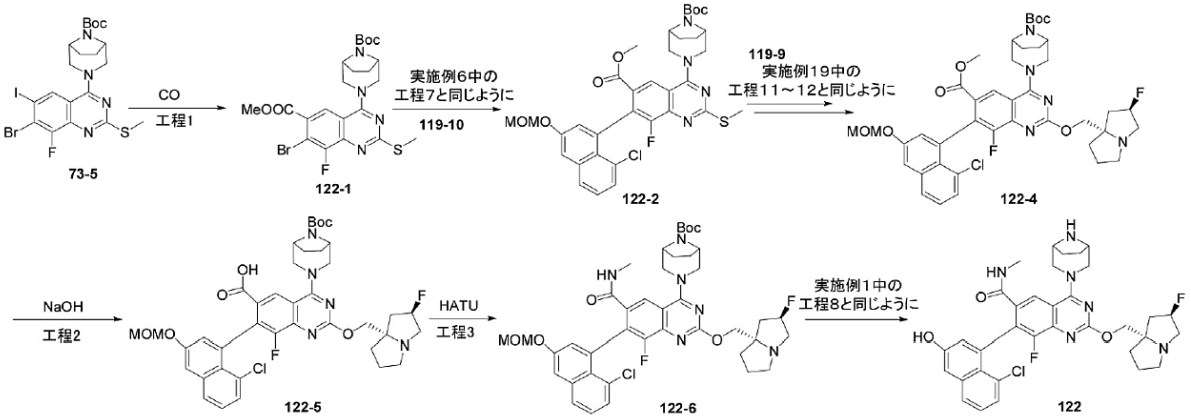
【０３３９】

工程２：１２１－５（１０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（２．７ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の撹拌混合物にＴＥＡ（１３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびBoc_2O（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加入した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を冷却し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製され、１２１－６を得た。

【０３４０】

実施例６における化合物７３の合成プロセスに従って、化合物１２１－６から化合物１２１を製造した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$＝５７０．１；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．８０－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５６（ｍ，１Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　－１２３．６５（１Ｆ）．

実施例２５　化合物１２２の合成



【０３４１】

室温で、一酸化炭素バルーンで、７３－５（５００．００ｍｇ，０．８２　ｍｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２４９．１２ｍｇ，２．４６ｍｍｏｌ，０．３４ｍＬ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２０．１４ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）中の混合物を５時間撹拌した。混合物を濾過し、そして濾過液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー法（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）により精製され、１

２２－１を得た。

【０３４２】

実施例６における化合物７３－７の合成プロセスに従って、化合物１２２－１および１１９－１０から化合物１２２－２を製造した。

【０３４３】

実施例１９における化合物１１９－１３の合成プロセスに従って、化合物１２２－２から化合物１２２－４を製造した。

【０３４４】

工程２：１２２－４（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン／メタノール（３ｍＬ／１ｍＬ）溶液に水酸素化ナトリウム溶液（１ｍＬ、２ｍｍｏｌ、２Ｍ）を加入した。室温で反応物を１６時間撹拌した。混合物を１Ｍ塩酸でｐＨ４～５まで酸化し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を濃縮し、１２２－５を得た。

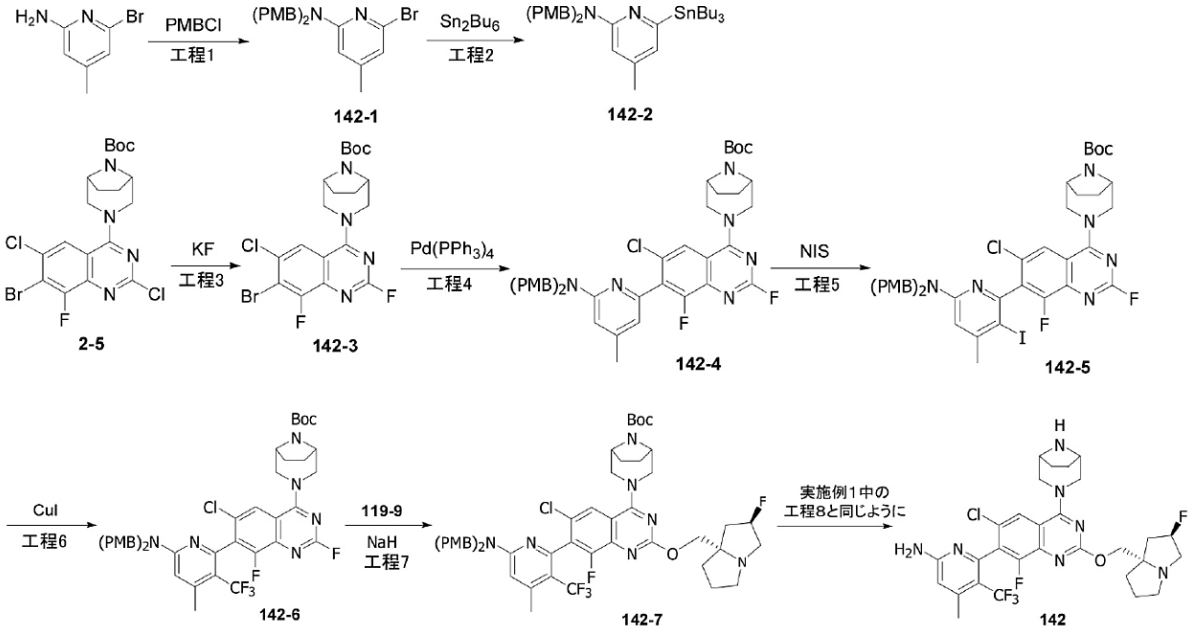
【０３４５】

工程３：１２２－５（３５ｍｇ，０．０４５ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（２ｍＬ）溶液に２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（２－（７－ａｚａ－１Ｈ－ｂｅｎｚｏｔｒｉａｚｏｌｅ－１－ｙｌ）－１，１，３，３－ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌｕｒｏｎｉｕｍ　ｈｅｘａｆｌｕｏｒｏｐｈｏｓｐｈａｔｅ）（２５ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）およびメチルアミン塩酸塩（５ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を加入した。室温で１時間撹拌し、反応した。混合物を分取型ＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：１０％から６０％）により精製され、１２２－６を得た。

【０３４６】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物１２２を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝６４９．２；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：　δ　７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６０－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６２（ｍ，４Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），４．０２－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．４４－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，５Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：　δ　－１２６．９２（１Ｆ），－１７４．３６（１Ｆ）．

実施例２６　化合物１４２の合成



【０３４７】

工程１：０℃で、６－ブロモ－４－メチルピリジン－２－アミン（１０ｇ、５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５０ｍＬ）溶液に数回分けて６０重量％のＮａＨ（鉱物油中）（８．１３ｇ、２０３ｍｍｏｌ）を加入した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。その後４－メトキシベンジルクロリド（１８．３ｇ、１１７ｍｍｏｌ）を加入し、この温度で混合物を２時間撹拌した。飽和NH_4Cl溶液でクエンチした後、酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲル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）により精製され、１４２－１を得た。

【０３４８】

工程２：窒素雰囲気、１１０℃で、１４２－１（１ｇ、２．３ｍｍｏｌ）、ヘキサブチルジ錫（４．１ｇ、７．１ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（２１５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（１３１ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）および塩化リチウム（４９２ｍｇ、１１．７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の混合物を５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、そしてシリカゲル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）により残留物を精製し、１４２－２を得た。

【０３４９】

工程３：２－５（４．０８ｇ、８．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（１２０ｍＬ）溶液にＫＦ（１１．２７ｇ、１９４．０１ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。混合物をH_2Oに傾倒し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲル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）により精製され、１４２－３を得た。

【０３５０】

工程４：N_2で、１４２－３（５００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）および１４２－２（１．０４ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中の溶液にＬｉＣｌ（１０８．１９ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（６１．７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（２３５．８４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を加入した。溶液を１２０℃で１０時間撹拌し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、１４２－４を得た。

【０３５１】

工程５：１４２－４（４１０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液にＴｓＯＨ・$Ｈ_2Ｏ$（１０８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）とｎ－ヨードスクシイミド（６０９ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）を加入した。得られた溶液を０℃で３時間撹拌した。水で混合物を希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、１４２－５を得た。

【０３５２】

工程６：$Ｎ_2$で、１４２－５（１３０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（３３６．４１ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（５ｍＬ）溶液に２，２－ジフルオロ－２－フルオロスルホニル酢酸メチル（７０６．９６ｍｇ、３．６８ｍｍｏｌ）を加入した。溶液を９０℃で１８時間撹拌した。水で混合物を希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により精製され、１４２－６を得た。

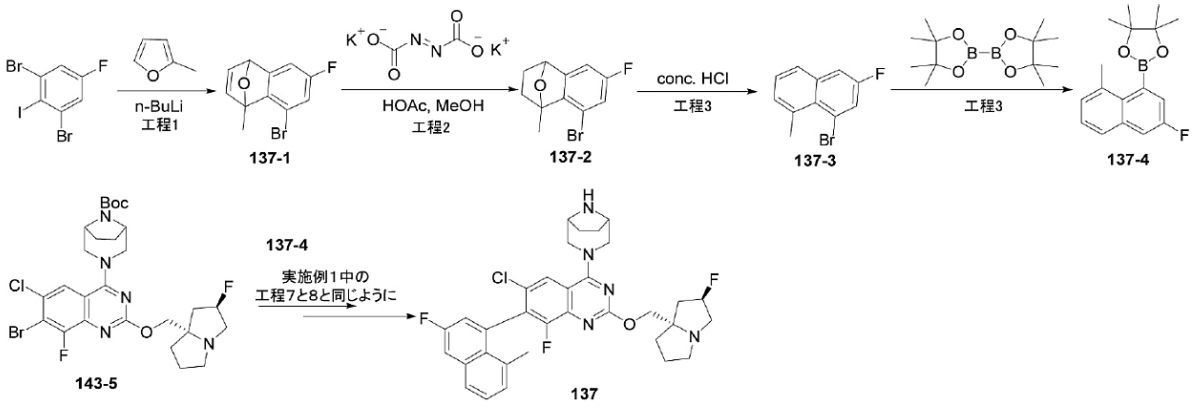
【０３５３】

工程７：０℃で、$Ｎ_2$で、１１９－９（４８．７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）の溶液にＮａＨ（油中６０％、８．５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加入した。溶液を２５℃で１時間撹拌し、１４２－６（１０１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の２ｍＬ　ＴＨＦ中の溶液を加入した。溶液を２５℃で１時間撹拌した。水で混合物を希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）により精製され、１４２－７を得た。

【０３５４】

実施例１における化合物２の合成プロセスに従って化合物１４２を製造し、０．４６当量のＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[Ｍ＋Ｈ]^+$＝６２４．０；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_4$，ｐｐｍ）：　δ　８．４１（ｓ，０．４６Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），５．６５－５．４５（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５９（ｍ，４Ｈ），４．１６－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．２１（ｍ，５Ｈ），２．１６－１．９９（ｍ，５Ｈ）．

実施例２７　化合物１３７の合成



【０３５５】

工程１：－５０℃で、１，３－ジブロモ－５－フルオロ－２－ヨードベンゼン（５ｇ、１３ｍｍｏｌ）および２－メチルフラン（３．２ｇ、３９ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）中の溶液に２．５Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉのＴＨＦ（５．７ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）溶液を滴下した。得られた溶液をゆっくり室温まで昇温させ、そして１時間撹拌した。水でクエンチした後、酢酸エチルで混合物を抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Ｎａ

$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）により精製され、１３７－１を得た。

【０３５６】

工程２：室温で遮光しながら、１３７－１（１．０３ｇ、４．０２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）溶液にアゾジカルボン酸カリウム（２．３４ｇ、１２．０６ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を撹拌し、同時に氷酢酸（１．８２ｍＬ）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）溶液を滴下した。得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。水で混合物を希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１３７－２を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０３５７】

工程３：１３７－２（８００ｍｇ粗品）の１２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）中の混合物を９５℃で密封管に１６時間撹拌した。室温まで冷却した後、水で混合物を希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。合併された有機層を塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）により精製され、１３７－３を得た。

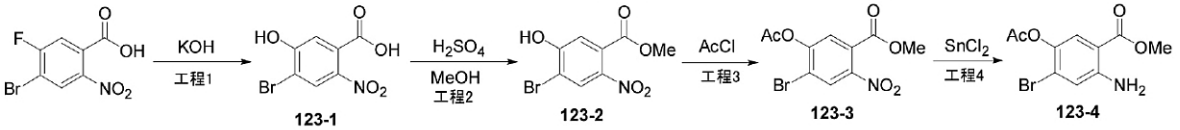
【０３５８】

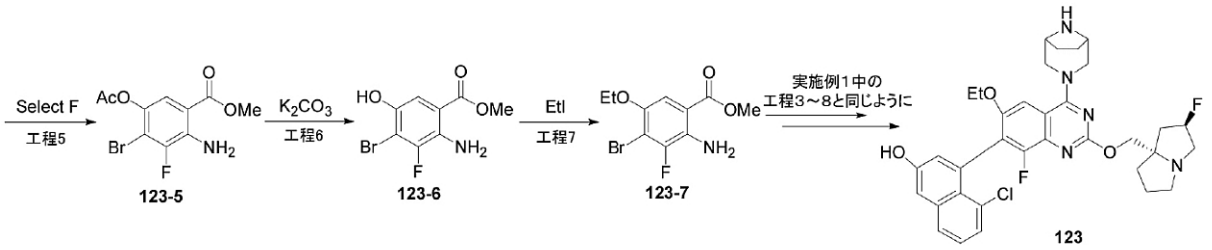
工程４：１３７－３（６００ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、４，４，４′，４′，５，５，５′，５′－オクタメチル－２，２′－ビス（１，３，２－ジオキサボロラン）（９６０ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１８７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（７５０ｍｇ、７．６５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の混合物をＮ$_2$で三回脱ガスし、９０℃で５時間撹拌した。混合物を冷却し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）により精製され、１３７－４を得た。

【０３５９】

実施例１中の化合物２の合成プロセスに従って、化合物１３７－４および化合物１４３－５から化合物１３７を製造した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６０８．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：　δ　７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．６０－５．５０（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．７３（ｍ，２Ｈ），４．６８－４．６５（ｍ，３Ｈ），４．２８－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８１（ｍ，４Ｈ），３．４６－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．００（ｍ，８Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$，ｐｐｍ）：　δ　－１１９．３４（１Ｆ），－１２３．０９（１Ｆ），－１７４．２６（１Ｆ）．

実施例２８　化合物１２３の合成

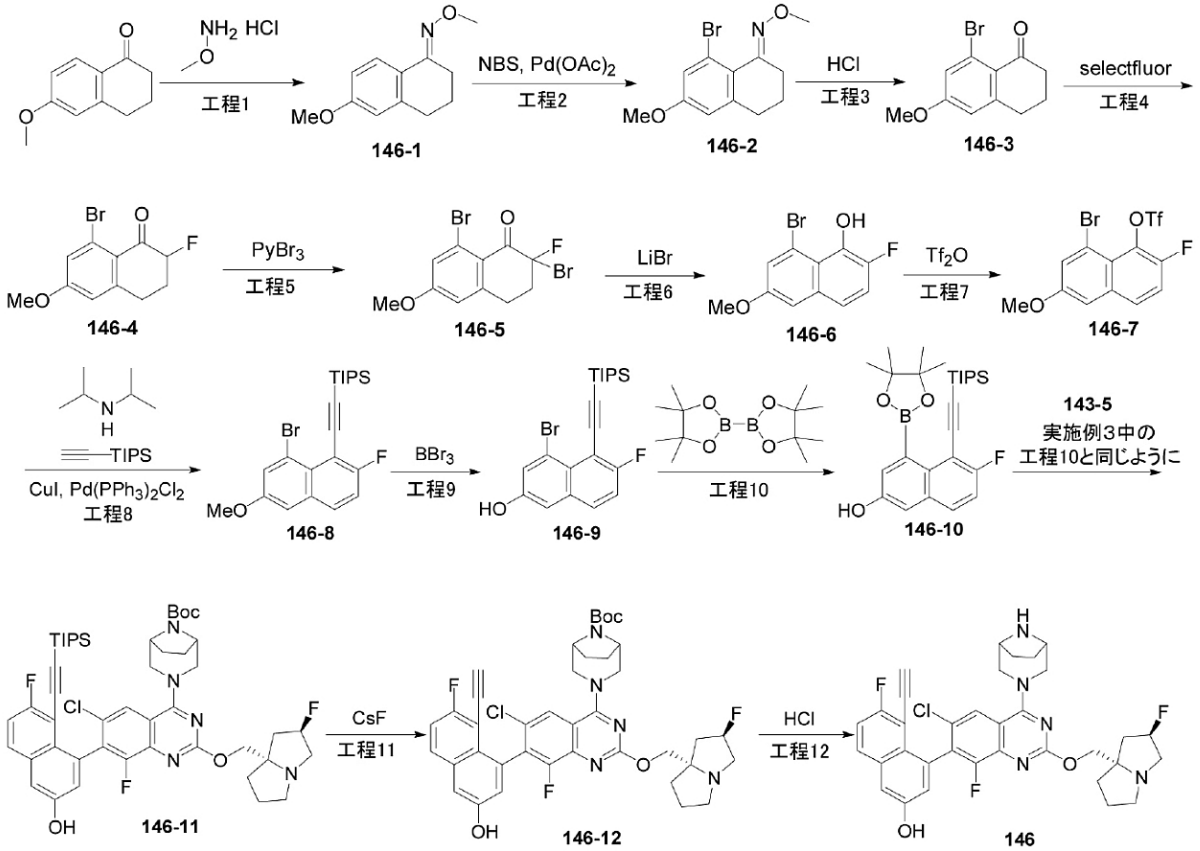




【０３６０】
工程１：４－ブロモ－５－フルオロ－２－ニトロ安息香酸（２．６ｇ、１０ｍｍｏｌ）の水（１６ｍＬ）溶液に水酸化カリウム溶液（１２Ｍ、３ｍＬ、３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８０℃で１．５時間撹拌した。１Ｍ塩酸で混合物をｐＨ＝３まで酸化し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１２３－１を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。
【０３６１】
工程２：１２３－１（２．５ｇ、１０ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）溶液に濃硫酸（２．６ｍＬ）を加入した。反応物を７０℃で１６時間撹拌した。酢酸エチルと水との間で混合物を分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１２３－２を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。
【０３６２】
工程３：０℃で、１２３－２（１．９ｇ、６．９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．１ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６０ｍＬ）中の溶液にアセチルクロリド（０．７８ｇ、１０ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を０℃で２時間撹拌した。酢酸エチルと水との間で混合物を分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１２３－３を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。
【０３６３】
工程４：１２３－３（２．１ｇ、６９ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（６０ｍＬ）溶液に塩化第一錫（５．３ｇ、２８ｍｍｏｌ）を加入した。反応物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝８まで塩基化し、その後濾過した。濾過液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１２３－４を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。
【０３６４】
工程５：１２３－４（１．８ｇ、６．２５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５０ｍＬ）溶液にＳｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（２．４３ｇ、６．８ｍｍｏｌ）を加入した。反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝８まで塩基化し、その後酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、１２３－５を得た。
【０３６５】
工程６：１２３－５（５５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（４９６ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。１Ｍ塩酸で混合物をｐＨ＝５まで酸化し、そして酢酸エチルで抽出した。混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により残留物を精製し、１２３－６を得た。
【０３６６】
工程７：１２３－６（４５０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）溶液に炭酸セシウム（１．１ｇ、３．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１０分間撹拌し、その後ヨードエタン（２６５ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を０℃で２時間撹拌した。水で混合物を希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合併された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により精製され、１２３－７を得た。
【０３６７】
実施例１における化合物２の合成プロセスに従って、化合物１２３－７から化合物１２３を製造した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$＝６３６．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：　δ　７．７２－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６０－５．４５（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．５３（ｍ，４Ｈ），４

．２４－３．２２（ｍ，２Ｈ），４．１５－３．７０（ｍ，７Ｈ），３．４７－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．１８（ｍ，１０Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

実施例２９　化合物１４６の合成



【０３６８】

工程１：６－メトキシ－３，４－ジヒドロナフチレン－１（２Ｈ）－オン（５０ｇ、２８０ｍｍｏｌ）、Ｏ－メチルヒドロキシアミン塩酸塩（２８ｇ、３３６ｍｍｏｌ）のエタノール（５００ｍＬ）およびピリジン（３３ｇ、４２０ｍｍｏｌ）中の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、油状物を得た。油状物をジクロロメタンに溶解し、２Ｎ塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１４６－１を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０３６９】

工程２：１４６－１（２５ｇ、１２０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（１．３ｇ、６ｍｍｏｌ）とｎ－ブロモスクシイミド（２１ｇ、１２０　ｍｍ　ｏｌ）の酢酸（４００ｍＬ）中の混合物８０℃で１時間撹拌した。溶液を水に傾倒し、そして濾過した。濾過ケーキを乾燥し、１４６－２を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０３７０】

工程３：１４６－２（１８ｇ、８０ｍｍｏｌ）の濃塩酸（１００ｍＬ）およびジオキサン（１５０ｍＬ）中の懸濁液を還流しながら１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、１ＮＮａＯＨ、水、塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝４／１）により生成物を精製し、１４６－３を得た。

【０３７１】

工程４：１－クロロメチル－４－フルオロ－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタンビス（テトラフルオロボラート）（８．１４ｇ、２３ｍｍｏｌ）および１４６－３

（５．１ｇ、２０ｍｍｏｌ）のメタノール（８０ｍＬ）中の混合物に濃硫酸（０．１ｍＬ）を加入した。N_2雰囲気で、混合物を５０℃で５時間撹拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。石油エーテル／酢酸エチル（１０／１）で残留物を研磨し、１４６－４を得た。

【０３７２】

工程５：１４６－４（４．６３ｇ、１６．９６ｍｍｏｌ）および三臭化ピリジウム（５．９７ｇ、１８．６６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４６ｍＬ）中の混合物を６０℃でN_2雰囲気で３０分間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。石油エーテル／酢酸エチル（１０／１）で残留物を研磨し、１４６－５を得た。

【０３７３】

工程６：１４６－５（５．４ｇ、１５．３８ｍｍｏｌ）、臭化リチウム（２．９４ｇ、３３．８５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の混合物を１００℃でN_2雰囲気で３０分間撹拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチルで混合物を希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。石油エーテル／酢酸エチル（１０／１）で残留物を研磨し、１４６－６を得た。

【０３７４】

工程７：０℃で、N_2雰囲気で、１４６－６（１２．９６ｇ、４８ｍｍｏｌ）およびピリジン（１１．４ｇ、１４４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の混合物にトリフルオロギ酸無水物（１６．２ｇ、５７．６ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で１時間撹拌した。水、塩水で洗浄反応混合物、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝８／１）により精製され、１４６－７を得た。

【０３７５】

工程８：N_2雰囲気で、１４６－７（１８ｇ、４５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ －ジメチルホルムアミド（３００ｍＬ）中の混合物にトリイソプロピルシリルアセチレン（１２．３ｇ、６７．５ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルアミン（４５．５ｇ、４５０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（８５５ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィノ）クロロパラジウム（ＩＩ）（１．５８ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を加入した。混合物を５０℃で１６時間撹拌した。酢酸エチルで混合物を希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）により精製され、１４６－８を得た。

【０３７６】

工程９：－７８℃、N_2雰囲気で、１４６－８（１０．６ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の混合物に三臭化ホウ素（１４．６ｍＬ、２９．２ｍｍｏｌ、ジクロロメタン中２Ｍ）を滴下した。混合物を０℃で３時間撹拌した。氷水で反応をクエンチした。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝６／１）により精製され、１４６－９を得た。

【０３７７】

工程１０：１４６－９（８．８９ｇ、１９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（９．６５ｇ、３８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５．５９ｇ、５７ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジルアセトン）ジパラジウム（８７０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）およびトリシクロヘキシルホスフィン（５３２ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１００ｍＬ）中の混合物を１０５℃でN_2雰囲気で１０時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝

８／１）により精製され、１４６－１０を得た。

【０３７８】

実施例３における化合物１１－１２の合成プロセスに従って、化合物１４６－１０および化合物１４３－５から化合物１４６－１１を製造した。

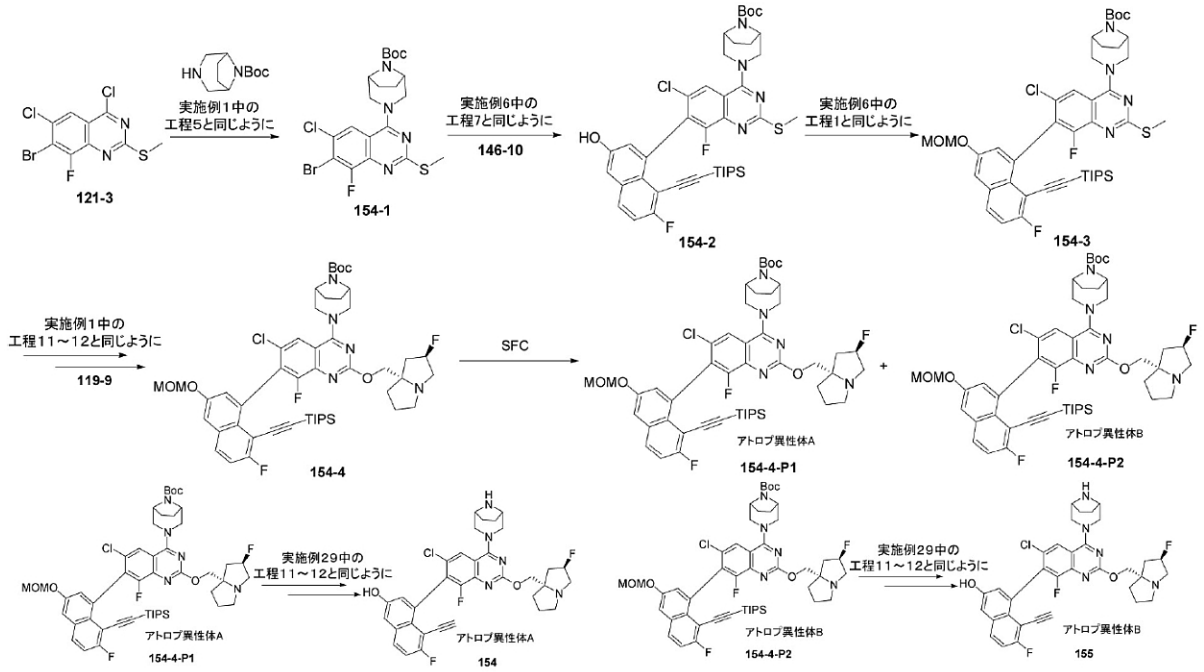
【０３７９】

工程１１：室温で１４６－１１（１８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）溶液にフッ化セシウム（３１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加入した。N_2雰囲気で、混合物を５０℃で１時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮し、１４６－１２を得て、それを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【０３８０】

工程１２：室温で、先の工程で得られた１４６－１２を０．７５Ｍ　ＨＣｌ酢酸エチル（２．７ｍＬ）に溶解した。N_2雰囲気で、混合物を５０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、そして分取型ＨＰＬＣ（０．０５％のＴＦＡ含有のアセトニトリル水溶液：５％から９５％）により残留物を精製し、１４６を得た。３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６３４．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　７．９０－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．６２－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６２（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｓ，１Ｈ），２．７３－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．０９（ｍ，５Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　－１１５．５３（１Ｆ），－１２３．８３（１Ｆ），－１７４．４１（１Ｆ）．

実施例　３０　化合物１５４および１５５の合成



【０３８１】

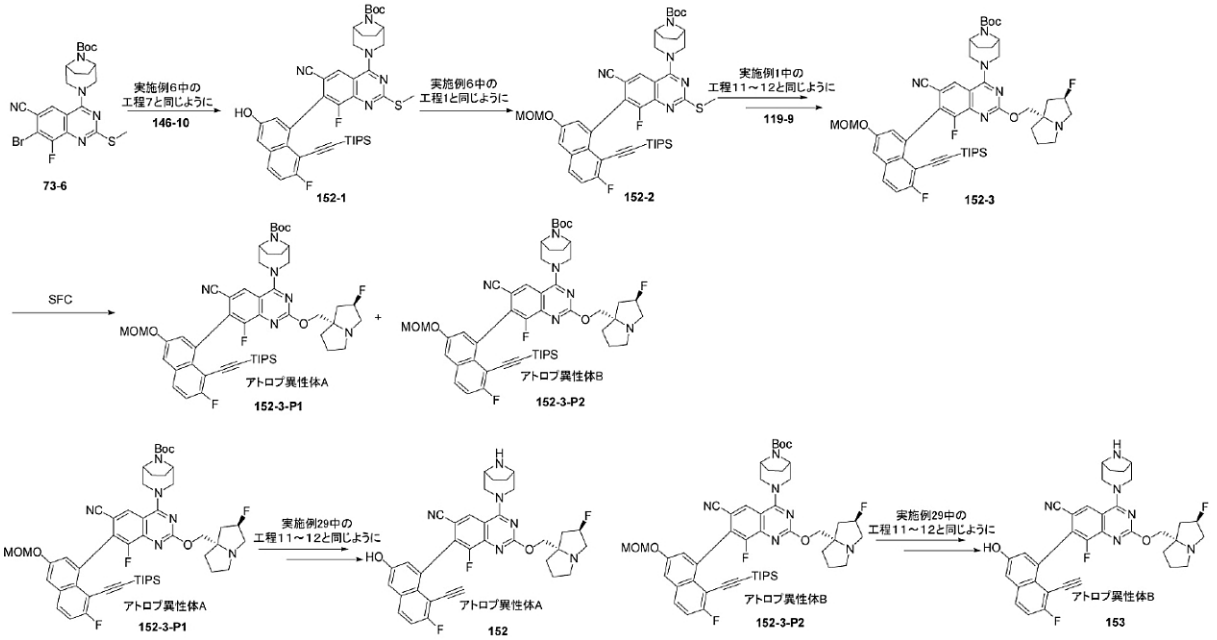
実施例１における化合物２－５の合成プロセスに従って、化合物１２１－３から化合物１５４－１を製造した。

【０３８２】

実施例６における化合物７３－７の合成工程に従って、化合物１５４－１および１４６－１０から化合物１５４－２を製造した。

【０３８３】
実施例６における化合物７３－１の合成プロセスに従って、化合物１５４－２から化合物１５４－３を製造した。
【０３８４】
実施例１９における化合物１１９－１３の合成プロセスに従って、化合物１５４－３から化合物１５４－４を製造した。
【０３８５】
ＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ、ＥｔＯＨ／ｎ－ヘキサン／CO_2）により化合物１５４－４（６４６ｍｇ）を精製し、それぞれ、１５４－４－Ｐ１（２７５ｍｇ）および１５４－４－Ｐ２（３１８ｍｇ）を得た。
１５４－４－Ｐ１：ＳＦＣ分析：＞９９％ｅｅ；保持時間：４．９１分間；カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＣ、ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＨ（０．２％のＤＥＡ）のCO_2中；圧力：１００Ｂａｒ；流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ。
１５４－４－Ｐ２：ＳＦＣ分析：＞９９％ｅｅ；保持時間：５．７３分間；カラム：Ｄａｉｃｅｌ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＣ、ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＨ（０．２％のＤＥＡ）のCO_2中；圧力：１００Ｂａｒ；流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ。
【０３８６】
実施例２９における化合物１４６の合成プロセスに従って、化合物１５４－４－Ｐ１から化合物１５４を製造した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$＝６３４．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　７．９０－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．０４－７．０３（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６４（ｍ，４Ｈ），４．２６－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．８３（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．１０（ｍ，１０Ｈ）．
【０３８７】
実施例２９における化合物１４６の合成プロセスに従って、化合物１５４－４－Ｐ２から化合物１５５を製造した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：　$[M+H]^+$＝６３４．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　７．９０－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，３Ｈ），４．３０－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｓ，１Ｈ），２．７４－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．０２（ｍ，５Ｈ）．

実施例　３１　化合物１５２および１５３の合成



【０３８８】

実施例６における化合物７３－７の合成プロセスに従って、化合物７３－６および１４６－１０から化合物１５２－１を製造した。

【０３８９】

実施例６における化合物７３－１の合成プロセスに従って、化合物１５２－１から化合物１５２－２を製造した。

【０３９０】

実施例１９における化合物１１９－１３の合成プロセスに従って、化合物１５２－２から化合物１５２－３を製造した。

【０３９１】

ＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＭＩＣ、ＭｅＯＨ（０．２％のＤＥＡ）／CO_2）により化合物１５２－３（４４１ｍｇ）を精製し、それぞれ、１５２－３－Ｐ１（２２１ｍｇ）および１５２－３－Ｐ２（２０６ｍｇ）を得た。

１５２－３－Ｐ１：ＳＦＣ分析：＞９９％ｅｅ；保持時間：１．６８分間；カラム：ＤＡＩＣＥＬＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＣ、メタノール（０．１％ＤＥＡ）のCO_2中；圧力：１００Ｂａｒ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。

１５２－３－Ｐ２：ＳＦＣ分析：＞９９％ｅｅ；保持時間：２．２０分間；カラム：ＤＡＩＣＥＬＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＣ、メタノール（０．１％ＤＥＡ）のCO_2中；圧力：１００Ｂａｒ；流速：１．５ｍＬ／ｍｉｎ。

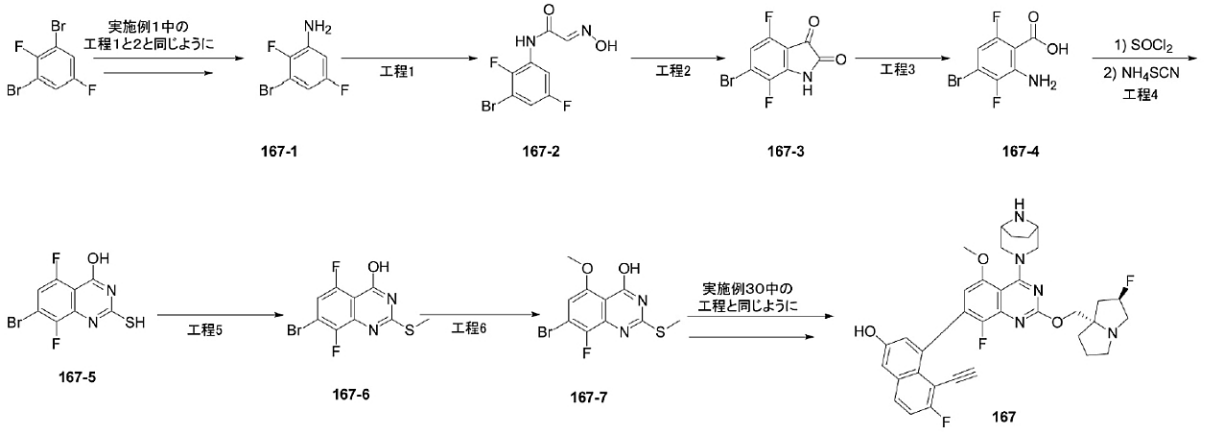
【０３９２】

実施例２９における化合物１４６の合成プロセスに従って、化合物１５２－３－Ｐ１から化合物１５２を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：$[M+H]^+$＝６２５．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．３０（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．５０（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．６６（ｍ，４Ｈ），４．３２－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８３（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．０３（ｍ，５Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　－１１１．０６（１Ｆ），－１２４．８８（１Ｆ），－１７４．２７（１Ｆ）．

【０３９３】

実施例２９における化合物１４６の合成プロセスに従って、化合物１５２－３－Ｐ２から化合物１５３を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６２５．３；　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：δ　８．２９（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．５０（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．６７（ｍ，４Ｈ），４．３２－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．８２（ｍ，５Ｈ），３．５３－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．０３（ｍ，５Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：　δ　－１１１．０９（１Ｆ），－１２４．８４（１Ｆ），－１７４．２５（１Ｆ）．

実施例　３２　化合物１６７の合成



【０３９４】

実施例３における化合物１１－２の合成プロセスに従って、１，３－ジブロモ－２，５－ジフルオロベンゼンおよびベンゾフェノンイミンから化合物１６７－１を製造した。

【０３９５】

工程１：硫酸ナトリウム（４６．３ｇ、３２６．１６ｍｍｏｌ）、ヒドロキシアミン塩酸塩（９．９２ｇ、１４２．７０ｍｍｏｌ）および抱水クロラール（１０．１２ｇ、６１．１６ｍｍｏｌ）の水（２００ｍＬ）中の混合物を室温で０．５時間撹拌した。その後上記混合物に１６７－１（１６ｇ、～４０．７７ｍｍｏｌ）のエタノール（２８ｍＬ）、水（１６ｍＬ）および濃塩酸（７ｍＬ）中の溶液を加入した。反応混合物を６０℃で機械的撹拌で１６時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、そして濾過した。石油エーテル／酢酸エチル（２４０ｍＬ／４０ｍＬ）で濾過ケーキをスラリー化し、１６７－２を得た。

【０３９６】

工程２：６０℃で、１６７－２（７．７５ｇ、２７．８８ｍｍｏｌ）を硫酸（７０ｍＬ）に溶解した。その後反応混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、それをゆっくり氷水に傾倒した。濾過により得られた沈澱物を回収し、水で洗浄し、真空で乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテルから石油エーテル／酢酸エチル＝２／１）により濾過ケーキを精製し、１６７－３を得た。

【０３９７】

工程３：０℃で、１６７－３（５．４６ｇ、２０．８４ｍｍｏｌ）の２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（９４ｍＬ）に３０％の過酸素化水素水溶液（１１．８１ｇ、１０４．２０ｍｍｏｌ）を加入し、その後室温で４時間撹拌した。濃塩酸で混合物をのｐＨを８まで調節した。得られたの米色沈澱を濾過し、１６７－４を得た。

【０３９８】

工程４：１６７－４（４．０７ｇ、１６．１５ｍｍｏｌ）の塩化スルフリル（５０ｍＬ

）中の溶液を４５℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、アセトン（５０ｍＬ）に溶解した。チオシアン酸アンモニウム（１．３５ｇ、１７．７７ｍｍｏｌ）で混合物を処理し、その後室温で１時間撹拌した。水で反応混合物を希釈し、そして濾過し、１６７－５を得た。

【０３９９】

工程５：室温で、１６７－５（４．３２ｇ、１４．７５ｍｍｏｌ）のメタノール（６０ｍＬ）中の混合物を水酸化ナトリウム（１．１８ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）の水（４５ｍＬ）溶液およびヨードメタン（４．１９ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）に加入し、その後１時間撹拌した。反応混合物を水に傾倒し、２Ｎ塩酸水溶液でｐＨを６まで調節し、濾過し、そして水で洗浄した。メタノール（２０ｍＬ）で濾過ケーキをスラリーにし、１６７－６を得た。

【０４００】

工程６：０℃で、メタノール（３１３ｍｇ、９．７８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）溶液に水素化ナトリウム（４５６ｍｇ、６０％、１１．４１ｍｍｏｌ）を加入し、０℃で反応を０．５時間撹拌した。その後１６７－６（１ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）で数回分けて反応混合物を処理し、室温で１６時間撹拌した。水で混合物を希釈し、そして２Ｎ塩酸でｐＨを約３まで調節した。混合物を濾過し、１６７－７を得た。

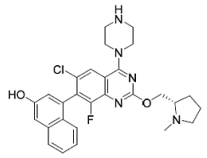
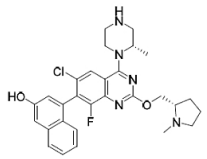
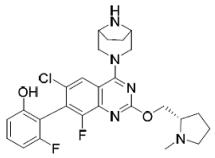
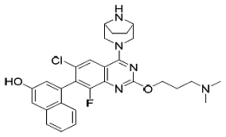
【０４０１】

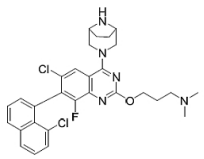
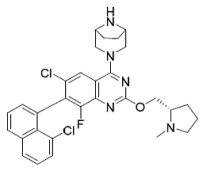
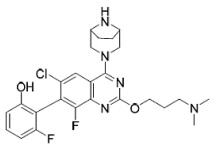
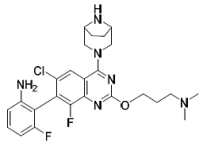
実施例３０における化合物１５４の合成プロセスに従って、化合物１６７－７および３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルから化合物１６７を製造し、３当量のＴＦＡ塩であった。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６３０．３；ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：δ７．８７－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６０－５．４６（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．６４（ｍ，８Ｈ），３．５０－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．２６（ｍ，３Ｈ），２．２２－１．９８（ｍ，５Ｈ）．ＦＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$，ｐｐｍ）：δ－１１１．５１（１Ｆ），－１４０．３９（１Ｆ），－１７４．２６（１Ｆ）。

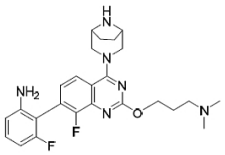
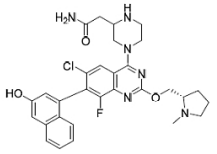
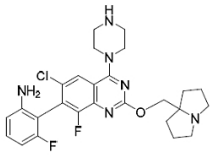
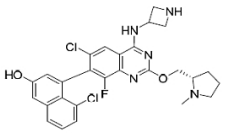
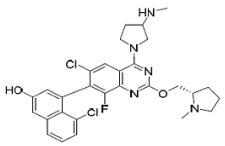
【０４０２】

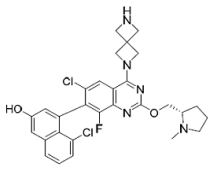
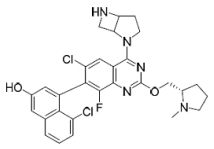
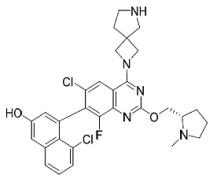
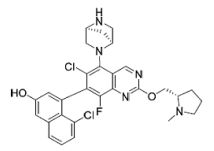
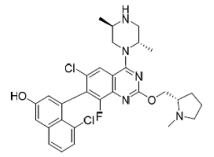
本開示によれば、当業者は、本開示の化合物を合成することができる。以下の実施例部分で記載された同じようなプロセス／方法により合成された代表的なその他の化合物及その同定データは、以下の表１に示す。

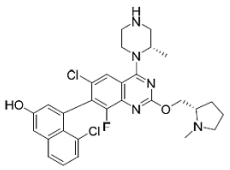
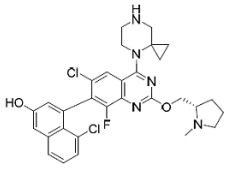
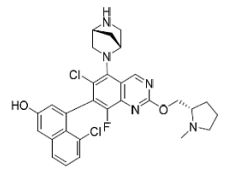
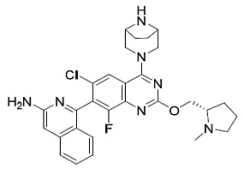
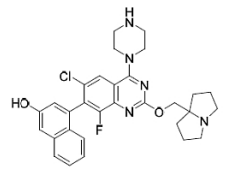
表１．　本開示の代表的化合物の同定

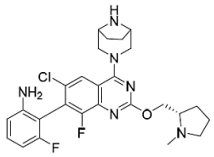
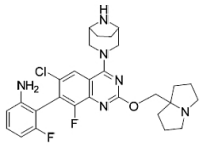
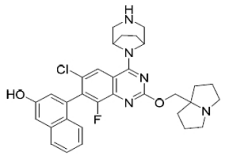
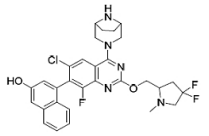
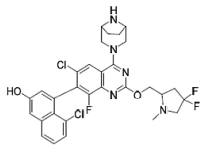
化合物番号	構造	[m+h]+	^{1}Ｈ－ＮＭＲ　および^{19}Ｆ－ＮＭＲ
1		522.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ１０．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，４Ｈ），２．９６－２．９０（ｍ，５Ｈ），２．６０－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６５（ｍ，３Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ－１２２．４２（１Ｆ）．
3		536.2	ＦＡ　塩，ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ　８．２２（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．１８（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），４．８０－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．８０（ｍ，５Ｈ），２．６５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，３Ｈ）．　ＦＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ　－１２２．３１（１Ｆ）．
4		516.1	ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ８．２１（ｓ，２Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．７４（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．２８（ｍ，３Ｈ），４．１９－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５４（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，７Ｈ）．　ＦＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ　－１１３．６５（１Ｆ），－１２１．０６（１Ｆ）．
5		536.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　７．９７（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，J＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｔ，J＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２８－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｄ，J＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｓ，６Ｈ），２．２７－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，４Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ－１２３．１７（１Ｆ）．

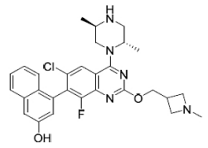
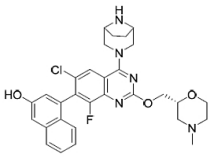
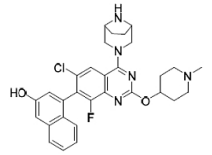
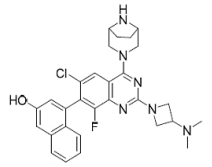
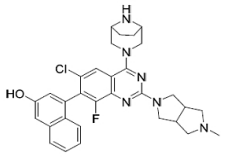
6		554.3	3ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ ９．６８（ｂｒｓ，１Ｈ），９．４８－９．３８（ｍ，１Ｈ），９．２０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，J＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，J＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，J＝８．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，J＝７．８，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，J＝７．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，J＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３４（ｍ，３Ｈ），４．２０（ｄ，J＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９５－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．７８（ｍ，６Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９３（ｍ，４Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ －１２１．９４（１Ｆ）．
7		566.3	3ＨＣｌ 塩，ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．１２－９．９９（ｍ，１Ｈ），９．８９－９．７７（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｄ，J＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，J＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｔ，J＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，J＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｔ，J＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，J＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．５５（ｄ，J＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄ，J＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｄ，J＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．３５－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．７８（ｍ，７Ｈ）．　ＦＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ －１２１．７７（１Ｆ）．
8		504.2	2ＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ ８．２６（ｂｒｓ，２Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｔ，J＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．２８（ｍ，４Ｈ），３．８２－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．６５（ｍ，４Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ －１１３．５０（１Ｆ），－１２０．９９（１Ｆ）．
9		503.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９７（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｔ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｔ，J＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｔ，J＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｄｄ，J＝１４．０，４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｔ，J ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｓ，６Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，４Ｈ）．

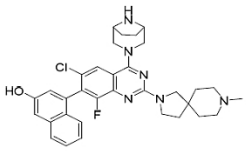
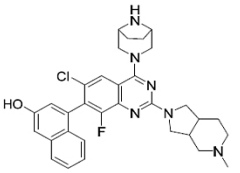
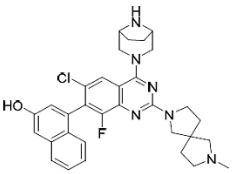
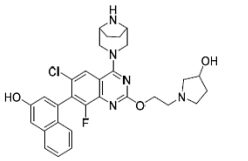
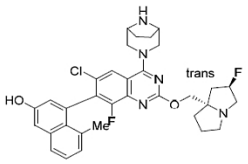
10		469.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．８８（ｄ，J＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，J＝６．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｔ，J＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，J＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），４．６１（ｔ，J＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｄ，J＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｓ，６Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０９（ｍ，４Ｈ）．
12		579.1	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．０４－７．０３（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．４２（ｍ，３Ｈ），４．３９－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，３Ｈ）．
14		515.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．００（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，J＝１４．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｔ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），４．１２－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．１０（ｍ，８Ｈ）．
15		542.0	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．２０（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，J＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２３－５．１６（ｍ，２Ｈ），４．６６－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｄ，J＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．０２（ｍ，３Ｈ）．
16		570.1	１．６６ＦＡ 塩，HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．２９（ｂｒｓ，１．６６Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７６（ｄ，J＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），４．６７－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．８０（ｄ，J＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６６－３．６３（ｄ，J＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，３Ｈ）．

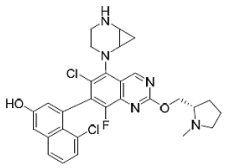
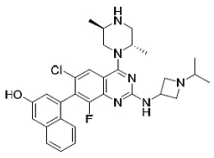
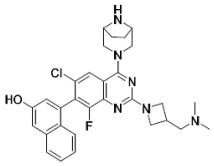
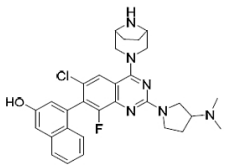
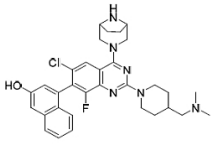
17		568.0	１．６９ＦＡ　塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．５５（ｂｒｓ，１．６９Ｈ），７．７９－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．７２（ｍ，４Ｈ），４．６６－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．２５（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．２６－２．２１（ｄ，J＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，３Ｈ）．
18		568.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，J＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２９（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｄ，J＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２６－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６６（ｔ，J＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．３３（ｍ，３Ｈ），４．１８（ｄｄ，J＝９．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０５（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．６８（ｍ，４Ｈ）．
19		582.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　７．８０（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，J＝７．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９７－６．９４（ｄ，J＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．３７（ｍ，６Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），３．１５－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．８４－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６９（ｍ，３Ｈ）．
20		568.1	０．７４ＦＡ　塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．８１（ｓ，１Ｈ），８７１－８．３５（ｍ，０．７４Ｈ），７．７５（ｄ，J＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．８６－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．３９（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．４１～３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，６Ｈ），２．３７－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２０－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．２９－１．２４（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，１Ｈ）．
21		584.0	単ＦＡ　塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，J＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．７５－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．３９（ｍ，５Ｈ），３．０２－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．２９（ｄ，J＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．４４－１．４２（ｍ，３

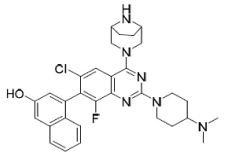
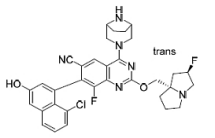
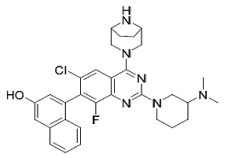
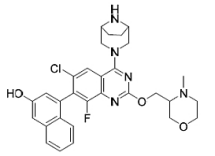
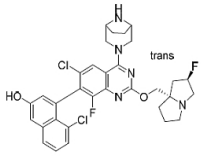
			H），１．３５－１．２０（ｍ，３Ｈ）．
22		570.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．７９（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｄ，J＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．２１－２．７６（ｍ，７Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．５５－１．５１（ｍ，３Ｈ）．
23		582.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３６（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．４９－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．４３－３．７６（ｍ，３Ｈ），３．０８－２．６８（ｍ，５Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．０７－１．００（ｍ，２Ｈ），０．９９－０．９６（ｍ，２Ｈ）．
24		568.1	０．３６ＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．７９（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．４２（ｍ，０．３６Ｈ），７．７４（ｄ，J＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５１（ｍ，２Ｈ），４．４２－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．２２（ｍ，４Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．８１－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．２４－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．２７－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０４（ｍ，１Ｈ）．
27		548.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．０３－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），４．９８－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６２（ｍ，３Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．９６－３．８３（ｍ，３Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．０２（ｍ，７Ｈ）．
29		548.3	２ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．３７（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ，２Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，J＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），４．０５－３．９５（ｍ，４Ｈ），３．５２－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．２５（ｍ，４Ｈ），３．２１～３．１７（ｍ，２Ｈ），２．２０－１．９４（ｍ，８Ｈ）．

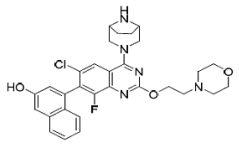
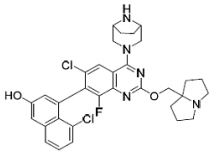
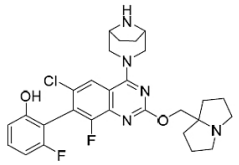
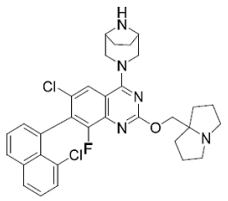
31		515.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９５（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．６５（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４８－６．４４（ｍ，１Ｈ），４．８９－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．６２（ｍ，３Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．８８－３．８３（ｍ，３Ｈ），３．７３－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０４（ｍ，７Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１１６．６４（１Ｆ），－１２２．１３（１Ｆ）．
32		541.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９６（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．６５（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９－６．４４（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６４（ｍ，４Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．９０－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，１０Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１１６．６１（１Ｆ），－１２２．２９（１Ｆ）．
33		574.3	３ＴＦＡ 塩，HNMR（４００MHz，DMSO－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．４０（ｓ，１Ｈ），１０．１０（ｓ，１Ｈ），９．６６（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，２Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），３．５０－３．４７（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２１～３．１７（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９４（ｍ，１２Ｈ）．
34		584.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．０２－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０２－７．０１（ｍ，１Ｈ），４．９５－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６９（ｍ，３Ｈ），４．２３－４．０２（ｍ，４Ｈ），３．９１～３．８７（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．９７－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０２（ｍ，４Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －９８．０１（２Ｆ），－１２３．０９（１Ｆ）．
35		618.2	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９０（ｄ，J＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，J＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９６－６．９４（ｍ，１Ｈ），５．００－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．５９（ｍ，３Ｈ），４．２４－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．１５－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９１～３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，

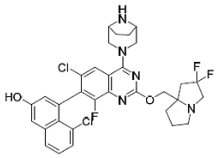
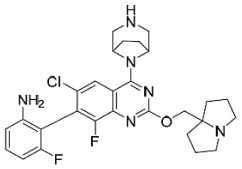
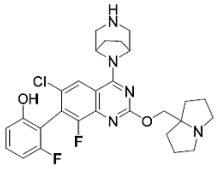
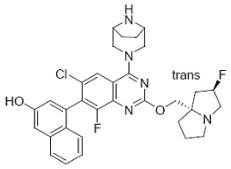
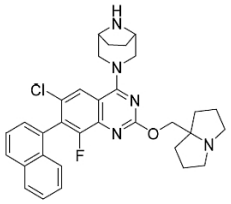
			3H），2．91－2．81（m，1H），2．74－2．55（m，1H），2．23－2．07（m，4H）．　FNMR（376MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－98．05（2F），－123．38（1F）．
36		536.2	1．78FA　塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　8．53（brs，1．78H），8．08（s，1H），7．77（d，J＝8．4Hz，1H），7．46－7．37（m，1H），7．29（s，1H），7．22－7．19（m，2H），7．07－7．00（m，1H），4．46－4．34（m，3H），4．31～4．21（m，5H），3．97－3．94（m，1H），3．66－3．63（m，2H），3．54－．351（m，1H），3．18－3．13（m，1H），2．93（s，3H），1．49－1．47（m，3H），1．35－1．33（m，3H）．
37		564.3	HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．96－7．95（m，1H），7．75－7．72（m，1H），7．42－7．37（m，1H），7．25（d，J＝2．4Hz，1H），7．21－7．14（m，2H），7．01－7．00（m，1H），4．69－4．52（m，4H），4．22－4．12（m，4H），3．89－3．81（m，3H），3．66－3．43（m，2H），3．22－3．08（m，2H），2．93（s，3H），2．20－2．06（m，4H）．　FNMR（376MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－122．70（1F）．
38		548.2	HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．94（s，1H），7．74（d，J＝8．4Hz，1H），7．40（t，J＝6．8Hz，1H），7．26－7．16（m，3H），7．02（d，J＝2．4Hz，1H），5．25－5．13（m，1H），4．48（d，J＝11．2Hz，2H），3．70－3．60（m，4H），2．88－2．68（m，2H），2．56－2．40（m，2H），2．33（s，3H），2．20－2．05（m，2H），2．00－1．78（m，6H）．
39		533.2	2FA　塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　8．56－8．38（m，2H），7．80（s，1H），7．76－7．74（m，1H），7．43－7．39（m，1H），7．26－7．17（m，3H），7．01～6．98（m，1H），4．56－4．52（m，2H），4．34－4．30（m，2H），4．17－4．08（m，4H），3．79－3．75（m，2H），3．48－3．43（m，1H），2．38（s，6H），2．19－2．04（m，4H）．
40		559.1	HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．90（s，1H），7．76（d，J＝8．3Hz，1H），7．40－7．44（m，1H），7．28－7．17（m，3H），7．01（d，J＝2．4Hz，1H），4．71（d，J＝13．0Hz，2H），4．29－4．21（m，2H），4．07－3．67（m，8H），3．53－3．36（m，3H），3．08－2．87（m，4H），2．18－2．14（m，4H）．

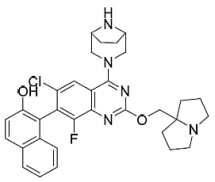
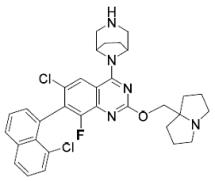
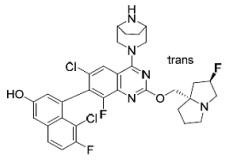
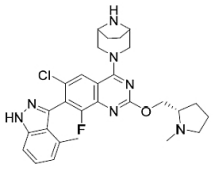
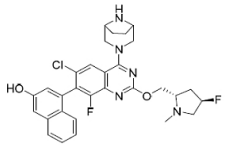
41		587.2	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．７５－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｔ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．４７－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６４（ｍ，４Ｈ），３．６０－３．５１（ｍ，４Ｈ），２．７４－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．９９－１．８１（ｍ，６Ｈ），１．７０－１．５３（ｍ，４Ｈ）．
43		573.1	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．７３（ｄ，J＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｔ，J＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，J＝２．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３８（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．４９（ｍ，９Ｈ），２．６１－２．３０（ｍ，８Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，５Ｈ）．
44		573.2	４ＦＡ 塩，HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．４４（ｓ，４Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｔ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，３Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），４．４９－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．１７－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６１（ｍ，６Ｈ），３．５０－３．３１（ｍ，４Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．０１（ｍ，８Ｈ）．
46		564.1	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，J＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，J＝１３．４，７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｔ，J＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，J＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３９－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｄ，J＝９．９Ｈｚ，４Ｈ），３．０２－２．７７（ｍ，３Ｈ），２．８７（ｄｄ，J＝１６．３，７．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．６５（ｍ，５Ｈ）．
47		606.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９６－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，J＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．８２（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．６２（ｍ，３Ｈ），４．２４－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，５Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２３．２２（１Ｆ），－１７４．３０（１Ｆ）．

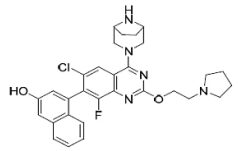
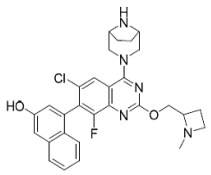
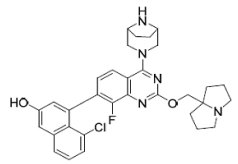
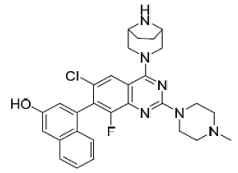
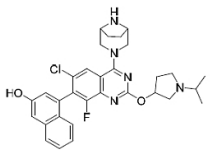
48		568.1	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．０２（ｓ，１H），７．７５（ｄ，J＝７．９Ｈｚ，１H），７．３４（ｄｄ，J＝１４．３，４．７Ｈｚ，３H），７．０１～６．９３（ｍ，１H），５．３５－５．３０（ｍ，１H），４．５２－４．４２（ｍ，２H），４．３８－４．２７（ｍ，１H），３．９９－３．８５（ｍ，２H），３．３５－３．２５（ｍ，１H），３．１７－３．０６（ｍ，２H），２．８９－２．８０（ｍ，１H），２．５６（ｓ，３H），２．４９－２．３８（ｍ，１H），２．２５－１．７０（ｍ，６H）．
49		549.2	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．０３（ｓ，１H），７．７４（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１H），７．４１（ｔ，J＝８．０Ｈｚ，１H），７．２８－７．０９（ｍ，３H），６．９８（ｄ，J＝２．０Ｈｚ，１H），４．７３（ｓ，１H），４．４６－４．３８（ｍ，２H），４．２４（ｔ，J＝５．０Ｈｚ，１H），４．０６－３．９８（ｍ，１H），３．８０－３．７３（ｍ，１H），３．５８－３．４９（ｍ，１H），３．４８－３．４０（ｍ，２H），３．２５－３．１５（ｍ，２H），３．１３－３．０６（ｍ，１H），１．４５－１．３２（ｍ，１２H）．
51		547.2	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　７．７６－７．７２（ｍ，２H），７．４３－７．３６（ｍ，１H），７．２５－７．２３（ｍ，２H），７．２０－７．１８（ｍ，１H），７．００（ｄ，J＝４Ｈｚ，１H），４．３９－４．２６（ｍ，４H），３．８７－３．８４（ｍ，２H），３．６１（ｍ，２H），３．５４－３．５１（ｍ，２H），２．９５－２．９２（ｍ，１H），２．６７（ｄ，J＝８Ｈｚ，２H），２．２９（ｓ，６H），１．９４－１．８１（ｍ，４H）．
52		547.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　７．７５－７．７２（ｍ，２H），７．４１－７．３７（ｍ，１H），７．２７－７．２３（ｍ，２H），７．２１－７．１５（ｍ，１H），７．００（ｄ，J＝４Ｈｚ，１H），４．３９－４．３１（ｍ，２H），４．０５－３．８９（ｍ，２H），３．６５－３．４８（ｍ，５H），３．４２－３．３８（ｍ，１H），２．９５－２．８８（ｍ，１H），２．３４（ｓ，６H），２．３０－２．２４（ｍ，１H），１．９５－１．８４（ｍ，５H）．
53		575.1	ＦＡ　塩，HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．５３（ｓ，１H），７．７５－７．７３（ｍ，２H），７．４２－７．３８（ｍ，１H），７．２５－７．２４（ｍ，２H），７．２０－７．１７（ｍ，１H），７．０１～６．９９（ｍ，１H），４．９５－４．９１（ｍ，２H），４．４０－４．３７（ｍ，２H），３．９９－３．９３（ｍ，２H），３．６４－３．６１（ｍ，２H），３．０３－２．９７（ｍ，２H），２．８１－２．７９（ｍ，２H），２．７１（ｓ，６H），２．１３－１．９８（ｍ，５H），１．８６－１．８３（ｍ，２H），１．３０－１．２２（ｍ，２H）．

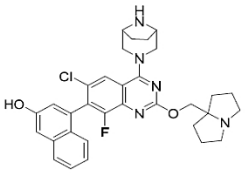
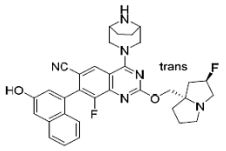
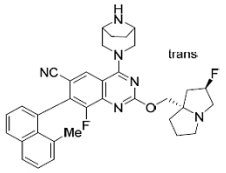
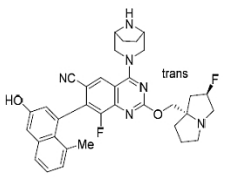
54		561.1	２ＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．５０（ｓ，２Ｈ），７．７６（ｄｄ，J＝１３．６，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．００（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄ，J＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，J＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｄ，J＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５０－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｔ，J＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｓ，６Ｈ），２．２４－２．０５（ｍ，６Ｈ），１．８０－１．５８（ｍ，２Ｈ）．
55		617.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３１－８．２９（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６５（ｍ，３Ｈ），４．３０－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．００（ｍ，１１Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２５．０６（１Ｆ），－１７４．２０（１Ｆ）．
56		561.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．７３（ｄ，J＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｔ，J＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｄｄ，J＝１２．２，８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３２（ｍ，７Ｈ），２．０８（ｓ，１Ｈ），１．９５－１．７９（ｍ，５Ｈ），１．６１－１．５４（ｍ，２Ｈ）．
57		564.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９４－７．９５（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．７５（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．０２－７．０３（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６３－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄ，J＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４５－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｄｄ，J＝１１．４，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄ，J＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，５Ｈ），３．５４－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｄｄ，J＝９．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３６（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．８３（ｍ，４Ｈ）．
58		626.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９１（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，J＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．２７－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．１２（ｍ，１０Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２３．７９（１

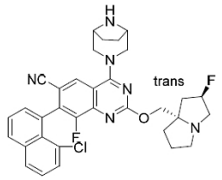
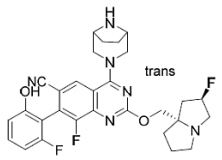
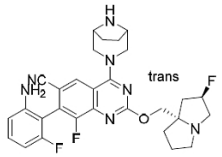
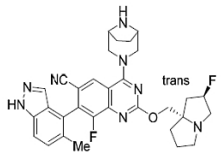
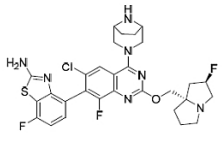
			F），－１７４．３０（１Ｆ）．
59		564.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９５（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｔ，J＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，J＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，８Ｈ），２．８４（ｔ，J＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，４Ｈ），１．８７－１．８３（ｍ，４Ｈ）．
61		608.3	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．３６（ｓ，１Ｈ），１０．２８－１０．１８（ｍ，１Ｈ），９．３８－９．２８（ｍ，１Ｈ），９．１２－９．０２（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．４９（ｍ，３Ｈ），４．３８（ｄ，J＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄ，J＝１６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｄ，J＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄ，J＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．８７（ｍ，８Ｈ）． ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ －１２２．１２（１Ｆ）．
63		542.2	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．２９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔｄ，J＝８．４，６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．７６（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｔ，J＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．７２－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．１０－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．００－１．７４（ｍ，６Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，６Ｈ）． ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ －１１３．６５（１Ｆ），－１２１．１０（１Ｆ）．
64		592.3	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．３３（ｂｒｓ，１Ｈ），９．４３（ｍ，１Ｈ），９．２５－９．１２（ｍ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，J＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，J＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，J＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，J＝８．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，J＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｔ，J＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，J＝７．２，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．５０（ｍ，３Ｈ），４．４２（ｄ，J＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，J＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｄ，J＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄ，J＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｄ，J＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－１．９６（ｍ，１２Ｈ）． ＦＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ －１２１．８０（１Ｆ）．

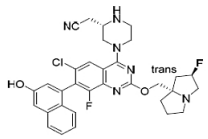
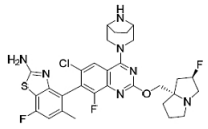
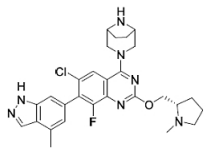
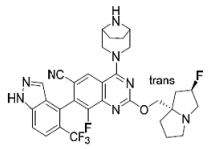
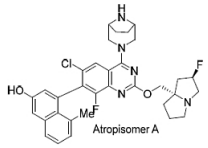
65		644.2	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　７．９２（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．９７－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６２（ｍ，４Ｈ），４．２４－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．９５－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．０７（ｍ，８Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　－９８．３３（２Ｆ），－１２３．４０（１Ｆ）．
66		541.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．０２（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．６６（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｔ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１７－５．１３（ｍ，２Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，４Ｈ），３．４３（ｄ，J＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．０７（ｍ，１２Ｈ）．
67		542.3	３ＴＦＡ　塩，HNMR（４００MHz，DMSO－d_6，ｐｐｍ）：δ　１０．３４（ｓ，１Ｈ），１０．２５（ｓ，１Ｈ），９．５２－９．４２（ｍ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．８４～６．７６（ｍ，２Ｈ），５．０１（ｓ，２Ｈ），４．６０－４．４８（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．１５（ｍ，８Ｈ），２．００－１．９４（ｍ，１２Ｈ）．
68		592.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．０１（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．０１－７．００（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６２（ｍ，４Ｈ），４．２５－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ，５Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　－１２３．４９（１Ｆ），－１７４．３５（１Ｆ）．
69		558.3	３ＴＦＡ　塩，HNMR（４００MHz，DMSO－d_6，ｐｐｍ）：δ　１０．３５（ｓ，１Ｈ），９．４５－９．３８（ｍ，１Ｈ），９．２２－９．１２（ｍ，１Ｈ），８．０９－８．０１（ｍ，３Ｈ），７．６６（ｔ，J＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，J＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．５１（ｍ，４Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｔ，J＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．５１～３．４５（ｍ，２Ｈ），３．２１～３．１７（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９３（ｍ，１２Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHz，DMSO－d_6，ｐｐｍ）：δ　－１２１．８５（１Ｆ）．

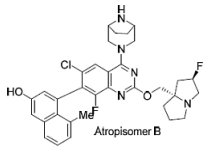
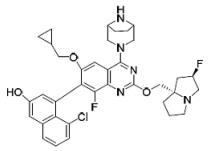
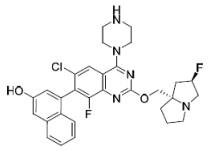
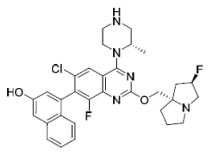
70		574.3	HNMR（４００MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．００（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，J＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０９（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．７１（ｍ，２Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．９１～３．８５（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．３５　－２．０５（ｍ，１２Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　－１２２．９８（１Ｆ）．
72		592.3	HNMR（４００MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．１２（ｄｄ，J＝８．０，０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３９（ｍ，１Ｈ），５．２１－５．１４（ｍ，２Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），３．７３－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．０５（ｍ，１２Ｈ）．
74		644.2	HNMR（４００MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　７．９３－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，J＝９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．６２（ｍ，３Ｈ），４．２４－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．０８（ｍ，１０Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　－１１６．５（１Ｆ），－１２３．７（１Ｆ），－１７４．３（１Ｆ）．
75		536.3	HNMR（４００MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．００－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．９４～６．９１（ｍ，１Ｈ），４．９１～４．８５（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６２（ｍ，３Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．０２（ｍ，１０Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：　δ　－１２２．３５（１Ｆ）．
76		566.3	HNMR（４００MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．００（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５１－５．３８（ｍ，１Ｈ），４．９８－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６８（ｍ，３Ｈ）　４．２５－４．２１（ｍ，３Ｈ），４．０７－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９１～３．８８（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．１１（ｍ，４Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHｚ，メタノー

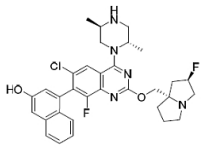
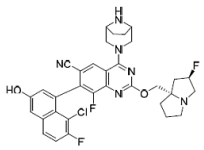
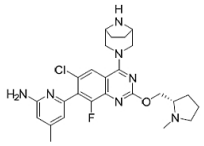
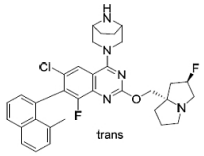
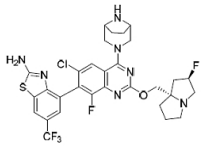
			ル－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２３．５４（１Ｆ），－１７４．１７（１Ｆ）．
78		548.0	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９５（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，J＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｔ，J＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，J＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｔ，J＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８０－２．７６（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．７７（ｍ，８Ｈ）．
79		534.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．００（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．７０（ｍ，５Ｈ），４．２３－４．１７（ｍ，３Ｈ），３．９９－３．８７（ｍ，３Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１２（ｍ，４Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２３．１０（１Ｆ）．
82		574.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９３－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，２Ｈ），４．７５－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．４７－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．０３（ｍ，１０Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１３４．１１（１Ｆ）．
83		533.2	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．７６－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，J＝４Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．４８（ｍ，４Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，４Ｈ）．
84		562.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９５（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｄｄ，J＝２．４，０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６０－５．５０（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．４５（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．１６（ｄ，J＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．

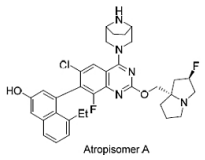
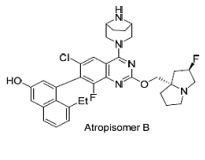
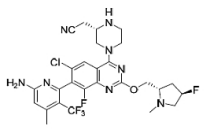
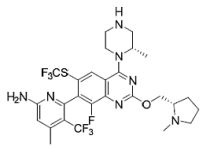
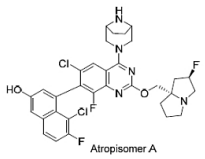
85		574.3	２ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．０１（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｄ，J＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），４．７０－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｄ，J＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．０５（ｍ，１２Ｈ）．ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２３．４０（１Ｆ）．
86		583.4	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，J＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６７－５．４６（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．６９（ｍ，４Ｈ），４．２６－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．０６（ｍ，１０Ｈ）．ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２４．１７（１Ｆ），－１７４．２３（１Ｆ）．
87		581.3	４ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，J＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，J＝１７．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６８（ｍ，４Ｈ），４．２７－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．８２（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．０３（ｍ，８Ｈ）．ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２４．７３（１Ｆ），－１７４．２０（１Ｆ）．
88		597.4	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，J＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６４（ｍ，４Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．８２（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．１９－１．９２（ｍ，８Ｈ）．ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２４．８１（１Ｆ），－１７４．２３（１Ｆ）．

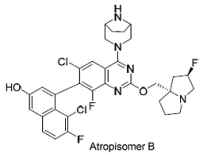
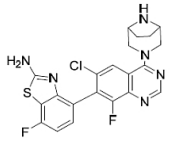
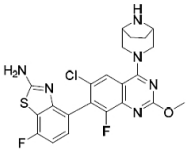
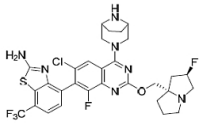
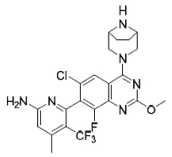
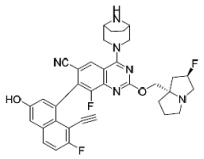
89		601.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３２－８．３１（m，１H），８．１８－８．１６（m，１H），８．０５－８．０２（m，１H），７．７０（ｔ，J＝７．２Hｚ，１H），７．６２－７．６０（m，１H），７．５４－７．５１（m，２H），５．６２－５．４９（m，１H），４．８１－４．６５（m，４H），４．２７－４．２１（m，２H），４．０５－３．８０（m，５H），３．４９－３．４２（m，１H），２．７６－２．５３（m，２H），２．４５－２．２９（m，３H），２．２３－２．０６（m，５H）．　FNMR（３７６MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２４．９８（１F），－１７４．２３．
90		551.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３１－８．３０（m，１H），７．３９－７．３３（m，１H），６．８２（ｄ，J＝８．４Hｚ，１H），６．７６（ｔ，J＝８．４Hｚ，１H），５．６３－５．４８（m，１H），４．７９－４．６５（m，４H），４．２４－４．１８（m，２H），４．０５－３．８３（m，５H），３．５０－３．４３（m，１H），２．７６－２．５３（m，２H），２．４５－２．３０（m，３H），２．２３－１．９８（m，５H）．　FNMR（３７６MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１１５．４０（１F），－１２３．５１（１F），－１７４．２１（１F）．
91		550.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３３（ｓ，１H），７．２５－７．１９（m，１H），６．６８（ｄ，J＝８．４Hｚ，１H），６．４９（ｔ，J＝８．８Hｚ，１H），５．６３－５．５０（m，１H），４．８０－４．７０（m，４H），４．２２（ｓ，２H），４．０４－３．８４（m，５H），３．５０－３．４３（m，１H），２．７５－２．５３（m，２H），２．４５－２．３０（m，３H），２．１９－２．０２（m，５H）．　FNMR（３７６MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１１６．５７（１F），－１２３．４０（１F），－１７４．２６（１F）．
92		571.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．４０（ｓ，１H），７．７０－７．５４（m，２H），７．４８－７．４５（m，１H），５．６３－５．４９（m，１H），４．８２－４．６８（m，４H），４．３０－４．２０（m，２H），４．０６－３．８０（m，５H），３．５０－３．４０（m，１H），２．８０－２．００（m，１３H）．
95		616.0	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．８６（ｓ，１H），７．２１（ｄｄ，J＝８．４，５．５Hｚ，１H），６．９８（ｔ，J＝８．８Hｚ，１H），５．４０－５．２０（m，１H），４．６２－４．３５（m，２H），４．２５－４．２１（m，２H），３．７３－３．５２（m，４H），３．２５－３．１７（m，３H），３．０６－２．９３（m，１H），２．３９－２．０７（m，３H），２．０４－１．６５（m，７H）．

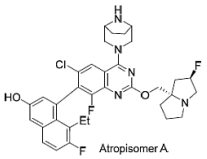
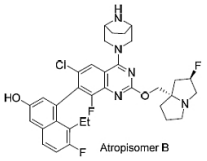
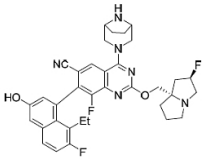
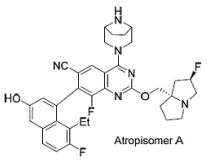
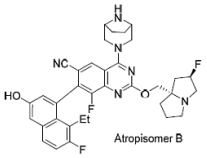
96		605.3	HNMR（４００MHz，DMSO－d_6，ｐｐｍ）：δ１０．０２（ｓ，１H），７．９２（ｓ，１H），７．７８(ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１H)，７．４１(ｔ，J＝６．４，１H），７．２５（ｓ，１H），７．２０－７．１５（ｍ，２H），７．０３（ｓ，１H），５．２３（ｄ，J＝５３．６Ｈｚ，１H），４．２６－４．１２（ｍ，２H），３．２６－２．９４（ｍ，７H），２．９０－２．６５(ｍ，６H)，２．１２－１．９９(ｍ，３H)，１．８５－１．７０(ｍ，３H)．　ＦNMR（３７６MHｚ，DMSO－d_6，ｐｐｍ）：δ　－１２２．３４（１Ｆ），－１７２．０７（１Ｆ）．
100		630.2	HNMR（４００MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　７．９８（ｓ，１H），６．９３（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１H），５．６５－５．４５（ｍ，１H），４．８５－４．６６（ｍ，４H），４．２４（ｓ，２H），３．９０－３．８７（ｍ，４H），３．４９－３．３５（ｍ，２H），２．６９－２．５７（ｍ，２H），２．５１－２．４０（ｍ，１H），２．３６－２．３４（ｍ，２H），２．１７－２．０８（ｍ，８H）．
109		536.3	HNMR（４００MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．１９－８．１８（ｍ，１H），７．９６－７．９４（ｍ，１H），７．３６（ｓ，１H），６．８８（ｓ，１H），４．８９－４．８０（ｍ，１H），４．７０－４．６２（ｍ，３H），４．２２（ｓ，２H），３．９０－３．８１（ｍ，３H），３．７４－３．６９（ｍ，１H），３．２５－３．１９（ｍ，１H），３．０９（ｓ，３H），２．６６（ｓ，３H），２．４３－２．３６（ｍ，１H），２．２５－２．０２（ｍ，７H）．　ＦNMR（３７６MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　－１２４．９２(１Ｆ)．
111		625.3	HNMR（４００MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　８．４１（ｓ，１H），７．９２－７．８７（ｍ，２H），７．７３（ｓ，１H），５．６２－５．４９（ｍ，１H），４．７９－４．６８（ｍ，４H），４．２６－４．２２（ｍ，２H），４．０３－３．８３（ｍ，５H），３．５０－３．４１（ｍ，１H），２．７６－２．５３（ｍ，２H），２．４５－２．２９（ｍ，３H），２．２３－２．０４（ｍ，５H）．　ＦNMR（３７６MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　－５８．８３（３Ｆ），－１２３．５２（１Ｆ），－１７４．２２（１Ｆ）
117		606.3	HNMR（４００MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　７．９７－７．９５（ｍ，１H），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１H），７．３０－７．２５（ｍ，２H），７．０３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１H），６．８４～６．８２（ｍ，１H），５．６１－５．４７（ｍ，１H），４．７７－４．７４（ｍ，１H），４．６９－４．６１（ｍ，３H），４．２５－４．２１（ｍ，２H），４．０２－３．８２（ｍ，５H），３．４７－３．４０（ｍ，１H），２．７３－２．５１（ｍ，２H），２．４４－２．２８（ｍ，３H），２．１９－２．０７（ｍ，５H），１．９９（ｓ，３H）．　ＦNMR（３７６MHｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ　－１２３．２６（１Ｆ），－１７４．３（１Ｆ）．

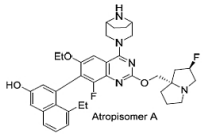
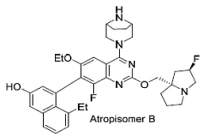
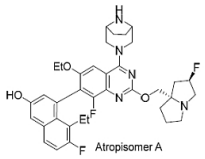
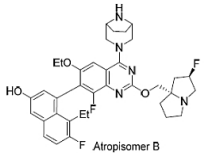
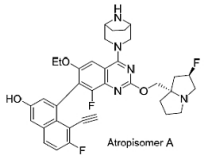
118		606.3	HNMR（４００MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９６－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４～６．８２（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．６２（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．０６（ｍ，５Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ）．　ＦNMR（３７６MHz，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２３．２３（１Ｆ），－１７４．２９（１Ｆ）．
124		662.3	３ＴＦＡ 塩，HNMR（４００MHz，DMSO－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．８５（ｓ，１Ｈ），１０．２６（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），９．０６（ｓ，１Ｈ），７．８２－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），５．６０－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．４８－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．５８（ｍ，７Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．３７－１．９７（ｍ，８Ｈ），０．９５－０．８５（ｍ，１Ｈ），０．３５－０．１９（ｍ，２Ｈ），０．０５－０．１１（ｍ，２Ｈ）．
126		566.3	３ＴＦＡ 塩，HNMR（４００MHz，DMSO－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．９１（ｓ，１Ｈ），１０．０７（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，２Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６０－５．４６（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．５５（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．８７－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．３８－３．２１（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９９（ｍ，３Ｈ）．
127		580.3	３ＴＦＡ 塩，HNMR（４００MHz，DMSO－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．８２（ｓ，１Ｈ），１０．０６（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，J＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．０１（ｍ，１Ｈ），５．５８－５．４５（ｍ，１Ｈ），４．８３（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｄ，J＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７０（ｍ，５Ｈ），３．２３－３．１０（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．００（ｍ，４Ｈ），１．４７－１．４５（ｍ，３Ｈ）．

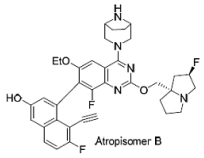
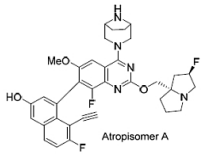
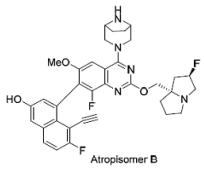
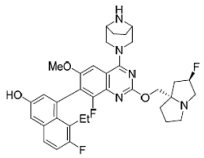
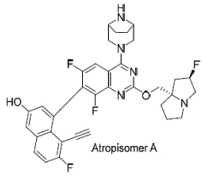
128		594.3	3ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ １０．８１（ｓ，１Ｈ），１０．０７（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，J＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．０３－７．０１（ｍ，１Ｈ），５．５９－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，６Ｈ）．
129		635.2	3ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，J＝９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，J＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６５（ｍ，４Ｈ），４．２８－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．０１（ｍ，５Ｈ）． ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１１６．０７（１Ｆ），－１２５．０３（１Ｆ），－１７４．２５（１Ｆ）．
130		512.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９８（ｓ，１Ｈ），６．８８－６．８７ ｍ，２Ｈ），４．６８－４．６５（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．９１～３．８８（ｍ，３Ｈ），３．８０－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．０２（ｍ，７Ｈ）．
131		590.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．０１（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．６１－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６０（ｍ，３Ｈ），４．３２－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．７９（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．２６（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．０１（ｍ，８Ｈ）． ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２３．０５（１Ｆ），－１７４．２５（１Ｆ）
132		666.2	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），５．２９（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３１～４．１２（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．５４（ｍ，４Ｈ），３．２６－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．

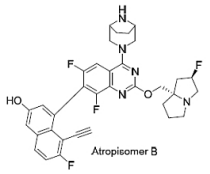
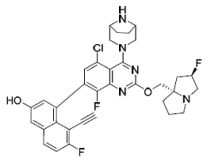
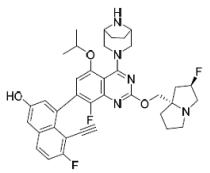
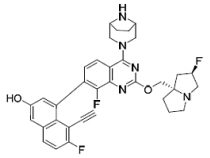
			９５（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．０７（ｍ，３Ｈ），２．０２－１．７５（ｍ，７Ｈ）．
133	 Atropisomer A	620.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．００－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｄ，J＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６１－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．２５－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．０４（ｍ，１２Ｈ），０．９０（ｔ，J＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２２．６３（１Ｆ），－１７４．２３（１Ｆ）．
134	 Atropisomer B	620.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．００－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．６０（ｍ，４Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．０４（ｍ，１２Ｈ），０．８９（ｔ，J＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２２．５７（１Ｆ），－１７４．２１（１Ｆ）．
135		611.3	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．８６（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），５．１０（ｄ，J＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．４０（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３５（ｍ，３Ｈ），３．１８－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９８（ｍ，１Ｈ）．
136		634.2	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ ８．０６（ｄ，J＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｓ，２Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｍ，２Ｈ），４．２７－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．３５（ｍ，６Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．５０－１．４６（ｍ，３Ｈ）．
138	 Atropisomer A	644.2	３ＴＦＡ　塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９３（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，J＝９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４６（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６３（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．４１（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，５Ｈ）．　ＦＮＭＲ（３

			７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１１６．５（１Ｆ），－１２３．７（１Ｆ），－１７４．３（１Ｆ）．
139	 Atropisomer B	644.2	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９３（ｄ，J＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，J＝９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．６２（ｍ，３Ｈ），４．２５－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．８０（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．４１（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，５Ｈ）． ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１１６．５（１Ｆ），－１２３．７（１Ｆ），－１７４．３（１Ｆ）．
140		459.0	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．５５（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，J＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄｄ，J＝２．０，１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，４Ｈ），１．８７－１．５４（ｍ，４Ｈ）．
141		489.2	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．９２－７．８８（ｍ，３Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０５（ｍ，１Ｈ），４．４１～４．３８（ｍ，２Ｈ），４．０１～３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．７３－３．６２（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８３（ｍ，４Ｈ）．
143		666.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ｐｐｍ）：δ ７．９６（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．５４（ｍ，４Ｈ），４．１９－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．７１（ｍ，５Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０１（ｍ，５Ｈ）．
144		497.1	ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．８４－７．８２（ｍ １Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），４．５１～４．４７（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６４（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．４４（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．８９（ｍ，４Ｈ）．
145		625.3	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３０（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），５．６３－５．５０（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．６７（ｍ，４Ｈ），４．３２－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．８３（ｍ，５Ｈ），３．５３－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．０１（ｍ，５Ｈ）． ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１１１．１０（１Ｆ），－１２４．８９（１Ｆ），－１７４．２８（１Ｆ）．

147	 Atropisomer A	638.3	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．０２－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，２Ｈ），６．８８－６．８７（ｍ，１Ｈ），５．６３－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６４（ｍ，４Ｈ），４．２９－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８３（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．４６－２．０５（ｍ，９Ｈ），０．７９（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．
148	 Atropisomer B	638.3	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．００－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８７（ｍ，１Ｈ），５．６３－５．５０（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，４Ｈ），４．２６－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．８２（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．５１－２．１０（ｍ，９Ｈ），０．７８（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．
149		629.3	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９８（ｍ，１Ｈ），５．６５－５．５０（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７０（ｍ，４Ｈ），４．２９－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８４（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．０６（ｍ，９Ｈ），０．８３－０．７９（ｍ，３Ｈ）． ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２０．６１（１Ｆ），－１２３．８８（１Ｆ），－１７４．２４（１Ｆ）．
150	 Atropisomer A	629.3	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．７３－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．００～６．９８（ｍ，１Ｈ），５．６４－５．５０（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．６６（ｍ，４Ｈ），４．２９－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．８４（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．１０（ｍ，１２Ｈ），０．８２（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）． ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２０．６２（１Ｆ），－１２３．９０（１Ｆ），－１７４．１９（１Ｆ）．
151	 Atropisomer B	629.3	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９７（ｍ，１Ｈ），５．６４－５．５１（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７０（ｍ，４Ｈ），４．２９－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．８３（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．０５（ｍ，１２Ｈ），０．８１（ｔ，J＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）． ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２０．６１（１Ｆ），－１２３．８８（１Ｆ），－１７４．２１（１Ｆ）．

156		630.4	２．７ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．６０（ｄ，J＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｔ，J＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，J＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５７（ｍ，４Ｈ），４．２７－３．７９（ｍ，９Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．１８（ｍ，１２Ｈ），１．１３（ｔ，J＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｔ，J＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＦＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２７．１８（１Ｆ），－１７４．３０（１Ｆ）．
157		630.4	３．７ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．６０（ｄ，J＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｔ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，J＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，J＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．５７（ｍ，４Ｈ），４．２７－３．７９（ｍ，９Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．１７（ｍ，１２Ｈ），１．１３（ｔ，J＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８５（ｔ，J＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．ＦＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２７．１３（１Ｆ），－１７４．２８（１Ｆ）．
158		648.4	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．６６－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，J＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５９（ｍ，４Ｈ），４．２７－３．８０（ｍ，９Ｈ），３．４９－３．４４（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．１８（ｍ，１２Ｈ），１．１５（ｔ，J＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７５（ｔ，J＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＦＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２１．９６（１Ｆ），－１２６．７６（１Ｆ），－１７４．２８（１Ｆ）．
159		648.4	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．６７－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，J＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．５８（ｍ，４Ｈ），４．２７－３．７９（ｍ，９Ｈ），３．４９－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．１７（ｍ，１２Ｈ），１．１５（ｔ，J＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７４（ｔ，J＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＦＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ －１２１．９５（１Ｆ），－１２６．７１（１Ｆ），－１７４．２７（１Ｆ）．
160		644.3	３ＴＦＡ 塩，ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4，ｐｐｍ）：δ ７．８５－７．８１（ｄｄ，J＝９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．０４－７．０１（ｍ，２Ｈ），５．６１－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．５５（ｍ，４Ｈ），４．２７－３．７６（ｍ，９Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｓ，１Ｈ），２．７２－２．１６（ｍ，１０Ｈ），

			1．13（t，J＝7．2Hz，3H）．　FNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－112．10（1F），－128．47（1F），－174．46（1F）．
161		644.3	4TFA　塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．85－7．81（dd，J＝8．8，5．6Hz，1H），7．31－7．27（m，2H），7．04－7．01（m，2H），5．60－5．47（m，1H），4．68－4．56（m，4H），4．27－3．76（m，9H），3．49－3．42（m，1H），3．19（s，1H），2．72－2．17（m，10H），1．13（t，J＝6．8Hz，3H）．　FNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－112．14（1F），－128．43（1F），－174．44（1F）．
162		630.3	3TFA　塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．83（dd，J＝9．2，6．0Hz，1H），7．31－7．27（m，2H），7．06（s，1H），7．00（d，J＝2．4Hz，1H），5．62－5．48（m，1H），4．73－4．57（m，4H），4．28－4．25（m，2H），4．04－3．76（m，8H），3．48－3．42（m，1H），3．20（s，1H），2．72－2．57（m，2H），2．45－2．07（m，8H）．　FNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－111．97（1F），－128．42（1F），－174．46（1F）．
163		630.3	3TFA　塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．83（dd，J＝9．2，5．6Hz，1H），7．31－7．27（m，2H），7．06（s，1H），7．00（d，J＝2．4Hz，1H），5．61－5．47（m，1H），4．71－4．59（m，4H），4．27－4．25（m，2H），4．02－3．78（m，8H），3．49－3．42（m，1H），3．19（s，1H），2．72－2．57（m，2H），2．45－2．17（m，8H）．　FNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－112．02（1F），－128．35（1F），－174．43（1F）．
164		634.3	3TFA　塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．65（dd，J＝8．8，6．0Hz，1H），7．25－7．16（m，3H），6．85（d，J＝2．4Hz，1H），5．62－5．49（m，1H），4．72－4．61（m，4H），4．30－4．24（m，2H），4．06－3．81（m，8H），3．49－3．42（m，1H），2．75－2．18（m，12H），0．76－0．72（m，3H）．
165		618.3	3TFA　塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．89－7．85（m，1H），7．62－7．59（m，1H），7．37－7．31（m，2H），7．11（d，J＝2．4Hz，1H），5．62－5．49（m，1H），4．81－4．59（m，4H），4．26－4．23（m，2H），4．03－3．76（m，5H），3．49－3．42（m，1H）　3．34－3．32（m，1H），2．73－2．58（m，

			2H），2．45－2．29（m，3H），2．22－2．01（m，5H）．　FNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－111．35（1F），－116．51（1F），－125．54（1F），－174．50（1F）．
166		618.3	3TFA 塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．89－7．85（m，1H），7．61－7．58（m，1H），7．36－7．30（m，2H），7．12（d，J＝2．4Hz，1H），5．63－5．49（m，1H），4．72－4．60（m，4H），4．28－4．21（m，2H），4．06－3．77（m，5H），3．50－3．41（m，1H），3．33－3．32（m，1H），2．75－2．53（m，2H），2．46－2．30（m，3H），2．25－2．07（m，5H）．　FNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－111．40（1F），－116．64（1F），－125．41（1F），－174．30（1F）．
168		634.3	3TFA 塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．88－7．84（m，1H），7．45－7．42（m，1H），7．35－7．31（m，2H），7．10（d，J＝2．4Hz，1H），5．63－5．50（m，1H），4．73－4．35（m，4H），4．28－3．83（m，7H），3．49－3．42（m，1H），3．35－3．34（m，1H），2．76－2．54（m，2H），2．46－2．30（m，3H），2．22－1．70（m，5H）．　FNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－111．31（1F），－130．40（1F），－174．25（1F）．
169		658.3	3TFA 塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．87－7．83（m，1H），7．34－7．29（m，2H），7．10（d，J＝2．4Hz，1H），6．87（d，J＝5．6Hz，1H），5．61－5．47（m，1H），4．83－4．62（m，4H），4．56－4．27（m，1H），4．21～4．14（m，2H），4．06－3．78（m，5H），3．51～3．40（m，1H），3．38－3．35（m，1H），2．75－2．52（m，2H），2．49－2．25（m，3H），2．23－1．76（m，5H），1．44（d，J＝6．0Hz，3H），1．37（d，J＝6．0Hz，3H）．　FNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－111．44（1F），－140．95（1F），－174．26（1F）．
170		600.4	3TFA 塩，HNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　7．89－7．82（m，2H），7．45－7．37（m，1H），7．34－7．28（m，2H），7．11－7．07（m，1H），5．63－5．44（m，1H），4．77－4．65（m，4H），4．31～4．21（m，2H），4．05－3．79（m，5H），3．49－3．40（m，1H），3．25－3．21（m，1H），2．76－2．52（m，2H），2．48－2．29（m，3H），2．24－2．08（m，

			5H）．　FNMR（400MHz，メタノール－d_4，ppm）：δ　－111．58（1F），－129．47（1F），－174．34（1F）．

【0403】

生物実施例1．　細胞検定

組み換えKRAS^{G12D}レンチウィルスを使用することによりBa／F3親細胞をトランスフェクトし、その後1ug／mLのプロマイシンスクリーンおよびIL3消耗を行

って、Ｂａ／Ｆ３＿ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ}細胞（ＫＹｉｎｎｏ、中国）を生成した。１０％ウシ胎児血清、１００Ｕ／ｍＬペニシリンおよび１００μｇ／ｍＬストレプトマイシンを補充したＲＰＭＩ　１６４０培地において、３７℃、５％$ＣＯ_{２}$の空気雰囲気で細胞を培養した。細胞をウェルあたり５×$１０^{３}$の密度で９６ウェルプレートに接種し、一晩インキュベートした。連続的に希釈した化合物をそれぞれのウェルに添加した。化合物で細胞を３日間処理し、その後細胞力価Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ　＃Ｇ７５７２）を使用して細胞の増殖を評価した。その後、Ｔｅｃａｎ　Ｓｐａｒプレートリーダーで発光シグナルを収集した。阻害率の計算公式は、阻害率％＝１００＊（対照－ウェル）／（対照－空白）である。式Ｙ＝Ｂｏｔｔｏｍ値＋（Ｔｏｐ値－Ｂｏｔｔｏｍ値）／（１＋１０＾（（ＬｏｇＩＣ５０－Ｘ）＊ＨｉｌｌＳｌｏｐｅ））により、$ＩＣ_{５０}$の細胞成長阻害率を計算した。

【０４０４】

以下の表２では、$ＩＣ_{５０}$レベルは、Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩとして記載され、その中、Ｉは、$ＩＣ_{５０}$値が５００ｎＭ以下を意味し；ＩＩは、$ＩＣ_{５０}$値が５００ｎＭと５０００ｎＭとの間にあることを意味し；ＩＩＩは、$ＩＣ_{５０}$値が５０００ｎＭを超えることを意味する。

【０４０５】

表２．　代表的化合物のＢａ／Ｆ３　ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ}細胞の増殖に対する阻害

化合物	ＢａＦ３＿ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ} $ＩＣ_{５０}$（ｎＭ）	化合物	ＢａＦ３＿ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ} $ＩＣ_{５０}$（ｎＭ）	化合物	ＢａＦ３＿ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ} $ＩＣ_{５０}$（ｎＭ）
１	ＩＩ	５７	ＩＩ	１２７	ＩＩ
２	ＩＩ	５８	Ｉ	１２８	ＩＩ
３	ＩＩ	５９	ＩＩ	１２９	Ｉ
４	ＩＩＩ	６０	ＩＩ	１３０	ＩＩＩ
５	ＩＩ	６１	ＩＩ	１３１	ＩＩ
６	ＩＩ	６４	Ｉ	１３２	ＩＩ
７	ＩＩ	６５	ＩＩ	１３３	Ｉ
８	ＩＩＩ	６６	ＩＩＩ	１３４	ＩＩ
９	ＩＩＩ	６７	ＩＩＩ	１３５	ＩＩＩ
１１	ＩＩ	６９	ＩＩ	１３７	ＩＩ
１２	ＩＩＩ	７０	ＩＩＩ	１３８	Ｉ
１４	ＩＩＩ	７２	ＩＩ	１３９	Ｉ
１６	ＩＩ	７４	Ｉ	１４０	ＩＩ
１７	ＩＩＩ	７５	ＩＩ	１４２	Ｉ
１８	ＩＩ	７６	ＩＩ	１４３	ＩＩ

１９	ＩＩＩ	７７	Ｉ	１４４	ＩＩ
２０	ＩＩ	７８	ＩＩ	１４６	Ｉ
２１	ＩＩ	７９	ＩＩ	１４７	Ｉ
２２	ＩＩ	８０	ＩＩＩ	１４８	Ｉ
２３	ＩＩ	８１	ＩＩ	１４９	Ｉ
２４	ＩＩ	８２	ＩＩＩ	１５０	Ｉ
２５	ＩＩ	８３	ＩＩ	１５１	Ｉ
２７	ＩＩ	８５	Ｉ	１５２	Ｉ
２８	Ｉ	８６	Ｉ	１５３	Ｉ
２９	ＩＩ	８７	ＩＩ	１５４	Ｉ
３０	ＩＩ	８８	Ｉ	１５５	Ｉ
３１	ＩＩ	８９	ＩＩ	１５６	Ｉ
３２	ＩＩＩ	９０	ＩＩＩ	１５７	ＩＩ
３３	ＩＩ	９１	ＩＩ	１５８	Ｉ
３４	ＩＩ	９２	Ｉ	１５９	ＩＩ
３５	ＩＩ	９６	ＩＩ	１６０	Ｉ
３６	ＩＩ	１００	ＩＩ	１６１	Ｉ
３７	ＩＩ	１０１	Ｉ	１６２	Ｉ
３８	ＩＩ	１０２	ＩＩ	１６３	Ｉ
３９	ＩＩ	１０３	Ｉ	１６４	Ｉ
４０	ＩＩ	１０４	ＩＩ	１６５	Ｉ
４１	ＩＩ	１０５	ＩＩ	１６６	Ｉ
４２	ＩＩ	１０６	Ｉ	１６７	Ｉ
４３	ＩＩ	１０７	Ｉ	１６８	Ｉ
４４	ＩＩ	１０８	ＩＩ	１６９	Ｉ
４５	ＩＩ	１０９	ＩＩ	１７０	Ｉ
４６	ＩＩＩ	１１１	ＩＩ		
４７	Ｉ	１１６	ＩＩＩ		
４８	ＩＩ	１１７	Ｉ		
４９	ＩＩＩ	１１８	Ｉ		
５０	ＩＩ	１１９	ＩＩ		
５１	ＩＩ	１２０	Ｉ		
５２	ＩＩ	１２１	ＩＩＩ		
５３	ＩＩ	１２２	ＩＩＩ		
５４	ＩＩ	１２３	ＩＩＩ		
５５	Ｉ	１２４	Ｉ		
５６	ＩＩ	１２６	ＩＩ		

【０４０６】

生物実施例２．　ＫＲＡＳ^{G12D}タンパク質結合測定

温度依存性蛍光（ＴｄＦ）測定により化合物と組み換えヒトＫＲＡＳ^{G12D}タンパク質との結合親和力を分析した。９６ウェルに基づくリアルタイム蛍光プレートリーダー（ＡＢＩ　７５００またはＲｏｃｈｅＬｉｇｈｔＣｙｃｌｅｒ　４８０）でＴｄＦ測定を行った。蛍光染料Ｓｙｐｒｏ　Ｏｒａｎｇｅ（Ｓｉｇｍａ）は、タンパク質のフォルド－アンフォルド変換を監視するために用いられた。化合物の使用と未使用で得られたアンフォルド変換温度（ΔＴｍ）の変換によりタンパク質－化合物結合を測定した。それぞれの反応試料は、２０μＬ反応緩衝液（２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．５、１５０ｍＭＮａＣｌ、１０ｍＭ　$MgCl_2$）中の６μＭ　ＫＲＡＳ^{G12D}タンパク質、１０μＭ化合物およびＳｙｐｒｏオレンジ色染料（１％ＤＭＳＯ中）から構成された。試料プレートを３０℃から９５℃まで加熱し、昇温速度が０．５％であり、Ｓｙｐｒｏ　Ｏｒａｎｇｅの励起および発光波長（λｅｘ　４７０ｎｍ；λｅｍ　５７０ｎｍ）に合わせるＣＹ３チャン

ネルを使用し、０．４℃ごと一回蛍光カウントを読み取った。化合物の存在と非存在でタンパク質の蛍光シフト程度により、結合親和力（K_d値）を計算した。

【０４０７】

以下の表２では、K_dレベルは、Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩとして記載され、その中、Ｉは、K_d値が５００ｎＭ以下を意味し；ＩＩは、K_d値が５００ｎＭと５０００ｎＭとの間にあることを意味し；ＩＩＩは、K_d値が５０００ｎＭを超えることを意味する。

【０４０８】

表３．　代表的化合物の結合親和力

化合物	ＴｄＦ K_d（ｎＭ）	化合物	ＴｄＦ K_d（ｎＭ）	化合物	ＴｄＦ K_d（ｎＭ）
１	ＩＩＩ	６０	ＩＩＩ	１２４	Ｉ
２	Ｉ	６１	Ｉ	１２６	ＩＩ
３	ＩＩＩ	６３	ＩＩ	１２７	ＩＩ
４	ＩＩ	６４	ＩＩ	１２８	ＩＩＩ
５	ＩＩ	６５	Ｉ	１２９	Ｉ
６	ＩＩＩ	６６	ＩＩＩ	１３０	ＩＩＩ
７	ＩＩＩ	６７	ＩＩ	１３１	Ｉ
８	ＩＩＩ	６８	Ｉ	１３２	Ｉ
１１	ＩＩ	６９	ＩＩ	１３３	Ｉ
１２	ＩＩＩ	７０	ＩＩ	１３４	ＩＩＩ
１４	ＩＩＩ	７１	Ｉ	１３５	ＩＩＩ
１５	ＩＩＩ	７２	ＩＩ	１３６	ＩＩＩ
１６	ＩＩＩ	７３	Ｉ	１３７	Ｉ
１７	ＩＩＩ	７４	Ｉ	１３８	Ｉ
１８	ＩＩＩ	７５	ＩＩＩ	１３９	Ｉ
１９	ＩＩＩ	７６	Ｉ	１４０	ＩＩ
２０	ＩＩＩ	７７	Ｉ	１４１	ＩＩ
２１	ＩＩＩ	７８	ＩＩＩ	１４２	Ｉ
２２	ＩＩＩ	７９	Ｉ	１４３	Ｉ
２３	ＩＩ	８０	Ｉ	１４４	ＩＩＩ
２４	ＩＩＩ	８１	Ｉ	１４６	Ｉ
２５	ＩＩＩ	８２	ＩＩＩ	１５４	Ｉ
２７	ＩＩＩ	８３	ＩＩＩ	１６３	Ｉ

２８	ＩＩＩ	８４	ＩＩＩ	１６６	Ｉ
２９	ＩＩＩ	８５	Ｉ	１６８	Ｉ
３０	Ｉ	８６	Ｉ		
３１	ＩＩＩ	８７	ＩＩ		
３２	ＩＩ	８８	Ｉ		
３３	Ｉ	８９	ＩＩ		
３４	ＩＩＩ	９０	ＩＩ		
３５	ＩＩ	９１	ＩＩＩ		
３６	ＩＩＩ	９２	Ｉ		
３９	ＩＩＩ	９６	ＩＩＩ		
４０	ＩＩＩ	１００	Ｉ		
４１	ＩＩＩ	１０１	Ｉ		
４２	ＩＩＩ	１０２	ＩＩＩ		
４３	ＩＩＩ	１０３	Ｉ		
４４	ＩＩＩ	１０４	ＩＩＩ		
４５	ＩＩＩ	１０５	ＩＩＩ		
４６	ＩＩ	１０６	Ｉ		
４７	Ｉ	１０７	Ｉ		
４８	ＩＩ	１０８	ＩＩＩ		
４９	ＩＩＩ	１０９	ＩＩＩ		
５０	ＩＩ	１１１	ＩＩ		
５１	ＩＩＩ	１１２	Ｉ		
５２	ＩＩＩ	１１６	ＩＩ		
５３	ＩＩＩ	１１７	Ｉ		
５４	ＩＩＩ	１１８	Ｉ		
５５	Ｉ	１１９	ＩＩＩ		
５６	ＩＩＩ	１２０	Ｉ		
５７	ＩＩＩ	１２１	ＩＩＩ		
５８	Ｉ	１２２	Ｉ		
５９	ＩＩＩ	１２３	Ｉ		

【０４０９】

概要及び要約の部分は、発明者によって着想される本発明の１つまたは複数の例示的な実施形態を記載することができ、したがって、本発明及び添付の特許請求の範囲を決して限定することを意図するものではない。

【０４１０】

本発明は、特定の機能及びそれらの関係の実施を説明する機能的構成要素の助けを借りて上記に説明されてきた。これらの機能的構成要素の境界は、説明の便宜のために本開示で任意に定義される。指定された機能とその関係を適切に実行することができれば、その他の境界を定義してもよい。

【０４１１】
属として記載された本発明の態様に関して、すべての個々の種は、本発明の別個の態様と個別に見なされる。本発明の態様が特徴を「含む」と説明される場合、実施形態は、また、「当該特徴からなる」または「本質的に当該特徴からなる」と考えられる。
【０４１２】
特定の実施形態の前記の説明は、本発明の一般的な性質を完全に明らかにするので、他の人は、当業者の技術の範囲内で知識を適用することによって、過度の実験をかからず、本発明の一般的な概念から離脱せずに、それぞれの応用のために特定の実施形態などの様々な用途に容易に修正及び／又は適応することができる。したがって、そのような適合及び修正は、本開示に提示される教示及びガイダンスに基づいて、開示された実施形態の同等物の意味及び範囲内にあることが意図されている。本開示の語句又は用語は、限定ではなく、説明を目的とするものであり、本開示の語句又は用語は、教示及びガイダンスに従って当業者によって解釈されることが理解されるべきである。
【０４１３】
本発明の幅及び範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれによっても制限されるべきではない。
【０４１４】
本開示に記載の様々な態様、実施形態、及びオプションのすべては、任意の及びすべての変化体で組み合わせることができる。
【０４１５】
本開示に記載されているすべての刊行物、特許、及び特許出願は、個々の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示された場合と同程度に、参照により本開示に組み込まれる。この文献の用語の意味または定義が参照により組み込まれた文献の同じ用語の意味または定義と矛盾する場合、この文献のその用語に割り当てられた意味または定義に準拠するものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/103372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 239/94(2006.01)i; C07D 239/80(2006.01)i; C07D 239/72(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D239/-; A61K31/-; A61P35/-

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI,EPODOC,CNPAT,STN:structure,quinazoline,ras,cancer,tumor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021106231 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO.LTD. et al.) 03 June 2021 (2021-06-03) claims 1, 19, description, table 1, paragraphs [0216]-[0218], [0242]-[0248]	1-63
X	CN 110869358 A (ARAXES PHARMA LLC) 06 March 2020 (2020-03-06) claim 1, description, table 1, paragraphs [0404]-[0406], [0430]-[0515]	1-9, 21-25, 27-29, 51-63
X	WO 2017172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 05 October 2017 (2017-10-05) claims 1, 9, 59, description, table 1, paragraphs [0046], [0197]-[0239], [0245]-[0282]	1-63
X	US 2017247376 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 31 August 2017 (2017-08-31) claims 1, 83, description, table 1, paragraphs [0085], [0305]-[0346], [0350]-[0387]	1-63
PX	WO 2021031952 A1 (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC. et al.) 25 February 2021 (2021-02-25) examples 41-44, claims 1, 10-11	1-63
A	CN 108779097 A (ARAXES PHARMA LLC) 09 November 2018 (2018-11-09) claim 1, description, table 1, paragraphs [0449]-[0491], [0497]-[0535]	1-63
A	CN 106488910 A (ARAXES PHARMA LLC) 08 March 2017 (2017-03-08) claim 1, description, table 1, paragraphs [0563]-[0647]	1-63

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 September 2021	**28 September 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer **LI,Min** Telephone No. **(86-10)53962148**

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/103372

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.: **52-63**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 52-63 are directed to methods for treating or preventing diseases. The opinion has been carried out and based on the use of the product for the manufacturing of medicament for the treatment of diseases.

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/103372

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021106231		03 June 2021	None			
CN	110869358	A	06 March 2020	CA	3063440	A1	29 November 2018
				BR	112019024674	A2	16 June 2020
				EP	3630745	A2	08 April 2020
				US	10745385	B2	18 August 2020
				TW	201900633	A	01 January 2019
				AU	2018271990	A1	12 December 2019
				WO	2018218070	A3	07 February 2019
				WO	2018218070	A2	29 November 2018
				KR	20200010306	A	30 January 2020
				US	2021024501	A1	28 January 2021
				US	2019062313	A1	28 February 2019
				PH	12019550248	A1	11 January 2021
				JP	2020521742	A	27 July 2020
WO	2017172979	A1	05 October 2017	US	2019127336	A1	02 May 2019
				US	10822312	B2	03 November 2020
US	2017247376	A1	31 August 2017	WO	2016049568	A1	31 March 2016
				US	10011600	B2	03 July 2018
WO	2021031952	A1	25 February 2021	None			
CN	108779097	A	09 November 2018	EA	201891191	A1	28 December 2018
				KR	20180081596	A	16 July 2018
				CA	3005089	A1	26 May 2017
				AU	2016355433	B2	20 May 2021
				US	10414757	B2	17 September 2019
				TW	201726656	A	01 August 2017
				US	2020181123	A1	11 June 2020
				EP	3377481	A1	26 September 2018
				WO	2017087528	A1	26 May 2017
				MX	2018005967	A	29 August 2018
				AU	2016355433	A1	28 June 2018
				US	2017197945	A1	13 July 2017
				JP	2018533611	A	15 November 2018
CN	106488910	A	08 March 2017	EP	3636639	A1	15 April 2020
				SG	11201602662Y	A	30 May 2016
				MX	2016004360	A	19 August 2016
				AU	2014331794	B2	04 April 2019
				BR	112016008016	B1	19 January 2021
				WO	2015054572	A1	16 April 2015
				ZA	201602245	B	25 September 2019
				JP	6559123	B2	14 August 2019
				EP	3055290	B1	02 October 2019
				NO	20160646	A1	19 April 2016
				PH	12016500538	B1	13 June 2016
				EA	201690752	A1	29 July 2016
				CN	106488910	B	31 July 2020
				NI	201600049	A	20 May 2016
				EA	033689	B1	18 November 2019
				AU	2014331794	A1	21 April 2016
				JP	2016532656	A	20 October 2016

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/103372

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		CA	2926328	A1	16 April 2015
		AU	2014331794	C1	12 September 2019
		PH	12016500538	A1	13 June 2016
		UA	119971	C2	10 September 2019
		BR	112016008016	A2	12 September 2017
		EA	033689	B9	29 April 2020
		IL	244699	A	30 November 2020
		IL	244699	D0	21 April 2016
		KR	20160076519	A	30 June 2016
		EP	3055290	A1	17 August 2016

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｄ　417/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	487/04	１３３
Ｃ０７Ｄ　403/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	417/14	
Ｃ０７Ｄ　487/10　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	403/14	
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	487/10	
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/02	
	Ａ６１Ｋ	45/00	

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

中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

(72)発明者　チアン，ユエハン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

(72)発明者　ニュウ，ハオタオ
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

(72)発明者　リュー，ヤンチン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

(72)発明者　ヤン，ホン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

(72)発明者　ハン，ジシン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

(72)発明者　ワン，ジェンウ
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

(72)発明者　タオ，リアンシャン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

(72)発明者　ツァン，チャン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

(72)発明者　シ，ジー
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

(72)発明者　ウェン，ジファン
中華人民共和国，シャンハイ ２０１２０３，プドン，ビルディング ＃６３，１０００ チャンヘン ロード

Fターム（参考） 4C050 AA01 AA03 AA04 BB02 BB04 BB08 CC02 CC04 CC07 CC10
EE01 EE02 FF01 FF02 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB08 BB09 CC31 CC34 CC62 DD02
DD03 DD31 EE01
4C072 MM01 MM02 UU01
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZB211 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 CB11 GA07 GA12 GA16 MA04 NA05
NA14 ZB21 ZB26 ZB27 ZC75