

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-513258
(P2025-513258A)

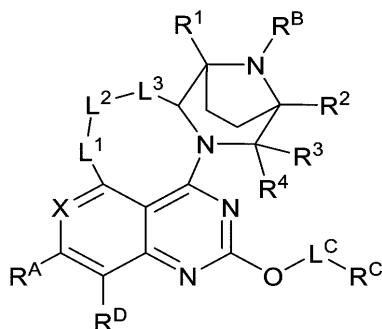
(43)公表日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/22 (2006.01)	C 0 7 D	471/22	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 H 0 4 9
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全699頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-560897(P2024-560897)	(71)出願人	500029420		
(86)(22)出願日	令和5年4月20日(2023.4.20)		ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月16日(2024.10.16)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/065991		0 4, フォスター シティ, レイクサイド		
(87)国際公開番号	WO2023/205719		ドライブ 3 3 3		
(87)国際公開日	令和5年10月26日(2023.10.26)	(74)代理人	100078282		
(31)優先権主張番号	63/333,347		弁理士 山本 秀策		
(32)優先日	令和4年4月21日(2022.4.21)	(74)代理人	100113413		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 森下 夏樹		
(31)優先権主張番号	63/353,726	(74)代理人	100181674		
(32)優先日	令和4年6月20日(2022.6.20)		弁理士 飯田 貴敏		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181641		
(31)優先権主張番号	63/386,651		弁理士 石川 大輔		
		(74)代理人	230113332		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 K R A G 1 2 D調節化合物

(57)【要約】
本明細書では、K R A S G 1 2 D及び／又はK R A S G 1 2 C阻害剤として有用な化合物及びその薬学的に許容される塩、それらを（単独で又は追加の薬剤と組み合わせて）製造及び使用する方法、並びにそれらの医薬組成物が提供される。K R A Sタンパク質、K i r s t e nラット肉腫2ウイルス癌遺伝子ホモログ（Kirsten Rat Sarcoma 2 Viral Oncogene Homolog、「K R A S」）は、G T P a s eである。K R A S遺伝子変異は、例えば、膵臓癌、子宮内膜癌、肺腺癌、結腸直腸癌、直腸癌、胆嚢癌、甲状腺癌、胆管癌、小細胞肺癌、及び非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer、N S C L C）を含むいくつかの状態において観察されている。

【化 8 6 5】



式I

式中、

R^x は、 $(CH_2)_mCN$ 、又はハロであり、

R¹、R²、R³、及びR⁴は、それぞれ独立して、H、又はC₁～C₃アルキルであ

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、-CN、C₁～C₃シ、ノアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり、

あるいは、 L^2 は、 O 又は S であり、 L^1 は、 $C R^1 a R^1 b$ であり、

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、-CN、C₁～C₃シアノアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{1b} 及び R^{2b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、-CN、C₁～C₃シノアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

R^A は、フェニル又はナフチルであり、 R^A は、0、1、2、3、4、又は5個の R^A ² で置換されており、

各 R^{A2} は、独立して、-OH、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₁₀アルコキシ、C₁~C₁₀ヒドロキシアルキル、C₂~C₁₀アルコキシアルキル、C₁~C₆アルキル-N(R^{A2a})(R^{A2b})、C₁~C₁₀

チオアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{A2a}$ 、 $-C(O)OR^{A2a}$ 、 $-OC(O)R^{A2a}$ 、 $-OC(O)OR^{A2a}$ 、 $-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$ 、 $-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$ 、オキソ、 $-OR^{A2a}$ 、 $-SR^{A2a}$ 、 $-S(O)_2R^{A2a}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2a}$ 、 $-N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-SF_5$ 、 $-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、3～14 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(3 \sim 14 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、5～14 員ヘテロアリール、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(5 \sim 14 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロアルキルは、0、1、2、又は3個の R^{A3} で置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、又は3個の R^{A4} で置換されており、

10

各 R^{A2a} 及び R^{A2b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^{A3} は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{A3a}$ 、 $-SR^{A3a}$ 、 $-N(R^{A3a})(R^{A3b})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は5～14 員ヘテロアリールであり、

各 R^{A3a} 及び R^{A3b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

20

各 R^{A4} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルチオ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-N(R^{A4a})(R^{A4b})$ であり、

各 R^{A4a} 及び R^{A4b} は、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

あるいは、2つの R^{A2} は組み合わさって、 R^A 上の2つの隣接する原子上に、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、3～10 員ヘテロシクリル、又は5～14 員ヘテロアリールを形成することができ、

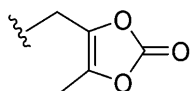
30

R^B は、H、 $-C(O)R^{B1}$ 、又は $-C(O)OR^{B2}$ であり、

R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14 員ヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は前記5～14 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B1a} で置換されており、

R^{B2} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-OC(O)R^{B3}$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～14 員ヘテロアリール、又は

【化866】



40

であり、

前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は前記5～14 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B2a} で置換されており、

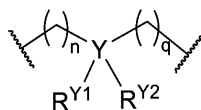
R^{B3} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14 員ヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は前記5～14 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B3a} で置換されており、

50

各 R^{B1a} 、 R^{B2a} 及び R^{B3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

L^C は、結合又は

【化 8 6 7】



であり、

Y は、 C 又は Si であり、

n は、0、1、2、又は 3 であり、

q は、0、1、2、又は 3 であり、

R^{Y1} は、 H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^{Y2} は、 H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

あるいは、 R^{Y1} 及び R^{Y2} は組み合わさって、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル又は 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを形成し、

R^C は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1}$ 、 $-N(R^{C1})_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は 5 ~ 14 員ヘテロアリールであり、各 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、及び 3 ~ 14 員ヘテロアリールは、0、1、2、3、又は 4 個の R^{C3} で置換されており、

各 R^{C1} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{C3a}$ 、 $-C(O)OR^{C3a}$ 、 $-C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$ 、 $-OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$ 、 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、オキソ、 $-OR^{C3a}$ 、 $-SR^{C3a}$ 、 $-N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N_3$ 、 SF_5 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(3 \sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、5 ~ 10 員ヘテロアリール、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ (アルキル)})-(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、

各アルキルは、0、1、2、若しくは 3 個の $-CN$ 、 $-C(O)OR^{C3a1}$ 、 $-C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$ 、 $-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、 $-SR^{C3a1}$ 、 N_3 、 SF_5 、又は 0、1、2 若しくは 3 個の R^{C3a2} で置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクリルで置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、若しくは 3 個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、各アルケニルは、0、1、2、又は 3 個のハロで置換されており、各アルコキシアルキル及びアルキニルは、0、1、2、若しくは 3 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、0 若しくは 1 個の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールで置換されており、

各 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、又

は5～10員ヘテロアリールであり、各アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、若しくは3個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、

あるいは、 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、それらが結合しているNと一緒にあって、3～8員複素環を形成し、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル})$ 、3～10員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(3 \sim 10 \text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-(C_2 \sim C_4 \text{アルキニル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、5～10員ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、又は SF_5 であり、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、アルキニル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、若しくは3個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、又は SF_5 で置換されており、

10

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合しているNと一緒にあって、3～8員複素環を形成し、

R^D は、ハロであり、

各ヘテロシクリルは、N、O、S、及びSiから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有し、

各ヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有する、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

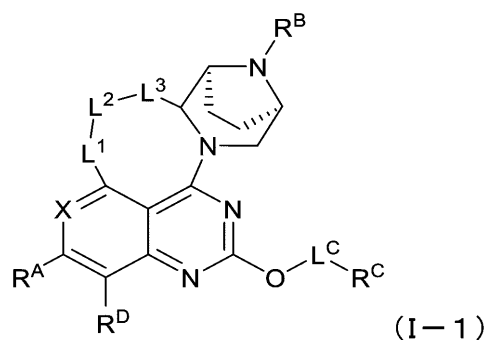
【請求項2】

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれHである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式(I-1)の構造：

【化868】



30

を有する、請求項1若しくは2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

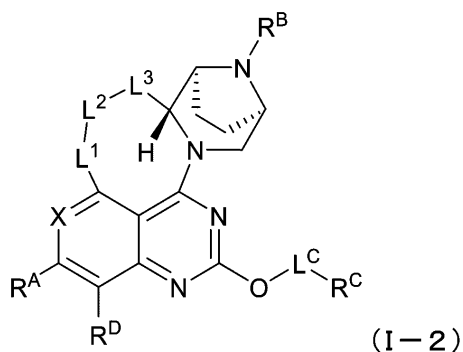
【請求項4】

式(I-2)の構造：

40

50

【化 8 6 9】



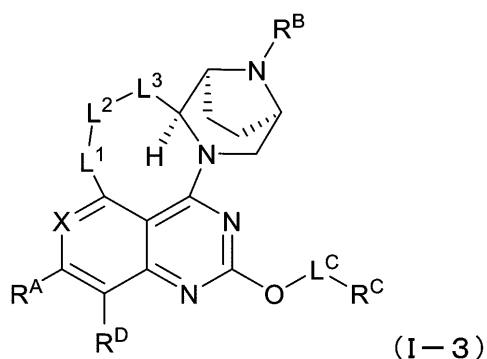
10

を有する、請求項 1 若しくは 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式 (I-3) の構造：

【化 8 7 0】



20

を有する、請求項 1 若しくは 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

X は、N である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

X は、CH である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

X は、C-C である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

L¹ は、O である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

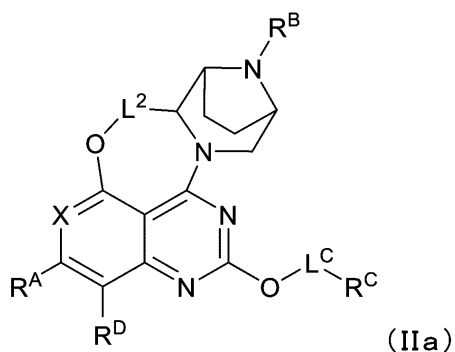
【請求項 10】

式 (I I a) の構造：

40

50

【化 8 7 1】



10

を有する、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

L^1 は、 CHR^{1b} である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

L^1 は、 CH_2 である、請求項 1～8 若しくは 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はハロである、請求項 1～8 若しくは 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 4】

R^{1b} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はハロである、請求項 1～8、1 1 若しくは 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

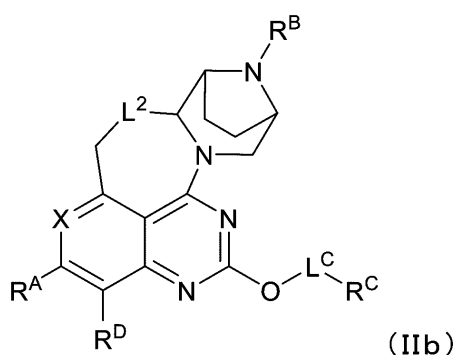
【請求項 1 5】

R^{1b} は、メチルである、請求項 1～8、1 1 若しくは 1 3～1 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

式 (IIb) の構造：

【化 8 7 2】



30

を有する、請求項 1～8 若しくは 1 1～1 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

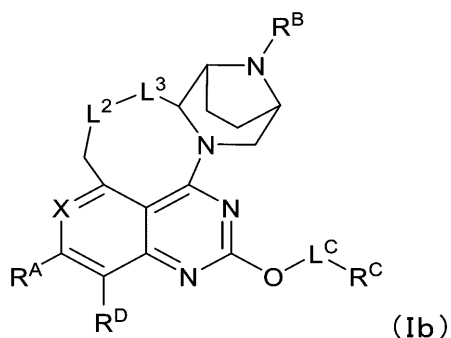
【請求項 1 7】

式 (Ib) の構造：

40

50

【化 8 7 3】



10

を有する、請求項 1～8 若しくは 11～13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

L^2 は、 $CH R^{2b}$ である、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 20】

R^{2b} は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R^{2b} は、H である、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R^{2b} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

R^{2b} は、メチルである、請求項 1～20 若しくは 22 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 24】

L^3 は、結合である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

L^3 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

R^{3a} 及び R^{3b} は、H である、請求項 1～23 若しくは 25 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

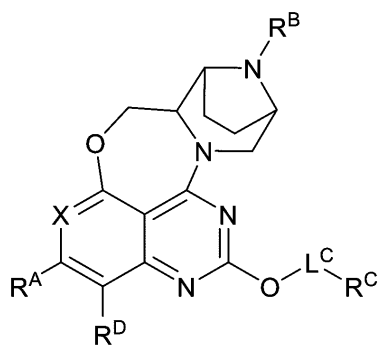
40

【請求項 27】

式 (IIa-1) の構造：

50

【化 8 7 4】



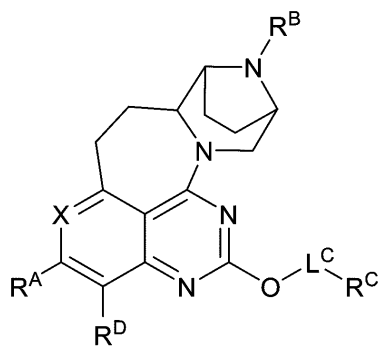
10

を有する、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

式 (I I b - 1) の構造：

【化 8 7 5】



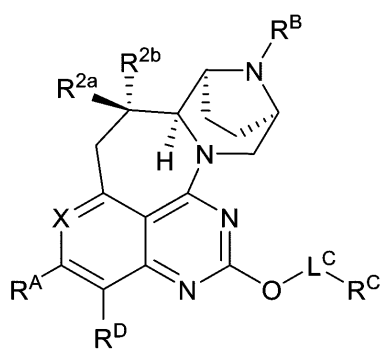
20

を有する、請求項 1 ～ 9、1 1 ～ 1 3、若しくは 1 6 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

式 (I I b - 2) の構造：

【化 8 7 6】



40

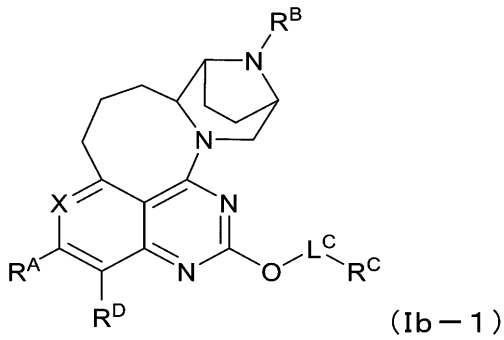
を有する、請求項 1 ～ 3、5 ～ 8、1 1 ～ 1 3、1 6 ～ 2 1 若しくは 2 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 0】

式 (I b - 1) の構造：

50

【化 8 7 7】



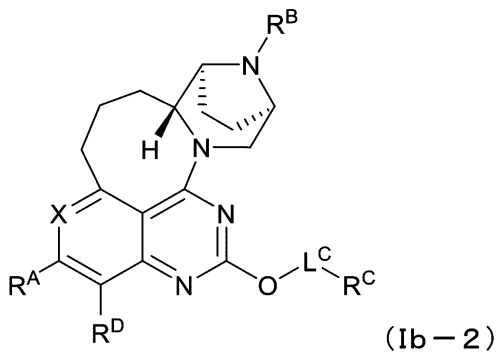
10

を有する、請求項 1～8、11～13、17～21 若しくは 25～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

式 (Ib-2) の構造：

【化 8 7 8】



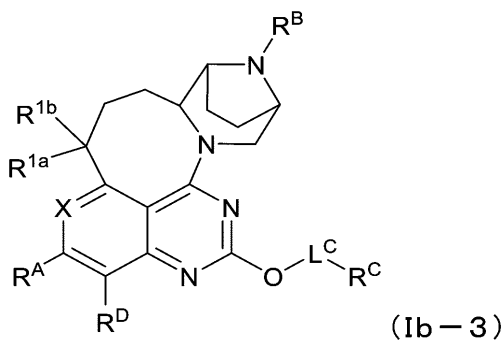
20

を有する、請求項 1～4、6～8、11～13、17～21 若しくは 25～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

式 (Ib-3) の構造：

【化 8 7 9】



40

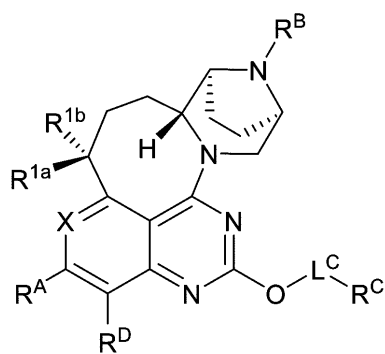
を有する、請求項 1～8、11～15、17～21 若しくは 25～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

式 (Ib-4) の構造：

50

【化 8 8 0】



10

を有する、請求項 1～4、6～8、11～15、17～21 若しくは 25～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

R^A は、0、1、2、3、4 又は 5 個の R^{A2} で置換されているナフチルである、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

各 R^{A2} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{A2a}$ 、 $-SR^{A2a}$ 、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8)$ であり、各アルケニルは、0、1、2 又は 3 個の R^{A3} で置換されており、

20

各 R^{A2a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^{A3} は、独立して、ハロである、請求項 1～34 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

各 R^{A2} は、独立して、 Me 、 $-OH$ 、 $-C(Cl)=CH_2$ 、 $-CH=CHF_2$ 、

【化 8 8 1】

$-C \equiv CH$ 、

30

F 、 Cl 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O$ -シクロプロピル、 $-SCF_3$ 、又は $-CH_2$ -シクロプロピルである、請求項 1～35 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

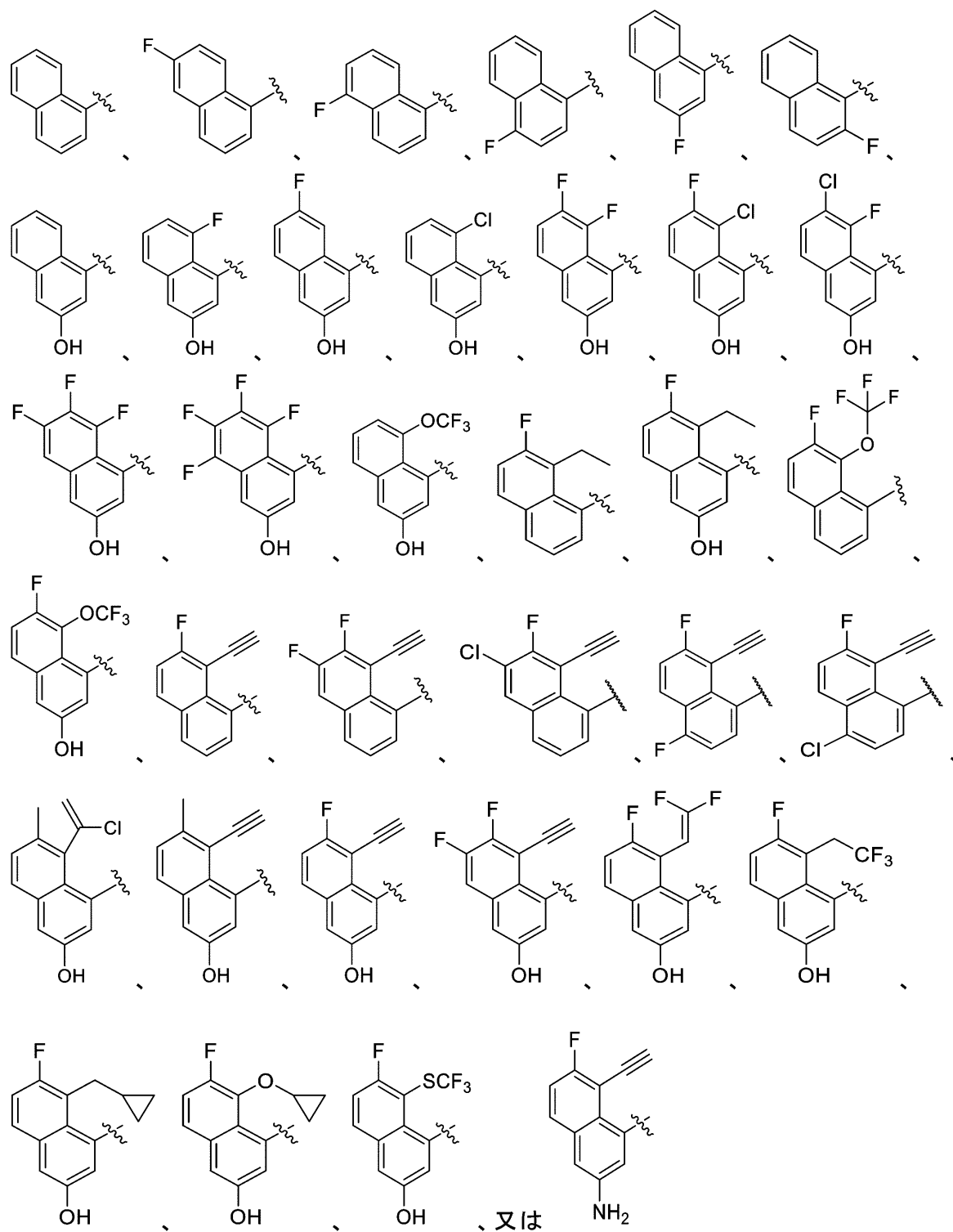
【請求項 3 7】

R^A は、

40

50

【化 8 8 2】

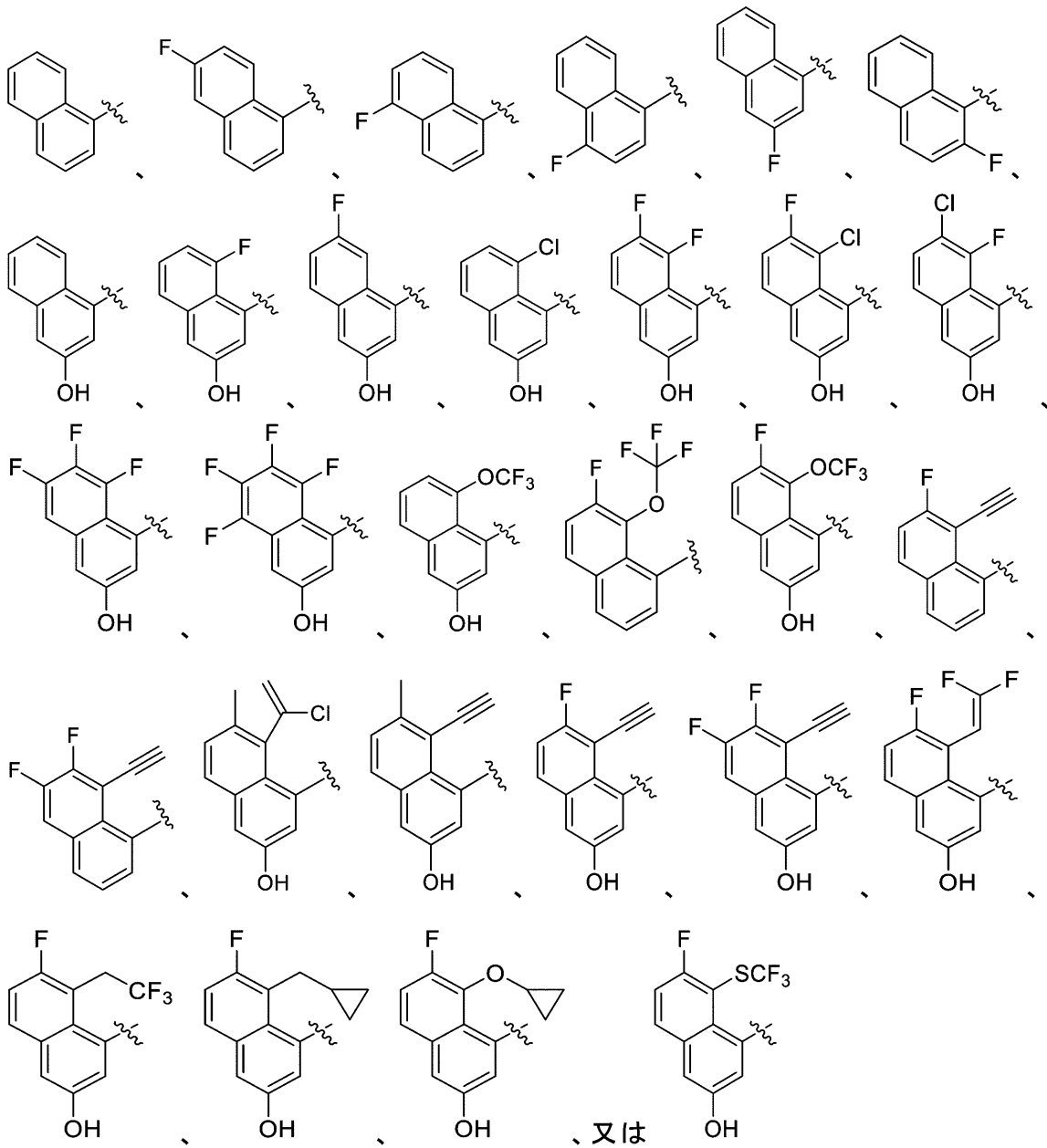


である、請求項 1 ～ 36 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

R^A は、

【化 8 8 3】



10

20

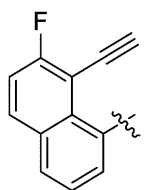
30

である、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

R^A は、

【化 8 8 4】



40

である、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

R^B は、H である、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に

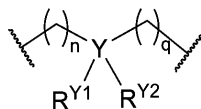
50

許容される塩。

【請求項 4 1】

L^C は、

【化 8 8 5】



であり、

Y は、 C 又は Si であり、

n は、0 又は 1 であり、

q は、0 又は 1 であり、

R^{Y1} は、 H 又は Me であり、

R^{Y2} は、 H 又は Me であり、

あるいは、 R^{Y1} 及び R^{Y2} は組み合わさって、シクロプロピルを形成する、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

R^C は、0、1、2 又は 3 個の R^{C3} で置換されている 3 ~ 14 員ヘテロシクリルであり、

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $=CH_2$ 、 $-OR^{C3a}$ 、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、各アルキルは、 $1-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、又は N_3 で置換されており、

各 R^{C3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、各アリール又はヘテロアリールは、0、1、2、3、若しくは 4 個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、又は SF_5 で置換されており、

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合している N と一緒になって、3 ~ 8 員複素環を形成する、請求項 1 ~ 41 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

R^C は、0、1、2 又は 3 個の R^{C3} で置換されている 3 ~ 14 員ヘテロシクリルであり、

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $=CH_2$ 、 $-OR^{C3a}$ 、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、各アルキルは、 $1-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、又は N_3 で置換されており、

各 R^{C3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各アリールは、1 個の SF_5 で置換されており、

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合している N と一緒になって、3 ~ 8 員複素環を形成する、請求項 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

L^C は、 $-CH_2-$ である、請求項 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

R^C は、8 ~ 14 員ヘテロシクリルであり、0、1、2、又は 3 個の R^{C3} で置換されており、

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $=CH_2$ 、 $-OR^{C3a}$ 、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、

各アルキルは、1 個の $-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、又は N_3 で置換されており、

各 R^{C3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各アリールは、1 個の SF_5 で置換されており、

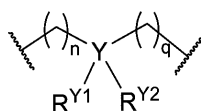
あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合している N と一緒になって、3 ～ 8 員複素環を形成する、請求項 1 ～ 44 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 46】

L^C は、

【化 886】



であり、

Y は、 C 又は Si であり、

n は、1 であり、

20

q は、1 であり、

R^{Y1} は、 Me であり、

R^{Y2} は、 Me であり、

あるいは、 R^{Y1} 及び R^{Y2} は組み合わせさせて、シクロプロピルを形成する、請求項 1 ～ 43 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 47】

R^C は、0、1、又は 2 個の R^{C3} で置換されている 3 ～ 7 員ヘテロシクリルであり、

各 R^{C3} は、独立して、ハロ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、請求項 1 ～ 43 若しくは 46 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

30

L^C は、 $-CH_2-$ であり、

R^C は、1 個の R^{C3} で置換されている 3 ～ 14 員ヘテロシクリルであり、

R^{C3} は、1 個の $-OR^{C3a1}$ 又は $-SR^{C3a1}$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{C3a1} は、0、1 若しくは 2 個の $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシで置換されている 5 ～ 10 員ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

L^C は、 $-CH_2-$ であり、

R^C は、1 個の R^{C3} で置換されている 4 ～ 8 員ヘテロシクリルであり、

40

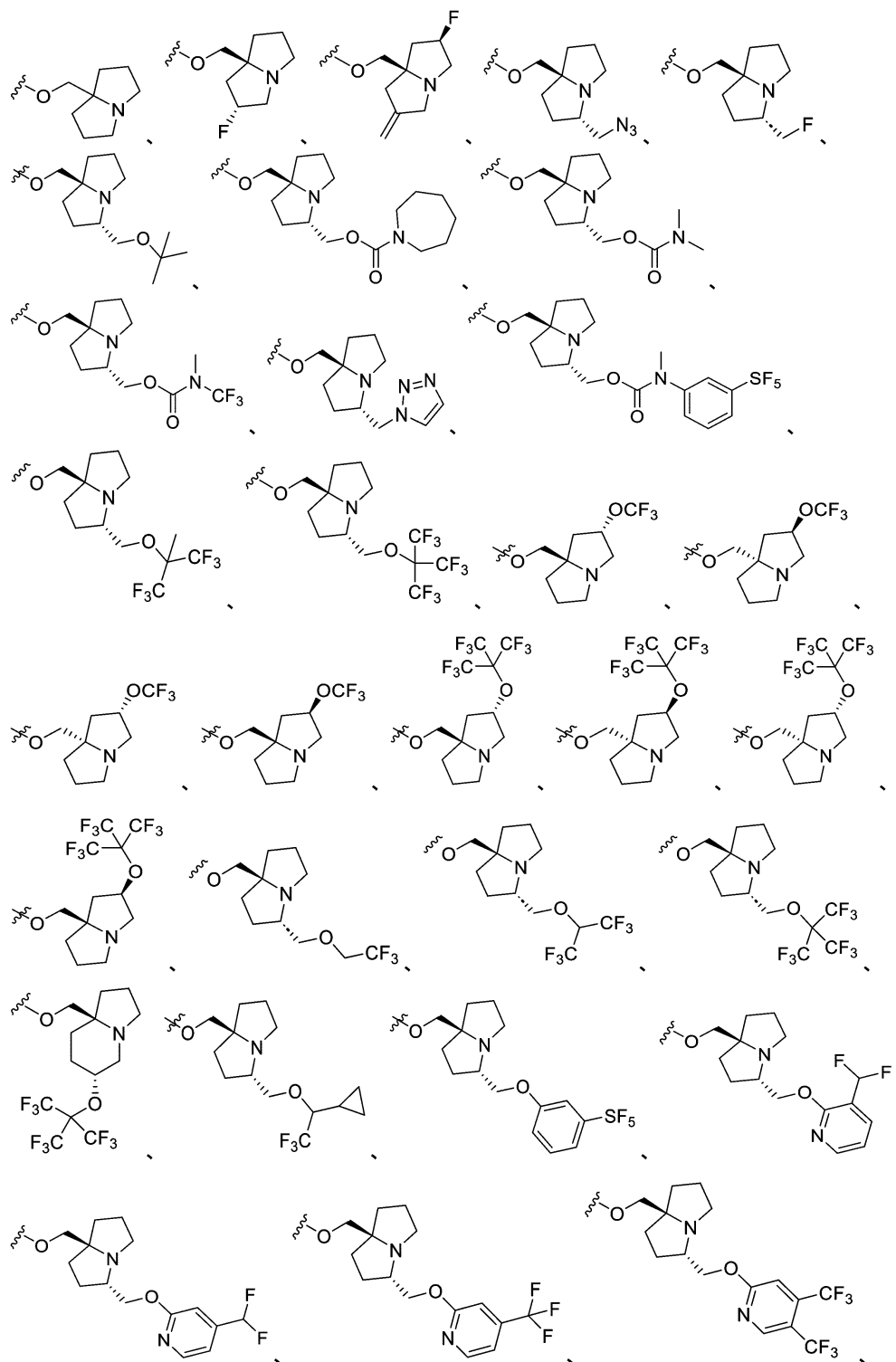
R^{C3} は、 $-CH_2OR^{C3a1}$ であり、

R^{C3a1} は、ピリミジンであり、前記ピリミジンは、1 個のトリフルオロメチル基で置換されている、請求項 48 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 50】

前記 $-O-L^C-R^C$ 部分は、

【化 8 8 7】



10

20

30

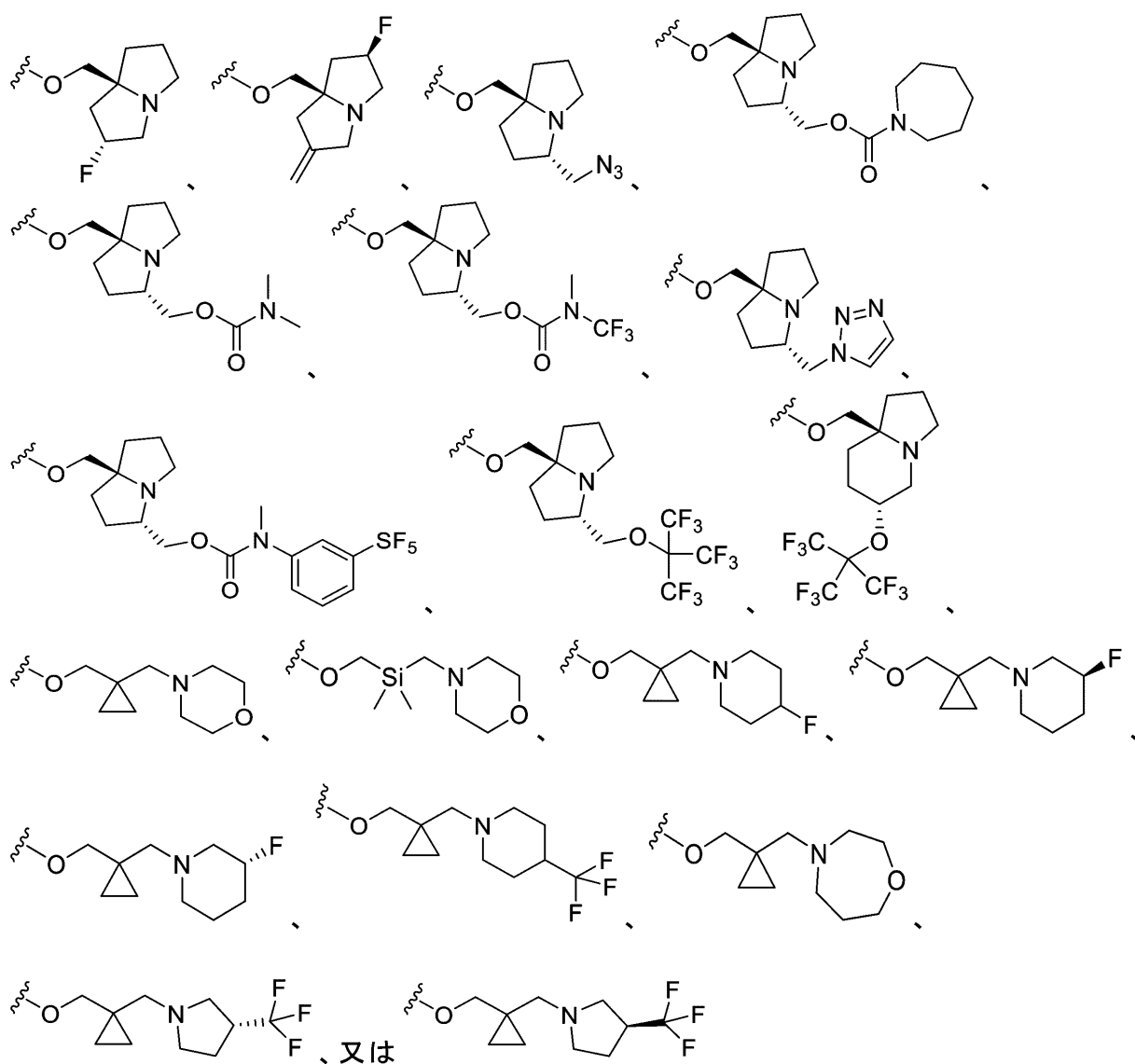
40

50

10



【化 8 9 0】



10

20

30

である、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

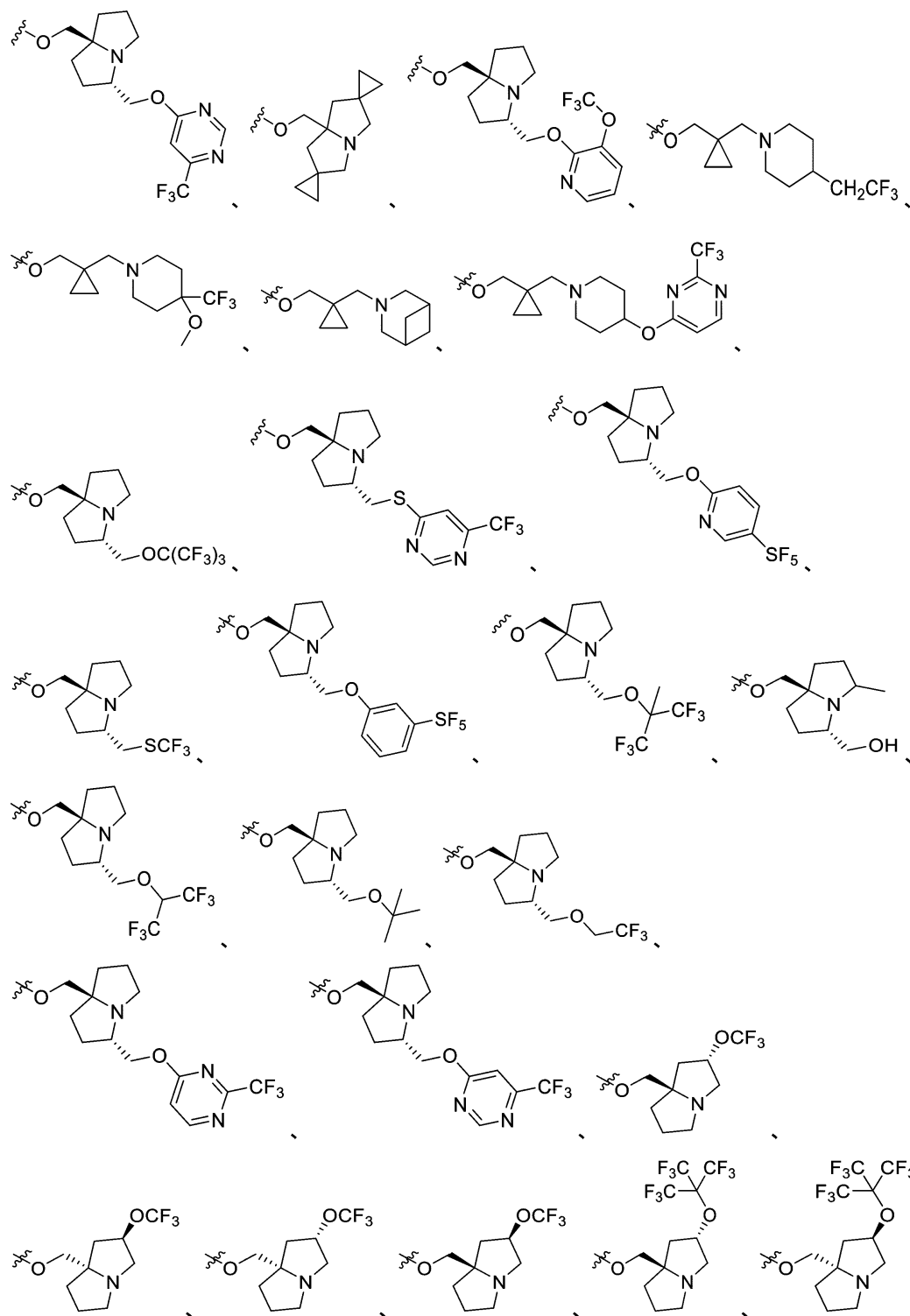
【請求項 52】

前記 $-O-L^C-R^C$ 部分は、

40

50

【化 8 9 1】



10

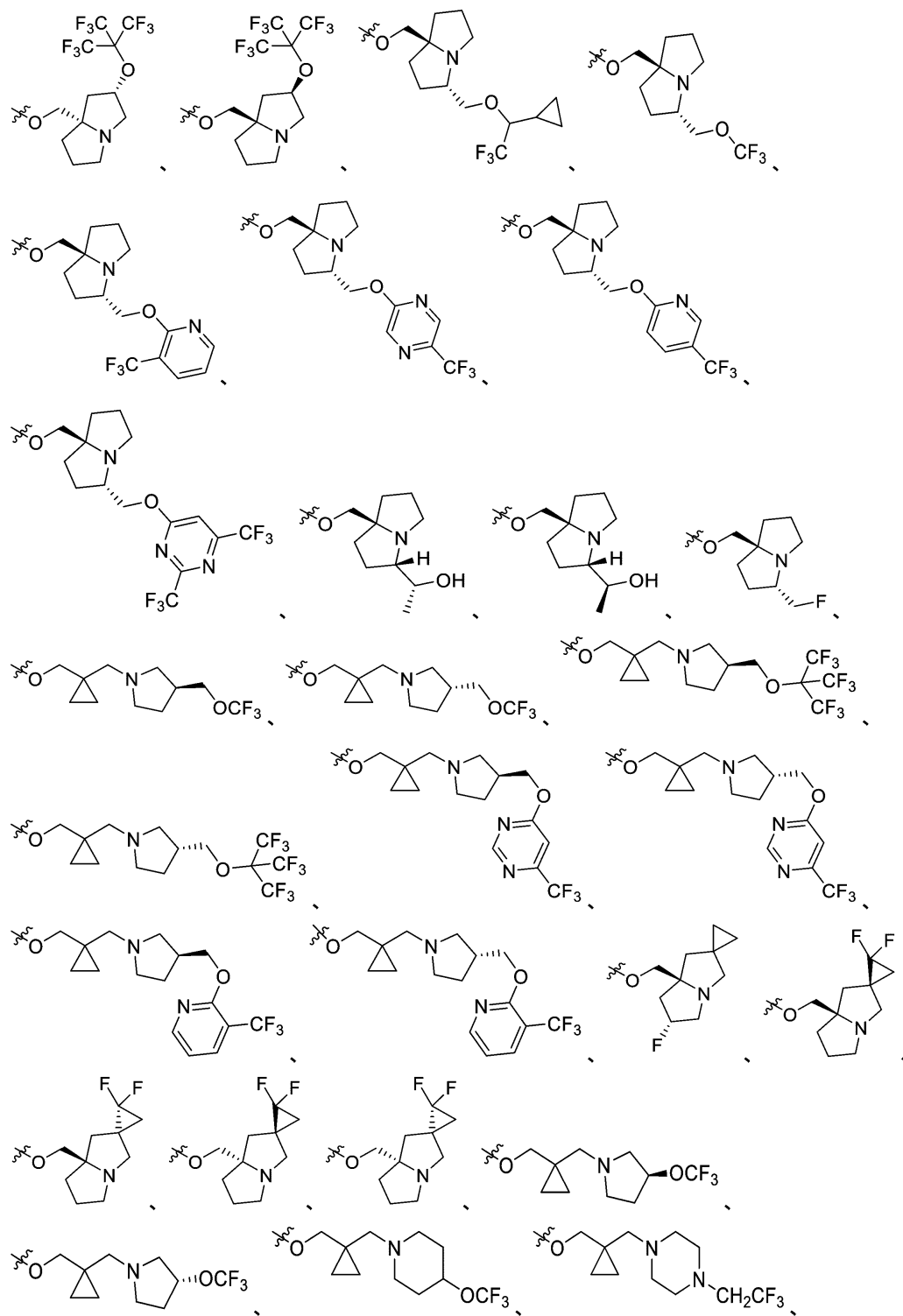
20

30

40

50

【化 8 9 2】



10

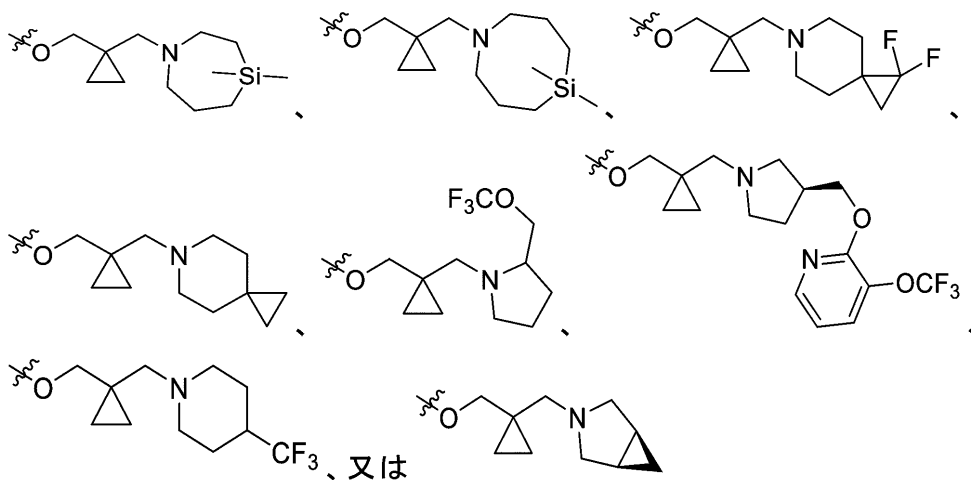
20

30

40

50

【化 8 9 3】



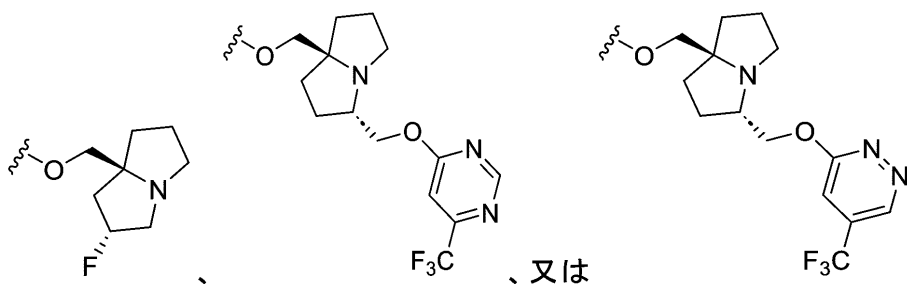
10

である、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 3】

前記 $-O-L^C-R^C$ 部分は、

【化 8 9 4】



20

である、請求項 1 ～ 40 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 5 4】

R^D は、F である、請求項 1 ～ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 5】

X は、N、CH、又は CR^X であり、

R^X は、ハロであり、

L^1 は、O、又は $CR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はハロであり、

L^2 は、 $CR^{2a}R^{2b}$ であり、

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

40

L^3 は、結合又は $CR^{3a}R^{3b}$ であり、

R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立して、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ、Hであり、

R^A は、ナフチルであり、 R^A は、0、1、2、3、4、又は 5 個の R^{A2} で置換されており、

各 R^{A2} は、独立して、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{A2a}$ 、 $-SR^{A2a}$ 、 $-N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、又は $-(C_1 \sim$

50

C₆アルキル) - (C₃~C₈シクロアルキル)であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、及びハロアルキルは、0、1、2、又は3個のR^{A3}で置換されており、

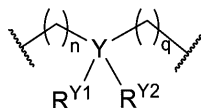
各R^{A2a}及びR^{A2b}は、独立して、H、C₁~C₆ハロアルキル、又はC₃~C₈シクロアルキルであり、

各R^{A3}は、独立して、ハロであり、

R^Bは、Hであり、

L^Cは、結合又は

【化895】



10

であり、

Yは、C又はSiであり、

nは、0又は1であり、

qは、0又は1であり、

R^{Y1}は、H又はC₁~C₃アルキルであり、

R^{Y2}は、H又はC₁~C₃アルキルであり、

あるいは、R^{Y1}及びR^{Y2}は組み合わさって、C₃~C₈シクロアルキルを形成し、

20

R^Cは、3~14員ヘテロシクリルであり、各3~14員ヘテロシクリルは、0、1、2、3、又は4個のR^{C3}で置換されており、

各R^{C3}は、独立して、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₁~C₆アルコキシアルキル、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、=CH₂、-OR^{C3a}であり、各アルキルは、0、1、2、若しくは3個の-O C(O) N(R^{C3a1})(R^{C3a2})、-OR^{C3a1}、-SR^{C3a1}、又はN₃で置換されており、

R^{C3a}は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、又は5~10員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、1個のR^{C3a2}で置換されており、

各R^{C3a1}及びR^{C3a2}は、独立して、C₁~C₃アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₆~C₁₀アリール、又は5~10員ヘテロアリールであり、前記アリール又は前記ヘテロアリールは、1若しくは2個のハロ、C₁~C₃ハロアルキル、C₁~C₃ハロアルコキシ、又はSF₅で置換されており、

30

あるいは、R^{C3a1}及びR^{C3a2}は、それらが結合しているNと一緒にあって、3~8員複素環を形成し、

R^Dは、Fである、請求項1及び3~5のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項56】

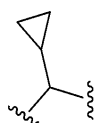
Xは、N、CH、又はC-C₁であり、

L¹は、O、CH₂、CHCH₃、CHCH₂CH₃、CHF、又はCF₂であり、

L²は、CH₂、CHCH₃、CHCH₂CH₃、CHCHF₂、又は

40

【化896】



であり、

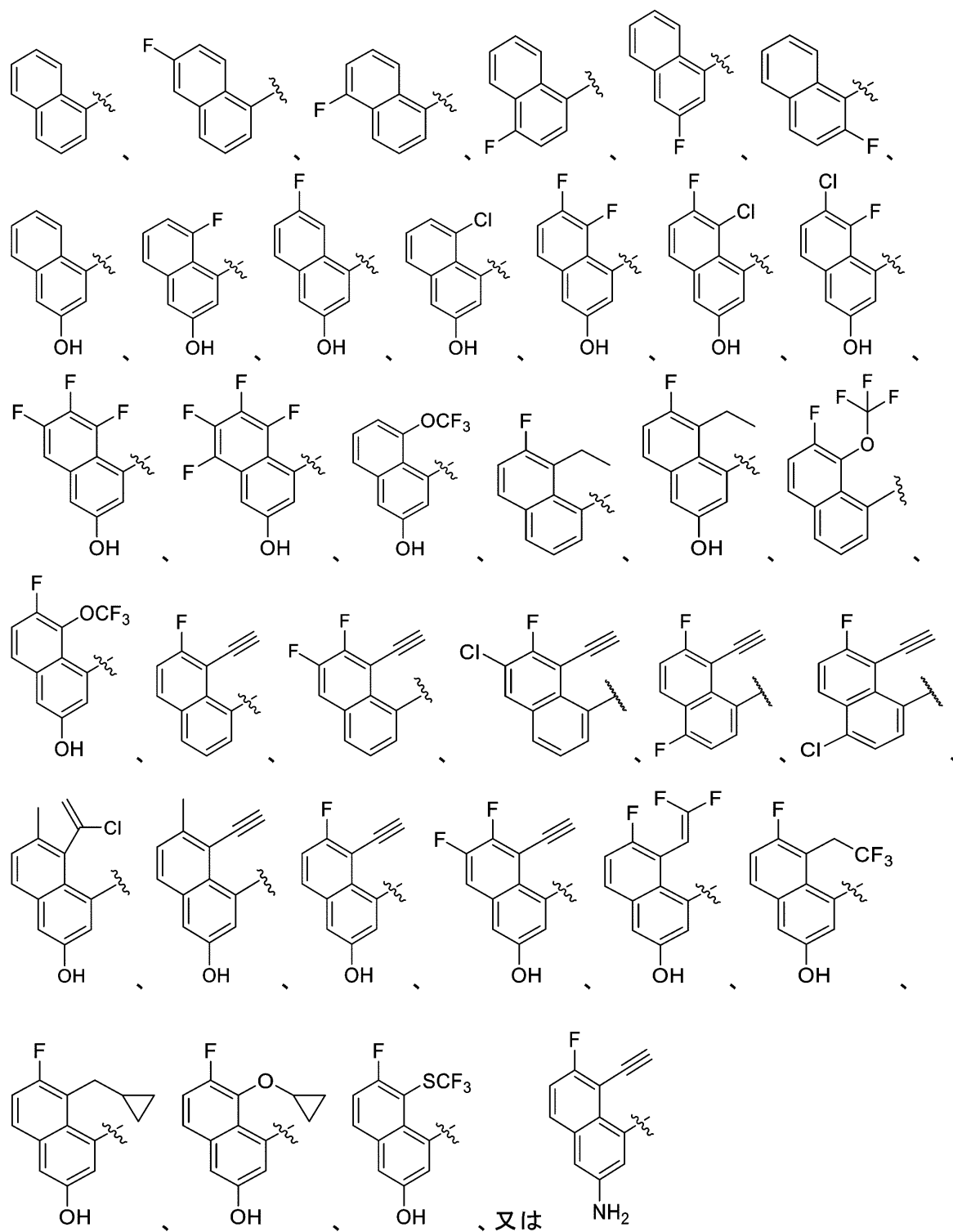
L³は、結合、CH₂、又はCHCH₃であり、

R¹、R²、R³、及びR⁴は、それぞれ、Hであり、

R^Aは、

50

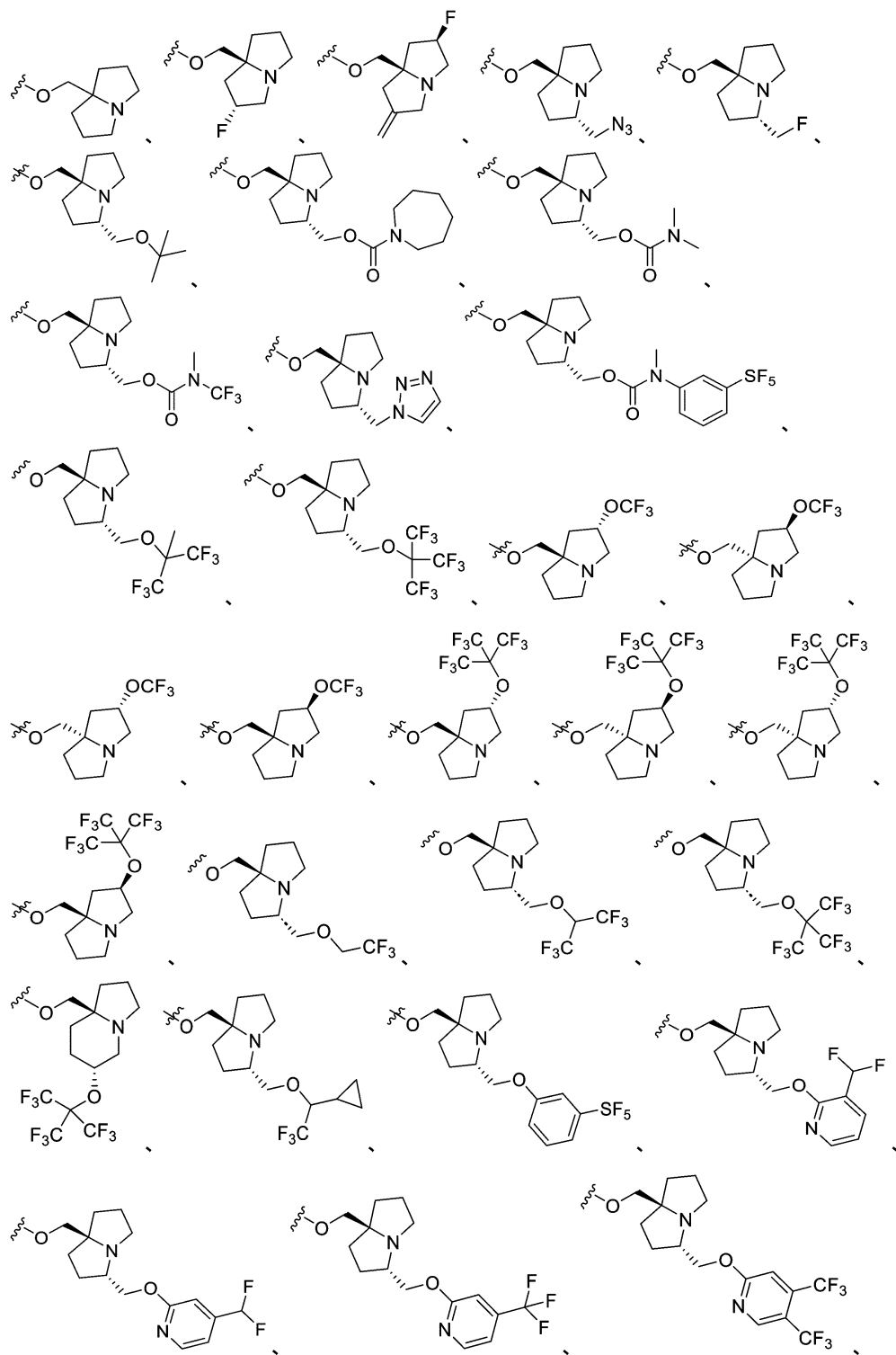
【化 8 9 7】



であり、

 R^B は、Hであり、前記 $-O-L^C-R^C$ 部分は、

【化 8 9 8】



10

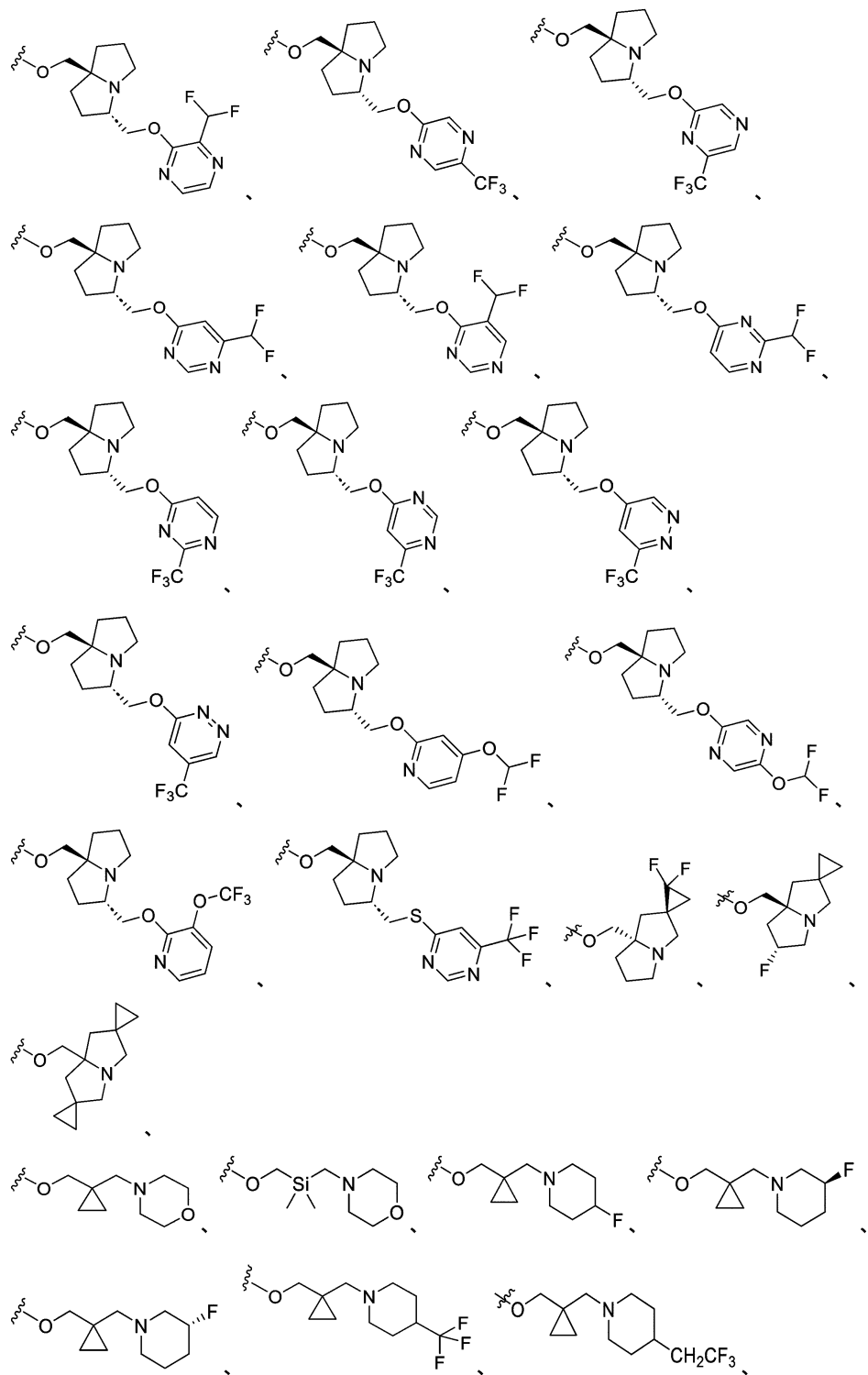
20

30

40

50

【化 8 9 9】



10

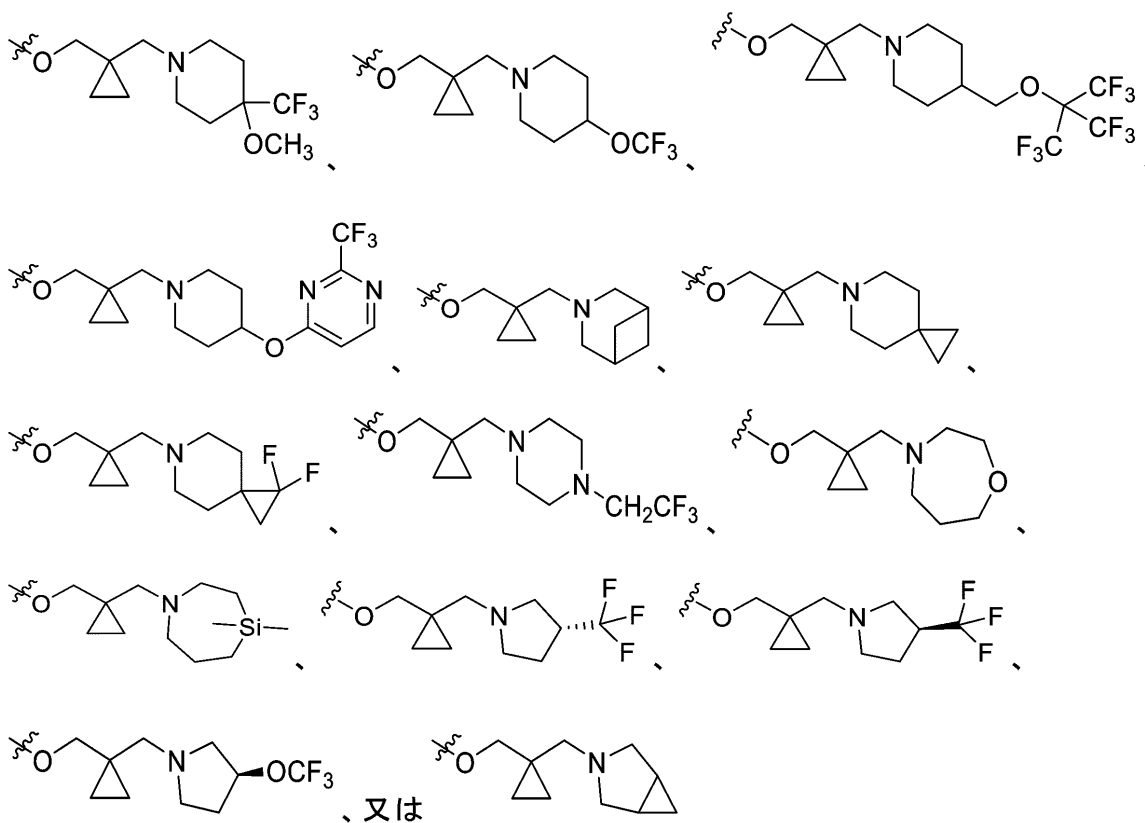
20

30

40

50

【化 9 0 0】



であり、

R^D は、F である、請求項 1 及び 3～5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 57】

L^1 は、 CH_2 、 $CHCH_3$ 、 $CHCH_2CH_3$ 、 CHF 、又は CF_2 である、請求項 56 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 58】

L^3 は、 CH_2 、又は $CHCH_3$ である、請求項 56 若しくは 57 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 59】

R^A は、

10

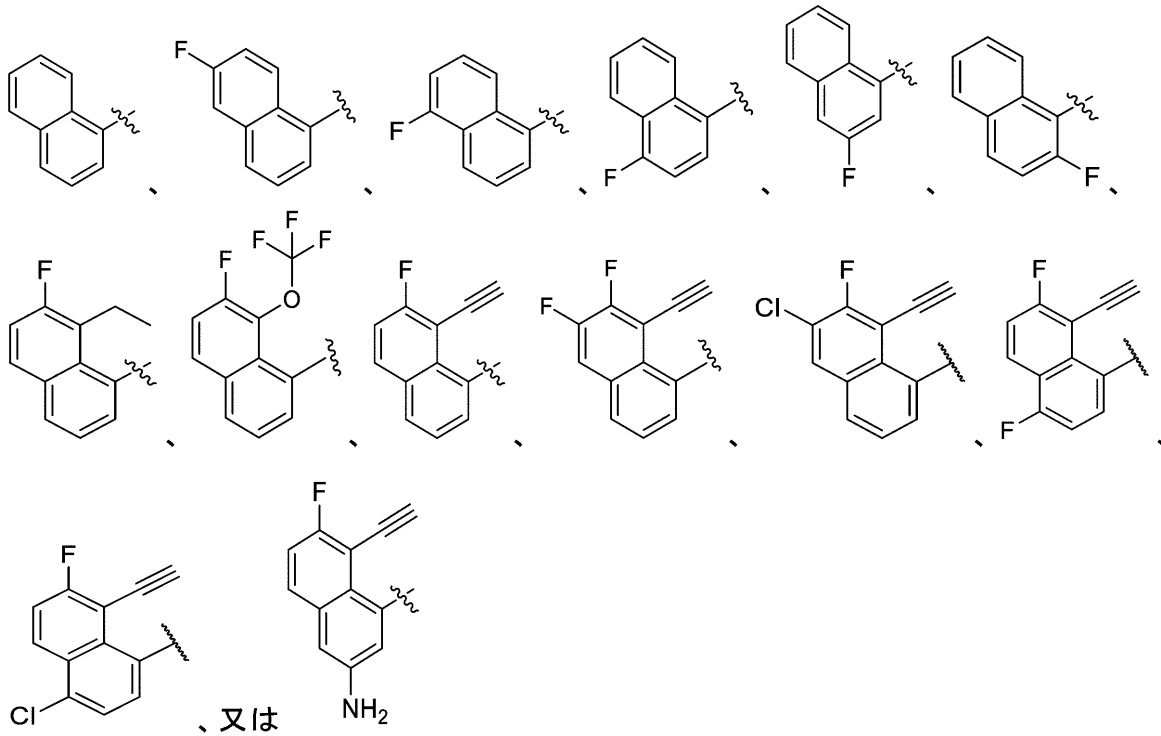
20

30

40

50

【化 9 0 1】



10

20

である、請求項 5 6 ～ 5 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 0】

X は、N であり、

R¹、R²、R³、及び R⁴ は、それぞれ、H であり、

L¹ は、C R^{1 a} R^{1 b} であり、

R^{1 a} 及び R^{1 b} は、それぞれ独立して、H、又は C₁ ～ C₃ アルキルであり、

L² は、C R^{2 a} R^{2 b} であり、

R^{2 a} 及び R^{2 b} は、それぞれ、H であり、

L³ は、C R^{3 a} R^{3 b} であり、

R^{3 a} 及び R^{3 b} は、それぞれ、H であり、

R^A は、ナフチルであり、R^A は、2 個の R^{A 2} で置換されており、

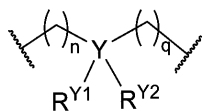
各 R^{A 2} は、独立して、C₂ ～ C₆ アルキニル、又はハロであり、

R^B は、H であり、

L^C は、

30

【化 9 0 2】



40

であり、

Y は、C であり、

n は、0 であり、

q は、0 であり、

R^{Y 1} は、H であり、

R^{Y 2} は、H であり、

R^C は、3 ～ 14 員ヘテロシクリルであり、前記 3 ～ 14 員ヘテロシクリルは、1 個の R^{C 3} で置換されており、

R^{C 3} は、C₁ ～ C₆ アルキル、ハロ、又は C₁ ～ C₆ ハロアルキルであり、前記アル

50

キルは、1個の $-OR^{C3a1}$ で置換されており、

R^{C3a1} は、5～10員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、1個の C_1 ～ C_3 ハロアルキルで置換されており、

R^D は、Fである、請求項1及び3～5のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項61】

Xは、Nであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ、Hであり、

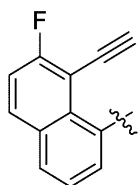
L^1 は、 CH_2 、又は $CHCH_3$ であり、

L^2 は、 CH_2 であり、

L^3 は、 CH_2 であり、

R^A は、

【化903】

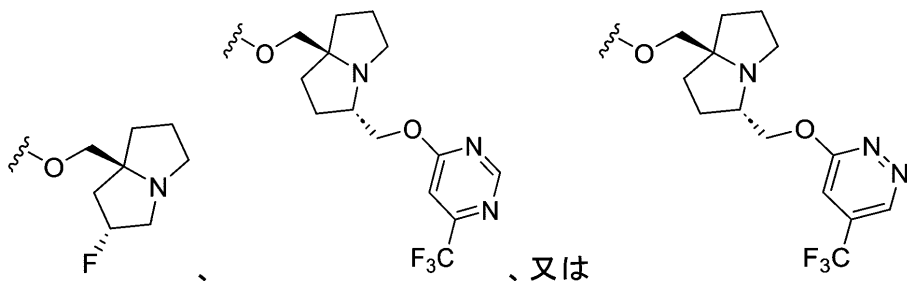


であり、

R^B は、Hであり、

前記 $-O-L^C-R^C$ 部分は、

【化904】



であり、

R^D は、Fである、請求項1及び3～5のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項62】

式(Ib-5)又は式(Ib-6)の構造：

10

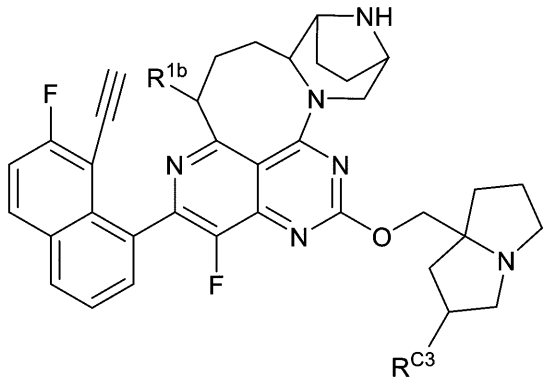
20

30

40

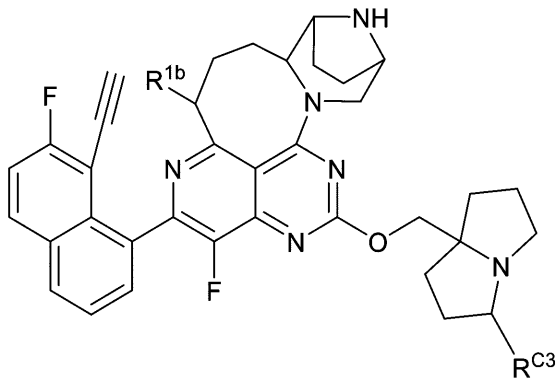
50

【化 9 0 5】



(Ib-5)、

10

R^{C3} (Ib-6)

20

を有し、

式中、

R^{1b}は、H、又はメチルであり、R^{C3}は、-CH₂OR^{C3a1}、又はFであり、

R^{C3a1}は、1個のハロ、又はC₁～C₂ハロアルキルで置換されている5～6員ヘテロアリアルである、請求項1、3～5、17及び30～33のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

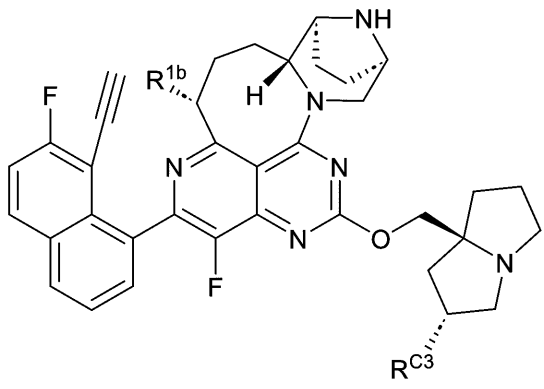
【請求項63】

式(Ib-7)又は式(Ib-8)の構造：

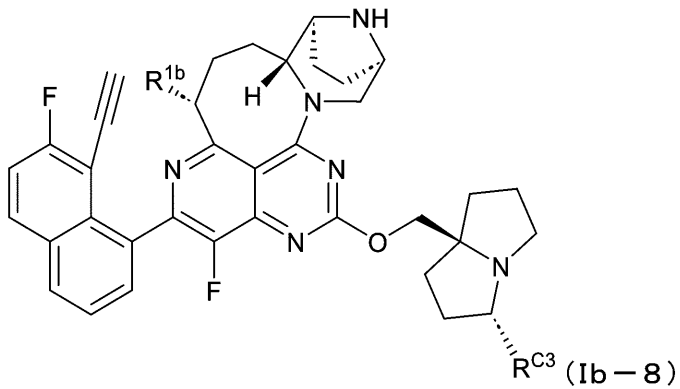
40

50

【化 9 0 6】



10



20

を有し、

式中、

R^{1b}は、H、又はメチルであり、R^{C3}は、-CH₂OR^{C3a1}、又はFであり、

R^{C3a1}は、1個のハロ、又はC₁～C₂ハロアルキルで置換されている5～6員ヘテロアリアルである、請求項1、3～5、17及び30～33のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

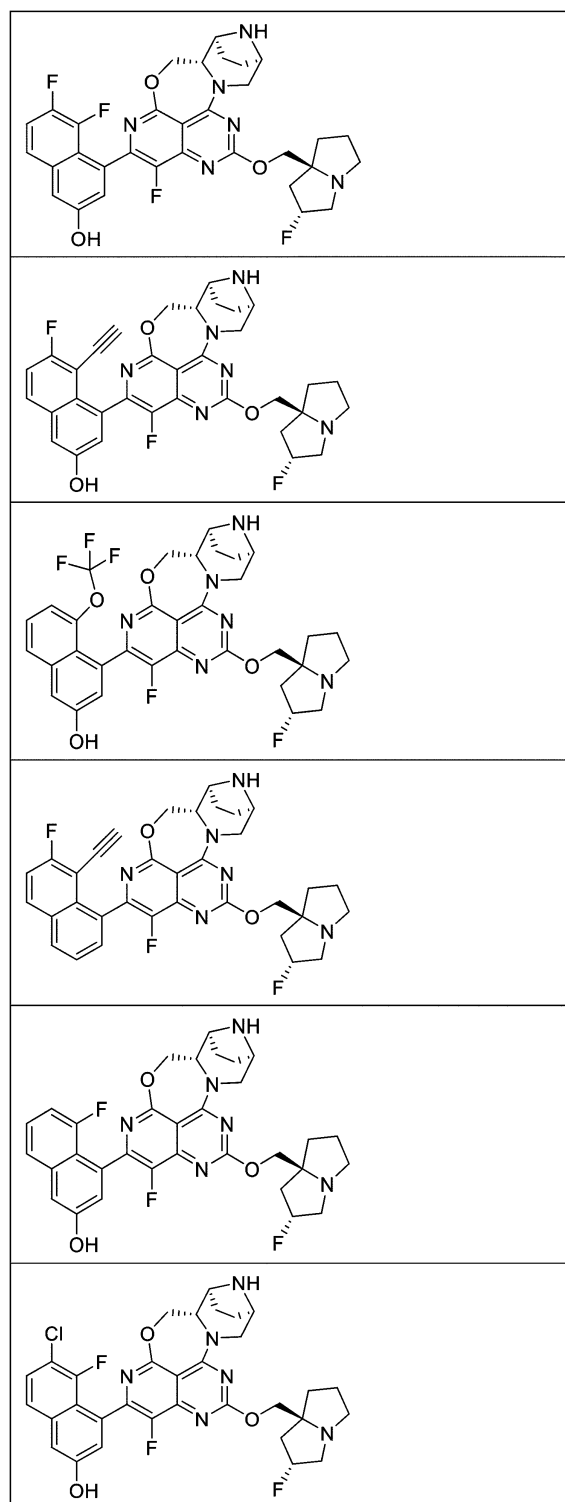
【請求項64】

前記化合物は、構造：

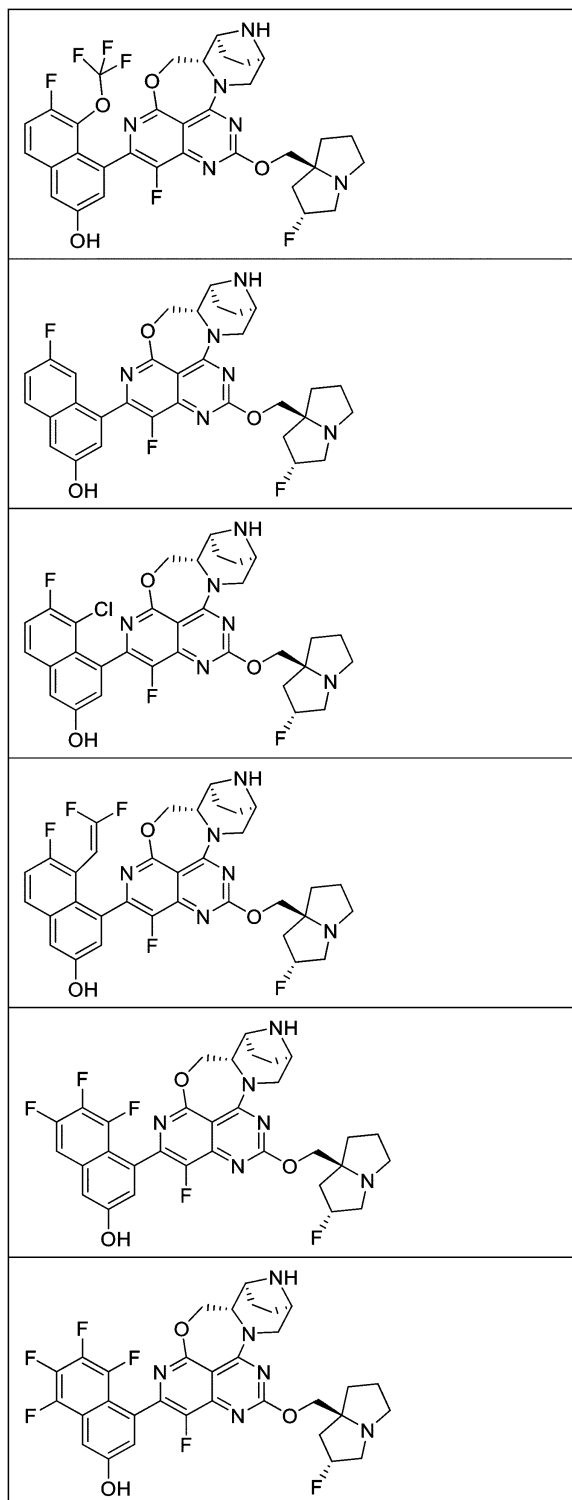
40

50

【化 9 0 7】



【化 9 0 8】



10

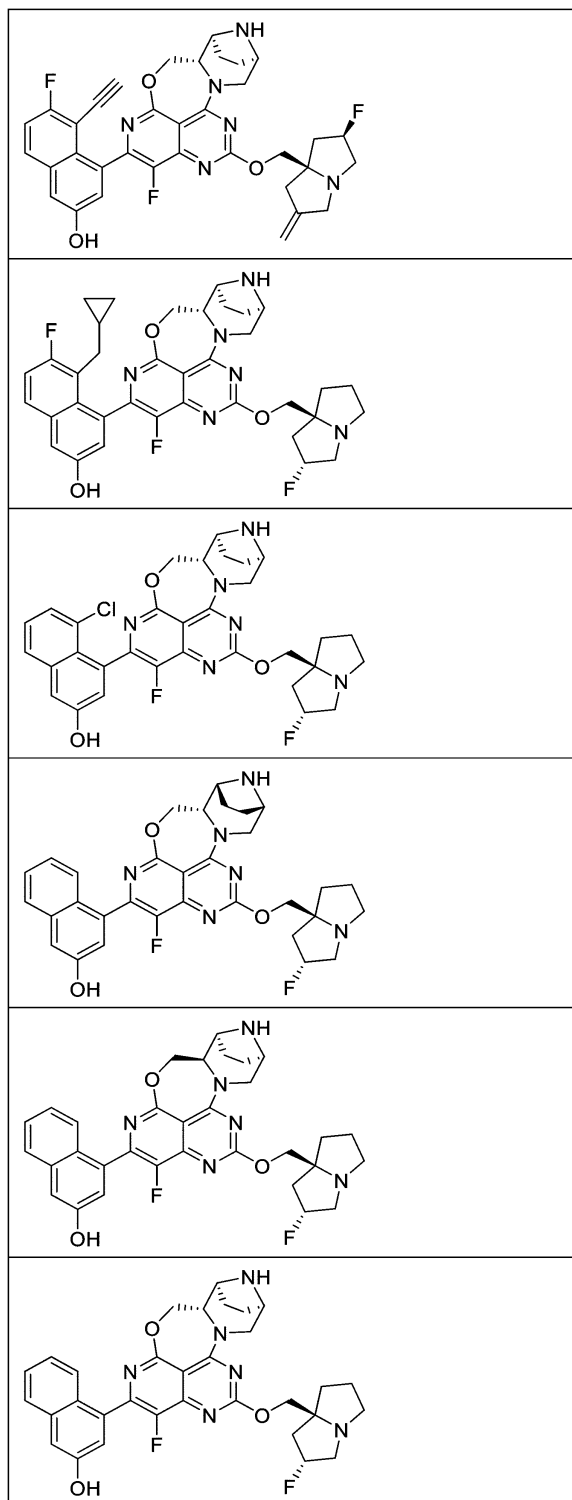
20

30

40

50

【化 9 0 9】



10

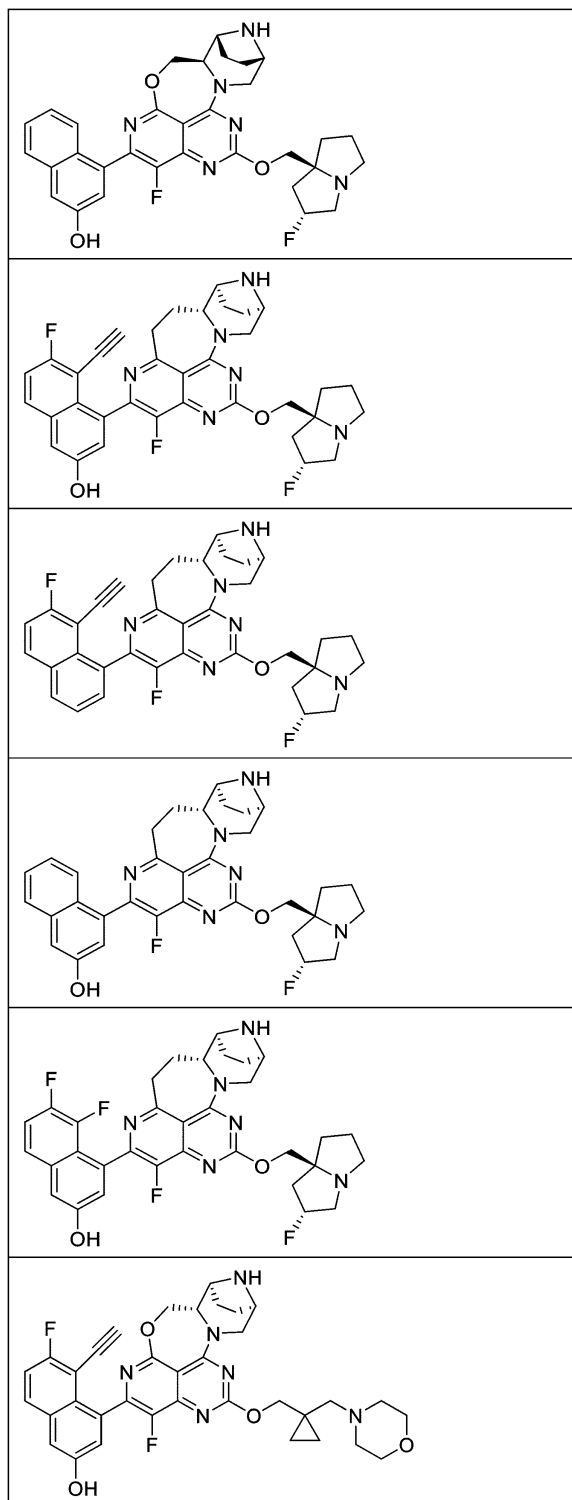
20

30

40

50

【化 9 1 0】



10

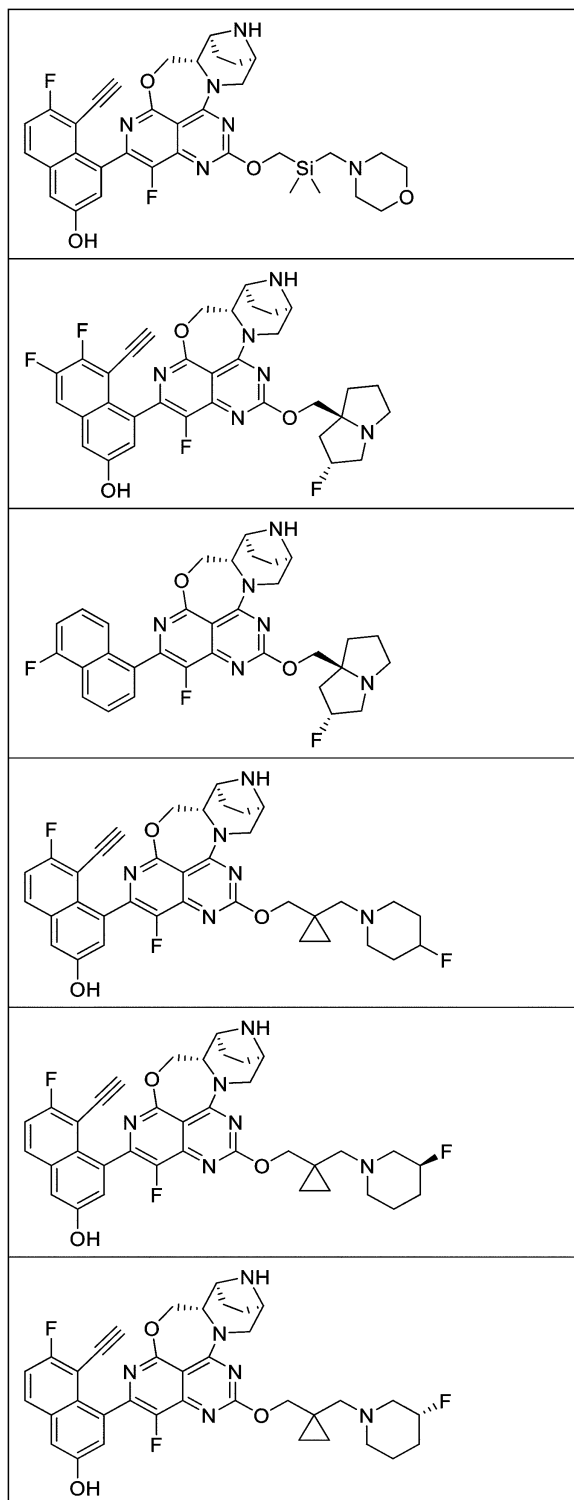
20

30

40

50

【化 9 1 1】



10

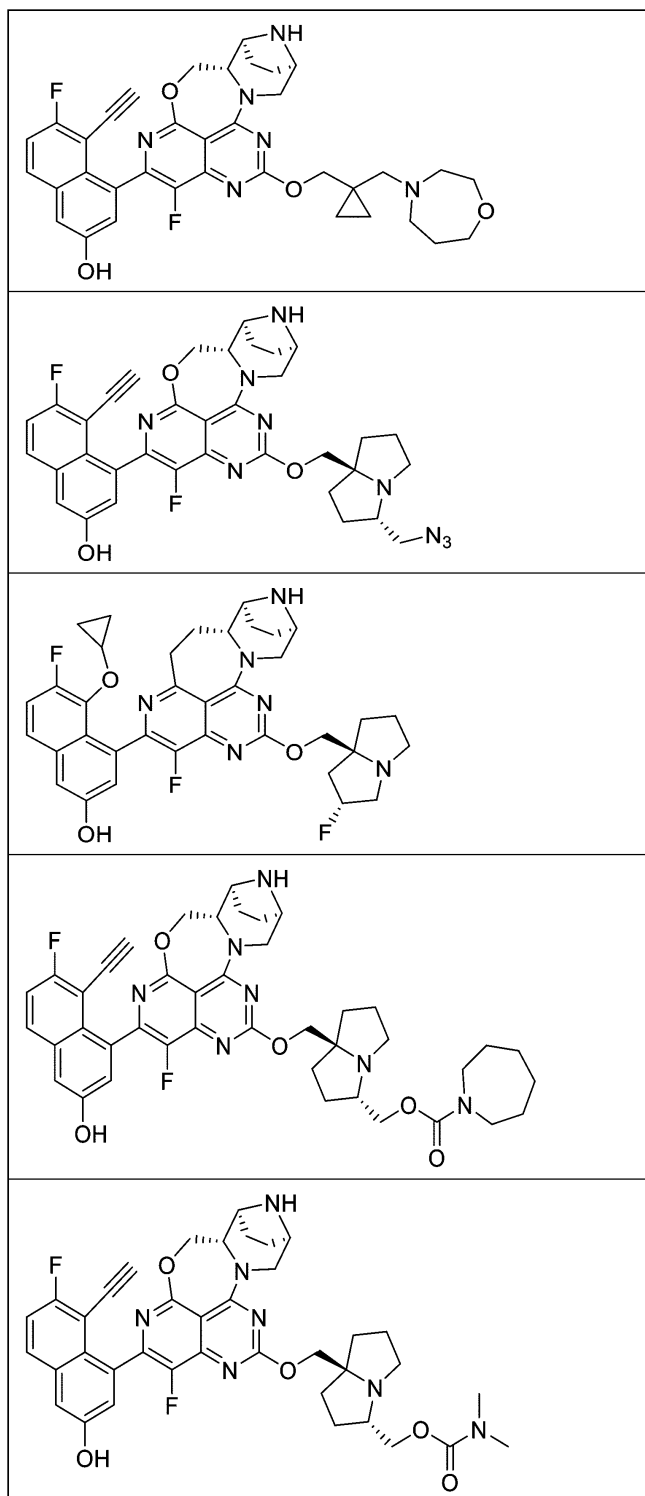
20

30

40

50

【化 9 1 2】



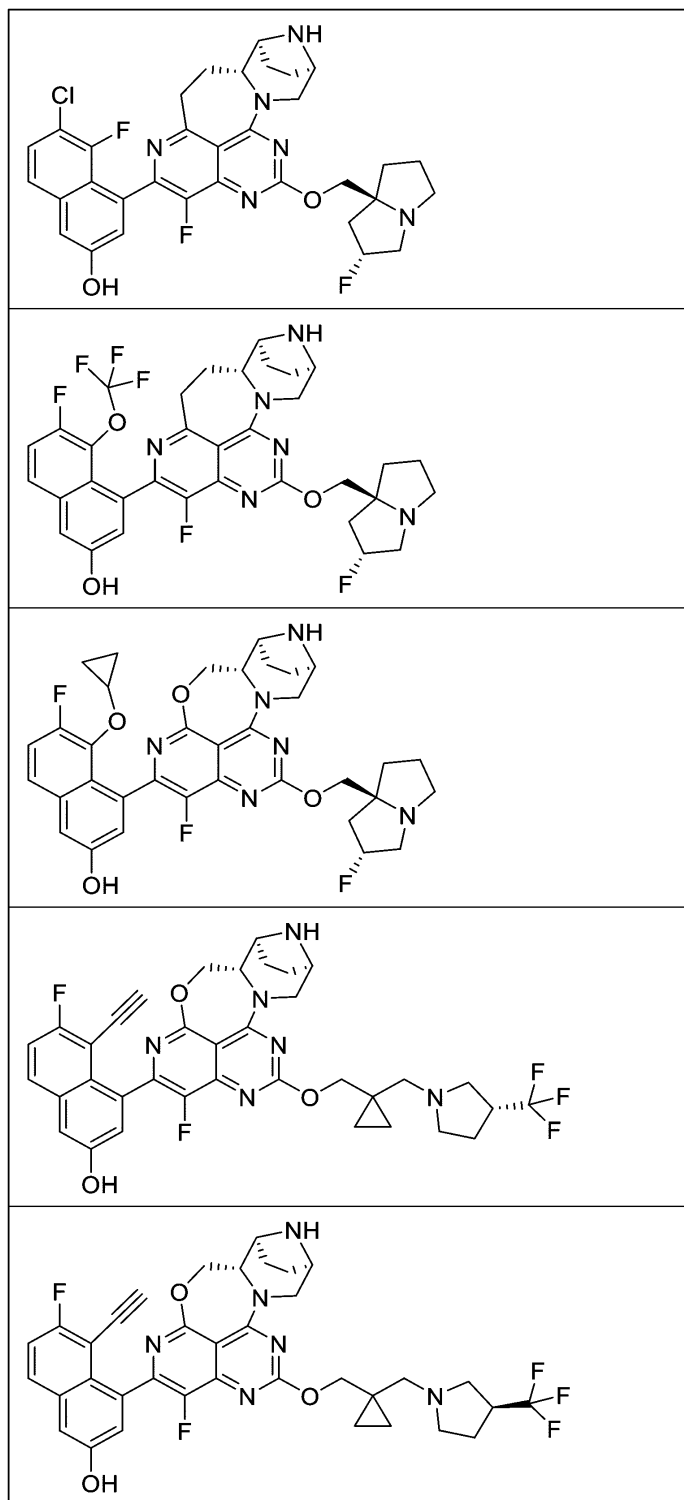
10

20

30

40

【化 9 1 3】



10

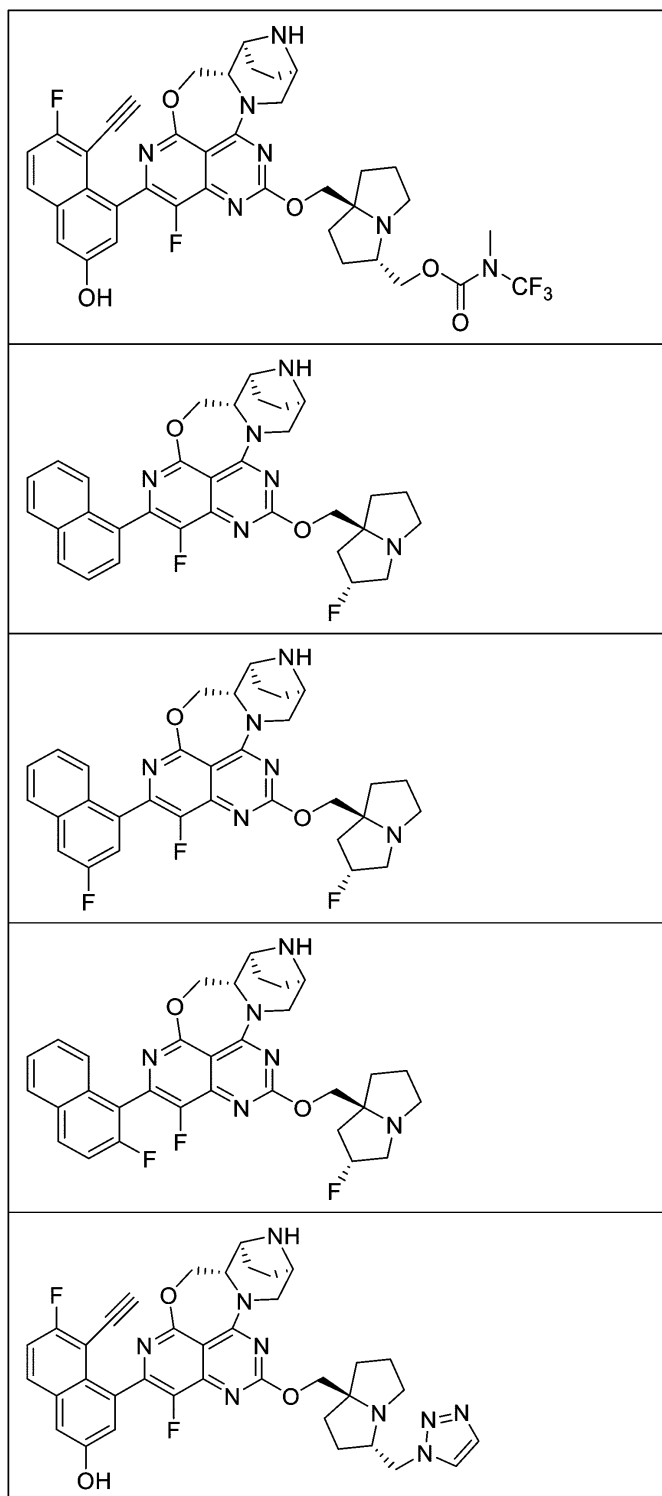
20

30

40

50

【化 9 1 4】



10

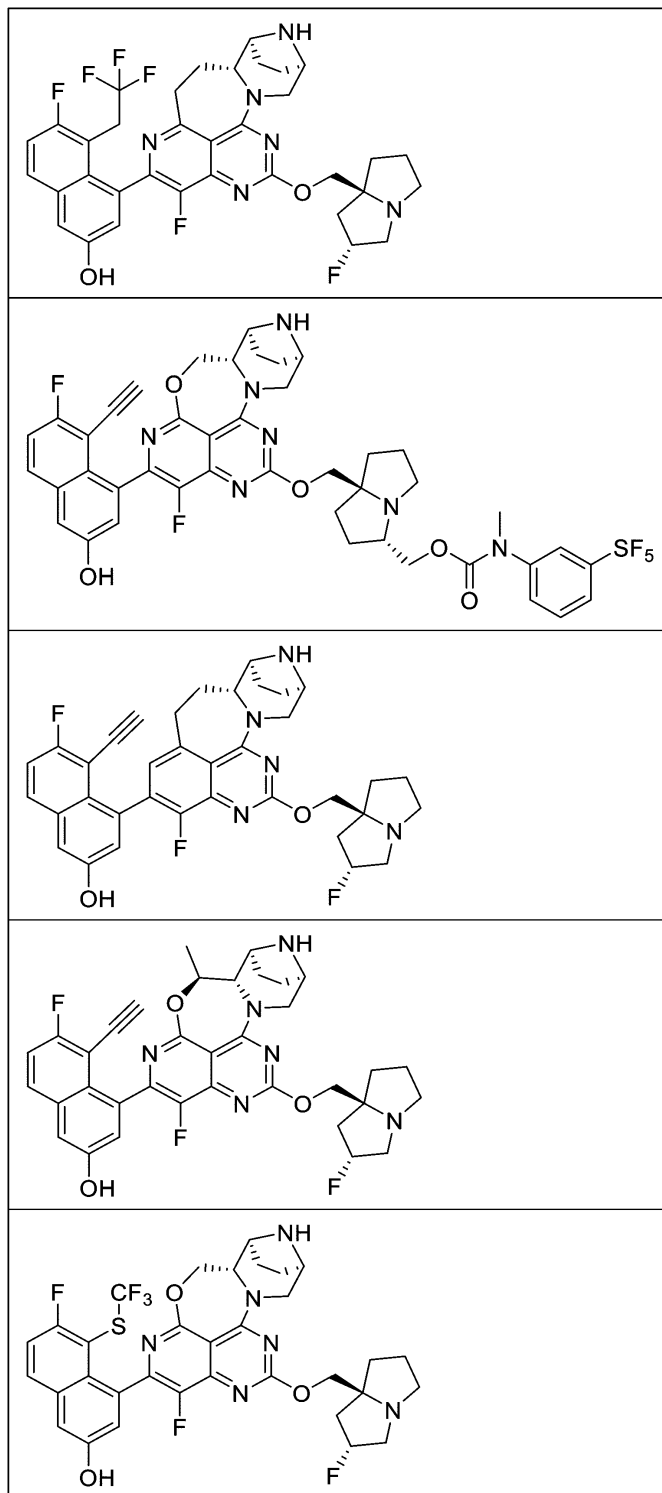
20

30

40

50

【化 9 1 5】



10

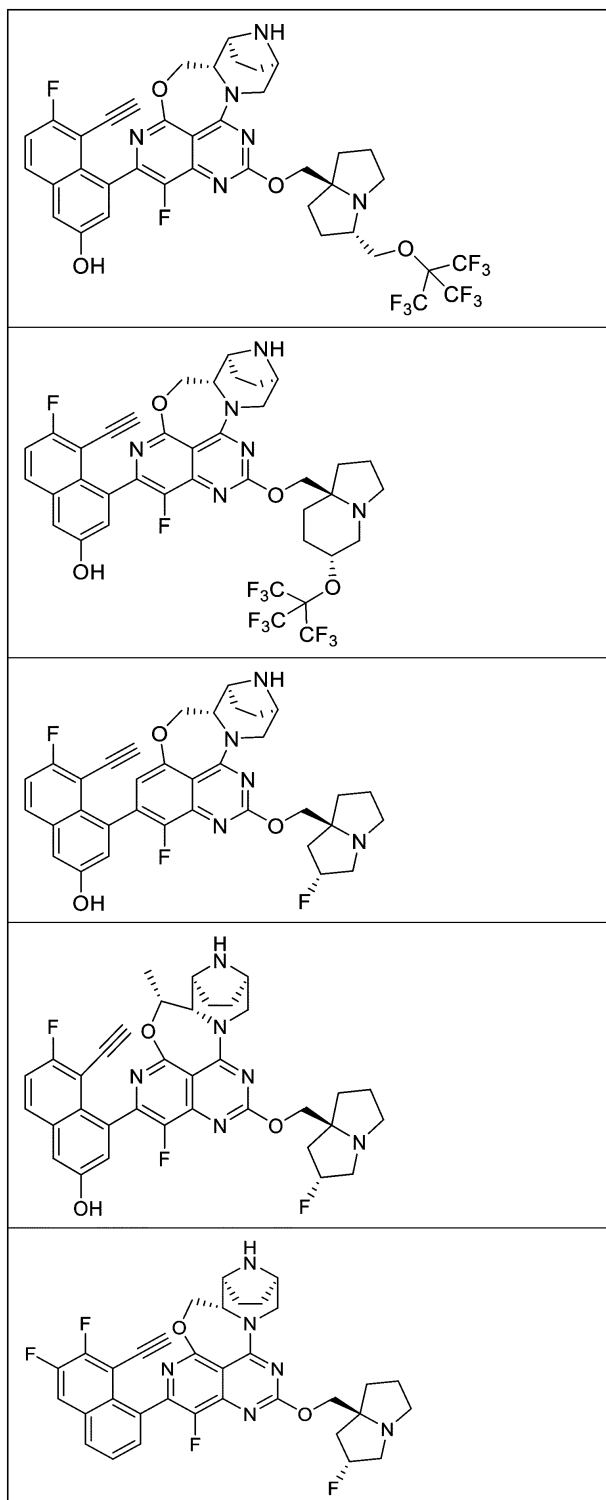
20

30

40

50

【化 9 1 6】



10

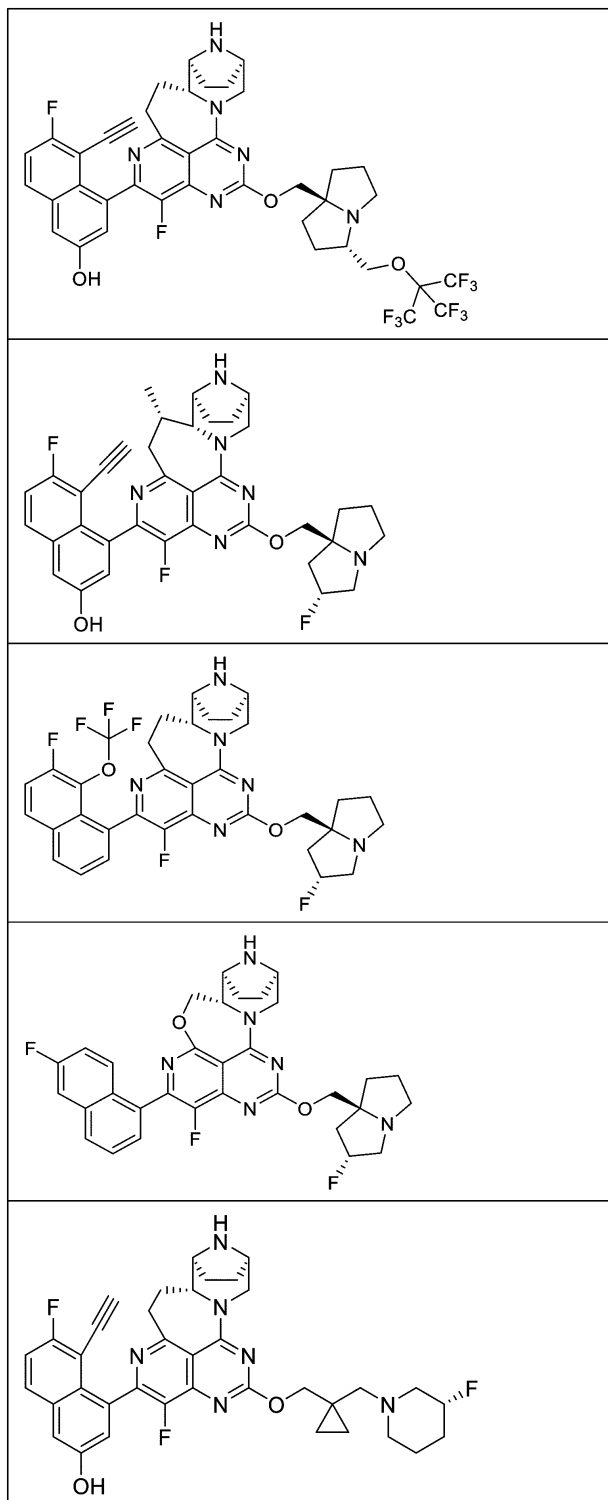
20

30

40

50

【化 9 1 7】



10

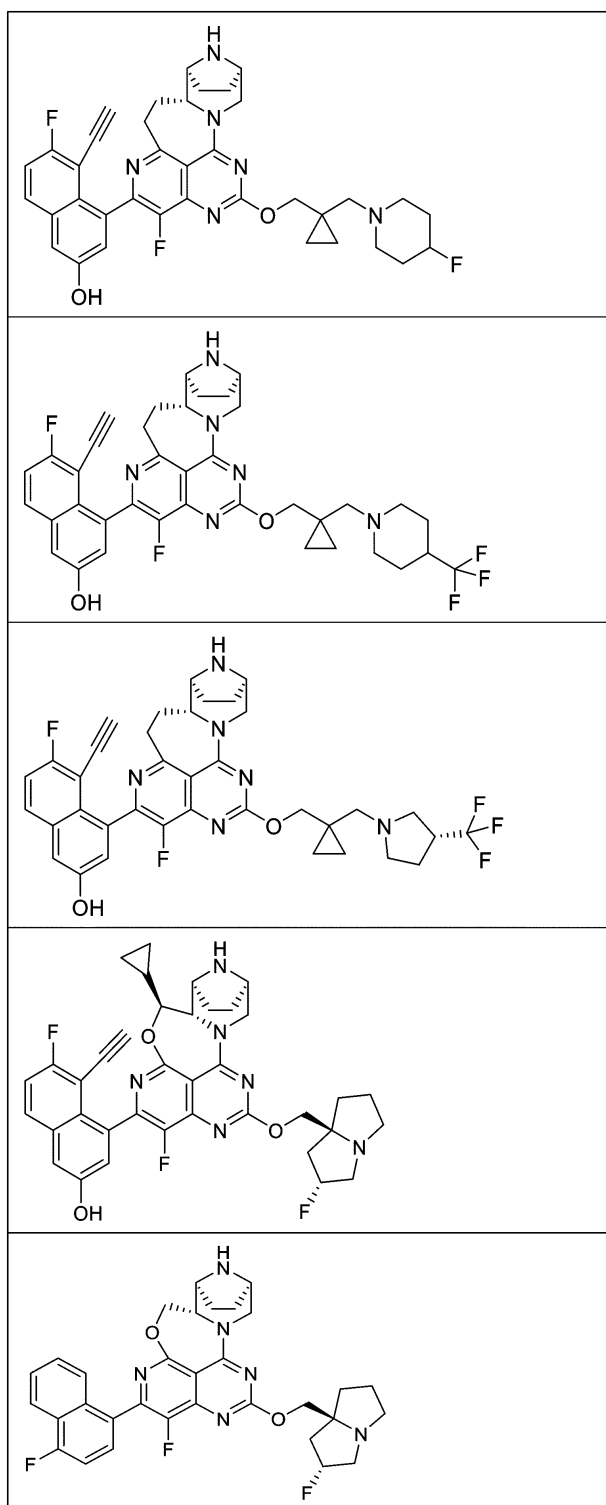
20

30

40

50

【化 9 1 8】



10

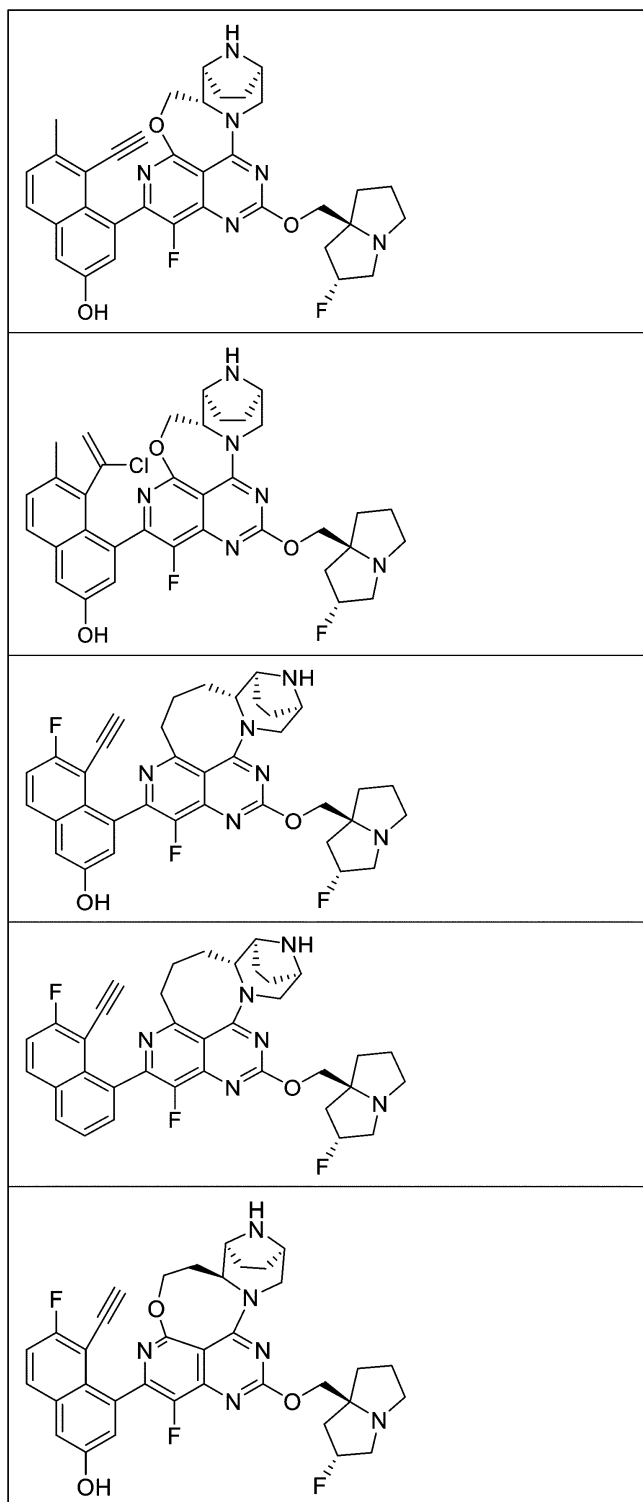
20

30

40

50

【化 9 1 9】



10

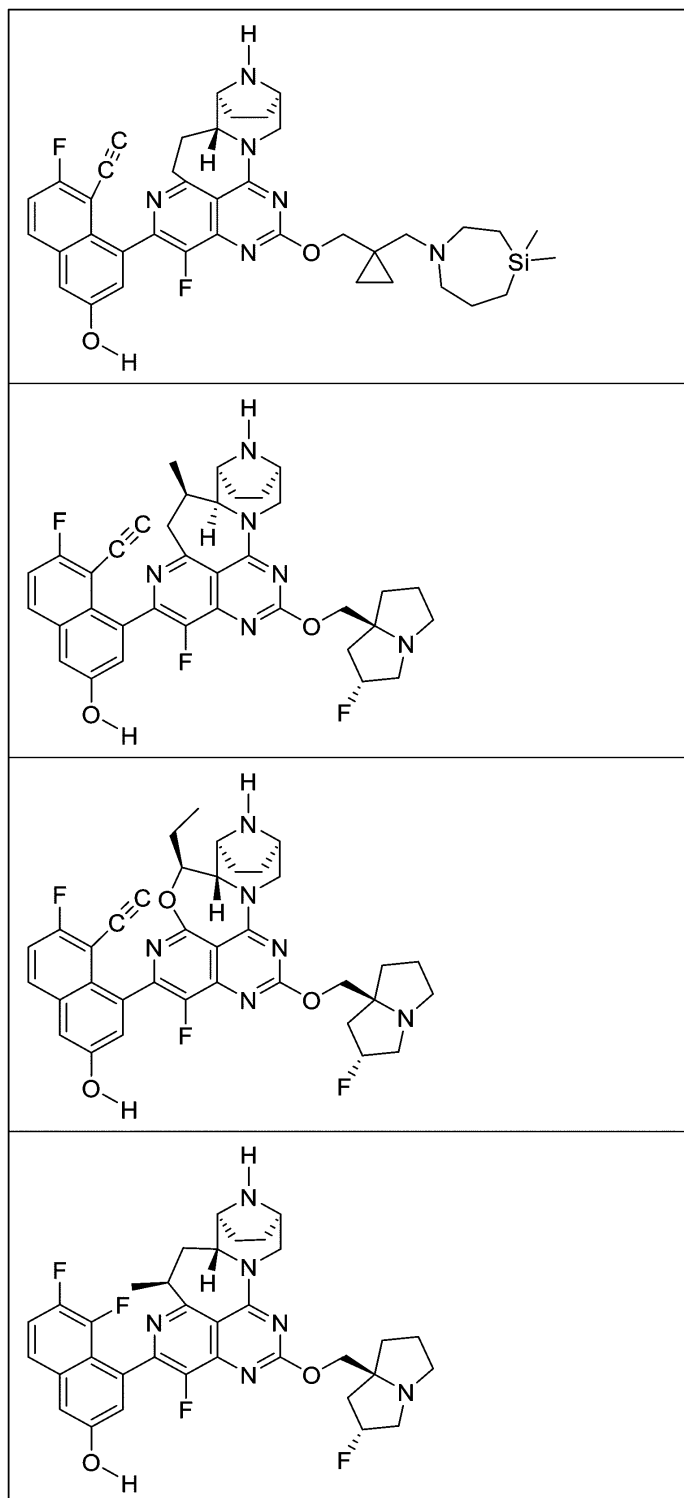
20

30

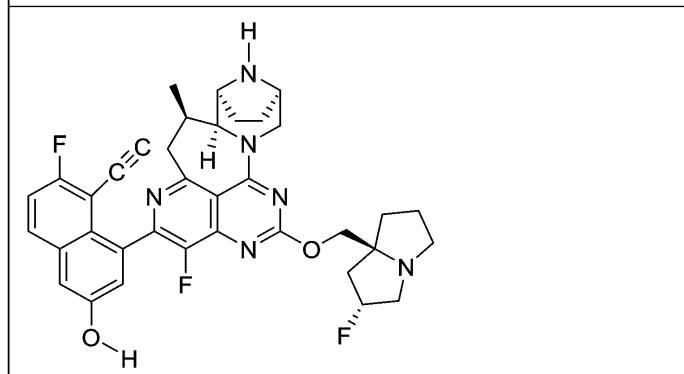
40

50

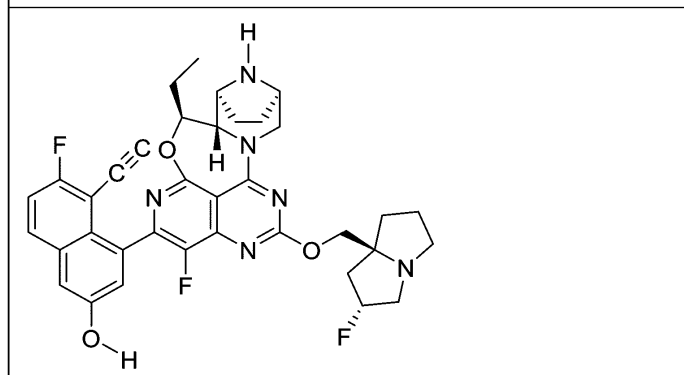
【化 9 2 0】



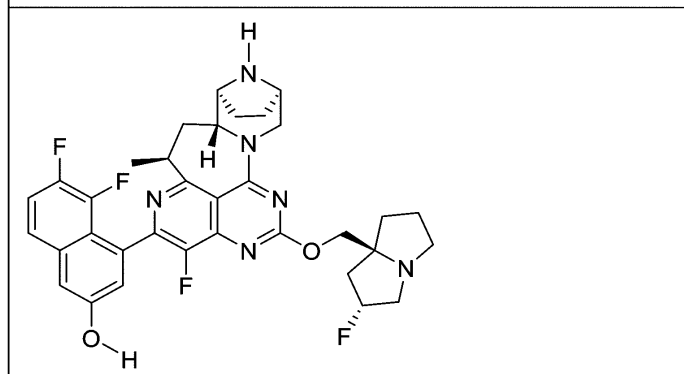
10



20



30



40

50

The image displays four chemical structures of fluorinated kinase inhibitors, arranged vertically. Each structure features a central pyrimidine ring substituted with a 2-fluoro-4-(2-fluorophenyl)-6-(hydroxymethyl)phenyl group, a 2-fluorophenyl group, and a 2-(2,2,2-trifluoroethyl)oxy group. The structures differ in the stereochemistry and substitution of the 2,2,2-trifluoroethyl group.

Structure 1 (top): The 2,2,2-trifluoroethyl group is attached to the pyrimidine ring via a chiral center, with the fluorine atom on the ethyl chain shown with a wedge bond.

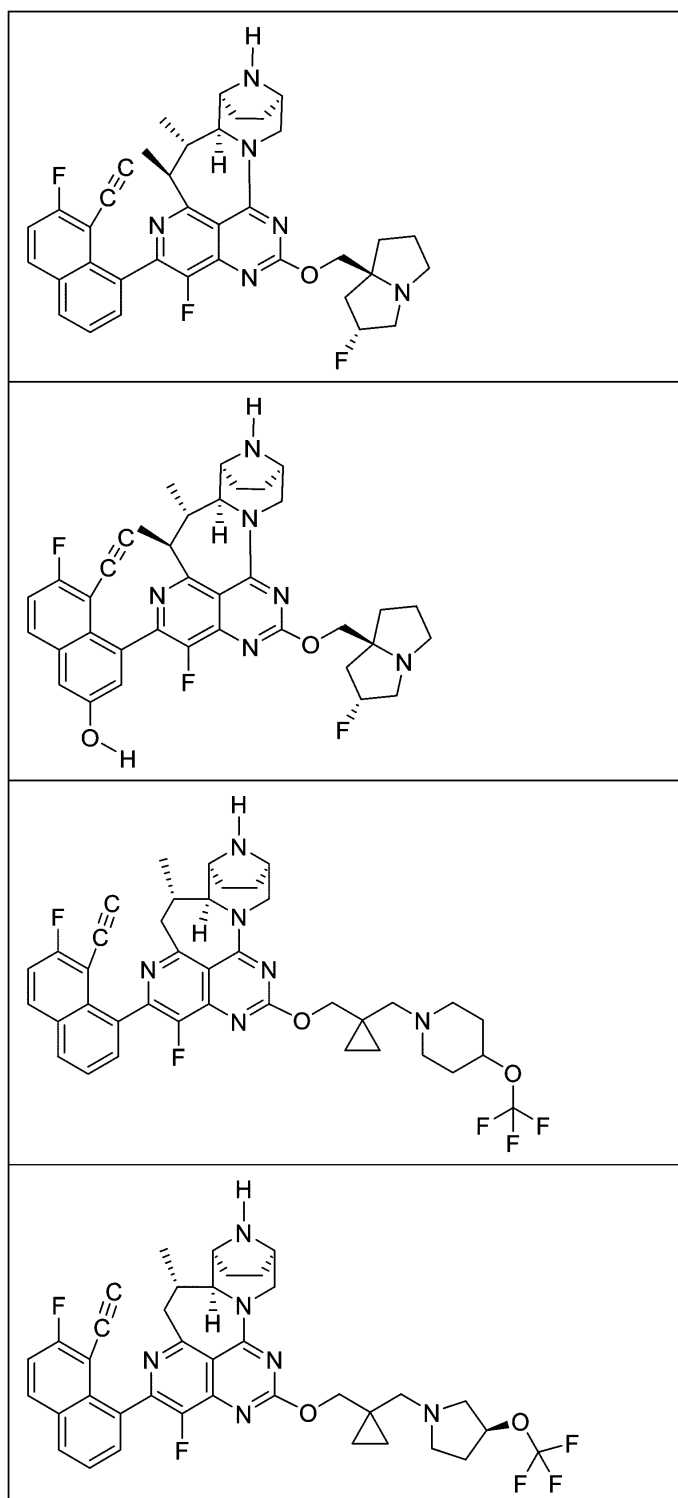
Structure 2: The 2,2,2-trifluoroethyl group is attached to the pyrimidine ring via a chiral center, with the fluorine atom on the ethyl chain shown with a wedge bond.

Structure 3: The 2,2,2-trifluoroethyl group is attached to the pyrimidine ring via a chiral center, with the fluorine atom on the ethyl chain shown with a wedge bond.

Structure 4 (bottom): The 2,2,2-trifluoroethyl group is attached to the pyrimidine ring via a chiral center, with the fluorine atom on the ethyl chain shown with a wedge bond.

40

【化 9 2 2】



10

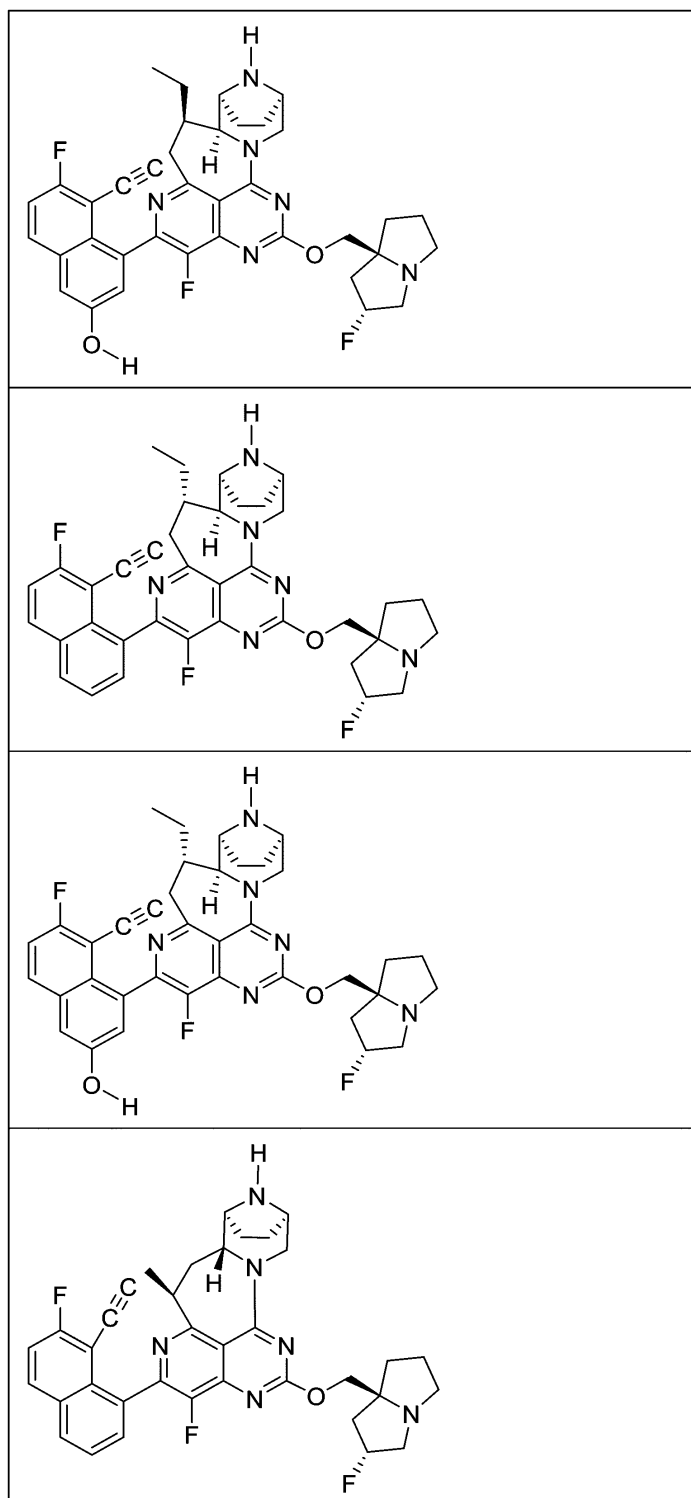
20

30

40

50

【化 9 2 3】



10

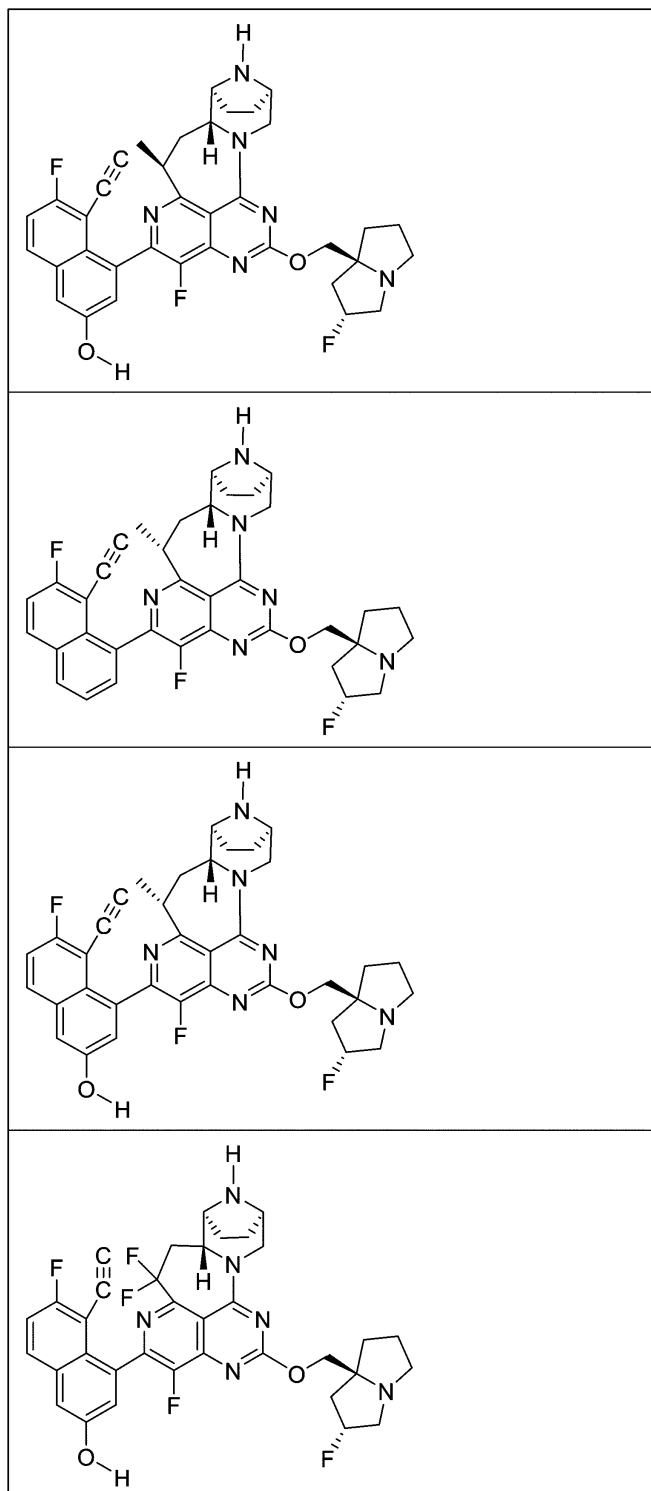
20

30

40

50

【化 9 2 4】



10

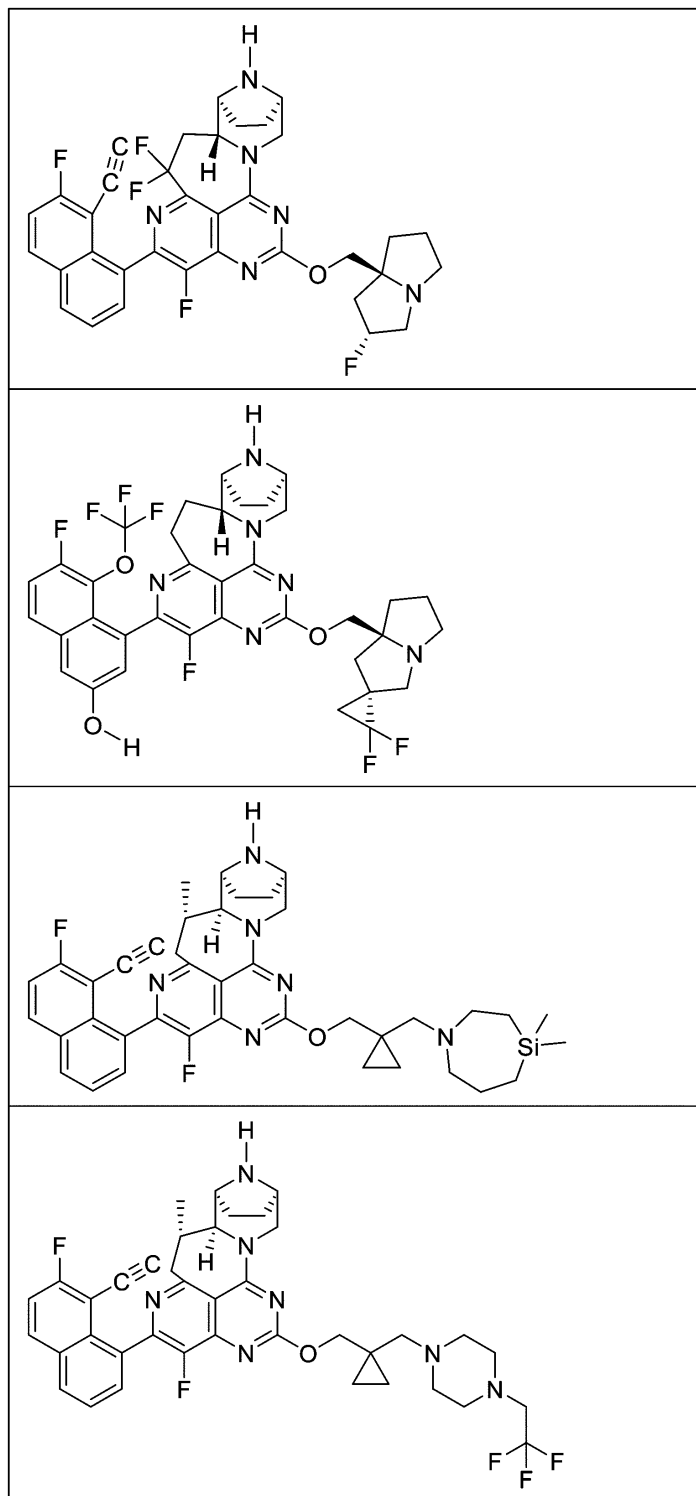
20

30

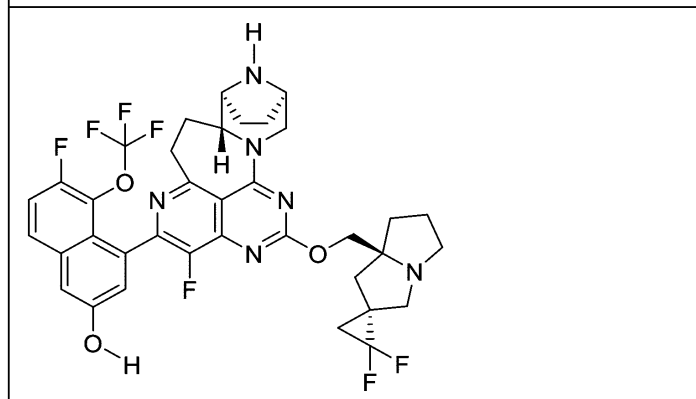
40

50

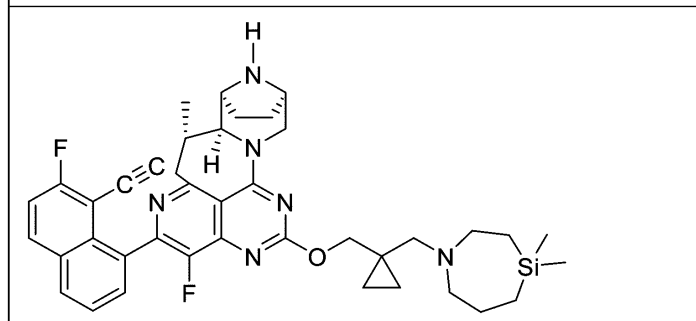
【化 9 2 5】



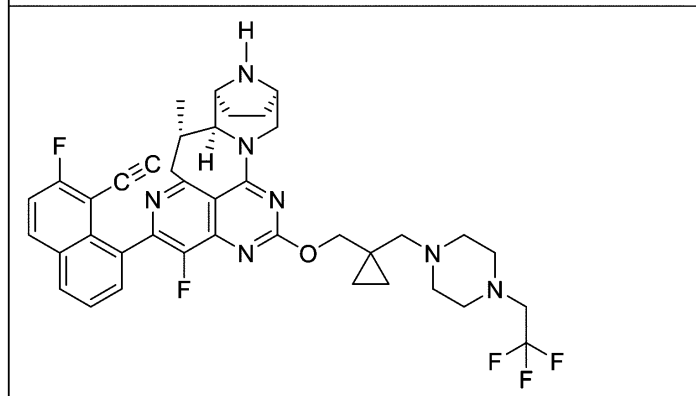
10



20



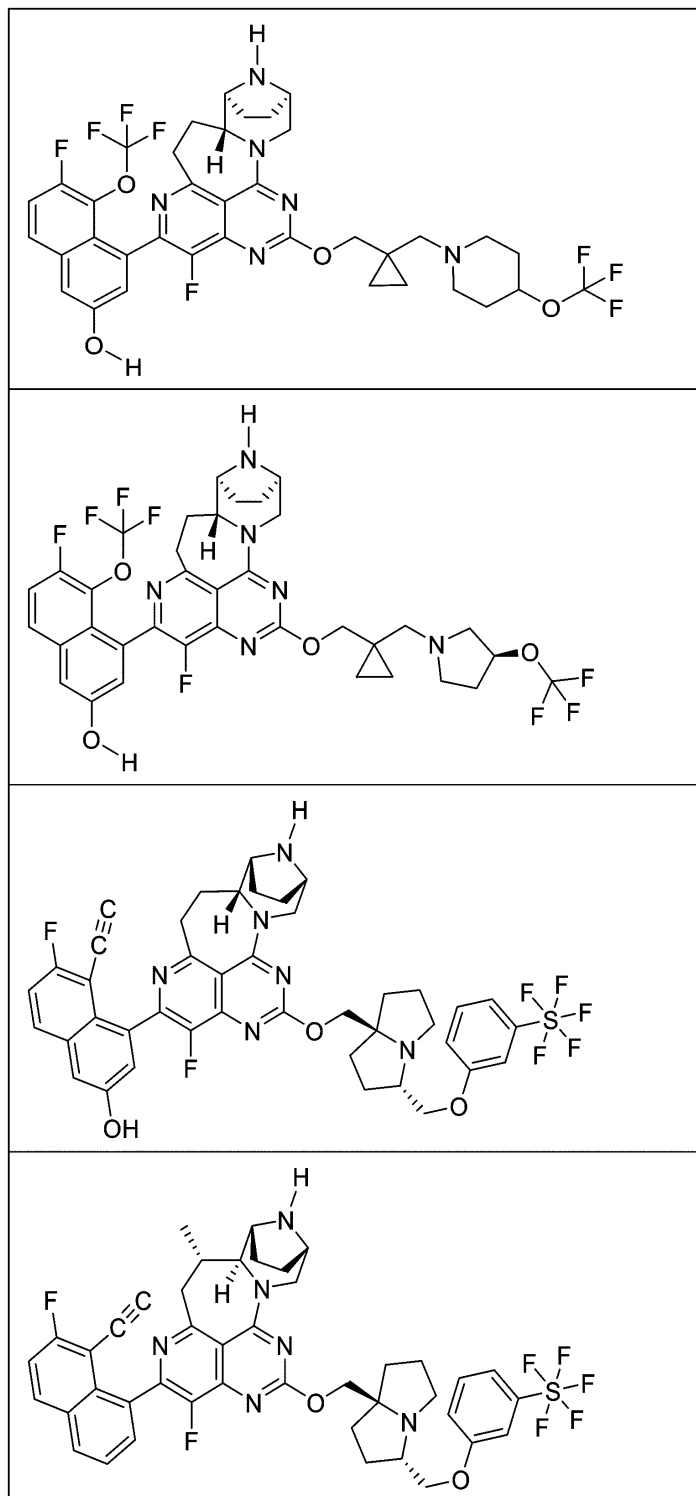
30



40

50

【化 9 2 6】



10

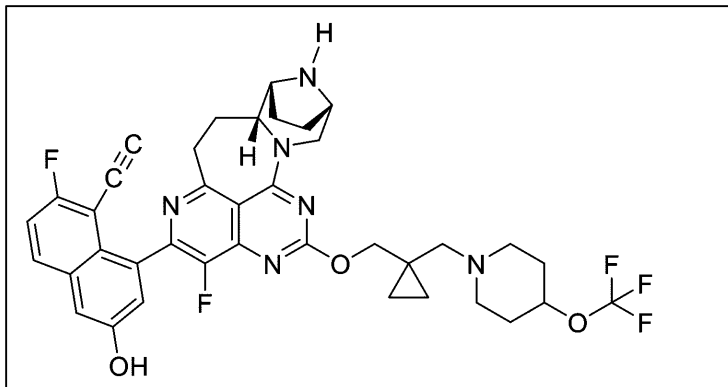
20

30

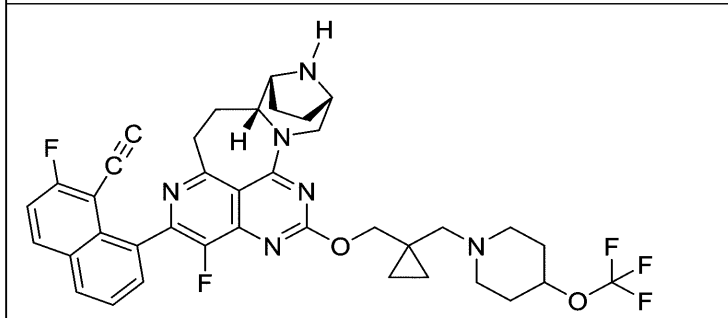
40

50

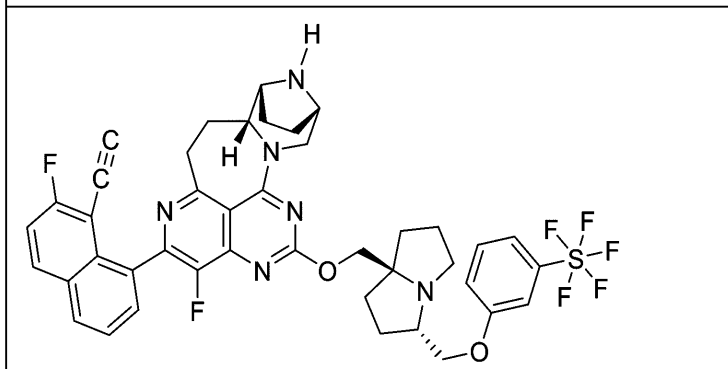
【化 9 2 7】



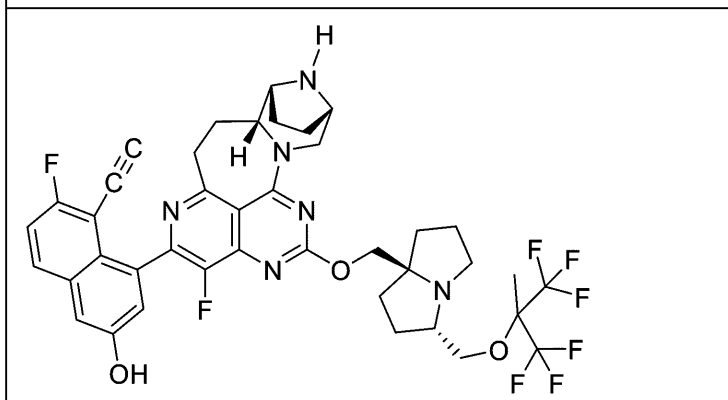
10



20



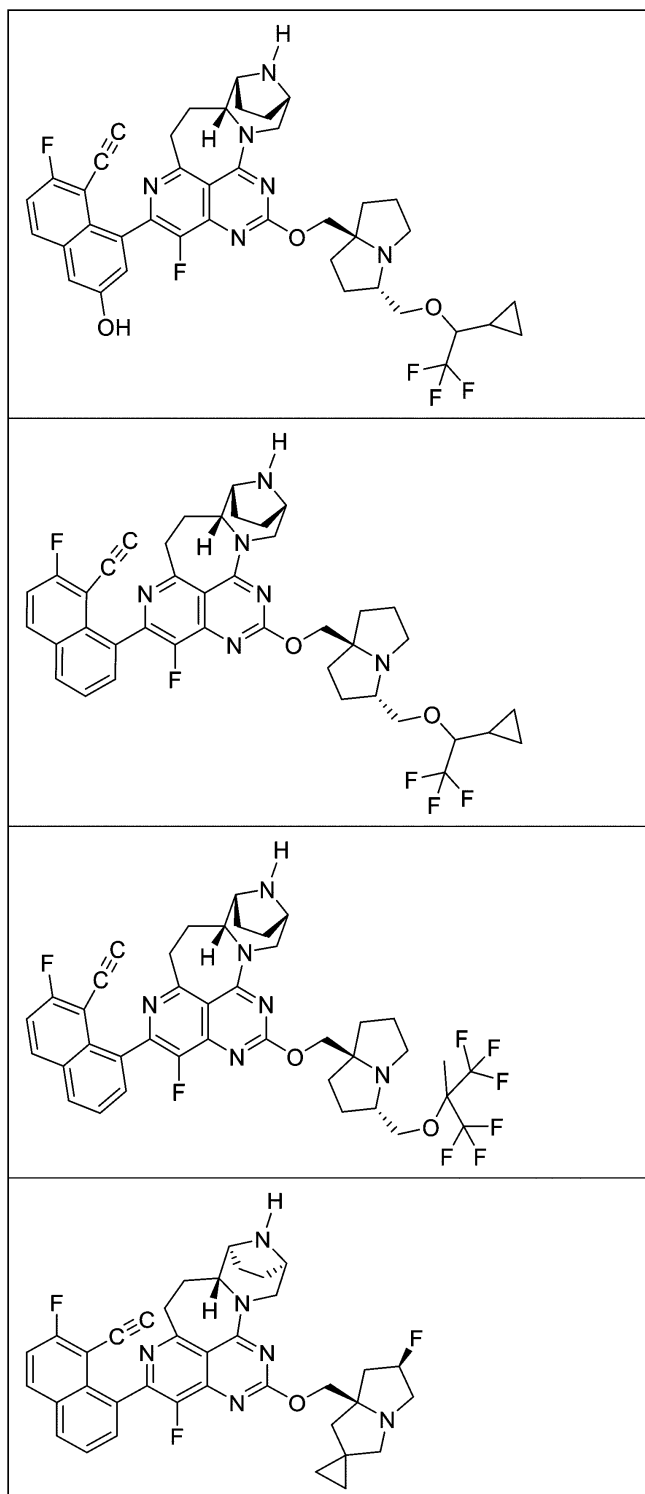
30



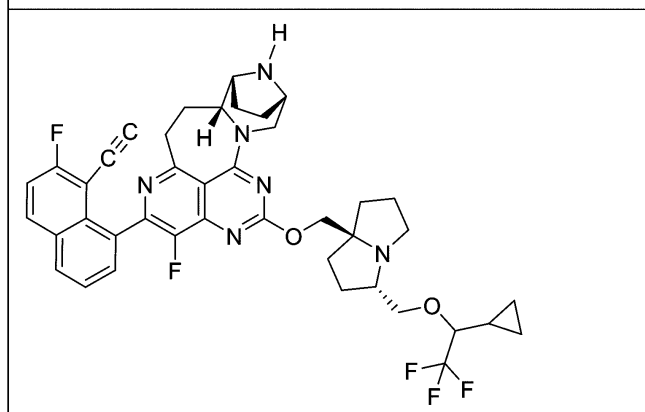
40

50

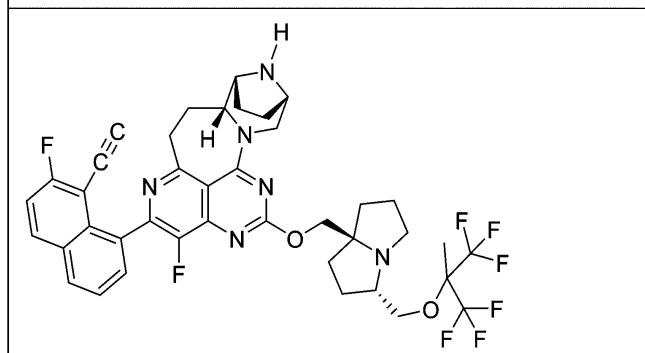
【化 9 2 8】



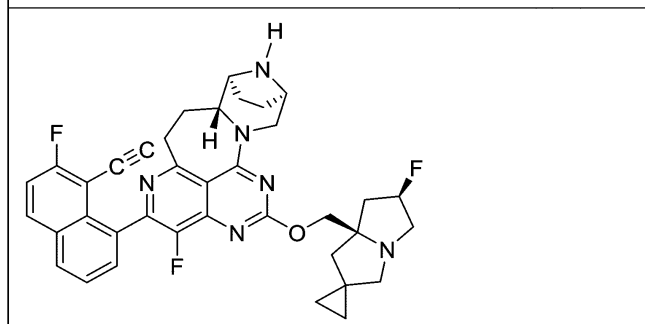
10



20



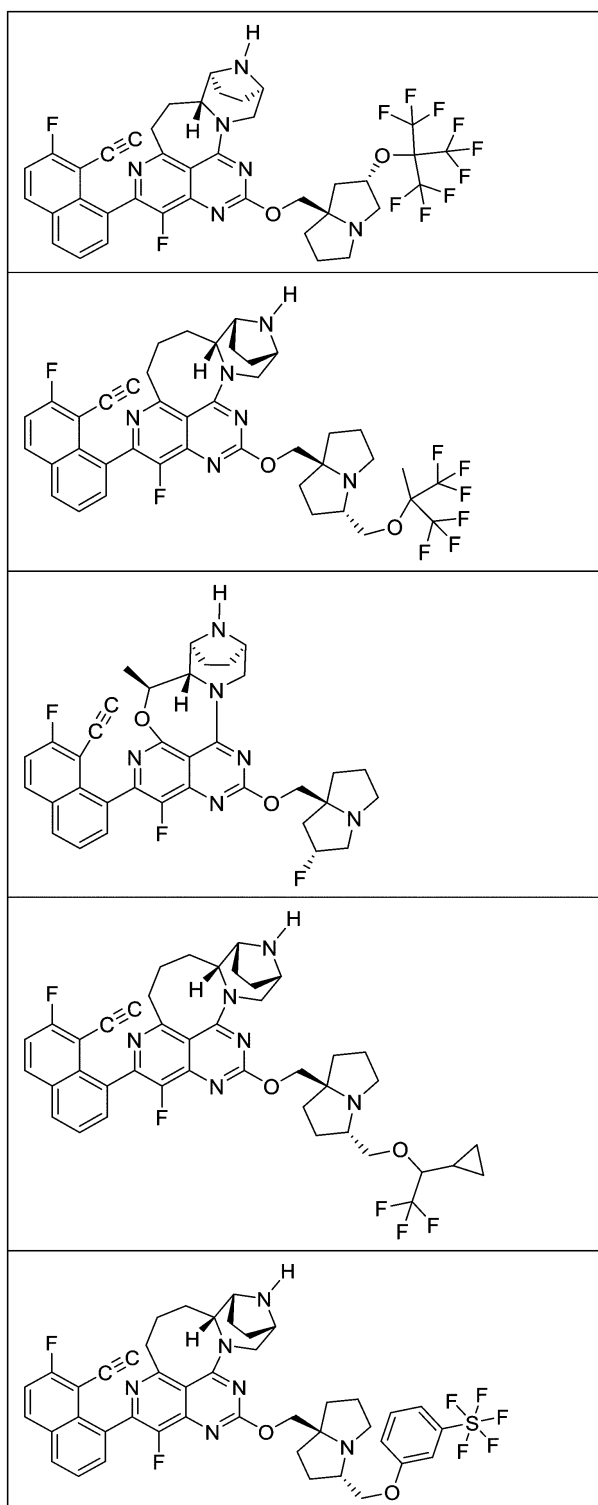
30



40

50

【化 9 2 9】



10

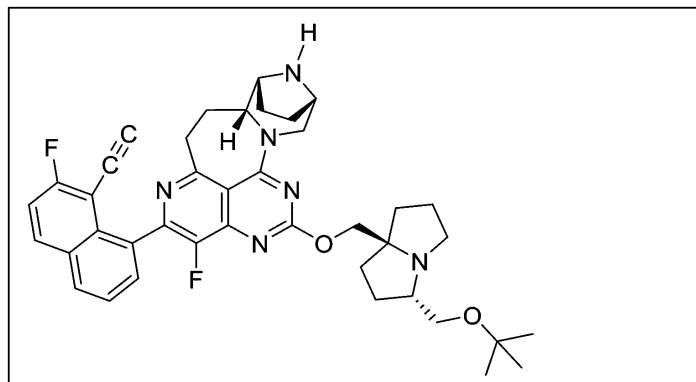
20

30

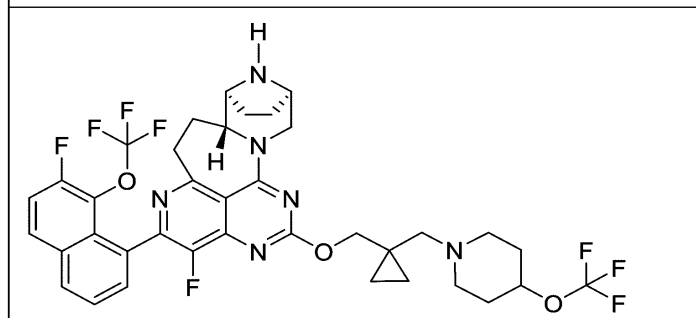
40

50

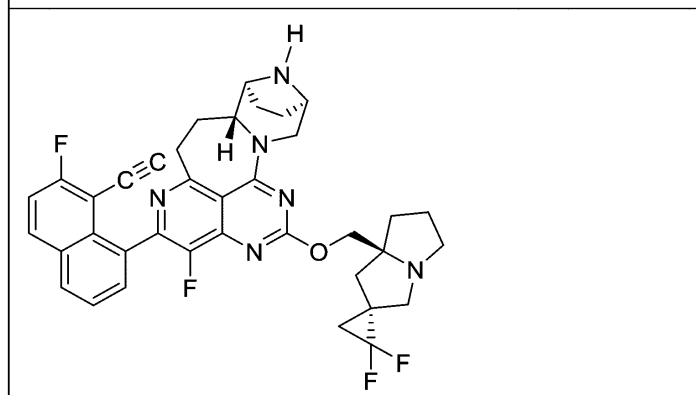
【化 9 3 0】



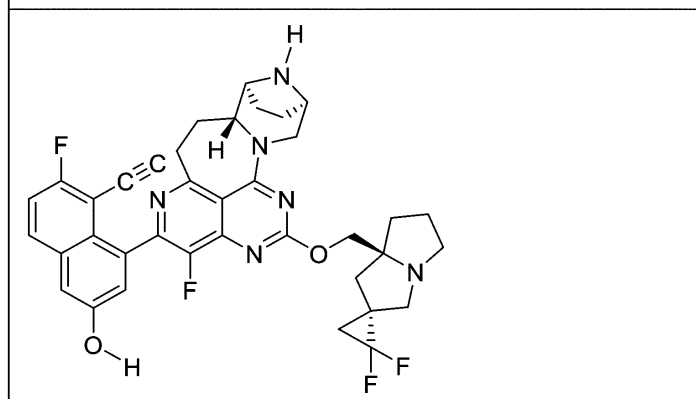
10



20



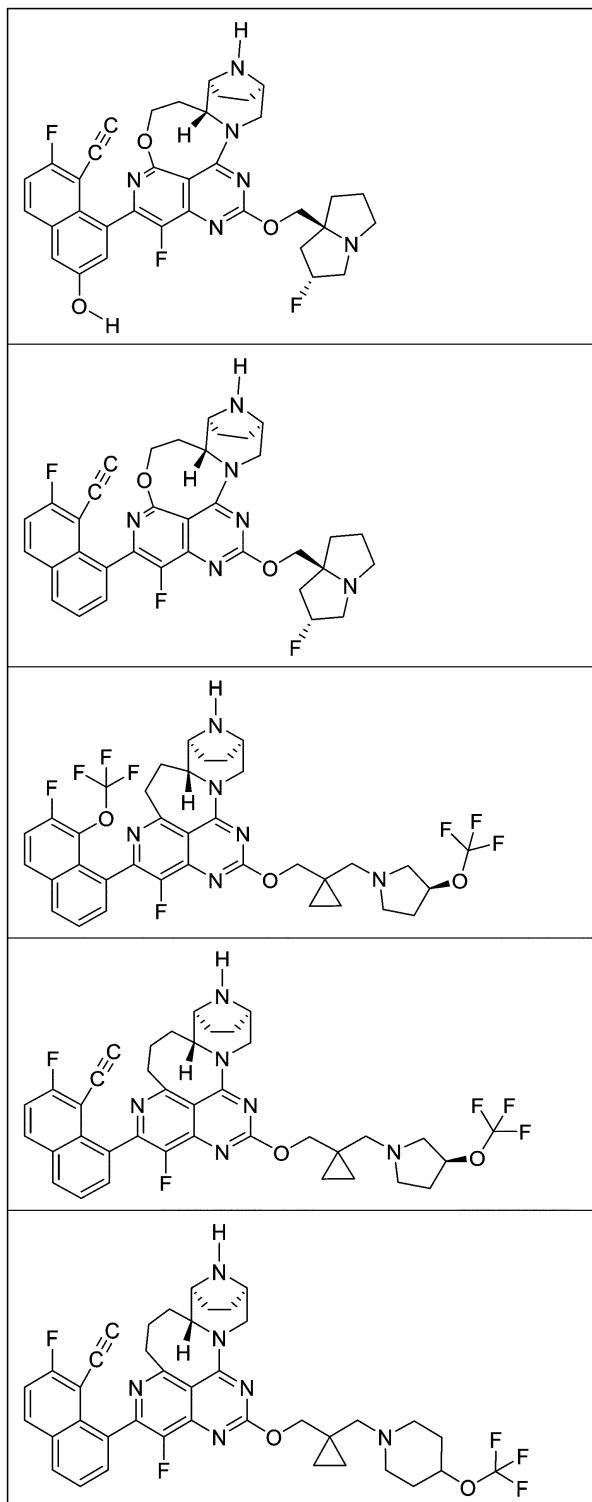
30



40

50

【化 9 3 1】



10

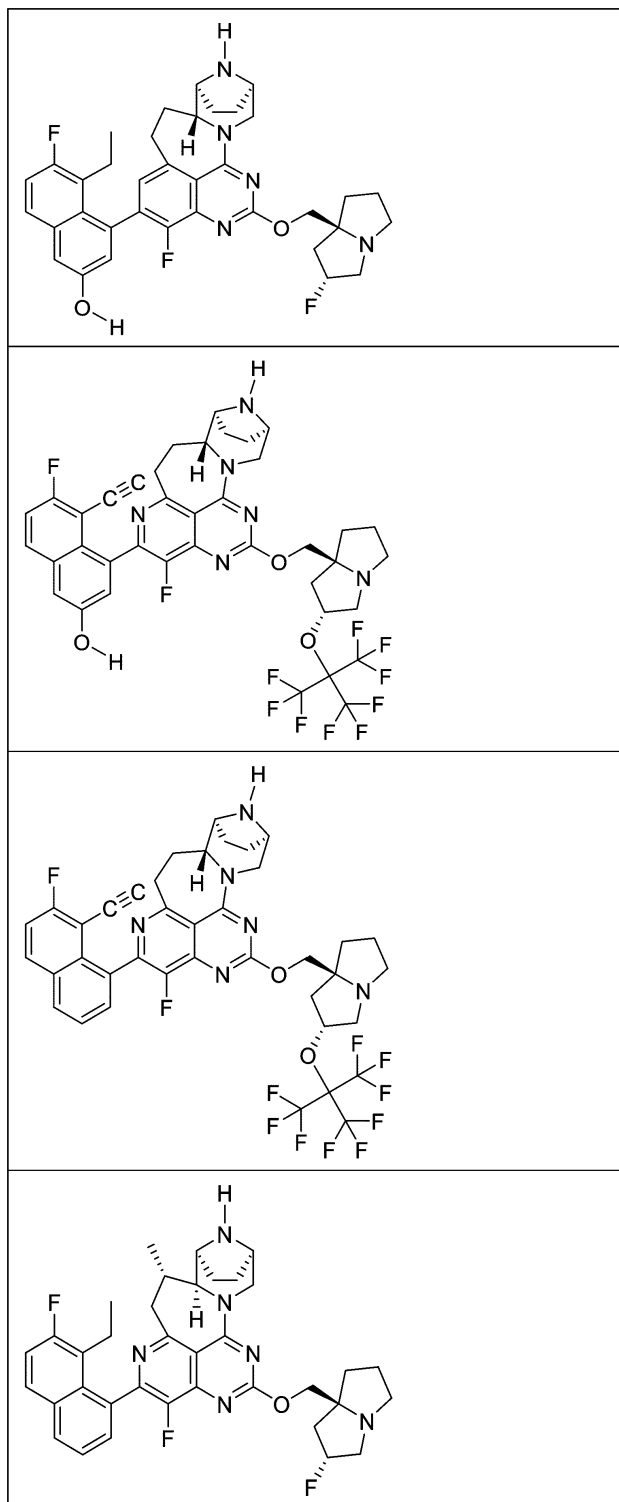
20

30

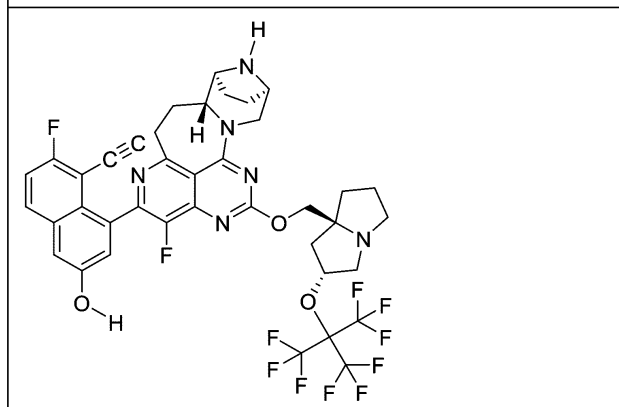
40

50

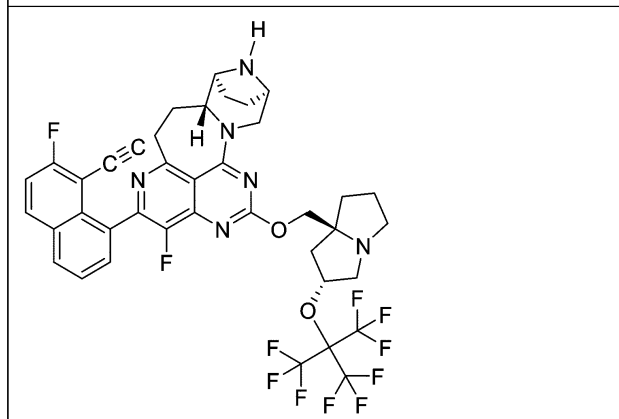
【化 9 3 2】



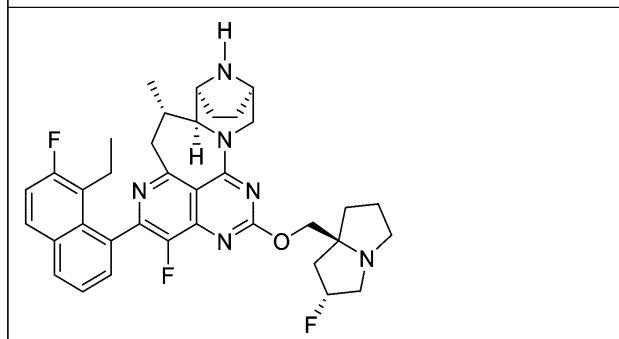
10



20



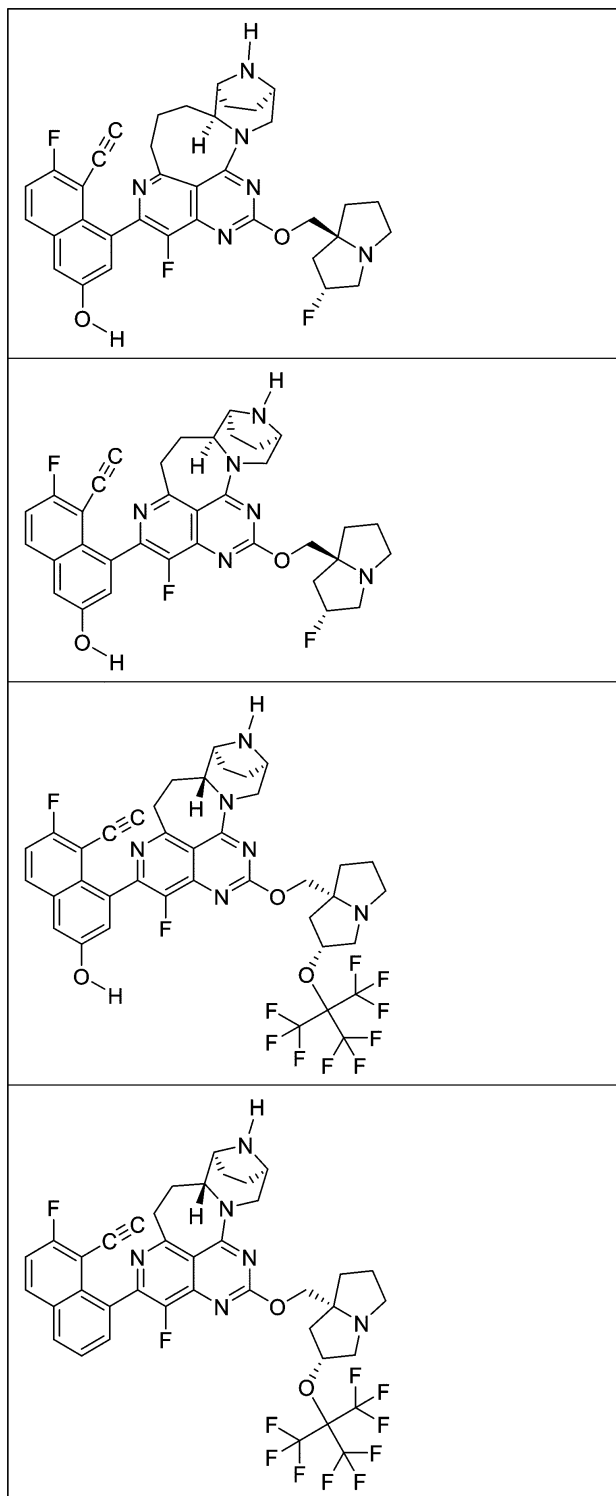
30



40

50

【化 9 3 3】



10

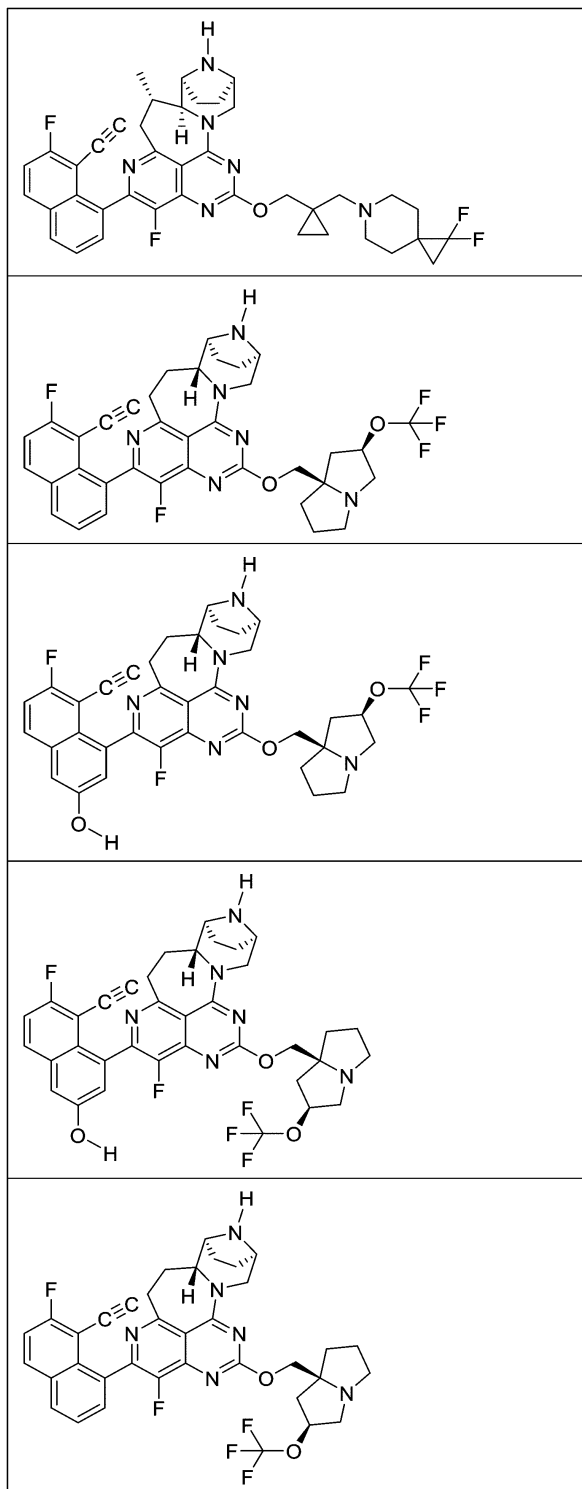
20

30

40

50

【化 9 3 4】



10

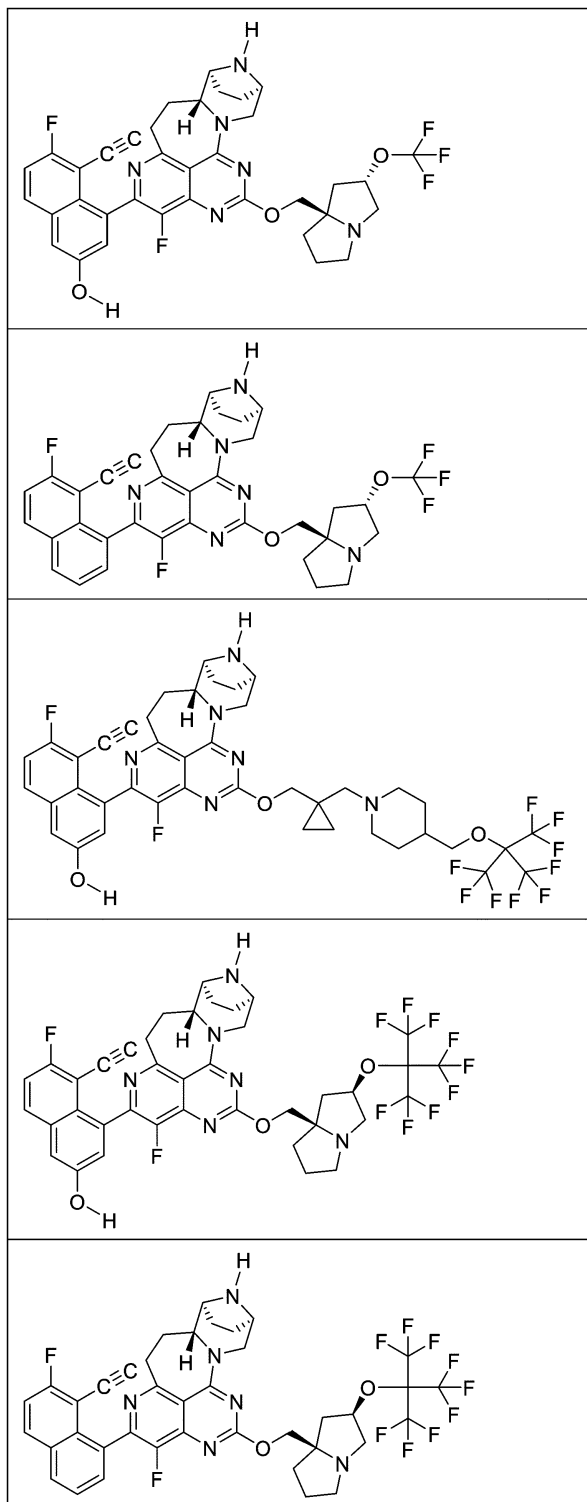
20

30

40

50

【化 9 3 5】



10

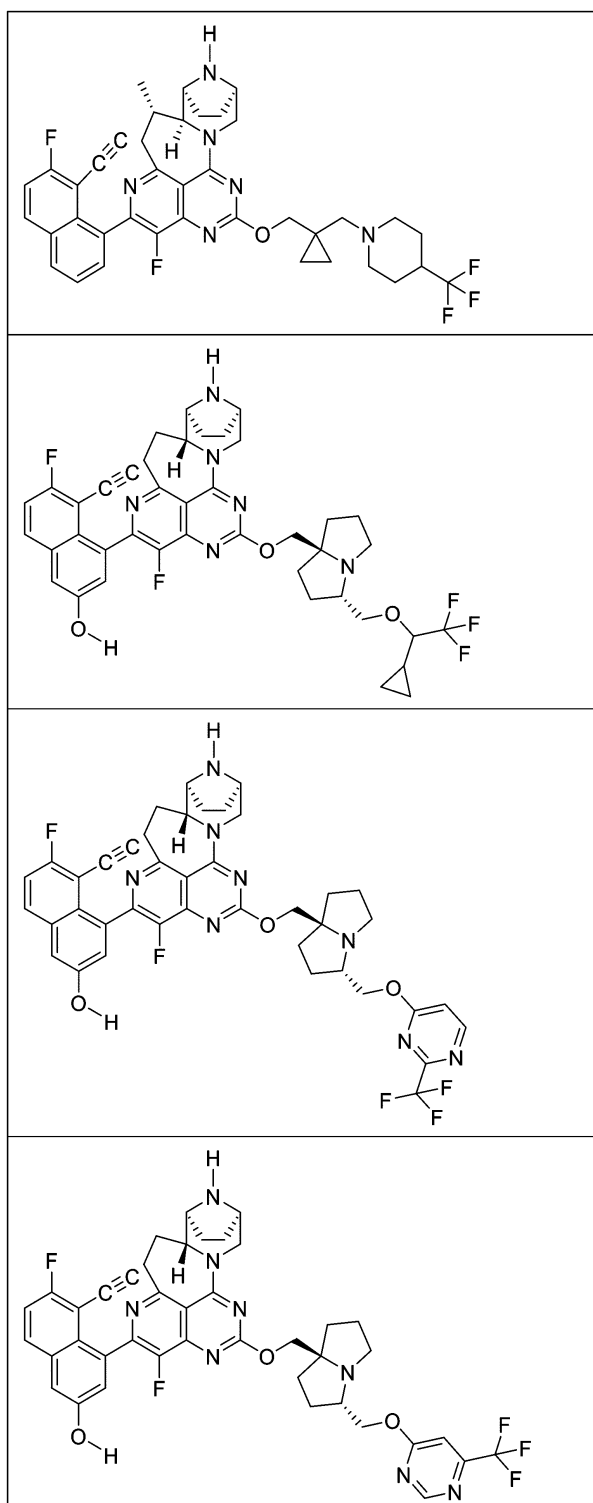
20

30

40

50

【化 9 3 6】



10

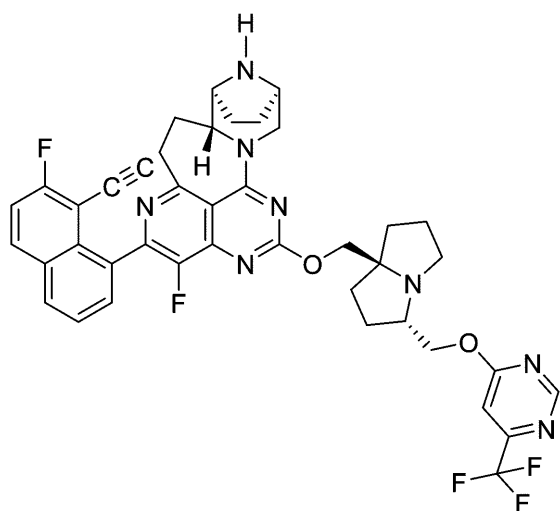
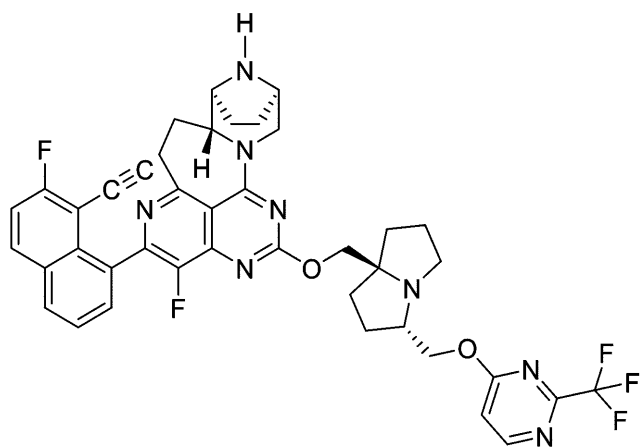
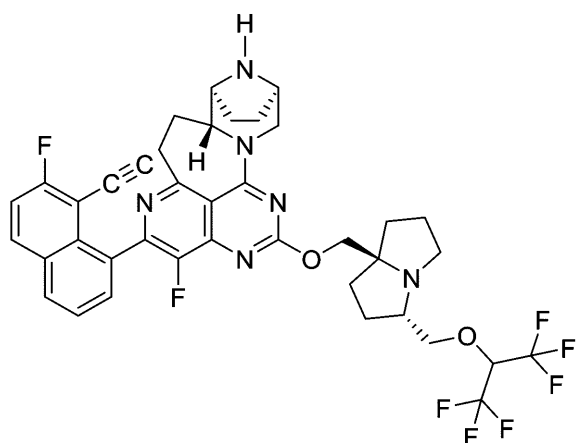
20

30

40

50

【化 9 3 7】



10

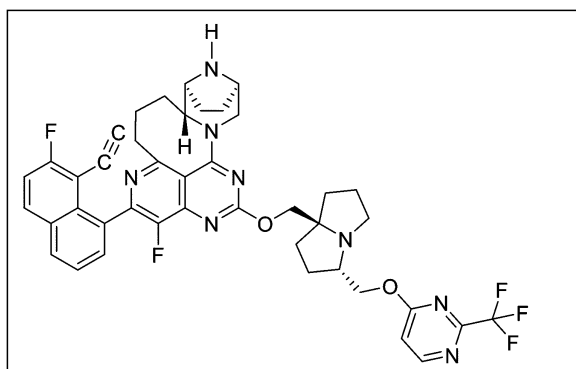
20

30

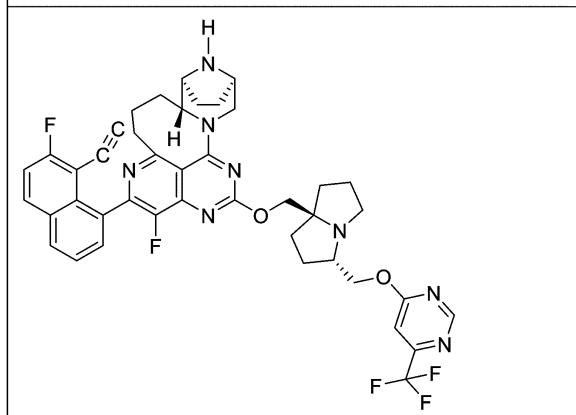
40

50

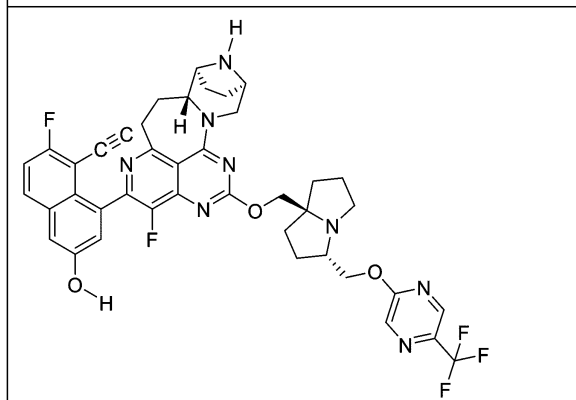
【化 9 3 8】



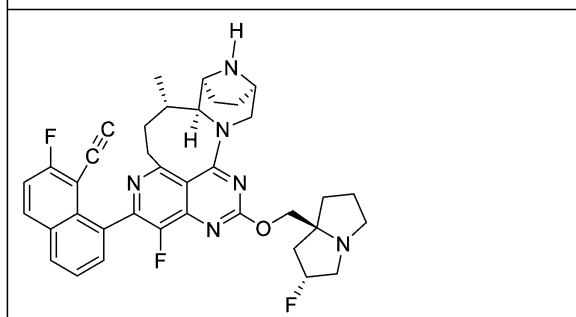
10



20



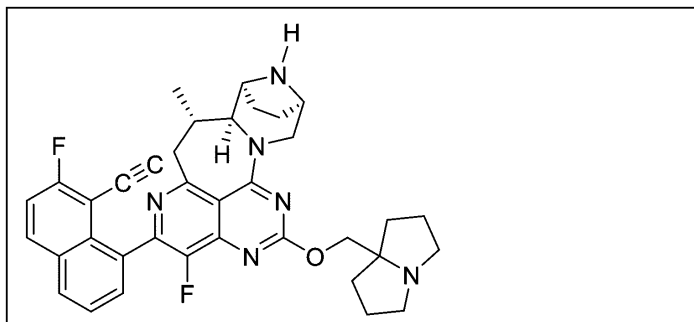
30



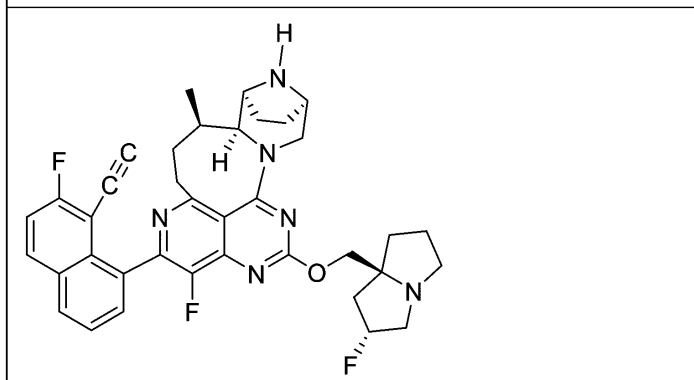
40

50

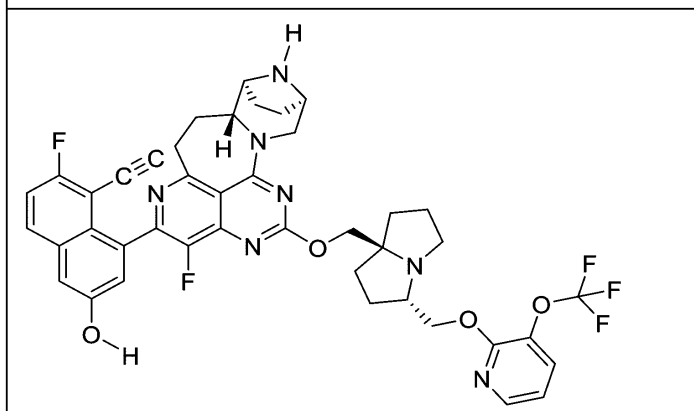
【化 9 3 9】



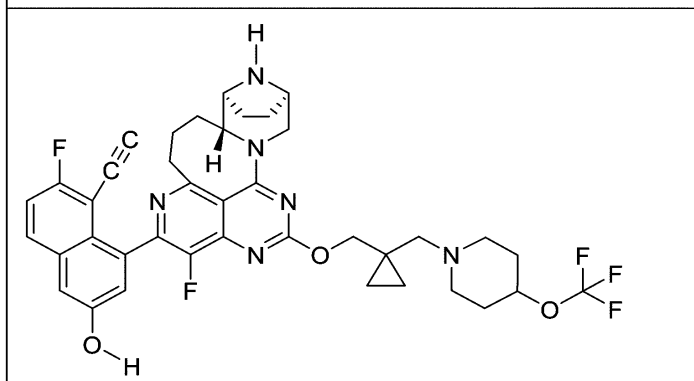
10



20

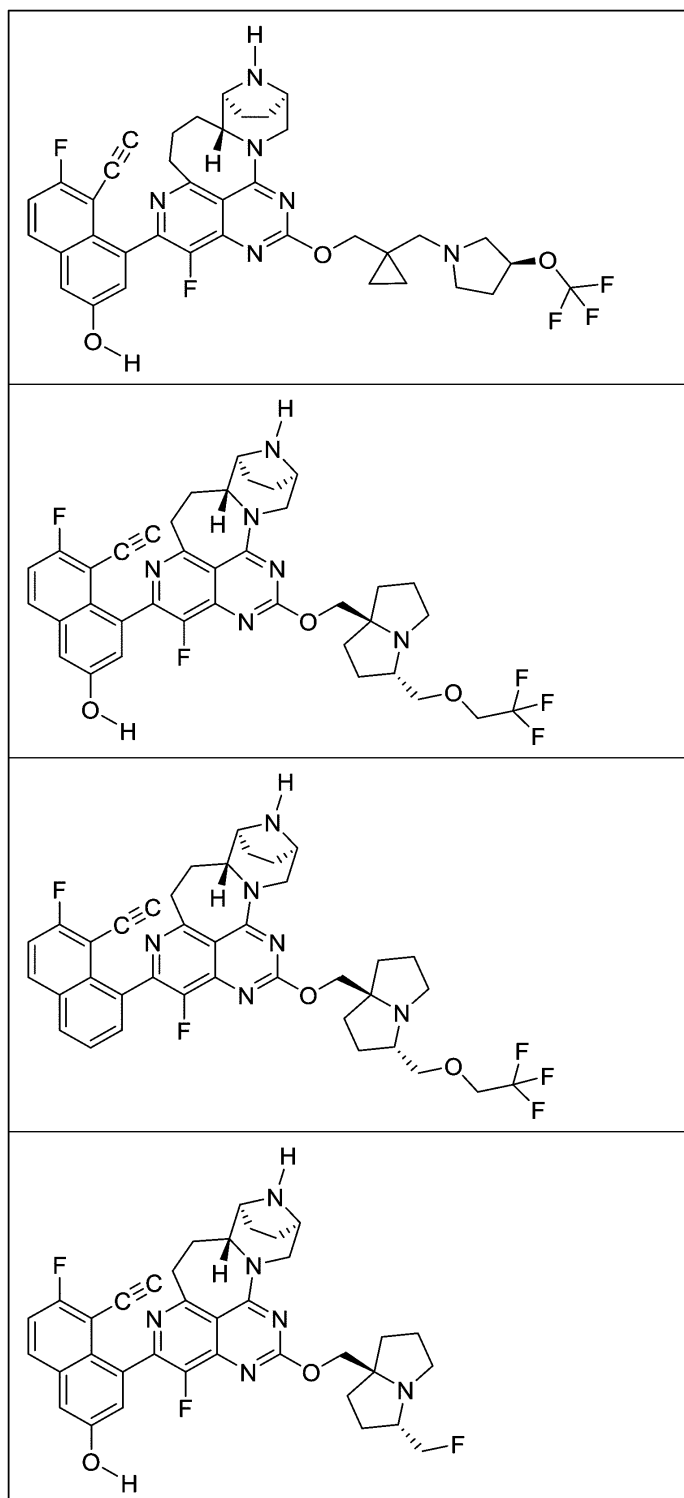


30



40

【化 9 4 0】



10

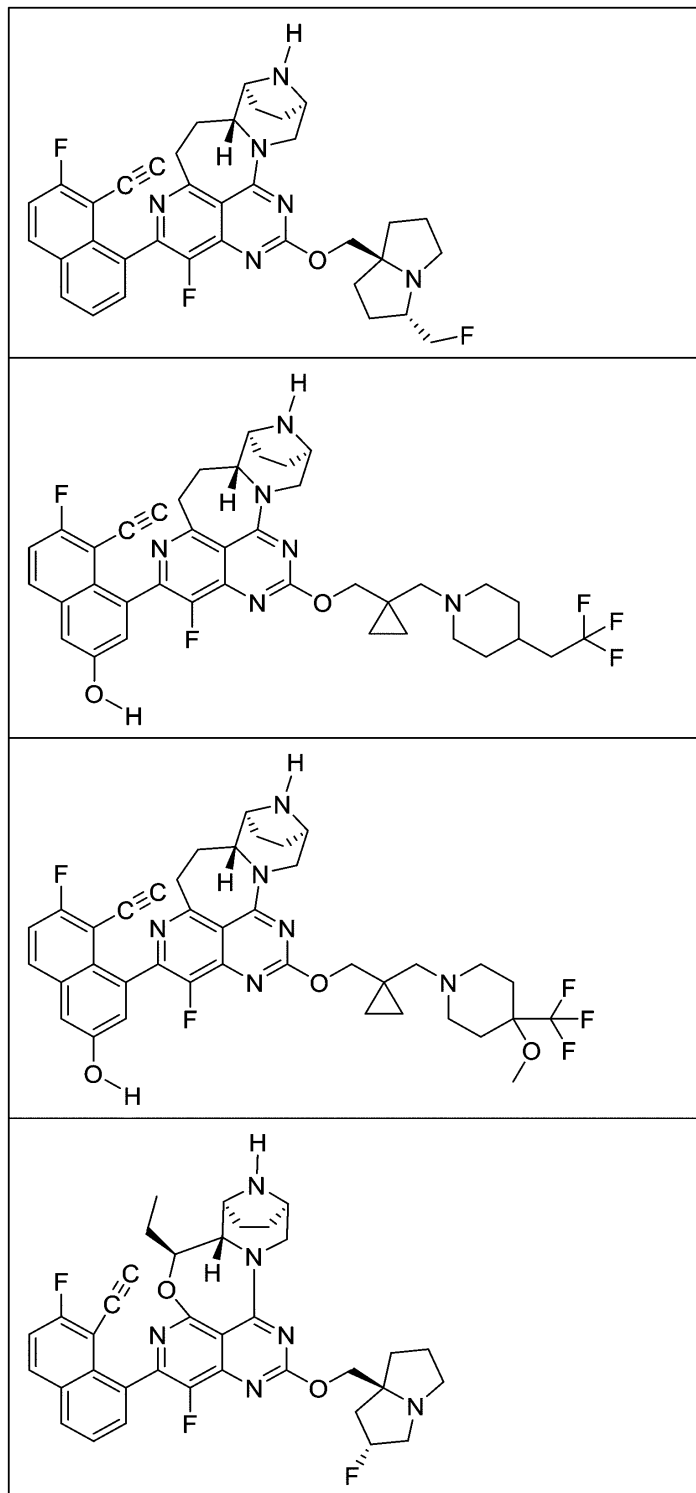
20

30

40

50

【化 9 4 1】



10

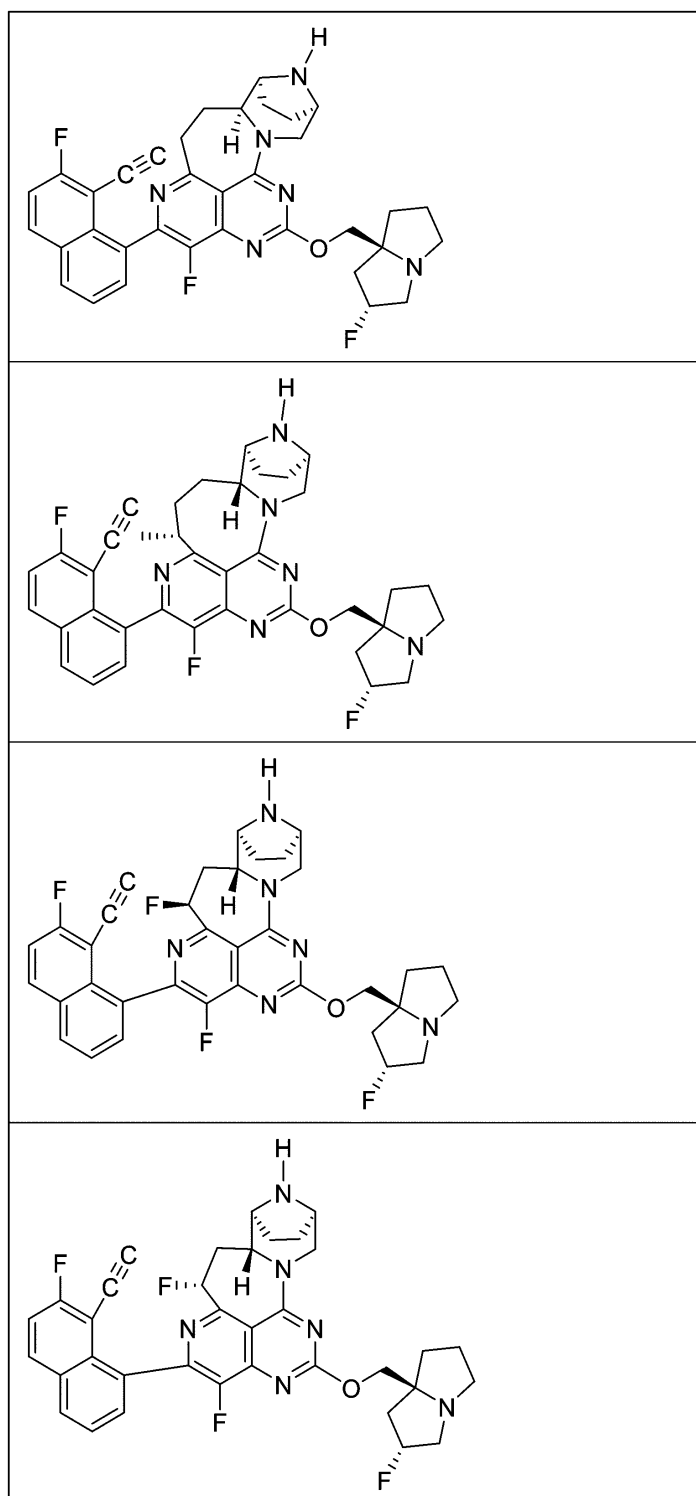
20

30

40

50

【化 9 4 2】



10

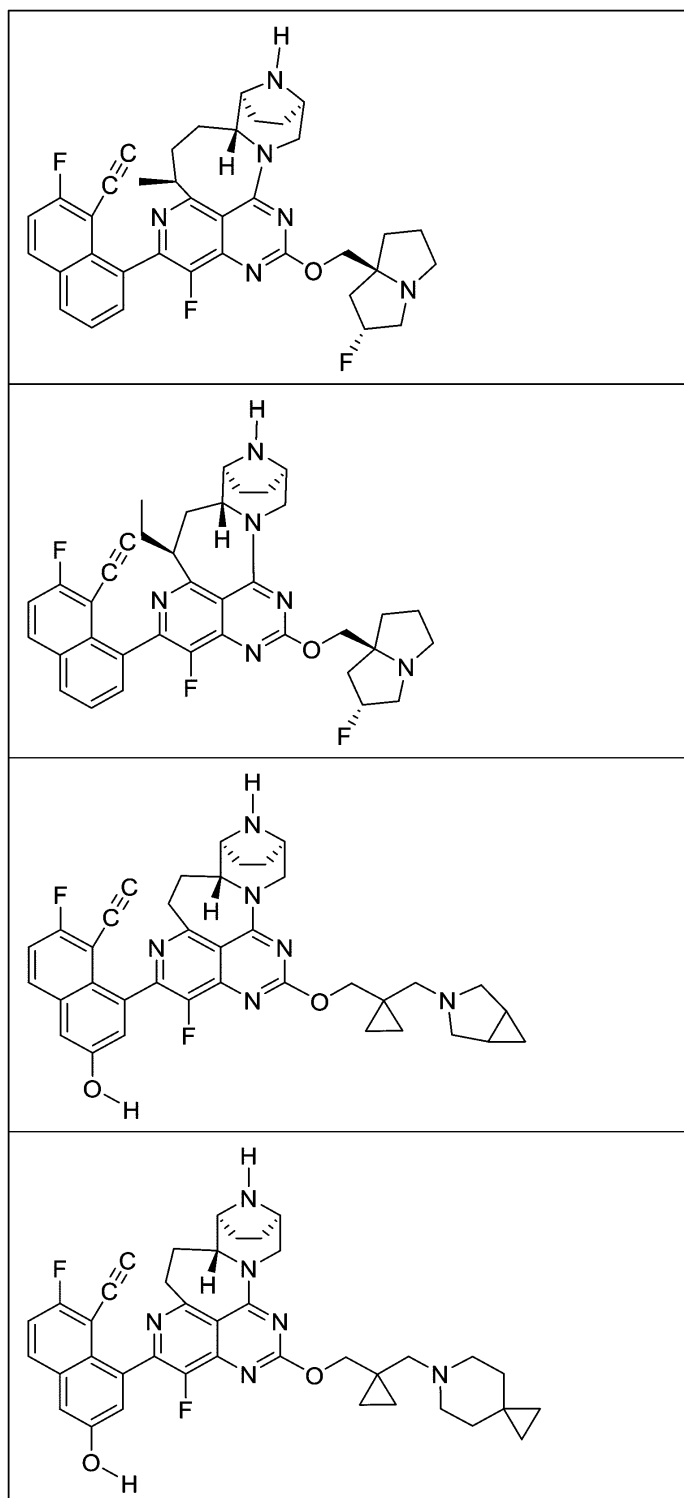
20

30

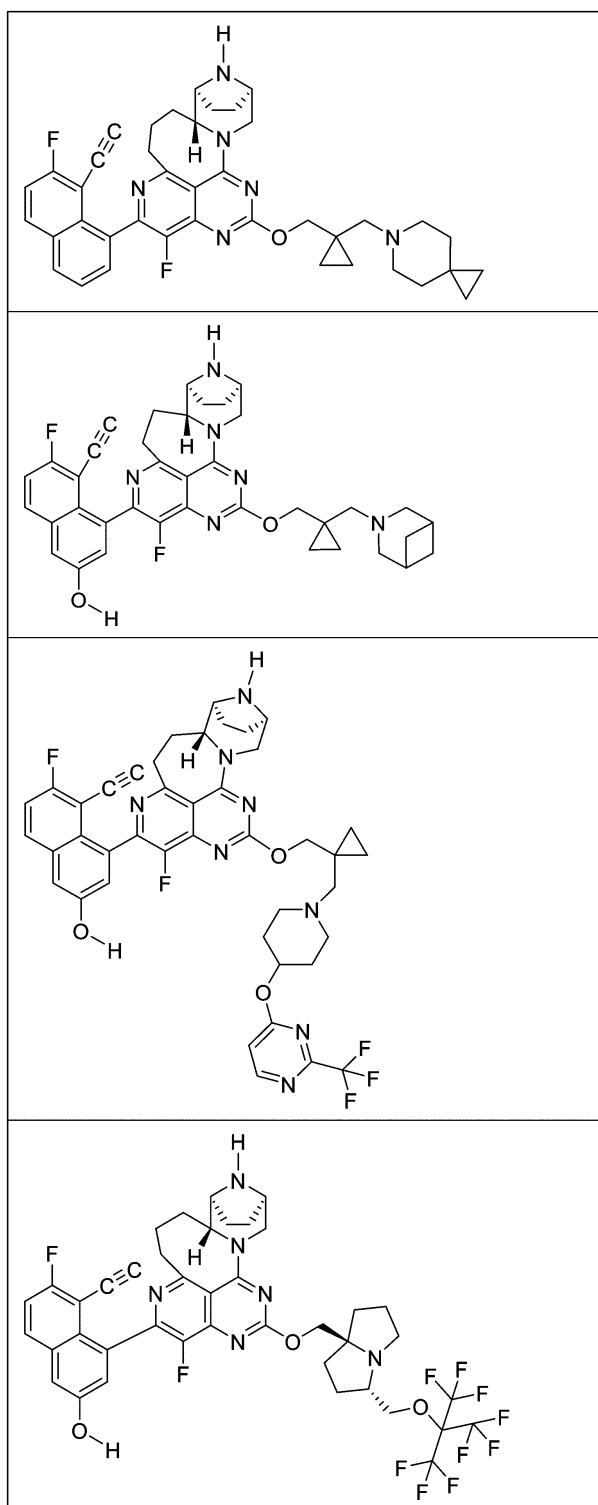
40

50

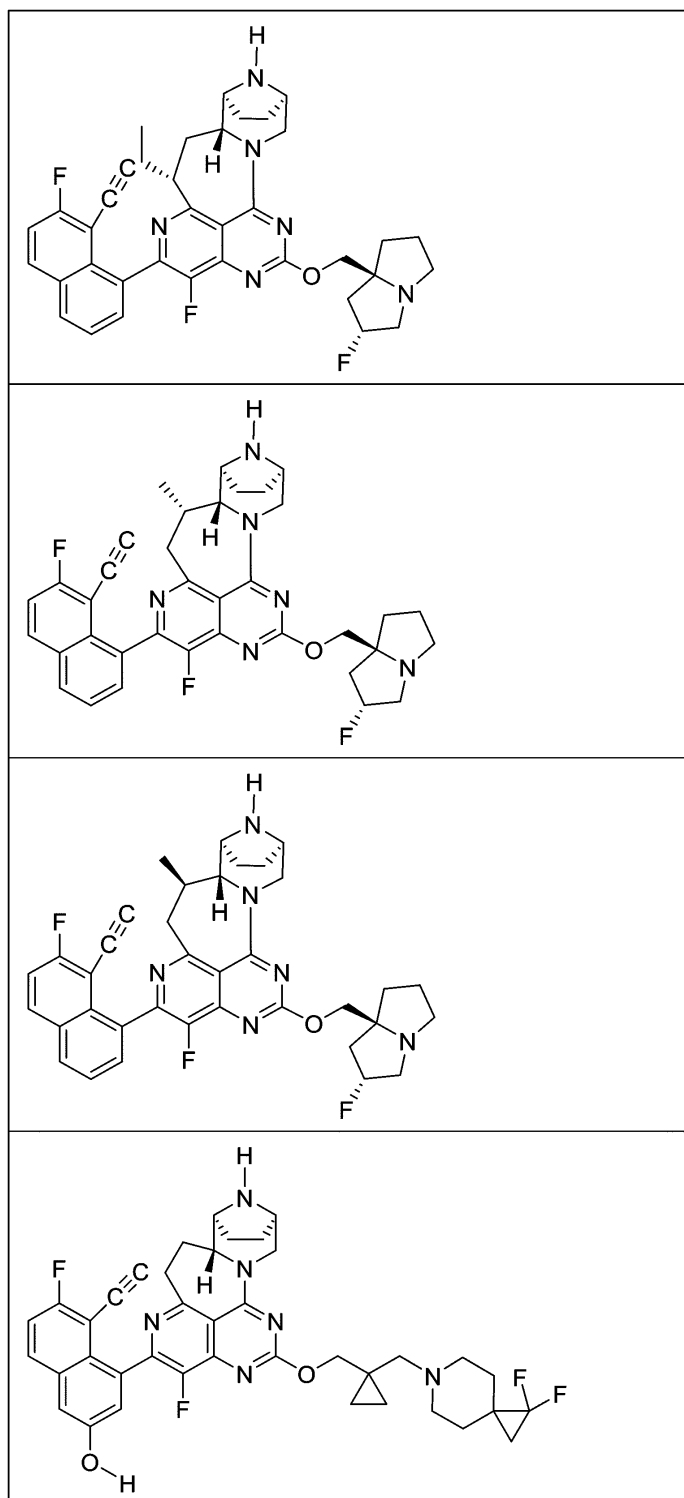
【化 9 4 3】



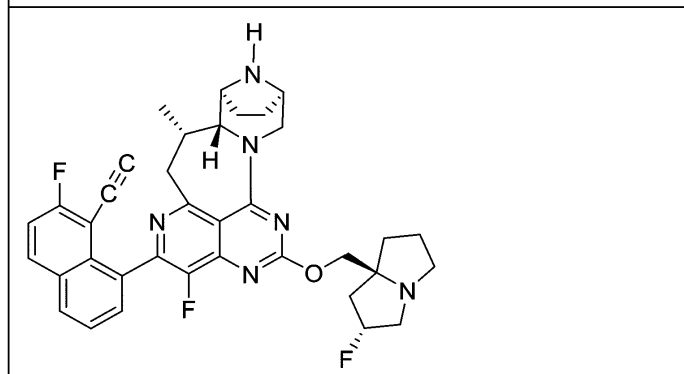
【化 9 4 4】



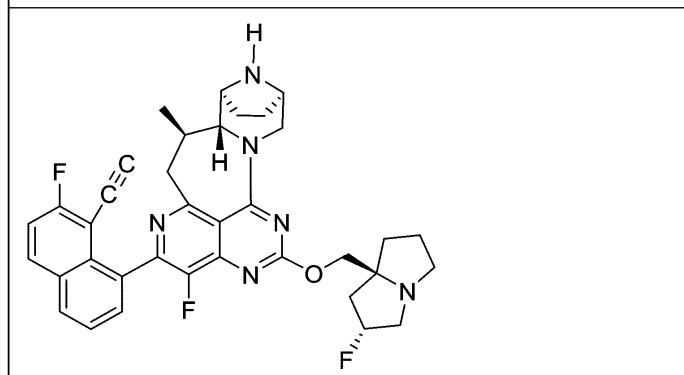
【化 9 4 5】



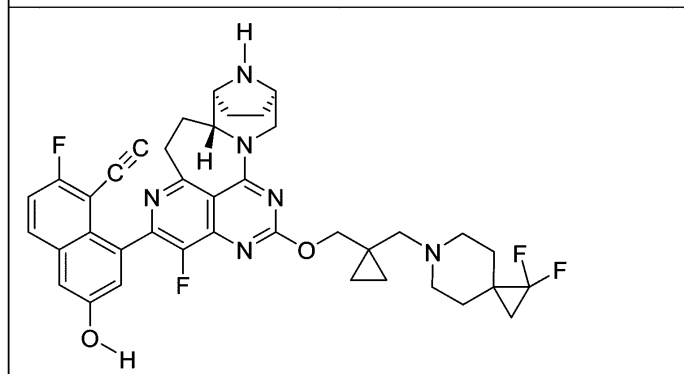
10



20



30



40

50

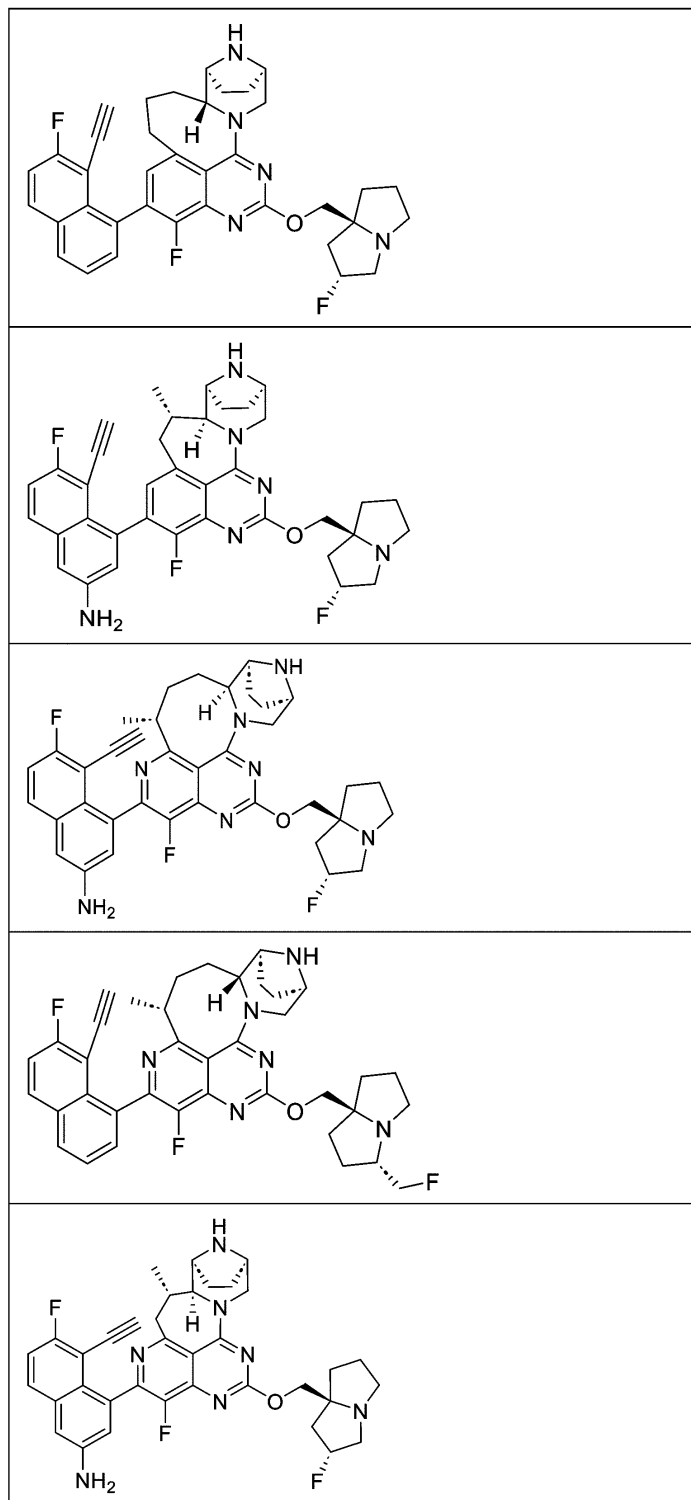
O=C1C(=O)N(C1)c2cc(F)ccc2C3=C(NC(=O)N3)N4C(=O)N(C4)C5C(=O)N(C5)C6C(=O)N(C6)C7C(=O)N(C7)C8C(=O)N(C8)C9C(=O)N(C9)C10C(=O)N(C10)C11C(=O)N(C11)C12C(=O)N(C12)C13C(=O)N(C13)C14C(=O)N(C14)C15C(=O)N(C15)C16C(=O)N(C16)C17C(=O)N(C17)C18C(=O)N(C18)C19C(=O)N(C19)C20C(=O)N(C20)C21C(=O)N(C21)C22C(=O)N(C22)C23C(=O)N(C23)C24C(=O)N(C24)C25C(=O)N(C25)C26C(=O)N(C26)C27C(=O)N(C27)C28C(=O)N(C28)C29C(=O)N(C29)C30C(=O)N(C30)C31C(=O)N(C31)C32C(=O)N(C32)C33C(=O)N(C33)C34C(=O)N(C34)C35C(=O)N(C35)C36C(=O)N(C36)C37C(=O)N(C37)C38C(=O)N(C38)C39C(=O)N(C39)C40C(=O)N(C40)C41C(=O)N(C41)C42C(=O)N(C42)C43C(=O)N(C43)C44C(=O)N(C44)C45C(=O)N(C45)C46C(=O)N(C46)C47C(=O)N(C47)C48C(=O)N(C48)C49C(=O)N(C49)C50C(=O)N(C50)C51C(=O)N(C51)C52C(=O)N(C52)C53C(=O)N(C53)C54C(=O)N(C54)C55C(=O)N(C55)C56C(=O)N(C56)C57C(=O)N(C57)C58C(=O)N(C58)C59C(=O)N(C59)C60C(=O)N(C60)C61C(=O)N(C61)C62C(=O)N(C62)C63C(=O)N(C63)C64C(=O)N(C64)C65C(=O)N(C65)C66C(=O)N(C66)C67C(=O)N(C67)C68C(=O)N(C68)C69C(=O)N(C69)C70C(=O)N(C70)C71C(=O)N(C71)C72C(=O)N(C72)C73C(=O)N(C73)C74C(=O)N(C74)C75C(=O)N(C75)C76C(=O)N(C76)C77C(=O)N(C77)C78C(=O)N(C78)C79C(=O)N(C79)C80C(=O)N(C80)C81C(=O)N(C81)C82C(=O)N(C82)C83C(=O)N(C83)C84C(=O)N(C84)C85C(=O)N(C85)C86C(=O)N(C86)C87C(=O)N(C87)C88C(=O)N(C88)C89C(=O)N(C89)C90C(=O)N(C90)C91C(=O)N(C91)C92C(=O)N(C92)C93C(=O)N(C93)C94C(=O)N(C94)C95C(=O)N(C95)C96C(=O)N(C96)C97C(=O)N(C97)C98C(=O)N(C98)C99C(=O)N(C99)C100C(=O)N(C100)C101C(=O)N(C101)C102C(=O)N(C102)C103C(=O)N(C103)C104C(=O)N(C104)C105C(=O)N(C105)C106C(=O)N(C106)C107C(=O)N(C107)C108C(=O)N(C108)C109C(=O)N(C109)C110C(=O)N(C110)C111C(=O)N(C111)C112C(=O)N(C112)C113C(=O)N(C113)C114C(=O)N(C114)C115C(=O)N(C115)C116C(=O)N(C116)C117C(=O)N(C117)C118C(=O)N(C118)C119C(=O)N(C119)C120C(=O)N(C120)C121C(=O)N(C121)C122C(=O)N(C122)C123C(=O)N(C123)C124C(=O)N(C124)C125C(=O)N(C125)C126C(=O)N(C126)C127C(=O)N(C127)C128C(=O)N(C128)C129C(=O)N(C129)C130C(=O)N(C130)C131C(=O)N(C131)C132C(=O)N(C132)C133C(=O)N(C133)C134C(=O)N(C134)C135C(=O)N(C135)C136C(=O)N(C136)C137C(=O)N(C137)C138C(=O)N(C138)C139C(=O)N(C139)C140C(=O)N(C140)C141C(=O)N(C141)C142C(=O)N(C142)C143C(=O)N(C143)C144C(=O)N(C144)C145C(=O)N(C145)C146C(=O)N(C146)C147C(=O)N(C147)C148C(=O)N(C148)C149C(=O)N(C149)C150C(=O)N(C150)C151C(=O)N(C151)C152C(=O)N(C152)C153C(=O)N(C153)C154C(=O)N(C154)C155C(=O)N(C155)C156C(=O)N(C156)C157C(=O)N(C157)C158C(=O)N(C158)C159C(=O)N(C159)C160C(=O)N(C160)C161C(=O)N(C161)C162C(=O)N(C162)C163C(=O)N(C163)C164C(=O)N(C164)C165C(=O)N(C165)C166C(=O)N(C166)C167C(=O)N(C167)C168C(=O)N(C168)C169C(=O)N(C169)C170C(=O)N(C170)C171C(=O)N(C171)C172C(=O)N(C172)C173C(=O)N(C173)C174C(=O)N(C174)C175C(=O)N(C175)C176C(=O)N(C176)C177C(=O)N(C177)C178C(=O)N(C178)C179C(=O)N(C179)C180C(=O)N(C180)C181C(=O)N(C181)C182C(=O)N(C182)C183C(=O)N(C183)C184C(=O)N(C184)C185C(=O)N(C185)C186C(=O)N(C186)C187C(=O)N(C187)C188C(=O)N(C188)C189C(=O)N(C189)C190C(=O)N(C190)C191C(=O)N(C191)C192C(=O)N(C192)C193C(=O)N(C193)C194C(=O)N(C194)C195C(=O)N(C195)C196C(=O)N(C196)C197C(=O)N(C197)C198C(=O)N(C198)C199C(=O)N(C199)C200C(=O)N(C200)C201C(=O)N(C201)C202C(=O)N(C202)C203C(=O)N(C203)C204C(=O)N(C204)C205C(=O)N(C205)C206C(=O)N(C206)C207C(=O)N(C207)C208C(=O)N(C208)C209C(=O)N(C209)C210C(=O)N(C210)C211C(=O)N(C211)C212C(=O)N(C212)C213C(=O)N(C213)C214C(=O)N(C214)C215C(=O)N(C215)C216C(=O)N(C216)C217C(=O)N(C217)C218C(=O)N(C218)C219C(=O)N(C219)C220C(=O)N(C220)C221C(=O)N(C221)C222C(=O)N(C222)C223C(=O)N(C223)C224C(=O)N(C224)C225C(=O)N(C225)C226C(=O)N(C226)C227C(=O)N(C227)C228C(=O)N(C228)C229C(=O)N(C229)C230C(=O)N(C230)C231C(=O)N(C231)C232C(=O)N(C232)C233C(=O)N(C233)C234C(=O)N(C234)C235C(=O)N(C235)C236C(=O)N(C236)C237C(=O)N(C237)C238C(=O)N(C238)C239C(=O)N(C239)C240C(=O)N(C240)C241C(=O)N(C241)C242C(=O)N(C242)C243C(=O)N(C243)C244C(=O)N(C244)C245C(=O)N(C245)C246C(=O)N(C246)C247C(=O)N(C247)C248C(=O)N(C248)C249C(=O)N(C249)C250C(=O)N(C250)C251C(=O)N(C251)C252C(=O)N(C252)C253C(=O)N(C253)C254C(=O)N(C254)C255C(=O)N(C255)C256C(=O)N(C256)C257C(=O)N(C257)C258C(=O)N(C258)C259C(=O)N(C259)C260C(=O)N(C260)C261C(=O)N(C261)C262C(=O)N(C262)C263C(=O)N(C263)C264C(=O)N(C264)C265C(=O)N(C265)C266C(=O)N(C266)C267C(=O)N(C267)C268C(=O)N(C268)C269C(=O)N(C269)C270C(=O)N(C270)C271C(=O)N(C271)C272C(=O)N(C272)C273C(=O)N(C273)C274C(=O)N(C274)C275C(=O)N(C275)C276C(=O)N(C276)C277C(=O)N(C277)C278C(=O)N(C278)C279C(=O)N(C279)C280C(=O)N(C280)C281C(=O)N(C281)C282C(=O)N(C282)C283C(=O)N(C283)C284C(=O)N(C284)C285C(=O)N(C285)C286C(=O)N(C286)C287C(=O)N(C287)C288C(=O

20

30

40

【化 9 4 7】



10

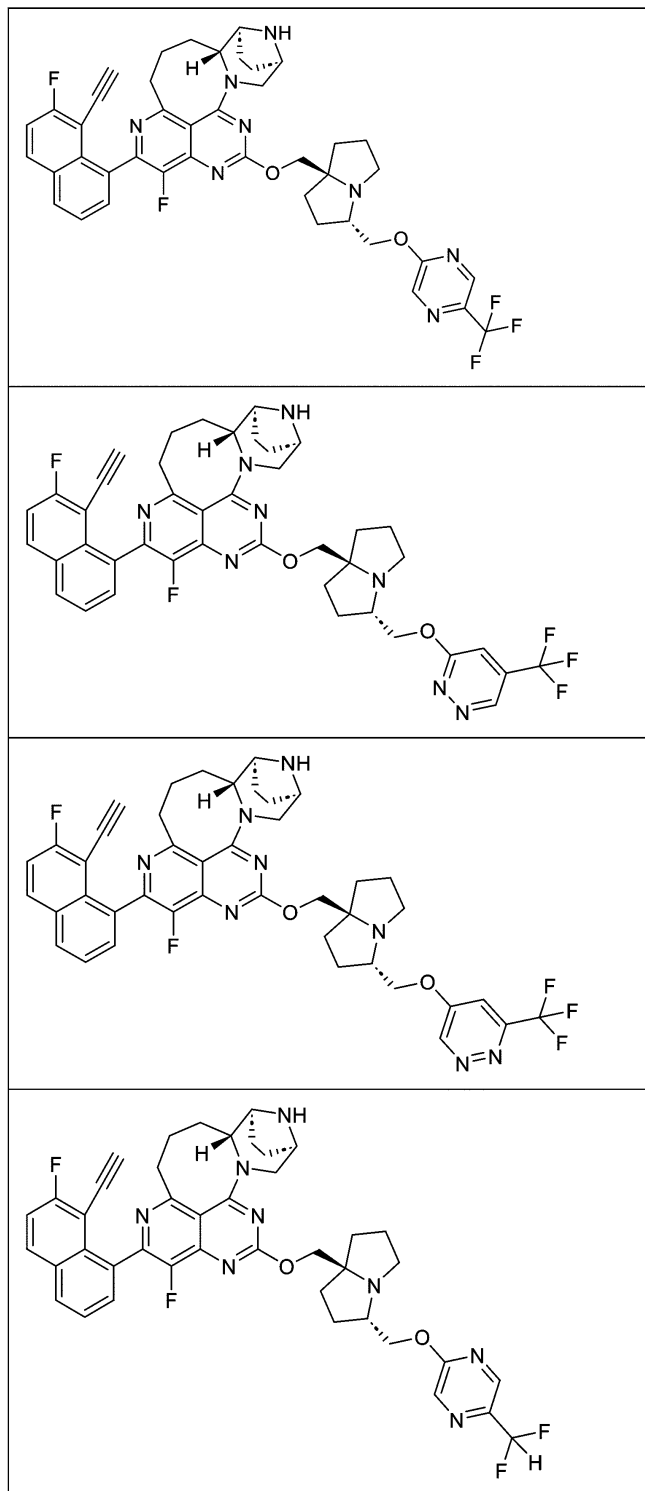
20

30

40

50

【化 9 4 8】



10

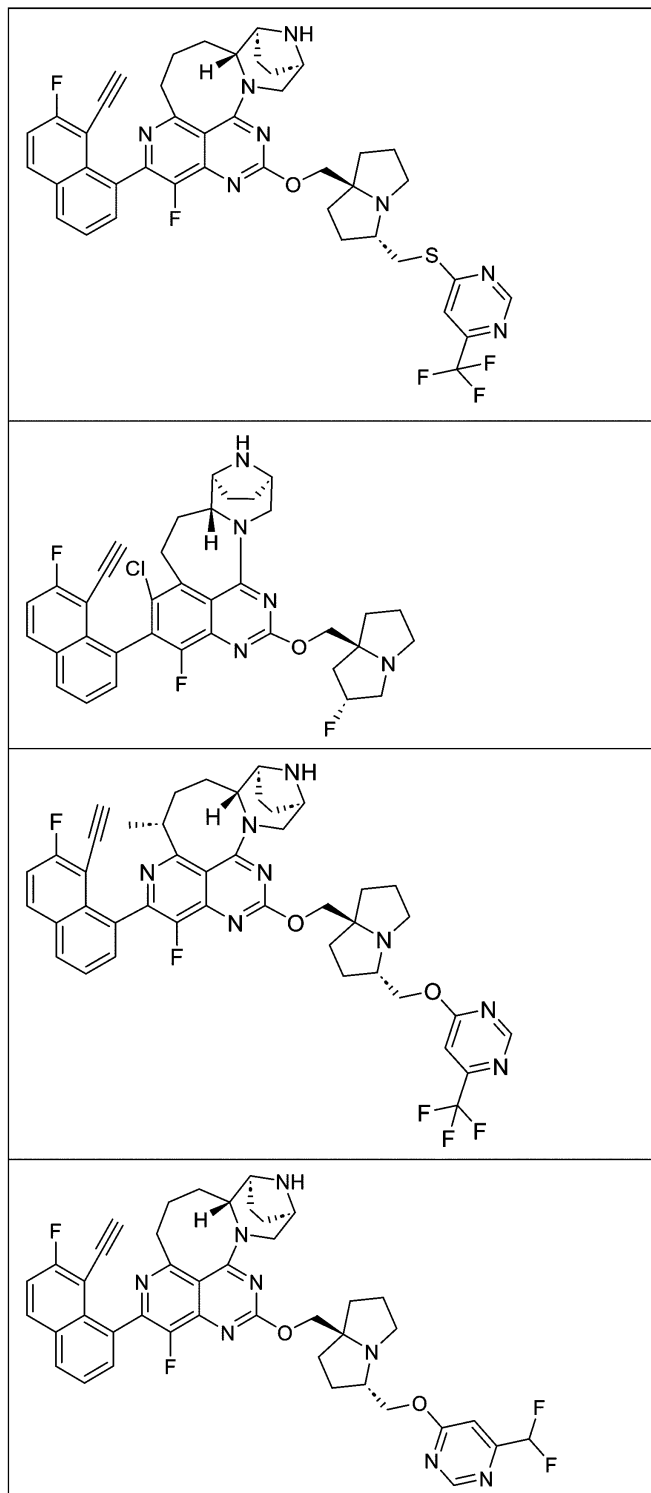
20

30

40

50

【化 9 4 9】



10

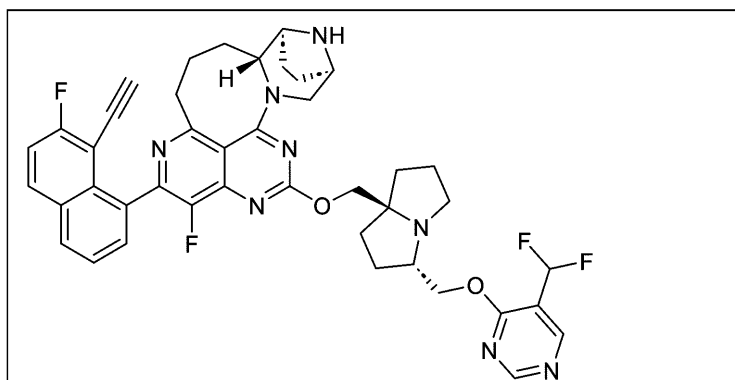
20

30

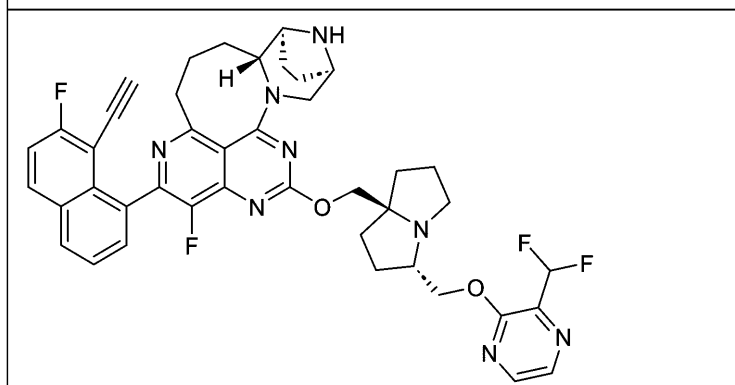
40

50

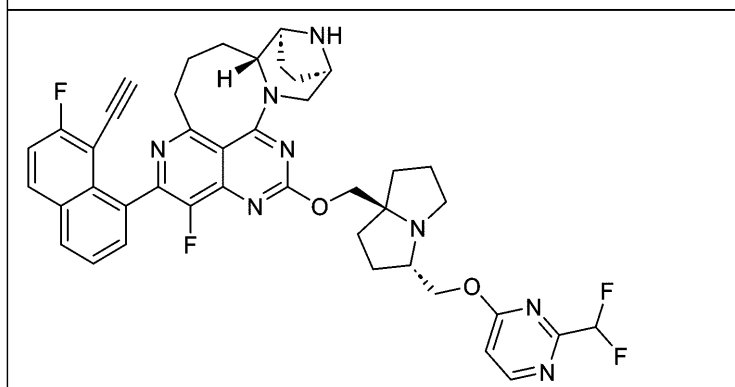
【化 9 5 0】



10



20



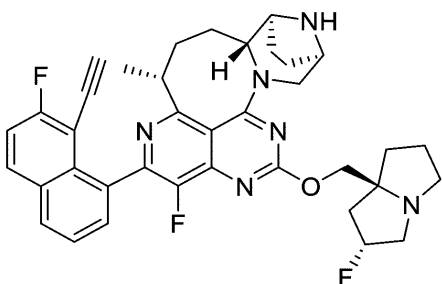
30

を有する、請求項 1 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 5】

構造：

【化 9 5 1】



40

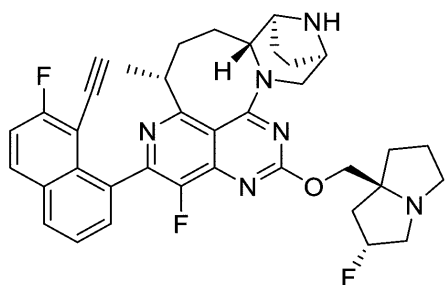
を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 6】

構造：

50

【化 9 5 2】



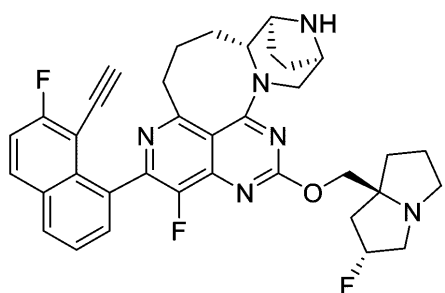
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

構造：

【化 9 5 3】



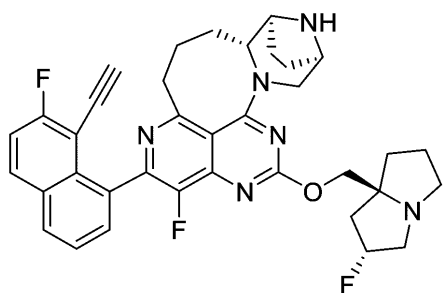
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 8】

構造：

【化 9 5 4】



30

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

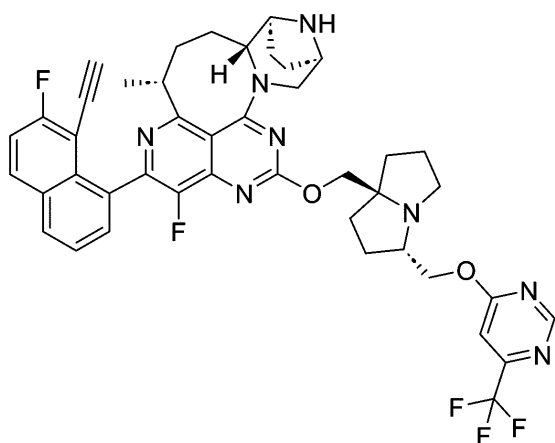
【請求項 6 9】

構造：

40

50

10

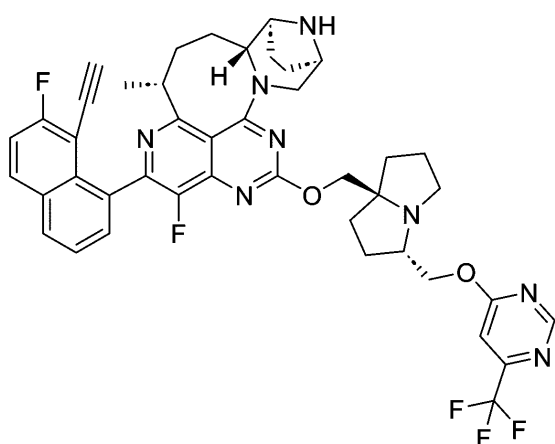


20

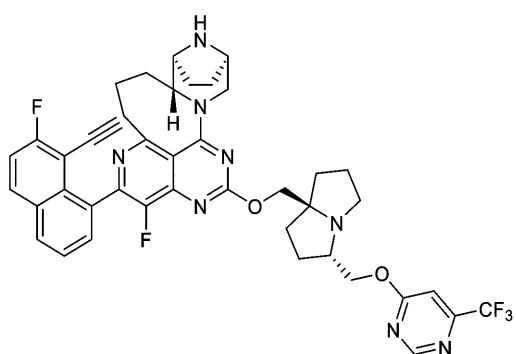
30

40

50

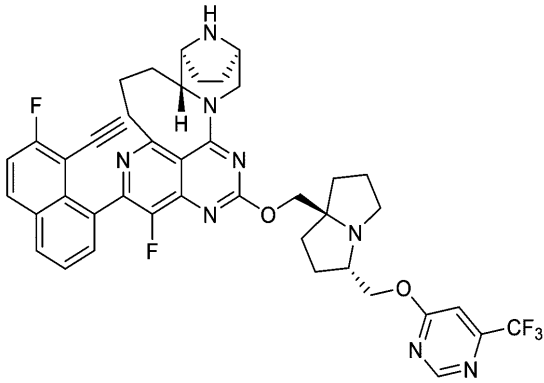


【化 9 5 7】



構造：

【化 9 5 8】



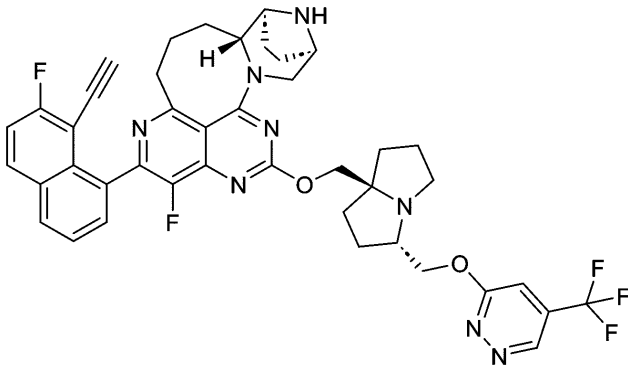
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7 3】

構造：

【化 9 5 9】



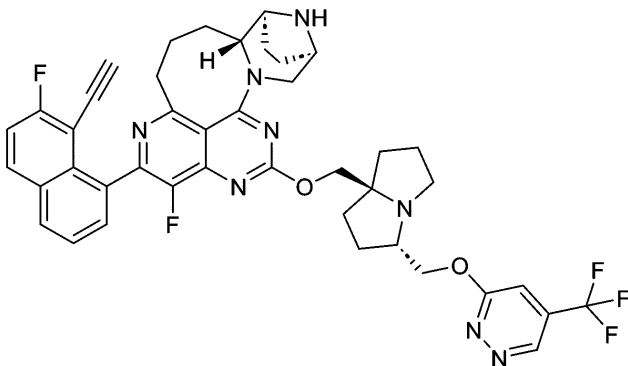
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 4】

構造：

【化 9 6 0】



40

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

請求項 1 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 7 6】

1 つ以上の追加の治療剤を更に含む、請求項 7 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 7】

K R A S G 1 2 D タンパク質を阻害する必要がある対象における前記 K R A S G 1

50

2 Dタンパク質を阻害する方法であって、前記方法は、治療上有効量の請求項1～74のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項75若しくは76に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項78】

癌を治療する必要がある対象における前記癌を治療する方法であって、前記方法は、治療上有効量の請求項1～74のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項75若しくは76に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項79】

前記癌は、KRAS G12D関連癌である、請求項78に記載の方法。

10

【請求項80】

前記癌は、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、B細胞ALL、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性疾患（MPD）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、未分化白血病、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、原発性マクログロブリン血症（WM）、及び多発性骨髄腫（MM）から選択される血液癌である、請求項78又は79に記載の方法。

【請求項81】

前記癌は、固形腫瘍であり、肺癌、結腸直腸癌、胃癌、腎臓癌、卵巣癌、精巣癌、子宮癌、膀胱癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、膵臓癌、及び頭頸部癌から選択される、請求項78～80のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項82】

前記癌は、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、胃癌、胆管癌、精巣癌、食道癌、頭頸部癌、黒色腫、神経内分泌癌、CNS癌、脳癌、骨癌、軟部組織肉腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、骨髄異形成症候群、甲状腺癌、又は大腸癌である、請求項78～81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項83】

前記癌は、膵臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、子宮内膜癌（endometrial cancer）、子宮内膜癌（uterine endometrical carcinoma）、胆管癌、精巣胚細胞癌、子宮頸部扁平上皮癌、又は骨髄異形成症候群である、請求項78～82のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項84】

前記癌は、骨髄異形成症候群である、請求項78～83のいずれか一項に記載の方法。

【請求項85】

前記癌は、高リスク骨髄異形成症候群又は低リスク骨髄異形成症候群である、請求項78～84のいずれか一項に記載の方法。

【請求項86】

前記癌は、高リスク骨髄異形成症候群である、請求項78～85のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項87】

前記癌は、低リスク骨髄異形成症候群である、請求項78～85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項88】

前記癌は、結腸直腸癌である、請求項78～83のいずれか一項に記載の方法。

【請求項89】

前記癌は、非小細胞肺癌である、請求項78～83のいずれか一項に記載の方法。

【請求項90】

前記癌は、膵臓癌である、請求項78～83のいずれか一項に記載の方法。

【請求項91】

50

前記癌は、子宮内膜癌 (endometrial cancer) である、請求項 78～83 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 92】

前記癌は、子宮内膜癌 (uterine endometrical carcinoma) である、請求項 78～83 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 93】

前記癌は、精巣胚細胞癌である、請求項 78～83 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 94】

前記癌は、子宮頸部扁平上皮癌である、請求項 78～83 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 95】

前記癌は、胆管癌である、請求項 78～83 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 96】

前記化合物、又はその薬学的に許容される塩は、1つ以上の追加の治療剤又は治療様式と組み合わせて投与される、請求項 78～95 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 97】

前記 1つ以上の追加の治療剤又は追加の治療様式は、1つ、2つ、3つ、又は4つの追加の治療剤及び／又は治療様式を含む、請求項 76 に記載の医薬組成物、又は請求項 96 に記載の方法。

【請求項 98】

前記追加の治療剤又は治療様式は、免疫チェックポイントモジュレータ、抗体薬物コンジュゲート (ADC)、抗アポトーシス剤、標的化抗癌治療剤、化学療法剤、手術、又は放射線療法から選択される、請求項 97 に記載の医薬組成物、又は方法。

【請求項 99】

前記免疫チェックポイントモジュレータは、抗 PD- (L) 1 抗体、抗 TIGIT 抗体、抗 CTLA4 抗体、抗 CCR8 抗体、抗 TREM1 抗体、抗 TREM2 抗体、CD47 阻害剤、DGK α 阻害剤、HPK1 阻害剤、FLT3 アゴニスト、アデノシン受容体アンタゴニスト、CD39 阻害剤、CD73 阻害剤、IL-2 変異体 (IL-2v)、及び CART 細胞療法から選択される、請求項 98 に記載の医薬組成物、又は方法。

【請求項 100】

前記抗 PD- (L) 1 抗体は、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ピディリズマブ、スパルタリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、コシベリマブ、ササンリマブ、チスレリズマブ、レチファンリマブ、バルスチリマブ、トリパリマブ、セトレリマブ、ゲノリムズマブ、プロルゴリマブ、ロダポリマブ、カムレリズマブ、ブジガリマブ、アベルマブ、ドスタリマブ、エンバフォリマブ、シンチリマブ、及びジムベレリマブから選択される、請求項 99 に記載の医薬組成物、又は方法。

【請求項 101】

前記抗 TIGIT 抗体は、チラゴルマブ、ビボストリマブ、ドムバナリマブ、AB308、AK127、BMS-986207、及びエチギリマブから選択される、請求項 99 に記載の医薬組成物、又は方法。

【請求項 102】

前記抗 CTLA4 抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、及びザリフレリマブから選択される、請求項 99 に記載の医薬組成物、又は方法。

【請求項 103】

前記 CD47 阻害剤は、マグロリマブ、レタプリマブ、レムゾパリマブ、AL-008、RRx-001、CTX-5861、FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、及び Q-1801 から選択される、請求項 99 に記載の医薬組成物、又は方法。

【請求項 104】

前記アデノシン受容体アンタゴニストは、エトラマデナント (AB928)、タミナデ

10

20

30

40

50

ナント、TT-10、TT-4、又はM1069である、請求項99に記載の医薬組成物、又は方法。

【請求項105】

前記CD39阻害剤は、TTX-030である、請求項99に記載の医薬組成物、又は方法。

【請求項106】

前記CD73阻害剤は、ケムリグルスタット(AB680)、ウリレドリマブ、ムパドリマブ、ORIC-533、ATG-037、PT-199、AK131、NZV930、BMS-986179、又はオレクルマブである、請求項99に記載の医薬組成物、又は方法。

10

【請求項107】

前記IL-2vは、アルデスロイキン(Proleukin)、ベムペガルデスロイキン(NKTR-214)、ネムバロイキンアルファ(ALKS-4230)、THOR-202(SAR-444245)、BNT-151、ANV-419、XTX-202、RG-6279(RO-7284755)、NL-201、STK-012、SHR-1916、又はGS-4528である、請求項99に記載の医薬組成物、又は方法。

【請求項108】

前記ADCは、サシツズマブゴビテカン、ダトポタマブデルクステカン、エンホルツマブベドチン、及びトラスツズマブデルクステカンから選択される、請求項99に記載の医薬組成物、又は方法。

20

【請求項109】

前記追加の治療剤は、イデラリシブ、サシツズマブゴビテカン、マグロリマブ、GS-0189、GS-3583、ジムベレリマブ、GS-4224、GS-9716、GS-6451、GS-1811(JTX-1811)、クエムリクルスタット(AB680)、エトルマデナント(AB928)、ドムバナリマブ、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、アキシカブタジンシロロイセル、及びブレクスカブタジンオートロイセルから選択される、請求項99に記載の医薬組成物、又は方法。

【請求項110】

前記1つ以上の追加の治療剤は、独立して、化学療法剤、免疫療法剤、ホルモン剤、抗ホルモン剤、標的療法剤、又は抗血管新生剤である、請求項97に記載の医薬組成物、又は方法。

30

【請求項111】

前記1つ以上の追加の治療剤は、独立して、SNS-301、5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン+イリノテカン、5-FU+ナノリポソーム型イリノテカン、5-FU、アフアチニブ(Gilotrif(登録商標))、アフリベルセプト(Zaltrap(登録商標))、アフリベルセプト+FOLFIRI、アルブミン結合パクリタキセル、アレクチニブ(Alecensa(登録商標))、アナストロゾール(Arimide x(登録商標))、アテゾリズマブ、アベルマブ、アザシチジン(Vidaza(登録商標))、ベバシズマブ(Avastin(登録商標))、ベバシズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル、ベバシズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド、ベバシズマブ+FOLFIRI、ベバシズマブ+FOLFOX、ベバシズマブ+FOLFOXIRI、ベバシズマブ+ロイコボリン+5-FU+オキサリプラチン(FOLFOX)、ベバシズマブ+XELOX、ベバシズマブ、BGB324、ビニメチニブ+エンコラフェニブ+セツキシマブ、ブリガチニブ、カボザンチニブ、カナキヌマブ、カペシタビン、カルボプラチン+nab-パクリタキセル、カルボプラチン+ペメトレキセド、カルボプラチン、セミプリマブ、セツキシマブ(Erbitux(登録商標))、セツキシマブ+FOLFIRI、シスプラチン+ゲムシタビン、シスプラチン+ペメトレキセド、シスプラチン、クリゾチニブ(Xalkori(登録商標))、シタラビン+ダウノルビシン、シタラビン+イダルビシン、シタラビン、ダブラフェニブ(Tafinlar(登録商標))、

40

50

ダブラフェニブ+トラメチニブ、ダトポタマブデルクステカン（DS-1062）、ダトポタマブデルクステカン+デュルバルマブ、ダトポタマブデルクステカン+ペムブロリズマブ、ダウノルビシン、デシタビン（Dacogen（登録商標））、ドセタキセル、ドムバナリマブ、ドスタリマブ（Jemperli（登録商標））、ドキシソルビシン、DSP-7888、デュルバルマブ+トレメリムマブ、デュルバルマブ、エナジデニブ、エンフォルツムマブベドチン（Padcev（登録商標））、エントレクチニブ（Tarceva（登録商標））、エルロチニブ、エトポシド、エキセメスタン（Aromasin（登録商標））、フルオロウラシル、FOLFIRI、FOLFIRINOX、FOLFOXIRI、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、ゲムシタビン+nab-パクリタキセル、ゲムシタビン、グアデシタビン、イダルビシン、イホスファミド、イメテルスタット、イリノテカン、イボシデニブ、LB-100、レナリドマイド（Revlimid（登録商標））、レナリドマイド、レンバチニブ（Lenvima（登録商標））、レトロゾール（Femara（登録商標））、ロイコボリン+ナノリポソーム型イリノテカン、ロイコボリン、Lonsurf（Orcantas（登録商標））、ラスパテルセプト、nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））、ナパブカシン+FOLFIRI+ベバシズマブ、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、ニボルマブ+ドセタキセル、ニボルマブ+イピリムマブ、ノガペンデキンアルファ（N-803）+ペムブロリズマブ、ノガペンデキンアルファ、オシペルリマブ+チスレリズマブ、オシペルリマブ、オシメルチニブ（Tagrisso（登録商標））、オキサリプラチン（FOLFOX）、パクリタキセル、パニツムマブ、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、ペムブロリズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル、ペムブロリズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド、ペムブロリズマブ+レンバチニブ+ペメトレキセド、ペムブロリズマブ+オラパリブ、ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+カルボプラチン、ペメトレキセド（Alimta（登録商標））、ペメトレキセド+シスプラチン+カルボプラチン、ペボネディスタット、プロゲステロン、ラムシルマブ（Cyramza（登録商標））、ラムシルマブ+ドセタキセル、レゴラフェニブ（Stivarga（登録商標））、リゴサチブ、ロキサデュスタット、サバトリマブ、セリネクソール、チラゴルマブ+アテゾリズマブ、チラゴルマブ、トラメチニブ（Mekinist（登録商標））、トラメチニブ+ダブラフェニブ+パニツムマブ、トラスツズマブ+ペルツズマブ、トラスツズマブデルクステカン（Enhertu（登録商標））、トラスツズマブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ベネトクラクス、ビボストリマブ+ペムブロリズマブ、ビボストリマブ、ビンブラスチン、ビノレルビン、XELOX、又はziv-アフリベルセプトである、請求項97に記載の医薬組成物、又は方法。

10

20

30

40

50

【請求項112】

請求項1～74のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩が使用されることを特徴とする、癌を治療する必要がある対象における前記癌を治療するための薬剤を製造するための方法。

【請求項113】

請求項1～74のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩が使用されることを特徴とする、癌転移を阻害する必要がある対象における前記癌転移を阻害するための薬剤を製造するための方法。

【請求項114】

対象における癌を治療するための薬剤の製造のための、請求項1～74のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項115】

対象における癌転移を阻害するための薬剤の製造のための、請求項1～74のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項116】

癌を治療する必要がある対象における前記癌の治療に使用するための、請求項1～74のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1 7】

癌転移を阻害する必要がある対象における前記癌転移の阻害に使用するための、請求項 1 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1 8】

治療に使用するための、請求項 1 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

10

本出願は、2022年4月21日に出願された米国特許仮出願第63／333,347号、2022年6月20日に出願された米国特許仮出願第63／353,726号、及び2022年12月8日に出願された米国特許仮出願第63／386,651号の優先権を主張し、これらの出願は、その全体があらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

KRASタンパク質、Kirstenラット肉腫2ウイルス癌遺伝子ホモログ（Kirsten Rat Sarcoma 2 Viral Oncogene Homolog、「KRAS」）は、GTPaseである。KRAS遺伝子変異は、例えば、膵臓癌、子宮内膜癌、肺腺癌、結腸直腸癌、直腸癌、胆嚢癌、甲状腺癌、胆管癌、小細胞肺癌、及び非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer、NSCLC）を含むいくつかの状態において観察されている。したがって、KRAS（例えば、KRAS G12C及び／又はKRAS G12D）を阻害し、関連する癌を治療するための化合物、医薬組成物、及び方法が必要とされている。

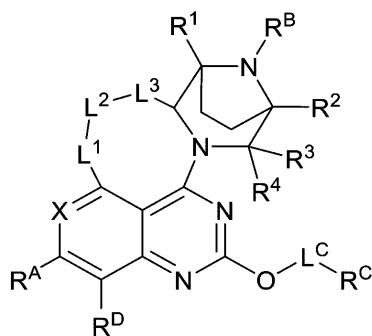
20

【発明の概要】

【0003】

一実施形態では、本開示は、式 I：

【化 1】



30

式I

の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

40

Xは、N、CH、又はCR^xであり、

R^xは、(CH₂)_mCN、又はハロであり、

mは、0、1、2、又は3であり、

R¹、R²、R³、及びR⁴は、それぞれ独立して、H、又はC₁～C₃アルキルであり、

L¹は、O、S、又はCR^{1a}R^{1b}であり、

R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、-CN、C₁～C₃シアノアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり、

あるいは、R^{1a}及びR^{1b}は、それらが結合している原子と組み合わせあって、C₃～

50

C₆シクロアルキルを形成することができ、

L²は、CR^{2a}R^{2b}であり、

あるいは、L²は、O又はSであり、L¹は、CR^{1a}R^{1b}であり、

R^{2a}及びR^{2b}は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、-CN、C₁～C₃シアノアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり、

あるいは、R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、C₃～C₆シクロアルキルを形成することができ、

あるいは、R^{1b}及びR^{2b}は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、C₃～C₆シクロアルキルを形成することができ、

L³は、結合又はCR^{3a}R^{3b}であり、

R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、-CN、C₁～C₃シアノアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり、

あるいは、R^{3a}及びR^{3b}は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、C₃～C₆シクロアルキルを形成することができ、

あるいは、R^{2b}及びR^{3b}は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、C₃～C₆シクロアルキルを形成することができ、

R^Aは、フェニル又はナフチルであり、R^Aは、0、1、2、3、4、又は5個のR^Aで置換されており、

各R^{A2}は、独立して、-OH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₁₀アルコキシ、C₁～C₁₀ヒドロキシアルキル、C₂～C₁₀アルコキシアルキル、C₁～C₆アルキル-N(R^{A2a})(R^{A2b})、C₁～C₁₀チオアルキル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、-CN、-C(O)R^{A2a}、-C(O)OR^{A2a}、-OC(O)R^{A2a}、-OC(O)OR^{A2a}、-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})、-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})、-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})、-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})、オキソ、-OR^{A2a}、-SR^{A2a}、-S(O)₂R^{A2a}、-S(O)₂OR^{A2a}、-N(R^{A2a})(R^{A2b})、-(C₀～C₃アルキル)-SF₅、-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})、C₃～C₈シクロアルキル、-(C₁～C₆アルキル)-(C₃～C₈シクロアルキル)、3～14員ヘテロシクリル、-(C₁～C₆アルキル)-(3～14員ヘテロシクリル)、C₆～C₁₄アリール、-(C₁～C₆アルキル)-(C₆～C₁₄アリール)、5～14員ヘテロアリール、又は-(C₁～C₆アルキル)-(5～14員ヘテロアリール)であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロアルキルは、0、1、2、又は3個のR^{A3}で置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、又は3個のR^{A4}で置換されており、

各R^{A2a}及びR^{A2b}は、独立して、H、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₃～C₈シクロアルキルであり、

各R^{A3}は、独立して、ハロ、-CN、-OR^{A3a}、-SR^{A3a}、-N(R^{A3a})(R^{A3b})、C₃～C₈シクロアルキル、又は5～14員ヘテロアリールであり、

各R^{A3a}及びR^{A3b}は、独立して、H、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₃～C₈シクロアルキルであり、

各R^{A4}は、独立して、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ハロアルキルチオ、C₃～C₈シクロアルキル、-(C₁～C₆アルキル)-(C₆～C₁₀アリール)、ハロ、-CN、-OH、又は-N(R^{A4a})(R^{A4b})であり、

各R^{A4a}及びR^{A4b}は、独立して、H又はC₁～C₆アルキルであり、

あるいは、2つの R^{A2} は組み合わせさせて、 R^A 上の2つの隣接する原子上に、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、3～10員ヘテロシクリル、又は5～14員ヘテロアリールを形成することができ、

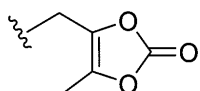
R^B は、 H 、 $-C(O)R^{B1}$ 、又は $-C(O)OR^{B2}$ であり、

R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B1a} で置換されており、

R^{B2} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - O - C(O)R^{B3}$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～14員ヘテロアリール、又は

10

【化2】



であり、

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B2a} で置換されており、

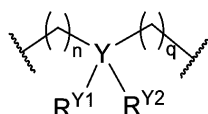
R^{B3} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B3a} で置換されており、

20

各 R^{B1a} 、 R^{B2a} 及び R^{B3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

L^C は、結合又は

【化3】



30

であり、

Y は、 C 又は Si であり、

n は、0、1、2、又は3であり、

q は、0、1、2、又は3であり、

R^{Y1} は、 H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^{Y2} は、 H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

あるいは、 R^{Y1} 及び R^{Y2} は組み合わせさせて、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル又は3～10員ヘテロシクリルを形成し、

40

R^C は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1}$ 、 $-N(R^{C1})_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、各 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、及び3～14員ヘテロアリールは、0、1、2、3、又は4個の R^{C3} で置換されており、

各 R^{C1} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - N(R^{C3a})$

50

(R^{C3b})、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{C3a}$ 、 $-C(O)OR^{C3a}$ 、 $-C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$ 、 $-OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$ 、 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、オキソ、 $-OR^{C3a}$ 、 $-SR^{C3a}$ 、 $-N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N_3$ 、 SF_5 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル})$ 、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-(3 \sim 10 \text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、各アルキルは、0、1、2、若しくは3個の $-CN$ 、 $-C(O)OR^{C3a1}$ 、 $-C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$ 、 $-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、 $-SR^{C3a1}$ 、 N_3 、 SF_5 、又は0、1、2若しくは3個の R^{C3a2} で置換されている $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルで置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、若しくは3個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、各アルケニルは、0、1、2、又は3個のハロで置換されており、各アルコキシアルキル及びアルキニルは、0、1、2、若しくは3個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、0若しくは1個の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールで置換されており、

10

20

各 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、又は $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり、各アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、若しくは3個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、

あるいは、 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、それらが結合している N と一緒にあって、 $3 \sim 8$ 員複素環を形成し、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル})$ 、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(3 \sim 10 \text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-(C_2 \sim C_4 \text{アルキニル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、又は SF_5 であり、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、アルキニル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、又は3個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、又は SF_5 で置換されており、

30

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合している N と一緒にあって、 $3 \sim 8$ 員複素環を形成し、

R^D は、ハロであり、

各ヘテロシクリルは、 N 、 O 、 S 、及び Si から選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有し、

40

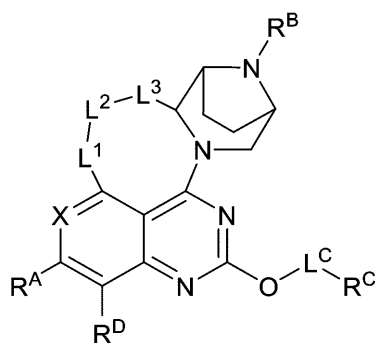
各ヘテロアリールは、 N 、 O 、及び S から選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有する。

【0004】

一実施形態では、本開示は、式I-A：

50

【化 4】



10

式I-A、

の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Xは、N、CH、又は CR^x であり、

R^x は、 $(CH_2)_mCN$ 、又はハロであり、

mは、0、1、2、又は3であり、

L^1 は、O、S、又は $CR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ シアノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

20

あるいは、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

L^2 は、 $CR^{2a}R^{2b}$ であり、

あるいは、 L^2 は、O又はSであり、 L^1 は、 $CR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ シアノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

あるいは、 R^{1b} 及び R^{2b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

30

L^3 は、結合又は $CR^{3a}R^{3b}$ であり、

R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ シアノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

あるいは、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

R^A は、フェニル又はナフチルであり、 R^A は、0、1、2、3、4、又は5個の R^A で置換されており、

40

各 R^A は、独立して、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ チオアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{A2a}$ 、 $-C(O)OR^{A2a}$ 、 $-OC(O)R^{A2a}$ 、 $-OC(O)OR^{A2a}$ 、 $-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$ 、 $-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$ 、オキソ、 $-OR^{A2a}$ 、 $-SR^{A2a}$ 、 $-S(O)_2R^{A2a}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2a}$ 、 $-N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{アルキル})-SF_5$ 、 $-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$ 、 $C_3 \sim C$

50

8 シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、3～14 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(3 \sim 14 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、5～14 員ヘテロアリール、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(5 \sim 14 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロアルキルは、0、1、2、又は3個の R^{A3} で置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、又は3個の R^{A4} で置換されており、

各 R^{A2a} 及び R^{A2b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

10

各 R^{A3} は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{A3a}$ 、 $-SR^{A3a}$ 、 $-N(R^{A3a})(R^{A3b})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は5～14 員ヘテロアリールであり、

各 R^{A3a} 及び R^{A3b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^{A4} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルチオ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-N(R^{A4a})(R^{A4b})$ であり、

20

各 R^{A4a} 及び R^{A4b} は、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

あるいは、2つの R^{A2} は組み合わさって、 R^A 上の2つの隣接する原子上に、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、3～10 員ヘテロシクリル、又は5～14 員ヘテロアリールを形成することができ、

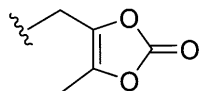
R^B は、H、 $-C(O)R^{B1}$ 、又は $-C(O)OR^{B2}$ であり、

R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14 員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B1a} で置換されており、

R^{B2} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-C(O)R^{B3}$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～14 員ヘテロアリール、又は

30

【化5】



であり、

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B2a} で置換されており、

40

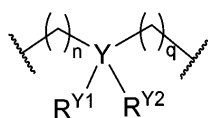
R^{B3} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14 員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B3a} で置換されており、

各 R^{B1a} 、 R^{B2a} 及び R^{B3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

L^C は、結合又は

50

【化 6】



であり、

Y は、C 又は Si であり、

n は、0、1、2、又は 3 であり、

q は、0、1、2、又は 3 であり、

R^{Y1} は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^{Y2} は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

あるいは、 R^{Y1} 及び R^{Y2} は組み合わさって、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル又は 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを形成し、

R^C は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1}$ 、 $-N(R^{C1})_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3 ～ 14 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は 5 ～ 14 員ヘテロアリールであり、各 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3 ～ 14 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、及び 3 ～ 14 員ヘテロアリールは、0、1、2、又は 3 個の R^{C3} で置換されており、

各 R^{C1} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{C3a}$ 、 $-C(O)OR^{C3a}$ 、 $-C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$ 、 $-OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$ 、 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、オキソ、 $-OR^{C3a}$ 、 $-SR^{C3a}$ 、 $-N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N_3$ 、 SF_5 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、3 ～ 10 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(3 \sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、5 ～ 10 員ヘテロアリール、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ (アルキル)})-(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、各アルキルは、0、1、2、若しくは 3 個の $-CN$ 、 $-C(O)OR^{C3a1}$ 、 $-C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$ 、 $-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、 $-SR^{C3a1}$ 、 N_3 、 SF_5 、又は 0、1、2 若しくは 3 個の R^{C3a2} で置換されている 3 ～ 10 員ヘテロシクリルで置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、若しくは 3 個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、各アルケニルは、0、1、2、又は 3 個のハロで置換されており、各アルコキシアルキル及びアルキニルは、0、1、2、若しくは 3 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、0 若しくは 1 個の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 5 ～ 10 員ヘテロアリールで置換されており、

各 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクリル、又は 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、各アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、若しくは 3 個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、

あるいは、 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、それらが結合している N と一緒になって、3 ～ 8 員複素環を形成し、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロ

アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル})$ 、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(3 \sim 10 \text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-(C_2 \sim C_4 \text{アルキニル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、又は SF_5 であり、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、アルキニル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、3又は4個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、又は SF_5 で置換されており、

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合しているNと一緒にあって、 $3 \sim 8$ 員複素環を形成し、

R^D は、ハロであり、

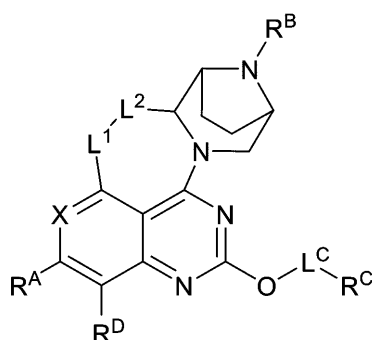
各ヘテロシクリルは、N、O、S、及びSiから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有し、

各ヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有する。

【0005】

一実施形態では、本開示は、式II：

【化7】



式II、

の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Xは、N、CH、又は CR^x であり、

R^x は、 $(CH_2)_mCN$ 、又はハロであり、

mは、0、1、2、又は3であり、

L^1 は、O、又は $CR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 CN 、 $C_1 \sim C_3$ シアノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

L^2 は、 $CR^{2a}R^{2b}$ であり、

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 CN 、 $C_1 \sim C_3$ シアノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

あるいは、 R^{1b} 及び R^{2b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

R^A は、フェニル又はナフチルであり、 R^A は、0、1、2、3、4、又は5個の R^A で置換されており、

各 R^{A2} は、独立して、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ チオアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{A2a}$ 、 $-C(O)OR^{A2a}$ 、 $-OC(O)R^{A2a}$ 、 $-OC(O)OR^{A2a}$ 、 $-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$ 、 $-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$ 、オキソ、 $-OR^{A2a}$ 、 $-SR^{A2a}$ 、 $-S(O)_2R^{A2a}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2a}$ 、 $-N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-SF_5$ 、 $-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(3 \sim 14 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、 $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(5 \sim 14 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロアルキルは、0、1、2、又は3個の R^{A3} で置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、又は3個の R^{A4} で置換されており、

10

各 R^{A2a} 及び R^{A2b} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

20

各 R^{A3} は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{A3a}$ 、 $-SR^{A3a}$ 、 $-N(R^{A3a})(R^{A3b})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールであり、

各 R^{A3a} 及び R^{A3b} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^{A4} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルチオ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-N(R^{A4a})(R^{A4b})$ であり、

各 R^{A4a} 及び R^{A4b} は、独立して、 H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

30

あるいは、2つの R^{A2} は組み合わさって、 R^A 上の2つの隣接する原子上に、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールを形成することができ、

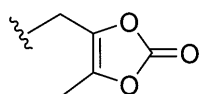
R^B は、 H 、 $-C(O)R^{B1}$ 、又は $-C(O)OR^{B2}$ であり、

R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B1a} で置換されており、

R^{B2} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-OC(O)R^{B3}$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、又は

40

【化8】



であり、

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B2a} で置換されており、

R^{B3} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

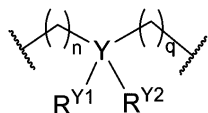
50

C₆～C₁₄アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₄アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個のR^{B3a}で置換されており、

各R^{B1a}、R^{B2a}及びR^{B3a}は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルコキシアルキル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、オキソ、－OH、－CN、又はC₃～C₁₀シクロアルキルであり、

L^Cは、結合又は

【化9】



であり、

Yは、C又はSiであり、

nは、0、1、2、又は3であり、

qは、0、1、2、又は3であり、

R^{Y1}は、H又はC₁～C₃アルキルであり、

R^{Y2}は、H又はC₁～C₃アルキルであり、

あるいは、R^{Y1}及びR^{Y2}は組み合わさって、C₃～C₁₀シクロアルキル又は3～10員ヘテロシクリルを形成し、

R^Cは、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、－NH₂、－NHR^{C1}、－N(R^{C1})₂、C₃～C₈シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、C₆～C₁₄アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、各C₃～C₈シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、C₆～C₁₄アリール、及び3～14員ヘテロアリールは、0、1、2、又は3個のR^{C3}で置換されており、

各R^{C1}は、独立して、C₁～C₆アルキルから選択され、

各R^{C3}は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₁～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、－(C₁～C₆アルキル)－N(R^{C3a})(R^{C3b})、－CN、－C(O)R^{C3a}、－C(O)OR^{C3a}、－C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})、－N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})、－OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})、－N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})、＝CH₂、＝CF₂、オキソ、－OR^{C3a}、－SR^{C3a}、－N(R^{C3a})(R^{C3b})、－N₃、SF₅、C₃～C₈シクロアルキル、－(C₁～C₆アルキル)－(C₃～C₈シクロアルキル)、3～10員ヘテロシクリル、－(C₁～C₆アルキル)－(3～10員ヘテロシクリル)、C₆～C₁₀アリール、－(C₁～C₆アルキル)－(C₆～C₁₀アリール)、5～10員ヘテロアリール、又は－(C₁～C₆(アルキル)－(5～10員ヘテロアリール)であり、各アルキルは、0、1、2、若しくは3個の－CN、－C(O)OR^{C3a1}、－C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})、－N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})、－OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})、－OR^{C3a1}、－SR^{C3a1}、N₃、SF₅、又は0、1、2若しくは3個のR^{C3a2}で置換されている3～10員ヘテロシクリルで置換されており、各シクロアルキル、アルキル－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル－ヘテロシクリル、アリール、アルキル－アリール、ヘテロアリール、及びアルキル－ヘテロアリールは、0、1、2、若しくは3個のハロ、－CN、又はR^{C3a2}で置換されており、各アルケニルは、0、1、2、又は3個のハロで置換されており、各アルコキシアルキル及びアルキニルは、0、1、2、若しくは3個のC₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、0若しくは1個のC₁～C₆ハロアルキルで置換されているC₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、又は5～10員ヘテロアリールで置換されており、

各 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～6員ヘテロシクリル、又は5～10員ヘテロアリールであり、各アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、若しくは3個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、

あるいは、 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、それらが結合しているNと一緒にあって、3～8員複素環を形成し、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}) - (C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、3～10員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}) - (3 \sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}) - (C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル}) - (C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、5～10員ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}) - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、又は SF_5 であり、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、アルキニル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、3又は4個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、又は SF_5 で置換されており、

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合しているNと一緒にあって、3～8員複素環を形成し、

R^D は、ハロであり、

各ヘテロシクリルは、N、O、S、及びSiから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有し、

各ヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有する。

【0006】

別の実施形態では、本開示は、本開示の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0007】

別の実施形態では、本開示は、KRAS G12Dタンパク質を阻害する必要がある対象におけるKRAS G12Dタンパク質を阻害する方法であって、治療上有効量の本開示の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は本開示の医薬組成物を当該対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0008】

別の実施形態では、本開示は、癌を治療する必要がある対象における癌を治療する方法であって、治療上有効量の本開示の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は本開示の医薬組成物を当該対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0009】

別の実施形態では、本開示は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩が使用されることを特徴とする、癌を治療する必要がある対象における癌を治療するための薬剤を製造するための方法を提供する。

【0010】

別の実施形態では、本開示は、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩が使用されることを特徴とする、癌転移を阻害する必要がある対象における癌転移を阻害するための薬剤を製造するための方法を提供する。

【0011】

別の実施形態では、本開示は、対象における癌の治療のための薬剤の製造のための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0012】

別の実施形態では、本開示は、対象における癌転移の阻害のための薬剤の製造のための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0013】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、本開示は、癌の治療を必要とする対象における癌の治療において使用するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

別の実施形態では、本開示は、癌転移の阻害を必要とする対象における癌転移の阻害において使用するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0015】

別の実施形態では、本開示は、療法で使用するための本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0016】

また、本明細書には、式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、又は (IIb-2) などの式 I、I-A、及び I の下位式の化合物並びにその薬学的に許容される塩が開示される。

10

【発明を実施するための形態】

【0017】

I. 概論

本開示は、全般的には、KRAS^{G12D} 及び／又は KRAS^{G12C} を阻害するための方法並びに化合物、及びその薬学的に許容される塩に関する。以下の説明は、例示的な方法、パラメータなどを明らかにする。しかしながら、このような説明は、本開示の範囲を限定することを意図するものではなく、代わりに、例示的な実施形態の説明として提供されていると認識されるべきである。

20

【0018】

II. 定義

本明細書で使用する場合、以下の語、語句及び記号は、一般に、それらが使用されている文脈がそうでないことを示している場合を除き、以下に明らかにされる意味を有することが意図されている。

【0019】

2つの文字又は記号の間にはないダッシュ (「-」) は、置換基についての結合点を示すために使用される。例えば、-CONH₂ は、炭素原子を介して結合している。化学基の前又は後のダッシュは、便宜上のものであり、化学基は、それらの通常の意味を失うことなく、1つ以上のダッシュを伴うか又は伴わずに示され得る。構造内の線を横切って引かれた波線は、基の結合点を示す。化学的又は構造的に必要なとされない限り、化学基が書かれている又は呼称されている順序によって、方向性が示されている又は含意されているものではない。

30

【0020】

例えば、以下に示すような化学基上の波線 (squiggly line)、例えば

【化10】



40

は、結合点を示し、すなわち、これは、基が別の記載された基に結合する切断された結合を示す。

【0021】

本明細書で使用する場合、「本開示の化合物」とは、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及び (IIb-2) のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を意味し得る。同様に、「式 (数) の化合物」という語句は、式の化合物及びその薬学的に許容される

50

塩を意味する。

【0022】

「 $C_u \sim C_v$ 」という接頭辞は、以下の基が、 $u \sim v$ の炭素原子を有することを示す。例えば、「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」は、アルキル基が1～8個の炭素原子を有することを示す。

【0023】

「アルキル」は、非分枝状又は分岐状の飽和炭化水素鎖を指す。例えば、アルキル基は、1～20個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル）、1～8個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_8$ アルキル）、1～6個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、又は1～3個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_3$ アルキル）を有し得る。好適なアルキル基の例としては、限定されないが、メチル（Me、 $-CH_3$ ）、エチル（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、1-ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ヘキシル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ヘキシル（ $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、2,3-ジメチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ）、及び3,3-ジメチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ）が挙げられる。他のアルキル基としては、限定されないが、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、及びオクタデシルが挙げられる。

【0024】

「アルケニル」は、少なくとも2個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む非分岐又は分岐炭化水素鎖を指す。本明細書で使用する場合、アルケニルは、2～20個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル）、2～8個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル）、2～6個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル）、又は2～4個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル）を有し得る。アルケニルは、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、又はその中間の任意の範囲などの任意の数の炭素を含み得る。アルケニル基は、限定されるものではないが、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、又はそれ以上が含まれる、任意の好適な数の二重結合を有し得る。アルケニル基の例としては、限定されないが、ビニル（エテニル）、プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、イソペンテニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1,3-ヘキサジエニル、1,4-ヘキサジエニル、1,5-ヘキサジエニル、2,4-ヘキサジエニル、又は1,3,5-ヘキサトリエニルが挙げられる。

【0025】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する、非分岐状又は分

岐状の炭化水素鎖を指す。例えば、アルキニル基は、2～20個の炭素原子（すなわち、 $C_{2\sim 20}$ アルキニル）、2～8個の炭素原子（すなわち、 $C_{2\sim 8}$ アルキニル）、2～6個の炭素原子（すなわち、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル）、又は2～4個の炭素原子（すなわち、 $C_{2\sim 4}$ アルキニル）を有し得る。「アルキニル」という用語はまた、1個の三重結合と1個の二重結合とを有するアルキニル基も含む。 $C_{2\sim 6}$ アルキニルの例としては、限定されないが、エチニル、プロパー1-イニル、ブター1-イニル、ペンター1-イニル、ペンター4-イニル、及びペンター1, 4-ジイニルが挙げられる。

【0026】

「アルコキシ」は、上記で定義されたアルキル基が酸素原子を介して親分子に結合している、式 $-O-$ アルキルを有する基を意味する。アルコキシ基のアルキル部分は、1～20個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 20}$ アルコキシ）、1～12個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 12}$ アルコキシ）、1～8個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 8}$ アルコキシ）、1～6個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ）、又は1～3個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 3}$ アルコキシ）を有し得る。好適なアルコキシ基の例としては、メトキシ（ $-O-CH_3$ 又は $-OMe$ ）、エトキシ（ $-OCH_2CH_3$ 、又は $-OEt$ ）、イソプロポキシ（ $-O-CH(CH_3)_2$ ）、*t*-ブトキシ（ $-O-C(CH_3)_3$ 、又は $-OtBu$ ）などが挙げられるが、これらに限定されない。好適なアルコキシ基の他の例としては、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

「アルコキシアルキル」は、化合物の残部に連結しているアルコキシ基に連結した、アルコキシ基を指す。アルコキシアルキルは、2～6個（ $C_{2\sim 6}$ アルコキシアルキル）、2～5個（ $C_{2\sim 5}$ アルコキシアルキル）、2～4個（ $C_{2\sim 4}$ アルコキシアルキル）、又は2～3個（ $C_{2\sim 3}$ アルコキシアルキル）などの任意の好適な数の炭素を有し得る。アルコキシ及びアルキルは、上で定義した通りである。「アルコキシアルキル」の例としては、限定されないが、メトキシメチル（ CH_3OCH_2- ）及びメトキシエチル（ $CH_3OCH_2CH_2-$ ）が挙げられる。

【0028】

「架橋」とは、環上の非隣接原子が、アルキレニル若しくはヘテロアルキレニル基、又は単一ヘテロ原子などの二価置換基によって結合されている環系を意味する。

【0029】

「ヒドロキシアルキル」とは、化合物の残りに連結されたアルキル基に連結されたヒドロキシ基（ $-OH$ ）を指し、その結果、アルキル基は二価となる。ヒドロキシアルキルは、1～8個（ $C_{1\sim 8}$ ヒドロキシアルキル）、1～6個（ $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル）、2～6個（ $C_{2\sim 6}$ ヒドロキシアルキル）、2～4個（ $C_{2\sim 4}$ ヒドロキシアルキル）、又は2～3個（ $C_{2\sim 3}$ ヒドロキシアルキル）などの、任意の好適な数の炭素を有し得る。アルキルは、上で定義された通りであり、このときアルキルは二価である。

【0030】

本明細書で使用する場合、「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ（ $-F$ ）、クロロ（ $-Cl$ ）、ブromo（ $-Br$ ）、及びヨード（ $-I$ ）を指す。

【0031】

「ハロアルキル」は、アルキル基の1個以上の水素原子がハロゲン原子で置き換えられている、上記で定義されたアルキル基である。ハロアルキル基のアルキル部分は、1～20個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 20}$ ハロアルキル）、1～12個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 12}$ ハロアルキル）、1～8個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 8}$ ハロアルキル）、1～6個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 6}$ アルキル）、又は1～3個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 3}$ アルキル）を有し得る。アルキル基は、1、2、3、4、5、6、7、8、9個以上のハロゲンで置換され得る。好適なハロアルキル基の例としては、限定されないが、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、フルオロクロロメチル、ジフルオロクロロメチル、1, 1, 1-トリフルオロエチル及びペンタフルオ

ロエチルなどが挙げられる。

【0032】

「ハロアルコキシ」は、一部又は全ての水素原子がハロゲン原子で置換されているアルコキシ基を指す。アルキル基に関して、ハロアルコキシ基は、 $C_1 \sim 6$ などの任意の好適な数の炭素原子を有し得る。アルコキシ基は、1、2、3、4、5、6、7、8、9個以上のハロゲンで置換され得る。全ての水素がハロゲン、例えば、フッ素により置き換えられている場合、化合物は、過置換、例えば、過フッ素化されている。ハロアルコキシとしては、限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペルフルオロエトキシなどが挙げられる。

【0033】

「チオアルキル」は、化合物の残りに連結されたアルキル基に連結されたチオ基 ($-S$ H) を指し、その結果、アルキル基は二価となる。チオアルキルは、1~8個 ($C_1 \sim 8$ チオアルキル)、1~6個 ($C_1 \sim 6$ チオアルキル)、2~6個 ($C_2 \sim 6$ チオアルキル)、2~4個 ($C_2 \sim 4$ チオアルキル)、又は2~3個 ($C_2 \sim 3$ チオアルキル)などの、任意の好適な数の炭素を有し得る。アルキルは、上で定義された通りであり、このときアルキルは二価である。

【0034】

「ハロアルキルチオ」とは、アルキル基の1個以上の水素原子がハロゲン原子で置き換えられている、上記で定義されたアルキルチオ基である。ハロアルキルチオ基のアルキル部分は、1~20個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{20}$ ハロアルキルチオ）、1~12個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキルチオ）、1~8個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキルチオ）、1~6個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ）、又は1~3個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ）を有し得る。アルキルチオ基は、1、2、3、4、5、6、7、8、9個以上のハロゲンで置換され得る。

【0035】

「ヘテロアルキル」とは、1~4個のヘテロ原子を含有する、非分岐状又は分岐状の飽和炭化水素鎖を指す。

【0036】

「シアノアルキル」とは、化合物の残りに連結されたアルキル基に連結されたシアノ基 ($-CN$) を指し、その結果、アルキル基は二価となる。シアノアルキルは、1~8個 ($C_1 \sim 8$ シアノアルキル)、1~6個 ($C_1 \sim 6$ シアノアルキル)、2~6個 ($C_2 \sim 6$ シアノアルキル)、2~4個 ($C_2 \sim 4$ シアノアルキル)、又は2~3個 ($C_2 \sim 3$ シアノアルキル)などの、任意の好適な数の炭素を有し得る。アルキルは、上で定義された通りであり、このときアルキルは二価である。

【0037】

「シクロアルキル」とは、単環若しくは2、3、4個以上などの多環を有する飽和又は部分飽和環状アルキル基を指し、多環は、縮合、架橋、スピロ、又はこれらの任意の組み合わせであってもよい。本明細書で使用される場合、シクロアルキルは、3~20個の環炭素原子を有する（すなわち、 $C_3 \sim 20$ シクロアルキル）、3~12個の環炭素原子を有する（すなわち、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキル）、3~10個の環炭素原子を有する（すなわち、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル）、3~8個の環炭素原子を有する（すなわち、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル）、又は3~6個の環炭素原子を有する（すなわち、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル）。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基はまた、1個以上の二重結合を含有する部分不飽和環系を含み、1個の芳香環及び1個の非芳香環を有するが、完全に芳香環系ではない縮合環系を含む。

【0038】

「縮合」という用語は、系中の2個以上の環が一對の隣接する環原子を共有する環系を

10

20

30

40

50

指す。

【0039】

「スピロ」とは、少なくとも2個の環が1個の共通の原子によって一緒に連結されていることを指す。「スピロ」とはまた、同じ炭素原子において2個の結合によって結合される環置換基を指す。スピロ基の例としては、それぞれ、シクロペンタン及びピペリジンがスピロ置換基である、1,1-ジエチルシクロペンタン、ジメチル-ジオキサラン、及び4-ベンジル-4-メチルピペリジンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

「アルキル-シクロアルキル」は、アルキル成分及びシクロアルキル成分を有するラジカルを指し、ここで、当該アルキル成分は、当該シクロアルキル成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分がシクロアルキル成分及び結合点と連結するために、少なくとも二価のアルキレンであることを除いて、上記に定義されるとおりである。場合によっては、アルキル成分は、存在しなくてもよい。アルキル成分は、C₁~6、C₁~2、C₁~3、C₁~4、C₁~5、C₂~3、C₂~4、C₂~5、C₂~6、C₃~4、C₃~5、C₃~6、C₄~5、C₄~6、及びC₅~6などの任意の数の炭素を含み得る。シクロアルキル成分は、ここで定義される通りである。例示的なアルキル-シクロアルキル基としては、限定されないが、メチル-シクロプロピル、メチル-シクロブチル、メチル-シクロペンチル、及びメチル-シクロヘキシルが挙げられる。

【0041】

「複素環」又は「ヘテロシクリル（複素環式）」又は「ヘテロシクロアルキル」とは、窒素、酸素、硫黄、及びケイ素から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する、飽和又は不飽和環状アルキル基を指す。「ヘテロシクリル」は、単環又は2、3、4個以上などの多環でもよく、多環は、縮合、架橋、スピロ、又はこれらの任意の組み合わせであってもよい。本明細書で使用される場合、ヘテロシクリルは、3~20個の環原子（すなわち、3~20員ヘテロシクリル）、3~12個の環原子（すなわち、3~12員ヘテロシクリル）、3~10個の環原子（すなわち、3~10員ヘテロシクリル）、3~8個の環原子（すなわち、3~8員複素環）、4~12個の環炭素原子（すなわち、4~12員ヘテロシクリル）、4~8個の環原子（すなわち、4~8員ヘテロシクリル）、又は4~6個の環原子（すなわち、4~6員ヘテロシクリル）を有する。ヘテロシクリル基の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、ジオキサニル、アゼチジニル、及びモルホリニルが挙げられる。

【0042】

「アルキル-ヘテロシクロアルキル」は、アルキル構成要素及びヘテロシクロアルキル構成要素を有するラジカルを指し、ここで、当該アルキル成分は、当該ヘテロシクロアルキル成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分がヘテロシクロアルキル成分及び結合点と連結するために、少なくとも二価のアルキレンであることを除いて、上記に定義されるとおりである。アルキル成分は、C₀~6、C₁~2、C₁~3、C₁~4、C₁~5、C₁~6、C₂~3、C₂~4、C₂~5、C₂~6、C₃~4、C₃~5、C₃~6、C₄~5、C₄~6、及びC₅~6などの任意の数の炭素を含み得る。場合によっては、アルキル成分は、存在しなくてもよい。ヘテロシクロアルキル成分は、上記に定義されるとおりである。

【0043】

「アリール」は、親芳香環系の単一炭素原子からの1個の水素原子の除去によって誘導される芳香族炭化水素ラジカルを意味する。例えば、アリール基は、6~20個の炭素原子、6~14個の炭素原子、又は6~10個の炭素原子を有し得る。例示的なアリール基としては、ベンゼン（例えば、フェニル）、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどから誘導されたラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

「アルキル-アリール」は、アルキル成分及びアリール成分を有するラジカルを指し、ここで、当該アルキル成分は、当該アリール成分を結合点に連結している。アルキル成分

は、アルキル成分がアリール成分及び結合点と連結するために、少なくとも二価のアルキレンであることを除いて、上記に定義される通りである。アルキル成分は、 $C_0 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、 $C_4 \sim 6$ 、及び $C_5 \sim 6$ などの任意の数の炭素を含み得る。場合によっては、アルキル成分は、存在しなくてもよい。アリール成分は、上記に定義されるとおりである。アルキル-アリール基の例としては、限定されるものではないが、ベンジル及びエチルベンゼンが挙げられる。

【0045】

「ヘテロアリール」は、環内に少なくとも1個のヘテロ原子、すなわち、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する、単環、多環、若しくは複数の縮合環を有する芳香族互変異性体又は共鳴構造を有する基を含む、芳香族基を指し、窒素又は硫黄は、酸化され得る。したがって、この用語は、1つ以上の環状O、N、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、及びN-オキシド基を有する環を含む。この用語は、1つ以上の環状C(O)基を有する環を含む。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールは、5～20個の環原子（すなわち、5～20員ヘテロアリール）、5～12個の環原子（すなわち、5～12員ヘテロアリール）、又は5～10個の環原子（すなわち、5～10員ヘテロアリール）、並びに独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子、並びにヘテロ原子の酸化形態を含む。ヘテロアリール基の例としては、ピリジン-2(1H)-オン、ピリダジン-3(2H)-オン、ピリミジン-4(3H)-オン、キノリン-2(1H)-オン、ピリミジニル、プリニル、ピリジル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、及びピラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリールは、先に定義したようにアリールを包含せず、かつアリールと重複しない。

10

20

【0046】

「アルキル-ヘテロアリール」は、アルキル成分及びヘテロアリール成分を有するラジカルを指し、ここで、当該アルキル成分は、当該ヘテロアリール成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分がヘテロアリール成分及び結合点と連結するために、少なくとも二価のアルキレンであることを除いて、上記に定義されるとおりである。アルキル成分は、 $C_0 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、 $C_4 \sim 6$ 、及び $C_5 \sim 6$ などの任意の数の炭素を含み得る。場合によっては、アルキル成分は、存在しなくてもよい。ヘテロアリール成分は、ここで定義されるとおりである。

30

【0047】

「KRAS G12D」とは、KRASタンパク質のG12D変異を指し、アスパラギン酸がアミノ酸12位でグリシンを置き換える。

【0048】

「KRAS G12D阻害剤」とは、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及び(IIb-2)の化合物を含む、本開示の化合物を指す。化合物は、KRAS G12Dの活性の一部若しくは全部を調節、又は阻害する。

40

【0049】

「KRAS G12D関連疾患又は障害」とは、KRAS G12D変異に関連するか、それによって媒介されるか、若しくはそれを有する疾患又は障害を指す。代表的な疾患又は障害としては、KRAS G12D関連癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0050】

「オキソ」とは、(=O)基又は(O)基を指す。

【0051】

本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性形態、多形体、及びプロドラッグも提供される。「薬学的に許容される」又は「生理学的に許容

50

される」とは、獣医学的用途又はヒト用医薬品用途に好適な医薬組成物を調製するのに有用である化合物、塩、製剤、剤形、及び他の物質を指す。

【0052】

本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される塩として、又は適切な場合には遊離塩基として、調製及び／又は製剤化され得る。薬学的に許容される塩は、遊離塩基の所望の薬理学的活性を有する化合物の遊離塩基形態の非毒性塩である。これらの塩は、無機若しくは有機酸又は無機若しくは有機塩基から誘導され得る。例えば、塩基性窒素を含む化合物は、化合物を無機酸又は有機酸と接触させることによって、薬学的に許容される塩として調製され得る。薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩、ヘキシン-1, 6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、及びマンデル酸塩が挙げられる。他の好適な薬学的に許容される塩のリストは、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006に見出される。

10

20

【0053】

本明細書に開示される化合物の「薬学的に許容される塩」の例としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム、及び NX_4^+ （Xは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル）などの適切な塩基から誘導される塩も挙げられる。ナトリウム塩又はカリウム塩などの塩基付加塩も挙げられる。

【0054】

炭素原子に結合している1～n個の水素原子が重水素原子又はDにより置き換えられ得る、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物も提供され、nは分子中の水素原子の数である。当該技術分野において既知であるように、重水素原子は、水素原子の非放射性同位体である。かかる化合物は、代謝に対する耐性が増強され得、したがって、哺乳動物に投与される場合に、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物の半減期を増加させるのに有用であり得る。例えば、Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, TRENDS PHARMACOL. SCI. 5 (12): 524-527 (1984)を参照されたい。かかる化合物は、当該技術分野において周知の手段により、例えば、1個以上の水素原子が重水素で置き換えられた出発物質を用いることにより合成される。

30

40

【0055】

開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び ^{125}I も挙げられる。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N などの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影（Positron Emission Topography、PET）研究において有用であり得る。式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(

50

IIb)、(IIb-1)、及び(IIb-2)の同位体標識化合物は、一般に、これまでに用いていた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に既知である従来の技術によって、又は以下に記載の実施例で説明されるものと類似するプロセスによって調製することができる。

【0056】

本明細書に開示される実施形態の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、1つ以上の不斉中心を含み得、したがって、絶対立体化学に関して、(R)-若しくは(S)-として、又はアミノ酸については(D)-若しくは(L)-として定義され得る鏡像異性体、ジアステレオマー、及び他の立体異性体形態を生じさせることができる。本開示は、全てのそのような可能な異性体、並びにそれらのラセミ体形態及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学活性な(+)及び(-)、(R)-及び(S)-、又は(D)-及び(L)-異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を使用して調製されても、従来の技術、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶化を使用して分割することができる。個々の鏡像異性体の調製／単離のための従来の技術には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィ(high-pressure liquid chromatography、HPLC)を使用したラセミ化合物(又は塩若しくは誘導体のラセミ化合物)の分解が含まれる。本明細書に記載の化合物が、オレフィン性二重結合、又は他の幾何学的不斉中心を含有するとき、かつ別段特定されない限り、これらの化合物は、E及びZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体形態もまた含まれることが意図される。化合物がそれらのキラル形態で表される場合、実施形態は、特定のジアステレオマー的又は鏡像異性的に濃縮された形態を包含するが、これらに限定されないことが理解される。キラリティが特定されていないが存在する場合、実施形態は、特定のジアステレオマー的若しくは鏡像異性的に濃縮された形態、又はそのような化合物のラセミ若しくはスカレミック混合物のうちのいずれかを対象とすることが理解される。本明細書で使用される場合、「スカレミック混合物」は、1:1以外の比での立体異性体の混合物である。

【0057】

「ラセミ体」は、鏡像異性体の混合物を指す。混合物は、等しい又は等しくない量の各鏡像異性体を含み得る。

【0058】

「立体異性体(stereoisomer及びstereoisomers)」は、1つ以上の立体中心のキラリティーが異なる化合物を指す。立体異性体としては、鏡像異性体及びジアステレオマーが挙げられる。化合物は、それらが1つ以上の不斉中心又は非対称置換を有する二重結合を有し、したがって、個々の立体異性体又は混合物として生成され得る場合、立体異性体形態で存在することができる。特に明記しない限り、説明は、個々の立体異性体及び混合物を含むことを意図する。立体化学の決定及び立体異性体の分離のための方法は、当該技術分野において周知である(例えば、ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4th ed., J. March, John Wiley & Sons, New York, 1992の第4章を参照のこと)。

【0059】

「対象」又は「患者」は、ヒト又はイヌ、ネコ、ポケットペット、マーモセット、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ゾウ、キリン、ニワトリ、ライオン、サル、フクロウ、ラット、リス、スレンダーロリス、及びマウスを含む脊椎動物を記載することを意味する。

「ポケットペット」は、例えば、ハムスター、チンチラ、フェレット、ラット、モルモット、アレチネズミ、ウサギ及びシュガーグライダーなどの、コモディティコートポケットに適合することができる脊椎動物の群を指す。

【0060】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。化学基の前又は後のダッシュは、便宜上のものであり、化学基は、それらの通常の意味を失うことなく、1つ以上のダッシュ

を伴うか又は伴わずに示され得る。構造内の線を横切って引かれた波線は、基の結合点を示す。破線は、任意選択の結合を示す。化学的又は構造的に必要なとされない限り、化学基が書き込まれる順序又は分子の残部に結合している点は、方向性を示すものでも暗示するものでもない。例えば、基「 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 」は、「 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 」と同等であり、両方がいずれの方向にも連結することができる。同様に、例えば、「アリアルアルキル」基は、基のアリアル又はアルキル部分のいずれかで分子の残部に結合することができる。「 $\text{C}_u \sim \text{C}_v$ 」又は「 $(\text{C}_u \sim \text{C}_v)$ 」などの接頭辞は、後に続く基が $u \sim v$ 個の炭素原子を有することを示す。例えば、「 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル」又は「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル」は両方とも、アルキル基が 1 ～ 6 個の炭素原子を有することを示す。

【0061】

別段特定されない限り、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、又は (IIb-2) の化合物の炭素原子は、4 価を有することが意図される。いくつかの化学構造表現において炭素原子が 4 の原子価を生成するのに十分な数の変数を有しない場合、4 の原子価を提供するために必要な残りの炭素置換基は水素であると想定されるべきである。

【0062】

「治療」又は「治療すること」は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのアプローチである。有益な又は望ましい臨床結果は、以下のうちの 1 つ以上を含むことができる。すなわち、a) 疾患又は容態を阻害すること（例えば、疾患又は容態から結果として生じる 1 つ以上の症状を低下させること、及び／又は疾患又は容態の程度を減衰させること）、(b) 疾患又は状態と関係する 1 つ以上の臨床症状の発症を遅滞又は阻止すること（例えば、疾患又は状態を安定化すること、疾患又は状態の悪化又は進行を予防する又は遅滞させること、及び／又は疾患又は状態の拡散（例えば、転移）を予防する又は遅滞させること）、並びに／又は、(c) 疾患を緩和すること、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすこと（例えば、疾患状態を改善すること、疾患又は容態の部分寛解若しくは完全寛解を提供すること、別の薬品の効果を増強すること、疾患の進行を遅滞させること、生活の質を高めること、及び／又は生存を延長させること、である。

【0063】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、かかる製剤が選択された投与経路によって投与されるときに予想される生理学的応答又は所望の生物学的効果を与える対象の分泌物並びに気道及び肺の組織に、又は代替的には、治療される対象の血流中に所望のレベルの薬物を提供するために必要とされる、本明細書に記載の製剤に存在する本明細書に開示される化合物の量である。正確な量は、多数の因子、例えば、本明細書に開示される特定の化合物、製剤の特定の活性、使用される送達デバイス、製剤の物理的特性、その意図される使用、並びに疾患状態の重症度、対象の協力などの、対象側の考慮事項に依存し、本明細書で提供される情報に基づいて当業者によって容易に決定され得る。「治療有効量」又は「有効量」という用語は、対象のウイルス負荷及び／又はウイルスリザーバーを排除又は低減する量も意味する。

【0064】

「投与すること」は、対象への経口投与、坐剤としての投与、局所接触、非経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、鼻腔内投与、又は皮下投与、クモ膜下腔内投与、又は徐放デバイス、例えば、ミニ浸透圧ポンプの植え込みを指す。投与は、投与頻度を指定するスケジュール、投与用量、及び他の因子に従って実施され得る。

【0065】

本明細書で使用する場合、「共投与」は、1 つ以上の追加の治療剤の単位投与量の投与前又は投与後の、本明細書において開示される化合物の単位投与量の投与、例えば、1 つ以上の追加の治療剤の投与の数秒、数分、又は数時間以内の、本明細書において開示される化合物の投与を指す。例えば、いくつかの実施形態では、本開示の化合物の単位用量が

10

20

30

40

50

最初に投与され、続いて、数秒又は数分以内に、1つ以上の追加の治療剤の単位用量が投与される。代替的に、他の実施形態では、1つ以上の追加の治療剤の単位用量が最初に投与され、続いて、数秒又は数分以内に、本開示の化合物の単位用量が投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物の単位用量が最初に投与され、続いて、数時間（例えば、1～12時間）後に、1つ以上の追加の治療剤の単位用量が投与される。他の実施形態では、1つ以上の追加の治療剤の単位用量が最初に投与され、続いて、数時間（例えば、1～12時間）後に、本開示の化合物の単位用量が投与される。本明細書において開示される化合物と1つ以上の追加の治療剤との共投与は、概して、治療有効量の各薬剤が患者の身体内に存在するように、本明細書において開示される化合物及び1つ以上の追加の治療剤を同時的投与又は連続投与することを指す。

10

【0066】

「対象」は、限定されないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどが含まれる、哺乳動物などの動物を指す。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0067】

「疾患」又は「状態」とは、本明細書において提供される化合物、医薬組成物、又は方法で治療されることができる患者又は対象の身体の状態又は健康状態を指す。疾患は、自己免疫、炎症性、癌、感染性（例えば、ウイルス感染）、代謝、発達、心血管、肝臓、腸、内分泌、神経、又は他の疾患であり得る。いくつかの実施形態では、疾患は、癌（例えば、肺癌、卵巣癌、骨肉腫、膀胱癌、子宮頸癌、肝臓癌、腎臓癌、皮膚癌（例えば、メルケル細胞癌）、精巣癌、白血病、リンパ腫、頭頸部癌、結腸直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、黒色腫、乳癌、神経芽細胞腫）である。

20

【0068】

「癌」は、白血病、リンパ腫、黒色腫、神経内分泌腫瘍、癌腫、及び肉腫を含む、哺乳動物において見出される全ての種類の癌、新生物、又は悪性腫瘍を指す。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、又は方法で治療され得る例示的な癌としては、リンパ腫、肉腫、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、腎臓癌、骨髄腫、甲状腺癌、白血病、前立腺癌、乳癌（例えば、トリプルネガティブ、ER陽性、ER陰性、化学療法抵抗性、ハーセプチン抵抗性、HER2陽性、ドキシソルビシン抵抗性、タモキシフェン抵抗性、腺管癌、小葉癌、原発性、転移性）、卵巣癌、膵臓癌、肝臓癌（例えば肝細胞癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、扁平上皮肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、カルチノイド、肉腫）、多形神経膠芽腫、神経膠腫、黒色腫、前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、神経膠芽腫、卵巣癌、肺癌、扁平上皮癌（例えば、頭部、頸部、又は食道）、結腸直腸癌、白血病、急性骨髄性白血病、リンパ腫、B細胞リンパ腫、又は多発性骨髄腫が挙げられる。

30

【0069】

追加の例としては、甲状腺、内分泌系、脳、乳房、子宮頸部、大腸、頭頸部、食道、肝臓、腎臓、肺、非小細胞肺、黒色腫、中皮腫、卵巣、肉腫、胃、子宮の癌、あるいは髄芽腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、卵巣癌、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、癌、悪性膵インスリノーマ、悪性カルチノイド、膀胱癌、前悪性皮膚病変、精巣癌、リンパ腫、甲状腺癌、神経芽細胞腫、食道癌、尿生殖器癌、悪性高カルシウム血症、子宮内膜癌、副腎皮質性癌、膵内分泌部若しくは膵外分泌部の新生物、甲状腺髄様癌、甲状腺髄様癌腫、黒色腫、結腸直腸癌、乳頭状甲状腺癌、肝細胞癌、乳房パジェット病、葉状腫瘍、小葉癌、腺管癌、膵臓星細胞の癌、肝星細胞の癌、又は前立腺癌が挙げられる。

40

【0070】

「白血病」は、造血器官の進行性の悪性疾患を広義に指し、一般に、血液及び骨髄における白血球及びそれらの前駆体の異常な増殖及び発生を特徴とする。白血病は、一般に、

（1）疾患の持続期間及び特徴：急性又は慢性；（2）関与する細胞の種類：骨髄（骨髄

50

性)、リンパ球(リンパ性)、又は単球;及び(3)血液における異常細胞数の増加又は非増加:白血病性又は無白血病性(亜白血病性)に基づいて臨床的に分類される。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、又は方法で治療され得る例示的な白血病としては、例えば、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人T細胞白血病、無白血病性白血病、白血球血症性白血病(leukocytchemic leukemia)、好塩基球性白血病、芽細胞白血病、ウシ白血病、慢性骨髄性白血病、皮膚白血病、胎生細胞性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、有毛細胞性白血病、血芽球性白血病、血芽球細胞性白血病、組織球性白血病、幹細胞性白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ性白血病(lymphogenous leukemia)、リンパ様白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、マスト細胞性白血病、巨核球性白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄性白血病、骨髄顆粒球性白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ型白血病、形質細胞性白血病、多発性骨髄腫、プラズマ細胞性白血病、前骨髄球性白血病、リーダー細胞性白血病、シリング白血病、幹細胞性白血病、亜白血性白血病、又は未分化細胞性白血病が挙げられる。

10

【0071】

「肉腫」は、一般に、胚生結合組織のような物質で構成され、一般に、線維性物質又は均質物質に埋め込まれた密に充填された細胞から構成される腫瘍を指す。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、又は方法で治療され得る肉腫としては、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アベメシー肉腫(Abemethy's sarcoma)、脂肪性肉腫、脂肪肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状横紋筋肉腫、緑色腫肉腫、絨毛癌、胎芽性肉腫、ウィルムス腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性出血性肉腫(idiopathic multiple pigmented hemorrhagic sarcoma)、B細胞の免疫芽球肉腫、リンパ腫、T細胞の免疫芽球肉腫、イエーンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー星細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉腫肉腫、傍骨肉腫、細網肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢胞性肉腫、滑膜肉腫、又は毛細血管拡張性肉腫が挙げられる。

20

【0072】

「黒色腫」は、皮膚及び他の器官のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味すると考えられる。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、又は方法で治療され得る黒色腫としては、例えば、末端黒子型黒色腫、無色素性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91黒色腫、ハーディングーパッサー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、悪性黒色腫、結節性黒色腫、爪下黒色腫、又は表在拡大型黒色腫が挙げられる。

30

【0073】

「癌腫」は、周囲組織に浸潤し、転移を起こす傾向がある上皮細胞から構成される悪性新生物を指す。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、又は方法で治療され得る例示的な癌腫としては、例えば、甲状腺髄様癌、家族性甲状腺髄様癌、腺房癌、小葉癌、腺嚢癌腫、腺嚢嚢胞癌、腺嚢癌、副腎皮質の癌腫、胞巣状癌、肺胞上皮癌、基底細胞癌、基底細胞の癌腫、類基底細胞癌、基底扁平上皮癌腫、細気管支肺胞上皮癌、細気管支癌、気管支原性肺癌、大脳様癌(cerebriform carcinoma)、胆管細胞癌、絨毛癌、粘液癌、面胞癌、子宮体部癌、篩状癌、鑑状癌、皮膚癌、円柱状癌(cylindrical carcinoma)、円柱細胞癌、腺管癌、乳管癌、硬性癌(carcinoma durum)、胚性癌腫、髄様癌、類表皮癌、腺上皮癌、外向發育癌、潰瘍癌、線維性癌、膠様癌、コロイド腺癌、巨細胞癌、巨大細胞癌、腺性癌、顆粒膜細胞癌、毛母癌、血液様癌、肝細胞癌、ハースル細胞癌、硝子質癌、副腎様癌、小児性胚性癌腫、上皮内癌、表皮内癌、上皮内癌腫、クロムペッヘル癌、クルチツキー細胞癌、大細胞癌、レンズ状癌(lenticular carcinoma)、レンズ状癌(carcinoma lentilare)、脂肪腫性癌、小葉癌、リンパ上皮癌、髄様癌(carcinoma medullare)、髄様癌(medullary carcinoma)、黒色癌、軟性癌腫、粘液性癌(mucinous carcinoma)、粘液性癌腫、粘細胞性癌、粘表皮癌

40

50

、粘液癌 (carcinoma mucosum)、粘液性癌 (mucous carcinoma)、粘液腫様癌、上咽頭癌、燕麦細胞癌、骨化性癌、骨様癌、乳頭癌、門脈周囲癌、前浸潤癌、有棘細胞癌、髓質様癌、腎細胞癌、予備細胞癌、肉腫様癌、シュナイダー癌腫、硬性癌、陰嚢癌、印環細胞癌、単純癌、小細胞癌、ソラノイド癌腫、回転楕円面細胞癌腫、紡錘細胞癌、海綿様癌、扁平上皮癌、扁平上皮細胞癌、紐様癌、血管拡張性癌腫、毛細血管拡張性癌腫、移行上皮癌、結節癌 (carcinoma tuberosum)、管状癌、結節癌 (tuberous carcinoma)、疣状癌、又は絨毛性癌腫が挙げられる。

【0074】

「転移」、「転移性」、及び「転移癌」は、互換的に使用され得、増殖性疾患又は障害、例えば、癌が1つの器官から別の非隣接器官又は身体部分に拡散することを指す。癌は、発生部位、例えば、乳房で発生し、その部位は、原発性腫瘍、例えば、原発性乳癌と称される。原発性腫瘍又は発生部位内の一部の癌細胞は、局所領域における周囲の正常組織に侵入及び浸潤する能力、及び／又はリンパ系若しくは血管系の壁に侵入し、その系を通じて身体内の他の部位及び組織へと広がる能力を獲得する。原発性腫瘍の癌細胞から形成される第2の臨床的に検出可能な腫瘍は、転移性腫瘍又は続発性腫瘍と称される。癌細胞が転移する場合、転移性腫瘍及びその細胞は、元の腫瘍のものと同様であると推定される。したがって、肺癌が乳房に転移する場合、乳房部位の続発性腫瘍は異常な肺細胞からなり、異常な乳房細胞からなるものではない。乳房における続発性腫瘍は、転移性肺癌と称される。したがって、転移性癌という語句は、対象が原発腫瘍を有し、又は過去に有しており、かつ1つ以上の続発性腫瘍を有する疾患を指す。非転移性癌、又は転移性でない癌を有する対象という語句は、対象が原発性腫瘍を有するが、1つ以上の続発性腫瘍を有さない疾患を指す。例えば、転移性肺癌は、原発性肺腫瘍を有するか、又はその病歴を有し、第2の部位又は複数の部位、例えば、乳房に1つ以上の続発性腫瘍を有する対象における疾患を指す。

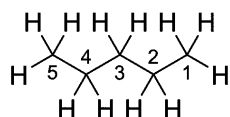
【0075】

疾患（例えば、糖尿病、癌（例えば、前立腺癌、腎癌、転移癌、黒色腫、去勢抵抗性前立腺癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、神経膠芽腫、卵巣癌、肺癌、扁平上皮癌（例えば、頭部、頸部、又は食道）、結腸直腸癌、白血病、急性骨髄性白血病、リンパ腫、B細胞リンパ腫、又は多発性骨髄腫））に関連する物質又は物質の活性若しくは機能の文脈において、「関連する」又は「に関連する」とは、当該物質又は当該物質の活性若しくは機能により、当該疾患（例えば、肺癌、卵巣癌、骨肉腫、膀胱癌、子宮頸癌、肝臓癌、腎臓癌、皮膚癌（例えば、メルケル細胞癌）、精巣癌、白血病、リンパ腫、頭頸部癌、結腸直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、黒色腫、乳癌、神経芽細胞腫）が（全体的又は部分的に）引き起こされるか、又は当該疾患の症状が（全体的又は部分的に）引き起こされることを意味する。

【0076】

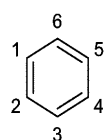
本明細書で使用する「隣接する炭素」という用語は、互いに直接結合している連続炭素原子を指す。例えば、

【化11】



では、C₁ 及び C₂ が隣接する炭素、C₂ 及び C₃ が隣接する炭素、C₃ 及び C₄ が隣接する炭素、C₄ 及び C₅ が隣接する炭素である。同様に、

【化12】



10

20

30

40

50

では、 C_1 及び C_2 が隣接する炭素、 C_2 及び C_3 が隣接する炭素、 C_3 及び C_4 が隣接する炭素、 C_4 及び C_5 が隣接する炭素、 C_5 及び C_6 が隣接する炭素、 C_6 及び C_1 が隣接する炭素である。

【0077】

本明細書で使用する場合、「溶媒和物」は、溶媒と化合物との相互作用の結果を指す。本明細書に記載の化合物の塩の溶媒和物も提供される。本明細書に記載の化合物の水和物も提供される。

【0078】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」は、人体への投与の際に、いくつかの化学的経路又は酵素経路により親薬物に変換される、薬物の誘導体を指す。

【0079】

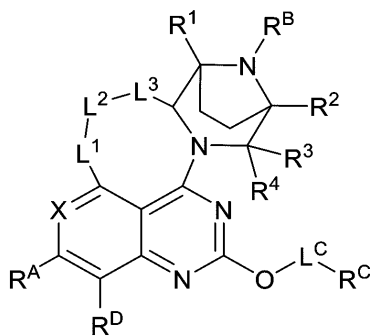
本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」には、限定されないが、ありとあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌薬及び抗真菌剤、等張剤、並びに吸収遅延剤、並びにそれらの組み合わせが含まれる。薬学的に活性な物質のためのこのような薬学的に許容される担体又は薬学的に許容される賦形剤の使用は、当該技術分野で周知である。いかなる従来の媒体又は作用薬も活性成分と不適合でない限り、治療用製剤におけるその使用が企図される。補足的な活性成分もまた、製剤内へと組み込むことができる。担体は、製剤の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに対して生理的に無害であるという意味で「許容される」必要がある。

【0080】

III. 化合物

本明細書では、とりわけ、式 I、I-A、II、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及び (IIb-2) の化合物が開示される。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I：

【化13】



式I

の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

X は、 N 、 CH 、又は CR^x であり、

R^x は、 $(CH_2)_mCN$ 、又はハロであり、

m は、0、1、2、又は3であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して、 H 、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

L^1 は、 O 、 S 、又は $CR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ シアノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim$

C₆シクロアルキルを形成することができ、

L²は、CR^{2a}R^{2b}であり、

あるいは、L²は、O又はSであり、L¹は、CR^{1a}R^{1b}であり、

R^{2a}及びR^{2b}は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、-CN、C₁～C₃シアノアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり、

あるいは、R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、C₃～C₆シクロアルキルを形成することができ、

あるいは、R^{1b}及びR^{2b}は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、C₃～C₆シクロアルキルを形成することができ、

L³は、結合又はCR^{3a}R^{3b}であり、

R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、-CN、C₁～C₃シアノアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり、

あるいは、R^{3a}及びR^{3b}は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、C₃～C₆シクロアルキルを形成することができ、

あるいは、R^{2b}及びR^{3b}は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、C₃～C₆シクロアルキルを形成することができ、

R^Aは、フェニル又はナフチルであり、R^Aは、0、1、2、3、4、又は5個のR^Aで置換されており、

各R^{A2}は、独立して、-OH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₁₀アルコキシ、C₁～C₁₀ヒドロキシアルキル、C₂～C₁₀アルコキシアルキル、C₁～C₆アルキル-N(R^{A2a})(R^{A2b})、C₁～C₁₀チオアルキル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、-CN、-C(O)R^{A2a}、-C(O)OR^{A2a}、-OC(O)R^{A2a}、-OC(O)OR^{A2a}、-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})、-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})、-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})、-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})、オキソ、-OR^{A2a}、-SR^{A2a}、-S(O)₂R^{A2a}、-S(O)₂OR^{A2a}、-N(R^{A2a})(R^{A2b})、-(C₀～C₃アルキル)-SF₅、-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})、C₃～C₈シクロアルキル、-(C₁～C₆アルキル)-(C₃～C₈シクロアルキル)、3～14員ヘテロシクリル、-(C₁～C₆アルキル)-(3～14員ヘテロシクリル)、C₆～C₁₄アリール、-(C₁～C₆アルキル)-(C₆～C₁₄アリール)、5～14員ヘテロアリール、又は-(C₁～C₆アルキル)-(5～14員ヘテロアリール)であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロアルキルは、0、1、2、又は3個のR^{A3}で置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、又は3個のR^{A4}で置換されており、

各R^{A2a}及びR^{A2b}は、独立して、H、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₃～C₈シクロアルキルであり、

各R^{A3}は、独立して、ハロ、-CN、-OR^{A3a}、-SR^{A3a}、-N(R^{A3a})(R^{A3b})、C₃～C₈シクロアルキル、又は5～14員ヘテロアリールであり、

各R^{A3a}及びR^{A3b}は、独立して、H、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₃～C₈シクロアルキルであり、

各R^{A4}は、独立して、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ハロアルキルチオ、C₃～C₈シクロアルキル、-(C₁～C₆アルキル)-(C₆～C₁₀アリール)、ハロ、-CN、-OH、又は-N(R^{A4a})(R^{A4b})であり、

各R^{A4a}及びR^{A4b}は、独立して、H又はC₁～C₆アルキルであり、

あるいは、2つの R^{A2} は組み合わせさせて、 R^A 上の2つの隣接する原子上に、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、3～10員ヘテロシクリル、又は5～14員ヘテロアリールを形成することができ、

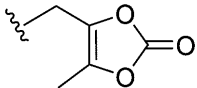
R^B は、 H 、 $-C(O)R^{B1}$ 、又は $-C(O)OR^{B2}$ であり、

R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B1a} で置換されており、

R^{B2} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - O - C(O)R^{B3}$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～14員ヘテロアリール、又は

10

【化14】



であり、

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B2a} で置換されており、

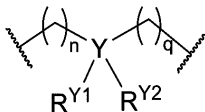
R^{B3} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B3a} で置換されており、

20

各 R^{B1a} 、 R^{B2a} 及び R^{B3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

L^C は、結合又は

【化15】



30

であり、

Y は、 C 又は Si であり、

n は、0、1、2、又は3であり、

q は、0、1、2、又は3であり、

R^{Y1} は、 H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^{Y2} は、 H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

あるいは、 R^{Y1} 及び R^{Y2} は組み合わせさせて、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル又は3～10員ヘテロシクリルを形成し、

40

R^C は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{C1}$ 、 $-N(R^{C1})_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、各 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、及び3～14員ヘテロアリールは、0、1、2、3、又は4個の R^{C3} で置換されており、

各 R^{C1} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - N(R^{C3a})$

50

(R^{C3b})、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{C3a}$ 、 $-C(O)OR^{C3a}$ 、 $-C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})$ 、 $-OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})$ 、 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、オキソ、 $-OR^{C3a}$ 、 $-SR^{C3a}$ 、 $-N(R^{C3a})(R^{C3b})$ 、 $-N_3$ 、 SF_5 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル})$ 、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-(3 \sim 10 \text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、各アルキルは、 0 、 1 、 2 、若しくは 3 個の $-CN$ 、 $-C(O)OR^{C3a1}$ 、 $-C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$ 、 $-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、 $-SR^{C3a1}$ 、 N_3 、 SF_5 、又は 0 、 1 、 2 若しくは 3 個の R^{C3a2} で置換されている $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルで置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、 0 、 1 、 2 、若しくは 3 個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、各アルケニルは、 0 、 1 、 2 、又は 3 個のハロで置換されており、各アルコキシアルキル及びアルキニルは、 0 、 1 、 2 、若しくは 3 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 0 若しくは 1 個の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールで置換されており、

10

20

各 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、又は $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり、各アリール及びヘテロアリールは、 0 、 1 、 2 、若しくは 3 個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、

あるいは、 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、それらが結合している N と一緒にあって、 $3 \sim 8$ 員複素環を形成し、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル})$ 、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(3 \sim 10 \text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-(C_2 \sim C_4 \text{アルキニル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、又は SF_5 であり、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、アルキニル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、 0 、 1 、 2 、又は 3 個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、又は SF_5 で置換されており、

30

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合している N と一緒にあって、 $3 \sim 8$ 員複素環を形成し、

R^D は、ハロであり、

各ヘテロシクリルは、 N 、 O 、 S 、及び Si から選択される 1 、 2 、 3 、又は 4 個のヘテロ原子を有し、

40

各ヘテロアリールは、 N 、 O 、及び S から選択される 1 、 2 、 3 、又は 4 個のヘテロ原子を有する。

【0081】

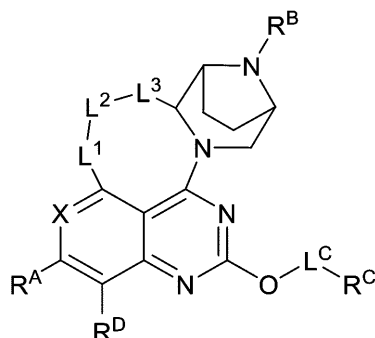
いくつかの実施形態では、本開示は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、それぞれ独立して、 H 又はメチルである、式Iの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの 1 つ又は 2 つがメチルである、式Iの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^1 及び R^2 がメチルである、式Iの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、それぞれ、 H である、式Iの化合物を提供する。

50

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I - A の化合物、

【 化 1 6 】



10

式 I - A、

又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X は、N、CH、又は CR^x であり、 R^x は、 $(CH_2)_mCN$ 、又はハロであり、

m は、0、1、2、又は 3 であり、

 L^1 は、O、S、又は $CR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ シアノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

20

あるいは、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

 L^2 は、 $CR^{2a}R^{2b}$ であり、あるいは、 L^2 は、O 又は S であり、 L^1 は、 $CR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ シアノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

30

あるいは、 R^{1b} 及び R^{2b} は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

 L^3 は、結合又は $CR^{3a}R^{3b}$ であり、

R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ シアノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{3a} 及び R^{3b} は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

あるいは、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している原子と組み合わせさせて、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

40

R^A は、フェニル又はナフチルであり、 R^A は、0、1、2、3、4、又は 5 個の R^{A2} で置換されており、

各 R^{A2} は、独立して、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ チオアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{A2a}$ 、 $-C(O)OR^{A2a}$ 、 $-OC(O)R^{A2a}$ 、 $-OC(O)OR^{A2a}$ 、 $-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$ 、 $-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$ 、オキソ、 $-OR^{A2a}$ 、 $-SR^A$

50

$2a$ 、 $-S(O)_2R^{A2a}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2a}$ 、 $-N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-SF_5$ 、 $-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(3 \sim 14 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、 $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(5 \sim 14 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロアルキルは、0、1、2、又は3個の R^{A3} で置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、又は3個の R^{A4} で置換されており、

10

各 R^{A2a} 及び R^{A2b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^{A3} は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{A3a}$ 、 $-SR^{A3a}$ 、 $-N(R^{A3a})(R^{A3b})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールであり、

各 R^{A3a} 及び R^{A3b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^{A4} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルチオ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-N(R^{A4a})(R^{A4b})$ であり、

20

各 R^{A4a} 及び R^{A4b} は、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

あるいは、2つの R^{A2} は組み合わさって、 R^A 上の2つの隣接する原子上に、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールを形成することができ、

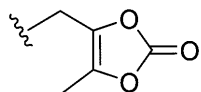
R^B は、H、 $-C(O)R^{B1}$ 、又は $-C(O)OR^{B2}$ であり、

R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B1a} で置換されており、

30

R^{B2} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-OC(O)R^{B3}$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、又は

【化17】



であり、

40

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B2a} で置換されており、

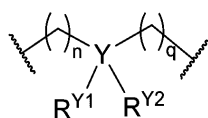
R^{B3} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B3a} で置換されており、

各 R^{B1a} 、 R^{B2a} 及び R^{B3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

L^C は、結合又は

50

【化 18】



であり、

Yは、C又はSiであり、

nは、0、1、2、又は3であり、

qは、0、1、2、又は3であり、

R^{Y1}は、H又はC₁～C₃アルキルであり、

R^{Y2}は、H又はC₁～C₃アルキルであり、

あるいは、R^{Y1}及びR^{Y2}は組み合わせさせて、C₃～C₁₀シクロアルキル又は3～10員ヘテロシクリルを形成し、

R^Cは、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、-NH₂、-NHR^{C1}、-N(R^{C1})₂、C₃～C₈シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、C₆～C₁₄アリアル、又は5～14員ヘテロアリアルであり、各C₃～C₈シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、C₆～C₁₄アリアル、及び3～14員ヘテロアリアルは、0、1、2、又は3個のR^{C3}で置換されており、

各R^{C1}は、独立して、C₁～C₆アルキルから選択され、

各R^{C3}は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₁～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、-(C₁～C₆アルキル)-N(R^{C3a})(R^{C3b})、-CN、-C(O)R^{C3a}、-C(O)OR^{C3a}、-C(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})、-N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})、-OC(O)N(R^{C3a})(R^{C3b})、-N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})、=CH₂、=CF₂、オキソ、-OR^{C3a}、-SR^{C3a}、-N(R^{C3a})(R^{C3b})、-N₃、SF₅、C₃～C₈シクロアルキル、-(C₁～C₆アルキル)-(C₃～C₈シクロアルキル)、3～10員ヘテロシクリル、-(C₁～C₆アルキル)-(3～10員ヘテロシクリル)、C₆～C₁₀アリアル、-(C₁～C₆アルキル)-(C₆～C₁₀アリアル)、5～10員ヘテロアリアル、又は-(C₁～C₆(アルキル)-(5～10員ヘテロアリアル)であり、各アルキルは、0、1、2、若しくは3個の-CN、-C(O)OR^{C3a1}、-C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})、-N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})、-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})、-OR^{C3a1}、-SR^{C3a1}、N₃、SF₅、又は0、1、2若しくは3個のR^{C3a2}で置換されている3～10員ヘテロシクリルで置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリアル、アルキル-アリアル、ヘテロアリアル、及びアルキル-ヘテロアリアルは、0、1、2、若しくは3個のハロ、-CN、又はR^{C3a2}で置換されており、各アルケニルは、0、1、2、又は3個のハロで置換されており、各アルコキシアルキル及びアルキニルは、0、1、2、若しくは3個のC₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、0若しくは1個のC₁～C₆ハロアルキルで置換されているC₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリアル、又は5～10員ヘテロアリアルで置換されており、

各R^{C3a}及びR^{C3b}は、独立して、H、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₆～C₁₀アリアル、C₃～C₆シクロアルキル、3～6員ヘテロシクリル、又は5～10員ヘテロアリアルであり、各アリアル及びヘテロアリアルは、0、1、2、若しくは3個のハロ、-CN、又はR^{C3a2}で置換されており、

あるいは、R^{C3a}及びR^{C3b}は、それらが結合しているNと一緒に、3～8員複素環を形成し、

各R^{C3a1}及びR^{C3a2}は、独立して、C₁～C₃アルキル、ハロ、C₁～C₆ハロ

アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル})$ 、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(3 \sim 10 \text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-(C_2 \sim C_4 \text{アルキニル})-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、又は SF_5 であり、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、アルキニル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、3又は4個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、又は SF_5 で置換されており、

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合しているNと一緒にあって、 $3 \sim 8$ 員複素環を形成し、

R^D は、ハロであり、

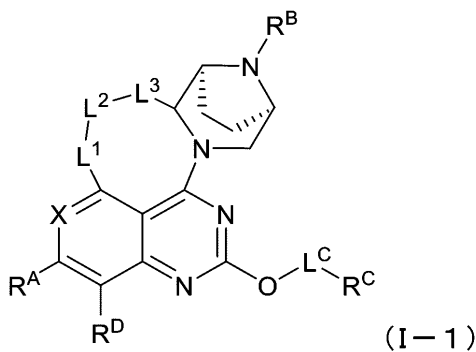
各ヘテロシクリルは、N、O、S、及びSiから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有し、

各ヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有する。

【0083】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(I-1)の構造：

【化19】

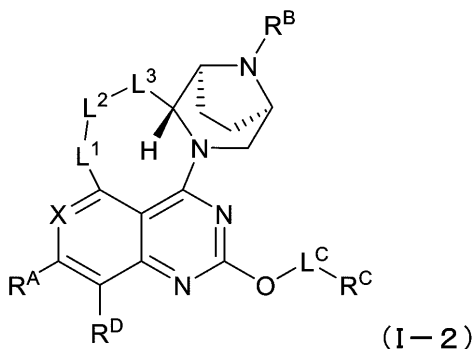


を有する、式I若しくはI-Aの化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0084】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(I-2)の構造：

【化20】



を有する、式I、I-A若しくはI-1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0085】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(I-3)の構造：

10

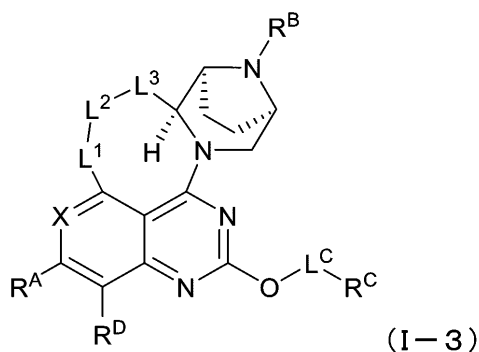
20

30

40

50

【化 2 1】



10

を有する、式 I、I-A 若しくは I-1 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0086】

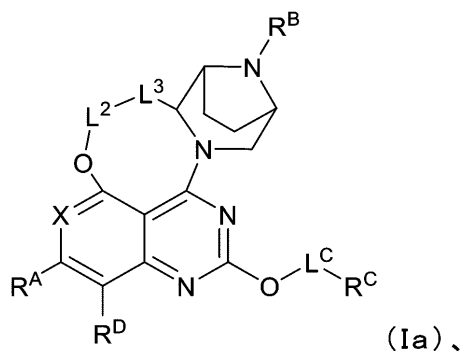
いくつかの実施形態では、本開示は、X が N である、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、X が CH である、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、X が CR^x であり、 R^x が $(CH_2)_mCN$ であり、m が 0、1、2 又は 3 である、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、X が CR^x であり、 R^x が CH_2CN である、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、X が CR^x であり、 R^x がハロである、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0087】

いくつかの実施形態では、本開示は、 L^1 が O である、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、式 (Ia) の構造：

【化 2 2】



30

を有する、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0088】

いくつかの実施形態では、本開示は、 L^1 が CHR^{1b} である、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 L^1 が CH_2 である、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 L^1 が $CH(CH_3)$ である、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{1a} 及び R^{1b} が、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はハロであ

40

50

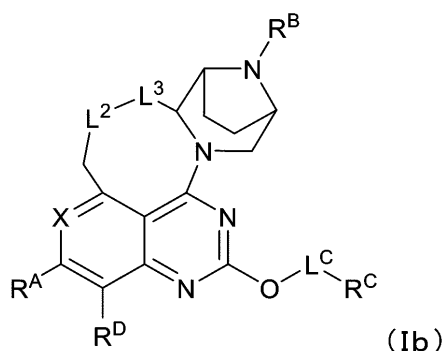
る、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{1b} が $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はハロである、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{1b} が H、又はメチルである、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{1b} が H である、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{1b} がメチルである、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0089】

10

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (Ib) の構造：

【化23】



20

を有する、式 I、I-A、I-1、I-2 若しくは I-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0090】

いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{2a} 及び R^{2b} が、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia) 若しくは (Ib) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 L^2 が CHR^{2b} である、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia) 若しくは (Ib) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{2b} が H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia) 若しくは (Ib) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{2b} が H である、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia) 若しくは (Ib) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{2b} が $C_1 \sim C_3$ アルキルである、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia) 若しくは (Ib) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{2b} がメチルである、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia) 若しくは (Ib) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0091】

いくつかの実施形態では、本開示は、 L^3 が $CR^{3a}R^{3b}$ である、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia) 若しくは (Ib) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{3a} 及び R^{3b} が H である、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、(Ia) 若しくは (Ib) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

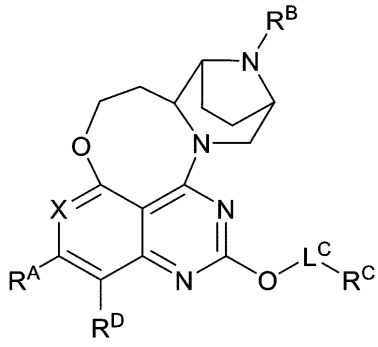
40

【0092】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (Ia-1) の構造：

50

【化 2 4】



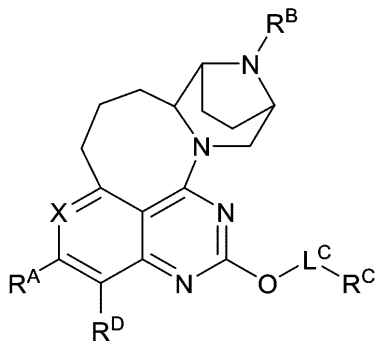
10

を有する、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3 若しくは (I b) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0093】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (I b-1) の構造：

【化 2 5】



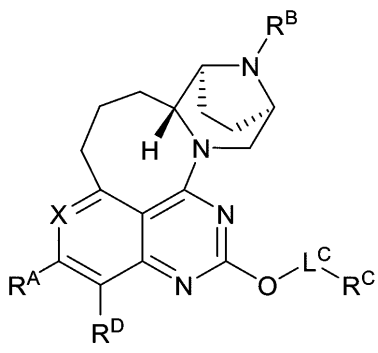
20

を有する、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3 若しくは (I b) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0094】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (I b-2) の構造：

【化 2 6】



40

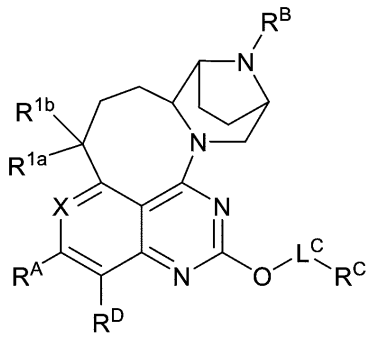
を有する、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、I b 若しくは I b-1 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0095】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (I b-3) の構造：

50

【化 2 7】



(Ib-3)

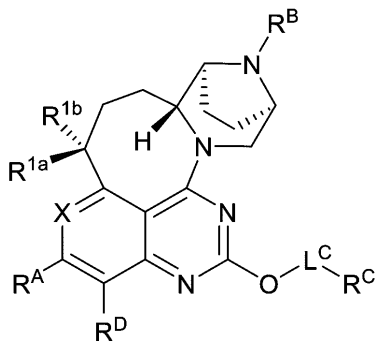
10

を有する、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、I b 若しくは I b-1 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0096】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (I b-4) の構造：

【化 2 8】



(Ib-4)

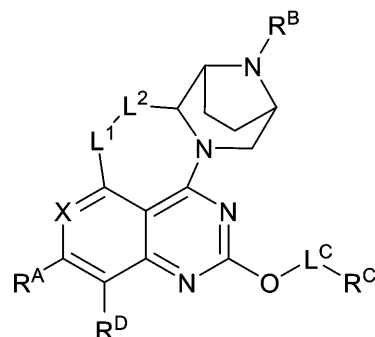
20

【0097】

を有する、式 I、I-A、I-1、I-2、I-3、I b 若しくは I b-1 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。本明細書には、とりわけ、式 II、(II-1)、(II a)、(II a-1)、(II b)、(II b-1)、及び (II b-2) の化合物が開示される。いくつかの実施形態では、本開示は、式 (II)：

30

【化 2 9】



40

式 II、

又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X は、N、CH、又は CR^x であり、

R^x は、 $(CH_2)_mCN$ 、又はハロであり、

m は、0、1、2、又は 3 であり、

L^1 は、O、又は $CR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ シ

50

アノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

L^2 は、 $CR^{2a}R^{2b}$ であり、

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_3$ シアノアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

あるいは、 R^{2a} 及び R^{2b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

あるいは、 R^{1b} 及び R^{2b} は、それらが結合している原子と組み合わせあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成することができ、

R^A は、フェニル又はナフチルであり、 R^A は、0、1、2、3、4、又は5個の R^A で置換されており、

各 R^{A2} は、独立して、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ チオアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{A2a}$ 、 $-C(O)OR^{A2a}$ 、 $-OC(O)R^{A2a}$ 、 $-OC(O)OR^{A2a}$ 、 $-C(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-N(R^{A2a})C(O)(R^{A2b})$ 、 $-OC(O)N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-N(R^{A2a})C(O)(OR^{A2b})$ 、オキソ、 $-OR^{A2a}$ 、 $-SR^{A2a}$ 、 $-S(O)_2R^{A2a}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2a}$ 、 $-N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})-SF_5$ 、 $-OP(O)(OR^{A2a})(OR^{A2b})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、3～14員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(3 \sim 14 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、5～14員ヘテロアリール、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(5 \sim 14 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、及びハロアルキルは、0、1、2、又は3個の R^{A3} で置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、又は3個の R^{A4} で置換されており、

各 R^{A2a} 及び R^{A2b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^{A3} は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{A3a}$ 、 $-SR^{A3a}$ 、 $-N(R^{A3a})(R^{A3b})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は5～14員ヘテロアリールであり、

各 R^{A3a} 及び R^{A3b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^{A4} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルチオ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-N(R^{A4a})(R^{A4b})$ であり、

各 R^{A4a} 及び R^{A4b} は、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

あるいは、2つの R^{A2} は組み合わせあって、 R^A 上の2つの隣接する原子上に、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、3～10員ヘテロシクリル、又は5～14員ヘテロアリールを形成することができ、

R^B は、H、 $-C(O)R^{B1}$ 、又は $-C(O)OR^{B2}$ であり、

R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R

10

20

30

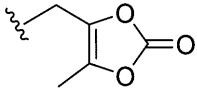
40

50

B^{1a}で置換されており、

R^{B2}は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、(C₁～C₆アルキル)－O
C(O)R^{B3}、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₄アリール、5～14員ヘテロ
アリール、又は

【化30】



であり、

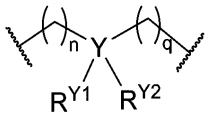
C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₄アリール、又は5～14員ヘテロアリールは
、0、1、2又は3個のR^{B2a}で置換されており、

R^{B3}は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₈シクロアルキル、
C₆～C₁₄アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、C₃～C₈シクロアルキ
ル、C₆～C₁₄アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個のR^{B3a}
で置換されており、

各R^{B1a}、R^{B2a}及びR^{B3a}は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アル
コキシ、C₂～C₆アルコキシアルキル、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハ
ロアルコキシ、オキソ、－OH、－CN、又はC₃～C₁₀シクロアルキルであり、

L^Cは、結合又は

【化31】



であり、

Yは、C又はSiであり、

nは、0、1、2、又は3であり、

qは、0、1、2、又は3であり、

R^{Y1}は、H又はC₁～C₃アルキルであり、

R^{Y2}は、H又はC₁～C₃アルキルであり、

あるいは、R^{Y1}及びR^{Y2}は組み合わせさせて、C₃～C₁₀シクロアルキル又は3～
10員ヘテロシクリルを形成し、

R^Cは、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ヒドロキシアル
キル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコ
キシ、－NH₂、－NHR^{C1}、－N(R^{C1})₂、C₃～C₈シクロアルキル、3～14
員ヘテロシクリル、C₆～C₁₄アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、各C
3～C₈シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、C₆～C₁₄アリール、及び3～
14員ヘテロアリールは、0、1、2、又は3個のR^{C3}で置換されており、

各R^{C1}は、独立して、C₁～C₆アルキルから選択され、

各R^{C3}は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₈アルキ
ニル、C₁～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、ハロ、C₁～C
6ハロアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、－(C₁～C₆アルキル)－N(R^{C3a})
(R^{C3b})、－CN、－C(O)R^{C3a}、－C(O)OR^{C3a}、－C(O)N(R^{C3a})
(R^{C3b})、－N(R^{C3a})C(O)(R^{C3b})、－OC(O)N(R^{C3a})
(R^{C3b})、－N(R^{C3a})C(O)(OR^{C3b})、＝CH₂、＝CF₂、オキソ
、－OR^{C3a}、－SR^{C3a}、－N(R^{C3a})(R^{C3b})、－N₃、SF₅、C₃～C
8シクロアルキル、－(C₁～C₆アルキル)－(C₃～C₈シクロアルキル)、3～1
0員ヘテロシクリル、－(C₁～C₆アルキル)－(3～10員ヘテロシクリル)、C₆
～C₁₀アリール、－(C₁～C₆アルキル)－(C₆～C₁₀アリール)、5～10員

10

20

30

40

50

ヘテロアリール、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ (アルキル)})-(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、各アルキルは、0、1、2、若しくは3個の $-CN$ 、 $-C(O)OR^{C3a1}$ 、 $-C(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-N(R^{C3a1})C(O)(R^{C3a2})$ 、 $-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、 $-SR^{C3a1}$ 、 N_3 、 SF_5 、又は0、1、2若しくは3個の R^{C3a2} で置換されている3～10員ヘテロシクリルで置換されており、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、若しくは3個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、各アルケニルは、0、1、2、又は3個のハロで置換されており、各アルコキシアルキル及びアルキニルは、0、1、2、若しくは3個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、0若しくは1個の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は5～10員ヘテロアリールで置換されており、

10

各 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～6員ヘテロシクリル、又は5～10員ヘテロアリールであり、各アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、若しくは3個のハロ、 $-CN$ 、又は R^{C3a2} で置換されており、

あるいは、 R^{C3a} 及び R^{C3b} は、それらが結合している N と一緒になって、3～8員複素環を形成し、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、3～10員ヘテロシクリル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-(3 \sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、5～10員ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ 、又は SF_5 であり、各シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル-ヘテロシクリル、アリール、アルキル-アリール、アルキニル-アリール、ヘテロアリール、及びアルキル-ヘテロアリールは、0、1、2、3又は4個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、又は SF_5 で置換されており、

20

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合している N と一緒になって、3～8員複素環を形成し、

30

R^D は、ハロであり、

各ヘテロシクリルは、 N 、 O 、 S 、及び S_i から選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有し、

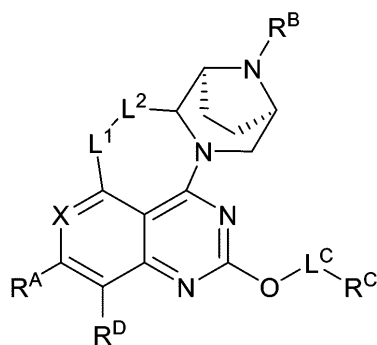
各ヘテロアリールは、 N 、 O 、及び S から選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有する。

【0098】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (II-1) の構造：

【化32】

40



(II-1)

を有する、式 II 若しくは II-1 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供す

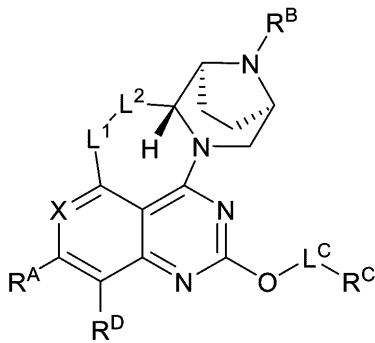
50

る。

【0099】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（II-2）の構造：

【化33】



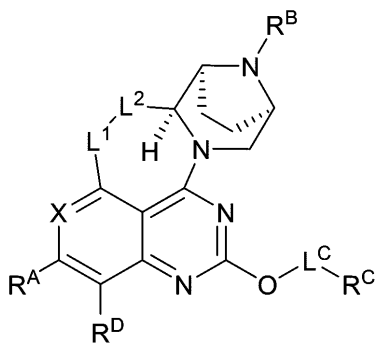
10

を有する、式II若しくはII-1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0100】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（II-3）の構造：

【化34】



20

を有する、式II若しくはII-1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0101】

いくつかの実施形態では、本開示は、XがNである、式II、II-1、II-2若しくはII-3の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、XがCHである、式II、II-1、II-2若しくはII-3の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、XがCR^xであり、R^xが(CH₂)_mCNであり、mが0、1、2又は3である、式II、II-1、II-2若しくはII-3の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、XがCR^xであり、R^xがCH₂CNである、式II、II-1、II-2若しくはII-3の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、XがCR^xであり、R^xがハロである、式II、II-1、II-2若しくはII-3の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、XがC-Cである、式II、II-1、II-2若しくはII-3の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

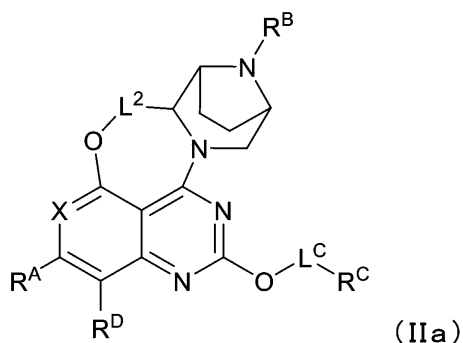
40

【0102】

いくつかの実施形態では、本開示は、L¹がOである、式II、II-1、II-2若しくはII-3の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、式（IIa）の構造：

50

【化 3 5】



10

を有する、式 II、II-1、II-2 若しくは II-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0103】

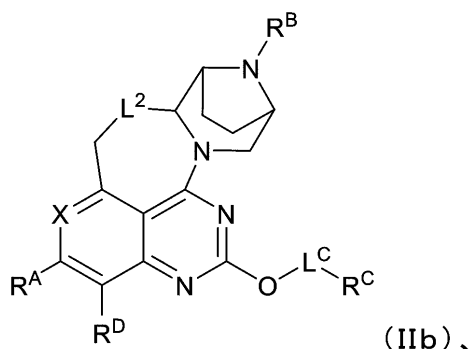
いくつかの実施形態では、本開示は、 L^1 が CHR^{1b} である、式 II、II-1、II-2 若しくは II-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 L^1 が CH_2 である、式 II、II-1、II-2 若しくは II-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 L^1 が $CH(CH_3)$ である、式 II、II-1、II-2 若しくは II-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{1a} 及び R^{1b} が、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はハロである、式 II、II-1、II-2 若しくは II-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{1b} が $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はハロである、式 II、II-1、II-2 若しくは II-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{1b} がメチルである、式 II、II-1、II-2 若しくは II-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0104】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (IIb) の構造、

【化 3 6】



30

を有する、式 II、II-1、II-2 若しくは II-3 の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0105】

いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{2a} 及び R^{2b} が、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、式 II、II-1、II-2、II-3、(IIa) 若しくは (IIb) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 L^2 が CHR^{2b} である、式 II、II-1、II-2、II-3、(IIa) 若しくは (IIb) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{2b} が H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである、式 II、II-1、II-2、II-3、(IIa) 若しくは

40

50

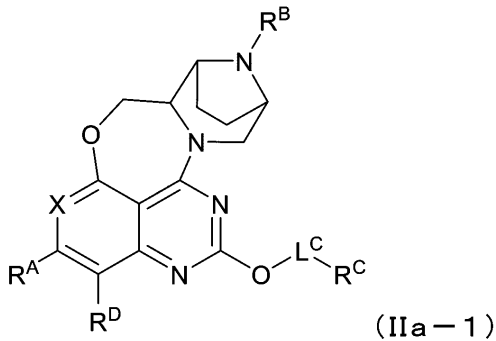
(IIb)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{2b} がHである、式II、II-1、II-2、II-3、(IIa)若しくは(IIb)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{2b} が $C_1 \sim C_3$ アルキルである、式II、II-1、II-2、II-3、(IIa)若しくは(IIb)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^{2b} がメチルである、式II、II-1、II-2、II-3、(IIa)若しくは(IIb)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0106】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(IIa-1)の構造：

10

【化37】



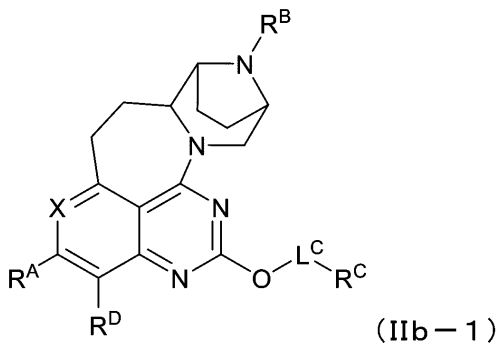
20

を有する、式II、II-1、II-2、II-3若しくは(IIa)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0107】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(IIb-1)の構造：

【化38】



30

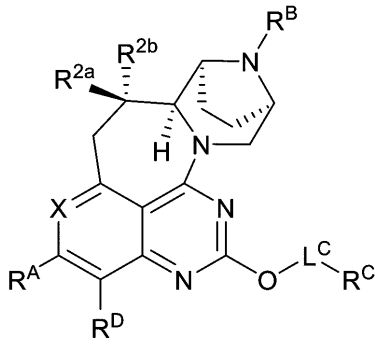
を有する、式II、II-1、II-2、II-3若しくは(IIb)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0108】

いくつかの実施形態では、本開示は、式(IIb-2)の構造：

40

【化 3 9】



10

を有する、式 II、II-1、II-2、II-3、(IIa)、(IIb) 若しくは (IIb-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0109】

いくつかの実施形態では、本開示は、 R^A が、0、1、2、3、4 又は 5 個の R^{A2} で置換されているフェニルである、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及び (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^A が、0、1、2、3、4 又は 5 個の R^{A2} で置換されているナフチルである、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及び (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0110】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及び (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、各 R^{A2} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{A2a}$ 、 $-SR^{A2a}$ 、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ であり、各アルケニルは、0、1、2 又は 3 個の R^{A3} で置換されており、各 R^{A2a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各 R^{A3} は、独立して、ハロである。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及び (IIb-2)、の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、各 R^{A2} は、独立して、 Me 、 $-OH$ 、 $-C(Cl)=CH_2$ 、 $-CH=CHF_2$ 、

30

【化 4 0】

$-C \equiv CH$ 、

40

F 、 Cl 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O$ -シクロプロピル、 $-SCF_3$ 、又は $-CH_2$ -シクロプロピルである。

【0111】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及び (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^A は、

50

10

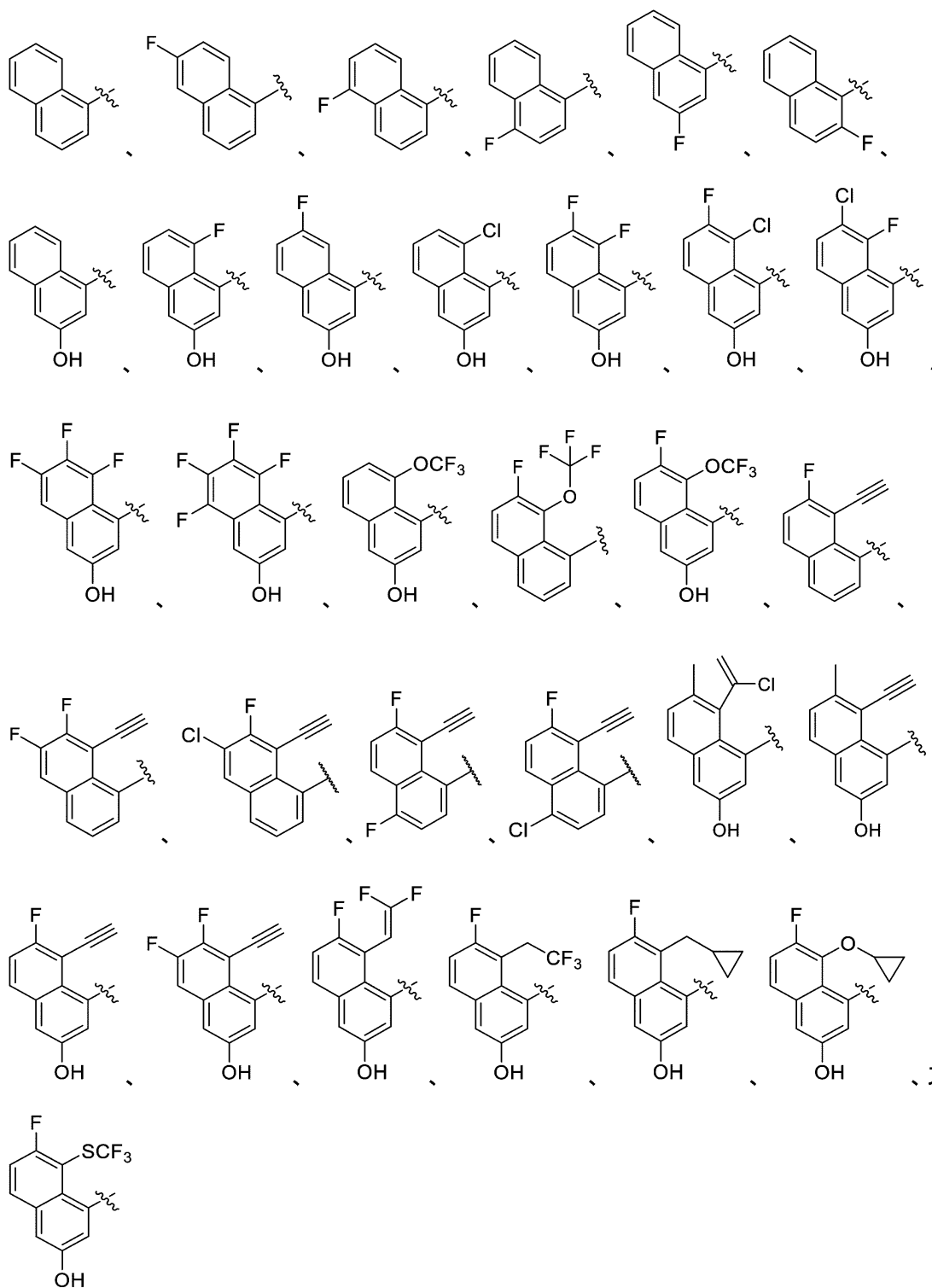


である。

30

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、及び (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、R^Aは、

【化 4 2】

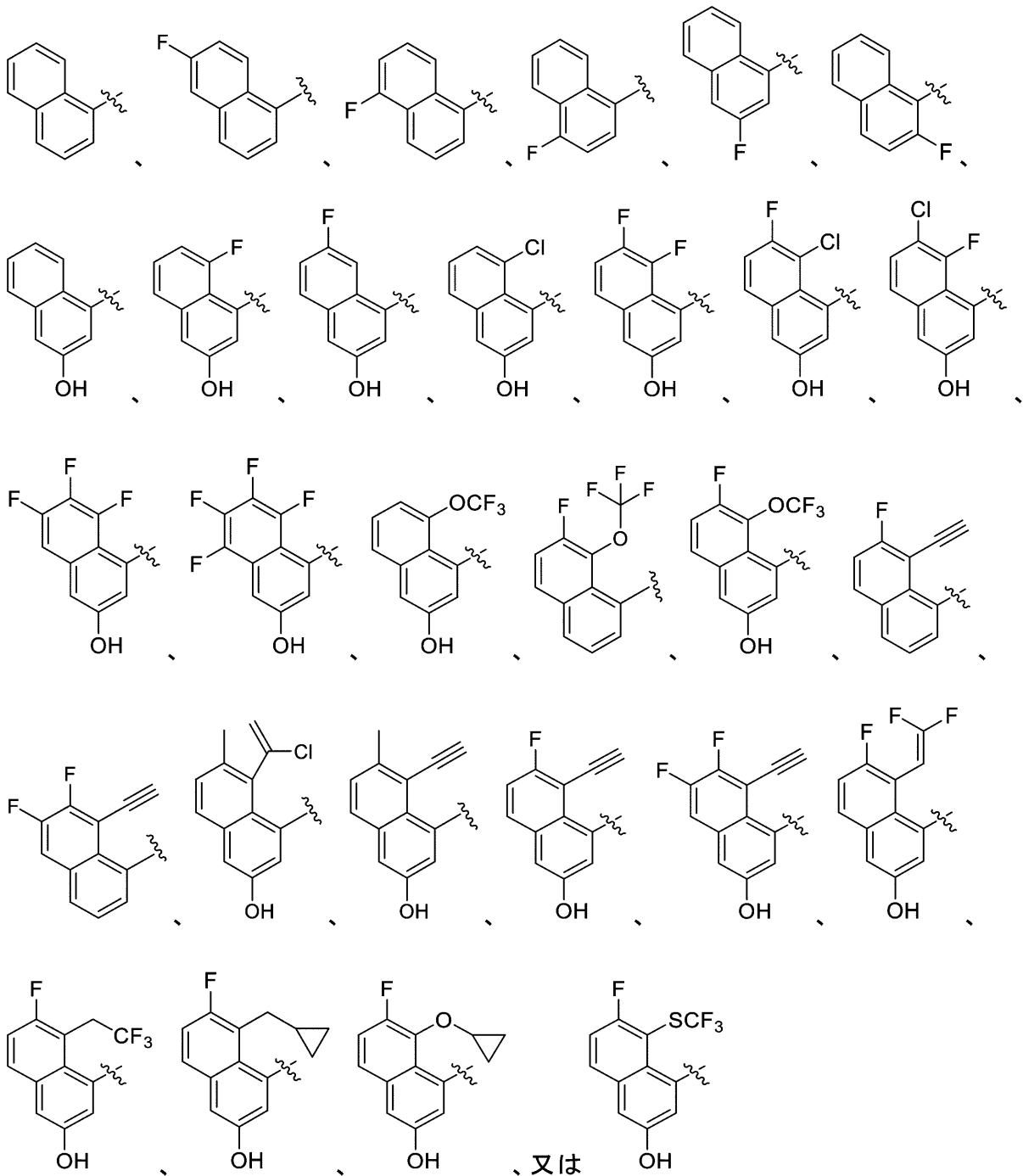


である。

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、R^Aは、

【化 4 3】



10

20

30

である。

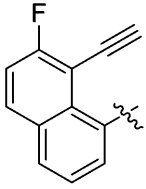
40

【0114】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、R^A は、

50

【化 4 4】



である。

【0115】

いくつかの実施形態では、本開示は、 R^B がHである、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0116】

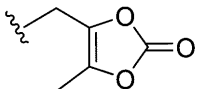
いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、

式中、
 R^B は、 $-C(O)R^{B1}$ 、又は $-C(O)OR^{B2}$ であり、

R^{B1} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B1a} で置換されており、

R^{B2} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-O-C(O)R^{B3}$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、5～14員ヘテロアリール、又は

【化 4 5】



であり、

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B2a} で置換されており、

R^{B3} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、又は5～14員ヘテロアリールは、0、1、2又は3個の R^{B3a} で置換されており、

各 R^{B1a} 、 R^{B2a} 及び R^{B3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0117】

いくつかの実施形態では、本開示は、 L^C が結合である、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0118】

10

20

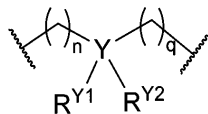
30

40

50

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 L^C は、

【化 4 6】



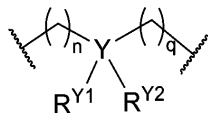
であり、

Y は、C 又は Si であり、n は、0 又は 1 であり、q は、0 又は 1 であり、 R^{Y1} は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{Y2} は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、あるいは、 R^{Y1} 及び R^{Y2} は組み合わさって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成する。

【0119】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 L^C は、

【化 4 7】



であり、

Y は、C 又は Si であり、n は、0 又は 1 であり、q は、0 又は 1 であり、 R^{Y1} は、H 又は Me であり、 R^{Y2} は、H 又は Me であり、あるいは、 R^{Y1} 及び R^{Y2} は組み合わさって、シクロプロピルを形成する。

【0120】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

R^C は、0、1、2 又は 3 個の R^{C3} で置換されている 3 ～ 14 員ヘテロシクリルであり、

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $=CH_2$ 、 $-OR^{C3a}$ 、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、各アルキルは、 $1-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、又は N_3 で置換されており、

各 R^{C3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、各アリール又はヘテロアリールは、0、1、2、3、若しくは 4 個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、又は SF_5 で置換されており、

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合している N と一緒になって、3 ～ 8 員複素環を形成する。

【0121】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-

10

20

30

40

50

3)、(I a)、(I a-1)、(I b)、(I b-1)、(I b-2)、(I b-3)、(I b-4)、II、(II-1)、(II a)、(II a-1)、(II b)、(II b-1)若しくは(II b-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

R^C は、0、1、2又は3個の R^{C3} で置換されている3～14員ヘテロシクリルであり、

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $=CH_2$ 、 $-OR^{C3a}$ 、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、各アルキルは、 $1-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、又は N_3 で置換されており、

各 R^{C3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各アリールは、1個の SF_5 で置換されており、

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合しているNと一緒にあって、3～8員複素環を形成する。

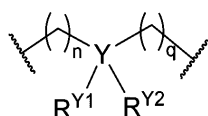
10

【0122】

いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I a)、(I a-1)、(I b)、(I b-1)、(I b-2)、(I b-3)、(I b-4)、II、(II-1)、(II a)、(II a-1)、(II b)、(II b-1)若しくは(II b-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 L^C は、

20

【化48】



であり、

Yは、Cであり、nは、0であり、qは、0であり、 R^{Y1} はHであり、 R^{Y2} はHである。いくつかの実施形態では、本開示は、 L^C が $-CH_2-$ である、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I a)、(I a-1)、(I b)、(I b-1)、(I b-2)、(I b-3)、(I b-4)、II、(II-1)、(II a)、(II a-1)、(II b)、(II b-1)若しくは(II b-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0123】

いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I a)、(I a-1)、(I b)、(I b-1)、(I b-2)、(I b-3)、(I b-4)、II、(II-1)、(II a)、(II a-1)、(II b)、(II b-1)若しくは(II b-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

R^C は、8～14員ヘテロシクリルであり、0、1、2、又は3個の R^{C3} で置換されており、

40

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $=CH_2$ 、 $-OR^{C3a}$ 、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、

各アルキルは、1個の $-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、又は N_3 で置換されており、

各 R^{C3a} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各アリールは、1個の SF_5 で置換されており、

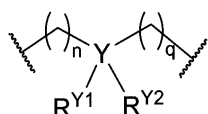
あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合しているNと一緒にあって、3～8員複素環を形成する。

50

【0124】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 L^C は、

【化49】



10

であり、

Y は、C 又は Si であり、n は、1 であり、q は、1 であり、 R^{Y1} は Me であり、 R^{Y2} は Me であり、あるいは、 R^{Y1} 及び R^{Y2} は組み合わさって、シクロプロピルを形成する。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^C は、0、1、又は 2 個の R^{C3} で置換されている 3～7 員ヘテロシクリルであり、各 R^{C3} は、独立して、ハロ又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

20

【0125】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{1b} は、H、又はメチルであり、 R^{C3} は、 $-CH_2OR^{C3a1}$ 、又は F であり、 R^{C3a1} は、1 個のハロ、若しくは $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルで置換されている 5～6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{1b} は、H、又はメチルであり、 R^{C3} は F である。いくつかの実施形態では、本開示は、I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{1b} は、H、又はメチルであり、 R^{C3} は、 $-CH_2OR^{C3a1}$ であり、 R^{C3a1} は、1 個の C_1 ハロアルキルで置換されている 6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{1b} は、H、又はメチルであり、 R^{C3} は、 $-CH_2OR^{C3a1}$ であり、 R^{C3a1} は、ピリダジン、ピリミジン、又はピラジンであり、ピリダジン、ピリミジン、又はピラジンは、1 個の CF_3 で置換されている。

30

40

【0126】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-

50

3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 L^C は、 $-CH_2-$ であり、 R^C は、1個の R^{C3} で置換されている3~14員ヘテロシクリルであり、 R^{C3} は、1個の $-OR^{C3a1}$ 、又は $-SR^{C3a1}$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{C3a1} は、0、1若しくは2個の $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシで置換されている5~10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 L^C は、 $-CH_2-$ であり、 R^C は、1個の R^{C3} で置換されている4~8員ヘテロシクリルであり、 R^{C3} は、 $-CH_2OR^{C3a1}$ であり、 R^{C3a1} は、ピリミジンであり、ピリミジンは、1個のトリフルオロメチル基で置換されている。

10

【0127】

いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 $-O-L^C-R^C$ 部分は、

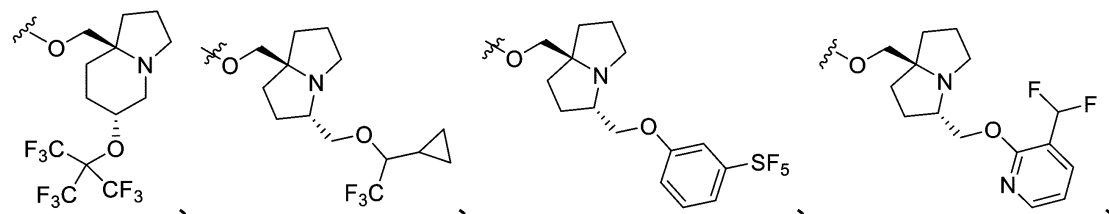
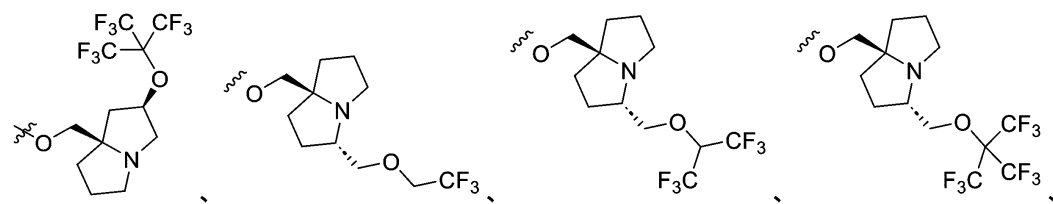
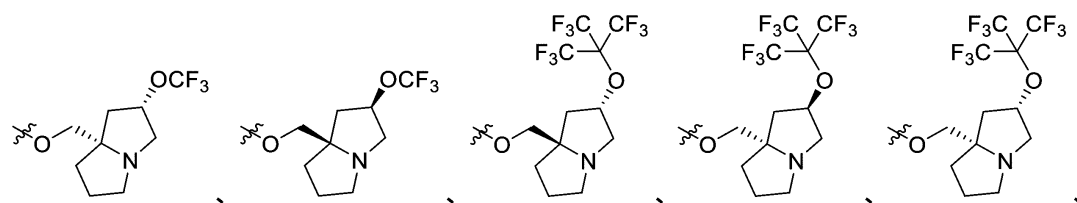
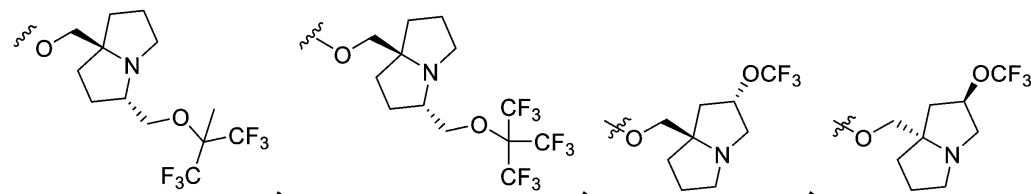
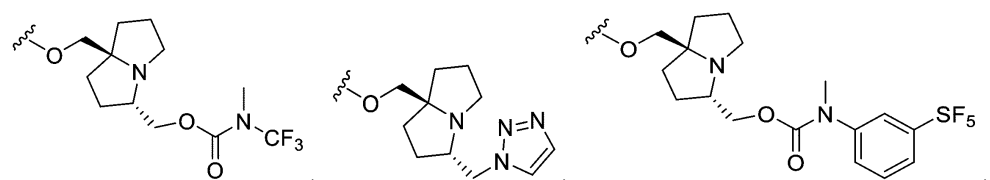
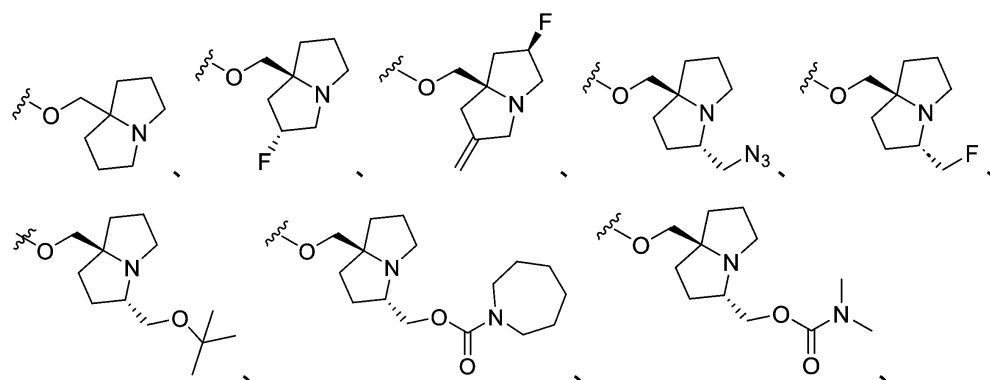
20

30

40

50

【化 50】



10

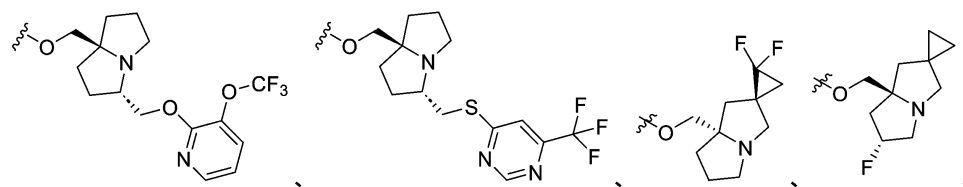
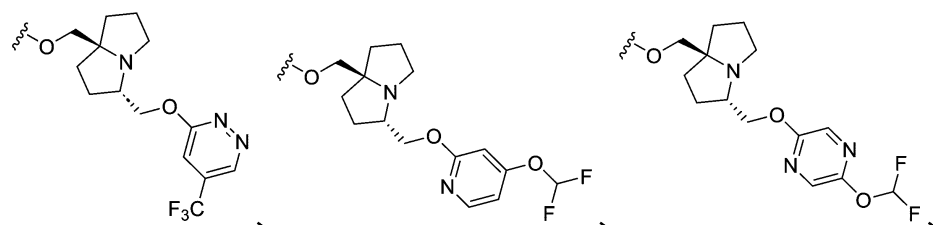
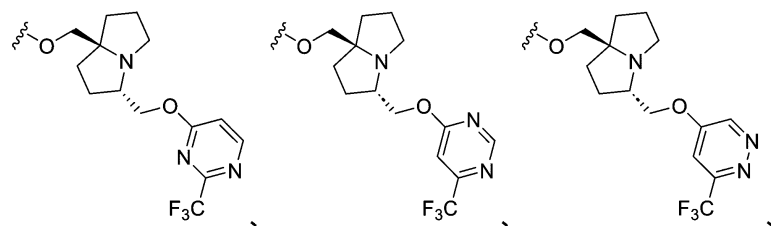
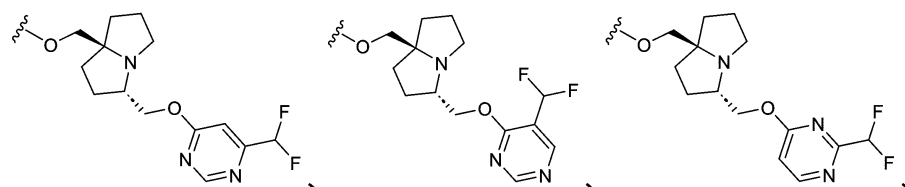
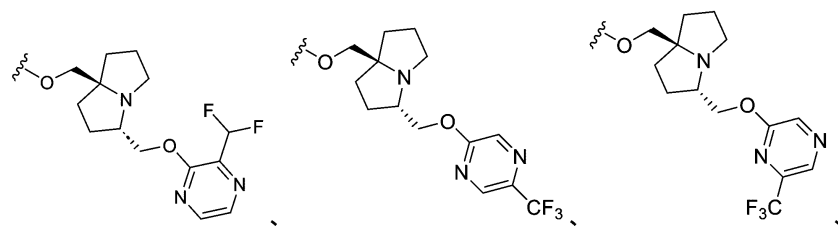
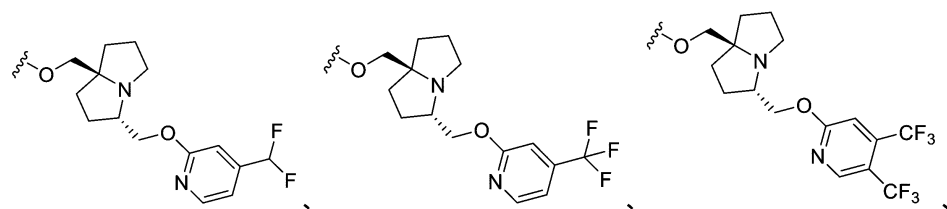
20

30

40

50

【化 5 1】



10

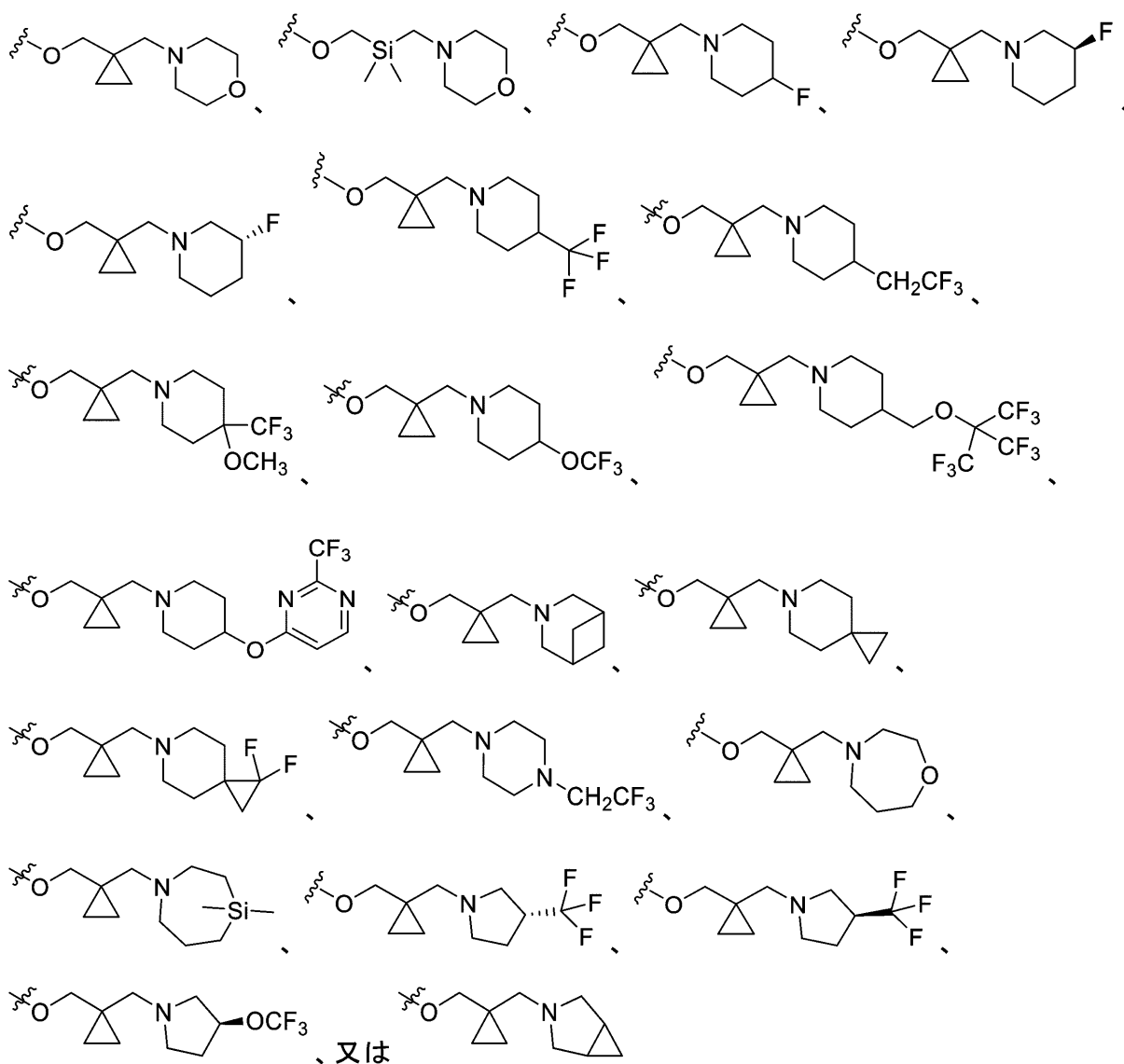
20

30

40

50

【化 5 2】

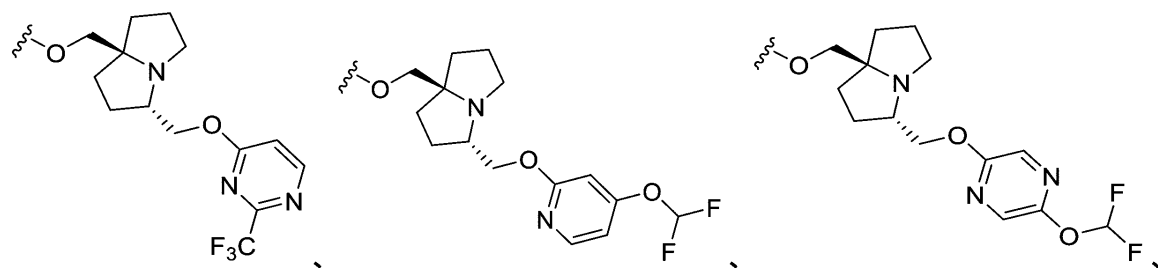
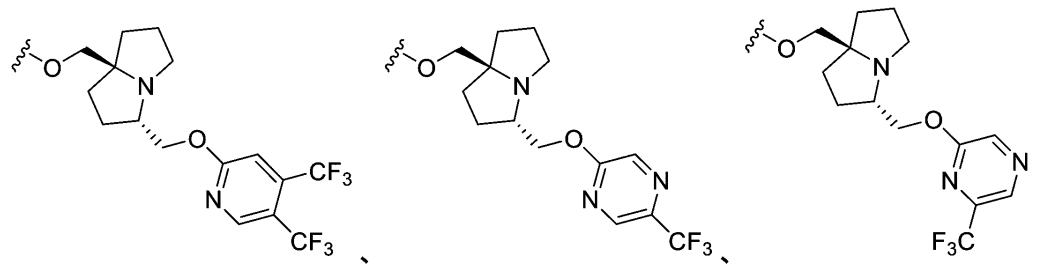
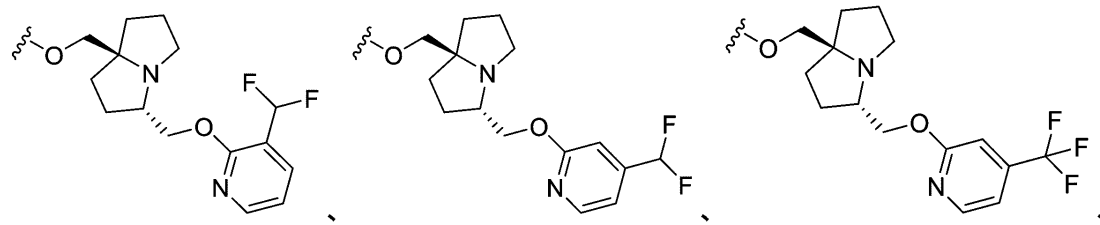
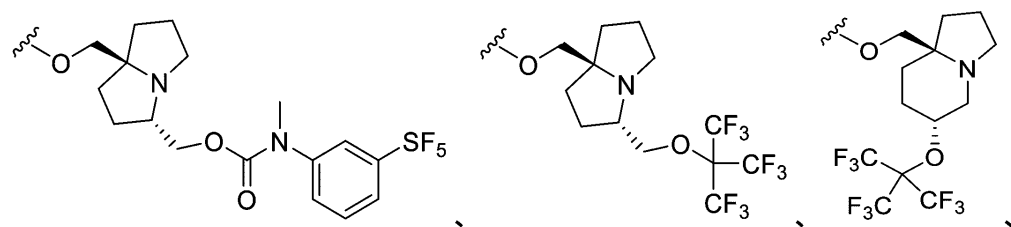
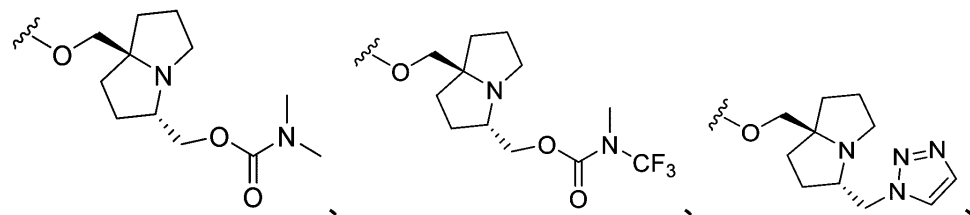
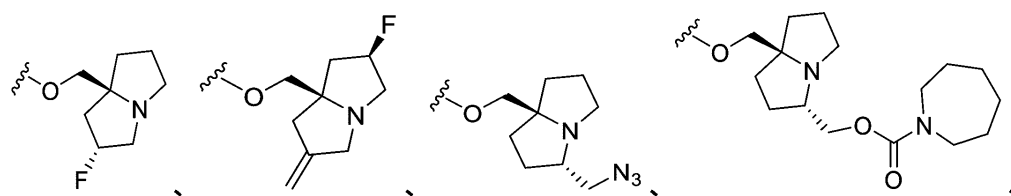


である。

【 0 1 2 8 】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 $-O-L^C-R^C$ 部分は、

【化 5 3】



10

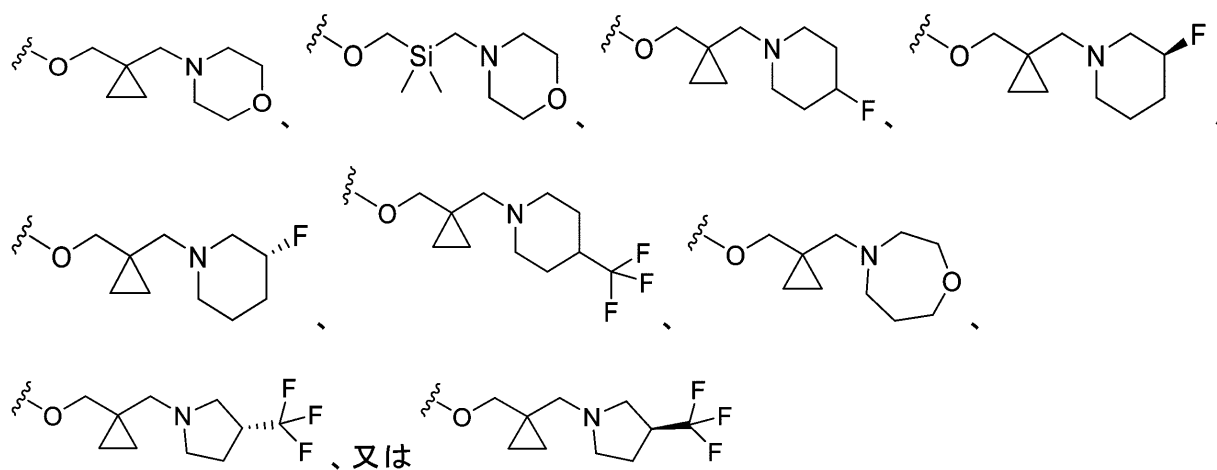
20

30

40

50

【化 5 4】



10

である。

【0129】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 $-O-L^C-R^C$ 部分は、

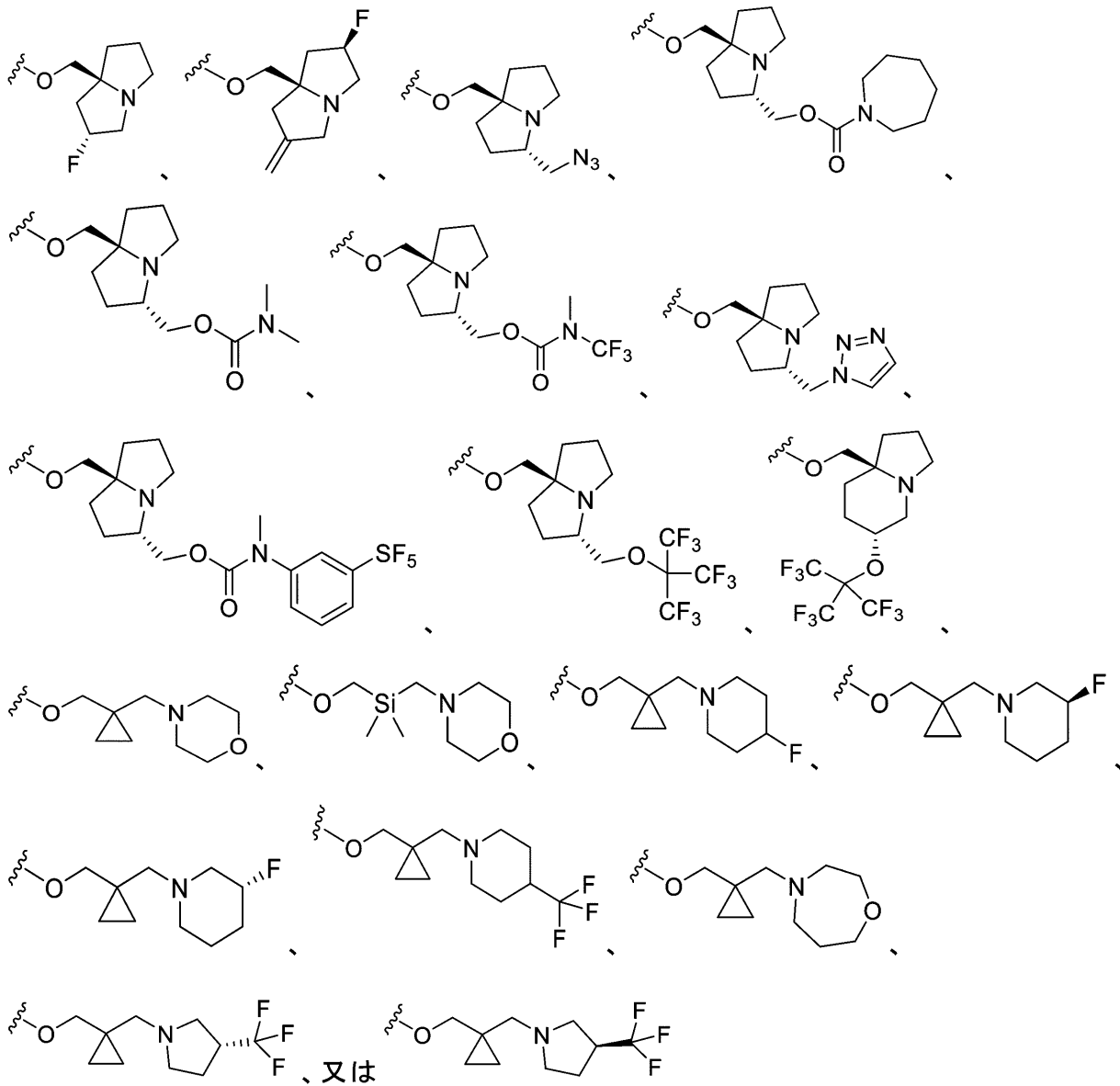
20

30

40

50

【化 5 5】



10

20

30

である。

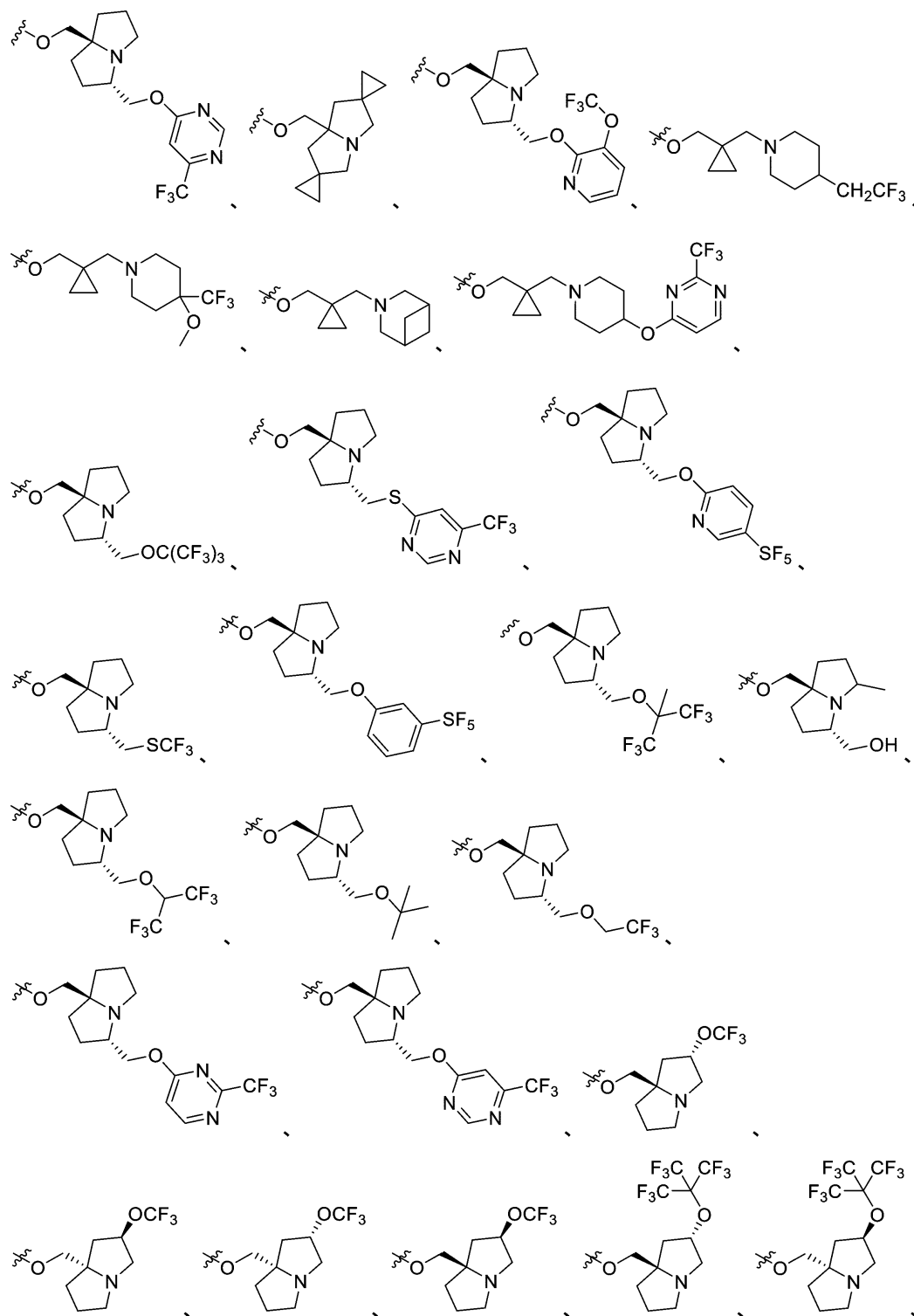
【0130】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 $-O-L^C-R^C$ 部分は、

40

50

【化 5 6】



10

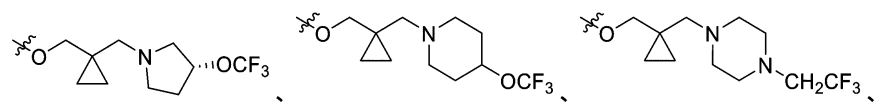
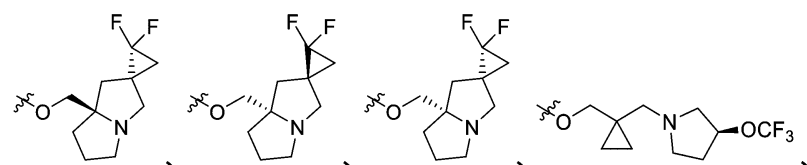
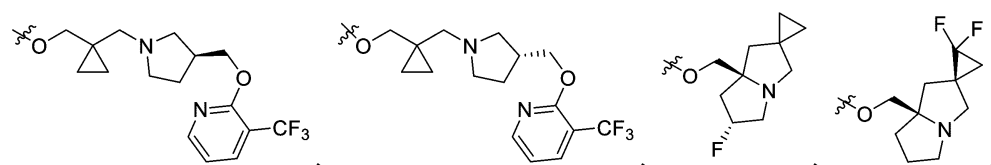
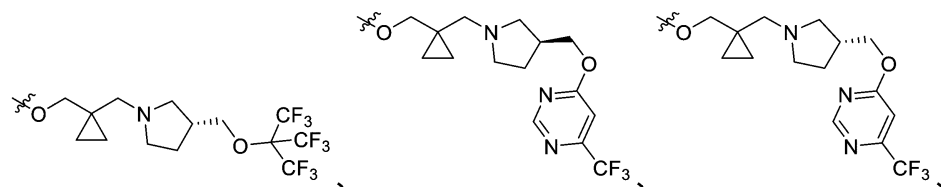
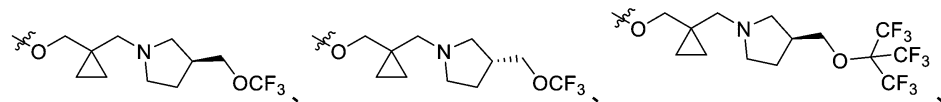
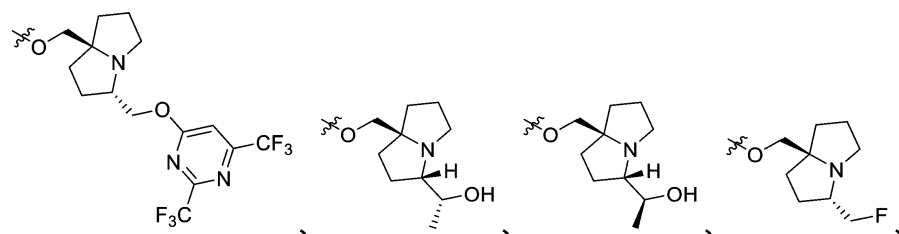
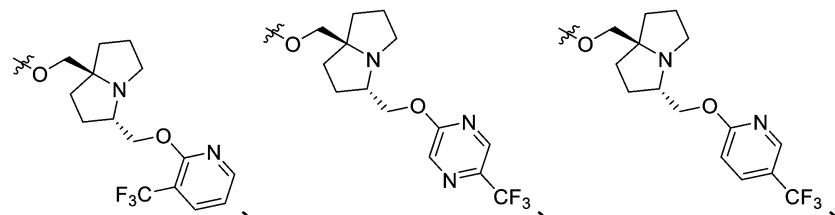
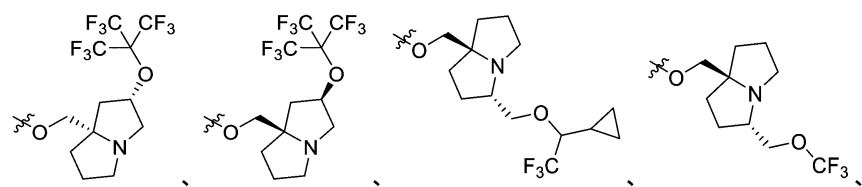
20

30

40

50

【化 5 7】



10

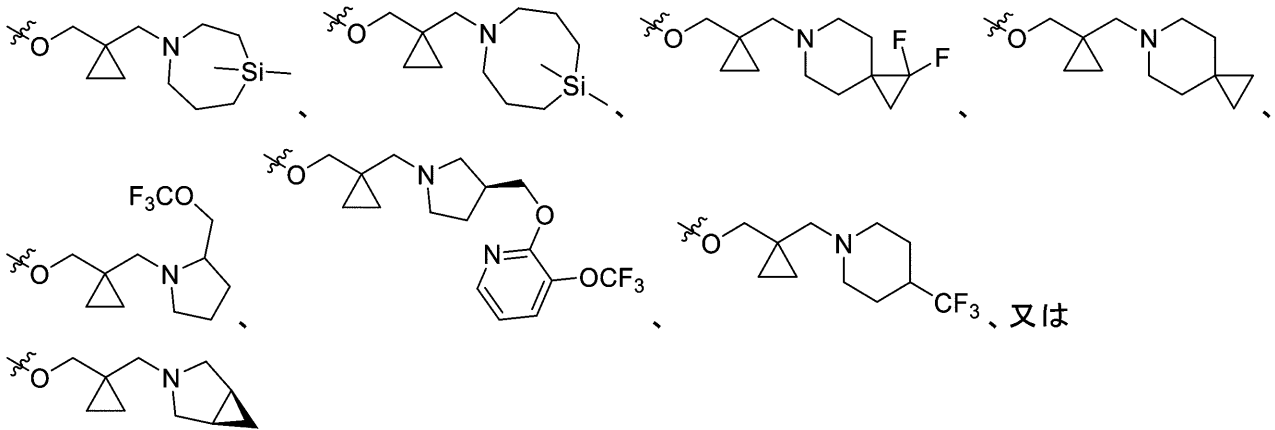
20

30

40

50

【化 5 8】



10

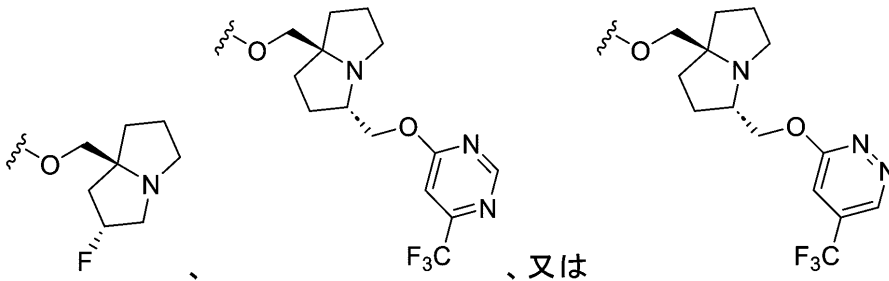
である。

【0131】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 $-O-L^C-R^C$ 部分は、

20

【化 5 9】



30

である。

【0132】

いくつかの実施形態では、本開示は、 R^D が、F 又は Cl である、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、 R^D が、F である、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

40

【0133】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2) 若しくは (I-3) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X は、N、CH、又は CR^X であり、

R^X は、ハロであり、

L^1 は、O、又は $CR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、H、($C_1 \sim C_3$) アルキル、又はハロであり、

L^2 は、 $CR^{2a}R^{2b}$ であり、

50

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

L^3 は、結合又は $CR^{3a}R^{3b}$ であり、

R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ独立して、H、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ、Hであり、

R^A は、ナフチルであり、 R^A は、0、1、2、3、4、又は5個の R^{A2} で置換されており、

各 R^{A2} は、独立して、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{A2a}$ 、 $-SR^{A2a}$ 、 $-N(R^{A2a})(R^{A2b})$ 、又は $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ であり、各アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、及びハロアルキルは、0、1、2、又は3個の R^{A3} で置換されており、

10

各 R^{A2a} 及び R^{A2b} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

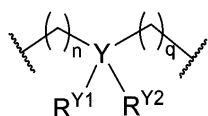
各 R^{A3} は、独立して、ハロであり、

R^B は、Hであり、

L^C は、結合又は

【化60】

20



であり、

Y は、C 又は Si であり、

n は、0 又は 1 であり、

q は、0 又は 1 であり、

R^{Y1} は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^{Y2} は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

あるいは、 R^{Y1} 及び R^{Y2} は組み合わさって、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを形成し、

30

R^C は、3～14員ヘテロシクリルであり、各3～14員ヘテロシクリルは、0、1、2、3、又は4個の R^{C3} で置換されており、

各 R^{C3} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $=CH_2$ 、 $-OR^{C3a}$ であり、各アルキルは、0、1、2、若しくは3個の $-OC(O)N(R^{C3a1})(R^{C3a2})$ 、 $-OR^{C3a1}$ 、 $-SR^{C3a1}$ 、又は N_3 で置換されており、

R^{C3a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は5～10員ヘテロアリアルであり、ヘテロアリアルは、1個の R^{C3a2} で置換されており、

R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、又は5～10員ヘテロアリアルであり、アリアル又はヘテロアリアルは、1若しくは2個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、又は SF_5 で置換されており、

40

あるいは、 R^{C3a1} 及び R^{C3a2} は、それらが結合しているNと一緒にあって、3～8員複素環を形成し、

R^D は、Fである。

【0134】

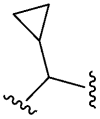
いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I-A、(I-1)、(I-2)若しくは(I-3)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X は、N、CH、又はC-Cであり、

L^1 は、O、 CH_2 、 $CHCH_3$ 、 $CHCH_2CH_3$ 、CHF、又は CF_2 であり、

50

L^2 は、 CH_2 、 $CHCH_3$ 、 $CHCH_2CH_3$ 、 $CHCHF_2$ 、又は
【化 6 1】



であり、

L^3 は、結合、 CH_2 、又は $CHCH_3$ であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ、H であり、

R^A は、

10

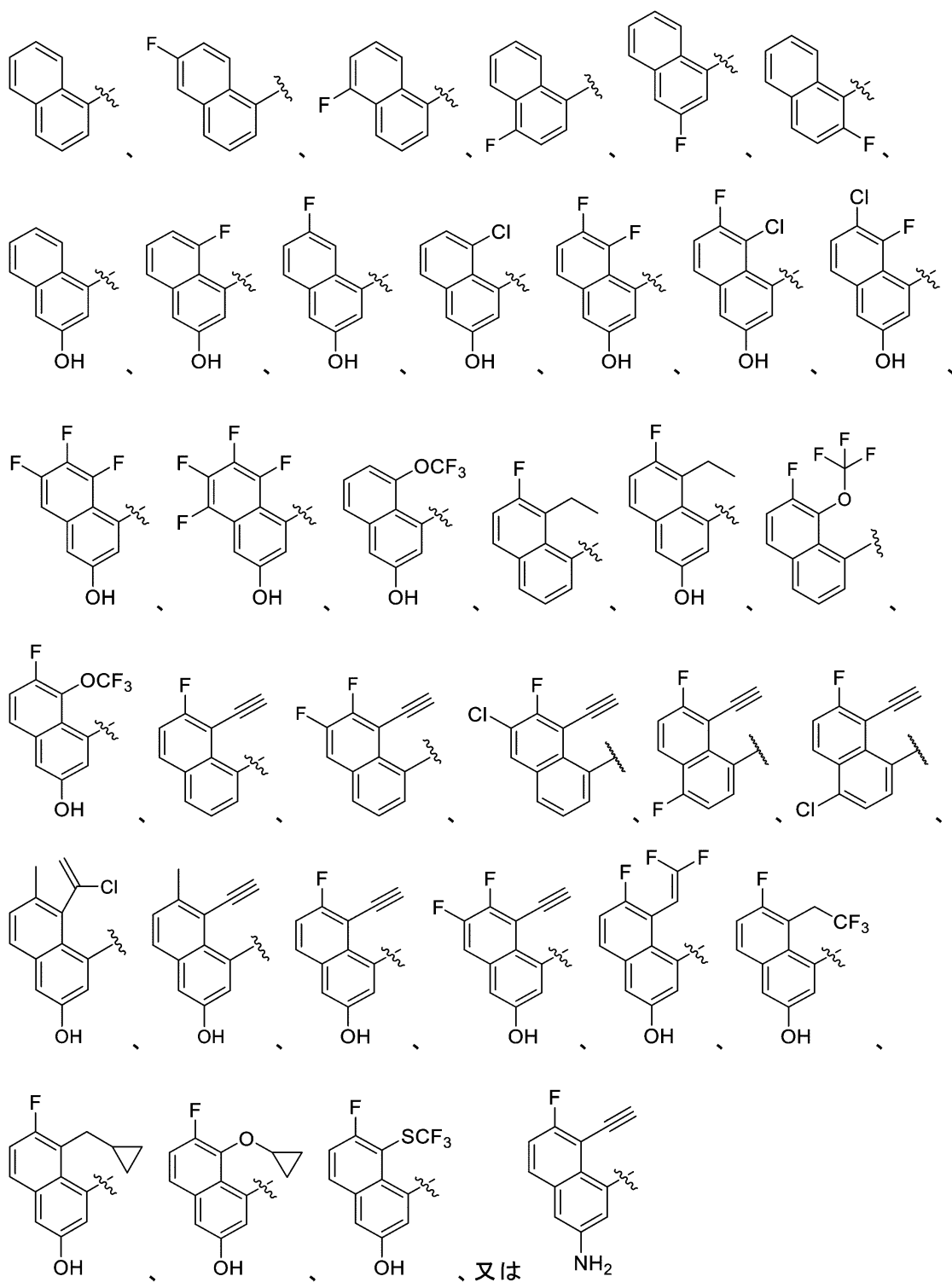
20

30

40

50

【化 6 2】



であり、

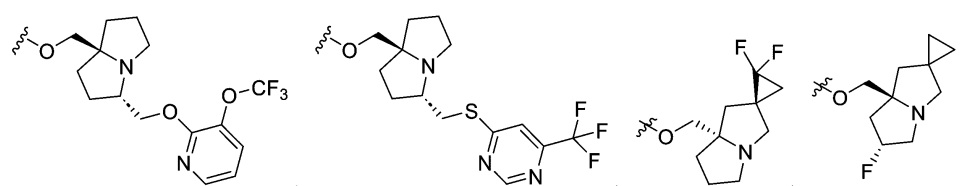
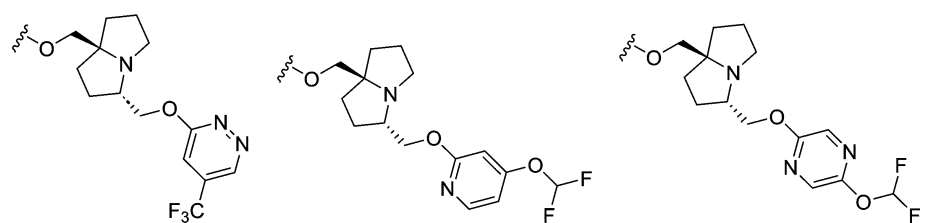
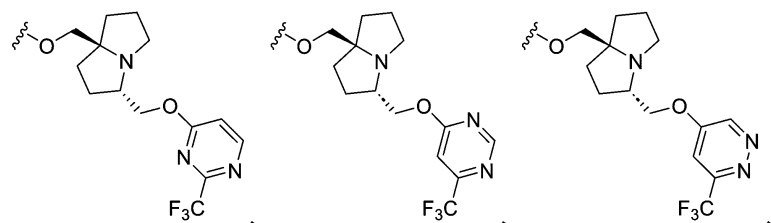
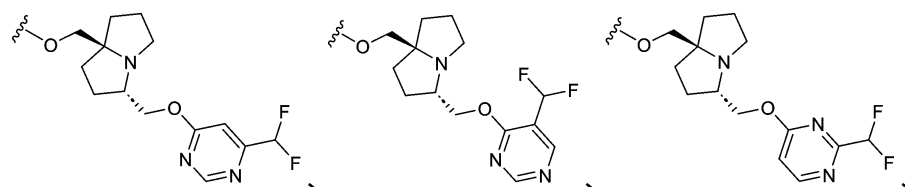
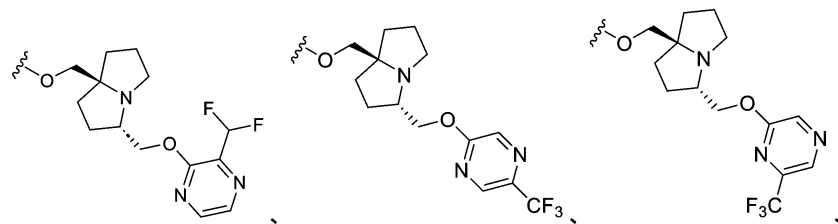
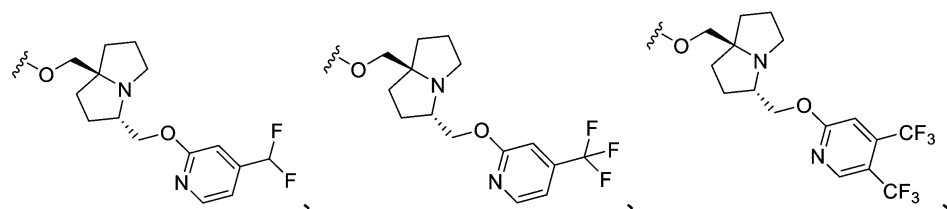
R^B は、Hであり、

—O—L^C—R^C部分は、

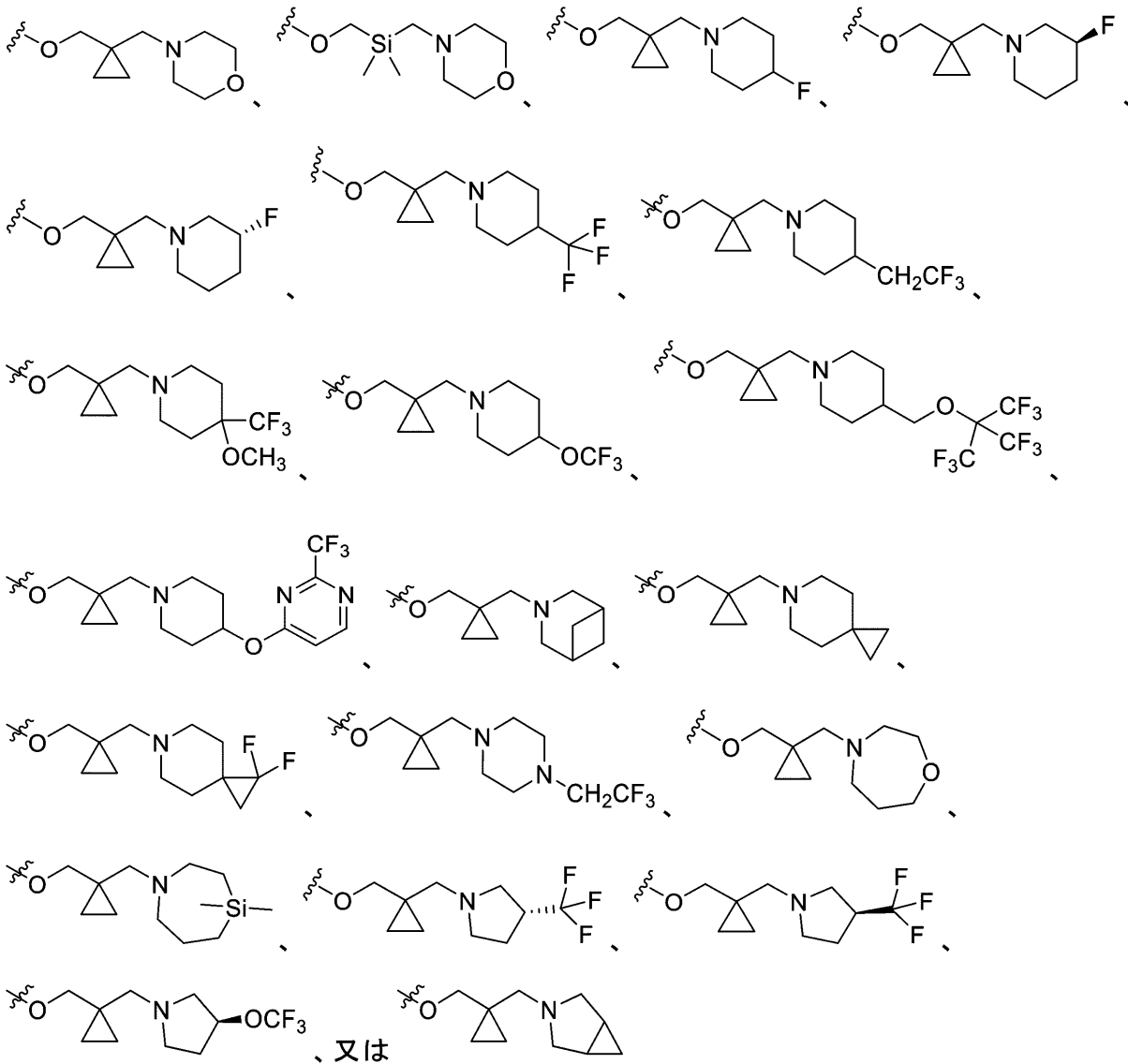
10



【化 6 4】



【化 6 5】



10

20

30

であり、

 R^D は、Fである。

【0135】

いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 L^1 は、 CH_2 、 $CHCH_3$ 、 $CHCH_2CH_3$ 、 CHF 、又は CF_2 である。

40

【0136】

いくつかの実施形態では、本開示は、 L^3 が、 CH_2 又は $CHCH_3$ である、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

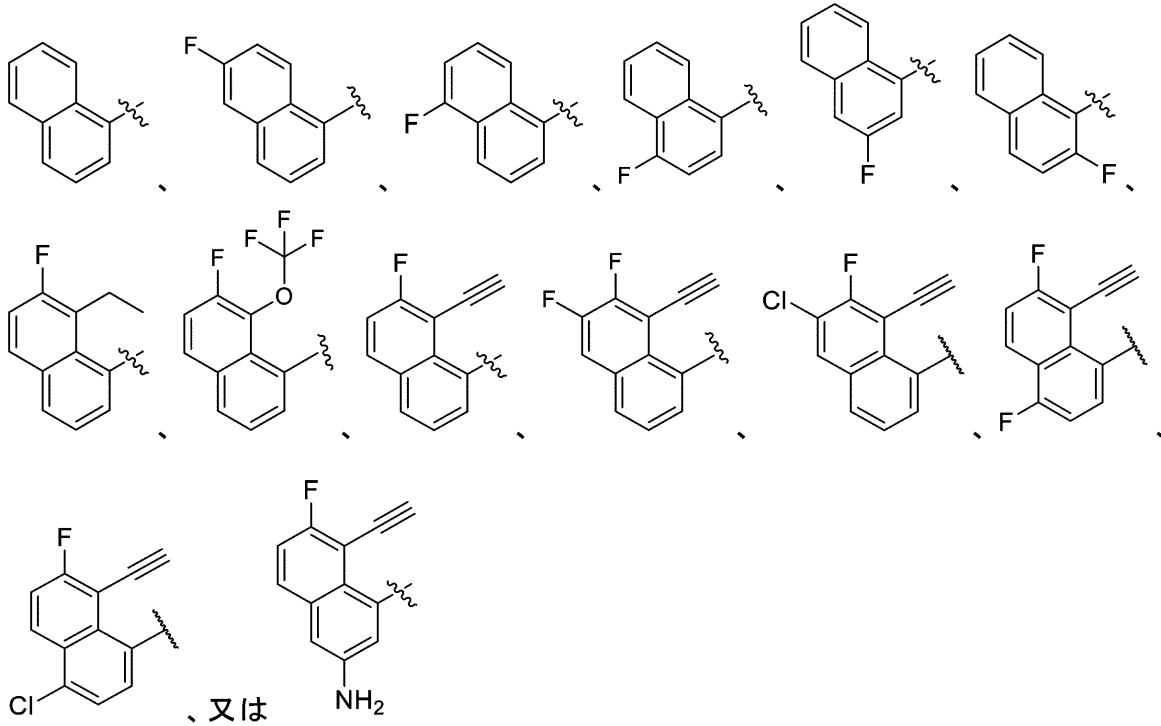
【0137】

いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

50

I b-1) 若しくは (I I b-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、 R^A は、

【化 6 6】



10

20

である。

【0138】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2) 若しくは (I-3) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X は、 N であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ、 H であり、

L^1 は、 $CR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立して、 H 、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

L^2 は、 $CR^{2a}R^{2b}$ であり、

R^{2a} 及び R^{2b} は、それぞれ、 H であり、

L^3 は、 $CR^{3a}R^{3b}$ であり、

R^{3a} 及び R^{3b} は、それぞれ、 H であり、

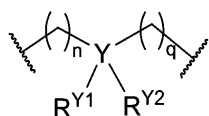
R^A は、ナフチルであり、 R^A は、2 個の R^{A2} で置換されており、

各 R^{A2} は、独立して、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、又はハロであり、

R^B は、 H であり、

L^C は、

【化 6 7】



であり、

Y は、 C であり、

n は、0 であり、

q は、0 であり、

R^{Y1} は、 H であり、

R^{Y2} は、 H であり、

30

40

50

R^C は、3～14員ヘテロシクリルであり、3～14員ヘテロシクリルは、1個の R^{C3} で置換されており、

R^{C3} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、アルキルは、1個の $-OR^{C3a1}$ で置換されており、

R^{C3a1} は、5～10員ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、1個の $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルで置換されており、

R^D は、Fである。

【0139】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2) 若しくは (I-3) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

10

X は、Nであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ、Hであり、

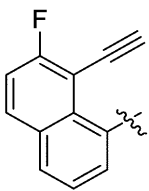
L^1 は、 CH_2 、又は $CHCH_3$ であり、

L^2 は、 CH_2 であり、

L^3 は、 CH_2 であり、

R^A は、

【化68】



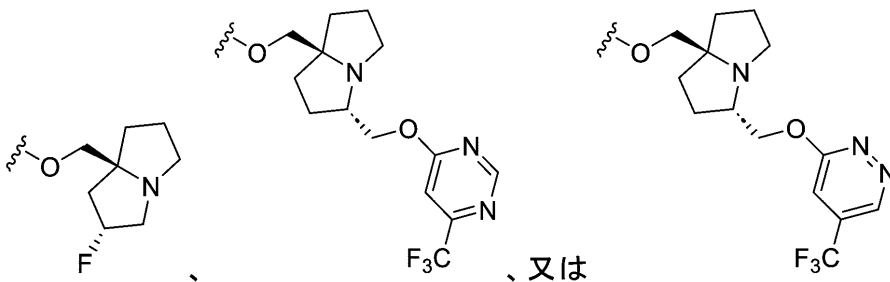
20

であり、

R^B は、Hであり、

$-O-L^C-R^C$ 部分は、

【化69】



30

であり、

R^D は、Fである。

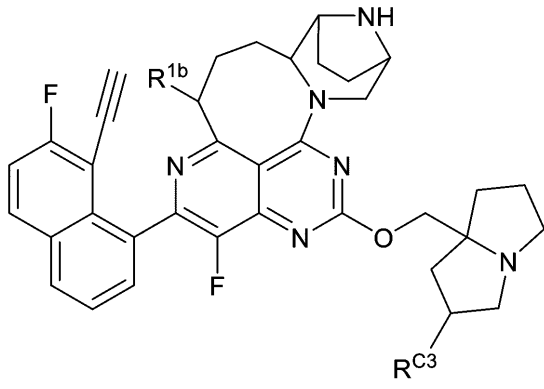
【0140】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、化合物は、式 (Ib-5) 又は式 (Ib-6) の構造：

40

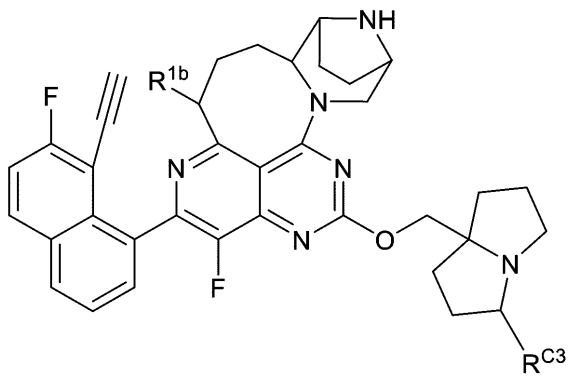
50

【化 7 0】



(Ib-5)、

10



(Ib-6)、

20

を有し、式中、

R^{1b} は、H、又はメチルであり、

R^{C3} は、-CH₂OR^{C3a1}、又はFであり、

R^{C3a1} は、1個のハロ、又はC₁~C₂ハロアルキルで置換されている5~6員ヘテロアリアルである。

【0141】

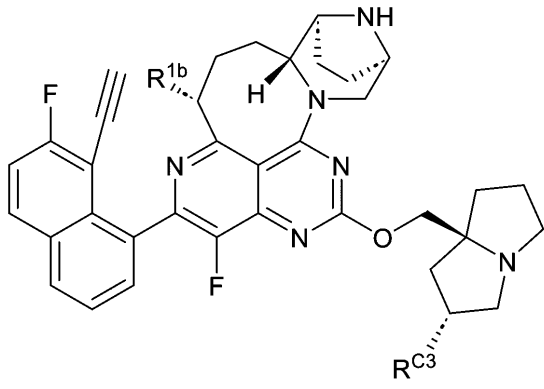
いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、化合物は、式(Ib-7)又は式(Ib-8)の構造：

30

40

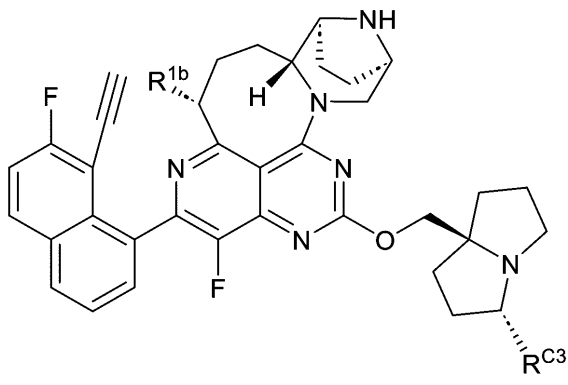
50

【化 7 1】



(Ib-7)、

10

R^{C3} (Ib-8)、

20

を有し、式中、

R^{1b}は、H、又はメチルであり、

R^{C3}は、-CH₂OR^{C3a1}、又はFであり、

R^{C3a1}は、1個のハロ、又はC₁~C₂ハロアルキルで置換されている5~6員ヘテロアリールである。

【0142】

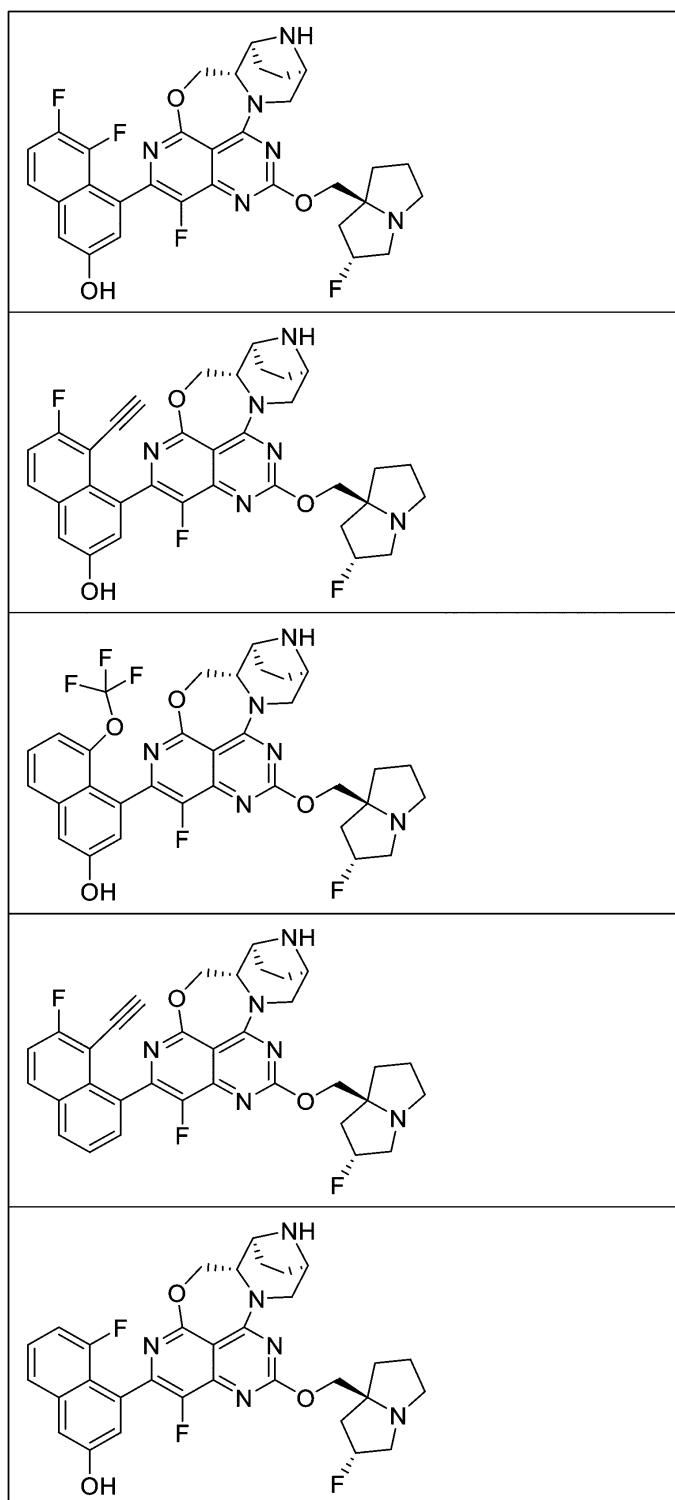
いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、化合物は、以下の構造を有する。

30

40

50

【化 7 2】



10

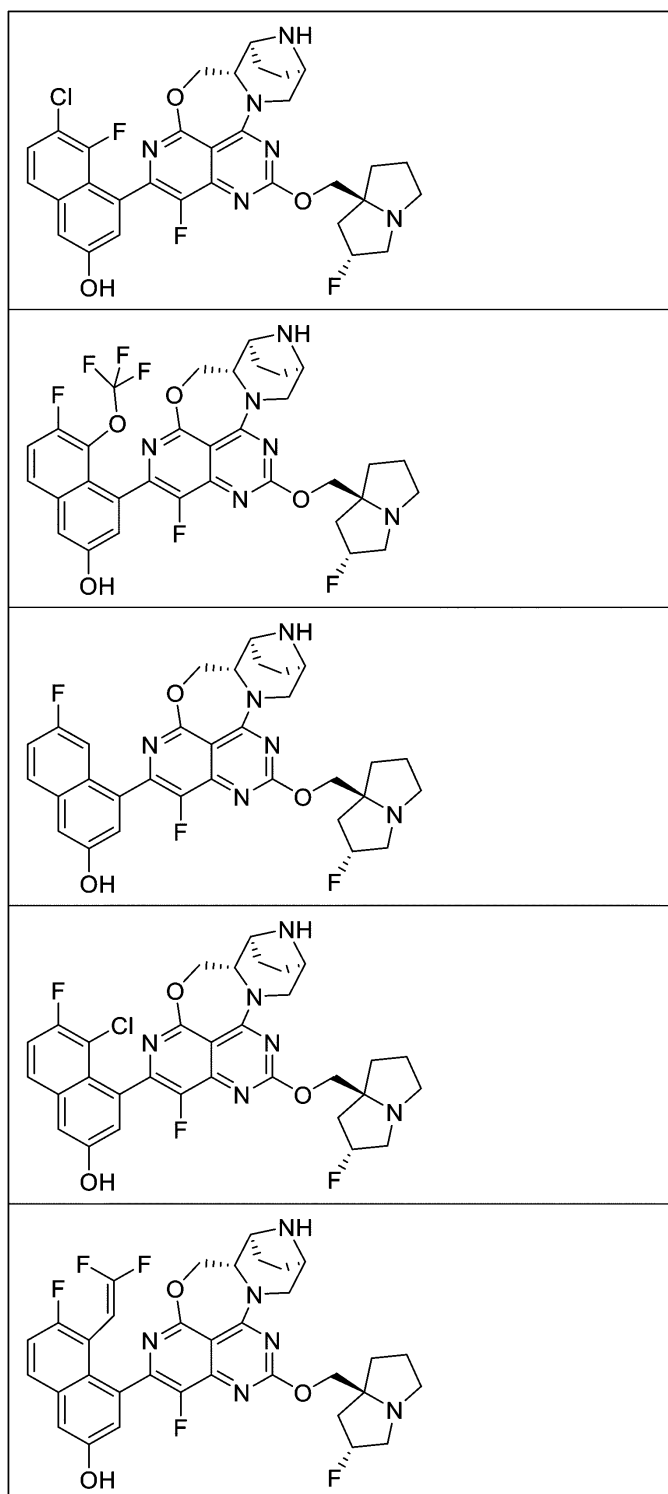
20

30

40

50

【化 7 3】



10

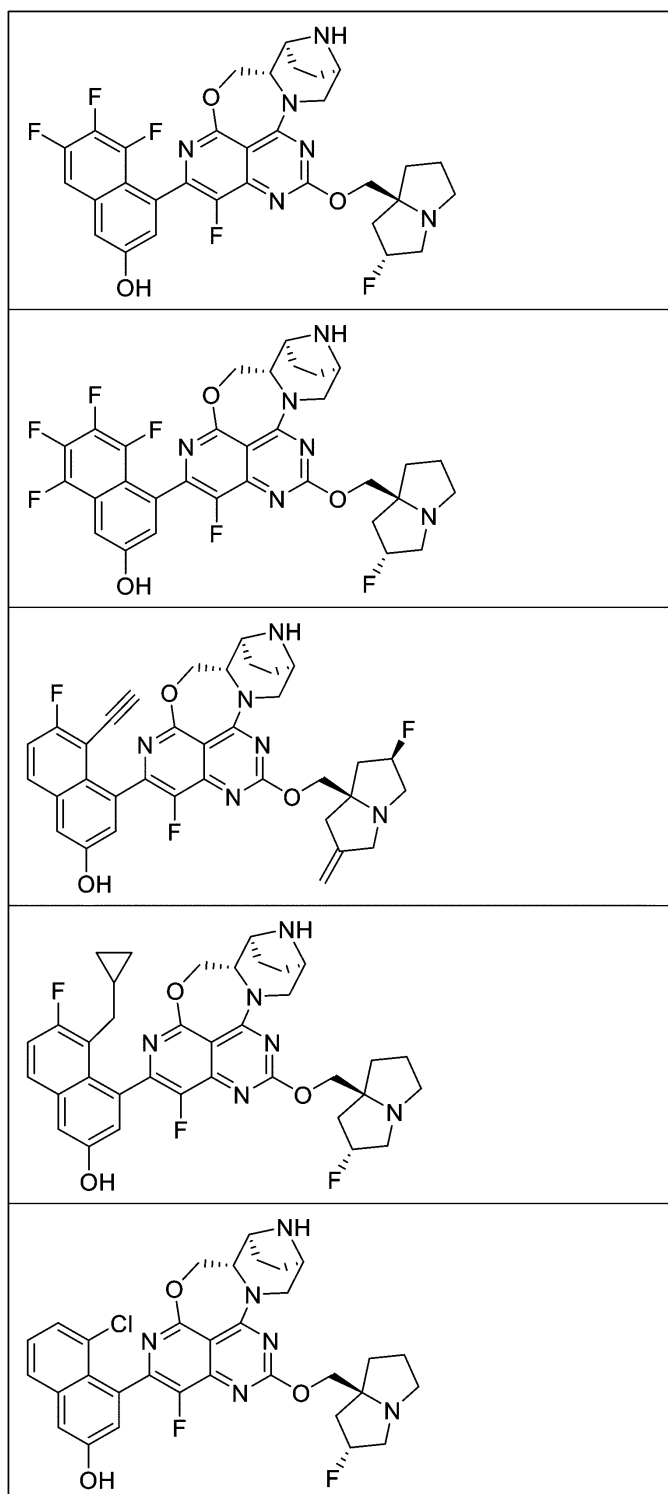
20

30

40

50

【化 7 4】



10

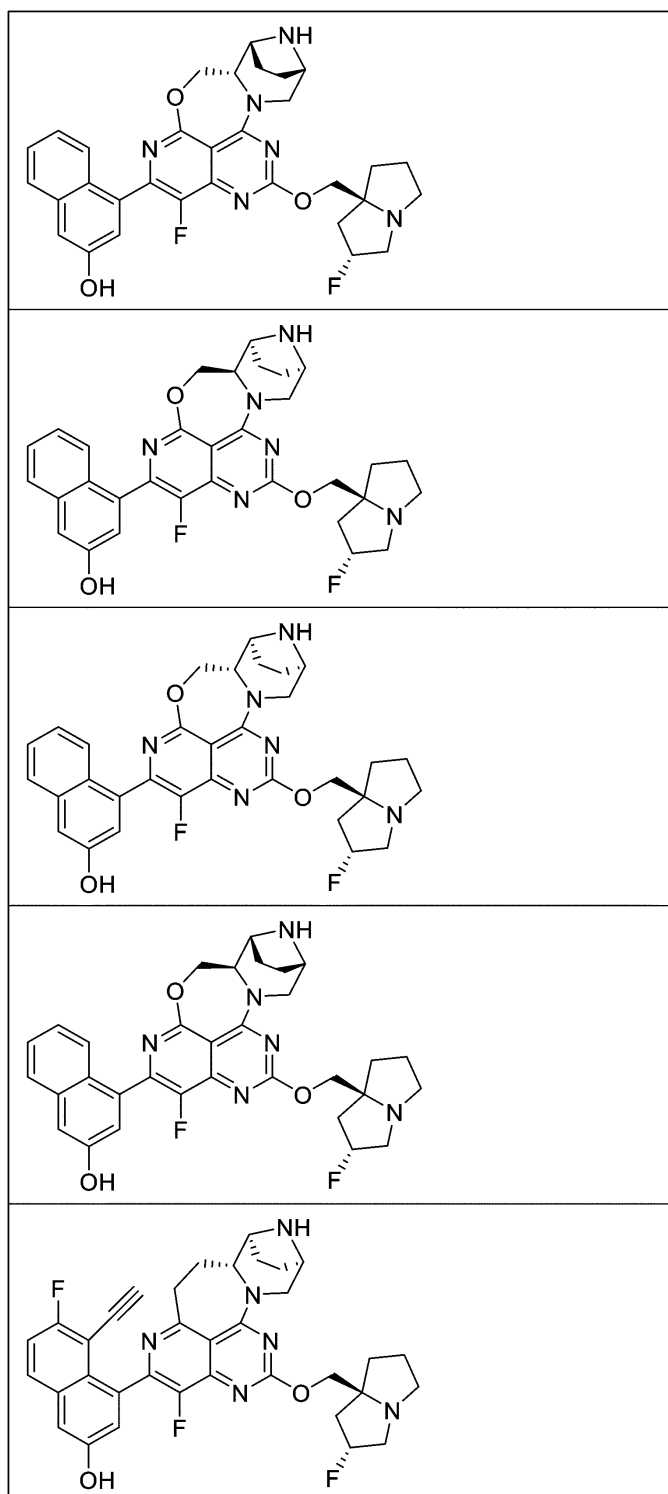
20

30

40

50

【化 7 5】



10

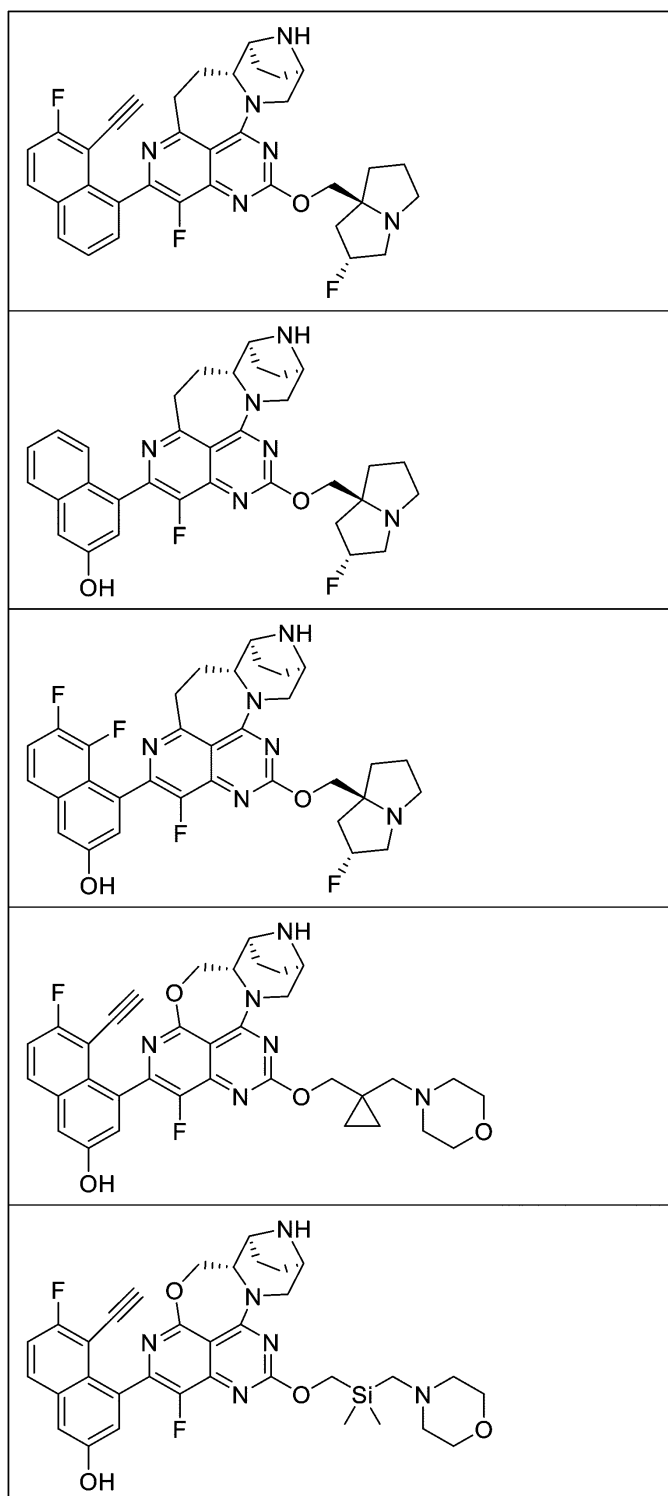
20

30

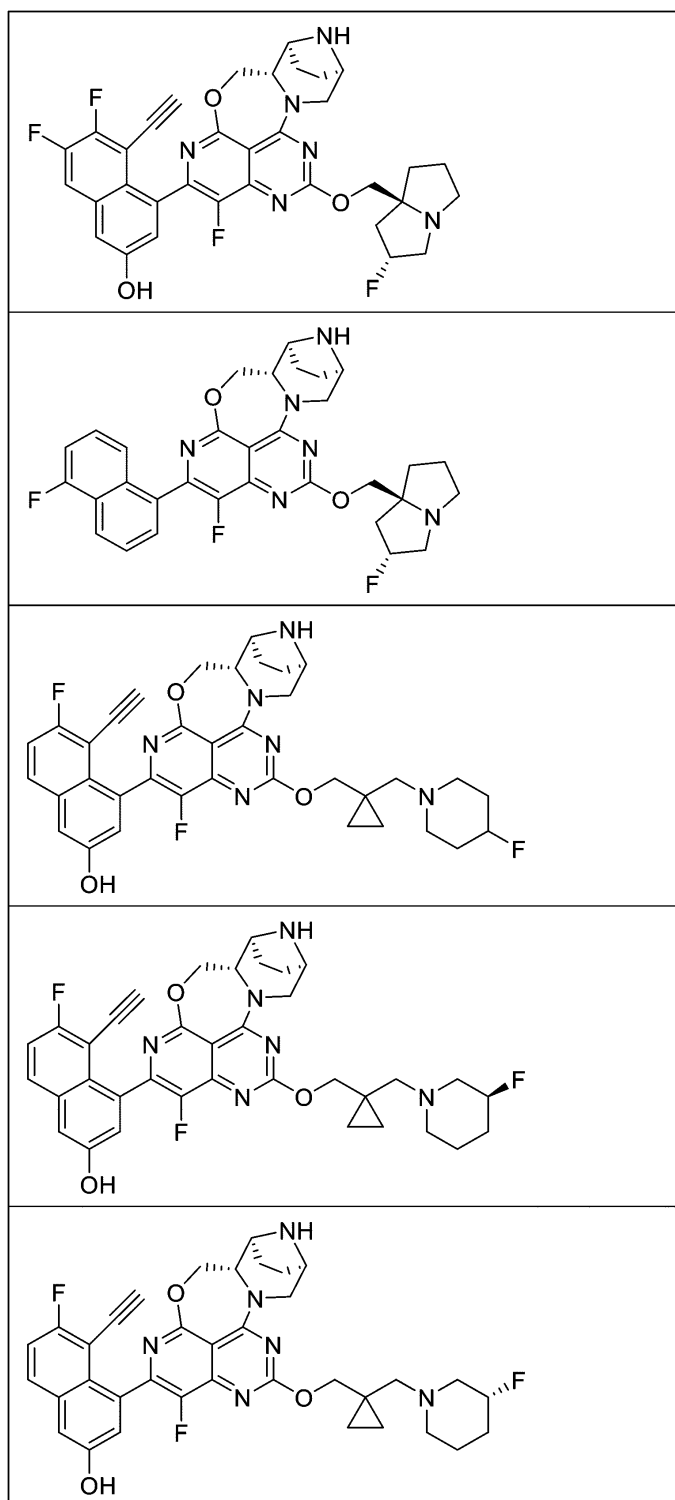
40

50

【化 7 6】



【化 7 7】



10

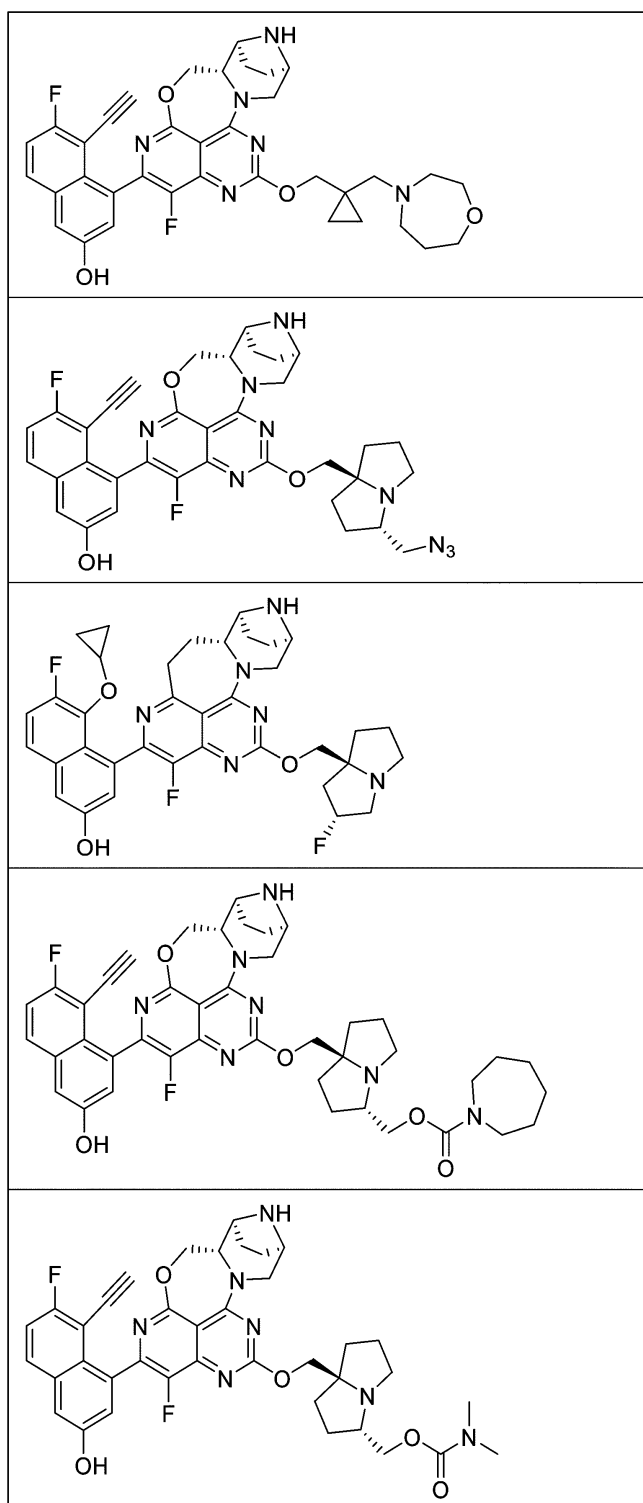
20

30

40

50

【化 7 8】



10

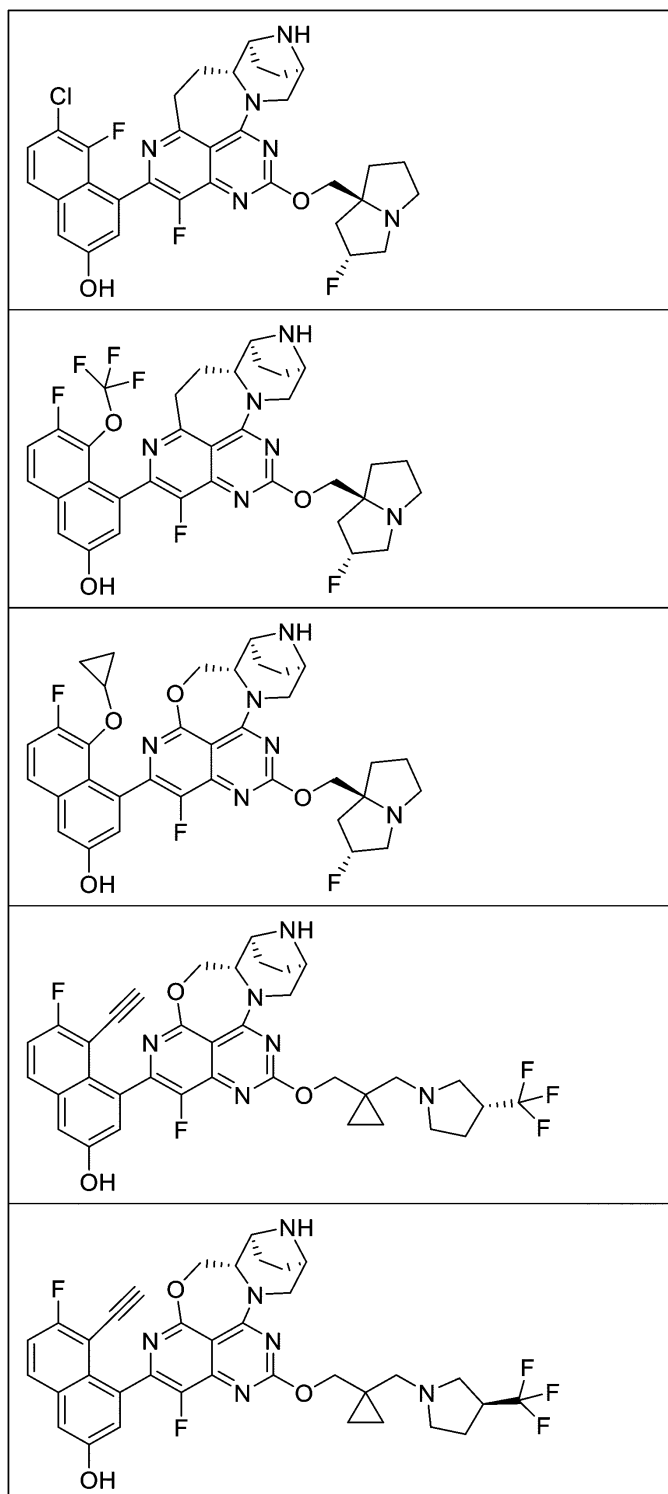
20

30

40

50

【化 7 9】



10

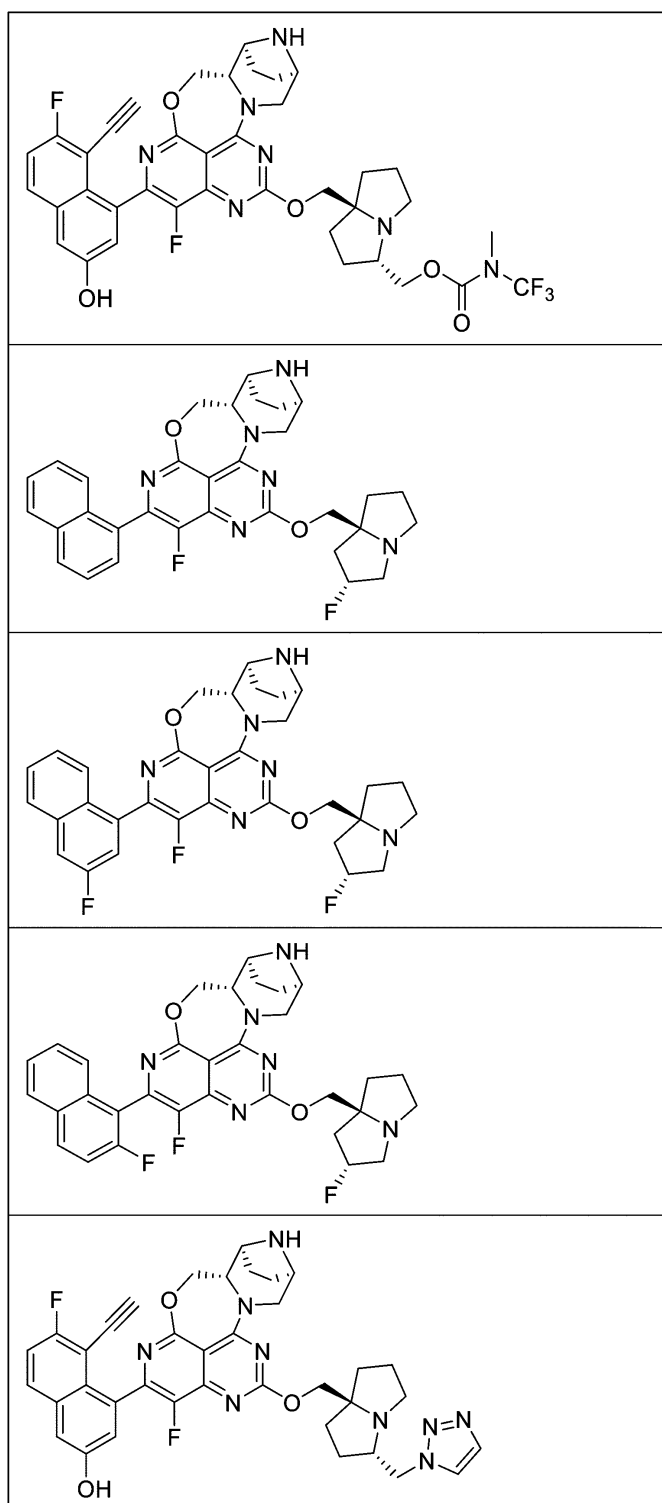
20

30

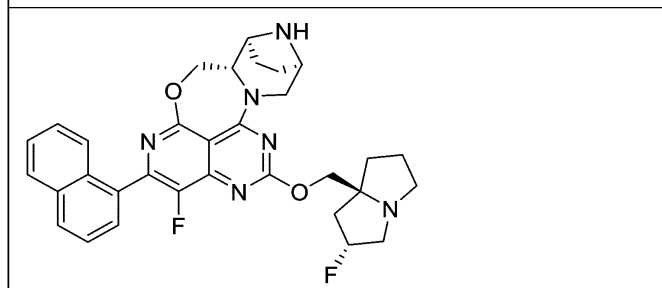
40

50

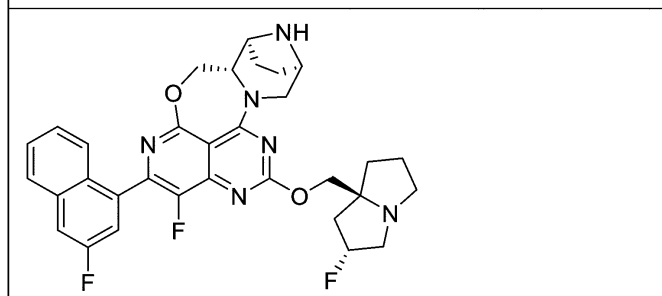
【化 8 0】



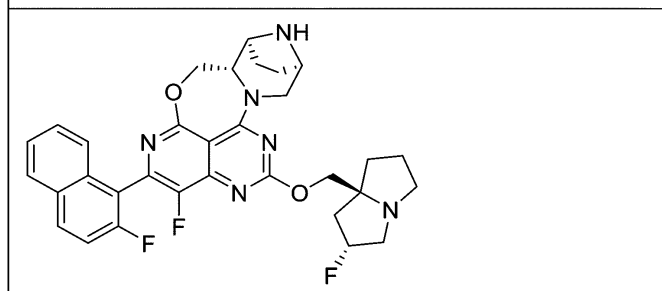
10



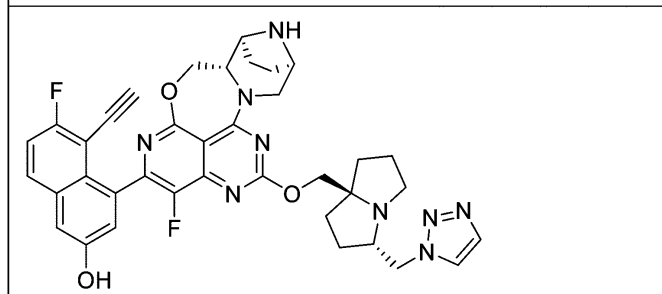
20



30

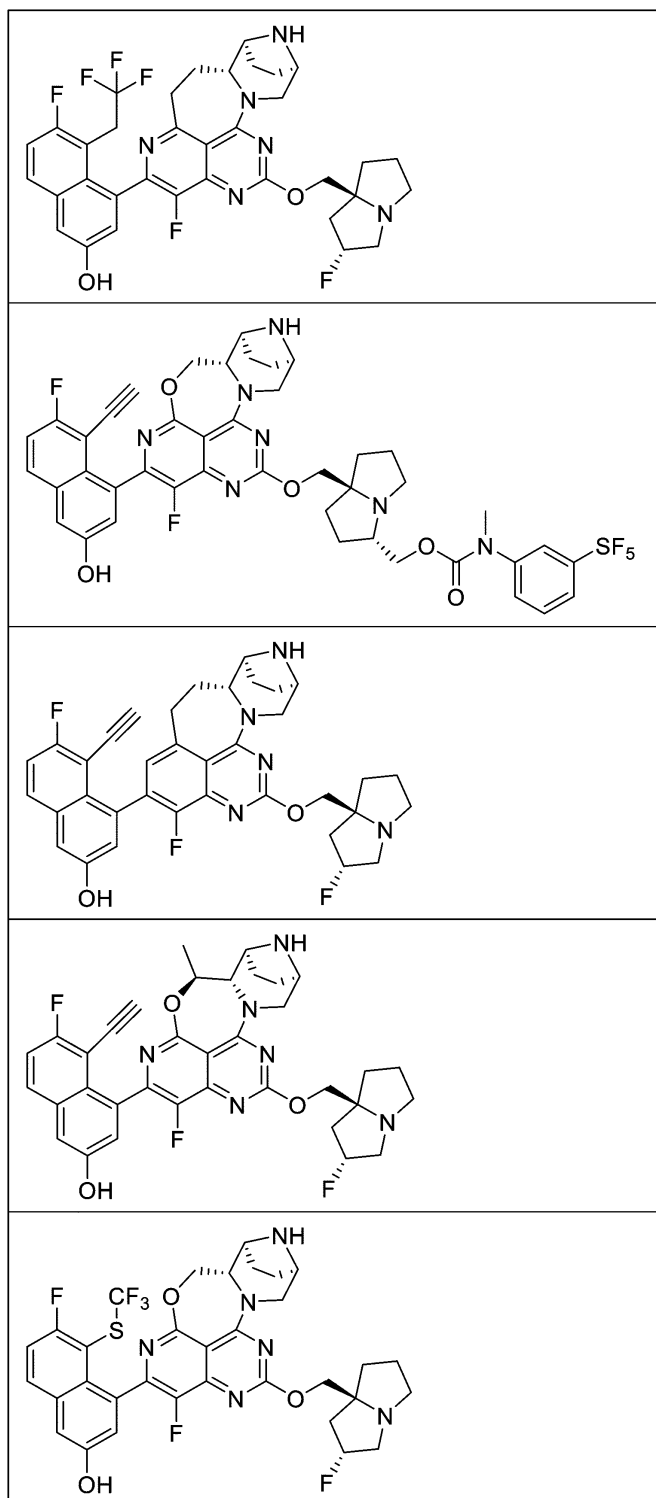


40



50

【化 8 1】



10

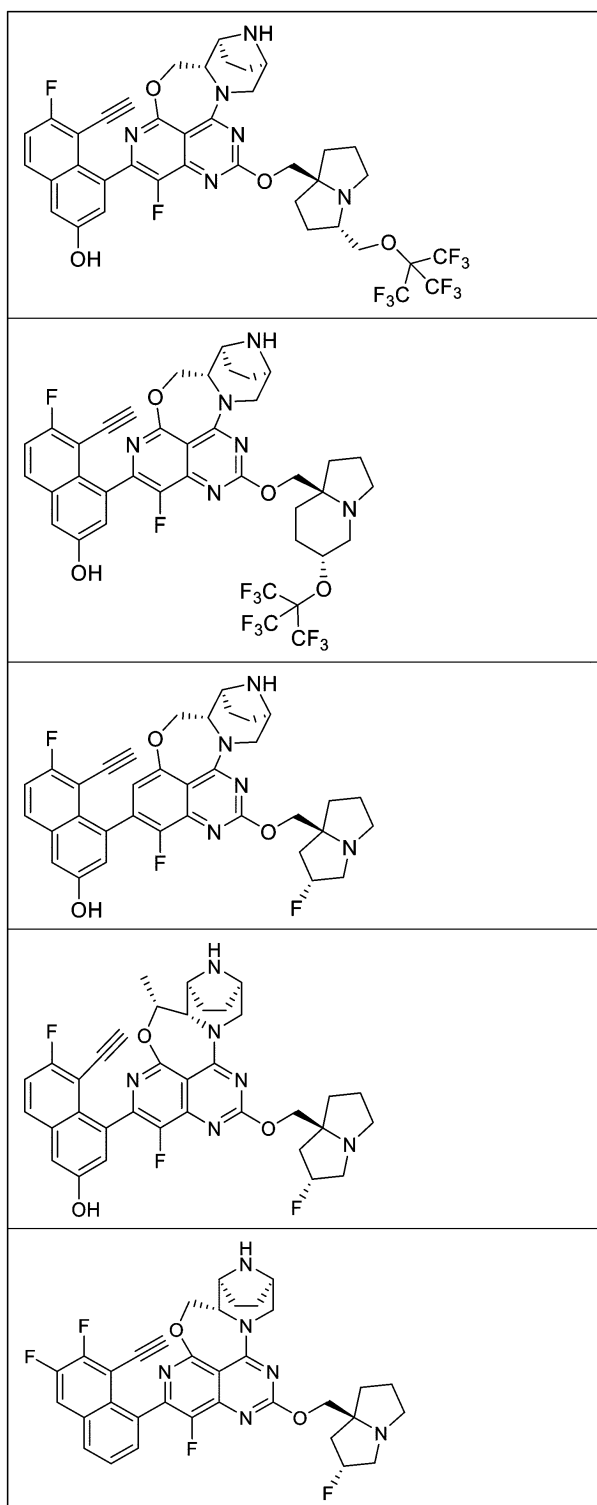
20

30

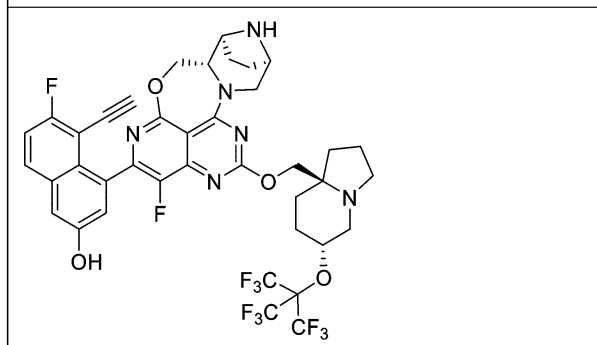
40

50

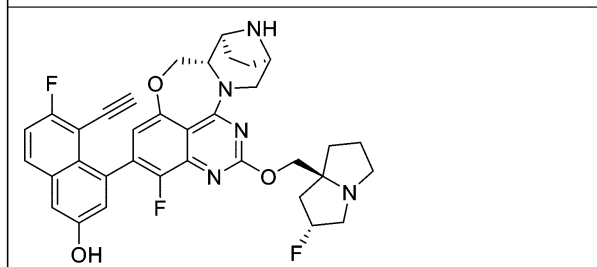
【化 8 2】



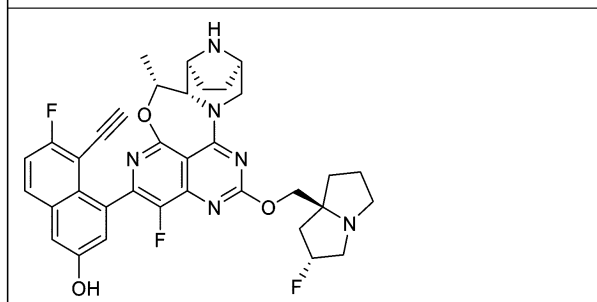
10



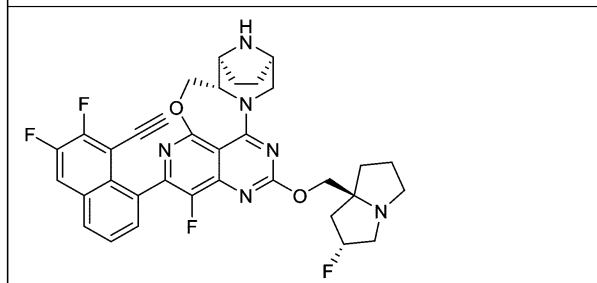
20



30

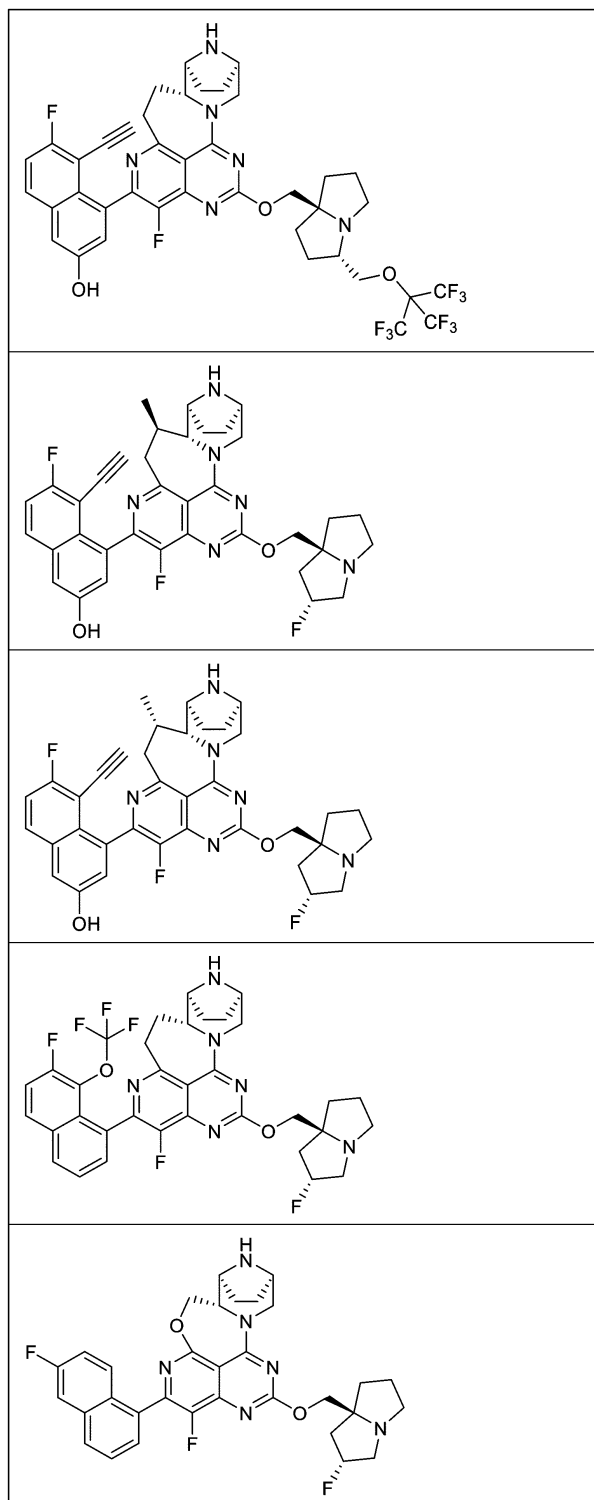


40



50

【化 8 3】



10

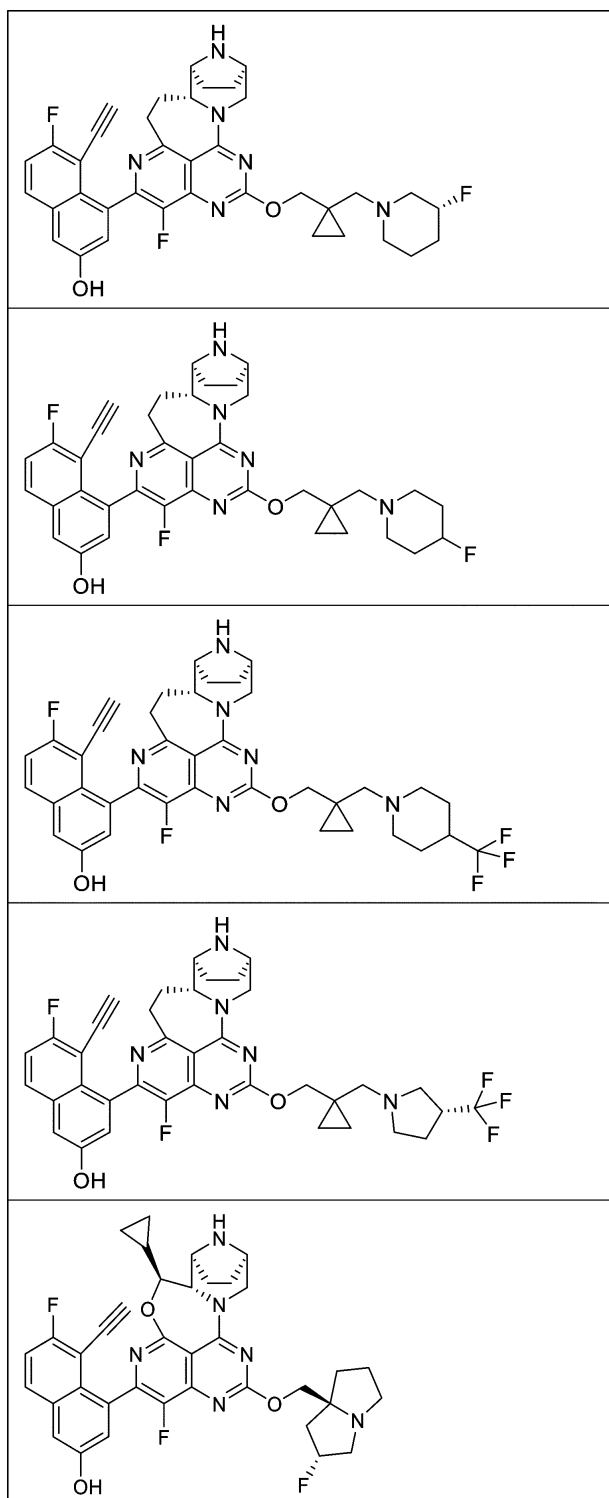
20

30

40

50

【化 8 4】



10

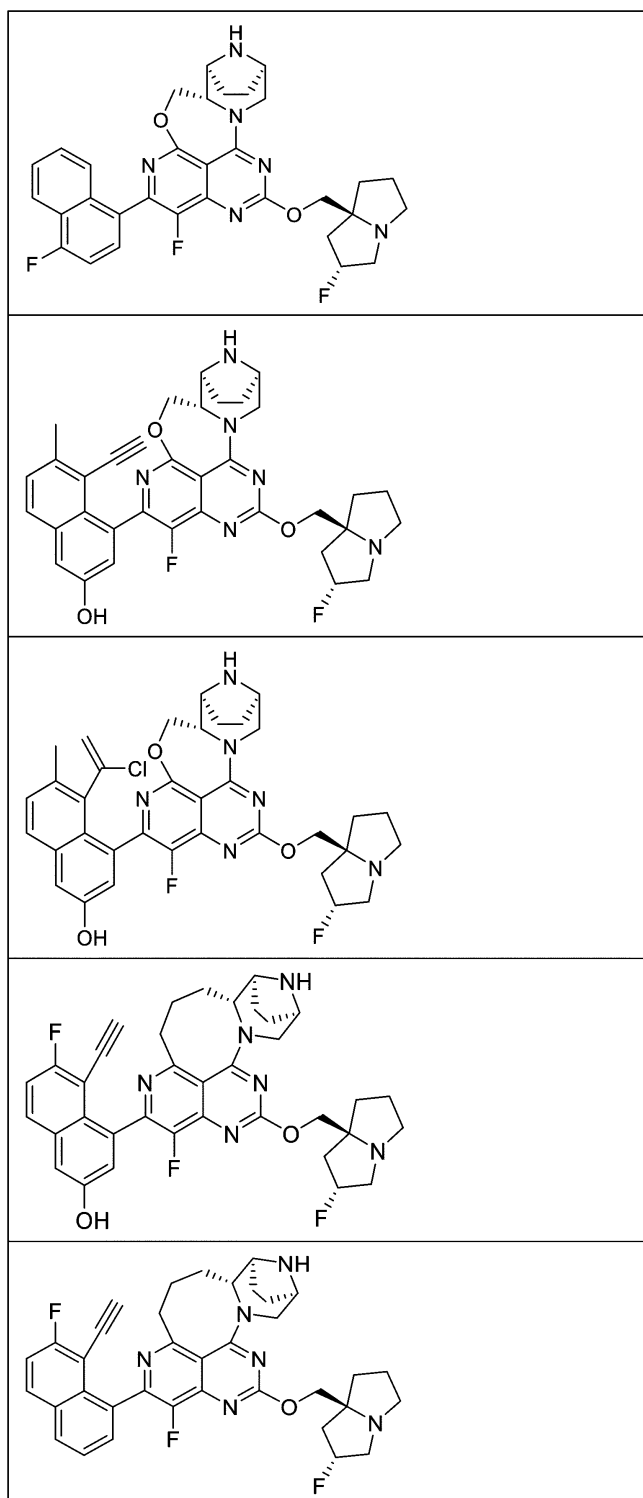
20

30

40

50

【化 8 5】



10

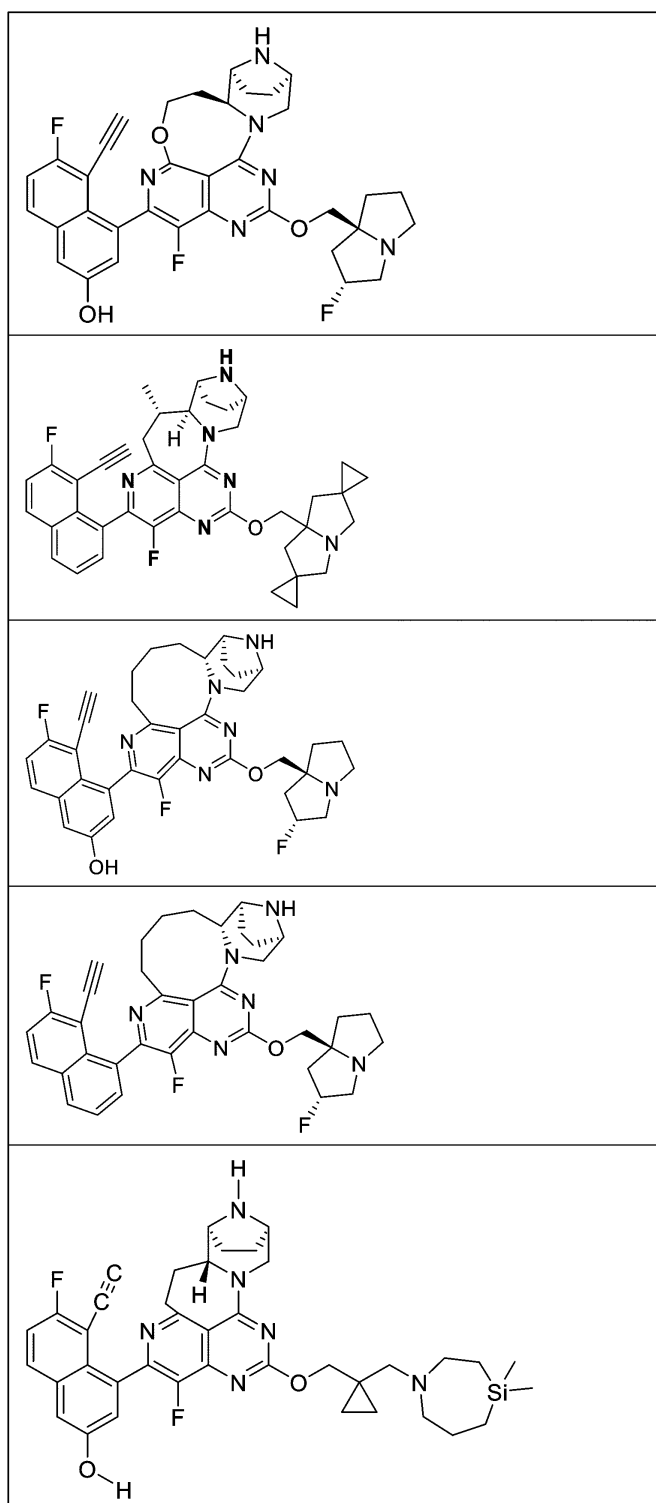
20

30

40

50

【化 8 6】



10

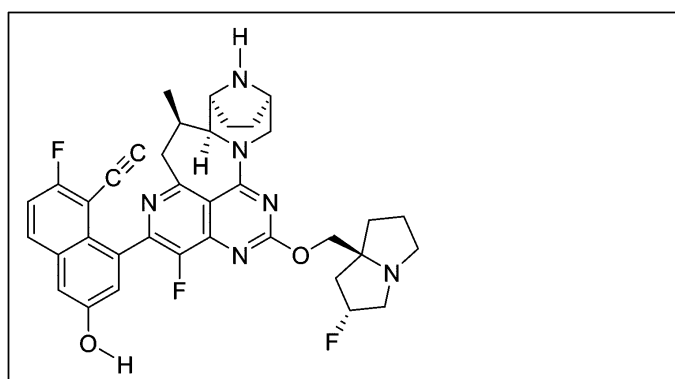
20

30

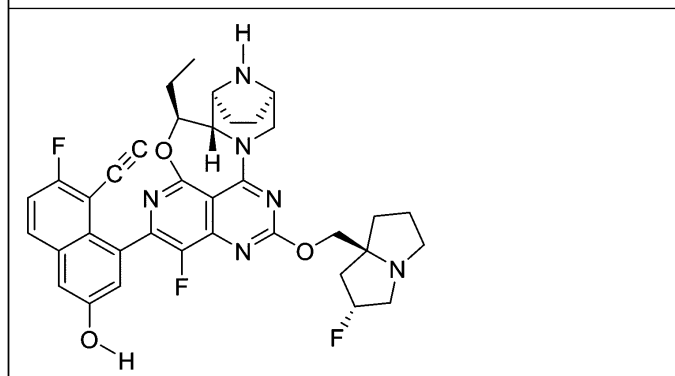
40

50

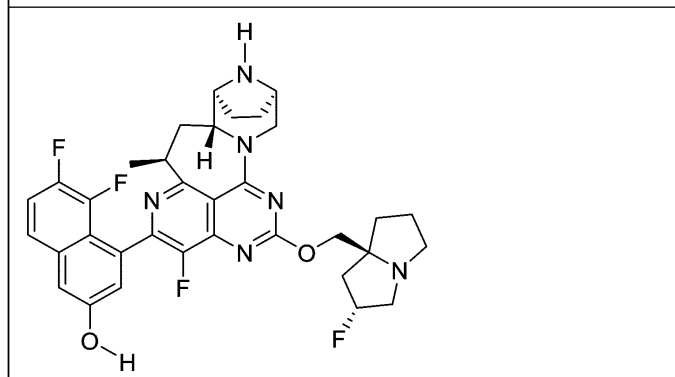
【化 8 7】



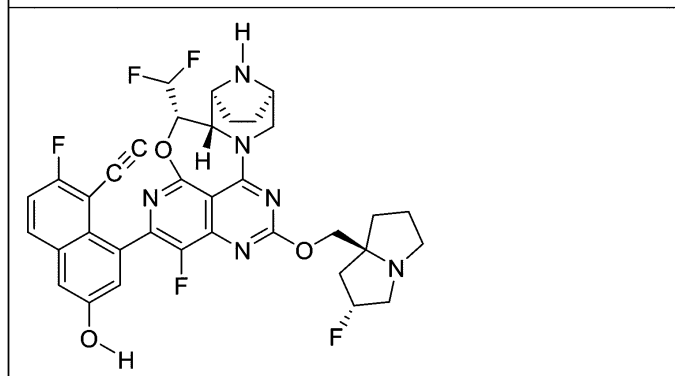
10



20



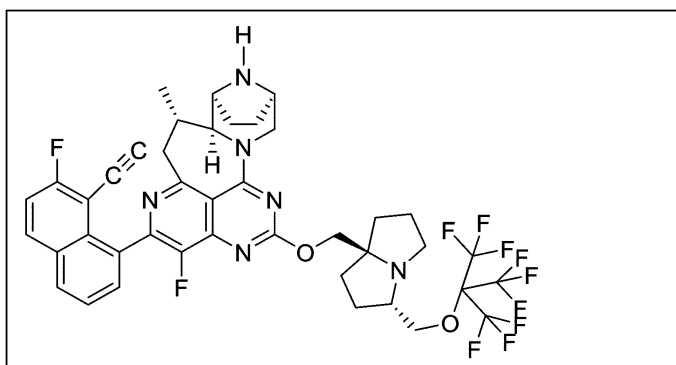
30



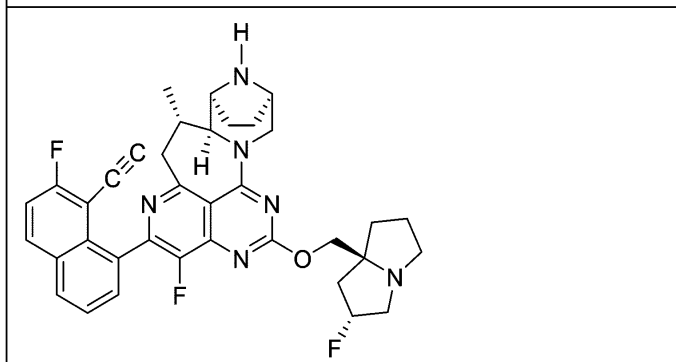
40

50

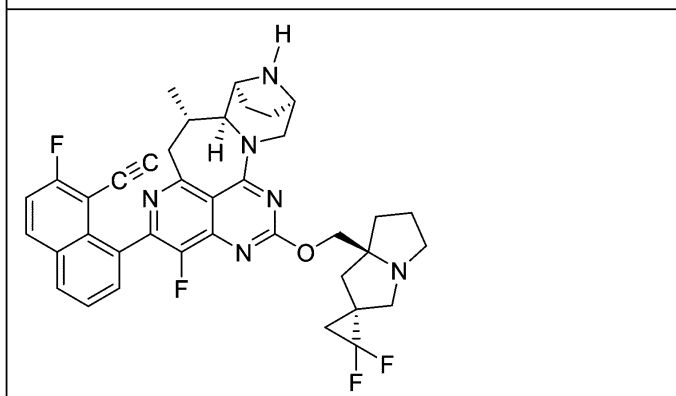
【化 8 8】



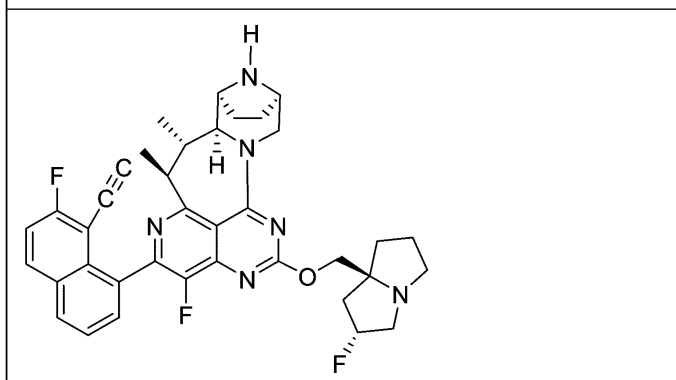
10



20



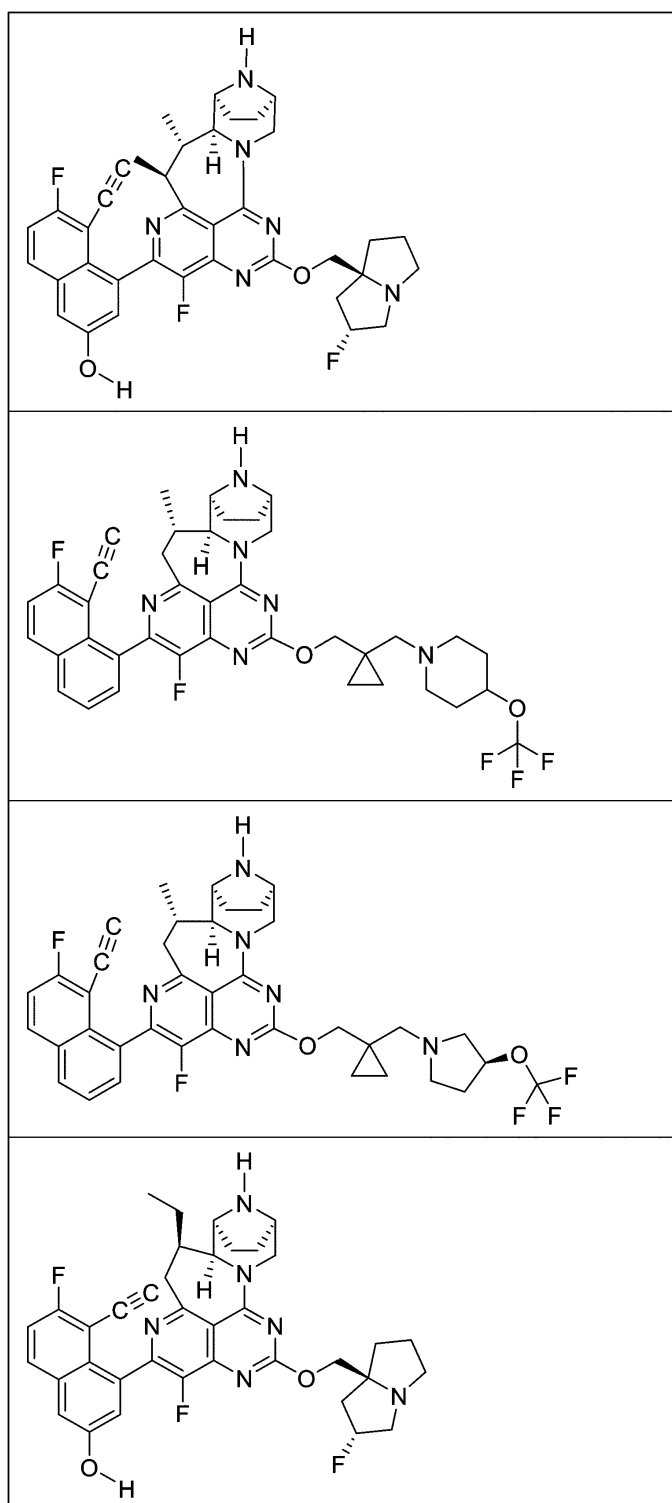
30



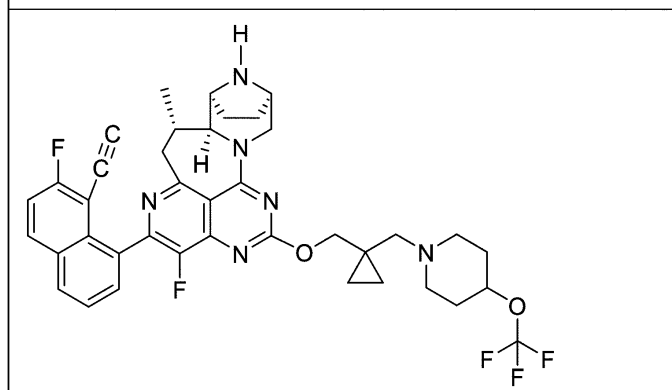
40

50

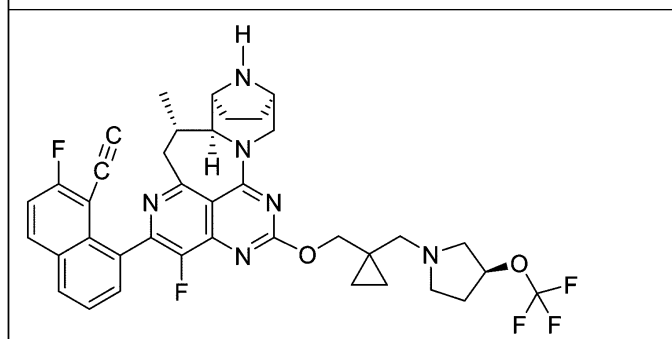
【化 8 9】



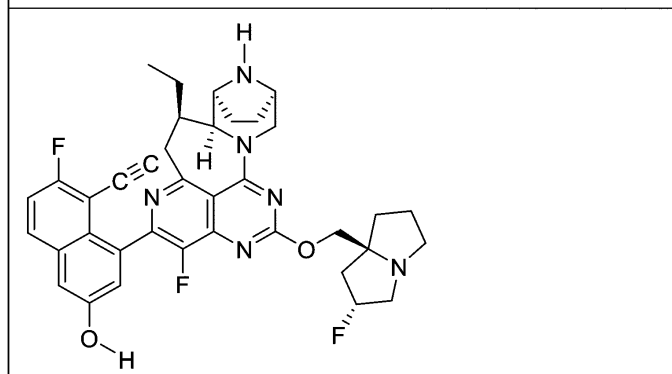
10



20



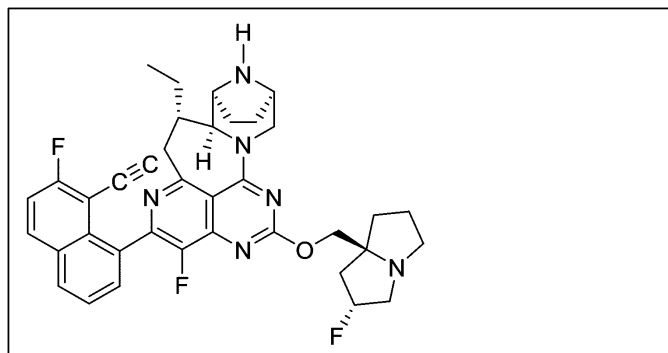
30



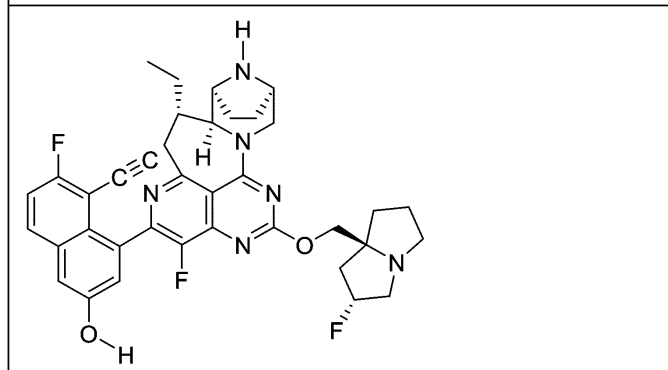
40

50

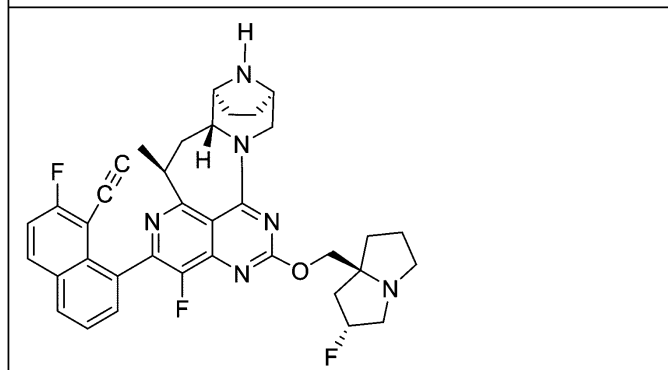
【化 9 0】



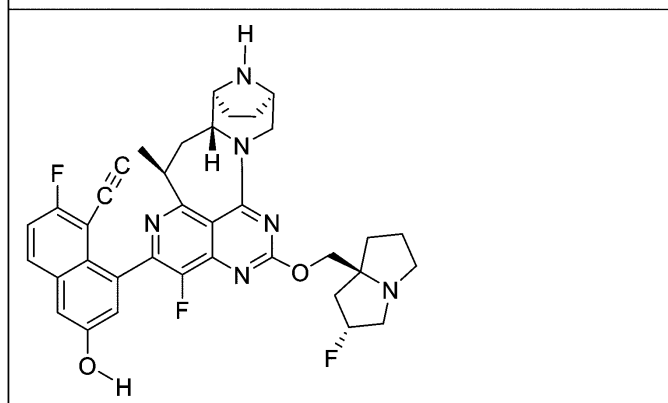
10



20



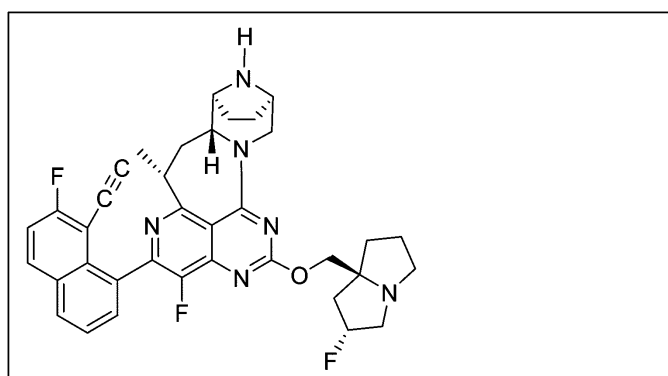
30



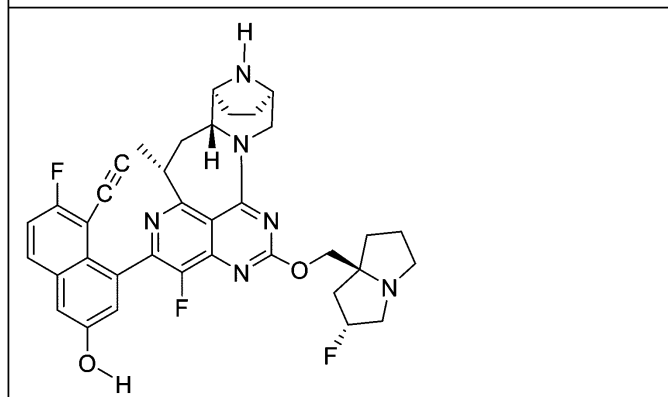
40

50

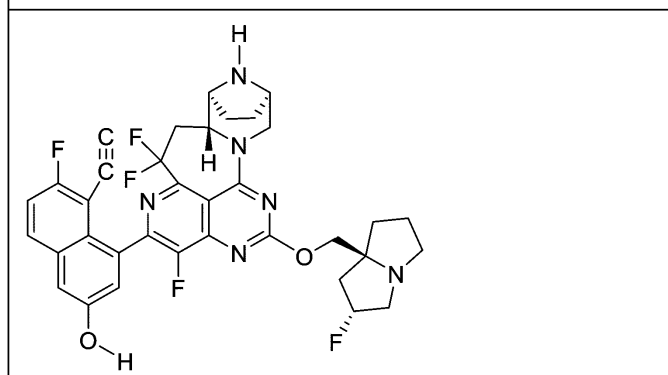
【化 9 1】



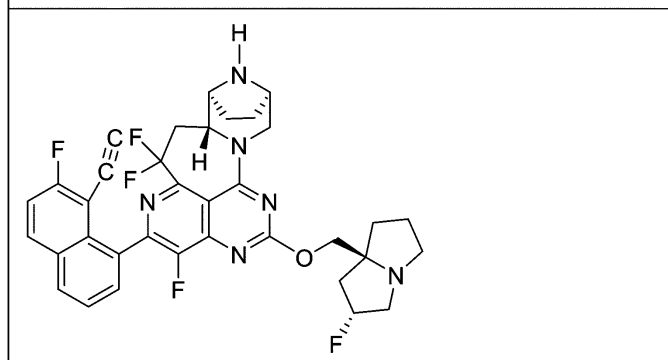
10



20



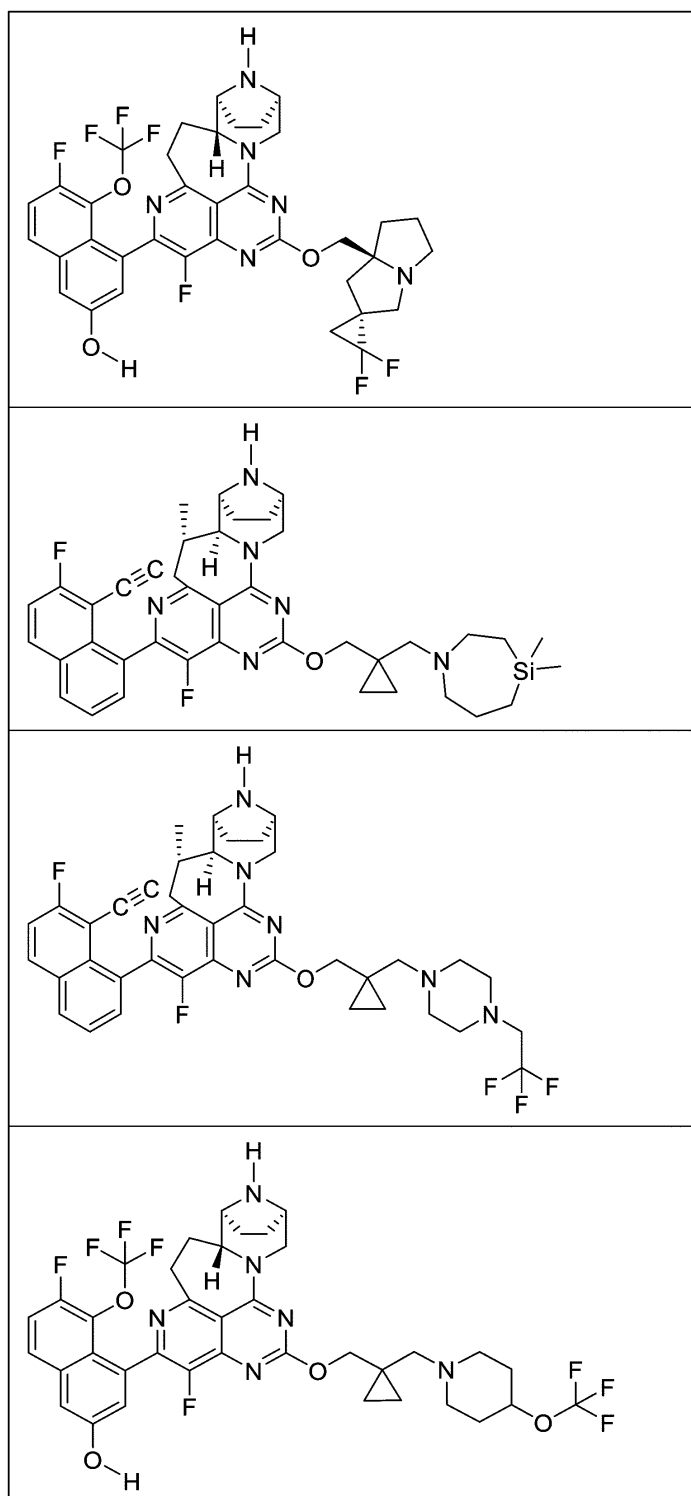
30



40

50

【化 9 2】



10

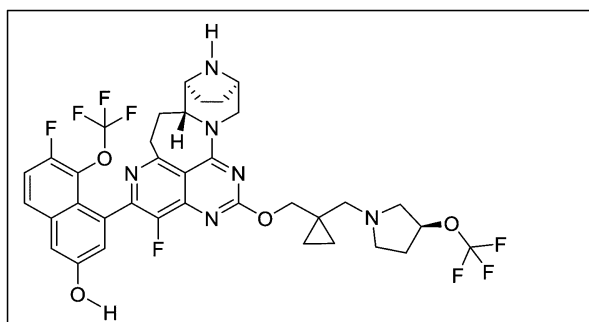
20

30

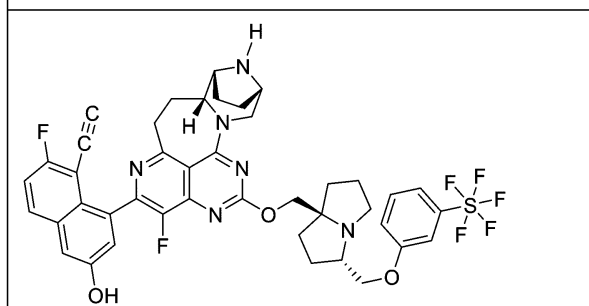
40

50

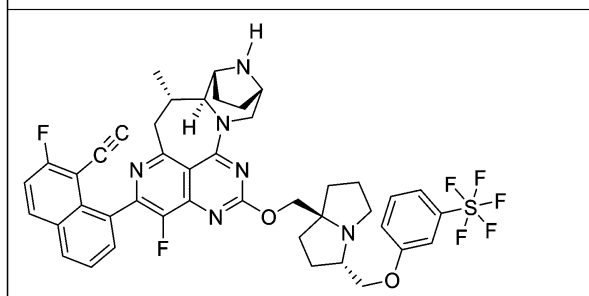
【化 9 3】



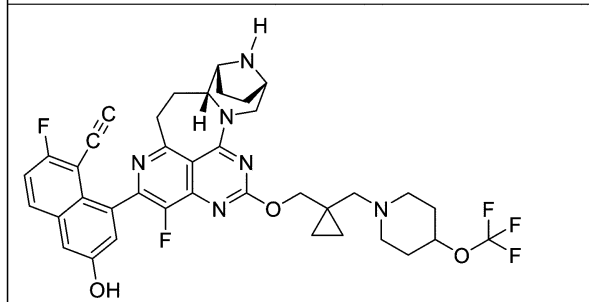
10



20



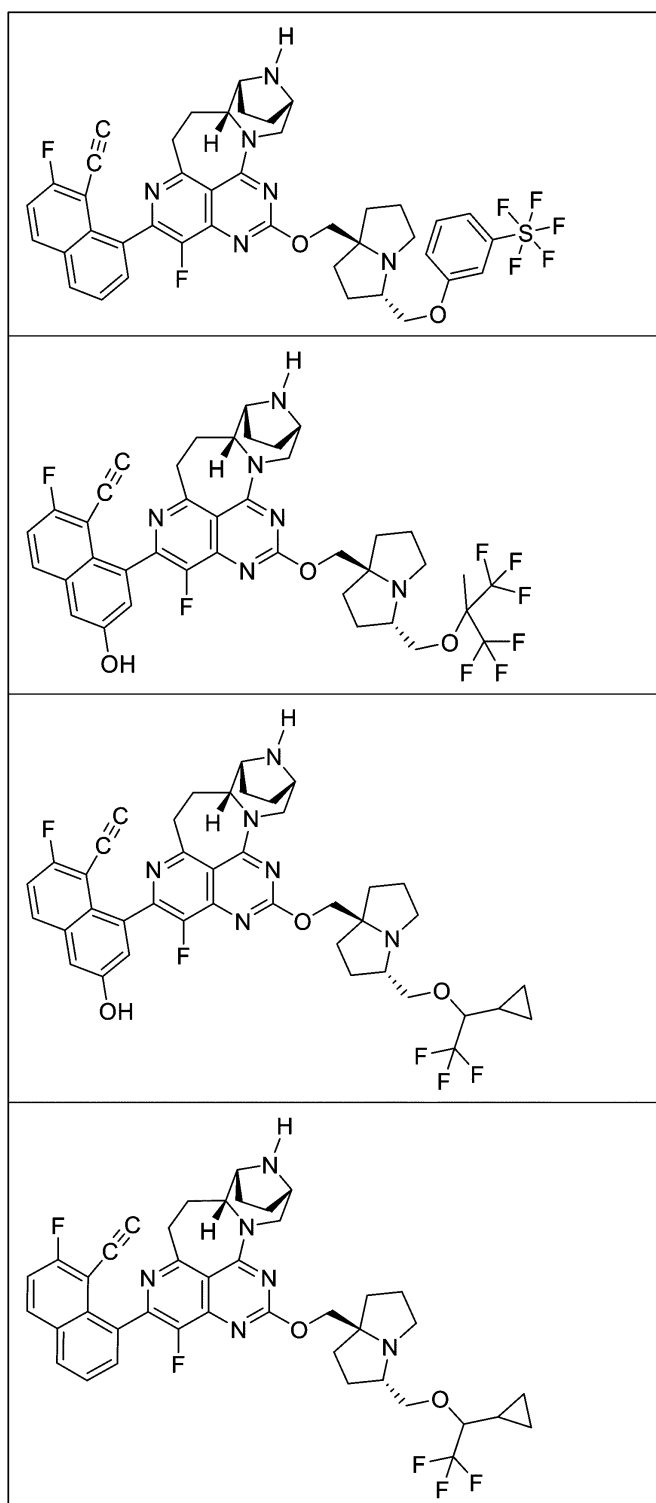
30



40

50

【化 9 4】



10

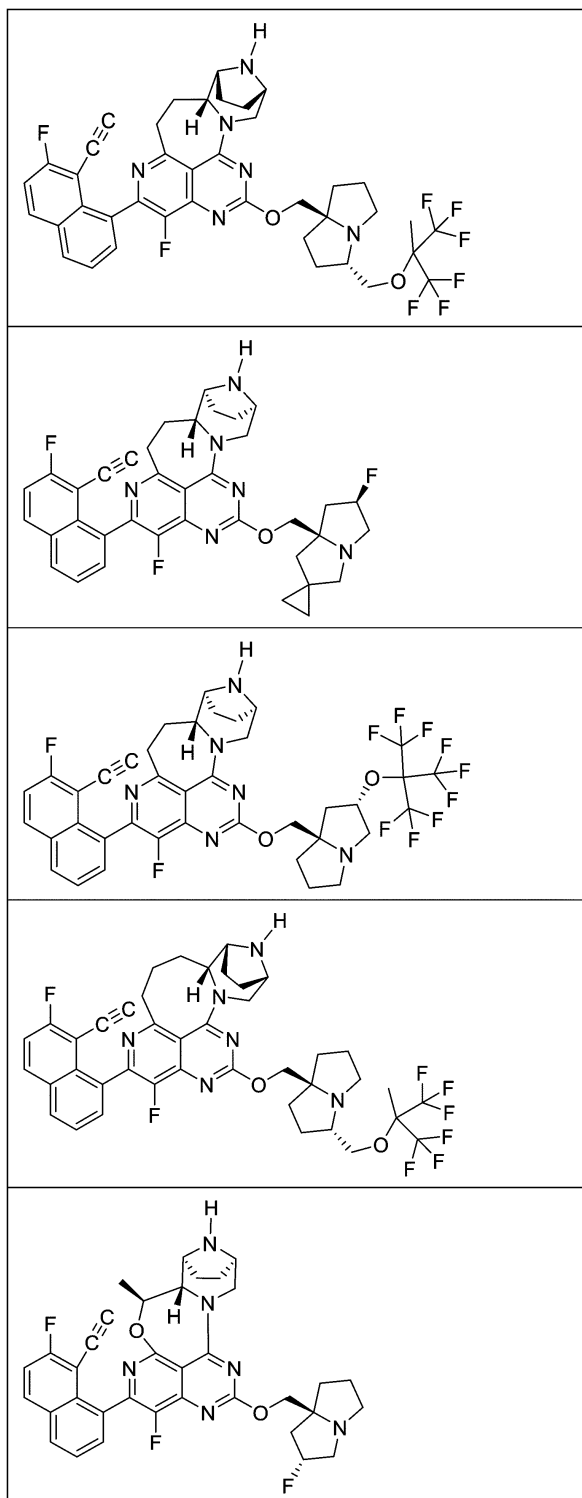
20

30

40

50

【化 9 5】



10

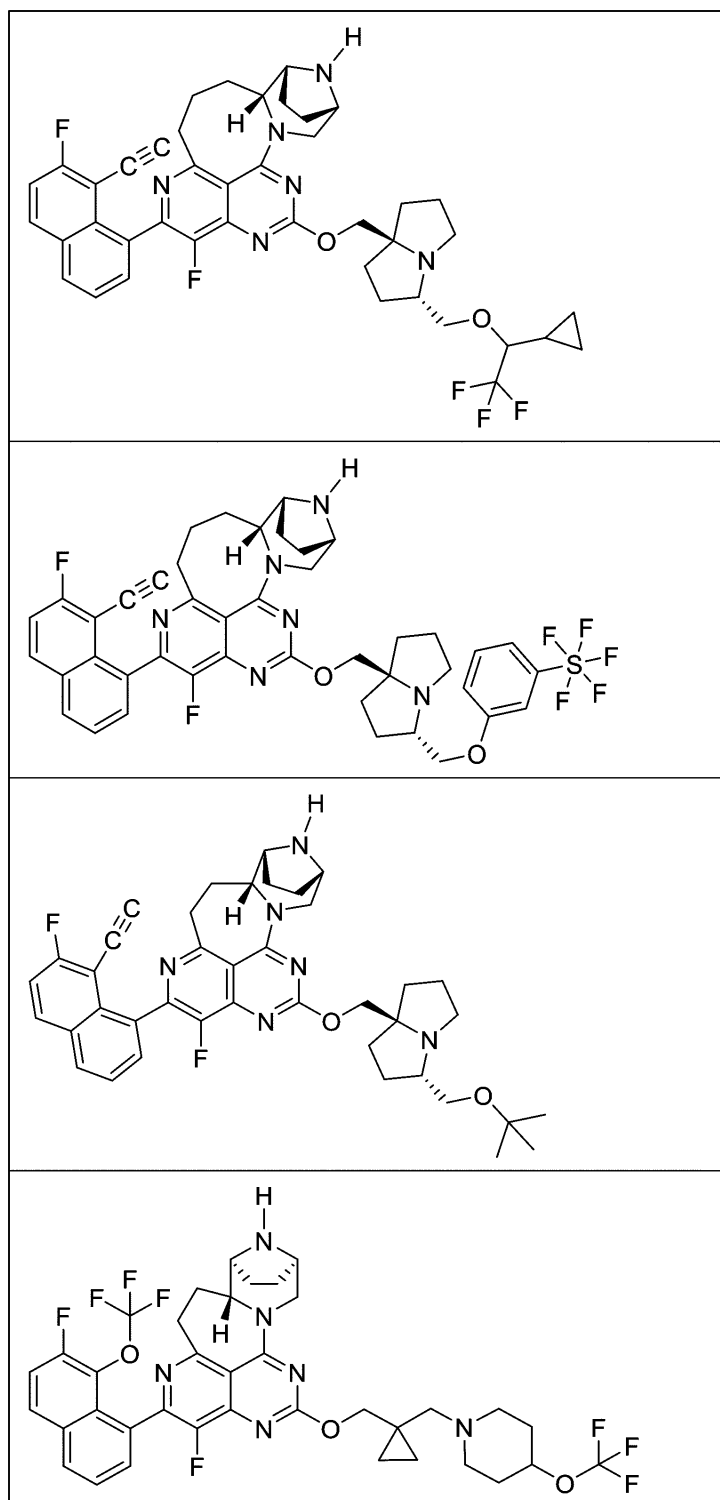
20

30

40

50

【化 9 6】



10

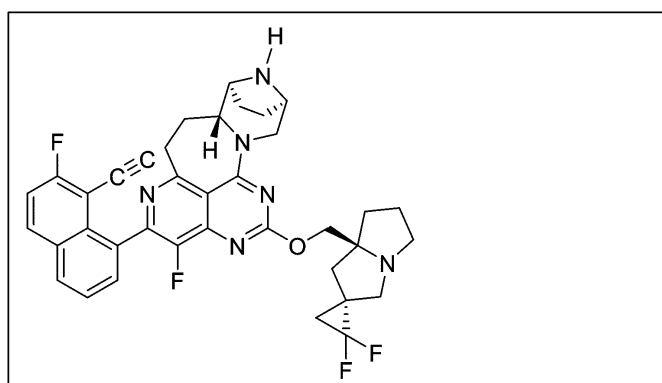
20

30

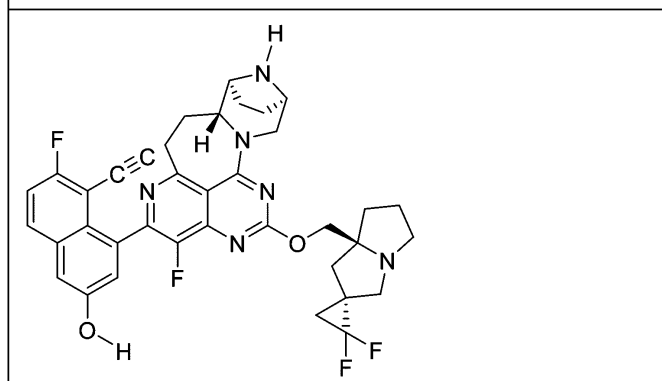
40

50

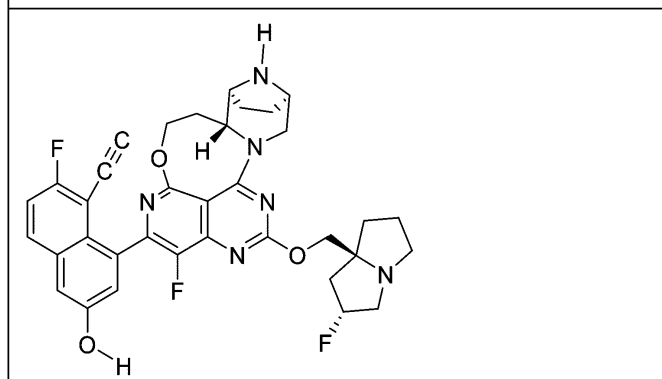
【化 9 7】



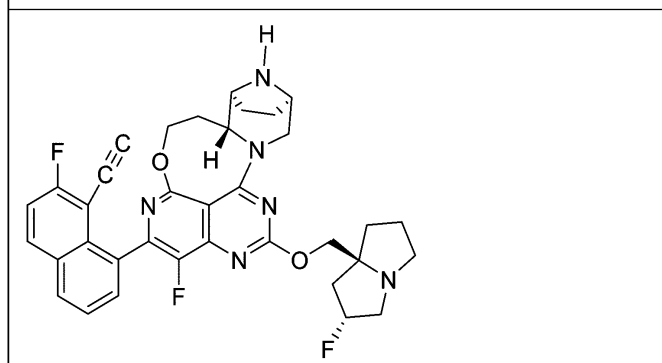
10



20



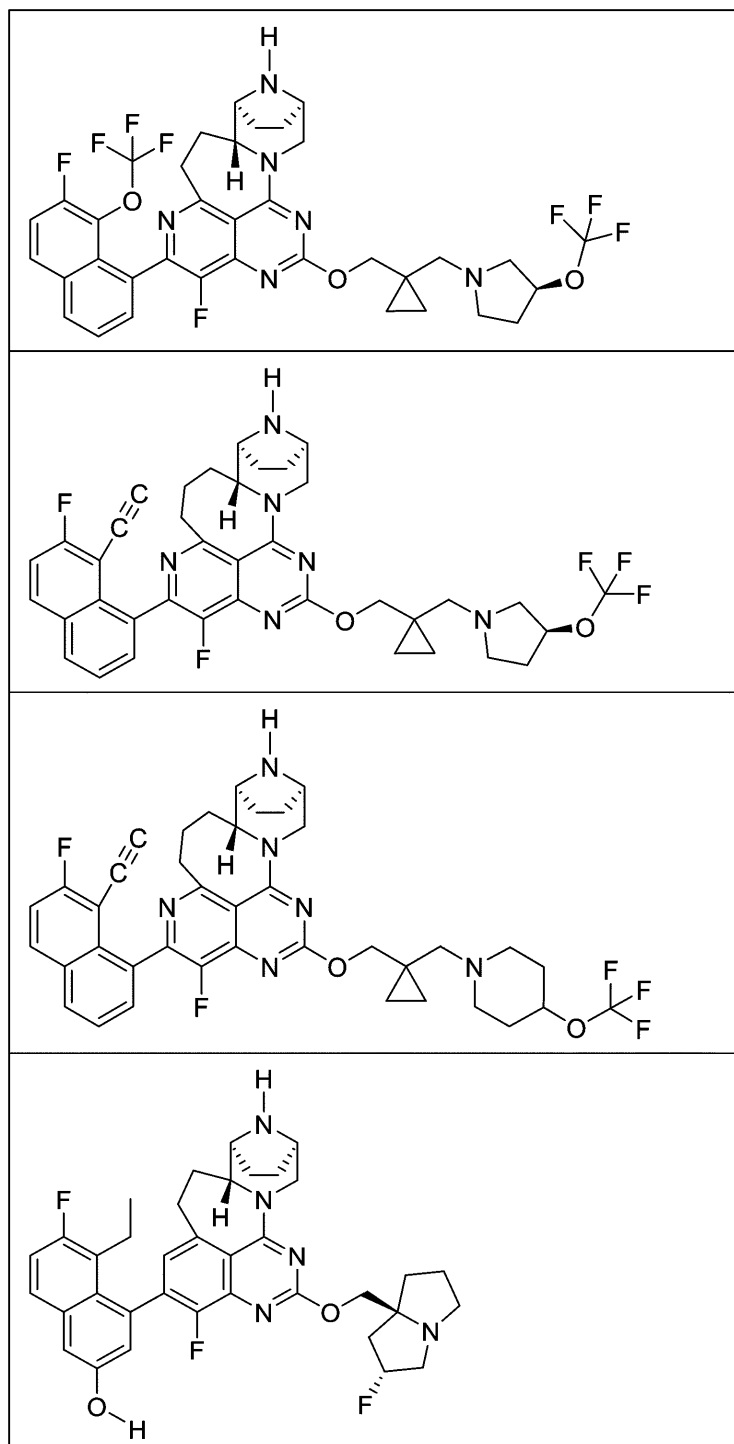
30



40

50

【化 9 8】



10

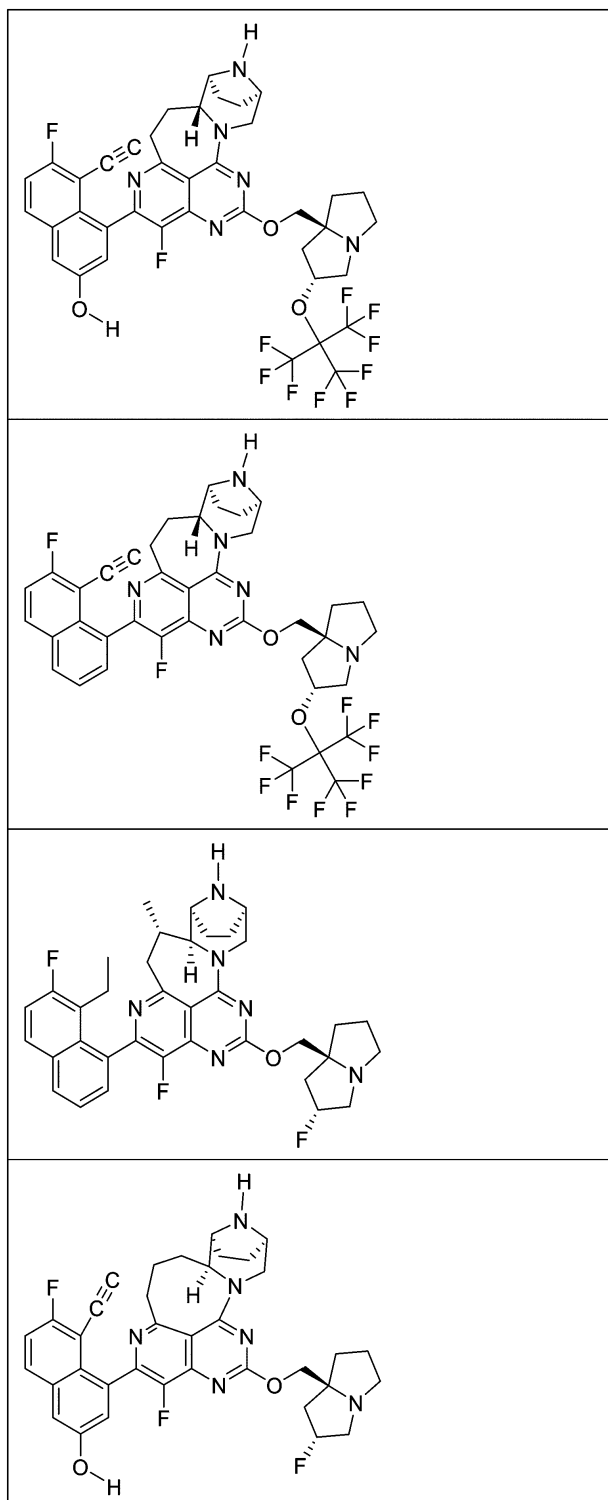
20

30

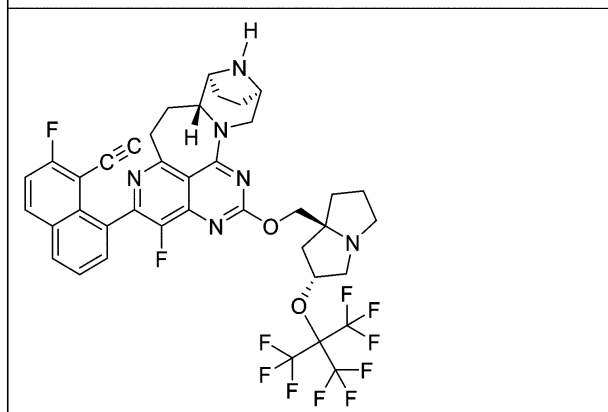
40

50

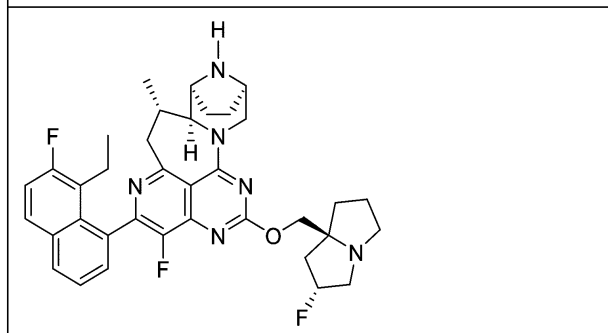
【化 9 9】



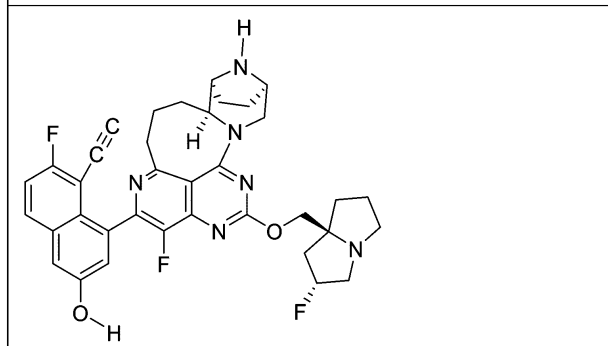
10



20



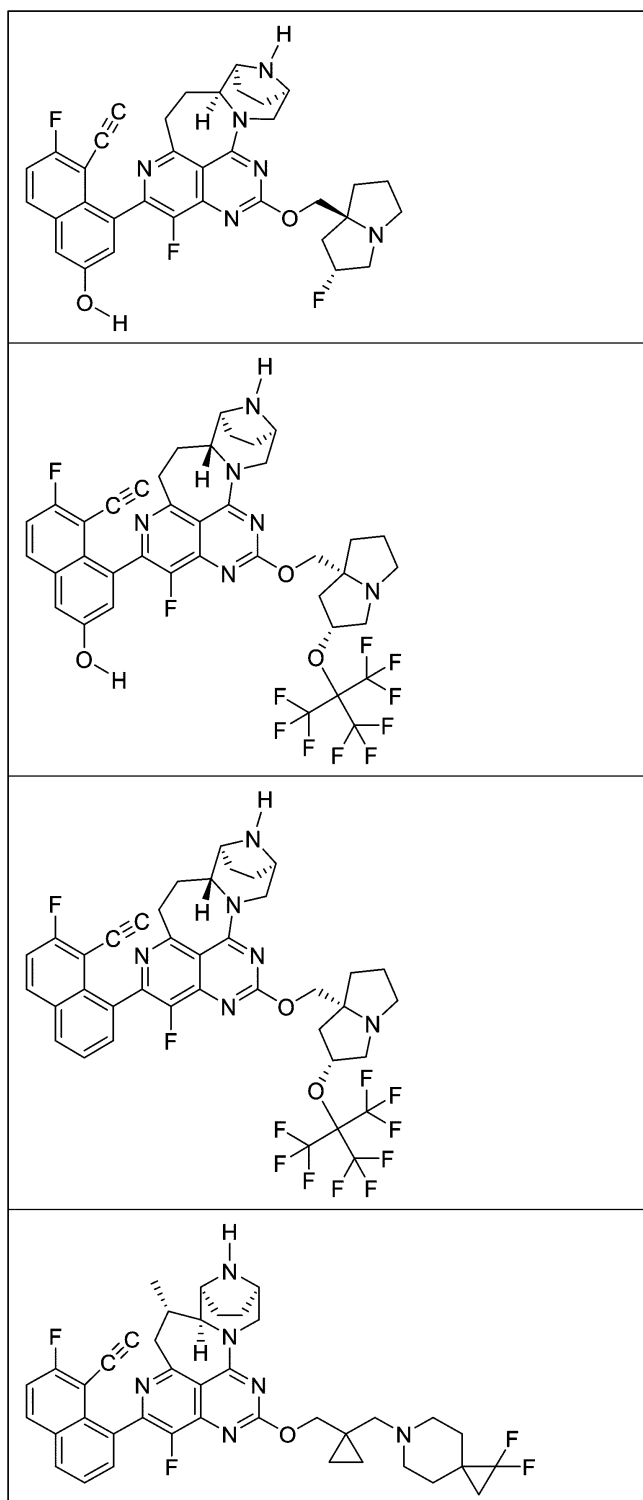
30



40

50

【化 1 0 0】



10

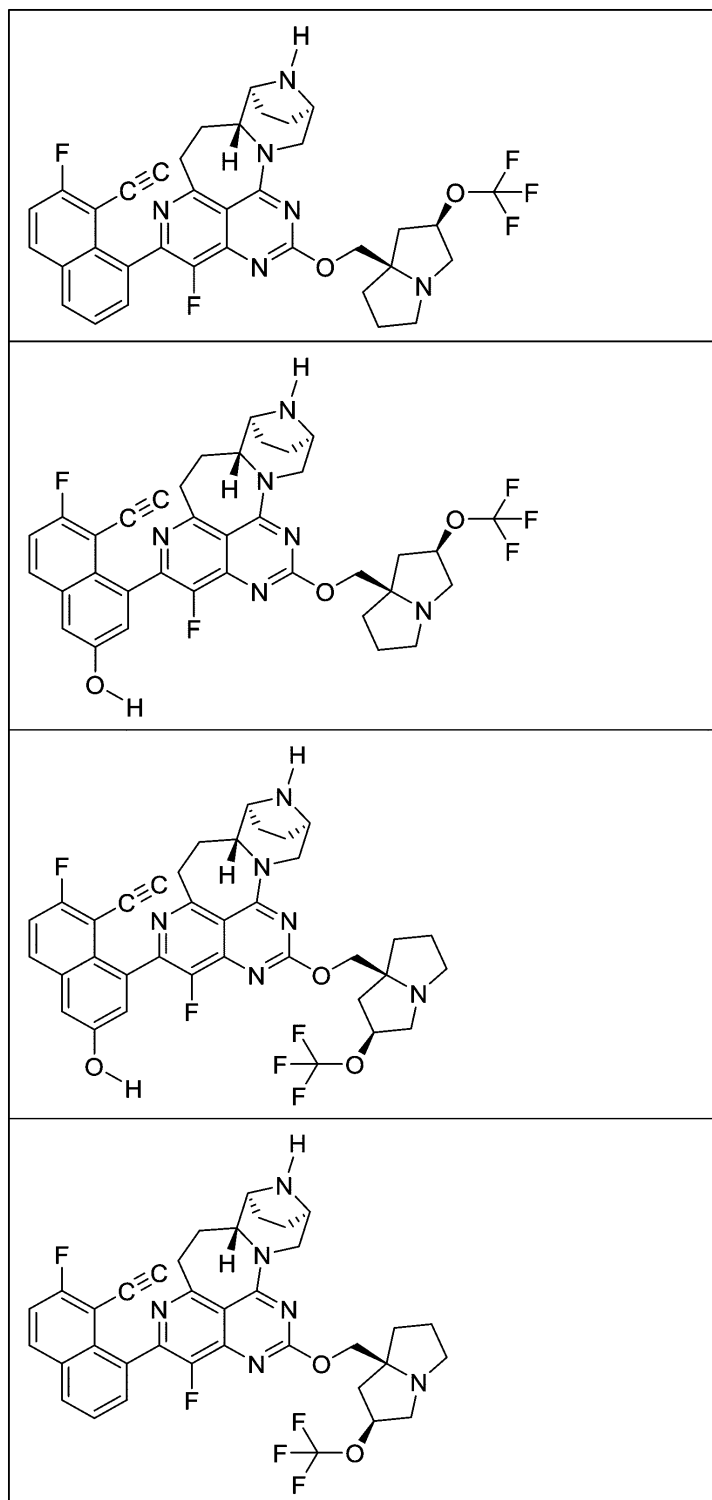
20

30

40

50

【化 1 0 1】



10

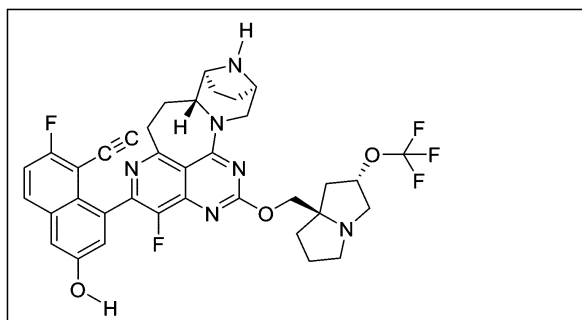
20

30

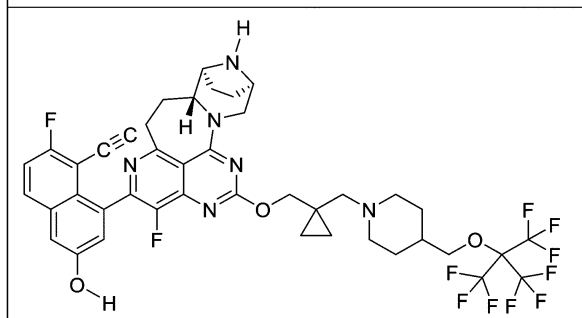
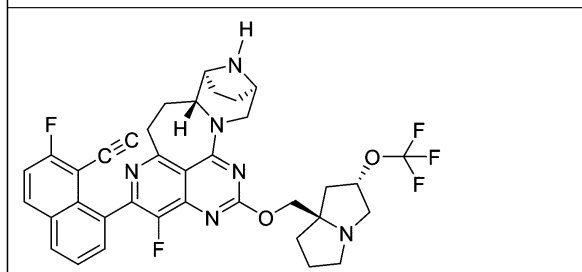
40

50

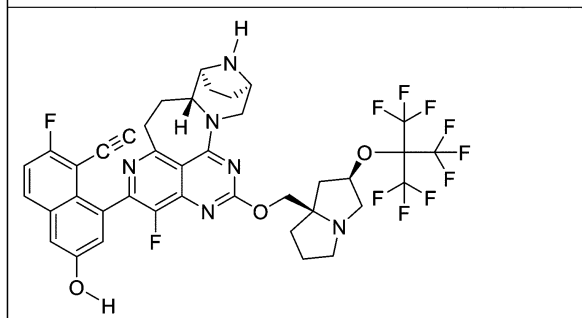
【化 1 0 2】



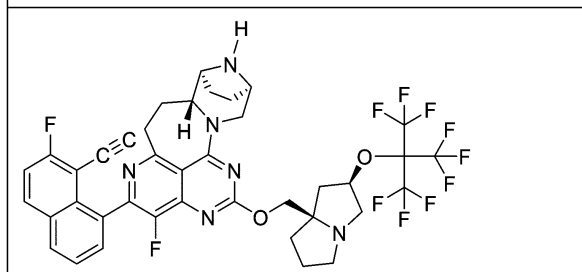
10



20



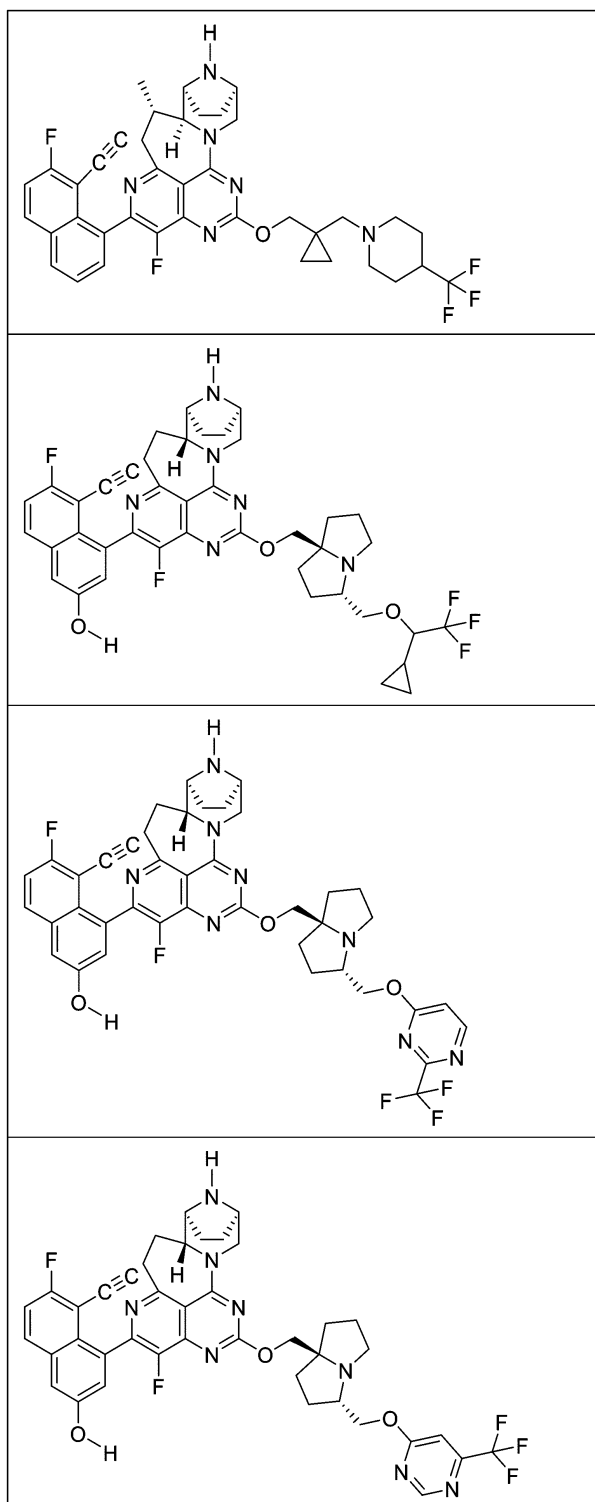
30



40

50

【化 1 0 3】



10

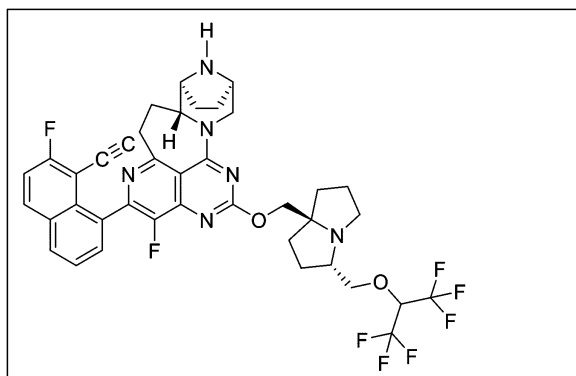
20

30

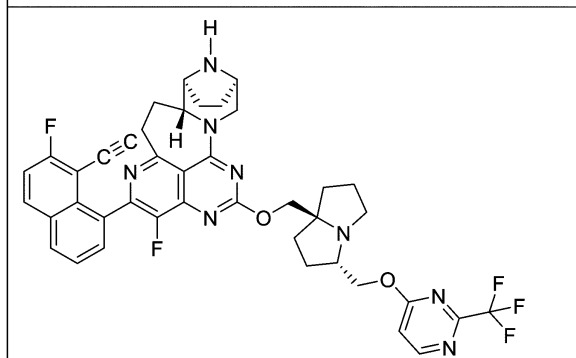
40

50

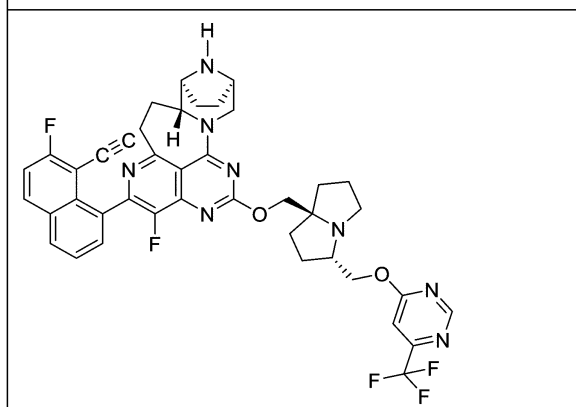
【化 1 0 4】



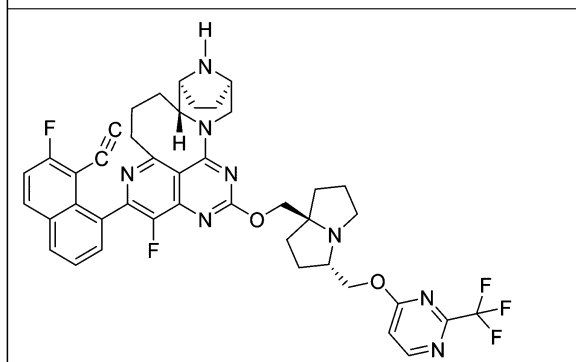
10



20



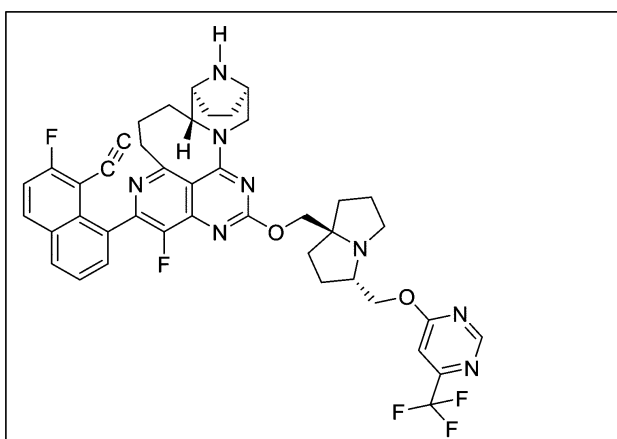
30



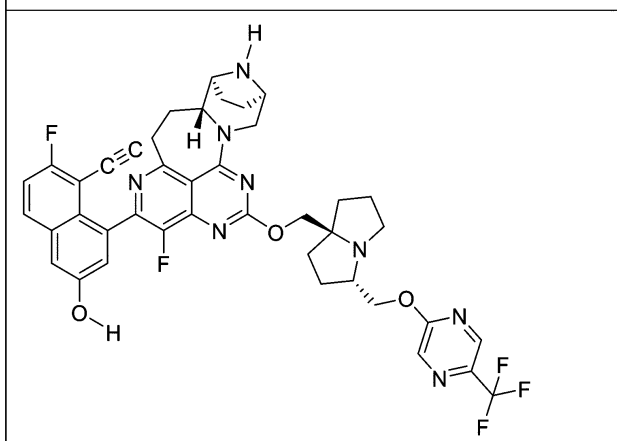
40

50

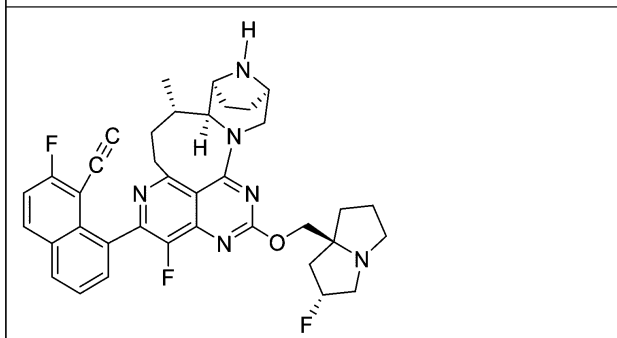
【化 1 0 5】



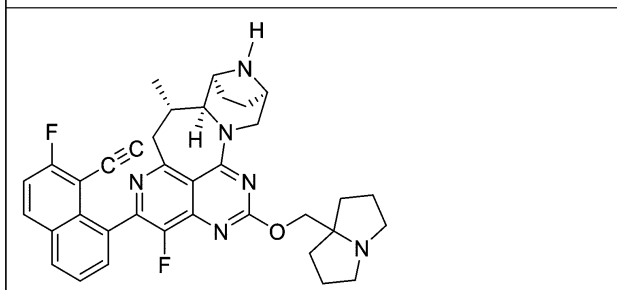
10



20



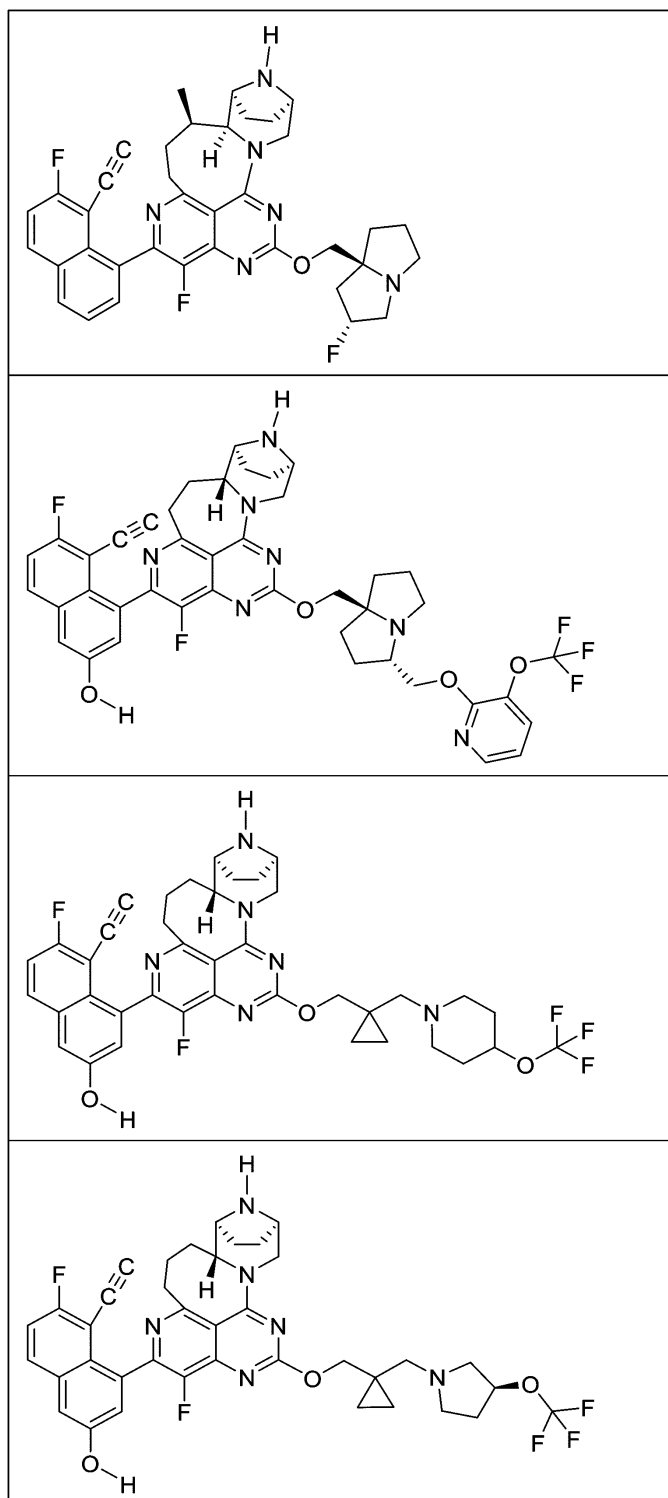
30



40

50

【化 1 0 6】



10

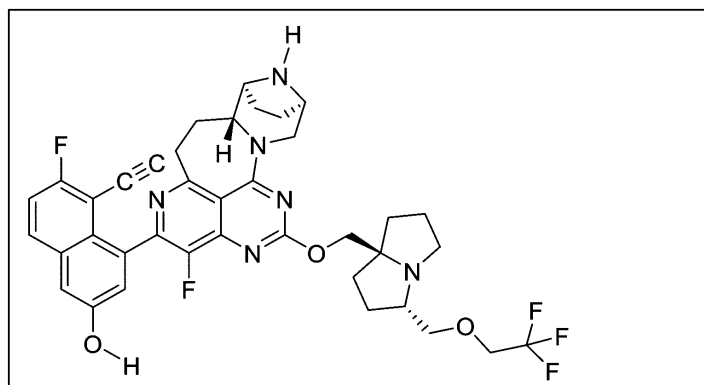
20

30

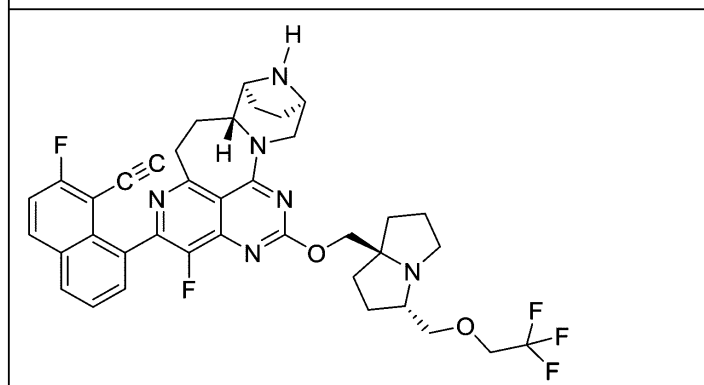
40

50

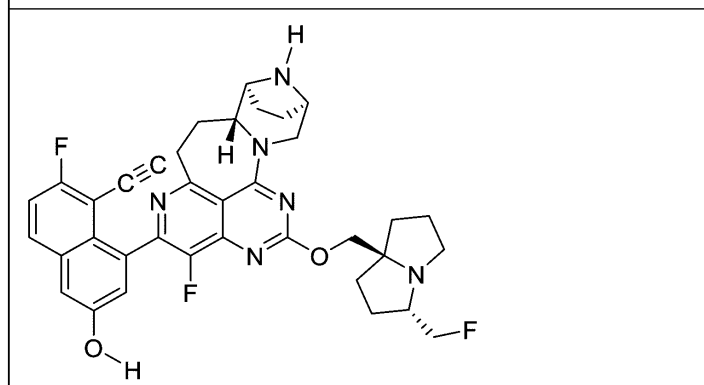
【化 1 0 7】



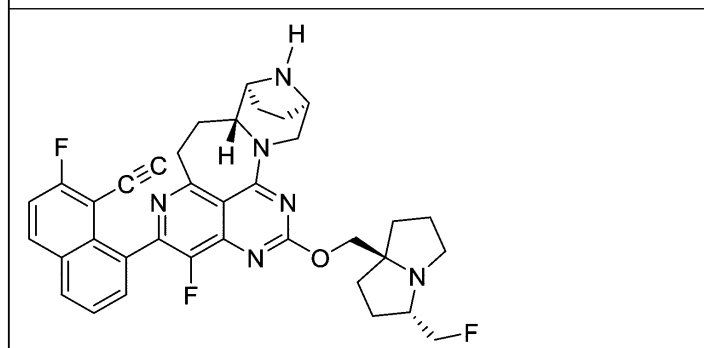
10



20



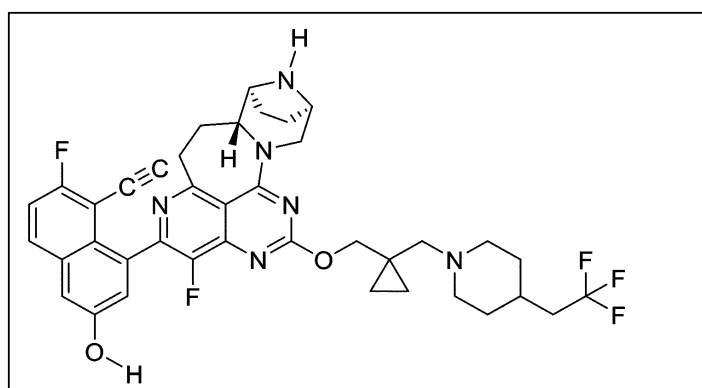
30



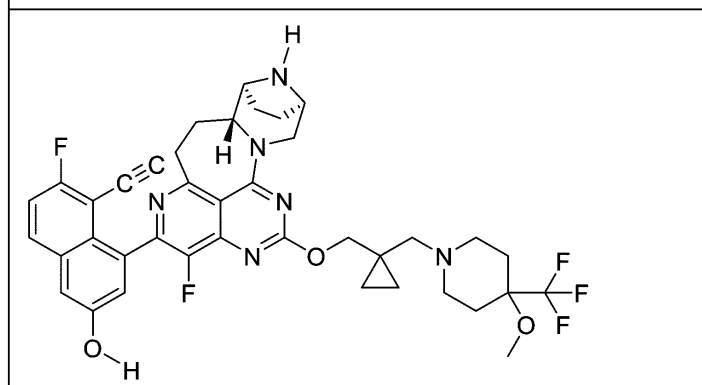
40

50

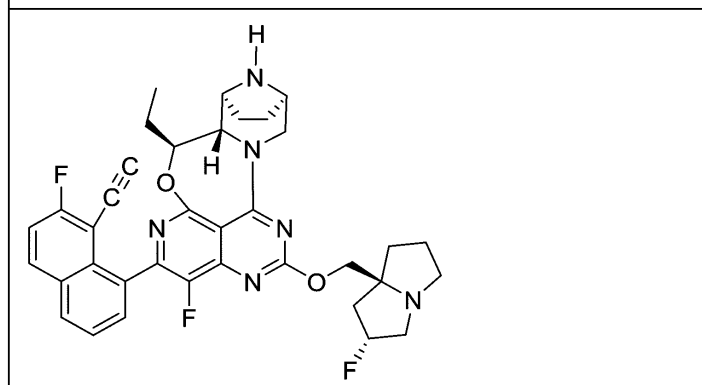
【化 1 0 8】



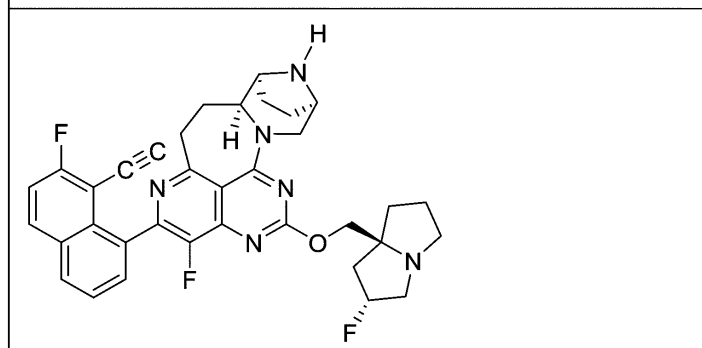
10



20



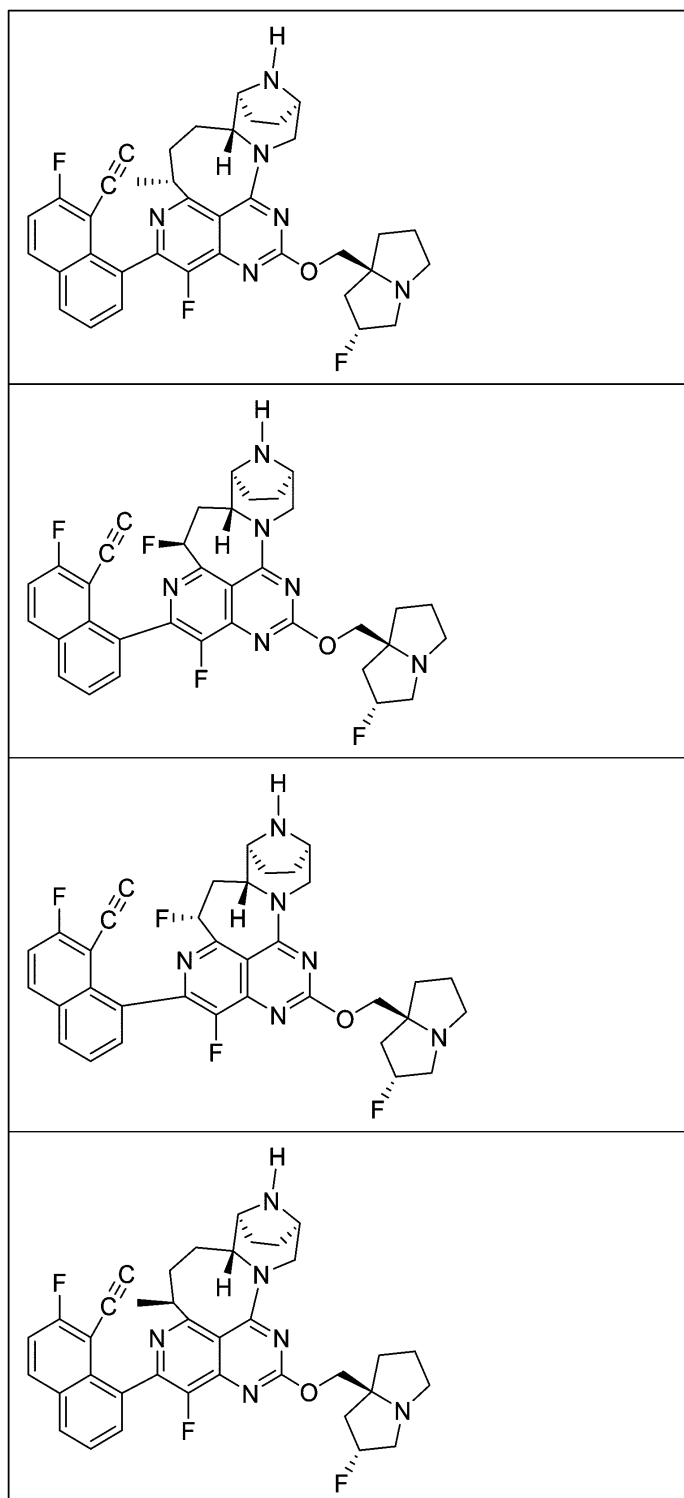
30



40

50

【化 1 0 9】



10

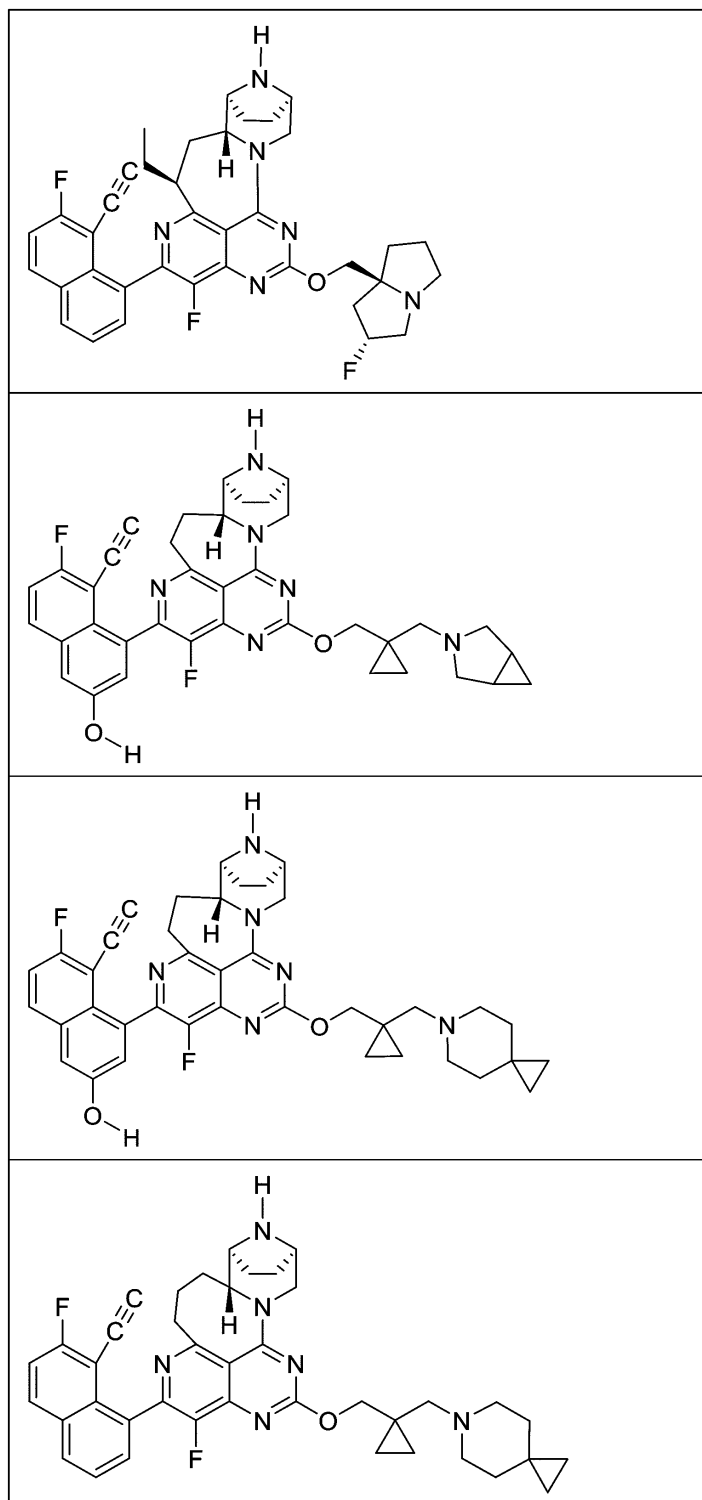
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

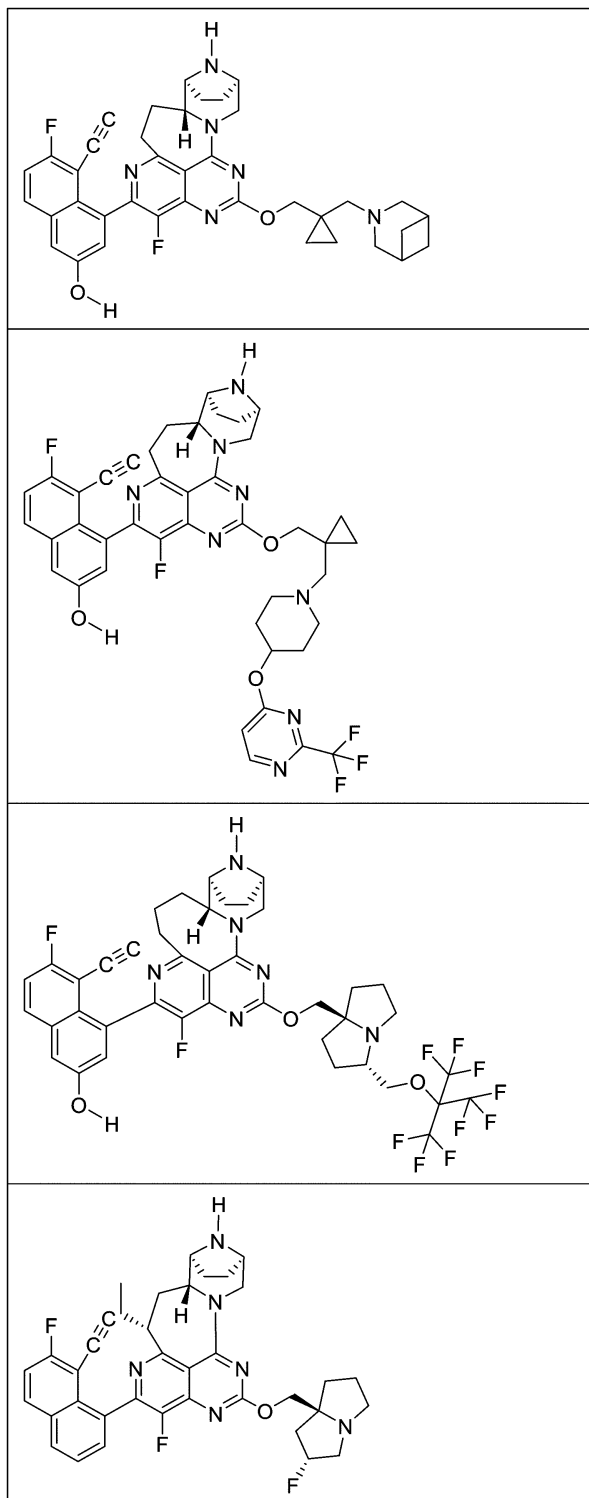
20

30

40

50

【化 1 1 1】



10

20

30

40

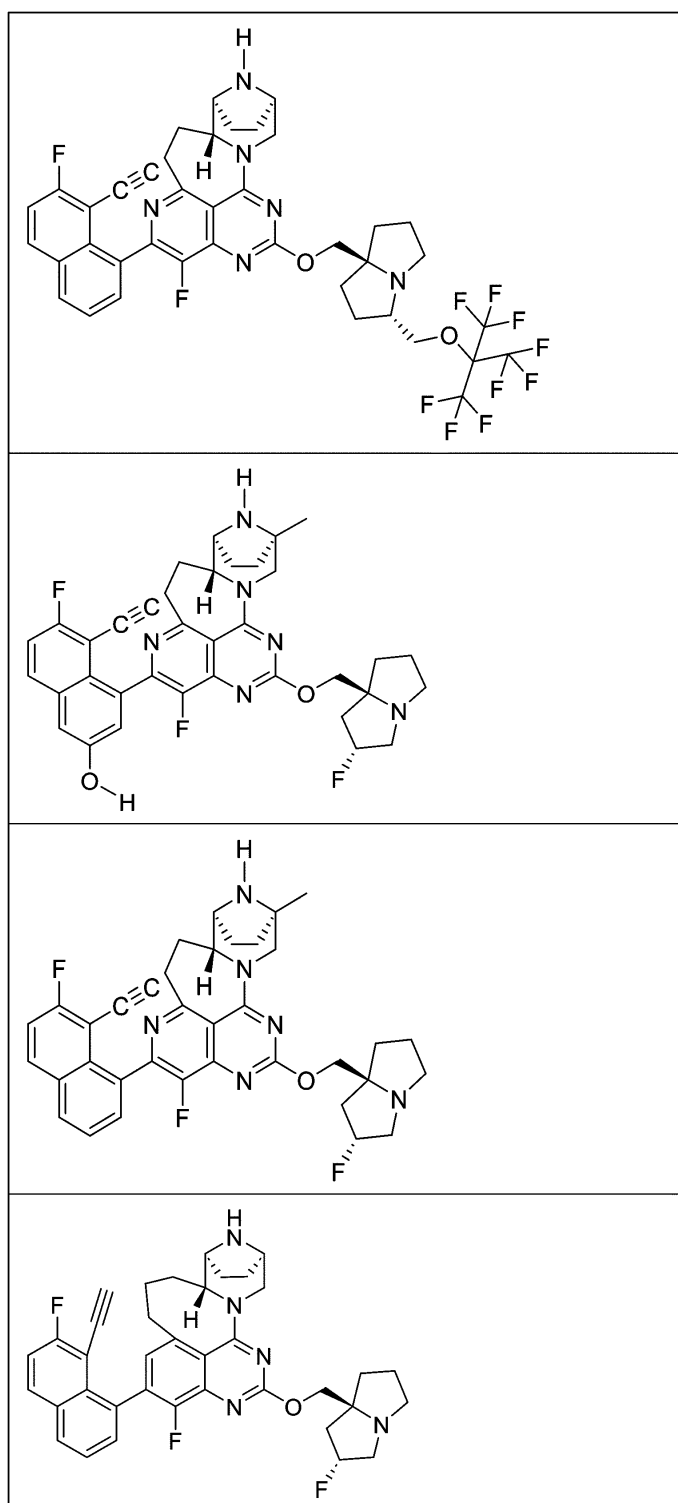
50

The image displays three chemical structures of pyrazoloquinoline derivatives, arranged vertically. Each structure features a pyrazoloquinoline core with a 4-fluoro-2-((E)-3-fluorophenyl)acetylenyl substituent at the 6-position and a 1-(4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridin-2-ylmethoxy) substituent at the 3-position.

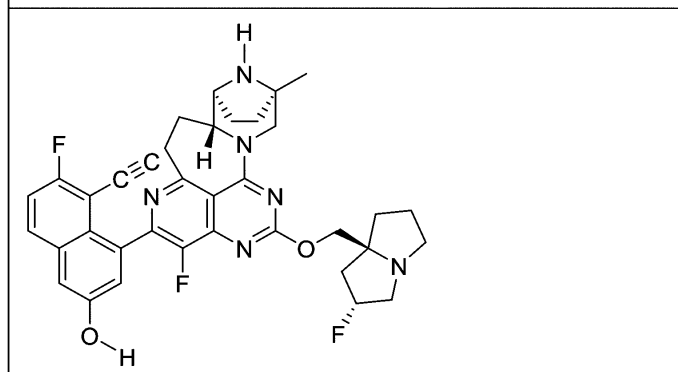
- Top structure:** A 1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridine ring is attached to the pyrazoloquinoline core via its 2-position. The pyridine ring has a fluorine atom at the 4-position. The pyrazoloquinoline core has a fluorine atom at the 8-position and a 4-fluoro-2-((E)-3-fluorophenyl)acetylenyl group at the 6-position.
- Middle structure:** Similar to the top structure, but the pyridine ring is a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridine ring with a fluorine atom at the 4-position. The pyrazoloquinoline core has a fluorine atom at the 8-position and a 4-fluoro-2-((E)-3-fluorophenyl)acetylenyl group at the 6-position.
- Bottom structure:** A 1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridine ring is attached to the pyrazoloquinoline core via its 2-position. The pyridine ring has a fluorine atom at the 4-position. The pyrazoloquinoline core has a fluorine atom at the 8-position and a 4-fluoro-2-((E)-3-fluorophenyl)acetylenyl group at the 6-position.

40

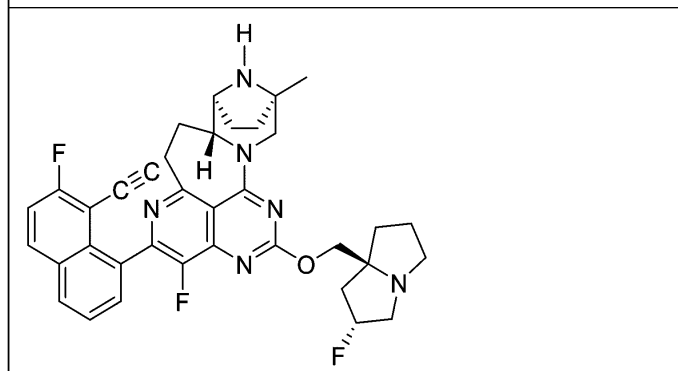
【化 1 1 3】



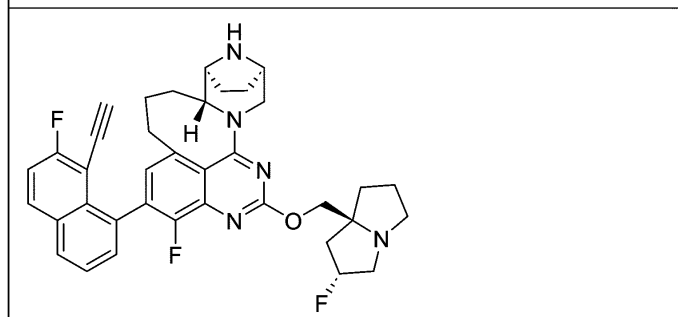
10



20



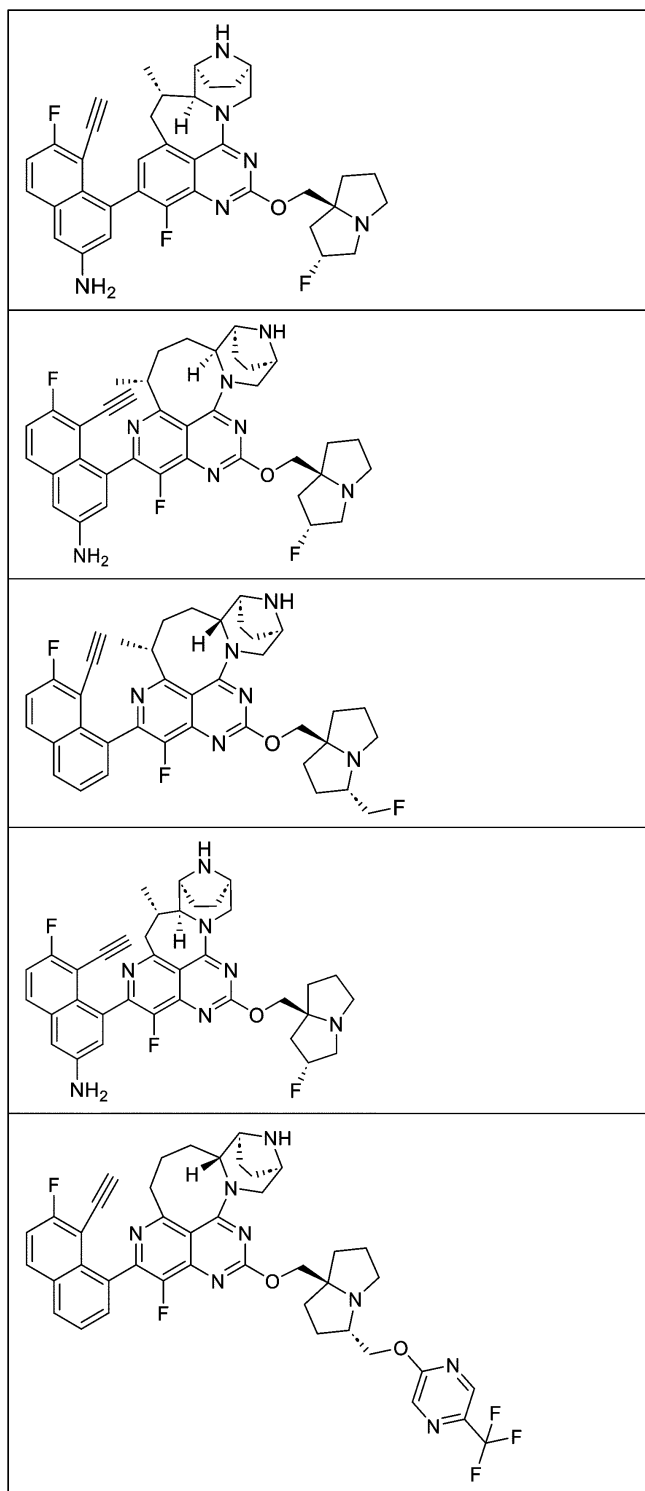
30



40

50

【化 1 1 4】



10

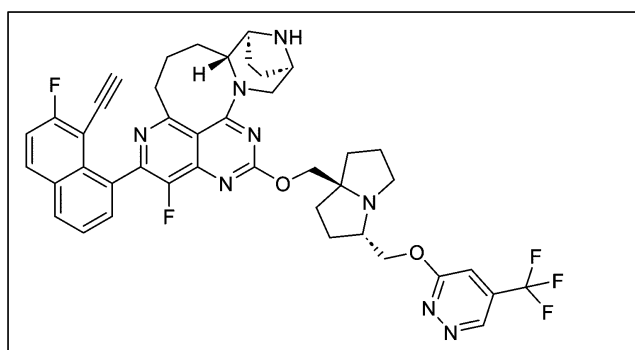
20

30

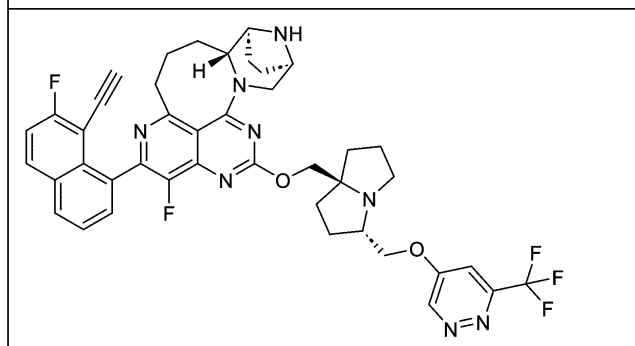
40

50

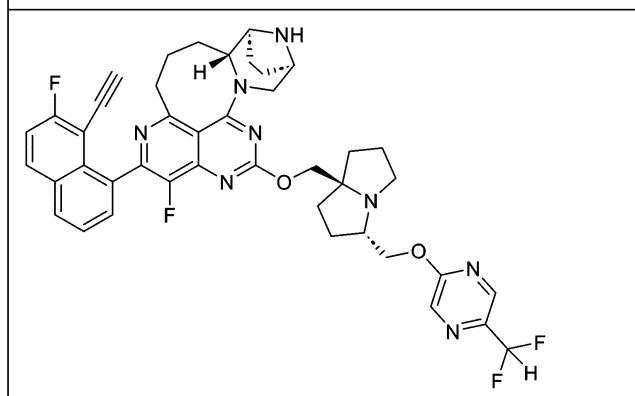
【化 1 1 5】



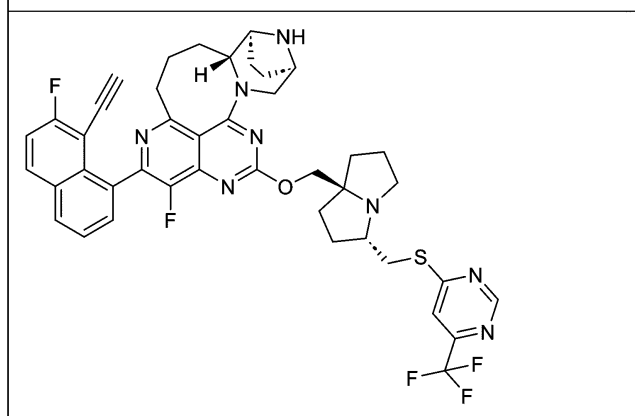
10



20



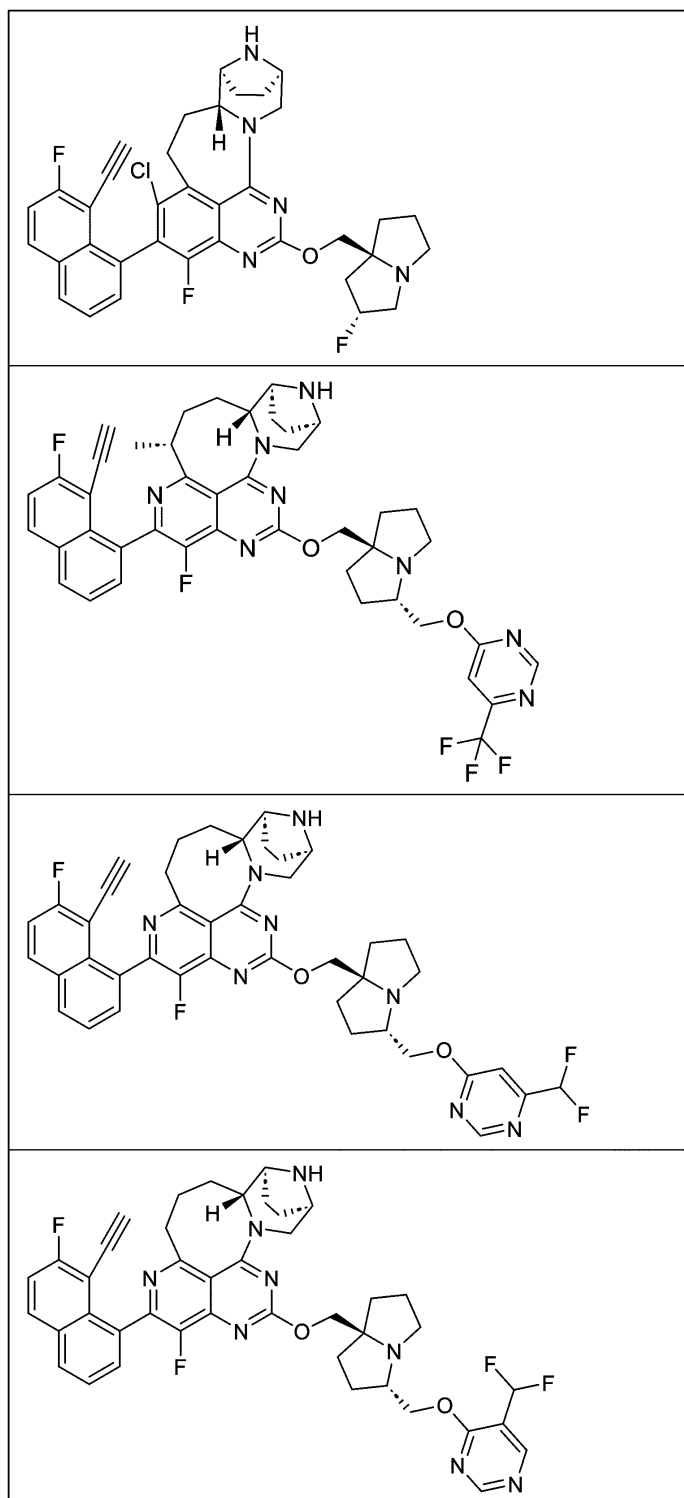
30



40

50

【化 1 1 6】



10

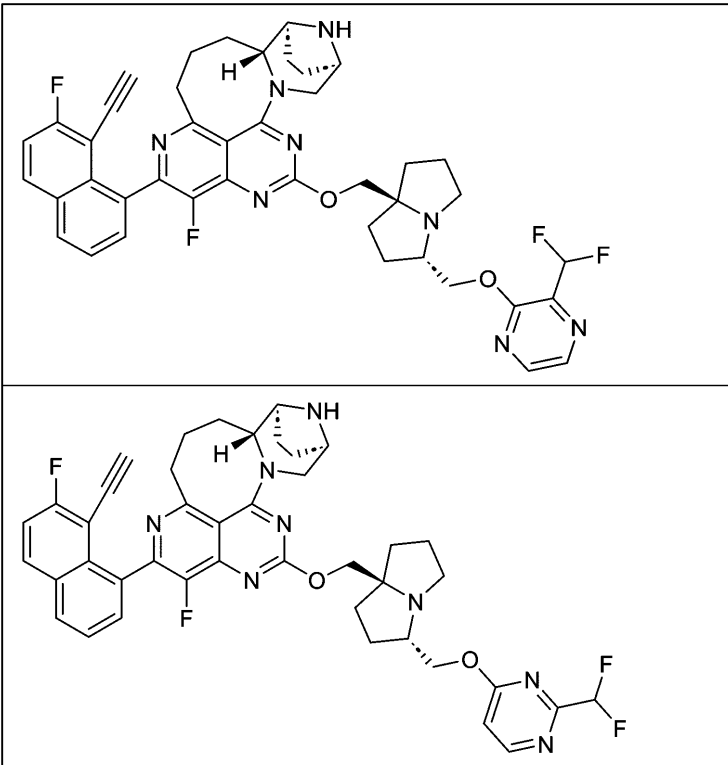
20

30

40

50

【化 1 1 7】



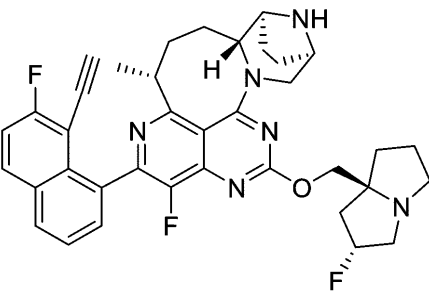
10

20

【0 1 4 3】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、化合物は、構造：

【化 1 1 8】



30

を有する。

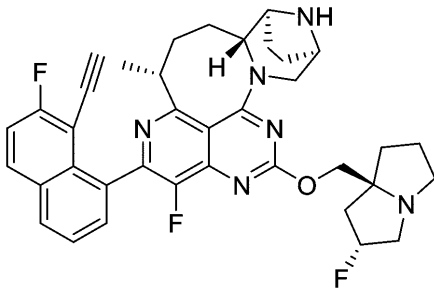
【0 1 4 4】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、又は (IIb-2) の化合物を提供し、化合物は、構造：

40

50

【化 1 1 9】



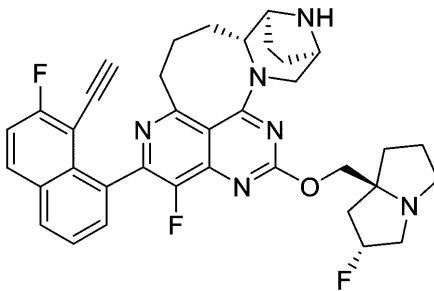
10

を有する。

【0 1 4 5】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、化合物は、構造：

【化 1 2 0】



20

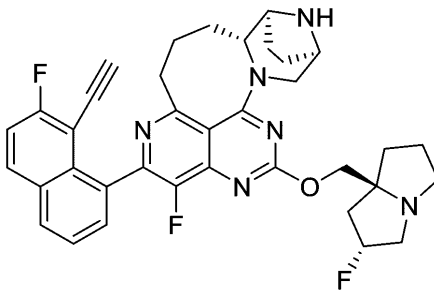
を有する。

【0 1 4 6】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、又は (IIb-2) の化合物を提供し、化合物は、構造：

30

【化 1 2 1】



40

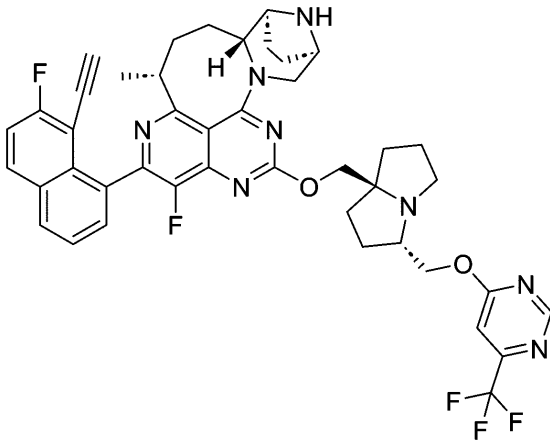
を有する。

【0 1 4 7】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (II

50

b-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、化合物は、構造：
【化122】



10

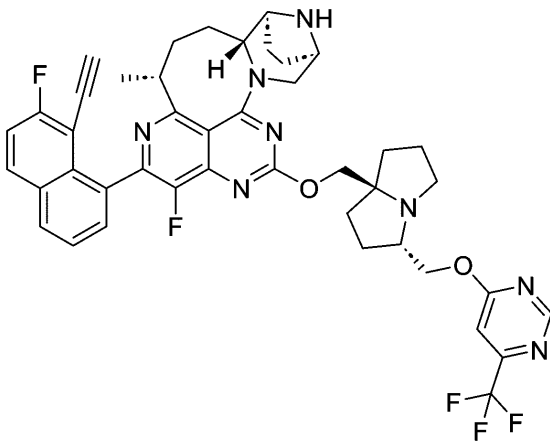
を有する。

【0148】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、又は (IIb-2) の化合物を提供し、化合物は、構造：

20

【化123】



30

を有する。

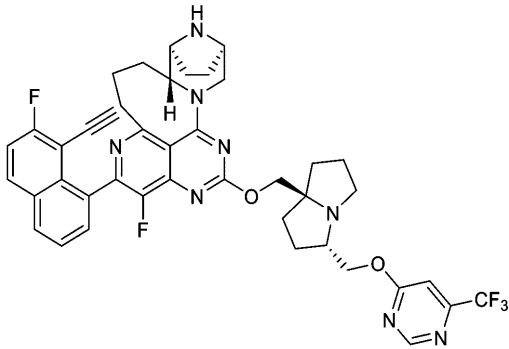
【0149】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、化合物は、構造：

40

50

【化 1 2 4】



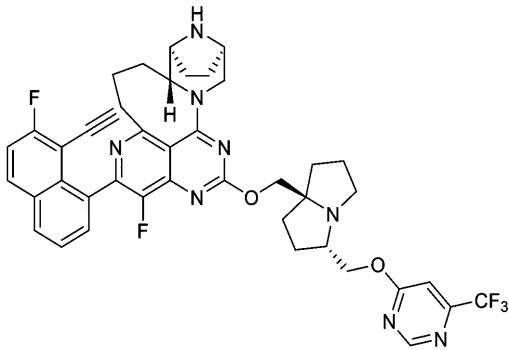
10

を有する。

【0 1 5 0】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、又は (IIb-2) の化合物を提供し、化合物は、構造：

【化 1 2 5】



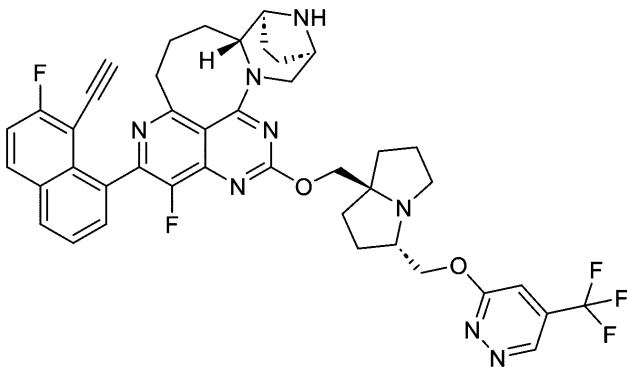
20

を有する。

【0 1 5 1】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供し、化合物は、構造：

【化 1 2 6】



40

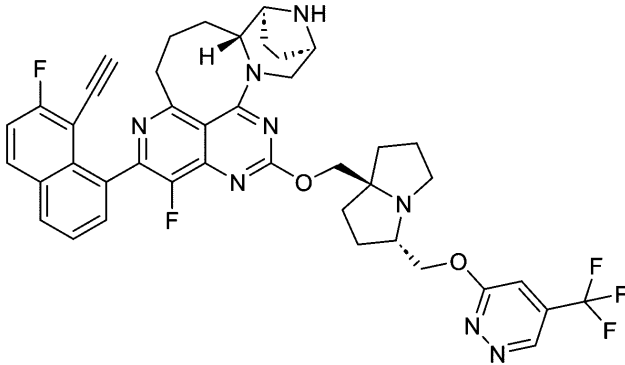
を有する。

【0 1 5 2】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、又は(IIb-2)の化合物を提供し、化合物は、構造：

【化 1 2 7】



を有する。

【0 1 5 3】

また、本明細書に記載の化合物の *in vivo* 代謝産物も本明細書の範囲内に含まれる。かかる生成物は、例えば、主に酵素プロセスによる投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などにより生じ得る。したがって、代謝産物を得るのに十分な時間、化合物を哺乳動物と接触させることを含むプロセスにより生成される新規かつ非自明である化合物が含まれる。かかる生成物は、典型的に、放射標識化（例えば、 ^{14}C 又は ^3H ）化合物を調製し、それを検出可能な用量（例えば、約 0.5 mg/kg を上回る）で、動物、例えば、ラット、マウス、モルモット、サル、又はヒトに投与し、十分な時間（典型的には約 30 秒間～30 時間）代謝を生じさせ、その変換生成物を、尿、血液、又は他の生物学的試料から単離することによって、特定される。これらの生成物は、標識されているため、容易に単離される（他のものは、代謝産物に残存しているエピトープに結合することができる抗体を使用することにより単離される）。代謝産物構造は、従来の様式で、例えば、MS 分析又は NMR 分析によって決定される。一般に、代謝産物の分析は、従来の薬物代謝研究と同じ方式で行われる。変換生成物は、インビボで別途見出されない限り、それ自体の HSV 抗ウイルス活性を有しない場合でも、化合物の治療的投与のための診断アッセイにおいて有用である。

【0 1 5 4】

代理胃腸分泌における化合物の安定性を決定するためのレシピ及び方法は既知である。化合物は、本明細書では、 37°C で 1 時間インキュベートする際に、保護基の約 50 モルパーセント未満が、代理腸液又は胃液中で脱保護される場合、胃腸管において安定であると定義される。化合物が胃腸管に対して安定であるからというだけで、それらがインビボで加水分解され得ないという意味ではない。プロドラッグは、典型的には、消化器系で安定であるが、消化管腔、肝臓、肺若しくは他の代謝器官、又は全般的に細胞内で、親薬物に実質的に加水分解され得る。本明細書で使用される場合、プロドラッグは、経口送達に対する生物学的障壁を克服した後、親薬物を効率的に遊離させるように化学的に設計された化合物であると理解される。

【0 1 5 5】

IV. 医薬組成物

また、本明細書には、薬学的有効量の本開示の化合物（例えば、式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(I

I b - 1)、又は (I I b - 2) の化合物)、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体若しくは賦形剤を含む、医薬組成物が開示される。また、本明細書には、薬学的有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体若しくは賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

【0156】

本明細書に開示される化合物は、従来の担体及び賦形剤と共に製剤化され得る。錠剤は、例えば、賦形剤、流動促進剤、充填剤、結合剤、又はそれらの組み合わせを含むことができる。水性製剤は、無菌形態で調製され、経口投与以外による送達が意図される場合、概して等張となる。例示的な賦形剤としては、限定されないが、「HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS」(1986)に記載されているものが挙げられる。賦形剤としては、例えば、アスコルビン酸及び他の抗酸化剤、EDTAなどのキレート剤、デキストラン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸、及びそれらの組み合わせなどの炭水化物が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、製剤は、塩基性である。いくつかの実施形態では、製剤は、酸性である。いくつかの実施形態では、製剤は、中性のpHを有する。いくつかの実施形態では、製剤のpHは、2~11(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、2~3、2~4、2~5、2~6、2~7、2~8、2~9、2~10、3~4、3~5、3~6、3~7、3~8、3~9、3~10、4~5、4~6、4~7、4~8、4~9、4~10、4~11、5~6、5~7、5~8、5~9、5~10、5~11、6~7、6~8、6~9、6~10、6~11、7~8、7~9、7~10、7~11、8~9、8~10、8~11、9~10、又は9~11)である。

10

20

【0157】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、化合物の経口投与に好適な薬物動態特性(例えば、経口バイオアベイラビリティ)を有する。経口投与に好適な製剤は、例えば、各々が所定量の活性成分を含むカプセル、カシェ、若しくは錠剤などの別個の単位として、粉末若しくは顆粒として、水性若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として、又は水中油型液体エマルジョン若しくは油中水型液体エマルジョンとして提示され得る。活性成分はまた、例えば、ボラス、舐剤、又はペーストとして投与され得る。

【0158】

錠剤は、任意選択で、少なくとも1つの副成分と共に圧縮又は成形することによって作製され得る。圧縮錠剤は、任意選択で結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、表面活性剤、分散剤又はそれらの組み合わせと混合された、粉末又は顆粒などの自由流動性形態で活性成分を好適な機械で圧縮することによって調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末活性成分の混合物を、好適な機械で成形することによって作製され得る。錠剤は、任意選択でコーティング又はスコアリングされ得、任意選択で、そこから活性成分の徐放又は制御放出を提供するように製剤化され得る。

30

【0159】

眼又は他の外部組織(例えば、口及び皮膚)の感染症の場合、製剤は、活性成分を、例えば、0.075~20%w/w(例えば0.6%w/w、0.7%w/wなど、0.1%w/wの増分で0.1%~20%の範囲の活性成分を含む)、0.2~15%w/w、又は0.5~10%w/wの量で含有する局所軟膏又はクリームとして適用され得る。軟膏に製剤化される場合、活性成分は、いくつかの実施形態では、パラフィン系又は水混和性軟膏基剤のいずれかと共に用いられ得る。あるいは、活性成分は、水中油型クリーム基剤を有するクリームに製剤化され得る。

40

【0160】

いくつかの実施形態では、クリーム基剤の水相は、例えば、30%~90%(例えば、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%)w/wの多価アルコール、すなわち、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビ

50

トール、グリセロール、及びポリエチレングリコール（PEG 400を含む）、並びにこれらの混合物を含み得る。いくつかの実施形態では、クリーム基剤は、例えば、皮膚又は他の患部を通した活性成分の吸収又は浸透を増強する化合物を含み得る。かかる皮膚浸透増強剤の例としては、限定されないが、ジメチルスルホキシド及び関連する類似体が挙げられる。いくつかの実施形態では、クリーム又はエマルジョンは水を含まない。

【0161】

エマルジョンの油性相は、既知の様式で既知の成分から構成され得る。いくつかの実施形態では、相は、乳化剤（他にエマルジェントとして知られる）のみを含む。いくつかの実施形態では、相は、少なくとも1個の乳化剤と、脂肪、油、又はそれらの組み合わせとの混合物を含む。いくつかの実施形態では、親水性乳化剤は、安定剤として機能する親油性乳化剤とともに含まれる。まとめると、安定剤を含むか又は含まない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、ワックスは、油及び脂肪とともに、クリーム製剤の油性分散相を形成することができる、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。

【0162】

製剤に使用するのに適したエマルジェント及びエマルジョン安定剤としては、例えば、限定されないが、TWEEN（登録商標）60、TWEEN（登録商標）80、SPAN（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、及びラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの組み合わせが挙げられ得る。

【0163】

製剤の好適な油又は脂肪の選択は、所望の審美特性を達成することに基づき得る。いくつかの実施形態では、クリームは、チューブ又は他の容器からの漏出を回避するために適度な稠度を有する、非油性、非染色性、かつ洗浄可能な生成物であり得る。いくつかの実施形態では、エステルとしては、例えば、直鎖又は分岐鎖、一又は二塩基性アルキルエステル、例えば、ジイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、CRODAMOL（登録商標）CAP、又はそれらの組み合わせとして既知の分岐鎖エステルのブレンドが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、白色軟パラフィン及び／又は流動パラフィン又は他の鉱油などの高融点脂質が含まれ得る。

【0164】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、単独で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、医薬組成物で投与される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、獣医学的使用のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ヒト使用のためのものである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、少なくとも1つの追加の治療剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、1つ以上の追加の治療剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、独立して、化学療法剤、免疫療法剤、ホルモン剤、抗ホルモン剤、標的療法剤、又は抗血管新生剤である。

【0165】

本明細書に開示される医薬組成物は、意図される投与方法に好適な任意の形態であり得る。本明細書に開示される医薬組成物は、単位剤形で提示され得、薬学の分野において周知の方法のうちのいずれかによって調製され得る。例示的な技術及び製剤は、例えば、REMMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES（MACK PUBLISHING CO.，EASTON，PA）に見出され得る。かかる方法は、本明細書に開示される化合物を、少なくとも1つの副成分を構成する担体と会合させる工程を含み得る。一般に、製剤は、活性成分を、液体担体若しくは微細に分割された固体担体又はその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて生成物を成形することによって調製され得る。

【0166】

経口使用に使用される場合、例えば、錠剤、トローチ、舐剤、水性若しくは油性懸濁剤、分散性の粉末若しくは顆粒、エマルジョン、硬カプセル若しくは軟カプセル、溶液、シロップ、又はエリキシルが調製され得る。経口使用を目的とする製剤は、医薬組成物の製造のための当該技術分野で既知の任意の方法に従って調製され得、かかる製剤は、口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤を含む少なくとも1つの薬剤を含有し得る。錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物中に活性成分を含有する錠剤が許容される。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプン、又はアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤；デンプン、ゼラチン、又はアカシアなどの結合剤、並びにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの潤滑剤であり得る。錠剤は、コーティングされていなくともよく、又は、胃腸管内での崩壊及び吸着を遅延させ、それによって長期間にわたって持続的作用を提供するためのマイクロカプセル化を含む既知の技術によってコーティングされ得る。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質は、単独で、又はワックスとともに用いられ得る。

10

【0167】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、リン酸カルシウム又はカオリンと混合される硬質ゼラチンカプセルとして、あるいは活性成分が、水又はピーナッツ油、液体パラフィン若しくはオリーブ油などの油媒体と混合される軟質ゼラチンカプセルとして提示され得る。

20

【0168】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤との混合物中に活性物質を含む。かかる賦形剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガcantガム及びアカシアガムなどの懸濁剤、並びに天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）などの分散剤又は湿潤剤、アルキレンオキシドと脂肪酸（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）との縮合生成物、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコール（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）との縮合生成物、エチレンオキシドと脂肪酸由来の部分エステルとの縮合生成物、及びヘキシトール無水物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）を含み得る。水性懸濁液はまた、例えば、エチル又はn-プロピルp-ヒドロキシー安息香酸塩などの少なくとも1つの防腐剤、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤、（スクロース又はサッカリンなどの）1つ以上の甘味剤、又はそれらの混合物を含有し得る。懸濁剤の更なる非限定的な例としては、シクロデキストリンが挙げられる。いくつかの実施形態では、懸濁剤は、スルホブチルエーテルベターシクロデキストリン（SEB-ベターCD）、例えば、CAPTISOL（登録商標）である。

30

【0169】

油懸濁液は、植物油（例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、ココナッツ油若しくはそれらの組み合わせ）中、又は液体パラフィンなどの鉱油中、又はそれらの組み合わせに活性成分を懸濁することによって製剤化され得る。経口懸濁剤は、例えば、蜜蝋、固形パラフィン、セチルアルコール、又はそれらの組み合わせなどの増粘剤を含み得る。いくつかの実施形態では、上記のような甘味剤、及び／又は香味剤を添加して、口当たりのよい経口調製物を提供することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される製剤は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存される。

40

【0170】

水の添加による水性懸濁液の調製に好適な分散性の粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤、防腐剤、及びそれらの組み合わせとの混合物中において活性成分を提供し得る。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、上記に開示されたものによって例示される。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、香味剤、及び着色剤も存在し得る。

【0171】

50

医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油相は、オリーブ油又はラッカセイ油などの植物油、液体パラフィンなどの鉱油、又はこれらの混合物であり得る。好適な乳化剤としては、アカシアガム及びトラガカントガムなどの天然に存在するガム、ダイズレシチンなどの天然に存在するホスファチド、脂肪酸に由来するエステル又は部分エステル、及びモノオレイン酸ソルビタンなどのヘキシトール無水物、並びにモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどのこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物が挙げられる。エマルジョンはまた、甘味剤及び香味剤を含有し得る。シロップ及びエリキシルは、例えばグリセロール、ソルビトール、又はスクロースなどの甘味剤とともに製剤化され得る。このような製剤はまた、例えば、粘滑剤、防腐剤、香味剤、着色剤、又はこれらの組み合わせを含有し得る。

10

【0172】

医薬組成物は、滅菌注射用又は静注用調製物の形態、例えば、無菌の注射用水性懸濁液又は注射用油性懸濁液であり得る。この懸濁液は、上述された好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用又は静注用調製物はまた、1, 3-ブタンジオール中の溶液などの非毒性の非経口的に許容される希釈剤若しくは溶媒中の滅菌注射用溶液若しくは懸濁液であり得るか、又は凍結乾燥粉末として調製され得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌された固形油を、溶媒又は懸濁媒体として用いることができる。この目的では、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無溶剤固形油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も同様に注射剤の調製に使用することができる。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒としては、限定されないが、水、リンゲル液等張塩化ナトリウム溶液、及び高張塩化ナトリウム溶液を挙げることができる。

20

【0173】

単一剤形を生成するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主及び特定の投与様式に応じて変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与を目的とした徐放性製剤は、総製剤の5%~95%（重量：重量）で変化し得る適量かつ便利な量の担体材料が調合された約1mg~2000mgの活性物質を含有し得る。例えば、ヒトへの経口投与を目的とした徐放性製剤は、総製剤の5~95%（重量：重量）で変化し得る適量の担体材料が調合された状態で、およそ1mg~1000mgの活性物質を含有し得る。重量）の範囲で変化し得る適切かつ便利な量の担体物質と配合された約1~約1000mgの活性物質を含有し得る。医薬組成物は、投与のために容易に測定可能な量を提供するように調製することができる。例えば、静脈内注入を目的とした水溶液は、約30mL／時間の速度で好適な体積を注入できるようにするためには、溶液1ミリリットル当たり3μg~500μgの活性成分を含有し得る。

30

【0174】

眼への局所投与に好適な製剤はまた、活性成分が好適な担体、特に活性成分の水溶性溶媒に溶解又は懸濁される点眼薬を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、0.5%~20%（例えば、0.5%~10%、1.5% w/w）の濃度で本明細書に開示される医薬組成物中に含まれる。

40

【0175】

口への局所投与に好適な製剤としては、香味付けされた基礎原料、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性成分（すなわち、本明細書に開示される化合物及び／又は追加の治療剤）を含み得るロゼンジ、ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアなどの不活性な基礎原料中に活性成分を含むパステル剤；並びに好適な液体担体中に活性成分を含むマウスウォッシュが挙げられる。

【0176】

直腸投与用の製剤は、例えば、ココアバター又はサリチル酸塩を含む好適な基剤を含む坐剤として提供することができる。

【0177】

50

腔内投与に好適な製剤は、活性成分に加えて、当該技術分野において適切であることが知られているような担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体又はスプレー製剤として提示することができる。

【0178】

非経口投与に好適な製剤としては、製剤を意図されたレシピエントの血液と等張にする抗酸化剤、緩衝液、バクテリオスタット、及び溶質を含有し得る水性及び非水性滅菌注射溶液、並びに懸濁剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性滅菌懸濁液が挙げられる。

【0179】

製剤は、単位用量又は多用量容器、例えば密封アンプル及びバイアルで提示され得、使用直前に、滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管することができる。即時注射溶液及び懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒、及び錠剤から調製される。好ましい単位投与量製剤は、活性成分の本明細書の上記に列挙したような1日用量又は単位1日サブ用量、又はそれらの適切な画分を含むものである。

【0180】

特に前述の成分に加えて、製剤は、該当の製剤の種類に関して当該技術分野において標準的な他の薬剤を含み得、例えば、経口投与に好適なものは、香味剤を含み得ることを理解すべきである。

【0181】

更に、本明細書に開示される化合物を、獣医学的用途のための担体とともに含む獣医学的製剤が提供される。

【0182】

獣医学的担体は、製剤を投与する目的で有用な物質であり、別様には獣医技術において不活性であるか又は許容可能であり、活性成分と適合性がある、固体、液体、又はガス状の物質であり得る。これらの獣医学的製剤は、経口、非経口又は任意の他の所望の経路によって投与することができる。

【0183】

本明細書における化合物は、活性成分として化合物の1種以上を含む制御放出医薬組成物（「制御放出製剤」）を提供するために使用され、活性成分の放出は、より低い頻度の投薬を可能にするか、又は所与の活性成分の薬物動態プロファイル若しくは毒性プロファイルを改善するように制御及び調節することができる。

【0184】

有効用量の活性成分は、少なくとも治療されている状態の性質、毒性、化合物が予防的に使用されるのか（低用量）又は活動性ウイルス感染症に対して使用されるのか、送達方法、及び医薬組成物に依存し、従来の用量漸増研究を使用して臨床医によって決定される。いくつかの実施形態では、有効用量は、1日当たり0.0001～100mg/kg体重、例えば、1日当たり約10～約30mg/kg体重、1日当たり15～25mg/kg体重、1日当たり10～15mg/kg体重、1日当たり20～30mg/kg体重である。例えば、体重およそ70kgの成人に対する1日候補用量は、1mg～2000mg（例えば、5mg～500mg、500mg～1000mg、1000mg～1500mg、1500mg～2000mg）の範囲であり得、単回又は複数回用量の形態をとり得る。例えば、体重およそ70kgの成人に対する1日候補用量は、1mg～1000mg（例えば、5mg～500mg）の範囲であり得、単回又は複数回用量の形態をとり得る。

【0185】

V. キット

本明細書では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩を含むキットも提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキットは、疾患又は状態の治療を必要とする対象（例えば、ヒト）において、疾患又は状態の治療において化合物を使用するためのラベル及び／又は使用説明書を含み得る。いくつかの実施形態では、疾

10

20

30

40

50

患又は状態は、ウイルス感染症である。

【0186】

いくつかの実施形態では、キットはまた、1つ以上の追加の治療剤、及び／又は、疾患若しくは状態の治療を必要とする対象（例えば、ヒト）において、疾患若しくは状態の治療において、本明細書に開示される化合物と組み合わせて、追加の治療剤を使用するための使用説明書を含み得る。

【0187】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供されるキットは、個々の用量単位の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形、擬似多形、非晶形、水和物、若しくは溶媒和物を含む。個々の投与単位の例としては、丸剤、錠剤、カプセル、予め充填されたシリンジ、又はシリンジカートリッジ、IVバッグ、吸入器、噴霧器、などが挙げられ得、各々が、治療有効量の問題の化合物、又はその薬学的に許容される塩、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形、擬似多形、非晶形、水和物、若しくは溶媒和物を含み得る。いくつかの実施形態では、キットは、単一の投与単位、及び、特定のレジメン又は期間に必要な数の投与単位など、他の複数の投与単位を存在させ得る。

10

【0188】

本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、立体異性体の混合物、又は互変異性体と、容器と、を含む製品も提供される。いくつかの実施形態では、製品の容器は、バイアル、瓶、アンプル、予め充填されたシリンジ、ブリストアパッケージ、スズ、缶、ボトル、ボックス、静脈内バッグ、吸入器、又は噴霧器である。

20

【0189】

VI. 投与

式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、又は(IIb-2)の化合物のうちの1つ以上（本明細書では活性成分と称される）は、治療されるべき状態に適切な任意の経路によって投与される。好適な経路としては、経口、直腸、経鼻、経肺、局所（口腔内及び舌下が含まれる）、腔内、及び非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、クモ膜下腔内、及び硬膜外が含まれる）などが挙げられる。経路は、例えば、レシピエントの状態によって異なり得ることが理解されよう。本明細書の化合物の利点は、それらが経口でバイオアベイラブルであり、経口投与することができることである。

30

【0190】

本開示の化合物（本明細書では活性成分とも称される）は、治療される状態に適切な任意の経路によって投与することができる。

【0191】

好適な経路としては、経口、直腸、鼻、局所（頬側及び舌下を含む）、経皮、腔及び非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外を含む）などが挙げられる。経路は、例えば、レシピエントの状態によって異なり得ることが理解されよう。本明細書に開示されるある特定の化合物の利点は、それらが経口的に生物学的に利用可能であり、経口投与され得ることである。

40

【0192】

本開示の化合物は、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月以上など、所望の期間又は持続時間にわたって、有効な投与計画に従って個体に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、個体の寿命の期間にわたって毎日又は断続的なスケジュールで投与される。

【0193】

本開示の化合物の投与量又は投与頻度は、投与医師の判断に基づいて、治療の過程にわたって調整され得る。

50

【0194】

化合物は、有効量で個体（例えば、ヒト）に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、1日1回投与される。

【0195】

化合物は、経口又は非経口（例えば、静脈内）投与などの任意の有用な経路及び手段により投与され得る。化合物の治療有効量としては、1日当たり約0.00001mg/kg体重～1日当たり約10mg/kg体重、例えば、1日当たり約0.00001mg/kg体重～1日当たり約10mg/kg体重、又は例えば、1日当たり約0.001mg/kg体重～1日当たり約1mg/kg体重、又は例えば、1日当たり約0.01mg/kg体重～1日当たり約1mg/kg体重、又は例えば、1日当たり約0.05mg/kg体重～1日当たり約0.5mg/kg体重、又は例えば、1日当たり約0.3mg～約30mg、又は例えば、1日当たり約30mg～約300mgが挙げられ得る。

【0196】

本開示の化合物は、本開示の化合物の任意の投与量（例えば、約1mg～約1000mgの化合物）で、1つ以上の追加の治療剤と組み合わせられ得る。治療有効量としては、1用量当たり約1mg～1用量当たり約1000mg、例えば、1用量当たり約50mg～1用量当たり約500mg、又は例えば、1用量当たり約100mg～1用量当たり約400mg、又は例えば、1用量当たり約150mg～1用量当たり約350mg、又は例えば、1用量当たり約200mg～1用量当たり約300mgが挙げられ得る。本開示の化合物の他の治療有効量は、1用量当たり約100、約125、約150、約175、約200、約225、約250、約275、約300、約325、約350、約375、約400、約425、約450、約475、又は約500mgである。本開示の化合物の他の治療有効量は、1用量当たり約100mg、又は1用量当たり約125、約150、約175、約200、約225、約250、約275、約300、約325、約350、約375、約400、約425、約450、又は約500mgである。1回量は、毎時間、毎日、又は毎週投与され得る。例えば、1回量は、約1、約2、約3、約4、約6、約8、約12、約16時間毎に1回、又は約24時間毎に1回投与され得る。また1回量は、約1、約2、約3、約4、約5、約6日毎に1回、又は約7日毎に1回投与されてもよい。また1回量は、約1、約2、約3週間毎に1回、又は約4週間毎に1回投与されてもよい。いくつかの実施形態では、1回量は、ほぼ毎週に1回投与され得る。また1回量は、ほぼ毎月1回投与されてもよい。

【0197】

本開示の化合物の他の治療有効量は、1用量当たり約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、又は約100mgである。

【0198】

本開示の化合物の投与頻度は、個々の患者の必要性により決定され得、例えば、1日1回、又は1日に2回、又はそれ以上の回数であり得る。疾患又は状態を治療するために必要である限り、化合物の投与は継続する。例えば、化合物は、癌を有するヒトに、約20日～約180日の期間、又は例えば、約20日～約90日の期間、又は例えば、約30日～約60日間の期間の間、投与され得る。

【0199】

投与は、患者が、本開示の化合物の1日用量を受ける数日以上期間、それに続く患者が化合物の1日用量を受けない数日以上期間を伴って、断続的であり得る。例えば、患者は、ある用量の化合物を、1日置きに、又は1週間当たり3回受けることができる。更なる例として、患者は、約1～約14日間の期間の間、毎日ある用量の化合物を投与され、この後に当該患者がある用量の化合物を投与されない約7～約21日の期間が続き、この後に当該患者が再び化合物の1日用量を投与されるその後の期間（例えば、約1～約14日）が続くということも可能である。化合物の投与、続いて化合物の非投与の交互の期間は、患者を治療するために臨床的に必要とされるように繰り返され得る。

【0200】

いくつかの実施形態では、1つ以上（例えば、1、2、3、4、1若しくは2、1～3、又は1～4つ）の追加の治療剤と組み合わせた本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物が提供される。

【0201】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、1つ若しくは2つ、1つ～3つ、又は1つ～4つ）の追加の治療剤と組み合わせて含むキットが提供される。

【0202】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、1つ、2つ、3つ、4つ又はそれ以上の追加の治療剤と組み合わされる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、2つの追加の治療剤と組み合わされる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、3つの追加の治療剤と組み合わされる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、4つの追加の治療剤と組み合わされる。1つ、2つ、3つ、4つ又はそれ以上の追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤であってもよく、かつ／又は異なるクラスの治療剤から選択してもよい。

10

【0203】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を本明細書に記載の1つ以上の追加の治療剤と組み合わせる場合、組成物の成分は、同時又は連続レジメンとして投与される。順次投与される場合、組み合わせは、2回以上の投与で投与されてもよい。

20

【0204】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、例えば経口投与のための固体剤形として、患者への同時投与のための単位剤形において1つ以上の追加の治療剤と組み合わされる。

【0205】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上の追加の治療剤と共投与される。

【0206】

本開示の化合物の効果を延長するために、多くの場合、皮下又は筋肉内注射による化合物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶質又は非晶質物質の液体懸濁液を使用することにより達成され得る。その場合、化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、次に、この溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油性媒体中に溶解又は懸濁することにより達成される。注射可能なデポー形態は、ポリ乳酸-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中の化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。ポリマーに対する化合物の比率、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。注射可能なデポー製剤は、身体組織と適合可能なりボソーム又はマイクロエマルジョンに化合物を封入することによっても調製される。

30

40

【0207】

VII. 使用方法

本開示は更に、本明細書に開示される化合物の使用であって、KRAS G12D及び／若しくはG12Cの阻害による疾患及び／若しくは状態の治療並びに／又は予防のための使用に関する。更に、本開示は、癌の治療及び／又は予防のための医薬品の調製のための、当該化合物の使用に関する。

【0208】

本明細書で言及される医薬品は、本開示による化合物と薬学的に許容される担体との組み合わせを含む従来のプロセスによって調製され得る。

【0209】

50

いくつかの実施形態では、本明細書には、K R A S G 1 2 Dタンパク質を阻害する必要がある対象におけるK R A S G 1 2 Dタンパク質を阻害する方法であって、治療有効量の式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物を含む、医薬組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

10

【0210】

いくつかの実施形態では、本明細書には、癌を治療する必要がある対象における癌を治療する方法であって、治療有効量の式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)若しくは(IIb-2)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、若しくは(IIb-2)の化合物を含む、医薬組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

20

【0211】

いくつかの実施形態では、本明細書には、癌を治療及び／又は予防する方法が提供される。

【0212】

いくつかの実施形態では、本明細書には、K R A S G 1 2 D関連癌を治療及び／又は予防する方法が提供される。

【0213】

いくつかの実施形態では、本明細書には、細胞を式I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1)、又は(IIb-2)の化合物と接触させることを含む、細胞の増殖を減少させる方法が提供される。

30

【0214】

いくつかの実施形態では、K R A S G 1 2 D関連疾患又は状態は、癌を含む。いくつかの実施形態では、癌は、血液癌である。いくつかの実施形態では、癌は、固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は、悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌は、転移性癌を含む。いくつかの実施形態では、癌は、1つ以上の抗癌療法に対して抵抗性又は難治性である。いくつかの実施形態では、癌細胞の約50%超が、1つ以上の細胞表面免疫チェックポイント受容体（例えば、いわゆる「炎症性(hot)」癌又は腫瘍）を検出可能に発現する。いくつかの実施形態では、癌細胞の約1%超及び約50%未満が、1つ以上の細胞表面免疫チェックポイント受容体（例えば、いわゆる「微炎症性(warm)」癌又は腫瘍）を検出可能に発現する。いくつかの実施形態では、癌細胞の約1%未満が、1つ以上の細胞表面免疫チェックポイント受容体（例えば、いわゆる「非炎症性(cold)」癌又は腫瘍）を検出可能に発現する。

40

【0215】

いくつかの実施形態では、K R A S G 1 2 D関連疾患又は状態は、血液癌、例えば、

50

白血病（例えば、急性骨髄性白血病（Acute Myelogenous Leukemia、AML）、急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia、ALL）、B細胞ALL、骨髄異形成症候群（Myelodysplastic Syndrome、MDS）、骨髄増殖性疾患（myeloproliferative disease、MPD）、慢性骨髄性白血病（Chronic Myelogenous Leukemia、CML）、慢性リンパ性白血病（Chronic Lymphocytic Leukemia、CLL）、未分化白血病、リンパ腫（例えば、小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma、SLL）、マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma、MCL）、濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、FL）、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）、辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma、MZL）、原発性マクログロブリン血症（Waldstrom's macroglobulinemia、WM））、及び／又は骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（multiple myeloma、MM））である。

10

【0216】

いくつかの実施形態では、KRAS G12D関連疾患又は状態は、上皮性腫瘍（例えば、癌腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、扁平上皮内新生物）、腺管腫瘍（例えば、腺癌、腺腫、腺筋腫）、間葉腫又は軟部腫瘍（例えば、肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、皮膚線維肉腫、神経線維肉腫、線維性組織球腫、血管肉腫、血管粘液腫、平滑筋腫、軟骨腫、軟骨肉腫、胞状軟部肉腫、類上皮血管内皮腫、スピッツ腫瘍、滑膜肉腫）、及びリンパ腫である。

【0217】

20

いくつかの実施形態では、KRAS G12D関連疾患又は状態は、組織又は器官における固形腫瘍、又は組織又は器官から生じる固形腫瘍が含まれ、例えば、

- ・ 骨（例えば、エナメル上皮腫、動脈瘤様骨嚢胞、血管肉腫、軟骨芽細胞腫、軟骨腫、軟骨粘液線維腫、軟骨肉腫、脊索腫、脱分化型軟骨肉腫、内軟骨腫、類上皮血管内皮腫、線維性骨形成異常、骨巨細胞腫、血管腫及び関連病変、骨芽細胞腫、骨軟骨腫、骨肉腫、類骨腫、骨腫、骨膜軟骨腫、類腱腫、ユーイング肉腫）；

- ・ 唇及び口腔（例えば、歯原性エナメル上皮腫、口腔白板症、口腔扁平上皮癌、原発性口腔粘膜黒色腫）；唾液腺（例えば、多形性唾液腺腫、唾液腺腺様嚢胞癌、唾液腺粘表皮癌、唾液腺ワルティン腫瘍）；

30

- ・ 食道（例えば、バレット食道、異形成、及び腺癌）；

- ・ 消化管（胃（例えば、胃腺腫、原発性胃リンパ腫、消化管間質腫瘍（GIST）、転移性沈着、胃カルチノイド、胃肉腫、神経内分泌癌、胃原発性扁平上皮癌、胃類腺癌）、小腸及び平滑筋（例えば、静脈内平滑筋腫症）、結腸（例えば、結腸直腸腺癌）、直腸、肛門を含む）；

- ・ 膵臓（例えば、漿液性新生物（小嚢胞性又は大嚢胞性漿液性嚢胞腺腫、固体漿液性嚢腺腫、フォンヒッペル＝リンダウ（VHL）関連漿液性嚢胞性新生物、漿液性嚢胞腺癌を含む）；粘液性嚢胞腫瘍（MCN）、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵管内オンコサイト型乳頭状腫瘍（IOPN）、膵管内管状腫瘍、嚢胞性腺房状新生物（腺房細胞嚢胞腺腫、腺房細胞嚢胞腺癌、膵臓腺癌を含む）、浸潤性膵管腺癌（管状腺癌、腺扁平上皮癌を含む）、粘液癌、髄様癌、類肝癌様癌、印環細胞癌、未分化癌、破骨細胞様巨細胞を伴う未分化癌、腺房細胞癌、神経内分泌腫瘍、神経内分泌微小腺腫、神経内分泌腫瘍（NET）、神経内分泌癌（NEC）（小細胞又は大細胞NECを含む）、膵島細胞腺腫、ガストリン産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、セロトニン産生NET、ソマトスタチン産生腫瘍、VIP産生腫瘍、充実性偽乳頭状腫瘍（SPN）、膵芽腫）；

40

- ・ 胆嚢（例えば、胆嚢及び肝外胆管の癌腫、肝内胆管癌）；

- ・ 神経内分泌（例えば、副腎皮質癌、カルチノイド腫瘍、褐色細胞腫、下垂体腺腫）；

- ・ 甲状腺（例えば、低分化（未分化）癌腫、髄様癌、オンコサイト型腫瘍、乳頭癌、腺癌）；

- ・ 肝臓（例えば、腺腫、肝細胞癌及び胆管細胞癌の混合型、線維層板型癌腫、肝芽腫、肝細胞癌、間葉腫瘍、ネスト化間質上皮性腫瘍、未分化癌；肝細胞癌、肝内胆管癌、胆

50

管囊腺癌、類上皮血管内皮腫、血管肉腫、胎児性肉腫、横紋筋肉腫、孤在性線維性腫瘍、奇形腫、卵黄囊腫瘍、癌肉腫、ラブドイド腫瘍）；

- ・ 腎臓（例えば、ALK再構成腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌、腎明細胞癌、明細胞肉腫、後腎性腺腫、後腎腺線維腫、腎粘液管状紡錘細胞癌、腎腫瘍、腎芽細胞腫（ウィルムス腫瘍）、乳頭状腺腫、乳頭状腎細胞癌、腎オンコサイトーマ、腎細胞癌、コハク酸デヒドロゲナーゼ欠損腎細胞癌、集合管癌）；

- ・ 乳房（例えば、浸潤性乳管癌（腺房細胞癌、腺様囊胞癌、アポクリン腺癌、篩状癌、グリコーゲンリッチ／明細胞、炎症性癌、リビドリッチ癌腫、髓様癌、化生性癌、微小乳頭癌、粘液性癌、神経内分泌癌、悪性膨大細胞腫、乳頭癌、脂腺癌、分泌性乳癌、管状癌を含むが、これらに限定されない）；多形細胞性癌、印環細胞癌を含むが、これらに限定されない小葉癌）；

10

- ・ 腹膜（例えば、中皮腫；原発性腹膜癌）；

- ・ 卵巣（例えば、絨毛癌、上皮性腫瘍、胚細胞性腫瘍、性索間質性腫瘍）、ファロピウス管（例えば、漿液性腺癌、粘液癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌、移行上皮癌、扁平上皮癌、未分化癌、ミューラー腫瘍、腺肉腫、平滑筋肉腫、奇形腫、胚細胞性腫瘍、絨毛癌、絨毛性腫瘍）、子宮（例えば、子宮頸癌、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、上皮内癌（EIC）、子宮内膜癌（例えば、類内膜癌、漿液性癌、明細胞癌、粘液性癌、扁平上皮癌、移行性癌、小細胞癌、未分化癌、間葉新生物）、平滑筋腫（例えば、子宮内膜間質結節、平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫（ESS）、間葉腫）、混合上皮性及び間葉腫（例えば、腺線維腫、癌線維腫、腺肉腫、癌肉腫（悪性混合中胚葉性肉腫MMMT））、子宮内膜間質腫瘍、子宮内膜悪性ミューラー管混合腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍（部分胞状奇胎、全胞状奇胎、浸潤性胞状奇胎、胎盤付着部腫瘍））、外陰部、膣を含む）、女性生殖器組織；

20

- ・ 前立腺、精巣（例えば、胚細胞性腫瘍、精母細胞セミノーム）、陰茎を含む、男性生殖器組織；

- ・ 膀胱（例えば、扁平上皮癌、尿路上皮癌、膀胱尿路上皮癌）；

- ・ 脳（例えば、神経膠腫（例えば、星状細胞腫（非浸潤性、低悪性度、低分化、神経膠芽腫；乏突起神経膠腫、上衣腫を含む）、髄膜腫、神経節膠腫、シュワン腫（神経鞘腫）、頭蓋咽頭腫、脊索腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、緩慢性非ホジキンリンパ腫（iNHL）、難治性iNHL、下垂体腫瘍）；

30

- ・ 眼（例えば、網膜細胞腫、網膜芽細胞腫、眼内黒色腫、後部ぶどう膜黒色腫、虹彩過誤腫）；

- ・ 頭頸部（例えば、上咽頭癌、内リンパ嚢腫瘍（ELST）、類表皮癌、喉頭癌（扁平上皮癌（SCC）（例えば、声門癌、声門上癌、声門下癌、合型喉頭癌）、インサイチュの癌腫、いぼ状、紡錘細胞、及び類基底SCC、未分化癌、喉頭腺癌、腺様囊胞癌、神経内分泌癌、喉頭の肉腫）を含む）、頭頸部傍神経節腫（例えば、頸動脈小体、傍神経節腫、迷走神経）；

- ・ 胸腺（例えば、胸腺腫）；

- ・ 心臓（例えば、心臓粘液腫）；

- ・ 肺（例えば、小細胞癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）（扁平上皮癌（SCC）、腺癌及び大細胞癌、カルチノイド（定型又は不定型）、癌肉腫、肺芽腫、巨細胞癌、紡錘細胞癌、胸膜肺芽腫を含む）；

40

- ・ リンパ（例えば、リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、無痛性非ホジキンリンパ腫（iNHL）、難治性iNHLを含む）、エプスタインバーウイルス（EBV）関連リンパ増殖性疾患（B細胞リンパ腫及びT細胞リンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫を含む）；大細胞型B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫、緩慢性B細胞リンパ腫、低悪性度B細胞リンパ腫、フィブリン関連びまん性大細胞型リンパ腫；原発性体液性リンパ腫；形質芽球性リンパ腫；節外性NK／T細胞リンパ腫・鼻型；末梢性T細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫；濾胞性T細胞リンパ腫；全身性T細胞リンパ腫）が

50

含まれる)、リンパ脈管筋腫症) ;

- ・ 中枢神経系 (CNS) (例えば、神経膠腫 (星細胞腫 (例えば、毛様細胞性星状細胞腫、毛様類粘液性星細胞腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、多形黄色星細胞腫、びまん性星細胞腫、線維性星細胞腫、大円形細胞性星細胞腫、原形質性星状細胞腫、未分化星状細胞腫、神経膠芽腫 (例えば、巨細胞膠芽腫、膠肉腫、多形神経膠芽腫)、及び大脳神経膠腫症)、乏突起膠腫 (例えば、乏突起神経膠腫、退形成乏突起膠腫)、乏突起星細胞系腫瘍 (例えば、乏突起星細胞腫、退形成性乏突起星細胞腫)、上衣腫瘍 (例えば、上衣下腫、粘液乳頭状上衣腫、上衣腫 (例えば、細胞、乳頭、明細胞、伸長上衣細胞)、低分化上衣腫)、視神経膠腫、並びに非神経膠腫 (例えば、脈絡叢腫瘍、神経細胞系及び混合神経細胞・膠細胞腫瘍、松果体部腫瘍、胚芽腫、髓芽腫、髓膜腫瘍、原発性 CNS リンパ腫、胚細胞性腫瘍、下垂体腺腫、頭蓋及び傍脊柱神経腫瘍、星状領域腫瘍を含む)) ; 神経線維腫、髓膜腫、末梢神経鞘腫瘍、神経芽腫群腫瘍 (神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫、神経節腫)、トリソミ 19 上衣腫を含むが、これらに限定されない) ;

10

- ・ 神経内分泌組織 (例えば、節前系 (副腎髄質 (褐色細胞腫)、及び副腎外傍神経節 ((副腎外) 傍神経節腫) を含む) ;

- ・ 皮膚 (例えば、明細胞汗腺腫、皮膚良性線維性組織球腫、円柱腫、汗腺腫、黒色腫 (皮膚黒色腫、粘膜黒色腫)、毛母腫、スピッツ腫瘍を含む) ; 及び

- ・ 軟部組織 (例えば、侵襲性血管粘液腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、血管線維腫、血管腫様線維性組織球腫、滑膜肉腫、二相性滑膜肉腫、明細胞肉腫、隆起性皮膚線維肉腫、デスモイド型線維腫症、小円形細胞腫瘍、線維形成性小円形細胞腫瘍、弾性線維腫、胎児性横紋筋肉腫、ユーイング肉腫 / 神経外胚葉性腫瘍 (PNET)、骨外性粘液型軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、傍脊柱肉腫、炎症性筋線維芽腫瘍、脂肪芽細胞腫、脂肪腫、軟骨様脂肪腫、脂肪肉腫 / 悪性脂肪腫様腫瘍、脂肪肉腫、粘液性脂肪肉腫、線維粘液性肉腫、リンパ脈管筋腫、悪性筋上皮腫、軟部悪性黒色腫、筋上皮癌、筋上皮腫、粘液炎症性線維芽細胞肉腫、未分化肉腫、血管周囲細胞腫、横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫軟部組織肉腫 (NRSTS)、軟部組織平滑筋肉腫、未分化肉腫、高分化型脂肪肉腫からなる群から選択される組織又は器官から生じる固形腫瘍を有する。

20

【0218】

いくつかの実施形態では、KRAS G12D 関連疾患又は状態は、肺癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、膵臓癌、及び頭頸部癌から選択される癌である。いくつかの実施形態では、癌は、転移性である。

30

【0219】

いくつかの実施形態では、KRAS G12D 関連疾患又は状態は、非小細胞肺癌 (NSCLC)、メラノーマ、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、上咽頭癌 (NPC)、ミクロサテライト安定結腸直腸癌 (mssCRC)、胸腺腫、及び消化管間質腫瘍 (GIST) から選択される癌である。いくつかの実施形態では、癌は、転移性である。

【0220】

いくつかの実施形態では、KRAS G12D 関連疾患又は状態は、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、胃癌、胆管癌、精巣癌、食道癌、頭頸部癌、黒色腫、神経内分泌癌、CNS 癌、脳癌、骨癌、軟部組織肉腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、骨髓異形成症候群、甲状腺癌、又は大腸癌の癌である。

40

【0221】

いくつかの実施形態では、KRAS G12D 関連疾患又は状態は、膵臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、子宮内膜癌 (endometrial cancer)、子宮内膜癌 (uterine endometrical carcinoma)、胆管癌、精巣胚細胞癌、子宮頸部扁平上皮癌、又は骨髓異形成症候群の癌である。

【0222】

いくつかの実施形態では、癌は、骨髓異形成症候群である。いくつかの実施形態では、癌は、高リスク骨髓異形成症候群、又は低リスク骨髓異形成症候群である。いくつかの実

50

施形態では、癌は、高リスク骨髄異形成症候群である。いくつかの実施形態では、癌は、高リスク骨髄異形成症候群である。

【0223】

いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌である。いくつかの実施形態では、癌は、非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は、膵臓癌である。いくつかの実施形態では、癌は、子宮内膜癌 (endometrial cancer) である。いくつかの実施形態では、癌は、子宮内膜癌 (uterine endometrical carcinoma) である。いくつかの実施形態では、癌は、精巣胚細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は、子宮頸部扁平上皮癌である。いくつかの実施形態では、癌は、胆管癌である。

【0224】

使用される有効な成分の有効投与量は、使用される特定の化合物、投与の様式、治療される状態、及び治療される状態の重症度に応じて変化し得る。このような投与量は、当業者によって容易に確認され得る。

【0225】

本開示の化合物が必要となる K R A S G 1 2 D 関連疾患若しくは状態を治療又は予防するとき、本開示の化合物は、動物体重 1 キログラム当たり約 0.1 ミリグラム～約 300 ミリグラムの 1 日投与量で投与される場合に、概ね満足のいく結果が得られる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、単回の 1 日用量若しくは 1 日 2～6 回の分割用量として、又は持続放出形態で与えられる。ほとんどの大型哺乳動物について、総 1 日投与量は、約 1 ミリグラム～約 1000 ミリグラム、又は約 1 ミリグラム～約 50 ミリグラムである。70 kg の成人ヒトの場合、総 1 日用量は、概して約 0.1 ミリグラム～約 200 ミリグラムとなる。この投与量レジメンは、最適な治療応答を提供するように調整され得る。いくつかの実施形態では、総 1 日投与量は、約 1 ミリグラム～約 900 ミリグラム、約 1 ミリグラム～約 800 ミリグラム、約 1 ミリグラム～約 700 ミリグラム、約 1 ミリグラム～約 600 ミリグラム、約 1 ミリグラム～約 400 ミリグラム、約 1 ミリグラム～約 300 ミリグラム、約 1 ミリグラム～約 200 ミリグラム、約 1 ミリグラム～約 100 ミリグラム、約 1 ミリグラム～約 50 ミリグラム、約 1 ミリグラム～約 20 ミリグラム、又は約 1 ミリグラム～約 10 ミリグラムである。

【0226】

本出願の化合物又はその組成物は、上述した任意の好適な様式を使用して、1 日 1 回、2 回、3 回、又は 4 回投与され得る。また、化合物による投与又は治療は、数日間継続され得、例えば、通常、治療は、1 つの治療サイクルについて、少なくとも 7 日間、14 日間、又は 28 日間継続するであろう。治療サイクルは、サイクル間で約 1～28 日間、通常約 7 日間又は約 14 日間の休止期間と周期的に交替する。治療サイクルはまた、他の実施形態では、連続的であり得る。

【0227】

いくつかの実施形態では、本方法は、本明細書に説明される化合物の約 1～800 mg の初回 1 日用量を対象に投与することと、臨床的有效性が達成されるまで増分だけ用量を増加させることと、を含む。約 5、10、25、50、又は 100 mg の増分を使用して、用量を増加させることができる。投与量は、毎日、隔日、週 2 回、又は週 1 回増加させることができる。

【0228】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩は、1 つ以上の追加の治療剤又は治療様式と組み合わせて投与される。

【0229】

いくつかの実施形態では、本開示は、1 つ以上の更なる追加の治療剤又は追加の治療様式が、1 つ、2 つ、3 つ、若しくは 4 つの追加の治療剤及び／若しくは治療様式を含む、医薬組成物又は方法を提供する。

【0230】

いくつかの実施形態では、本開示は、追加の治療剤又は治療様式が、免疫チェックポイ

10

20

30

40

50

ントモジュレータ、抗体薬物コンジュゲート (antibody-drug conjugate、ADC)、抗アポトーシス剤、標的化抗癌治療剤、化学療法剤、手術、若しくは放射線療法から選択される、医薬組成物又は方法を提供する。

【0231】

いくつかの実施形態では、本開示は、免疫チェックポイントモジュレータが、抗PD-(L)1抗体、抗TIGIT抗体、抗CTLA4抗体、抗CCR8抗体、抗TREM1抗体、抗TREM2抗体、CD47阻害剤、DGK α 阻害剤、HPK1阻害剤、FLT3アゴニスト、アデノシン受容体アンタゴニスト、CD39阻害剤、CD73阻害剤、IL-2変異体 (IL-2v)、及びCAR-T細胞療法から選択される、医薬組成物又は方法を提供する。 α

10

【0232】

いくつかの実施形態では、本開示は、抗PD-(L)1抗体が、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ビディリズマブ、スパルタリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、コシベリマブ、ササンリマブ、チスレリズマブ、レチファンリマブ、バルスチリマブ、トリパリマブ、セトレリマブ、ゲノリムズマブ、プロルゴリマブ、ロダポリマブ、カムレリズマブ、ブジガリマブ、アベルマブ、ドスタリマブ、エンバフォリマブ、シンチリマブ、及びジムベレリマブから選択される、医薬組成物又は方法を提供する。

【0233】

いくつかの実施形態では、本開示は、抗TIGIT抗体が、チラゴルマブ、ビボストリマブ、ドンバナリマブ、AB308、AK127、BMS-986207、及びエチギリマブから選択される、医薬組成物又は方法を提供する。

20

【0234】

いくつかの実施形態では、本開示は、抗CTLA4が、イピリムマブ、トレメリムマブ、及びザリフレリマブから選択される、医薬組成物又は方法を提供する。

【0235】

いくつかの実施形態では、本開示は、CD47阻害剤が、マグロリマブ、レタプリマブ、レムゾパリマブ、AL-008、RRx-001、CTX-5861、FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、及びQ-1801から選択される、医薬組成物又は方法を提供する。

30

【0236】

いくつかの実施形態では、本開示は、アデノシン受容体アンタゴニストが、エトラマデナント (AB928)、タミナデナント、TT-10、TT-4、若しくはM1069である、医薬組成物又は方法を提供する。

【0237】

いくつかの実施形態では、本開示は、CD39阻害剤が、TTX-030である、医薬組成物又は方法を提供する。

【0238】

いくつかの実施形態では、本開示は、CD73阻害剤が、ケムリグルスタット (AB680)、ウリレドリマブ、ムパドリマブ、ORIC-533、ATG-037、PT-199、AK131、NZV930、BMS-986179、若しくはオレクルマブである、医薬組成物又は方法を提供する。

40

【0239】

いくつかの実施形態では、本開示は、IL-2vが、アルデスロイキン (Proleukin)、ペムペガルデスロイキン (NKTR-214)、ネムバロイキンアルファ (ALKS-4230)、THOR-202 (SAR-444245)、BNT-151、ANV-419、XTX-202、RG-6279 (RO-7284755)、NL-201、STK-012、SHR-1916、若しくはGS-4528である、医薬組成物又は方法を提供する。

【0240】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、ADCが、サシツズマブゴビテカン、ダトポタマブデルクステカン、エンホルツマブベドチン、及びトラスツズマブデルクステカンから選択される、医薬組成物又は方法を提供する。

【0241】

いくつかの実施形態では、本開示は、追加の治療剤が、イデラリシブ、サシツズマブゴビテカン、マグロリマブ、GS-0189、GS-3583、ジムベレリマブ、GS-4224、GS-9716、GS-6451、GS-1811 (JTX-1811)、クエムリクルスタット (AB680)、エトルマデナント (AB928)、ドムバナリマブ、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、アキシカブタジンシロロイセル、及びブレクスカブタジンオートロイセルから選択される、医薬組成物又は方法を提供する。

10

【0242】

いくつかの実施形態では、本方法は、1つ以上の追加の治療剤を投与することを含む。1つ以上の追加の治療剤は、以下に記載されるような1つ以上の治療剤であり得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、独立して、化学療法剤、免疫療法剤、ホルモン剤、抗ホルモン剤、標的療法剤、又は抗血管新生剤である。

【0243】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、高リスク骨髄異形成症候群 (high risk myelodysplastic syndrome、HR MDS)、低リスク骨髄異形成症候群 (low risk myelodysplastic syndrome、LR MDS)、結腸直腸癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、膵臓癌、又は子宮内膜癌を治療するために使用される治療剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、高リスク骨髄異形成症候群 (HR MDS) を治療するために使用される治療剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、アザシチジン (Vidaza (登録商標))、デシタビン (Dacogen (登録商標))、レナリドマイド (Revlimid (登録商標))、シタラビン、イダルビシン、ダウノルビシン、シタラビン+ダウノルビシン、シタラビン+イダルビシン、ペボネディスタット、ベネトクラクス、サバトリマブ、グアデシタビン、リゴサチブ、イボシデニブ、エナジデニブ、セリネクソール、BGB324、DSP-7888、又はSNS-301を含む。

20

【0244】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、低リスク骨髄異形成症候群 (LR MDS) を治療するために使用される治療剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、レナリドマイド、アザシチジン、ロキサデュスタット、ラスパテルセプト、イメテルスタット、LB-100、又はリゴサチブを含む。

30

【0245】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、結腸直腸癌を治療するために使用される治療剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、ベバシズマブ、カペシタビン、セツキシマブ、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン、オキサリプラチン、パニツムマブ、ziv-アフリベルセプト、ベバシズマブ (Avasatin (登録商標))、ロイコボリン、5-FU、オキサリプラチン (FOLFOX)、ペムブロリズマブ (Keytruda (登録商標))、FOLFIRI、レゴラフェニブ (Stivarga (登録商標))、アフリベルセプト (Zaltrap (登録商標))、セツキシマブ (Erbix (登録商標))、Lonsurf (Orcantas (登録商標))、XELOX、FOLFOXIRI、ベバシズマブ+ロイコボリン+5-FU+オキサリプラチン (FOLFOX)、ベバシズマブ+FOLFIRI、ベバシズマブ+FOLFOX、アフリベルセプト+FOLFIRI、セツキシマブ+FOLFIRI、ベバシズマブ+XELOX、ベバシズマブ+FOLFOXIRI、ビニメチニブ+エンコラフェニブ+セツキシマブ、トラメチニブ+ダブラフェニブ+パニツムマブ、トラスツズマブ+ペルツズマブ、ナパブカシン+FOLFIRI+ベバシズマブ、又はニボルマブ+イピリムマブを含む。

40

50

【0246】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、非小細胞肺癌（NSCLC）を治療するために使用される治療剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、アフアチニブ、アルブミン結合パクリタキセル、アレクチニブ、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、カボザンチニブ、カルボプラチン、シスプラチン、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ドセタキセル、エルロチニブ、エトポシド、ゲムシタビン、ニボルマブ、パクリタキセル、ペムブロリズマブ、ペメトレキセド、ラムシルマブ、トラメチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビノレルビン、アレクチニブ（Alecensa（登録商標））、ダブラフェニブ（Tafinlar（登録商標））、トラメチニブ（Mekinist（登録商標））、オシメルチニブ（Tagrisso（登録商標））、エントレクチニブ（Tarceva（登録商標））、クリゾチニブ（Xalkori（登録商標））、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、カルボプラチン、ペメトレキセド（Alimta（登録商標））、nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））、ラムシルマブ（Cyramza（登録商標））、ドセタキセル、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、ブリガチニブ、ゲムシタビン、シスプラチン、アフアチニブ（Gilotrif（登録商標））、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、ダブラフェニブ+トラメチニブ、ペムブロリズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド、ペムブロリズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル、ラムシルマブ+ドセタキセル、ベバシズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド、ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+カルボプラチン、シスプラチン+ペメトレキセド、ベバシズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル、シスプラチン+ゲムシタビン、ニボルマブ+ドセタキセル、カルボプラチン+ペメトレキセド、カルボプラチン+nab-パクリタキセル、又はペメトレキセド+シスプラチン+カルボプラチン、ダトポタマブデルクステカン（DS-1062）、トラスツズマブデルクステカン（Enhertu（登録商標））、エンホルツムマブベドチン（Padcev（登録商標））、デュルバルマブ、カナキヌマブ、セミブリマブ、ノガペンデキンアルファ、アベルマブ、チラゴルマブ、ドンバナリマブ、ビボストリマブ、オシペルリマブ、ダトポタマブデルクステカン+ペムブロリズマブ、ダトポタマブデルクステカン+デュルバルマブ、デュルバルマブ+トレメリムマブ、ペムブロリズマブ+レンバチニブ+ペメトレキセド、ペムブロリズマブ+オラパリブ、ノガペンデキンアルファ（N-803）+ペムブロリズマブ、チラゴルマブ+アテゾリズマブ、ビボストリマブ+ペムブロリズマブ、又はオシペルリマブ+チスレリズマブを含む。

【0247】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、膵臓癌を治療するために使用される治療剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、5-FU、ロイコボリン、オキサリプラチン、イリノテカン、ゲムシタビン、nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））、FOLFIRINOX、5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン+イリノテカン、5-FU+ナノリボソーム型イリノテカン、ロイコボリン+ナノリボソーム型イリノテカン、又はゲムシタビン+nab-パクリタキセルを含む。

【0248】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、子宮内膜癌を治療するために使用される治療剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、カルボプラチン、パクリタキセル、シスプラチン、ドキソルビシン、イホスファミド、プロゲステロン、アナストロゾール（Arimidex（登録商標））、レトロゾール（Femara（登録商標））、エキセメスタン（Aromasin（登録商標））、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、レンバチニブ（Lenvima（登録商標））、又はドスタリマブ（Jemperli（登録商標））を含む。

【0249】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、独立して、SNS-301、5

10

20

30

40

50

-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン+イリノテカン、5-FU+ナノリボソーム型イリノテカン、5-FU、アフアチニブ（Gilotrif（登録商標））、アフリベルセプト（Zaltrap（登録商標））、アフリベルセプト+FOLFIRI、アルブミン結合パクリタキセル、アレクチニブ（Alecensa（登録商標））、アナストロゾール（Arimidex（登録商標））、アテゾリズマブ、アベルマブ、アザシチジン（Vidaza（登録商標））、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、ベバシズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル、ベバシズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド、ベバシズマブ+FOLFIRI、ベバシズマブ+FOLFOX、ベバシズマブ+FOLFOXIRI、ベバシズマブ+ロイコボリン+5-FU+オキサリプラチン（FOLFOX）、ベバシズマブ+XELOX、ベバシズマブ、BGB324、ビニメチニブ+エンコラフェニブ+セツキシマブ、ブリガチニブ、カボザンチニブ、カナキヌマブ、カペシタビン、カルボプラチン+nab-パクリタキセル、カルボプラチン+ペメトレキセド、カルボプラチン、セミプリマブ、セツキシマブ（Erbitux（登録商標））、セツキシマブ+FOLFIRI、シスプラチン+ゲムシタビン、シスプラチン+ペメトレキセド、シスプラチン、クリゾチニブ（Xalkori（登録商標））、シタラビン+ダウノルビシン、シタラビン+イダルビシン、シタラビン、ダブラフェニブ（Tafinlar（登録商標））、ダブラフェニブ+トラメチニブ、ダトポタマブデルクステカン（DS-1062）、ダトポタマブデルクステカン+デュルバルマブ、ダトポタマブデルクステカン+ペムブロリズマブ、ダウノルビシン、デシタビン（Dacogen（登録商標））、ドセタキセル、ドムバナリマブ、ドスタリマブ（Jemperli（登録商標））、ドキシソルビシン、DSP-7888、デュルバルマブ+トレメリムマブ、デュルバルマブ、エナジデニブ、エンフォルツムマブベドチン（Padcev（登録商標））、エントレクチニブ（Tarceva（登録商標））、エルロチニブ、エトポシド、エキセメスタン（Aromasin（登録商標））、フルオロウラシル、FOLFIRI、FOLFIRINOX、FOLFOXIRI、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、ゲムシタビン+nab-パクリタキセル、ゲムシタビン、グアデシタビン、イダルビシン、イホスファミド、イメテルスタット、イリノテカン、イボシデニブ、LB-100、レナリドマイド（Revlimid（登録商標））、レナリドマイド、レンバチニブ（Lenvima（登録商標））、レトロゾール（Femara（登録商標））、ロイコボリン+ナノリボソーム型イリノテカン、ロイコボリン、Lonsurf（Orcantas（登録商標））、ラスパテルセプト、nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））、ナパブカシン+FOLFIRI+ベバシズマブ、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、ニボルマブ+ドセタキセル、ニボルマブ+イピリムマブ、ノガペンデキンアルファ（N-803）+ペムブロリズマブ、ノガペンデキンアルファ、オシペルリマブ+チスレリズマブ、オシペルリマブ、オシメルチニブ（Tagrisso（登録商標））、オキサリプラチン（FOLFOX）、パクリタキセル、パニツムマブ、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、ペムブロリズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル、ペムブロリズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド、ペムブロリズマブ+レンバチニブ+ペメトレキセド、ペムブロリズマブ+オラパリブ、ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+カルボプラチン、ペメトレキセド（Alimta（登録商標））、ペメトレキセド+シスプラチン+カルボプラチン、ペボネディスタット、プロゲステロン、ラムシルマブ（Cyramza（登録商標））、ラムシルマブ+ドセタキセル、レゴラフェニブ（Stivarga（登録商標））、リゴサチブ、ロキサデュスタット、サバトリマブ、セリネクソール、チラゴルマブ+アテゾリズマブ、チラゴルマブ、トラメチニブ（Mekinist（登録商標））、トラメチニブ+ダブラフェニブ+パニツムマブ、トラスツズマブ+ペルツズマブ、トラスツズマブデルクステカン（Enhertu（登録商標））、トラスツズマブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ベネトクラクス、ビボストリマブ+ペムブロリズマブ、ビボストリマブ、ピンブラスチン、ビノレルビン、XELOX、又はziv-アフリベルセプトである。

【0250】

別の実施形態では、本開示は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩が使用されることを特徴とする、癌を治療する必要がある対象における癌を治療するための薬剤を製造するための方法を提供する。

【0251】

別の実施形態では、本開示は、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩が使用されることを特徴とする、癌転移を阻害する必要がある対象における癌転移を阻害するための薬剤を製造するための方法を提供する。

【0252】

別の実施形態では、本開示は、対象における癌の治療のための薬剤の製造のための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

10

【0253】

別の実施形態では、本開示は、対象における癌転移の阻害のための薬剤の製造のための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0254】

別の実施形態では、本開示は、癌の治療を必要とする対象における癌の治療において使用するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0255】

別の実施形態では、本開示は、癌転移の阻害を必要とする対象における癌転移の阻害において使用するための、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0256】

別の実施形態では、本開示は、療法で使用するための本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0257】

VIII. 併用療法

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、本明細書に開示される疾患若しくは状態を治療又は予防するために、1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1、2、3、又は4つの追加の治療剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つの追加の治療剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、2つの追加の治療剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、3つの追加の治療剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、4つの追加の治療剤である。

30

【0258】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、本明細書に提供される式 I、I-A、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ib-4)、(Ib-5)、(Ib-6)、(Ib-7)、(Ib-8)、II、(II-1)、(IIa)、(IIa-1)、(IIb)、(IIb-1) 若しくは (IIb-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び1つ以上の追加の治療剤を有する。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1、2、3、又は4つの追加の治療剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、1つの追加の治療剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、2つの追加の治療剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、3つの追加の治療剤である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、4つの追加の治療剤である。

40

【0259】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、例えば、阻害性免疫チェックポイント遮断

50

薬若しくは阻害剤、刺激性免疫チェックポイント刺激因子、アゴニスト、若しくは活性化因子、化学療法剤、抗癌剤、放射線療法剤、抗新生物剤、抗増殖剤、抗血管新生剤、炎症剤、免疫療法剤、治療用抗原結合分子（例えば、DART（登録商標）、Duobody（登録商標）、BiTE（登録商標）、BiKE、TriKE、XmAb（登録商標）、TandAb（登録商標）、scFv、Fab、Fab誘導体などの任意の形式の単一特異性及び多重特異性抗体並びにその断片）、二重特異性抗体、非免疫グロブリン抗体模倣物（例えば、アドネクチン、アフィボディ分子、アフィリン、アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アンチカリン、ペプチドアプタマー、アルマジロ反復タンパク質（armadillo repeat protein、ARM）、アトリマー、アビマー、設計されたアンキリン反復タンパク質（designed ankyrin repeat protein、DARPin（登録商標））、フィノマー、ノッチン、クニツツドメインペプチド、モノボディ、及びナノCLAMPを含む）、抗体薬物コンジュゲート（antibody-drug conjugate、ADC）、抗体-ペプチドコンジュゲート）、腫瘍溶解性ウイルス、遺伝子修飾剤若しくは編集剤、キメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor、CAR）を含む細胞、例えば、T細胞免疫療法剤、NK細胞免疫療法剤、若しくはマクロファージ免疫療法剤を含む、操作されたT細胞受容体（TCR-T）、又はこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

10

【0260】

例示的標的

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、例えば、以下に挙げるものなどの標的（例えば、ポリペプチド又はポリヌクレオチド）の阻害剤、アゴニスト、アンタゴニスト、リガンド、調節剤、刺激因子、遮断剤、活性化因子又はサプレッサーが挙げられる：2'-5'-オリゴアデニル酸シンセターゼ（OAS1；NCBI遺伝子ID：4938）；5'-3'エキソリボヌクレアーゼ1（XRN1；NCBI遺伝子ID：54464）；5'-ヌクレオチダーゼエクト（NT5E、CD73；NCBI遺伝子ID：4907）；ABL原癌遺伝子1、非受容体チロシンキナーゼ（ABL1、BCR-ABL、c-ABL、v-ABL；NCBI遺伝子ID：25）；アブセントイン黒色腫2（AIM2；NCBI遺伝子ID：9447）；アセチル-CoAアシルトランスフェラーゼ2（ACAA2；NCBI遺伝子ID：10499）；酸ホスファターゼ3（ACP3；NCBI遺伝子ID：55）；アデノシンデアミナーゼ（ADA、ADA1；NCBI遺伝子ID：100）；アデノシン受容体（例えば、ADORA1（A1）、ADORA2A（A2a、A2AR）、ADORA2B（A2b、A2BR）、ADORA3（A3）；NCBI遺伝子ID：134、135、136、137）；AKTセリン／スレオニンキナーゼ1（AKT1、AKT、PKB；NCBI遺伝子ID：207）；アラニルアミノペプチダーゼ、膜（ANPEP、CD13；NCBI遺伝子ID：290）；ALK受容体型チロシンキナーゼ（ALK、CD242；NCBI遺伝子ID：238）；アルファフェトタンパク質（AFP；NCBI遺伝子ID：174）；アミノキシダーゼ銅含有（例えば、AOC1（DAO1）、AOC2、AOC3（VAP1）；NCBI遺伝子ID：26、314、8639）；アンドロゲン受容体（AR；NCBI遺伝子ID：367）；アンジオポエチン（ANGPT1、ANGPT2；NCBI遺伝子ID：284、285）；アンジオテンシンII受容体1型（AGTR1、NCBI遺伝子ID：185）；アンジオテンシノゲン（AGT；NCBI遺伝子ID：183）；アポリポタンパク質A1（APOA1；NCBI遺伝子ID：335）；アポトーシス誘導因子ミトコンドリア関連1（AIFM1、AIF；NCBI遺伝子ID：9131）；アラキドン酸5-リポキシゲナーゼ（ALOX5；NCBI遺伝子ID：240）；アスパラギナーゼ（ASPG；NCBI遺伝子ID：374569）；アスタレイドホモログ1（ASTE1；NCBI遺伝子ID：28990）；ATMセリン／スレオニンキナーゼ（ATM；NCBI遺伝子ID：472）；ATP結合カセットサブファミリーBメンバー1（ABCB1、CD243、GP170；NCBI遺伝子ID：5243）；ATP依存性Clp-プロテアーゼ（CLPP；NCBI遺伝子ID：8192）；ATRセリン／スレオニンキナーゼ（ATR；NCBI遺伝子ID：545）；AXL受容体チロシンキナーゼ（AX

20

30

40

50

L ; N C B I 遺伝子 I D : 5 5 8) ; B 及び T リンパ球関連 (B T L A 、 C D 2 7 2 ; N C B I 遺伝子 I D : 1 5 1 8 8 8) ; バキュロウイルス I A P 反復含有タンパク質 (B I R C 2 (c I A P 1) 、 B I R C 3 (c I A P 2) 、 X I A P (B I R C 4 、 I A P 3) 、 B I R C 5 (サバイビン) ; N C B I 遺伝子 I D : 3 2 9 、 3 3 0 、 3 3 1 、 3 3 2) ; バシジン (O k 血液群) (B S G 、 C D 1 4 7 ; N C B I 遺伝子 I D : 6 8 2) ; B 細胞リンパ腫 2 (B C L 2 ; N C B I 遺伝子 I D : 5 9 6) ; B C L 2 結合タンパク質 3 (B B C 3 、 P U M A ; N C B I 遺伝子 I D : 2 7 1 1 3) ; B C L 2 様 (例えば、 B C L 2 L 1 (B c l - x) 、 B C L 2 L 2 (B I M) ; B c l - x ; N C B I 遺伝子 I D : 5 9 8 、 1 0 0 1 8) ; ベータ 3 - アドレナリン受容体 (A D R B 3 ; N C B I 遺伝子 I D : 1 5 5) ; 骨ガンマーカルボキシグルタミン酸タンパク質 (B G L A P ; N C B I 遺伝子 I D : 6 3 2) ; 骨形態形成タンパク質 - 1 0 リガンド (B M P 1 0 ; N C B I 遺伝子 I D : 2 7 3 0 2) ; ブラジキニン受容体 (例えば、 B D K R B 1 、 B D K R B 2 ; N C B I 遺伝子 I D : 6 2 3 、 6 2 4) ; B - R A F (B R A F ; N C B I 遺伝子 I D : 2 7 3) ; ブレークポイントクラスター領域 (B C R ; N C B I 遺伝子 I D : 6 1 3) ; プロモドメイン及び外部ドメイン (B E T) プロモドメイン含有タンパク質 (例えば、 B R D 2 、 B R D 3 、 B R D 4 、 B R D T ; N C B I 遺伝子 I D : 6 0 4 6 、 8 0 1 9 、 2 3 4 7 6 、 6 7 6) ; プルトンチロシンキナーゼ (B T K ; N C B I 遺伝子 I D : 6 9 5) ; カドヘリン (例えば、 C D H 3 (p - カドヘリン) 、 C D H 6 (k カドヘリン) ; N C B I 遺伝子 I D : 1 0 0 1 、 1 0 0 4) ; 癌 / 精巢抗原 (例えば、 C T A G 1 A 、 C T A G 1 B 、 C T A G 2 ; N C B I 遺伝子 I D : 1 4 8 5 、 3 0 8 4 8 、 2 4 6 1 0 0) ; カン

ナビノイド受容体 (例えば、 C N R 1 (C B 1) 、 C N R 2 (C B 2) ; N C B I 遺伝子 I D : 1 2 6 8 、 1 2 6 9) ; 炭水化物スルホトランスフェラーゼ 1 5 (C H S T 1 5 ; N C B I 遺伝子 I D : 5 1 3 6 3) ; 炭酸脱水酵素 (C A 1 、 C A 2 、 C A 3 、 C A 4 、 C A 5 A 、 C A 5 B 、 C A 6 、 C A 7 、 C A 8 、 C A 9 、 C A 1 0 、 C A 1 1 、 C A 1 2 、 C A 1 3 、 C A 1 4 ; N C B I 遺伝子 I D : 7 5 9 、 7 6 0 、 7 6 1 、 7 6 2 、 7 6 3 、 7 6 5 、 7 6 6 、 7 6 7 、 7 6 8 、 7 7 0 、 7 7 1 、 1 1 2 3 8 、 2 3 6 3 2 、 5 6 9 3 4 、 3 7 7 6 7 7) ; 癌胎児性抗原関連細胞接着分子 (例えば、 C E A C A M 3 (C D 6 6 d) 、 C E A C A M 5 (C D 6 6 e) 、 C E A C A M 6 (C D 6 6 c) ; N C B I 遺伝子 I D : 1 0 4 8 、 1 0 8 4 、 4 6 8 0) ; カゼインキナーゼ (例えば、 C S N K 1 A 1 (C K 1) 、 C S N K 2 A 1 (C K 2) ; N C B I 遺伝子 I D : 1 4 5 2 、 1 4 5 7) ; カスパーゼ (例えば、 C A S P 3 、 C A S P 7 、 C A S P 8 ; N C B I 遺伝子 I D : 8 3 6 、 8 4 0 、 8 4 1 、 8 6 4) ; カテニン β 1 (C T N N B 1 ; N C B I 遺伝子 I D : 1 4 9 9) ; カテプシン G (C T S G ; N C B I 遺伝子 I D : 1 5 1 1) ; C b l 原癌遺伝子 B (C B L B 、 C b l - b ; N C B I 遺伝子 I D : 8 6 8) ; C - C モチーフケモカインリガンド 2 1 (C C L 2 1 ; N C B I 遺伝子 I D : 6 3 6 6) ; C - C モチーフケモカイン受容体 2 (C C R 2 ; N C B I 遺伝子 I D : 7 2 9 2 3 0) ; C - C モチーフケモカイン受容体 (例えば、 C C R 3 (C D 1 9 3) 、 C C R 4 (C D 1 9 4) 、 C C R 5 (C D 1 9 5) 、 C C R 8 (C D w 1 9 8) ; N C B I 遺伝子 I D : 1 2 3 2 、 1 2 3 3 、 1 2 3 4 、 1 2 3 7) ; C C A A T エンハンサー結合タンパク質アルファ (C E B P A 、 C E B P ; N C B I 遺伝子 I D : 1 0 5 0) ; 細胞接着分子 1 (C A D M 1 ; N C B I 遺伝子 I D : 2 3 7 0 5) ; 細胞分裂サイクル 7 (C D C 7 ; N C B I 遺伝子 I D : 8 3 1 7) ; 細胞通信ネットワーク因子 2 (C C N 2 ; N C B I 遺伝子 I D : 1 4 9 0) ; セレブロン (C R B N ; N C B I 遺伝子 I D : 5 1 1 8 5) ; チェックポイントキナーゼ (例えば、 C H E K 1 (C H K 1) 、 C H E K 2 (C H K 2) ; N C B I 遺伝子 I D : 1 1 1 1 、 1 1 2 0 0) ; コレシストキニン B 受容体 (C C K B R ; N C B I 遺伝子 I D : 8 8 7) ; 絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン 1 (C S H 1 ; N C B I 遺伝子 I D : 1 4 4 2) ; クローディン (例えば、 C L D N 6 、 C L D N 1 8 、 N C B I 遺伝子 I D : 9 0 7 4 、 5 1 2 0 8) ; 分化クラスターのマーカー (例えば、 C D 1 A 、 C D 1 C 、 C D 1 D 、 C D 1 E 、 C D 2 、 C D 3 アルファ (T R A) 、 C D ベータ (T R B) 、 C D ガンマ (T R G) 、 C D デルタ (T R D) 、 C D 4 、 C D 8 A 、 C D 8 B 、 C D 1 9 、 C D 2 0 (

10

20

30

40

50

MS4A1)、CD22、CD24、CD25 (IL2RA、TCGFR)、CD28、
CD33 (SIGLEC3)、CD37、CD38、CD39 (ENTPD1)、CD4
0 (TNFRSF5)、CD44 (MIC4、PGP1)、CD47 (IAP)、CD4
8 (BLAST1)、CD52、CD55 (DAF)、CD58 (LFA3)、CD74
、CD79a、CD79b、CD80 (B7-1)、CD84、CD86 (B7-2)、
CD96 (TACTILE)、CD99 (MIC2)、CD115 (CSF1R)、CD
116 (GMCSFR、CSF2RA)、CD122 (IL2RB)、CD123 (IL
3RA)、CD128 (IL8R1)、CD132 (IL2RG)、CD135 (FLT
3)、CD137 (TNFRSF9、4-1BB)、CD142 (TF、TFA)、CD
152 (CTLA4)、CD160、CD182 (IL8R2)、CD193 (CCR3
)、CD194 (CCR4)、CD195 (CCR5)、CD207、CD221 (IG
F1R)、CD222 (IGF2R)、CD223 (LAG3)、CD226 (DNAM
1)、CD244、CD247、CD248、CD276 (B7-H3)、CD331 (F
GFR1)、CD332 (FGFR2)、CD333 (FGFR3)、CD334 (F
GFR4) ; NCBI 遺伝子 ID : 909、911、912、913、914、919、
920、923、925、926、930、931、933、940、941、942、
945、951、952、953、958、960、961、962、965、972、
973、974、1043、1232、1233、1234、1237、1436、14
38、1493、1604、2152、2260、2261、2263、2322、34
80、3482、3559、3560、3561、3563、3577、3579、36
04、3902、4267、6955、6957、6964、6965、8832、10
666、11126、50489、51744、80381、100133941) ; ク
ラスタリン (CLU ; NCBI 遺伝子 ID : 1191) ; 凝固因子 (例えば、F7、FX
A、 ; NCBI 遺伝子 IDs : 2155、2159) ; コラーゲン型 IV アルファ鎖 (例
えば、COL4A1、COL4A2、COL4A3、COL4A4、COL4A5 ; NC
BI 遺伝子 ID : 1282、1284、1285、1286、1287) ; コレクチンサ
ブファミリーメンバー10 (COLEC10 ; NCBI 遺伝子 ID : 10584) ; コロ
ニー刺激因子 (例えば、CSF1 (MCSF)、CSF2 (GMCSF)、CSF3 (G
CSF) ; NCBI 遺伝子 ID : 1435、1437、1440) ; 補体因子 (例えば、
C3、C5 ; NCBI 遺伝子 ID : 718、727) ; COP9 シグナルソームサブユニ
ット5 (COPS5 ; NCBI 遺伝子 ID : 10987) ; C 型レクチンドメインファミ
リーメンバー (例えば、CLEC4C (CD303)、CLEC9A (CD370)、C
LEC12A (CD371) ; CD371 ; NCBI 遺伝子 ID : 160364、170
482、283420) ; C-X-C モチーフケモカインリガンド12 (CXCL12 ;
NCBI 遺伝子 ID : 6387) ; C-X-C モチーフケモカイン受容体 (CXCR1 (IL8R1、CD128)、CXCR2 (IL8R2、CD182)、CXCR3 (CD
182、CD183、IP-10R)、CXCR4 (CD184) ; NCBI 遺伝子 ID
: 2833、3577、3579、7852) ; サイクリンD1 (CCND1、BCL1
 ; NCBI 遺伝子 ID : 595) ; サイクリン依存性キナーゼ (例えば、CDK1、CD
K2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CD
K10、CDK12 ; NCBI 遺伝子 ID : 983、1017、1018、1019、1
020、1021、1022、1024、1025、8558、51755) ; サイクリ
ンG1 (CCNG1 ; NCBI 遺伝子 ID : 900) ; シトクロムP450 ファミリーメ
ンバー (例えば、CYP2D6、CYP3A4、CYP11A1、CYP11B2、CY
P17A1、CYP19A1、CYP51A1 ; NCBI 遺伝子 ID : 1565、157
6、1583、1585、1586、1588、1595) ; シトクロムP450 酸化
還元酵素 (POR ; NCBI 遺伝子 ID : 5447) ; サイトカイン誘導性SH2 含有タン
パク質 (CISH ; NCBI 遺伝子 ID : 1154) ; 細胞傷害性Tリンパ球関連タン
パク質4 (CTLA4、CD152 ; NCBI 遺伝子 ID : 1493) ; DEAD-ドッ
クスヘリカーゼ (例えば、DDX5、DDX6、DDX58 ; NCBI 遺伝子 ID : 16

10

20

30

40

50

55、1656、23586) ; デルタ様カノニカルノッチリガンド (例えば、DLL3、DLL4 ; NCBI 遺伝子 ID : 10683、54567) ; diablo IAP 結合ミトコンドリアタンパク質 (DIABLO、SMAC ; NCBI 遺伝子 ID : 56616) ; ジアシルグリセロールキナーゼ (例えば、DGKA、DGKZ ; NCBI 遺伝子 ID : 1606、8525) ; dickkopf WNT シグナル伝達経路阻害剤 (例えば、DKK1、DKK3 ; NCBI 遺伝子 ID : 22943、27122) ; ジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR ; NCBI 遺伝子 ID : 1719) ; ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPYD ; NCBI 遺伝子 ID : 1806) ; ジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP4 ; NCBI 遺伝子 ID : 1803) ; ジスコイジンドメイン受容体チロシンキナーゼ (例えば、DDR1 (CD167)、DDR2 ; CD167 ; NCBI 遺伝子 ID : 780、4921) ; DNA 依存性タンパク質キナーゼ (PRKDC ; NCBI 遺伝子 ID : 5591) ; DNA トポイソメラーゼ (例えば、TOP1、TOP2A、TOP2B、TOP3A、TOP3B ; NCBI 遺伝子 ID : 7150、7153、7155、7156、8940) ; ドーパクローム互変異性体 (DCT ; NCBI 遺伝子 ID : 1638) ; ドーパミン受容体 D2 (DRD2 ; NCBI 遺伝子 ID : 1318) ; DOT1 様ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ (DOT1L ; NCBI 遺伝子 ID : 84444) ; エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼ 3 (ENPP3、CD203c ; NCBI 遺伝子 ID : 5169) ; EMAP 様 4 (EML4 ; NCBI 遺伝子 ID : 27436) ; エンドグリン (ENG ; NCBI 遺伝子 ID : 2022) ; 小胞体アミノペプチダーゼ (例えば、ERAP1、ERAP2 ; NCBI 遺伝子 ID : 51752、64167) ; zeste2 ポリコーン抑制複合体 2 サブユニットの増強剤 (EZH2 ; NCBI 遺伝子 ID : 2146) ; エフリン受容体 (例えば、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA7、EPHB4 ; NCBI 遺伝子 ID : 1969、2041、2042、2043、2044、2045、2050) ; エフリン (例えば、EFNA1、EFNA4、EFNB2 ; NCBI 遺伝子 ID : 1942、1945、1948) ; 上皮成長因子受容体 (例えば、ERBB1 (HER1、EGFR)、ERBB1 バリアント IIII (EGFRvIIII)、ERBB2 (HER2、NEU、CD340)、ERBB3 (HER3)、ERBB4 (HER4) ; NCBI 遺伝子 ID : 1956、2064、2065、2066) ; 上皮細胞接着分子 (EPCAM ; NCBI 遺伝子 ID : 4072) ; 上皮分裂促進因子 (EPGN ; NCBI 遺伝子 ID : 255324) ; 真核生物翻訳伸長因子 (例えば、EEF1A2、EEF2 ; NCBI 遺伝子 ID : 1917、1938) ; 真核生物翻訳開始因子 (例えば、EIF4A1、EIF5A ; NCBI 遺伝子 ID : 1973、1984) ; エキソポリチン-1 (XPO1 ; NCBI 遺伝子 ID : 7514) ; ファルネソイド X 受容体 (NR1H4、FXR ; NCBI 遺伝子 ID : 9971) ; Faリガンド (FASLG、FASL、CD95L、CD178、TNFSF6 ; NCBI 遺伝子 ID : 356) ; 脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH ; NCBI 遺伝子 ID : 2166) ; 脂肪酸合成酵素 (FASN ; FAS ; NCBI 遺伝子 ID : 2194) ; Ig 受容体の Fc 断片 (例えば、FCER1A、FCGR2、FCGR3A (CD16) ; NCBI 遺伝子 ID : 2205、2214、2217) ; Fc 受容体様 5 (FCRL5、CD307 ; NCBI 遺伝子 ID : 83416) ; 線維芽細胞活性化タンパク質 α (FAP ; NCBI 遺伝子 ID : 2191) ; 線維芽細胞成長因子受容体 (例えば、FGFR1 (CD331)、FGFR2 (CD332)、FGFR3 (CD333)、FGFR4 (CD334) ; NCBI 遺伝子 ID : 2260、2261、2263、2264) ; 線維芽細胞成長因子 (例えば、FGF1 (FGF アルファ)、FGF2 (FGF ベータ)、FGF4、FGF5 ; NCBI 遺伝子 ID : 2246、2247、2249、2250) ; フィブロネクチン 1 (FN1、MSF ; NCBI 遺伝子 ID : 2335) ; fms 関連受容体チロシンキナーゼ (例えば、FLT1 (VEGFR1)、FLT3 (STK1、CD135)、FLT4 (VEGFR2) ; NCBI 遺伝子 ID : 2321、2322、2324) ; fms 関連受容体チロシンキナーゼ 3 リガンド (FLT3LG ; NCBI 遺伝子 ID : 2323) ; 病巣接着キナーゼ 2 (PTK2、FAK1 ;

10

20

30

40

50

NCBI 遺伝子 ID: 5747) ; 葉酸加水分解酵素 1 (FOLH1、PSMA; NCBI 遺伝子 ID: 2346) ; 葉酸受容体 1 (FOLR1; NCBI 遺伝子 ID: 2348) ; フォークヘッドボックスタンパク質 M1 (FOX M1; NCBI 遺伝子 ID: 2305) ; フルリン (フルリン、PACE; NCBI 遺伝子 ID: 5045) ; FYN チロシンキナーゼ (FYN、SYN; NCBI 遺伝子 ID: 2534) ; ガレクチン (例えば、LGALS3、LGALS8 (PCTA1)、LGALS9; NCBI 遺伝子 ID: 3958、3964、3965) ; グルココルチコイド受容体 (NR3C1、GR; NCBI 遺伝子 ID: 2908) ; グルクロニダーゼ β (GUSB; NCBI 遺伝子 ID: 2990) ; グルタミン酸転移性受容体 1 (GRM1; NCBI 遺伝子 ID: 2911) ; グルタミナーゼ (GLS; NCBI 遺伝子 ID: 2744) ; グルタチオン S-トランスフェラーゼ Pi (GSTP1; NCBI 遺伝子 ID: 2950) ; グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 ベータ (GSK3B; NCBI 遺伝子 ID: 2932) ; グリピカン 3 (GPC3; NCBI 遺伝子 ID: 2719) ; ギナドトロピン放出ホルモン 1 (GNRH1; NCBI 遺伝子 ID: 2796) ; ギナドトロピン放出ホルモン受容体 (GNRHR; NCBI 遺伝子 ID: 2798) ; GPNMB 糖タンパク質 nmb (GPNMB、オステオアクチビン; NCBI 遺伝子 ID: 10457) ; 成長分化因子 2 (GDF2、BMP9; NCBI 遺伝子 ID: 2658) ; 成長因子受容体結合タンパク質 2 (GRB2、ASH; NCBI 遺伝子 ID: 2885) ; グアニル酸シクラーゼ 2 C (GUCY2C、STAR、MECIL、MUCIL、NCBI 遺伝子 ID: 2984) ; H19 インプリントされた母由来発現転写物 (H19; NCBI 遺伝子 ID: 283120) ; HCK 癌原遺伝子、Src ファミリーチロシンキナーゼ (HCK; NCBI 遺伝子 ID: 3055) ; 熱ショックタンパク質 (例えば、HSPA5 (HSP70、BIP、GRP78)、HSPB1 (HSP27)、HSP90B1 (GP96); NCBI 遺伝子 ID: 3309、3315、7184) ; ヘムオキシゲナーゼ (例えば、HMOX1 (HO1)、HMOX2 (HO1); NCBI 遺伝子 ID: 3162、3163) ; ヘパラーゼ (HPSE; NCBI 遺伝子 ID: 10855) ; A 型肝炎ウイルス細胞受容体 2 (HAVCR2、TIM3、CD366; NCBI 遺伝子 ID: 84868) ; 肝成長因子 (HGF; NCBI 遺伝子 ID: 3082) ; HERV-H LTR 関連 2 (HHLA2、B7-H7; NCBI 遺伝子 ID: 11148) ; ヒスタミン受容体 H2 (HRH2; NCBI 遺伝子 ID: 3274) ; ヒストンデアセチラーゼ (例えば、HDAC1、HDAC7、HDAC9; NCBI 遺伝子 ID: 3065、9734、51564) ; HRas 癌原遺伝子、GTPアーゼ (HRAS; NCBI 遺伝子 ID: 3265) ; 低酸素誘導因子 (例えば、HIF1A、HIF2A (EPAS1); NCBI 遺伝子 ID: 2034、3091) ; IKK α -B キナーゼ (IKK β ; NCBI 遺伝子 ID: 3551、3553) ; IKAROS ファミリー亜鉛フィンガー (IKZF1 (LYF1)、IKZF3; NCBI 遺伝子 ID: 10320、22806) ; 免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー 11 (IGSF11; NCBI 遺伝子 ID: 152404) ; インドールアミン 2、3-ジオキシゲナーゼ (例えば、IDO1、IDO2、NCBI 遺伝子 ID: 3620、169355) ; 誘導性 T 細胞共刺激分子 (ICOS、CD278; NCBI 遺伝子 ID: 29851) ; 誘導性 T 細胞共刺激分子リガンド (ICOSLG、B7-H2; NCBI 遺伝子 ID: 23308) ; インスリン様成長因子受容体 (例えば、IGF1R、IGF2R; NCBI 遺伝子 ID: 3480、3482) ; インスリン様成長因子 (例えば、IGF1、IGF2; NCBI 遺伝子 ID: 3479、3481) ; インスリン受容体 (INSR、CD220; NCBI 遺伝子 ID: 3643) ; インテグリンサブユニット (例えば、ITGA5 (CD49e)、ITGAV (CD51)、ITGB1 (CD29)、ITGB2 (CD18、LFA1、MAC1)、ITGB7; NCBI 遺伝子 ID: 3678、3685、3688、3695、3698) ; 細胞間接着分子 1 (ICAM1、CD54; NCBI 遺伝子 ID: 3383) ; インターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 4 (IRAK4; NCBI 遺伝子 ID: 51135) ; インターロイキン受容体 (例えば、IL2RA (TCGFR、CD25)、IL2RB (CD122)、IL2RG (CD132

10

20

30

40

50

)、IL3RA、IL6R、IL13RA2 (CD213A2)、IL22RA1;NCBI遺伝子ID:3598、3559、3560、3561、3563、3570、58985);インターロイキン(例えば、IL1A、IL1B、IL2、IL3、IL6(HGF)、IL7、IL8(CXCCL8)、IL10(TGIF)、IL12A、IL12B、IL15、IL17A(CTLA8)、IL18、IL23A、IL24、IL-29(IFNL1);NCBI遺伝子ID:3552、3553、3558、3562、3565、3569、3574、3586、3592、3593、3600、3605、3606、11009、51561、282618);イソクエン酸脱水素酵素(NADP())(例えば、IDH1、IDH2;NCBI遺伝子ID:3417、3418);ヤヌスキナーゼ(例えば、JAK1、JAK2、JAK3;NCBI遺伝子ID:3716、3717、3718);カリクレイン関連ペプチダーゼ3(KLK3;NCBI遺伝子ID:354);キラー細胞免疫グロブリン様受容体、Igドメイン及び長い細胞質尾部(例えば、KIR2DL1(CD158A)、KIR2DL2(CD158B1)、KIR2DL3(CD158B)、KIR2DL4(CD158D)、KIR2DL5A(CD158F)、KIR2DL5B、KIR3DL1(CD158E1)、KIR3DL2(CD158K)、KIR3DP1(CD158c)、KIR2DS2(CD158J);NCBI遺伝子ID:3802、3803、3804、3805、3811、3812、57292、553128、548594、100132285);キラー細胞レクチン様受容体(例えば、KLRC1(CD159A)、KLRC2(CD159c)、KLRC3、KLRRC4、KLRD1(CD94)、KLRG1、KLRK1(NKG2D、CD314);NCBI遺伝子ID:3821、3822、3823、3824、8302、10219、22914);キナーゼ挿入ドメイン受容体(KDR、CD309、VEGFR2;NCBI遺伝子ID:3791);キネシンファミリーメンバー11(KIF11;NCBI遺伝子ID:3832);KiSS-1転移抑制因子(KISS1;NCBI遺伝子ID:3814);KIT癌原遺伝子、受容体チロシンキナーゼ(KIT、C-KIT、CD117;NCBI遺伝子ID:3815);KRAS癌原遺伝子、GTPアーゼ(KRAS;NCBI遺伝子ID:3845);ラクトトランスフェリン(LTF;NCBI遺伝子ID:4057);LCK癌原遺伝子、Srcファミリーチロシンキナーゼ(LCK;NCBI遺伝子ID:3932);LDL受容体関連タンパク質1(LRP1、CD91、IGFBP3R;NCBI遺伝子ID:4035);ロイシンリッチリピート含有15(LRRC15;NCBI遺伝子ID:131578);白血球免疫グロブリン様受容体(例えば、LILRB1(ILT2、CD85J)、LILRB2(ILT4、CD85D);NCBI遺伝子ID:10288、10859);ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ(LTA4H;NCBI遺伝子ID:4048);T細胞の活性化のためのリンカー(LAT;NCBI遺伝子ID:27040);黄体形成ホルモン/絨毛ゴナドトロピン受容体(LHCGR;NCBI遺伝子ID:3973);LY6/P LAURドメイン含有3(LYPD3;NCBI遺伝子ID:27076);リンパ球活性化3(LAG3;CD223;NCBI遺伝子ID:3902);リンパ球抗原(例えば、LY9(CD229)、LY75(CD205);NCBI遺伝子ID:4063、17076);LYN癌原遺伝子、Srcファミリーチロシンキナーゼ(LYN;NCBI遺伝子ID:4067);リンパ球細胞質ゾルタンパク質2(LCP2;NCBI遺伝子ID:3937);リジンデメチラーゼ1A(KDM1A;NCBI遺伝子ID:23028);リゾホスファチジン酸受容体1(LPAR1、EDG2、LPA1、GPR26;NCBI遺伝子ID:1902);リシルオキシダーゼ(LOX;NCBI遺伝子ID:4015);リシルオキシダーゼ様2(LOXL2、NCBI遺伝子ID:4017);マクロファージ遊走阻害因子(MIF、GIF;NCBI遺伝子ID:4282);マクロファージ刺激1受容体(MST1R、CD136;NCBI遺伝子ID:4486);MAGEファミリーメンバー(例えば、MAGEA1、MAGEA2、MAGEA2B、MAGEA3、MAGEA4、MAGEA5、MAGEA6、MAGEA10、MA

10

20

30

40

50

G E A 1 1、M A G E C 1、M A G E C 2、M A G E D 1、M A G E D 2；N C B I 遺伝子 I D：4 1 0 0、4 1 0 1、4 1 0 2、4 1 0 3、4 1 0 4、4 1 0 5、4 1 0 9、4 1 1 0、9 5 0 0、9 9 4 7、1 0 9 1 6、5 1 4 3 8、2 6 6 7 4 0）；主要組織適合性複合体（例えば、H L A - A、H L A - E、H L A - F、H L A - G；N C B I 遺伝子 I D：3 1 0 5、3 1 3 3、3 1 3 4、3 1 3 5）；主要ボルトタンパク質（M V P、V A U L T 1、N C B I 遺伝子 I D：9 9 6 1）；M A L T 1 パラカスパーゼ（M A L T 1；N C B I 遺伝子 I D：1 0 8 9 2）；M A P K 活性化タンパク質キナーゼ 2（M A P K A P K 2；N C B I 遺伝子 I D：9 2 6 1）；M A P K 相互作用セリン／スレオニンキナーゼ（例えば、M K N K 1、M K N K 2；N C B I 遺伝子 I D：2 8 7 2、8 5 6 9）；マトリックスメタロペプチダーゼ（例えば、M M P 1、M M P 2、M M P 3、M M P 7、M M P 8、M M P 9、M M P 1 0、M M P 1 1、M M P 1 2、M M P 1 3、M M P 1 4、M M P 1 5、M M P 1 6、M M P 1 7、M M P 1 9、M M P 2 0、M M P 2 1、M M P 2 4、M M P 2 5、M M P 2 6、M M P 2 7、M M P 2 8；N C B I 遺伝子 I D：4 3 1 2、4 3 1 3、4 3 1 4、4 3 1 6、4 3 1 7、4 3 1 8、4 3 1 9、4 3 2 0、4 3 2 1、4 3 2 2、4 3 2 3、4 3 2 4、4 3 2 5、4 3 2 6、4 3 2 7、9 3 1 3、1 0 8 9 3、5 6 5 4 7、6 4 0 6 6、6 4 3 8 6、7 9 1 4 8、1 1 8 8 5 6）；M C L 1 アポトーシス制御因子、B C L 2 ファミリーメンバー（M C L 1；N C B I 遺伝子 I D：4 1 7 0）；M D M 2 癌遺伝子（M D M 2；N C B I 遺伝子 I D：4 1 9 3）；p 5 3 の M D M 4 制御因子（M D M 4；B M F S 6；N C B I 遺伝子 I D：4 1 9 4）；ラパマイシンキナーゼの機構的標的（M T O R、F R A P 1；N C B I 遺伝子 I D：2 4 7 5）；メラナー A（M L A N A；N C B I 遺伝子 I D：2 3 1 5）；メラノコルチン受容体（M C 1 R、M C 2 R；N C B I 遺伝子 I D：4 1 5 7、4 1 4 8）；M E R 癌原遺伝子、チロシンキナーゼ（M E R T K；N C B I 遺伝子 I D：1 0 4 6 1）；メソセリン（M S L N；N C B I 遺伝子 I D：1 0 2 3 2）；M E T 癌原遺伝子、受容体チロシンキナーゼ（M E T、c - M e t、H G F R；N C B I 遺伝子 I D：4 2 3 3）；メチオニルアミノペプチダーゼ 2（M E T A P 2、M A P 2；N C B I 遺伝子 I D：1 0 9 8 8）；M H C クラス I ポリペプチド関連配列（例えば、M I C A、M I C B；N C B I 遺伝子 I D：4 2 7 7、1 0 0 5 0 7 4 3 6）；マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（例えば、M A P K 1（E R K 2）、M A P K 3（E R K 1）、M A P K 8（J N K 1）、M A P K 9（J N K 2）、M A P K 1 0（J N K 3）、M A P K 1 1（p 3 8 ベータ）、M A P K 1 2；N C B I 遺伝子 I D：5 5 9 4、5 5 9 5、5 5 9 9、5 6 0 0、5 6 0 1、5 6 0 2、8 1 9 2 5 1）；マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ（例えば、M A P 3 K 5（A S K 1）、M A P 3 K 8（T P L 2、A U R A 2）、N C B I 遺伝子 I D：4 2 1 7、1 3 2 6）；マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ 1（M A P 4 K 1、H P K 1；N C B I 遺伝子 I D：1 1 1 8 4）；マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ（例えば、M A P 2 K 1（M E K 1）、M A P 2 K 2（M E K 2）、M A P 2 K 7（M E K 7）；N C B I 遺伝子 I D：5 6 0 4、5 6 0 5、5 6 0 9）；M P L 癌原遺伝子、トロンボポエチン受容体（t h r o m b o p o i e t i n r e c e p t o r、M P L；N C B I 遺伝子 I D：4 3 5 2）；ムチン（例えば、M U C 1（そのスプライスバリエーションを含む（例えば、M U C 1 / A、C、D、X、Y、Z 及び R E P を含む））、M U C 5 A C、M U C 1 6（C A 1 2 5）；N C B I 遺伝子 I D：4 5 8 2、4 5 8 6、9 4 0 2 5）；M Y C 癌原遺伝子、b H L H 転写因子（M Y C；N C B I 遺伝子 I D：4 6 0 9）；ミオスタチン（M S T N、G D F 8；N C B I 遺伝子 I D：2 6 6 0）；ミリストイル化アラニンリッチプロテインキナーゼ C 基質（M A R C K S；N C B I 遺伝子 I D：4 0 8 2）；ナトリウム利尿ペプチド受容体 3（N P R 3；N C B I 遺伝子 I D：4 8 8 3）；ナチュラルキラー細胞傷害性受容体 3 リガンド 1（N C R 3 L G 1、B 7 - H 6；N C B I 遺伝子 I D：3 7 4 3 8 3）；ネクジン、M A G E ファミリーメンバー（N D N；N C B I 遺伝子 I D：4 6 9 2）；ネクチン細胞接着分子（例えば、N E C T I N 2（C D 1 1 2、P V R L 2）、N E C T I N 4（P V R L 4）；N C B I 遺伝子 I D：5 8 1 9、8 1 6 0 7）；神経細胞接着分子 1（N C A M 1

10

20

30

40

50

、CD56；NCBI遺伝子ID：4684）；ニューロピリン（例えば、NRP1（CD304、VEGF165R）、NRP2（VEGF165R2）；NCBI遺伝子ID：8828、8829）；神経栄養受容体チロシンキナーゼ（例えば、NTRK1（TRKA）、NTRK2（TRKB）、NTRK3（TRKC）；NCBI遺伝子ID：4914、4915、4916）；NFKB活性化タンパク質（NKAP；NCBI遺伝子ID：79576）；NIMA関連キナーゼ9（NEK9；NCBI遺伝子ID：91754）；NLRファミリーパイリンドメイン含有3（NLRP3、NALP3；NCBI遺伝子ID：114548）；ノッチ受容体（例えば、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4；NCBI遺伝子ID：4851、4853、4854、4855）；NRAS癌原遺伝子、GTPアーゼ（NRAS；NCBI遺伝子ID：4893）
 ；核因子カップB（NFKB1、NFKB2；NCBI遺伝子ID：4790、4791）
 ；核因子、赤血球2様2（NFE2L2；NRF2；NCBI遺伝子ID：4780）
 ；核内受容体サブファミリー4グループAメンバー1（NR4A1；NCBI遺伝子ID：3164）；ヌクレオリン（NCL；NCBI遺伝子ID：4691）；ヌクレオホスミン1（NPM1；NCBI遺伝子ID：4869）；ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン含有2（NOD2；NCBI遺伝子ID：64127）；ヌディックスヒドロラーゼ1（NUDT1；NCBI遺伝子ID：4521）；O-6-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ（MGMT；NCBI遺伝子ID：4255）；オピオイド受容体デルタ1（OPRD1；NCBI遺伝子ID：4985）；オルニチンデカルボキシラーゼ1（ODC1；NCBI遺伝子ID：4953）；オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ（OGDH；NCBI遺伝子ID：4967）；副甲状腺ホルモン（PTH；NCBI遺伝子ID：5741）；PD-L1（CD274；NCBI遺伝子ID：29126）；ペリオスチン（POSTN；NCBI遺伝子ID：10631）；ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（例えば、PPARA（PPARアルファ）、PPARD（PPARデルタ）、PPARG（PPARガンマ）；NCBI遺伝子ID：5465、5467、5468）；ホスファターゼ及びテンシンホモログ（PTEN；NCBI遺伝子ID：5728）；ホスファチジルイノシトール-4，5-ビスホスフェート3-キナーゼ（PIK3CA（PI3Kアルファ）、PIK3CB（PI3Kベータ）、PIK3CD（PI3Kデルタ）、PIK3CG（PI3Kガンマ）；NCBI遺伝子ID：5290、5291、5293、5294）；ホスホリパーゼ（例えば、PLA2G1B、PLA2G2A、PLA2G2D、PLA2G3、PLA2G4A、PLA2G5、PLA2G7、PLA2G10、PLA2G12A、PLA2G12B、PLA2G15；NCBI遺伝子ID：5319、5320、5321、5322、7941、8399、50487、23659、26279、81579、84647）；Pim原癌遺伝子、セリン／スレオニンキナーゼ（例えば、PIM1、PIM2、PIM3；NCBI遺伝子ID：5292、11040、415116）；胎盤成長因子（PGF）；NCBI遺伝子ID：5228）；プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ（PLAU、u-PA、ATF；NCBI遺伝子ID：5328）；血小板由来成長因子受容体（例えば、PDGFRα（CD140A、PDGFR2）、PDGFRβ（CD140B、PDGFR1）；NCBI遺伝子ID：5156、5159）；プレキシニンB1（PLXNB1；NCBI遺伝子ID：5364）；ポリオウイルス受容体（poliovirus receptor、PVR）細胞接着分子（PVR、CD155；NCBI遺伝子ID：5817）；ポロ様キナーゼ1（PLK1；NCBI遺伝子ID：5347）；ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（例えば、PARP1、PARP2、PARP3；NCBI遺伝子ID：142、10038、10039）；ポリコムタンパク質EED（EED；NCBI遺伝子ID：8726）；ポルクピンO-アシルトランスフェラーゼ（PORCN；NCBI遺伝子ID：64840）；PRAME核受容体転写調節物質（PRAME；NCBI遺伝子ID：23532）；プレメラノソームタンパク質（PME1；NCBI遺伝子ID：6490）；プロゲステロン受容体（progesterone receptor、PGR；NCBI遺伝子ID：5241）；プログラム細胞死1（PDCD1、PD-1、CD279；NCBI遺伝子ID：5

10

20

30

40

50

133) ; プログラム細胞死1リガンド2 (PDCD1LG2、CD273、PD-L2 ; NCBI遺伝子ID: 80380) ; Prominin1 (PROM1、CD133 ; NCBI遺伝子ID: 8842) ; 前骨髄球性白血病 (PML ; NCBI遺伝子ID: 5371) ;

プロピオシン (PSAP ; NCBI遺伝子ID: 5660) ; プロスタグランジンE受容体4 (PTGER4 ; NCBI遺伝子ID: 5734) ; プロスタグランジンE合成酵素 (PTGES ; NCBI遺伝子ID: 9536) ; プロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素 (PTGS1 (COX1)、PTGS2 (COX2) ; NCBI遺伝子ID: 5742、5743) ; プロテアソーム20Sサブユニットベータ9 (PSMB9 ; NCBI遺伝子ID: 5698) ; タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ (例えば、PRMT1、PRMT5 ; NCBI遺伝子ID: 3276、10419) ; プロテインキナーゼN3 (PKN3 ; NCBI遺伝子ID: 29941) ; タンパク質ホスファターゼ2A (PPP2CA ; NCBI遺伝子ID: 5515) ; タンパク質チロシンキナーゼ7 (不活性) (PTK7 ; NCBI遺伝子ID: 5754) ; タンパク質チロシンホスファターゼ受容体 (PTPRB (PTPB)、PTPRC (CD45R) ; NCBI遺伝子ID: 5787、5788) ; プロチモシンα (PTMA ; NCBI遺伝子ID: 5757) ; プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP ; NCBI遺伝子ID: 4860) ; プリン作動性受容体P2X7 (P2RX7 ; NCBI遺伝子ID: 5027) ; PVR関連免疫グロブリンドメイン含有 (PVRIG、CD112R ; NCBI遺伝子ID: 79037) ; Raf-1癌原遺伝子、セリン／スレオニンキナーゼ (RAF1、c-Raf ; NCBI遺伝子ID: 5894) ; RAR関連オルファン受容体ガンマ (RORC ; NCBI遺伝子ID: 6097) ; RasホモログファミリーメンバーC (RHOC) ; NCBI遺伝子ID: 389) ; Rasホモログ、mTORC1結合 (RHEB ; NCBI遺伝子ID: 6009) ; RB転写コリプレッサー1 (RB1 ; NCBI遺伝子ID: 5925) ; 受容体相互作用セリン／スレオニンタンパク質キナーゼ1 (RIPK1 ; NCBI遺伝子ID: 8737) ; レット癌原遺伝子 (ret proto-oncogene、RET ; NCBI遺伝子ID: 5979) ; レチノイン酸初期転写物 (例えば、RAET1E、RAET1G、RAET1L ; NCBI遺伝子ID: 135250、154064、353091) ; レチノイン酸受容体アルファ (例えば、RARA、RARG ; NCBI遺伝子ID: 5914、5916) ; レチノイドX受容体 (例えば、RXRA、RXRB、RXRG ; NCBI遺伝子ID: 6256、6257、6258) ; Rho関連コイルドコイル含有タンパク質キナーゼ (例えば、ROCK1、ROCK2 ; NCBI遺伝子ID: 6093、9475) ; リボソームタンパク質S6キナーゼB1 (RPS6KB1、S6K-ベータ1 ; NCBI遺伝子ID: 6198) ; リングフィンガータンパク質128 (RNFI28、GRAIL ; NCBI遺伝子ID: 79589) ; ROS癌原遺伝子1、受容体チロシンキナーゼ (ROS1 ; NCBI遺伝子ID: 6098) ; ラウンドアバウトガイダンス受容体4 (ROBO4 ; NCBI遺伝子ID: 54538) ; RUNXファミリー転写因子3 (RUNX3 ; NCBI遺伝子ID: 864) ; S100カルシウム結合タンパク質A9 (S100A9 ; NCBI遺伝子ID: 6280) ; 分泌型フリットル関連タンパク質2 (SFRP2 ; NCBI遺伝子ID: 6423) ; 分泌型ホスホタンパク質1 (SPP1 ; NCBI遺伝子ID: 6696) ; セクレトグロビンファミリー1Aメンバー1 (SCGB1A1 ; NCBI遺伝子ID: 7356) ; セレクチン (例えば、SELE、SELL (CD62L)、SELP (CD62) ; NCBI遺伝子ID: 6401、6402、6403) ; セマフォリン4D (semaphorin、SEMA4D ; CD100 ; NCBI遺伝子ID: 10507) ; シアル酸結合Ig様レクチン (SIGLEC7 (CD328)、SIGLEC9 (CD329)、SIGLEC10 ; NCBI遺伝子ID: 27036、27180、89790) ; シグナル調節タンパク質アルファ (SIRPA、CD172A ; NCBI遺伝子ID: 140885) ; シグナルトランスデューサ及び転写活性化因子 (例えば、STAT1、STAT3、STAT5A、STAT5B ; NCBI遺伝子ID: 6772、6774、6776、6777) ; サーチュイン-3 (

10

20

30

40

50

S I R T 3 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 2 3 4 1 0) ; シグナル伝達リンパ球活性化分子 (S L A M) ファミリーメンバー (例えば、S L A M F 1 (C D 1 5 0) 、 S L A M F 6 (C D 3 5 2) 、 S L A M F 7 (C D 3 1 9) 、 S L A M F 8 (C D 3 5 3) 、 S L A M F 9 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 5 6 8 3 3 、 5 7 8 2 3 、 8 9 8 8 6 、 1 1 4 8 3 6) ; S L I T 及び N T R K 様ファミリーメンバー 6 (S L I T R K 6 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 8 4 1 8 9) ; 滑らかな、フリッツルドクラス受容体 (S M O ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 6 0 8) ; 可溶性エポキシド加水分解酵素 2 (E P H X 2 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 2 0 5 3) ; 溶質キャリアファミリーメンバー (例えば、S L C 3 A 2 (C D 9 8) 、 S L C 5 A 5 、 S L C 6 A 2 、 S L C 1 0 A 3 、 S L C 3 4 A 2 、 S L C 3 9 A 6 、 S L C 4 3 A 2 (L A T 4) 、 S L C 4 4 A 4 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 5 2 0 、 6 5 2 8 、 6 5 3 0 、 8 2 7 3 、 1 0 5 6 8 、 2 5 8 0 0 、 8 0 7 3 6 、 1 2 4 9 3 5) ; ソマトスタチン受容体 (例えば、S S T R 1 、 S S T R 2 、 S S T R 3 、 S S T R 4 、 S S T R 5 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 7 5 1 、 6 7 5 2 、 6 7 5 3 、 6 7 5 4 、 6 7 5 5) ; 音波ヘッジホッグシグナル伝達分子 (S H H ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 4 6 9) ; S p 1 転写因子 (S P 1 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 6 6 7) ; スフィンゴシンキナーゼ (例えば、S P H K 1 、 S P H K 2 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 8 8 7 7 、 5 6 8 4 8) ; スフィンゴシン-1-リン酸受容体 1 アゴニスト (S 1 P R 1 、 C D 3 6 3 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 1 9 0 1) ; 脾臓関連チロシンキナーゼ (S Y K ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 8 5 0) ; スプライシング因子 3 B 因子 1 (S F 3 B 1 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 2 3 4 5 1) ; S R C 癌原遺伝子、非受容体チロシンキナーゼ (S R C ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 7 1 4) ; スタビリン 1 (S T A B 1 、 C L E V E R - 1 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 2 3 1 6 6) ; S T E A P ファミリーメンバー 1 (S T E A P 1 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 2 6 8 7 2) ; ステロイドスルファターゼ (S T S ; N C B I 遺 伝 子 I D : 4 1 2) ; インターフェロン応答 c G A M P インタラクター 1 の刺激因子 (S T I N G 1 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 3 4 0 0 6 1) ; スーパーオキシドジスムターゼ 1 (S O D 1 、 A L S 1 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 6 4 7) ; サイトカインシグナル伝達の抑制因子 (S O C S 1 (C I S H 1) 、 S O C S 3 (C I S H 3) ; N C B I 遺 伝 子 I D : 8 6 5 1 、 9 0 2 1) ; シナプシン 3 (S Y N 3 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 8 2 2 4) ; シンデカン 1 (S D C 1 、 C D 1 3 8 、 シンデカン ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 3 8 2) ; シヌクレインアルファ (S N C A 、 P A R K 1 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 6 2 2) ; T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有 4 (T I M D 4 、 S M U C K L E R ; N C B I 遺 伝 子 I D : 9 1 9 3 7) ; I g 及び I T I M D メインを有する T 細胞免疫受容体 (T I G I T ; N C B I 遺 伝 子 I D : 2 0 1 6 3 3) ; タキキニン受容体 (例えば、T A C R 1 、 T A C R 3 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 8 6 9 、 6 8 7 0) ; タンク結合キナーゼ 1 (T B K 1 、 N C B I 遺 伝 子 I D : 2 9 1 1 0) ; タンキラーゼ (T N K S 、 N C B I 遺 伝 子 I D : 8 6 5 8) ; T A T A ボックス結合タンパク質関連因子、R N A ポリメラーゼ I サブユニット B (T A F 1 B ; N C B I 遺 伝 子 I D : 9 0 1 4) ; T ボックス転写因子 T (T B X T ; N C B I 遺 伝 子 I D : 6 8 6 2) ; T C D D 誘導性ポリ (A D P リボース) ポリメラーゼ (T I P A R P 、 P A P R 7 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 2 5 9 7 6) ; リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ (T E C) ; N C B I 遺 伝 子 I D : 7 0 0 6) ; T E K 受容体チロシンキナーゼ (T E K 、 C D 2 0 2 B 、 T I E 2 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 7 0 1 0) ; ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (T E R T ; N C B I 遺 伝 子 I D : 7 0 1 5) ; テネイシン C (T N C ; N C B I 遺 伝 子 I D : 3 3 7 1) ; 3 プライム修復エキソヌクレアーゼ (例えば、T R E X 1 、 T R E X 2 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 1 1 2 7 7 、 1 1 2 1 9) ; トロンボモジュリン (T H B D 、 C D 1 4 1 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 7 0 5 6) ; チミジンキナーゼ (例えば、T K 1 、 T K 2 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 7 0 8 3 、 7 0 8 4) ; チミジンホスホリラーゼ (T Y M P ; N C B I 遺 伝 子 I D : 1 8 9 0) ; チミジル酸シンターゼ (T Y M S ; N C B I 遺 伝 子 I D : 7 2 9 8) ; 甲状腺ホルモン受容体 (T H R A 、 T H R B ; N C B I 遺 伝 子 I D : 7 6 0 6 、 7 6 0 8) ; 甲状腺刺激ホルモン受容体 (T S H R ; N C B I 遺 伝 子 I D : 7 2 5 3) ; T N F スーパーファミリーメンバー (例えば、T N F S F 4 (O X 4 0 L 、 C D 2 5 2) , T N F S F 5 (

10

20

30

40

50

CD40L)、TNFSF7(CD70)、TNFSF8(CD153、CD30L)、
 TNFSF9(4-1BB-L、CD137L)、TNFSF10(TRAIL、CD2
 53、APO2L)、TNFSF11(CD254、RANKL2、TRANCE)、T
 NFSF13(APRIL、CD256、TRAIL2)、TNFSF13b(BAFF
 、BLYS、CD257)、TNFSF14(CD258、LIGHT)、TNFSF1
 8(GITRL);NCBI遺伝子ID:944、959、970、7292、8600
 、8740、8741、8743、8744、8995);トール様受容体(例えば、T
 LR1(CD281)、TLR2(CD282)、TLR3(CD283)、TLR4(
 CD284)、TLR5、TLR6(CD286)、TLR7、TLR8(CD288)
 、TLR9(CD289)、TLR10(CD290);NCBI遺伝子ID:7096 10
 、7097、7098、7099、10333、51284、51311、54106、
 81793);トランスフェリン(TF;NCBI遺伝子ID:7018);トランスフ
 エリン受容体(TFRC、CD71;NCBI遺伝子ID:7037);トランスフォー
 ミング成長因子(例えば、TGFA、TGFB1;NCBI遺伝子ID:7039、70
 40);トランスフォーミング成長因子受容体(例えば、TGFB R1、TGFB R2、
 TGFB R3;NCBI遺伝子ID:7046、7048、7049);トランスフォー
 ミングタンパク質E7(E7;NCBI遺伝子ID:1489079);トランスグルタ
 ミナーゼ5(TGM5;NCBI遺伝子ID:9333);一過性受容体潜在的カチオン
 チャンネルサブファミリーVメンバー1(TRPV1、VR1;NCBI遺伝子ID:74
 42);膜貫通及び免疫グロブリンドメイン含有2(TMIGD2、CD28H、IGP
 R1;NCBI遺伝子ID:126259);骨髄細胞で発現するトリガー受容体(例え
 ば、TREM1(CD354)、TREM2;NCBI遺伝子ID:54209、542
 10);トロフィニン(TRO、MAGED3;NCBI遺伝子ID:7216);トロ
 ホブラスト糖タンパク質(TPBG;NCBI遺伝子ID:7162);トリプトファン
 2、3-ジオキシゲナーゼ(TDO2;NCBI遺伝子ID:6999);トリプトファ
 ンヒドロキシラーゼ(例えば、TPH1、TPH2;NCBI遺伝子ID:7166、1
 21278);腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2(TACSTD2、TROP2、
 EGP1;NCBI遺伝子ID:4070);腫瘍壊死因子(TNF;NCBI遺伝子I
 D:7124);腫瘍壊死因子(TNF)受容体スーパーファミリーメンバー(例えば、
 TNFRSF1A(CD120a)、TNFRSF1B(CD120b)、TNFRSF 30
 4(OX40)、TNFRSF5(CD40)、TNFRSF6(CD95、FAS受容
 体)、TNFRSF7(CD27)、TNFRSF8(CD30)、TNFRSF9(C
 D137
 、4-1BB)、TNFRSF10A(CD261)、TNFRSF10B(TRAIL
 、DR5、CD262)、TNFRSF10C、TNFRSF10D、TNFRSF11
 A、TNFRSF11B(OPG)、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TNF
 R13C(、CD268、BAFFR)、TNFRSF14(CD270、LIGHTR
)、TNFRSF16、TNFRSF17(CD269、BCMA)、TNFRSF18
 (GITR、CD357)、TNFRSF19、TNFRSF21、TNFRSF25;
 NCBI遺伝子ID:355、608、939、943、958、3604、4804、 40
 4982、7132、7133、7293、8718、8764、8784、8792、
 8793、8794、8795、8797、23495、27242、51330、55
 504);腫瘍タンパク質p53(TP53;NCBI遺伝子ID:7157);腫瘍抑
 制因子2、ミトコンドリアカルシウム制御因子(TUSC2;NCBI遺伝子ID:11
 334);TYRO3タンパク質チロシンキナーゼ(TYRO3;BYK;NCBI遺伝
 子ID:7301);チロシンナーゼ(TYR;NCBI遺伝子ID:7299);チロシ
 ンヒドロキシラーゼ(TH;NCBI遺伝子ID:7054);免疫グロブリン様及びE
 GF様ドメイン1(例えば、TIE1、TIE1;NCBI遺伝子ID:7075);チ
 ロシンプロテインホスファターゼ、非受容体11型(PTPN11、SHP2;NCBI
 遺伝子ID:5781);ユビキチン結合酵素E2I(UBE2I、UBC9;NCBI 50

遺伝子ID: 7329); ユビキチンC末端ヒドロラーゼL5 (UCHL5; NCBI 遺伝子ID: 51377); ユビキチン特異的ペプチダーゼ7 (USP7; NCBI 遺伝子ID: 7874); ユビキチン様修飾剤活性化酵素1 (UBA1; NCBI 遺伝子ID: 7317); UL16結合タンパク質 (例えば、ULBP1、ULBP2、ULBP3; NCBI 遺伝子ID: 79465、80328、80328); パロシン含有タンパク質 (VCP、CDC48; NCBI 遺伝子ID: 7415); 血管細胞接着分子1 (VCAM1、CD106; NCBI 遺伝子ID: 7412); 血管内皮成長因子 (例えば、VEGFA、VEGFB; NCBI 遺伝子ID: 7422、7423); ビメンチン (VIM; NCBI 遺伝子ID: 7431); ビタミンD受容体 (VDR; NCBI 遺伝子ID: 7421); Vセットドメイン含有T細胞活性化阻害剤1 (VTCN1、B7-H4; NCBI 遺伝子ID: 79679); Vセット免疫調節性受容体 (VSIR、VISTA、B7-H5; NCBI 遺伝子ID: 64115); WEE1G2チェックポイントキナーゼ (WEE1; NCBI 遺伝子ID: 7465); WRNRecQ様ヘリカーゼ (WRN; RECQ3; NCBI 遺伝子ID: 7486); WT1転写因子 (WT1; NCBI 遺伝子ID: 7490); WWドメイン含有転写制御因子1 (WWTR1; TAZ; NCBI 遺伝子ID: 25937); X-Cモチーフケモカインリガンド1 (XCL1、ATAC; NCBI 遺伝子ID: 6375); X-Cモチーフケモカイン受容体1 (XCR1、GPR5、CCXCR1; NCBI 遺伝子ID: 2829); Yes1関連転写制御因子 (YAP1; NCBI 遺伝子ID: 10413); ゼータ鎖関連タンパク質キナーゼ70 (ZAP70; NCBI 遺伝子ID: 7535)。

10

20

【0261】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤としては、例えば、5'-ヌクレオチダーゼエクト (NT5E又はCD73; NCBI 遺伝子ID: 4907); アデノシンA_{2A}受容体 (ADORA2A; NCBI 遺伝子ID: 135); アデノシンA_{2B}受容体 (ADORA2B; NCBI 遺伝子ID: 136); C-Cモチーフケモカイン受容体8 (CCR8、CDw198; NCBI 遺伝子ID: 1237); サイトカイン誘導性SH2含有タンパク質 (CISH; NCBI 遺伝子ID: 1154); ジアシルグリセロールキナーゼα (DGKA、DAGK、DAGK1、又はDGK-α; NCBI 遺伝子ID: 1606); Fms様チロシンキナーゼ3 (FLT3、CD135; NCBI 遺伝子ID: 2322); インテグリン関連タンパク質 (IAP、CD47; NCBI 遺伝子ID: 961); インターロイキン-2 (IL2; NCBI 遺伝子ID: 3558); インターロイキン2受容体 (IL2RA、IL2RB、IL2RG; NCBI 遺伝子ID: 3559、3560、3561); Kirstenラット肉腫ウイルス (Kirsten rat sarcoma、KRAS; NCBI 遺伝子ID: 3845; KRAS G12C又はG12Dなどの変異を含む); マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ1 (MAP4K1) (造血前駆細胞キナーゼ1 (HPK1)とも呼ばれる、NCBI 遺伝子ID: 11184); 骨髄細胞白血病配列1アポトーシス制御因子 (MCL1; NCBI 遺伝子ID: 4170); ホスファチジルイノシトール-4, 5-ビスホスフェート3-キナーゼ、触媒サブユニットデルタ (PIK3CD; NCBI 遺伝子ID: 5293); プログラム死-リガンド1 (PD-L1、CD274; NCBI 遺伝子ID: 29126); プログラム細胞死タンパク質1 (PD-1、CD279; NCBI 遺伝子ID: 5133); 癌遺伝子c-KIT (KIT、CD117; NCBI 遺伝子ID: 3815); シグナル制御性タンパク質アルファ (SIRPA、CD172A; NCBI 遺伝子ID: 140885); TCDD誘導性ポリ (ADPリボース) ポリメラーゼ (TIPARP、PARP7; NCBI 遺伝子ID: 25976); Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体 (TIGIT; NCBI 遺伝子ID: 201633); 骨髄細胞1上に発現されるトリガー受容体 (TREM1; NCBI 遺伝子ID: 54210); 骨髄細胞2上に発現されるトリガー受容体 (TREM2; NCBI 遺伝子ID: 54209); 腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2 (TACSTD2、TROP2、EGP1; NCBI 遺伝子ID: 4070); 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー4 (

30

40

50

TNFRSF4、CD134、OX40；NCBI遺伝子ID：7293）；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー9（TNFRSF9、4-1BB、CD137；NCBI遺伝子ID：3604）；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー18（TNFRSF18、CD357、GITR；NCBI遺伝子ID：8784）；WRNRecQ様ヘリカーゼ（WRN；NCBI遺伝子ID：7486）；ジंकフィンガンパク質Helios（IKZF2；NCBI遺伝子ID：22807）が挙げられる。
【0262】

例示的作用機序

免疫チェックポイントモジュレータ

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、阻害性免疫チェックポイントタンパク質若しくは受容体の1つ以上の遮断剤若しくは阻害剤及び／又は1つ以上の刺激性免疫チェックポイントタンパク質若しくは受容体の1つ以上の刺激薬、活性化薬若しくはアゴニストと共に投与される。抑制性免疫チェックポイントの遮断又は阻害は、T細胞又はNK細胞活性化を正に調節し得、腫瘍環境内の癌細胞の免疫回避を防止し得る。刺激性免疫チェックポイントの活性化又は刺激は、癌治療における免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強し得る。様々な実施形態では、免疫チェックポイントタンパク質又は受容体は、T細胞応答を調節する（例えば、Xu, ., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110に概説されている）。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイントタンパク質又は受容体は、NK細胞応答を調節する（例えば、Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31:64-75及びChiossone, et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688に概説される）。制御性T細胞（Treg）の阻害又はTreg枯渇は、それらの抗腫瘍免疫応答の抑制を緩和し、抗癌効果を有することができる（例えば、Plitas and Rudensky, Annu. Rev. Cancer Biol. (2020) 4:459-77；Tanaka and Sakaguchi, Eur. J. Immunol. (2019) 49:1140-1146に概説されている）。

【0263】

免疫チェックポイントタンパク質又は受容体の例としては、CD27（NCBI遺伝子ID：939）、CD70（NCBI遺伝子ID：970）；CD40（NCBI遺伝子ID：958）、CD40LG（NCBI遺伝子ID：959）；CD47（NCBI遺伝子ID：961）、SIRPA（NCBI遺伝子ID：140885）；CD48（SLAMF2；NCBI遺伝子ID：962）膜貫通及び免疫グロブリンドメイン含有2（TMIGD2、CD28H；NCBI遺伝子ID：126259）、CD84（LY9B、SLAMF5；NCBI遺伝子ID：8832）、CD96（NCBI遺伝子ID：10225）、CD160（NCBI遺伝子ID：11126）、MS4A1（CD20；NCBI遺伝子ID：931）、CD244（SLAMF4；NCBI遺伝子ID：51744）；CD276（B7H3；NCBI遺伝子ID：80381）；Vセットドメイン含有T細胞活性化阻害因子1（VTCN1、B7H4）；Vセット免疫制御性受容体（VSIR、B7H5、VISTA；NCBI遺伝子ID：64115）；免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー11（IGSF11、VSIG3；NCBI遺伝子ID：152404）；ナチュラルキラー細胞傷害性受容体3リガンド1（NCR3LG1、B7H6；NCBI遺伝子ID：374383）；HERV-HLTR関連2（HHLA2、B7H7；NCBI遺伝子ID：11148）；誘導性T細胞共刺激因子（ICOS、CD278；NCBI遺伝子ID：29851）；誘導性T細胞共刺激因子リガンド（ICOSLG、B7H2；NCBI遺伝子ID：23308）；TNF受容体スーパーファミリーメンバー4（TNFRSF4、OX40；NCBI遺伝子ID：7293）；TNFスーパーファミリーメンバー4（TNFSF4、OX40L；NCBI遺伝子ID：7292）；TNFRSF8（CD30；NCBI遺伝子ID：943）、TNFSF8（CD30L；NCBI遺伝子ID：944）；TNFRSF10A（CD261、DR4

10

20

30

40

50

、TRAILR1；NCBI遺伝子ID；8797）、TNFRSF9（CD137；NCBI遺伝子ID；3604）、TNFSF9（CD137L；NCBI遺伝子ID：8744）；TNFRSF10B（CD262、DR5、TRAILR2；NCBI遺伝子ID：8795）、TNFRSF10（TRAIL；NCBI遺伝子ID：8743）；TNFRSF14（HVEM、CD270；NCBI遺伝子ID：8764）、TNFSF14（HVEML；NCBI遺伝子ID：8740）；CD272（B及びTリンパ球関連（BTLA）、NCBI遺伝子ID：151888）；TNFRSF17（BCMA、CD269；NCBI遺伝子ID：608）、TNFSF13B（BAFF；NCBI遺伝子ID：10673）；TNFRSF18（GITR；NCBI遺伝子ID：8784）、TNFSF18（GITRL；NCBI遺伝子ID：8995）；MHCクラスIIポリペプチド関連配列A（MICA；NCBI遺伝子ID：100507436）；MHCクラスIIポリペプチド関連配列B（MICB；NCBI遺伝子ID：4277）；CD274（CD274、PDL1、PD-L1；NCBI遺伝子ID：29126）；プログラム細胞死1（PDCD1、PD1、PD-1；NCBI遺伝子ID：5133）；細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（CTLA4、CD152；NCBI遺伝子ID：1493）；CD80（B7-1；NCBI遺伝子ID：941）、CD28（NCBI遺伝子ID：940）；ネクチン細胞接着分子2（NECTIN2、CD112；NCBI遺伝子ID：5819）；CD226（DNAM-1；NCBI遺伝子ID：10666）；ポリオウイルス受容体（PVR）細胞接着分子（PVR、CD155；NCBI遺伝子ID：5817）；PVR関連免疫グロブリンドメイン含有（PVRIG、CD112R；NCBI遺伝子ID：79037）；Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT；NCBI遺伝子ID：201633）；T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有4（TIMD4；TIM4；NCBI遺伝子ID：91937）；A型肝炎ウイルス細胞受容体2（HAVCR2、TIMD3、TIM3；NCBI遺伝子ID：84868）；ガレクチン9（LGALS9；NCBI遺伝子ID：3965）；リンパ球活性化3（LAG3、CD223；NCBI遺伝子ID：3902）；シグナル伝達リンパ球活性化分子ファミリーメンバー1（SLAMF1、SLAM、CD150；NCBI遺伝子ID：6504）；リンパ球抗原9（LY9、CD229、SLAMF3；NCBI遺伝子ID：4063）；SLAMファミリーメンバー6（SLAMF6、CD352；NCBI遺伝子ID：114836）；SLAMファミリーメンバー7（SLAMF7、CD319；NCBI遺伝子ID：57823）；UL16結合タンパク質1（ULBP1；NCBI遺伝子ID：80329）；UL16結合タンパク質2（ULBP2；NCBI遺伝子ID：80328）；UL16結合タンパク質3（ULBP3；NCBI遺伝子ID：79465）；レチノイン酸初期転写物1E（RAET1E；ULBP4；NCBI遺伝子ID：135250）；レチノイン酸初期転写物1G（RAET1G；ULBP5；NCBI遺伝子ID：353091）；レチノイン酸初期転写物1L（RAET1L；ULBP6；NCBI遺伝子ID：154064）；キラー細胞免疫グロブリン様受容体、3つのIgドメイン、及び長い細胞質側末端1（KIR、CD158E1；NCBI遺伝子ID：3811、例えば、リリルマブ（lirilumab）（IPH-2102、IPH-4102））；キラー細胞レクチン様受容体C1（KLRC1、NKG2A、CD159A；NCBI遺伝子ID：3821）；キラー細胞レクチン様受容体K1（KLRC1、NKG2D、CD314；NCBI遺伝子ID：22914）；キラー細胞レクチン様受容体C2（KLRC2、CD159c、NKG2C；NCBI遺伝子ID：3822）；キラー細胞レクチン様受容体C3（KLRC3、NKG2E；NCBI遺伝子ID：3823）；キラー細胞レクチン様受容体C4（KLRC4、NKG2F；NCBI遺伝子ID：8302）；キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2つのIgドメイン、及び長い細胞質側末端1（KIR2DL1；NCBI遺伝子ID：3802）；キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2つのIgドメイン、及び長い細胞質側末端2（KIR2DL2；NCBI遺伝子ID：3803）；キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2つのIgドメイン、及び長い細胞質側末端3（KIR2DL3；NCBI遺伝子ID：3

10

20

30

40

50

804) ;キラー細胞免疫グロブリン様受容体、3つのIgドメイン、及び長い細胞質尾部1 (KIR3DL1) ;キラー細胞レクチン様受容体D1 (KLRD1;NCBI遺伝子ID:3824) ;キラー細胞レクチン様受容体G1 (KLRG1;CLEC15A、MAFA、2F1;NCBI遺伝子ID:10219) ;シアル酸結合Ig様レクチン7 (SIGLEC7;NCBI遺伝子ID:27036) ;並びに、シアル酸結合Ig様レクチン9 (SIGLEC9;NCBI遺伝子ID:27180) が挙げられる。

【0264】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、1つ以上のT細胞阻害性免疫チェックポイントタンパク質又は受容体の1つ以上の遮断剤又は阻害剤と共に投与される。例示的なT細胞阻害性免疫チェックポイントタンパク質又は受容体としては、以下が挙げられる：CD274 (CD274、PDL1、PD-L1) ;プログラム細胞死1リガンド2 (PDCD1LG2、PD-L2、CD273) ;プログラム細胞死1 (PDCD1、PD1、PD-1) ;細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (CTLA4、CD152) ;CD276 (B7H3) ;Vセットドメイン含有T細胞活性化阻害因子1 (VTCN1、B7H4) ;Vセット免疫調節受容体 (VSIR、B7H5、VISTA) ;免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー11 (IGSF11、VSIG3) ;TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML) ;CD272 (B及びTリンパ球関連 (BTLA)) ;PVR関連免疫グロブリンドメイン含有 (PVRI G、CD112R) ;Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体 (TIGIT) ;リンパ球活性化3 (LAG3、CD223) ;A型肝炎ウイルス細胞受容体2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3) ;ガレクチン9 (LGALS9) ;キラー細胞免疫グロブリン様受容体、3つのIgドメイン、及び長い細胞質側末端1 (KIR、CD158E1) ;キラー細胞免疫グロブリン様受容体、1つのIgドメイン、及び長い細胞質尾部2 (KIR2DL1) ;キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2つのIgドメイン、及び長い細胞質尾部2 (KIR2DL2) ;キラー細胞免疫グロブリン様受容体、3つのIgドメイン、及び長い細胞質尾部2 (KIR2DL3) ;並びにキラー細胞免疫グロブリン様受容体、3つのIgドメイン、及び長い細胞質尾部1 (KIR3DL1)。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、1つ以上のT細胞刺激性免疫チェックポイントタンパク質又は受容体の1つ以上のアゴニスト又は活性化因子と共に投与される。例示的なT細胞刺激性免疫チェックポイントタンパク質又は受容体としては、限定されるものではないが、以下が挙げられる：CD27、CD70;CD40、CD40LG;誘導性T細胞共刺激分子 (ICOS、CD278) ;誘導性T細胞共刺激分子リガンド (ICOSLG、B7H2) ;TNF受容体スーパーファミリーメンバー4 (TNFRSF4、OX40) ;TNFスーパーファミリーメンバー4 (TNFSF4、OX40L) ;TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L) ;TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL) ;CD80 (B7-1)、CD28;ネクチン細胞接着分子2 (NECTIN2、CD112) ;CD226 (DNAM-1) ;CD244 (2B4、SLAMF4)、ポリオウイルス受容体 (PVR) 細胞接着分子 (PVR、CD155)。例えば、Xu, et al., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110を参照されたい。

【0265】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、1つ以上のNK細胞刺激性免疫チェックポイントタンパク質又は受容体の1つ以上のアゴニスト又は活性化因子と共に投与される。例示的なNK細胞阻害性免疫チェックポイントタンパク質又は受容体としては、キラー細胞免疫グロブリン様受容体、3つのIgドメイン、及び長い細胞質側末端1 (KIR、CD158E1) ;キラー細胞免疫グロブリン様受容体、1つのIgドメイン、及び長い細胞質尾部2 (KIR2DL1) ;キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2つのIgドメイン、及び長い細胞質尾部2 (KIR2DL2) ;キラー細胞免疫グロブリン様受容体、3つのIgドメイン、及び長い細胞質尾部2 (KIR2DL3) ;キラー細胞免疫グロブリン様受容体、3つのIgドメイン、及び長い細胞質尾部1 (KIR3DL

1) ; キラー細胞レクチン様受容体 C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A) ; キラー細胞レクチン様受容体 D1 (KLRD1、CD94) 、キラー細胞レクチン様受容体 G1 (KLRG1 ; CLEC15A、MAFA、2F1) ; シアル酸結合 Ig 様レクチン 7 (SIGLEC7) ; 並びに、シアル酸結合 Ig 様レクチン 9 (SIGLEC9) が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、1つ以上の NK 細胞刺激性免疫チェックポイントタンパク質又は受容体の 1つ以上のアゴニスト又は活性化因子と共に投与される。例示的な NK 細胞刺激性免疫チェックポイントタンパク質又は受容体としては、以下が挙げられる : CD16、CD226 (DNAM-1) ; CD244 (2B4、SLAMF4) ; キラー細胞レクチン様受容体 K1 (KLK1、NKG2D、CD314) ; SLAMファミリーメンバー 7 (SLAMF7)。例えば、Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31:64-75 ; Fang, et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54 ; 及び Chiossone, et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688 を参照されたい。

10

【0266】

いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、CTLA4 又は TIGIT のタンパク質性 (例えば、抗体若しくはその断片、又は抗体ミメティック) 阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)、CTLA4 又は TIGIT の小有機分子阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3 のタンパク質性阻害剤 (例えば、抗体若しくはその断片、又は抗体ミメティック) を含む。

20

【0267】

共投与され得る CTLA4 の阻害剤の例としては、イピリムマブ、トレメリムマブ、BMS-986218、AGEN1181、ザリフレリマブ (AGEN1884)、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002 (イピリムマブバイオシミラー)、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、HBM-4003、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、並びに多重特異性阻害剤 FPT-155 (CTLA4 / PD-L1 / CD28)、PF-06936308 (PD-1 / CTLA4)、MGD-019 (PD-1 / CTLA4)、KN-046 (PD-1 / CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4 / PD-1)、XmAb-20717 (PD-1 / CTLA4)、及び AK-104 (CTLA4 / PD-1) が挙げられる。

30

【0268】

共投与され得る PD-L1 (CD274) 又は PD-1 (PDCD1) の阻害剤の例としては、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ピディリズマブ、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、スパルタリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、コシベリマブ (CK-301)、ササンリマブ (PF-06801591)、チスレリズマブ (BGB-A317)、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、レチファンリマブ (MGA-012)、BI-754091、バルスチリマブ (AGEN-2034)、AMG-404、トリパリマブ (JS-001)、セトレリマブ (JNJ-63723283)、ゲノリムズマブ (CBT-501)、LZM-009、プロルゴリマブ (BCD-100)、ロダポリマブ (LY-3300054)、SHR-1201、カムレリズマブ (SHR-1210)、Sym-021、ブジガリマブ (ABBV-181)、PD1-PIK、BAT-1306、アベルマブ (MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、ドスタリマブ (TSR-042)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155)、エンバフォリマブ (KN-035)、シンチリマブ (

40

50

IBI-308)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181、ジムベレリマブ (AB122)、スパルタリズマブ (PDR-001)、及び国際公開第2018195321号、国際公開第2020014643号、国際公開第2019160882号、又は国際公開第2018195321号で開示された化合物、及び多重特異性阻害剤FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) RO-7247669 (PD-1/LAG-3)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、RG7769 (PD-1/TIM-3)、TAK-252 (PD-1/OX40L)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、FS-118 (LAG-3/PD-L1)、FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、GEN-1046 (PD-L1/4-1BB)、ビントラフスプアルファ (M7824; PD-L1/TGFβ-ECドメイン)、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)、及びINBRX-105 (4-1BB/PDL1) が挙げられる。いくつかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、CA-170、GS-4224、GS-4416及びラゼルチニブ (GNS-1480; PD-L1/EGFR) などが挙げられる。

10

20

【0269】

同時投与され得るTIGITの阻害剤の例としては、チラゴルマブ (RG-6058)、ビボストリマブ、ドンバナリマブ、ドンバナリマブ (AB154)、AB308、BMS-986207、AGEN-1307、COM-902又はエチギリマブが挙げられる。

【0270】

共投与され得るLAG3の阻害剤の例としては、レラミリマブ (LAG525) が挙げられる。

【0271】

制御性T細胞 (Treg) 活性の阻害又はTreg枯渇は、抗腫瘍免疫応答の抑制を緩和させることができ、抗癌効果を有し得る。例えば、Plitas and Rudensky, Annu. Rev. Cancer Biol. (2020) 4:459-77; Tanaka and Sakaguchi, Eur. J. Immunol. (2019) 49:1140-1146を参照されたい。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、Treg活性の1つ以上の阻害剤又はTreg枯渇剤と共に投与される。Treg阻害又は枯渇は、癌治療における免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強することができる。

30

【0272】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、1つ以上のTreg阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、Treg阻害剤は、腫瘍微小環境へのTregの遊走を抑制することができる。いくつかの実施形態では、Treg阻害剤は、Tregの免疫抑制機能を低減することができる。いくつかの実施形態では、Treg阻害剤は、細胞表現型を調節し、炎症性サイトカインの生成を誘導することができる。例示的なTreg阻害剤としては、CCR4 (NCBI遺伝子ID:1233) アンタゴニスト、並びにIkarosジンクフィンガタンパク質 (例えば、Ikaros (IKZF1; NCBI遺伝子ID:10320)、Helios (IKZF2; NCBI遺伝子ID:22807)、Aiolos (IKZF3; NCBI遺伝子ID:22806)、及びEos (IKZF4; NCBI遺伝子ID:64375) が挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

【0273】

同時投与され得るHelios分解剤の例としては、I-57 (Novartis)、並びに国際公開第2019/038717号、国際公開第2020/012334号、国際公開第2020/0117759号、及び国際公開第2021/101919号に開示の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0274】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、1つ以上のTreg枯渇剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、Treg枯渇剤は、抗体である。いくつかの実施形態では、Treg枯渇抗体は、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を有する。いくつかの実施形態では、Treg枯渇抗体は、増強されたADCC活性を有するようにFc修飾されている。いくつかの実施形態では、Treg枯渇抗体は、抗体-薬物コンジュゲート(ADC)である。Treg枯渇剤の例示的な標的としては、CD25(IL2RA; NCBI遺伝子ID: 3559)、CTLA4(CD152; NCBI遺伝子ID: 1493); GITR(TNFRSF18; NCBI遺伝子ID: 8784); 4-1BB(CD137; NCBI遺伝子ID: 3604)、OX-40(CD134; NCBI遺伝子ID: 7293)、LAG3(CD223; NCBI遺伝子ID: 3902)、TIGIT(NCBI遺伝子ID: 201633)、CCR4(NCBI遺伝子ID: 1233)、及びCCR8(NCBI遺伝子ID: 1237)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0275】

いくつかの実施形態では、共投与され得るTreg阻害剤又はTreg枯渇剤は、C-Cモチーフケモカイン受容体4(CCR4)、C-Cモチーフケモカイン受容体7(CCR7)、C-Cモチーフケモカイン受容体8(CCR8)、C-X-Cモチーフケモカイン受容体4(CXCR4; CD184)、TNFRSF4(OX40)、TNFRSF18(GITR、CD357)、TNFRSF9(4-1BB、CD137)、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4(CTLA4、CD152)、プログラム細胞死1(PDCD1、PD-1)、シアリルルイスx(CD15s)、CD27、エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ1(ENTPD1; CD39)、タンパク質チロシンホスファターゼ受容体C型(PTPRC; CD45)、神経細胞接着分子1(NCAM1; CD56)、セレクトリンL(SELL; CD62L)、インテグリンサブユニットαE(ITGAE; CD103)、インターロイキン7受容体(IL7R; CD127)、CD40リガンド(CD40LG; CD154)、葉酸受容体α(FOLR1)、葉酸受容体β(FOLR2)、ロイシンリッチ反復含有32(LRRC32; GARP)、IKAROSファミリージंकフィンガ2(IKZF2; HELIOS)、誘導性T細胞共刺激因子(ICOS; CD278)、リンパ球活性化3(LAG3; CD223)、形質転換成長因子β1(TGFB1)、A型肝炎ウイルス細胞受容体2(HAVCR2; CD366; TIM3)、Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体(TIGIT)、TNF受容体スーパーファミリーメンバー1B(CD120b; TNFR2)、IL2RA(CD25)、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される細胞表面受容体に選択的に結合する抗体又はその抗原結合断片を含む。

【0276】

投与され得るTreg枯渇抗CCR8抗体の例としては、JTX-1811(GS-1811)(Jounce Therapeutics、Gilead Sciences)、BMS-986340(Bristol Meyers Squibb)、S-531011(Shionogi)、FPA157(Five Prime Therapeutics)、SRF-114(Surface Oncology)、HBM1022(Harbor BioMed)、IO-1(Oncurious)、並びに国際公開第2021163064号、国際公開第2020138489号、及び国際公開第2021152186号に開示の抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0277】

投与され得る T r e g 枯渇抗 C C R 4 抗体の例としては、モガムリズマブが挙げられる。

【0278】

腫瘍微小環境における非刺激性骨髄細胞の阻害、枯渇、又は再プログラミングは、抗癌免疫応答を増強することができる（例えば、Binnewies et al., Nat. Med. (2018) 24 (5) : 541-550 ; 国際公開第 2016049641 号を参照されたい）。非刺激性骨髄細胞を枯渇又は再プログラミングするための例示的な標的としては、骨髄細胞上で発現されるトリガー受容体、TREM-1 (CD354、NCBI 遺伝子 ID : 54210) 及び TREM-2 (NCBI 遺伝子 ID : 54209) が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、抗 TREM-1 抗体（例えば、PY159 ; 国際公開第 2019032624 号に開示の抗体）又は抗 TREM-2 抗体（例えば、PY314 ; 国際公開第 2019118513 号に開示の抗体）などの 1 つ以上の骨髄細胞枯渇剤又は再プログラミング剤と共に投与される。

【0279】

分化クラスターのアゴニスト又は活性化因子

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、分化クラスター (CD) マーカーを標的とする薬剤と共に投与される。共投与され得る例示的な CD マーカーを標的とする薬剤としては、以下の：A6、AD-IL24、ネラチニブ、ツカチニブ (ONT380)、モボセルチニブ (TAK-788)、テセバチニブ、トラスツズマブ (HERCEPTIN (登録商標))、トラスツズマブバイオシミマー (HLX-02)、マルゲツキシマブ、BAT-8001、ペルツズマブ (Perjeta)、ペグフィルグラスチム、RG6264、ザニダタマブ (ZW25)、カバタク (cavatatak)、AIC-100、タグラクソフスブ (SL-401)、HLA-A2402 / HLA-A0201 制限エピトープペプチドワクチン、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブメシル酸塩、オフラネルジーンオバデノベック、リンゴ酸カボザンチニブ、AL-8326、ZLJ-33、KBP-7018、リンゴ酸スニチニブ、パゾパニブ誘導体、AGX-73、レバスチニブ、NMS-088、塩酸ルシタニブ、ミドスタウリン、セジラニブ、ドビチニブ、シトラバチニブ、チボザニブ、マシチニブ、レゴラフェニブ、オルベレンバチニブジメシレート (HQP-1351)、カボザンチニブ、ポナチニブ、及びファミチニブレーリンゴ酸、CX-2029 (ABBV-2029)、SCB-313、CA-170、COM-701、CDX-301、GS-3583、アスネルセプト (APG-101)、APO-010、及び国際公開第 2016196388 号、国際公開第 2016033570 号、国際公開第 2015157386 号、国際公開第 199203459 号、国際公開第 199221766 号、国際公開第 2004080462 号、国際公開第 2005020921 号、国際公開第 2006009755 号、国際公開第 2007078034 号、国際公開第 2007092403 号、国際公開第 2007127317 号、国際公開第 2008005877 号、国際公開第 2012154480 号、国際公開第 2014100620 号、国際公開第 2014039714 号、国際公開第 2015134536 号、国際公開第 2017167182 号、国際公開第 2018112136 号、国際公開第 2018112140 号、国際公開第 2019155067 号、国際公開第 2020076105 号、国際出願 PCT 第 US2019063091 号、国際公開第 19173692 号、国際公開第 2016179517 号、国際公開第 2017096179 号、国際公開第 2017096182 号、国際公開第 2017096281 号、国際公開第 2018089628 号、国際公開第 2017096179 号、国際公開第 2018089628 号、国際公開第 2018195321 号、国際公開第 2020014643 号、国際公開第 2019160882 号、国際公開第 2018195321 号、国際公開第 200140307 号、国際公開第 2002092784 号、国際公開第 2007133811 号、国際公開第 2009046541 号、国際公開第 2010083253 号、国際公開第 2011076781 号、国際公開第 2013056352 号、国際公開第 2015138600 号、国際公開第 2016179399 号、国際公開第 20

10

20

30

40

50

16205042号、国際公開第2017178653号、国際公開第2018026600号、国際公開第2018057669号、国際公開第2018107058号、国際公開第2018190719号、国際公開第2018210793号、国際公開第2019023347号、国際公開第2019042470号、国際公開第2019175218号、国際公開第2019183266号、国際公開第2020013170号、国際公開第2020068752号、Cancer Discov. 2019 Jan 9 (1): 8; 及び Gariepy J., et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego, 2019, Abst 71.5) に開示されている化合物などのCDマーカーを標的とする薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0280】

いくつかの実施形態では、共投与され得るCDマーカーを標的とする薬剤には、以下の：PBF-1662、BLZ-945、ペミガチニブ (INCB-054828)、ロガラチニブ (BAY-1163877)、AZD4547、ロブリチニブ (FGF-401)、キササルチニブ二塩酸塩、SX-682、AZD-5069、PLX-9486、アバプリチニブ (BLU-285)、リプレチニブ (DCC-2618)、メシル酸イマチニブ、JSP-191、BLU-263、CD117-ADC、AZD3229、テラチニブ、ボロラニブ、GO-203-2C、AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708、HM-30181A、モチキサフォルチド (BL-8040)、LY2510924、ブリキサフォル (TG-0054)、X4P-002、マボリキサフォル (X4P-001-IO)、Plerixafor、CTX-5861、又は REGN-5678 (PSMA/CD28) などの、小分子阻害剤が挙げられる。

20

【0281】

いくつかの実施形態では、共投与され得るCDマーカーを標的とする薬剤には、以下の：インターロイキン2受容体サブユニットガンマ、エルトロンボパグ、リントトリモド、ポリICLC (NSC-301463)、リボクソン、アボキシム、RIBOXXIM (登録商標)、MCT-465、MCT-475、G100、PEPA-10、エフトザネルミンアルファ (ABBV-621)、E-6887、モトリモド、レシキモド、セルガントリモド (GS-9688)、VTX-1463、NKTR-262、AST-008、CMP-001、コビトリモド、チルソトリモド、リテニモド、MGN-1601、BB-006、IMO-8400、IMO-9200、アガトリモド、DIMS-9054、DV-1079、レフィトリモド (MGN-1703)、CYT-003、及び PUL-042 などの、小分子アゴニストが挙げられる。

30

【0282】

いくつかの実施形態では、共投与され得るCDマーカーを標的とする薬剤には、以下の：タファシタマブ (MOR208; MorphoSys AG)、イネビリズマブ (ME DI-551)、オビヌツズマブ、IGN-002、リツキシマブバイオシミラー (PF-05280586)、バルリルマブ (CDX-1127)、AFM-13 (CD16/CD30)、AMG330、オトレルツズマブ (TRU-016)、イサツキシマブ、フェルザルタマブ (MOR-202)、TAK-079、TAK573、ダラツムマブ (DARZALEX (登録商標))、TTX-030、セリクレルマブ (RG7876)、APX-005M、ABBV-428、ABBV-927、ミタザリマブ (JNJ-64457107)、レンジルマ、アレムツズマ、エマクツズマブ、AMG-820、FPA-008 (カビラリツマブ)、PRS-343 (CD-137/Her2)、AFM-13 (CD16/CD30)、ベランタマブマホドチン (GSK-2857916)、AFM26 (BCMA/CD16A)、シムルカフスプアルファ simlukafusp alfa (RG7461)、ウレルマブ、ウトミルマブ (PF-05082566)、AGEN2373、ADG-106、BT-7480、PRS-343 (CD-137/HER2)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、ラムシルマブ、CDX-0158

40

50

、CDX-0159及びFSI-174、レマトリマブ（ONO-4482）、LAG-525、MK-4280、フィアンリマブ（REGN-3767）、INCAGN2385、エンセリマブ（TSR-033）、アチボツズマブ、Brevarex（Mab-A R-20.5）、MEDI-9447（オレクルマブ）、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930、CPI-006、PAT-SC1、リツキシマブ（IPH-2102）、ラクタマブ（IPH-4102）、モナリズマブ、BAY-1834942、NEO-201（CEACAM 5/6）、ヨウ素（131I）アパミスタマブ（131I-BC8（lomab-B））、MEDI0562（タボリキシズマブ）、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、デノスマブ、BION-1301、MK-4166、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、CTB-006、INBRX-109、GEN-1029、ペピネマブ（VX-15）、ボブラテリマブ（JTX-2011）、GSK3359609、コボリマブ（TSR-022）、MBG-453、INCAGN-2390、並びに国際公開第2017096179号、国際公開第2017096276号、国際公開第2017096189号、及び国際公開第2018/089628号で公開される化合物などの抗体が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0283】

いくつかの実施形態では、共投与され得るCDマーカーを標的とする薬剤には、以下の：CD19-ARTEMIS、TBI-1501、CTL-119 huCART-19 T細胞、liso-cell、リソカブタゲンマラルユーセル（JCAR-017）、アキシカブタジンシロロイセル（KTE-C19、Yescarta（登録商標））、アキシカブタジンシロロイセル（KTE-X19）、US7741465、US6319494、UCART-19、タベレクルセル（EBV-CTL）、Tチサゲンレクロイセル-T（CTL019）、CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt発現T細胞、CD19/4-1BBL装甲CART細胞療法、C-CAR-011、CIK-CAR、CD19、CD19CAR-28-ゼータT細胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01、IM19 CAR-T、TC-110、抗CD19 CAR-T細胞療法（B細胞急性リンパ芽球性白血病、Universiti Kebangsaan Malaysia）、抗CD19 CAR T細胞療法（急性リンパ芽球性白血病/非ホジキンリンパ腫、University Hospital Heidelberg）、抗CD19 CAR T細胞療法（サイレントIL-6発現、癌、Shanghai Unicar療法バイオ医薬療法技術）、MB-CART2019.1（CD19/CD20）、GC-197（CD19/CD7）、CLIC-1901、ET-019003、抗-CD19-STAR-T細胞、AVA-001、BCMA-CD19 cCAR（CD19/APRIL）、ICG-134、ICG-132（CD19/CD20）、CTA-101、WZTL-002、デュアル抗CD19/抗CD20CAR T細胞（慢性リンパ球性白血病/B細胞リンパ腫）、HY-001、ET-019002、YTB-323、GC-012（CD19/APRIL）、GC-022（CD19/CD22）、CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt発現Tn/mem、UCAR-011、ICTCAR-014、GC-007F、PTG-01、CC-97540、GC-007G、TC-310、GC-197、チサゲンレクロイセル-T、CART-19、チサゲンレクロイセル（CTL-019）、抗CD20 CAR T細胞療法（非ホジキンリンパ腫）、MB-CART2019.1（CD19/CD20）、WZTL-002デュアル抗CD19/抗CD20 CAR-T細胞、ICG-132（CD19/CD20）、ACTR707 ATTCK-20、PBCAR-20A、LB-1905、CIK-CAR、CD33、CD33CART、デュアル抗BCMA/抗CD38 CAR T細胞療法、CART-ddBCMA、MB-102、IM-23、JEZ-567、UCART-123、PD-1ノックアウトT細胞療法（食道癌/NSCLC）、ICTCAR-052、Tn MUC-1 CAR-T、ICTCAR-053、

P D-1 ノックアウト T 細胞療法（食道癌／NSCLC）、A U T O-2、抗 B C M A C A R T 細胞療法、D e s c a r t e s-011、抗 B C M A／抗 C D 38 C A R T 細胞療法、C A R T-dd B C M A、B C M A-C S 1 c C A R、C Y A D-01（N K G 2 D L I G A N D M O D U L A T O R）、K D-045、P D-L1 t-h a N K、B C M A-C S 1 c C A R、M E D I 5083、抗 C D 276 C A R T、又は国際公開第 2012079000 号若しくは国際公開第 2017049166 号に開示されている治療法などの細胞療法が挙げられる。

【0284】

分化クラスター 47（C D 47）阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、C D 47 の阻害剤（I A P、M E R 6、O A 3；N C B I 遺伝子 I D：961）と共に投与される。C D 47 阻害剤の例としては、抗 C D 47 m A b s（V x-1004）、抗ヒト C D 47 m A b s（C N T O-7108）、C C-90002、C C-90002-ST-001、ヒト化抗 C D 47 抗体又は C D 47 遮断薬、N I-1701、N I-1801、R C T-1938、A L X 148、S G-404、S R F-231、及び T T I-621 が挙げられる。追加の例示的な抗 C D 47 抗体には、以下の：C C-90002、マグロリマブ（H u 5 F 9-G 4）、A O-176（V x-1004）、レタプリマブ（I B I-188）、レムゾパリマブ（T J C-4）、S H R-1603、H L X-24、L Q-001、I M C-002、Z L-1201、I M M-01、B 6 H 12、G e n S c i-059、T A Y-018、P T-240、1 F 8-G M C S F、S Y-102、K D-015、A L X-148、A K-117、T T I-621、T T I-622、又は国際公開第 199727873 号、国際公開第 199940940 号、国際公開第 2002092784 号、国際公開第 2005044857 号、国際公開第 2009046541 号、国際公開第 2010070047 号、国際公開第 2011143624 号、国際公開第 2012170250 号、国際公開第 2013109752 号、国際公開第 2013119714 号、国際公開第 2014087248 号、国際公開第 2015191861 号、国際公開第 2016022971 号、国際公開第 2016023040 号、国際公開第 2016024021 号、国際公開第 2016081423 号、国際公開第 2016109415 号、国際公開第 2016141328 号、国際公開第 2016188449 号、国際公開第 2017027422 号、国際公開第 2017049251 号、国際公開第 2017053423 号、国際公開第 2017121771 号、国際公開第 2017194634 号、国際公開第 2017196793 号、国際公開第 2017215585 号、国際公開第 2018075857 号、国際公開第 2018075960 号、国際公開第 2018089508 号、国際公開第 2018095428 号、国際公開第 2018137705 号、国際公開第 2018233575 号、国際公開第 2019027903 号、国際公開第 2019034895 号、国際公開第 2019042119 号、国際公開第 2019042285 号、国際公開第 2019042470 号、国際公開第 2019086573 号、国際公開第 2019108733 号、国際公開第 2019138367 号、国際公開第 2019144895 号、国際公開第 2019157843 号、国際公開第 2019179366 号、国際公開第 2019184912 号、国際公開第 2019185717 号、国際公開第 2019201236 号、国際公開第 2019238012 号、国際公開第 2019241732 号、国際公開第 2020019135 号、国際公開第 2020036977 号、国際公開第 2020043188 号、及び国際公開第 2020009725 号で開示される化合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、C D 47 阻害剤は、R R x-001、D S P-107、V T-1021、I M M-02、S G N-C D 47 M、又は S I R P a-F c-C D 40 L（S L-172154）である。いくつかの実施形態では、C D 47 阻害剤は、マグロリマブである。

【0285】

いくつかの実施形態では、C D 47 阻害剤は、I B I-322（C D 47／P D-L1）、I M M-0306（C D 47／C D 20）、T J-L1C4（C D 47／P D-L1

10

20

30

40

50

)、HX-009 (CD47/PD-1)、PMC-122 (CD47/PD-L1)、PT-217、(CD47/DLL3)、IMM-26011 (CD47/FLT3)、IMM-0207 (CD47/VEGF)、IMM-2902 (CD47/HER2)、BH29xx (CD47/PD-L1)、IMM-03 (CD47/CD20)、IMM-2502 (CD47/PD-L1)、HMBD-004B (CD47/BCMA)、HMBD-004A (CD47/CD33)、TG-1801 (NI-1701)、又はNI-1801などの、CD47を標的とする二重特異性抗体である。

【0286】

SIRPaを標的とする薬剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、SIRPaを標的とする薬剤 (NCBI遺伝子ID: 140885; UniProt P78324) と共に投与される。SIRPaを標的とする薬剤の例としては、SIRPa阻害剤 (AL-008、R Rx-001、及びCTX-5861など)、並びに抗SIRPa抗体 (FSI-189 (GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、Q-1801 (SIRPa/PD-L1) が挙げられる。使用される追加のSIRPα標的化剤は、例えば、国際公開第200140307号、国際公開第2002092784号、国際公開第2007133811号、国際公開第2009046541号、国際公開第2010083253号、国際公開第2011076781号、国際公開第2013056352号、国際公開第2015138600号、国際公開第2016179399号、国際公開第2016205042号、国際公開第2017178653号、国際公開第2018026600号、国際公開第2018057669号、国際公開第2018107058号、国際公開第2018190719号、国際公開第2018210793号、国際公開第2019023347号、国際公開第2019042470号、国際公開第2019175218号、国際公開第2019183266号、国際公開第2020013170号及び国際公開第2020068752号に記載されている。

【0287】

FLT3Rアゴニスト

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、FLT3Rアゴニストと共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、FLT3リガンドと共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、例えば、国際公開第2020/263830号に記載のFLT3L-Fc融合タンパク質と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、GS-3583又はCDX-301と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、GS-3583と共に投与される。

【0288】

TNF受容体スーパーファミリー (TNF Receptor Superfamily、TNFRSF) メンバーのアゴニスト又は活性化因子

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、1つ以上のTNF受容体スーパーファミリー (TNFRSF) メンバーのアゴニスト、例えば、TNFRSF1A (NCBI遺伝子ID: 7132)、TNFRSF1B (NCBI遺伝子ID: 7133)、TNFRSF4 (OX40、CD134; NCBI遺伝子ID: 7293)、TNFRSF5 (CD40; NCBI遺伝子ID: 958)、TNFRSF6 (FAS、NCBI遺伝子ID: 355)、TNFRSF7 (CD27、NCBI遺伝子ID: 939)、TNFRSF8 (CD30、NCBI遺伝子ID: 943)、TNFRSF9 (4-1BB、CD137、NCBI遺伝子ID: 3604)、TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1、NCBI遺伝子ID: 8797)、TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2、NCBI遺伝子ID: 8795)、TNFRSF10C (CD263、TRAILR3、NCBI遺伝子ID: 8794)、TNFRSF10D (CD264、TRAILR4、NCBI遺伝子ID: 8793)、TNFRSF11A (CD265、RANK、NCBI遺伝子ID: 8792)、TNFRSF11B (NC

BI 遺伝子 ID ; 4982)、TNFRSF12A (CD266、NCBI 遺伝子 ID ; 51330)、TNFRSF13B (CD267、NCBI 遺伝子 ID ; 23495)、TNFRSF13C (CD268、NCBI 遺伝子 ID ; 115650)、TNFRSF16 (NGFR、CD271、NCBI 遺伝子 ID ; 4804)、TNFRSF17 (BCMA、CD269、NCBI 遺伝子 ID ; 608)、TNFRSF18 (GITR、CD357、NCBI 遺伝子 ID ; 8784)、TNFRSF19 (NCBI 遺伝子 ID ; 55504)、TNFRSF21 (CD358、DR6、NCBI 遺伝子 ID ; 27242)、及び TNFRSF25 (DR3、NCBI 遺伝子 ID ; 8718) と共に投与される。

【0289】

共投与され得る例示的な抗 TNFRSF4 (OX40) 抗体としては、MEDI6469、MEDI6383、タボリキシズマブ (MEDI0562)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、並びに国際公開第2016179517号、国際公開第2017096179号、国際公開第2017096182号、国際公開第2017096281号、及び国際公開第2018089628号に記載の抗体が挙げられる。

【0290】

共投与され得る例示的な抗 TNFRSF5 (CD40) 抗体としては、RG7876、SEA-CD40、APX-005M、及び ABBV-428 が挙げられる。

【0291】

いくつかの実施形態では、抗 TNFRSF7 (CD27) 抗体バルリルマブ (CDX-1127) は、共投与される。

【0292】

共投与され得る例示的な抗 TNFRSF9 (4-1BB、CD137) 抗体としては、ウレルマブ、ウトミルマブ (utomilumab) (PF-05082566)、AGEN-2373、及び ADG-106 が挙げられる。

【0293】

いくつかの実施形態では、抗 TNFRSF17 (BCMA) 抗体 GSK-2857916 は、同時投与される。

【0294】

共投与され得る例示的な抗 TNFRSF18 (GITR) 抗体としては、MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、並びに国際公開第2017096179号、国際公開第2017096276号、国際公開第2017096189号、及び国際公開第2018089628号に記載の抗体が挙げられる。いくつかの実施形態では、TNFRSF4 (OX40) 及び TNFRSF18 (GITR) を同時に標的とする抗体又はその断片が共投与される。かかる抗体は、例えば、国際公開第2017096179号及び同第2018089628号に記載されている。

【0295】

共投与され得る TNFRSF ファミリーメンバーを標的とする二重特異性抗体としては、PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、AFM-13 (CD16/CD30)、オドロネクツマブ (REGN-1979; CD20/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1)、FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP)、プラモタマブ (XmAb-13676; CD3/CD20)、RG-7828 (CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、及び IMM-0306 (CD47/CD20) が挙げられる。

【0296】

二重特異性 T 細胞エンゲージャ

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、二重特異性T細胞エンゲージャ (bi-specific T-cell engager) (例えば、Fcを有しない) 又は抗CD3二重特異性抗体 (例えば、Fcを有する) と共に投与される。共投与され得る例示的な抗CD3二重特異性抗体又はBiTEとしては、デュボルツキシズマブ (JNJ-64052781; CD19/CD3)、AMG-211 (CEA/CD3)、AMG-160 (PSMA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3)、PF-06671008 (カドヘリン/CD3)、APVO436 (CD123/CD3)、フロテズマブ (CD123/CD3)、オドロネクスタマブ (REGN-1979; CD20/CD3)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、JNJ-0819 (ヘム/CD3)、JNJ-7564 (CD3/heme)、AMG-757 (DLL3-CD3)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、AMG-427 (FLT3/CD3)、AMG-562 (CD19/CD3)、AMG-596 (EGFRvIII/CD3)、AMG-673 (CD33/CD3)、AMG-701 (BCMA/CD3)、AMG-757 (DLL3/CD3)、AMG-211 (CEA/CD3)、ブリナツモマブ (CD19/CD3)、huGD2-BsAb (CD3/GD2)、ERY974 (GPC3/CD3)、GEMoab (CD3/PSCA)、RG6026 (CD20/CD3)、RG6194 (HER2/CD3)、PF-06863135 (BCMA/CD3)、SAR440234 (CD3/CDw123)、JNJ-9383 (MGD-015)、AMG-424 (CD38/CD3)、tidutamab (XmAb-18087 (SSTR2/CD3))、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、mgD-007 (CD3/gpA33)、mgD-009 (CD3/B7H3)、IMCgp100 (CD3/gp100)、XmAb-14045 (CD123/CD3)、XmAb-13676 (CD3/CD20)、tidutamab (XmAb-18087; SSTR2/CD3)、カツマキソマブ (CD3/EpCAM)、REGN-4018 (MUC16/CD3)、モスnetzマブ (RG-7828; CD20/CD3)、CC-93269 (CD3/BCMA)、REGN-5458 (CD3/BCMA)、GRB-1302 (CD3/Erbb2)、GRB-1342 (CD38/CD3)、GEM-333 (CD3/CD33) が挙げられる。必要に応じて、抗CD3結合二重特異性分子は、Fcを有していても有していなくてもよい。共投与され得る例示的な二重特異性T細胞エンゲージャは、CD3及び本明細書に記載される腫瘍関連抗原を標的とするが、例えば、CD19 (例えば、ブリナツモマブ); CD33 (例えば、AMG330); CEA (例えば、MEDI-565); 受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1 (ROR1) (Gohil, et al., Oncoimmunology. (2017) May 17; 6 (7): e1326437); PD-L1 (Horn, et al., Oncotarget. 2017 Aug 3; 8 (35): 57964-57980); 及びEGFRvIII (Yang, et al., Cancer Lett. 2017 Sep 10; 403: 224-230) がその標的として挙げられる。

10

20

30

40

50

【0297】

二重特異性及び三重特異性ナチュラルキラー (Natural Killer、NK) 細胞エンゲージャ

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、二重特異性NK細胞エンゲージャ (BiKE) 若しくは三重特異性NK細胞エンゲージャ (tri-specific NK-cell engager: TriKE) (例えば、Fcを有しない)、又はNK細胞活性化受容体に対する二重特異性抗体 (例えば、Fcを有する)、例えば、CD16A、C型レクチン受容体 (CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H、及びNKG2F)、自然細胞傷害性受容体 (NKP30、NKP44、及びNKP46)、キラー細胞C型レクチン様受容体 (NKP65、NKP80)、Fc受容体FcγR (抗体依存性細胞傷害性を媒介)、SLAMファミリー受容体 (例えば、2B4、SLAMF6、及びSLAMF7)、キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (KIR) (KIR-2DS及びKIR-3DS)、DN

AM-1、並びにCD137 (41BB) と共に投与される。共投与され得る例示的な抗CD16二重特異性抗体、BiKE、又はTriKEとしては、AFM26 (BCMA/CD16A) 及びAFM-13 (CD16/CD30) が挙げられる。必要に応じて、抗CD16結合二重特異性分子は、Fcを有していても有していなくてもよい。共投与され得る例示的な二重特異性NK細胞エンゲージャは、CD16及び本明細書に記載される1つ以上の腫瘍関連抗原 (例えば、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD123、EGFR、EpCAM、ガングリオシドGD2、HER2/neu、HLAクラスII、及びFOLR1が挙げられる) を標的とする。BiKE及びTriKEは、例えば、Felices, et al., Methods Mol Biol. (2016) 1441:333-346; Fang, et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54に記載されている。

10

【0298】

MCL1アポトーシス調節因子、BCL2ファミリーメンバー (MCL1) 阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、MCL1アポトーシス調節因子、BCL2ファミリーメンバー (MCL1、TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; NCBI遺伝子ID: 4170) の阻害剤と共に投与される。MCL1阻害剤の例としては、タボトクラックス (AMG-176)、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037、PRT-1419、GS-9716及び国際公開第2018183418号、国際公開第2016033486号、国際公開第2017147410号に記載されたものが挙げられる。

20

【0299】

SHP2阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、タンパク質チロシンホスファターゼ非受容体11型 (PTPN11; BPTP3、CFC、JMML、METCDS、NS1、PTP-1D、PTP2C、SH-PTP2、SH-PTP3、SHP2; NCBI遺伝子ID: 5781) の阻害剤と共に投与される。SHP2阻害剤の例としては、TNO155 (SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630、並びに国際公開第2018172984号及び国際公開第2017211303号に記載されているものが挙げられる。

30

【0300】

造血前駆細胞キナーゼ1 (HPK1) 阻害剤及び分解剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼ1 (MAP4K1、HPK1; NCBI遺伝子ID: 11184) の阻害剤と共に投与される。造血前駆細胞キナーゼ1 (HPK1) の阻害剤の例としては、国際公開第2020092621号、国際公開2018183956号、国際公開第2018183964号、国際公開第2018167147号、国際公開第2018049152号、国際公開第2020092528号、国際公開第2016205942号、国際公開第2016090300号、国際公開第2018049214号、国際公開第2018049200号、国際公開第2018049191号、国際公開第2018102366号、国際公開第2018049152号、及び国際公開第2016090300号に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0301】

アポトーシスシグナル調節キナーゼ (ASK) 阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ASK阻害剤、例えば、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ5 (MAP3K5; ASK1、MAPKKK5、MEKK5; NCBI遺伝子ID: 4217) と共に投与される。ASK1阻害剤の例としては、国際公開第2011008709号 (Gilead Sciences) 及び国際公開第2013112741号 (Gilead Sciences) に

50

記載されているものが挙げられる。

【0302】

ブルトンチロシンキナーゼ（BTK）阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSC TK1、XLA；NCBI遺伝子ID：695）の阻害剤と共に投与される。BTK阻害剤の例としては、（S）-6-アミノ-9-（1-（ブタ-2-イノイル）ピロリジン-3-イル）-7-（4-フェノキシフェニル）-7H-プリン-8（9H）-オン、アカラブルチニブ（ACP-196）、ザヌブルチニブ（BGB-3111）、CB988、HM71224、イブルチニブ、M-2951（エポブルチニブ）、M7583、チラブルチニブ（ONO-4059）、PRN-1008、スベブルチニブ（CC-292）、TAK-020、ベカブルチニブ、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、PCI-32765、及びTAS-5315が挙げられる。

10

【0303】

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、サイクリン依存性キナーゼ1（CDK1、CDC2；CDC28A；P34CDC2；NCBI遺伝子ID：983）；サイクリン依存性キナーゼ2（CDK2、CDKN2；p33（CDK2）；NCBI遺伝子ID：1017）；サイクリン依存性キナーゼ3（CDK3；NCBI遺伝子ID：1018）；サイクリン依存性キナーゼ4（CDK4、CMM3；PSK-J3；NCBI遺伝子ID：1019）；サイクリン依存性キナーゼ6（CDK6、MCPH12；PLSTIRE；NCBI遺伝子ID：1021）；サイクリン依存性キナーゼ7（CDK7、CAK；CAK1；HCAK；MO15；STK1；CDKN7；p39MO15；NCBI遺伝子ID：1022）、又はサイクリン依存性キナーゼ9（CDK9、TAK；C-2k；CTK1；CDC2L4；PITALRE；NCBI遺伝子ID：1025）の阻害剤と共に投与される。CDK1、2、3、4、6、7、及び／又は9の阻害剤としては、アベマシクリブ、アルボシジブ（HMR-1275、フラボピリドール）、AT-7519、ジナシクリブ、イブランス、FLX-925、LEE001、パルボシクリブ、サムラシクリブ、リボシクリブ、リゴセルチブ、セリネクソール、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、ミルシクリブ、トリラシクリブ、シムロセルチブ水和物（TAK931）、及びTG-02が挙げられる。

20

30

【0304】

ジスコイジンドメイン受容体（DDR）阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ジスコイジンドメイン受容体チロシンキナーゼ1（DDR1、CAK、CD167、DDR、EDDR1、HGK2、MCK10、NEP、NTRK4、PTK3、PTK3A、RTK6、TRKE；NCBI遺伝子ID：780）；及び／又はジスコイジンドメイン受容体チロシンキナーゼ2（DDR2、MIG20a、NTRKR3、TKT、TYRO10、WRCN；NCBI遺伝子ID：4921）の阻害剤と組み合わせられる。DDR阻害剤の例としては、ダサチニブ、並びに国際公開第2014／047624号（Gilead Sciences）、米国特許出願公開第2009-0142345号（Takeda Pharmaceutical）、同第2011-0287011号（Oncomed Pharmaceuticals）、国際公開第2013／027802号（Chugai Pharmaceutical）、及び同第2013／034933号（Imperial Innovations）に開示されるものが挙げられる。

40

【0305】

標的化E3リガーゼリガンドコンジュゲート

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、標的化E3リガーゼリガンドコンジュゲートと共に投与される。そのようなコンジュゲートは、標的タンパク質結合部分及びE3リガーゼ結合部分（例えば、アポトーシスタンパク質阻害剤（inhibitor

50

of apoptosis protein、IAP) (例えば、XIAP、c-IAP1、c-IAP2、NIL-IAP、Bruce、及び生存) E3ユビキチンリガーゼ結合部分、フォン・ヒッペル-リンダウE3ユビキチンリガーゼ (Von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase、VHL) 結合部分、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分、マウス二重微小2ホモログ (mouse double minute 2 homolog、MDM2) E3ユビキチンリガーゼ結合部分) を有し、例えばユビキチン経路を介して、標的化タンパク質の分解を促進又は増加させるために使用することができる。いくつかの実施形態では、標的化E3リガーゼリガンドコンジュゲートは、本明細書に記載のタンパク質を標的化又は結合する標的化部分又は結合部分と、E3リガーゼリガンド又は結合部分と、を含む。いくつかの実施形態では、標的化E3リガーゼリガンドコンジュゲートは、Cbl癌原遺伝子B (Cbl proto-oncogene B、CBLB; Cbl-b、Nb1a00127、RNF56; NCBI遺伝子ID: 868) 及び低酸素誘導因子1サブユニットα (HIF1A; NCBI遺伝子ID: 3091) を含む。いくつかの実施形態では、標的化E3リガーゼリガンドコンジュゲートは、キナーゼ阻害剤 (例えば、BTK及びE3リガーゼリガンド又は結合部分の、例えば、小分子キナーゼ阻害剤) を含む。例えば、国際公開第2018098280号を参照されたい。いくつかの実施形態では、標的化E3リガーゼリガンドコンジュゲートは、インターロイキン-1 (IL-1) 受容体関連キナーゼ4 (IRAK-4); 急速に加速される線維肉腫 (c-RAF、A-RAF、及び/又はB-RAFなどのRAF)、c-Met/p38、又はBRDタンパク質; 及び、E3リガーゼリガンド又は結合部分を、標的化又は結合する結合部分を含む。例えば、国際公開第2019099926号、国際公開第2018226542号、国際公開第2018119448号、国際公開第2018223909号、国際公開第2019079701号を参照されたい。共投与され得る追加の標的化E3リガーゼリガンドコンジュゲートは、例えば、国際公開第2018237026号、国際公開第2019084026号、国際公開第2019084030号、国際公開第2019067733号、国際公開第2019043217号、国際公開第2019043208号、及び国際公開第2018144649号に記載されている。

10

20

30

40

50

【0306】

ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ヒストンデアセチラーゼ、例えば、ヒストンデアセチラーゼ9 (HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR; 遺伝子ID: 9734) の阻害剤と共に投与される。HDAC阻害剤の例としては、アベキシノスタット、ACY-241、AR-42、BEBT-908、ベリノスタット、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CUDC-907 (フィメピノスタット)、エンチノスタット、モセチノスタット、パノビノスタット、プラシノスタット、キシノスタット (JNJ-26481585)、レスミノスタット、リコリノスタット、ロミデプシン、SHP-141、バルプロ酸 (VAL-001)、ポリノスタット、チノスタムスチン、レメチノスタット、及びエンチノスタットが挙げられる。

【0307】

インドールアミン-ピロール-2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO1) 阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1 (IDO1; NCBI遺伝子ID: 3620) の阻害剤と共に投与される。IDO1阻害剤の例としては、BLV-0801、エパカドスタット、リンロドスタット (F-001287、BMS-986205)、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、インドキシモッド、NKTR-218、NLG-919系ワクチン、PF-06840003、ピラノナフトキノン誘導体 (SN-35837)、レスミノスタット、SBLK-200802、及びshIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、及びLY-3381916が挙げられる。

【0308】

Janusキナーゼ（JAK）阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ヤヌスキナーゼ1（JAK1、JAK1A、JAK1B、JTK3；NCBI遺伝子ID：3716）；ヤヌスキナーゼ2（JAK2、JTK10、THCYT3；NCBI遺伝子ID：3717）；及び／又はヤヌスキナーゼ3（JAK3、JAK-3、JAK3_HUMAN、JAKL、L-JAK、LJAK；NCBI遺伝子ID：3718）の阻害剤と共に投与される。JAK阻害剤の例としては、AT9283、AZD1480、バリシチニブ、BMS-911543、フェドラチニブ、フィルゴチニブ（GLPG0634）、ガンドチニブ（LY2784544）、INCB039110（イタシチニブ）、レストールチニブ、モメロチニブ（CYT0387）、イルギナチニブマレイン酸塩（NS-018）、パクリチニブ（SB1518）、ペフィシチニブ（ASP015K）、ルキソリチニブ、トファシチニブ（旧タソシチニブ）、INCB052793、及びXL019が挙げられる。

10

【0309】**リシルオキシダーゼ様タンパク質（LOXL）阻害剤**

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、LOXLタンパク質、例えば、LOXL1（NCBI遺伝子ID：4016）、LOXL2（NCBI遺伝子ID：4017）、LOXL3（NCBI遺伝子ID：84695）、LOXL4（NCBI遺伝子ID：84171）、及び／又はLOX（NCBI遺伝子ID：4015）の阻害剤と共に投与される。LOXL2阻害剤の例としては、国際公開第2009017833号（Arresto Biosciences）、国際公開第2009035791号（Arresto Biosciences）、及び国際公開第2011097513号（Gilead Biologics）に記載の抗体が挙げられる。

20

【0310】**マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）阻害剤**

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、マトリックスメタロペプチダーゼ（MMP）の阻害剤、例えば、MMP1（NCBI遺伝子ID：4312）、MMP2（NCBI遺伝子ID：4313）、MMP3（NCBI遺伝子ID：4314）、MMP7（NCBI遺伝子ID：4316）、MMP8（NCBI遺伝子ID：4317）、MMP9（NCBI遺伝子ID：4318）；MMP10（NCBI遺伝子ID：4319）；MMP11（NCBI遺伝子ID：4320）；MMP12（NCBI遺伝子ID：4321）、MMP13（NCBI遺伝子ID：4322）、MMP14（NCBI遺伝子ID：4323）、MMP15（NCBI遺伝子ID：4324）、MMP16（NCBI遺伝子ID：4325）、MMP17（NCBI遺伝子ID：4326）、MMP19（NCBI遺伝子ID：4327）、MMP20（NCBI遺伝子ID：9313）、MMP21（NCBI遺伝子ID：118856）、MMP24（NCBI遺伝子ID：10893）、MMP25（NCBI遺伝子ID：64386）、MMP26（NCBI遺伝子ID：56547）、MMP27（NCBI遺伝子ID：64066）、及び／又はMMP28（NCBI遺伝子ID：79148）の阻害剤と共に投与される。MMP9阻害剤の例としては、マリマスタット（BB-2516）、シペマスタット（RO32-3555）、GS-5745（アンデカリキシマブ）、及び国際公開第2012027721号（Gilead Biologics）に記載のものが挙げられる。

30

40

【0311】**RAS及びRAS経路阻害剤**

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、KRAS癌原遺伝子、GTPase（KRAS；別名、NS；NS3；CFC2；RALD；K-Ras；KRAS1；KRAS2；RASK2；KI-RAS；C-K-RAS；K-RAS2A；K-RAS2B；K-RAS4A；K-RAS4B；c-Ki-ras2；NCBI遺伝子ID：3845）；NRAS癌原遺伝子、GTPアーゼ（NRAS；別名、NS6；CMNS；NCMS；ALPS4；N-ras；NRAS1；NCBI遺伝子ID：4893）又はHRAS癌原遺伝子、GTPase（HRAS；別名、CTLO；KRAS；HAMS

50

V ; H R A S 1 ; K R A S 2 ; R A S H 1 ; R A S K 2 ; K i - R a s ; p 2 1 r a s ; C - H - R A S ; c - K - r a s ; H - R A S I D X ; c - K i - r a s ; C - B A S / H A S ; C - H A - R A S 1 ; N C B I 遺 伝 子 I D : 3 2 6 5) の 阻 害 剤 と 共 に 投 与 さ れ る 。 R a s 阻 害 剤 は 、 ポ リ ヌ ク レ オ チ ド レ ベ ル (例 え ば 、 転 写 阻 害 剤) 又 は ポ リ ペ プ チ ド レ ベ ル (例 え ば 、 G T P ア ー ゼ 酵 素 阻 害 剤) の い ず れ か で R a s を 阻 害 し 得 る 。 い く つ か の 実 施 形 態 で は 、 阻 害 剤 は 、 R a s 経 路 に お け る 1 つ 以 上 の タ ン パ ク 質 を 標 的 と し 、 例 え ば 、 E G F R 、 R a s 、 R a f (A - R a f 、 B - R a f 、 C - R a f) 、 M E K (M E K 1 、 M E K 2) 、 E R K 、 P I 3 K 、 A K T 、 及 び m T O R の う ち の 1 つ 以 上 を 阻 害 す る 。 共 投 与 さ れ 得 る 例 示 的 な K - R a s 阻 害 剤 と し て は 、 ソ ト ラ シ ブ (A M G - 5 1 0) 、 C O T I - 2 1 9 、 A R S - 3 2 4 8 、 W D B - 1 7 8 、 B I - 3 4 0 6 、 B I - 1 7 0 1 9 6 3 、 S M L - 8 - 7 3 - 1 (G 1 2 C) 、 ア ダ グ ラ シ ブ (M R T X - 8 4 9) 、 A R S - 1 6 2 0 (G 1 2 C) 、 S M L - 8 - 7 3 - 1 (G 1 2 C) 、 化 合 物 3 1 4 4 (G 1 2 D) 、 K o b e 0 0 6 5 / 2 6 0 2 (R a s G T P) 、 R T 1 1 、 M R T X - 8 4 9 (G 1 2 C) 及 び K - R a s (G 1 2 D) 選 択 的 阻 害 ペ プ チ ド (K R p e p - 2 及 び K R p e p - 2 d を 含 む) が 挙 げ ら れ る 。 例 示 的 な K R A S m R N A 阻 害 剤 と し て は 、 抗 K R A S U 1 ア ダ プ タ ー 、 A Z D - 4 7 8 5 、 s i G 1 2 D - L O D E R (商 標) 、 及 び s i G 1 2 D エ キ ソ ソ ーム が 挙 げ ら れ る 。 共 投 与 さ れ 得 る 例 示 的 な M E K 阻 害 剤 に は 、 ビ ニ メ チ ニ ブ 、 コ ビ メ チ ニ ブ 、 P D - 0 3 2 5 9 0 1 、 ピ マ セ ル チ ブ 、 R G - 7 3 0 4 、 セ ル メ チ ニ ブ 、 ト ラ メ チ ニ ブ 、 並 び に 以 下 及 び 本 明 細 書 に 記 載 さ れ る も の が 含 ま れ る 。 共 投 与 さ れ 得 る 、 例 示 的 な R a f 二 量 体 阻 害 剤 と し て 、 B G B - 2 8 3 、 H M - 9 5 5 7 3 、 L X H - 2 5 4 、 L Y - 3 0 0 9 1 2 0 、 R G 7 3 0 4 、 及 び T A K - 5 8 0 が 挙 げ ら れ る 。 共 投 与 さ れ 得 る 例 示 的 な E R K 阻 害 剤 と し て は 、 L T T - 4 6 2 、 L Y - 3 2 1 4 9 9 6 、 M K - 8 3 5 3 、 ラ ボ セ ル チ ニ ブ 、 及 び ウ リ キ セ ル チ ニ ブ が 挙 げ ら れ る 。 共 投 与 さ れ 得 る 例 示 的 な R a s G T P ア ー ゼ 阻 害 剤 と し て は 、 リ ジ ゴ セ ル チ ブ が 挙 げ ら れ る 。 共 投 与 さ れ 得 る 例 示 的 な P I 3 K 阻 害 剤 と し て は 、 イ デ ラ リ シ ブ (Z y d e l i g (登 録 商 標)) 、 ア ル ペ リ シ ブ 、 ブ パ ル リ シ ブ 、 ピ チ リ シ ブ 、 イ ナ ボ リ シ ブ (R G 6 1 1 4) 、 A S N - 0 0 3 が 挙 げ ら れ る 。 共 投 与 さ れ 得 る 例 示 的 な A K T 阻 害 剤 と し て は 、 カ ピ バ セ ル チ ブ 及 び G S K 2 1 4 1 7 9 5 が 挙 げ ら れ る 。 共 投 与 さ れ 得 る 例 示 的 な P I 3 K / m T O R 阻 害 剤 と し て は 、 ダ プ ト リ シ ブ 、 オ ミ パ リ シ ブ 、 ボ ク サ リ シ ブ 、 ゲ ダ ト リ シ ブ 、 G S K 2 1 4 1 7 9 5 、 G S K - 2 1 2 6 4 5 8 、 イ ナ ボ リ シ ブ (R G 6 1 1 4) 、 サ パ ニ セ ル チ ブ 、 M E - 3 4 4 、 シ ロ リ ム ス (経 口 ナ ノ ア モ ル フ ァ ス 製 剤 、 癌) 、 ラ セ メ チ ロ シ ン (T Y M E - 8 8 (m T O R / シ ト ク ロ ム P 4 5 0 3 A 4)) 、 テ ム シ ロ リ ム ス (T O R I S E L (登 録 商 標)) 、 C C I - 7 7 9) 、 C C - 1 1 5 、 オ ナ タ セ ル チ ブ (C C - 2 2 3) 、 S F - 1 1 2 6 、 及 び P Q R - 3 0 9 (ビ ミ ラ リ シ ブ) が 挙 げ ら れ る 。 い く つ か の 実 施 形 態 で は 、 C D K N 2 A 変 異 を 有 す る R a s 駆 動 癌 (例 え ば 、 N S C L C) は 、 M E K 阻 害 剤 セ ル メ チ ニ ブ と C D K 4 / 6 阻 害 剤 パ ル ボ シ ク リ ブ と の 共 投 与 に よ っ て 阻 害 さ れ 得 る 。 例 え ば 、 Z h o u , e t a l . , C a n c e r L e t t . 2 0 1 7 N o v 1 ; 4 0 8 : 1 3 0 - 1 3 7 を 参 照 さ れ た い 。 ま た 、 K - R A S 及 び 変 異 体 N - R A S は 、 E R B B 1 / 2 / 4 の 不 可 逆 的 阻 害 剤 ネ ラ チ ニ ブ に よ り 低 減 さ れ 得 る 。 例 え ば 、 B o o t h , e t a l . , C a n c e r B i o l T h e r . 2 0 1 8 F e b 1 ; 1 9 (2) : 1 3 2 - 1 3 7 を 参 照 さ れ た い 。

【0312】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (Mitogen-activated Protein Kinase、MEK) 阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供する化合物は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ7 (MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4；NCBI遺伝子ID：5609)の阻害剤と共に投与される。MEK阻害剤の例としては、アントロキノノール、ビニメチニブ、コビメチニブ (GDC-0973、XL-518)、MT-144、セルメチニブ (AZD6244)、ソラフェニブ、トラメチニブ (GSK1120212)、ウブ

ロセチブ+トラメチニブ、PD-0325901、ピマセルチブ、LTT462、AS703988、CC-90003、及びレファメチニブが挙げられる。

【0313】

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ホスファチジルイノシトール-4, 5-ビスホスフェート3-キナーゼ触媒サブユニット、例えば、ホスファチジルイノシトール-4, 5-ビスホスフェート3-キナーゼ触媒サブユニット α (PIK3CA、CLAPO、CLOVE、CWS5、MCAP、MCM、MCMTC、PI3K、PI3K- α 、p110- α ; NCBI 遺伝子ID: 5290); ホスファチジルイノシトール-4, 5-ニリン酸3-キナーゼ触媒サブユニット β (PIK3CB、p110BETA、PI3K、PI3KBETA、PIK3C1; NCBI 遺伝子ID: 5291); ホスファチジルイノシトール-4, 5-ニリン酸3-キナーゼ触媒サブユニット γ (PIK3CG、PI3CG、PI3K、PI3KY、PIK3、p110 γ 、p120-PI3K; 遺伝子ID: 5494); 及び/又はホスファチジルイノシトール-4, 5-ニリン酸3-キナーゼ触媒サブユニット δ (PIK3CD、APDS、IMD14、p110 δ 、PI3K、p110D、NCBI 遺伝子ID: 5293) の阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、PI3K 阻害剤は、pan-PI3K 阻害剤である。PI3K 阻害剤の例としては、ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY10824391、BEZ235、ブパリシブ (BKM120)、BYL719 (アルペリシブ)、CH5132799、コパンリシブ (BAY 80-6946)、デュベリシブ、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、イデラリシブ (Zydelig (登録商標))、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、リゴセルチブ、RP5090、RP6530、SRX3177、タセリシブ、TG100115、TGR-1202 (ウムブラリシブ)、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147 (SAR245408)、XL499、XL756、ウォルトマンニン、ZSTK474、並びに国際公開第2005113556号 (ICOS)、国際公開第2013052699号 (Gilead Calistoga)、国際公開第2013116562号 (Gilead Calistoga)、国際公開第2014100765号 (Gilead Calistoga)、国際公開第2014100767号 (Gilead Calistoga)、及び国際公開第2014201409号 (Gilead Sciences) に記載の化合物が挙げられる。

10

20

30

【0314】

脾臓チロシンキナーゼ (Spleen Tyrosine Kinase、SYK) 阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、脾臓関連チロシンキナーゼ (SYK、p72-Syk、NCBI 遺伝子ID: 6850) の阻害剤と共に投与される。SYK 阻害剤の例としては、6- (1H-インダゾール-6-イル) -N- (4-モルホリノフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミン、BAY-61-3606、セルドゥラチニブ (PRT-062607)、エンストプレチニブ、フォスタマチニブ (R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、タマチニブ (R406)、グサシチニブ (ASN-002) 及び米国特許第8450321号 (Gilead Connecticut) に記載されているもの、及び米国特許出願公開第20150175616号に記載のものが挙げられる。

40

【0315】

Toll様受容体 (TLR) アゴニスト

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、Toll様受容体 (TLR) のアゴニスト、例えば、TLR1 (NCBI 遺伝子ID: 7096)、TLR2 (NCBI 遺伝子ID: 7097)、TLR3 (NCBI 遺伝子ID: 7098)、TLR4 (

50

NCBI 遺伝子 ID: 7099)、TLR5 (NCBI 遺伝子 ID: 7100)、TLR6 (NCBI 遺伝子 ID: 10333)、TLR7 (NCBI 遺伝子 ID: 51284)、TLR8 (NCBI 遺伝子 ID: 51311)、TLR9 (NCBI 遺伝子 ID: 54106)、及び／又は TLR10 (NCBI 遺伝子 ID: 81793) のアゴニストと共に投与される。共投与され得る TLR7 アゴニストの例としては、DS-0509、GS-9620 (ベサトリモド (vesatolimod))、ベサトリモド類似体、LHC-165、TMX-101 (イミキモド)、GSK-2245035、レシキモド、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、BDB-001、DSP-0509 並びに米国特許出願公開第 20100143301 号 (Gilead Sciences)、米国特許出願公開第 20110098248 号 (Gilead Sciences)、及び米国特許出願公開第 20090047249 号 (Gilead Sciences)、米国特許出願公開第 20140045849 号 (Janssen)、米国特許出願公開第 20140073642 号 (Janssen)、国際公開第 2014056953 号 (Janssen)、国際公開第 2014076221 号 (Janssen)、国際公開第 2014128189 号 (Janssen)、米国特許出願公開第 20140350031 号 (Janssen)、国際公開第 2014023813 号 (Janssen)、米国特許出願公開第 20080234251 号 (Array Biopharma)、米国特許出願公開第 20080306050 号 (Array Biopharma)、米国特許出願公開第 20100029585 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20110092485 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20110118235 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20120082658 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20120219615 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20140066432 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20140088085 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20140275167 号 (Novira Therapeutics)、及び米国特許出願公開第 20130251673 号 (Novira Therapeutics) に開示される化合物が挙げられる。共投与され得る TLR7 / TLR8 アゴニストは、NKTR-262 である。共投与され得る TLR8 アゴニストの例としては、E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、モトリモド、レシキモド、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、並びに米国特許出願公開第 20140045849 号 (Janssen)、米国特許出願公開第 20140073642 号 (Janssen)、国際公開第 2014 / 056953 号 (Janssen)、国際公開第 2014 / 076221 号 (Janssen)、国際公開第 2014 / 128189 号 (Janssen)、米国特許出願公開第 20140350031 号 (Janssen)、国際公開第 2014 / 023813 号 (Janssen)、米国特許出願公開第 20080234251 号 (Array Biopharma)、米国特許出願公開第 20080306050 号 (Array Biopharma)、米国特許出願公開第 20100029585 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20110092485 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20110118235 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20120082658 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20120219615 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20140066432 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20140088085 号 (Ventirx Pharma)、米国特許出願公開第 20140275167 号 (Novira Therapeutics)、及び米国特許出願公開第 20130251673 号 (Novira Therapeutics) に開示される化合物が挙げられる。共投与され得る例示的な TLR9 アゴニストとしては、AS

10

20

30

40

50

T-008、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、リテニモド、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、アガトリモド、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、レフトリモド (leftolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、及びPUL-042が挙げられる。TLR3アゴニストの例としては、リントリモド、ポリ-ICLC、RIBOXXON (登録商標)、Apoxxim、RIBOXXIM (登録商標)、IPH-33、MCT-465、MCT-475、及びND-1.1が挙げられる。

【0316】

チロシンキナーゼ阻害剤 (Tyrosine-kinase Inhibitor、TKI)

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) と共に投与される。TKIは、上皮増殖因子受容体 (EGFR)、並びに線維芽細胞増殖因子 (FGF)、血小板由来増殖因子 (PDGF)、及び血管内皮増殖因子 (VEGF) の受容体を標的とし得る。TKIの例としては、アフアチニブ、ARQ-087 (デラザンチニブ)、asp5878、AZD3759、AZD4547、ブスチニブ、ブリガチニブ、カボザンチニブ、セジラニブ、クレノラニブ、ダコミチニブ、ダサチニブ、ドビチニブ、E-6201、エルダフィチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ギルテリチニブ (ASP-2215)、FP-1039、HM61713、イコチニブ、イマチニブ、KX2-391 (Src)、ラパチニブ、レスタウルチニブ、レンバチニブ、ミドスタウリン、ニンテダニブ、ODM-203、オシメルチニブ (AZD-9291)、ポナチニブ、ボジオチニブ、キザルチニブ、ラドチニブ、ロシレチニブ、スルファチニブ (HMP-012)、スニチニブ、ファミチニブ、L-リンゴ酸、(MAC-4)、ティボアニブ、TH-4000、及びMEDI-575 (抗PDGFR抗体) が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なEGFR標的化剤としては、ネラチニブ、ツカチニブ (ONT-380)、テセバチニブ、モボセルチニブ (TAK-788)、DZD-9008、バリチニブ、アビベルチニブ (ACEA-0010)、EGF816 (ナザルチニブ)、オルムチニブ (BI-1482694)、オシメルチニブ (AZD-9291)、AMG-596 (EGFRvIII/CD3)、リフィラフェニブ (BGB-283)、ベクチビックス、ラゼルチニブ (LECLAZA (登録商標)、及びBooth, et al., Cancer Biol Ther. 2018 Feb 1; 19(2): 132-137に開示される化合物が挙げられる。EGFRを標的とする抗体としては、モドツキシマブ、セツキシマブサロタロカン (RM-1929)、セリバンツマブ、ネシツムマブ、デパツキシズマブマフォドチン (ABT-414)、トムゾツキシマブ、デパツキシズマブ (ABT-806)、及びセツキシマブが挙げられるが、これらに限定されない。

【0317】

化学療法剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、化学療法剤又は抗新生物剤と共に投与される。

【0318】

本明細書で使用する場合、用語「化学療法剤」又は「化学療法剤」(又は化学療法剤で治療する場合の「化学療法」)は、癌の治療に有用な任意の非タンパク質性(例えば、非ペプチド性)化合物を包含することを意味する。化学療法剤の例としては、限定されるものではないが、アルキル化剤、例えば、チオテパ及びシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標)) ; スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、インプロスルファン、及びピボスルファン; アジリジン、例えば、ベンゾデパ、カルボクオン、メチュレデパ、及びウレデパ; 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ホルアミド、及びトリメミロロメラミンが含まれる、エチレンイミン及びメチルアメラミン; アセトゲニン、例えば、ブラタシン及びブラタシノン; 合成類似体トポテカンが含まれるカンプトテシン; プリオスタチン、カリスタチン; アドゼレシ

10

20

30

40

50

ン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体が含まれるCC-1065；クリプトフィシン、特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8；ドラスタチン；合成類似体KW-2189及びCBI-TMIが含まれるデュオカルマイシン；エリテロピン；5-アザシチジン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、グルホスファミド、エボホスファミド、ベンダムスチン、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロルエタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、及びウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォレムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン；抗生物質、例えば、エンジン抗生物質（例えば、カリケアミシン、特に、カリケアミシンγ I I及びカリケアミシンφ I 1）、ジネマイシンAが含まれるジネマイシン、クロドロネートなどのビスホスホネート、エスペラマイシン、ネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連するクロモタンパク質エンジン抗生物質クロモフォア、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、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-1-ノルロイシン、ドキシソルビシン（モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリノードキシソルビシン、及びデオキシドキシソルビシンが含まれる）、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Cなどのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、及びゾルビシン；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサート及び5-フルオロウラシル（5-FU）；葉酸類似体、例えば、デモプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、及びトリメトトレキサート；プリン類似体、例えば、クラドリビン、ペントスタチン、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、及びチオグアニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、及びフロクスウリジン；アンドロゲン、例えば、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、及びテストトラクトン；抗副腎薬、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、及びトリロスタン；葉酸補充剤、例えば、フロリン酸；ラジウム-223などの放射線療法剤；トリコテセン、特にT-2トキシン、ベラクリンA、ロリジンA、及びアングイジン；パクリタキセル（TAXOL（登録商標））、アブラキサン、ドセタキセル（TAXOTERE（登録商標））、カバジタキセル、BIND-014、テセタキセルなどのタキソイド；サビザブリン（Veru-111）；プラチナ類似体、例えば、シスプラチン及びカルボプラチン、NC-6004ナノプラチン；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ヘストラブシル；ピサントレン；エダトレキサート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エルホルムチン；酢酸エリブチニウム；エボチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロイコボリン；ロニダミン；メイタンシノイド、例えば、メイタンシン及びアンサミトシン；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；ピラルビシン；ロソキサントロン；フルオロピリミジン；フォリン酸；ポドフィリン酸、2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；ポリサッカライドK（PSK）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トラベクテジン、トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエミルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；クロラムブシル；ゲムシタビン（GEMZAR（登録商標））；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；ピンブラスチン；白金；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；ミトキサントロン；バンクリスチン；

ビノレルビン（NAVELBINE（登録商標））；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ；イバンドロネート；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（DFMO）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；カペシタビン；NUC-1031；FOLFOX（フォリン酸、5-フルオロウラシル、オキサリプラチン）；FOLFIRI（フォリン酸、5-フルオロウラシル、イリノテカン）；FOLFIOXIRI（フォリン酸、5-フルオロウラシル、オキサリプラチン、イリノテカン）、FOLFIRINOX（フォリン酸、5-フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチン）、並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体が挙げられる。かかる薬剤は、抗体薬物コンジュゲート（ADC）又は標的化された薬物コンジュゲートを作製するために、抗体又は本明細書に記載される任意の標的化剤にコンジュゲートされ得る。

10

【0319】

抗ホルモン剤

「化学療法剤」の定義には、抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体調節薬（selective estrogen receptor modulator、SERM）などの抗ホルモン剤、酵素アロマトラーゼの阻害剤、抗アンドロゲン剤、並びに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上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体も含まれる。

【0320】

抗エストロゲン剤及びSERMの例としては、例えば、タモキシフェン（NOLVADEX TMを含む）、ラロキシフェン、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン及びトレミフェン（FARESTON（登録商標））が挙げられる。

20

【0321】

酵素アロマトラーゼの阻害剤は、副腎におけるエストロゲン産生を調節する。例としては、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール（MEGACE（登録商標））、エキセメスタン、フォルメスタン、ファドロゾール、ボロゾール（RIVISOR（登録商標））、レトロゾール（FEMARA（登録商標））、アナストロゾール（ARIMIDEX（登録商標））が挙げられる。

【0322】

抗アンドロゲン剤の例としては、アパルタミド、アビラテロン、エンザルタミド、フルタミド、ガレテロン、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン、ODM-201、APC-100、ODM-204、エノボサーム（GTX-024）、ダロルタミド、及びIONIS-AR-2.5Rx（アパトルセン）が挙げられる。

30

【0323】

プロゲステロン受容体アンタゴニストの例としては、オナプリストンが挙げられる。追加のプロゲステロン標的化剤としては、TRI-CYCLEN LO（ノルエチンドロン+エチニルエストラジオール）、ノルゲスチメート+エチニルエストラジオール（Tri-Cyc len）及びレボノルゲストレルが挙げられる。

【0324】

抗血管新生剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、抗血管新生剤と共に投与される。共投与され得る抗血管新生剤としては、レチノイド酸及びその誘導体、2-メトキシエストラジオール、ANGIOSTATIN（登録商標）、ENDOSTATIN（登録商標）、レゴラフェニブ、ネクパラニブ、スラミン、スクアラミン、メタロプロテインナーゼ-1の組織阻害剤、メタロプロテインナーゼ-2の組織阻害剤、プラスミノゲン活性化因子阻害剤-1、プラスミノゲン活性化因子阻害剤-2、軟骨由来阻害剤、パクリタキセル（nab-パクリタキセル）、血小板因子4、硫酸プロタミン（クルペイン）、硫酸化キチン誘導体（ズワイ蟹の殻から調製）、硫酸化多糖ペプチドグリカン複合体（sp-pg）、スタウロスポリン、L-アゼチジン-2-カルボン酸（LACA）などのプロリン

40

50

類似体を含むマトリックス代謝の調節剤、シスヒドロキシプロリン、d, I-3, 4-デヒドロプロリン、チアプロリン、 α , α' -ジピリジル、 β -アミノプロピオニトリル、マル酸塩、4-プロピル-5-(4-ピリジニル)-2(3h)-オキサゾロン、メトトレキサート、ミトキサントロン、ヘパリン、インターフェロン、2マクログロブリン-血清、メタロプロテインナーゼ-3のニワトリ阻害剤(C h I M P-3)、キモスタチン、 β -シクロデキストリンテトラデカ硫酸、エポネマイシン、フマギリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、d-ペニシラミン、 β -1~抗コラゲナーゼ血清、アルファ-2-抗プラスミン、ピサントレン、ロベンザリットジナトリウム、n-2-カルボキシフェニル-4-クロロアントニル酸二ナトリウム又は「C C A」、サリドマイド、血管新生抑制ステロイド、カルボキシアミノイミダゾール、B B-94などのメタロプロテインナーゼ阻害剤、タスキニモドなどのS 1 0 0 A 9阻害剤が挙げられる。他の抗血管新生剤としては、抗体、好ましくは、以下の血管新生増殖因子に対するモノクローナル抗体が挙げられる： β -F G F、 α -F G F、F G F-5、V E G Fアイソフォーム、V E G F-C、H G F / S F、及びA n g-1 / A n g-2。共投与され得る抗V E G F A抗体の例としては、ベバシズマブ、パヌシズマブ、ファリシマブ、ジルパシマブ(A B T-1 6 5 ; D L L 4 / V E G F)、又はナビシキズマブ(O M P-3 0 5 B 8 3 ; D L L 4 / V E G F)などが挙げられる。

10

【0325】

抗線維化剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、抗線維化剤と共に投与される。共投与され得る抗線維化剤には、 β -アミノプロピオニトリル(beta-aminopropionitrile、B A P N)などの化合物だけでなく、リシルオキシダーゼの阻害剤及びコラーゲンの異常な沈着に関連する疾患及び状態の治療におけるそれらの使用に関する米国特許第4965288号、様々な病理学的線維性状態の治療のためにL O Xを阻害する化合物に関する米国特許第4997854号に開示された化合物が含まれ、これらは参照により本明細書に組み込まれる。更なる例示的な阻害剤は、2-イソブチル-3-フルオロ-、クロロ-、又はプロモ-アリルアミンなどの化合物に関する米国特許第4943593号、米国特許第5021456号、米国特許第5059714号、米国特許第5120764号、米国特許第5182297号、2-(1-ナフチルオキシメシル)-3-フルオロアリルアミンに関する米国特許第5252608号、及び米国特許出願第20040248871号に記載されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

【0326】

例示的な抗線維化剤としては、リシルオキシダーゼの活性部位のカルボニル基と反応する一級アミン、より具体的には、カルボニルと結合した後、共鳴によって安定化された生成物を生成するもの、例えば、以下の一級アミンが挙げられる：エミレンマミン、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、及びそれらの誘導体；セミカルバジド及び尿素誘導体；アミノニトリル、例えば、B A P N又は2-ニトロエチルアミン；不飽和又は飽和ハロアミン、例えば、2-プロモ-エチルアミン、2-クロロエチルアミン、2-トリフルオロエチルアミン、3-プロモプロピルアミン、及びp-ハロベンジルアミン；並びにセレノホモシステインラクトン。

40

【0327】

他の抗線維化剤は、細胞に浸透するか、又は浸透しない銅キレート剤である。例示的な化合物としては、リシルオキシダーゼによるリシル及びヒドロキシリシル残基の酸化的脱アミノ化に由来するアルデヒド誘導体を阻害する間接的阻害剤が挙げられる。例としては、チオラミン、特に、D-ペニシラミン及びその類似体、例えば、2-アミノ-5-メルカプト-5-メチルヘキサン酸、D-2-アミノ-3-メチル-3-((2-アセトアミドエチル)ジチオ)ブタン酸、p-2-アミノ-3-メチル-3-((2-アミノエチル)ジチオ)ブタン酸、ナトリウム-4-((p-1-ジメチル-2-アミノ-2-カルボキシエチル)ジチオ)ブタン硫酸塩、2-アセトアミドエチル-2-アセトアミドエタンチオールスルファネート、及びナトリウム-4-メルカプトブタンスルフィネート三水

50

和物が挙げられる。

【0328】

抗炎症剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、抗炎症剤と共に投与される。例示的な抗炎症剤としては、アルギナーゼ（ARG1（NCBI遺伝子ID：383）、ARG2（NCBI遺伝子ID：384））、炭酸脱水酵素（CA1（NCBI遺伝子ID：759）、CA2（NCBI遺伝子ID：760）、CA3（NCBI遺伝子ID：761）、CA4（NCBI遺伝子ID：762）、CA5A（NCBI遺伝子ID：763）、CA5B（NCBI遺伝子ID：11238）、CA6（NCBI遺伝子ID：765）、CA7（NCBI遺伝子ID：766）、CA8（NCBI遺伝子ID：767）、CA9（NCBI遺伝子ID：768）、CA10（NCBI遺伝子ID：56934）、CA11（NCBI遺伝子ID：770）、CA12（NCBI遺伝子ID：771）、CA13（NCBI遺伝子ID：377677）、CA14（NCBI遺伝子ID：23632））、プロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素1（PTGS1、COX-1；NCBI遺伝子ID：5742）、プロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素2（PTGS2、COX-2；NCBI遺伝子ID：5743）、分泌型ホスホリパーゼA2、プロスタグランジンE合成酵素（PTGES、PGES；遺伝子ID：9536）、アラキドン酸5-リポキシゲナーゼ（ALOX5、5-LOX；NCBI遺伝子ID：240）、可溶性エポキシドヒドロラーゼ2（EPHX2、SEH；NCBI遺伝子ID：2053）、及び／又はマイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ8（MAP3K8、TPL2；NCBI遺伝子ID：1326）が挙げられる。いくつかの実施形態では、阻害剤は、二重阻害剤、例えば、COX-2／COX-1、COX-2／SEH、COX-2／CA、COX-2／5-LOXの二重阻害剤である。

10

20

【0329】

共投与され得るプロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素1（PTGS1、COX-1；NCBI遺伝子ID：5742）の阻害剤の例としては、モフェゾラック、GLY-230、及びTRK-700が挙げられる。

【0330】

共投与され得るプロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素2（PTGS2、COX-2；NCBI遺伝子ID：5743）の阻害剤の例としては、ジクロフェナク、メロキシカム、パレコキシブ、エトリコキシブ、AP-101、セレコキシブ、AXS-06、ジクロフェナクカリウム、DRGT-46、AAT-076、メイスオシュリ、ルミラコキシブ、メロキシカム、バルデコキシブ、ザルトプロフェン、ニメスリド、アニトラザフェン、アブリコキシブ、シミコキシブ、デラコキシブ、フルミゾール、フィロコキシブ、マコキシブ、NS-398、パミコグレル、パレコキシブ、ロベナコキシブ、ロフェコキシブ、ルテカルピン、チルマコキシブ、及びザルトプロフェンが挙げられる。共投与され得る二重COX1／COX2阻害剤の例としては、HP-5000、ロルノキシカム、ケトロラクトロメタミン、プロムフェナクナトリウム、ATB-346、HP-5000が挙げられる。共投与され得る二重COX-2／炭酸脱水酵素（carbonic anhydrase、CA）阻害剤の例としては、ポルマコキシブ及びイムレコキシブが挙げられる。

30

40

【0331】

共投与され得る分泌型ホスホリパーゼA2、プロスタグランジンE合成酵素（PTGES、PGES；遺伝子ID：9536）の阻害剤の例としては、LY3023703、GRC27864、並びに国際公開第2015158204号、国際公開第2013024898号、国際公開第2006063466号、国際公開第2007059610号、国際公開第2007124589号、国際公開第2010100249号、国際公開第2010034796号、国際公開第2010034797号、国際公開第2012022793号、国際公開第2012076673号、国際公開第2012076672号、国際公開第2010034798号、国際公開第2010034799号、国際公開第2012022792号、国際公開第2009103778号、国際公開第201104800

50

4号、国際公開第2012087771号、国際公開第2012161965号、国際公開第2013118071号、国際公開第2013072825号、国際公開第2014167444号、国際公開第2009138376号、国際公開第2011023812号、国際公開第2012110860号、国際公開第2013153535号、国際公開第2009130242号、国際公開第2009146696号、国際公開第2013186692号、国際公開第2015059618号、国際公開第2016069376号、国際公開第2016069374号、国際公開第2009117985号、国際公開第2009064250号、国際公開第2009064251号、国際公開第2009082347号、国際公開第2009117987号、及び国際公開第2008071173号に記載される化合物が挙げられる。更にメトホルミンは、COX2/PGE2/STAT3軸を抑制することが発見されており、共投与され得る。例えば、Tong, et al., Cancer Lett. (2017) 389:23-32; 及びLiu, et al., Oncotarget. (2016) 7(19):28235-46を参照されたい。

10

【0332】

共投与され得る炭酸脱水酵素（例えば、CA1（NCBI遺伝子ID:759）、CA2（NCBI遺伝子ID:760）、CA3（NCBI遺伝子ID:761）、CA4（NCBI遺伝子ID:762）、CA5A（NCBI遺伝子ID:763）、CA5B（NCBI遺伝子ID:11238）、CA6（NCBI遺伝子ID:765）、CA7（NCBI遺伝子ID:766）、CA8（NCBI遺伝子ID:767）、CA9（NCBI遺伝子ID:768）、CA10（NCBI遺伝子ID:56934）、CA11（NCBI遺伝子ID:770）、CA12（NCBI遺伝子ID:771）、CA13（NCBI遺伝子ID:377677）、CA14（NCBI遺伝子ID:23632）のうち1つ以上）の阻害剤の例としては、アセタゾラミド、メタゾラミド、ドルゾラミド、ゾニサミド、プリンゾラミド、及びジクロフェナミドが挙げられる。共投与され得るCOX-2/CA1/CA2二重阻害剤としては、CG100649が挙げられる。

20

【0333】

共投与され得るアラキドン酸5-リポキシゲナーゼ（ALOX5、5-LOX; NCBI遺伝子ID:240）の阻害剤の例としては、メクロフェナム酸ナトリウム、ジロートンが挙げられる。

30

【0334】

共投与され得る可溶性エポキシドヒドロラーゼ2（EPHX2、SEH; NCBI遺伝子ID:2053）としては、国際公開第2015148954号に記載されている化合物が挙げられる。共投与され得るCOX-2/SEHの二重阻害剤としては、国際公開第2012082647号に記載される化合物が挙げられる。共投与され得るSEH及び脂肪酸アミドヒドロラーゼの二重阻害剤（FAAH; NCBI遺伝子ID:2166）としては、国際公開第2017160861号に記載される化合物が挙げられる。

【0335】

共投与され得るマイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ8（MAP3K8、腫瘍進行遺伝子座2、TPL2; NCBI遺伝子ID:1326）の例としては、GS-4875、GS-5290、BHM-078、並びに、国際公開第2006124944号、国際公開第2006124692号、国際公開第2014064215号、国際公開第2018005435号、Teli, et al., J Enzyme Inh Med Chem. (2012) 27(4):558-70; Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35; Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8; Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42; 及びHu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61に記載されるものが挙げられる。

40

50

【0336】

腫瘍酸素化剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、腫瘍酸素化若しくは再酸素化を促進若しくは増加させるか、又は腫瘍低酸素を防止若しくは低減する薬剤と共に投与される。共投与され得る例示的な薬剤としては、例えば、低酸素誘導因子-1 α （HIF-1 α ）阻害剤、例えば、PT-2977、PT-2385；ベバシズマブ、IMC-3C5、GNR-011、タニビルマブ、LYN-00101、ABT-165などのVEGF阻害剤；並びに／又は、例えば国際公開第2007137767号、国際公開第2007139791号、国際公開第2014107171号、及び国際公開第2016149562号に記載されているOMX-302及びHNOXタンパク質などの、酸素キャリアタンパク質（例えば、ヘム-酸化窒素及び／又は酸素結合タンパク質（HNOX））が挙げられる。

10

【0337】

免疫療法剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、免疫療法剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗体である。同時投与され得る免疫療法剤の例としては、アバゴボマブ、AB308、ABP-980、アデカツムマブ、アフツムマブ、アレムツズマブ、アルツモマブ、アマツキシマブ、アナツモマブ、アルシツノマブ、アテゾリズマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブ、ブリナツマブ、ブレンツキシマブ、カミダニルマブ、カンツズマブ、カツマキシマブ、CC49、セツキシマブ、シタツズマブ、シクスツムマブ、クリバツズマブ、コナツムマブ、ダセツズマブ、ダロツズマブ、ダラツムマブ、デツモマブ、ジヌツキシマブ、ドムバナリマブ、ドロジツマブ、デュリゴツマブ、ドゥシギツマブ、エクロメキシマブ、エロツズマブ、エミベツズマブ、エンシツキシマブ、エルツマキシマブ、エタラシズマブ、ファルレツズマブ、フィクラツズマブ、フィギツムマブ、フランボツマブ、フツキシマブ、ガニツマブ、ゲムツズマブ、ギレンツキシマブ、グレンバツムマブ、イブリツモマブ、イゴボマブ、イムガツズマブ、インダツキシマブ、イノツモマブ、インテツムマブ、イピリムマブ（YERVOY（登録商標））、MDX-010、BMS-734016、及びMDX-101）、イラツムマブ、ラベツズマブ、レクサツムマブ、リンツズマブ、ロルボツズマブ、ルカツムマブ、マパツムマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、ミンレツモマブ、ミツモマブ、モガムリツマブ、モキセツモマブ、ナプツモマブ、ナルナツマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、ノフェツモマブ、OBI-833、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オフアツムマブ、オララツマブ、オナルツズマブ、オポルツズマブ、オレゴボマブ、パニツムマブ、パルサツズマブ、パストトクス、パトリツマブ、ペムツモマブ、ペルツズマブ、ピンツモマブ、ブリツムマブ、ラコツモマブ、ラドレツマブ、ラムシルマブ（CyrAmza（登録商標））、リロツムマブ、リツキシマブ、ロバツムマブ、サマリズマブ、サツモマブ、シプロツズマブ、シルツキシマブ、ソリトマブ、シムツズマブ、タカツズマブ、タブリツモマブ、テナツモマブ、テプロツムマブ、ティガツズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブ、ウビリツキシマブ、ベルツズマブ、ボルセツズマブ、ボツムマブ、ザルツムマブ、ジムベレリマブ、及び3F8が挙げられる。リツキシマブは、辺縁帯リンパ腫、WM、CLL、及び小リンパ球性リンパ腫を含む、緩慢性B細胞癌を治療するために使用することができる。リツキシマブ及び化学療法剤の組み合わせは、特に有効である。

20

30

40

【0338】

例示された治療用抗体は、インジウム-111、イットリウム-90（90Yクリバツズマブ）、又はヨウ素131などの放射性同位体粒子で更に標識されてもよく、又は組み合わせられ得る。

【0339】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗体薬物コンジュゲート（ADC）である。共投与され得る例示的なADCとしては、薬物コンジュゲート抗体、その断片、又は上記

50

及び本明細書に列挙されるタンパク質若しくは抗原を標的とする抗体ミメティックが挙げられるが、これらに限定されない。同時投与され得るADCの例としては、ゲムツズマブ、ブレンツキシマブ、ベランタマブ（例えば、ベランタマブマホドチン）、カミダンルマブ（例えば、カミダンルマブテシリン、トラツズマブ（例えば、トラツズマブデルクステカン；トラツズマブエムタンシン）、イノツズマブ、グレムバツムマブ、アネツマブ、ミルベツキシズマブ（mirvetuximab）（例えば、ミルベツキシズマブソバタンシン）、デバツキシズマブ、バダソツキシマブ、ラベツズマブ、ラジラツズマブ（例えば、ラジラツズマブベドチン）、ロンカツキシマブ（例えば、ロンカツキシマブテスリン）、サシツズマブ（例えば、サシツズマブゴビテカン）、ダトポトマブ（例えば、ダトポトマブデルクステカン；DS-1062；Dato-DXd）、パトリツズマブ（例えば、パトリツズマブデルクステカン）、リファスツズマブ、インドサツマブ、ポラツズマブ（例えば、ポラツズマブベドチン）、ピナツズマブ、コルツキシマブ、ウピフィタマブ（例えば、ウピフィタマブリリルソドチン）、インジツキシマブ、ミラツズマブ、ロバルブツズマブ（例えば、ロバルブツズマブテシリン）、エンフォルツマブ（例えば、エンホルツマブベドチン）、チソツマブ（例えば、チソツマブベドチン）、ツサミタマブ（例えば、ツサミタマブラブタンシン）、ジシタマブ（例えば、ジシタマブベドチン）、テリゾツズマブベドチン（ABBV-399）、AGS-16C3F、ASG-22ME、AGS67E、AMG172、AMG575、BAY1129980、BAY1187982、BAY94-9343、GSK2857916、Humax-TF-ADC、IMGN289、IMGN151、IMGN529、IMGN632、IMGN853、IMGC936、LOP628、PCA062、MDX-1203（BMS936561）、MEDI-547、PF-06263507、PF-06647020、PF-06647263、PF-06664178、RG7450、RG7458、RG7598、SAR566658、SGN-CD19A、SGN-CD33A、SGN-CD70A、SGN-LIV1A、SYD985、DS-7300、XMT-1660、IMMU-130及びIMMU-140が挙げられる。共投与され得るADCは、例えば、Lambert, et al., Adv Ther (2017) 34:1015-1035及びde Goeij, Current Opinion in Immunology (2016) 40:14-23に記載されている。

10

20

30

40

50

【0340】

薬物コンジュゲート化抗体、その断片、又は抗体ミメティックにコンジュゲートされ得る例示的な治療剤（例えば、抗癌剤又は抗腫瘍剤）としては、限定されるものではないが、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）、モノメチルアウリスタチンF（MMAF）、カリケアミシン、アンサミトシン、マイタンシン又はその類似体（例えば、メルタンシン／エムタンシン（DM1）、ラブタンシン／ソラブタンシン（DM4））、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン）、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）DNA架橋剤SC-DR002（D6.5）、デュオカルマイシン、微小管阻害剤（MTI）（例えば、タキサン、ビンカアルカロイド、エポチロン）、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）又はその二量体、デュオカルマイシン（A、B1、B2、C1、C2、D、SA、CC-1065）及び本明細書に記載される他の抗癌剤又は抗新生物剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、薬物コンジュゲート抗体にコンジュゲートされた治療剤は、トポイソメラーゼI阻害剤（例えば、イリノテカン又はその活性代謝産物SN38などのカンプトテシン類似体）である。いくつかの実施形態では、薬物コンジュゲート化抗体、その断片、又は抗体ミメティックにコンジュゲート化することができる、治療剤（例えば、抗癌剤又は抗新生物剤）は、免疫チェックポイント阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化された免疫チェックポイント阻害剤は、CD274（PDL1、PD-L1）、プログラム細胞死1（PDCD1、PD1、PD-1）、又はCTLA4のコンジュゲート化された小分子阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD274又はPDCD1のコンジュゲート化された小分子阻害剤は、GS-4224、GS-4416、INCB086550、及びMAX10181か

らなる群から選択される。いくつかの実施形態では、CTLA4のコンジュゲート化された小分子阻害剤は、BPI-002を含む。

【0341】

いくつかの実施形態では、共投与することができるADCは、腫瘍関連カルシウムシグナル伝達因子2 (TROP-2; TACSTD2; EGP-1; NCBI遺伝子ID: 4070)を含む。例示的な抗TROP-2抗体としては、TROP-2-XPAT (Amunix)、BAT-8003 (Bio-Thera Solutions)、TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience)、ダトボタマブデルクステカン (Daiichi Sankyo、AstraZeneca)、GQ-1003 (Genequantum Healthcare、Samsung BioLogics)、DAC-002 (Shanghai DAC Biotech、Shanghai Junshi Biosciences)、サシツズマブゴビテカン (Gilead Sciences)、E1-3s (Immunomedics/Gilead、IBC Pharmaceuticals)、TROP-2-TRACTr (Janux Therapeutics)、LIV-2008 (LivTech/Chiome、Yakult Honsha、Shanghai Henlius BioTech)、LIV-2008b (Shanghai/Chiome)、抗TROP-2a (Oncorx)、抗TROP-2b (Oncorx)、OXG-64 (Oncorx)、OXS-55 (Oncorx)、ヒト化抗Trop2-SN38抗体コンジュゲート (Shanghai Escugen Biotechnology、TOT Biopharma)、抗Trop2抗体-CLB-SN-38コンジュゲート (Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical)、SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma)、TROP2-Ab8 (Abmart)、Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU))、90Y-DTPA-AF650 (Peking University First Hospital)、hRS7-CM (SynAffix)、89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-Madison)、抗Trop2抗体 (Mediterranea Theranostic、LegoChem Biosciences)、KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech)、並びに国際公開第2020016662 (Abmart)号、国際公開第2020249063号 (Bio-Thera Solutions)、米国特許出願公開第20190048095号 (Bio-Thera Solutions)、米国特許出願公開第2013077458号 (LivTech/Chiome)、欧州特許出願公開第20110783675号 (Chiome)、国際公開第2015098099号 (Daiichi Sankyo)、国際公開第2017002776号 (Daiichi Sankyo)、国際公開第2020130125号 (Daiichi Sankyo)、国際公開第2020240467号 (Daiichi Sankyo)、米国特許出願公開第2021093730号 (Daiichi Sankyo)、米国特許出願公開第9850312号 (Daiichi Sankyo)、中国特許第112321715号 (Biosion)、米国特許出願公開第2006193865号 (Immunomedics/Gilead)、国際公開第2011068845号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許出願公開第2016296633号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許出願公開第2017021017号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許出願公開第2017209594号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許出願公開第2017274093号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許出願公開第2018110772号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許出願公開第2018185351号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許出願公開第2018271992号 (Immunomedics/Gilead)、国際公開第2018217227号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許出願公開第

10

20

30

40

50

2019248917号 (Immunomedics/Gilead)、中国特許第111534585号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許出願公開第2021093730号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許出願公開第2021069343号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許第8435539号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許第8435529号 (Immunomedics/Gilead)、米国特許第9492566号 (Immunomedics/Gilead)、国際公開第2003074566号 (Gilead)、国際公開第2020257648号 (Gilead)、国際公開第2013039861号 (Gilead)、国際公開第2014163684号 (Gilead)、米国特許第9427464号 (LivTech/Chione)、米国特許第10501555号 (Abruzzo Theranostic/Oncorx)、国際公開第2018036428号 (Sichuan Kelun Pharma)、国際公開第2013068946号 (Pfizer)、国際公開第2007095749号 (Roche)、及び国際公開第2020094670号 (SynAffix)に記載のものが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、抗Trop-2抗体は、hRS7、Trop-2-XPAT、及びBAT-8003から選択される。いくつかの実施形態では、抗Trop-2抗体は、hRS7である。いくつかの実施形態では、hRS7は、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第7,238,785号、同第7,517,964号、及び同第8,084,583に開示されている通りである。いくつかの実施形態では、抗体-薬物コンジュゲートは、リンカーによって結合された抗Trop-2抗体と抗癌剤とを含む。いくつかの実施形態では、リンカーとしては、米国特許第7,999,083号に開示されているリンカーが挙げられる。いくつかの実施形態では、リンカーは、CL2Aである。いくつかの実施形態では、抗体-薬物コンジュゲートの薬物部分は、化学療法剤である。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、ドキソルビシン (doxorubicin、DOX)、エピルビシン、モルホリノドキソルビシン (モルホリノ-DOX)、シアノモルホリノドキソルビシン (シアノモルホリノ-DOX)、2-ピロリンドキソルビシン (2-pyrrolino-doxorubicin、2-PDOX)、CPT、10-ヒドロキシカンブトテシン、SN-38、トポテカン、ルートテカン、9-アミノカンブトテシン、9-ニトロカンブトテシン、タキサン、ゲルダンマイシン、アンサマイシン、及びエポチロンから選択される。いくつかの実施形態では、化学療法部分は、SN-38である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、サシツズマブゴビテカンと共に投与される。

【0342】

いくつかの実施形態では、共投与され得るADCとしては、癌胎児性抗原関連細胞接着分子1 (CEACAM1; CD66a; NCBI遺伝子ID: 634)が挙げられる。いくつかの実施形態では、CEACAM1抗体は、(例えば、国際公開第1996011013号に記載の)hMN-14である。いくつかの実施形態では、CEACAM1-ADCは、国際公開第2010093395号に記載されている通りである(抗CEACAM-1-CL2A-SN38)。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、CEACAM1-ADC IMMU-130と共に投与される。

【0343】

いくつかの実施形態では、同時投与され得るADCは、ヒト白血球抗原複合体 (HLA-DR)によってコードされるMHCクラスII細胞表面受容体を標的とする抗体を含む。いくつかの実施形態では、HLA-DR抗体は、(例えば、国際公開第2006094192に記載の)hL243である。いくつかの実施形態では、HLA-DR-ADCは、国際公開第2010093395に記載されている通りである(抗HLA-DR-CL2A-SN38)。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、HLA-DR-ADC IMMU-140と共に投与される。

【0344】

癌遺伝子療法及び細胞療法

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、癌遺伝子療法及び細胞療法と共に投与される。癌遺伝子療法及び細胞療法としては、変異又は変化した遺伝子を置換するための正常遺伝子の癌細胞への挿入；変異した遺伝子をサイレンシングするための遺伝子修飾；癌細胞を直接死滅させるための遺伝的アプローチ；例えば、癌細胞に対する免疫応答を増強するために、又は患者自身の免疫系（T細胞又はナチュラルキラー細胞）を活性化して、癌細胞を死滅させるか、若しくは癌細胞を発見及び死滅させるために、患者自身の免疫系の大部分を置き換えるように設計された免疫細胞の注入；細胞活性を改変して、癌に対する内因的免疫応答性を更に変化させるための遺伝的アプローチが挙げられる。

【0345】

細胞療法

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、1つ以上の細胞療法と共に投与される。例示的な細胞療法としては、ナチュラルキラー（NK）細胞、NK-T細胞、T細胞、サイトカイン誘導キラー（cytokine-induced killer、CIK）細胞、マクロファージ（macrophage、MAC）細胞、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、及び／又は樹状細胞（dendritic cell、DC）の集団の1つ以上の同時投与が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、細胞療法は、T細胞療法、例えば、 α/β TCR T細胞、 γ/δ TCR T細胞、制御性T（Treg）細胞及び／又はTRUC（商標）T細胞の集団を共投与することを伴う。いくつかの実施形態では、細胞療法は、NK細胞療法、例えば、NK-92細胞を共投与することを伴う。必要に応じて、細胞療法は、対象に対して自家、同系、又は同種異系である細胞の共投与を伴い得る。

【0346】

いくつかの実施形態では、細胞療法は、キメラ抗原受容体（CAR）を含む細胞を共投与することを伴う。かかる療法では、免疫エフェクター細胞の集団はCARを発現するように操作されており、ここで、当該CARは腫瘍抗原結合ドメインを含む。T細胞療法では、T細胞受容体（TCR）は、腫瘍細胞の表面に提示される腫瘍由来ペプチドを標的とするように操作される。

【0347】

CARの構造に関して、いくつかの実施形態では、CARは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内ドメインは、一次シグナル伝達ドメイン、共刺激ドメイン、又は一次シグナル伝達ドメイン及び共刺激ドメインの両方を含む。いくつかの実施形態では、一次シグナル伝達ドメインは、CD3 ζ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、共通FcR γ （FCERIG）、FcR β （Fc ϵ Rlb）、CD79a、CD79b、Fc γ RIIa、DAP10、及びDAP12からなる群から選択される1つ以上のタンパク質のシグナル伝達機能ドメインを含む。

【0348】

いくつかの実施形態では、共刺激ドメインは、CD27、CD28、4-1BB（CD137）、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83と特異的に結合するリガンド、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM（LIGHTR）、SLAMF7、Nkp80（KLRF1）、CD160、CD19、CD4、CD8 α 、CD8 β 、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1A（NCBI遺伝子ID：909）、CD1B（NCBI遺伝子ID：910）、CD1C（NCBI遺伝子ID：911）、CD1D（NCBI遺伝子ID：912）、CD1E（NCBI遺伝子ID：913）、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2（CD18、LFA-1）、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1（CD226）、SLAMF4（CD244、2B4）、CD84、CD96（Tactile）、CEACAM1、CRTAM、Ly9

10

20

30

40

50

(CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46及びNKG2Dからなる群から選択される、1つ以上のタンパク質の機能ドメインを含む。

【0349】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、T細胞受容体の α 、 β 又は ζ 鎖、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD160、CD19、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1A、CD1B、CD1C、CD1D、CD1E、ITGAE、CD103、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2 (LFA-1、CD18)、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (TACTILE)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、及びNKG2Cからなる群から選択されるタンパク質の膜貫通ドメインを含む。

【0350】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるTCR若しくはCAR抗原結合ドメイン又は免疫療法剤（例えば、単一特異性若しくは多重特異性抗体又はその抗原結合断片又は抗体ミメティック）は、腫瘍関連抗原（TAA）に結合する。いくつかの実施形態では、腫瘍関連抗原は、以下の：CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1 (CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、及び19A24とも称される)；C型レクチン様分子-1 (CLL-1又はCLECLI)；CD33；上皮増殖因子受容体バリエーションIII (EGFRvIII)；ガングリオシドG2 (GD2)；ガングリオシドGD3 (α NeuSAc (2-8) α NeuSAc (2-3) β DGalp (1-4) bDGlc p (1-1) Cer)；ガングリオシドGM3 (α NeuSAc (2-3) β DGalp (1-4) β DGlc p (1-1) Cer)；TNF受容体スーパーファミリーメンバー17 (TNFRSF17、BCMA)；Tn抗原 (Tn Ag) 又は (GaINAcu-Ser/Thr)；前立腺特異的膜抗原 (PSMA)；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1 (RORI)；腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG72)；CD38；CD44v6；癌胎児性抗原 (CEA)；上皮細胞接着分子 (EPCAM)；B7H3 (CD276)；KIT (CD117)；インターロイキン-13受容体サブユニット α -2 (IL-13Ra2又はCD213A2)；メソテリン；インターロイキン11受容体 α (IL-11Ra)；前立腺幹細胞抗原 (PSCA)；プロテアーゼセリン21 (テストシン又はPRSS21)；血管内皮増殖因子受容体2 (VEGFR2)；ルイス (Y) 抗原；CD24；血小板由来成長因子受容体 β (PDGFR- β)；ステージ特異的胎児性抗原-4 (SSEA-4)；CD20；デルタ様3 (DLL3)；葉酸受容体 α ；受容体チロシンプロテインキナーゼ、ERBB2 (Her2/neu)；ムチン1、細胞表面結合 (MUC1)；上皮成長因子受容体 (EGFR)；神経細胞接着分子 (NCAM)；プロスターゼ；前立腺酸性ホスファターゼ (PAP)；伸長因子2変異型 (ELF2M)；エフリンB2；線維芽細胞活性化タンパク質 α (FAP)；インスリン様増殖因子1受容体 (IGF-I受容体)、炭酸脱水酵素IX (CAI

X) ; プロテアソーム (プロソーム、マクロペイン) サブユニット、 β 型、9 (LMP2) ; 糖タンパク質100 (gp100) ; 切断点クラスター領域 (BCR) 及びアベルソン Maus 白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ1 (abl) (bcr-abl) からなる癌遺伝子融合タンパク質 ; チロシナーゼ ; エフリンA型受容体2 (EphA2) ; フコシルGM1 ; シアリルルイス接着分子 (sLe) ; トランスグルタミナーゼ5 (TGS5) ; 高分子量黒色腫関連抗原 (HMWMAA) ; o-アセチル-GD2 ガングリオシド (OAcGD2) ; 葉酸受容体 β ; 腫瘍内皮マーカー1 (TEM1/CD248) ; 腫瘍内皮マーカー7 関連 (TEM7R) ; 前立腺Iの6つの膜貫通上皮抗原 (STEAP1) ; クロロディン6 (CLDN6) ; 甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSHR) ; Gタンパク質共役受容体クラスCグループ5メンバーD (GPRCSD) ; X染色体オープンリーディングフレーム61 (CXORF61) ; CD97 ; CD179a ; 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) ; ポリシアル酸 ; 胎盤特異的1 (PLAC1) ; globOH グリコセラミド (GlobOH) の六糖部分 ; 乳腺分化抗原 (NY-BR-1) ; ウロプラキン2 (UPK2) ; A型肝炎ウイルス細胞受容体1 (HAVCR1) ; アドレナリン受容体 β 3 (ADRB3) ; パネキシン3 (PANX3) ; Gタンパク質共役受容体20 (GPR20) ; リンパ球抗原6複合体、遺伝子座K9 (LY6K) ; 嗅覚受容体51E2 (ORS IE2) ; TCR γ 代替リーディングフレームタンパク質 (TARP) ; ウィルムス腫瘍タンパク質 (WT1) ; 癌/精巣抗原1 (NY-ESO-1) ; 癌/精巣抗原2 (LAGE-l a) ; 黒色腫関連抗原1 (MAGE-A1) ; 染色体12pに位置するETS転座バリアント遺伝子6 (ETV6-AML) ; 精子タンパク質17 (SPA17) ; X抗原ファミリー、メンバー1A (XAGE1) ; アンジオポエチン結合細胞表面受容体2 (Tie2) ; 黒色腫癌精巣抗原-1 (MADCT-1) ; 黒色腫癌精巣抗原-2 (MAD-CT-2) ; fos 関連抗原1 ; 腫瘍タンパク質p53 (p53) ; p53変異体 ; プロスタイン ; スルビピン ; テロメラゼ ; 前立腺癌腫瘍抗原-1 (PCTA-1又はガレクチン8) ; T細胞により認識される黒色腫抗原1 (MelanA又はMART1) ; ラット肉腫 (Ras) 変異体 ; ヒトテロメラゼ逆転写酵素 (hTERT) ; 肉腫転座切断点 ; 黒色腫アポトーシス阻害因子 (ML-IAP) ; ERG (膜貫通型プロテアーゼ、セリン2 (TMPRSS2) ETS融合遺伝子) ; N-アセチルグルコサミニル転移酵素V (NA17) ; ペアードボックスタンパク質Pax-3 (PAX3) ; アンドロゲン受容体 ; サイクリンB1 ; v-myc 鳥類骨髄腫ウイルス癌遺伝子神経芽細胞腫由来ホモログ (MYCN) ; Ras ホモログファミリーメンバーC (RhoC) ; チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP-2) ; シトクロムP450 1B1 (CYP 1B1) ; CCCTC結合因子 (亜鉛フィンガータンパク質) 様 (BORIS又はインプリント部位の調節物質の兄弟) ; T細胞によって認識される扁平上皮癌抗原3 (SART3) ; ペアードボックスタンパク質Pax-5 (PAX5) ; プロアクロシン結合タンパク質sp32 (OY-TESEI) ; リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ (LCK) ; Aキナーゼアンカータンパク質4 (AKAP-4) ; 滑膜肉腫、X切断点2 (SSX2) ; 終末糖化産物用受容体 (RAGE-I) ; 腎ユビキタス1 (RUI) ; 腎ユビキタス2 (RU2) ; レグマイン ; ヒト乳頭腫ウイルスE6 (HPV E6) ; ヒト乳頭腫ウイルスE7 (HPV E7) ; 腸内カルボキシルエステラーゼ ; 熱ショックタンパク質70-2変異型 (mut hsp70-2) ; CD79a ; CD79b ; CD72 ; 白血球関連免疫グロブリン様受容体1 (LAIR1) ; IgA受容体のFc断片 (FCAR又はCD89) ; 白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーAメンバー2 (LILRA2) ; CD300分子様ファミリーメンバーf (CD300LF) ; C型レクチンドメインファミリー12メンバーA (CLEC12A) ; 骨髄間質細胞抗原2 (BST2) ; EGF様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様2 (EMR2) ; リンパ球抗原75 (LY75) ; グリピカン-3 (GPC3) ; Fc受容体様5 (FCRL5) ; 及び免疫グロブリン λ 様ポリペプチド1 (IGLL1) からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、標的は、MHCに提示される腫瘍関連抗原のエピトープである。

[0351]

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、腫瘍抗原は、CD150、5T4、ActRIIA、B7、TNF受容体スーパーファミリーメンバー17 (TNFRSF17、BCMA)、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-Bフィブロネクチン、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、組み合わせたHER1-HER2、組み合わせたHER2-HER3、HERV-K、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp120、HIV-1エンベロープ糖タンパク質gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11R α 、IL-13R- α 2、IL-2、IL-2R- α 、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1細胞接着分子、ルイスY、LL-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2Cリガンド、NKG2Dリガンド、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2 (DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、Gタンパク質結合受容体、 α -フェトプロテイン (AFP)、血管新生因子、外因性同種結合分子 (ExoCBM)、癌遺伝子産物、抗葉酸受容体、c-Met、癌胎児性抗原 (CEA)、サイクリン (D1)、エフリンB2、上皮腫瘍抗原、エストロゲン受容体、胎児アセチルコリン受容体、葉酸結合タンパク質、gp100、B型肝炎表面抗原、 κ 鎖、 κ 軽鎖、kdr、 λ 鎖、リビン、黒色腫関連抗原、メソセリン、マウス二重微小染色体2ホモログ (MDM2)、ムチン16 (MUC16)、変異型p53、変異型ras、壊死抗原、癌胎児抗原、ROR2、プロゲステロン受容体、前立腺特異的抗原、tEGFR、テナシン、P2-ミクログロブリン、Fc受容体様5 (FcRL5) から選択される。

10

20

30

40

50

【0352】

いくつかの実施形態では、抗原結合ドメインは、主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex、MHC) 分子に提示される、標的抗原又は腫瘍関連抗原 (TAA) のエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、TAAは、癌精巣抗原である。いくつかの実施形態では、癌精巣抗原は、アクロシン結合タンパク質 (ACRBP; CT23、OY-TES-1、SP32; NCBI遺伝子ID: 84519)、 α -フェトプロテイン (AFP; AFPD、FETA、HPAFP; NCBI遺伝子ID: 174); Aキナーゼアンカータンパク質4 (AKAP4; AKAP82、AKAP-4、AKAP82、CT99、FSC1、HI、PRKA4、hAKAP82、p82; NCBI遺伝子ID: 8852)、ATPアーゼファミリーAAADメイン含有2 (ATAD2; ANCCA、CT137、PRO2000; NCBI遺伝子ID: 29028)、キネトコア足場1 (KNL1; AF15Q14、CASC5、CT29、D40、MCPH4、PPP1R55、SpC7、hKNL-1、hSpC105; NCBI遺伝子ID: 57082)、中心体タンパク質55 (CEP55; C10orf3、CT111、MARCH、URCC6; NCBI遺伝子ID: 55165)、癌/精巣抗原1A (CTAG1A; ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; NCBI遺伝子ID: 246100)、癌/精巣抗原1B (CTAG1B; CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1; NCBI遺伝子ID: 1485)、癌/精巣抗原2 (CTAG2; CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B; NCBI遺伝子ID: 30848)、CCCTC結合因子様 (CTCFL; BORIS、CT27、CTCF-T、HMGB1L1、dJ579F20.2; NCBI遺伝子ID: 140690)、カテニン α 2 (CTNNA2; CAP-R、CAPR、CDCBM9、CT11

4、CTNR；NCBI遺伝子ID：1496）、癌／精巣抗原83（CT83；CXorf61、KK-LC-1、KKLC1；NCBI遺伝子ID：203413）、サイクリンA1（CCNA1；CT146；NCBI遺伝子ID：8900）DEAD-box型ヘリカーゼ43（DDX43；CT13、HAGE；NCBI遺伝子ID：55510）、発生多能性関連2（DPPA2；CT100、ECAT15-2、PESCRG1；NCBI遺伝子ID：151871）、胎児及び成体精巣発現1（FATE1；CT43、FATE；NCBI遺伝子ID：89885）、FMR1隣接（FMR1NB；CT37、NY-SAR-35、NYSAR35；NCBI遺伝子ID：158521）、HORMADメイン含有1（HORMAD1；CT46、NOHMA；NCBI遺伝子ID：84072）、インスリン様成長因子2 mRNA結合タンパク質3（IGF2BP3；CT98、IMP-3、IMP3、KOC、KOC1、VICKZ3；NCBI遺伝子ID：10643）、ロイシンジッパータンパク質4（LUZP4；CT-28、CT-8、CT28、HOM-TES-85；NCBI遺伝子ID：51213）、リンパ球抗原6ファミリーメンバーK（LY6K；CT97、HSJ001348、URLC10、ly-6K；NCBI遺伝子ID：54742）、maelstrom精子形成トランスポゾンサイレンサ（MAEL；CT128、SPATA35；NCBI遺伝子ID：84944）、MAGEファミリーメンバーA1（MAGEA1；CT1.1、MAGE1；NCBI遺伝子ID：4100）；MAGEファミリーメンバーA3（MAGEA3；CT1.3、HIP8、HYPD、MAGE3、MAGEA6；NCBI遺伝子ID：4102）；MAGEファミリーメンバーA4（MAGEA4；CT1.4、MAGE-41、MAGE-X2、MAGE4、MAGE4A、MAGE4B；NCBI遺伝子ID：4103）；MAGEファミリーメンバーA11（MAGEA11；CT1.11、MAGE-11、MAGE11、MAGEA-11；NCBI遺伝子ID：4110）；MAGEファミリーメンバーC1（MAGEC1；CT7、CT7.1；NCBI遺伝子ID：9947）；MAGEファミリーメンバーC2（MAGEC2；CT10、HCA587、MAGEE1；NCBI遺伝子ID：51438）；MAGEファミリーメンバーD1（MAGED1；DLXIN-1、NRAGE；NCBI遺伝子ID：9500）；MAGEファミリーメンバーD2（MAGED2；11B6、BARTS5、BCG-1、BCG1、HCA10、MAGE-D2；NCBI遺伝子ID：10916）、キネシンファミリーメンバー20B（KIF20B；CT90、KRMP1、MPHOSPH1、MPP-1、MPP1；NCBI遺伝子ID：9585）、NDC80キネトコア複合体NUF2構成要素（NUF2；CDCA1、CT106、NUF2R；NCBI遺伝子ID：83540）、核外RNA輸送因子2（NXF2；CT39、TAPL-2、TCP11X2；NCBI遺伝子ID：56001）、PASドメイン含有リプレッサ1（PASD1；CT63、CT64、OXTES1；NCBI遺伝子ID：139135）、PDZ結合キナーゼ（PBK；CT84、HEL164、Nor1-3、SPK、TOPK；NCBI遺伝子ID：55872）、piwi様RNA媒介遺伝子サイレンシング2（PIWIL2；CT80、HILI、PIWIL1L、mili；NCBI遺伝子ID：55124）、メラノーマ優先発現抗原（PRAME；CT130、MAPE、OIP-4、OIP4；NCBI遺伝子ID：23532）、精子関連抗原9（SPAG9；CT89、HLC-6、HLC4、HLC6、JIP-4、JIP4、JLP、PHET、PIG6；NCBI遺伝子ID：9043）、核X結合ファミリーメンバーA1関連精子タンパク質（SPANXA1；CT11.1、CT11.3、NAP-X、SPAN-X、SPAN-Xa、SPAN-Xb、SPANX、SPANX-A；NCBI遺伝子ID：30014）、SPANXファミリーメンバーA2（SPANXA2；CT11.1、CT11.3、SPANX、SPANX-A、SPANX-C、SPANXA、SPANXC；NCBI遺伝子ID：728712）、SPANXファミリーメンバーC（SPANXC；CT11.3、CTp11、SPANX-C、SPANX-E、SPANXE；NCBI遺伝子ID：64663）、SPANXファミリーメンバーD（SPANXD；CT11.3、CT11.4、SPANX-C、SPANX-D、SPANX-E、SPANX

10

20

30

40

50

C、SPANXE、dJ171K16.1;NCBI遺伝子ID:64648)、SSXファミリーメンバー1(SSX1;CT5.1,SSRC;NCBI遺伝子ID:6756)、SSXファミリーメンバー2(SSX2;CT5.2、CT5.2A、HD21、HOM-MEL-40、SSX;NCBI遺伝子ID:6757)、シナプトネマ構造タンパク質3(SYCP3;COR1、RPRGL4、SCP3、SPGF4;NCBI遺伝子ID:50511)、精巣発現14細胞間橋形成因子(TEX14;CT113、SPGF23;NCBI遺伝子ID:56155)、転写因子Dpファミリーメンバー3(TFDP3;CT30、DP4、HCA661;NCBI遺伝子ID:51270)、セリンプロテアーゼ50(PRSS50;CT20、TSP50;NCBI遺伝子ID:29122)、TTKプロテインキナーゼ(TTK;CT96、ESK、MPH1、MPS1、MPS1L1、PYT;NCBI遺伝子ID:7272)及びジンクフィンガタンパク質165(ZNF165;CT53、LD65、ZSCAN7;NCBI遺伝子ID:7718)からなる群から選択される。T細胞受容体(TCR)、及び主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子に提示される癌精巣抗原のエピトープに結合するTCR様抗体は、当技術分野で既知であり、本明細書に記載のヘテロ二量体で使うことができる。新生物と関連する癌精巣抗原が、例えば、Gibbs, et al., Trends Cancer 2018 Oct;4(10):701-712、並びにcta.lncc.br/index.php.のCTデータベースウェブサイト中に要約されている。MHCに提示されるNY-ESO-1のエピトープに結合する例示的なTCR及びTCR様抗体は、例えば、Stewart-Jones, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Apr 7;106(14):5784-8;国際公開第2005113595号、国際公開第2006031221号、国際公開第2010106431号、国際公開第2016177339号、国際公開第2016210365号、国際公開第2017044661号、国際公開第2017076308号、国際公開第2017109496号、国際公開第2018132739号、国際公開第2019084538号、国際公開第2019162043号、国際公開第2020086158号、及び国際公開第2020086647号に記載されている。MHCに提示されるPRAMEのエピトープに結合する例示的なTCR及びTCR様抗体は、例えば、国際公開第2011062634号、国際公開第2016142783号、国際公開第2016191246号、国際公開第2018172533号、国際公開第2018234319号、及び国際公開第2019109821号に記載されている。MHCに提示されるMAGEバリエーションのエピトープに結合する例示的なTCR及びTCR様抗体は、例えば、国際公開第2007032255号、国際公開第2012054825号、国際公開第2013039889号、国際公開第2013041865号、国際公開第2014118236号、国際公開第2016055785号、国際公開第2017174822号、国際公開第2017174823号、国際公開第2017174824号、国際公開第2017175006号、国際公開第2018097951号、国際公開第2018170338号、国際公開第2018225732号、及び国際公開第2019204683号に記載されている。MHCに提示される α フェトプロテイン(AFP)のエピトープに結合する例示的なTCR及びTCR様抗体は、例えば、国際公開第2015011450号に記載されている。MHCに提示されるSSX2のエピトープに結合する例示的なTCR及びTCR様抗体は、例えば、国際公開第2020063488号に記載されている。MHCに提示されるKK-LC-1(CT83)のエピトープに結合する例示的なTCR及びTCR様抗体は、例えば、国際公開第2017189254号に記載されている。

【0353】

細胞療法の例としては、Algenpantucel-L、Sipuleucel-T、(BPX-501)リボゲンレクルセル米国特許第9089520号、国際公開第2016100236号、AU-105、ACTR-087、活性化された同種異系ナチュラルキラー細胞CND0-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血幹細胞、イミレクルーセル-T、バル

10

20

30

40

50

タルーセルーT、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、FT-1050 処理骨髄幹細胞療法、CD4CARNK-92細胞、CryoStim、AlloStim、レンチウイルス形質導入huCART-メソ細胞、CART-22細胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T細胞、自家4H11-28z/fIL-12/EGFRt T細胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGfbRII-NY-ESOC259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、CSG-005が挙げられる。

10

【0354】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の共投与される治療剤は、それらの作用機序によって、例えば、以下の群に分類され得る：

- ・ ペントスタチン又はクラドリピンなどのアデノシンデアミナーゼを標的とする薬剤；
- ・ AZD1390などのATMを標的とする薬剤；
- ・ サーボチニブ、カプマチニブ、テトポニチブ、ABT-700、AG213、JNJ-38877618 (OMO-1)、メレスチニブ (merestinib)、HQP-8361、BMS-817378、又はTAS-115などのMETを標的とする薬剤；
- ・ アントロキノール、ビニメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、トラメチニブ、アップロセルチブ、ミルダメチニブ (PD-0325901)、ピマセルチブ、レファメチニブなどのマイトジェン活性化プロテインキナーゼを標的とする薬剤、又は国際公開第2011008709号、国際公開第2013112741号、国際公開第2006124944号、国際公開第2006124692号、国際公開第2014064215号、国際公開第2018005435号、Zhou, et al., Cancer Lett. 2017 Nov 1, 408:130-137、Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem. (2012) 27(4):558-70；Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35；Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8；Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42、若しくはHu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61に開示される化合物；
- ・ アグラチマジンベサデノベック (aglatimagene besadenovec) (Prostatak、PancAtak、GliAtak、GMCI、又はAdV-tk) などのチミジンキナーゼを標的とする薬剤；
- ・ ペギロデカキン (AM-0010) (PEG化IL10)、CA-4948 (IRAK4阻害剤) などのインターロイキン経路を標的とする標的とする薬剤；
- ・ レトロゾール、アナストロゾール、アミノグルテチミド、酢酸メジストロール (MEGACE (登録商標))、エキセメスタン、フォルメスタン、ファドロゾール、ボロゾール (RIVISOR (登録商標))、レトロゾール (FEMARA (登録商標))、又はアナストロゾール (ARIMIDEX (登録商標)) などのシトクロムP450ファミリーメンバーを標的とする薬剤；
- ・ CD73阻害剤などのCD73を標的とする薬剤 (例えば、クエムリクルスタット (AB680)) 又は抗CD73抗体 (例えば、オレクルマブ)；
- ・ MTG-201などのDKK3を標的とする薬剤；
- ・ プラチディシンなどのEEF1A2を標的とする薬剤；
- ・ ロヒニチブ (rohinitib) などEIF4A1を標的とする薬剤；
- ・ TRC105 (インフロツキシマブ) などのエンドグリンを標的とする薬剤；
- ・ エルタネクサ (eltanexor) などのエキソポリチン-1を標的とする薬剤；
- ・ 国際公開第2017160861号に開示されている化合物など脂肪酸アミドヒド

20

30

40

50

ロラーゼを標的とする薬剤；

- ・ アンロチニブ (anlotinib) などの熱ショックタンパク質 90 ベータファミリーメンバー 1 を標的とする薬剤；

- ・ ルキソテミチド (LTX-315) などのラクトフェリンを標的とする薬剤；

- ・ 米国特許第 4965288 号、米国特許第 4997854 号、米国特許第 4943593 号、米国特許第 5021456 号、米国特許第 5059714 号、米国特許第 5120764 号、米国特許第 5182297 号、米国特許第 5252608 号、又は米国特許出願公開第 20040248871 号に開示されている化合物などのリシルオキシダーゼを標的とする薬剤；

- ・ KITE-718、MAGE-A10C796T、又は MAGE-A10TCR などの MAGE ファamilyメンバーを標的とする薬剤；

- ・ ALRN-6924、CMG-097、ミラデメタンモノシレート水和物 (DS-3032b)、又は AMG-232 などの MDM2 を標的とする薬剤；

- ・ ALRN-6924 などの MDM4 を標的とする薬剤；

- ・ MART-1 F5 TCR 操作 PBMC などの、メラニン A を標的とする薬剤；

- ・ CSG-MESO 又は TC-210 などの、メソテリンを標的とする薬剤；

- ・ M8891 又は APL-1202 などの METAP2 を標的とする薬剤；

- ・ BMS-986299 などの NLRP3 を標的とする薬剤；

- ・ デビミスタット (devimistat) (CPI-613) などのオキソグルタレートデヒドロゲナーゼを標的とする薬剤；

- ・ アフリベルセプトなどの胎盤成長因子を標的とする薬剤；

- ・ 国際公開第 2015148954 号、国際公開第 2012082647 号、又は国際公開第 2017160861 号に開示されている化合物などの SLC10A3 を標的とする薬剤；

- ・ 国際公開第 2019103203 号に開示の化合物など形質転換成長因子アルファ (TGFA) を標的とする薬剤；

- ・ ケベトリン (kevetrin) (刺激因子) などの腫瘍タンパク質 p53 を標的とする薬剤；

- ・ アフリベルセプトなどの血管内皮成長因子 A を標的とする薬剤；

- ・ フルキノチニブ又は MP0250 などの血管内皮成長因子受容体を標的とする薬剤；

- ・ CA-170、又は HMBD-002 などの VISTA を標的とする薬剤；

- ・ アダボセルチブ (adavosertib) (AZD-1775) などの WEE1 を標的とする薬剤；

- ・ イマチニブ、レバスチニブ、アシミニブ、ボナチニブ (ICLUSIG (登録商標)) などの ABL1 を標的とする小分子阻害剤；

- ・ CPI-444、AZD-4635、プレラデナント、エトルマデナント (AB928)、又は PBF-509 などの、アデノシン受容体を標的とする小分子アンタゴニスト；

- ・ メクロフェナム酸ナトリウム又はジロートンなどのアラキドン酸 5-リポキシゲナーゼを標的とする小分子阻害剤；

- ・ BAY-937、セララセルチブ (AZD6738)、AZD6783、VX-803、又は VX-970 (ベルゾセルチブ) などの ATR セリン/スレオニンキナーゼを標的とする小分子阻害剤；

- ・ ベンセンチニブ (BGB-324)、SLC-0211、又はギルテリチニブ (Axl/Flt3) などの AXL 受容体チロシンキナーゼを標的とする小分子阻害剤；

- ・ (S)-6-アミノ-9-(1-(ブト-2-イノイル)ピロリジン-3-イル)-7-(4-フェノキシフェニル)-7H-プリン-8(9H)-one、アカラブルチニブ (ACP-196)、ザヌブルチニブ (BGB-3111)、CB988、ポセルチニブ (HM71224)、イブルチニブ (イムブルピカ (Imbruvica))、M-2951 (エポブルチニブ)、チラブルチニブ (ONO-4059)、リルザブルチニブ (PR

10

20

30

40

50

N-1008)、スベブルチニブ(CC-292)、ベカブルチニブ、ARQ-531(MK-1026)、SHR-1459、DTRMWXHS-12、又はTAS-5315などのブルトンチロシンキナーゼ(BTK)を標的とする小分子阻害剤；

- ・ ラロトレクチニブ、エントレクチニブ、又はセリトレクチニブ(LOXO-195)などの神経栄養受容体チロシンキナーゼを標的とする小分子阻害剤；

- ・ エントレクチニブ、レボトレクチニブ(TPX-0005)、又はロルラチニブなどのROS癌原遺伝子1受容体型チロシンキナーゼを標的とする小分子阻害剤；

- ・ VAL-201、チルバニプリン(KX2-391)、又はマレイン酸イルギナチニブ(NS-018)などのSRC癌原遺伝子非受容体型チロシンキナーゼを標的とする小分子阻害剤；

- ・ ナビトクラックス(ABT-263)、ベネトクラックス(ABT-199、RG-7601)、AT-101(ゴシポール)などのB細胞リンパ腫2を標的とする小分子阻害剤；

- ・ ABBV-744、INCB-054329、INCB057643、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、NHWD-870、ODM-207、ZBC246、ZEN3694、CC-95775(FT-1101)、ミベブレシブ、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、又はGS-5829などのプロモドメイン及び外部ドメイン(BET)プロモドメイン含有タンパク質を標的とする小分子阻害剤；

- ・ STNM-01などの炭水化物スルホトランスフェラーゼ15を標的とする小分子阻害剤；

- ・ ポルマコキシブ、アセタゾラミド、又はメタゾラミドなどの炭酸脱水酵素を標的とする小分子阻害剤；

- ・ CWP-291又はPRI-724などのカテニンベータ1を標的とする小分子阻害剤；

- ・ CCX-872、BMS-813160(CCR2/CCR5)、又はMK-7690(ピクリピロク)などのC-Cモチーフケモカイン受容体を標的とする小分子アンタゴニスト；

- ・ C-X-Cモチーフケモカイン受容体(例えば、CXCR4)を標的とする小分子アンタゴニスト、ビリキサホルチド(blixafortide)；。

- ・ アバドマイド(CC-122)、CC-92480、CC-90009、又はイベルドマイドなどのセレブロンを標的とする小分子阻害剤；

- ・ SRA737などのチェックポイントキナーゼ1を標的とする小分子阻害剤；

- ・ Imprime PGG(Biothera Pharmaceuticals)などの補体成分を標的とする小分子阻害剤；

- ・ オラプテセドペゴル(olaptosed pegol)(NOX-A12)などのC-X-Cモチーフケモカインリガンド(CXCL12など)を標的とする小分子阻害剤；

- ・ ODM-209、LAE-201、セビテロネル(VT-464)、CFG920、アビラテロン、又は酢酸アビラテロンなどのシトクロムP450ファミリーを標的とする小分子阻害剤；

- ・ スピノキシン(supinoxin)(RX-5902)などのDEADボックスヘリカーゼ5を標的とする小分子阻害剤；

- ・ 例えば、国際公開第2021130638号などに記載の、DGKaを標的とする小分子阻害剤；

- ・ BI-891065などのディアブロIAP結合ミトコンドリアタンパク質を標的とする小分子阻害剤；

- ・ プラトレキセド又はペメトレキセド二ナトリウムなどのジヒドロ葉酸レダクターゼを標的とする小分子阻害剤；

- ・ MSC2490484A(nedisertib)、VX-984、AsiDNA(DT-01)、LXS-196、又はソトラスタウリンなどのDNA依存性プロテイン

10

20

30

40

50

キナーゼを標的とする小分子阻害剤；

- ・ B I O - 1 1 0 0 6 などの M A R C K S を標的とする小分子阻害剤；
- ・ G S K - 3 1 4 5 0 9 4 などの R I P K 1 を標的とする小分子阻害剤；
- ・ A T 1 3 1 4 8 又は K D 0 2 5 などの R h o 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼを標的とする小分子阻害剤；
- ・ イリノテカン、フィルテカンペゴル、又はアムルビシンなどの D N A トポイソメラーゼを標的とする小分子阻害剤；
- ・ O N C - 2 0 1 などのドーパミン受容体 D 2 を標的とする小分子阻害剤；
- ・ ピノメスタット (E P Z - 5 6 7 6) などのヒストンリジンメチルトランスフェラーゼのような D O T 1 を標的とする小分子阻害剤；
- ・ タゼメスタット、C P I - 1 2 0 5、又は P F - 0 6 8 2 1 4 9 7 などの E Z H 2 を標的とする小分子阻害剤；
- ・ T V B - 2 6 4 0 (S a g i m e t B i o s c i e n c e s) などの脂肪酸合成酵素を標的とする小分子阻害剤；
- ・ ベマリツズマブ (F P A 1 4 4) などの線維芽細胞成長因子受容体 2 (F G F R 2) を標的とする小分子阻害剤；
- ・ V S - 4 7 1 8、デファクチニブ、又は G S K 2 2 5 6 0 9 8 などの焦点接着キナーゼ (F A K、P T K 2) を標的とする小分子阻害剤；
- ・ プラトレキサートなどの葉酸受容体 1 を標的とする小分子阻害剤；
- ・ チオストレプトンなどの F O X M 1 を標的とする小分子阻害剤；
- ・ ベラペクチン (G R - M D - 0 2) などのガレクチン 3 を標的とする小分子阻害剤；
- ・ レラコリラント (relacorilant) (C O R T - 1 2 5 1 3 4) などの糖質コルチコイド受容体を標的とする小分子拮抗薬；
- ・ C B - 8 3 9 (テラグレナスタット (telaglenastat)) 又はビス-2-(5-フェニルアセトアミド-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチルスルフィド (B P T E S) が含まれるが、これらに限定されないグルタミナーゼを標的とする小分子阻害剤；
- ・ エラゴリックス、レルゴリックス、又はデガレリックスなどの G N R H R を標的とする小分子阻害剤；
- ・ ベルズチファン (P T - 2 9 7 7 (M e r c k & C o .)) などの E P A S 1 を標的とする小分子阻害剤；
- ・ 制限イボシデニブ (A G - 1 2 0)、ボラシデニブ (A G - 8 8 1) (I D H 1 及び I D H 2)、I D H - 3 0 5、又はエナシデニブ (A G - 2 2 1) などのイソクエン酸デヒドロゲナーゼ (N A D P (+)) を標的とする小分子阻害剤
- ・ C C - 9 0 0 1 1 などのリジンデメチラーゼ 1 A を標的とする小分子阻害剤；
- ・ トミボセルチブ (tomivosertib) (e F T - 5 0 8) などの M A P K 相互作用セリン／スレオニンキナーゼを標的とする小分子阻害剤；
- ・ A L - 1 0 1 (B M S - 9 0 6 0 2 4) などのノッチ受容体を標的とする小分子阻害剤；
- ・ ボラセルチブ又はオンバンセルチブなどのポロ様キナーゼ 1 (P L K 1) を標的とする小分子阻害剤；
- ・ オラパリブ (M K 7 3 3 9)、ルカパリブ、ベリパリブ、タラゾパリブ、A B T - 7 6 7、パミパリブ (B G B - 2 9 0)、フルアゾールパリ (fluazolepali) (S H R - 3 1 6 2)、ニラパリブ (J N J - 6 4 0 9 1 7 4 2)、ステノパリブ (2 X - 1 2 1 (e - 7 4 9 9))、シミパリブ (simiparib)、I M P - 4 2 9 7、S C - 1 0 9 1 4、I D X - 1 1 9 7、H W H - 3 4 0、C E P 9 7 2 2、C E P - 8 9 8 3、E 7 0 1 6、3-アミノベンズアミド、又は C K - 1 0 2 などのポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ (P A R P) を標的とする小分子阻害剤；
- ・ M A K 6 8 3 などのポリコームタンパク質 E E D を標的とする小分子阻害剤；
- ・ W N T - 9 7 4 などのヤマアラシ O - アシルトランスフェラーゼを標的とする小分子

10

20

30

40

50

子阻害剤；

- ・ H P - 5 0 0 0、ロフェコキシブ、ケトロラクトロメタミン、ブロムフェナクナトリウム、オテナブロキシル（A T B - 3 4 6）、モフェゾラック、G L Y - 2 3 0、T R K - 7 0 0、ジクロフェナク、メロキシカム、パレコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、A X S - 0 6、ジクロフェナクカリウム、再処方セレコキシブ（D R G T - 4 6）、A A T - 0 7 6、メイスオシュリ、ルミラコキシブ、メロキシカム、バルデコキシブ、ザルトプロフェン、ニメスリド、アニトラザフェン、アプリコキシブ、シミコキシブ、デラコキシブ、フルミゾレ、フィロコキシブ、ロフェコキシブ、ルテカルピン、チルマコキシブ、ザルトプロフェン、又はイムレコキシブなどのプロスタグランジン-エンドペルオキシド合成酵素を標的とする小分子阻害剤；

10

- ・ M S 2 0 3、P F - 0 6 9 3 9 9 9 9、G S K 3 3 6 8 7 1 5、又はG S K 3 3 2 6 5 9 5などのタンパク質アルギニンNメチルトランスフェラーゼを標的とする小分子阻害剤；

- ・ T N O 1 5 5（S H P - 0 9 9）、R M C - 4 5 5 0、J A B - 3 0 6 8、R M C - 4 6 3 0（S A R 4 4 2 7 2 0）、又は国際公開第2018172984号、若しくは国際公開第2017211303号に開示されている化合物などのP T P N 1 1を標的とする小分子阻害剤；

- ・ タミバロテン（S Y - 1 4 2 5）などのレチノイン酸受容体を標的とする小分子アンタゴニスト；

- ・ M S C 2 3 6 3 3 1 8 Aなどのリボソームタンパク質S 6キナーゼB 1を標的とする小分子阻害剤；

20

- ・ タスキニモドなどのS 1 0 0カルシウム結合タンパク質A 9を標的とする小分子阻害剤；

- ・ アップロレセランナトリウム（uproleselan sodium）（G M I - 1 2 7 1）などセレクチンEを標的とする小分子阻害剤；

- ・ H 3 B - 8 8 0 0などのS F 3 B 1を標的とする小分子阻害剤；

- ・ Y C 8 - 0 2などのサーチュイン-3を標的とする小分子阻害剤；

- ・ ソニデギブ（O d o m z o（登録商標）、以前はL D E - 2 2 5）、ビスモデギブ（G D C - 0 4 4 9）、グラスデギブ（P F - 0 4 4 4 9 9 1 3）、イトラコナゾール、又はパチデギブ（p a t i d e g i b）、タラデギブ（t a l a d e g i b）などのS M Oを標的とする小分子阻害剤；

30

- ・ O P S - 2 0 1などのソマトスタチン受容体を標的とする小分子アンタゴニスト；

- ・ オパガニブ（Y e l i v a（登録商標）、A B C 2 9 4 6 4 0）などのスフィンゴシンキナーゼ2を標的とする小分子阻害剤；

- ・ ナパブカシン（B B I - 6 0 8）などのS T A T 3を標的とする小分子阻害剤；

- ・ G 0 0 7 - L K又はステノパリブ（2 X - 1 2 1（e - 7 4 9 9））などのタンキラーゼを標的とする小分子阻害剤；

- ・ ガルニセルチブ、P F - 0 6 9 5 2 2 2 9などのT F G B R 1を標的とする小分子阻害剤；

- ・ イデトレキセド（idetrexed）（O N X - 0 8 0 1）などのチミジル酸合成酵素を標的とする小分子阻害剤；

40

- ・ C M G - 0 9 7などの腫瘍タンパク質p 5 3を標的とする小分子阻害剤；

- ・ C B - 5 0 8 3などのバロシン含有タンパク質を標的とする小分子阻害剤；

- ・ オムビペピムト（ombipepimut）- S（D S P - 7 8 8 8）などのW T 1を標的とする小分子阻害剤；

- ・ ナモデノソン（C F 1 0 2）などのアデノシン受容体を標的とする小分子アゴニスト；

- ・ クリサンタスパーゼ（E r w i n a s e（登録商標））、G R A S P A（E R Y - 0 0 1、E R Y - A S P）、カラスパルガーゼペゴル、又はペグアスパラガーゼなどのアスパラギナーゼを標的とする小分子アゴニスト；

50

- ・ M T L - 5 0 1 などの C C A A T 増強剤結合タンパク質アルファを標的とする小分子アゴニスト；
- ・ ミトタンなどのシトクロム P 4 5 0 ファミリーを標的とする小分子アゴニスト；
- ・ R G T - 1 0 0 などの D E x D / H - b o x ヘリカーゼ 5 8 を標的とする小分子アゴニスト；
- ・ 酢酸リュープロレリン、酢酸リュープロレリン徐放性デポー（A T R I G E L）、パモ酸トリプトレリン、又は酢酸ゴセレリンなどの G N R H R を標的とする小分子アゴニスト；
- ・ プレキシジェベルセン（prexigebersen）（B P 1 0 0 1）などの G R B 2 を標的とする小分子アゴニスト；
- ・ オマベロキシロン（omaveloxolone）（R T A - 4 0 8）などの N F E 2 L 2 を標的とする小分子アゴニスト；
- ・ ミファムルチド（リポソーム）などの N O D 2 を標的とする小分子アゴニスト；
- ・ シンチロルゴン（cintirorgon）（L Y C - 5 5 7 1 6）などの R A R 関連オーファン受容体ガンマを標的とする小分子アゴニスト；
- ・ トレチノインなどのレチノイン酸受容体（retinoic acid receptor、R A R）を標的とする小分子アゴニスト；
- ・ A D U - S 1 0 0（M I W - 8 1 5）、S B - 1 1 2 8 5、M K - 1 4 5 4、S R - 8 2 9 1、A d V C A 0 8 4 8、G S K - 5 3 2、S Y N - S T I N G、M S A - 1、S R - 8 2 9 1、サイクリック G A M P（c G A M P）、又はサイクリックジ A M P などの S T I N G 1 を標的とする小分子アゴニスト；
- ・ レボチロキシナトリウムなどの甲状腺ホルモン受容体ベータを標的とする小分子アゴニスト；
- ・ タソネルミンなどの腫瘍壊死因子を標的とする小分子アゴニスト；
- ・ E Z N - 3 0 4 2 などの 5 を含むバキュロウイルス I A P リピートを標的とするアンチセンス剤；
- ・ プレキシジェベルセンなどの G R B 2 を標的とするアンチセンス剤；
- ・ アパトルセンなどの熱ショックタンパク質 2 7 を標的とするアンチセンス剤；
- ・ ダンヴァチルセン（danvatirsen）（I O N I S - S T A T 3 - 2 . 5 R x）などの S T A T 3 を標的とするアンチセンス剤；
- ・ S B - 7 2 8 - T などの C - C モチーフケモカイン受容体を標的とする遺伝子療法；
- ・ E G E N E - 0 0 1、タヴォキノゲンテルセプラスミド（tavokinogene telse plasmid）、ノガペンデキンアルファ（A L T - 8 0 3）、N K T R - 2 5 5、N I Z - 9 8 5（h e t I L - 1 5）、S A R 4 4 1 0 0 0、又は M D N A - 5 5 などのインターロイキンを標的とする遺伝子療法；
- ・ クローディキシマブなどのクローディン 1 8 を標的とする抗体；
- ・ A B - 1 6 B 5 などのクラステリンを標的とする抗体；
- ・ ラブリズマブ（A L X N - 1 2 1 0）などの補体成分を標的とする抗体；
- ・ B M S - 9 8 6 2 5 3（H u M a x - I n f l a m）などの C - X - C モチーフケモカインリガンドを標的とする抗体；
- ・ デムシズマブ、ナビシキシズマブなどのデルタ様標準ノッチリガンド 4（D L L 4）を標的とする抗体（D L L 4 / V E G F）；
- ・ フィバツズマブ（K B - 0 0 4）などの E P H 受容体 A 3 を標的とする抗体；
- ・ オボルツズマブモナトックス（V B 4 - 8 4 5）などの上皮細胞接着分子を標的とする抗体；
- ・ G A L - F 2、B - 7 0 1（ボファタマブ）などの線維芽細胞成長因子を標的とする抗体；
- ・ M P - 0 2 5 0 などの肝細胞成長因子を標的とする抗体；
- ・ カナキヌマブ（A C Z 8 8 5）、ゲボキズマブ（V P M 0 8 7）、C J M - 1 1 2、グセルクマブ、タラコツズマブ（talacotuzumab）（J N J - 5 6 0 2 2 4 7 3）、

10

20

30

40

50

シルツキシマブ、又はトシリズマブなどのインターロイキンを標的とする抗体；

- ・ ABBV-085又はクサツズマブ（ARGX-110）などのLRRC15を標的とする抗体；

- ・ BMS-986148、SEL-403、又は抗MSLN-MMAEなどのメソセリンを標的とする抗体；

- ・ ランドグロズマブ（landogrozumab）などのミオスタチンを標的とする抗体；

- ・ タレクツマブ（tarextumab）などのノッチ受容体を標的とする抗体；

- ・ SAR439459、ABBV-151、NIS793、SRK-181、XOMA 089、又は国際公開第2019103203号に開示されている化合物などの、TGFB1（TGFB1）を標的とする抗体；

- ・ HLA-A2402／HLA-A0201制限エピトープペプチドワクチンなどのfms関連受容体チロシンキナーゼを標的とするワクチン

- ・ PSV-AML（PhosphoSynVax）などの熱ショックタンパク質27を標的とするワクチン；

- ・ IO-120+IO-103（PD-L1／PD-L2ワクチン）又はIO-103などのPD-L1を標的とするワクチン；

- ・ MVA-p53などの腫瘍タンパク質p53を標的とするワクチン；

- ・ WT-1アナログペプチドワクチン（WT1-CTL）などのWT1を標的とするワクチン；

- ・ 腫瘍溶解物／MUC1／サバイビンPeptivatorをロードした樹状細胞ワクチンなどのバキュロウイルスIAPリピート含有5を標的とする細胞療法；

- ・ DC-Ad-GMCAIXなどの炭酸脱水酵素を標的とする細胞療法；

- ・ CCR5-SBC-728-HSPCなどのC-Cモチーフケモカイン受容体を標的とする細胞療法；

- ・ CIK-CAR、PSMA又はCART-PSMA-TGFβRDNなどの葉酸ヒドロラーゼ1を標的とする細胞療法；

- ・ CPG3-CAR（GLYCAR）などのGSTP1を標的とする細胞療法；

- ・ FH-MCVA2TCR又はNeoTCR-P1などのHLA-Aを標的とする細胞療法；

- ・ CST-101などのインターロイキンを標的とする細胞療法；

- ・ 抗KRAS G12D mTCR PBLなどのKRASを標的とする細胞療法；

- ・ 抗cMet RNA CAR TなどのMETを標的とする細胞療法；

- ・ JCAR-020などのMUC16を標的とする細胞療法；

- ・ PD-1ノックアウトT細胞療法（食道癌／NSCLC）などのPD-1を標的とする細胞療法；

- ・ BPX-701などのPRAMEを標的とする細胞療法；

- ・ KITE-439などの形質転換タンパク質E7を標的とする細胞療法；

- ・ WT1-CTL、ASP-7517、又はJTCR-016などのWT1を標的とする細胞療法。

【0355】

例示的な併用療法

リンパ腫又は白血病併用療法

一部の化学療法剤は、リンパ腫又は白血病を治療するのに好適である。これらの薬剤としては、アルデスロイキン、アルボシジブ、アミフォスチン三水合物、アミノカンプトテシン、チンエアンチネオプラストンA10、アンチネオプラストンAS2-1、抗胸腺細胞グロブリン、三酸化ヒ素、Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤ABT-263、βアレチン、BMS-345541、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標））、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、PS-341）、プリオスタチン1、ブルスルファン、カムパス-1H、カルボプラチン、カルフィルゾミブ（Kyprolis（登録商標））、カルムスチン、カスポファンギン酢酸塩、CC-5103、クロラムブシル、

10

20

30

40

50

CHOP（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン）、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クルクミン、CVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、及びプレドニゾン）、シクロホスファミド、シクロポリン、シタラビン、デニロイキン・ディフティトックス、デキサメタゾン、ドセタキセル、ドラスタチン10、ドキシソルビシン、ドキシソルビシン塩酸塩、DT-PACE（デキサメタゾン、サリドマイド、シスプラチン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、及びエトポシド）、エンサスタウリン、エポエチン、エトポシド、エベロリムス（RAD001）、FCM（フルダラビン、シクロホスファミド、及びミトキサントロン）、FCR（フルダラビン、シクロホスファミド、及びリツキシマブ）、フェンレチニド、フィルグラスチム、フラボピリドール、フルダラビン、FR（フルダラビン及びリツキシマブ）、ゲルダナマイシン（17-AAG）、hyperCVAD（超分画シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、デキサメタゾン、メトトレキサート、及びシタラビン）、ICE（イホスファミド、カルボプラチン、及びエトポシド）、イホスファミド、イリノテカン塩酸塩、インターフェロン α -2b、イキサベピロン、レナリドミド（REVLIMID（登録商標）、CC-5013）、リンホカイン活性化キラー細胞、MCP（ミトキサントロン、クロラムブシル、及びプレドニゾン）、メルファラン、メスナ、メトトレキサート、ミトキサントロン塩酸塩、モテキサフィンガドリニウム、ミコフェノール酸モフェチル、ネララビン、オバトクラックス（GX15-070）、オブリメルセン、オクトレオチド酢酸塩、 ω -3脂肪酸、Omri-IgG-am（WNIg、Omrix）、オキサリプラチン、パクリタキセル、パルボシクリブ（PD0332991）、ペグフィルグラスチム、ペグ化リボソームドキシソルビシン塩酸塩、ペリフォシン（perifosin）、プレドニゾン、プレドニゾン、組換えflt3リガンド、組換えヒトトロノボエチン、組換えインターフェロン α 、組換えインターロイキン-11、組換えインターロイキン-12、リツキシマブ、R-CHOP（リツキシマブ及びCHOP）、R-CVP（リツキシマブ及びCVP）、R-FCM（リツキシマブ及びFCM）、R-ICE（リツキシマブ及びICE）、R-MCP（リツキシマブ及びMCP）、R-ロスコビチン（セリシクリブ、CYC202）、サルグラモスチム、シルデナフィルシトレート、シンバスタチン、シロリムス、スチリルスルホン、タクロリムス、タネスピマイシン、テムシロリムス（CC-1779）、サリドマイド、治療用同種異系リンパ球、チオテパ、チピファルニブ、ビンクリスチン、ビンクリスチン硫酸塩、ビノレルビン酒石酸塩、SAHA（スベラニリロヒドロキサム酸、又はスベロイル、アニリド、及びヒドロキサム酸）、ベムラフェニブ（Zelboraf（登録商標））、ベネトクラックス（ABT-199）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0356】

1つの改良型アプローチは、モノクローナル抗体が、インジウム-111、イットリウム-90、及びヨウ素-131などの放射性同位体粒子と組み合わされる放射線免疫療法である。併用療法の例としては、限定されるものではないが、ヨウ素-131トシツモマブ（BEXXAR（登録商標））、イットリウム-90イブリツモマブチウキセタン（ZEVALLIN（登録商標））、及びCHOPを併用するBEXXAR（登録商標）が挙げられる。

【0357】

上記の治療法は、幹細胞移植又は治療で補足され得るか、又はそれらと組み合わせられ得る。治療手段としては、末梢血幹細胞移植、自家造血幹細胞移植、自家骨髄移植、抗体療法、生物学的療法、酵素阻害療法、放射線全身照射、幹細胞の注入、幹細胞サポートを伴う骨髄切除、インビトロで処理された末梢血幹細胞の移植、臍帯血移植、免疫酵素技術、低LETコバルト-60 γ 線療法、ブレオマイシン、従来手術、放射線療法、及び非骨髄切除性同種異系造血幹細胞移植が挙げられる。

【0358】

非ホジキンリンパ腫の併用療法

非ホジキンリンパ腫（NHL）、特にB細胞起源のリンパ腫の治療としては、モノクローナル抗体の使用、標準的な化学療法アプローチ（例えば、全てが場合によりリツキシマ

ブ（R）などを含む、CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン）、CVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、及びプレドニゾン）、FCM（フルダラビン、シクロホスファミド、及びミトキサントロン）、MCP（ミトキサントロン、クロラムブシル、プレドニゾン）、放射免疫療法、及びそれらの組み合わせ、特に抗体療法の化学療法との一体化が挙げられる。

【0359】

NHL／B細胞癌の治療用の非コンジュゲート型モノクローナル抗体の例としては、リツキシマブ、アレムツズマブ、ヒト又はヒト化抗CD20抗体、ルミリキシマブ、抗TNF関連アポトーシス誘導リガンド（抗TRAIL）、ベバシズマブ、ガリキシマブ、エブラツズマブ、SGN-40、及び抗CD74が挙げられる。

10

【0360】

NHL／B細胞癌の治療に使用される実験的な抗体薬剤の例としては、オフアツムマブ、ha20、PRO131921、アレムツズマブ、ガリキシマブ、SGN-40、CHIR-12.12、エブラツズマブ、ルミリキシマブ、アポリズマブ、ミラツズマブ、及びベバシズマブが挙げられる。

【0361】

NHL／B細胞がんの化学療法の標準的レジメンの例としては、CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン）、R-FCM、R-CVP、及びR-MCPが挙げられる。

20

【0362】

NHL／B細胞癌の放射免疫療法の例としては、イットリウム90イブリツモマブチウキセタン（ZEVALLIN（登録商標））及びヨウ素131トシツモマブ（BEXXAR（登録商標））が挙げられる。

【0363】

マントル細胞リンパ腫の併用療法

マントル細胞リンパ腫（MCL）の治療的治療としては、併用化学療法、例えば、CHOP、hyperCVAD、及びFCMが挙げられる。これらのレジメンは、併用療法のR-CHOP、hyperCVAD-R、及びR-FCMを形成するように、モノクローナル抗体のリツキシマブで補足され得る。上述の治療法のうちのいずれかは、MCLを治療するために、幹細胞移植又はICEと組み合わせられ得る。

30

【0364】

MCLを治療する代替的アプローチは免疫療法である。1つの免疫療法は、リツキシマブなどのモノクローナル抗体を使用する。もう1つは、個々の患者の腫瘍の遺伝子構造に基づくGTOP-99などの癌ワクチンを使用する。

【0365】

MCLを治療するための改良型アプローチは、モノクローナル抗体がヨウ素-131トシツモマブ（BEXXAR（登録商標））及びイットリウム-90イブリツモマブチウキセタン（ZEVALLIN（登録商標））などの放射性同位体粒子と組み合わせられる放射免疫療法である。別の例では、BEXXAR（登録商標）がCHOPとの逐次的治療で使用される。

40

【0366】

MCLを治療する他のアプローチとしては、自家幹細胞移植と高用量化学療法の併用、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）又はPS-341）などのプロテアソーム阻害剤の投与、又は特にリツキシマブと組み合わせたサリドマイドなどの抗血管新生剤の投与が挙げられる。

【0367】

別の治療アプローチは、他の化学療法剤と組み合わせて、Bcl-2タンパク質の分解を引き起こし、オブリメルセンなどの化学療法に対する癌細胞の感受性を増加させる薬物を投与することである。

50

【0368】

更なる治療アプローチは、mTOR阻害剤の投与を含み、これは、細胞増殖の阻害及び更には細胞死を引き起こし得る。非限定的な例は、シロリムス、テムシロリムス（TORISEL（登録商標）、CCI-779）、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309（ピミラリシブ）、ボクスタリシブ、GSK-2126458、及びテムシロリムスとRITUXAN（登録商標）、VELCADE（登録商標）、又は他の化学療法剤との併用である。

【0369】

MCLの他の最近の治療法が開示されている。かかる例としては、フラボピリドール、パルボシクリブ（PD0332991）、R-ロスコビチン（セリシクリブ、CYC202）、スチリルスルホン、オバトクラックス（GX15-070）、TRAIL、抗TRAAIL死受容体DR4及びDR5抗体、テムシロリムス（TORISEL（登録商標）、CCI-779）、エベロリムス（RAD001）、BMS-345541、クルクミン、SAHA、サリドマイド、レナリドマイド（REVLIMID（登録商標）、CC-5013）、及びゲルダナマイシン（17 AAG）が挙げられる。

【0370】

ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症の併用療法

ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症（Waldenstrom's Macroglobulinemia、WM）を治療するために使用される治療剤としては、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アルボシジブ、アミフォスチン三水合物、アミノカンプトテシン、アンチネオプラストンA10、アンチネオプラストンAS2-1、抗胸腺細胞グロブリン、三酸化ヒ素、自家ヒト腫瘍由来HSPPC-96、Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤ABT-263、βアレチン、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標））、プリオスタチン1、ブスルファン、カムパス-1H、カルボプラチン、カルムスチン、カスポファンギン酢酸塩、CC-5103、シスプラチン、クロファラビン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビン、デニロイキンジフチトクス、デキサメタゾン、ドセタキセル、ドラスタチン10、ドキソルビシン塩酸塩、DT-PACE、エンザスタウリン、エポエチンα、エブラツズマブ（hLL2-抗CD22ヒト化抗体）、エトポシド、エベロリムス、フェンレチニド、フィルグラスチム、フルダラビン、イブルチニブ、イホスファミド、インジウム-111モノクローナル抗体MN-14、ヨウ素-131トシツモマブ、イリノテカン塩酸塩、イクサベピロン、リンホカイン活性化キラー細胞、メルファラン、メスナ、メトトレキサート、ミトキサントロン塩酸塩、モノクローナル抗体CD19（例えば、チサゲンレクロイセル-T、CART-19、CTL-019）、モノクローナル抗体CD20、モテキサフィンガドリニウム、ミコフェノール酸モフェチル、ネララビン、オブリメルセン、オクトレオチド酢酸塩、オメガ-3脂肪酸、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペグフィルグラスチム、ペグ化リポソームドキソルビシン塩酸塩、ペントスタチン、ペリフォシン、プレドニゾン、組換えflt3リガンド、組換えヒトトロンボポエチン、組換えインターフェロンα、組換えインターロイキン-11、組換えインターロイキン-12、リツキシマブ、サルグラモストム、クエン酸シルデナフィル（VIAGRA（登録商標））、シンバスタチン、シロリムス、タクロリムス、タネスピマイシン、サリドマイド、治療用同種異系リンパ球、チオテパ、チピファルニブ、トシツモマブ、ウロクブルマブ、ベルツズマブ、硫酸ビンクリスチン、酒石酸ビノレルビン、ポリノスタット、WT1126-134ペプチドワクチン、WT-1アナログペプチドワクチン、イットリウム-90イブリツモマブチウキセタン、イットリウム-90ヒト化エブラツズマブ、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0371】

WMを治療するために使用される治療手段の例としては、末梢血幹細胞移植、自家造血幹細胞移植、自家骨髄移植、抗体療法、生物学的療法、酵素阻害療法、放射線全身照射、幹細胞の注入、幹細胞サポートを伴う骨髄切除、インビトロで処理された末梢血幹細胞の移植、臍帯血移植、免疫酵素技術、低LETコバルト-60γ線療法、ブレオマイシン、

10

20

30

40

50

従来の手術、放射線療法、及び非骨髄切除性同種異系造血幹細胞移植が挙げられる。

【0372】

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）の併用療法

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）の治療に使用される治療剤には、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、抗CD20モノクローナル抗体、エトポシド、ブレオマイシン、WMのために列挙された多くの薬剤、並びにICE及びRICEなどのそれらの任意の組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、DLBCLを治療するために使用される治療剤としては、リキシマブ（Rituxan（登録商標））、シクロホスファミド、ドキソルビシン塩酸塩（ヒドロキシダウノルビシン）、ビンクリスチン硫酸塩（Oncovin（登録商標））、プレドニゾン、ベンダムスチン、イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、イブルチニブ、ポラツズマブベドチンp i i q、ベンダムスチン、コパンリシブ、レナリドマイド（Revlimid（登録商標））、デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン、Yescarta（登録商標）、Kymriah（登録商標）、Polivy（登録商標）（ポラツズマブベドチン）、BR（ベンダムスチン（Treanda（登録商標））、ゲムシタビン、オキシプラチン、オキザリプラチン、タファシタマブ、ポラツズマブ、シクロホスファミド、又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、DLBCLを治療するために使用される治療剤としては、R-CHOP（リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキソルビシン塩酸塩（ヒドロキシダウノルビシン）+ビンクリスチン硫酸塩（Oncovin（登録商標））+プレドニゾン）、リツキシマブ+ベンダムスチン、R-ICE（リツキシマブ+イホスファミド+カルボプラチン+エトポシド）、リツキシマブ+レナロミド（lenalomide）、R-DHAP（リツキシマブ+デキサメタゾン+高用量シタラビン（Ara C）+シスプラチン）、Polivy（登録商標）（ポラツズマブベドチン）+BR（ベンダムスチン（Treanda（登録商標））及びリツキシマブ（Rituxan（登録商標））、R-GemOx（ゲムシタビン+オキザリプラチン+リツキシマブ）、Tafa-Len（タファシタマブ+レナリドミド）、タファシタマブ+Revlimid（登録商標）、ポラツズマブ+ベンダムスチン、ゲムシタビン+オキザリプラチン、R-EPOCH（リツキシマブ+リン酸エトポシド+プレドニゾン+ビンクリスチン硫酸塩（Oncovin（登録商標））+シクロホスファミド+ドキソルビシン塩酸塩（ヒドロキシダウノルビシン））、又はCHOP（シクロホスファミド+ドキソルビシン塩酸塩（ヒドロキシダウノルビシン）+ビンクリスチン硫酸塩（Oncovin（登録商標））+プレドニゾン）が挙げられる。いくつかの実施形態では、DLBCLを治療するために使用される治療剤としては、タファシタマブ、グロフィタマブ、エポコリタマブ、Lonca-T（ロンカツキシマブテシリン）、Debio-1562、ポラツズマブ、Yescarta、JCAR017、ADCT-402、ブレンツキシマブベドチン、MT-3724、オドロネクツマブ、Auto-03、Allo-501A、又はTAK-007が挙げられる。

【0373】

慢性リンパ球性白血病の併用療法

慢性リンパ性白血病（CLL）を治療するために使用される治療剤としては、クロラムブシル、シクロホスファミド、フルダラビン、ペントスタチン、クラドリビン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、プレドニゾロン、アレムツズマブ、WMについて列挙された多数の薬剤、並びにCVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR、及びFRという一般的な併用レジメンが含まれる、併用化学療法及び化学免疫療法が挙げられる。

【0374】

高リスク骨髄異形成症候群（High Risk Myelodysplastic Syndrome、HRMDS）併用療法

HRMDSを治療するために使用される治療剤としては、アザシチジン（Vidaza（登録商標））、デシタビン（Dacogen（登録商標））、レナリドマイド（Re

v l i m i d（登録商標））、シタラビン、イダルビシン、ダウノルビシン、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、組み合わせとしては、シタラビン＋ダウノルビシン及びシタラビン＋イダルビシンが挙げられる。いくつかの実施形態では、H R M D Sを治療するために使用される治療剤としては、ペボネディスタット、ベネトクラクス、サバトリマブ、グアデシタビン、リゴサチブ、イボシデニブ、エナジデニブ、セリネクソール、B G B 3 2 4、D S P - 7 8 8 8、又はS N S - 3 0 1が挙げられる。

【0375】

低リスク骨髄異形成症候群（Low Risk Myelodysplastic Syndrome、L R M D S）併用療法

L R M D Sを治療するために使用される治療剤としては、レナリドマイド、アザシチジン、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、L R M D Sを治療するために使用される治療剤としては、ロキサデュスタット、ラスパテルセプト、イメテルスタット、L B - 1 0 0、又はリゴサチブが挙げられる。

【0376】

高リスク骨髄異形成症候群（High Risk Myelodysplastic Syndrome、H R M D S）併用療法

H R M D Sを治療するために使用される治療剤としては、アザシチジン（V i d a z a（登録商標））、デシタビン（D a c o g e n（登録商標））、レナリドマイド（R e v l i m i d（登録商標））、シタラビン、イダルビシン、ダウノルビシン、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、組み合わせとしては、シタラビン＋ダウノルビシン及びシタラビン＋イダルビシンが挙げられる。いくつかの実施形態では、H R M D Sを治療するために使用される治療剤としては、ペボネディスタット、ベネトクラクス、サバトリマブ、グアデシタビン、リゴサチブ、イボシデニブ、エナジデニブ、セリネクソール、B G B 3 2 4、D S P - 7 8 8 8、又はS N S - 3 0 1が挙げられる。

【0377】

低リスク骨髄異形成症候群（Low Risk Myelodysplastic Syndrome、L R M D S）併用療法

L R M D Sを治療するために使用される治療剤としては、レナリドマイド、アザシチジン、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、L R M D Sを治療するために使用される治療剤としては、ロキサデュスタット、ラスパテルセプト、イメテルスタット、L B - 1 0 0、又はリゴサチブが挙げられる。

【0378】

急性骨髄性白血病（A M L）併用療法

A M Lを治療するために使用される治療剤としては、シタラビン、イダルビシン、ダウノルビシン、ミドスタウリン（R y d a p t（登録商標））、ベネトクラクス、アザシチジン、イボシデニブ（ivasidenib）、ギルテリチニブ、エナジデニブ、低用量シタラビン（low-dose cytarabine、L o D A C）、ミトザントロン、フルダラビン、顆粒球コロニー刺激因子、イダルビシン、ギルテリチニブ（X o s p a t a（登録商標））、エナジデニブ（I d h i f a（登録商標））、イボシデニブ（T i b s o v o（登録商標））、デシタビン（D a c o g e n（登録商標））、ミトザントロン、エトポシド、ゲムツズマブオゾガマイシン（M y l o t a r g（登録商標））、グラスデジブ（D a u r i s m o（登録商標））、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、A M Lを治療するために使用される治療剤としては、F L A G - I d a（フルダラビン、シタラビン（A r a - C）、顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor、G - C S F）、及びイダルビシン）、シタラビン＋イダルビシン、シタラビン＋ダウノルビシン＋ミドスタウリン、ベネトクラクス＋アザシチジン、シタラビン＋ダウノルビシン、又はM E C（ミトザントロン、エトポシド、及びシタラビン）が挙げられる。いくつかの実施形態では、A M Lを治療するために使用される治療剤としては、

ペボネディスタット、ベネトクラクス、サバトリマブ、エブレネタポプト、又はレンゾパ
ルリマブが挙げられる。

【0379】

多発性骨髄腫（MM）併用療法

MMを治療するために使用される治療剤としては、レナリドマイド、ボルテゾミブ、デ
キサメタゾン、ダラツムマブ（Darzalex（登録商標））、ポマリドマイド、シク
ロホスファミド、カルフィルゾミブ（Kyprolis（登録商標））、エロツズマブ（
Emplliciti）、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では
、MMを治療するために使用される治療剤は、RVS（レナリドマイド+ボルテゾミブ+
デキサメタゾン）、RevDex（レナリドマイド+デキサメタゾン）、CYBORD（
シクロホスファミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン）、Vel/Dex（ボルテゾミブ
+デキサメタゾン）、又はPomDex（ポマリドマイド+低用量デキサメタゾン）が挙
げられる。いくつかの実施形態では、MMを治療するために使用される治療剤としては、
JCARH125、TAK-573、ベランタマブ-m、ide-cel（CAR-T）
が挙げられる。

10

【0380】

乳癌併用療法

乳がんの治療に使用される治療剤には、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾ
ール、アテゾリズマブ、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファ
ミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エベロリムス、エキセメスタン、
フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビン、イキサベピロン、ラパチニブ、レ
トロゾール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、ペグ化リポソーム
ドキソルビシン、ペルツズマブ、タモキシフェン、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノ
レルビン、及びそれらの任意の組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、乳癌（
例えば、HR+/-HER2+/-）を治療するために使用される治療剤としては、トラ
スツズマブ（Herceptin（登録商標））、ペルツズマブ（Perjeta（登
録商標））、ドセタキセル、カルボプラチン、パルボシクリブ（Ibrance（登録商
標））、レトロゾール、トラスツズマブエムタンシン（Kadcyla（登録商標））、
フルベストラント（Faslodex（登録商標））、オラパリブ（Lynparza（
登録商標））、エリブリン、ツカチニブ、カペシタビン、ラパチニブ、エベロリムス（
Afinitor（登録商標））、エキセメスタン、メシル酸エリブリン（Halaven
（登録商標））、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、乳癌
を治療するために使用される治療剤としては、トラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキ
セル、トラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセル+カルボプラチン、パルボシクリブ
+レトロゾール、ツカチニブ+カペシタビン、ラパチニブ+カペシタビン、パルボシクリ
ブ+フルベストラント、又はエベロリムス+エキセメスタンが挙げられる。いくつかの実
施形態では、乳癌を治療するために使用される治療剤としては、トラスツズマブデルクス
テカン（Enhertu（登録商標））、ダトポタマブデルクステカン、DS-1062
、エンフォルツムマブベドチン（Padcev（登録商標））、バリキサフォルチド、エ
ラセストラント、又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、乳癌
を治療するために使用される治療剤としては、バリキサフォルチド+エリブリンが挙げら
れる。

20

30

40

【0381】

トリプルネガティブ乳癌（Triple Negative Breast Cancer、TNBC）併用療法

TNBCの治療に使用される治療剤には、アテゾリズマブ、シクロホスファミド、ドセ
タキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、フルオロウラシル、パクリタキセル、及びそ
れらの組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、TNBCを治療するために使用
される治療剤としては、オラパリブ（Lynparza（登録商標））、アテゾリズマブ
（Tecentriq（登録商標））、パクリタキセル（Abraxane（登録商標）
）、エリブリン、ベバシズマブ（Avasatin（登録商標））、カルボプラチン、ゲム

50

シタビン、メシル酸エリブリン（Halaven（登録商標））、サシツズマブゴビテカン（Trudelvy（登録商標））、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、シスプラチン、ドキソルビシン、エピルビシン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、TNBCを治療するための治療剤としては、アテゾリズマブ+パクリタキセル、ベバシズマブ+パクリタキセル、カルボプラチン+パクリタキセル、カルボプラチン+ゲムシタビン、又はパクリタキセル+ゲムシタビンが挙げられる。いくつかの実施形態では、TNBCを治療するために使用される治療剤としては、エリヤスパーゼ、カピバセルチブ、アルペリシブ、ルカパリブ+ニボルマブ、アテゾルマブ（atezolumab）+パクリタキセル+ゲムシタビン+カペシタビン+カルボプラチン、イパタセルチブ+パクリタキセル、ラジラツズマブベドチン+ペンブロリマブ、デュルバルマブ+DS-8201a、トリラシクリブ+ゲムシタビン+カルボプラチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、TNBCを治療するために使用される治療剤としては、トラスツズマブデルクステカン（Enhertu（登録商標））、ダトポタマブデルクステカン（DS-1062）、エンホルツマブベドチン（Padcev（登録商標））、バリキサフォルチド、アダグロキサドシモレニン（adagloxad simolenin）、ネリペピムト（Neuvax（登録商標））、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、ルカパリブ、トリパリマブ（Tuoyi（登録商標））、カムレリズマブ、カピバセルチブ、デュルバルマブ（Imfinzi（登録商標））、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、TNBCを治療するために使用される治療剤としては、ニボルマブ+ルカパリブ、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））+化学療法、トリパリマブ+パクリタキセル、トリパリマブ+アルブミン結合パクリタキセル、カムレリズマブ+化学療法、ペムブロリズマブ+化学療法、バリキサフォルチド+エリブリン、デュルバルマブ+トラスツズマブデルクステカン、デュルバルマブ+パクリタキセル、又はカピバセルチブ+パクリタキセルが挙げられる。

10

20

【0382】

膀胱癌併用療法

膀胱癌を処置するために使用される治療剤としては、ダトポタマブデルクステカン（DS-1062）、トラスツズマブデルクステカン（Enhertu（登録商標））、エルダフィチニブ、エガネリシブ、レンバチニブ、ベムペガルデスロイキン（NKTR-214）、又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、膀胱癌を治療するために使用される治療剤としては、エガネリシブ+ニボルマブ、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））+エンフォルツマブベドチン（Padcev（登録商標））、ニボルマブ+イピリムマブ、デュラバルマブ+トレメリムマブ、レンバチニブ+ペムブロリズマブ、エンフォルツマブベドチン（Padcev（登録商標））+ペムブロリズマブ、及びベムペガルデスロイキン+ニボルマブが挙げられる。

30

【0383】

結腸直腸癌（CRC）併用療法

CRCを治療するために使用される治療剤としては、ベバシズマブ、カペシタビン、セツキシマブ、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン、オキサリプラチン、パニツムマブ、ziv-アフリベルセプト、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、CRCを治療するために使用される治療剤としては、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、ロイコボリン、5-FU、オキサリプラチン（FOLFOLX）、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、FOLFIRI、レゴラフェニブ（Stivarga（登録商標））、アフリベルセプト（Zaltrap（登録商標））、セツキシマブ（Erbitux（登録商標））、Lonsurf（Orcantas（登録商標））、XELOX、FOLFOLXIRI、又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、CRCを治療するために使用される治療剤としては、ベバシズマブ+ロイコボリン+5-FU、ベバシズマブ+ロイコボリン+5-FU+オキサリプラチン（FOLFOLX）、ベバシズマブ+FOLFIRI、ベバシズマブ+FOLFOLX、アフリベルセプト+FOLFIRI、セツキシマブ+FOLFIRI、セ

40

50

ツキシマブ＋FOLFOLX、ベバシズマブ＋XELOX、及びベバシズマブ＋FOLFOLXIRIが挙げられる。いくつかの実施形態では、CRCを治療するために使用される治療剤は、ビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブ、トラメチニブ＋ダブラフェニブ＋パニツムマブ、トラスツズマブ＋ペルツズマブ、ナパブカシン＋FOLFIRI＋ベバシズマブ、ニボルマブ＋イピリムマブが挙げられる。

【0384】

食道及び食道胃接合部癌併用療法

食道癌及び食道胃接合部癌を治療するために使用される治療剤としては、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、エピルビシン、フルオロピリミジン、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ラムシルマブ、トラスツズマブ、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、食道胃接合部癌（gastroesophageal junction cancer、GEJ）を治療するために使用される治療剤としては、ハーセプチン、シスプラチン、5-FU、ラミクリマブ（ramicurimab）、又はパクリタキセルが挙げられる。いくつかの実施形態では、GEJ癌を治療するために使用される治療剤としては、ALX-148、AO-176、又はIBI-188が挙げられる。

【0385】

胃癌併用療法

胃癌を治療するために使用される治療剤としては、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、エピルビシン、フルオロピリミジン、フルオロウラシル、イリノテカン、ロイコボリン、マイトマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ラムシルマブ、トラスツズマブ、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0386】

頭頸部癌併用療法

頭頸部癌を治療するために使用される治療剤としては、アファチニブ、ブレオマイシン、カペシタビン、カルボプラチン、セツキシマブ、シスプラチン、ドセタキセル、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、メトトレキサート、ニボルマブ、パクリタキセル、ペムブロリズマブ、ビノレルビン、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0387】

頭頸部扁平上皮癌（head and neck squamous cell carcinoma、HNSC）を治療するために使用される治療剤としては、ペムブロリズマブ、カルボプラチン、5-FU、ドセタキセル、セツキシマブ（Erbix（登録商標））、シスプラチン、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、HNSCを治療するために使用される治療剤としては、ペムブロリズマブ＋カルボプラチン＋5-FU、セツキシマブ＋シスプラチン＋5-FU、セツキシマブ＋カルボプラチン＋5-FU、シスプラチン＋5-FU、及びカルボプラチン＋5-FUが挙げられる。いくつかの実施形態では、HNSCを治療するために使用される治療剤としては、デュルバルマブ、デュルバルマブ＋トレメリムマブ、ニボルマブ＋イピリムマブ、ロバロイセル、ペムブロリズマブ、ペムブロリズマブ＋エパカドスタット、GSK3359609＋ペムブロリズマブ、レンバチニブ＋ペムブロリズマブ、レチファンリマブ、レチファンリマブ＋エノビツズマブ（enobituzumab）、ADU-S100＋ペムブロリズマブ、エパカドスタット＋ニボルマブ＋イピリムマブ／リリルマブが挙げられる。

【0388】

非小細胞肺癌併用療法

非小細胞肺癌（NSCLC）の治療に使用される治療剤には、アファチニブ、アルブミン結合パクリタキセル、アレクチニブ、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、ベバシズマブ、カボザンチニブ、カルボプラチン、シスプラチン、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ドセタキセル、エルロチニブ、エトポシド、ゲムシタビン、ニボルマブ、パクリタキセル、ペ

ムプロリズマブ、ペメトレキセド、ラムシルマブ、トラメチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビノレルビン、及びこれらの任意の組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、NSCLCを治療するために使用される治療剤としては、アレクチニブ（Alecensa（登録商標））、ダブラフェニブ（Tafinlar（登録商標））、トラメチニブ（Mekinist（登録商標））、オシメルチニブ（Tagrisso（登録商標））、エントレクチニブ（Tarceva（登録商標））、クリゾチニブ（Xalkori（登録商標））、ペムプロリズマブ（Keytruda（登録商標））、カルボプラチン、ペメトレキセド（Alimta（登録商標））、nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））、ラムシルマブ（Cyramza（登録商標））、ドセタキセル、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、ブリガチニブ、ゲムシタビン、シスプラチン、アフアチニブ（Gilotrif（登録商標））、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、NSCLCを治療するために使用される治療剤としては、ダブラフェニブ+トラメチニブ、ペムプロリズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド、ペムプロリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル、ペムプロリズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル、ラムシルマブ+ドセタキセル、ベバシズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド、ペムプロリズマブ+ペメトレキセド+シスプラチン、シスプラチン+ペメトレキセド、ベバシズマブ+カルボプラチン+nab-パクリタキセル、シスプラチン+ジェムザール、ニボルマブ+ドセタキセル、ニボルマブ+イピリムマブ、カルボプラチン+ペメトレキセド、カルボプラチン+nab-パクリタキセル、又はペメトレキセド+シスプラチン+カルボプラチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、NSCLCに使用される治療剤としては、ダトポタマブデルクステカン（DS-1062）、イピリムマブ、トラスツズマブデルクステカン（Enhertu（登録商標））、エンホルツマブベドチン（Padcev（登録商標））、デュルバルマブ、カナキヌマブ、セミプリマブ、ノガペンデキンアルファ、アベルマブ、チラゴルマブ、ドンバナリマブ、ビボストリマブ、オシベルリマブ、又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、NSCLCを治療するために使用される治療剤としては、ダトポタマブデルクステカン+ペムプロリズマブ、ダトポタマブデルクステカン+デュルバルマブ、デュルバルマブ+トレメリムマブ、ペムプロリズマブ+レンバチニブ+ペメトレキセド、ペムプロリズマブ+オラパリブ、ノガペンデキンアルファ（N-803）+ペムプロリズマブ、チラゴルマブ+アテゾリズマブ、ビボストリマブ+ペムプロリズマブ、又はオシベルリマブ+チスレリズマブが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0389】

小細胞肺癌併用療法

小細胞肺がん（SCLC）の治療に使用される治療剤には、アテゾリズマブ、ベンダムスタイン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、エトポシド、ゲムシタビン、イピリムマブ、イリノテカン、ニボルマブ、パクリタキセル、テモゾロミド、トポテカン、ビンクリスチン、ビノレルビン、及びそれらの任意の組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、SCLCを治療するために使用される治療剤としては、アテゾリズマブ、カルボプラチン、シスプラチン、エトポシド、パクリタキセル、トポテカン、ニボルマブ、デュルバルマブ、トリラシクリブ、又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、SCLCを治療するために使用される治療剤としては、アテゾリズマブ+カルボプラチン+エトポシド、アテゾリズマブ+カルボプラチン、アテゾリズマブ+エトポシド、又はカルボプラチン+パクリタキセルが挙げられる。

【0390】

卵巣癌併用療法

卵巣癌を治療するために使用される治療剤としては、5-フルオロウラシル、アルブミン結合パクリタキセル、アルトレタミン、アナストロゾール、ベバシズマブ、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシ

ン、エトボシド、エクセメスタン、ゲムシタビン、イホスファミド、イリノテカン、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メルファラン、オラパリブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パゾパニブ、ペメトレキセド、タモキシフェン、トポテカン、ビノレルビン、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0391】

膵臓癌併用療法

膵臓癌を治療するために使用される治療剤としては、5-FU、ロイコボリン、オキサリプラチン、イリノテカン、ゲムシタビン、nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））、FOLFIRINOX、FOLFOX、XELOX、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、膵臓癌を治療するために使用される治療剤としては、5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン+イリノテカン、5-FU+ナノリポソーム型イリノテカン、シスプラチン+ゲムシタビン、ロイコボリン+ナノリポソーム型イリノテカン、5-FU+ゲムシタビン、及びゲムシタビン+nab-パクリタキセルが挙げられる。

10

【0392】

子宮内膜癌併用療法

子宮内膜癌を治療するために使用される治療的処置としては、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、標的療法、及び免疫療法が挙げられる。いくつかの実施形態では、治療的処置は、抗血管新生療法、ラパマイシンの哺乳動物標的（mTOR）阻害剤、まれなタイプの子宮癌を治療するための標的療法を含む。

20

【0393】

子宮内膜癌を治療するために使用される治療剤としては、カルボプラチン、パクリタキセル、シスプラチン、ドキソルビシン、イホスファミド、プロゲステロン、アナストロゾール（Arimidex（登録商標））、レトロゾール（Femara（登録商標））、及びエキセメスタン（Aromasin（登録商標））、ペムプロリズマブ（Keytruda（登録商標））、レンバチニブ（Lenvima（登録商標））、ドスタリマブ（Jemperli（登録商標））、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【0394】

前立腺癌併用療法

前立腺癌を治療するために使用される治療剤としては、エンザルタミド（Xtandi（登録商標））、ロイプロリド、トリフルリジン、チピラシル（Lonsurf）、カバジタキセル、プレドニゾン、アビラテロン（Zytiga（登録商標））、ドセタキセル、ミトザントロン、ピカルタミド、LHRH、フルタミド、ADT、サビザブリン（Veru-111）、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、前立腺癌を治療するために使用される治療剤としては、エンザルタミド+ロイプロリド、トリフルリジン+チピラシル（Lonsurf）、カバジタキセル+プレドニゾン、アビラテロン+プレドニゾン、ドセタキセル+プレドニゾン、ミトキサントロン+プレドニゾン、ピカルタミド+LHRH、フルタミド+LHRH、ロイプロリド+フルタミド、及びアビラテロン+プレドニゾン+ADTが挙げられる。

30

40

【0395】

追加の例示された併用療法

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、PI3K阻害剤、Trop-2結合剤、CD47アンタゴニスト、SIRPαアンタゴニスト、FLT3Rアゴニスト、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、MCL1阻害剤、CCR8結合剤、HPK1アンタゴニスト、DGKa阻害剤、CISH阻害剤、PARP-7阻害剤、Cbl-b阻害剤、KRAS阻害剤（例えば、KRAS G12C又はG12D阻害剤）、KRAS分解剤、ベータ-カテニン分解剤、ヘリオス分解剤、CD73阻害剤、アデノシン受容体アンタゴニスト、TIGITアンタゴニスト、TREM1結合剤、TREM2結合剤、CD137アゴニスト、GITR結合剤、OX40結合剤、及びCAR-T細胞

50

胞療法から選択される1つ以上の治療剤と共に投与される。

【0396】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、PI3K δ 阻害剤（例えば、イデアリシブ、抗Trop-2抗体コンジュゲート（例えば、サシツズマブゴビテカン、ダトボタマブデルクステカン（DS-1062））、抗CD47抗体又はCD47遮断因子（例えば、マグロリマブ、DSP-107、AO-176、ALX-148、レタブリマブ（IBI-188）、レムゾパルリマブ、TTI-621、TTI-622）、抗SIRP α 抗体（例えば、GS-0189）、FLT3L-Fc融合タンパク質（例えば、GS-3583）、抗PD-1抗体（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、ジムベレリマブ）、小分子PD-L1阻害剤（例えば、GS-4224）、抗PD-L1抗体（例えば、アテゾリズマブ、アベルマブ）、小分子MCL1阻害剤（例えば、GS-9716）、小分子HPK1阻害剤（例えば、GS-6451）、HPK1分解剤（PROTAC；例えば、ARV-766）、小分子DGK α 阻害剤、小分子CD73阻害剤（例えば、クエムリクルスタット（AB680））、抗CD73抗体（例えば、オレクルマブ）、デュアルA_{2a}/A_{2b}アデノシン受容体アンタゴニスト（例えば、エトルマデナント（AB928））、抗TIGIT抗体（例えば、チラゴルマブ、ビボストリマブ、ドムバナリマブ、AB308）、抗TREM1抗体（例えば、PY159）、抗TREM2抗体（例えば、PY314）、CD137アゴニスト（例えば、AGEN-2373）、GITR/OX40結合剤（例えば、AGEN-1223）、及びCAR-T細胞療法（例えば、アキシカブタジンシロロイセル、プレスカブタジンオートロイセル、チサゲンレクロイセル）から選択される1つ以上の治療剤と共に投与される。

10

20

【0397】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、イデアリシブ、サシツズマブゴビテカン、マグロリマブ、GS-0189、GS-3583、ジムベレリマブ、GS-4224、GS-9716、GS-6451、クエムリクルスタット（AB680）、エトルマデナント（AB928）、ドムバナリマブ、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、アキシカブタジンシロロイセル、及びプレスカブタジンオートロイセルから選択される1つ以上の治療剤と共に投与される。

【0398】

IX. 化合物の調製

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を調製するのに有用なプロセス及び中間体を提供する。

30

【0399】

本明細書に開示される化合物は、限定されないが、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィー、及びイオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー手段を含む、当該技術分野で既知の手段のうちのいずれかによって精製することができる。限定されないが、順相及び逆相並びにイオン性樹脂など任意の好適な固定相を使用することができる。いくつかの実施形態では、開示の化合物は、シリカゲル及び／又はアルミナクロマトグラフィーによって精製される。

40

【0400】

本明細書で提供される化合物の調製のためのプロセスのいずれかの間、関係する分子のいずれかで感応基又は反応基を保護することが必要である、及び／又は望ましい場合があり得る。これは、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS」, 4th ed., Wiley, New York 2006などの標準的な研究に記載されている従来の保護基によって達成することができる。保護基は、当該技術分野から既知の方法を使用して、都合のよい後続段階で除去することができる。

【0401】

ここで、実施形態の方法において有用な例示的な化学物質を、本明細書のそれらの全般

50

的な調製のための例示的な合成スキーム及び以下の特定の実施例を参照することによって説明する。当業者であれば、本明細書の様々な化合物を得るために、最終的に所望される置換基が、必要に応じて保護を伴うか又は伴わずに反応スキームを介して担持されるように、出発物質を好適に選択して、所望の生成物を得ることができることを認識するのである。あるいは、最終的に所望される置換基の代わりに、反応スキームを通して担持され、所望の置換基と適切に置き換えられ得る好適な基を用いることが必要であるか、又は望ましい場合があり得る。更に、当業者は、以下のスキームに示す変換が、特定のペンダント基の機能性に適合する任意の順序で実行することができることを理解するであろう。

【0402】

本開示の方法は、概して、所望の生成物として特定の鏡像異性体又はジアステレオマーを提供するが、鏡像異性体又はジアステレオマーの立体化学は、全ての場合において決定されなかった。鏡像異性体又はジアステレオマーにおける特定の立体中心の立体化学が決定されない場合、化合物が実質的に鏡像異性的に又はジアステレオマー的に純粋であり得る場合でも、その特定の立体中心に立体化学を示すことなく、化合物が引き出される。

10

【0403】

本明細書に開示される化合物は、本明細書に記載される合成方法及び反応スキームを使用して、又は当業者に公知の他の試薬及び従来の方法を使用して、市販の試薬から調製され得る。例えば、本開示の化合物の代表的な合成は、以下のスキーム及び以下の特定の実施例に記載されている。

20

【実施例】

【0404】

I. 略語

特定の略語及び頭字語が、実験の詳細を説明する際に使用される。これらのほとんどは当業者により理解されるが、表1は、これらの略語及び頭字語のうちのいくつかのリストを含む。

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 略語及び頭字語のリスト

略語	意味
°C	摂氏度
μg又はug	マイクログラム
μL又はuL	マイクロリットル
μm又はum	マイクロメートル
μmol又はumol	マイクロモル
aq	水性／水溶液
Boc	tert-ブトキシカルボニル
br s	ブロードシングレット
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
d	ダブルット
DCM	ジクロロメタン
dd	ダブルットのダブルット
ddd	ダブルットのダブルットのダブルット
ddt	トリプレットのダブルットのダブルット
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミジピリジン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMP	デス・マーチンペルヨージナン
DMSO	ジメチルスルホキシド
dt	トリプレットのダブルット
Et	エチル
EtOAc	酢酸エチル
g	グラム
h	時間
HATU	ヘキサフルオロリン酸アザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hz	ヘルツ
ⁱ Pr	イソプロピル
J	結合定数
KHMDS	カリウムビス(トリメチルシリル)アミド
KOAc	酢酸カリウム
LAH	水素化アルミニウムリチウム
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
m	マルチプレット
M	モル濃度
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
mg	ミリグラム
MHz	メガヘルツ
min	分
mL	ミリリットル
mm	ミリメートル

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

略語	意味
mmol	ミリモル
MOMO又はOMOM	メトキシメトキシ
NaOMe	ナトリウムメトキシド
n-BuLi	n-ブチルリチウム
NMR	核磁気共鳴
OSEM	2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ
OTf	トリフルオロメタンスルホネート
Piv	ピバロイル
qd	ダブルレットのカルテット
rt	室温
s	シングレット
t	トリプレット
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBS	tert-ブチルジメチルシリル
TBSCI	tert-ブチルジメチルシリルクロリド
^t Bu	tertブチル
td	ダブルレットのトリプレット
TES	トリエチルシラン
TF ₂ O又はTf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TIPS	トリイソプロピルシリル
TMS	トリメチルシリル
tt	トリプレットのトリプレット
v/v	体積/体積
wt	重量
δ	残留非重水素化溶媒ピークを基準とした百万分率

10

20

30

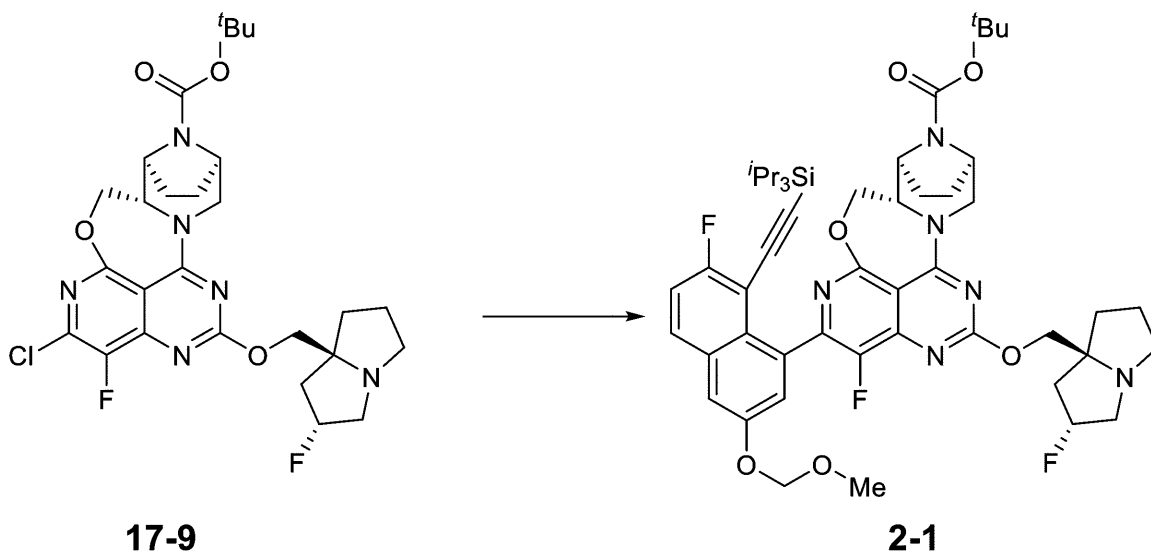
II. 中間体

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

40

50

【化 1 2 8】



10

【0 4 0 5】

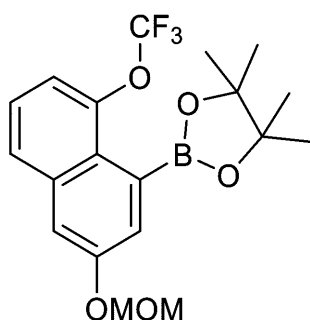
中間体 17-9 (50.0 mg、86.4 μmol)、((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (国際公開第 2021/041671 号に従って調製) (66.4 mg、130 μmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (9.5 mg、13 μmol)、炭酸セシウム (141 mg、432 μmol)、水 (0.4 mL)、及び 1,4-ジオキサン (1.0 mL) の激しく攪拌した混合物を、115 °C に加熱した。90 分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (40 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を、順次添加した。有機層を水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を C18 逆相シリカゲル (水中 20% ~ 87% アセトニトリル) で精製して、中間体 2-1 を得た。LCMS: 929.5.

20

中間体 3-1: 2-(3-(メトキシメトキシ)-8-(トリフルオロメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

30

【化 1 2 9】



40

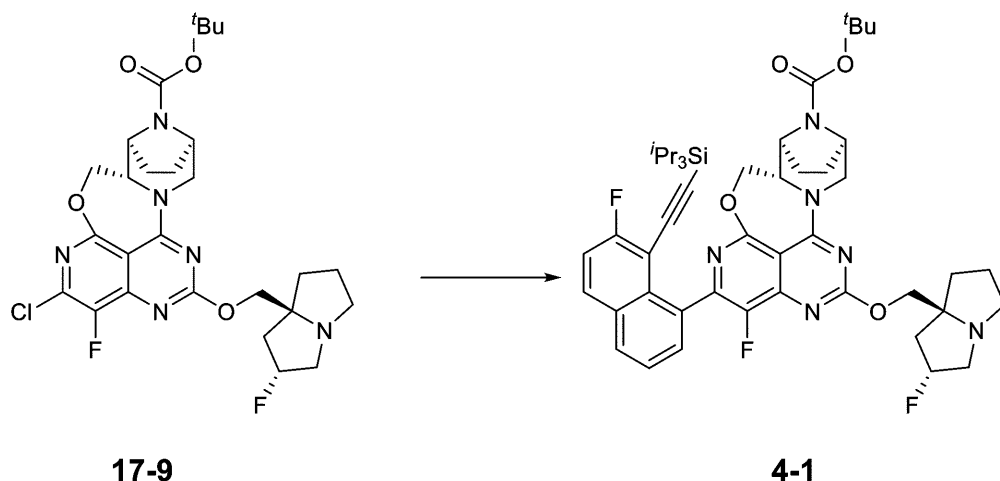
【0 4 0 6】

中間体 3-1 を、4-ブロモ-2-クロロ-1-フルオロベンゼンの代わりに 1-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンを使用して、中間体 5-6 と同様の方法で合成した。LCMS: 367.4 [M-CH₃O]⁺.

中間体 4-1: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-

50

3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘ
プタレン-14-カルボキシレート
【化130】



10

【0407】

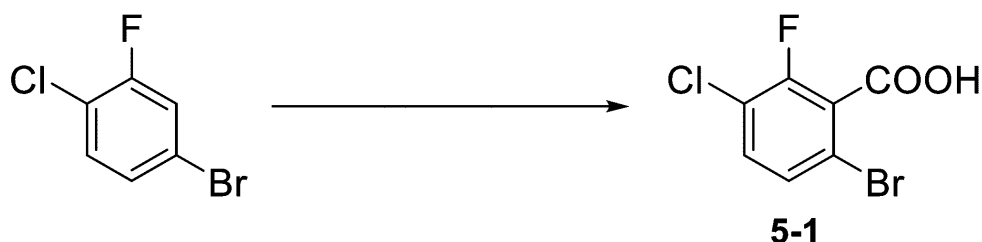
中間体17-9 (50.0 mg、86.4 μmol)、((2-フルオロ-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (国際公開第2021/041671号に従って調製) (58.6 mg、130 μmol)、[(ジ(1-アダマンチル)-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート (12.6 mg、17.3 μmol)、リン酸カリウム水溶液 (1.5 M、288 μL 、432 μmol)、及びテトラヒドロフラン (0.5 mL) の激しく攪拌した混合物を、70°Cに加熱した。80分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (40 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を、順次添加した。有機層を水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をC18逆相シリカゲル (水中20%~87%アセトニトリル) で精製して、中間体4-1を得た。LCMS: 869.4.

20

30

中間体5-1: 6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ安息香酸

【化131】



【0408】

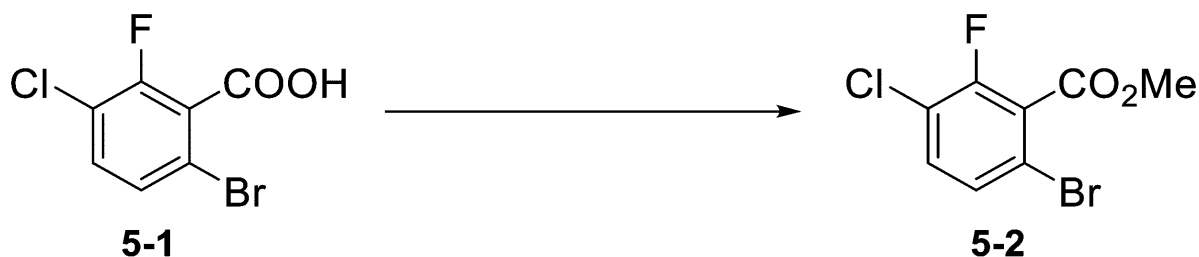
THF (140 mL) 中の4-ブロモ-2-クロロ-1-フルオロベンゼン (10 g、47.746 mmol) の攪拌溶液に、LDA (THF中2 M、28.65 mL、57.296 mmol) を-78°Cで添加し、同じ温度で45分間攪拌した。反応混合物を、-78°Cで30分間CO₂ガスでパージした。得られた混合物を、1時間かけて室温に加熱した。反応の完了後、反応混合物を、2 MのHCl水溶液 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体5-1を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.44 (br s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H).

40

中間体5-2: メチル6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロベンゾエート

50

【化 1 3 2】



【0 4 0 9】

トルエン（200 mL）及び MeOH（58.4 mL）中の中間体 5-1（8 g、31.564 mmol）の攪拌溶液に、TMS ジアゾメタン（23.67 mL、47.346 mmol）を室温で加えた。得られた混合物を、周囲温度で 2 時間攪拌した。反応の完了後、反応塊を酢酸（1.44 mL、25.251 mmol）でクエンチし、酢酸エチル（2 × 90 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（70 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、石油エーテル中 8%～10% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル（100～200 メッシュ）カラムクロマトグラフィーに供して、中間体 5-2 を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.73（t, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.64（dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H）, 3.94（s, 3H）。

10

20

中間体 5-3：メチル 3-クロロ-2-フルオロ-6-（2-（メトキシメトキシ）アリル）ベンゾエート

【化 1 3 3】



【0 4 1 0】

攪拌下で、THF（10 mL）中の中間体 5-2（5 g、18.693 mmol）の溶液に、i-PrMgCl・LiCl（THF 中 1.3 M、14.8 mL、19.254 mmol）を -40℃ で添加し、45 分間攪拌した。CuCN・2LiCl（0.93 mL、0.935 mmol）及び塩化 2-MOMO アリル（2.5 mL、20.562 mmol）を、-40℃ で加えた。得られた混合物を 0℃ まで温め、1.5 時間攪拌した。反応の完了後、飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）を注意深く添加して反応塊をクエンチし、続いて、アンモニア水溶液（50 mL）、ジエチルエーテル（75 mL）、酢酸エチル（25 mL）を順次添加した。得られた混合物を、セライトを通して濾過した。有機層をブライン（25 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これを、石油エーテル中 12% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル（100～200 メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 5-3 を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.70（t, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.25（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 4.85（s, 2H）, 4.16（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 4.02（s, 1H）, 3.87（s, 3H）, 3.52（s, 2H）, 3.20（s, 3H）。

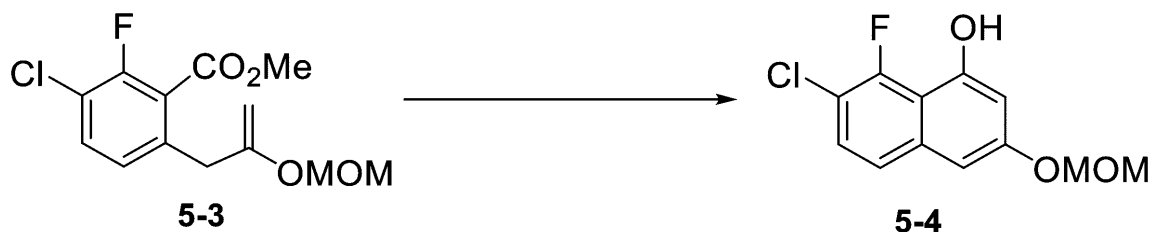
30

40

中間体 5-4：7-クロロ-8-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-オール

50

【化 1 3 4】



【0 4 1 1】

10
 攪拌下で、2-Me-THF (25 mL) 中のメチル中間体 5-3 (2.5 g、8.659 mmol) の溶液を 70℃ で加熱し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1.0 M、21.6 mL、21.648 mmol) を同じ温度で添加した。得られた混合物を 70℃ で 45 分間攪拌した。反応の完了後、反応塊をクエン酸 (4.12 g、21.647 mmol) でクエンチし、ジエチルエーテル (50 mL) 及び水 (25 mL) を順次添加した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗物質を、石油エーテル中 15% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル (100~200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 5-4 を得た。LCMS: 257.2.

10

20
 中間体 5-5: 7-クロロ-8-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート

20

【化 1 3 5】



【0 4 1 2】

30
 2-Me-THF (44.8 mL) 中の中間体 5-4 (1.6 g、6.233 mmol) の溶液に、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 2 M、3.42 mL、6.857 mmol) を 0℃ で添加し、10 分間攪拌した。N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (2.45 g、6.857 mmol) を 0℃ で添加し、同じ温度で 1 時間攪拌した。反応の完了後、反応塊を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、ジエチルエーテル (75 mL) 及び酢酸エチル (25 mL) を順次添加した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 5-5 を得た。LCMS: 387.1 [M-H]⁻.

30

40
 中間体 5-6: 2-(7-クロロ-8-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

40

【化 1 3 6】



【0 4 1 3】

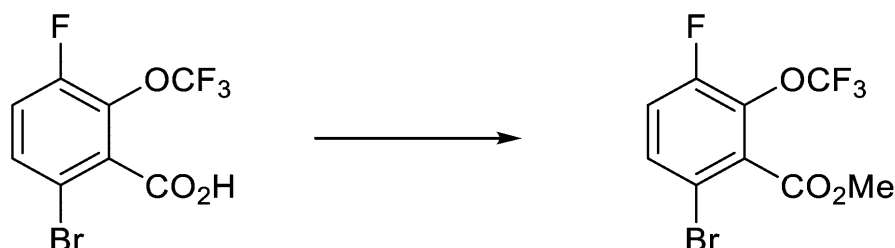
50

1, 4-ジオキサン (25 mL) 中の中間体 5-5 (2.42 g、6.233 mmol) の攪拌溶液に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (2.37 g、9.349 mmol) 及び酢酸カリウム (3.05 g、31.165 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴンガスで10分間脱気した。[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) (456 mg、0.623 mmol) を添加し、得られた混合物を、攪拌しながら100℃に1.5時間加熱した。反応の完了後、反応塊をセライトのパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。粗物質を、石油エーテル中10～12%酢酸エチルで溶出するシリカゲル (100～200メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 5-6 を得た。LCMS: 367.3.

10

中間体 7-1: メチル 6-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゾエート

【化137】



20

7-1

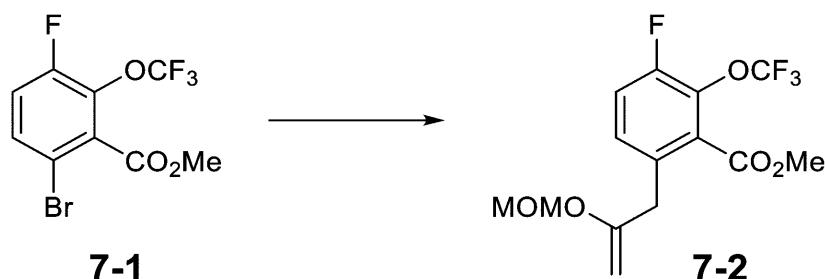
【0414】

(トリメチルシリル) ジアゾメタン溶液 (ジエチルエーテル中2.0 M、6.19 mL、12.4 mmol) を、6-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (2.50 g、8.25 mmol)、メタノール (30 mL)、及びトルエン (70 mL) の激しく攪拌した混合物に、シリンジポンプを用いて10分かけて室温で加えた。30分後、酢酸 (378 μL、6.60 mmol) をシリンジを用いてゆっくり加え、得られた混合物を、減圧下で濃縮して、中間体 7-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 7.85 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.0, 9.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

30

中間体 7-2: メチル 3-フルオロ-6-(2-(メトキシメトキシ) アリル)-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゾエート

【化138】



40

【0415】

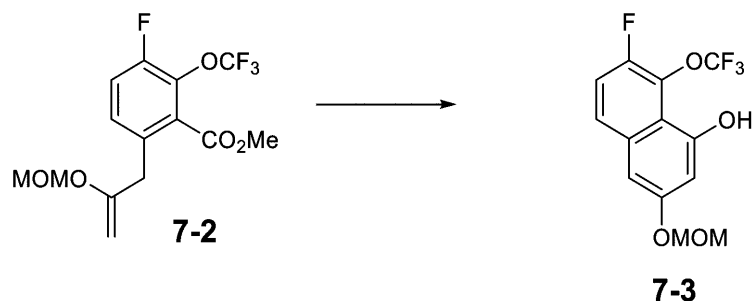
イソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液 (テトラヒドロフラン中1.3 M、6.50 mL、8.45 mmol) を、-40℃で、テトラヒドロフラン (4.0 mL) 中の中間体 7-1 (2.55 g、8.05 mmol) の攪拌溶液に、シリンジポンプを用いて5分間かけて添加した。35分後、シアン化銅 (I) ジ (塩化リチウム) 錯体溶液 (テトラヒドロフラン中1.0 M、403 μL、400 μmol) を、シリンジを用いて添加した。2分後、3-クロロ-2-(メトキシメトキシ) プロパー-1-エン (1.15 mL、8.86 mmol) をシリンジを用いて1分間かけて添加し、得られた混合物

50

を120分間かけて10℃に加温した。飽和塩化アンモニウム水溶液（5 mL）、アンモニア水溶液（28重量%、15 mL）、ジエチルエーテル（100 mL）、及び酢酸エチル（25 mL）を順次添加した。有機層を水（2×75 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～7%酢酸エチル）によって精製して、中間体7-2を得た。LCMS：339.1.

中間体7-3：7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）-8-（トリフルオロメトキシ）ナフタレン-1-オール

【化139】



10

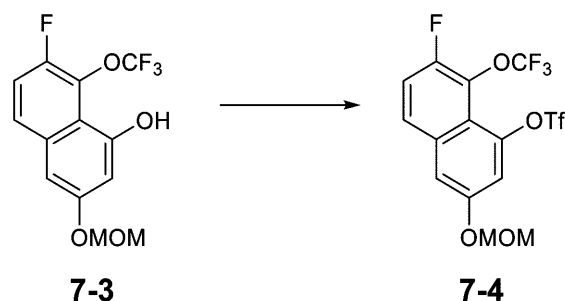
【0416】

2-メチルテトラヒドロフラン（30 mL）中の中間体7-2（2.37 g、7.01 mmol）の溶液を、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液（テトラヒドロフラン中1.0 M、17.5 mL、18 mmol）と2-メチルテトラヒドロフラン（110 mL）との激しく攪拌した混合物に、70℃でシリンジポンプを用いて、60分かけて加えた。130分後、得られた混合物を室温まで冷却し、酢酸（1.20 mL、21.0 mmol）をシリンジを用いて添加し、得られた混合物を減圧下で濃縮した。メタノール（50 mL）及び酢酸（4.01 mL、70.1 mmol）を、順次添加した。20分後、得られた混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル（200 mL）、酢酸エチル（25 mL）、及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（50 mL）を、順次添加した。有機層を水（150 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～15%酢酸エチル）によって精製して、中間体7-3を得た。LCMS：307.1.

20

中間体7-4：7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）-8-（トリフルオロメトキシ）ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート

【化140】



40

【0417】

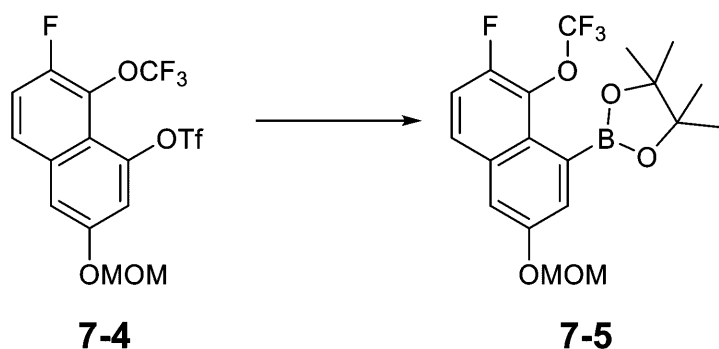
ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液（テトラヒドロフラン中1.0 M、6.33 mL、6.33 mmol）を、0℃で、2-メチルテトラヒドロフラン（15 mL）中の中間体7-3（1.76 g、5.75 mmol）の攪拌溶液に、シリンジを用いて1分間かけて添加した。5分後、N-フェニル-ビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（2.26 g、6.33 mmol）を加えた。40分後、ジエチルエーテル（200 mL）、酢酸エチル（25 mL）、及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（25 mL）を、順

50

次添加した。有機層を水（200 mL）、及び水と飽和重炭酸ナトリウム水溶液との混合物（4：1 v：v、200 mL）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 7-4 を得た。LCMS：439.0。

中間体 7-5：2-（7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）-8-（トリフルオロメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化 1 4 1】



10

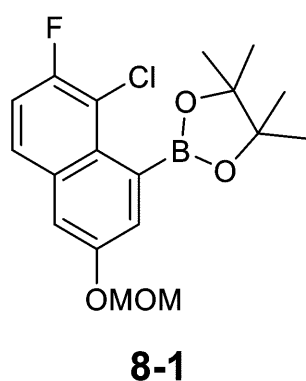
【0 4 1 8】

中間体 7-4（2.52 g、5.75 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（2.19 g、8.63 mmol）、酢酸カリウム（2.82 g、28.8 mmol）、[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）（421 mg、575 μmol）、及び 1,4-ジオキサン（12 mL）の激しく攪拌した混合物を、100℃に加熱した。90分後、得られた混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル（60 mL）で抽出し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0%～10% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 7-5 を得た。LCMS：417.1。

20

中間体 8-1：2-（8-クロロ-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化 1 4 2】



30

【0 4 1 9】

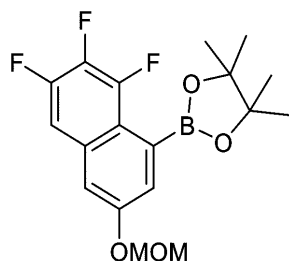
中間体 8-1 を、中間体 5-1 の代わりに 6-ブロモ-2-クロロ-3-フルオロ安息香酸を使用して、中間体 5-6 と同様の方法で合成した。LCMS：367.3。

40

中間体 11-1：4,4,5,5-テトラメチル-2-（6,7,8-トリフルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン

50

【化 1 4 3】



11-1

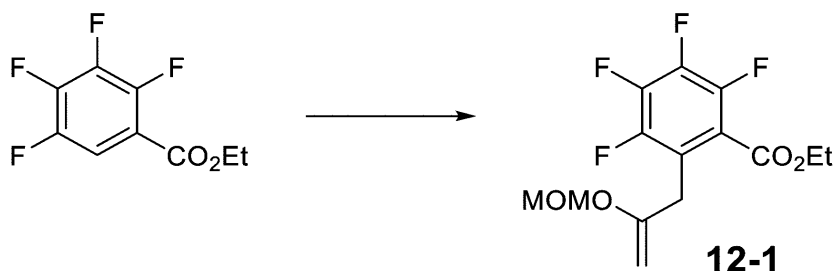
10

【0 4 2 0】

中間体 11-1 を、6-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸の代わりに 6-ブロモ-2,3,4-トリフルオロ-安息香酸を使用して、中間体 7-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 369.1.

中間体 12-1: エチル 2,3,4,5-テトラフルオロ-6-(2-(メトキシメトキシ)アリル)ベンゾエート

【化 1 4 4】



12-1

20

【0 4 2 1】

2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液 (テトラヒドロフラン/トルエン中 1.0 M、6.88 mL、6.9 mmol) を、-40℃のテトラヒドロフラン (3.5 mL) 中のエチル 2,3,4,5-テトラフルオロベンゾエート (1.00 mL、6.26 mmol) の激しく攪拌した溶液に、シリンジポンプを用いて 10 分間かけて添加し、得られた混合物を -20℃に加温した。103 分後、シアン化銅 (I) ジ (塩化リチウム) 錯体溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、313 μL、310 μmol) を、シリンジを用いて添加した。1 分後、3-クロロ-2-(メトキシメトキシ)プロパン-1-エン (895 μL、6.88 mmol) を、シリンジを用いて 1 分かけて添加し、得られた混合物を、95 分かけて 10℃に加温した。得られた混合物を、室温に加温した。60 時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)、アンモニア水溶液 (28 重量%、10 mL)、ジエチルエーテル (200 mL)、及び酢酸エチル (25 mL) を、順次添加した。有機層を水 (2×150 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0%~5% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 12-1 を得た。LCMS: 323.1.

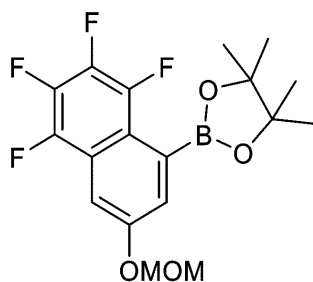
30

中間体 12-2: 4,4,5,5-テトラメチル-2-(5,6,7,8-テトラフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン

40

50

【化 1 4 5】

**12-2**

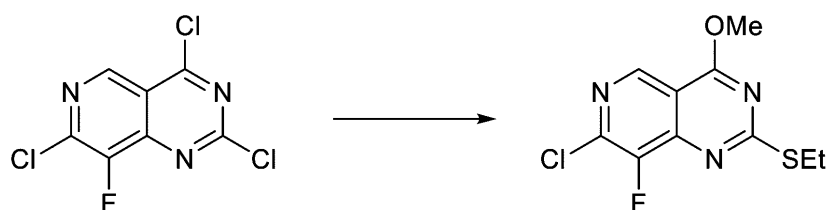
10

【0 4 2 2】

中間体 12-2 を、中間体 7-2 の代わりに中間体 12-1 を使用して、中間体 7-5 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 7.67–7.61 (m, 1H), 7.49–7.44 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.44 (s, 12H).

中間体 13-1: 7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロ-4-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン

【化 1 4 6】

**13-1**

20

【0 4 2 3】

ナトリウムメトキシド溶液 (メタノール中 25 重量%、4.54 mL、20 mmol) を、 -20°C で、2-メチルテトラヒドロフラン (70 mL) 中の 2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (5.01 g、19.8 mmol) の激しく攪拌した溶液に、シリンジポンプを用いて 15 分間かけて添加した。11 分後、エタンチオール (4.41 mL、59.5 mmol) を、シリンジを用いて 1 分間かけて加えた。1 分後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (11.1 mL、63.5 mmol) を、シリンジを用いて 2 分間かけて加えた。11 分後、得られた混合物を室温に加温した。20 分後、得られた混合物を 70°C に加熱した。22 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、クエン酸 (3.0 g)、ジエチルエーテル (200 mL)、及び酢酸エチル (25 mL) を、順次添加した。有機層を水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0%~11% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 13-1 を得た。LCMS: 274.0.

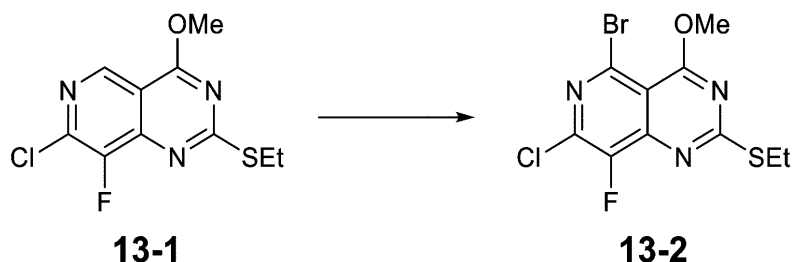
30

40

中間体 13-2: 5-プロモ-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロ-4-メトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン

50

【化 1 4 7】



【0 4 2 4】

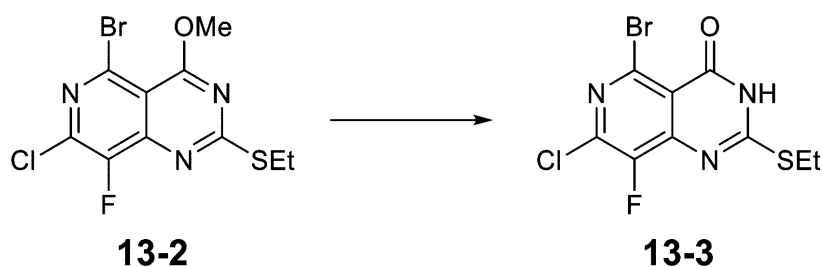
2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液（テトラヒドロフラン中 1.0 M、14.4 mL、14 mmol）を、0℃で、テトラヒドロフラン（3.0 mL）中の中間体 13-1（1.00 g、3.65 mmol）の激しく攪拌した溶液に、シリンジポンプを用いて 20 分間かけて加えた。60 分後、テトラヒドロフラン（8.0 mL）中の 1, 2-ジブromo-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン（4.76 g、14.6 mmol）の溶液を、シリンジを用いて加えた。120 分後、クエン酸（5.0 g）、ジエチルエーテル（200 mL）、及び酢酸エチル（25 mL）を順次添加した。有機層を水（2×150 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0%～5% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 13-2 を得た。LCMS：351.9。

10

20

中間体 13-3：5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリジン[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

【化 1 4 8】



30

【0 4 2 5】

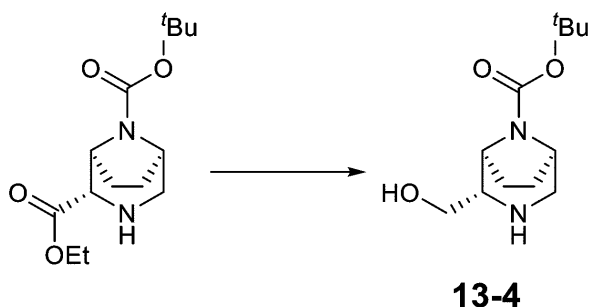
ヨウ化ナトリウム（1.90 g、12.7 mmol）を、酢酸（12.0 mL）中の中間体 13-2（895 mg、2.54 mmol）の激しく攪拌した溶液に室温で添加し、得られた混合物を 80℃に加熱した。2.5 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（100 mL）及びチオ硫酸ナトリウム水溶液（1.0 M、2.0 mL）を順次添加した。有機層を水（100 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 13-3 を得た。LCMS：337.9。

40

中間体 13-4：tert-ブチル(1S, 2S, 5R)-2-(ヒドロキシメチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 1 4 9】



10

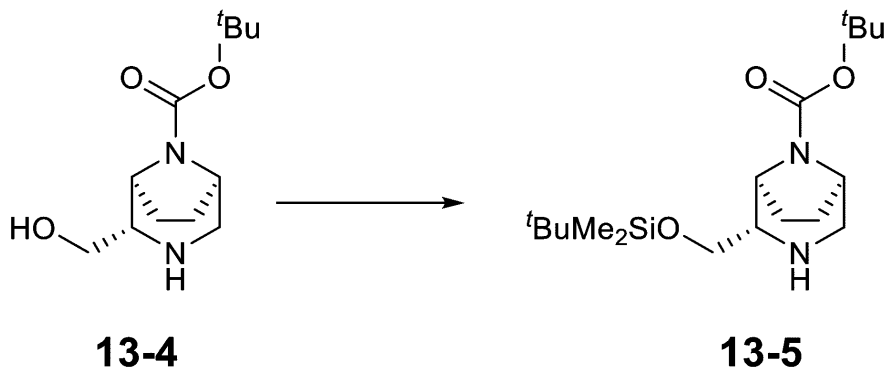
【0 4 2 6】

水素化アルミニウムリチウム（818 mg、21.6 mmol）を、0℃で、テトラヒドロフラン（60 mL）中の8-（tert-ブチル）2-エチル（1S, 2S, 5R）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2, 8-ジカルボキシレート（3.07 g、10.8 mmol）の激しく攪拌した溶液に添加した。60分後、水（820 μL）、水酸化ナトリウム水溶液（2.0 M、1.53 mL）、水（1.74 mL）、及びジクロロメタン（100 mL）を順次添加した。得られた懸濁液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体13-4を得た。LCMS：243.2

20

中間体13-5：tert-ブチル（1S, 2S, 5R）-2-（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 1 5 0】



30

【0 4 2 7】

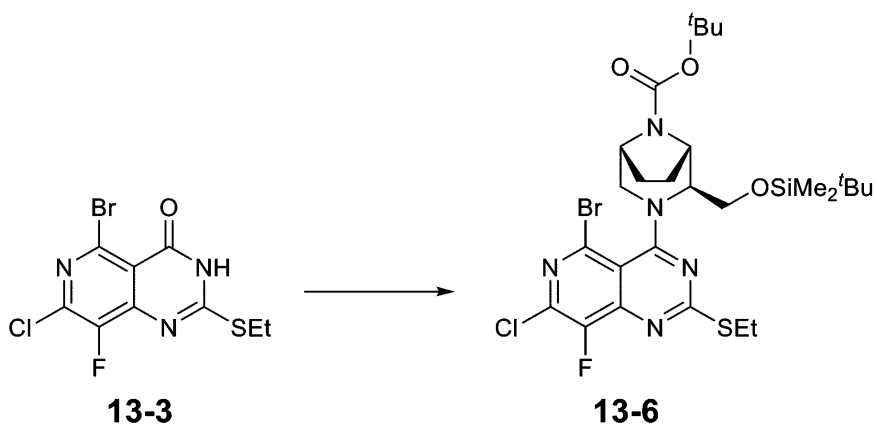
tert-ブチルジメチルシリルクロリド（2.44 g、16.2 mmol）を、中間体13-4（2.61 g、10.8 mmol）、4-（ジメチルアミノ）ピリジン（132 mg、1.08 mmol）、トリエチルアミン（3.00 mL、21.6 mmol）、及びジクロロメタン（70 mL）の攪拌混合物に室温で添加した。15時間後、ジエチルエーテル（200 mL）及び酢酸エチル（20 mL）を順次添加した。有機層を水（150 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～70%酢酸エチル）によって精製して、中間体13-5を得た。LCMS：357.2

40

中間体13-6：tert-ブチル（1S, 2S, 5R）-3-（5-ブromo-7-クロロ-2-（エチルチオ）-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-2-（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 1 5 1】



10

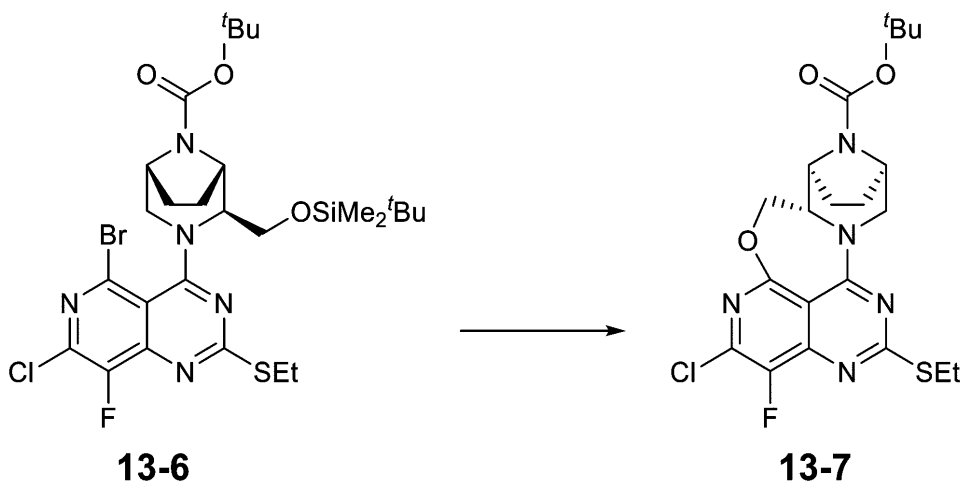
【 0 4 2 8】

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (884 μ L、5.08 mmol) を、中間体 13-3 (839 mg、2.48 mmol) 及びオキシ塩化リン (V) (10 mL) の混合物に、シリンジを用いて室温で添加し、得られた混合物を 80 $^{\circ}$ C に加熱した。10 分後、得られた混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン (20 mL) を加え、得られた混合物を 0 $^{\circ}$ C に冷却し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.33 mL、7.61 mmol)、及びジクロロメタン (4.0 mL) 中の中間体 13-5 (905 mg、2.54 mmol) の溶液を順次添加した。50 分後、クエン酸 (2.0 g)、ジエチルエーテル (100 mL)、及び酢酸エチル (20 mL) を順次添加した。有機層を水 (2 $\times$ 75 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0% ~ 13% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 13-6 を得た。LCMS: 676.1.

20

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

【化 1 5 2】



30

40

【 0 4 2 9】

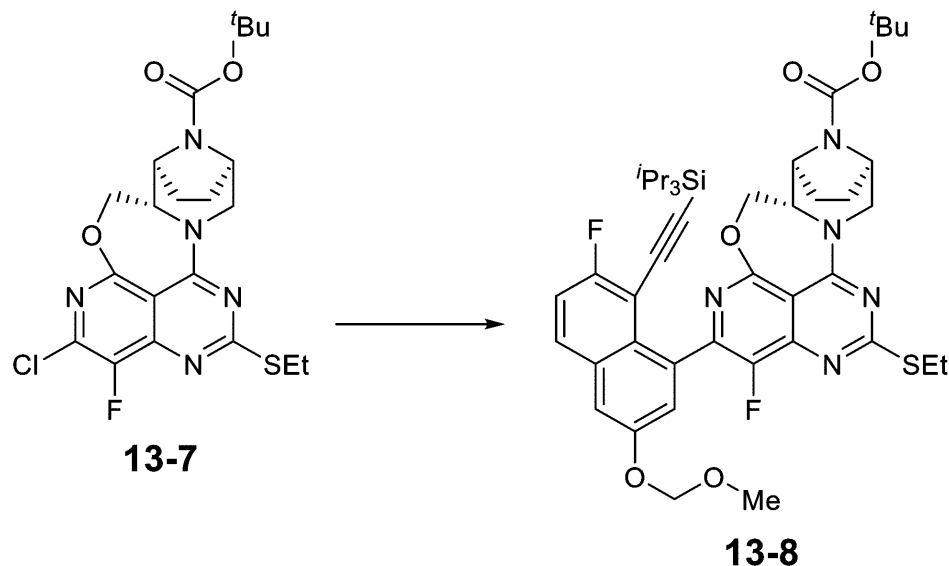
フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、8.18 mL、8.2 mmol) を、0 $^{\circ}$ C で、テトラヒドロフラン (110 mL) 中の中間体 13-6 (1.39 g、2.05 mmol) の攪拌溶液に、シリンジを用いて 2 分間かけて添加し、得られた混合物を室温に加温した。23 時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) 及びジエチルエーテル (400 mL) を順次添加した。有機層を水 (2 $\times$ 400 mL

50

）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～35%酢酸エチル）によって精製して、中間体13-7を得た。LCMS：482.1.

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

【化153】



10

20

【0430】

中間体13-7（722mg、1.50mmol）、（（2-フルオロ-6-（メトキシメトキシ）-8-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（例えば、国際公開第2021/041671号に従って調製）（768mg、1.50mmol）、リン酸カリウム水溶液（1.5M、4.99mL、7.5mmol）、[（ジ（1-アダマンチル）-ブチルホスフィン）-2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホネート（218mg、300μmol）、及びテトラヒドロフラン（8.0mL）の激しく攪拌した混合物を、70℃に加熱した。105分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル（100mL）及び酢酸エチル（20mL）を、順次添加した。有機層を水（60mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～45%酢酸エチル）によって精製して、中間体13-8を得た。LCMS：832.4.

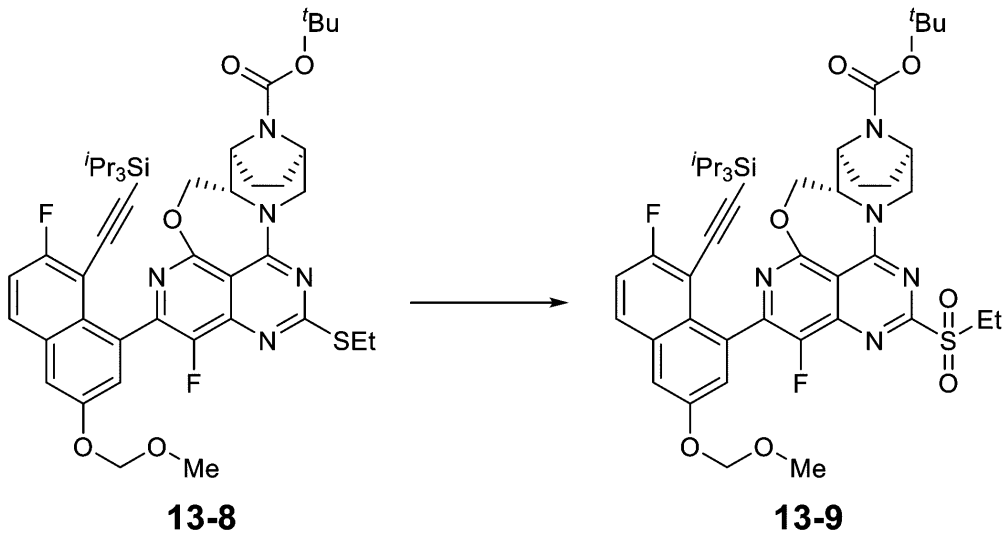
30

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

40

50

【化 1 5 4】

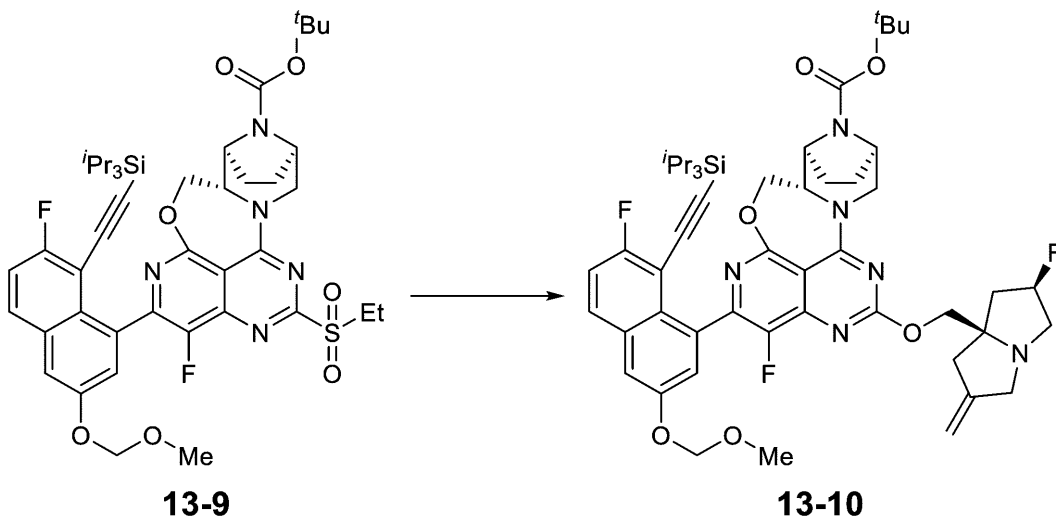


【 0 4 3 1】

3-クロロペルオキシ安息香酸（77重量%、524mg、2.3mmol）を、0℃で、ジクロロメタン（8.0mL）中の中間体13-8（884mg、1.06mmol）の激しく攪拌した溶液に、5分間かけて2等分して添加した。25分後、得られた混合物を室温に加温した。60分後、ジエチルエーテル（100mL）、酢酸エチル（20mL）、及びチオ硫酸ナトリウム水溶液（1.0M、8.0mL）を、順次添加した。有機層を水（60mL）、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との混合物（7：1v：v、80mL）、及び水（80mL）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～75%酢酸エチル）によって精製して、中間体13-9を得た。LCMS：864.4.

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

【化 1 5 5】

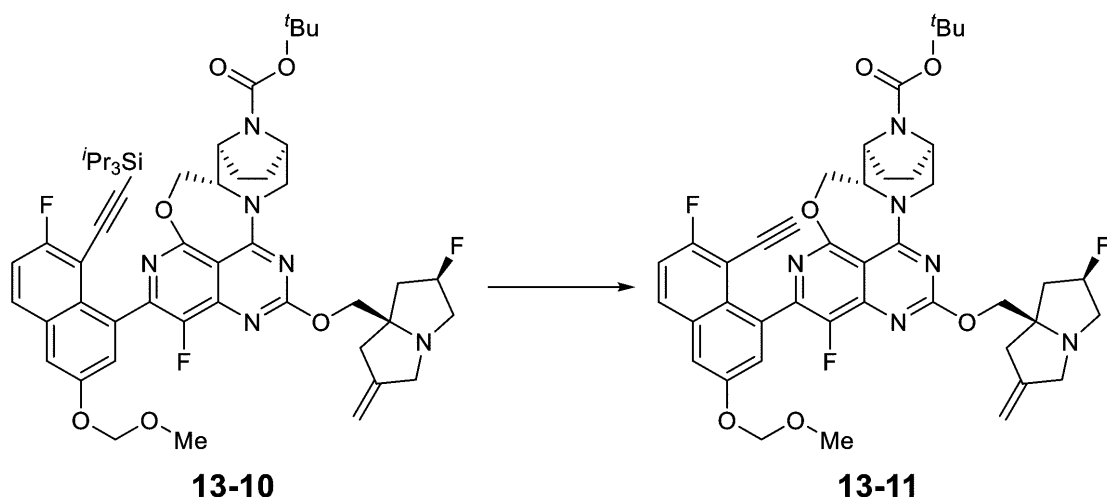


【 0 4 3 2】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(テトラヒドロフラン中1.0M、46.3 μ L、46 μ mol)を、中間体13-9(20.0mg、23.1 μ mol)、中間体13-14(7.9mg、46 μ mol)、及びテトラヒドロフラン(0.5mL)の攪拌混合物に、シリンジを用いて室温で1分間かけて添加した。10分後、ジエチルエーテル(40mL)、酢酸エチル(20mL)、及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5mL)を、順次添加した。有機層を水(30mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体13-10を得た。LCMS: 941.4.

中間体13-11: tert-ブチル(5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aR)-2-フルオロ-6-メチレンテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化156】

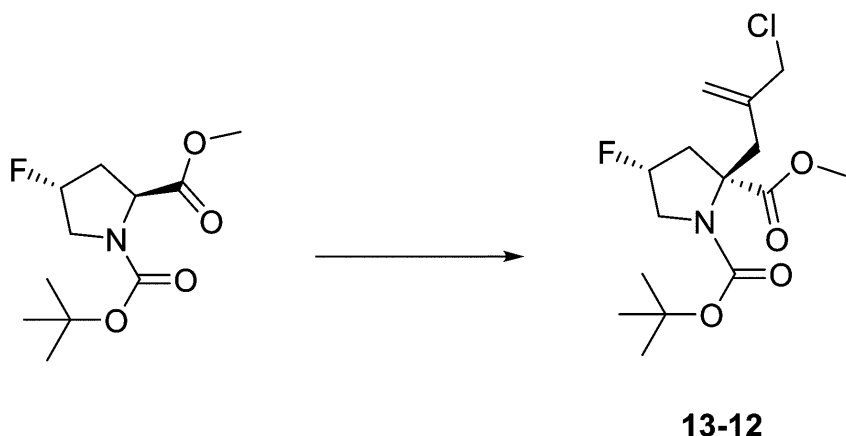


【0433】

フッ化セシウム(84.4mg、556 μ mol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)中の中間体13-10(21.8mg、23.1 μ mol)の激しく攪拌した溶液に、室温で添加した。30分後、ジエチルエーテル(40mL)、酢酸エチル(20mL)、及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)を、順次添加した。有機層を水(2 $\times$ 40mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体13-11を得た。LCMS: 785.3.

中間体13-12: 1-(tert-ブチル)2-メチル(2R, 4R)-2-(2-(クロロメチル)アリル)-4-フルオロピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

【化157】



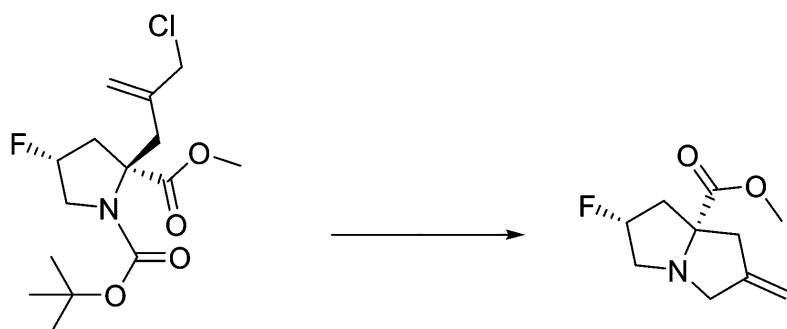
【0434】

O1-tert-ブチルO2-メチル(2S, 4R)-4-フルオロピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(25g、100mmol)及び3-クロロ-2-クロロメチル-1-プロペン(17mL、160mmol)を、窒素雰囲気下にて、オープン乾燥フラスコ中でテトラヒドロフラン(100mL)に溶解させた。溶液を-78℃に冷却し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中1M、120mL、120mmol)を、シリンジを用いて20分間かけて滴下した。反応混合物をゆっくりと室温まで加温し、更に72時間攪拌した。溶液のpHを、2N塩酸で2に調整した。ブライン(100mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配(0%~50%)を使用して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体13-12を得た。LCMS [M+Na]⁺: 358.2.

10

中間体13-13: メチル(2R, 7aR)-2-フルオロ-6-メチレンテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキシレート

【化158】



13-12

13-13

20

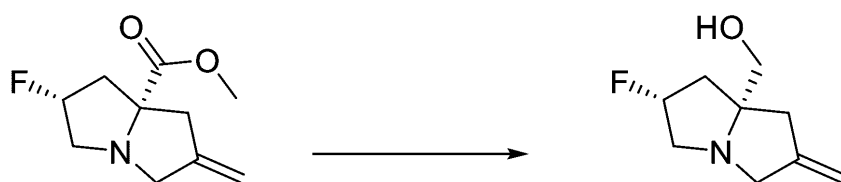
【0435】

中間体13-12(22g、66mmol)が入ったフラスコに、塩化水素(1, 4-ジオキサン中4M、90mL、361mmol)を添加し、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、N,N-ジメチルホルムアミド(330mL)に溶解させた。ヨウ化カリウム(1.1g、6.6mmol)及び炭酸カリウム(27g、200mmol)を加え、得られた混合物を、室温で1時間攪拌した。ブライン(300mL)を加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液でpHを10に調整した。混合物を、ジクロロメタン(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中メタノールの勾配(0~30%)を使用して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体13-13を得た。LCMS: 200.2.

30

中間体13-14: ((2R, 7aR)-2-フルオロ-6-メチレンテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール

【化159】



13-13

13-14

40

【0436】

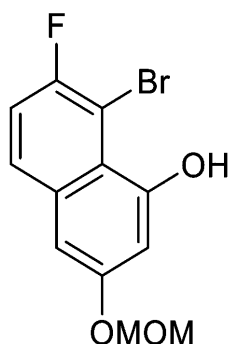
50

テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中の中間体１３－１３（１１ｇ、５４ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下で０℃に冷却し、水素化アルミニウムリチウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ、１０８ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ）を、シリンジを用いて滴下した。得られた溶液を室温に加温し、一晩攪拌した。溶液をジエチルエーテル（４０ｍＬ）で希釈し、０℃に冷却した。水（４．１ｍＬ）を滴下し、続いて、水酸化ナトリウム（１５％水溶液、４．１ｍＬ）及び追加の水（１２．３ｍＬ）を滴下した。混合物を、室温で１５分間激しく攪拌した。硫酸マグネシウムを加え、混合物を更に１５分間激しく攪拌した。混合物を濾過し、ジエチルエーテルですすぎ、真空下で濃縮して、中間体１３－１４を得た。ＬＣＭＳ：１７２．２．

10

中間体１４－１：８－ブromo－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－オール

【化１６０】



20

14-1

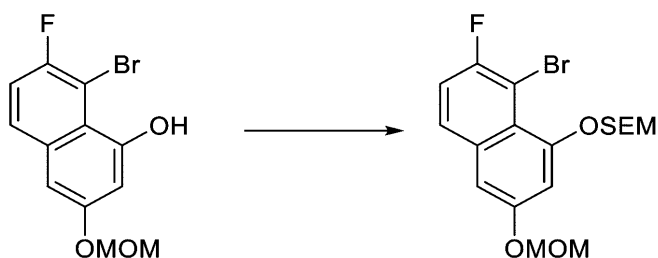
【０４３７】

中間体１４－１を、中間体５－１の代わりに２－ブromo－３－フルオロ－６－ヨード安息香酸を使用して、中間体５－６と同様の方法で合成した。ＬＣＭＳ：２９９．１〔Ｍ－Ｈ〕⁻。

中間体１４－２：（２－（（（８－ブromo－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）オキシ）メトキシ）エチル）トリメチルシラン

30

【化１６１】



14-1

14-2

40

【０４３８】

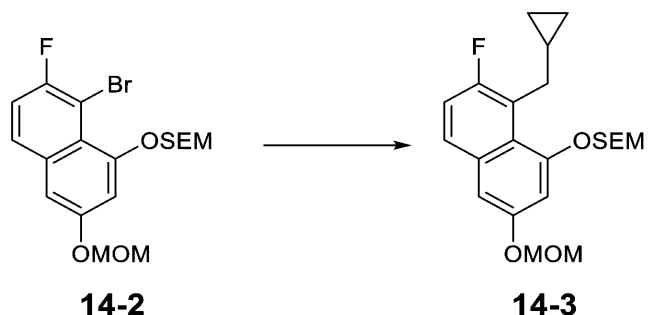
（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（５８６μＬ、３．３１ｍｍｏｌ）を、中間体１４－１（９４９ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．１０ｍＬ、６．３０ｍｍｏｌ）、及びジクロロメタン（３．５ｍＬ）の激しく攪拌した混合物に、０℃で、シリンジを用いて３分間かけて加えた。６０分後、ジエチルエーテル（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（２０ｍＬ）を順次添加した。有機層を水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～７％酢酸エチル）によって精製して、中間体１４－２を得た。ＬＣＭＳ：４３１．１．

中間体１４－３：（２－（（（８－（シクロプロピルメチル）－７－フルオロ－３－（

50

メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) オキシ) メトキシ) エチル) トリメチルシラン

【化162】



10

【0439】

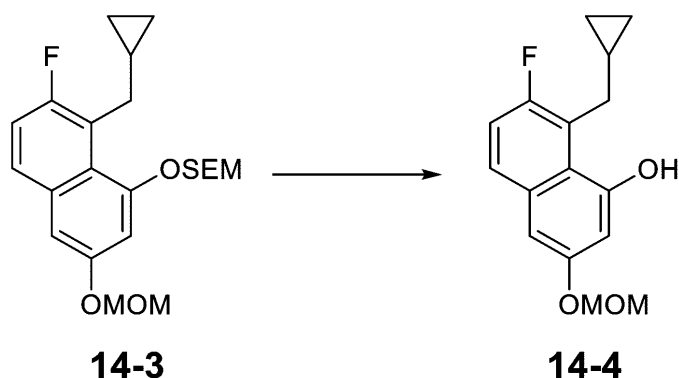
イソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液（テトラヒドロフラン中1.3 M、297 μ L、390 μ mol）を、 -40°C で、テトラヒドロフラン（0.40 mL）中の中間体14-2（111 mg、257 μ mol）の攪拌溶液に、シリンジを用いて1分間かけて添加した。50分後、シアン化銅（I）ジ（塩化リチウム）錯体溶液（テトラヒドロフラン中1.0 M、12.9 μ L、13 μ mol）を、シリンジを用いて添加した。1分後、（ヨードメチル）シクロプロパン（111 μ L、772 μ mol）をシリンジを用いて1分間かけて添加し、得られた混合物を室温に加温した。180分後、飽和塩化アンモニウム水溶液（2 mL）、アンモニア水溶液（28重量%、5 mL）、ジエチルエーテル（40 mL）、及び酢酸エチル（20 mL）を順次添加した。有機層を水（35 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0%~10%酢酸エチル）によって精製して、中間体14-3を得た。 ^1H NMR（400 MHz，アセトン- d_6 ） δ 7.67（dd， $J=9.0$ ，5.8 Hz，1H），7.27（t， $J=9.3$ Hz，1H），7.12（d， $J=2.3$ Hz，1H），7.01（d， $J=2.3$ Hz，1H），5.51（s，2H），5.31（s，2H），4.01-3.88（m，2H），3.49（s，3H），3.32-3.18（m，2H），1.41-1.13（m，1H），1.12-0.97（m，2H），0.38（dt， $J=8.1$ ，2.8 Hz，2H），0.30（t， $J=4.8$ Hz，2H），0.04（s，9H）。

20

30

中間体14-4：8-（シクロプロピルメチル）-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-オール

【化163】



40

【0440】

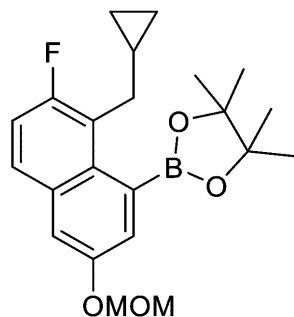
フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（テトラヒドロフラン中1.0 M、2.58 mL、2.6 mmol）を、中間体14-3（105 mg、258 μ mol）、及びN-（2-アミノエチル）アセトアミド（49.5 μ L、517 μ mol）の攪拌混合物に、シリンジを用いて室温で添加し、得られた混合物を60 $^{\circ}\text{C}$ に加熱した。60分後、得られた混

50

合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル（60 mL）、クエン酸（25 mg）、及び飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）を順次添加した。有機層を水（2×40 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～25%酢酸エチル）によって精製して、中間体14-4を得た。LCMS：275.1 [M-H]⁻。

中間体14-5：2-（8-（シクロプロピルメチル）-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化164】



14-5

10

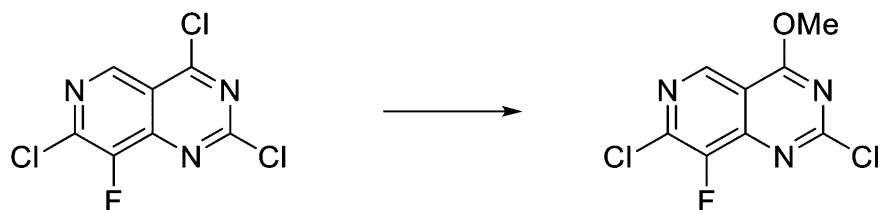
20

【0441】

中間体14-5を、中間体7-3の代わりに中間体14-4を使用して、中間体7-5と同様の方法で合成した。LCMS：387.2。

中間体17-1：2,7-ジクロロ-8-フルオロ-4-メトキシピリド[4,3-d]ピリミジン

【化165】



17-1

30

【0442】

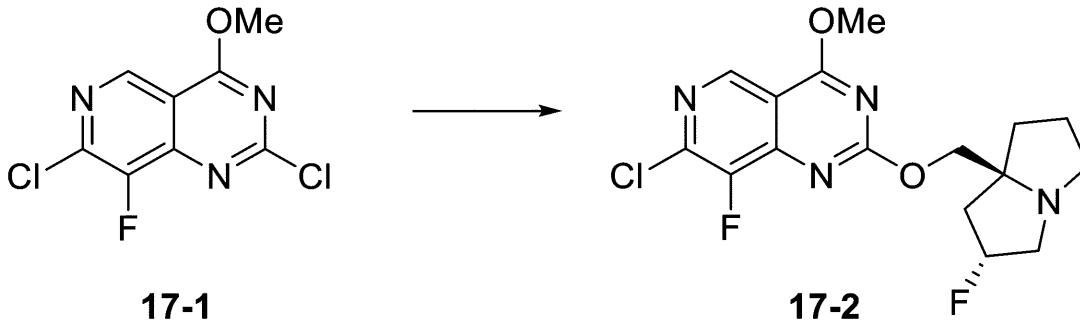
NaOMe（3.51 g、MeOH中25%）の溶液を、-40℃で、2-メチルテトラヒドロフラン（30 mL）中の2,4,7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン（4.1 g、16.2 mmol）の溶液に滴下した。反応混合物を、-40℃で0.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）を加えた。混合物を、EtOAc（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、中間体17-1を得た。LCMS：248.1。

中間体17-2：2,7-ジクロロ-8-フルオロ-4-メトキシピリド[4,3-d]ピリミジン

40

50

【化 1 6 6】



10

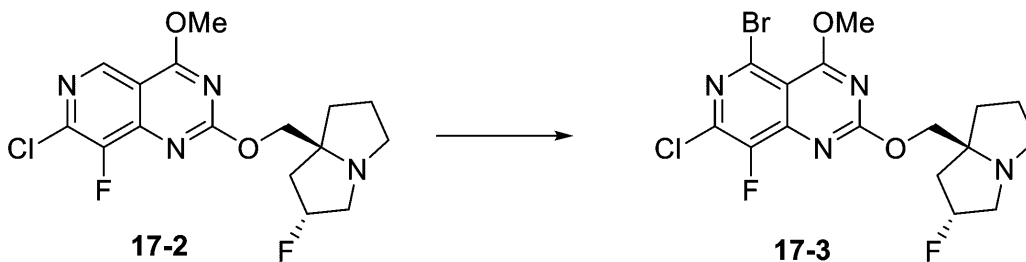
【0 4 4 3】

ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0M、8.47mL)を、0℃で、2-メチルテトラヒドロフラン(10mL)中の[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール(1.35g、8.47mmol)の溶液に滴下した。得られた溶液を0℃で10分間攪拌した後、それをシリンジを用いて、2-メチルテトラヒドロフラン(20mL)中の中間体17-1(2.00g、8.06mmol)の溶液に0℃で移した。混合物を0℃で20分間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液(100mL)を加えた。混合物を、ジクロロメタン(3×200mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗生成物をEtOAc中で結晶化させて、中間体17-2を得た。LCMS: 371.0

20

中間体17-3: 5-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-メトキシピリド[4,3-d]ピリミジン

【化 1 6 7】



30

【0 4 4 4】

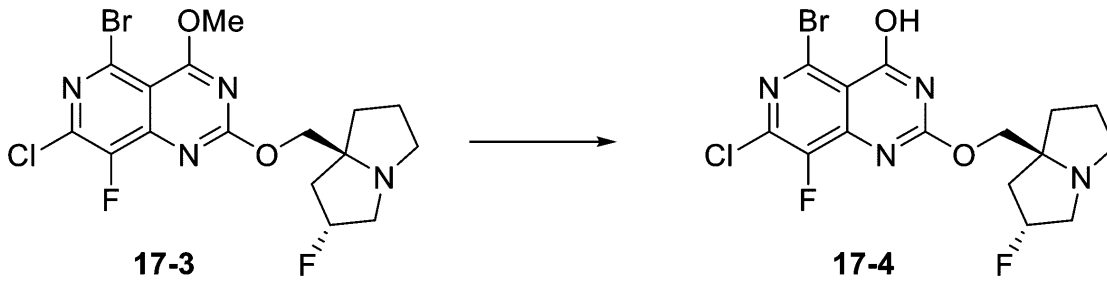
2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液(THF/トルエン中1.0M、17.9mL)を、0℃で、2-メチルテトラヒドロフラン(15mL)中の中間体17-2(1.66g、4.48mmol)の溶液に滴下した。得られた溶液を0℃で0.5時間攪拌した後、1,2-ジブromotetraクロロエタン(5.83g、17.9mmol)の溶液を、0℃で滴下した。得られた溶液を0℃で20分間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液(100mL)を添加して、反応をクエンチした。混合物を、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0%~10%メタノール)によって精製して、中間体17-3を得た。LCMS: 450.9.

40

中間体17-4: 5-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール

50

【化 1 6 8】

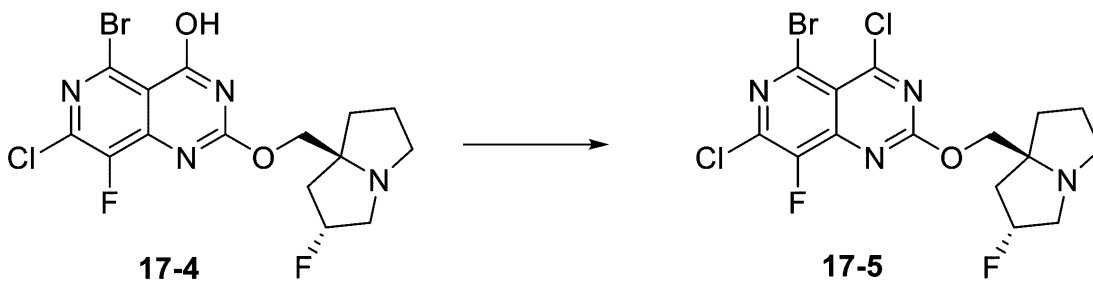


【0 4 4 5】

酢酸（15 mL）中の中間体 17-3（1.58 g、3.51 mmol）及びヨウ化ナトリウム（2.63 g、17.6 mmol）の懸濁液を、70℃で2時間攪拌した後（LCMS 制御）、反応混合物を室温に冷却した。チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液（50 mL）を加えた。得られた混合物を、ジクロロメタン（2×150 mL）で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 0%～10% メタノール）によって精製して、中間体 17-4 を得た。LCMS：434.9。

中間体 17-5：5-ブromo-4,7-ジクロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン

【化 1 6 9】

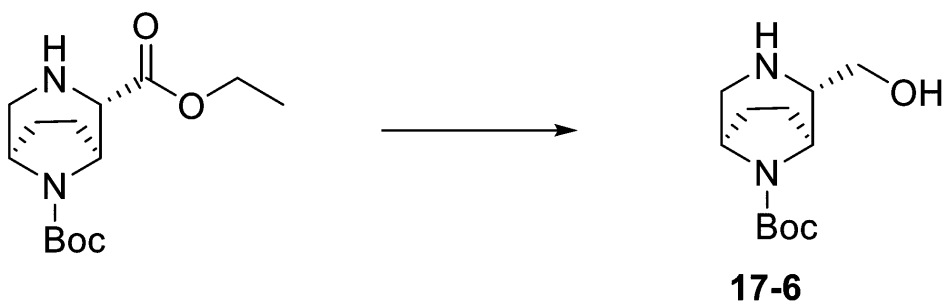


【0 4 4 6】

DIPEA（0.72 mL、4.13 mmol）を、塩化ホスホリル（8 mL）中の中間体 17-4（600 mg、1.38 mmol）の溶液に室温で滴下し、反応混合物を 70℃で10分間攪拌した後、それを室温に冷却した。混合物を真空下で濃縮して、中間体 17-5 の粗生成物を得、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS：454.9。

中間体 17-6：tert-ブチル（1S,2S,5R）-2-（ヒドロキシメチル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 1 7 0】



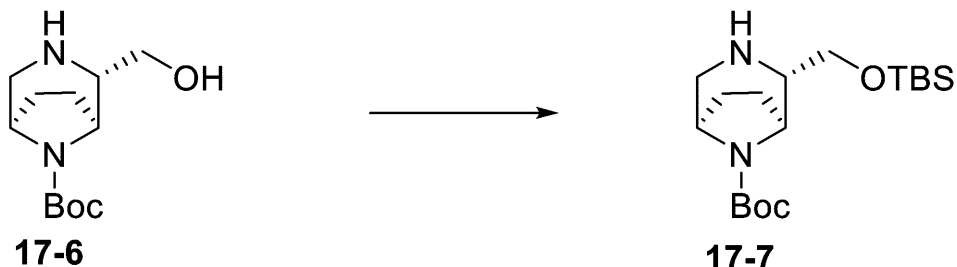
【0 4 4 7】

水素化アルミニウムリチウム（THF 中 1.0 M、2.64 mL）を、0℃で、乾燥 THF 中の 8-（tert-ブチル）2-エチル（1S,2S,5R）-3,8-ジアザビ

シクロ [3.2.1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレートに滴下した。反応混合物を 0℃で 2 時間攪拌した後、それを、2 M の NaOH 溶液 (250 mL) でクエンチした。混合物を、DCM (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、中間体 17-6 を得た。LCMS: 243.2.

中間体 17-7: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 171】



10

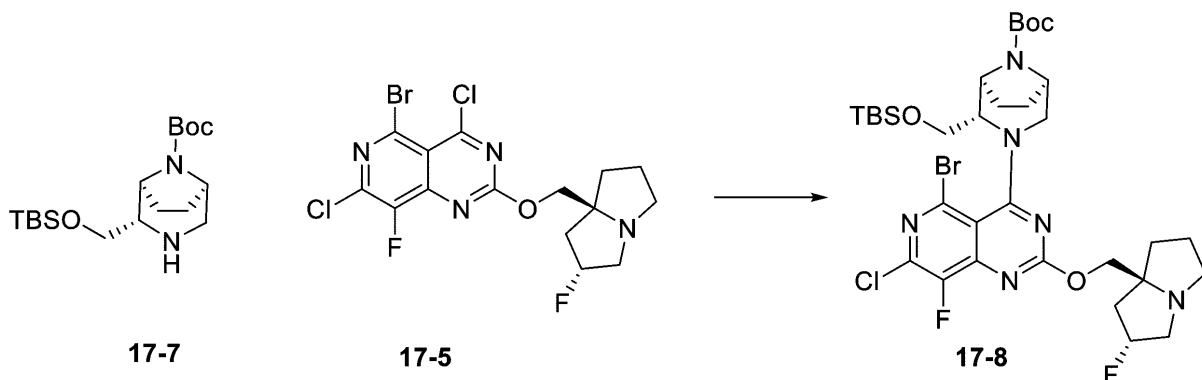
【0448】

トリエチルアミン (0.185 mL、1.28 mmol) を、DCM 中の中間体 17-6 (155 mg、0.640 mmol) 及び TBSCl (115 mg、0.763 mmol) の混合物に、室温で滴下した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0%~10% メタノール) によって精製して、中間体 17-7 を得た。LCMS: 357.3.

20

中間体 17-8: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -3-(5-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 172】



30

40

【0449】

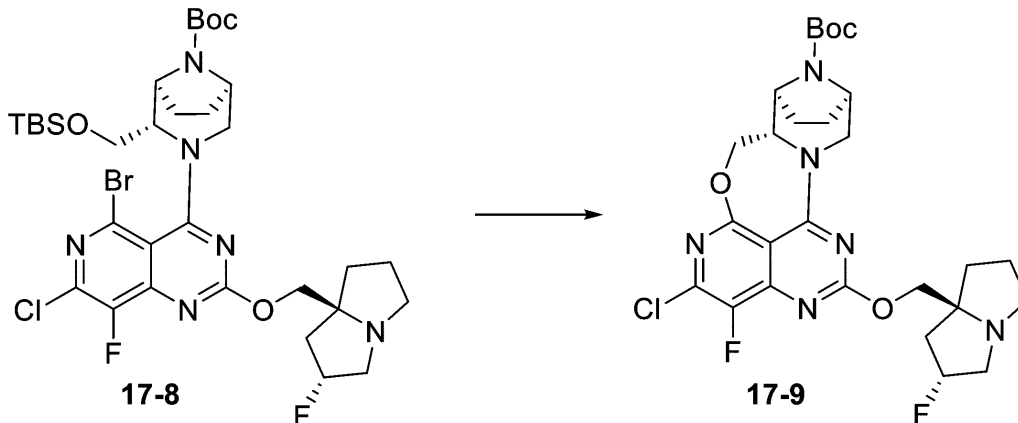
DIPEA (1.8 mL、10.3 mmol) を、0℃で、ジクロロメタン (8 mL) 中の中間体 17-5 (600 mg、1.32 mmol) 及び中間体 17-7 (471 mg、1.32 mmol) の溶液に滴下し、反応混合物を 0℃で 10 分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0%~10% メタノール) によって精製して、中間体 17-8 を得た。LCMS: 775.0.

中間体 17-9: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) -2-クロロ-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-

50

オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化173】



10

【0450】

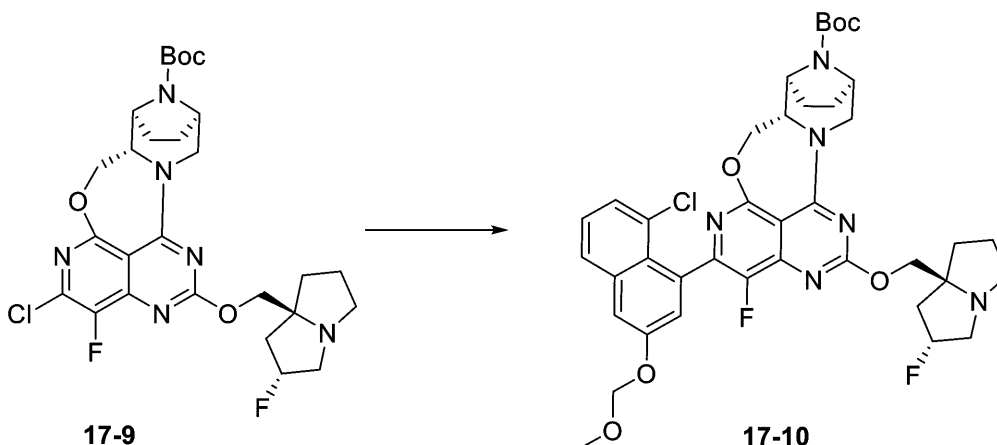
TBAF (THF中1.0M、3.62mL)を、0℃で、THF (10mL) 中の中間体17-8 (700mg、0.904mmol) の溶液に滴下した。反応混合物を室温に加温し、12時間撹拌した。NH₄Clの飽和水溶液 (50mL) を、混合物に添加した。それを、EtOAc (2×100mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中50%~100% EtOAc) によって精製して、中間体17-9を得た。LCMS: 579.0.

20

中間体17-10: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R)-2-(8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化174】

30



40

【0451】

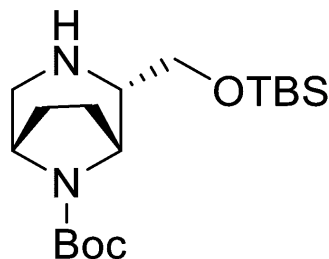
n-BuLi (ヘキサン中2.70M、0.051mL)を、-78℃で、2-メチルテトラヒドロフラン (1.5mL) 中の1-ブromo-8-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン (41.7mg、0.138mmol) の溶液に滴下した。得られた溶液を-78℃で5分間撹拌した後、-78℃で、塩化亜鉛 (0.073mL、2-メチルテトラヒドロフラン中1.9M) の溶液を滴下した。混合物を室温に加温し、室温で10分間撹拌した。溶液を、中間体17-9 (40mg、0.069mmol) 及びパラジウム

50

ーテトラキス（トリフェニルホスフィン）（ 8.0 mg 、 0.0069 mmol ）を含有する反応バイアルに、 N_2 雰囲気下にて室温に移した。反応混合物を 90°C で90分間攪拌した後、それを室温に冷却した。 NH_4Cl の飽和水溶液（ 20 mL ）を、添加した。混合物を、 EtOAc （ $2 \times 20\text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（ 30 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 $0\% \sim 10\%$ メタノール）によって精製して、中間体17-10を得た。LCMS： 765.0 。

中間体18-1：*tert*-ブチル（1*R*，2*S*，5*S*）-2-（（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化175】



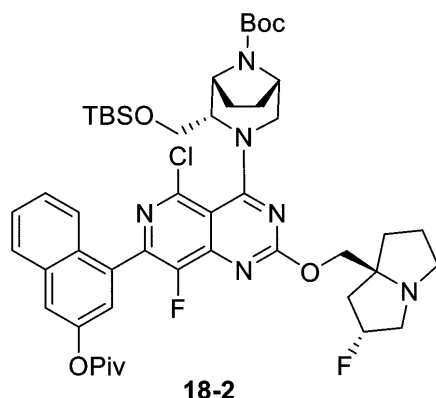
18-1

【0452】

中間体18-1を、8-（*tert*-ブチル）2-エチル（1*S*，2*S*，5*R*）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2，8-ジカルボキシレートの代わりに、8-（*tert*-ブチル）2-エチル（1*R*，2*S*，5*S*）-4-オキソ-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2，8-ジカルボキシレートを使用して、中間体17-7と同様の方法で合成した。LCMS： 357.3

中間体18-2：*tert*-ブチル（1*R*，2*S*，5*S*）-2-（（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-3-（5-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2*R*，7*aS*）-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*（5*H*）-イル）メトキシ）-7-（3-（ピバロイルオキシ）ナフタレン-1-イル）ピリド[4，3-*d*]ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化176】



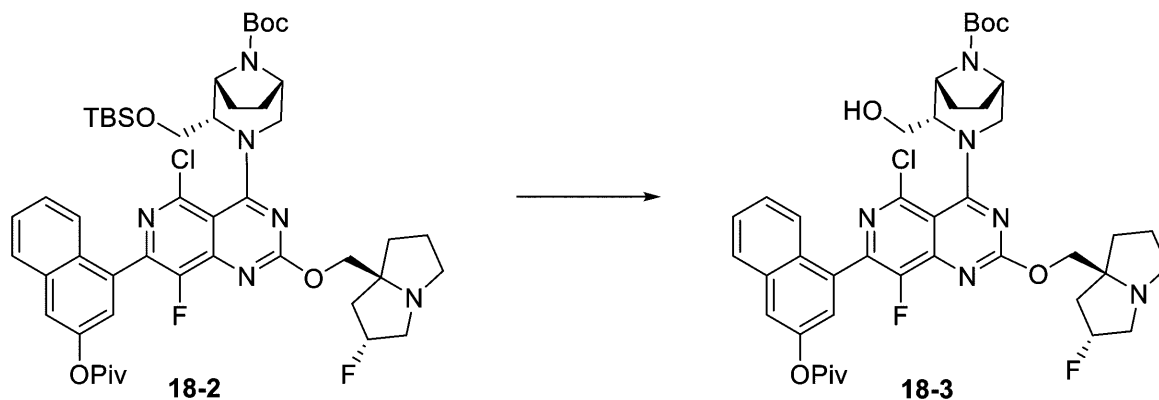
18-2

【0453】

中間体18-2を、中間体17-7の代わりに中間体18-1を使用して、中間体20-7と同様の方法で合成した。LCMS： 921.3 。

中間体18-3：*tert*-ブチル（1*R*，2*S*，5*S*）-3-（5-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2*R*，7*aS*）-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*（5*H*）-イル）メトキシ）-7-（3-（ピバロイルオキシ）ナフタレン-1-イル

）ピリド〔４，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－３，８－
ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート
【化１７７】



10

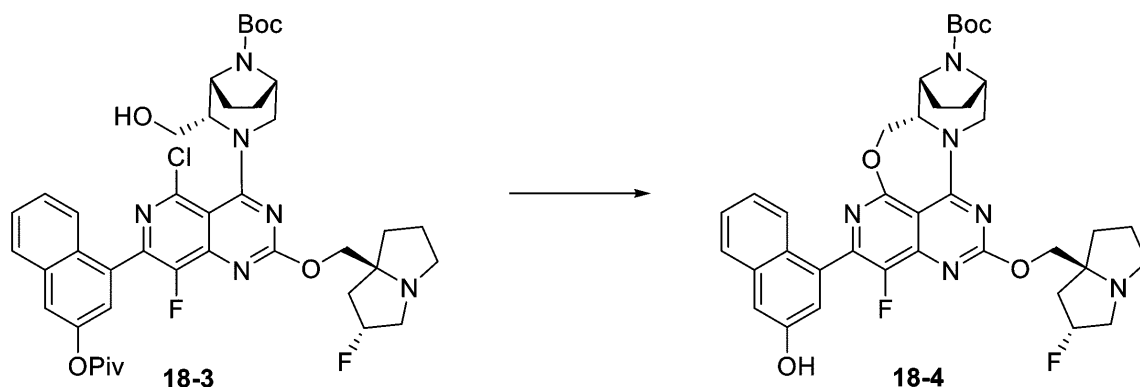
【０４５４】

TBAF (THF中1.0M、0.40mL)を、0℃で、THF (1mL)中の中間体18-2 (50mg、0.054mmol)の溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。NH₄Clの飽和水溶液 (2mL)を加えた。混合物を、EtOAc (2×5mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン (10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相分取HPLC (アセトニトリル／水中0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製して、中間体18-3を得た。LCMS: 806.9.

20

中間体18-4: tert-ブチル (5aS, 6R, 9S) -1-フルオロ-12-((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル)メトキシ) -2-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト〔1, 8-ab〕ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化１７８】



30

【０４５５】

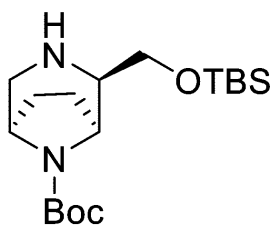
水素化ナトリウム (60%、7.12mg、0.186mmol)を、乾燥THF (0.5mL)中の中間体18-3 (15.0mg、0.0186mmol)の溶液に室温で添加した。得られた反応混合物を70℃で15分間攪拌した後、それを室温に冷却した。NH₄Clの飽和水溶液 (1mL)を添加して、反応をクエンチした。それを、EtOAc (2×2mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、中間体18-4を得た。LCMS: 687.0.

40

中間体19-1: tert-ブチル (1S, 2R, 5R) -2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) -3, 8-ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 1 7 9】



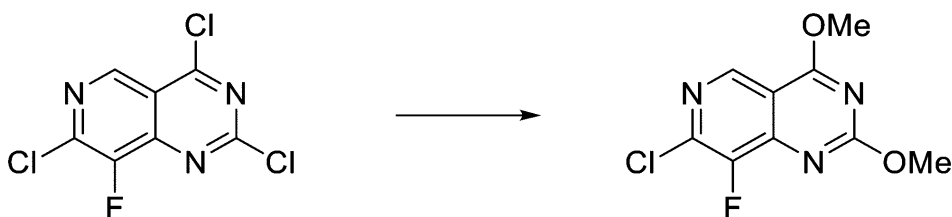
19-1

【0 4 5 6】

中間体 19-1 を、8- (tert-ブチル) 2-エチル (1R, 2S, 5S) -4-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレート
の代わりに、8- (tert-ブチル) 2-エチル (1S, 2R, 5R) -4-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレートを使用し
て、中間体 18-1 と同様の方法で合成した。LCMS : 357. 2.

中間体 20-1 : 7-クロロ-8-フルオロ-2, 4-ジメトキシピリド [4, 3-d] ピリミジン

【化 1 8 0】



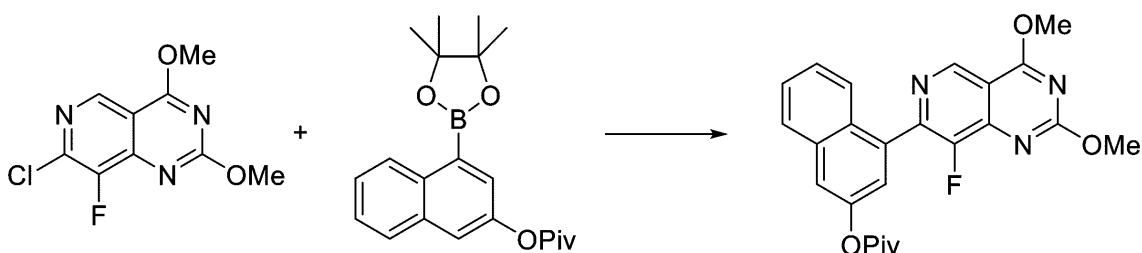
20-1

【0 4 5 7】

NaOMe (1. 50 g、MeOH 中 25%) の溶液を、0℃で、2-メチルテトラヒ
ドロフラン (30 mL) 中の 2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d]
] ピリミジン (700 mg、2. 77 mmol) の溶液に滴下した。反応混合物を、0℃
で 0. 5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加えた。混合物を、
EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂S
O₄ 上で乾燥させ、濃縮し、中間体 20-1 を得た。LCMS : 244. 3.

中間体 20-2 : 4- (8-フルオロ-2, 4-ジメトキシピリド [4, 3-d] ピリ
ミジン-7-イル) ナフタレン-2-イルピバレート

【化 1 8 1】



20-1

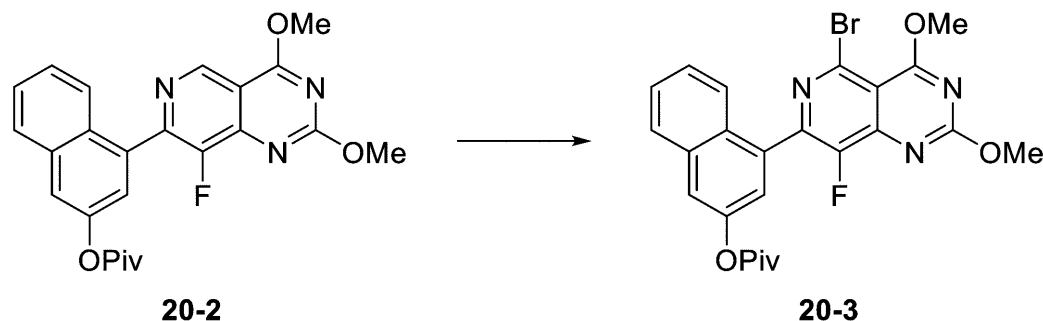
20-2

【0 4 5 8】

ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) 中の [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) -2-ナフチル] 2, 2-ジメチルプロパ
ノエート (833 mg、2. 35 mmol)、中間体 20-1 (500 mg、2. 05 m
mol)、炭酸カリウム (567 mg、4. 10 mmol) 及びパラジウム-テトラキス

(トリフェニルホスフィン) (237 mg、0.205 mmol) の反応混合物を、 N_2 雰囲気下にて、 $90^\circ C$ で 2 時間撹拌した。室温に冷却した後、水 (10 mL) を加え、混合物を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0% ~ 30% EtOAc) によって精製して、中間体 20-2 を得た。LCMS: 436.4.

中間体 20-3: 4-(5-ブロモ-8-フルオロ-2,4-ジメトキシピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート
【化182】



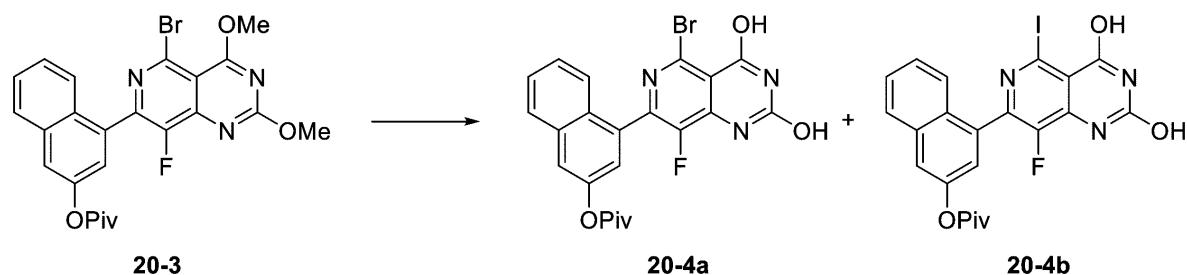
10

【0459】

中間体 20-3 を、中間体 17-2 の代わりに中間体 20-2 を使用して、中間体 17-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 514.1, 516.2.

中間体 20-4a 及び 20-4b: 4-(5-ブロモ-8-フルオロ-2,4-ジヒドロキシピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート (中間体 20-4a)、及び 4-(8-フルオロ-2,4-ジヒドロキシ-5-ヨードピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート (中間体 20-4b)

【化183】



30

【0460】

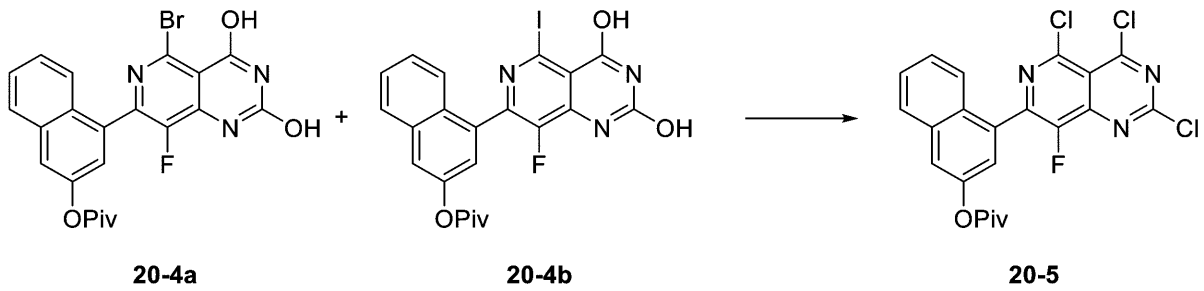
酢酸 (2 mL) 中の中間体 20-3 (80.0 mg、0.156 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (117 mg、0.778 mmol) の反応混合物を、 $80^\circ C$ で 2 時間撹拌した後、それを室温に冷却した。揮発性成分を、真空下で蒸発させた。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (30 mL) を添加した。混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出し、合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、中間体 20-4a 及び中間体 20-4b の混合物を 1:1 の比で得た。LCMS: 中間体 20-4a について 486.6 及び 488.2; 中間体 20-4b について 534.4.

40

中間体 20-5: 4-(2,4,5-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート

50

【化 1 8 4】



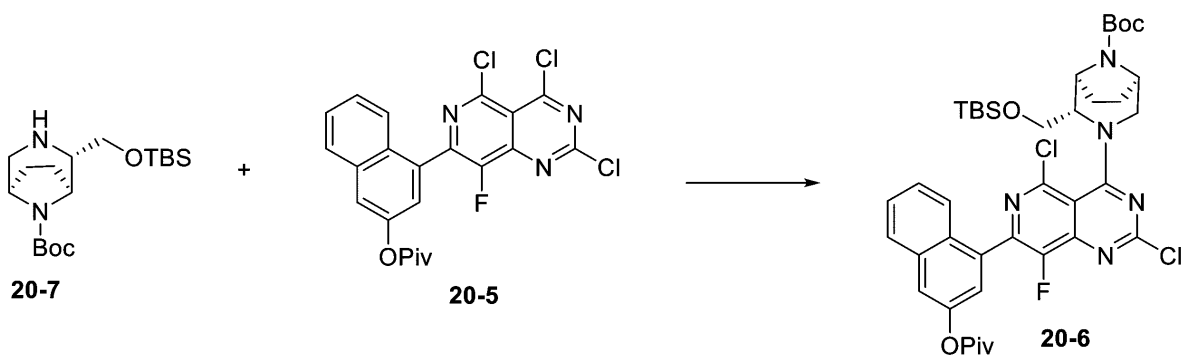
10

【 0 4 6 1】

中間体 20-5 を、中間体 17-4 の代わりに中間体 20-4 a 及び中間体 20-4 b を使用して、中間体 17-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 478.0, 480.0.

中間体 20-6: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-(2,5-ジクロロ-8-フルオロ-7-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 1 8 5】



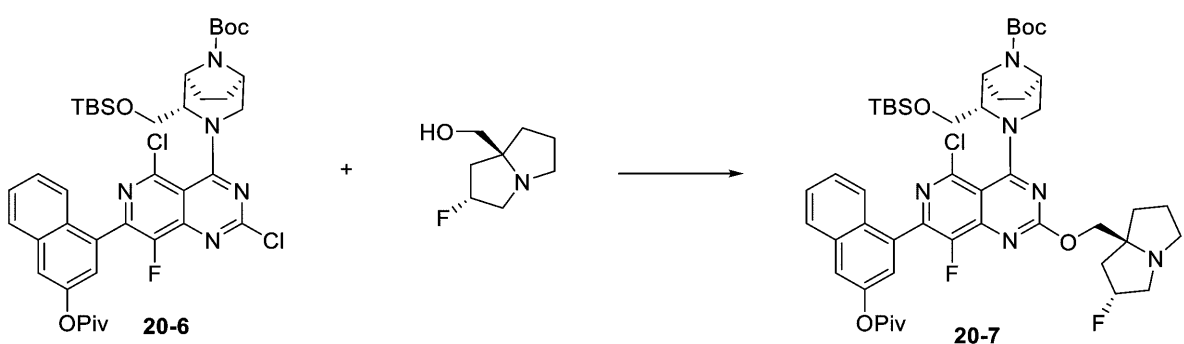
20

【 0 4 6 2】

中間体 20-6 を、中間体 17-5 の代わりに中間体 20-5 を使用して、中間体 17-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 798.5.

中間体 20-7: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-(5-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-(ピバロイルオキシ)ナフタレン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 1 8 6】



40

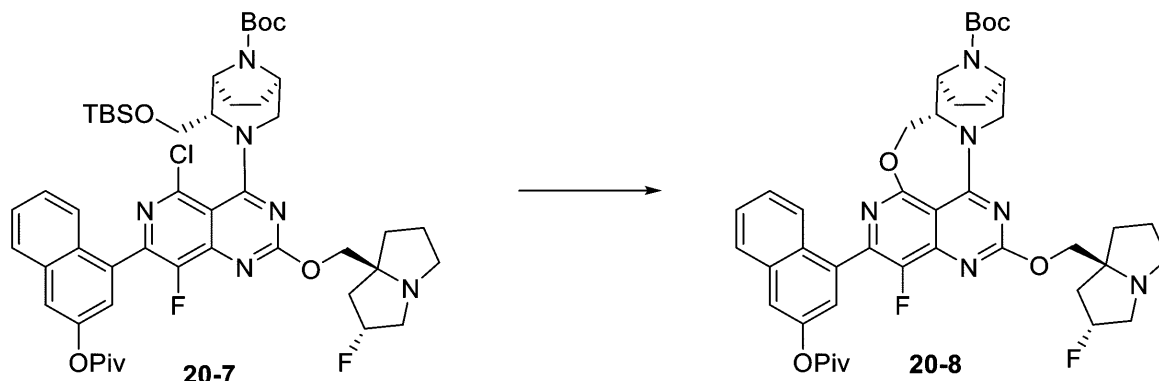
【 0 4 6 3】

50

中間体 20-7 を、中間体 17-1 の代わりに中間体 20-6 を使用して、中間体 17-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 921.7.

中間体 20-8: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) -1-フルオロ-12-((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) -2-(3-(ピバロイルオキシ) ナフタレン-1-イル) -5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 187】



10

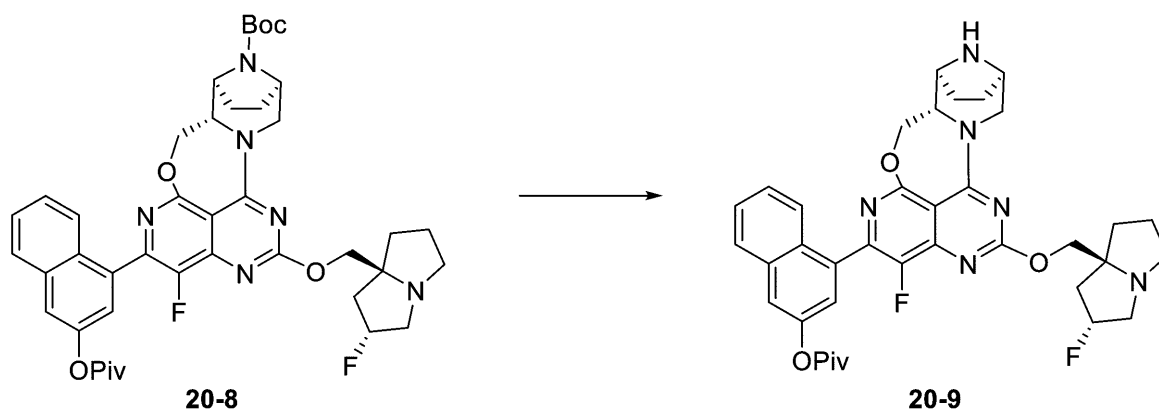
20

【0464】

中間体 20-8 を、中間体 17-8 の代わりに中間体 20-7 を使用して、中間体 17-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 771.1.

中間体 20-9: 4-((5aS, 6S, 9R) -1-フルオロ-12-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) -5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab] ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-イルピバレート

【化 188】



30

40

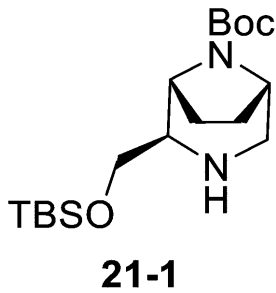
【0465】

TFA を、ジクロロメタン中の中間体 20-8 (25.0 mg、0.0324 mmol) の溶液に室温で滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。揮発性成分を真空下で蒸発させて、中間体 20-9 を得た。LCMS: 671.1.

中間体 21-1: tert-ブチル (1R, 2R, 5S) -2-(((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) -3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 1 8 9】



10

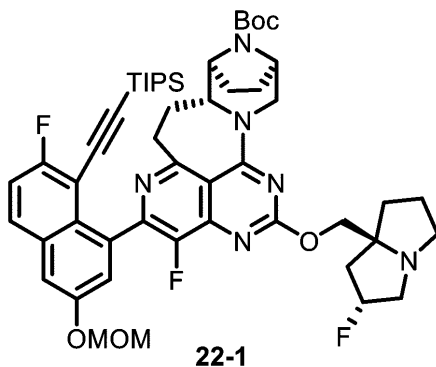
【0 4 6 6】

中間体 21-1 を、8-(tert-ブチル)2-エチル(1S, 2S, 5R)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2, 8-ジカルボキシレートの代わりに、8-(tert-ブチル)2-エチル(1R, 2R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2, 8-ジカルボキシレートを使用して、中間体 17-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 357.3

中間体 22-1: tert-ブチル(5aR, 6S, 9R)-2-クロロ-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 1 9 0】



30

【0 4 6 7】

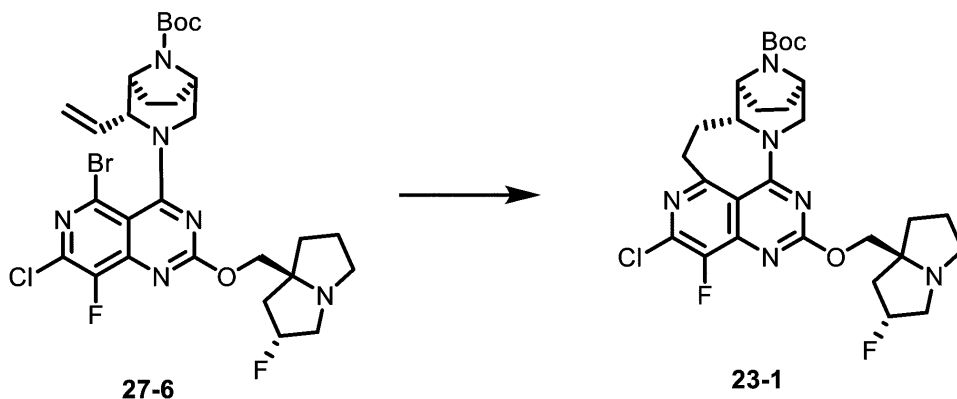
中間体 22-1 を、2-(7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに、((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシランを使用して、中間体 27-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 927.2.

40

中間体 23-1: tert-ブチル(5aR, 6S, 9R)-2-クロロ-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

【化 1 9 1】



10

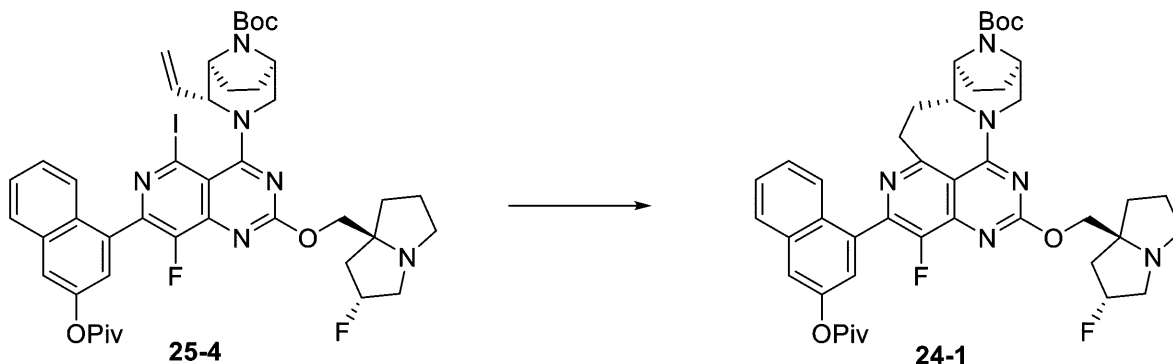
【0 4 6 8】

中間体 23-1 を、中間体 25-4 の代わりに中間体 27-6 を使用して、中間体 24-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 577.2.

中間体 24-1: 4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-イルピバレート

20

【化 1 9 2】



30

【0 4 6 9】

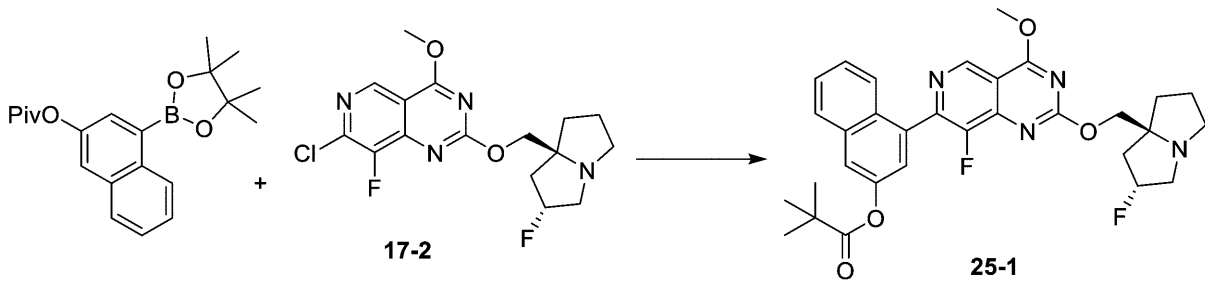
9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (THF 中 0.50 M、0.067 mL) の溶液を、THF (0.5 mL) 中の中間体 25-4 (10.0 mg、0.0112 mmol) の溶液に室温に加えた。溶液を 60 °C で 90 分間攪拌した後、それを室温に冷却した。水 (0.25 mL) を加え、混合物を、Pd(dppf)Cl₂ 及び炭酸セシウム (10.9 mg、0.0335 mmol) を含有する反応バイアルに移した。得られた混合物を 90 °C で 30 分間攪拌した。それを、室温に冷却した。水 (2 mL) を加え、混合物を EtOAc (2 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水中 0.1% トリフルオロ酢酸) によって精製して、中間体 24-1 を得た。LCMS: 769.1.

40

中間体 25-1: 4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-メトキシピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-イルピバレート

50

【化 1 9 3】



10

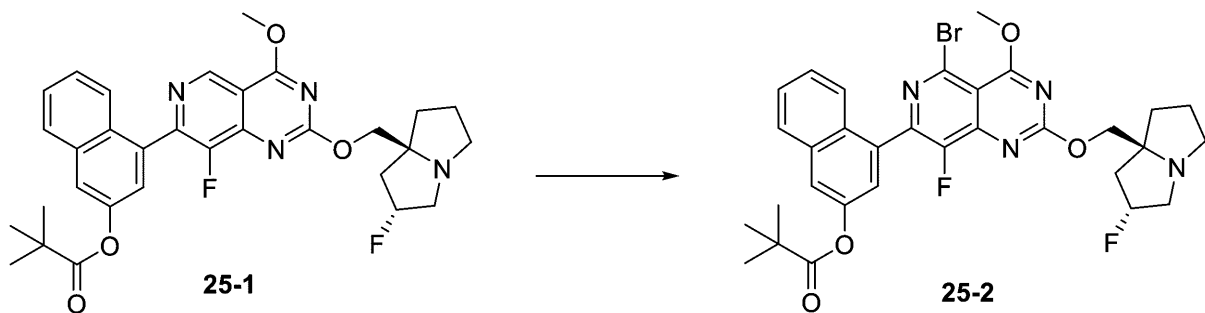
【0 4 7 0】

ジオキサン（5 mL）及び水（1 mL）中の〔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）-2-ナフチル〕2，2-ジメチルプロパノエート（1.18 g、3.33 mmol）、中間体 17-2（1.08 g、2.90 mmol）、Pd（PPh₃）₄（335 mg、0.29 mmol）及び K₂CO₃（802 mg、5.80 mmol）の反応混合物を、N₂ 雰囲気下にて、90℃で2時間撹拌した。室温に冷却した後、水を加え、混合物を、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中0%～10% MeOH）によって精製して、中間体 25-1を得た。LCMS：563.4.

20

中間体 25-2：4-（5-ブromo-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-4-メトキシピリド〔4，3-d〕ピリミジン-7-イル）ナフタレン-2-イルピバレート

【化 1 9 4】



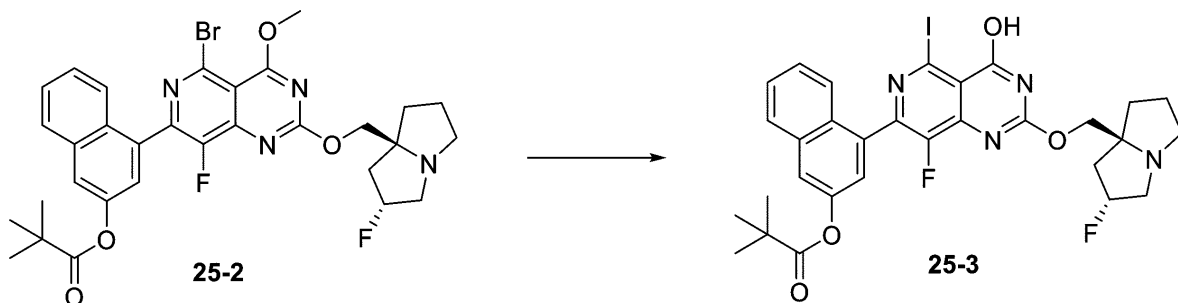
30

【0 4 7 1】

中間体 25-1を、中間体 17-2の代わりに中間体 25-1を使用して、中間体 17-3と同様の方法で合成した。LCMS：641.1，643.0.

中間体 25-3：4-（8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-4-ヒドロキシー-5-ヨードピリド〔4，3-d〕ピリミジン-7-イル）ナフタレン-2-イルピバレート

【化 1 9 5】



40

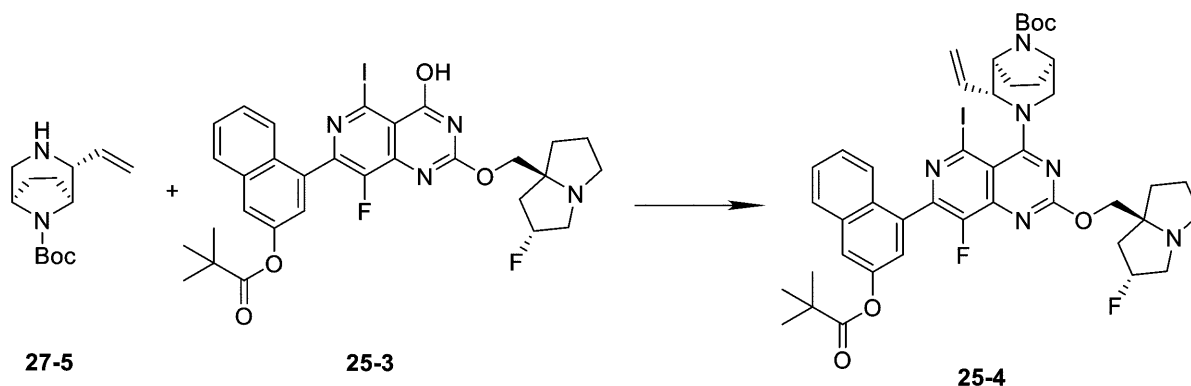
【0 4 7 2】

50

中間体 25-3 を、中間体 17-3 の代わりに中間体 25-2 を使用して、中間体 17-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 674.9.

中間体 25-4: *tert*-ブチル (1*S*, 2*R*, 5*R*) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) - 5 - ヨード - 7 - (3 - (ピバロイルオキシ) ナフタレン-1-イル) ピリド [4, 3-*d*] ピリミジン-4-イル) - 2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート
【化 196】

10



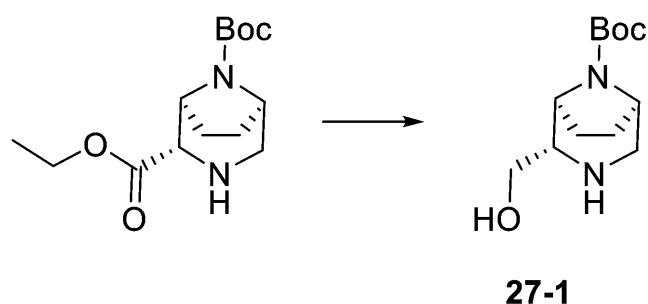
20

【0473】

HATU (41.9 mg, 0.178 mmol) を、室温で、MeCN 中の中間体 25-3 (40.0 mg, 0.0593 mmol) 及び中間体 27-5 (21.2 mg, 0.0890 mmol) の反応混合物に添加し、続いて、DIPEA (23.0 mg, 0.178 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した後、それを濾過した。濾液を逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水中 0.1% トリフルオロ酢酸) によって精製して、中間体 25-4 を得た。LCMS: 895.0.

中間体 27-1: *tert*-ブチル (1*S*, 2*S*, 5*R*) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート
【化 197】

30



【0474】

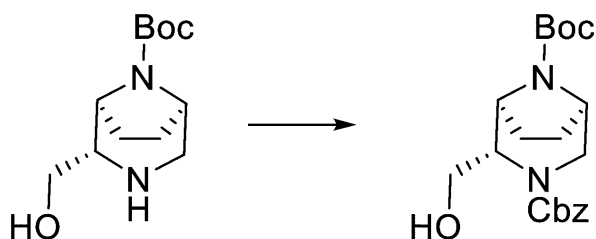
LAH (テトラヒドロフラン中 1.0 M, 20.0 mL, 20.0 mmol) を、0°C で、テトラヒドロフラン (40.0 mL) 中の 8 - (*tert*-ブチル) 2-エチル (1*R*, 2*S*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレート (4.00 g, 14.1 mmol) の激しく攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を 0°C で 2 時間攪拌した後、固体硫酸ナトリウム+水和物でクエンチした。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗中間体 27-1 を得、これを精製せずに次の工程に使用した。LCMS: 243.0.

40

中間体 27-2: 3-ベンジル 8 - (*tert*-ブチル) (1*S*, 2*S*, 5*R*) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

50

【化 1 9 8】



27-1

27-2

10

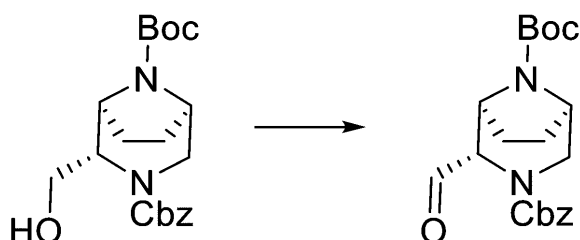
【0 4 7 5】

酢酸エチル（15 mL）及び水（15 mL）中の中間体 27-1（1.50 g、6.19 mmol）の激しく攪拌した溶液に、重炭酸ナトリウム（1.56 g、18.6 mmol）を一度に添加し、次いで、クロロギ酸ベンジル（1.32 mL、9.28 mmol）を、0℃で攪拌しながらゆっくりと溶液に添加した。得られた溶液を、室温で12時間攪拌した。有機層を、反応混合物から分離した。水相を、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機層を収集して合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%酢酸エチル）によって精製して、中間体 27-2を得た。LCMS：376.8 [M+H]⁺, 399.1 [M+Na]⁺.

20

中間体 27-3：3-ベンジル 8-(tert-ブチル) (1S, 2S, 5R)-2-ホルミル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化 1 9 9】



27-2

27-3

30

【0 4 7 6】

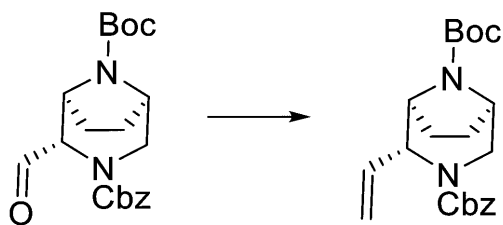
窒素下にて、ジクロロメタン（25 mL）中の中間体 27-2（2.01 g、5.30 mmol）の激しく攪拌した溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（2.49 g、5.80 mmol）を室温に加えた。混合物を室温で12時間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（50 mL）を加えた。混合物を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～50%酢酸エチル）によって精製して、中間体 27-3を得た。LCMS：375.0.

40

中間体 27-4：3-ベンジル 8-(tert-ブチル) (1S, 2R, 5R)-2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

50

【化 2 0 0】



27-3

27-4

10

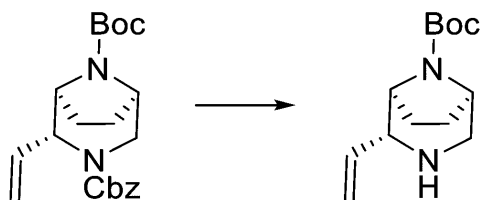
【0 4 7 7】

室温の、テトラヒドロフラン（22 mL）中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（4.99 g、14.0 mmol）の激しく攪拌した溶液に、KHMD S 溶液（テトラヒドロフラン中 1.0 M、14.0 mL、14.0 mmol）を滴下して、溶液を得た。混合物を室温で 1 時間攪拌し、 -78°C に冷却し、その後、テトラヒドロフラン（22 mL）中の中間体 27-3（1.74 g、4.65 mmol）の溶液を 20 分かけて滴下した。得られた反応溶液を室温まで徐々に加温し、3 時間攪拌した。混合物をメタノール（40 mL）でクエンチし、15 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）を加え、混合物を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0%～40% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 27-4 を得た。LCMS：395.1 $[\text{M} + \text{Na}]^{+}$ 。

20

中間体 27-5：tert-ブチル（1S, 2R, 5R）-2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 2 0 1】



27-4

27-5

30

【0 4 7 8】

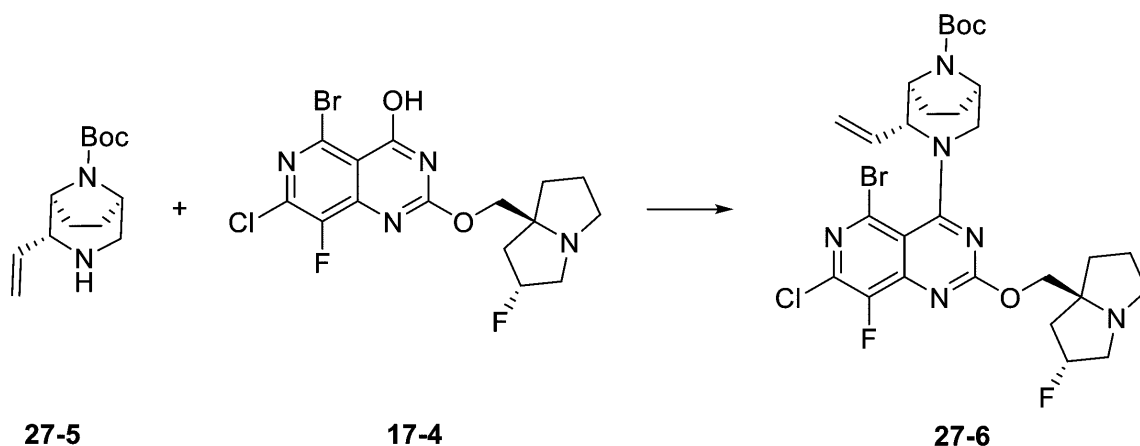
ジクロロメタン（5.3 mL）中の酢酸パラジウム（II）（9.5 mg、0.0426 mmol）の激しく攪拌した溶液に、トリエチルシラン（0.27 mL、1.70 mmol）を滴下し、続いて、トリエチルアミン（0.12 μL 、0.851 μmol ）を添加した。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した後、ジクロロメタン（2 mL）中の中間体 27-4（317 mg、0.851 mmol）の溶液を滴下した。反応混合物を、室温で 90 時間攪拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（20 mL）で希釈した。有機層を分離して、水層をジクロロメタン（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0%～100% 酢酸エチル、次いでジクロロメタン中 0%～20% メタノール）によって精製して、中間体 27-5 を得た。LCMS：238.9

40

中間体 27-6：tert-ブチル（1S, 2R, 5R）-3-（5-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 2 0 2】



10

【0 4 7 9】

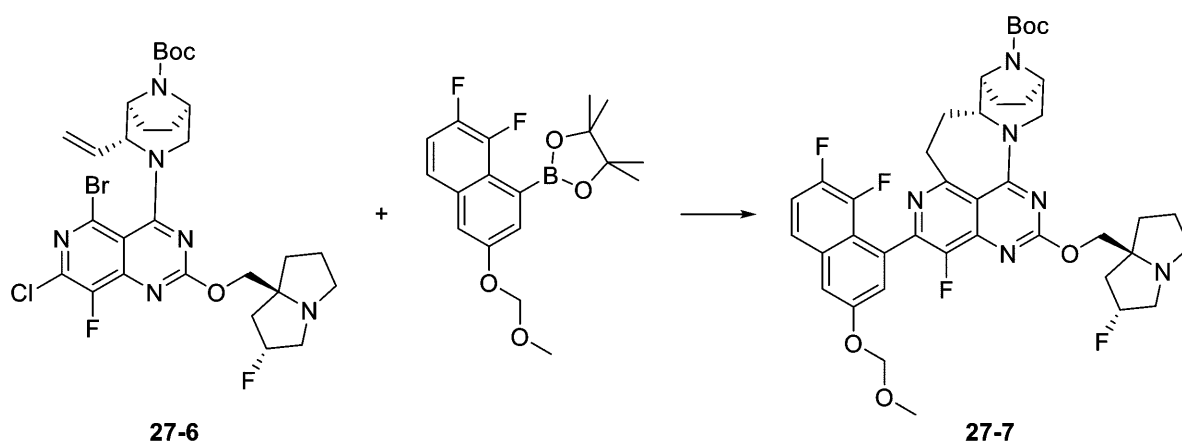
塩化ホスホリル（4.93 mL）中の中間体 17-4（371.0 mg、0.851 mmol）の激しく攪拌した溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.45 mL、2.55 mmol）を室温で滴下し、反応混合物を 55℃で 5 分間攪拌した後、室温に冷却した。混合物を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン（6.4 mL）中の残渣及び中間体 27-5（203 mg、0.851 mmol）の溶液に、DIPEA（1.80 mL、10.3 mmol）を 0℃で滴下した。反応混合物を 0℃で 10 分間攪拌した後、それを減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0%～100% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 27-6を得た。LCMS：656.9.

20

中間体 27-7：tert-ブチル（5aR, 6S, 9R）-2-（7,8-ジフルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-1-フルオロ-12-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

30

【化 2 0 3】



40

【0 4 8 0】

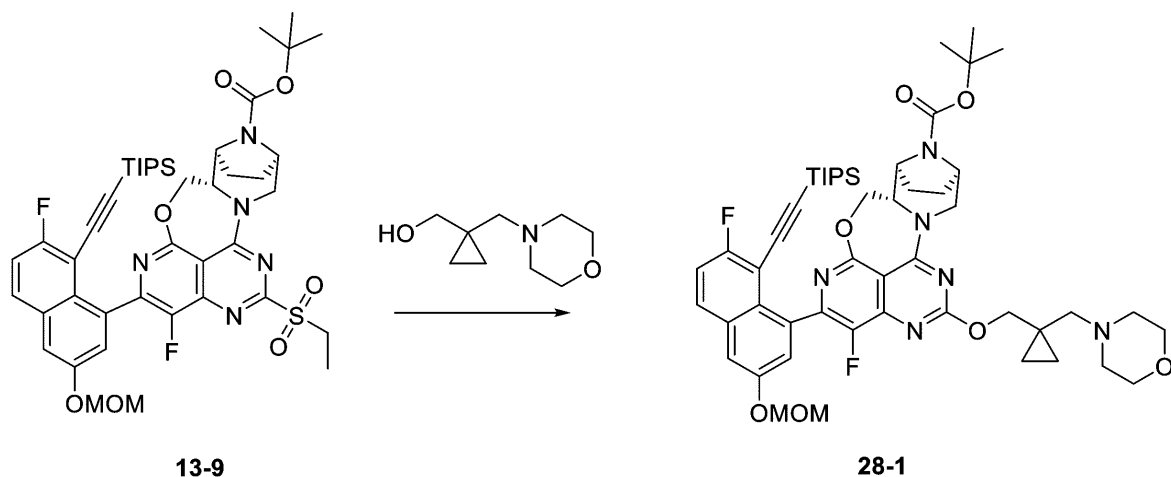
テトラヒドロフラン（3 mL）中の中間体 27-6（50.0 mg、0.0112 mmol）の激しく攪拌した溶液に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの溶液（テトラヒドロフラン中 0.50 M、0.45 mL、0.23 mmol）を室温で添加した。得られた溶液を 60℃で 90 分間攪拌した後、それを、室温に冷却した。脱気水（1.5 mL）を加え、混合物を、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]

50

パラジウム (II) (5.7 mg、0.00762 mmol)、2-(7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (53.4 mg、0.152 mmol)、及び炭酸ナトリウム (10.9 mg、0.0335 mmol) を入れた反応バイアルに移した。得られた反応混合物を 80℃ で 5 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。溶液を濾過し、逆相分取 HPLC (アセトニトリル／水中 0.1% トリフルオロ酢酸) によって精製して、中間体 27-7 を得た。LCMS: 765.0.

中間体 28-1: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5a,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 204】



【0481】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(テトラヒドロフラン中 1.0 M、35 μL、35 μmol)を、室温で、中間体 13-9 (20.0 mg、23.1 μmol)、(1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メタノール (7.9 mg、44 μmol)、及びテトラヒドロフラン (0.5 mL) の攪拌混合物に、シリンジを用いて 1 分間かけて加えた。10 分後、酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液を順次添加した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 28-1 を得た。LCMS: 941.2.

中間体 28-2: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5a,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

10

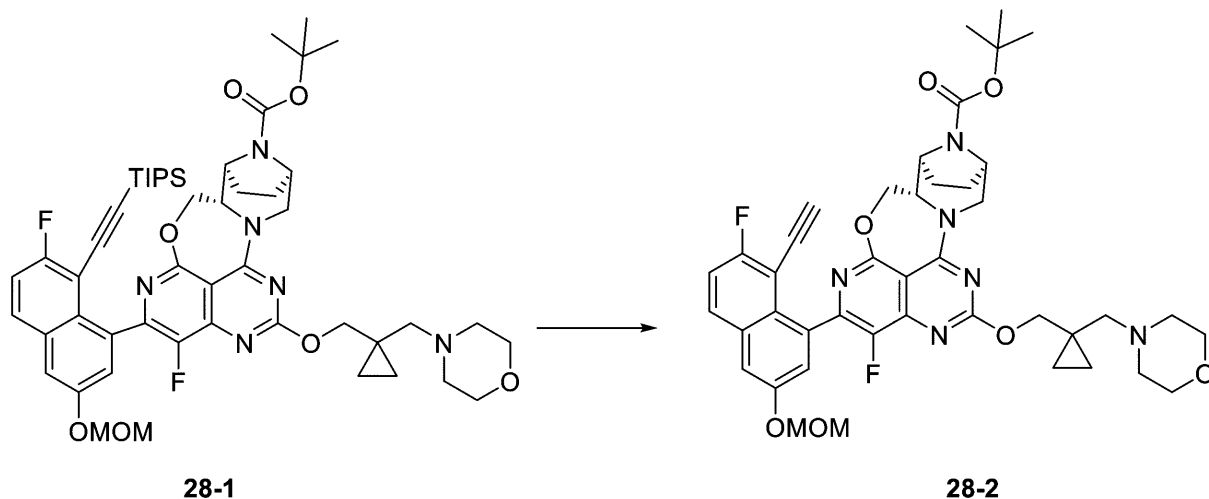
20

30

40

50

【化 2 0 5】



10

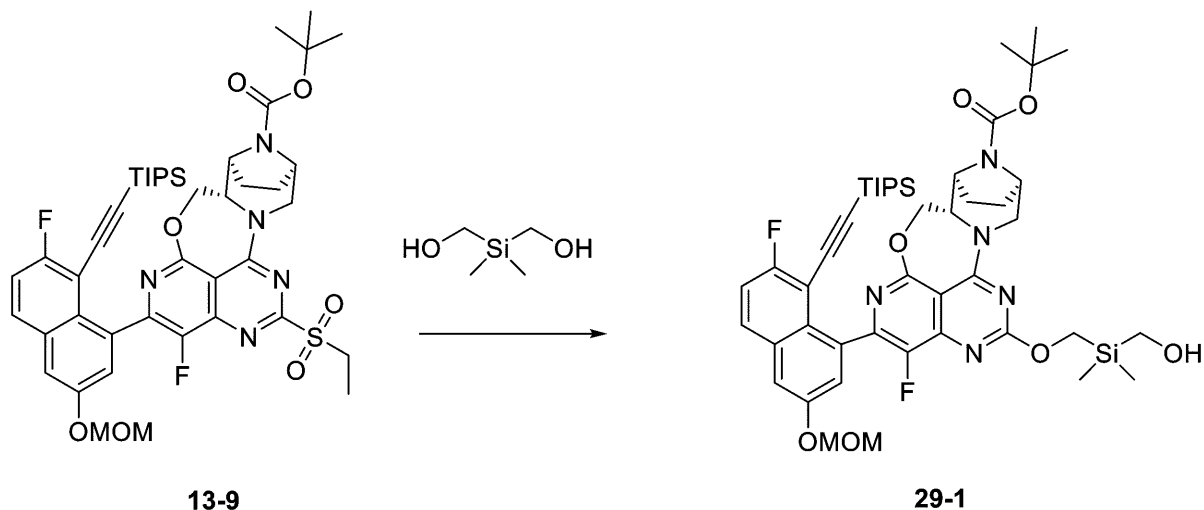
【 0 4 8 2】

フッ化セシウム（80.2 mg、531 μmol ）を、N，N-ジメチルホルムアミド（0.5 mL）中の中間体 28-1（20 mg、21.2 μmol ）の激しく攪拌した溶液に、室温で添加した。30分後、酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液を順次添加した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 28-2を得た。LCMS：784.9.

20

中間体 29-1：tert-ブチル（5aS, 6S, 9R）-1-フルオロ-2-（7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）-12-（（（ヒドロキシメチル）ジメチルシリル）メトキシ）-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 2 0 6】



30

40

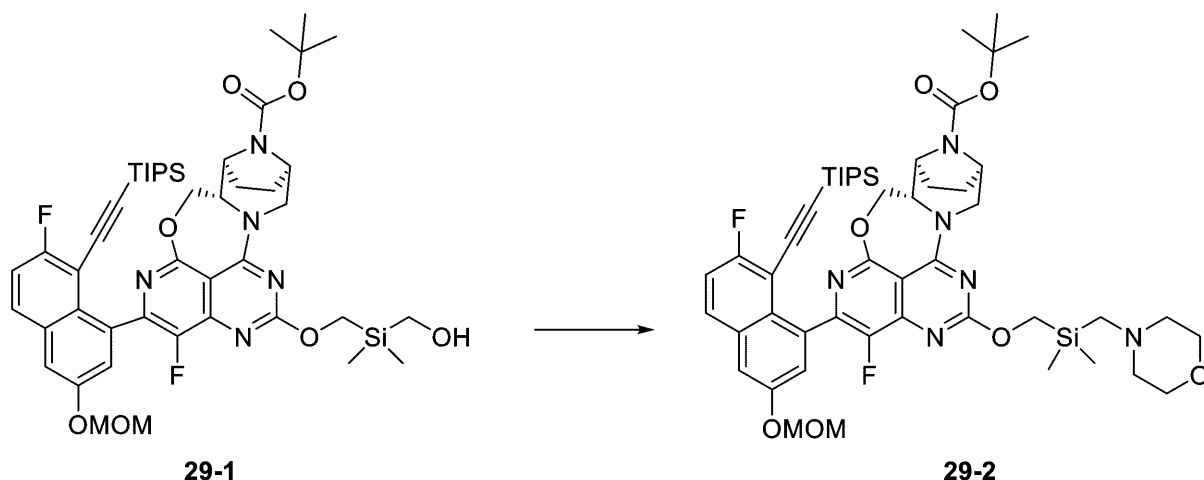
【 0 4 8 3】

リチウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液（テトラヒドロフラン中1.0 M、87 μL 、87 μmol ）を、室温で、中間体 13-9（50.0 mg、58 μmol ）、（ジメチルシランジイル）ジメタノール（13.9 mg）、及びテトラヒドロフラン（1 mL）の攪拌混合物に、シリンジを用いて1分間かけて加えた。10分後、酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液を順次添加した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 29-1を得た。LCMS：890.4.

50

中間体 29-2 : tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) - 12 - ((ジメチル (モルホリノメチル) シリル) メトキシ) - 1 - フルオロ - 2 - (7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1 - イル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 4 - オキサ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - ab] ヘプタレン - 14 - カルボキシレート

【化 207】



10

20

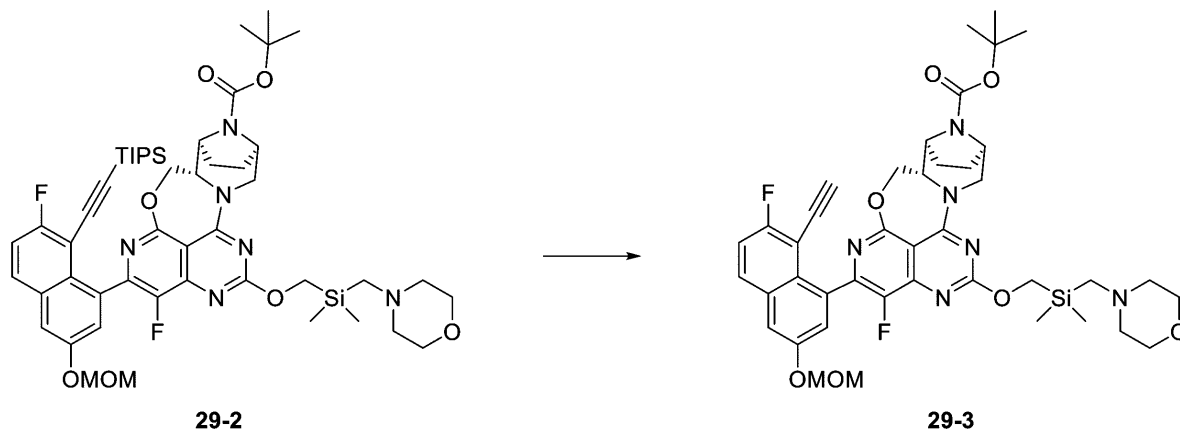
【0484】

DMF (1 mL) 中の中間体 29-1 (50 mg、0.058 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.35 mmol) の溶液に、塩化メタンスルホニル (0.018 mL、0.232 mmol) を 0℃ で加え、混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc と水に分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して濾過し、濃縮した。残渣をアセトニトリル / アセトン 1 : 1 の混合物 (2 mL) に溶解し、次いで、DIPEA (0.05 mL、0.28 mmol)、モルホリン (0.029 mL、0.34 mmol)、及び NaI (42 mg、0.284 mmol) を加えた。反応混合物を、80℃ で 2 時間攪拌した。酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液を順次添加した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 29-2 を得た。LCMS : 958.9.

30

中間体 29-3 : tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) - 12 - ((ジメチル (モルホリノメチル) シリル) メトキシ) - 2 - (8 - エチニル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 4 - オキサ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - ab] ヘプタレン - 14 - カルボキシレート

【化 208】



40

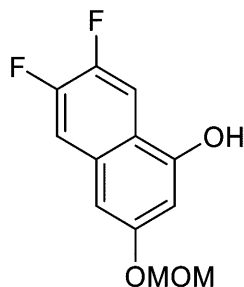
50

【0485】

フッ化セシウム (118 mg、0.78 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の中間体 29-2 (30 mg、31.3 μ mol) の激しく攪拌した溶液に、室温で添加した。30分後、酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液を順次添加した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 29-3 を得た。LCMS: 802.8.

中間体 30-1: 6, 7-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-オール

【化209】



30-1

10

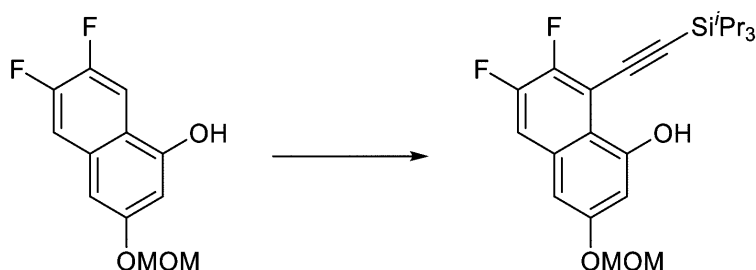
20

【0486】

中間体 30-1 を、中間体 5-2 の代わりにメチル 2-ブロモ-4, 5-ジフルオロベンゾエートを使用して、中間体 5-4 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, J = 8.0, 11.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 11.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

中間体 30-2: 6, 7-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-オール

【化210】



30-1

30-2

30

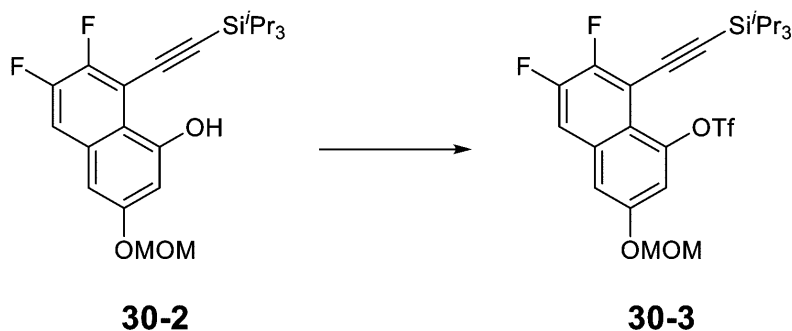
【0487】

1, 4-ジオキサン (6.090 mL) 中の中間体 30-1 (0.870 g、3.625 mmol) の溶液に、ブromoエチルトリイソプロピルシラン (0.993 g、3.806 mmol)、KOAc (0.712 g、7.250 mmol)、及びジクロロルテニウム-1-イソプロピル-4-メチル-ベンゼン二量体 (0.222 g、0.363 mmol) を加えた。得られた混合物を、110°C で2時間攪拌した。反応の完了後、反応塊を水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗物質を得、これを、シリカ (100~200メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィー精製に供し、生成物を石油エーテル中2%~3%酢酸エチルで溶出して、中間体 30-2 を得た。LCMS: 421.6.

40

50

中間体 30-3 : 6,7-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート
【化 2 1 1】



10

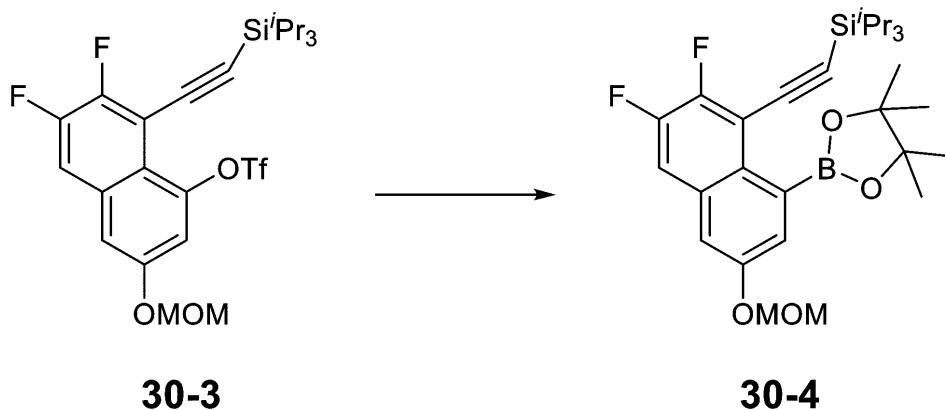
【0488】

DCM (19.4 mL) 中の中間体 30-2 (970 mg、2.306 mmol) の溶液に、DIPEA (1.03 mL、5.766 mmol)、Tf₂O (0.7 mL、4.6 mmol) (0.387 mL、2.306 mmol) を -40 °C で添加し、1 時間攪拌した。反応の完了後、反応塊を水 (20 mL) でクエンチし、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗物質を得、これを、シリカ (100 ~ 200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィー精製に供し、生成物を石油エーテル中 5 % ~ 7 % 酢酸エチルで溶出して、中間体 30-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (dd, J = 8.0, 10.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.22-1.15 (m, 21H)。

20

中間体 30-4 : ((2,3-ジフルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン

【化 2 1 2】



30

【0489】

1,4-ジオキサン (18 mL) 中の中間体 30-3 (1.2 g、2.174 mmol) の攪拌溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (1.1 g、4.348 mmol) 及び KOAc (1.06 g、10.870 mmol) を添加した。反応混合物を、アルゴンガスで 10 分間脱気した。PdCl₂(dppf) (159 mg、0.217 mmol) を加え、反応混合物を再び 5 分間脱気した。得られた混合物を、6 時間攪拌しながら 130 °C に加熱した。反応の完了後、反応塊を濾過し、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL) で抽出し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。粗物質をシリカ (100 ~ 200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物を石油エーテル中 10 % ~ 12

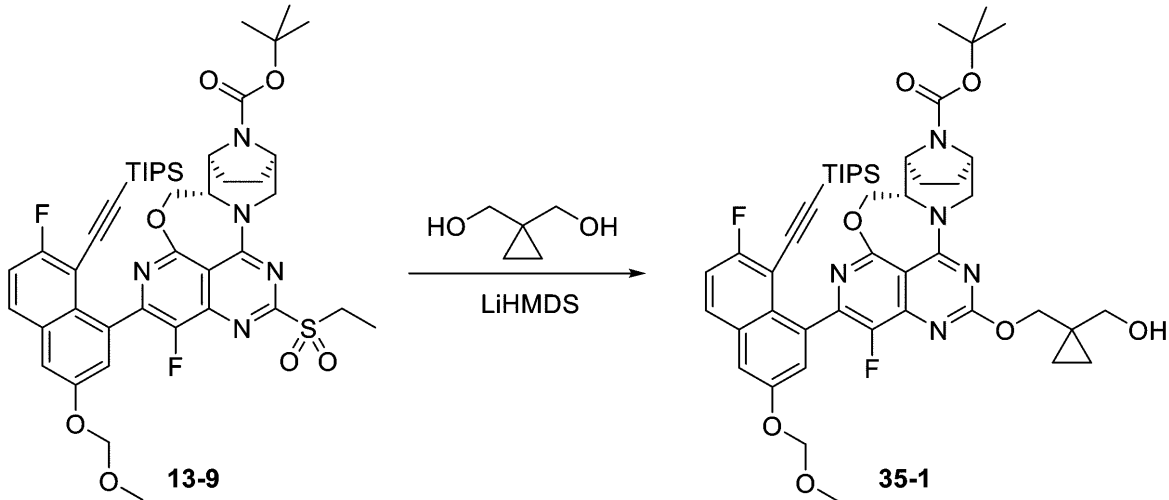
40

50

% 酢酸エチルで溶出して、中間体 30-4 を得た。LCMS: 531.5.

中間体 35-1: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) -1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 213】



10

20

【0490】

中間体 13-9 (179.1 mg、0.21 mmol) 及び [1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メタノール (55.1 mg、0.54 mmol) の混合物を、トルエン (×2) と共蒸発させ、THF (2 mL) に溶解させた。溶液を室温で攪拌しながら、LiHMDS 溶液 (THF 中 1.0 M、0.22 mL) を 1 分間かけて添加した。10 分後、反応混合物を、エーテル (約 15 mL)、酢酸エチル (約 10 mL) 及び飽和 NaHCO₃ (約 5 mL) で希釈し、層を分離した。有機層を水 (×1) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 30~100% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 35-1 を得た。LCMS: 872.5.

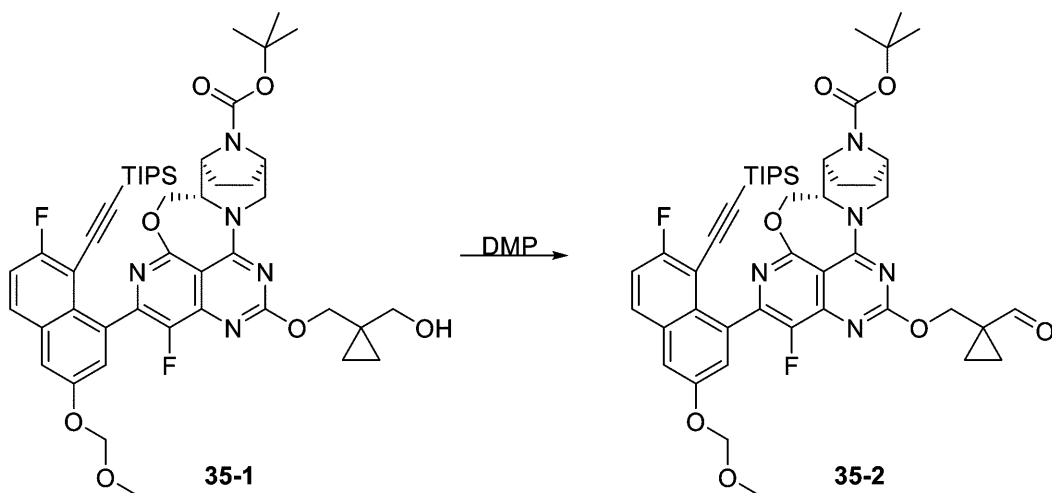
30

中間体 35-2: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) -1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((1-ホルミルシクロプロピル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 2 1 4】



10

【0 4 9 1】

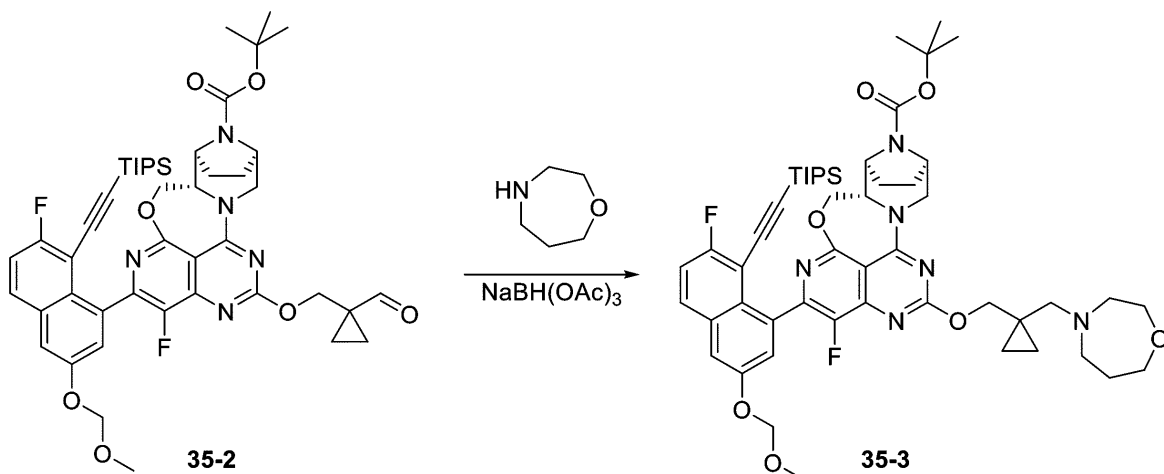
CH₂Cl₂ (4 mL) 中の中間体 35-1 (128.1 mg、147 μmol) の懸濁液を、室温で攪拌しながら、デス・マーチンペルヨージナン (178.6 mg、421 μmol) を加えた。20 分後、反応混合物を酢酸エチル (約 25 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (約 10 mL) 及び水 (約 15 mL) で洗浄し、分離した有機層を水 (約 25 mL × 1) で洗浄した。水層を酢酸エチル (25 mL × 1) で抽出した後、2つの有機層を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル) によって精製して、中間体 35-2 を得た。LCMS: 870.5.

20

中間体 35-3: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) - 12 - ((1 - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 1 - フルオロ - 2 - (7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1 - イル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 4 - オキサ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - a b] ヘプタレン - 14 - カルボキシレート

30

【化 2 1 5】



40

【0 4 9 2】

THF (1 mL) 中の中間体 35-2 (8.91 mg、10.2 μmol)、1, 4 - オキサゼパン (34.9 mg、34.9 μmol)、及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (10.2 mg、47.9 μmol) の混合物を、室温で攪拌した。16 時間後、反応混合物を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (約 25 mL × 1)

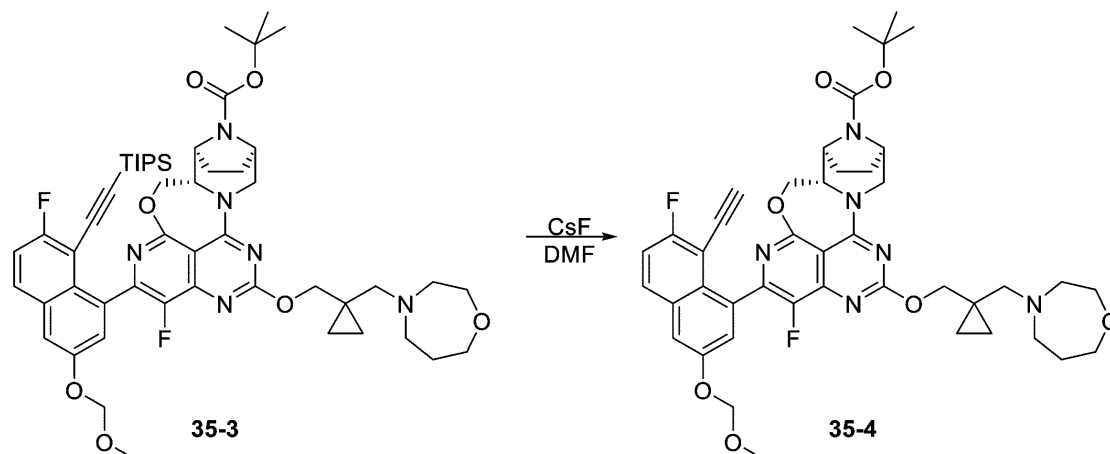
50

、次いで、水（約 25 mL × 1）で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル（約 20 mL × 1）で抽出した後、得られた有機層を合わせ、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮して、粗中間体 35-3 を得た。LCMS：955.6。

中間体 35-4：tert-ブチル（5aS, 6S, 9R）-12-（（1-（（1, 4-オキサゼパン-4-イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）-2-（8-エチニル-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-1-フルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 216】

10



20

【0493】

粗中間体 35-3（10.2 μmol）及び CsF（40.99 mg、270 μmol）の混合物に、DMF（0.5 mL）を添加し、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 溶液（約 10 mL）、水（約 5 mL）、及び酢酸エチル（約 15 mL）で希釈した後、2 つの層を分離した。有機層を水（約 15 mL × 2）で洗浄し、合わせた水層を酢酸エチル（約 15 mL × 1）で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ（MgSO₄）、濃縮して、粗中間体 35-4 を得た。LCMS：799.4。

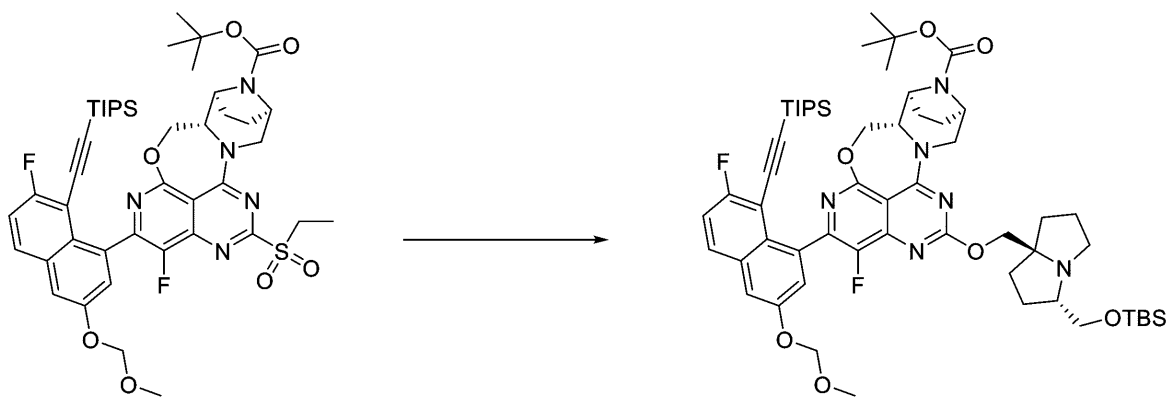
30

中間体 36-1：tert-ブチル（5aS, 6S, 9R）-12-（（（3S, 7aS）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-1-フルオロ-2-（7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 2 1 7】



13-9

36-1

10

【0 4 9 4】

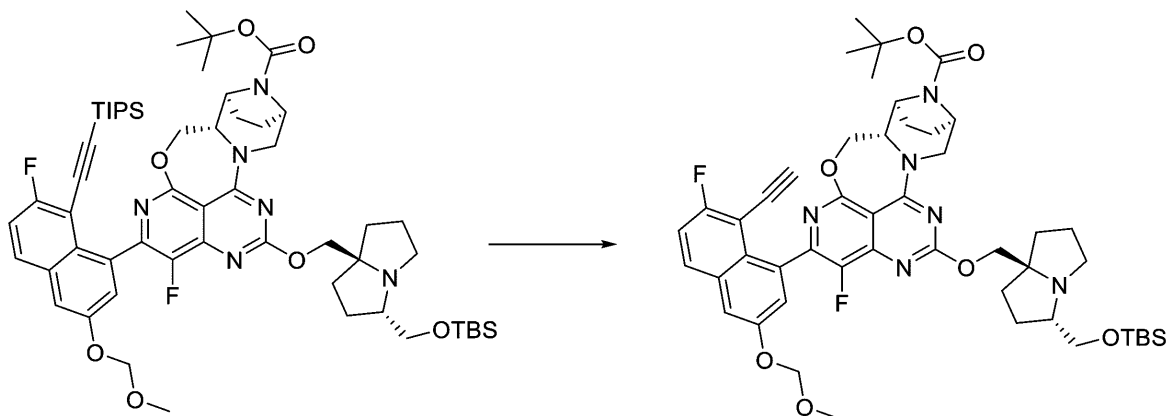
中間体 13-9 (300 mg、330 μmol) 及び [(3*S*, 8*S*)-3-[[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール(141 mg、495 μmol)の混合物を、トルエン(500 μL)から共沸させ、アルゴン雰囲気下にて、無水*N,N*-ジメチルホルムアミド(6.0 mL)に溶解させた。水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、19 mg、495 μmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。追加の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、19 mg、495 μmol)を加え、混合物を更に2時間攪拌した。ブライン(6 mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(3 $\times$ 10 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、中間体 36-1を得た。LCMS: 1055.6.

20

中間体 36-2: *tert*-ブチル(5*aS*, 6*S*, 9*R*)-12-(((3*S*, 7*aS*)-3-(((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5*a*, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5*H*-4-オキサ-3, 10*a*, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-*ab*]ヘプタレン-14-カルボキシレート

30

【化 2 1 8】



36-1

36-2

40

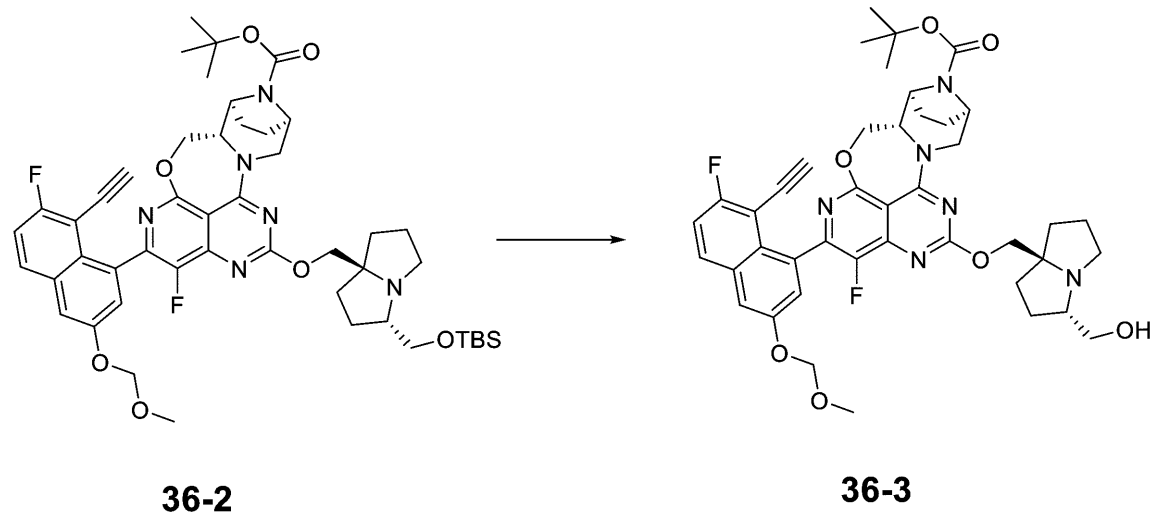
【0 4 9 5】

中間体 36-2 を、出発材料として中間体 36-1 を使用して、中間体 13-11 と類似の方法で調製した。生成物を塩基性アルミナでのフラッシュカラムクロマトグラフィー

50

(ヘキサン中 0%~75% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 36-2 を得た。LCMS: 899.5.

中間体 36-3: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((3S, 7aS) - 3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化 219】

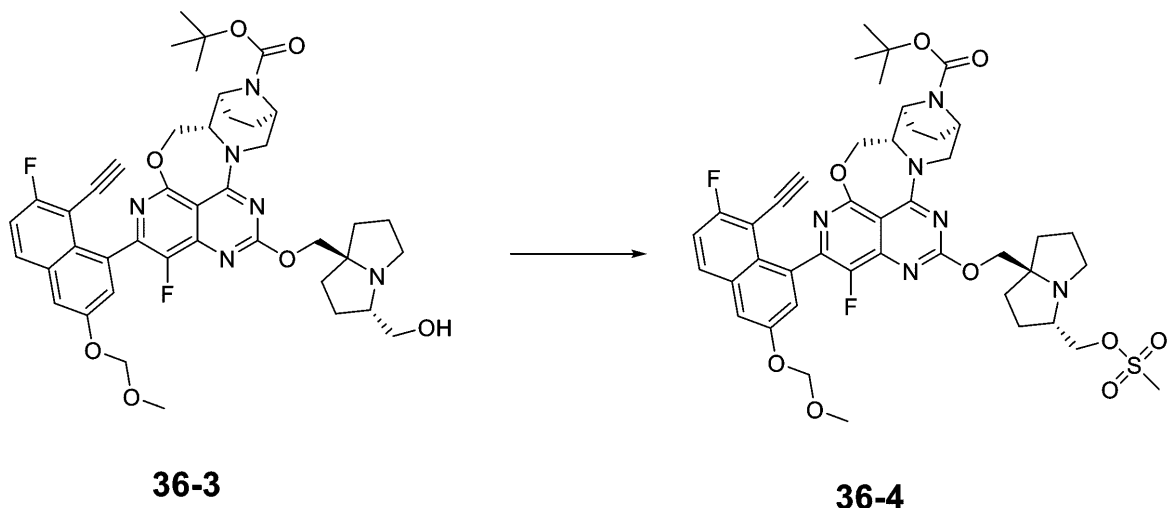


【0496】

中間体 36-2 (221 mg、246 μmol) を無水テトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させ、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (テトラヒドロフラン中 1 M、320 μL 、320 μmol) をシリンジを用いて添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。追加のフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (THF 中 1 M、64 μL 、64 μmol) をシリンジを用いて添加し、攪拌を室温で更に 72 時間続けた。反応混合物を真空下で濃縮し、塩基性アルミナでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0%~100% 酢酸エチル、次いで酢酸エチル中 0%~40% メタノール) によって精製して、中間体 36-3 を得た。LCMS: 785.4.

中間体 36-4: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((3S, 7aS) - 3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 2 2 0】



10

【0 4 9 7】

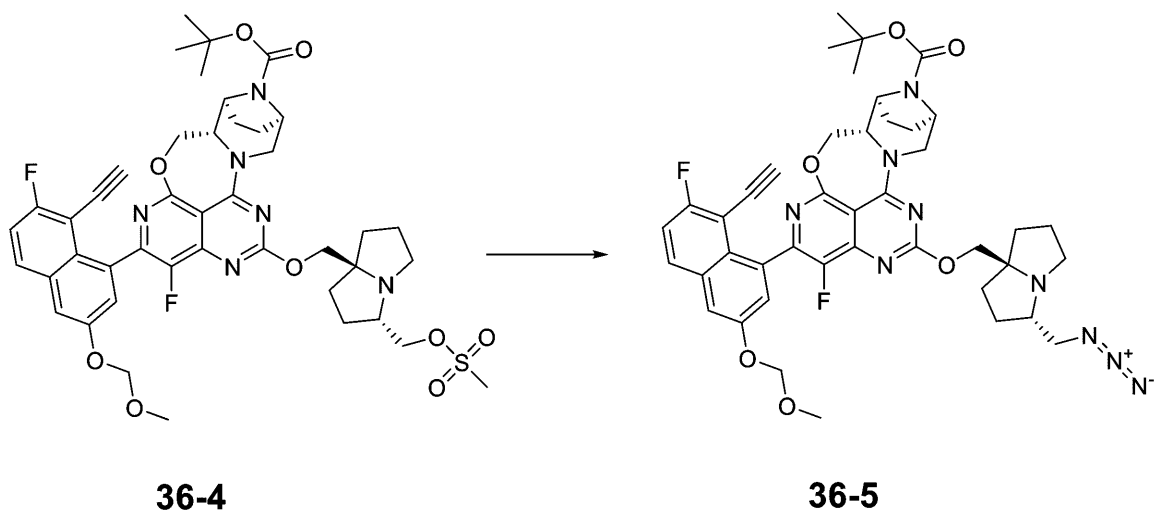
中間体 36-3 (30 mg、38 μmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。塩化メタンスルホニル (8.9 μL 、115 μmol)、続いて、トリエチルアミン (16 μL 、115 μmol) を添加した。混合物を、0℃で30分間攪拌した。ブライン (1 mL) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (2×1 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配 (0%~100%)、続いて酢酸エチル中メタノールの勾配 (0~20%) を使用して、塩基性アルミナでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 36-4 を得た。LCMS: 863.4.

20

中間体 36-5: *tert*-ブチル (5*a*S, 6*S*, 9*R*)-12-(((3*S*, 7*a*S)-3-(アジドメチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5*a*, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5*H*-4-オキサ-3, 10*a*, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-*a*b]ヘプタレン-14-カルボキシレート

30

【化 2 2 1】



40

【0 4 9 8】

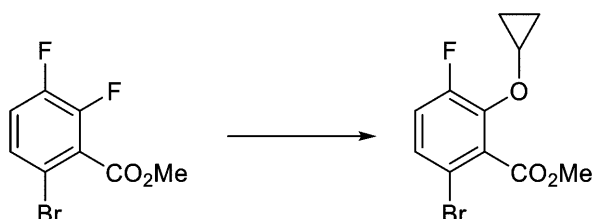
N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の中間体 36-4 (28 mg、32 μmol) の溶液に、アジ化ナトリウム (11 mg、162 μmol) を加え、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。ブライン (1 mL) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL)

50

を加え、混合物を酢酸エチル（ $2 \times 1 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配（ $0\% \sim 100\%$ ）を使用して、塩基性アルミナでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 36-5 を得た。LCMS：810.4.

中間体 42-1：メチル 6-ブロモ-2-シクロプロポキシ-3-フルオロベンゾエート

【化 2 2 2】



42-1

10

【0 4 9 9】

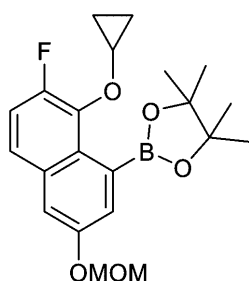
THF（ 360 mL ）中の NaH（ 7.55 g 、 179.26 mmol ）及びシクロプロパノール（ 4.54 mL 、 71.70 mmol ）の懸濁液に、メチル 6-ブロモ-2,3-ジフルオロベンゾエート（ 18 g 、 71.70 mmol ）を -40°C で添加した。反応混合物を室温まで温め、4 時間攪拌した。反応の完了後、反応塊を水（ 70 mL ）で慎重にクエンチし、酢酸エチル（ $2 \times 90 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（ 70 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗付加物を得た。粗物質を、石油エーテル中 $8 \sim 10\%$ 酢酸エチルで溶出するシリカゲル（ $100 \sim 200 \text{ Mesh}$ ）カラムクロマトグラフィーに供して、中間体 42-1 を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , CDCl_3 ） δ 7.26–7.20 (m, 1H), 7.06–7.01 (m, 1H), 4.31–4.29 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.61–0.57 (m, 2H).

20

中間体 42-2：2-(8-シクロプロポキシ-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

30

【化 2 2 3】



42-2

40

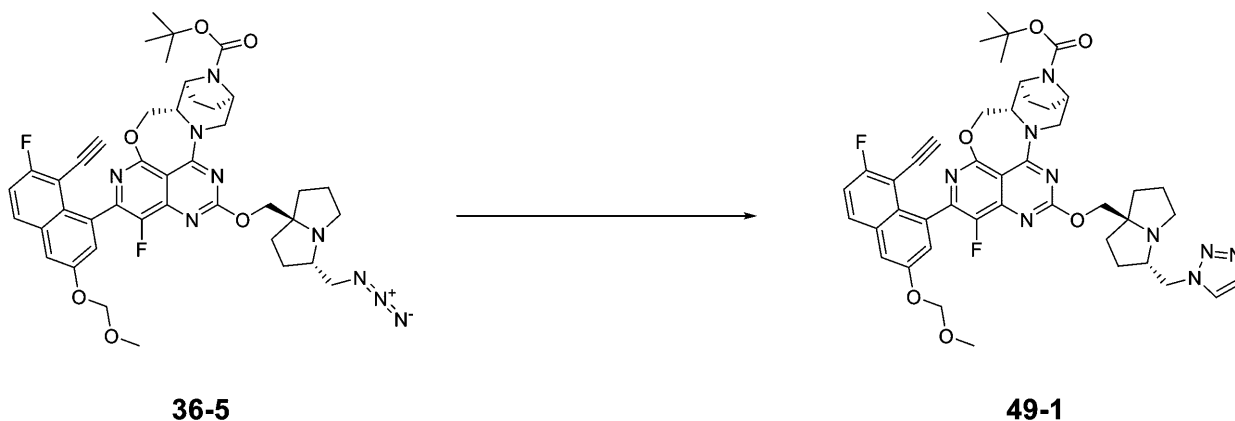
【0 5 0 0】

中間体 42-2 を、中間体 7-1 の代わりに中間体 42-1 を使用して、中間体 7-5 と同様の方法で合成した。LCMS：389.3.

中間体 49-1：tert-ブチル (5aS, 6S, 9R)-12-(((3S, 7aS)-3-((1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5a,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

【化 2 2 4】



10

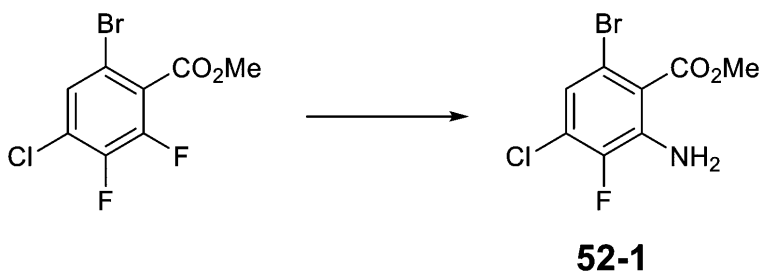
【0 5 0 1】

バイアルに、中間体 36-5 (10 mg、12 μmol)、硫酸銅 (II) (0.6 mg、2.5 μmol)、炭酸カリウム (8.5 mg、62 μmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (0.8 mg、4.9 μmol) を入れた。水 (250 μL) 及びメタノール (250 μL) を加え、続いて、トリメチルシリルアセチレン (44 μL 、310 μmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ブライン (1 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (2 $\times$ 1 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配 (0% ~ 100%)、続いて酢酸エチル中メタノールの勾配 (0 ~ 20%) を使用して、塩基性アルミナでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 49-1 を得た。LCMS: 836.4.

20

中間体 52-1: メチル 2-アミノ-6-ブロモ-4-クロロ-3-フルオロベンゾエート

【化 2 2 5】



30

【0 5 0 2】

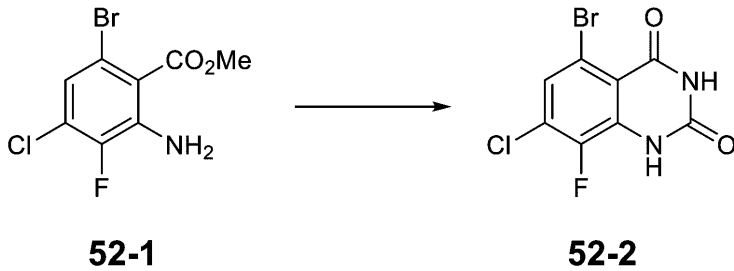
アンモニア溶液 (1, 4-ジオキサン中 0.4 M、9.57 mL、4 mmol) を、メチル 6-ブロモ-4-クロロ-2, 3-ジフルオロベンゾエート (600 μL 、3.48 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (666 μL 、3.83 mmol)、及びアセトニトリル (1.5 mL) の攪拌混合物に、シリンジを用いて室温で添加し、得られた混合物を 80 $^{\circ}\text{C}$ に加熱した。91 分後、アンモニア溶液 (1, 4-ジオキサン中 0.4 M、6.00 mL、2 mmol) をシリンジを用いて添加し、得られた混合物を 105 $^{\circ}\text{C}$ に加熱した。5.5 時間後、得られた混合物を 115 $^{\circ}\text{C}$ に加熱した。64 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (100 mL) 及び酢酸エチル (25 mL) を、順次添加した。有機層を水とブラインとの混合物 (3:1 v:v、50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0% ~ 12% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 52-1 を得た。LCMS: 281.9.

40

中間体 52-2: 5-ブロモ-7-クロロ-8-フルオロキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

50

【化 2 2 6】

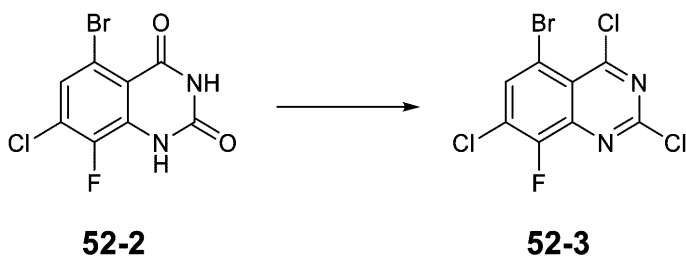


【0 5 0 3】

2, 2, 2-トリクロロアセチルイソシアネート (138 μ L、1.16 mmol) を、0℃で、テトラヒドロフラン (1.5 mL) 中の中間体 52-1 (298 mg、1.05 mmol) の攪拌溶液に、シリンジを用いて2分間かけて添加し、得られた混合物を室温に加温した。38分後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。アンモニア溶液 (メタノール中20重量%、5.50 mL、39 mmol) をシリンジを用いて添加し、得られた混合物を激しく攪拌した。20分後、得られた混合物を減圧下で濃縮し、中間体 52-2 を得た。LCMS: 292.9.

中間体 52-3: 5-ブromo-2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン

【化 2 2 7】

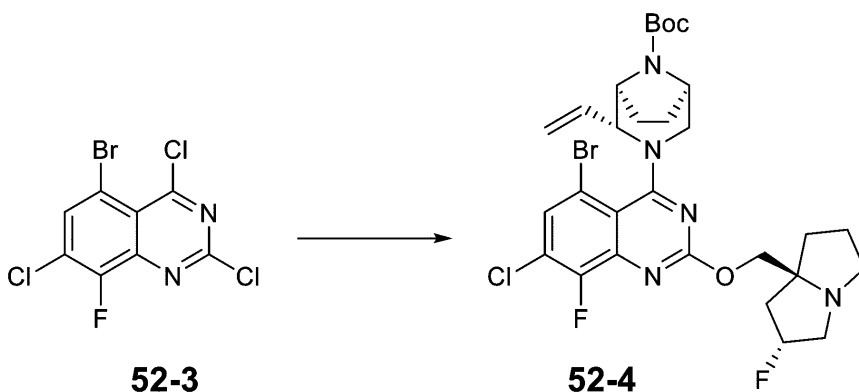


【0 5 0 4】

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (802 μ L、4.60 mmol) を、中間体 52-2 (310 mg、1.06 mmol) 及びオキシ塩化リン (V) (10 mL) の混合物に、シリンジを用いて100℃で添加した。20分後、得られた混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0%~80%ジクロロメタン) によって精製して、中間体 52-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

中間体 52-4: tert-ブチル (1S, 2R, 5R) -3-(5-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 2 2 8】



10

20

30

40

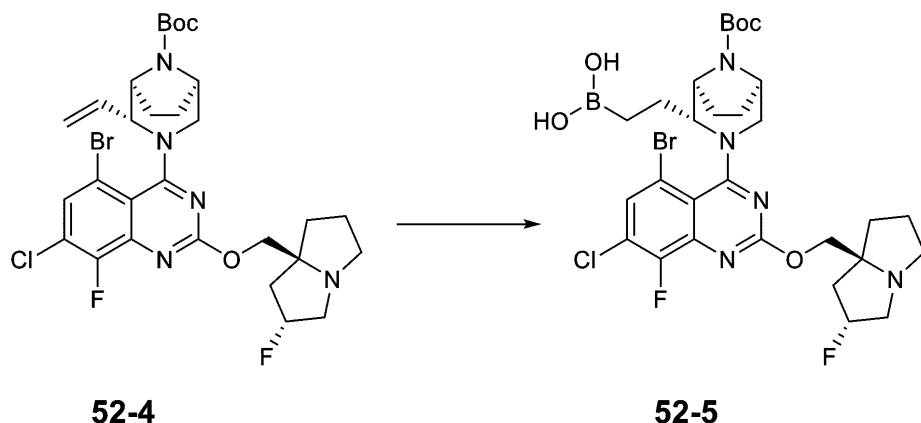
50

【0505】

中間体27-5 (72.1 mg、303 μmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (55.4 μL 、318 μmol) を、0℃で、ジクロロメタン (1.4 mL) 中の中間体52-3 (100 mg、303 μmol) の激しく攪拌した溶液に、順次添加した。30分後、クエン酸 (0.3 g)、ジエチルエーテル (40 mL)、及び酢酸エチル (20 mL) を順次添加した。有機層を水 (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。2-メチルテトラヒドロフラン (0.5 mL) 及び[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール (50.6 mg、318 μmol) を順次添加し、得られた混合物を室温で激しく攪拌した。カリウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(テトラヒドロフラン中1.0 M、318 μL 、320 μmol) を、シリンジを用いて1分間かけて添加し、得られた混合物を90℃に加熱した。120分後、得られた混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、ジエチルエーテル (40 mL)、及び酢酸エチル (20 mL) を順次添加した。有機層を水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~5%メタノール)によって精製して、中間体52-4を得た。LCMS: 654.2.

中間体52-5: (2-((1S, 2R, 5R)-3-(5-ブロモ-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-8-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)エチル)ボロン酸

【化229】



【0506】

9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン溶液(テトラヒドロフラン中0.50 M、759 μL 、380 μmol) を、テトラヒドロフラン (0.3 mL) 中の中間体52-4 (82.8 mg、126 μmol) の激しく攪拌した溶液に、シリンジを用いて室温で添加し、得られた混合物を60℃に加熱した。80分後、得られた混合物を室温に冷却し、水 (0.3 mL) をシリンジを用いて添加した。60分後、得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相分取HPLC(アセトニトリル/水中0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製して、中間体52-5を得た。LCMS: 700.2.

中間体52-6: tert-ブチル(1S, 4R, 14aR)-11-クロロ-10-フルオロ-8-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 14a-オクタヒドロ-1, 4-エピミノアゼピノ[1', 2':1, 7]アゼピノ[2, 3, 4-de]キナゾリン-15-カルボキシレート

10

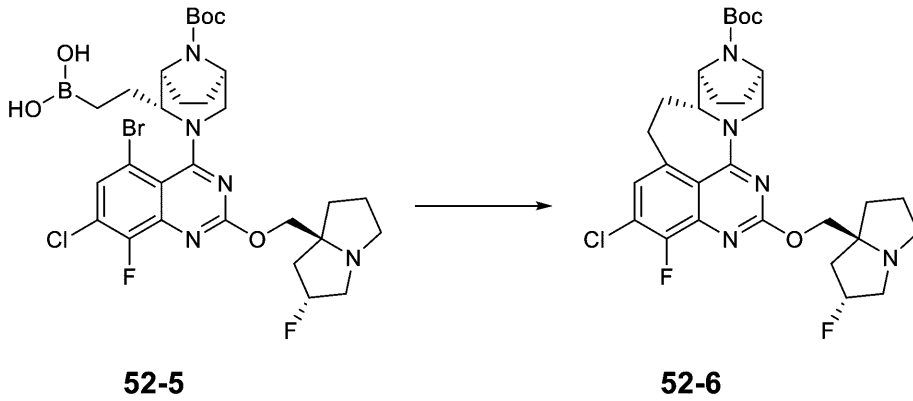
20

30

40

50

【化 2 3 0】



10

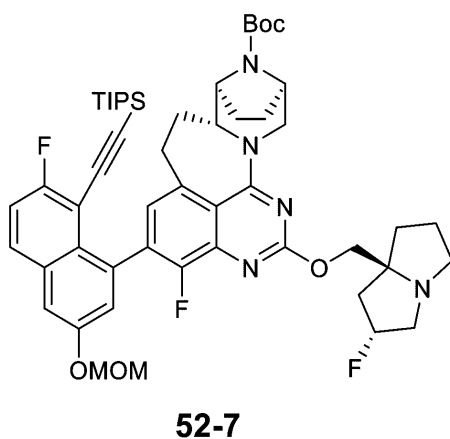
【0 5 0 7】

リン酸カリウム水溶液（1.5 M、126 μ L、190 μ mol）を、中間体 52-5（40.7 mg、58.1 μ mol）、[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）（4.6 mg、6.3 μ mol）、及び 1, 4-ジオキサン（0.8 mL）の激しく攪拌した混合物に室温で添加し、得られた混合物を 90 $^{\circ}$ C に加熱した。15 分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル（40 mL）及び酢酸エチル（20 mL）を、順次添加した。有機層を水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC（アセトニトリル／水中 0.1% 酢酸）によって精製して、中間体 52-6 を得た。LCMS：576.2.

20

中間体 52-7：tert-ブチル（1S, 4R, 14aR）-10-フルオロ-11-（7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）-8-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 14a-オクタヒドロ-1, 4-エピミノアゼピノ[1', 2': 1, 7]-アゼピノ[2, 3, 4-de]キナゾリン-15-カルボキシレート

【化 2 3 1】



30

40

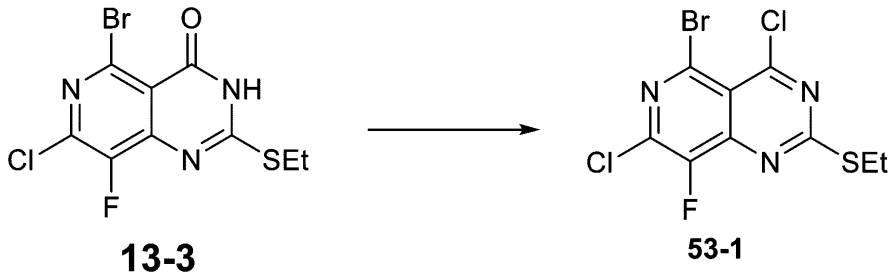
【0 5 0 8】

中間体 52-7 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 52-6 を使用して、及び（（2-フルオロ-8-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピルシランの代わりに、（（2-フルオロ-6-（メトキシメトキシ）-8-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピルシランを使用して、中間体 4-1 と同様の方法で合成した。LCMS：926.5.

中間体 53-1：5-ブromo-4, 7-ジクロロ-2-（エチルチオ）-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン

50

【化 2 3 2】

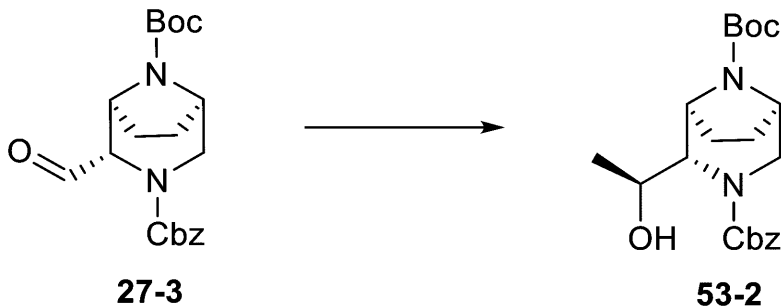


【0 5 0 9】

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (884 μ L、5.08 mmol) を、中間体 13-3 (839 mg、2.48 mmol) 及びオキシ塩化リン (V) (10 mL) の混合物に、シリンジを用いて室温で添加し、得られた混合物を室温で15分間攪拌した後、それを減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~13% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 53-1 を得た。LCMS: 357.9.

中間体 53-2: 3-ベンジル 8-(tert-ブチル) (1S, 2S, 5R) - 2-((S)-1-ヒドロキシエチル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化 2 3 3】

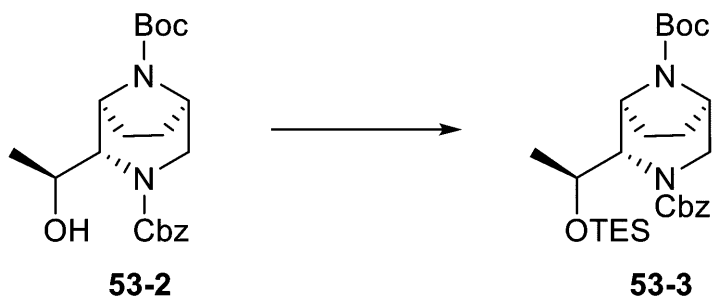


【0 5 1 0】

2-メチルテトラヒドロフラン中のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (3.4 M、424 μ L、1.44 mmol) を、2-メチルテトラヒドロフラン (4 mL) 中の中間体 27-3 (180 mg、0.481 mmol) の混合物に、シリンジを用いて-78℃で添加した。得られた混合物を-78℃で15分間攪拌した後、それを、NH₄Clの飽和水溶液5 mLでクエンチした。混合物を、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、中間体 53-2 を得た。LCMS: 391.1.

中間体 53-3: 3-ベンジル 8-(tert-ブチル) (1S, 2S, 5R) - 2-((S)-1-((トリエチルシリル) オキシ) エチル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化 2 3 4】



10

20

30

40

50

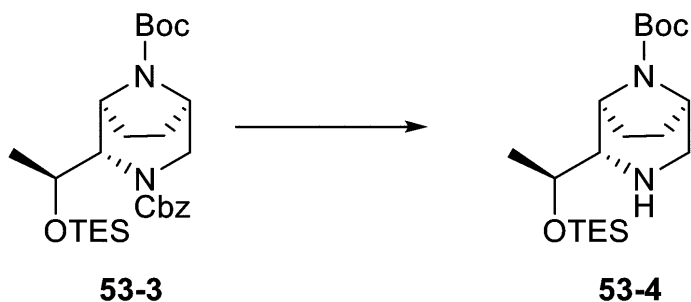
【0511】

クロロトリメチルシラン (309 mg、2.05 mmol) を、DCM (4 mL) 中の 53-2 (320 mg、0.820 mmol)、イミダゾール (167 mg、2.46 mmol)、及び DMAP (20 mg、0.164 mmol) の溶液に 0℃ で滴下した。10 mL の Na_2CO_3 の飽和水溶液を添加した。混合物を、EtOAc (2×15 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0～50% EtOAc) によって精製して、中間体 53-3 を得た。LCMS: 505.5.

中間体 53-4: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -2-((S)-1-((トリエチルシリル)オキシ)エチル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

10

【化235】



20

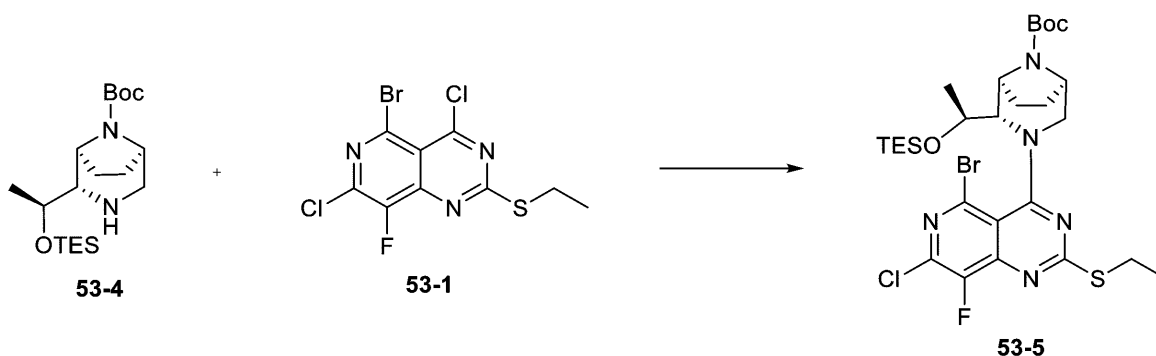
【0512】

中間体 53-4 を、中間体 27-4 の代わりに中間体 53-3 を使用して、中間体 27-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 371.3.

中間体 53-5: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -3-(5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル)-2-((S)-1-((トリエチルシリル)オキシ)エチル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化236】

30



40

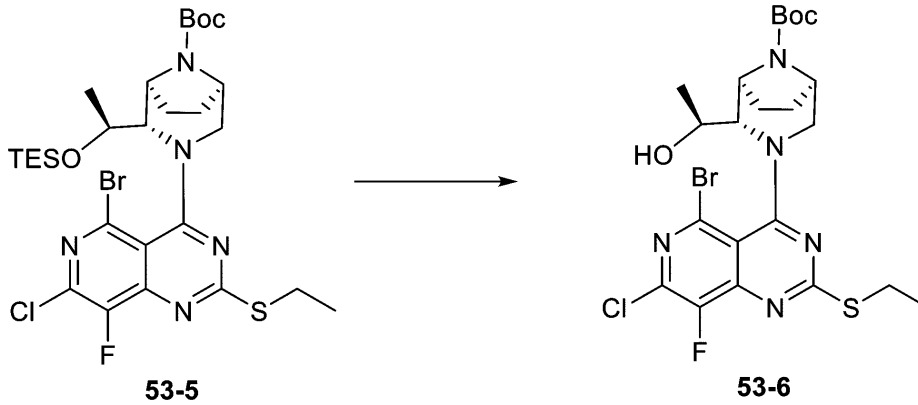
【0513】

DCM (1 mL) 中の中間体 53-4 (34.4 mg、0.0924 mmol)、中間体 53-1 (30 mg、0.0840 mmol)、及び DIPEA (35.4 mg、0.274 mmol) の溶液を、60℃ で 3 時間攪拌した後、それを室温に冷却した。混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0～80% EtOAc) によって精製して、中間体 53-5 を得た。LCMS: 690.3, 692.2.

中間体 53-6: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -3-(5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル)-2-((S)-1-ヒドロキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 2 3 7】



10

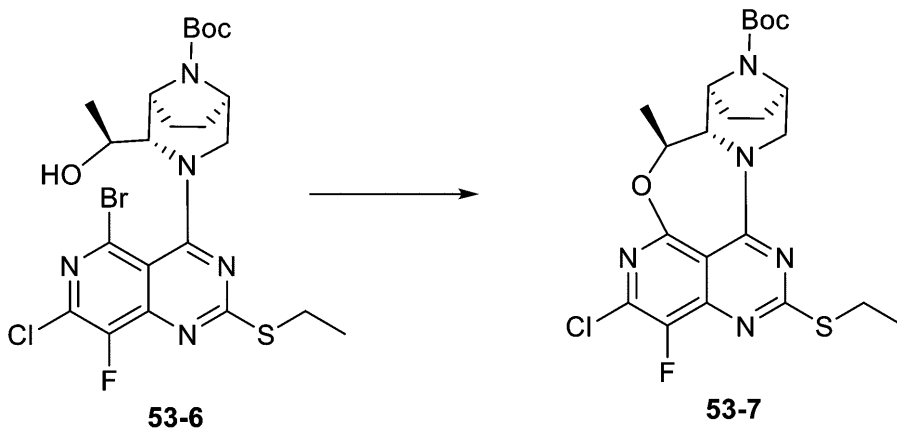
【0 5 1 4】

TBAF (THF 中 1.0 M、0.579 mL) を、0℃で、THF (2 mL) 中の中間体 53-5 (100 mg、0.145 mmol) の溶液に滴下した。反応混合物を室温に加温し、1 時間攪拌した。NH₄Cl の飽和水溶液 (20 mL) を、混合物に添加した。それを、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 50%~100% EtOAc) によって精製して、中間体 53-6 を得た。LCMS: 576.2, 578.0.

20

中間体 53-7: tert-ブチル (8S, 8aS, 9S, 12R) - 5-クロロ-2-(エチルチオ)-4-フルオロ-8-メチル-8a, 9, 10, 11, 12, 13-ヘキサヒドロ-8H-7-オキサ-1, 3, 6, 13a, 14-ペンタアザ-9, 12-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 2 3 8】



30

【0 5 1 5】

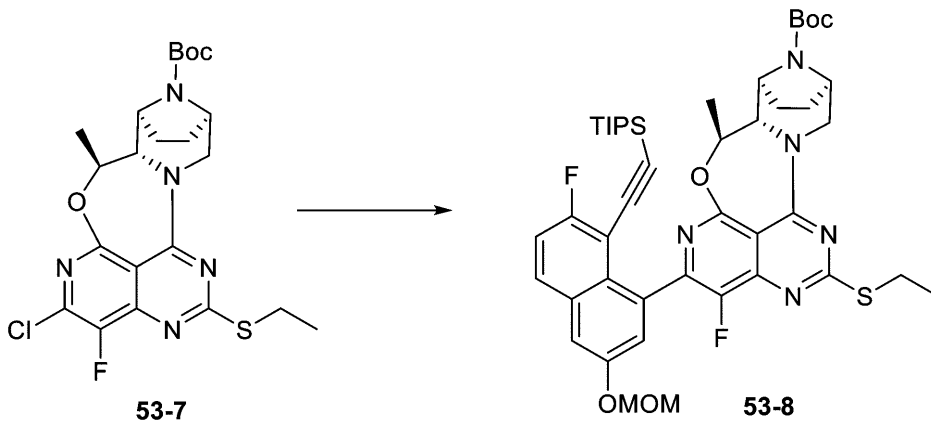
TBAF (THF 中 1.0 M、0.217 mL) を、THF 中の中間体 53-7 (50 mg、0.0867) の溶液の溶液に室温で滴下した。得られた溶液を 75℃で 3 時間攪拌した後、それを室温に冷却した。NH₄Cl の飽和水溶液 (20 mL) を、混合物に添加した。それを、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 30%~100% EtOAc) によって精製して、中間体 53-7 を得た。LCMS: 496.3.

40

中間体 53-8: tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 12-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタ

50

アザー 6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化 2 3 9】



10

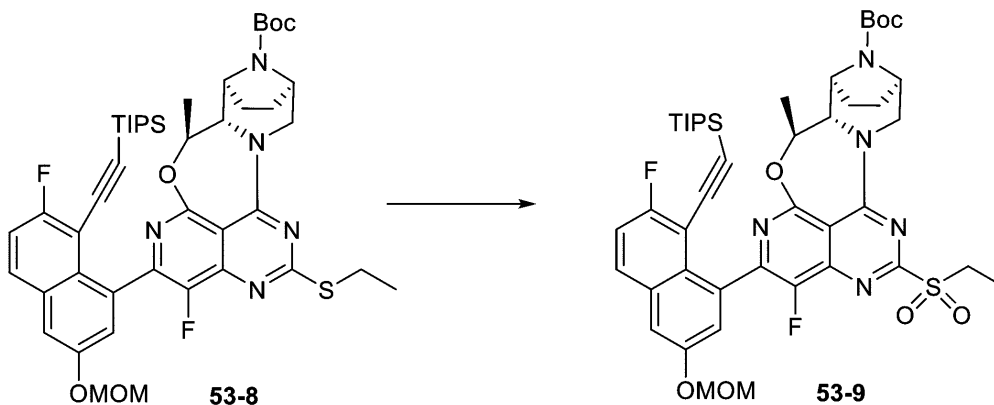
【0 5 1 6】

中間体 53-8 を、中間体 13-7 の代わりに中間体 53-7 を使用して、中間体 13-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 846.8.

中間体 53-9: tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) -12- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) -8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -5-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 2 4 0】



30

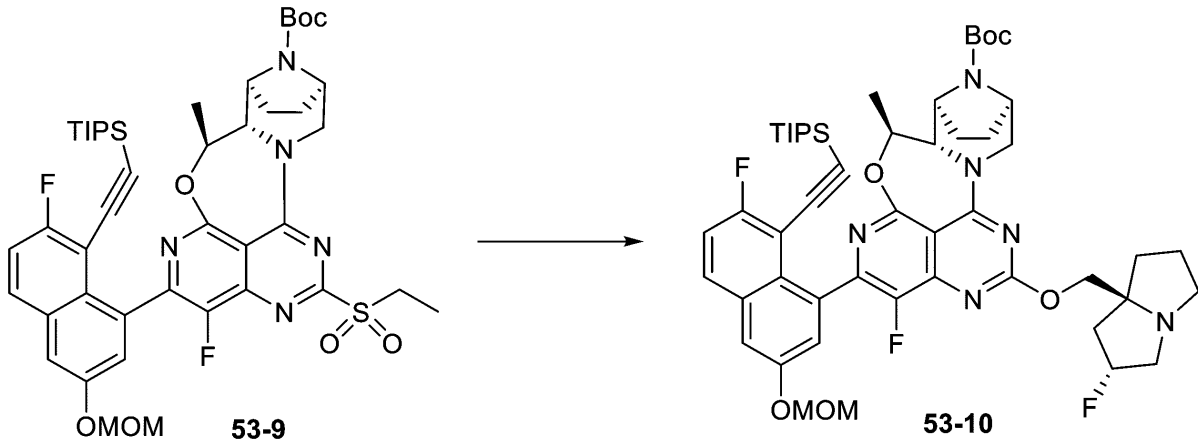
【0 5 1 7】

中間体 53-9 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 53-8 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 878.4.

中間体 53-10: tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) -8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -5-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

【化 2 4 1】



10

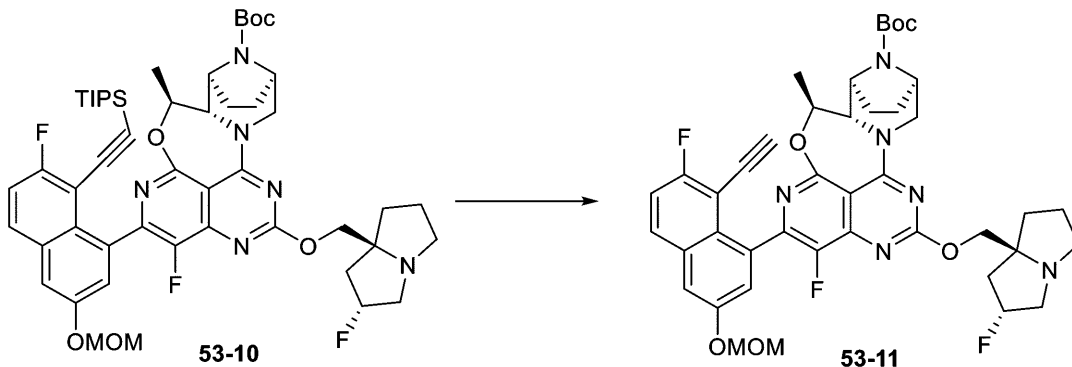
【0 5 1 8】

中間体 53-10 を、中間体 13-9 及び中間体 13-14 の代わりに、中間体 53-9 及び ((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メタノールを使用して、中間体 13-10 と同様の方法で合成した。LCMS : 943.6.

20

中間体 53-11 : tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 2 4 2】



30

【0 5 1 9】

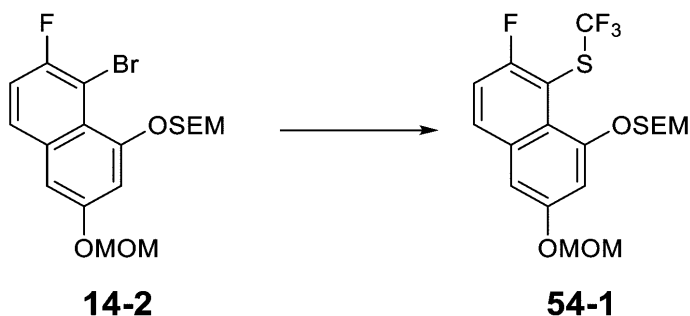
中間体 53-11 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 53-10 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS : 787.0.

40

中間体 54-1 : (2-(((7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリフルオロメチル)チオ)ナフタレン-1-イル)オキシ)メトキシ)エチル)トリメチルシラン

50

【化 2 4 3】



10

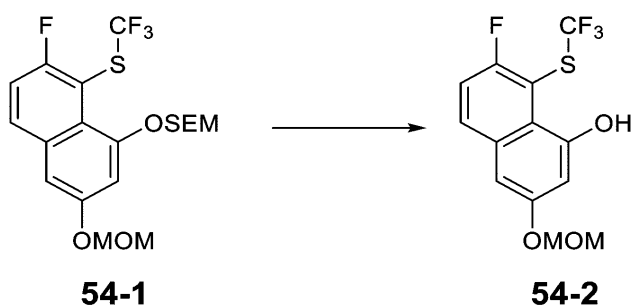
【0 5 2 0】

イソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液（テトラヒドロフラン中 1.3 M、297 μL 、390 μmol ）を、 -40°C で、テトラヒドロフラン（0.40 mL）中の中間体 14-2（111 mg、257 μmol ）の攪拌溶液に、シリンジを用いて 1 分間かけて添加した。50 分後、得られた混合物を 10 分間かけて -78°C に冷却し、1, 2-ビス（トリフルオロメチル）ジスルファン（104 μL 、772 μmol ）を、シリンジを用いて 1 分間かけて添加した。得られた混合物を 180 分かけて -60°C に加温した。得られた混合物を室温に加温した。30 分後、飽和塩化アンモニウム水溶液（5 mL）、ジエチルエーテル（40 mL）、及び酢酸エチル（20 mL）を順次添加した。有機層を水（35 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0%~8.5% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 54-1 を得た。 ^1H NMR（400 MHz, アセトン- d_6 ） δ 8.13（dd, $J=9.1, 5.7$ Hz, 1H）, 7.51（dd, $J=9.1, 8.3$ Hz, 1H）, 7.25（d, $J=2.4$ Hz, 1H）, 7.18（dd, $J=2.4, 0.8$ Hz, 1H）, 5.49（s, 2H）, 5.34（s, 2H）, 3.98–3.87（m, 2H）, 3.50（s, 3H）, 1.08–0.99（m, 2H）, 0.03（s, 9H）。

20

中間体 54-2：7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）-8-（（トリフルオロメチル）チオ）ナフタレン-1-オール

【化 2 4 4】



30

【0 5 2 1】

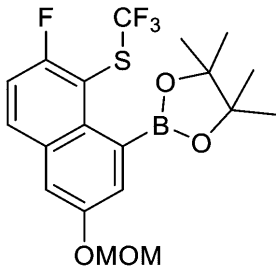
フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（テトラヒドロフラン中 1.0 M、2.56 mL、2.6 mmol）を、中間体 54-1（116 mg、256 μmol ）、及び 3-メチルペンタン-2, 4-ジオン（29.8 μL 、256 μmol ）の攪拌混合物に、シリンジを用いて室温で添加し、得られた混合物を 60°C に加熱した。13 分後、得られた混合物を 80°C に加熱した。104 分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル（60 mL）、クエン酸（25 mg）、及び飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）を順次添加した。有機層を水（ 2×40 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0~15% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 54-2 を得た。LCMS：321.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

40

50

中間体 54-3：2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリフルオロメチル)チオ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化 2 4 5】



54-3

10

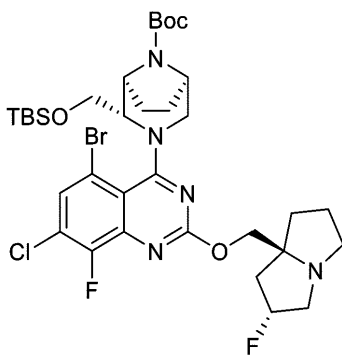
【0 5 2 2】

中間体 54-3 を、中間体 7-3 の代わりに中間体 54-2 を使用して、中間体 7-5 と同様の方法で合成した。LCMS：401.1 [M-CH₃O]⁺.

中間体 57-1：tert-ブチル(1S, 2S, 5R)-3-(5-ブロモ-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

20

【化 2 4 6】



57-1

30

【0 5 2 3】

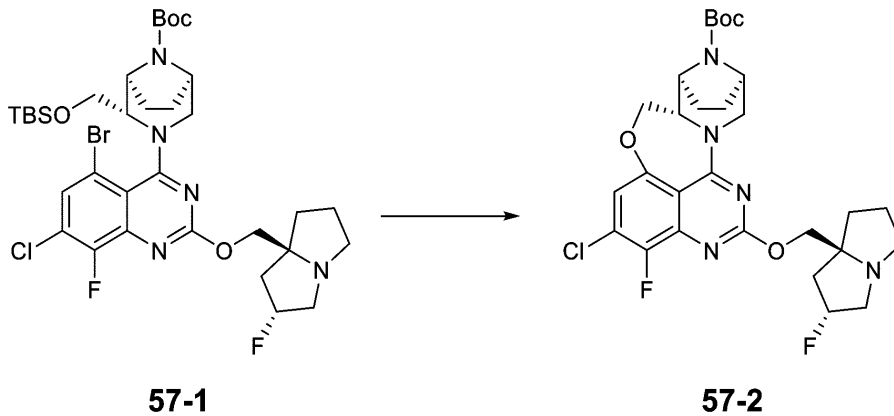
中間体 57-1 を、中間体 27-5 の代わりに中間体 17-7 を使用して、中間体 52-4 と同様の方法で合成した。LCMS：772.2.

中間体 57-2：tert-ブチル(5aS, 6S, 9R)-2-クロロ-1-フルオロ-13-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-6, 9-エピミノアゼピノ[2', 1':3, 4][1, 4]オキサゼピノ[5, 6, 7-de]キナゾリン-15-カルボキシレート

40

50

【化 2 4 7】



10

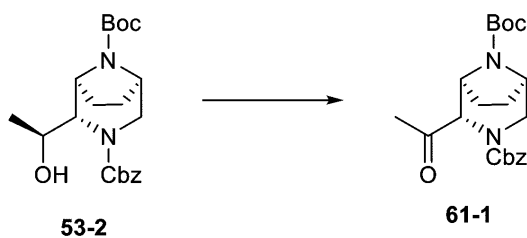
【0 5 2 4】

フッ化テトラブチルアンモニウム溶液（テトラヒドロフラン中 1.0 M、500 μ L、500 μ mol）を、テトラヒドロフラン（0.5 mL）中の中間体 57-1（48.8 mg、63.1 μ mol）の攪拌溶液に、シリンジを用いて室温で添加した。3 時間後、ジエチルエーテル（40 mL）、酢酸エチル（20 mL）、飽和塩化アンモニウム水溶液（3 mL）、及び飽和炭酸ナトリウム水溶液（10 mL）を、順次添加した。有機層を水（2 $\times$ 40 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。炭酸セシウム（61.7 mg、189 μ mol）、rac-BINAP-Pd-G3（3.1 mg、3.2 μ mol）、及びトルエン（1.0 mL）を順次添加し、得られた混合物を 90 $^{\circ}$ C に加熱した。25 分後、得られた混合物を 115 $^{\circ}$ C に加熱した。150 分後、得られた混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を逆相分取 HPLC（アセトニトリル／水中 0.1% 酢酸）によって精製して、中間体 57-2 を得た。LCMS：578.2.

20

中間体 61-1：3-ベンジル 8-(tert-ブチル) (1S, 2S, 5R)-2-アセチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化 2 4 8】



30

【0 5 2 5】

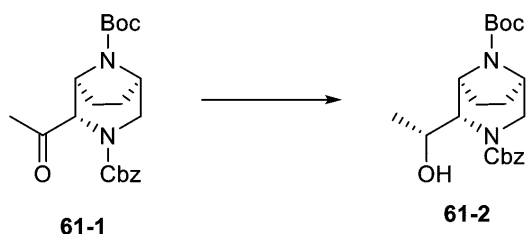
中間体 61-1 を、中間体 27-2 の代わりに中間体 53-2 を使用して、中間体 27-3 と同様の方法で合成した。LCMS：389.1.

40

中間体 61-2：3-ベンジル 8-(tert-ブチル) (1S, 2S, 5R)-2-((R)-1-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

50

【化 2 4 9】

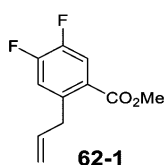


【0 5 2 6】

水素化ホウ素ナトリウム（69.6 mg、1.84 mmol）を、THF（3 mL）及び MeOH（3 mL）中の中間体 61-1（650 mg、1.67 mmol）の溶液に、0℃で少量ずつ添加した。得られた反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した後、それを、NH₄Cl の飽和水溶液（20 mL）でクエンチした。混合物を、EtOAc（3×40 mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0～40% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 61-2 を得た。LCMS：413.2 [M + Na]⁺。

中間体 62-1：メチル 2-アリル-4,5-ジフルオロベンゾエート

【化 2 5 0】

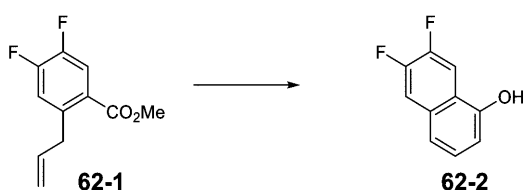


【0 5 2 7】

中間体 62-1 を、中間体 7-1 の代わりにメチル 2-ブromo-4,5-ジフルオロベンゾエートを使用し、3-クロロ-2-(メトキシメトキシ)プロパー-1-エンの代わりに臭化アリルを使用して、中間体 7-2 と同様の方法で合成した。LCMS：213.0

中間体 62-2：6,7-ジフルオロナフタレン-1-オール

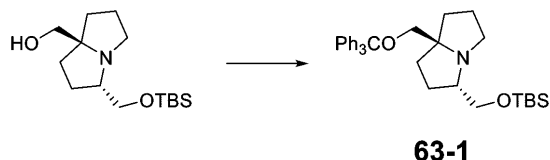
【化 2 5 1】



【0 5 2 8】

2-メチルテトラヒドロフラン（4 mL）中の中間体 62-2（200 mg、943 μmol）の溶液を、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液（テトラヒドロフラン中 1.0 M、2.36 mL、2.4 mmol）及び 2-メチルテトラヒドロフラン（16 mL）の激しく攪拌した混合物に、70℃でシリンジポンプを用いて 60 分かけて添加した。10 分後、得られた混合物を室温まで冷却し、酢酸（162 μL、2.83 mmol）をシリンジを用いて添加し、得られた混合物を減圧下で濃縮した。メタノール（20 mL）及び酢酸（540 μL、9.43 mmol）を、順次添加した。20 分後、得られた混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル（100 mL）、酢酸エチル（25 mL）、及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（20 mL）を、順次添加した。有機層を水（60 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0～15% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 62-2 を得た。LCMS：179.0 [M - H]⁻。

中間体 63-1: (3S, 7aS)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン
【化 252】



【0529】

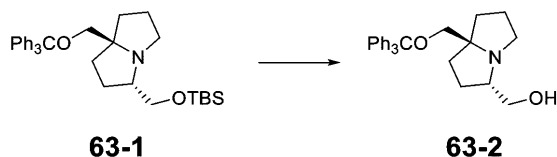
塩化トリフェニルメチル (1.17 g、4.20 mmol) を、((3S, 7aS)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール (1.00 g、3.50 mmol)、トリエチルアミン (770 μ L、5.25 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (85.6 mg、701 μ mol)、及びジクロロメタン (5.0 mL) の激しく攪拌した混合物に室温に加え、得られた混合物を 40 $^{\circ}$ C に加熱した。95 分後、得られた混合物を 65 $^{\circ}$ C に加熱した。120 分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (100 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を、順次添加した。有機層を水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~5% メタノール) によって精製して、中間体 63-1 を得た。LCMS: 528.3.

10

20

中間体 63-2: ((3S, 7aS)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル)メタノール

【化 253】



【0530】

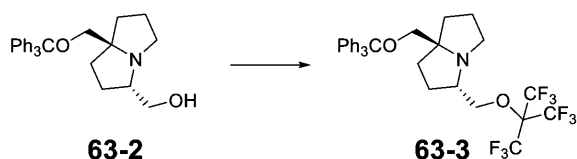
フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、10.5 mL、11 mmol) を、テトラヒドロフラン (2.0 mL) 中の中間体 63-1 (1.16 g、2.20 mmol) の攪拌溶液に、シリンジを用いて室温で添加した。30 分後、得られた混合物を 50 $^{\circ}$ C に加熱した。15 分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (100 mL)、酢酸エチル (20 mL)、飽和塩化アンモニウム溶液 (2.0 mL) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を、順次添加した。有機層を水 (2 $\times$ 100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~10% メタノール) によって精製して、中間体 63-2 を得た。LCMS: 414.2.

30

中間体 63-3: (3S, 7aS)-3-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-((トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

40

【化 254】



【0531】

トリメチルホスフィン溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、2.70 mL、2.7 mmol) を、中間体 63-2 (447 mg、1.08 mmol)、ジ-tert-ブチル

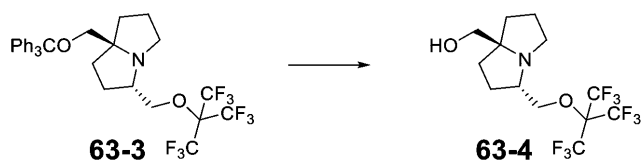
50

(E) - ジアゼン - 1, 2 - ジカルボキシレート (622 mg、2.70 mmol)、1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) プロパン - 2 - オール (753 μ L、5.40 mmol)、及びテトラヒドロフラン (4.0 mL) の攪拌混合物に、シリンジを用いて2分間かけて0℃で添加し、得られた混合物を室温に加温した。7分後、得られた混合物を70℃に加熱した。53分後、得られた混合物を90℃に加熱した。40分後、得られた混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0~5%メタノール) によって精製して、中間体63-3を得た。LCMS: 632.2.

中間体63-4: ((3S, 7aS) - 3 - ((1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メタノール

10

【化255】



【0532】

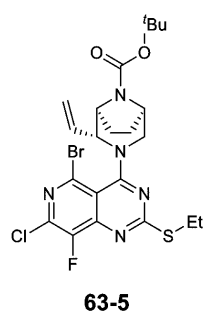
濃塩酸 (3.46 μ L、4.2 mmol) を、メタノール (4.0 mL) 中の中間体63-3 (524 mg、830 μ mol) の攪拌溶液に、シリンジを用いて室温で添加し、得られた混合物を60℃に加熱した。70分後、得られた混合物を室温に冷却した。トリエチルアミン (1.0 mL) をシリンジを用いて添加し、得られた混合物を減圧下で濃縮した。飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) 及び水を、順次添加した。水層をジクロロメタン (4 x 35 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0~100%メタノール) によって精製して、中間体63-4を得た。LCMS: 390.1.

20

中間体63-5: tert-ブチル (1S, 2R, 5R) - 3 - (5-ブロモ-7-クロロ - 2 - (エチルチオ) - 8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン - 4-イル) - 2-ビニル - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8-カルボキシレート

30

【化256】



63-5

40

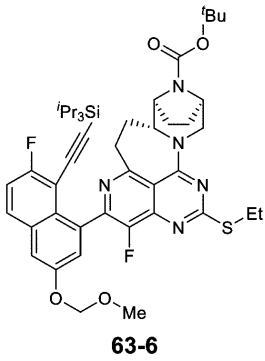
【0533】

中間体63-5を、中間体13-5の代わりに中間体27-5を使用して、中間体13-6と同様の方法で合成した。LCMS: 560.0.

中間体63-6: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 12 - (エチルチオ) - 1-フルオロ - 2 - (7-フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1-イル) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン - 14 - カルボキシレート

50

【化 2 5 7】



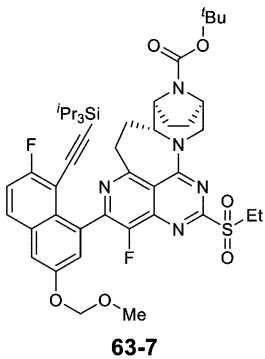
10

【 0 5 3 4】

中間体 6 3 - 6 を、中間体 5 2 - 4 の代わりに中間体 6 3 - 5 を使用して、中間体 5 2 - 7 と同様の方法で合成した。LCMS：830.5.

中間体 6 3 - 7：tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 12 - (エチルスルホニル) - 1 - フルオロ - 2 - (7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン - 1 - イル) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - ab] ヘプタレン - 14 - カルボキシレート

【化 2 5 8】



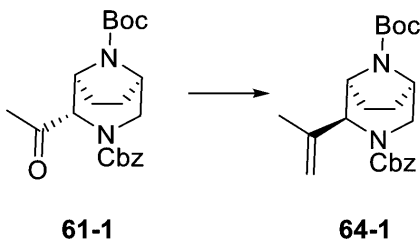
20

【 0 5 3 5】

中間体 6 3 - 7 を、中間体 1 3 - 8 の代わりに中間体 6 3 - 6 を使用して、中間体 1 3 - 9 と同様の方法で合成した。LCMS：862.4.

中間体 6 4 - 1：3 - ベンジル 8 - (tert-ブチル) (1S, 2S, 5R) - 2 - (プロパー 1 - エン - 2 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3, 8 - ジカルボキシレート

【化 2 5 9】



40

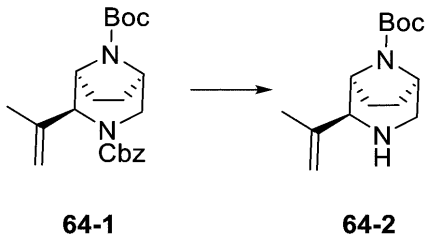
【 0 5 3 6】

中間体 6 4 - 1 を、中間体 2 7 - 3 の代わりに中間体 6 1 - 1 を使用して、中間体 2 7 - 4 と同様の方法で合成した。LCMS：387.0.

中間体 6 4 - 2：tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2 - (プロパー 1 - エン - 2 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート

50

【化 2 6 0】

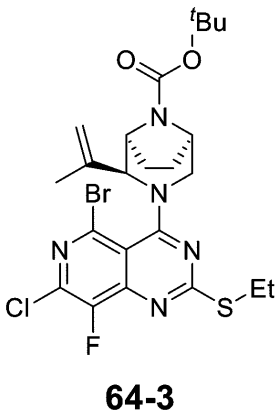


【 0 5 3 7】

中間体 6 4 - 2 を、中間体 2 7 - 4 の代わりに中間体 6 4 - 1 を使用して、中間体 2 7 - 5 と同様の方法で合成した。LCMS：252.9.

中間体 6 4 - 3：tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 3 - (5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 2 - (プロパ-1-エン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 2 6 1】

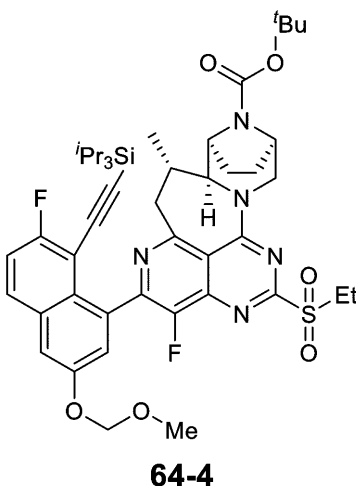


【 0 5 3 8】

中間体 6 4 - 3 を、中間体 1 3 - 6 の代わりに中間体 6 4 - 2 を使用して、中間体 6 3 - 5 と同様の方法で合成した。LCMS：572.4, 574.0.

中間体 6 4 - 4：tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 12 - (エチルスルホニル) - 1-フルオロ-2 - (7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) - 5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 2 6 2】



10

20

30

40

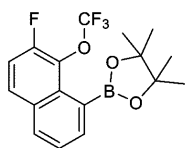
50

【0539】

中間体64-4を、中間体63-5の代わりに中間体64-3を使用して、中間体63-7と同様の方法で合成した。LCMS：876.4.

中間体65-1：2-(7-フルオロ-8-(トリフルオロメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化263】



65-1

10

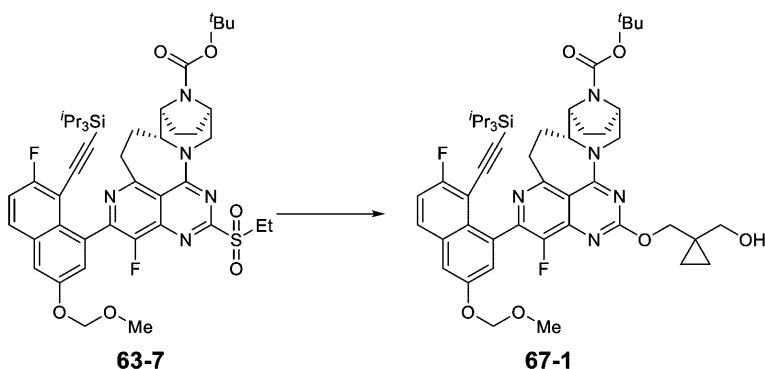
【0540】

中間体65-1を、3-クロロ-2-(メトキシメトキシ)プロパー-1-エンの代わりに臭化アシルを使用して、中間体7-5と同様の方法で合成した。LCMS：357.1.

中間体67-1：tert-ブチル(5aR,6S,9R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化264】



30

【0541】

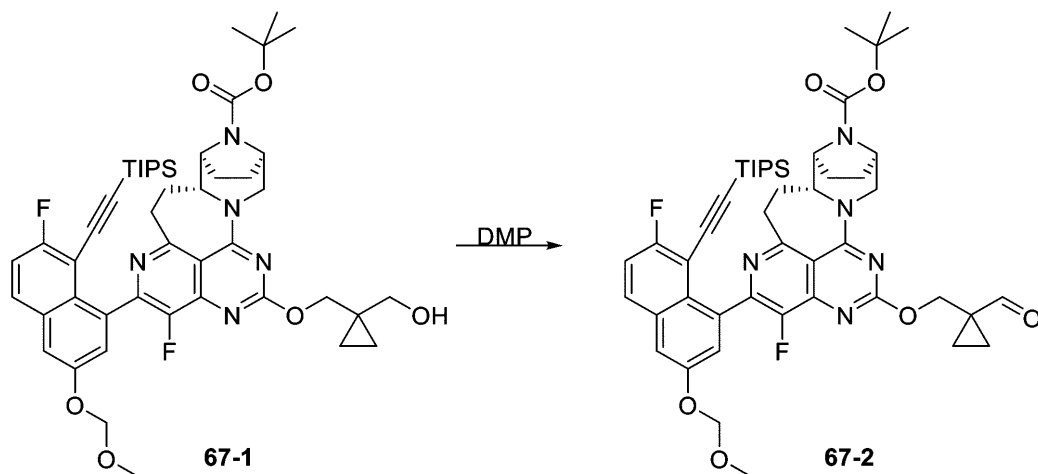
中間体67-1を、中間体13-9の代わりに中間体63-7を使用して、中間体35-1と同様の方法で合成した。LCMS：870.5.

中間体67-2：tert-ブチル(5aR,6S,9R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((1-ホルミルシクロプロピル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 2 6 5】



10

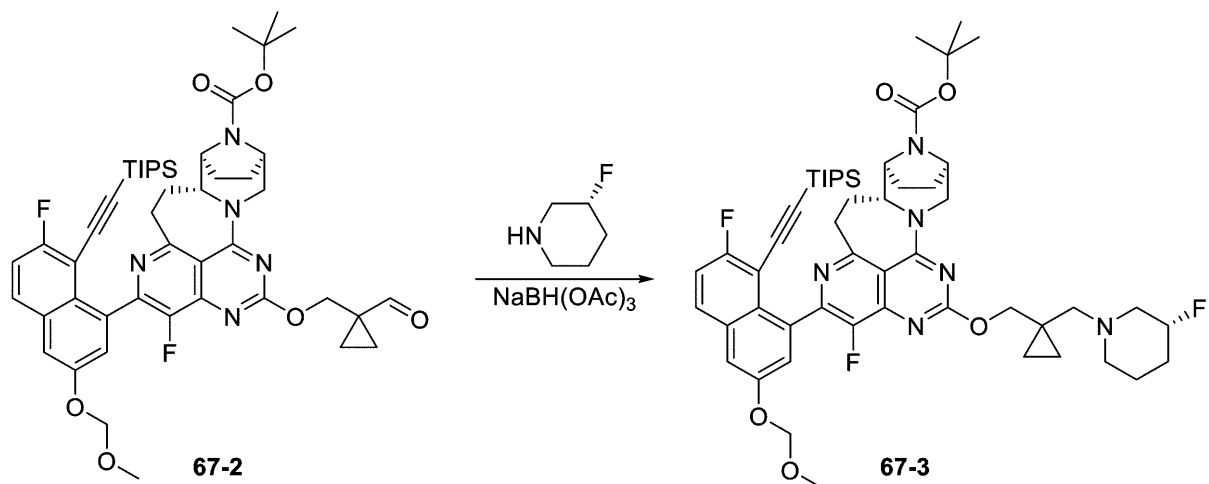
【0 5 4 2】

中間体 67-2 を、中間体 35-1 の代わりに中間体 67-1 を使用して、中間体 35-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 868.5.

中間体 67-3: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) - 8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) - 12- ((1- ((R) - 3-フルオロピペリジン-1-イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 2 6 6】



30

【0 5 4 3】

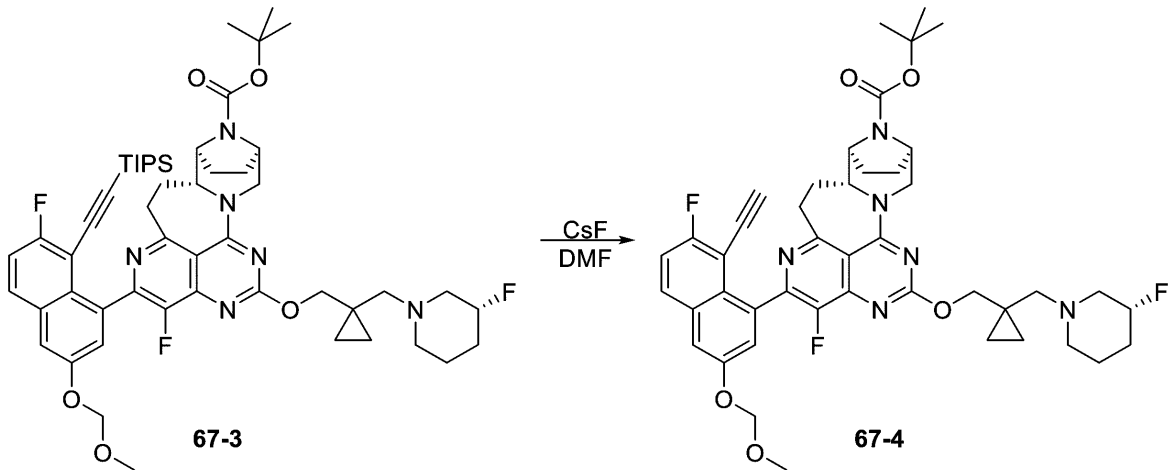
中間体 67-3 を、中間体 35-2 の代わりに中間体 67-2 を使用して、1, 4-オキサゼパンの代わりに (R) - 3-フルオロピペリジンを使用して、中間体 35-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 955.6.

中間体 67-4: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2- (8-エチニル-7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12- ((1- ((R) - 3-フルオロピペリジン-1-イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 2 6 7】



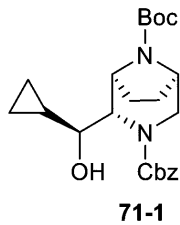
【0 5 4 4】

中間体 67-4 を、中間体 35-3 の代わりに中間体 67-3 を使用して、中間体 35-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 799.4.

中間体 71-1: 3-ベンジル 8-(tert-ブチル(1S, 2S, 5R)-2-(S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

20

【化 2 6 8】



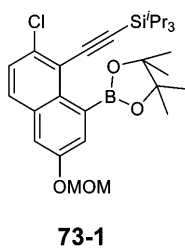
【0 5 4 5】

中間体 71-1 を、メチルマグネシウムブロミドの代わりにシクロプロピルマグネシウムブロミドを使用して、中間体 53-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 439.2 [M+Na]⁺.

30

中間体 73-1: ((2-クロロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン

【化 2 6 9】



【0 5 4 6】

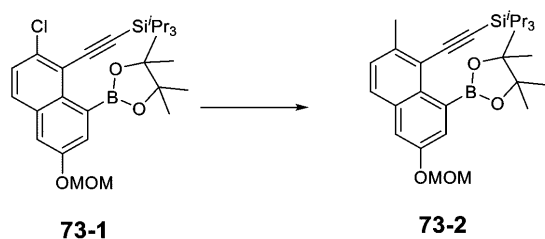
実施例 73-1 を、メチル 2-ブロモ-4, 5-ジフルオロベンゾエートの代わりにメチル 2-ブロモ-5-クロロベンゾエートを使用して、中間体 30-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 529.3.

中間体 73-2: トリイソプロピル((6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレ

50

ン-1-イル) エチニル) シラン

【化 2 7 0】

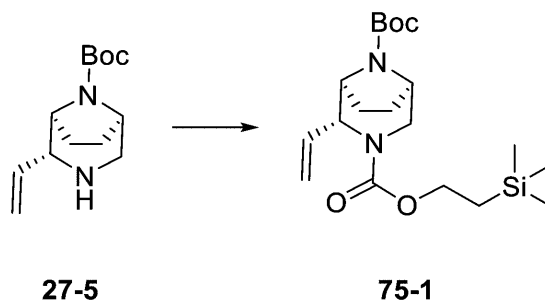


【0 5 4 7】

テトラメチルスズ (65.5 μ L、473 μ mol) を、中間体 73-1 (50.0 mg、94.5 μ mol)、[(ジ(1-アダマンチル)-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート (6.9 mg、9.5 μ mol)、炭酸セシウム (7.7 mg、24 μ mol)、及び N,N-ジメチルホルムアミド (0.7 mL) の激しく攪拌した混合物に、シリンジを用いて室温で添加し、得られた混合物を 90°C に加熱した。90 分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (40 mL)、酢酸エチル (20 mL)、及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を順次添加した。有機層を水 (2 $\times$ 40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~7% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 73-2 を得た。LCMS: 509.1.

中間体 75-1 8-(tert-ブチル 3-(2-(トリメチルシリル)エチル)(1S, 2R, 5R)-2-ビニル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボキシレート

【化 2 7 1】



【0 5 4 8】

ジクロロメタン (13.9 mL) 中の中間体 27-5 (1.00 g、4.20 mmol) 及び (2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) 2-トリメチルシリルエチルカーボネート (1.14 g、4.41 mmol) の激しく攪拌した溶液に、4-メチルモルホリン (0.46 mL、4.20 mmol) を、室温で攪拌しながらゆっくり添加した。得られた溶液を、室温で 72 時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) で洗浄し、酢酸エチル (3 $\times$ 30 mL) で抽出した。有機層を収集して合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、液体を得た。液体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 75-1 を得た。LCMS: 405.1 [M+Na]⁺.

中間体 75-2 8-(tert-ブチル 3-(2-(トリメチルシリル)エチル)(1S, 2R, 5R)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボキシレート

10

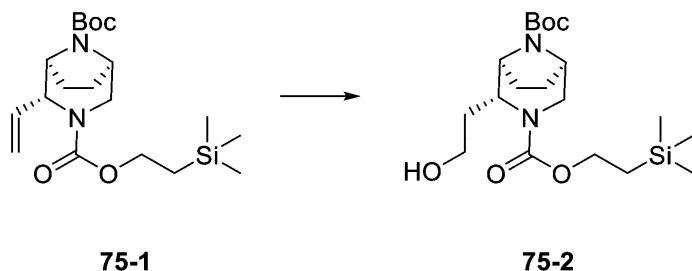
20

30

40

50

【化 2 7 2】

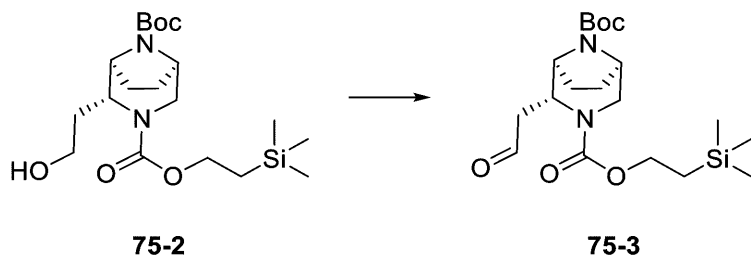


【0 5 4 9】

テトラヒドロフラン（1.5 mL）中の中間体 75-1（50.0 mg、0.13 mmol）の激しく攪拌した溶液に、9-ボラビシクロ〔3.3.1〕ノナンの溶液（テトラヒドロフラン中 0.50 M、0.4 mL、0.20 mmol）を 0℃で滴下した。得られた溶液を 50℃で 45 分間攪拌した。次いで、過酸化水素（水中 50 重量%、0.2 mL、0.13 mmol）及び水酸化ナトリウム（20 mg、0.33 mmol）を室温で添加し、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで、0℃で飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（1.5 mL）でクエンチした。混合物を、ジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。有機層を収集して合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、液体を得た。液体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0～100% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 75-2 を得た。LCMS：400.7 [M+H]⁺, 423.1 [M+Na]⁺.

中間体 75-3 8-(tert-ブチル 3-(2-(トリメチルシリル)エチル)(1S, 2R, 5R)-2-(2-オキソエチル)-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化 2 7 3】



【0 5 5 0】

窒素下にて、ジクロロメタン（5 mL）中の中間体 75-2（0.55 g、1.37 mmol）の激しく攪拌した溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（0.64 g、1.51 mmol）を室温に加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（10 mL）を加えた。混合物を酢酸エチル（3×10 mL）で抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0%～50% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 75-3 を得た。LCMS：421.1 [M+Na]⁺.

中間体 75-4 8-(tert-ブチル 3-(2-(トリメチルシリル)エチル)(1S, 2R, 5R)-2-アシル-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

10

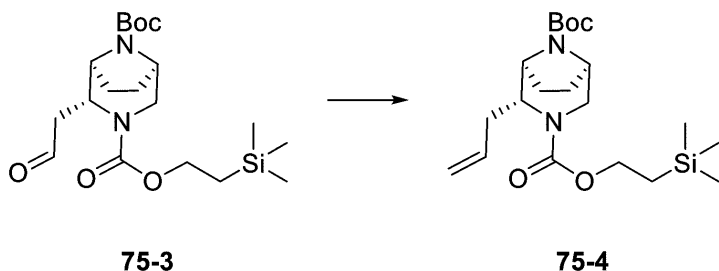
20

30

40

50

【化 2 7 4】

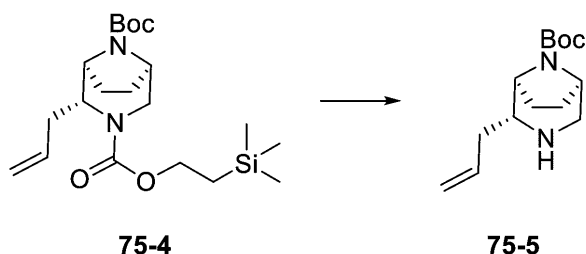


【0 5 5 1】

室温の、テトラヒドロフラン（5.8 mL）中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（1.29 g、3.62 mmol）の激しく攪拌した溶液に、KHMD S 溶液（テトラヒドロフラン中 1.0 M、3.30 mL、3.30 mmol）を滴下して、溶液を得た。混合物を室温で 1 時間攪拌し、 -78°C に冷却し、その後、テトラヒドロフラン（5.8 mL）中の中間体 75-3（0.44 g、1.10 mmol）の溶液を 20 分かけて滴下した。得られた反応溶液を室温まで徐々に加温し、3 時間攪拌した。混合物をメタノール（10 mL）でクエンチし、15 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（12 mL）を加え、混合物を酢酸エチル（ $3 \times 12\text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0%~40% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 75-4 を得た。LCMS：419.2 $[\text{M} + \text{Na}]^{+}$ 。

中間体 75-5 tert-ブチル（1S, 2R, 5R）-2-アリル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 2 7 5】



【0 5 5 2】

フッ化セシウム（95.8 mg、0.63 mmol）を、N, N-ジメチルホルムアミド（0.8 mL）中の中間体 75-4（50.0 mg、0.13 mmol）の激しく攪拌した溶液に、室温で添加した。得られた混合物を 90°C で 30 分間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、ジクロロメタン（5 mL）によって洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体 75-5 の粗生成物を得、これを、精製することなく次の工程に使用した。LCMS：253.0。

中間体 75-6 tert-ブチル（1S, 2R, 5R）-2-アリル-3-（5-ブロモ-7-クロロ-2-（エチルチオ）-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

10

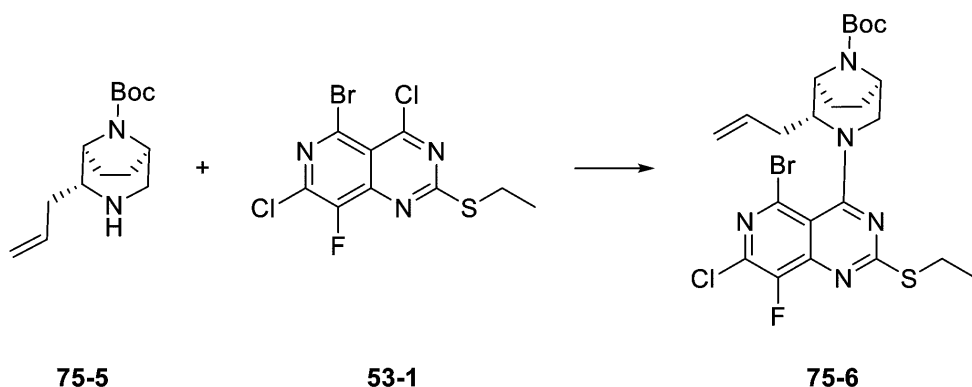
20

30

40

50

【化 2 7 6】



10

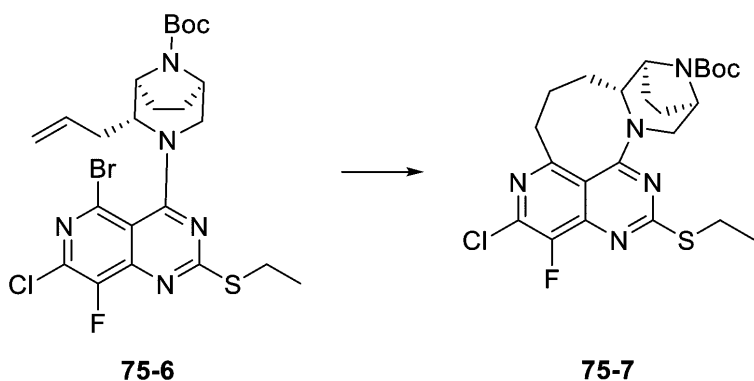
【0 5 5 3】

DCM (1.3 mL) 中の中間体 75-5 (230 mg、0.911 mmol)、中間体 53-1 (342 mg、0.957 mmol)、及び DIPEA (384 mg、2.97 mmol) の混合物を、室温で 24 時間攪拌した。混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~80% EtOAc) によって精製して、中間体 75-6 を得た。LCMS: 574.0.

中間体 75-7 tert-ブチル (6aR, 7S, 10R) - 2-クロロ-13- (エチルチオ) - 1-フルオロ-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

20

【化 2 7 7】



30

【0 5 5 4】

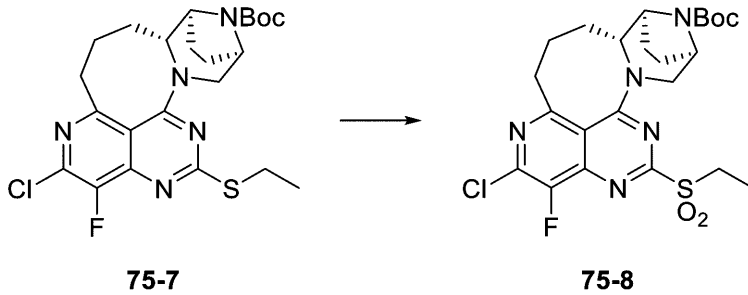
無水 1, 4-ジオキサン (0.5 mL) 中の中間体 75-6 (30.0 mg、0.052 mmol) の激しく攪拌した溶液に、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナンの溶液 (テトラヒドロフラン中 0.50 M、0.12 mL、0.06 mmol) を室温で添加した。得られた溶液を 50°C で 1 時間攪拌した後、それを、室温に冷却した。溶液を、Pd (dppf) Cl₂ (3.70 mg、0.0052 mmol)、リン酸カリウム (36.6 mg、0.16 mmol)、及び脱気水 (0.1 mL) を含有する反応バイアルに、窒素雰囲気下にて室温に移した。反応混合物を 90°C で 10 時間攪拌した後、それを、室温に冷却した。混合物を水 (2 mL) で洗浄し、酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を収集して合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 75-7 を得た。LCMS: 494.1.

40

中間体 75-8 tert-ブチル (6aR, 7S, 10R) - 2-クロロ-13- (エチルスルホニル) - 1-フルオロ-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

50

【化 2 7 8】



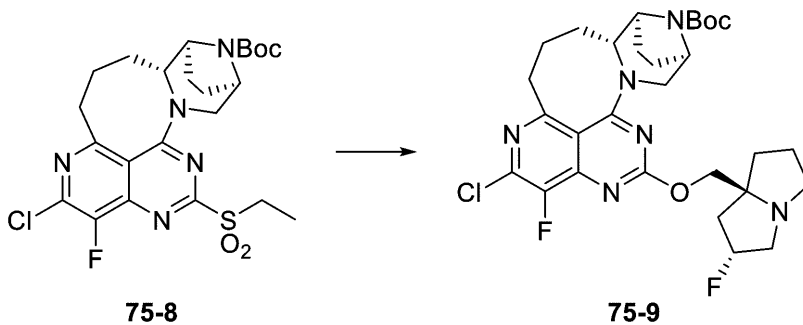
10

【0 5 5 5】

中間体 75-8 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 75-7 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 526.1.

中間体 75-9 tert-ブチル (6aR, 7S, 10R) - 2-クロロ-1-フルオロ-13-(((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) - 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化 2 7 9】



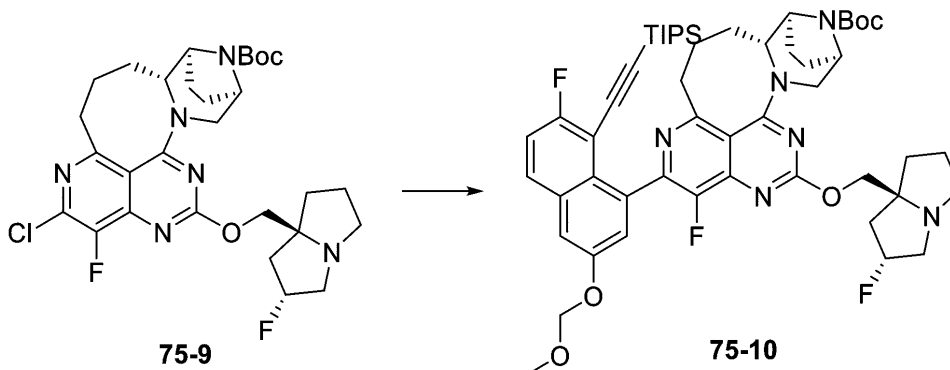
20

【0 5 5 6】

中間体 75-9 を、中間体 53-9 の代わりに中間体 75-8 を使用して、中間体 53-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 591.2.

中間体 75-10 tert-ブチル (6aR, 7S, 10R) - 1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-13-(((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) - 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化 2 8 0】



40

50

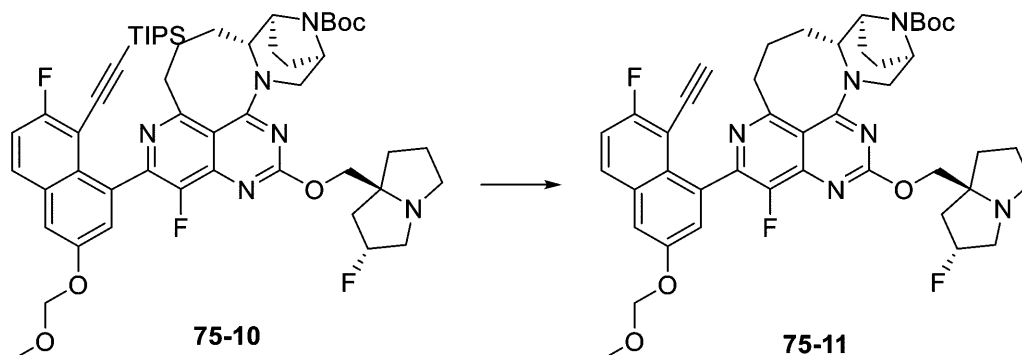
【0557】

中間体75-10を、中間体17-9の代わりに中間体75-9を使用して、中間体2-1と同様の方法で合成した。LCMS: 941.3.

中間体75-11 tert-ブチル(6aR, 7S, 10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化281】

10



20

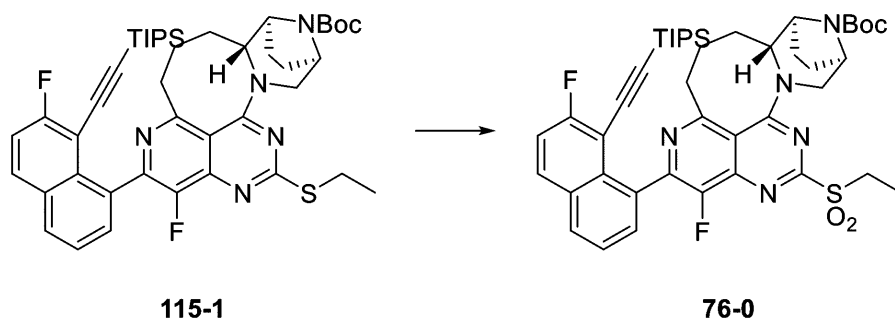
【0558】

中間体75-11を、中間体13-10の代わりに中間体75-10を使用して、中間体13-11と同様の方法で合成した。LCMS: 784.9.

中間体76-0 tert-ブチル(6aR, 7S, 10R)-13-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化282】

30



【0559】

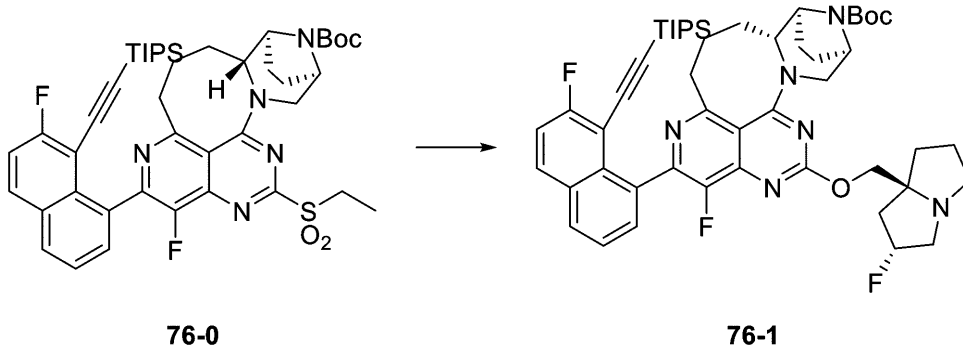
3-クロロペルオキシ安息香酸(77重量%、4590mg、20.5mmol)を、0℃で、ジクロロメタン(131mL)中の中間体115-1(7.30g、9.31mmol)の激しく攪拌した溶液に、5分間かけて2等分して添加した。125分後、得られた混合物を室温に加温した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~75%酢酸エチル)によって精製して、中間体76-0を得た。LCMS: 816.4.

40

中間体76-1 tert-ブチル(6aR, 7S, 10R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-13-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5

50

】シクロオクタ〔1, 2, 3-de〕ナフタレン-15-カルボキシレート
【化283】



10

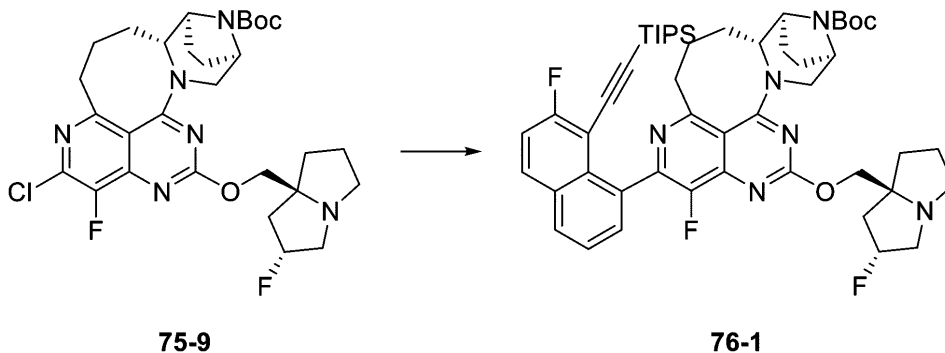
【0560】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(テトラヒドロフラン中1.0M、1.84mL、1.84mmol)を、0℃で、中間体76-0(1000mg、1.23mmol)、[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール(725.4mg、4.56mmol)、及び2-メチルテトラヒドロフラン(25.8mL)の攪拌混合物に、シリンジを用いて1分間かけて添加した。2時間後、酢酸エチル(20mL)及び水(5mL)を、0℃で順次添加した。水層を、酢酸エチル(3×20mL)で洗浄した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体76-1を得た。LCMS: 881.1.

20

中間体76-1 tert-ブチル(6aR, 7S, 10R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-13-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ〔4, 5〕シクロオクタ〔1, 2, 3-de〕ナフタレン-15-カルボキシレート

【化284】



30

【0561】

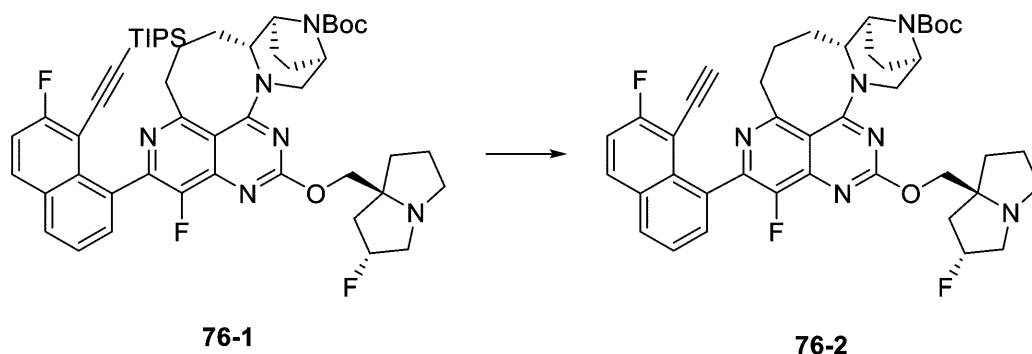
中間体76-1を、中間体17-9の代わりに中間体75-9を使用して、中間体4-1と同様の方法で合成した。LCMS: 881.1.

中間体76-2 tert-ブチル(6aR, 7S, 10R)-2-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ〔4, 5〕シクロオクタ〔1, 2, 3-de〕ナフタレン-15-カルボキシレート

40

50

【化 2 8 5】



10

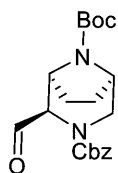
【0 5 6 2】

フッ化セシウム (37.8 mg、0.249 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 中の中間体 76-1 (21.9 mg、24.9 μmol) の激しく攪拌した溶液に、室温で添加した。1 時間後、ジエチルエーテル (4 mL)、酢酸エチル (2 mL)、及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL) を、順次添加した。有機層を水 (2 × 4 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 60 % 酢酸エチル) によって精製して、中間体 76-2 を得た。LCMS: 724.9.

中間体 77-1: 3-ベンジル 8-(tert-ブチル) (1S, 2R, 5R) - 2-ホルミル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

20

【化 2 8 6】



77-1

30

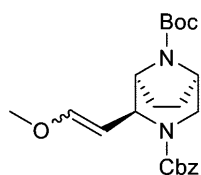
【0 5 6 3】

中間体 77-1 を、8-(tert-ブチル) 2-エチル (1S, 2S, 5R) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレートの代わりに、8-(tert-ブチル) 2-エチル (1S, 2R, 5R) - 4-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレートを使用して、中間体 27-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 375.2

中間体 77-2: 3-ベンジル 8-(tert-ブチル) (1S, 2S, 5R) - 2-(2-メトキシビニル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

40

【化 2 8 7】



77-2

【0 5 6 4】

メトキシメチル (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (1.03 g、2.67 mmol) を 10 mL の THF に溶解させ、-78 °C に冷却した。それに、KHMDs 溶液 (T

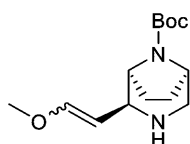
50

H F 中 1 M、2.67 mL、2.67 mmol) を加えた。反応混合物を 15 分間激しく攪拌し、次いで、0℃に加熱し、30 分間激しく攪拌した。それに、10 mL の T H F 中の O 3-ベンジル O 8-tert-ブチル (1 S, 2 R, 5 R) -2-ホルミル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート (500 mg、1.34 mmol) の溶液を滴下した。8 分間激しく攪拌した後、混合物を室温に加熱し、一晚攪拌した。混合物をエチルエーテルで希釈し、反応物を水でクエンチした。有機層を分離し、水相を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、中間体 77-2 を得た。L C M S : 403. 3.

中間体 77-3 : tert-ブチル (1 S, 2 S, 5 R) -2-(2-メトキシビニル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート

10

【化 288】



77-3

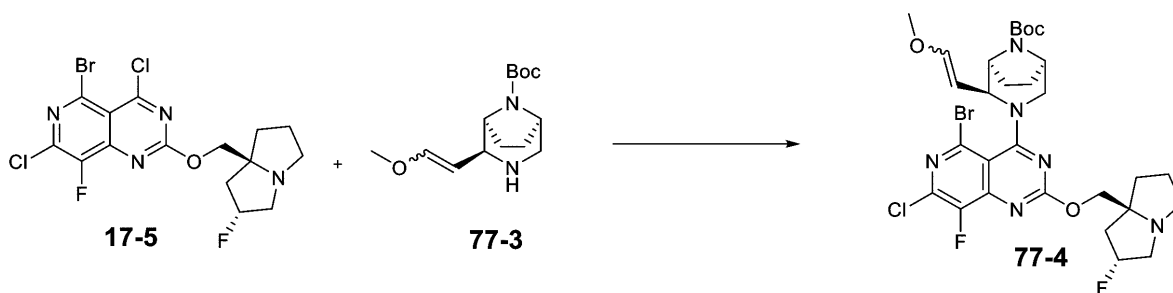
【0565】

20

中間体 77-3 を、中間体 27-4 の代わりに中間体 77-2 を使用して、中間体 27-5 と同様の方法で合成した。L C M S : 269. 2

中間体 77-4 : tert-ブチル (1 S, 2 S, 5 R) -3-(5-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2 R, 7 a S) -2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-2-(2-メトキシビニル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 289】



30

【0566】

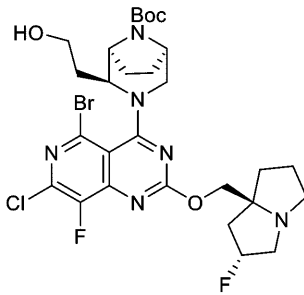
中間体 77-4 を、中間体 17-7 の代わりに中間体 77-3 を使用して、中間体 17-8 と同様の方法で合成した。L C M S : 687. 2

40

中間体 77-5 : tert-ブチル (1 S, 2 S, 5 R) -3-(5-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2 R, 7 a S) -2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 2 9 0】



77-5

10

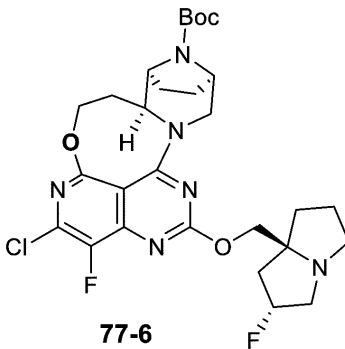
【0 5 6 7】

中間体 77-4 (22 mg、0.032 mmol) を 1 mL の DCM に溶解させ、それに、0.1 mL の HCl 溶液 (4 N、1,4-ジオキサン中) を加えた。それを 5 分後に濃縮乾固した。次いで、1.5 mL の THF に溶解させ、それに、水素化ホウ素ナトリウム (12.1 mg、0.32 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム及び水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を、RP-HPLC によって精製した。LCMS: 674.2

中間体 77-6: tert-ブチル (6aS, 7S, 10R) -2-クロロ-1-フルオロ-13-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) -5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4-オキサ-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

20

【化 2 9 1】



77-6

30

【0 5 6 8】

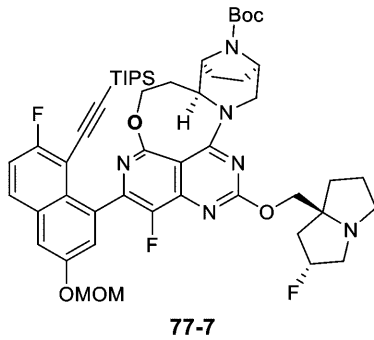
中間体 77-6 を、中間体 18-3 の代わりに中間体 77-5 を使用して、中間体 18-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 593.3

中間体 77-7: tert-ブチル (6aS, 7S, 10R) -1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ) -8-((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -13-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) -5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4-オキサ-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

40

50

【化 2 9 2】



10

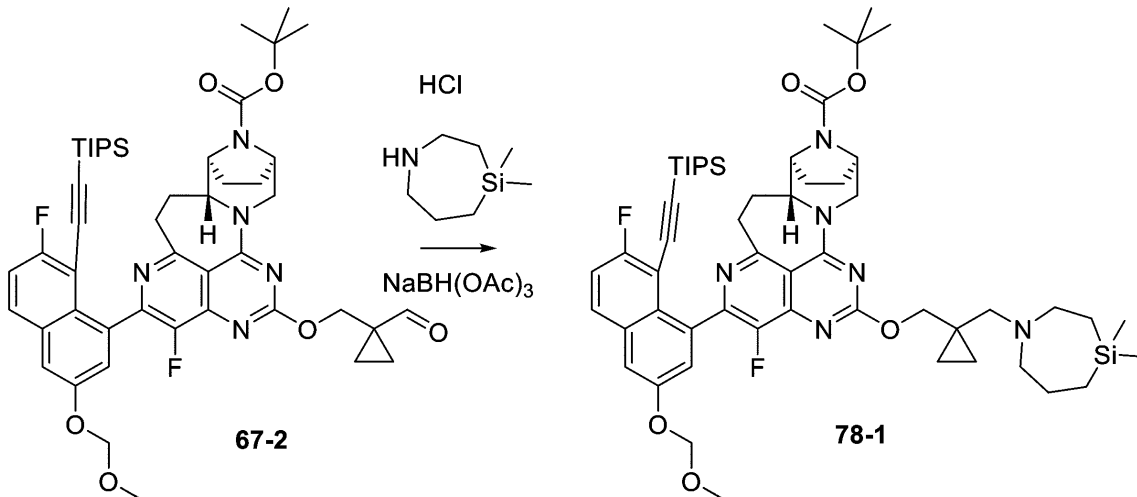
【 0 5 6 9】

中間体 77-7 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 77-6 を使用して、中間体 2-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 943.6

中間体 78-1: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 12 - ((1 - ((4, 4-ジメチル-1, 4-アザシレパン-1-イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 1-フルオロ-2 - (7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 2 9 3】



30

【 0 5 7 0】

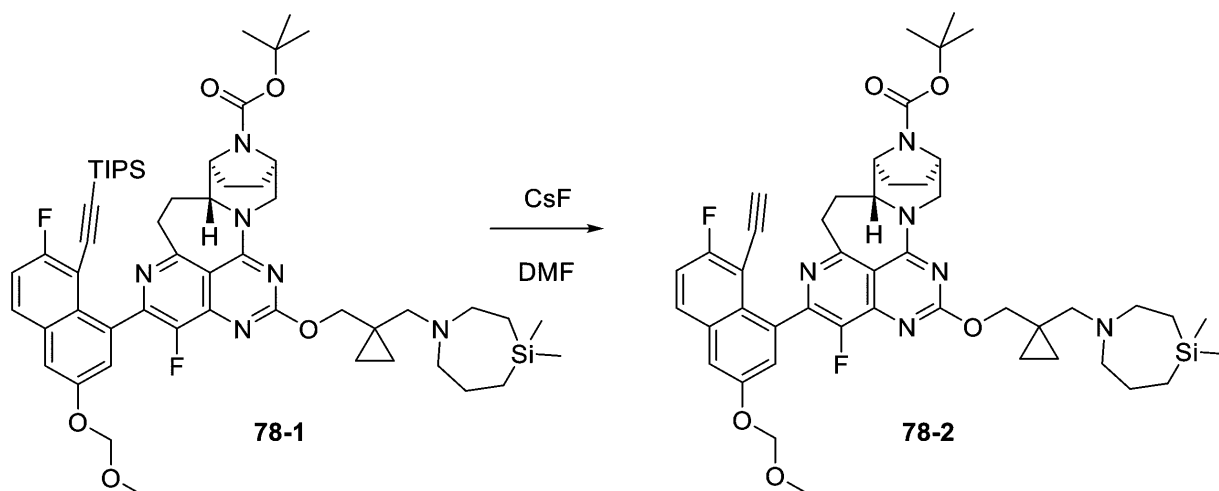
中間体 78-1 を、(R) - 3-フルオロピペリジンの代わりに 4, 4-ジメチル-1, 4-アザシレパン塩酸塩を使用して、中間体 67-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 995.6.

中間体 78-2: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 12 - ((1 - ((4, 4-ジメチル-1, 4-アザシレパン-1-イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 2 9 4】



10

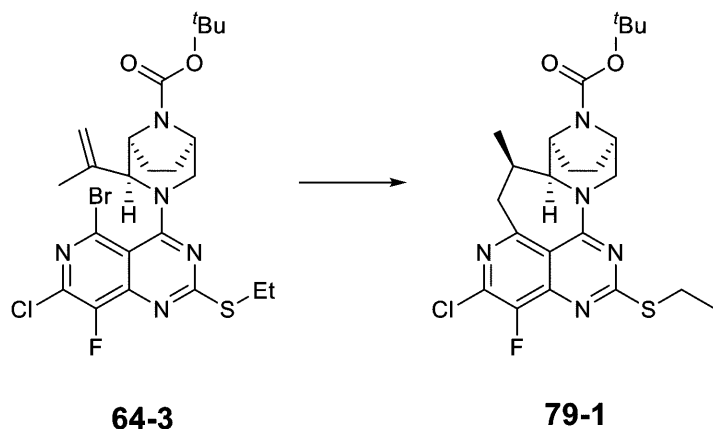
【0 5 7 1】

中間体 78-2 を、中間体 35-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 839.5.

中間体 79-1: tert-ブチル (5R, 5aS, 6S, 9R) -2-クロロ-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 2 9 5】



30

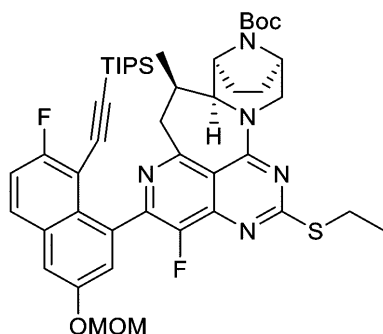
【0 5 7 2】

THF (2 mL) 中の $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (25.6 mg、34.9 μmol) 及び 1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン (27.8 mg、69.8 μmol) の溶液に、ピナコールボラン (223 mg、1.75 mmol) 及び中間体 64-3 (200 mg、349 μmol) を加えた。反応混合物を、 N_2 雰囲気下にて 70 °C で一晩攪拌した後、それを、MeOH (0.2 mL) でクエンチした。揮発性成分の蒸発後、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 30 % 酢酸エチル) で精製して、ボロン酸中間体を得た。Pd (dppf) Cl_2 (12 mg、0.17 mmol) 及びリン酸三カリウム水和物 (120 mg、0.514 mmol) を、ボロン酸中間体を含むバイアルに加えた。反応バイアルに、 N_2 を流した。ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.5 mL) を添加し、得られた混合物を、 N_2 下にて 90 °C で 20 分間攪拌した後、それを、室温に冷却した。水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 50 % 酢酸エチル) によって精製して、中間体 79-1 を得た。LCMS: 494.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

40

50

中間体 79-2 : tert-ブチル (5R, 5aS, 6S, 9R) -12- (エチルチオ) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) -8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化 296】



79-2

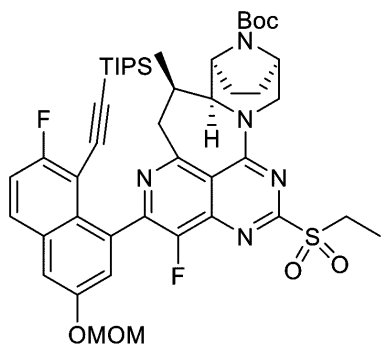
10

【0573】

中間体 79-2 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 79-1 を使用して、中間体 75-10 と同様の方法で合成した。LCMS : 844.4 [M+H]⁺.

20

中間体 79-3 : tert-ブチル (5R, 5aS, 6S, 9R) -12- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) -8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化 297】



79-3

30

【0574】

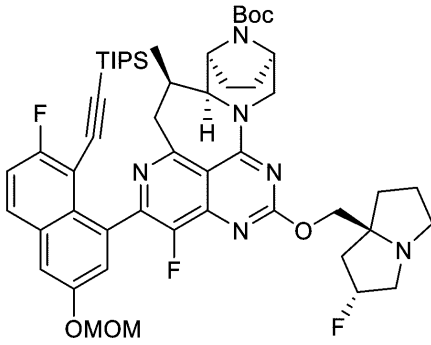
中間体 79-3 を、中間体 75-7 の代わりに中間体 79-2 を使用して、中間体 75-8 と同様の方法で合成した。LCMS : 876.3 [M+H]⁺.

40

中間体 79-4 : tert-ブチル (5R, 5aS, 6S, 9R) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) -8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

【化 2 9 8】



79-4

10

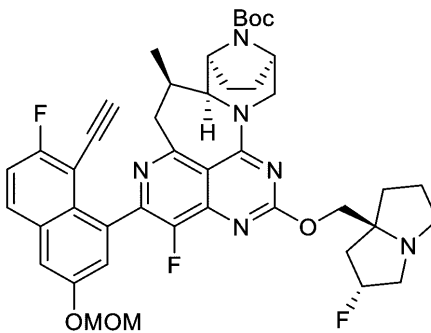
【0 5 7 5】

中間体 7 9 - 4 を、中間体 7 5 - 8 の代わりに中間体 7 9 - 3 を使用して、中間体 7 5 - 9 と同様の方法で合成した。LCMS : 9 4 1 . 0 [M+H]⁺.

中間体 7 9 - 5 : tert-ブチル (5 R, 5 a S, 6 S, 9 R) - 2 - (8 - エチニル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 1 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 4, 5, 5 a, 6, 7, 8, 9, 1 0 - オクタヒドロ - 3, 1 0 a, 1 1, 1 3, 1 4 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - a b] ヘプタレン - 1 4 - カルボキシレート

20

【化 2 9 9】



79-5

30

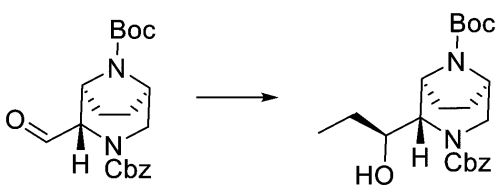
【0 5 7 6】

中間体 7 9 - 5 を、中間体 7 5 - 1 1 の代わりに中間体 7 9 - 4 を使用して、中間体 7 5 - 1 1 と同様の方法で合成した。LCMS : 7 8 4 . 9 [M+H]⁺

中間体 8 0 - 1 3 - ベンジル 8 - (tert-ブチル (1 S, 2 S, 5 R) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3, 8 - ジカルボキシレート

40

【化 3 0 0】



27-3

80-1

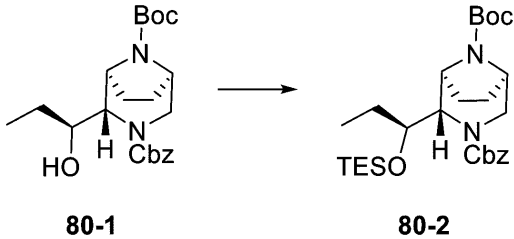
【0 5 7 7】

中間体 8 0 - 1 を、メチルマグネシウムブロミドの代わりにエチルマグネシウムブロミド

50

ドを使用して、中間体 53-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 427.2 [M+N a]⁺.

中間体 80-2 tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2 - ((S) - 1 - ((トリエチルシリル) オキシ) プロピル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3, 8 - ジカルボキシレート
【化 301】



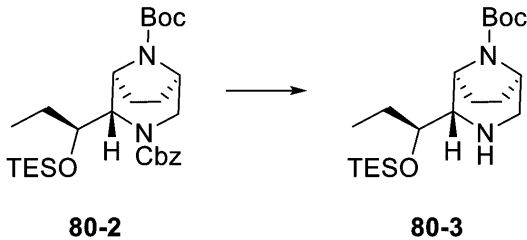
10

【0578】

中間体 80-2 を、中間体 53-2 の代わりに中間体 80-1 を使用して、中間体 53-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 520.6 [M+H]⁺, 541.9 [M+N a]⁺.

中間体 80-3 tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2 - ((S) - 1 - ((トリエチルシリル) オキシ) プロピル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート
【化 302】

20

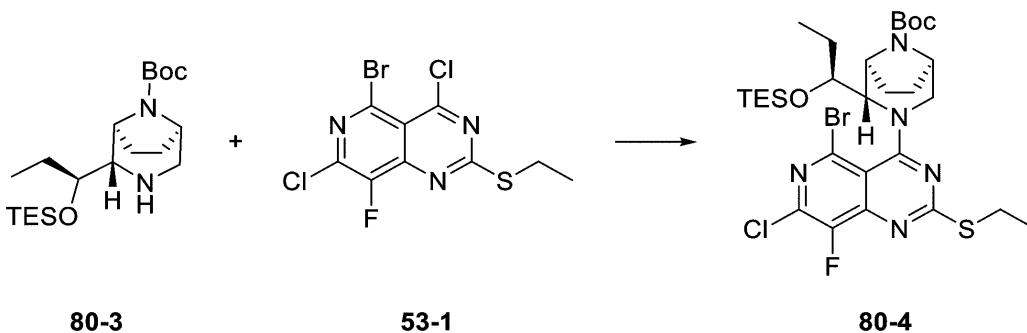


【0579】

中間体 80-3 を、中間体 53-3 の代わりに中間体 80-2 を使用して、中間体 53-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 385.3.

30

中間体 80-4 tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 3 - (5-ブロモ-7-クロロ-2 - (エチルチオ) - 8 - フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((S) - 1 - ((トリエチルシリル) オキシ) プロピル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート
【化 303】



40

【0580】

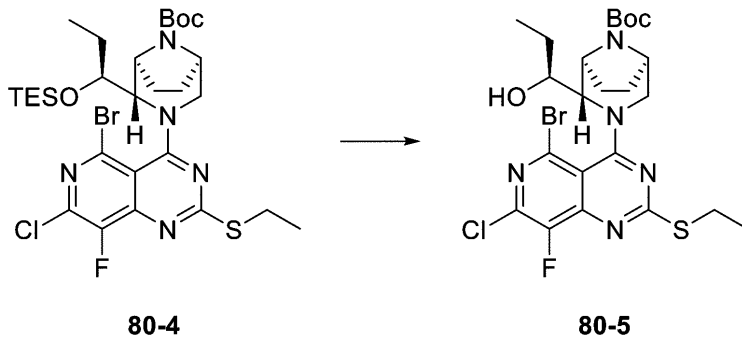
中間体 80-4 を、中間体 53-4 の代わりに中間体 80-3 を使用して、中間体 53-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 706.4.

中間体 80-5: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 3 - (5-ブロモ-7-クロ

50

クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化304】



10

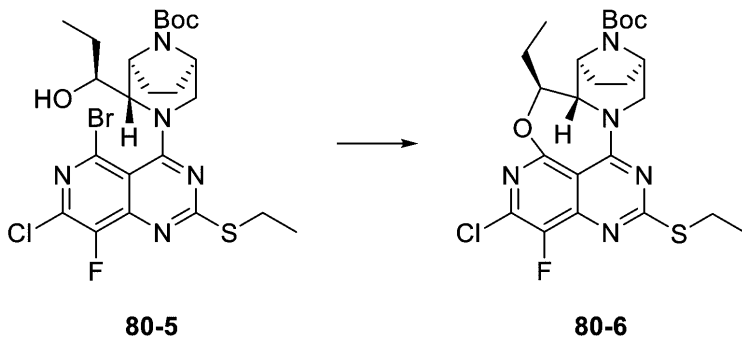
【0581】

中間体80-5を、中間体53-5の代わりに中間体80-4を使用して、中間体53-6と同様の方法で合成した。LCMS: 592.0.

中間体80-6 tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-クロロ-5-エチル-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化305】



30

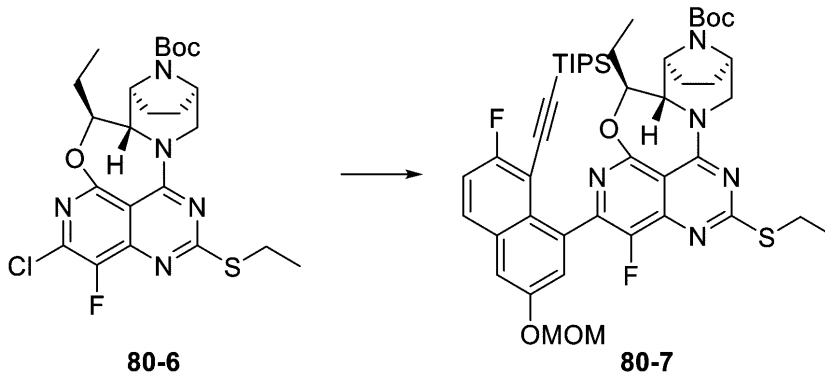
【0582】

中間体80-6を、中間体53-6の代わりに中間体80-5を使用して、中間体53-7と同様の方法で合成した。LCMS: 510.6.

中間体80-7 tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-5-エチル-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

【化 3 0 6】



10

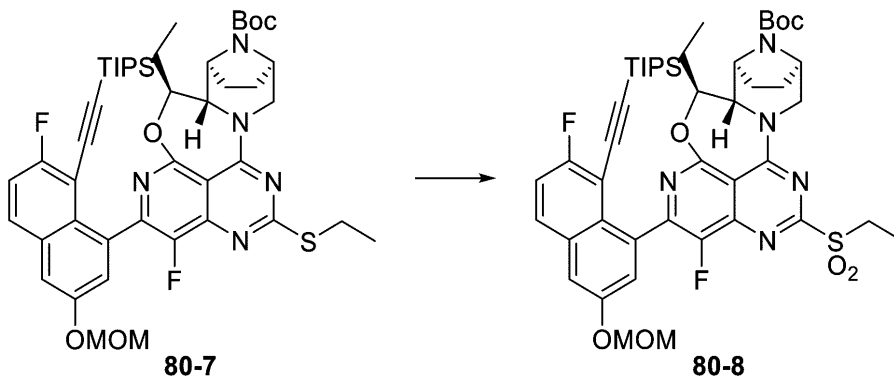
【 0 5 8 3】

中間体 80-7 を、中間体 13-7 の代わりに中間体 80-6 を使用して、中間体 13-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 861.0.

中間体 80-8 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 5-エチル-12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ))-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 0 7】



30

【 0 5 8 4】

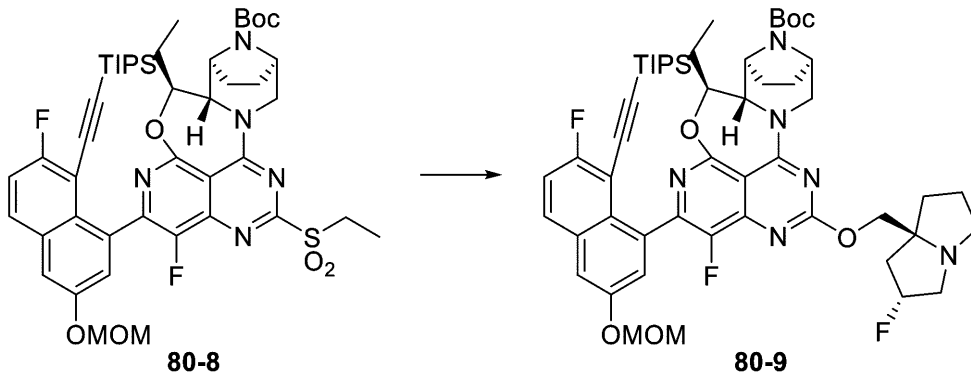
中間体 80-8 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 80-7 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 892.8.

中間体 80-9 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 5-エチル-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ))-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 0 8】



10

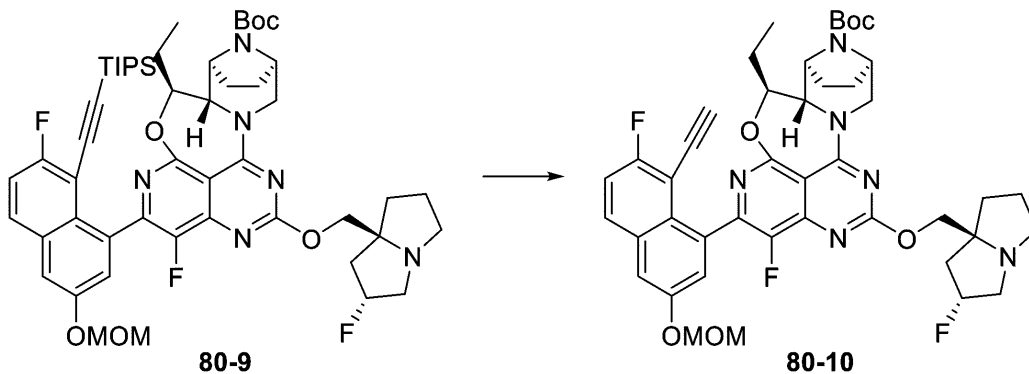
【 0 5 8 5】

中間体 80-9 を、中間体 13-9 の代わりに中間体 80-8 を使用して、中間体 13-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 957.7.

中間体 80-10 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 5-エチル-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 0 9】



30

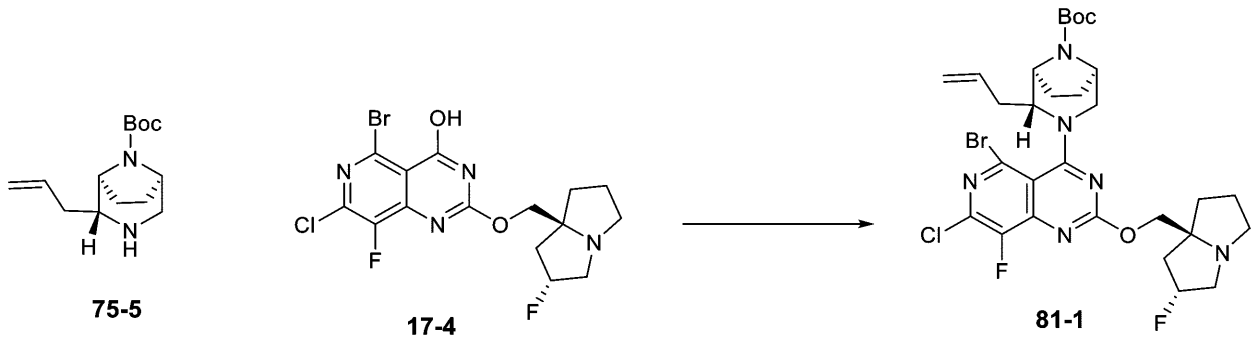
【 0 5 8 6】

中間体 80-10 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 80-9 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 801.1.

中間体 81-1: tert-ブチル (1S, 2R, 5R) - 2-アリル-3-(5-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート:

40

【化 3 1 0】



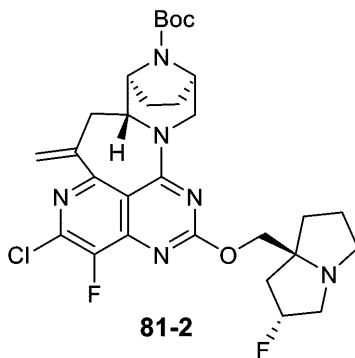
10

【0 5 8 7】

中間体 81-1 を、中間体 27-5 の代わりに中間体 75-5 を使用して、中間体 27-6 と同様の方法で合成した。LCMS: 671.2

中間体 81-2: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2-クロロ-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) - 4-メチレン-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート:

【化 3 1 1】



20

30

【0 5 8 8】

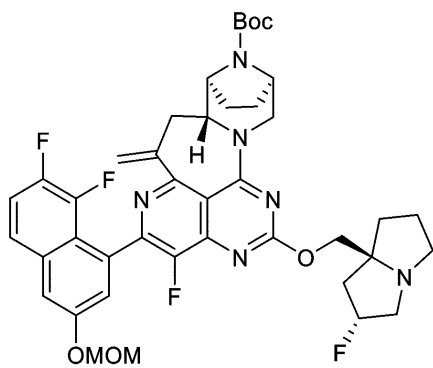
THF (2 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の 81-1 (20 mg、0.0299 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (4.37 mg、0.006 mmol)、及び炭酸セシウム (29.2 mg、0.089 mmol) の反応混合物を、N₂ 雰囲気下にて 90 °C で 30 分間攪拌した後、それを、室温に冷却した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC (アセトニトリル / 水中 0.1 % トリフルオロ酢酸) によって精製して、中間体 81-2 を得た。LCMS: 589.3

中間体 81-3: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2-(7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-(((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) - 4-メチレン-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 1 2】



81-3

10

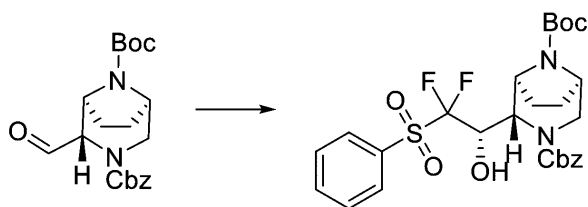
【0 5 8 9】

中間体 81-3 を、中間体 13-7 の代わりに中間体 81-2 を使用して、（（2-フルオロ-6-（メトキシメトキシ）-8-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピルシランの代わりに、2-（7,8-ジフルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、中間体 13-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 777.4

20

中間体 82-1 3-ベンジル 8-（tert-ブチル（1S,2S,5R）-2-（（S）-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-2-（フェニルスルホニル）エチル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボキシレート

【化 3 1 3】



27-3

82-1

30

【0 5 9 0】

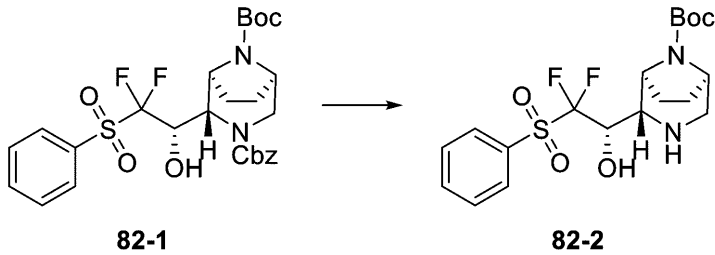
リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（テトラヒドロフラン中 1.0 M、0.2 mL、0.2 mmol）を、-78℃で、テトラヒドロフラン（0.6 mL）中の中間体 27-3（37.4 mg、0.1 mmol）及びジフルオロメチルスルホニルベンゼン（19.2 mg、0.1 mmol）の激しく攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を -78℃で 1 時間攪拌した後、それを、飽和塩化アンモニウム水溶液（2 mL）で -78℃でクエンチした。混合物を、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0%~70% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 82-1 を得た。LCMS: 589.1 [M+Na]⁺.

40

中間体 82-2 tert-ブチル（1S,2S,5R）-2-（（S）-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-2-（フェニルスルホニル）エチル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 3 1 4】

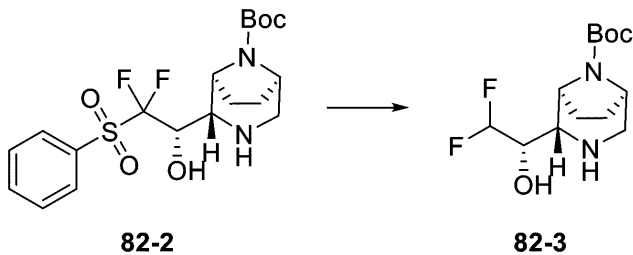


【0 5 9 1】

中間体 82-2 を、中間体 53-3 の代わりに中間体 82-1 を使用して、中間体 53-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 432.9.

中間体 82-3 tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -2-((S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 3 1 5】

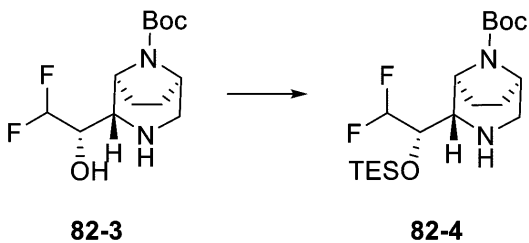


【0 5 9 2】

リン酸水素ナトリウム (37.3 mg, 0.26 mmol) 及びナトリウム水銀アマルガム (57.7 mg, 0.26 mmol) を、メタノール (1.0 mL) 中の中間体 82-2 (18.6 mg, 0.043 mmol) の激しく攪拌した溶液に -41°C で添加した。反応混合物を室温まで加温し、室温で一晩攪拌した後、それを、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0% ~ 10% メタノール) によって精製して、中間体 82-3 を得た。LCMS: 292.9.

中間体 82-4 tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -2-((S)-2,2-ジフルオロ-1-((トリエチルシリル)オキシ)エチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 3 1 6】

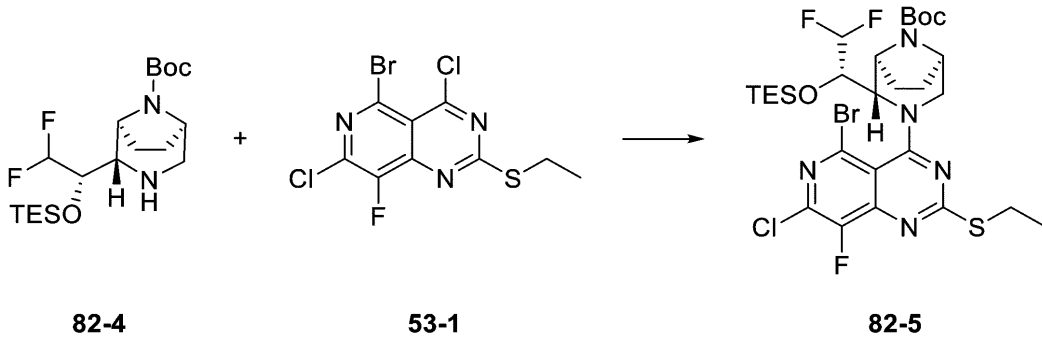


【0 5 9 3】

中間体 82-4 を、中間体 53-2 の代わりに中間体 82-3 を使用して、中間体 53-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 407.2.

中間体 82-5 tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -3-(5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-((S)-2,2-ジフルオロ-1-((トリエチルシリル)オキシ)エチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 3 1 7】



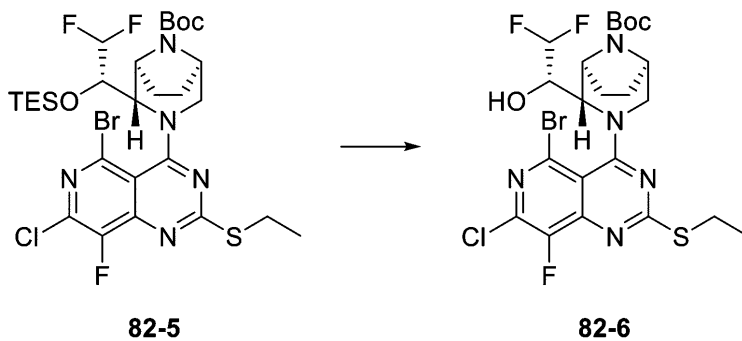
10

【0 5 9 4】

中間体 82-5 を、中間体 53-4 の代わりに中間体 82-4 を使用して、中間体 53-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 728.0.

中間体 82-6 tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 3 - (5-ブロモ-7-クロロ-2 - (エチルチオ) - 8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 2 - ((S) - 2, 2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 3 1 8】



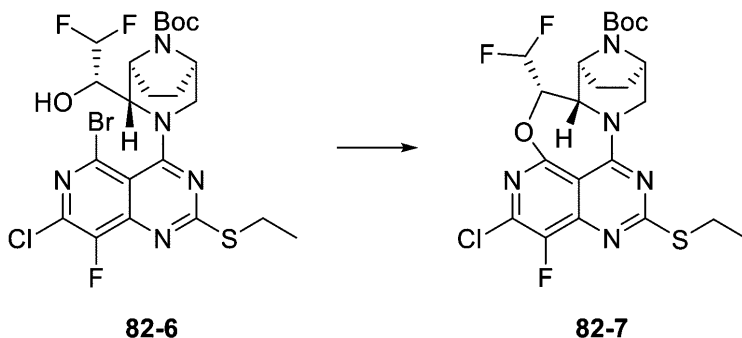
20

【0 5 9 5】

中間体 82-6 を、中間体 53-5 の代わりに中間体 82-5 を使用して、中間体 53-6 と同様の方法で合成した。LCMS: 613.8.

中間体 82-7 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-5 - (ジフルオロメチル) - 12 - (エチルチオ) - 1-フルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 3 1 9】



40

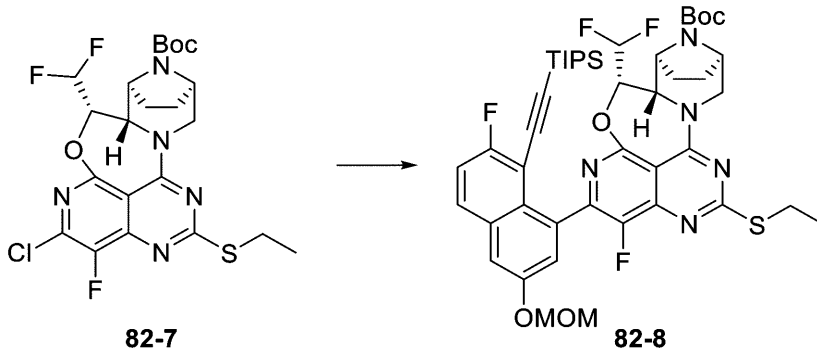
【0 5 9 6】

中間体 82-7 を、中間体 53-6 の代わりに中間体 82-6 を使用して、中間体 53-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 532.4.

50

中間体 82-8 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 5 - (ジフルオロメチル) - 12 - (エチルチオ) - 1 - フルオロ - 2 - (7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1 - イル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 4 - オキサ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - ab] ヘプタレン - 14 - カルボキシレート

【化 3 2 0】



10

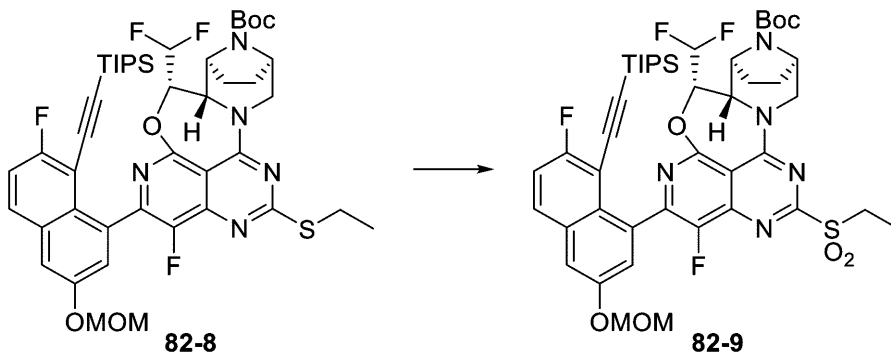
【0 5 9 7】

中間体 82-8 を、中間体 53-7 の代わりに中間体 82-7 を使用して、中間体 53-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 886.2.

20

中間体 82-9 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 5 - (ジフルオロメチル) - 12 - (エチルスルホニル) - 1 - フルオロ - 2 - (7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1 - イル) - 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 4 - オキサ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - ab] ヘプタレン - 14 - カルボキシレート

【化 3 2 1】



30

【0 5 9 8】

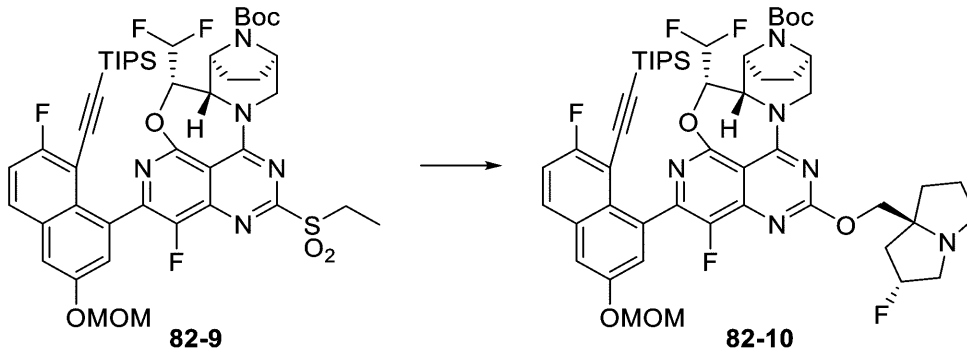
中間体 82-9 を、中間体 53-8 の代わりに中間体 82-8 を使用して、中間体 53-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 914.3.

40

中間体 82-10 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1 - フルオロ - 2 - (7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1 - イル) - 12 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 5H - 4 - オキサ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - ab] ヘプタレン - 14 - カルボキシレート

50

【化 3 2 2】



10

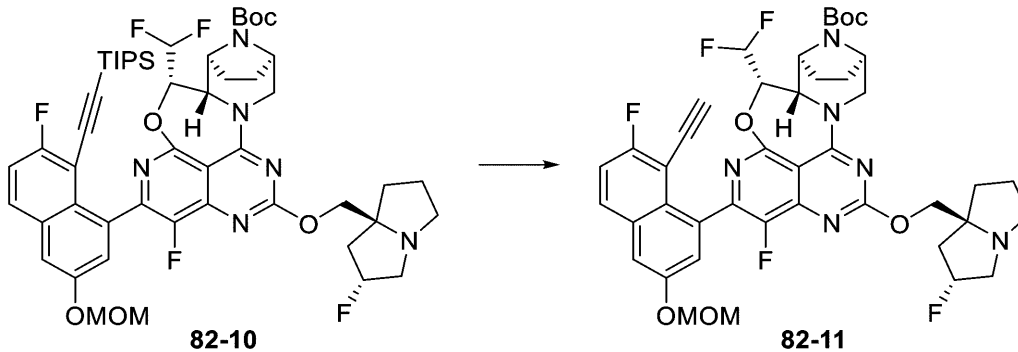
【0 5 9 9】

中間体 82-10 を、中間体 53-9 の代わりに中間体 82-9 を使用して、中間体 53-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 979.6.

中間体 82-11 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 2 3】



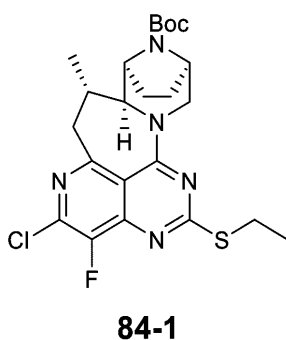
30

【0 6 0 0】

中間体 82-11 を、中間体 53-10 の代わりに中間体 82-10 を使用して、中間体 53-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 823.0.

中間体 84-1: tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-12 - (エチルチオ) - 1-フルオロ-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 3 2 4】



40

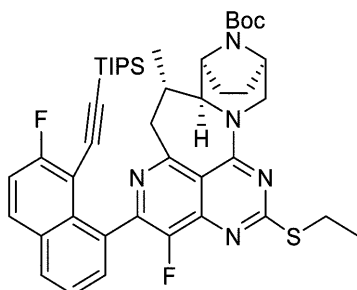
【0 6 0 1】

50

中間体 84-1 を、中間体 75-6 の代わりに中間体 64-3 を使用して、中間体 75-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 494.6 [M+H]⁺

中間体 84-2: tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) -12- (エチルチオ) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 3 2 5】



10

84-2

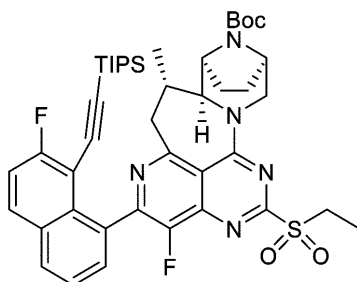
20

【0602】

中間体 84-2 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 84-1 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 784.9 [M+H]⁺

中間体 84-3: tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) -12- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 3 2 6】



30

84-3

【0603】

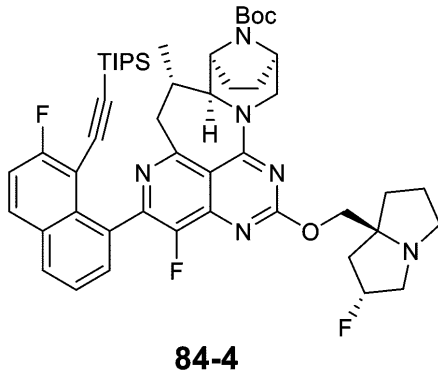
中間体 84-3 を、中間体 75-7 の代わりに中間体 84-2 を使用して、中間体 75-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 816.6 [M+H]⁺

中間体 84-4: tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 2 7】



10

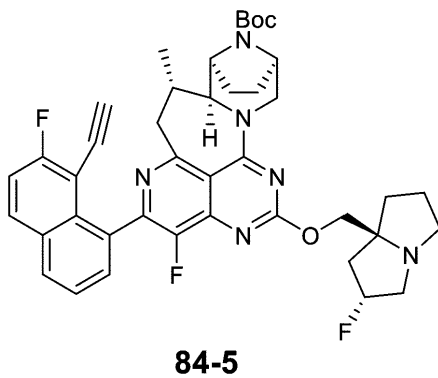
【0 6 0 4】

中間体 8 4 - 4 を、中間体 7 5 - 8 の代わりに中間体 8 4 - 3 を使用して、中間体 7 5 - 9 と同様の方法で合成した。LCMS : 881.6 [M+H]⁺

中間体 8 4 - 5 : tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ) - 5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 2 8】



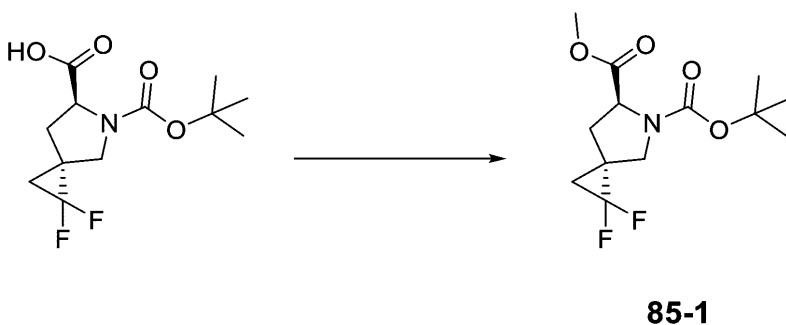
30

【0 6 0 5】

中間体 8 4 - 5 を、中間体 7 5 - 10 の代わりに中間体 8 4 - 4 を使用して、中間体 7 5 - 11 と同様の方法で合成した。LCMS : 725.0 [M+H]⁺

中間体 8 5 - 1 : 5 - (tert-ブチル) 6-メチル (3S, 6S) - 1, 1-ジフルオロ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-5, 6-ジカルボキシレート

【化 3 2 9】



40

【0 6 0 6】

50

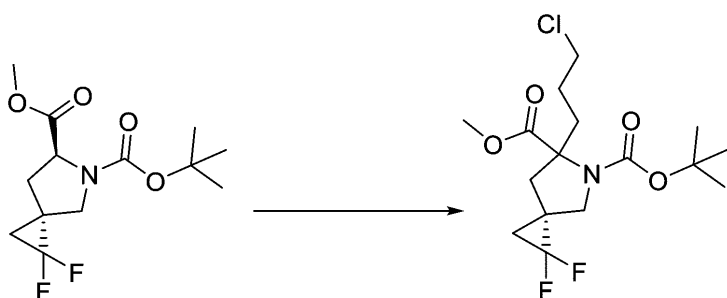
オープン乾燥フラスコに、(3S, 6S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2, 2-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸(2.5g、9mmol)、及び無水メタノール(20mL)をAr下で添加した。(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ジエチルエーテル中2M、6.7mL、14mmol)を滴下した。追加の(トリメチルシリル)ジアゾメタンを、黄色が持続するまで添加した。反応物を、2Nの塩酸でクエンチした。混合物を真空下で濃縮して、メタノールを除去し、次いで、酢酸エチルを添加した。混合物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた物質を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配(0~60%)を使用して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体85-1を得た。LCMS [M+Na]⁺: 314.2.

10

中間体85-2: 5-(tert-ブチル)6-メチル(3S)-6-(3-クロロプロピル)-1, 1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5, 6-ジカルボキシレート

【化330】

20



85-1

85-2

【0607】

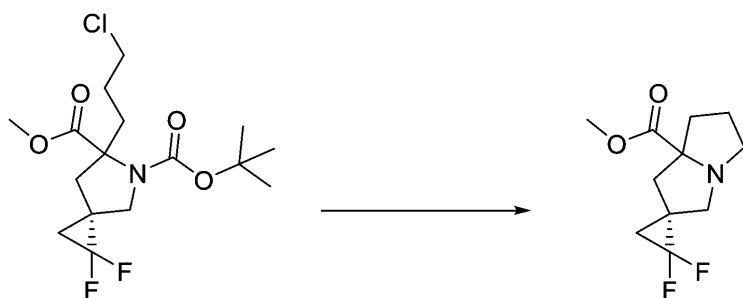
中間体85-1(2.3g、7.8mmol)を、高真空下で一晩放置した。フラスコをアルゴンで数回パージ／充填し、次いで、無水テトラヒドロフラン(50mL)を添加した。溶液を-78℃に冷却し、LiHMDS(テトラヒドロフラン中1M、9.4mL、9.4mmol)を滴下した。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、無水ヘキサメチルホスホルアミド(8.2mL、47mmol)を滴下し、続いて、1-クロロ-3-ヨードプロパン(1.3mL、13mmol)を滴下した。得られた溶液を浴中で室温に加温し、一晩攪拌した。溶液をジエチルエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、0.1M塩酸、水、及びブラインで洗浄した。次いで、溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配(0~50%)を使用して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体85-2を得た。

30

中間体85-3: メチル(1S)-2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]-7a'(5'H)-カルボキシレート

【化331】

40



85-2

85-3

50

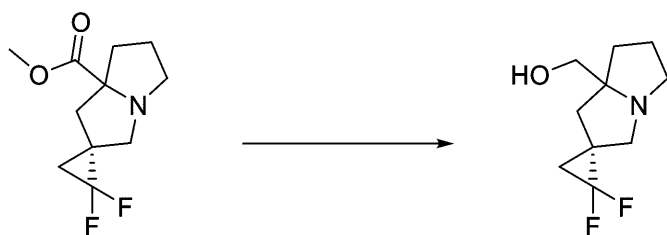
【0608】

中間体85-2 (2.9 g、7.8 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。溶液を室温で30分間攪拌した。トルエン (2 mL) を添加し、溶液を真空下で濃縮し、高真空下で30分間放置した。残渣を、N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させた。ヨウ化カリウム (130 mg、780 μ mol) 及び炭酸カリウム (5.4 g、39 mmol) を加えた。混合物を、50 °Cで一晩激しく攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。水層を塩化ナトリウムで飽和させ、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配 (0 ~ 50 %) を使用して、塩基性アルミナカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体85-3を得た。LCMS: 232.2.

10

中間体85-4: ((1S)-2,2-ジフルオロジヒドロ-1'H,3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピロリジン]-7a'-(5'H)-イル)メタノール

【化332】



85-3

85-4

20

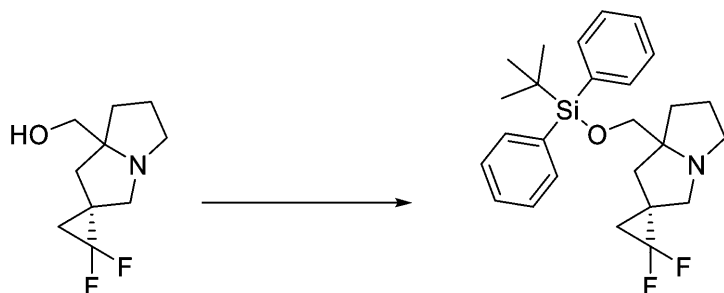
【0609】

中間体85-3 (971 mg、4.2 mmol) をトルエンから共沸させ、テトラヒドロフラン (3 mL) に溶解させた。オープン乾燥バイアルに、Ar下にて、テトラヒドロフラン (6.3 mL、6.3 mmol) 中の1M水素化アルミニウムリチウムを入れた。溶液をテトラヒドロフランで0.5Mに希釈し、0 °Cに冷却した。エステル溶液を滴下し、得られた溶液を0 °Cで10分間攪拌した。溶液をジエチルエーテルで希釈し、240 μ Lの水を0 °Cでゆっくり加えた。240 μ Lの3N水酸化ナトリウムを添加し、続いて、720 μ Lの水を添加した。得られた混合物を、室温で15分間激しく攪拌した。硫酸マグネシウムを加え、激しい攪拌を更に15分間続けた。混合物を濾過し、酢酸エチルで十分にすすいだ。濾液を真空下で濃縮して、中間体85-4を得た。LCMS: 204.2.

30

中間体85-5: (1S)-7a'-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジフルオロテトラヒドロ-1'H,3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピロリジン]

【化333】



85-4

85-5

40

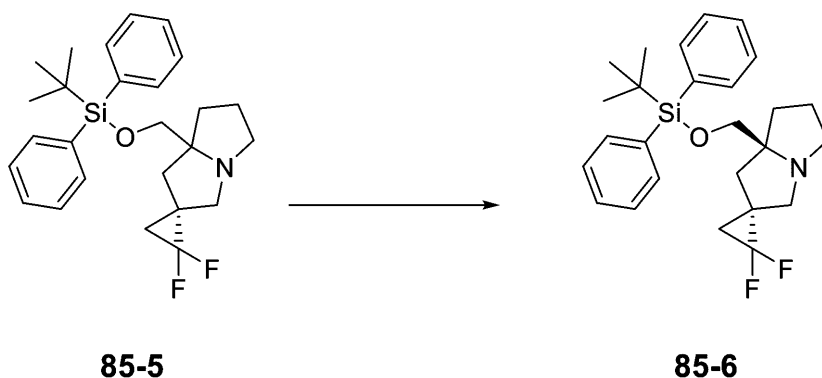
【0610】

50

中間体 85-4 (767 mg、3.8 mmol) をトルエンから共沸させた。イミダゾール (771 mg、11 mmol) を加え、混合物を N, N-ジメチルホルムアミド (7 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。tert-ブチルククロジフェニルシラン (1.5 mL、5.7 mmol) を加え、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。水を添加し、混合物をジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、ジクロロメタン中メタノールの勾配 (0 ~ 10 %) を使用して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 85-5 を得た。LCMS: 442.3.

中間体 85-6: (1S, 7a'S) - 7a' - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2, 2-ジフルオロテトラヒドロ-1'H, 3'H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]

【化 334】



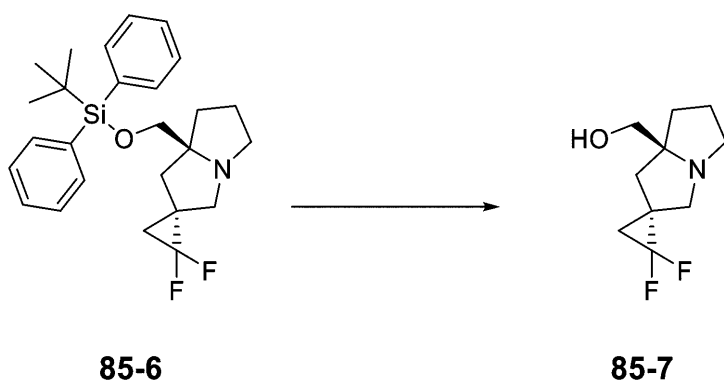
20

【0611】

中間体 85-6 をキラル SFC によって精製して、中間体 85-6 を少量のジアステレオマーとして得た (第 1 の溶出ピーク)。

中間体 85-7: ((1S, 7a'S) - 2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] - 7a' (5'H) -イル) メタノール

【化 335】



30

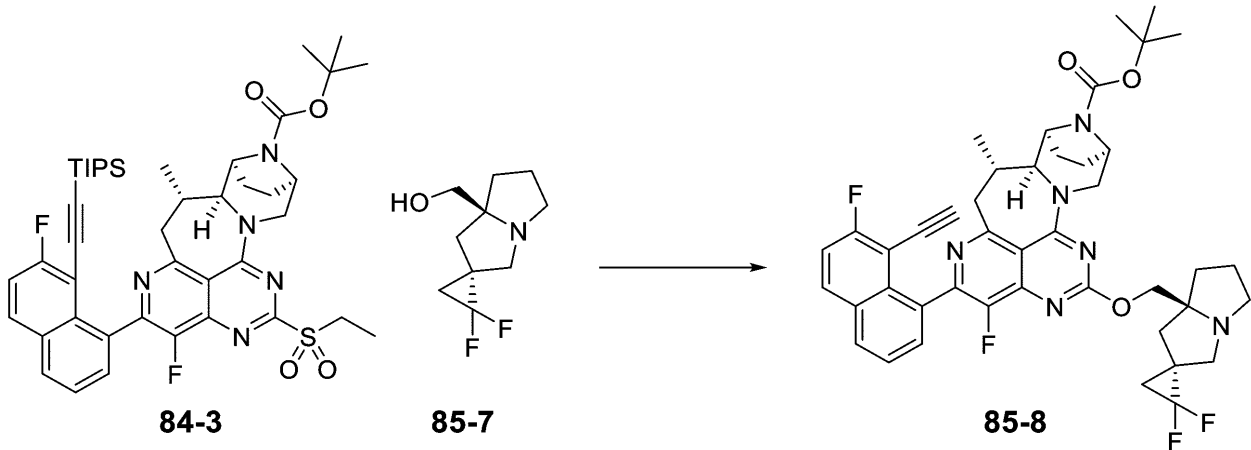
【0612】

中間体 85-6 (30 mg、68 μmol) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させ、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (テトラヒドロフラン中 1 M、0.1 mL、100 μmol) を添加した。得られた溶液を、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、1 mL のトルエンに溶解させた。1/3 の溶液を、精製せずに次工程に使用した。

中間体 85-8: tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 12 - ((1S, 7a'S) - 2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] - 7a' (5'H) -イル) メトキシ) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7

50

， 8， 9， 10-オクタヒドロ-3， 10a， 11， 13， 14-ペンタアザ-6， 9-メタノナフト [1， 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化 3 3 6】



10

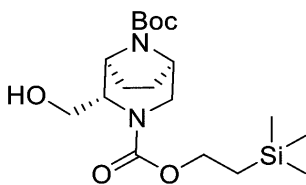
【 0 6 1 3 】

トルエン中の中間体 85-7 (5 mg、25 μmol) の溶液を、中間体 84-3 (20 mg、25 μmol) を入れたバイアルに加えた。溶液を真空下で濃縮し、テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。LiHMDS (テトラヒドロフラン中 1 M、27 μL 、27 μmol) を添加し、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配 (0~100%) を使用して、塩基性アルミナでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 85-8 を得た。LCMS: 769.4.

20

中間体 86-1: 8-(tert-ブチル) 3-(2-(トリメチルシリル) エチル) (1S, 2S, 5R)-2-(ヒドロキシメチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート:

【化 3 3 7】



86-1

30

【 0 6 1 4 】

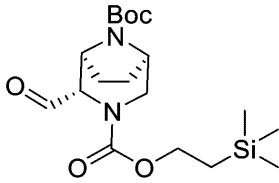
中間体 86-1 を、中間体 27-5 の代わりに中間体 27-1 を使用して、中間体 75-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 409.1 [M+Na]⁺.

40

中間体 86-2: 8-(tert-ブチル) 3-(2-(トリメチルシリル) エチル) (1S, 2S, 5R)-2-ホルミル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

50

【化 3 3 8】



86-2

【0 6 1 5】

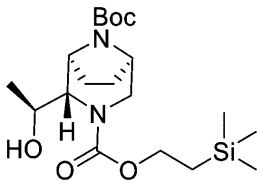
10

中間体 86-2 を、中間体 27-2 の代わりに中間体 86-1 を使用して、中間体 27-3 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.46 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.41-4.20 (m, 4H), 3.83 (s, 1H), 3.60 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.84 (ddt, $J=25.8, 14.9, 7.0$ Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.11-0.97 (m, 2H), 0.06 (s, 9H)。

中間体 86-3: 8-(tert-ブチル) 3-(2-(トリメチルシリル)エチル) (1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

20

【化 3 3 9】



86-3

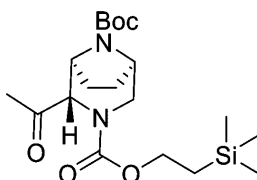
【0 6 1 6】

30

中間体 86-3 を、中間体 27-3 の代わりに中間体 86-2 を使用して、中間体 53-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 401.2 [M+H]⁺

中間体 86-4: 8-(tert-ブチル) 3-(2-(トリメチルシリル)エチル) (1S, 2S, 5R)-2-アセチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート:

【化 3 4 0】



86-4

40

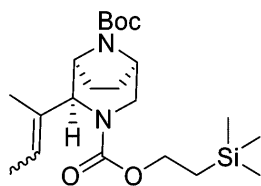
【0 6 1 7】

中間体 86-4 を、中間体 53-2 の代わりに中間体 86-3 を使用して、中間体 61-1 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.40 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.50 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.01 (

50

t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H).

中間体 86-5: 8-(tert-ブチル)-3-(2-(トリメチルシリル)エチル)
(1S, 2S, 5R)-2-(ブタ-2-エン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ
[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボキシレート
【化341】



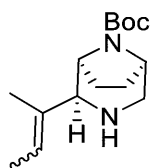
86-5

10

【0618】

中間体 86-5 を、中間体 61-1 及びメチルトリフェニルホスホニウムブロミドの代
わりに、中間体 86-4 及びエチルトリフェニルホスホニウムブロミドを使用して、中間
体 64-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 433.1 [M+Na]⁺

中間体 86-6: tert-ブチル (1S, 2S, 5R)-2-(ブタ-2-エン-2-
イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート
【化342】



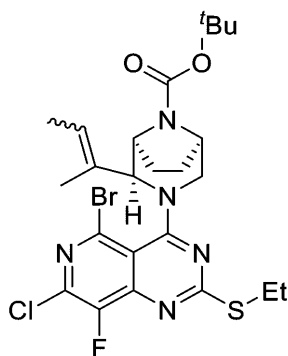
86-6

20

【0619】

中間体 86-6 を、中間体 75-4 の代わりに中間体 86-5 を使用して、中間体 75-
5 と同様の方法で合成した。LCMS: 267.0 [M+H]⁺

中間体 86-7: tert-ブチル (1S, 2S, 5R)-3-(5-ブromo-7-ク
ロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド [4,3-d]ピリミジン-4-イル)
-2-(ブタ-2-エン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン
-8-カルボキシレート
【化343】



86-7

40

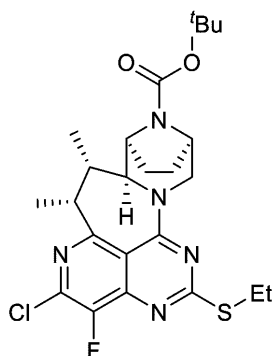
【0620】

中間体 86-7 を、中間体 64-2 の代わりに中間体 86-6 を使用して、中間体 64-
3 と同様の方法で合成した。LCMS: 586.7, 588.1 [M+H]⁺

中間体 86-8: tert-ブチル (4R, 5S, 5aS, 6S, 9R)-2-クロロ

50

－１２－（エチルチオ）－１－フルオロ－４，５－ジメチル－４，５，５ａ，６，７，８，９，１０－オクタヒドロ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト〔１，８－ａｂ〕ヘプタレン－１４－カルボキシレート
【化３４４】



86-8

10

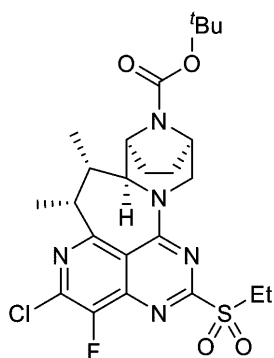
【０６２１】

中間体８６－８を、中間体６４－３の代わりに中間体８６－７を使用して、中間体８４－１と同様の方法で合成した。ＬＣＭＳ：５０８．５〔Ｍ＋Ｈ〕⁺

中間体８６－９：tert-ブチル（４Ｒ，５Ｓ，５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１２－（エチルスルホニル）－１－フルオロ－４，５－ジメチル－４，５，５ａ，６，７，８，９，１０－オクタヒドロ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト〔１，８－ａｂ〕ヘプタレン－１４－カルボキシレート

20

【化３４５】



86-9

30

【０６２２】

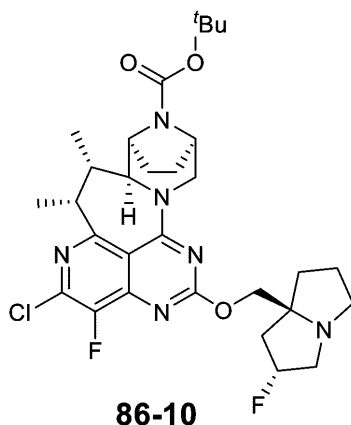
中間体８６－９を、中間体７５－７の代わりに中間体８６－８を使用して、中間体７５－８と同様の方法で合成した。ＬＣＭＳ：５４０．３〔Ｍ＋Ｈ〕⁺

中間体８６－１０：tert-ブチル（４Ｒ，５Ｓ，５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１－フルオロ－１２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４，５－ジメチル－４，５，５ａ，６，７，８，９，１０－オクタヒドロ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト〔１，８－ａｂ〕ヘプタレン－１４－カルボキシレート

40

50

【化 3 4 6】



10

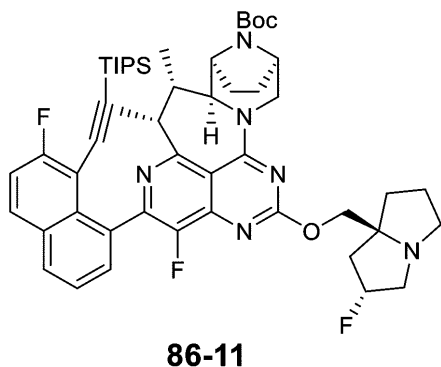
【0 6 2 3】

中間体 86-10 を、中間体 75-8 の代わりに中間体 86-9 を使用して、中間体 75-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 605.3 [M+H]⁺

中間体 86-11: tert-ブチル (4R, 5S, 5aS, 6S, 9R) - 1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) - 12- (((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 4, 5-ジメチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 4 7】



30

【0 6 2 4】

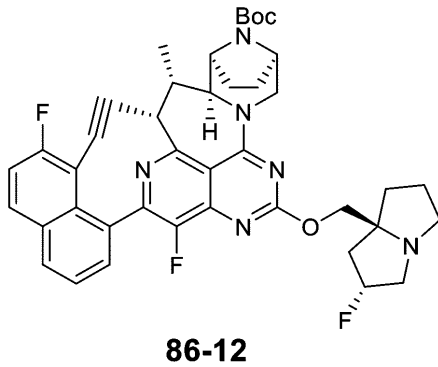
中間体 86-11 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 86-10 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 895.1 [M+H]⁺

中間体 86-12: tert-ブチル (4R, 5S, 5aS, 6S, 9R) - 2- (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12- (((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 4, 5-ジメチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 4 8】



10

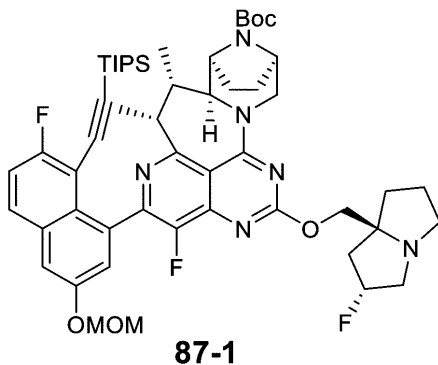
【0 6 2 5】

中間体 8 6 - 1 2 を、中間体 7 6 - 1 の代わりに中間体 8 6 - 1 1 を使用して、中間体 7 6 - 2 と同様の方法で合成した。LCMS: 739.0 [M+H]⁺

中間体 8 7 - 1: tert-ブチル (4R, 5S, 5aS, 6S, 9R) - 1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -12-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ) -4, 5-ジメチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 4 9】



30

【0 6 2 6】

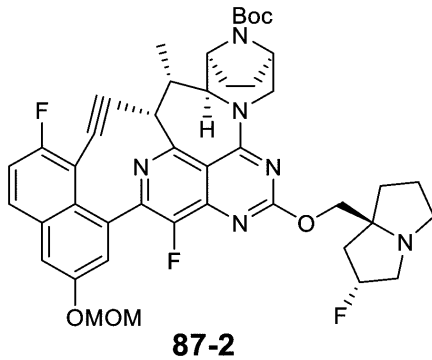
中間体 8 7 - 1 を、中間体 7 5 - 9 の代わりに中間体 8 6 - 1 0 を使用して、中間体 7 5 - 1 0 と同様の方法で合成した。LCMS: 955.4 [M+H]⁺

中間体 8 7 - 2: tert-ブチル (4R, 5S, 5aS, 6S, 9R) - 2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) -1-フルオロ-12-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ) -4, 5-ジメチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 5 0】



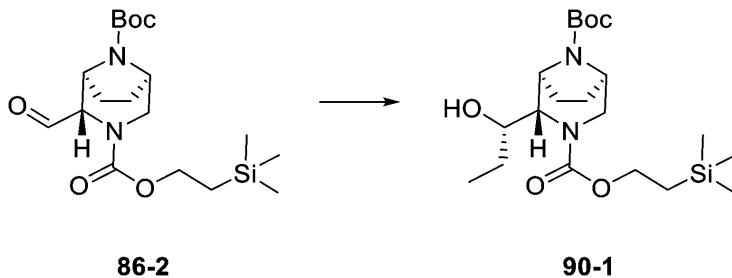
10

【0 6 2 7】

中間体 8 7 - 2 を、中間体 7 5 - 1 0 の代わりに中間体 8 7 - 1 を使用して、中間体 7 5 - 1 1 と同様の方法で合成した。LCMS: 799.1 [M + H]⁺

中間体 9 0 - 1 8 - (tert-ブチル) 3 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) (1S, 2S, 5R) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3, 8 - ジカルボキシレート

【化 3 5 1】



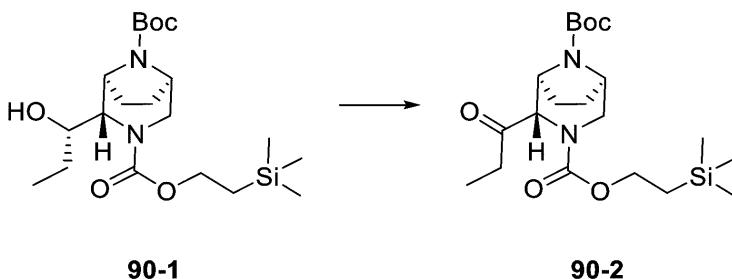
20

【0 6 2 8】

中間体 9 0 - 1 を、臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化エチルマグネシウムを使用し、中間体 2 7 - 3 の代わりに中間体 8 6 - 2 を使用して、中間体 5 3 - 2 と同様の方法で合成した。LCMS: 437.1 [M + Na]⁺.

中間体 9 0 - 2 8 - (tert-ブチル) 3 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) (1S, 2S, 5R) - 2 - プロピオニル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3, 8 - ジカルボキシレート

【化 3 5 2】



40

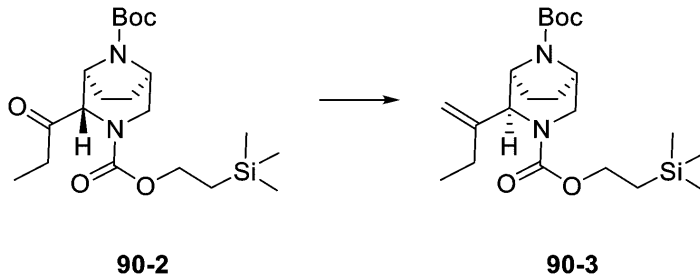
【0 6 2 9】

中間体 9 0 - 2 を、中間体 2 7 - 2 の代わりに中間体 9 0 - 1 を使用して、中間体 2 7 - 3 と同様の方法で合成した。LCMS: 412.7.

中間体 9 0 - 3 8 - (tert-ブチル) 3 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) (1S, 2S, 5R) - 2 - (ブター - 1 - エン - 2 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3, 8 - ジカルボキシレート

50

【化 3 5 3】

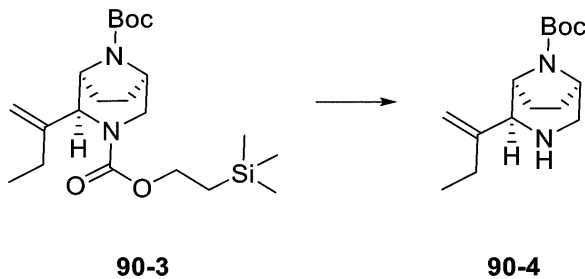


【0 6 3 0】

中間体 90-3 を、中間体 27-3 の代わりに中間体 90-2 を使用して、中間体 27-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 410.8.

中間体 90-4 tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2 - (ブタ-1-エン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 3 5 4】

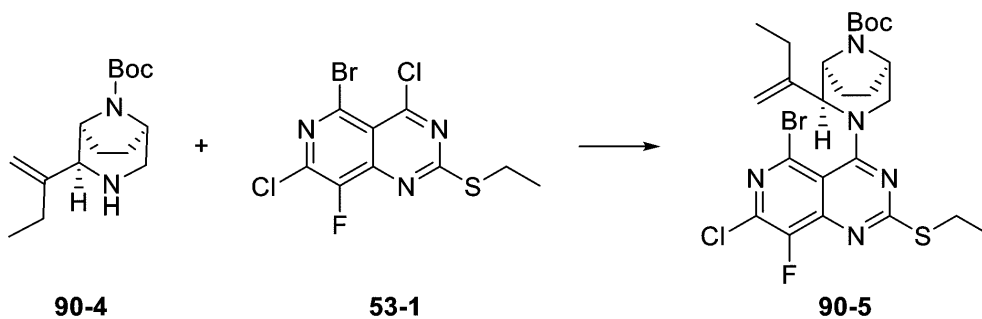


【0 6 3 1】

中間体 90-4 を、中間体 75-4 の代わりに中間体 90-3 を使用して、中間体 75-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 267.0.

中間体 90-5 tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 3 - (5-ブロモ-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド [4,3-d] ピリミジン-4-イル) - 2 - (ブタ-1-エン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 3 5 5】



【0 6 3 2】

中間体 90-5 を、中間体 53-4 の代わりに中間体 90-4 を使用して、中間体 53-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 588.2.

中間体 90-6 tert-ブチル (5R, 5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-5-エチル-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート、及び中間体 91-1 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-5-エチル-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-

10

20

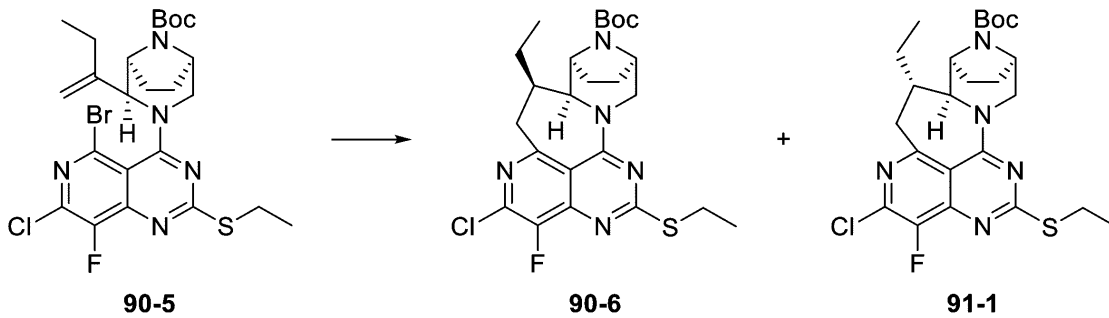
30

40

50

カルボキシレート

【化 3 5 6】



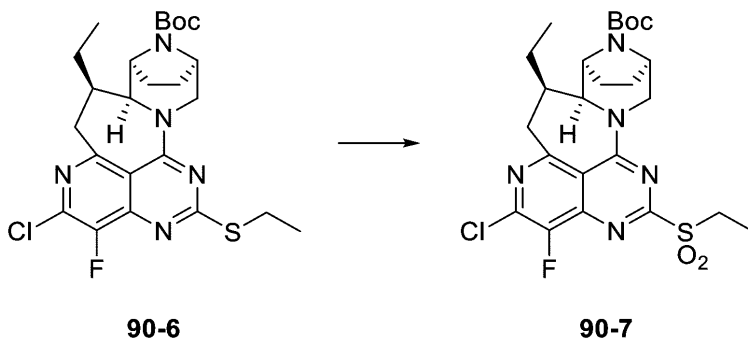
10

【0 6 3 3】

中間体 90-6 及び中間体 91-1 を、中間体 75-6 の代わりに中間体 90-5 を使用して、中間体 75-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 508.8.

中間体 90-7 tert-ブチル (5R, 5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-5-エチル-12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 3 5 7】



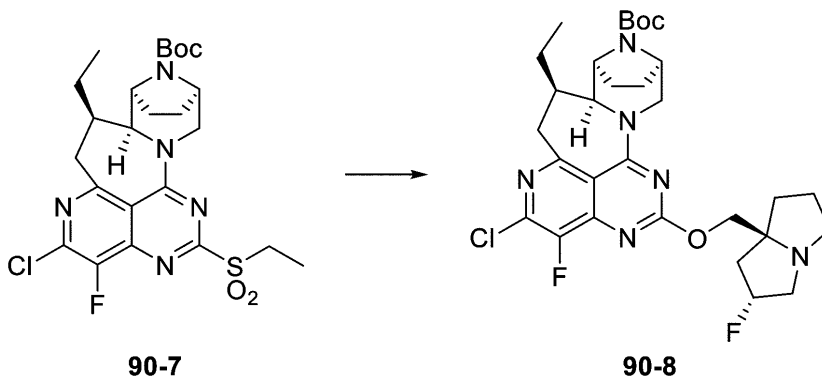
20

【0 6 3 4】

中間体 90-7 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 90-6 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 540.2.

中間体 90-8 tert-ブチル (5R, 5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-5-エチル-1-フルオロ-12-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 3 5 8】



40

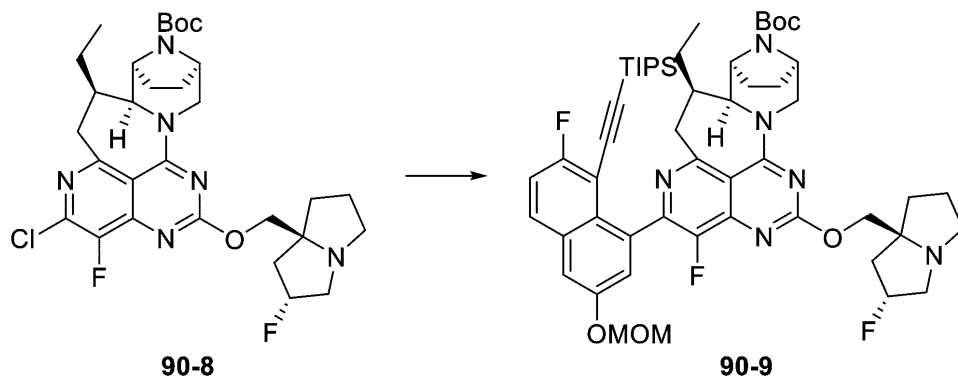
【0 6 3 5】

50

中間体 90-8 を、中間体 53-9 の代わりに中間体 90-7 を使用して、中間体 53-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 605.1.

中間体 90-9 tert-ブチル (5R, 5aS, 6S, 9R) - 5-エチル-1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) -8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 359】



10

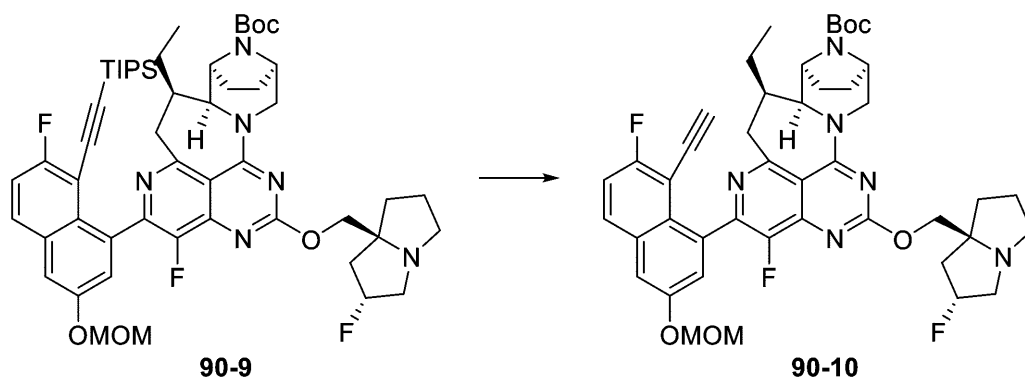
20

【0636】

中間体 90-9 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 90-8 を使用して、中間体 2-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 955.4.

中間体 90-10 tert-ブチル (5R, 5aS, 6S, 9R) - 5-エチル-2- (8-エチニル-7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) -1-フルオロ-12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 360】



30

40

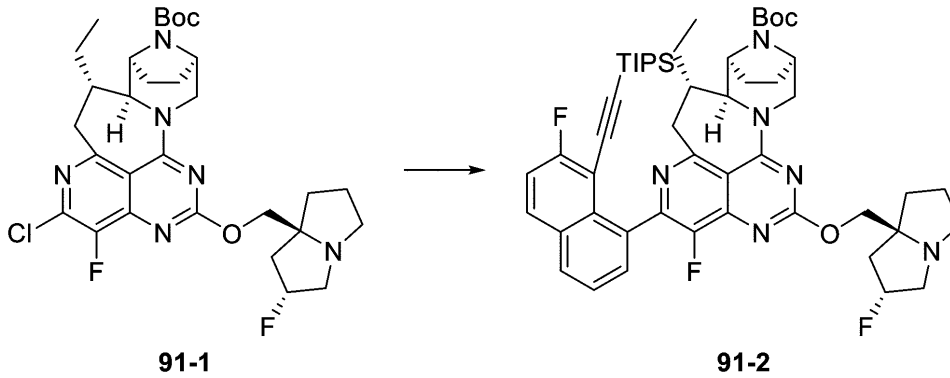
【0637】

中間体 90-10 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 90-9 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 798.8.

中間体 91-2 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 5-エチル-1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

【化 3 6 1】



10

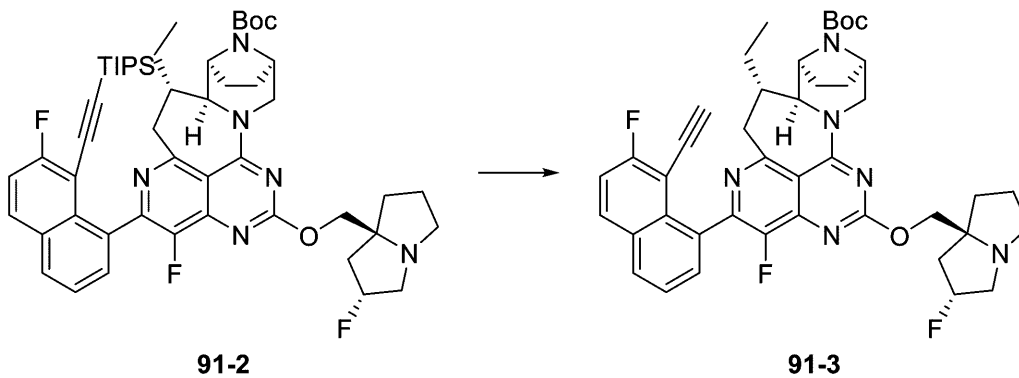
【0 6 3 8】

中間体 91-2 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 91-1 を使用して、中間体 4-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 895.6.

中間体 91-3 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 5-エチル-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) - イル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 6 2】



30

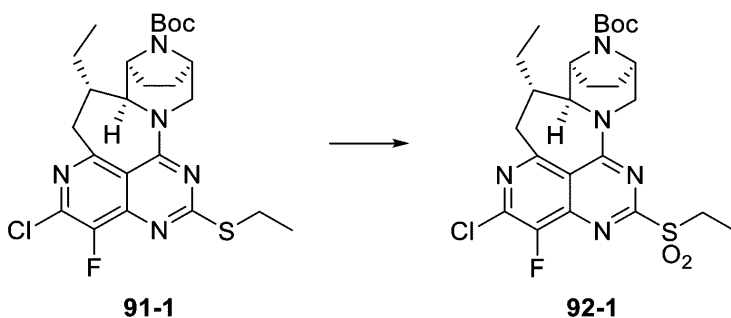
【0 6 3 9】

中間体 91-3 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 91-2 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 739.0.

中間体 92-1 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-5-エチル-12-(エチルスルホニル) - 1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

【化 3 6 3】



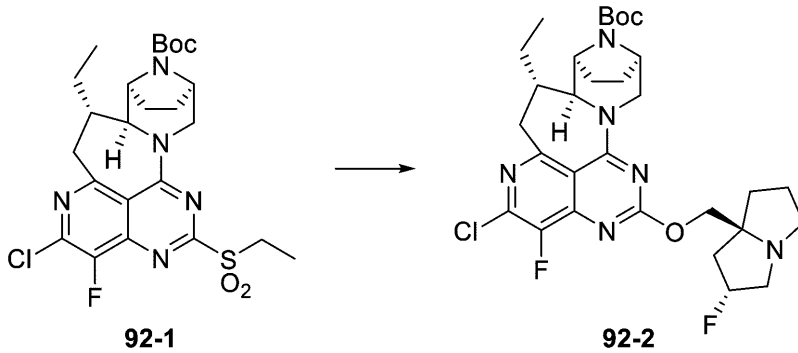
50

【0640】

中間体92-1を、中間体13-8の代わりに中間体91-1を使用して、中間体13-9と同様の方法で合成した。LCMS：540.2.

中間体92-2 tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-クロロ-5-エチル-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化364】



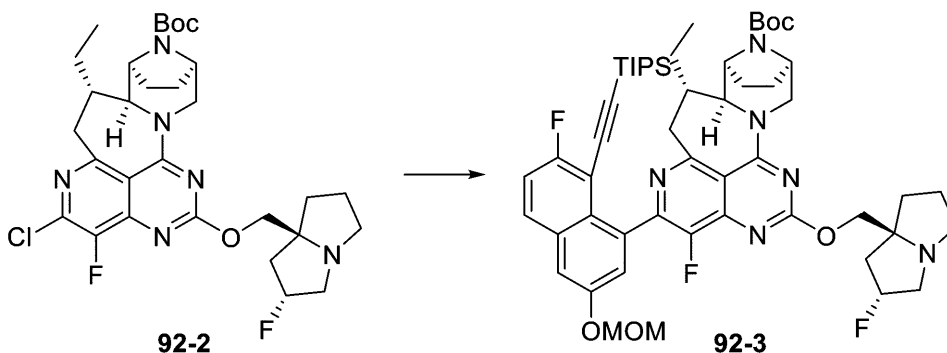
10

【0641】

中間体92-2を、中間体53-9の代わりに中間体92-1を使用して、中間体53-10と同様の方法で合成した。LCMS：605.2.

中間体92-3 tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-5-エチル-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化365】



30

【0642】

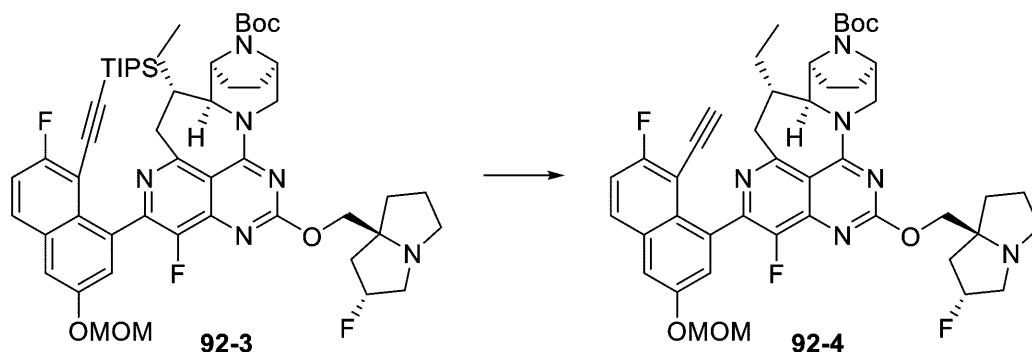
中間体92-3を、中間体17-9の代わりに中間体92-2を使用して、中間体2-1と同様の方法で合成した。LCMS：955.6.

中間体92-4 tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-5-エチル-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 6 6】



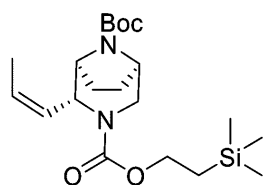
10

【0 6 4 3】

中間体 92-4 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 92-3 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 798.9.

中間体 93-1: 8-(tert-ブチル)-3-(2-(トリメチルシリル)エチル)(1S, 2R, 5R)-2-((Z)-プロパー-1-エン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボキシレート

【化 3 6 7】



93-1

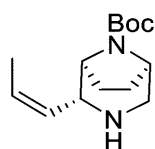
20

【0 6 4 4】

中間体 93-1 を、臭化メチルトリフェニルホスホニウムの代わりに臭化エチルトリフェニルホスホニウムを使用して、中間体 27-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 419.2 [M+Na]⁺

中間体 93-2: tert-ブチル(1S, 2R, 5R)-2-((Z)-プロパー-1-エン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 3 6 8】



93-2

40

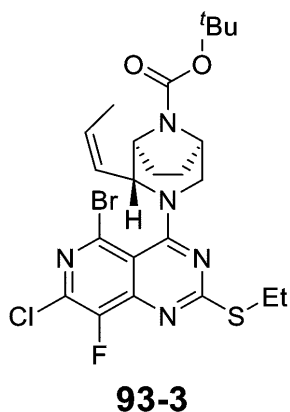
【0 6 4 5】

中間体 93-2 を、中間体 75-4 の代わりに中間体 93-1 を使用して、中間体 75-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 253.0 [M+H]⁺

中間体 93-3: tert-ブチル(1S, 2R, 5R)-3-(5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-((Z)-プロパー-1-エン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 3 6 9】



10

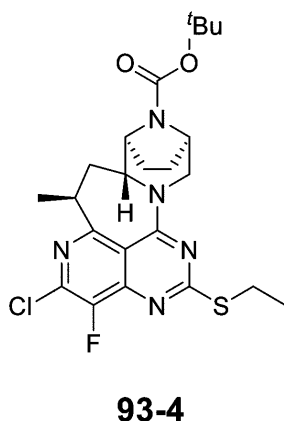
【 0 6 4 6】

中間体 93-3 を、中間体 27-5 の代わりに中間体 93-2 を使用して、中間体 63-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 572.6, 574.1 [M+H]⁺

中間体 93-4: tert-ブチル (4S, 5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-4-メチル-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト [1,8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 7 0】



30

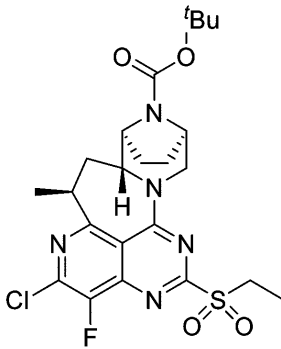
【 0 6 4 7】

中間体 93-4 を、中間体 75-6 の代わりに中間体 93-3 を使用して、中間体 75-7 と同様の方法で合成した。S-メチル異性体は、シリカゲルクロマトグラフィー精製において、より遅く溶出される画分である。LCMS: 494.5 [M+H]⁺

中間体 93-5: tert-ブチル (4S, 5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-4-メチル-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト [1,8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

【化 3 7 1】

**93-5**

10

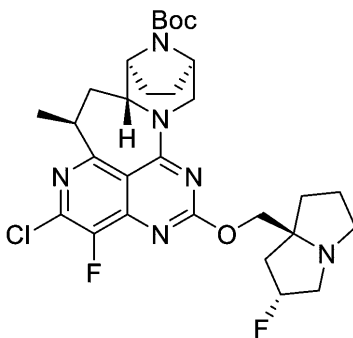
【0 6 4 8】

中間体 93-5 を、中間体 86-8 の代わりに中間体 93-4 を使用して、中間体 86-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 526.2 [M+H]⁺

中間体 93-6: tert-ブチル (4S, 5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-1-フルオロ-12-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 7 2】

**93-6**

30

【0 6 4 9】

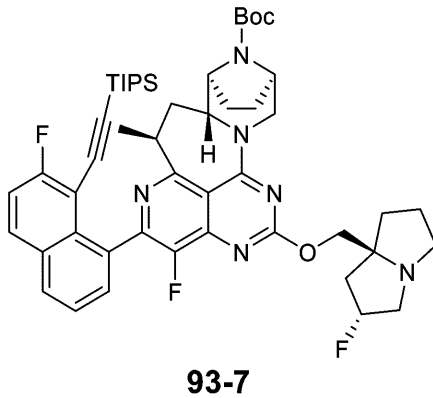
中間体 93-6 を、中間体 75-8 の代わりに中間体 93-5 を使用して、中間体 75-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 591.2 [M+H]⁺

中間体 93-7: tert-ブチル (4S, 5aS, 6S, 9R) - 1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル) - 12-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 7 3】



10

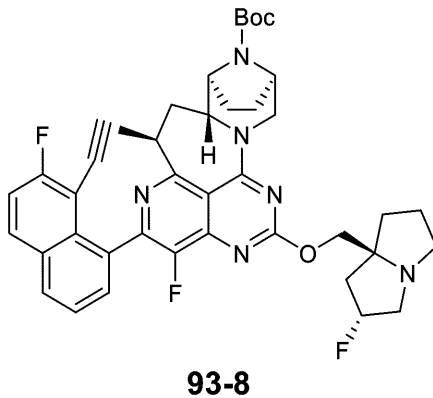
【0 6 5 0】

中間体 93-7 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 93-6 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 881.3 [M+H]⁺

中間体 93-8: tert-ブチル (4S, 5aS, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) - イル) メトキシ) - 4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 7 4】



30

【0 6 5 1】

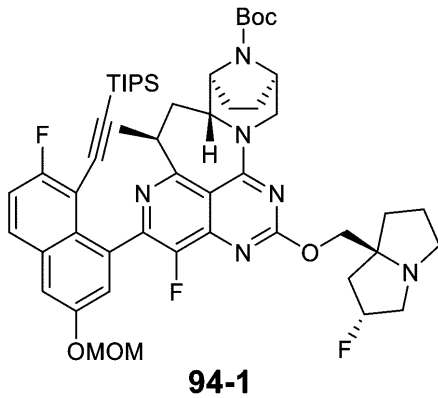
中間体 93-8 を、中間体 76-1 の代わりに中間体 93-7 を使用して、中間体 76-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 725.1 [M+H]⁺

中間体 94-1: tert-ブチル (4S, 5aS, 6S, 9R) - 1-フルオロ-2 - (7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) - 12 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) - イル) メトキシ) - 4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 7 5】



10

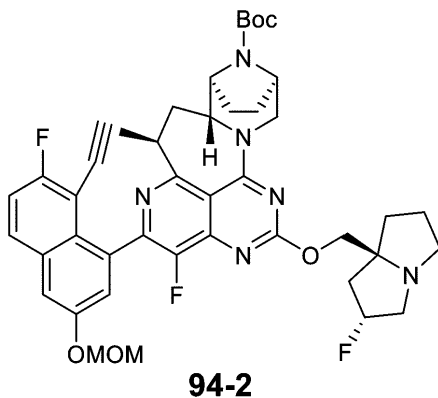
【 0 6 5 2】

中間体 94-1 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 93-6 を使用して、中間体 75-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 941.2 [M+H]⁺

中間体 94-2: tert-ブチル (4S, 5aS, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 7 6】



30

【 0 6 5 3】

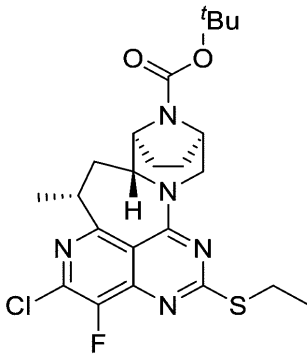
中間体 94-2 を、中間体 75-10 の代わりに中間体 94-1 を使用して、中間体 75-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 785.0 [M+H]⁺

中間体 95-1: tert-ブチル (4R, 5aS, 6S, 9R) - 2 - クロロ-12 - (エチルチオ) - 1-フルオロ-4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 7 7】

**95-1**

10

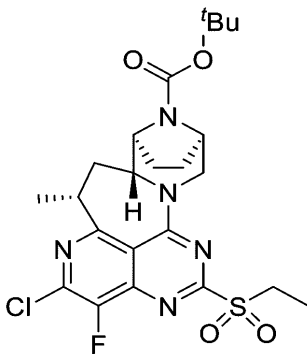
【0 6 5 4】

中間体 95-1 を、中間体 75-6 の代わりに中間体 93-3 を使用して、中間体 75-7 と同様の方法で合成した。R-メチル異性体は、シリカゲルクロマトグラフィー精製において、より速く溶出される画分であった。LCMS: 494.6 [M+H]⁺

中間体 95-2: tert-ブチル (4R, 5aS, 6S, 9R) -2-クロロ-12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-4-メチル-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト [1,8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 7 8】

**95-2**

30

【0 6 5 5】

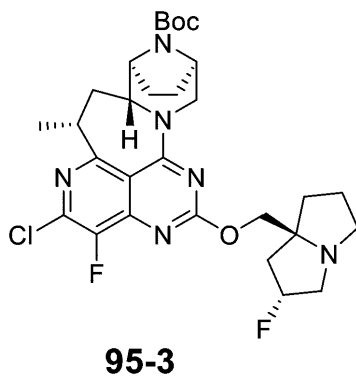
中間体 95-2 を、中間体 86-8 の代わりに中間体 95-1 を使用して、中間体 86-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 526.2 [M+H]⁺

中間体 95-3: tert-ブチル (4R, 5aS, 6S, 9R) -2-クロロ-1-フルオロ-12-((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ)-4-メチル-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト [1,8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 7 9】



10

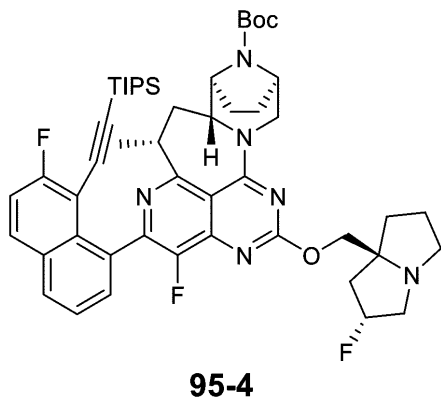
【 0 6 5 6】

中間体 95-3 を、中間体 75-8 の代わりに中間体 95-2 を使用して、中間体 75-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 591.2 [M+H]⁺

中間体 95-4: tert-ブチル (4R, 5aS, 6S, 9R) - 1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) - 12- (((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 8 0】



30

【 0 6 5 7】

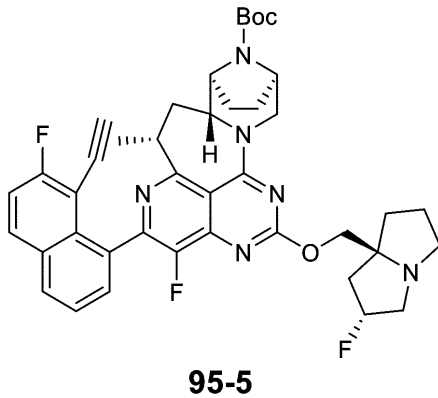
中間体 95-4 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 95-3 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 881.3 [M+H]⁺

中間体 95-5: tert-ブチル (4R, 5aS, 6S, 9R) - 2- (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12- (((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 8 1】



10

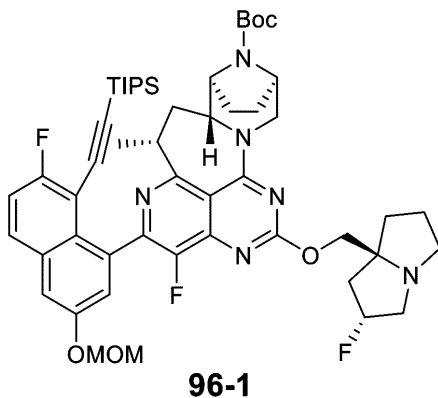
【 0 6 5 8】

中間体 95-5 を、中間体 76-1 の代わりに中間体 95-4 を使用して、中間体 76-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 725.0 [M+H]⁺

中間体 96-1: tert-ブチル (4R, 5aS, 6S, 9R) - 1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) - 8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) - 12- (((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 8 2】



30

【 0 6 5 9】

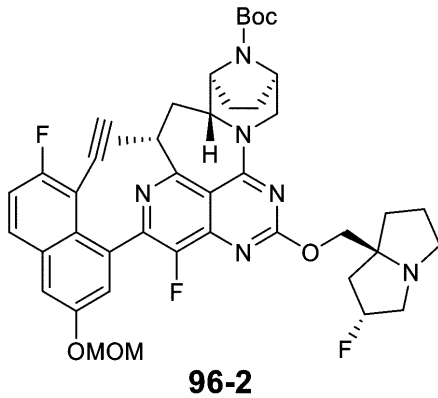
中間体 96-1 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 95-3 を使用して、中間体 75-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 941.6 [M+H]⁺

中間体 96-2: tert-ブチル (4R, 5aS, 6S, 9R) - 2- (8-エチニル-7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12- (((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 8 3】



10

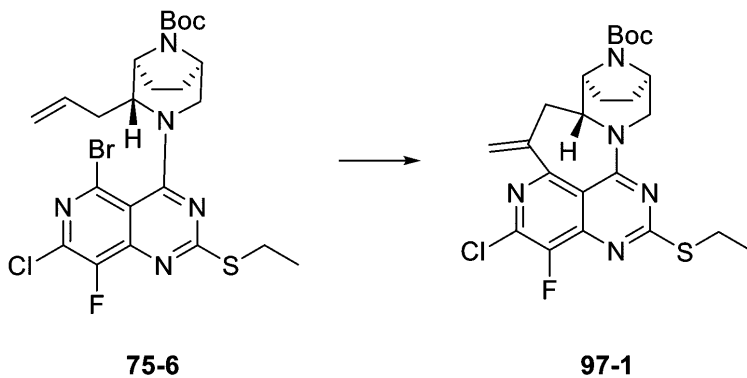
【0 6 6 0】

中間体 9 6 - 2 を、中間体 7 5 - 1 0 の代わりに中間体 9 6 - 1 を使用して、中間体 7 5 - 1 1 と同様の方法で合成した。LCMS: 785.0 [M+H]⁺

中間体 9 7 - 1 tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2-クロロ-12- (エチルチオ) - 1-フルオロ-4-メチレン-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 3 8 4】

20



30

【0 6 6 1】

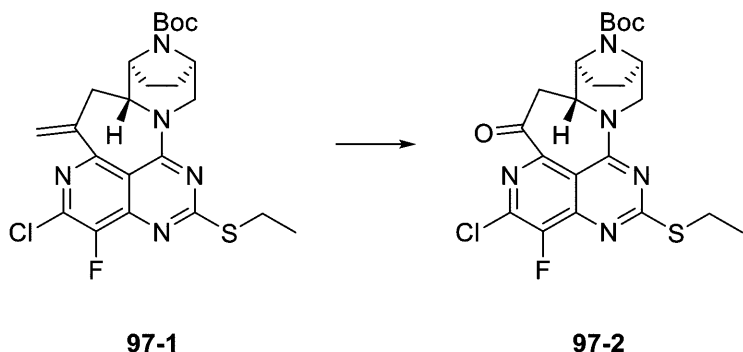
無水 1, 4-ジオキサン (1.0 mL) 及び脱気水 (0.2 mL) 中の中間体 7 5 - 6 (30.0 mg、0.052 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (7.66 mg、0.0105 mmol)、炭酸セシウム (51.2 mg、0.16 mmol) の溶液を、90 °C で 15 分間激しく攪拌した後、それを室温に冷却した。混合物を水 (2 mL) で洗浄し、酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を収集して合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 50 % 酢酸エチル) によって精製して、中間体 9 7 - 1 を得た。LCMS: 492.1.

40

中間体 9 7 - 2 tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2-クロロ-12- (エチルチオ) - 1-フルオロ-4-オキソ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

【化 3 8 5】



10

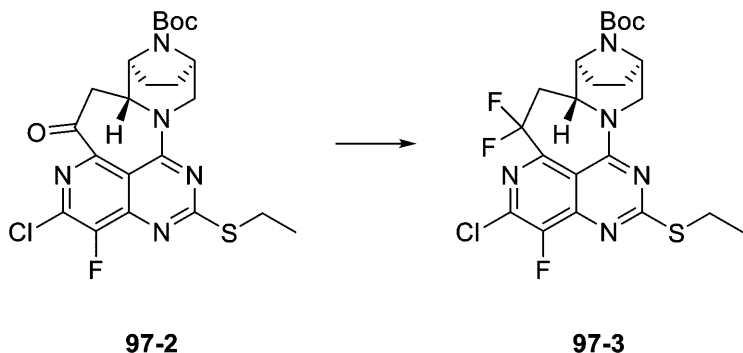
【0 6 6 2】

無水ジクロロメタン（0.5 mL）中の中間体 97-1（10.1 mg、0.021 mmol）の激しく攪拌した溶液に、溶液の色が淡黄色に変化するまで、 -78°C でオゾン进行バブリングした。次いで、溶液に窒素を1分間バブリングし、硫化ジメチル（1.8 μL 、0.025 mmol）を -78°C で添加した。混合物を -78°C で攪拌した後、室温に加温した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%酢酸エチル）によって精製して、中間体 97-2を得た。LCMS：494.0.

20

中間体 97-3 tert-ブチル（5aR, 6S, 9R）-2-クロロ-12-（エチルチオ）-1,4,4-トリフルオロ-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 3 8 6】



30

【0 6 6 3】

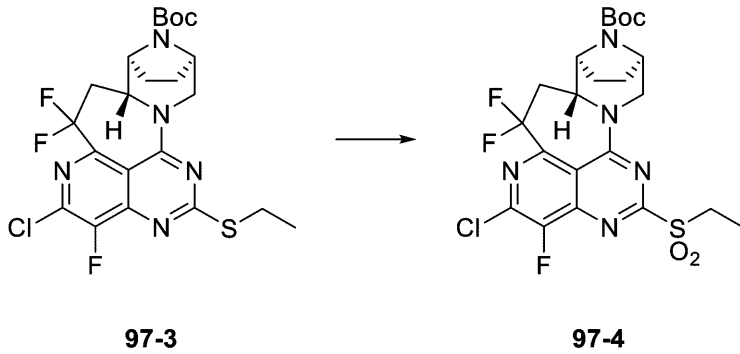
無水ジクロロメタン（1.0 mL）中の中間体 97-2（5.8 mg、0.012 mmol）の激しく攪拌した溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリドを 0°C で添加した。混合物を 30°C に加温し、 30°C で24時間攪拌した後、それを、飽和重炭酸ナトリウム溶液（2 mL）に移した。得られた混合物を、ジクロロメタン（3×5 mL）で抽出した。有機層を収集して合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～20%酢酸エチル）によって精製して、中間体 97-3を得た。LCMS：516.1.

40

中間体 97-4 tert-ブチル（5aR, 6S, 9R）-2-クロロ-12-（エチルスルホニル）-1,4,4-トリフルオロ-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

【化 3 8 7】



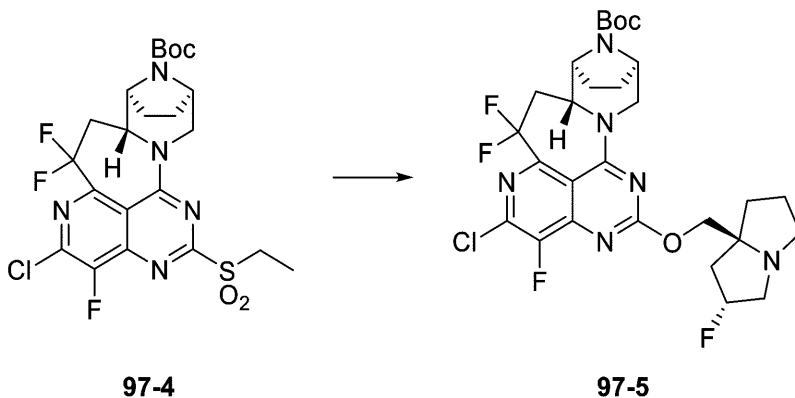
10

【0 6 6 4】

中間体 97-4 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 97-3 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 548.0.

中間体 97-5 tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) -2-クロロ-1, 4, 4-トリフルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a b]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 3 8 8】



20

30

【0 6 6 5】

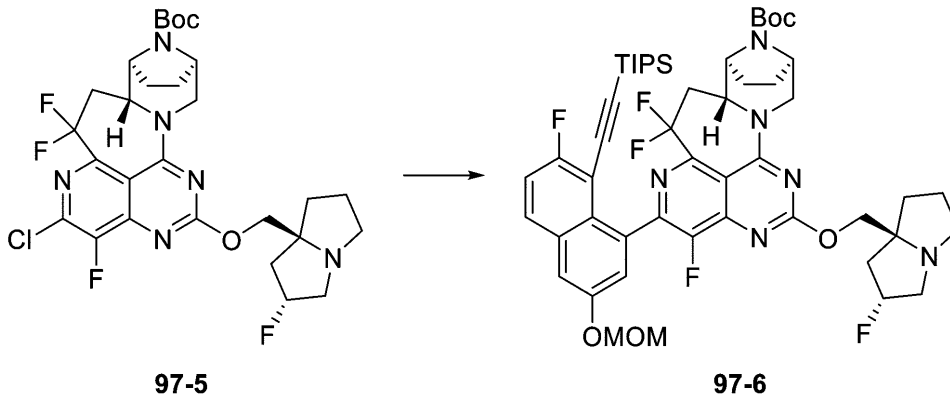
中間体 97-5 を、中間体 53-9 の代わりに中間体 97-4 を使用して、中間体 53-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 613.1.

中間体 97-6 tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) -1, 4, 4-トリフルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a b]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 8 9】



10

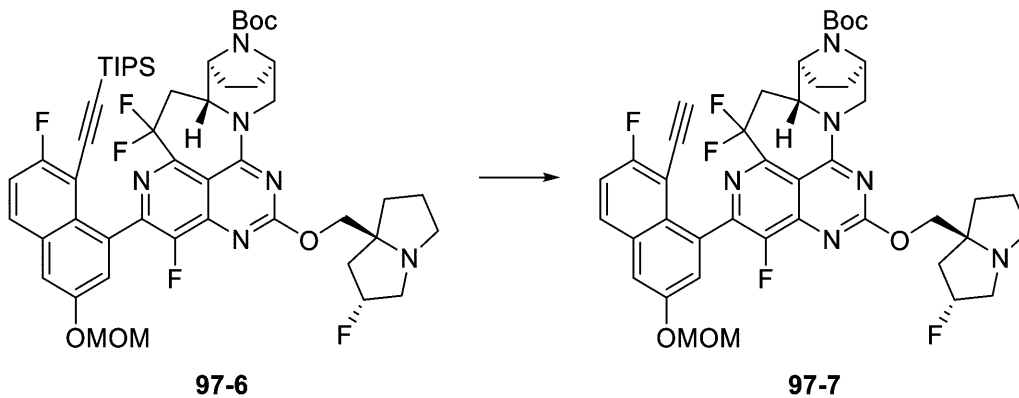
【0 6 6 6】

中間体 97-6 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 97-5 を使用して、中間体 2-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 963.3.

中間体 97-7 tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 1, 4, 4-トリフルオロ-12-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 9 0】



30

【0 6 6 7】

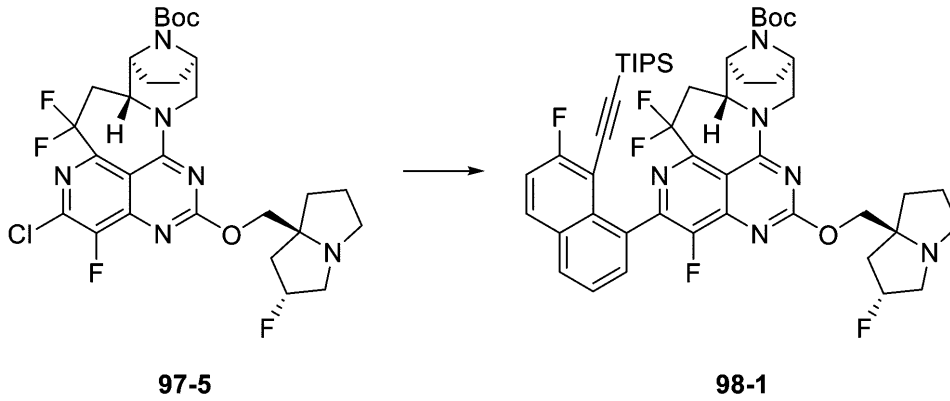
中間体 97-7 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 97-6 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 807.0.

中間体 98-1 tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 1, 4, 4-トリフルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル) - 12-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 3 9 1】



10

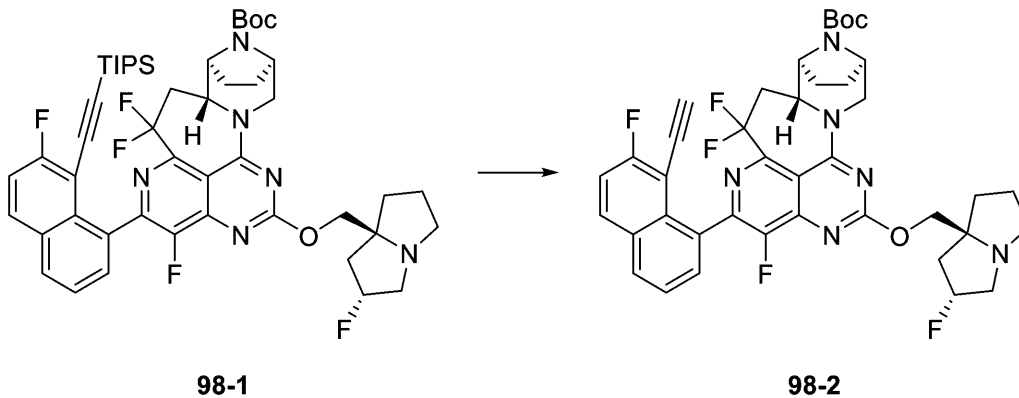
【0 6 6 8】

中間体 98-1 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 97-5 を使用して、中間体 4-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 903.1.

中間体 98-2 tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1, 4, 4-トリフルオロ-12 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) - イル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 9 2】



30

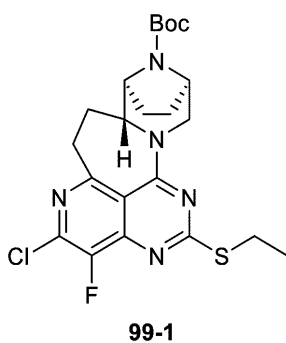
【0 6 6 9】

中間体 98-2 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 98-1 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 747.0.

中間体 99-1: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2-クロロ-12 - (エチルチオ) - 1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

【化 3 9 3】



50

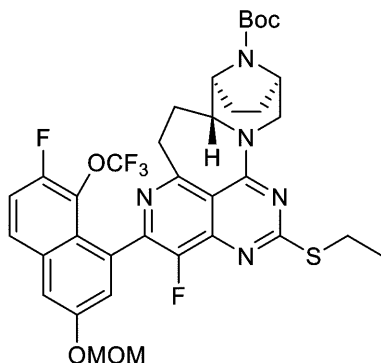
【 0 6 7 0 】

中間体 99-1 を、中間体 75-6 の代わりに中間体 63-5 を使用して、中間体 75-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 480.5 [M+H]⁺

中間体 99-2: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) -12- (エチルチオ) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) -8- (トリフルオロメトキシ) ナフタレン-1-イル) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 3 9 4】

10



99-2

20

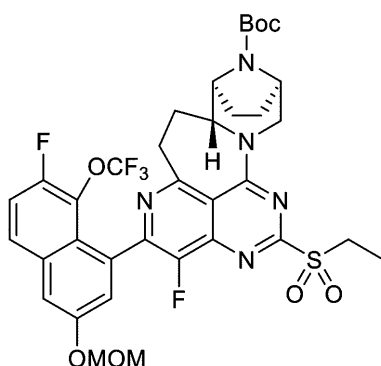
【 0 6 7 1 】

中間体 99-2 を、中間体 79-1 及び ((2-フルオロ-6- (メトキシメトキシ) -8- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシランの代わりに、中間体 99-1 及び中間体 7-5 を使用して、中間体 79-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 734.4 [M+H]⁺

中間体 99-3: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) -12- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) -8- (トリフルオロメトキシ) ナフタレン-1-イル) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

30

【化 3 9 5】



99-3

40

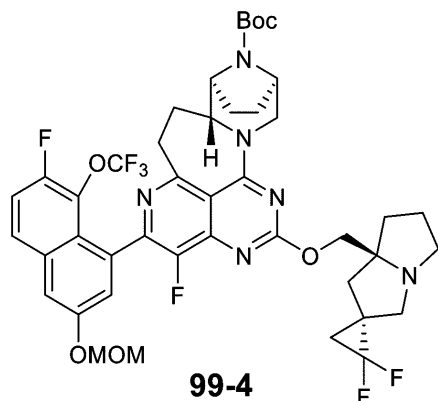
【 0 6 7 2 】

中間体 99-3 を、中間体 79-2 の代わりに中間体 99-2 を使用して、中間体 79-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 766.1 [M+H]⁺

中間体 99-4: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) -12- (((1S, 7a', S) -2, 2-ジフルオロジヒドロ-1', H, 3' H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] -7a' (5' H) -イル) メトキシ) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) -8- (トリフルオロメトキシ) ナフタレン-1-イル) 50

－４，５，５ａ，６，７，８，９，１０－オクタヒドロ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト〔１，８－ａｂ〕ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【化３９６】



10

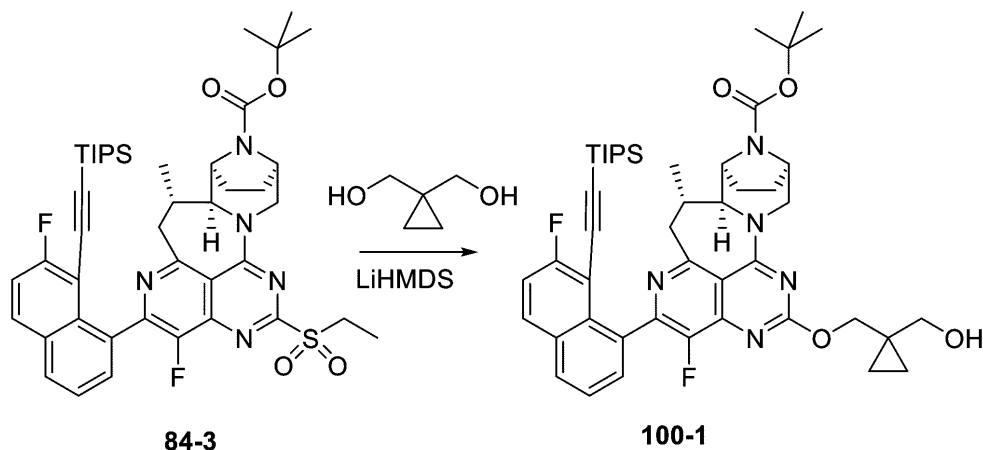
【０６７３】

中間体 99-4 を、中間体 79-3 及び（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノールの代わりに、中間体 99-3 及び（（１Ｓ，７ａ’Ｓ）－２，２－ジフルオロジヒドロ－１’Ｈ，３’Ｈ－スピロ〔シクロプロパン－１，２’－ピロリジン〕－７ａ’（５’Ｈ）－イル）メタノールを使用して、中間体 79-4 と同様の方法で合成した。LCMS：８７５．０〔Ｍ＋Ｈ〕⁺

20

中間体 100-1：tert-ブチル（５Ｓ，５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－１２－（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メトキシ）－５－メチル－４，５，５ａ，６，７，８，９，１０－オクタヒドロ－３，１０，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト〔１，８－ａｂ〕ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【化３９７】



30

40

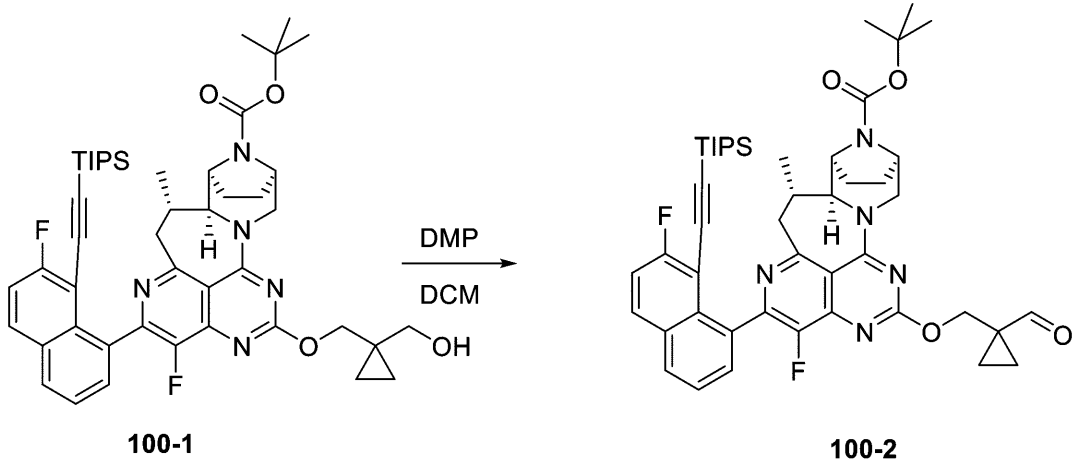
【０６７４】

中間体 100-1 を、中間体 13-9 の代わりに中間体 84-3 を使用して、中間体 35-1 と同様の方法で合成した。LCMS：８２４．５．

中間体 100-2：tert-ブチル（５Ｓ，５ａＳ，６Ｓ，９Ｒ）－１－フルオロ－２－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－１２－（（１－ホルミルシクロプロピル）メトキシ）－５－メチル－４，５，５ａ，６，７，８，９，１０－オクタヒドロ－３，１０，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト〔１，８－ａｂ〕ヘプタレン－１４－カルボキシレート

50

【化 3 9 8】



10

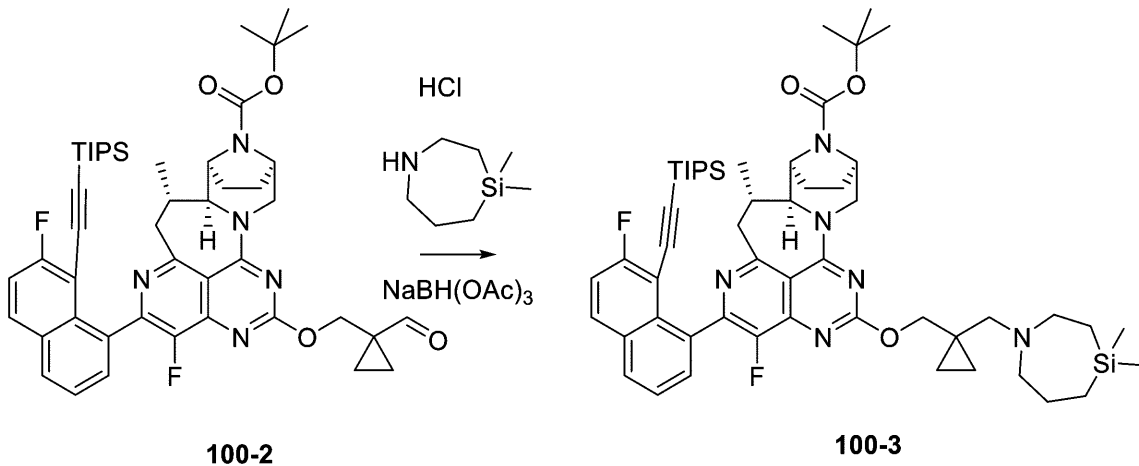
【 0 6 7 5】

中間体 100-2 を、中間体 35-1 の代わりに中間体 100-1 を使用して、中間体 35-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 822.4.

中間体 100-3: tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) -12- ((1-((4,4-ジメチル-1,4-アザシレパン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ) -1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル) -5-メチル-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 3 9 9】



30

【 0 6 7 6】

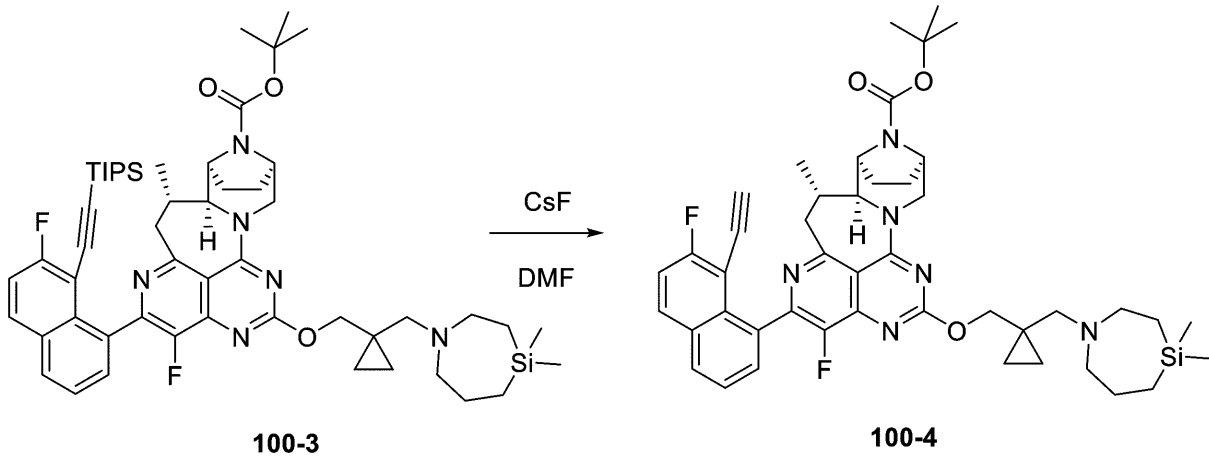
中間体 100-3 を、中間体 35-2 の代わりに中間体 100-2 を使用して、中間体 35-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 949.6.

中間体 100-4: tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R) -12- ((1-((4,4-ジメチル-1,4-アザシレパン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ) -2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) -1-フルオロ-5-メチル-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 4 0 0】



10

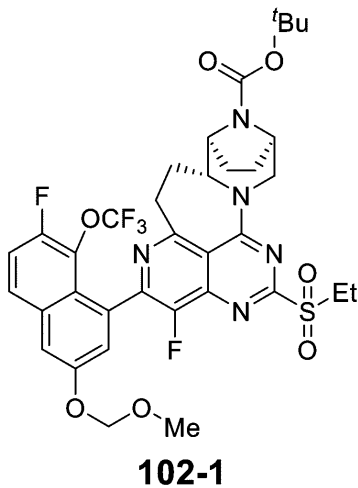
【 0 6 7 7】

中間体 100-4 を、中間体 35-3 の代わりに中間体 100-3 を使用して、中間体 35-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 793.8.

中間体 102-1: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) -12- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) -8- (トリフルオロメトキシ) ナフタレン-1-イル) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 4 0 1】



30

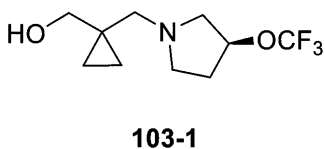
【 0 6 7 8】

中間体 102-1 を、((2-フルオロ-6- (メトキシメトキシ) -8- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシランの代わりに、中間体 7-5 を使用して、中間体 63-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 766.2.

40

中間体 103-1: (1- ((4- (トリフルオロメトキシ) ピペリジン-1-イル) メチル) シクロプロピル) メタノール

【化 4 0 2】



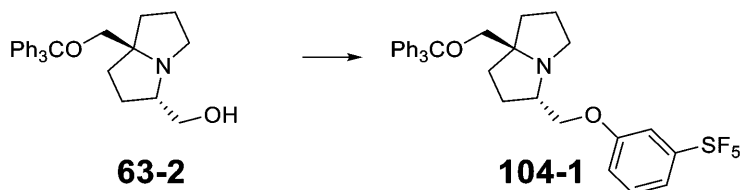
50

【0679】

中間体103-1を、4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジンの代わりに(S)-3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジンを使用して、中間体106-2と同様の方法で合成した。LCMS: 240.300.

中間体104-1: (3S, 7aS)-3-((3-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェノキシ)メチル)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

【化403】



10

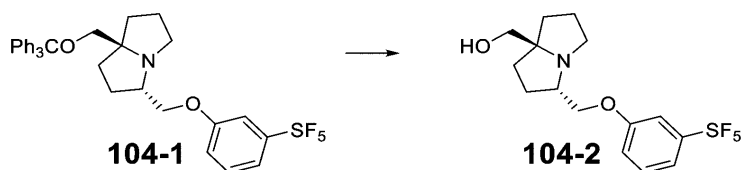
【0680】

PhMe (5 mL) 中の中間体63-2 (300 mg、725.43 μmol、1当量)、及び(3-ブロモフェニル)-ペンタフルオロ-λ⁶-スルファン (308.01 mg、1.09 mmol、1.5当量)の溶液に、RockPhos Pd G₃ (60.82 mg、72.54 μmol、0.1当量)、及びCs₂CO₃ (472.72 mg、1.45 mmol、2当量)を添加した。反応混合物を排気し、N₂を3回再充填した。得られた混合物を、N₂下にて110℃で2時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; 移動相: [水(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 75%~98%、8分)によって精製して、中間体104-1を得た。LCMS: 616.2.

20

中間体104-2: ((3S, 7aS)-3-((3-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェノキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール

【化404】



30

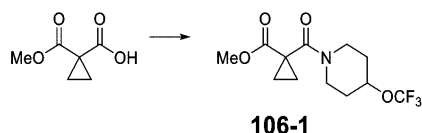
【0681】

HCl/MeOH (0.2 mL) 及びMeOH (0.8 mL) 中の中間体104-1 (270 mg、438.53 μmol、1当量)の混合物を、25℃で1時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm; 移動相: [水(HCl)-ACN]; B%: 20%~40%、8分)によって精製して、中間体104-2を得た。LCMS: 374.1.

40

中間体106-1: メチル1-(4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

【化405】



50

【0682】

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (430 μ L、2.50 mmol) を、1-(メトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (120 mg、830 μ mol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (467 mg、1.20 mmol)、及びN, N-ジメチルホルムアミド (1.6 mL) の攪拌混合物に、シリンジを用いて室温で添加した。30分後、得られた混合物を、4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン塩酸塩 (216 mg、1.10 mmol) にシリンジを用いて添加した。238分後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、水層をジエチルエーテル (4 $\times$ 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 $\times$ 10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~100%酢酸エチル) によって精製して、中間体106-1を得た。LCMS: 296.0.

10

中間体106-2: (1-((4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール

【化406】



20

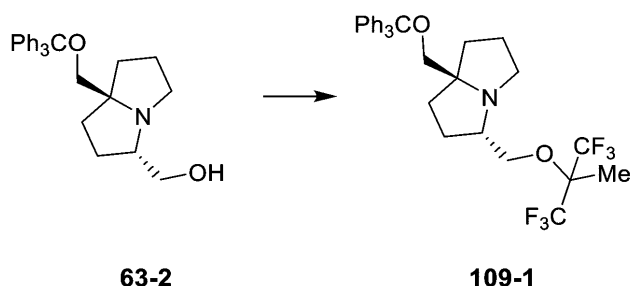
【0683】

水素化リチウムアルミニウム溶液 (テトラヒドロフラン中2.0 M、700 μ L、1.4 mmol) を、テトラヒドロフラン (3.0 mL) 中の中間体106-1 (204 mg、690 μ mol) の攪拌溶液に、シリンジを用いて0℃で滴下した。34分後、水 (50 μ L)、水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 M、50 μ L)、及び水 (150 μ L) を順次添加し、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を塩基性アルミナでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~100%酢酸エチル) によって精製して、中間体106-2を得た。LCMS: 254.1.

30

中間体109-1: (3S, 7aS)-3-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

【化407】



40

【0684】

PhMe (1 mL) 中の中間体63-2 (100 mg、241.81 μ mol、1.00当量)、及び1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール (176.10 mg、967.23 μ mol、4.00当量) の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで、2-(トリブチル- λ^5 -ホスファニリデン)アセトニトリル (233.45 mg、967.23 μ mol、4.00当量) を0℃で添加した。混合物を、N₂雰囲気下にて80℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧

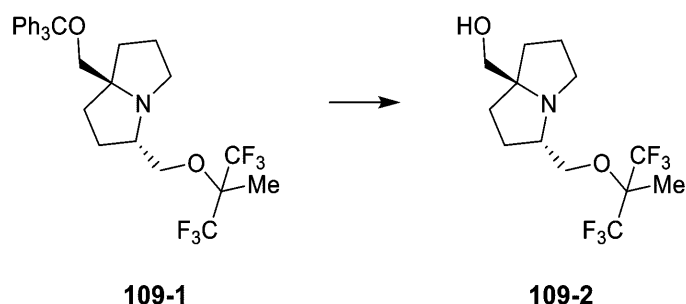
50

下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取HPLC（カラム：Phenomenex C18 80*40mm*3um；移動相：[水（NH₃H₂O+NH₄HCO₃）-ACN]；B%：40%~70%、8分）によって精製して、中間体109-1を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ ppm 7.40（br. d，6H，J=7.6Hz），7.26-7.19（m，6H），7.18-7.12（m，3H），3.85（br. s，1H），3.78-3.62（m，1H），3.10（br. d，1H，J=1.6Hz），2.88（br. d，1H，J=8.4Hz），2.81-2.65（m，2H），2.63-2.50（m，1H），2.05-1.98（m，1H），1.72-1.62（m，4H），1.61-1.55（m，3H），0.86-0.71（m，3H）。

10

中間体109-2：（（3S，7aS）-3-（（（1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）メチル）テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メタノール

【化408】



20

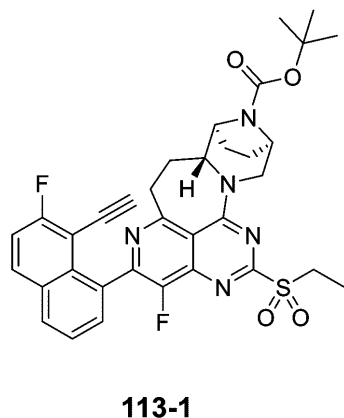
【0685】

MeOH（2mL）中の中間体109-1（80mg、138.50umol、1当量）の溶液に、HCl/MeOH（4M）（0.5mL）を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応溶液をN₂でブロー乾燥した。残渣をH₂O（5mL）で希釈し、EtOAc（5mL*3）で洗浄した。水相を濾過し、凍結乾燥させて、中間体109-2をそのHCl塩として得た。LCMS：336.1。

中間体113-1：tert-ブチル（5aR，6S，9R）-12-（エチルスルホニル）-2-（8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル）-1-フルオロ-4，5，5a，6，7，8，9，10-オクタヒドロ-3，10a，11，13，14-ペンタアザ-6，9-メタノナフト[1，8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

30

【化409】



40

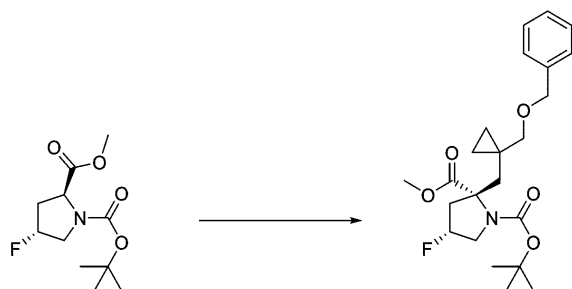
【0686】

中間体113-1を、（8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル）ピナコールボロネートを使用して、中間体122-2と類似の方法で調製した。

中間体113-2：1-（tert-ブチル）2-メチル（2R，4R）-2-（（1

50

－（（ベンジルオキシ）メチル）シクロプロピル）メチル）－４－フルオロピロリジン－
 １，２－ジカルボキシレート
 【化４１０】



113-2

10

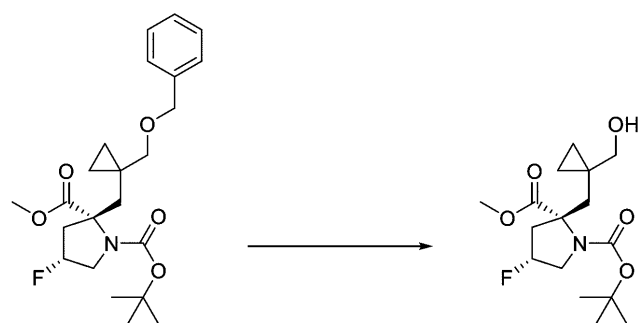
【０６８７】

Ｏ１－tert-ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－１，
 ２－ジカルボキシレート（４．１ｇ、１７ｍｍｏｌ）を、アルゴン下にて、オープン乾燥
 フラスコ中のテトラヒドロフランに溶解させた。溶液を－７８℃に冷却し、ＬｉＨＭＤＳ
 （テトラヒドロフラン中１Ｍ、２０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた溶液を－
 ７８℃で１時間撹拌した。ヘキサメチルホスホルアミド（２９ｍＬ、１６５ｍｍｏｌ）、
 続いて、〔１－（プロモメチル）シクロプロピル〕メトキシメチルベンゼン（５．４ｇ、
 ２１ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた溶液を室温まで加温し、３日間撹拌した。溶液をジ
 エチルエーテルで希釈して、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で
 乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配（
 ０～４０％）を使用して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって
 精製して、中間体１１３－２を得た。ＬＣＭＳ〔Ｍ＋Ｎａ〕⁺：４４４．２．

20

中間体１１３－３：１－（tert-ブチル）２－メチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－フルオ
 ロ－２－（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）ピロリジン－１，２－
 ジカルボキシレート

【化４１１】



113-2

113-3

30

【０６８８】

中間体１１３－２（４．５ｇ、１１ｍｍｏｌ）をエタノール（４０ｍＬ）に溶解させ、
 １０％パラジウム炭素（１．１ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを水素で３回
 パージ及び充填し、混合物を水素下にて室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライトを通
 して濾過し、酢酸エチルですすぎ、真空下で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中酢酸
 エチルの勾配（０～８０％）を使用して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラ
 フィーによって精製して、中間体１１３－３を得た。ＬＣＭＳ〔Ｍ＋Ｎａ〕⁺：３５４．
 ２．

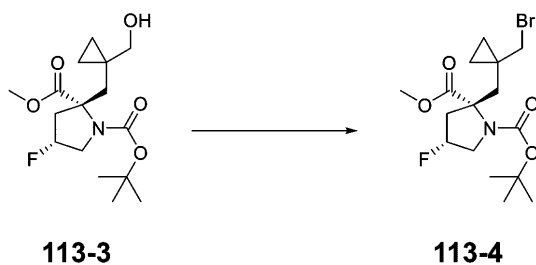
40

中間体１１３－４：１－（tert-ブチル）２－メチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－（（１
 －（プロモメチル）シクロプロピル）メチル）－４－フルオロピロリジン－１，２－ジカ

50

ルボキシレート

【化 4 1 2】



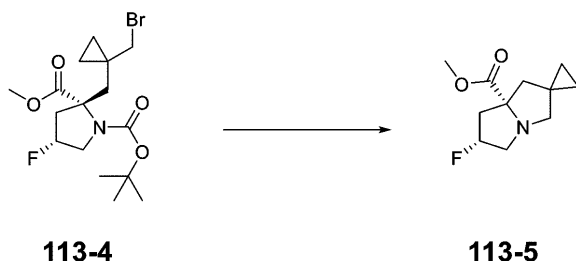
10

【0 6 8 9】

中間体 113-3 (2.9 g、8.9 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.4 g、13 mmol)、及び四臭化炭素 (4.4 g、13 mmol) を、ジクロロメタン (30 mL) に溶解させ、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶液をヘキサンで希釈し、ヘキサン中酢酸エチルの勾配 (0~80%) を使用して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 113-4 を得た。LCMS [M+Na]⁺: 416.1.

中間体 113-5: メチル (6'-R, 7a'-R) - 6'-フルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] - 7a' (5'H) -カルボキシレート
【化 4 1 3】

20



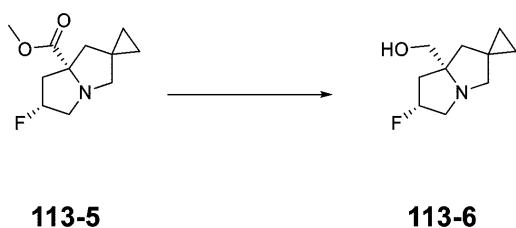
【0 6 9 0】

中間体 113-4 (3.5 g、8.9 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。溶液を室温で 30 分間攪拌した。トルエン (2 mL) を添加し、溶液を真空下で濃縮し、高真空下で 30 分間放置した。残渣を、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させた。ヨウ化カリウム (150 mg、890 mmol) 及び炭酸カリウム (3.6 g、27 mmol) を加えた。混合物を、50°C で一晩激しく攪拌した。混合物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。各抽出の前に、水層を塩化ナトリウムで飽和させた。水層を酢酸エチルで更に 2 回、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配 (0~100%) を使用して、塩基性アルミナカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 113-5 を得た。LCMS: 214.1.

30

中間体 113-6: ((6'-R, 7a'-R) - 6'-フルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] - 7a' (5'H) -イル) メタノール
【化 4 1 4】

40



50

【0691】

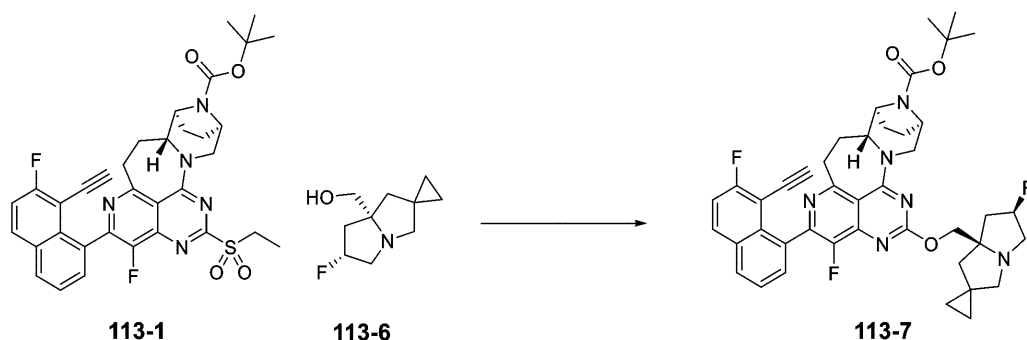
中間体113-5 (98 mg、460 μ mol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させた。オープン乾燥バイアルに、Ar 下に、テトラヒドロフラン (6.3 mL、6.3 mmol) 中の1 M 水素化アルミニウムリチウムを入れた。溶液をテトラヒドロフランで0.5 Mに希釈し、0℃に冷却した。エステル溶液を滴下し、得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。溶液をジエチルエーテルで希釈し、26 μ Lの水を0℃でゆっくり加えた。26 μ Lの3 N 水酸化ナトリウムを添加し、続いて、75 μ Lの水を添加した。得られた混合物を、室温で15分間激しく攪拌した。硫酸マグネシウムを加え、激しい攪拌を更に15分間続けた。混合物を濾過し、酢酸エチルで十分にすすいだ。濾液を真空下で濃縮して、中間体113-6を得た。LCMS: 186.2.

10

中間体113-7: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12 - ((6'R, 7a'R) - 6'-フルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] - 7a' (5'H) - イル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化415】

20



【0692】

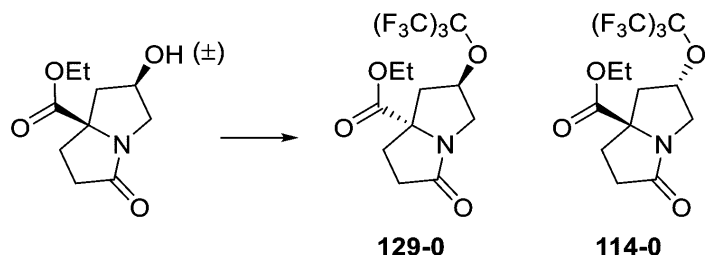
中間体113-1 (5 mg、7.7 μ mol) 及び中間体113-6 (2.9 mg、16 μ mol) をトルエンから一緒に共沸させ、2-メチルテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。LiHMDS (テトラヒドロフラン中1 M、16 μ L、16 μ mol) を添加し、得られた溶液を室温で5分間攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体113-7を得て、これを、精製することなく次の工程で直接使用した。LCMS: 737.4.

30

中間体114-0: エチル (2R, 7aS) - 2 - ((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ) - 5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) - カルボキシレート

【化416】

40



【0693】

PhMe (2.00 mL) 中のエチル (2R, 7aR) - エチル 2-ヒドロキシー-5-オキソヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-カルボキシレート (500.00 mg、

50

2.34 mmol、1.00 当量)、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-オール (553.48 mg、2.34 mmol、1.00 当量) の溶液に、CMBP (1.70 g、7.03 mmol、3.00 g) を 0℃ で N₂ 下にて添加した。混合物を 80℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm; 移動相: [水 (HCL) - ACN]; B%: 35%~60%、8 分) によって精製して、中間体 129-0 及び 114-0 の混合物を得た。エナンチオマーを、キラル SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*30 mm、10 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O IPA]; B%: 12%~12%、7 分) によって分離した。短い R_t (R_t=0.385) を有するピークを中間体 129-0 と指定し、その絶対立体化学を任意に割り当てた。中間体 129-0: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 4.15 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.91 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.80-2.59 (m, 3H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

10

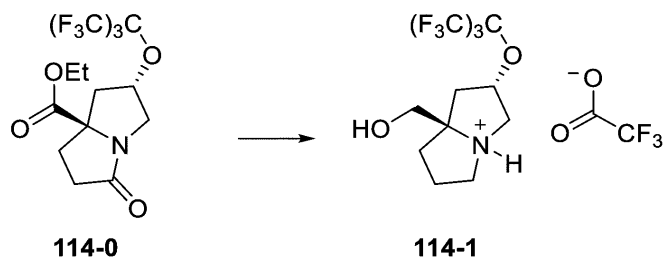
【0694】

長い R_t (R_t=0.597) を有するピークを中間体 114-0 と指定し、その絶対立体化学を任意に割り当てた。中間体 114-0: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 4.15 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.91 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.80-2.59 (m, 3H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

20

中間体 114-1: ((2S, 7aR)-2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールトリフルオ酢酸塩

【化 417】



30

【0695】

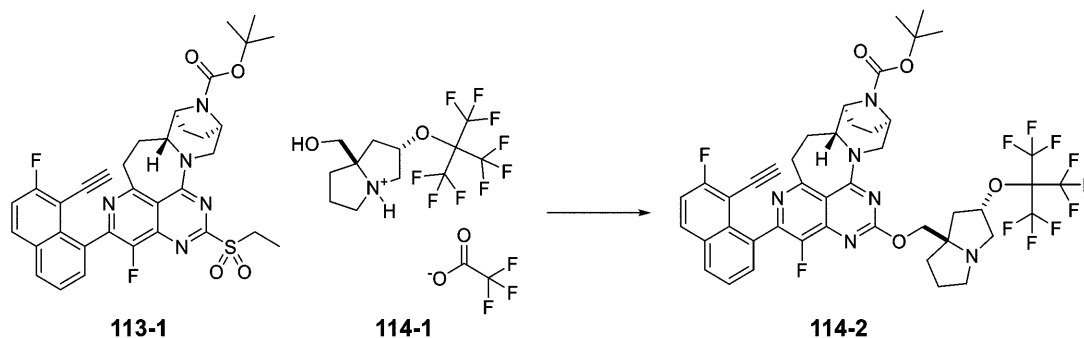
THF (2 mL) 中の中間体 114-0 (60.00 mg、139.13 μmol、1 当量) の溶液に、NaBH₄ (42.11 mg、1.11 mmol、8 当量) 及び BF₃·Et₂O (315.94 mg、2.23 mmol、274.73 μL、16 当量) を N₂ 下にて 0℃ で添加した。混合物を、N₂ 下にて 60℃ で 1 時間撹拌した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (2 mL) を 0℃ で添加することによってクエンチし、ついで、EtOAc (2 mL*3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 10%~40%、10 分) によって精製して、中間体 114-1 を得て、その絶対立体化学を任意に割り当てた。LCMS: 376.0。

40

中間体 114-2: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペン

50

タアザー 6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化 4 1 8】



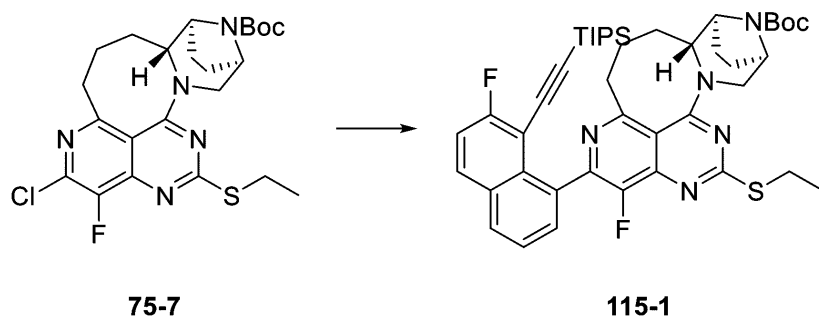
10

【0696】

中間体 113-1 (5 mg、7.7 μmol) 及び中間体 114-1 (7 mg、14 μmol) をトルエンから一緒に共沸させ、2-メチルテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。LiHMDS (テトラヒドロフラン中 1 M、31 μL 、31 μmol) を添加し、得られた溶液を室温で 5 分間攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体 114-2 を単一の未知のトランスピロリジジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS: 927.4

20

中間体 115-1 tert-ブチル (6aR, 7S, 10R)-13-(エチルスルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザー-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート
【化 4 1 9】



30

【0697】

中間体 75-7 (181 mg、0.367 mmol)、((2-フルオロ-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (国際公開第 2021/041671 号に従って調製) (249 mg、0.550 mmol)、[(ジ(1-アダマンチル)-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム (II) メタンスルホネート (13.2 mg、36.7 μmol)、リン酸カリウム (253 mg、1.10 mmol)、テトラヒドロフラン (5.4 mL)、及び脱気水 (1.1 mL) の激しく攪拌した混合物を、70°C に加熱した。80 分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (40 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を、順次添加した。有機層を水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 115-1 を得た。LCMS: 784.4.

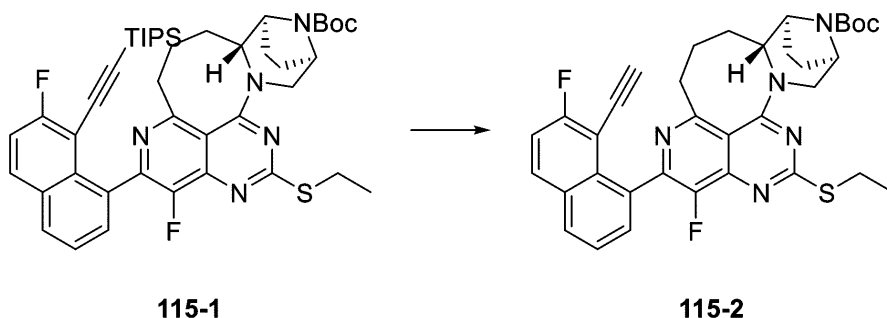
40

中間体 115-2 tert-ブチル (6aR, 7S, 10R)-13-(エチルスルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザー-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

50

)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化420】



10

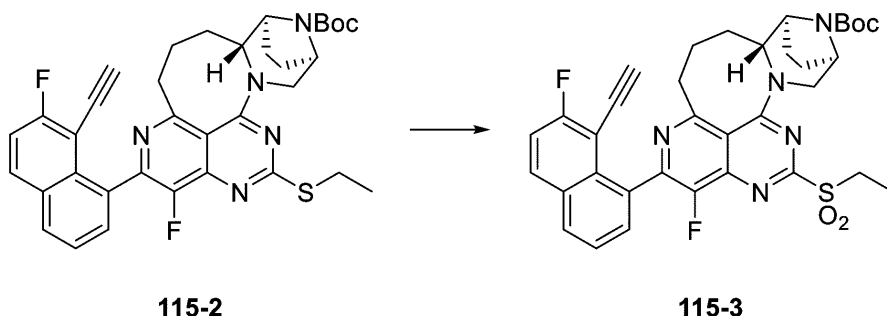
【0698】

フッ化セシウム (415 mg、2.73 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (6.2 mL) 中の中間体 115-1 (214 mg、0.273 mmol) の激しく攪拌した溶液に、室温で添加した。40分後、ジエチルエーテル (40 mL)、酢酸エチル (20 mL)、及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を、順次添加した。有機層を水 (2×40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~60%酢酸エチル) によって精製して、中間体 115-2 を得た。LCMS: 628.2.

20

中間体 115-3 tert-ブチル (6aR, 7S, 10R)-13-(エチルスルホニル)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化421】



30

【0699】

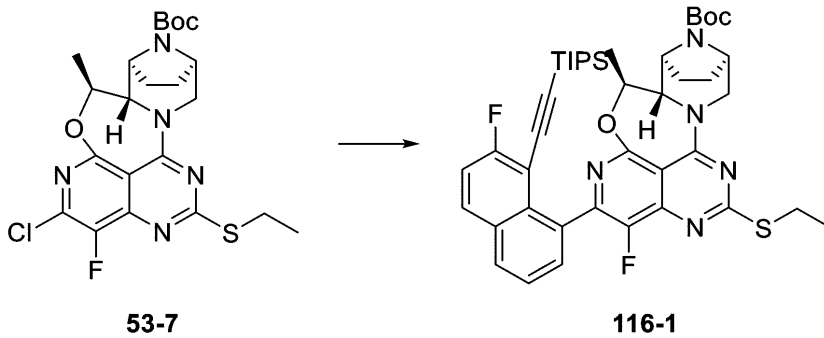
3-クロロペルオキシ安息香酸 (77 重量%、123 mg、0.55 mmol) を、0℃で、ジクロロメタン (3.5 mL) 中の中間体 115-2 (157 mg、0.25 mmol) の激しく攪拌した溶液に、5分間かけて2等分して添加した。90分後、得られた混合物を室温に加温した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0%~75%酢酸エチル) によって精製して、中間体 115-3 を得た。LCMS: 660.3.

40

中間体 116-1 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

【化 4 2 2】



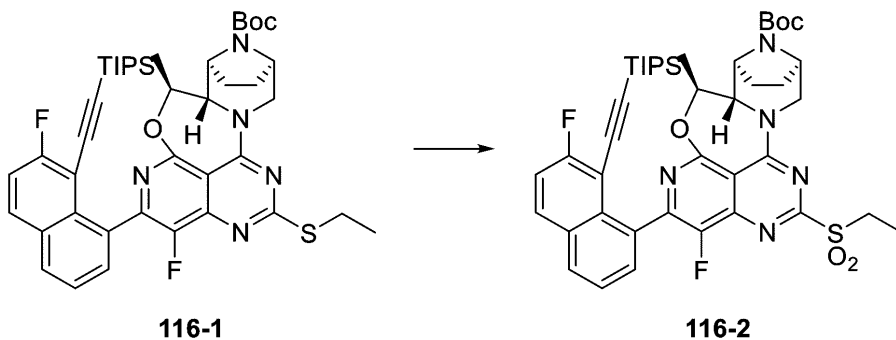
10

【0 7 0 0】

中間体 116-1 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 53-7 を使用して、中間体 4-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 786.3.

中間体 116-2 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 4 2 3】



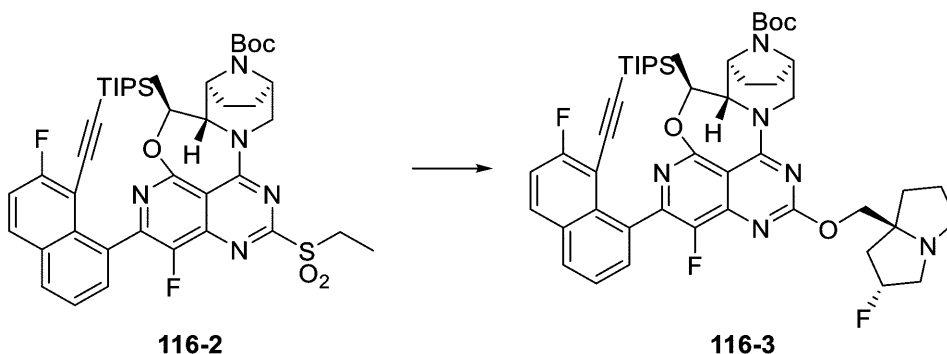
20

【0 7 0 1】

中間体 116-2 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 116-1 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 818.2.

中間体 116-3 tert-ブチル (5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 4 2 4】



30

40

50

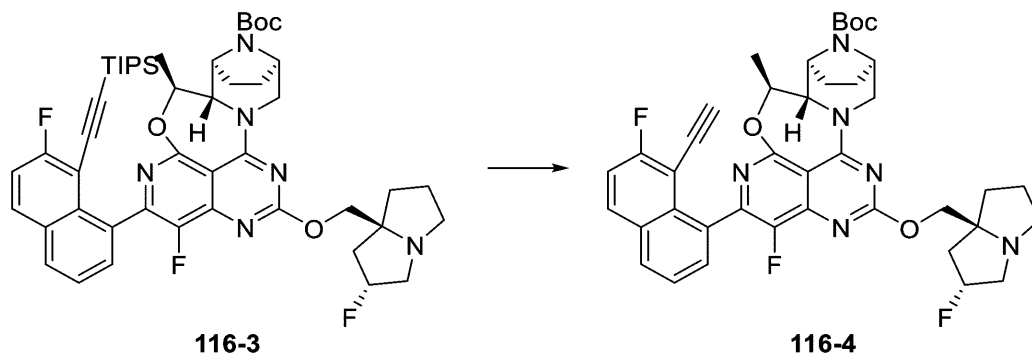
【0702】

中間体116-3を、中間体13-9の代わりに中間体116-2を使用して、中間体13-10と同様の方法で合成した。LCMS: 883.0.

中間体116-4 tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチル-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化425】

10



20

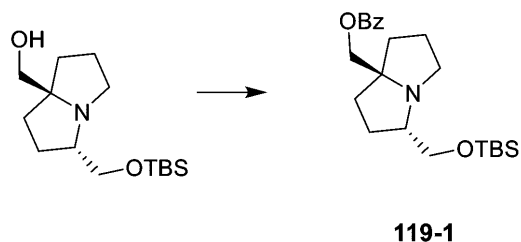
【0703】

中間体116-4を、中間体13-10の代わりに中間体116-3を使用して、中間体13-11と同様の方法で合成した。LCMS: 727.0.

中間体119-1: ((3S, 7aS)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチルベンゾエート

【化426】

30



【0704】

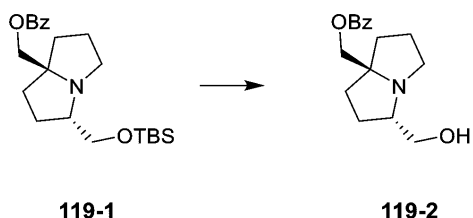
DCM (5 mL) 中の ((3S, 7aS)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メタノール (830 mg、2.91 mmol、1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (588.36 mg、5.81 mmol、809.29 μ L、2 当量) 及び塩化ベンゾイル (612.99 mg、4.36 mmol、506.60 μ L、1.5 当量) を 0°C で添加した。混合物を 25°C で 0.5 時間攪拌した。未反応の塩化ベンゾイルを、0°C で H₂O (30 mL) を添加することによってクエンチし、得られた混合物を DCM (30 mL * 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を得た。残渣を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 1:0 ~ 0:1) によって精製して、中間体119-1を得た。LCMS: 390.2.

40

中間体119-2: ((3S, 7aS)-3-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチルベンゾエート

50

【化 4 2 7】



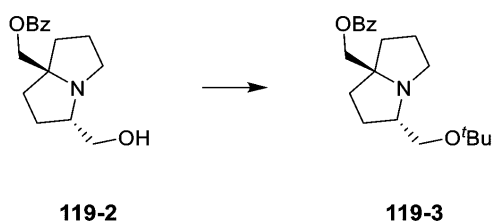
【0 7 0 5】

DMF (20 mL) 中の中間体 119-1 (1.26 g、3.23 mmol、1 当量) 及び CsF (9.83 g、64.68 mmol、2.38 mL、20 当量) の混合物を、50℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 250*70 mm #10 μm; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 15%~45%、20分) によって精製して、中間体 119-2 を得た。LCMS: 276.2.

10

中間体 119-3: ((3S, 7aS)-3-(tert-ブトキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチルベンゾエート

【化 4 2 8】



20

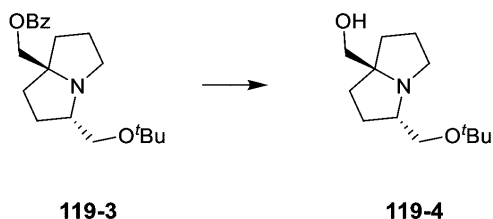
【0 7 0 6】

DCM (5 mL) 中の 2, 4, 6-トリtert-ブトキシ-1, 3, 5-トリアジン (162.01 mg、544.78 μmol、3 当量) 及び Sc(OTf)₃ (178.75 mg、363.18 μmol、2 当量) の溶液に、グローブボックス中で、[(3S, 8S)-3-(ヒドロキシメチル)-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メチルベンゾエート (50 mg、181.59 μmol、1 当量) を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。合わせた反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge 分取 OBD C18 150*40 mm*10 μm; 移動相: [水 (NH₃H₂O + NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 30%~70%、8分) によって精製して、中間体 119-3 を得た。LCMS: 332.2.

30

中間体 119-4: ((3S, 7aS)-3-(tert-ブトキシメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール

【化 4 2 9】



40

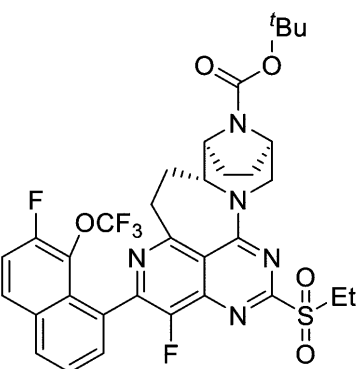
【0 7 0 7】

MeOH (2 mL) 中の中間体 119-3 (83 mg、250.42 μmol、1 当量) の溶液に、K₂CO₃ (69.22 mg、500.83 μmol、2 当量) を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、

50

残渣を得た。残渣を、分取-HPLC（カラム：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；B%：10%～40%、10分）によって精製して、中間体119-4を得た。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ ppm 3.57（m，1H）3.39-3.45（m，1H）3.25-3.35（m，2H）3.10-3.18（m，1H）2.85-2.90（m，1H）2.63-2.72（m，1H）1.91-2.07（m，1H）1.45-1.82（m，8H）1.20（s，9H）。

中間体120-1：tert-ブチル（5aR，6S，9R）-12-（エチルスルホニル）-1-フルオロ-2-（7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）-8-（トリフルオロメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4，5，5a，6，7，8，9，10-オクタヒドロ-3，10a，11，13，14-ペンタアザ-6，9-メタノナフト[1，8-a b]ヘプタレン-14-カルボキシレート



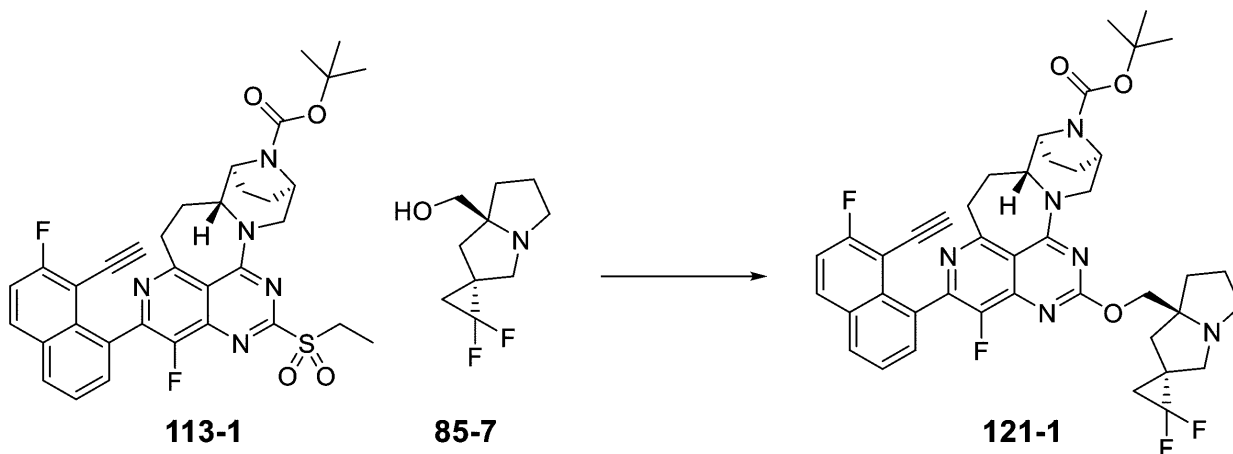
120-1

【0708】

中間体120-1を、中間体7-5の代わりに中間体65-1を使用して、中間体102-1と同様の方法で合成した。LCMS：706.2。

中間体121-1：tert-ブチル（5aR，6S，9R）-12-（（（1S，7a'S）-2，2-ジフルオロジヒドロ-1'H，3'H-スピロ[シクロプロパン-1，2'-ピロリジン]-7a'（5'H）-イル）メトキシ）-2-（8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル）-1-フルオロ-4，5，5a，6，7，8，9，10-オクタヒドロ-3，10a，11，13，14-ペンタアザ-6，9-メタノナフト[1，8-a b]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化431】



10

20

30

40

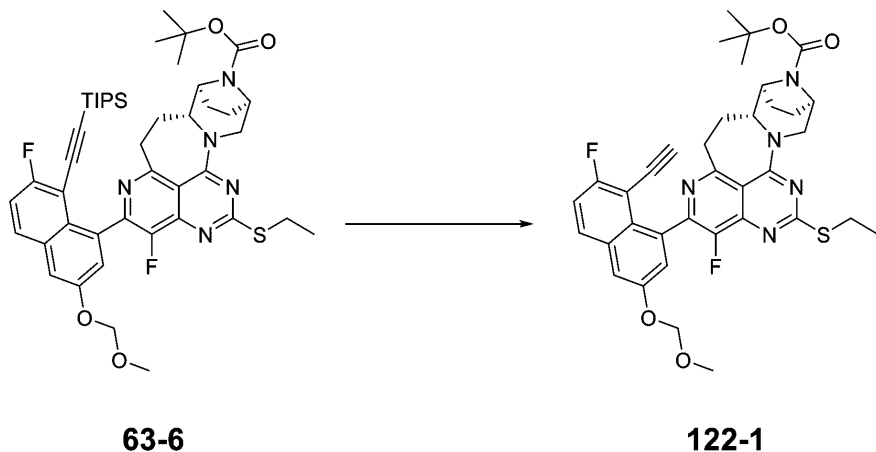
50

【0709】

中間体121-1を、出発材料として中間体113-1を使用して、中間体85-8と類似の方法で調製した。LCMS：755.3.

中間体122-1：tert-ブチル(5aR, 6S, 9R)-12-(エチルチオ)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化432】



10

20

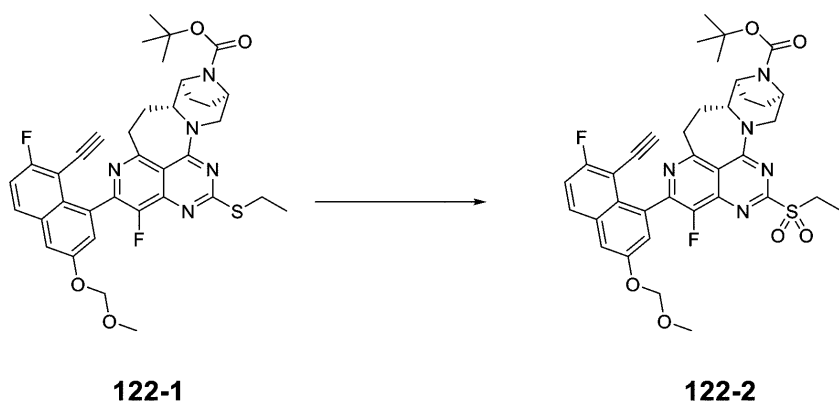
【0710】

バイアルに、中間体63-6(850mg、1mmol)及びフッ化セシウム(3.7g、25mmol)を入れた。N,N-ジメチルホルムアミド(17mL)を加え、得られた混合物を室温で30分間激しく撹拌した。混合物をジエチルエーテル及び酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、及びブラインで洗浄した。溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中酢酸エチルの勾配(0~100%)を使用して、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体122-1を得た。LCMS：674.3.

30

中間体122-2：tert-ブチル(5aR, 6S, 9R)-12-(エチルスルホニル)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化433】



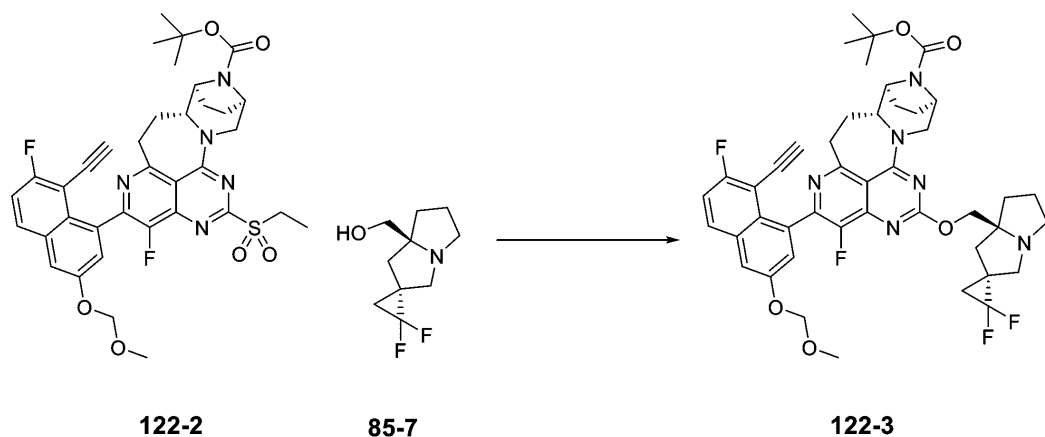
40

【0711】

中間体122-2を、出発材料として中間体122-1を使用して、中間体13-9と類似の方法で調製した。LCMS：706.2.

50

中間体 122-3 : *tert*-ブチル (5*a**R*, 6*S*, 9*R*) - 12 - (((1*S*, 7*a**S*) - 2, 2-ジフルオロジヒドロ-1', 3'-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] - 7*a'* (5'*H*) - イル) メトキシ) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-4, 5, 5*a*, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10*a*, 11, 13, 14-ペンタアザー-6, 9-メタノナフト [1, 8-*ab*] ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化 4 3 4】



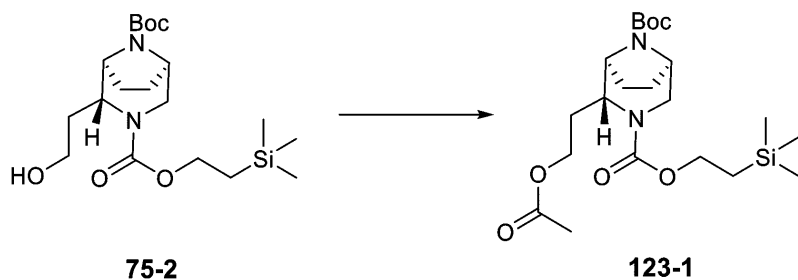
10

【0712】

20

中間体 122-3 を、出発材料として中間体 122-2 を使用して、中間体 85-8 と類似の方法で調製した。LCMS : 815.4.

中間体 123-1 : 8 - (*tert*-ブチル) 3 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) (1*S*, 2*R*, 5*R*) - 2 - (2-アセトキシエチル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート
【化 4 3 5】



30

【0713】

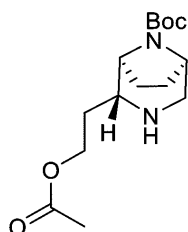
中間体 75-2 (950 mg、2.37 mmol) をピリジン (20 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。それに、無水酢酸 (1.12 mL、11.9 mmol)、及び 4-ジメチルアミノピリジン (57.9 mg、0.474 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃で 10 分間攪拌した。完了したら、それを、減圧下で濃縮乾固し、ヘキサン中酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。LCMS : 465.3

40

中間体 123-2 : *tert*-ブチル (1*S*, 2*R*, 5*R*) - 2 - (2-アセトキシエチル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 4 3 6】



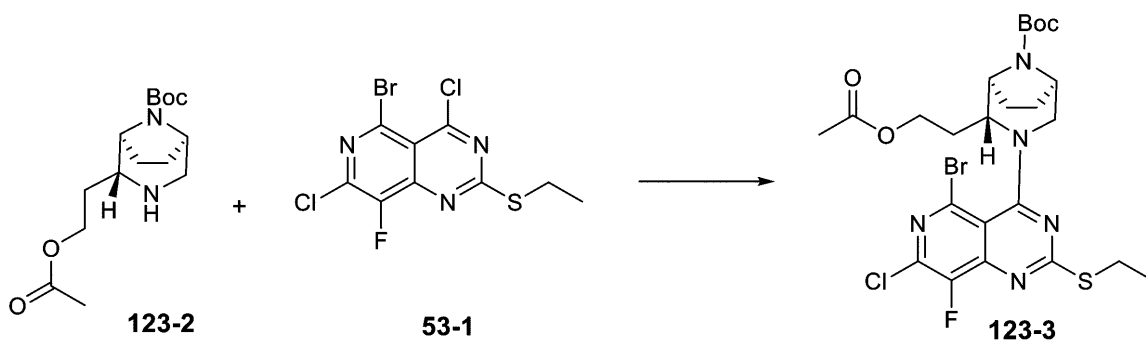
123-2

【 0 7 1 4】

中間体 123-2 を、中間体 75-4 の代わりに中間体 123-1 を使用して、中間体 75-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 299.2

中間体 123-3: tert-ブチル (1S, 2R, 5R) - 2 - (2-アセトキシエチル) - 3 - (5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 4 3 7】



123-2

53-1

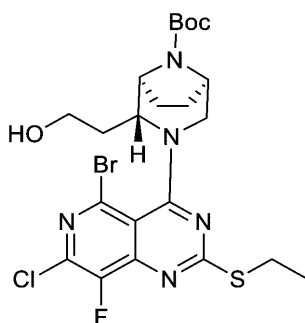
123-3

【 0 7 1 5】

中間体 123-3 を、中間体 53-4 の代わりに中間体 123-2 を使用して、中間体 53-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 619.3.

中間体 123-4: tert-ブチル (1S, 2R, 5R) - 3 - (5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 2 - (2-ヒドロキシエチル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 4 3 8】



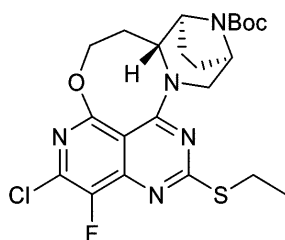
123-4

【 0 7 1 6】

中間体 123-3 (270 mg、0.436 mmol) を、THF (6 mL) / MeOH (4 mL) / 水 (2 mL) に溶解させ、それに、水酸化リチウム-水和物 (91.5 mg、2.18 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。完了したら

、それを、酢酸エチル及びブラインに分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、表題化合物を得た。LCMS：576.2.

中間体123-5：tert-ブチル(6aR, 7S, 10R)-2-クロロ-13-(エチルチオ)-1-フルオロ-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4-オキサ-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート【化439】



123-5

10

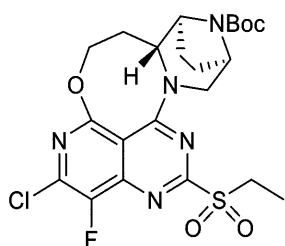
【0717】

中間体123-4(180mg、0.312mmol)、CuI(11.9mg、0.0124mmol)、及びt-BuONa(60mg、0.624mmol)を、マイクロ波管に入れ、DMF(2mL)を加えた。システムを排気し、アルゴンを3回充填した。反応混合物を、100℃で一晩攪拌し続けた。冷却した溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を得た。LCMS：496.2.

20

中間体123-6：tert-ブチル(6aR, 7S, 10R)-2-クロロ-13-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4-オキサ-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化440】



123-6

30

【0718】

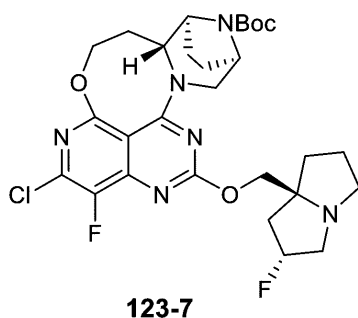
中間体123-6を、中間体13-8の代わりに中間体123-5を使用して、中間体13-9と同様の方法で合成した。LCMS：528.2.

40

中間体123-7：tert-ブチル(6aR, 7S, 10R)-2-クロロ-1-フルオロ-13-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4-オキサ-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

50

【化 4 4 1】



10

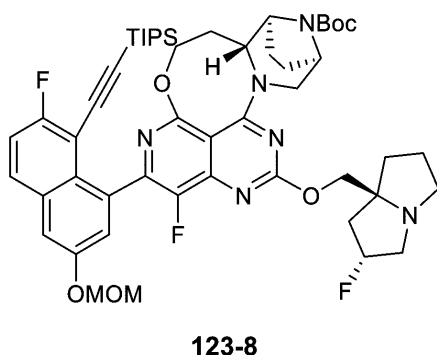
【0 7 1 9】

中間体 123-7 を、中間体 53-9 の代わりに中間体 123-6 を使用して、中間体 53-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 593.3.

中間体 123-8: tert-ブチル (6aR, 7S, 10R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-13-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4-オキサ-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

20

【化 4 4 2】



30

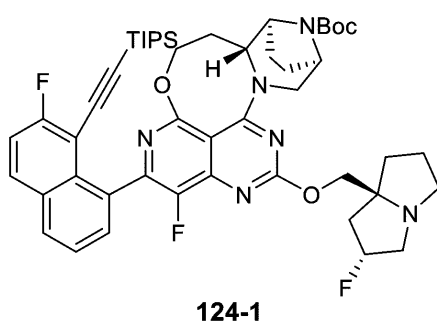
【0 7 2 0】

中間体 123-8 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 123-7 を使用して、中間体 2-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 943.5.

中間体 124-1: tert-ブチル (6aR, 7S, 10R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-13-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4-オキサ-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

40

【化 4 4 3】



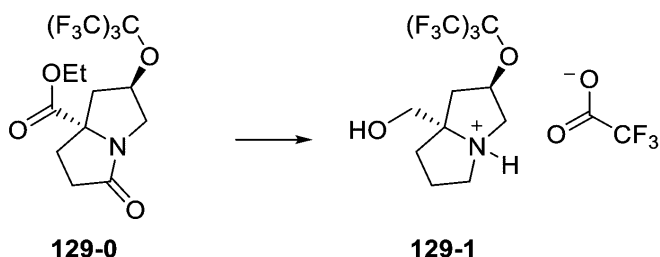
50

【 0 7 2 1 】

中間体 124-1 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 123-7 を使用して、中間体 4-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 883.5.

中間体 129-1: ((2R, 7aS)-2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールトリフルオロ酢酸塩

【化 4 4 4】



10

【 0 7 2 2 】

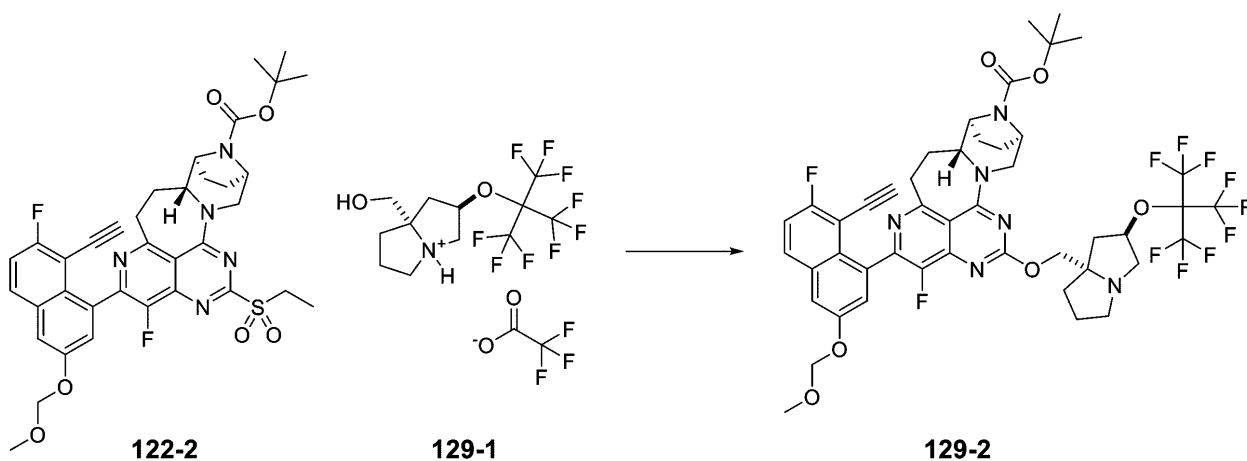
中間体 129-1 (その絶対立体化学を任意に割り当てた) を、中間体 114-0 の代わりに中間体 129-0 を使用して、中間体 114-1 と同様の方法で合成した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.98-12.47 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 1H), 3.40 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.86 dd, J=5.6, 14.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.19-2.07 (m, 3H).

20

中間体 129-2: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((トランス-2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

30

【化 4 4 5】



40

【 0 7 2 3 】

中間体 122-2 (5 mg、7.7 μ mol) をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチルーテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。中間体 129-1 (5.7 mg、12 μ mol) を高真空下で一晩放置した後、2-メチルーテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。アルコールに、LiHMDS (テトラヒドロフラン中 1 M、27 μ L、27 μ mol) を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加

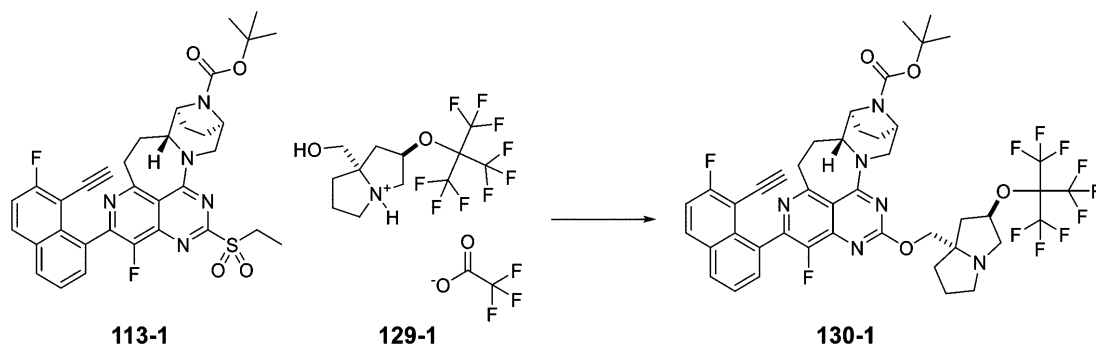
50

えた。得られた溶液を室温で5分間攪拌した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体129-2を単一の未知のトランスピロリジジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。
LCMS: 987.4.

中間体130-1: tert-ブチル(5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((トランス-2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化446】

10

20



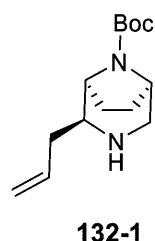
【0724】

中間体113-1(5mg、7.7μmol)をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。中間体129-1(5.7mg、12μmol)を高真空下で一晩放置した後、2-メチル-テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。アルコールに、LiHMDS(テトラヒドロフラン中1M、27μL、27μmol)を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で5分間攪拌した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体130-1を単一の未知のトランスピロリジジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。
LCMS: 927.4.

30

中間体132-1: tert-ブチル(1S, 2S, 5R)-2-アリル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート:

【化447】



132-1

40

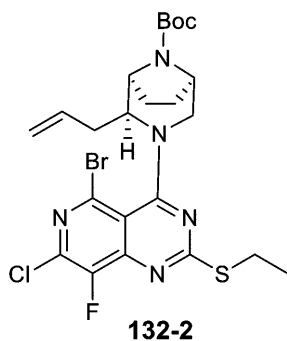
【0725】

中間体132-1を、中間体27-5の代わりに中間体170-1を使用して、中間体75-5と同様の方法で合成した。LCMS: 253.2.

中間体132-2: tert-ブチル(1S, 2S, 5R)-2-アリル-3-(5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 4 4 8】



10

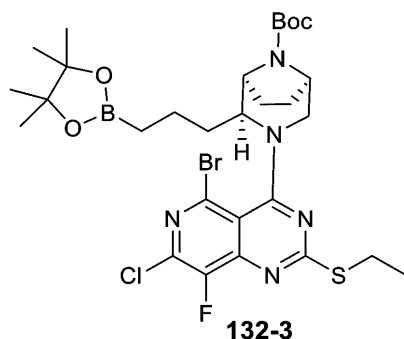
【0 7 2 6】

中間体 132-2 を、中間体 53-4 の代わりに中間体 132-1 を使用して、中間体 53-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 572.1.

中間体 132-3: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -3-(5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)プロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

20

【化 4 4 9】



30

【0 7 2 7】

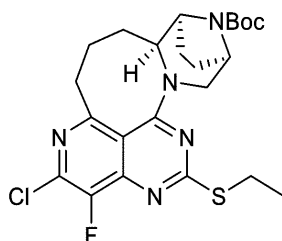
中間体 132-2 (57 mg、0.1 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解させ、攪拌溶液を排気し、アルゴンを再充填した (3×)。この溶液に、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン (12.2 mg、0.03 mmol)、続いて、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウム(I)ジクロリド (10.3 mg、0.015 mmol) を添加し、その後、得られた混合物を再び排気し、窒素ガスを再充填した (3×)。室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物を 0℃ に冷却し、ジクロロメタン (0.5 mL) 中のピナコールボラン (0.0229 mL、0.015 mmol) の溶液を 15 分間かけて滴下した。添加後、氷浴を取り除き、反応物を室温で更に 90 分間攪拌した。完了したら、反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0→20% EtOAc) によって精製して、表題化合物を得た。LCMS: 702.2

40

中間体 132-4: tert-ブチル (6aS, 7S, 10R) -2-クロロ-13-(エチルチオ)-1-フルオロ-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

50

【化 4 5 0】



132-4

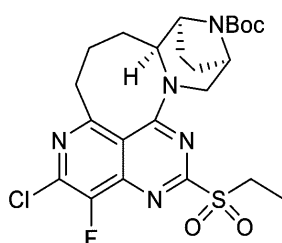
10

【0 7 2 8】

中間体 132-3 (30 mg、0.043 mmol) を、ジオキサン 1 mL 及び水 0.5 mL に溶解させた。炭酸ナトリウム (18.5 mg、0.175 mmol) を添加し、混合物を脱気し、アルゴンを充填した (3×)。Pd(dppf)Cl₂ (4.6 mg、0.006 mmol) を添加し、混合物を 90 °C で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0→20% EtOAc) によって精製して、表題化合物を得た。LCMS: 494.2

中間体 132-5: tert-ブチル (6aS, 7S, 10R) -2-クロロ-13-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

20



132-5

30

【0 7 2 9】

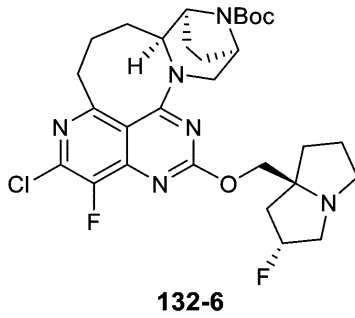
中間体 132-5 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 132-4 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 526.2.

中間体 132-6: tert-ブチル (6aS, 7S, 10R) -2-クロロ-1-フルオロ-13-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

40

50

【化 4 5 2】



10

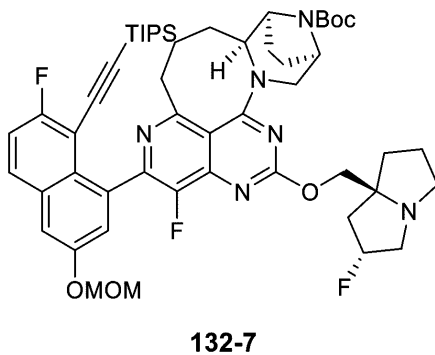
【0 7 3 0】

中間体 132-6 を、中間体 53-9 の代わりに中間体 132-5 を使用して、中間体 53-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 591.3.

中間体 132-7: tert-ブチル (6aS, 7S, 10R) -1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-13-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

20

【化 4 5 3】



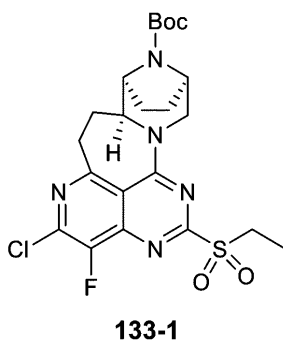
30

【0 7 3 1】

中間体 132-7 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 132-6 を使用して、中間体 2-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 942.6.

中間体 133-1: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) -2-クロロ-12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 4 5 4】



40

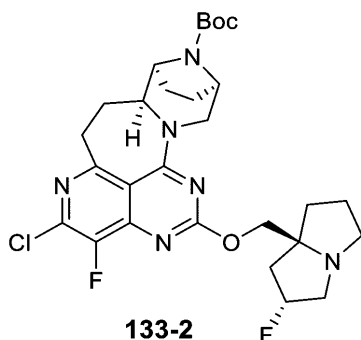
【0 7 3 2】

50

中間体 133-1 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 170-4 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 512.2.

中間体 133-2: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) - 2-クロロ-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 455】



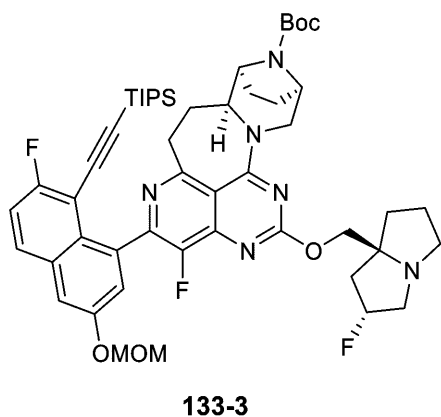
10

【0733】

中間体 133-2 を、中間体 53-9 の代わりに中間体 133-1 を使用して、中間体 53-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 578.3.

中間体 133-3: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) - 1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 456】



30

40

【0734】

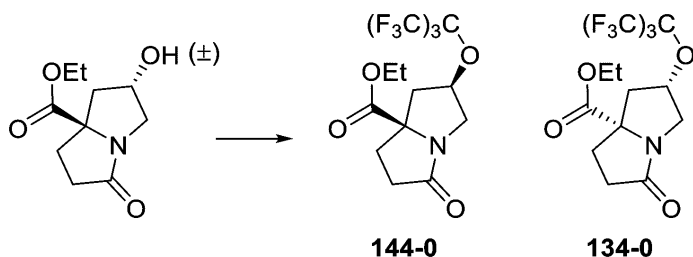
中間体 133-3 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 133-2 を使用して、中間体 2-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 927.6.

中間体 144-0: (2R, 7aR) - エチル 2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)-5-オキソヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-カルボキシレート

中間体 134-0: (2S, 7aS) - エチル 2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)-5-オキソヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-カルボキシレート

50

【化 4 5 7】



【0 7 3 5】

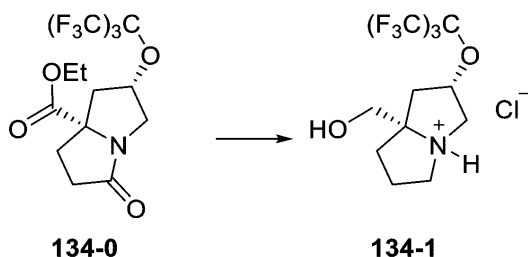
PhMe (2.00 mL) 中の rac-エチル (2S, 7aR) - 2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -カルボキシレート (200.00 mg、937.96 μ mol、1.00 当量)、及び 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-オール (221.39 mg、937.96 μ mol、1.00 当量) の溶液に、2-(トリブチル- λ^5 -ホスファニリデン)アセトニトリル (679.13 mg、2.81 mmol、3.00 当量) を N_2 下にて 0℃ で添加した。混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 80 * 40 mm * 3 μ m; 移動相: [水 (HCl) - ACN]; B%: 45% ~ 75%、7 分) によって精製して、中間体 144-0 及び 134-0 の混合物を得た。エナンチオマーの混合物を SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm * 3.0 mm、10 μ m); 移動相: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 10% ~ 10%、7 分) によって分離した。短い R_t ($R_t = 0.995$) を有するピークを中間体 144-0 と指定し、その絶対立体化学を任意に割り当てた。中間体 144-0: ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 14.50 - 14.48 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.51 - 2.30 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (dd, $J = 6.4, 14.4$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0 7 3 6】

長い R_t ($R_t = 1.283$) を有するピークを中間体 134-0 と指定し、その絶対立体化学を任意に割り当てた。中間体 134-0: ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 5.25 - 5.12 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 4H), 1.23 - 1.17 (m, 3H)。

中間体 134-1: ((2S, 7aS) - 2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル)メタノール塩化水素塩

【化 4 5 8】



【0 7 3 7】

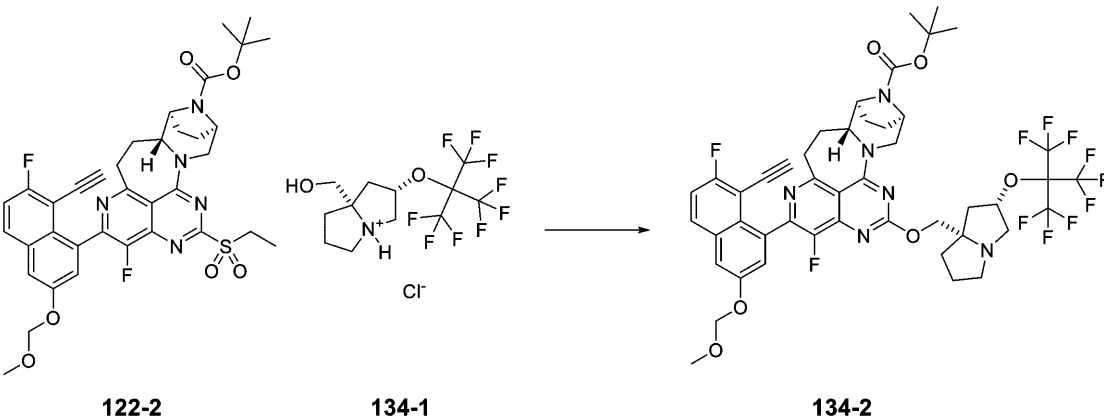
THF (2.00 mL) 中の中間体 134-0 (60.00 mg、139.13 μ mol)

l、1.00当量)の混合物に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (315.95mg、2.23mmol、274.74 μL 、16.00当量)を N_2 下にて0℃で添加し、反応混合物を0℃で5分間攪拌し、次いで、 NaBH_4 (42.11mg、1.11mmol、8.00当量)を添加し、反応混合物を N_2 下にて60℃で1時間攪拌した。反応混合物に、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10.00mL)をゆっくりと添加し、 N_2 下にて0℃で0.5時間攪拌し、次いで、 EtOAc (10mL*3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 10%~40%、10分)によって精製して、粗中間体134-1を得て、これを、キラルSFCによって再精製して、中間体134-1を得て、その絶対立体化学を任意に割り当てた。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm = 5.10–5.03 (m, 1H), 4.14 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (br d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.73–3.59 (m, 2H), 3.24–3.11 (m, 2H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.69–2.54 (m, 1H), 2.44–2.34 (m, 1H), 2.33–2.20 (m, 2H), 2.12–1.99 (m, 1H), 1.92–1.81 (m, 1H)。

10

中間体134-2: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12- ((シス-2- ((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (トリフルオロメチル) プロパン-2-イル) オキシ) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) - (イル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20



30

【0738】

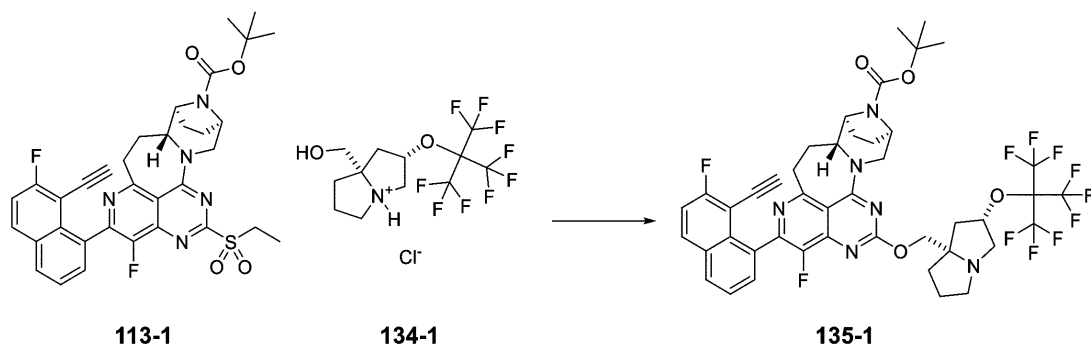
中間体122-2 (5mg、7.7 μmol)をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5mL)に溶解させた。中間体134-1 (4.8mg、12 μmol)を高真空下で一晩放置した後、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5mL)に溶解させた。アルコールに、 LiHMDS (テトラヒドロフラン中1M、27 μL 、27 μmol)を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で5分間攪拌した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体134-2を単一の未知のシスピロリジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS: 987.4。

40

中間体135-1: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12- ((シス-2- ((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (トリフルオロメチル) プロパン-2-イル))

50

オキシ) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化460】



10

【0739】

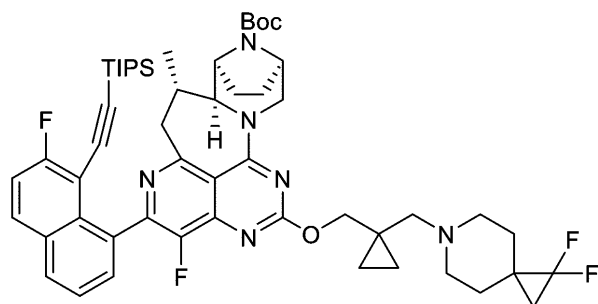
中間体113-1(5mg、7.7 μ mol)をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。中間体134-1(4.8mg、12 μ mol)を高真空下で一晩放置した後、2-メチル-テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。アルコールに、LiHMDS(テトラヒドロフラン中1M、27 μ L、27 μ mol)を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で5分間攪拌した。LCMSによって完全な変換が観察されるまで、追加のLiHMDSを滴下した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体135-1を単一の未知のスピロリジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS: 927.4.

20

中間体136-1: tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-((1-((1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

30

【化461】



40

【0740】

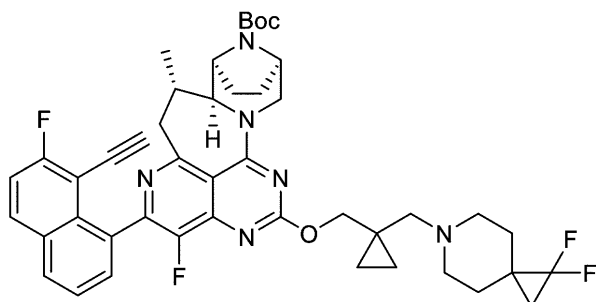
中間体136-1を、((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールの代わりに、(1-((1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)シクロプロピル)メタノールを使用して、中間体84-4と同様の方法で合成した。LCMS: 953.3[M+H]⁺

中間体136-2: tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-((1-((1,1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

((1 , 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 2 - (8 - エチニル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 5 - メチル - 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - オクタヒドロ - 3 , 10 a , 11 , 13 , 14 - ペンタアザ - 6 , 9 - メタノナフト [1 , 8 - a b] ヘプタレン - 14 - カルボキシレート

【化 4 6 2】



136-2

10

【 0 7 4 1 】

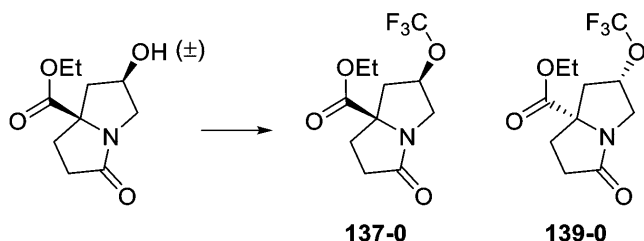
中間体 136-2 を、中間体 84-4 の代わりに中間体 136-1 を使用して、中間体 84-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 797.1 [M+H]⁺

20

中間体 137-0: (2R, 7aR) - エチル 5-オキソ-2- (トリフルオロメトキシ) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-カルボキシレート

中間体 139-0: (2S, 7aS) - エチル 5-オキソ-2- (トリフルオロメトキシ) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-カルボキシレート

【化 4 6 3】



30

【 0 7 4 2 】

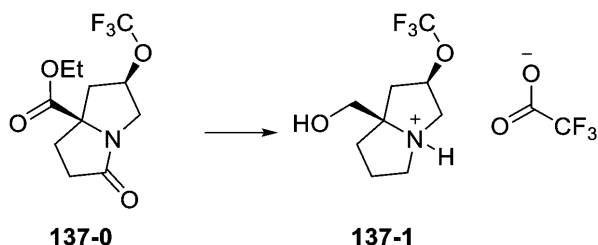
EtOAc (2 mL) 中の rac-エチル (2R, 7aR) - 2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) - カルボキシレート (50.00 mg、234.49 μmol、1 当量) の溶液に、AgOTf (180.75 mg、703.47 μmol、3 当量)、TMSCF₃ (100.03 mg、703.47 μmol、3 当量)、KF (54.49 mg、937.96 μmol、21.97 μL、4 当量)、2-フルオロピリジン (68.30 mg、703.47 μmol、60.44 μL、3 当量)、及び Selectfluor (83.07 mg、234.49 μmol、1 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。残渣を、キラル SFC (カラム: (s, s) WHELK-O1 (100 × 4.6 mm I.D., 3.5 μm); 移動相: A: CO₂, B: IPA (0.1% IPAm, v/v): 10% ~ 50%, 3.4 mL/分) によって分離した。短い R_t (R_t = 1.210) を有するピークを中間体 137-0 と指定し、その絶対立体化学を任意に割り当てた。中間体 137-0: LCMS: 282.1. 長い R_t (R_t = 1.454) を有するピークを中間体 139-0 と指定し、その絶対立体化学を任意に割り当てた。中間体 139-0: LCMS: 282.1.

40

中間体 137-1: ((2R, 7aR) - 2- (トリフルオロメトキシ) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) - イル) メタノールトリフルオロ酢酸塩

50

【化 4 6 4】

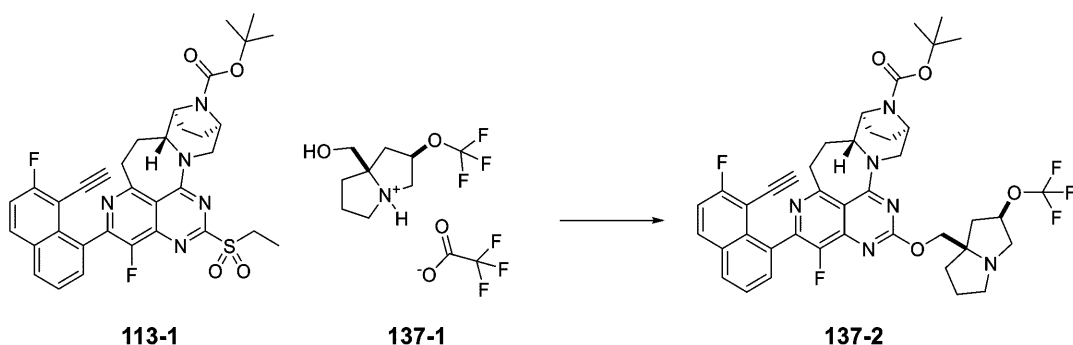


【0 7 4 3】

THF (3 mL) 中の中間体 137-0 (60 mg、213.35 μmol 、1 当量) の混合物に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (484.49 mg、3.41 mmol、421.30 μL 、16 当量) を N_2 下にて 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 5 分間攪拌し、次いで、 NaBH_4 (64.57 mg、1.71 mmol、8 当量) を添加し、反応混合物を N_2 下にて 60°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) をゆっくり加え、反応混合物を N_2 下にて 0°C で 0.5 時間攪拌し、次いで、 EtOAc (10 mL * 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100 * 30 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B% : 1% ~ 20%、10 分) によって精製して、中間体 137-1 を得て、その絶対立体化学を任意に割り当てた。LCMS: 226.1.

中間体 137-2: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((シス-2-(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 4 6 5】



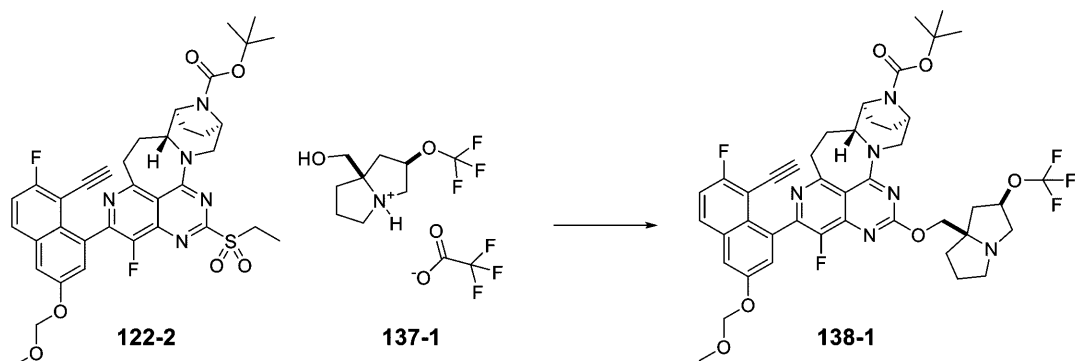
【0 7 4 4】

中間体 113-1 (5 mg、7.7 μmol) をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。中間体 137-1 (4 mg、12 μmol) を高真空下で一晩放置した後、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。アルコールに、 LiHMDS (テトラヒドロフラン中 1 M、27 μL 、27 μmol) を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で 5 分間攪拌した。LCMS によって完全な変換が観察されるまで、追加の LiHMDS を滴下した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体 137-2 を単一の未知のシスピロリジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS: 777.4.

中間体 138-1: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-

7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-(2-(2-(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化466】



10

【0745】

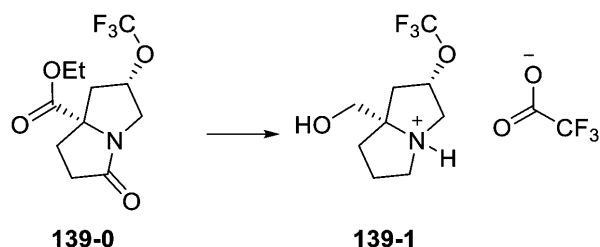
中間体122-2(5mg、7.7 μ mol)をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。中間体137-1(4mg、12 μ mol)を高真空下で一晩放置した後、2-メチル-テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。アルコールに、LiHMDS(テトラヒドロフラン中1M、27 μ L、27 μ mol)を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で5分間攪拌した。LCMSによって完全な変換が観察されるまで、追加のLiHMDSを滴下した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体138-1を単一の未知のシスピロリジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS: 837.4.

20

中間体139-1: ((2S, 7aS)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールトリフルオロ酢酸塩

30

【化467】



40

【0746】

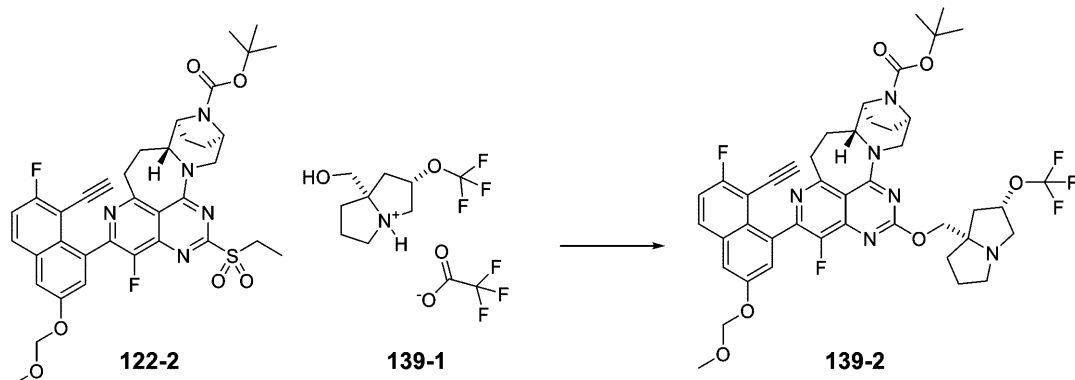
THF(2mL)中の中間体139-0(25mg、88.9 μ mol、1当量)の混合物に、BF₃·Et₂O(201.9mg、1.4mmol、175.5 μ L、16当量)をN₂下にて0℃で添加し、反応混合物を0℃で5分間攪拌し、次いで、NaBH₄(26.9mg、711.2 μ mol、8当量)を添加し、反応混合物をN₂下にて60℃で1時間攪拌した。反応混合物に、飽和NH₄Cl水溶液(10mL)をゆっくりと添加し、N₂下にて0℃で0.5時間攪拌し、次いで、EtOAc(10mL*3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μ m; 移動相: [水(TFA)-ACN]; B%: 1%~20%、10

50

分) によって精製して、中間体 139-1 を得て、その絶対立体化学を任意に割り当てた。LCMS: 226.1.

中間体 139-2: *tert*-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((シス-2-(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 468】



10

20

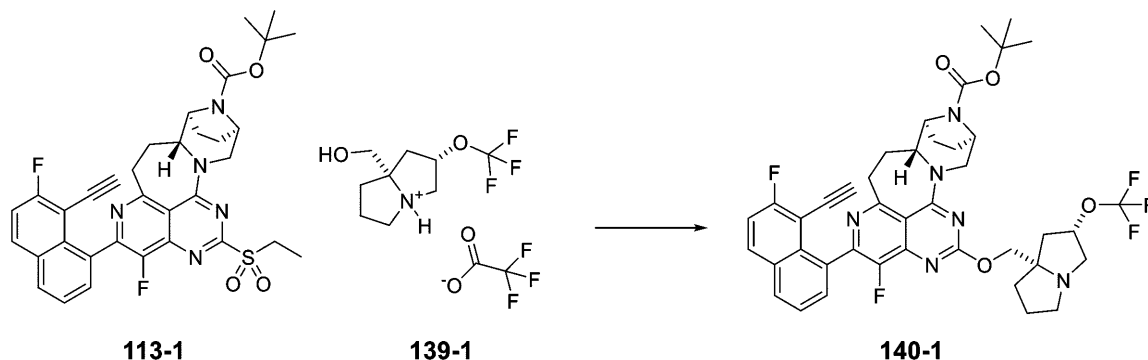
【0747】

中間体 122-2 (6 mg、8 μ mol) をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。中間体 139-1 (4 mg、12 μ mol) を高真空下で一晩放置した後、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。アルコールに、LiHMDS (テトラヒドロフラン中 1M、27 μ L、27 μ mol) を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で5分間攪拌した。LCMSによって変換が観察されるまで、追加の LiHMDS を滴下した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体 139-2 を単一の未知のシスピロリジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS: 837.4.

30

中間体 140-1: *tert*-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((シス-2-(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 469】



40

【0748】

中間体 113-1 (6 mg、9 μ mol) をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチ

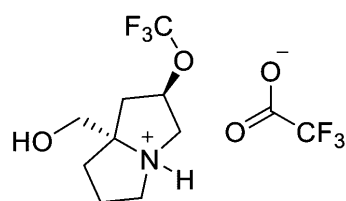
50

ルーテトラヒドロフラン（0.5 mL）に溶解させた。中間体 139-1（4 mg、13 μmol ）を高真空下で一晩放置した後、2-メチルーテトラヒドロフラン（0.5 mL）に溶解させた。アルコールに、LiHMDS（テトラヒドロフラン中 1 M、27 μL 、27 μmol ）を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で 5 分間攪拌した。LCMS によって完全な変換が観察されるまで、追加の 1 M の LiHMDS を滴下した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体 140-1 を単一の未知のシスピロリジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS：777.4.

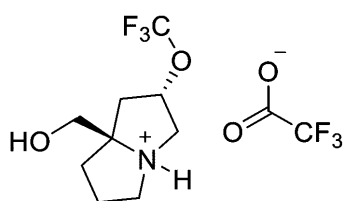
10

中間体 141-0：（（2R, 7aS）-2-（トリフルオロメトキシ）テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メタノールトリフルオロ酢酸塩

中間体 141-1：（（2S, 7aR）-2-（トリフルオロメトキシ）テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メタノールトリフルオロ酢酸塩
【化 470】



141-0



141-1

20

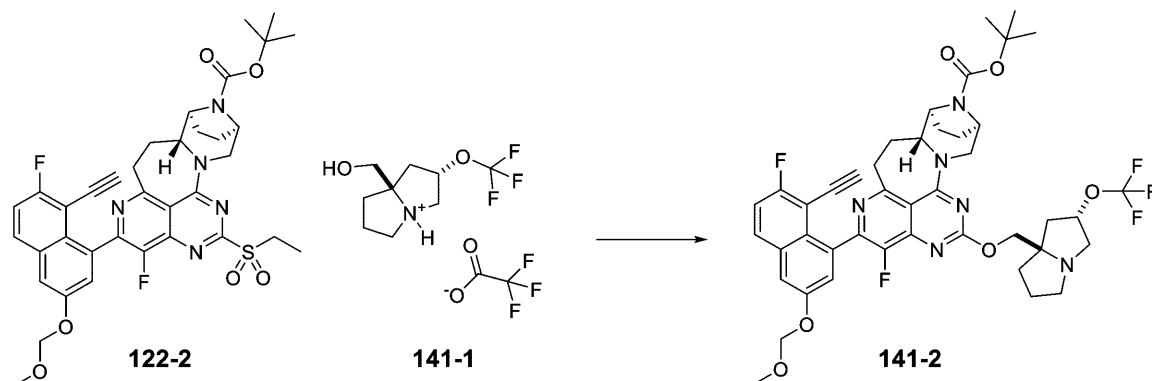
【0749】

中間体 141-0（その絶対立体化学を任意に割り当てた）、及び中間体 141-1（その絶対立体化学を任意に割り当てた）を、rac-エチル（2R, 7aR）-2-ヒドロキシ-5-オキソテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-カルボキシレートの代わりに、rac-（2S, 7aR）-エチル 2-ヒドロキシ-5-オキソヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-カルボキシレートを使用して、それぞれ、中間体 137-1 及び 139-1 と同様の方法で合成した。中間体 141-0：LCMS：226.1. 中間体 141-1：LCMS：226.1.

30

中間体 141-2：tert-ブチル（5aR, 6S, 9R）-2-（8-エチニル-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-1-フルオロ-12-（（トランス-2-（トリフルオロメトキシ）テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 471】



40

【0750】

50

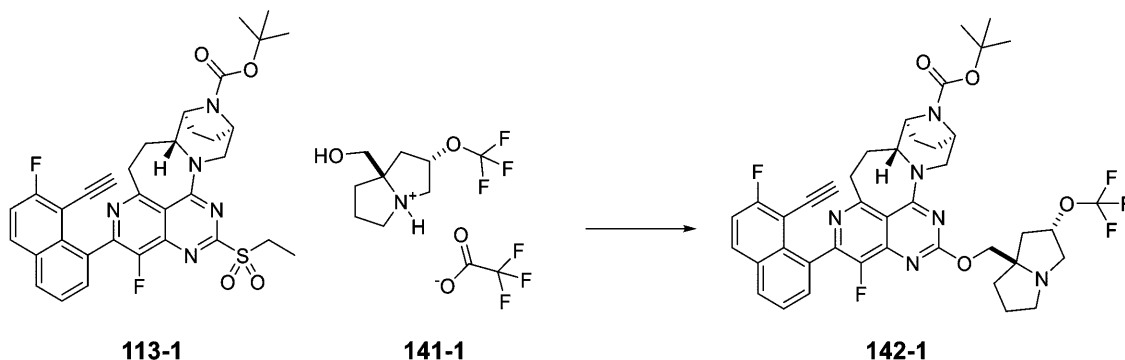
中間体 122-2 (5 mg、7.4 μmol) をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。中間体 141-1 (4 mg、12 μmol) を高真空下で一晩放置した後、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。アルコールに、LiHMDS (テトラヒドロフラン中 1 M、27 μL 、27 μmol) を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で 5 分間攪拌した。LCMS によって完全な変換が観察されるまで、追加の 1 M の LiHMDS を添加した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体 141-2 を単一の未知のトランスピロリジジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS: 837.4.

10

中間体 142-1: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((トランス-2-(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 472】

20



【0751】

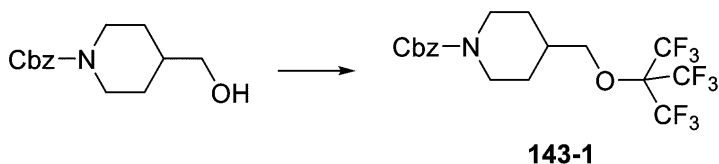
中間体 113-1 (5 mg、8 μmol) をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。中間体 141-1 (4 mg、12 μmol) を高真空下で一晩放置した後、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。アルコールに、LiHMDS (テトラヒドロフラン中 1 M、27 μL 、27 μmol) を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で 5 分間攪拌した。LCMS によって変換が観察されるまで、追加の 1 M の LiHMDS を添加した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体 142-1 を単一の未知のトランスピロリジジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS: 777.4.

30

中間体 143-1: ベンジル 4-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 473】

40



【0752】

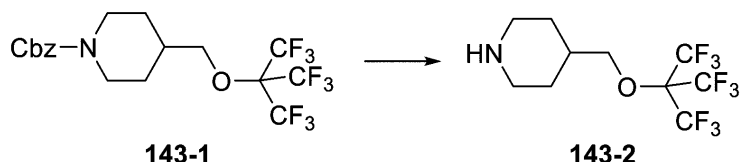
50

テトラヒドロフラン中の1 M トリメチルホスフィン (10 mL、10 mmol)、続いて、ノナフルオロ-tert-BuOH (2.8 mL、20.1 mmol) を添加しながら、テトラヒドロフラン (9 mL) 中のベンジル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (500.1 mg、2.0 mmol) 及びジ-tert-ブチルアゾカルボキシレート (2311.9 mg、10.0 mmol) の溶液を0℃で撹拌した。添加後、反応混合物を0℃で30分間、次いで、70℃で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、得られた溶液を飽和NH₄Cl (×2)、飽和NaHCO₃ (×2)、及びブライン (×1) で洗浄した。得られた有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、残渣を、ヘキサン中0%~45%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体143-1を得た。LCMS: 468.2.

10

中間体143-2: 4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン

【化474】



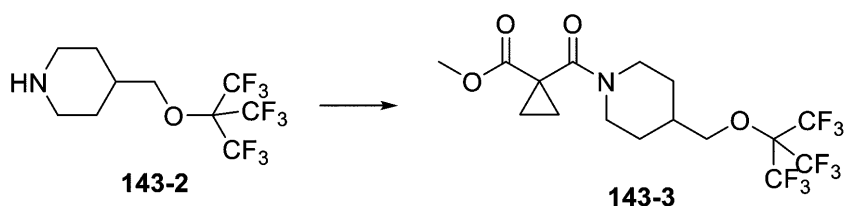
【0753】

エタノール (10 mL) 中のベンジル中間体143-1 (264.1 mg、0.565 mmol) 及び10%パラジウム炭素 (28.1 mg) の混合物を、H₂雰囲気下で撹拌した。1時間後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、中間体143-2を得た。LCMS: 334.1.

20

中間体143-3: メチル1-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

【化475】



30

【0754】

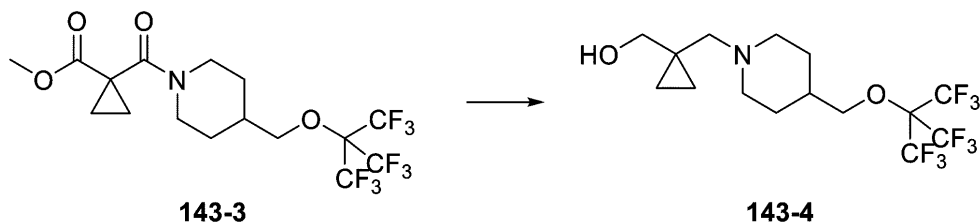
ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中の中間体143-2 (0.57 mmol)、1-メトキシカルボニルシクロプロパンカルボン酸 (88.3 mg、0.613 mmol)、及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (331.1 mg、0.87 mmol) の混合物を、ジイソプロピルエチルアミン (0.34 mL、2.0 mmol) を加えながら、室温で撹拌した。得られた混合物を、室温で撹拌した。3日後、反応混合物を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ (約25 mL×1)、次いで、水 (約25 mL×1) で洗浄した。水性画分を酢酸エチル (約20 mL×1) で抽出した後、得られた有機画分を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン中0~100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体143-3を得た。LCMS: 460.2.

40

中間体143-4: (1-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール

50

【化 4 7 6】

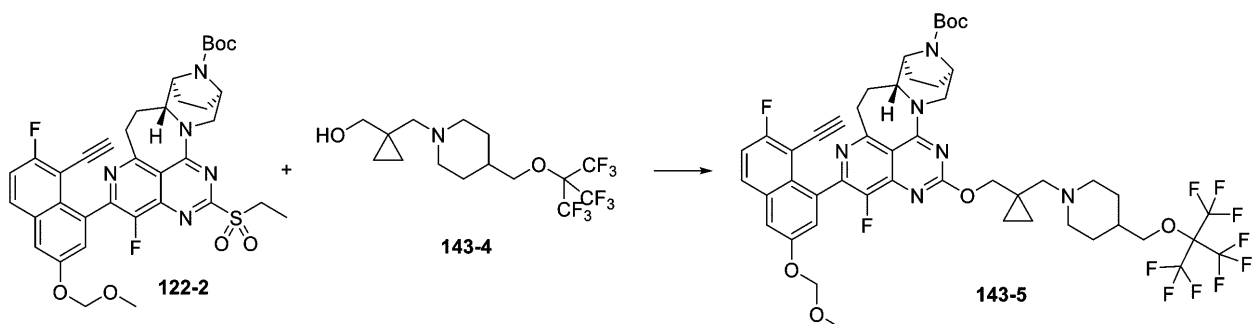


【0 7 5 5】

2 Mの水素化アルミニウムリチウム (0.44 mL、0.88 mmol) を添加しながら、メチル中間体 143-3 (198.9 mg、0.44 mmol) を 0℃で攪拌した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を、硫酸ナトリウム十水和物 (約2.3 g) として 0℃で攪拌した。混合物を10分間攪拌した後、それを、酢酸エチル (約20 mL) で希釈し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン中 0~100% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 143-4 を得た。LCMS: 418.2.

中間体 143-5: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((1-((4-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 4 7 7】



【0 7 5 6】

中間体 122-2 (41.4 mg、58.7 μmol) 及び中間体 143-4 (34.8 mg、83.5 μmol) の混合物を、トルエン (×2) と共蒸発させ、2-メチルテトラヒドロフラン (0.7 mL) に溶解させた。1 Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドを滴下しながら、溶液を 0℃で攪拌した。15分後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ で希釈し、生成物を酢酸エチル (×2) で抽出した。抽出物を水 (×1) で洗浄した後、有機画分を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、中間体 143-5 を得た。LCMS: 1029.4.

中間体 144-1: ((2R, 7aR) - 2 - ((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールトリフルオロ酢酸塩

10

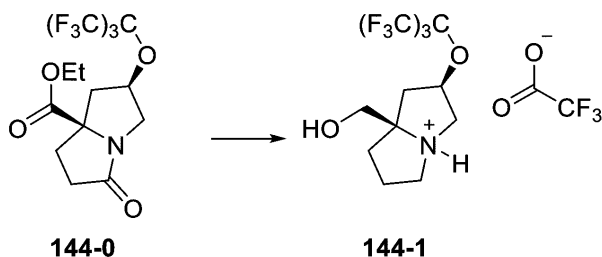
20

30

40

50

【化 4 7 8】

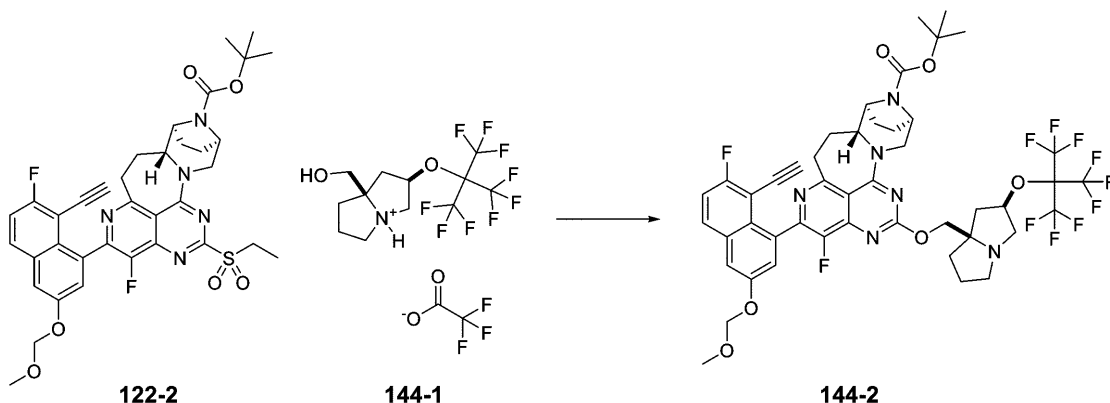


【0 7 5 7】

THF (4 mL) 中の中間体 144-0 (100 mol、231.88 μmol、1 当量) の溶液に、BF₃・Et₂O (526.57 mg、3.71 mmol、457.89 μL、16 当量) 及び NaBH₄ (70.18 mg、1.86 mmol、8 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を、追加の飽和 NH₄Cl 溶液 (3 mL) を 0℃ で添加することによってクエンチし、次いで、酢酸エチル (3 mL * 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100 * 30 mm * 5 μm; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 40%、10 分) によって精製して、中間体 144-1 を得て、その絶対立体化学を任意に割り当てた。LCMS: 376.1.

中間体 144-2: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8 - エチニル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 12 - ((シス - 2 - ((1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) プロパン - 2 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - ab] ヘプタレン - 14 - カルボキシレート

【化 4 7 9】



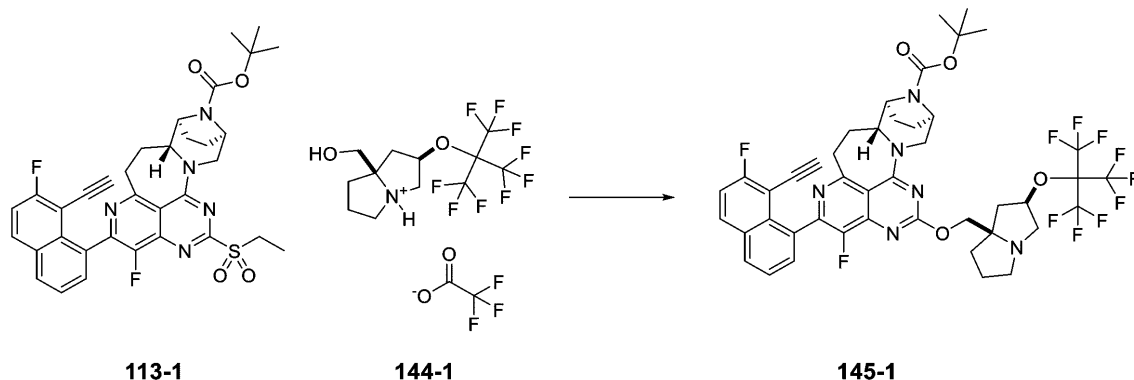
【0 7 5 8】

中間体 122-2 (5 mg、7 μmol) をトルエンから共沸させ、次いで、2 - メチル - テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。中間体 144-1 (5.5 mg、12 μmol) を高真空下で一晩放置した後、2 - メチル - テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。アルコールに、LiHMDS (テトラヒドロフラン中 1 M、26 μL、26 μmol) を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で 5 分間攪拌した。LCMS によって完全な変換が観察されるまで、追加の LiHMDS を滴下した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体 144-2 を単一の未知のシスピロリ

ジジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS：987.4.

中間体145-1：tert-ブチル(5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((シス-2-((1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化480】

10



20

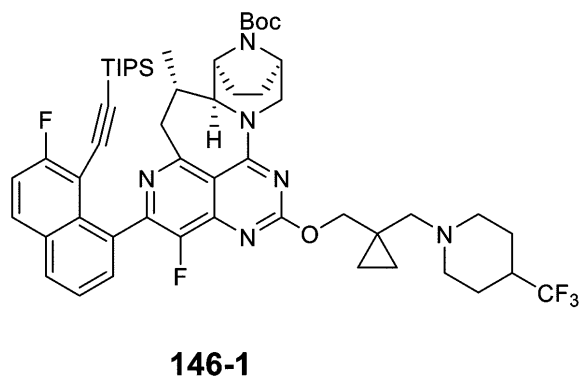
【0759】

中間体113-1(5mg、8μmol)をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。中間体144-1(6mg、12μmol)を高真空下で一晩放置した後、2-メチル-テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。アルコールに、LiHMDS(テトラヒドロフラン中1M、26μL、26μmol)を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で5分間攪拌した。LCMSによって変換が観察されるまで、追加のLiHMDSを滴下した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体145-1を単一の未知のシスピロリジン異性体として得て、これを、精製せずに次の工程で直接使用した。LCMS：927.4.

30

中間体146-1：tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5-メチル-12-((1-((4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化481】

40



50

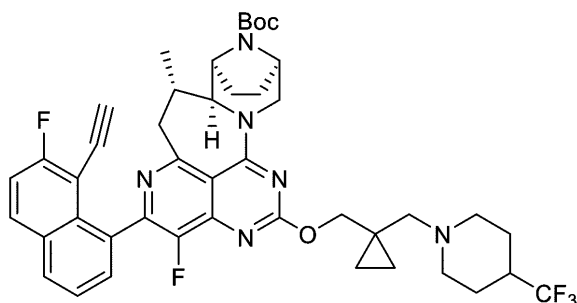
【0760】

中間体 146-1 を、((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールの代わりに、(1-((4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノールを使用して、中間体 84-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 959.2 [M+H]⁺

中間体 146-2: tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5-メチル-12-((1-((4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

10

【化 482】



20

146-2

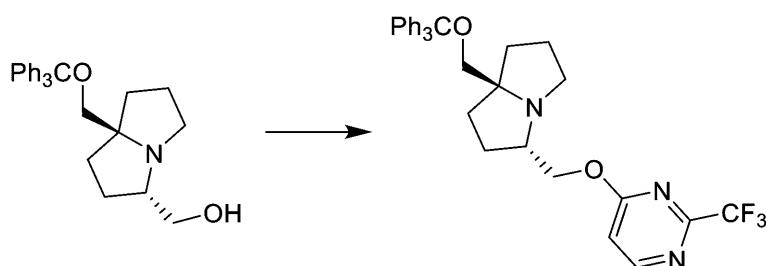
【0761】

中間体 146-2 を、中間体 84-4 の代わりに中間体 146-1 を使用して、中間体 84-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 803.1 [M+H]⁺

中間体 148-1: (3S, 7aS)-3-(((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

【化 483】

30



63-2

148-1

【0762】

THF (2 mL) 中の中間体 63-2 (50 mg、120.90 μmol、1 当量) の混合物に、t-BuOK (1 M、181.35 μL、1.5 当量) を 0℃ で添加し、得られた混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (26.48 mg、145.08 μmol、1.2 当量) を添加し、次いで、反応混合物を 25℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物を H₂O (10 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge 分取 OBD C18 150*40 mm*10 μm; 移動相: [水 (NH₃H₂O + NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 70%~95%、8 分) によって精製して、中間体 148-1 を得た。LCMS: 318.1 [M-C₁₉H₁₃]⁺.

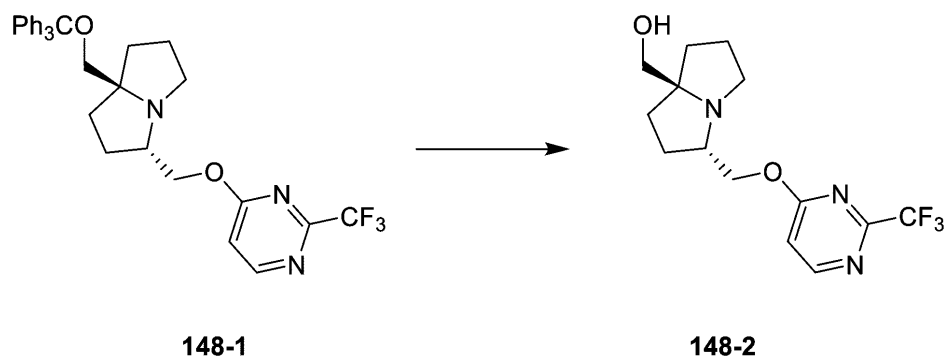
40

中間体 148-2: ((3S, 7aS)-3-(((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-

50

イル) メタノール

【化 4 8 4】



10

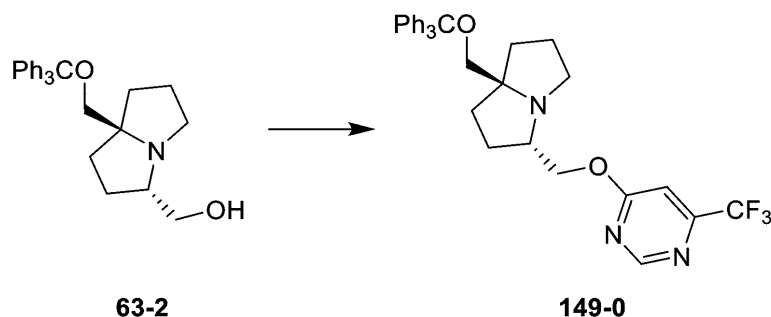
【0 7 6 3】

EtOAc (1 mL) 中の中間体 148-1 (130 mg、232.30 μmol、1 当量) の溶液に、HCl / EtOAc (0.25 mL) を添加した。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を H₂O (5 mL) で希釈し、EtOAc (4 mL * 3) で洗浄した。合わせた水相を凍結乾燥して、中間体 148-2 をその HCl 塩として得た。LCMS: 318.1.

中間体 149-0: ((3S, 7aS)-3-(((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

20

【化 4 8 5】



30

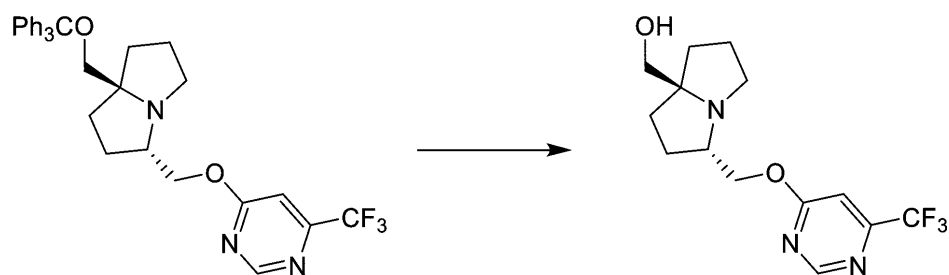
THF (1 mL) 中の中間体 63-2 (50 mg、120.90 μmol) の溶液に、t-BuOK (1 M、181.36 μL) を 0℃ で 30 分間添加し、次いで、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (26.48 mg、145.09 μmol) を添加した。混合物を 25℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL) に 0℃ で添加することによってクエンチし、次いで、EtOAc (10 mL * 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 μm; 移動相: [水 (NH₃H₂O + NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 50% ~ 95%、8 分) により精製して、中間体 149-0 を得た。LCMS: 560.2.

40

中間体 149-1: ((3S, 7aS)-3-(((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール

50

【化 4 8 6】



149-0

149-1

10

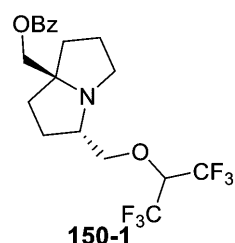
【0 7 6 4】

EtOAc (2 mL) 及び HCl / EtOAc (0.5 mL) 中の中間体 149-0 (120 mg、214.43 μ mol) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。反応溶液を、N₂でブロー乾燥する。残渣を、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μ m; 移動相: [水 (NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 10%~40%、8分) によって精製して、中間体 149-1 を得た。LCMS: 318.0.

中間体 150-1: ((3S, 7aS) - 3 - ((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メチルベンゾエート

20

【化 4 8 7】



150-1

【0 7 6 5】

中間体 150-1 を、中間体 63-2 の代わりに中間体 119-2 を使用して、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチル-プロパン-2-オール (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール) の代わりに 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールを使用して、中間体 109-1 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.99 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H).

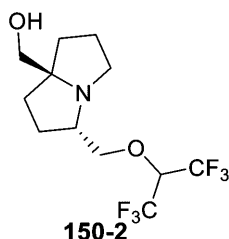
30

中間体 150-2: ((3S, 7aS) - 3 - ((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メタノール

40

50

【化 4 8 8】



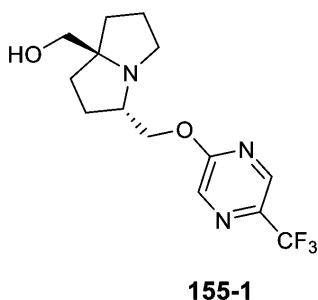
【 0 7 6 6】

中間体 1 5 0 - 2 を、中間体 1 1 9 - 3 の代わりに中間体 1 5 0 - 1 を使用して、中間体 1 1 9 - 4 と同様の方法で合成した。LCMS : 3 2 2 . 0 .

10

中間体 1 5 5 - 1 : ((3 S , 7 a S) - 3 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メタノール

【化 4 8 9】



20

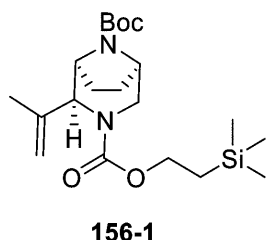
【 0 7 6 7】

中間体 1 5 5 - 1 を、4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジンの代わりに 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジンを使用して、中間体 1 4 8 - 2 と同様の方法で合成した。LCMS : 3 1 8 . 0 .

中間体 1 5 6 - 1 : 8 - (tert - ブチル) 3 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) (1 S , 2 S , 5 R) - 2 - (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 , 8 - ジカルボキシレート

30

【化 4 9 0】



【 0 7 6 8】

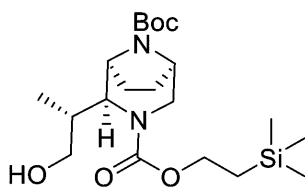
40

中間体 1 5 6 - 1 を、中間体 6 1 - 1 の代わりに中間体 8 6 - 4 を使用して、中間体 6 4 - 1 と同様の方法で合成した。LCMS : 4 1 9 . 1 [M + Na] + .

中間体 1 5 6 - 2 : 8 - (tert - ブチル) 3 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) (1 S , 2 S , 5 R) - 2 - ((R) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 , 8 - ジカルボキシレート

50

【化 4 9 1】



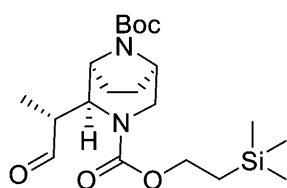
156-2

【0 7 6 9】

中間体 156-2 を、中間体 75-1 の代わりに中間体 156-1 を使用して、中間体 75-2 と同様の方法で合成した。この異性体は、より速く溶出される画分である。LCMS: 415.3 [M+H]⁺.

中間体 156-3: 8-(tert-ブチル) 3-(2-(トリメチルシリル)エチル) (1S, 2S, 5R) - 2-((R)-1-オキソプロパン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化 4 9 2】



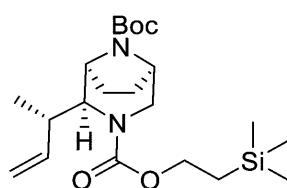
156-3

【0 7 7 0】

中間体 156-3 を、中間体 75-2 の代わりに中間体 156-2 を使用して、中間体 75-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 413.3 [M+H]⁺.

中間体 156-4: 8-(tert-ブチル) 3-(2-(トリメチルシリル)エチル) (1S, 2S, 5R) - 2-((S)-ブター 3-エン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化 4 9 3】



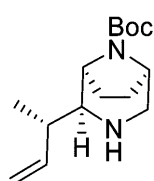
156-4

【0 7 7 1】

中間体 156-4 を、中間体 75-3 の代わりに中間体 156-3 を使用して、中間体 75-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 411.0 [M+H]⁺.

中間体 156-5: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2-((S)-ブター 3-エン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 4 9 4】



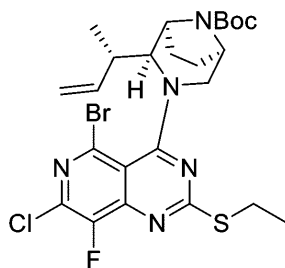
156-5

【0772】

中間体156-5を、中間体75-4の代わりに中間体156-4を使用して、中間体75-5と同様の方法で合成した。LCMS：267.1 [M+H]⁺.

中間体156-6：tert-ブチル(1S, 2S, 5R)-3-(5-ブロモ-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-((S)-ブタ-3-エン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化495】



156-6

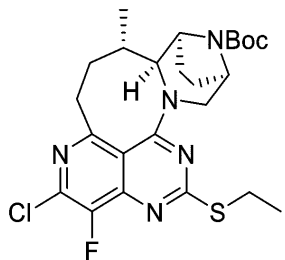
10

【0773】

中間体156-6を、中間体75-5の代わりに中間体156-5を使用して、中間体75-6と同様の方法で合成した。LCMS：586.8, 588.2 [M+H]⁺.

中間体156-7：tert-ブチル(6S, 6aS, 7S, 10R)-2-クロロ-13-(エチルチオ)-1-フルオロ-6-メチル-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化496】



156-7

30

【0774】

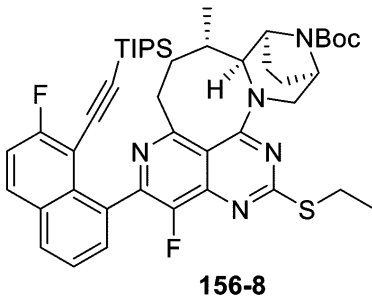
中間体156-7を、中間体75-6の代わりに中間体156-6を使用して、中間体75-7と同様の方法で合成した。LCMS：508.7 [M+H]⁺.

中間体156-8：tert-ブチル(6S, 6aS, 7S, 10R)-13-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-6-メチル-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

40

50

【化 4 9 7】



10

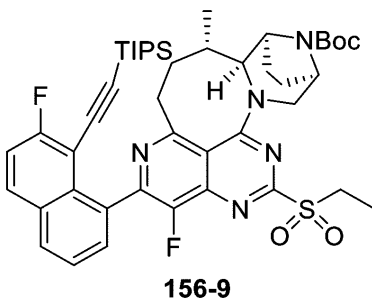
【0 7 7 5】

中間体 156-8 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 156-7 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 798.5 [M+H]⁺.

中間体 156-9: tert-ブチル (6S, 6aS, 7S, 10R) -13- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -6-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

20

【化 4 9 8】



30

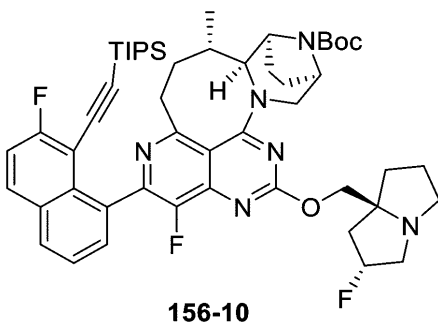
【0 7 7 6】

中間体 156-9 を、中間体 75-7 の代わりに中間体 156-8 を使用して、中間体 75-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 830.5 [M+H]⁺.

中間体 156-10: tert-ブチル (6S, 6aS, 7S, 10R) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -13- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -6-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

40

【化 4 9 9】



50

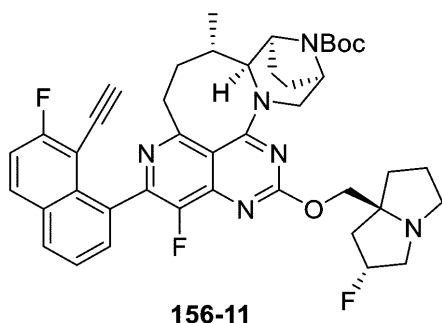
【0777】

中間体156-10を、中間体75-8の代わりに中間体156-9を使用して、中間体75-9と同様の方法で合成した。LCMS: 895.1 [M+H]⁺.

中間体156-11: tert-ブチル(6S, 6aS, 7S, 10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化500】

10



20

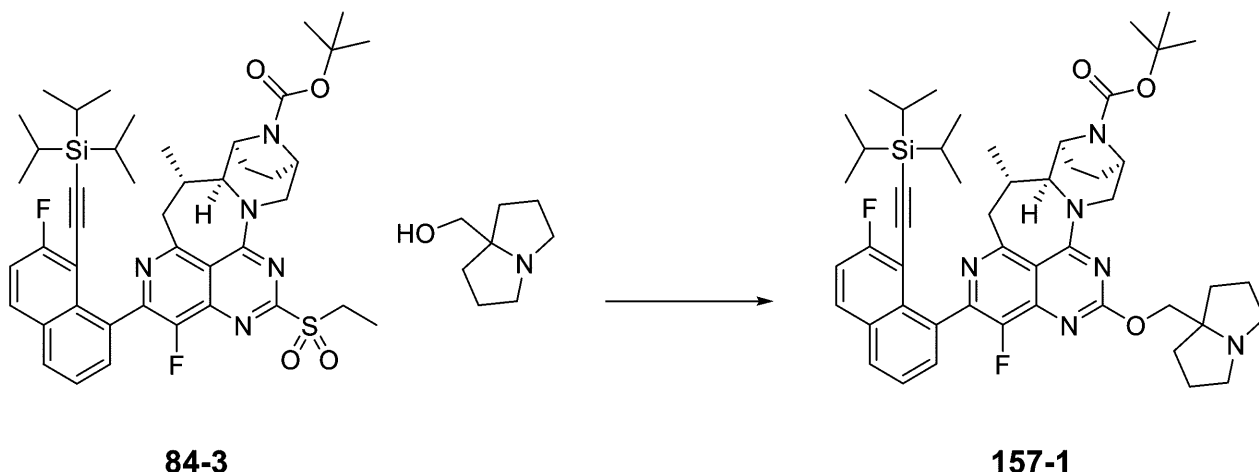
【0778】

中間体156-11を、中間体76-1の代わりに中間体156-10を使用して、中間体76-2と同様の方法で合成した。LCMS: 739.0 [M+H]⁺.

中間体157-1: tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5-メチル-12-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化501】

30



40

【0779】

中間体84-3(5mg、6μmol)をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメタノール(1.7mg、12μmol)を高真空下で一晩放置し、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。アルコールに、LiHMDS(テトラヒドロフラン中1M、11μL、11μmol)を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で5分間

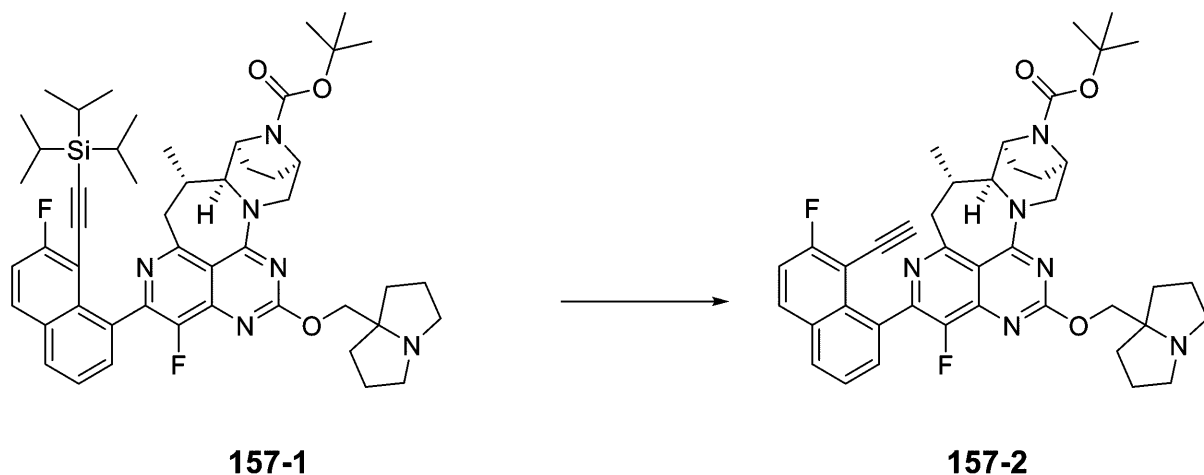
50

撹拌した。LCMSによって完全な変換が観察されるまで、追加のLiHMDSを添加した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体157-1を得て、これを、精製することなく次の工程で直接使用した。LCMS：863.5.

中間体157-2：tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5-メチル-12-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化502】

10

20



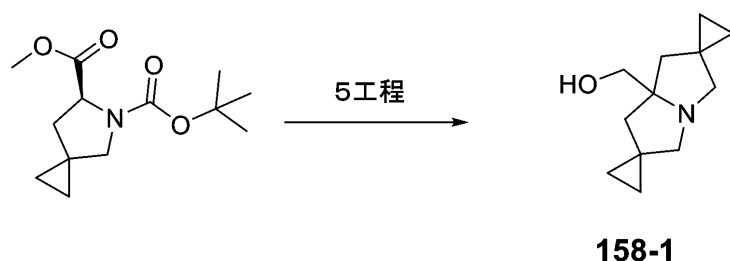
【0780】

バイアルに、中間体157-1(5.3mg、6μmol)及びフッ化セシウム(22mg、150μmol)を入れた。N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)を加えて、得られた混合物を30分間激しく撹拌した。酢酸(0.37μL、6μmol)及びジエチルエーテルを添加し、混合物を濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体157-2を得て、それを、精製せずに次の工程で使用した。LCMS：707.4.

30

中間体158-1：(1'H, 3'H, 5'H-ジスピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン-6', 1''-シクロプロパン]-7a'(7'H)-イル)メタノール
【化503】

40



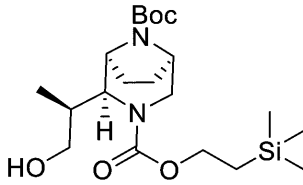
【0781】

中間体158-1を、出発物質としてO5-tert-ブチルO6-メチル(6S)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5, 6-ジカルボキシレートを使用して、中間体113-6と類似の方法で調製した。LCMS：194.2.

中間体159-1：8-(tert-ブチル)3-(2-(トリメチルシリル)エチル)(1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

50

【化 5 0 4】



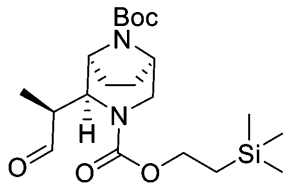
159-1

【 0 7 8 2】

中間体 159-1 を、中間体 75-1 の代わりに中間体 156-1 を使用して、中間体 75-2 と同様の方法で合成した。この異性体は、より遅く溶出される画分である。LCMS: 415.3 [M+H]⁺.

中間体 159-2: 8-(tert-ブチル) 3-(2-(トリメチルシリル) エチル) (1S, 2S, 5R) - 2-((S)-1-オキソプロパン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化 5 0 5】



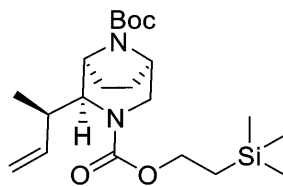
159-2

【 0 7 8 3】

中間体 159-2 を、中間体 75-2 の代わりに中間体 159-1 を使用して、中間体 75-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 413.3 [M+H]⁺.

中間体 159-3: 8-(tert-ブチル) 3-(2-(トリメチルシリル) エチル) (1S, 2S, 5R) - 2-((R)-ブター 3-エン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化 5 0 6】



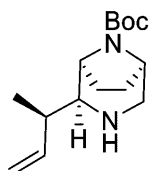
159-3

【 0 7 8 4】

中間体 159-3 を、中間体 75-3 の代わりに中間体 159-2 を使用して、中間体 75-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 411.0 [M+H]⁺.

中間体 159-4: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2-((R)-ブター 3-エン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 5 0 7】



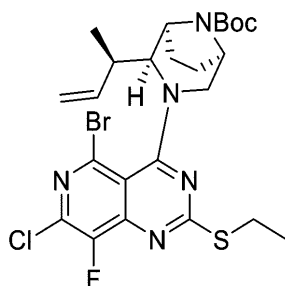
159-4

【0785】

中間体159-4を、中間体75-4の代わりに中間体159-3を使用して、中間体75-5と同様の方法で合成した。LCMS：267.1 [M+H]⁺.

中間体159-5：tert-ブチル(1S, 2S, 5R)-3-(5-ブロモ-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-((R)-ブタ-3-エン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化508】



159-5

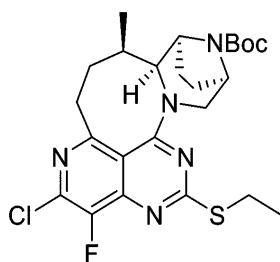
10

【0786】

中間体159-5を、中間体75-5の代わりに中間体159-4を使用して、中間体75-6と同様の方法で合成した。LCMS：586.7, 588.2 [M+H]⁺.

中間体159-6：tert-ブチル(6R, 6aS, 7S, 10R)-2-クロロ-13-(エチルチオ)-1-フルオロ-6-メチル-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化509】



159-6

30

【0787】

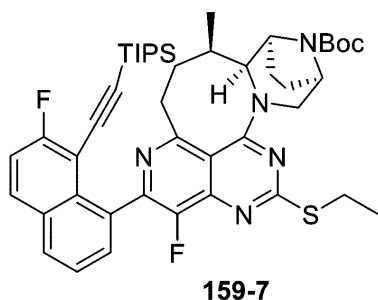
中間体159-6を、中間体75-6の代わりに中間体159-5を使用して、中間体75-7と同様の方法で合成した。LCMS：508.7 [M+H]⁺.

中間体159-7：tert-ブチル(6R, 6aS, 7S, 10R)-13-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-6-メチル-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

40

50

【化 5 1 0】



10

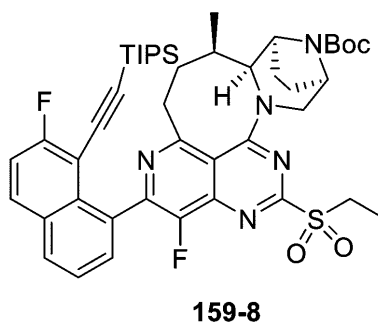
【0 7 8 8】

中間体 159-7 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 159-6 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 798.5 [M+H]⁺.

中間体 159-8: tert-ブチル (6R, 6aS, 7S, 10R) -13- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -6-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

20

【化 5 1 1】



30

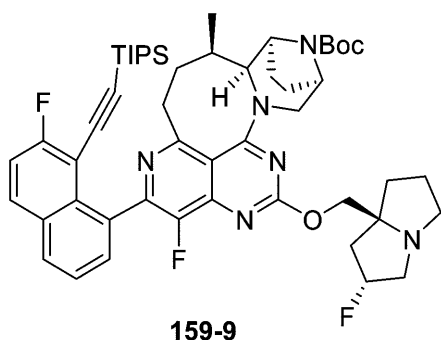
【0 7 8 9】

中間体 159-8 を、中間体 75-7 の代わりに中間体 159-7 を使用して、中間体 75-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 830.5 [M+H]⁺.

中間体 159-9: tert-ブチル (6R, 6aS, 7S, 10R) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -13- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -6-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

40

【化 5 1 2】



50

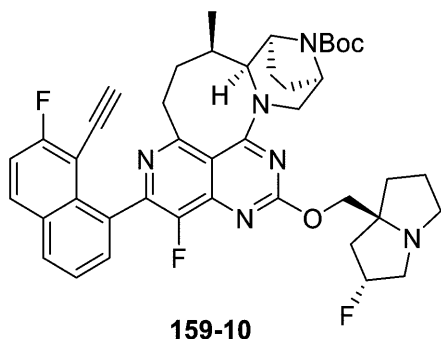
【0790】

中間体159-9を、中間体75-8の代わりに中間体159-8を使用して、中間体75-9と同様の方法で合成した。LCMS: 895.1 [M+H]⁺.

中間体159-10: tert-ブチル(6R, 6aS, 7S, 10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化513】

10



20

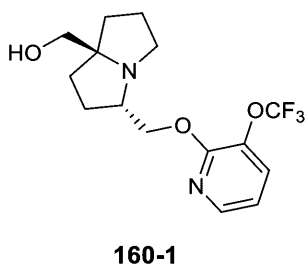
【0791】

中間体159-10を、中間体76-1の代わりに中間体159-9を使用して、中間体76-2と同様の方法で合成した。LCMS: 739.0 [M+H]⁺.

中間体160-1: ((3S, 7aS)-3-(((3-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール

【化514】

30



【0792】

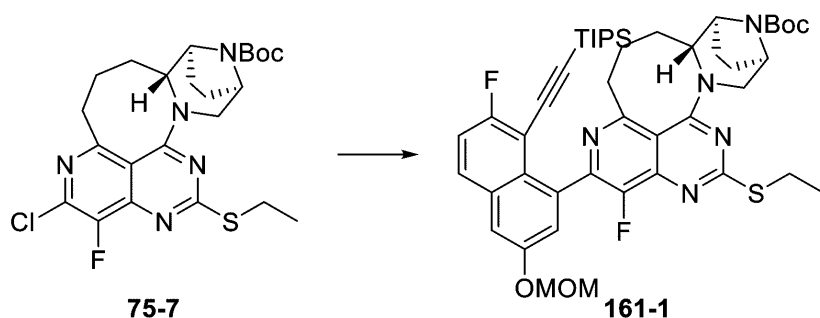
中間体160-1を、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの代わりに2-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)ピリジンを使用して、中間体148-2と同様の方法で合成した。LCMS: 333.1.

中間体161-1 tert-ブチル(6aR, 7S, 10R)-13-(エチルスルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

40

50

【化 5 1 5】



10

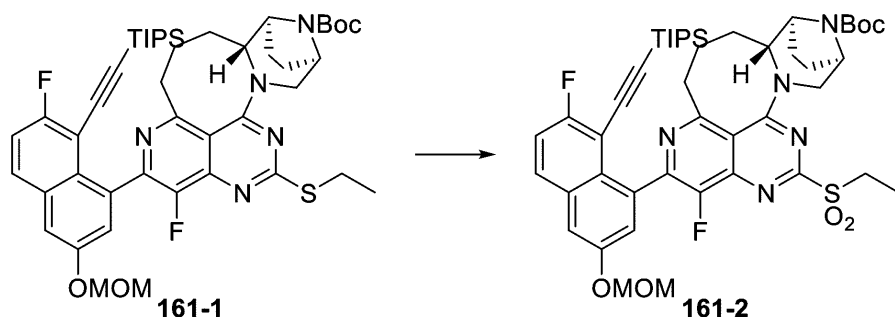
【0 7 9 3】

中間体 1 6 1 - 1 を、中間体 1 3 - 7 の代わりに中間体 7 5 - 7 を使用して、中間体 1 3 - 8 と同様の方法で合成した。LCMS: 844.6.

中間体 1 6 1 - 2 tert-ブチル (6 a R, 7 S, 1 0 R) - 1 3 - (エチルスルホニル) - 1 - フルオロ - 2 - (7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 6 a, 7, 8, 9, 1 0, 1 1 - オクタヒドロ - 4 H - 3, 1 1 a, 1 2, 1 4, 1 5 - ペンタアザ - 7, 1 0 - メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - de] ナフタレン - 1 5 - カルボキシレート

20

【化 5 1 6】



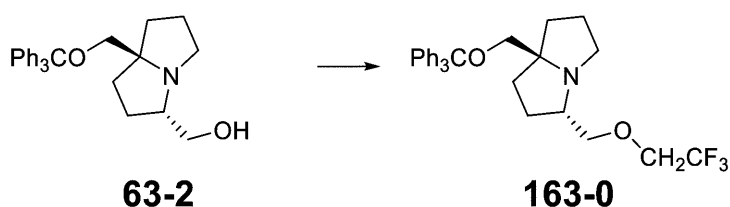
30

【0 7 9 4】

中間体 1 6 1 - 2 を、中間体 1 3 - 8 の代わりに中間体 1 6 1 - 1 を使用して、中間体 1 3 - 9 と同様の方法で合成した。LCMS: 876.3.

中間体 1 6 3 - 0: (3 S, 7 a S) - 3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) メチル) - 7 a - ((トリチルオキシ) メチル) ヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン

【化 5 1 7】



40

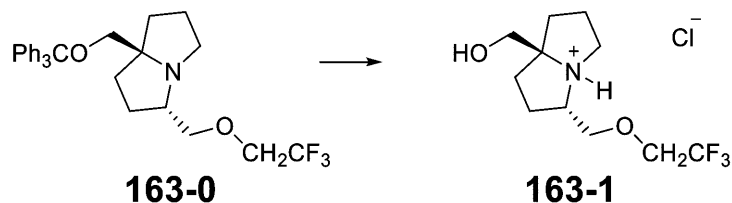
【0 7 9 5】

PhMe (2 mL) 中の 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (36.29 mg、362.71 μ mol、26.10 μ L、3 当量) 及び中間体 6 3 - 2 (50 mg、120.90 μ mol、1 当量) の溶液に、2 - (トリブチル - λ^5 - ホスファニリデン) アセトニトリル (87.54 mg、362.71 μ mol、3 当量) を添加した。混合物を、 N_2 下にて 80 $^{\circ}$ C で 12 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 - HPLC (カラム: Waters Xbridge 分取 OBD C18 150 * 40 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 50% ~ 85%、8 分) によって精製して、中間体 1 6 3 - 0 を得た。LCMS: 632.2.

50

中間体 163-1 : ((3 S , 7 a S) - 3 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) メチル) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メタノール塩化水素塩

【化 5 1 8】



10

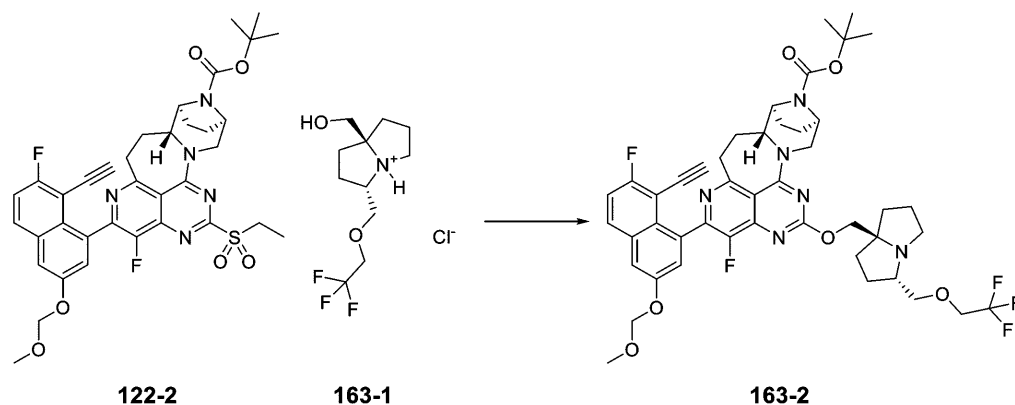
【 0 7 9 6】

EtOAc (2 mL) 中の中間体 163-0 (170 mg、343.04 μ mol、1 当量) の溶液に、HCl / EtOAc (0.5 mL) を添加した。混合物を 25 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 - HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100 * 30 mm * 5 μ m; 移動相: [水 (HCl) - ACN]; B % : 1 % ~ 20 %、10 分) によって精製して、中間体 163-1 を得た。LCMS : 254.1.

中間体 163-2 : tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-(((3S, 7aS) - 3 - ((2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 5 1 9】



30

【 0 7 9 7】

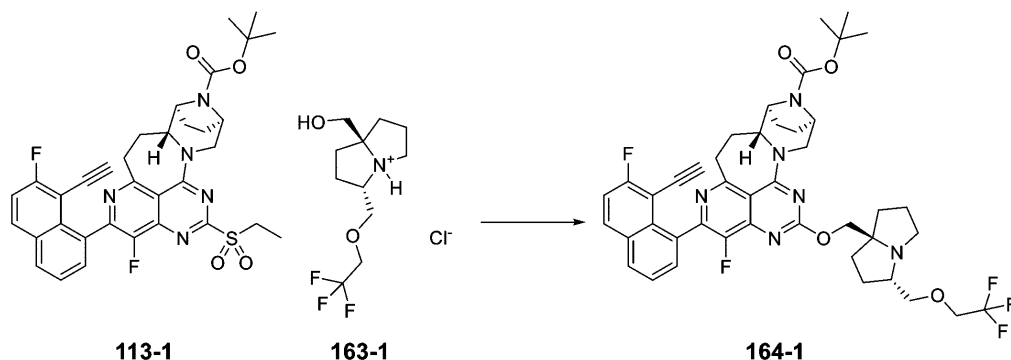
中間体 122-2 (5 mg、7 μ mol) をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。中間体 163-1 (3.4 mg、12 μ mol) を高真空下で一晩放置した後、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させた。アルコールに、LiHMDS (テトラヒドロフラン中 1 M、26 μ L、26 μ mol) を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で 5 分間攪拌した。LCMS によって変換が観察されるまで、追加の LiHMDS を滴下した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体 163-2 を得て、これを、精製することなく次の工程で直接使用した。LCMS : 865.4.

40

中間体 164-1 : tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-(((3S, 7aS) - 3 - ((2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-

50

7a(5H)-イル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化520】



10

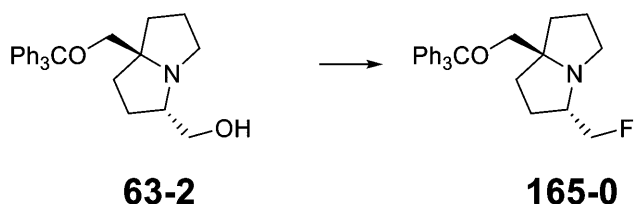
【0798】

中間体113-1(6mg、9 μ mol)をトルエンから共沸させ、次いで、2-メチルーテトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。中間体163-1(3.7mg、13 μ mol)を高真空下で一晩放置した後、2-メチルーテトラヒドロフラン(0.5mL)に溶解させた。アルコールに、LiHMDS(テトラヒドロフラン中1M、26 μ L、26 μ mol)を添加し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下でスルホン溶液に加えた。得られた溶液を室温で5分間攪拌した。LCMSによって完全な変換が観察されるまで、追加のLiHMDSを滴下した。溶液を酢酸エチル及びジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体164-1を得て、これを、精製することなく次の工程で直接使用した。LCMS: 805.4.

20

中間体165-0: (3S, 7aS)-3-(フルオロメチル)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

【化521】



30

【0799】

DCM(5mL)中の中間体63-2(100mg、241.81 μ mol、1当量)の溶液に、トリエチルアミン(48.94mg、483.62 μ mol、67.31 μ L、2当量)及び塩化メタンスルホニル(41.55mg、362.71 μ mol、28.07 μ L、1.5当量)を0 $^{\circ}$ Cで順次添加した。混合物を25 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)でクエンチして、DCM(10mL*3)で抽出し、合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。室温で残渣の3分の1に、フッ化テトラブチルアンモニウム溶液(テトラヒドロフラン中1.0M、10.0mL、10mmol)を添加し、得られた混合物を激しく攪拌して、70 $^{\circ}$ Cに加熱した。12時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をNaHCO₃(10mL)で希釈し、EtOAc 30mL(10mL*3)で抽出した。合わせた有機層をブライン20mL(10mL*2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC(カラム: Waters Xbridge分取OBD C18 150*40mm*10 μ m; 移動相: [水(NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35%~75%、8分)によって精製して、中間体165-0を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-

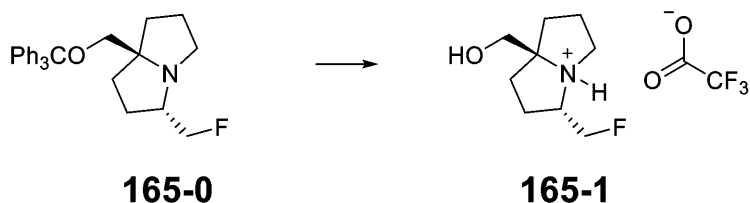
40

50

d) δ ppm 7.32–7.27 (m, 6H), 7.13–7.08 (m, 6H), 7.06–7.01 (m, 3H), 4.48–4.33 (m, 2H), 3.14–2.99 (m, 1H), 2.83 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 2.68 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 2.51 (dt, 1H, $J=6.0, 9.2$ Hz), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.66–1.44 (m, 6H), 1.34–1.20 (m, 1H).

中間体165-1: ((3S, 7aS)–3–(フルオロメチル)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メタノールトリフルオロ酢酸塩

【化522】



10

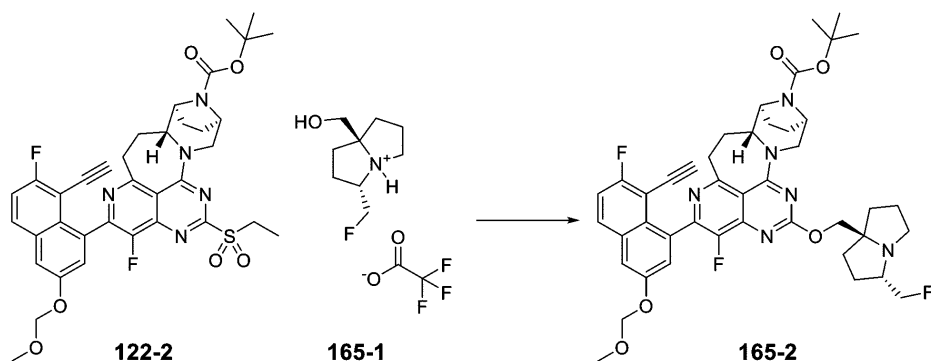
【0800】

中間体165-0 (140mg、336.91 μ mol、1当量)を、EtOAc (1.6mL) 及びHCl/EtOAc (0.4mL) に溶解させた。混合物を25℃で1時間攪拌した。残渣を、分取–HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μ m; 移動相: [水(TFA)–ACN]; B%: 1%~10%、10分) によって精製して、中間体165-1を得た。LCMS: 174.1.

20

中間体165-2: tert-ブチル(5aR, 6S, 9R)–2–(8-エチニル–7-フルオロ–3–(メトキシメトキシ)ナフタレン–1-イル)–1-フルオロ–12–((3S, 7aS)–3–(フルオロメチル)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ–6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン–14-カルボキシレート

【化523】



30

【0801】

中間体122-2 (5.5mg、8 μ mol) 及び中間体165-1 (3.4mg、12 μ mol) を、トルエンからN, N-ジイソプロピルエチルアミン (20 μ L) と一緒に共沸させ、2-メチル–テトラヒドロフラン (0.5mL) にアルゴン下で溶解させた。LiHMDS (テトラヒドロフラン中1M、27 μ L、27 μ mol) を添加し、得られた溶液を室温で5分間攪拌した。溶液をジエチルエーテルで希釈して、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体165-2を得て、これを、精製することなく次の工程で直接使用した。LCMS: 785.4.

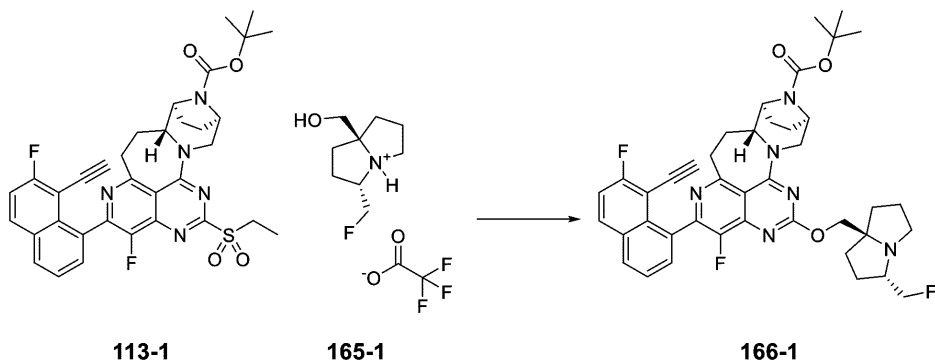
40

中間体166-1: tert-ブチル(5aR, 6S, 9R)–2–(8-エチニル–7-フルオロナフタレン–1-イル)–1-フルオロ–12–((3S, 7aS)–3–(フルオロメチル)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 1

50

4-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化524】



10

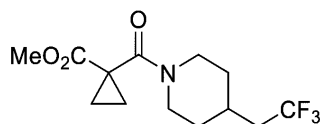
【0802】

中間体113-1 (5.5 mg、8 μmol) 及び中間体165-1 (3.7 mg、13 μmol) を、トルエンからN,N-ジイソプロピルエチルアミン (20 μL) と一緒に共沸させ、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) にアルゴン下で溶解させた。LiHMDS (テトラヒドロフラン中1 M、27 μL 、27 μmol) を添加し、得られた溶液を室温で5分間攪拌した。溶液をジエチルエーテルで希釈して、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体166-1を得て、これを、精製することなく次の工程で直接使用した。LCMS: 725.4.

20

中間体167-0: メチル1-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

【化525】



167-0

30

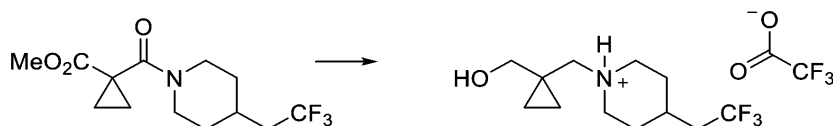
【0803】

DMF (1 mL) 中の4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン塩酸塩 (100 mg、491.1 μmol 、1当量) の溶液に、DIEA (190.4 mg、1.5 mmol、256.6 μL 、3当量)、1-(メトキシカルボニル)シクロプロパンカルボン酸 (70.8 mg、491.1 μmol 、1当量)、及びHATU (280.1 mg、736.6 μmol 、1.5当量) を添加した。混合物を25°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 μm ; 移動相: [水 (FA) - ACN]; B%: 10%~45%、8分) によって精製して、中間体167-0を得た。LCMS: 294.1.

40

中間体167-1: (1-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノールトリフルオロ酢酸塩

【化526】



167-0

167-1

50

【0804】

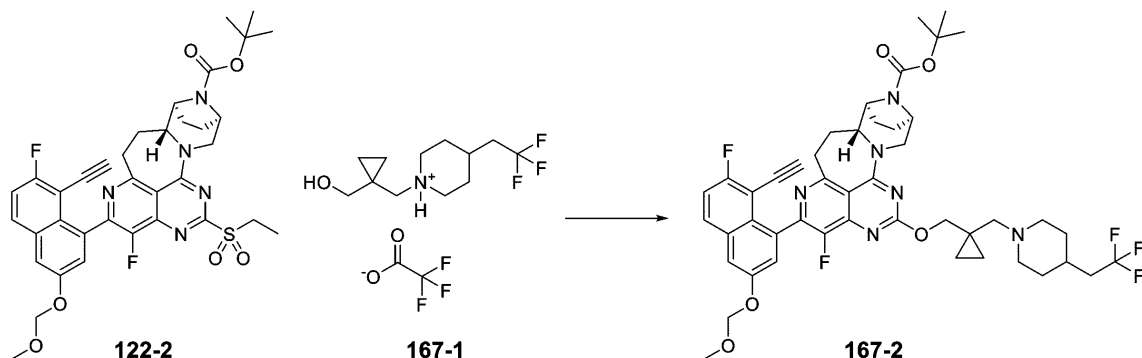
THF (2 mL) 中のメチル中間体 167-0 (60 mg、204.6 μ mol、1 当量) の混合物に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (464.6 mg、3.3 mmol、404.0 μ L、16 当量) を N_2 下にて 0 °C で添加し、反応混合物を 0 °C で 5 分間攪拌した。次いで、 NaBH_4 (61.9 mg、1.6 mmol、8 当量) を添加し、反応混合物を N_2 下にて 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) をゆっくり加え、反応混合物を N_2 下にて 0 °C で 0.5 時間攪拌し、次いで、 EtOAc (10 mL * 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 100 * 30 mm * 5 μ m; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 1% ~ 30%、10 分) によって精製して、中間体 167-1 を得た。LCMS: 252.1.

10

中間体 167-2: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((1-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化527】

20



【0805】

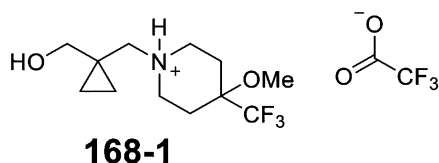
中間体 122-2 (5.5 mg、8 μ mol) 及び中間体 167-1 (4.3 mg、12 μ mol) を、トルエンから N , N -ジイソプロピルエチルアミン (20 μ L) と一緒に共沸させ、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) にアルゴン下で溶解させた。LiHMDS (テトラヒドロフラン中 1 M、27 μ L、27 μ mol) を添加し、得られた溶液を室温で 5 分間攪拌した。溶液をジエチルエーテルで希釈して、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体 167-2 を得て、これを、精製することなく次の工程で直接使用した。LCMS: 863.4.

30

中間体 168-1: (1-(4-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノールトリフルオロ酢酸塩

【化528】

40



【0806】

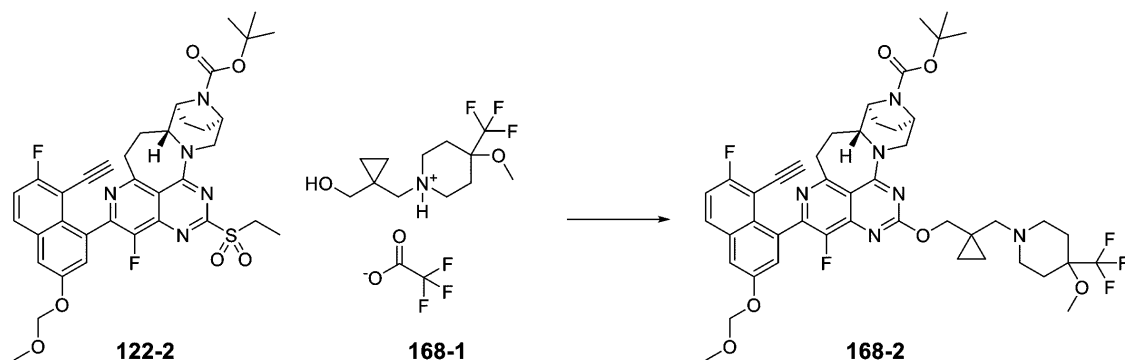
中間体 168-1 を、4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン塩酸塩の代わりに 4-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジンを使用して、中間体 167-1 と同様の方法で合成した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.0

50

4 (s, 2H), 2.81 (t, J=12.4 Hz, 2H), 2.39 (t, J=13.6 Hz, 2H), 2.13 (d, J=14.8 Hz, 2H), 0.83–0.75 (m, 2H), 0.60–0.52 (m, 2H).

中間体168-2: tert-ブチル(5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((1-((4-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化529】

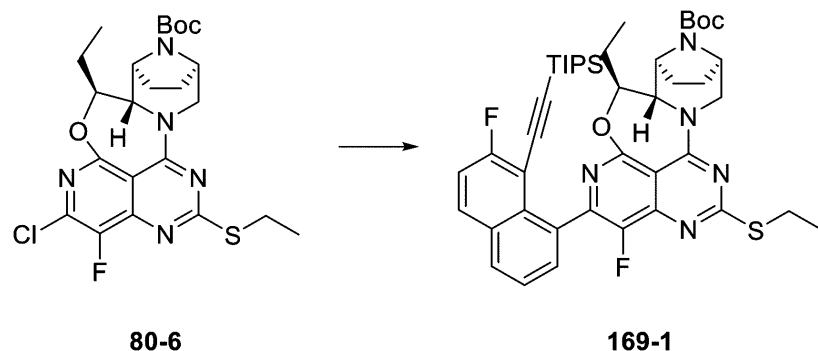


【0807】

中間体122-2 (5.5 mg、8 μmol) 及び中間体168-1 (4.5 mg、12 μmol) を、トルエンからN, N-ジイソプロピルエチルアミン (20 μL) と一緒に共沸させ、2-メチル-テトラヒドロフラン (0.5 mL) にアルゴン下で溶解させた。LiHMDS (テトラヒドロフラン中1 M、27 μL、27 μmol) を添加し、得られた溶液を室温で5分間攪拌した。溶液をジエチルエーテルで希釈して、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗中間体168-2を得て、これを、精製することなく次の工程で直接使用した。LCMS: 879.4.

中間体169-1 tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-5-エチル-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化530】

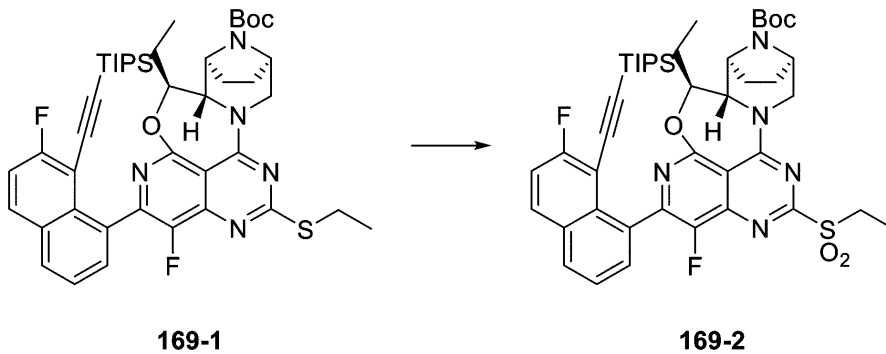


【0808】

中間体169-1を、中間体17-9の代わりに中間体80-6を使用して、中間体4-1と同様の方法で合成した。LCMS: 800.7.

中間体169-2: tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-5-エチル-12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロ

ピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化531】



10

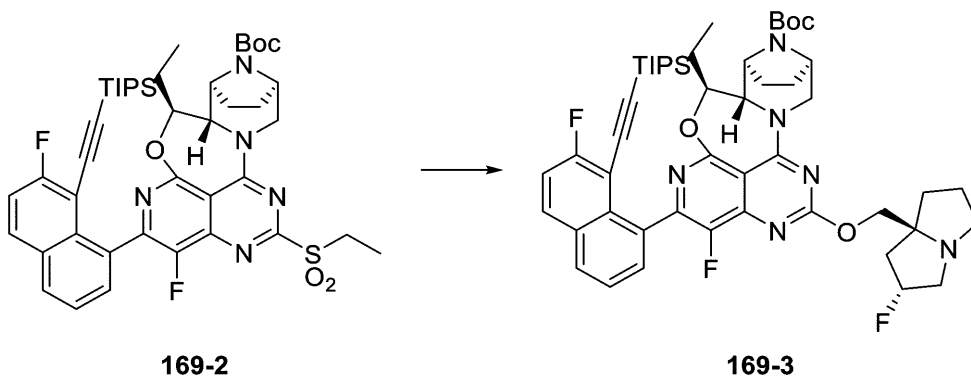
【0809】

中間体169-2を、中間体13-8の代わりに中間体169-1を使用して、中間体13-9と同様の方法で合成した。LCMS: 832.6.

中間体169-3 tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-5-エチル-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化532】



30

【0810】

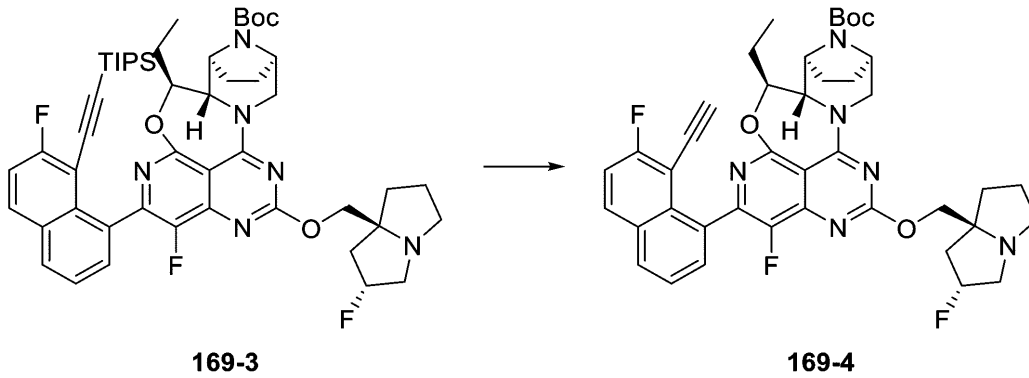
中間体169-3を、中間体13-9の代わりに中間体169-2を使用して、中間体13-10と同様の方法で合成した。LCMS: 897.3.

中間体169-4 tert-ブチル(5S, 5aS, 6S, 9R)-5-エチル-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 5 3 3】



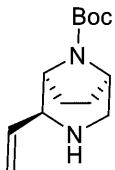
10

【0 8 1 1】

中間体 169-4 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 169-3 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 741.1.

中間体 170-1: *tert*-ブチル (1*S*, 2*S*, 5*R*)-2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 5 3 4】



170-1

20

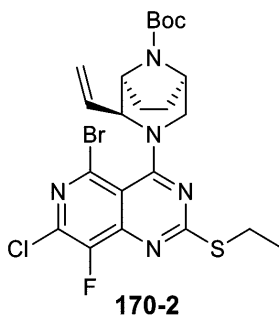
【0 8 1 2】

中間体 170-1 を、8-(*tert*-ブチル) 2-エチル (1*R*, 2*S*, 5*S*)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレートの代わりに、8-(*tert*-ブチル) 2-エチル (1*R*, 2*R*, 5*S*)-4-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレートを使用して、中間体 27-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 239.2

30

中間体 170-2: *tert*-ブチル (1*S*, 2*S*, 5*R*)-3-(5-ブロモ-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド [4,3-*d*] ピリミジン-4-イル)-2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 5 3 5】



40

【0 8 1 3】

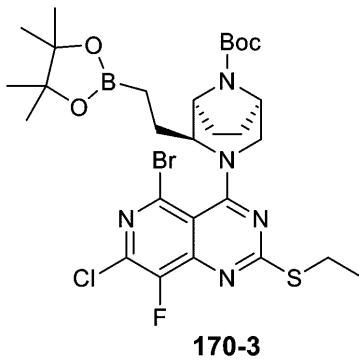
中間体 170-2 を、中間体 53-4 の代わりに中間体 170-1 を使用して、中間体 53-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 558.1

中間体 170-3: *tert*-ブチル (1*S*, 2*S*, 5*R*)-3-(5-ブロモ-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド [4,3-*d*] ピリミジン-4-イル)-2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

50

)-2-(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)エチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化536】



10

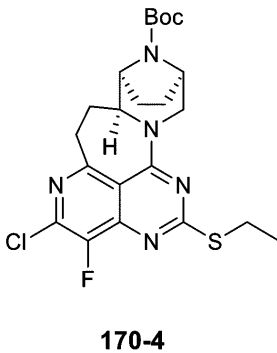
【0814】

中間体170-3を、中間体132-2の代わりに中間体170-2を使用して、中間体132-3と同様の方法で合成した。LCMS: 686.3

中間体170-4: tert-ブチル(5aS,6S,9R)-2-クロロ-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化537】



30

【0815】

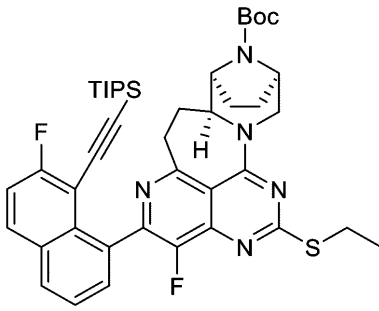
中間体170-4を、中間体132-3の代わりに中間体170-3を使用して、中間体132-4と同様の方法で合成した。LCMS: 480.2

中間体170-5: tert-ブチル(5aS,6S,9R)-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 5 3 8】



170-5

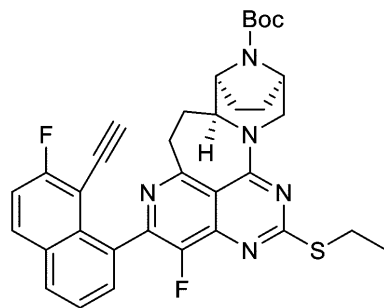
10

【 0 8 1 6】

中間体 170-5 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 170-4 を使用して、中間体 4-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 771.4.

中間体 170-6: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) -12- (エチルチオ) -2- (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) -1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 3 9】



170-6

20

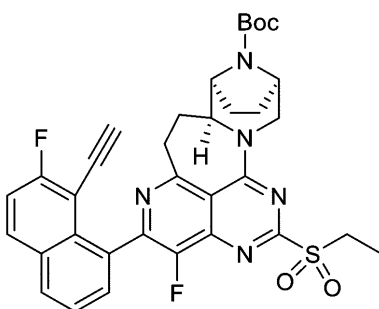
30

【 0 8 1 7】

中間体 170-6 を、中間体 28-1 の代わりに中間体 170-5 を使用して、中間体 28-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 615.3

中間体 170-7: tert-ブチル (5aS, 6S, 9R) -12- (エチルスルホニル) -2- (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) -1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 4 0】



170-7

40

50

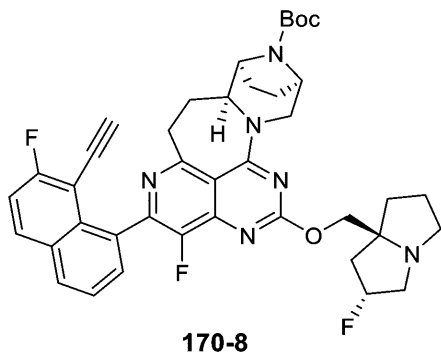
【0818】

中間体170-7を、中間体13-8の代わりに中間体170-6を使用して、中間体13-9と同様の方法で合成した。LCMS: 646.3.

中間体170-8: tert-ブチル(5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化541】

10



【0819】

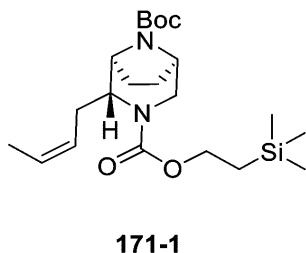
20

中間体170-8を、中間体53-9の代わりに中間体170-7を使用して、中間体53-10と同様の方法で合成した。LCMS: 711.4

中間体171-1: 8-(tert-ブチル)3-(2-(トリメチルシリル)エチル)(1S, 2R, 5R)-2-((Z)-ブター-2-エン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化542】

30



【0820】

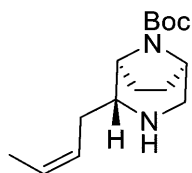
室温の、テトラヒドロフラン(10mL)中の(エチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(0.782g、2.11mmol)の激しく攪拌した溶液に、KHMD S溶液(テトラヒドロフラン中1.0M、1.8mL、2.6mmol)を滴下して、溶液を得た。混合物を室温で1時間攪拌し、-78℃に冷却し、その後、テトラヒドロフラン(5mL)中の中間体75-3(280mg、0.703mmol)の溶液を20分かけて滴下した。得られた反応溶液を室温まで徐々に加温し、3時間攪拌した。混合物をメタノール(10mL)でクエンチし、15分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、混合物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~40%酢酸エチル)によって精製して、中間体171-1を得た。LCMS: 433.6 [M+Na]⁺.

40

中間体171-2: tert-ブチル(1S, 2R, 5R)-2-((Z)-ブター-2-エン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 5 4 3】



171-2

【0 8 2 1】

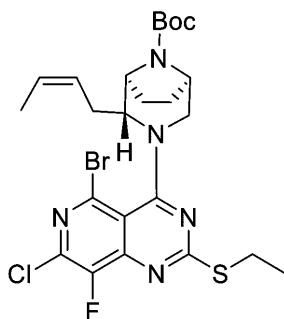
フッ化セシウム (481 mg、3.17 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 中の中間体 171-1 (260 mg、0.63 mmol) の激しく攪拌した溶液に、室温で添加した。得られた混合物を 90 °C で 30 分間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体 171-2 の粗生成物を得、これを、精製せずに次の工程に使用した。LCMS: 267.1 [M+H]⁺.

10

中間体 171-3: tert-ブチル (1S, 2R, 5R) -3-(5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル)-2-((Z)-ブタ-2-エン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 5 4 4】

20



171-3

30

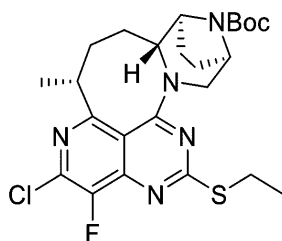
【0 8 2 2】

DCM (5 mL) 中の中間体 171-2 (160 mg、0.601 mmol)、中間体 53-1 (200 mg、0.560 mmol)、及び DIPEA (217 mg、1.68 mmol) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。混合物を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0% ~ 80% EtOAc) によって精製して、中間体 171-3 を得た。LCMS: 586.6, 588.2 [M+H]⁺.

中間体 171-4: tert-ブチル (4R, 6aR, 7S, 10R) -2-クロロ-13-(エチルチオ)-1-フルオロ-4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

40

【化 5 4 5】



171-4

10

【0 8 2 3】

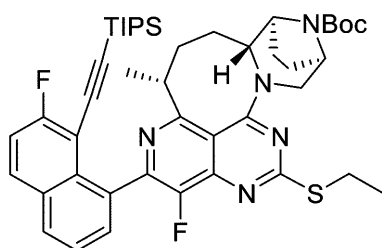
無水 2-メチル THF (8 mL) 中の中間体 171-3 (2.30 g、3.92 mmol) の激しく攪拌した溶液に、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナンの溶液 (テトラヒドロフラン中 0.50 M、11.8 mL、5.88 mmol) を室温で添加した。得られた溶液を 70 °C で 0.5 時間攪拌した後、それを、室温に冷却した。溶液を、Pd (dppf) Cl₂ (247 mg、0.35 mmol)、リン酸カリウム (2.23 g、10.5 mmol)、及び脱気水 (1.5 mL) を含有する反応バイアルに、窒素雰囲気下にて室温で移した。反応混合物を 90 °C で 10 分間攪拌した後、それを、室温に冷却した。混合物を水 (20 mL) で洗浄し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を収集して合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 50 % 酢酸エチル) によって精製して、171-4、174-1、及び 182-1 の分離不可能な混合物をより速く溶出した画分として、並びに 175-2 をより遅く溶出した画分として得た。LCMS: 508.4 [M + H]⁺.

20

中間体 171-5: tert-ブチル (4R, 6aR, 7S, 10R) -13- (エチルチオ) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

30

【化 5 4 6】



171-5

40

【0 8 2 4】

テトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (5 mL) 中の 171-4、174-1 及び 182-1 (1.35 g、2.66 mmol)、((2-フルオロ-8- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシラン (国際公開第 2021/041671 号に従って調製) (2.40 g、5.31 mmol)、[(ジ (1-アダマンチル) -ブチルホスフィン) -2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (387 mg、0.53 mmol)、リン酸カリウム (1.69 g、7.97 mmol) の激しく攪拌した混合物を、70 °C に加熱した。80 分後、得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (200 mL) を順次添加した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し

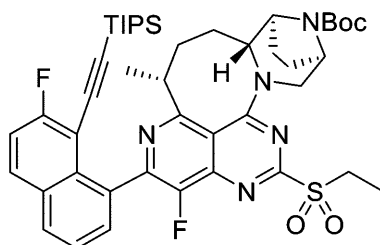
50

、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%酢酸エチル）によって精製して、171-5及び174-2の分離不可能な混合物をより遅く溶出した画分として、並びに182-2をより速く溶出した画分として得た。LCMS：798.6 [M+H]⁺。

中間体171-6：tert-ブチル（4R, 6aR, 7S, 10R）-13-（エチルスルホニル）-1-フルオロ-2-（7-フルオロ-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）-4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

10

【化547】



171-6

20

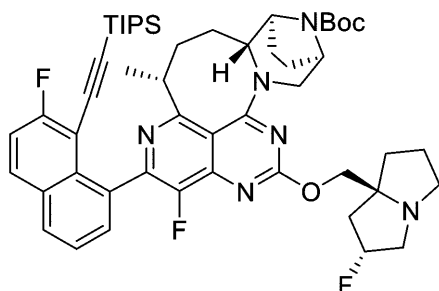
【0825】

3-クロロペルオキシ安息香酸（77重量%、535mg、2.39mmol）を、ジクロロメタン（15.0mL）中の中間体171-5及び174-2の混合物（760mg、0.95mmol）の激しく攪拌した溶液に、0℃で5分間かけて少量ずつ添加した。25分後、得られた混合物を室温に加温した。60分後、溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～75%酢酸エチル）によって精製して、より速く溶出する画分として中間体171-6、及びより遅く溶出する画分として中間体174-3を得た。LCMS：830.4 [M+H]⁺。

30

中間体171-7：tert-ブチル（4R, 6aR, 7S, 10R）-1-フルオロ-2-（7-フルオロ-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）-13-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化548】



171-7

40

【0826】

リチウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液（テトラヒドロフラン中1.0M、452μL、452μmol）を、中間体171-6（250mg、301μmol）、（2

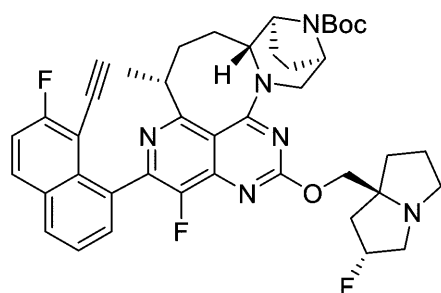
50

R, 7a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) - メタノ (125 mg、785 μmol)、及びテトラヒドロフラン (2.5 mL) の攪拌混合物に、シリンジを用いて 0°C で 1 分間かけて添加した。30 分後、酢酸エチル (20 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) を順次添加した。有機層を水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 171-7 の粗生成物を得た。LCMS: 895.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間体 171-8: tert-ブチル (4R, 6aR, 7S, 10R) - 2- (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-13- (((2R, 7a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) - イル) メトキシ) - 4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

10

【化 549】



171-8

20

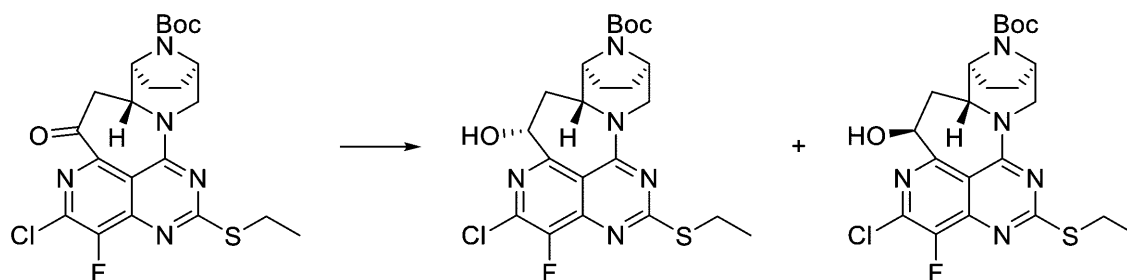
【0827】

フッ化セシウム (687 mg、4.52 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の中間体 171-7 (270 mg、0.302 mmol) の激しく攪拌した溶液に、室温で添加した。30 分後、酢酸エチル (100 mL) を添加した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体 171-8 の粗生成物を得た。LCMS: 739.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間体 172-1 tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) - 2-クロロ-12- (エチルチオ) - 1-フルオロ-4-ヒドロキシ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート、及び中間体 173-1 tert-ブチル (4S, 5aR, 6R, 9S) - 2-クロロ-12- (エチルチオ) - 1-フルオロ-4-ヒドロキシ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

30

【化 550】



97-2

172-1

173-1

40

【0828】

水素化ホウ素ナトリウム (118.5 mg、4.9 mmol) を、0°C で、メタノール (0.45 mL) 中の中間体 97-2 (35.2 mg、0.071 mmol) の激しく攪

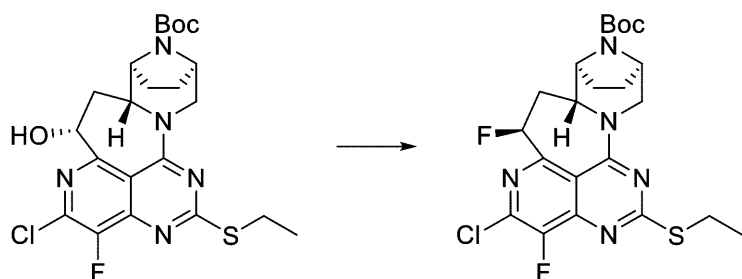
50

拌した溶液に添加した。反応混合物を 0℃で 25 分間攪拌した後、それを、水 (1 mL) で 0℃でクエンチした。混合物を、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0%~80% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 172-1 及び中間体 173-1 を得た。LCMS: 496.6.

中間体 172-2 tert-ブチル (4S, 5aR, 6S, 9R) - 2-クロロ-12-(エチルチオ)-1,4-ジフルオロ-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト [1,8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 551】

10



172-1

172-2

20

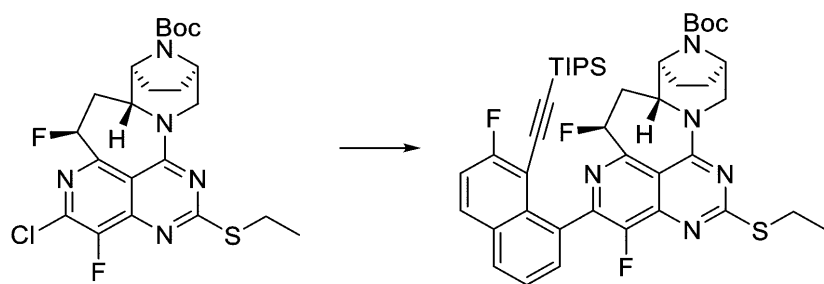
【0829】

無水ジクロロメタン (0.57 mL) 中の中間体 172-1 (61.0 mg、0.12 mmol) の激しく攪拌した溶液に、-78℃でジエチルアミノ硫黄トリフルオリドを添加した。混合物を -78℃で 1 時間攪拌した後、それを、-78℃で水 (1 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL) でクエンチした。得られた混合物を、ジクロロメタン (3×5 mL) で抽出した。有機層を収集して合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 172-2 を得た。LCMS: 498.6.

中間体 172-3 tert-ブチル (4S, 5aR, 6S, 9R) - 12-(エチルチオ)-1,4-ジフルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト [1,8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

30

【化 552】



172-2

172-3

40

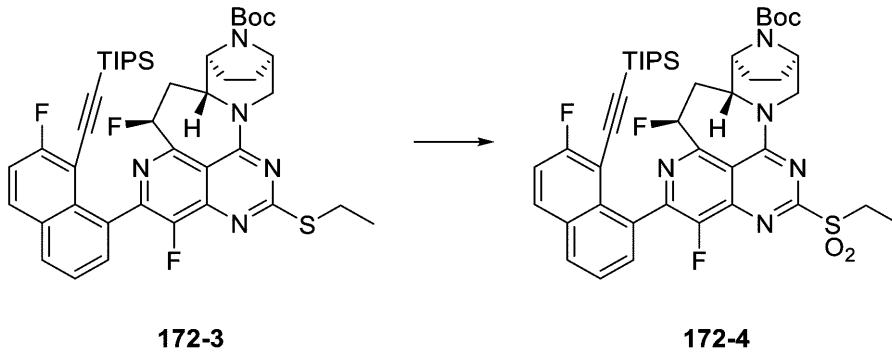
【0830】

中間体 172-3 を、中間体 13-7 の代わりに中間体 172-2 を使用して、中間体 13-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 788.6.

中間体 172-4 tert-ブチル (4S, 5aR, 6S, 9R) - 12-(エチルスルホニル)-1,4-ジフルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシ

50

リル) エチニル) ナフタレン-1-イル)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化553】



10

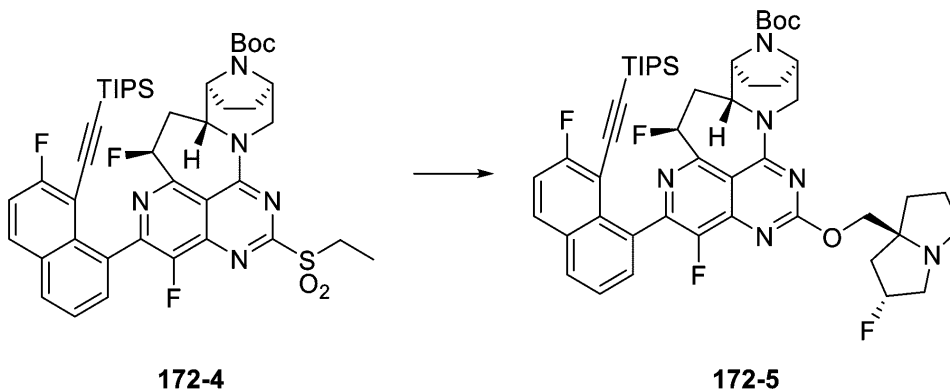
【0831】

中間体172-4を、中間体13-8の代わりに中間体172-3を使用して、中間体13-9と同様の方法で合成した。LCMS: 820.4.

中間体172-5 tert-ブチル(4S, 5aR, 6S, 9R)-1, 4-ジフルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a b]ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化554】



30

【0832】

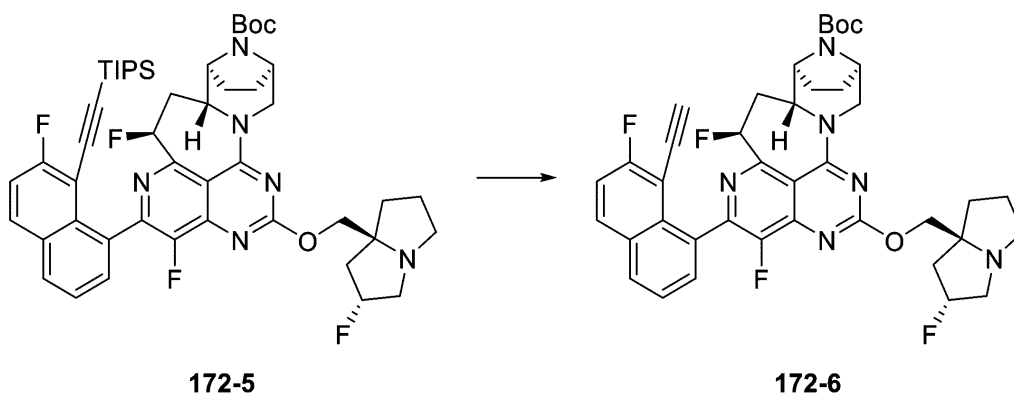
中間体172-5を、中間体13-9の代わりに中間体172-4を使用して、中間体13-10と同様の方法で合成した。LCMS: 885.2.

中間体172-6 tert-ブチル(4S, 5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1, 4-ジフルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a b]ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 5 5 5】



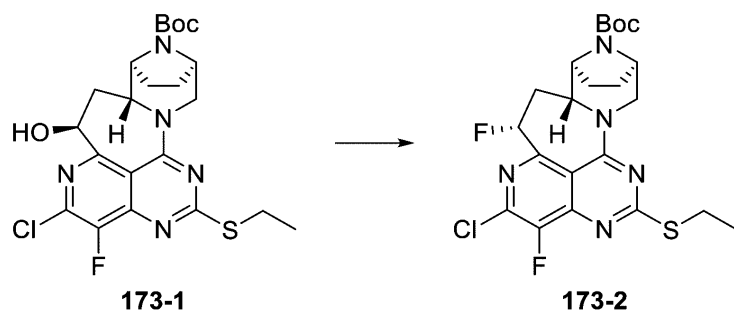
10

【0 8 3 3】

中間体 172-6 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 172-5 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 729.0.

中間体 173-2 tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) - 2-クロロ-12-(エチルチオ)-1,4-ジフルオロ-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト [1,8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 5 6】



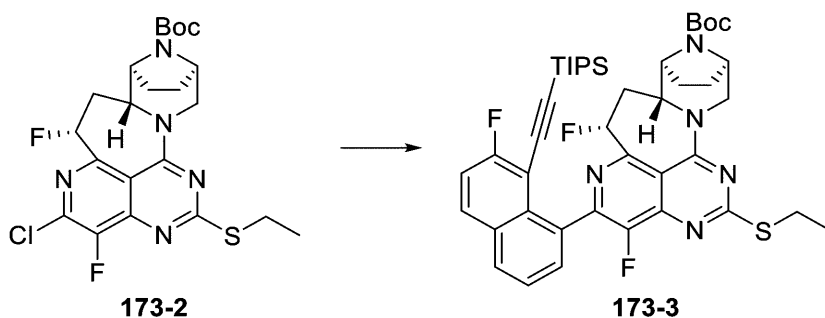
20

【0 8 3 4】

中間体 173-2 を、中間体 172-1 の代わりに中間体 173-1 を使用して、中間体 172-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 498.2.

中間体 173-3 tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) - 12-(エチルチオ)-1,4-ジフルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト [1,8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 5 7】



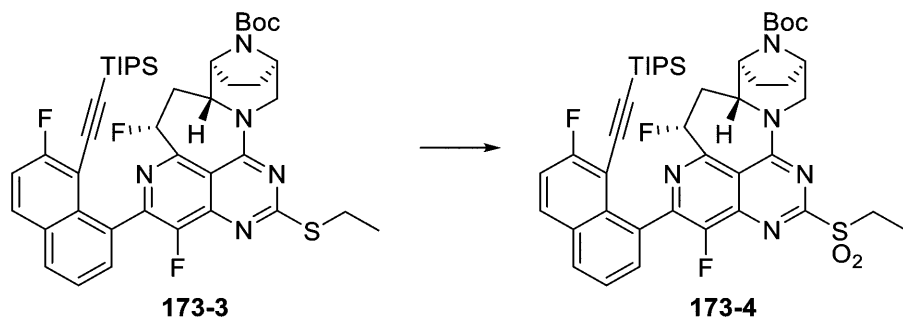
40

【0 8 3 5】

中間体 173-3 を、中間体 13-7 の代わりに中間体 173-2 を使用して、中間体 13-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 788.5.

50

中間体 173-4 tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) -12- (エチルスルホニル) -1, 4-ジフルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化 558】



10

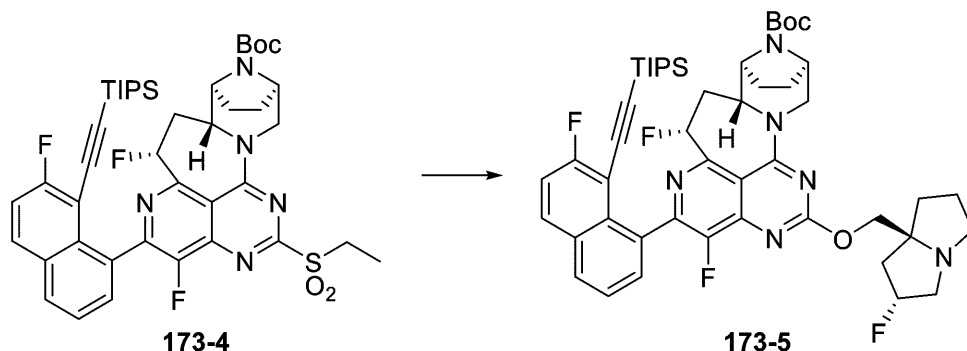
【0836】

中間体 173-4 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 173-3 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 820.2.

中間体 173-5 tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) -1, 4-ジフルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 559】



30

【0837】

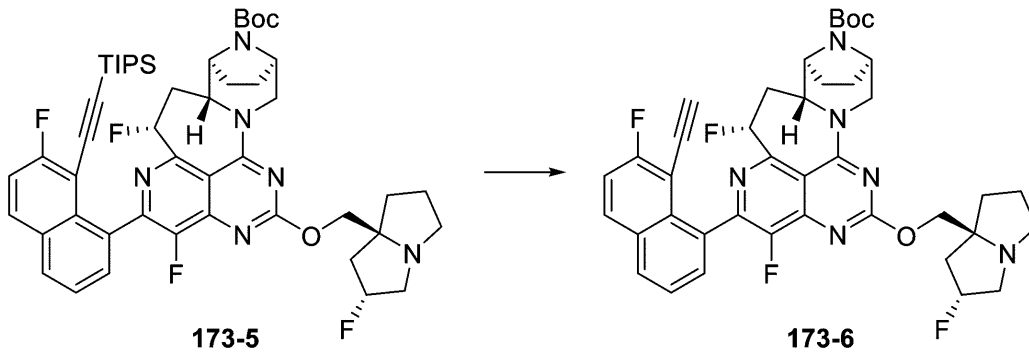
中間体 173-5 を、中間体 13-9 の代わりに中間体 173-4 を使用して、中間体 13-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 885.2.

中間体 173-6 tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) -2- (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) -1, 4-ジフルオロ-12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 5 6 0】



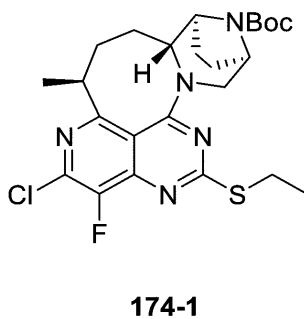
10

【 0 8 3 8】

中間体 173-6 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 173-5 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 728.9.

中間体 174-1: tert-ブチル (4S, 6aR, 7S, 10R) - 2-クロロ-13- (エチルチオ) - 1-フルオロ-4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

【化 5 6 1】



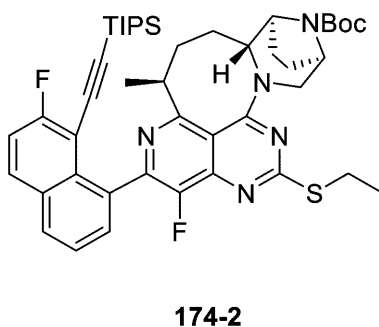
20

【 0 8 3 9】

中間体 174-1 を、中間体 75-6 の代わりに中間体 171-3 を使用して、中間体 75-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 508.3 [M+H]⁺.

中間体 174-2: tert-ブチル (4S, 6aR, 7S, 10R) - 13- (エチルチオ) - 1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) - 4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

【化 5 6 2】



40

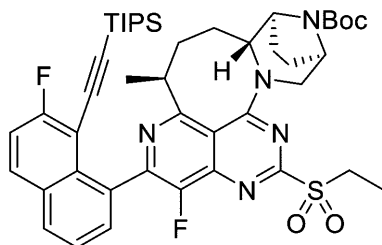
【 0 8 4 0】

50

中間体 174-2 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 174-1 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 798.6 [M+H]⁺.

中間体 174-3: tert-ブチル (4S, 6aR, 7S, 10R) -13- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

【化 563】



174-3

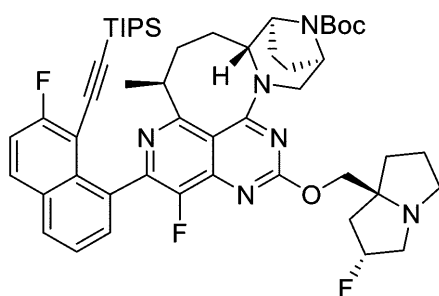
10

【0841】

中間体 174-3 を、中間体 75-7 の代わりに中間体 174-2 を使用して、中間体 75-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 830.4 [M+H]⁺.

中間体 174-4: tert-ブチル (4S, 6aR, 7S, 10R) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -13- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

【化 564】



174-4

30

【0842】

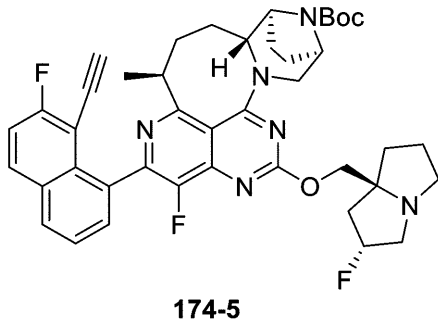
中間体 174-4 を、中間体 75-8 の代わりに中間体 174-3 を使用して、中間体 75-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 895.2 [M+H]⁺.

中間体 174-5: tert-ブチル (4S, 6aR, 7S, 10R) -2- (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) -1-フルオロ-13- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

40

50

【化 5 6 5】



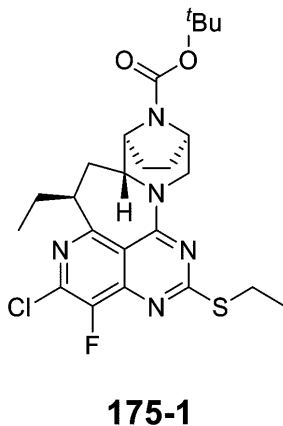
10

【 0 8 4 3】

中間体 174-5 を、中間体 76-1 の代わりに中間体 174-4 を使用して、中間体 76-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 739.1 [M+H]⁺.

中間体 175-1: tert-ブチル (4S, 5aR, 6S, 9R) - 2-クロロ-4-エチル-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 6 6】



20

30

【 0 8 4 4】

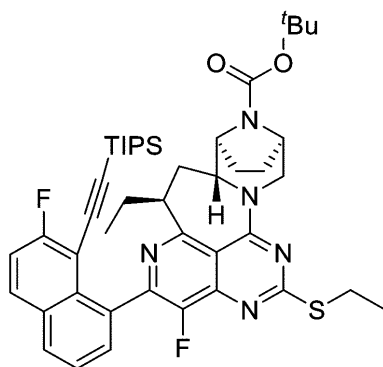
中間体 175-1 を、中間体 75-6 の代わりに中間体 171-3 を使用して、中間体 75-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 508.3 [M+H]⁺.

中間体 175-2: tert-ブチル (4S, 5aR, 6S, 9R) - 4-エチル-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 5 6 7】

**175-2**

10

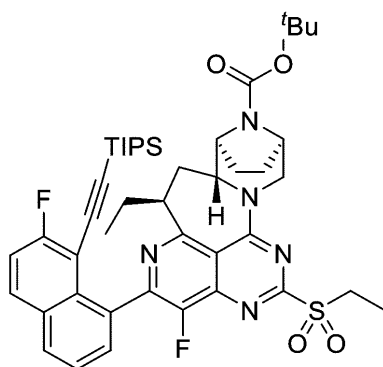
【 0 8 4 5】

中間体 175-2 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 175-1 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 798.6 [M+H]⁺.

中間体 175-3: tert-ブチル (4S, 5aR, 6S, 9R) - 4-エチル-12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 5 6 8】

**175-3**

30

【 0 8 4 6】

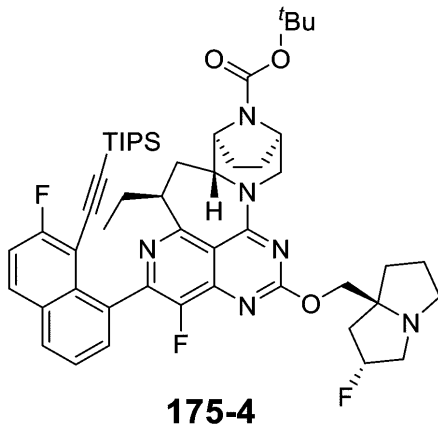
中間体 175-3 を、中間体 75-7 の代わりに中間体 175-2 を使用して、中間体 75-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 830.4 [M+H]⁺.

中間体 175-4: tert-ブチル (4S, 5aR, 6S, 9R) - 4-エチル-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 5 6 9】



10

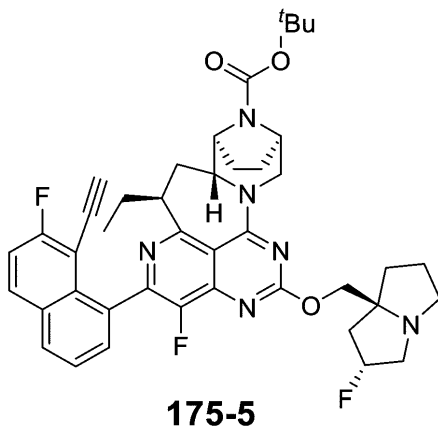
【 0 8 4 7】

中間体 175-4 を、中間体 75-8 の代わりに中間体 175-3 を使用して、中間体 75-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 895.2 [M+H]⁺.

中間体 175-5: tert-ブチル (4S, 5aR, 6S, 9R)-4-エチル-2-((8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 5 7 0】



30

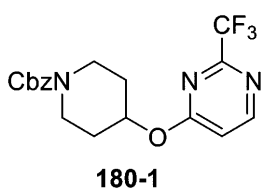
【 0 8 4 8】

中間体 175-5 を、中間体 76-1 の代わりに中間体 175-4 を使用して、中間体 76-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 739.1 [M+H]⁺.

中間体 180-1: ベンジル 4-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 5 7 1】



【 0 8 4 9】

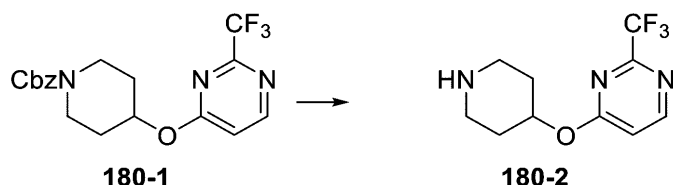
0℃で、水素化ナトリウム（鉱油中60%、73mg、1.79mmol）を、2mLのDMF中のベンジル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（211mg、

50

0.897 mmol) に添加した。4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン 1 (204 mg、0.897 mmol) を、10 分後に添加した。反応物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応物を、飽和重炭酸溶液を添加することによってクエンチし、生成物を EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、シリカカラム (EtOAc/ヘキサンで溶出、0~100%) によって精製して、中間体 180-1 を得た。LCMS: 382.2.

中間体 180-2: 4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン

【化 572】



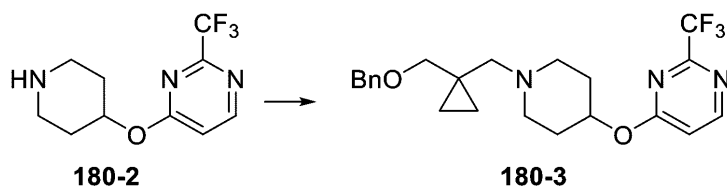
10

【0850】

中間体 180-1 (81 mg、0.21 mmol)、EtOAc (10 mL)、EtOH (10 mL)、及びパラジウム (活性炭上 10 重量%、30 mg) の攪拌混合物を、室温で水素ガス (バルーン) 雰囲気下に置いた。1 時間後、得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体 180-2 を得た。LCMS: 248.2.

中間体 180-3: 4-((1-((1-((ベンジルオキシ)メチル)シクロプロピル)メチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン

20



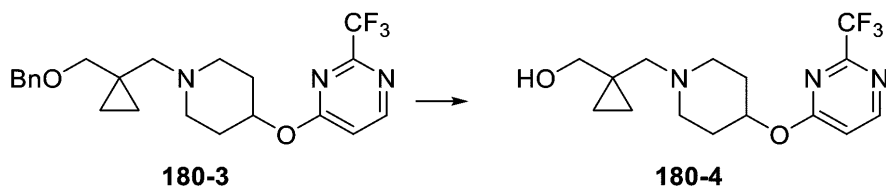
【0851】

丸底フラスコ中で、1-((ベンジルオキシ)メチル)シクロプロパン-1-カルバルデヒド (40 mg、0.21 mmol)、及び中間体 180-2 (52 mg、0.21 mmol) を、1.5 mL の THF に溶解させた。反応物を室温で 30 分間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドライド (89 mg、0.42 mmol) を添加し、続いて、酢酸を 1 滴添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。飽和重炭酸溶液を反応物に加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、シリカカラム (EtOAc/ヘキサンで溶出、0~100%) によって精製して、中間体 180-3 を得た。LCMS: 422.2.

30

中間体 180-4: (1-((4-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール

【化 574】



40

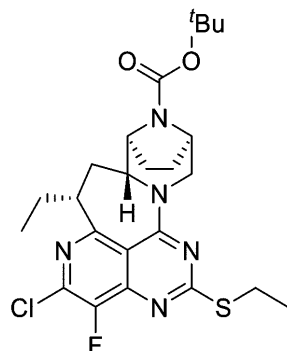
【0852】

中間体 180-3 (65 mg、0.154 mmol)、EtOAc (5 mL)、EtOH (5 mL)、パラジウム (活性炭上 10 重量%、20 mg) の攪拌混合物を、室温で水素ガス (バルーン) 雰囲気下に置いた。1 時間後、得られた混合物を濾過し、濾液を減圧

50

下で濃縮して、中間体 180-4 を得た。LCMS: 332.2.

中間体 182-1: tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) - 2-クロロ-4-エチル-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化 575】



182-1

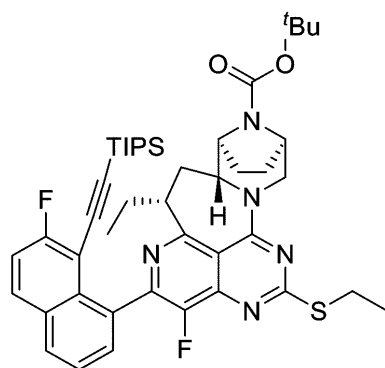
10

【0853】

中間体 182-1 を、中間体 75-6 の代わりに中間体 171-3 を使用して、中間体 75-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 508.3 [M+H]⁺.

20

中間体 182-2: tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) - 4-エチル-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート
【化 576】



182-2

30

【0854】

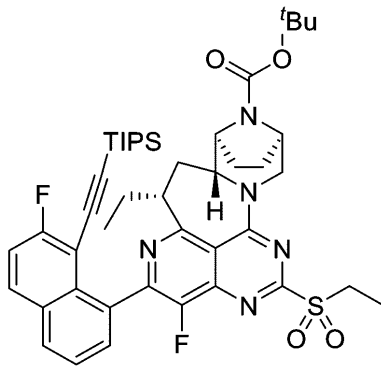
中間体 182-2 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 182-1 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 798.6 [M+H]⁺.

40

中間体 182-3: tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) - 4-エチル-12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

【化 5 7 7】

**182-3**

10

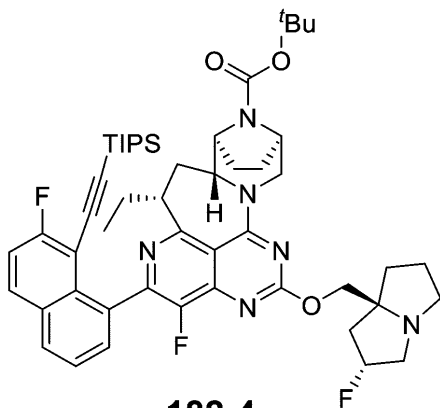
【0 8 5 5】

中間体 182-3 を、中間体 75-7 の代わりに中間体 182-2 を使用して、中間体 75-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 830.4 [M+H]⁺.

中間体 182-4: tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) - 4-エチル-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 5 7 8】

**182-4**

30

【0 8 5 6】

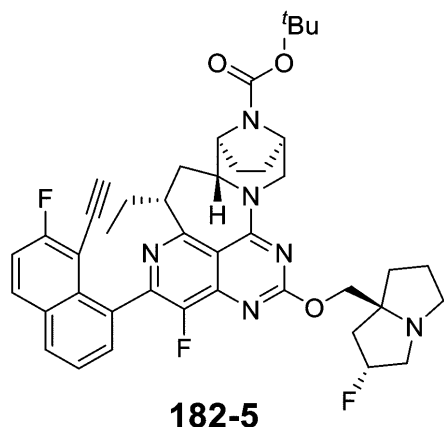
中間体 182-4 を、中間体 75-8 の代わりに中間体 182-3 を使用して、中間体 75-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 895.2 [M+H]⁺.

中間体 182-5: tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) - 4-エチル-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 5 7 9】



10

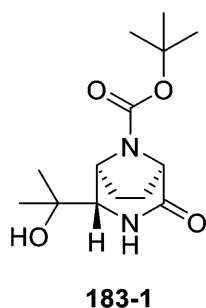
【 0 8 5 7】

中間体 182-5 を、中間体 76-1 の代わりに中間体 182-4 を使用して、中間体 76-2 と同様の方法で合成した。LCMS: 739.1 [M+H]⁺.

中間体 183-1: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 4-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 5 8 0】

20



【 0 8 5 8】

30

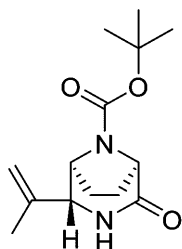
8 - (tert-ブチル) 2-エチル (1S, 2S, 5R) - 4-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレート (5 g、16.8 mmol) を、乾燥 THF (50 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。0℃に冷却した後、THF 中の臭化メチルマグネシウムの溶液 (15.7 mL、2-Me THF 中 3.2 M 溶液、50.3 mmol) を、シリンジを用いて滴下した。溶液を室温に加温し、3時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液及び水を添加することにより、ゆっくりクエンチした。反応混合物を EtOAc (3×) で抽出し、有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を、回転蒸発によって除去した。残渣を、MeOH / DCM で溶出する SGC によって精製して、中間体 183-1 を得た。MS (m/z) 284.9 [M+H]⁺

40

中間体 183-2: tert-ブチル (1R, 4R, 5S) - 2-オキソ-4-(プロパ-1-エン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 5 8 1】



183-2

10

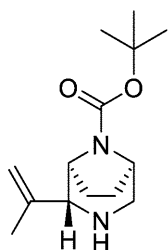
【0 8 5 9】

トルエン (50 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 2*S*, 5*S*) - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (3500 mg、12.3 mmol)、及び Martin Sulfurane (16.5 g、24.6 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、EtOAc / ヘキサンで溶出する SGC によって精製して、中間体 183-2 を得た。MS (*m/z*) 288.9 [*M* + Na]⁺.

中間体 183-3 : *tert*-ブチル (1*S*, 2*R*, 5*R*) - 2 - (プロパー 1 - エン - 2 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート

20

【化 5 8 2】



183-3

【0 8 6 0】

火炎乾燥した丸底フラスコに、AlCl₃ (1577 mg、11.8 mmol) 及び乾燥 THF (25 mL) を窒素雰囲気下で入れた。混合物を 0℃ に冷却し、LiAlH₄ (5.9 mL、11.8 mmol、THF 中 2 M 溶液) を加えた。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した後、乾燥 THF (25 mL) 中の *tert*-ブチル (1*S*, 4*R*, 5*R*) - 2 - オキソ - 4 - (プロパー 1 - エン - 2 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (2.1 g、7.88 mmol) の溶液を、シリンジを用いて添加した。反応混合物を 0℃ で 45 分間攪拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc / ヘキサンで溶出するアルミナ塩基性カラムによって精製して、中間体 183-3 を得た。HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.98 (dd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 2H), 4.12 (dd, *J* = 30.2, 6.5 Hz, 2H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 12.5, 2.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.62 (m, 7H), 1.51 (s, 9H). MS (*m/z*) : 252.9 [*M* + H]⁺.

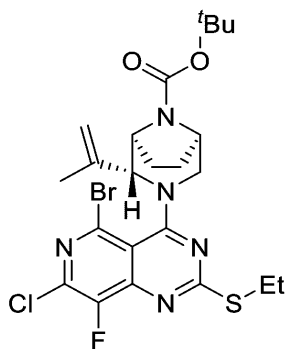
30

中間体 183-4 : *tert*-ブチル (1*S*, 2*R*, 5*R*) - 3 - (5 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 - (エチルチオ) - 8 - フルオロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (プロパー 1 - エン - 2 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート

40

50

【化 5 8 3】

**183-4**

10

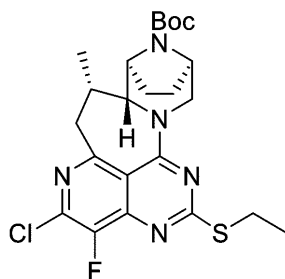
【 0 8 6 1】

中間体 183-4 を、中間体 64-2 の代わりに中間体 183-3 を使用して、中間体 64-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 573.0, 574.3 [M+H]⁺.

中間体 183-5: tert-ブチル (5S, 5aR, 6S, 9R) - 2-クロロ-12- (エチルチオ) - 1-フルオロ-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 5 8 4】

**183-5**

30

【 0 8 6 2】

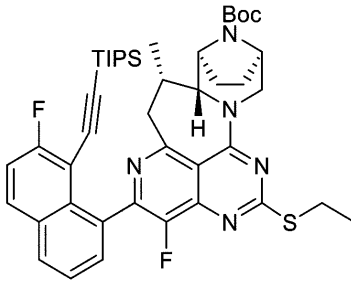
中間体 183-5 を、中間体 75-6 の代わりに中間体 183-4 を使用して、中間体 75-7 と同様の方法で合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーでより遅く溶出した画分。LCMS: 494.5 [M+H]⁺

中間体 183-6: tert-ブチル (5S, 5aR, 6S, 9R) - 12- (エチルチオ) - 1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) - 5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 5 8 5】



183-6

10

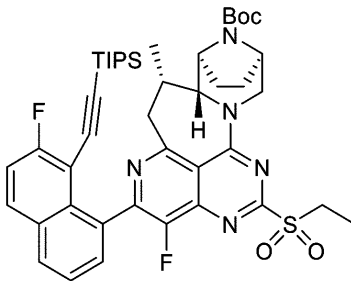
【 0 8 6 3】

中間体 183-6 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 183-5 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 784.8 [M+H]⁺

中間体 183-7: tert-ブチル (5S, 5aR, 6S, 9R) -12- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 8 6】

20



183-7

30

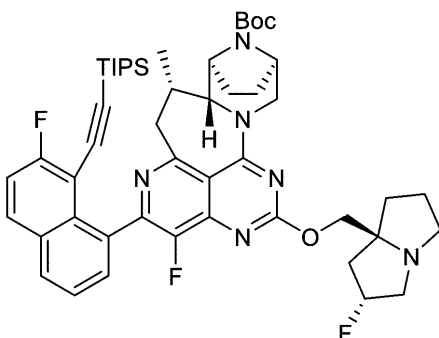
【 0 8 6 4】

中間体 183-7 を、中間体 75-7 の代わりに中間体 183-6 を使用して、中間体 75-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 816.8 [M+H]⁺

中間体 183-8: tert-ブチル (5S, 5aR, 6S, 9R) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 8 7】

40



183-8

50

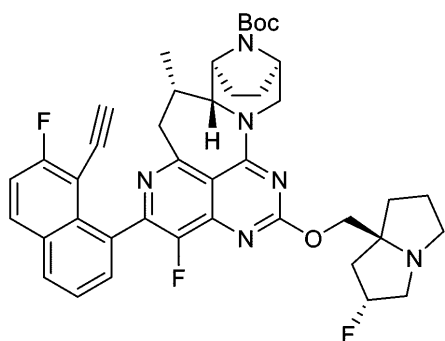
【 0 8 6 5 】

中間体 183-8 を、中間体 75-8 の代わりに中間体 183-7 を使用して、中間体 75-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 881.1 [M+H]⁺

中間体 183-9: tert-ブチル (5S, 5aR, 6S, 9R) -2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチル-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化588】

10



183-9

20

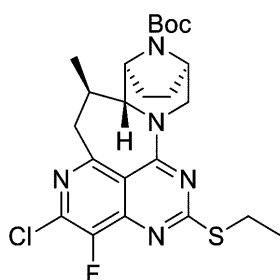
【 0 8 6 6 】

中間体 183-9 を、中間体 75-10 の代わりに中間体 183-8 を使用して、中間体 75-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 725.1 [M+H]⁺

中間体 184-1: tert-ブチル (5R, 5aR, 6S, 9R) -2-クロロ-12-(エチルチオ)-1-フルオロ-5-メチル-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化589】

30



184-1

【 0 8 6 7 】

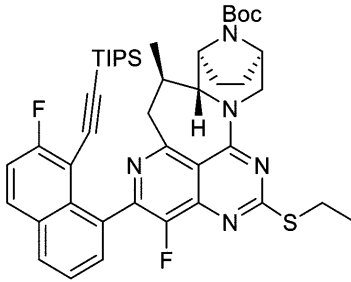
40

中間体 184-1 を、中間体 75-6 の代わりに中間体 183-4 を使用して、中間体 75-7 と同様の方法で合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーでより速く溶出した画分。LCMS: 494.3 [M+H]⁺

中間体 184-2: tert-ブチル (5R, 5aR, 6S, 9R) -12-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-5-メチル-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

【化 5 9 0】



184-2

10

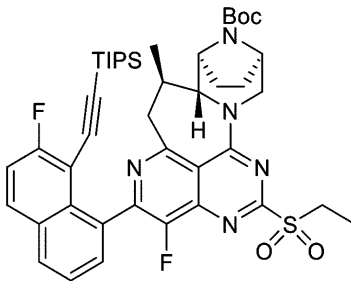
【 0 8 6 8】

中間体 184-2 を、中間体 75-9 の代わりに中間体 184-1 を使用して、中間体 76-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 784.5 [M+H]⁺

中間体 184-3: tert-ブチル (5R, 5aR, 6S, 9R) -12- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 9 1】

20



184-3

30

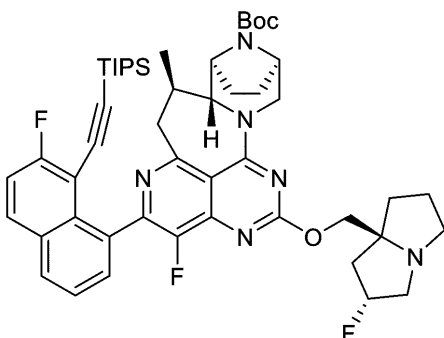
【 0 8 6 9】

中間体 184-3 を、中間体 75-7 の代わりに中間体 184-2 を使用して、中間体 75-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 816.4 [M+H]⁺

中間体 184-4: tert-ブチル (5R, 5aR, 6S, 9R) -1-フルオロ-2- (7-フルオロ-8- ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 9 2】

40



184-4

50

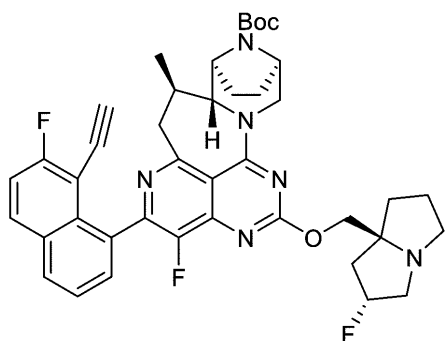
【 0 8 7 0 】

中間体 184-4 を、中間体 75-8 の代わりに中間体 184-3 を使用して、中間体 75-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 881.1 [M+H]⁺

中間体 184-5: tert-ブチル (5R, 5aR, 6S, 9R) -2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) -1-フルオロ-12-((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 9 3】

10



184-5

20

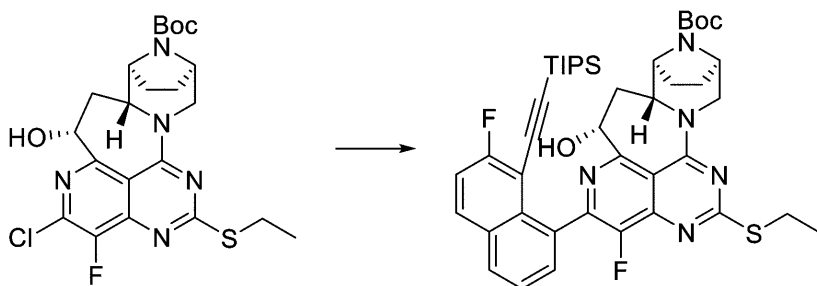
【 0 8 7 1 】

中間体 184-5 を、中間体 75-10 の代わりに中間体 184-4 を使用して、中間体 75-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 725.1 [M+H]⁺

中間体 186-1: tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) -12-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-4-ヒドロキシ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化 5 9 4】

30



172-1

186-1

40

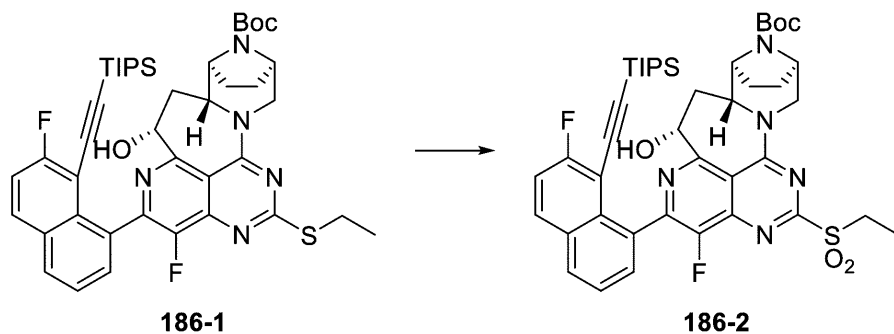
【 0 8 7 2 】

中間体 186-1 を、中間体 13-7 の代わりに中間体 172-1 を使用して、中間体 13-8 と同様の方法で合成した。LCMS: 786.7.

中間体 186-2: tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) -12-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-4-ヒドロキシ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

50

【化 5 9 5】



10

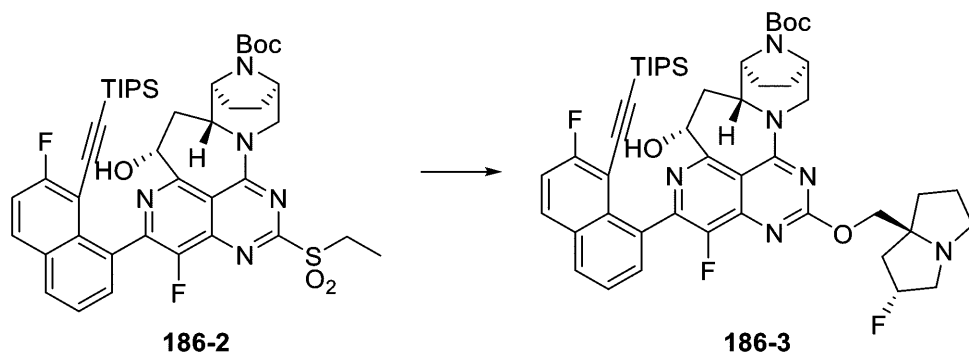
【 0 8 7 3】

中間体 186-2 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 186-1 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 818.3.

中間体 186-3 tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) -1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) -12-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) -4-ヒドロキシ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

20

【化 5 9 6】



30

【 0 8 7 4】

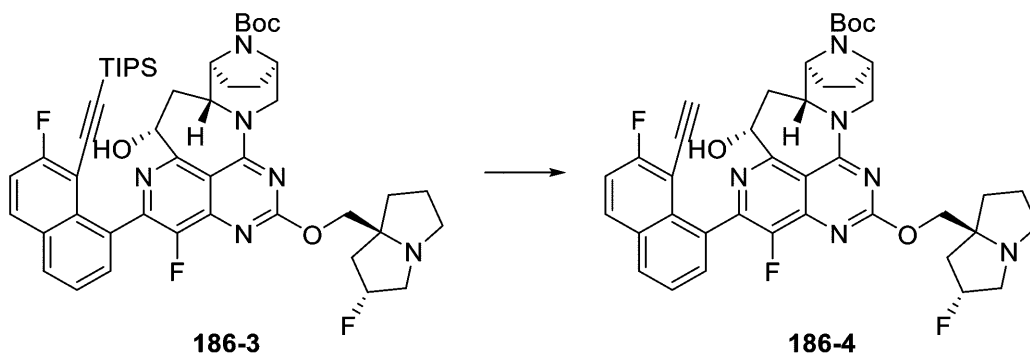
中間体 186-3 を、中間体 13-9 の代わりに中間体 186-2 を使用して、中間体 13-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 883.1.

中間体 186-4 tert-ブチル (4R, 5aR, 6S, 9R) -2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) -1-フルオロ-12-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) -4-ヒドロキシ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-14-カルボキシレート

40

50

【化 5 9 7】



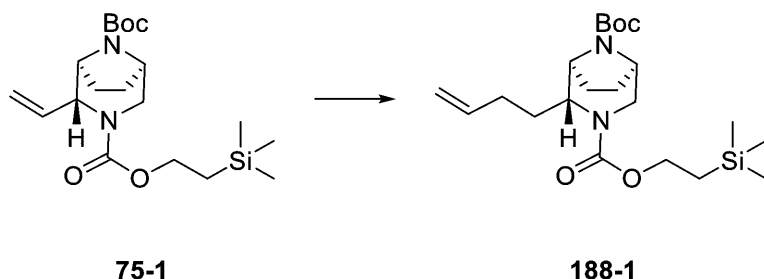
10

【0 8 7 5】

中間体 186-4 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 186-3 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 727.1.

中間体 188-1 8-(tert-ブチル)3-(2-(トリメチルシリル)エチル)(1S, 2R, 5R)-2-(ブタ-3-エン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボキシレート

【化 5 9 8】



20

【0 8 7 6】

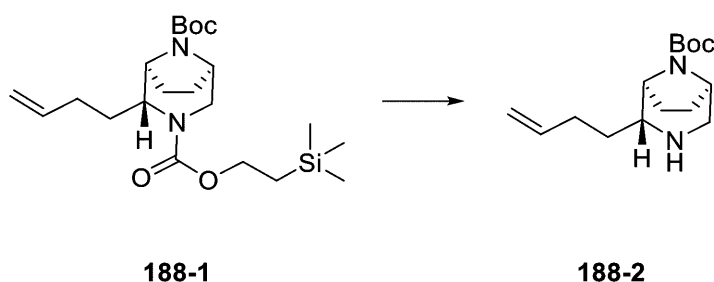
無水 2-メチルテトラヒドロフラン (2.1 mL) 中の中間体 75-1 (70.0 mg、0.18 mmol) の激しく攪拌した溶液に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの溶液 (テトラヒドロフラン中 0.50 M、0.55 mL、0.28 mmol) を室温で添加した。得られた溶液を 50℃ で 100 分間攪拌した後、それを、室温に冷却した。溶液を、Pd(dppf)Cl₂ (13.0 mg、0.018 mmol)、リン酸カリウム (213.5 mg、0.92 mmol)、プロモエチレン (テトラヒドロフラン中 1.0 M、0.80 mL、0.80 mmol)、及び脱気水 (0.29 mL) を含有する反応バイアルに、窒素雰囲気下にて室温に移した。反応混合物を 70℃ で 12 分間攪拌した後、それを、室温に冷却した。混合物を水 (2 mL) で洗浄し、酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を収集して合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 188-1 を得た。LCMS: 433.2 [M+Na]⁺.

30

中間体 188-2 tert-ブチル(1S, 2R, 5R)-2-(ブタ-3-エン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

40

【化 5 9 9】



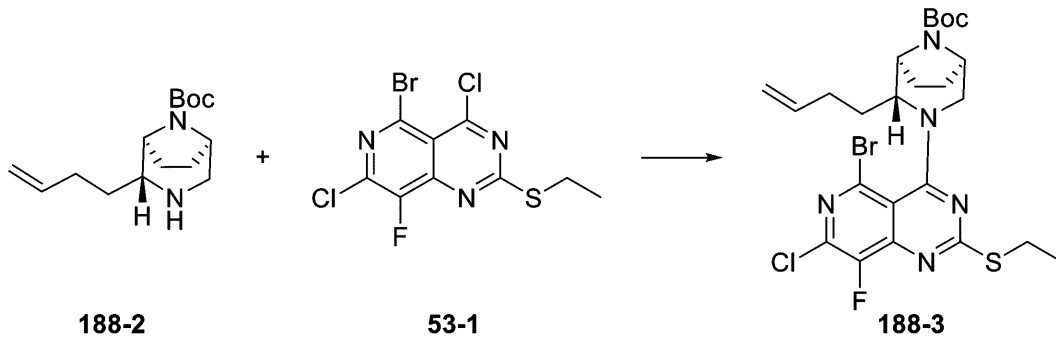
50

【0877】

中間体188-2を、中間体75-4の代わりに中間体188-1を使用して、中間体75-5と同様の方法で合成した。LCMS：267.0.

中間体188-3 tert-ブチル(1S, 2R, 5R)-3-(5-ブロモ-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(ブタ-3-エン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化600】



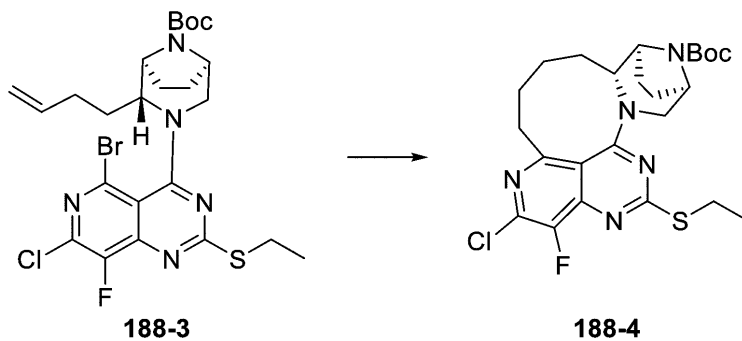
10

【0878】

中間体188-3を、中間体53-4の代わりに中間体188-2を使用して、中間体53-5と同様の方法で合成した。LCMS：588.1.

中間体188-4 tert-ブチル(7aR, 8S, 11R)-2-クロロ-14-(エチルチオ)-1-フルオロ-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-デカヒドロ-3,12a,13,15,16-ペンタアザ-8,11-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロノナ[1,2,3-de]ナフタレン-16-カルボキシレート

【化601】



30

【0879】

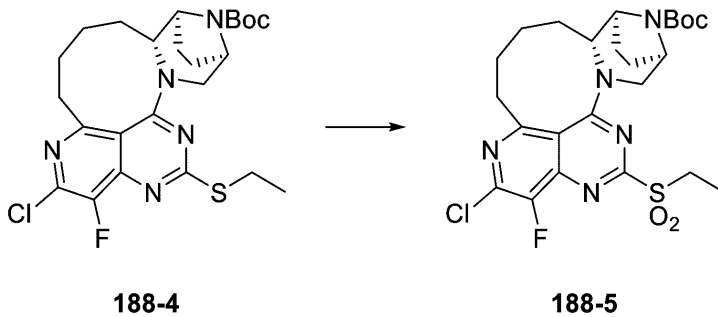
中間体188-4を、中間体75-6の代わりに中間体188-3を使用して、中間体75-7と同様の方法で合成した。LCMS：508.3.

中間体188-5 tert-ブチル(7aR, 8S, 11R)-2-クロロ-14-(エチルスルホニル)-1-フルオロ-4,5,6,7,7a,8,9,10,11,12-デカヒドロ-3,12a,13,15,16-ペンタアザ-8,11-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロノナ[1,2,3-de]ナフタレン-16-カルボキシレート

40

50

【化 6 0 2】



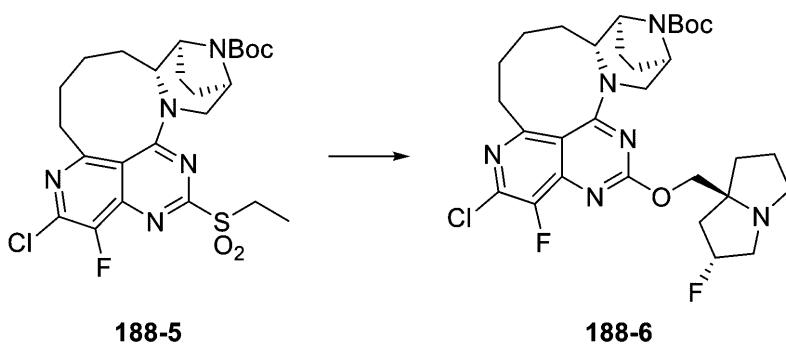
10

【 0 8 8 0】

中間体 188-5 を、中間体 13-8 の代わりに中間体 188-4 を使用して、中間体 13-9 と同様の方法で合成した。LCMS: 539.9.

中間体 188-6 tert-ブチル (7aR, 8S, 11R) - 2-クロロ-1-フルオロ-14-(((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) - 4, 5, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 11, 12-デカヒドロ-3, 12a, 13, 15, 16-ペンタアザ-8, 11-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロノナ[1, 2, 3-de]ナフタレン-16-カルボキシレート

【化 6 0 3】



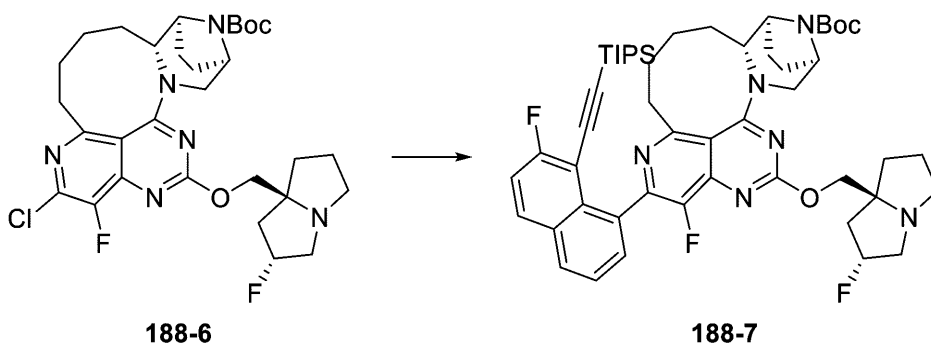
20

【 0 8 8 1】

中間体 188-6 を、中間体 53-9 の代わりに中間体 188-5 を使用して、中間体 53-10 と同様の方法で合成した。LCMS: 605.0.

中間体 188-7 tert-ブチル (7aR, 8S, 11R) - 2-クロロ-1-フルオロ-14-(((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) - 4, 5, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 11, 12-デカヒドロ-3, 12a, 13, 15, 16-ペンタアザ-8, 11-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロノナ[1, 2, 3-de]ナフタレン-16-カルボキシレート

【化 6 0 4】



40

【 0 8 8 2】

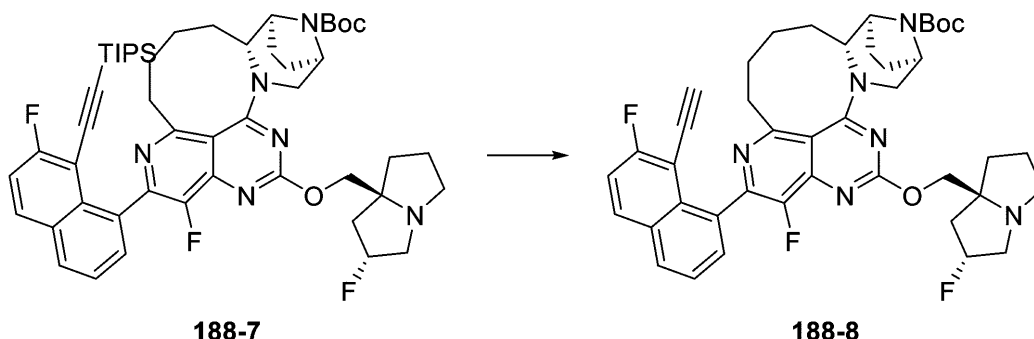
中間体 188-7 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 188-6 を使用して、中間体

50

2-1と同様の方法で合成した。LCMS: 895.1.

中間体188-8 tert-ブチル(7aR, 8S, 11R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-14-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 11, 12-デカヒドロ-3, 12a, 13, 15, 16-ペンタアザ-8, 11-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロノナ[1, 2, 3-de]ナフタレン-16-カルボキシレート

【化605】



10

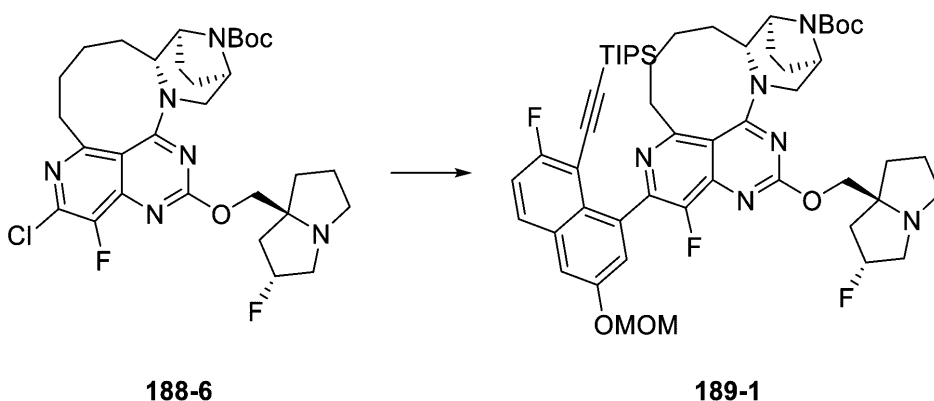
【0883】

中間体188-8を、中間体13-10の代わりに中間体188-7を使用して、中間体13-11と同様の方法で合成した。LCMS: 739.1.

20

中間体189-1 tert-ブチル(7aR, 8S, 11R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-14-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 11, 12-デカヒドロ-3, 12a, 13, 15, 16-ペンタアザ-8, 11-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロノナ[1, 2, 3-de]ナフタレン-16-カルボキシレート

【化606】



30

40

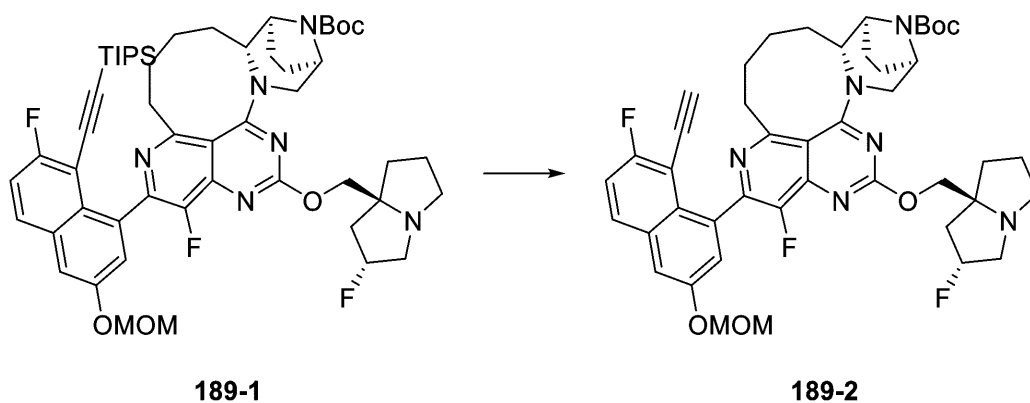
【0884】

中間体189-1を、中間体17-9の代わりに中間体188-6を使用して、中間体2-1と同様の方法で合成した。LCMS: 955.3.

中間体189-2 tert-ブチル(7aR, 8S, 11R)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-14-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 11, 12-デカヒドロ-3, 12a, 13, 15, 16-ペンタアザ-8, 11-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロノナ[1, 2, 3-de]ナフタレン-16-カルボキシレート

50

【化 6 0 7】



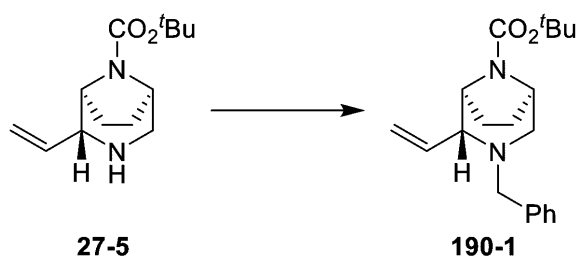
10

【 0 8 8 5】

中間体 189-2 を、中間体 13-10 の代わりに中間体 189-1 を使用して、中間体 13-11 と同様の方法で合成した。LCMS: 799.0.

中間体 190-1: *tert*-ブチル (1*S*, 2*R*, 5*R*) - 3-ベンジル-2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 6 0 8】



20

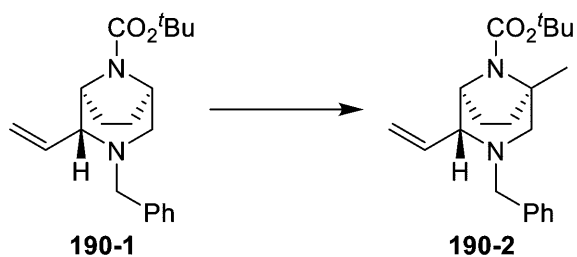
【 0 8 8 6】

臭化ベンジル (633 μ L、5.32 mmol) を、中間体 27-5 (1.15 g、4.84 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (1.22 mL、7.01 mmol)、及びアセトニトリルの攪拌混合物に室温で添加し、得られた混合物を 80 $^{\circ}$ C に加熱した。40 分後、得られた混合物を 90 $^{\circ}$ C に加熱した。17 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~12% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 190-1 を得た。LCMS: 329.2.

30

中間体 190-2: *tert*-ブチル (1*R*, 4*R*, 5*S*) - 3-ベンジル-1-メチル-4-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化 6 0 9】



40

【 0 8 8 7】

二級ブチルリチウム溶液 (シクロヘキサン中 1.31 M、2.81 mL、3.67 mmol) を、中間体 190-1 (402 mg、1.22 mmol)、*N,N,N',N'*-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン (551 μ L、3.67 mmol)、及びジエチル

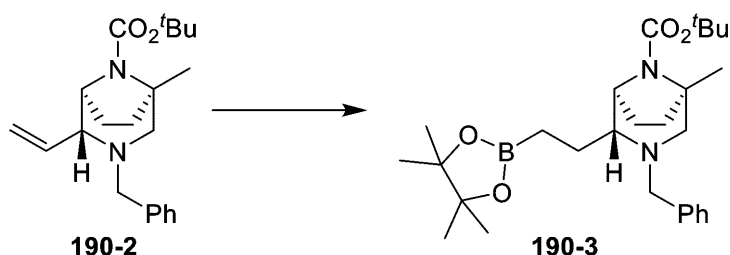
50

エーテル（４．５ｍＬ）の激しく攪拌した混合物に、－４０℃でシリンジを用いて２分間かけて添加した。１分後、得られた混合物を０℃に加温した。３５分後、得られた混合物を－７８℃に５分かけて冷却し、ヨードメタン（２６７μＬ、４．２９ｍｍｏｌ）をシリンジを用いて添加した。５分後、得られた混合物を０℃に加温した。９０分後、トリエチルアミン（３．０ｍＬ）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（４．０ｍＬ）を順次添加し、得られた混合物を室温に加温した。ジエチルエーテル（４０ｍＬ）及び酢酸エチル（２０ｍＬ）を順次添加し、有機層を水とブラインの混合物（３：１　ｖ：ｖ、１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５．５％酢酸エチル）によって精製して、中間体１９０－２を得た。ＬＣＭＳ：３４３．２．

10

中間体１９０－３：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－３－ベンジル－１－メチル－４－（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）エチル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート

【化６１０】



20

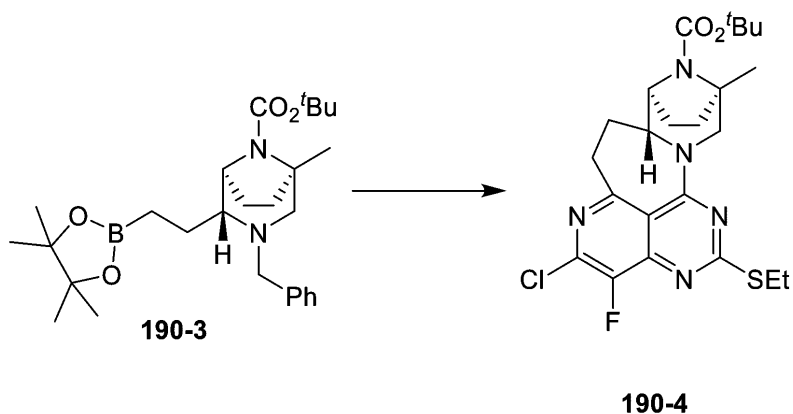
【０８８８】

ビス（１，５－シクロオクタジエン）ジイリジウム（Ⅰ）ジクロリド（５８．８ｍｇ、８７．６μｍｏｌ）を、中間体１９０－２（２００ｍｇ、５８４μｍｏｌ）、エチレンビス（ジフェニルホスフィン）（６９．８ｍｇ、１７５μｍｏｌ）、及びジクロロメタン（０．２ｍＬ）の激しく攪拌した混合物に室温で添加した。８分後、得られた混合物を３分間かけて０℃に冷却した。４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１６９μｍｏｌ、１．１７ｍｍｏｌ）をシリンジを用いて１０分間かけて添加し、得られた混合物を室温に加温した。５時間後、得られた混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～４０％酢酸エチル）によって精製して、中間体１９０－３を得た。ＬＣＭＳ：４７１．３．

30

中間体１９０－４：ｔｅｒｔ－ブチル（５ａＲ，６Ｓ，９Ｒ）－２－クロロ－１２－（エチルチオ）－１－フルオロ－９－メチル－４，５，５ａ，６，７，８，９，１０－オクタヒドロ－３，１０ａ，１１，１３，１４－ペンタアザ－６，９－メタノナフト〔１，８－ａｂ〕ヘプタレン－１４－カルボキシレート

【化６１１】



40

50

【0889】

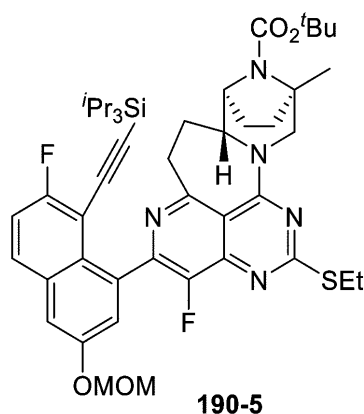
ガラスシェーカー中、室温の、中間体190-3 (223 mg、474 μ mol)、水酸化パラジウム (II) (活性炭上20重量%、49.9 mg、71 μ mol) 及びテトラヒドロフラン (3.0 mL) の激しく攪拌した混合物を、水素ガス (50 psi) の雰囲気下に置いた。16.5時間後、得られた混合物をセライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン (1.0 mL) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (248 μ L、1.42 mmol) を順次加え、得られた混合物を室温で攪拌した。中間体53-1 (180 mg、474 μ mol) を加えた。40分後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)、塩化水素水溶液 (2.0 M、1.0 mL)、ジエチルエーテル (40 mL)、及び酢酸エチル (20 mL) を順次添加した。有機層を水 (15 mL) で洗淨し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。[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) (34.7 mg、47.4 μ mol) 及び1, 4-ジオキサン (4.5 mL) を順次添加し、得られた混合物を激しく攪拌し、窒素ガスでスパージした。15分後、スパージを停止し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2.0 M、949 μ L、1.9 mmol) をシリンジを用いて加えた。得られた混合物を90℃に加熱した。50分後、得られた混合物を110℃に加熱した。70分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (40 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を、順次添加した。有機層を水 (20 mL) で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~24%酢酸エチル) によって精製して、中間体190-4を得た。LCMS: 494.2.

10

20

中間体190-5: tert-ブチル (5aR, 6S, 9R) -12-(エチルチオ)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-9-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-14-カルボキシレート

【化612】



30

【0890】

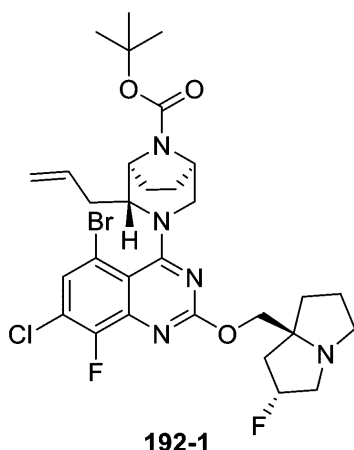
中間体190-5を、中間体52-6の代わりに中間体190-4を使用して、中間体52-7と同様の方法で合成した。LCMS: 844.1.

40

中間体192-1: tert-ブチル (1S, 2R, 5R) -2-アリル-3-(5-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 6 1 3】



10

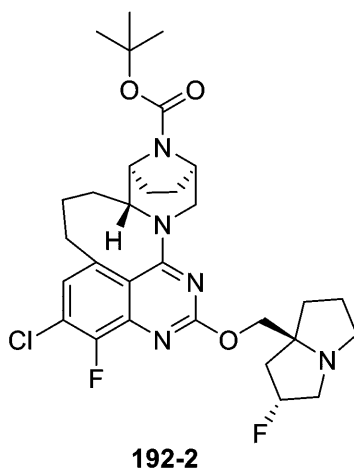
【 0 8 9 1】

中間体 192-1 を、中間体 27-5 の代わりに中間体 75-5 を使用して、中間体 52-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 668.2.

中間体 192-2: tert-ブチル (1S, 4R, 15aR) -11-クロロ-10-フルオロ-8-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-2,3,4,5,13,14,15,15a-オクタヒドロ-1H-1,4-エピミノアゼピノ[1',2':1,8]アゾシノ[2,3,4-de]キナゾリン-16-カルボキシレート

20

【化 6 1 4】



30

【 0 8 9 2】

テトラヒドロフラン (0.4 mL) 中の中間体 192-1 (109.9 mg、164 μ mol; トルエン 3×で共沸) の溶液をテトラヒドロフラン (0.99 mL) 中の 0.5 M 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンを加えながら、室温で攪拌した。得られた溶液を 60℃の加熱ブロックで 90 分間加熱し、次いで、室温に冷却した。反応混合物に水 (0.4 mL) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。得られた溶液に、1.5 M リン酸三カリウム水溶液 (1.10 mL、1.64 μ mol) を加え、混合物を Ar ガスで 15 分間パージした。この脱気したバイアルに、鉄シクロペンター-1,3-ジエン-1-イル (ジフェニル) ホスファンジクロロパラジウム (12.74 mg、17.4 μ mol) 及びジオキサン (2.1 mL) を加えた。得られた混合物を、再び Ar ガスで 15 分間パージした。得られた溶液を 90℃の加熱ブロックで 1 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム (約 5 mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (約 10 mL × 3) で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 40~100% 酢酸エチル、続いて、酢酸エチル中 0~20% MeOH で溶出す

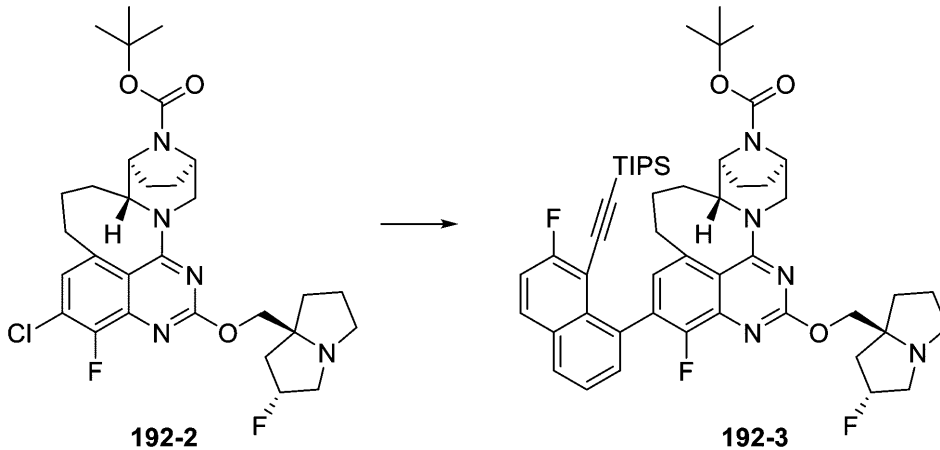
40

50

るシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 192-2 を得た。LCMS: 590.3.

中間体 192-3: tert-ブチル (1S, 4R, 15aR) -10-フルオロ-11-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-8-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-2,3,4,5,13,14,15,15a-オクタヒドロ-1H-1,4-エピミノアゼピノ[1',2':1,8]アゾシノ[2,3,4-de]キナゾリン-16-カルボキシレート

【化 615】



10

20

【0893】

1,4-ジオキササン (0.4 mL) 及び 1.5 M のリン酸三カリウム水溶液 (0.11 mL) 中の中間体 192-2 (9.01 mg、15.3 μ mol)、2-[2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ナフチル]エチニル-トリイソプロピル-シラン (9.52 mg、21.0 μ mol) 及び cat a C X i u m A P d G 3 (2.23 mg、3.06 μ mol) の混合物を、Ar ガスで 15 分間パージし、次いで、120 °C で 30 分間、uW 反応器中で反応させた。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム (約 25 mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (約 20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、中間体 192-3 を得た。LCMS: 880.2.

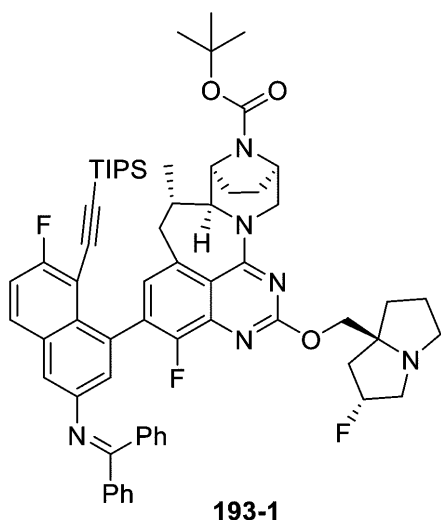
30

中間体 193-1: tert-ブチル (1S, 4R, 14S, 14aS) -11-(3-((ジフェニルメチレン)アミノ)-7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-10-フルオロ-8-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-14-メチル-1,2,3,4,5,13,14,14a-オクタヒドロ-1,4-エピミノアゼピノ[1',2':1,7]-アゼピノ[2,3,4-de]キナゾリン-15-カルボキシレート

40

50

【化 6 1 6】



10

【 0 8 9 4】

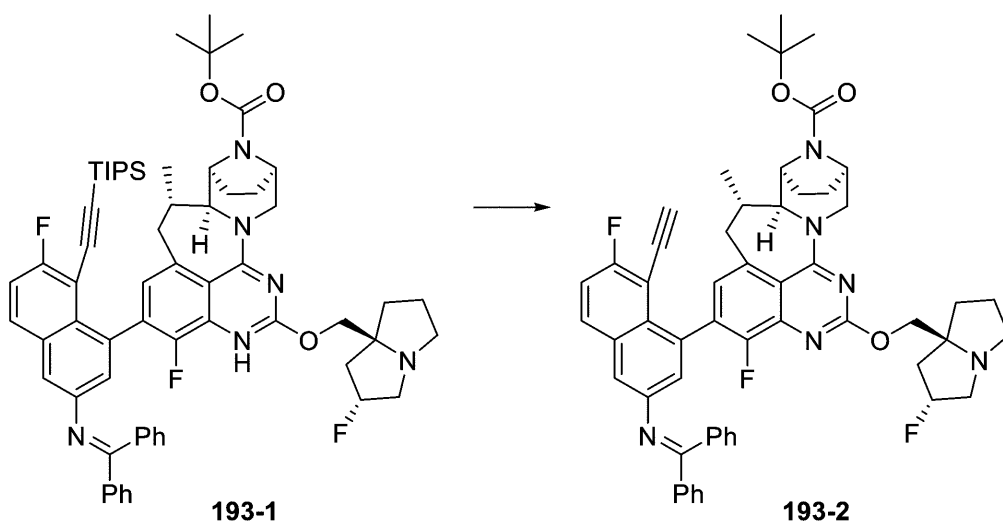
中間体 192-1 を、中間体 75-5 の代わりに中間体 64-2 を使用して、2-[2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ナフチル]エチニルトリイソプロピルシランの代わりに、N-(6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-イル)-1,1-ジフェニルメタンイミン(国際公開第2022170999号)を使用して、中間体 193-3 と同様の方法で合成した。LCMS: 1059.3.

20

中間体 193-2: tert-ブチル(1S,4R,14S,14aS)-11-(3-((ジフェニルメチレン)アミノ)-8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-10-フルオロ-8-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-14-メチル-1,2,3,4,5,13,14,14a-オクタヒドロ-1,4-エピミノアゼピノ[1',2':1,7]-アゼピノ[2,3,4-de]キナゾリン-15-カルボキシレート

30

【化 6 1 7】



40

【 0 8 9 5】

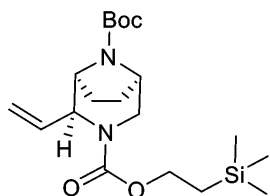
中間体 193-1 (16.17 mg、15.3 μmol) 及び CsF (35.24 mg、232 μmol) の混合物に、DMF (0.6 mL) を添加し、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(約 10 mL)、水(約 15 mL)

50

L) で希釈した後、生成物を酢酸エチル (約 20 mL × 2) で抽出した。有機抽出物を水 (約 25 mL × 1) で洗浄し、合わせて、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。得られた残渣を、ジクロロメタン中 0 ~ 20 % MeOH で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、中間体 193-2 を得た。LCMS: 903.5.

中間体 194-1: 8-(tert-ブチル) 3-(2-(トリメチルシリル)エチル) (1S, 2S, 5R) - 2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート:

【化 618】



194-1

10

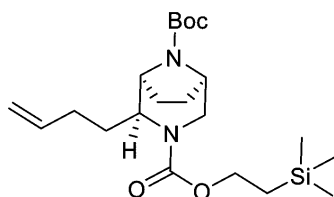
【0896】

中間体 194-1 を、8-(tert-ブチル) 2-エチル (1S, 2S, 5R) - 4-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレートの代わりに、8-(tert-ブチル) 2-エチル (1S, 2R, 5R) - 4-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-2, 8-ジカルボキシレート (国際公開第 2022188729 号) を使用して、中間体 75-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 405.3 [M+Na]⁺.

20

中間体 194-2: 8-(tert-ブチル) 3-(2-(トリメチルシリル)エチル) (1S, 2S, 5R) - 2-(ブター-3-エン-1-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート

【化 619】



5299-i-3

30

【0897】

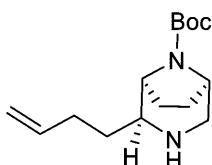
中間体 194-1 (224 mg, 0.523 mmol) 及び 2-Me-THF (3 mL) を入れたバイアルに、9-BBN (1.96 mL, 0.98 mmol, THF 中 0.5 M) を N₂ 雰囲気下で加えた。反応混合物を 50 °C で攪拌した。出発物質が完全に消費されたら (約 100 分)、混合物を室温に冷却した。別のバイアルに、Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0.052 mmol) 及び K₃PO₄ (610 mg, 2.62 mmol) を加え、排気し、N₂ で 3 回再充填し、それに、脱気水 (1.5 mL)、粗ヒドロホウ素化溶液、及び臭化ビニル溶液 (2.3 mL, 2.3 mmol, THF 中 1 M) を加えた。得られた混合物を 70 °C で 20 時間攪拌し、室温に冷却した。それを、酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して乾燥させた。残渣を、酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、中間体 194-2 を得た。LCMS: 433.2 [M+Na]⁺.

40

中間体 194-3: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2-(ブター-3-エン-1-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

50

【化 6 2 0】



194-3

【 0 8 9 8】

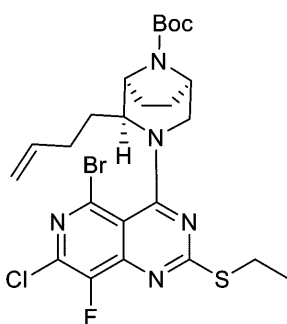
10

バイアルに、化合物中間体 194-2 (130 mg、0.32 mmol) 及びフッ化セシウム (240 mg、1.58 mmol) を入れた。それに、DMF (1.3 mL) を添加した。混合物を 70 °C で 4 時間攪拌した。この反応が完了したら、混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮して、中間体 194-3 を得た。LCMS: 267.2

中間体 194-4: tert-ブチル (1S, 2S, 5R) -3-(5-ブromo-7-クロロ-2-(エチルチオ)-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(ブタ-3-エン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【化 6 2 1】

20



194-4

【 0 8 9 9】

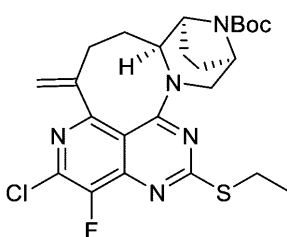
30

中間体 194-3 (100 mg、0.375 mmol) 及び中間体 53-1 (134 mg、0.375 mmol) を入れたバイアルに、ジクロロメタン (1 mL) を N₂ 保護下で添加し、0 °C に冷却した。それに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.196 mL、1.13 mmol) を添加した。得られた混合物を 0 °C で 12 分間攪拌した後、ISCO フラッシュカラムに直接充填し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出して、中間体 194-4 を得た。LCMS: 588.2.

中間体 194-5: tert-ブチル (6aS, 7S, 10R) -2-クロロ-13-(エチルチオ)-1-フルオロ-4-メチレン-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

40

【化 6 2 2】



194-5

50

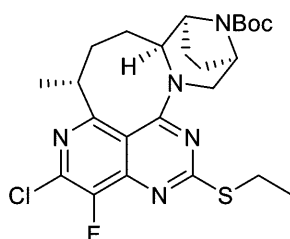
【0900】

中間体194-4 (100 mg、0.17 mmol) をアセトニトリル (3 mL) に溶解させ、アルゴンでバージした。それに、トリエチルアミン (0.071 mL、0.51 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (19.7 mg、0.017 mmol) を添加した。反応混合物を100℃で1時間攪拌した。完了したら、それを室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣を、酢酸エチル及びヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、中間体194-5を得た。LCMS: 506.2.

中間体194-6: tert-ブチル (4R, 6aS, 7S, 10R) -2-クロロ-13- (エチルチオ) -1-フルオロ-4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

10

【化623】



20

194-6

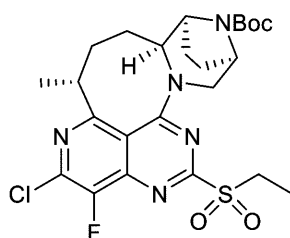
【0901】

中間体194-5 (91 mg、0.18 mmol) を5 mLの酢酸エチルに溶解させ、アルゴン雰囲気下でスパージした。酸化白金 (iv) (20.4 mg、0.0899 mmol) を加え、混合物を水素雰囲気下 (1 atm、バルーン) でスパージした。混合物を4時間激しく攪拌した。アルゴンでスパージした後、それを、Celite (登録商標) のパッドを通して濾過した。Celite (登録商標) を、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮乾固させ、RP-HPLCによって精製して、中間体194-6を得た (メチル化炭素立体中心立体化学を、任意に割り当てた)。LCMS: 508.2.

30

中間体194-7: tert-ブチル (4R, 6aS, 7S, 10R) -2-クロロ-13- (エチルスルホニル) -1-フルオロ-4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン-15-カルボキシレート

【化624】



40

194-7

【0902】

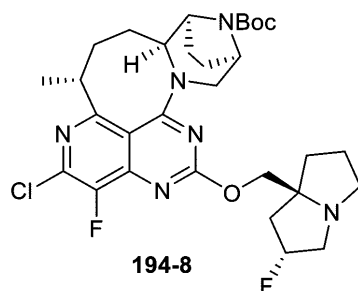
中間体194-7を、中間体13-8の代わりに中間体194-6を使用して、中間体13-9と同様の方法で合成した。LCMS: 540.2.

中間体194-8: tert-ブチル (4R, 6aS, 7S, 10R) -2-クロロ-

50

1-フルオロ-13-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-メチル-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化625】



10

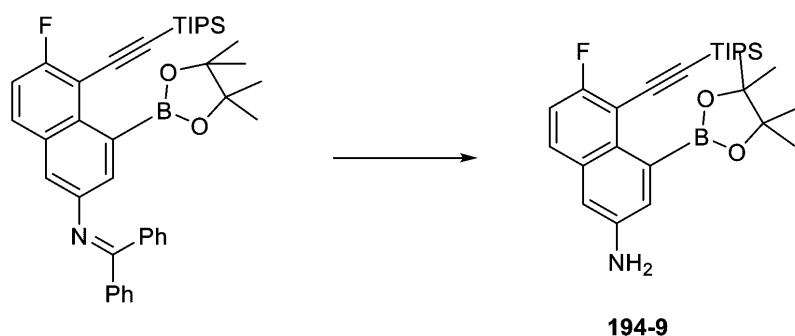
【0903】

化合物194-7 (41 mg、0.0759 mmol)、及び[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール (24.2 mg、0.152 mmol)を1 mLのトルエンで2回共沸し、次いで、THF (1 mL)に溶解させる。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(テトラヒドロフラン中1.0 M、114 µL、0.114 mmol)を、0℃で添加した。反応物を0℃で15分間攪拌した。完了したら、混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで0℃でクエンチして、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を逆相分取HPLCで精製して、中間体194-8を得た。LCMS: 605.2

20

中間体194-9: 6-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-アミン

【化626】



30

【0904】

N-(6-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-イル)-1, 1-ジフェニルメタンイミン (150 mg、0.24 mmol)を、1 mLの酢酸エチルに溶解させた。1, 4-ジオキサン中のHClの溶液(4.0 M、0.59 mL、2.4 mmol)を加え、続いて、水(0.0085 mL、0.47 mmol)を加えて、加水分解を促進した。1時間後、所望の生成物が溶液から沈殿した。ヘキサンを添加し、得られた混合物を濾過して、中間体194-9を得た。LCMS: 468.3.

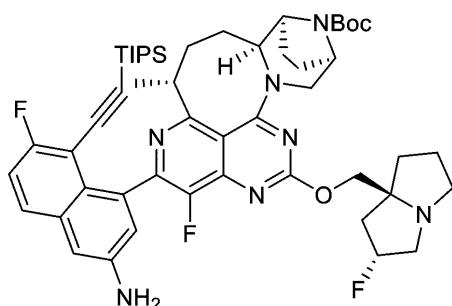
40

中間体194-10: tert-ブチル(4R, 6aS, 7S, 10R)-2-(3-アミノ-7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H

50

－ピロリジン－7a(5H)－イル)メトキシ)－4－メチル－5,6,6a,7,8,9,10,11－オクタヒドロ－4H－3,11a,12,14,15－ペンタアザ－7,10－メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン－15－カルボキシレート

【化627】



194-10

10

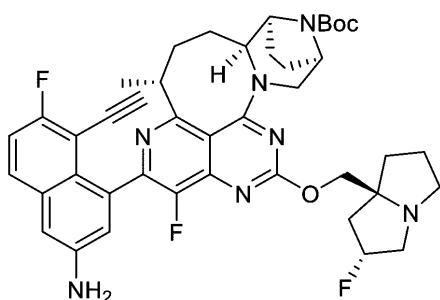
【0905】

中間体194-10を、中間体17-9及び((2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン(国際公開第2021041671号)の代わりに、中間体194-8及び中間体194-9を使用して、中間体4-1と同様の方法で合成した。LCMS: 910.6.

20

中間体194-11: tert-ブチル(4R,6aS,7S,10R)-2-(3-アミノ-8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-メチル-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化628】



194-11

30

【0906】

フッ化セシウム(92mg、606μmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(0.6mL)中の中間体194-10(23mg、25.3μmol)の激しく攪拌した溶液に、室温で添加した。30分後、ジエチルエーテル(40mL)及び酢酸エチル(20mL)を順次添加した。有機層を水(2×40mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体194-11を得た。LCMS: 754.4.

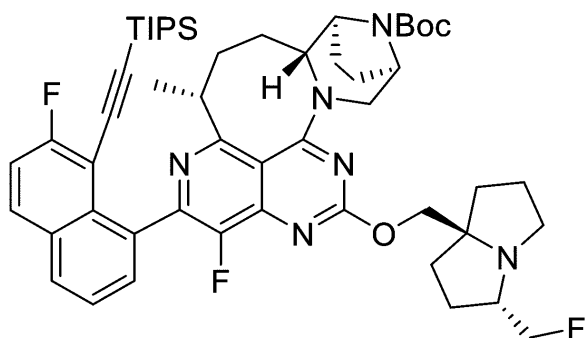
40

中間体195-1: tert-ブチル(4R,6aR,7S,10R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-13-((3S,7aS)-3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピ

50

ロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-メチル-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化629】



195-1

10

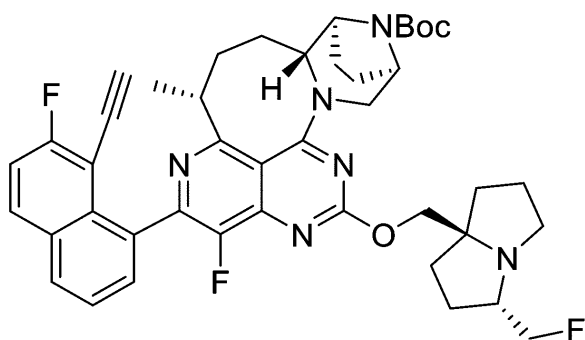
【0907】

中間体195-1を、中間体((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールの代わりに中間体165-1を使用して、171-7と同様の方法で合成した。LCMS: 909.3.

20

中間体195-2: tert-ブチル(4R,6aR,7S,10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-(((3S,7aS)-3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-メチル-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

【化630】



195-2

30

【0908】

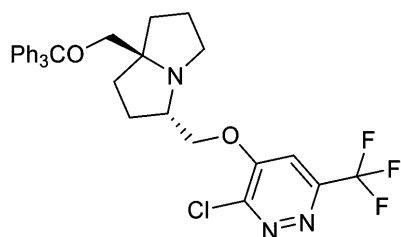
中間体195-2を、中間体171-7の代わりに中間体195-1を使用して、中間体171-8と同様の方法で合成した。LCMS: 753.1.

40

中間体198-0: (3S,7aS)-3-(((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

50

【化 6 3 3】



199-1

10

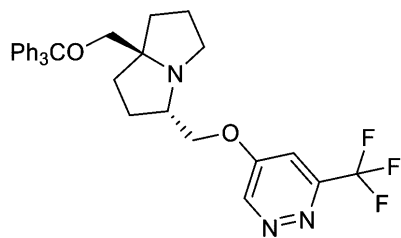
【0 9 1 1】

THF (2.00 mL) 中の中間体 63-2 (50.00 mg、120.90 μmol) の溶液に、*t*-BuOK (1 M、181.36 μL) を N_2 下にて 0°C で添加した。混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌し、次いで、4-ブromo-3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン (47.41 mg、181.36 μmol) を混合物に添加し、混合物を 25°C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (20.00 mL) を 0°C で添加することによってクエンチし、次いで、EtOAc (20.00 mL * 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge 分取 OBD C18 150 * 4.0 mm * 1.0 μm ; 移動相: [H_2O (0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) - ACN] ; 勾配: 8.0 分かけて 60% ~ 90% B) によって精製して、中間体 199-1 を得た。LCMS: 594.3.

20

中間体 199-2: (3S, 7aS) - 3 - (((6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 7a - ((トリチルオキシ) メチル) ヘキサヒドロ - 1H - ピロリジン

【化 6 3 4】



199-2

30

【0 9 1 2】

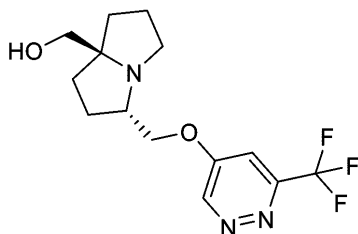
MeOH (1.00 mL) 中の中間体 199-1 (150.00 mg、252.50 μmol) の溶液に、Pd/C (150.00 mg、純度 10%) を Ar 下で添加した。次いで、トリエチルアミン (127.75 mg、1.26 mmol、175.72 μL) を、混合物に 0°C で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を、 H_2 (15 psi) にて 25°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体 199-2 を得た。LCMS: 560.3.

40

中間体 199-3: ((3S, 7aS) - 3 - (((6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メタノール

50

【化 6 3 5】



199-3

10

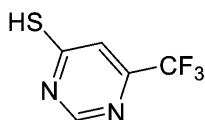
【0 9 1 3】

EtOAc (1.00 mL) 中の中間体 199-2 (150.00 mg、268.04 μ mol) の溶液に、HCl / EtOAc (1.00 mL、4 M) を添加した。混合物を 25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge 分取 OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 移動相: [H₂O (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; 勾配: 8.0 分かけて 5%~45% B) によって精製して、中間体 199-3 を得た。LCMS: 318.1.

中間体 201-1: 6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-チオール

【化 6 3 6】

20



201-1

【0 9 1 4】

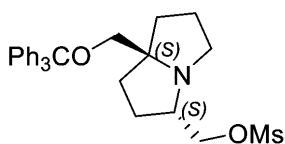
MeOH (10 mL) 中の 4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (1 g、5.48 mmol) の溶液に、NaSH (921.42 mg、16.44 mmol) を添加した。混合物を 25℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を H₂O (15 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL*3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL*2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中酢酸エチル) によって精製して、中間体 201-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.66 (br s, 1H), 8.63-8.25 (m, 1H), 7.54 (s, 1H).

30

中間体 201-2: ((3S, 7aS)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル)メチルメタンスルホネート

【化 6 3 7】

40



201-2

【0 9 1 5】

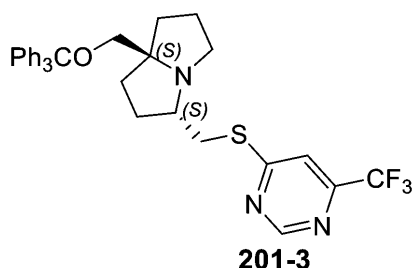
DCM (3.00 mL) 中の中間体 63-2 (300.00 mg、725.43 μ mol) の溶液に、TEA (293.62 mg、2.90 mmol、403.88 μ L) 及び塩化メタンスルホニル (249.30 mg、2.18 mmol、168.44 μ L) を 0

50

℃で添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃（10%、10mL）でクエンチし、次いで、DCM（10.00mL*3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、中間体201-2を得た。LCMS：492.3。

中間体201-3：(3S, 8S)-3-[[6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]スルファニルメチル]-8-(トリチルオキシメチル)-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン

【化638】



10

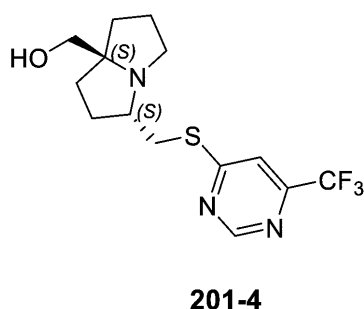
【0916】

DMF（5mL）中の中間体201-2（300mg、610.20μmol）の溶液に、TEA（185.24mg、1.83mmol、254.80μL）及び6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-チオール（219.86mg、1.22mmol）を添加した。混合物を70℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をH₂O（15mL）で希釈し、EtOAc（20mL*3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10mL*2）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-TLC（PE：EtOAc=3：1）によって精製して、中間体201-3を得た。LCMS：576.4。

20

中間体201-4：(3S, 8S)-3-[[6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]スルファニルメチル]-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール

【化639】



30

【0917】

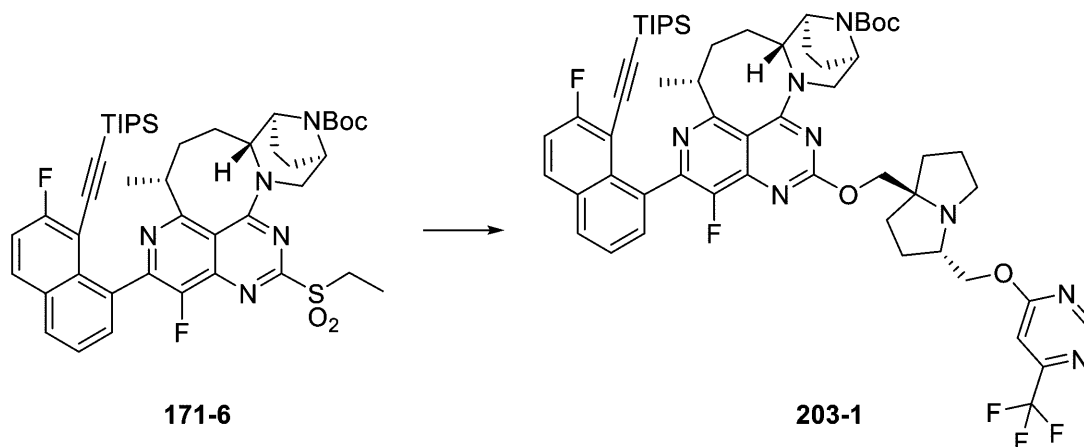
EtOAc（1mL）中の中間体201-3（240mg、416.89μmol）の溶液に、HCl/EtOAc（1mL）を加えた。混合物を25℃で0.2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC（カラム：Waters Xbridge分取OBD C18 150*40mm*10μm；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；B%：20%~50%、8分）によって精製して、中間体201-4を得た。LCMS：334.1。

40

中間体203-1：tert-ブチル(4R, 6aR, 7S, 10R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-4-メチル-13-(((3S, 7aS)-3-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4

50

H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート
【化640】



10

【0918】

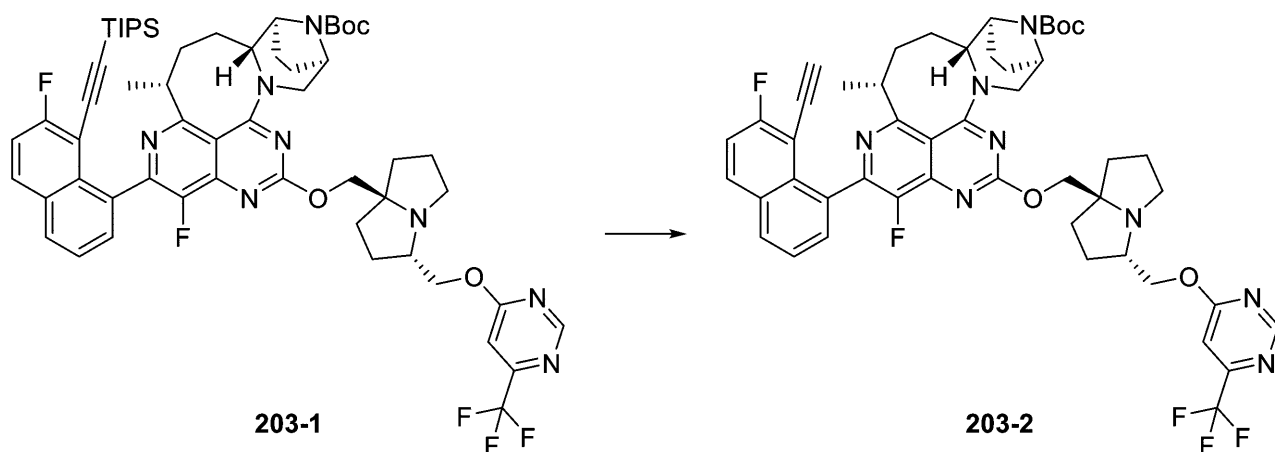
リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(テトラヒドロフラン中1.0M、27.7 μ L、27.7 μ mol)を、中間体171-6(11.5mg、13.9 μ mol)、(3S, 7aS)-3-(((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(11.5mg、36.1 μ mol)、及び2-メチルテトラヒドロフラン(0.24mL)の攪拌混合物に、1分間かけてシリンジを用いて、0℃で添加した。1時間後、酢酸エチル(2mL)及び水(0.5mL)を、0℃で順次添加した。水層を、酢酸エチル(3×2mL)で洗浄した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体203-1を得た。LCMS: 1053.3.

20

中間体203-2: tert-ブチル(4R, 6aR, 7S, 10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-4-メチル-13-(((3S, 7aS)-3-(((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-15-カルボキシレート

30

【化641】



40

【0919】

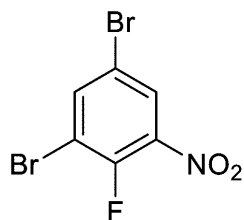
フッ化セシウム(31.6mg、0.208mmol)を、N, N-ジメチルホルムアミド(0.2mL)中の中間体203-1(14.6mg、13.9 μ mol)の激しく

50

攪拌した溶液に、室温で添加した。1時間後、ジエチルエーテル（4 mL）、酢酸エチル（2 mL）、及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（1 mL）を、順次添加した。有機層を水（2 × 4 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体203-2を得た。LCMS：897.2.

中間体204-1：1,5-ジブロモ-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン

【化642】



204-1

10

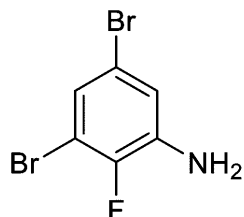
【0920】

H₂SO₄（20 mL）中の1-ブロモ-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン（70 g、318.19 mmol）の溶液に、NBS（56.63 g、318.19 mmol）を添加した。混合物を50℃で3時間攪拌した。反応混合物を氷水（1000 mL）でクエンチし、EtOAc（700 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（100 g シリカフラッシュカラム、0～10% 酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液@80 mL／分）によって精製して、中間体204-1を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.06（dd, J = 2.4, 5.9 Hz, 1H）, 7.93（dd, J = 3.0, 5.5 Hz, 1H）.

20

中間体204-2：3,5-ジブロモ-2-フルオロアニリン

【化643】



204-2

30

【0921】

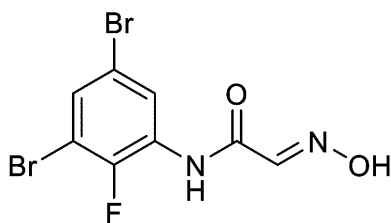
H₂O（30 mL）中の中間体204-1（70 g、234.20 mmol）及びFe（39.24 g、702.60 mmol）の溶液に、HCl（120 mL）を25℃で加えた。混合物を100℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc（200 mL）で抽出し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（100 g シリカフラッシュカラム、0～20% 酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液@80 mL／分）によって精製して、中間体204-2を得た。LCMS：269.9.

40

中間体204-3：(E)-N-(3,5-ジブロモ-2-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシイミノ)アセトアミド

50

【化 6 4 4】



204-3

【0 9 2 2】

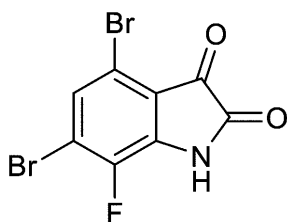
10

H₂O (300 mL) 中の 2, 2, 2-トリクロロエタン-1, 1-ジオール (55.36 g、334.69 mmol、43.59 mL)、Na₂SO₄ (253.54 g、1.78 mol、181.10 mL)、及び NH₂OH・HCl (54.27 g、780.93 mmol) の溶液に、EtOH (45 mL) 及び HCl (6 mL) 及び H₂O (150 mL) 中の中間体 204-2 (60 g、223.12 mmol) を 50℃ で添加した。混合物を 70℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体 204-3 を得た。LCMS: 340.8.

中間体 204-4: 4, 6-ジブロモ-7-フルオロインドリン-2, 3-ジオン

【化 6 4 5】

20



204-4

【0 9 2 3】

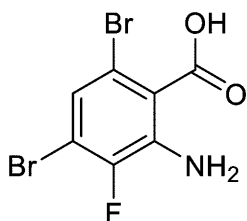
50℃ の H₂SO₄ (50 mL) の溶液に、中間体 204-3 (60 g、176.50 mmol) を少しずつ添加し、次いで、混合物を 70℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷水 (200 mL) にゆっくり加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキを減圧下で濃縮して、中間体 204-4 を得た。LCMS: 323.9.

30

中間体 204-5: 2-アミノ-4, 6-ジブロモ-3-フルオロ安息香酸

【化 6 4 6】

40



204-5

【0 9 2 4】

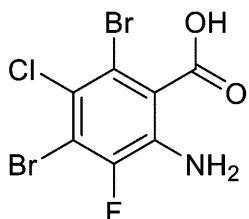
NaOH (2 M、309.68 mL) 中の中間体 204-4 (20 g、61.94 mmol) の溶液に、H₂O₂ (35.11 g、309.68 mmol、29.76 mL、純度 30%) を 0℃ で添加した。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を 1 M HCl (200 mL) で pH = 2 に調整し、次いで、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 250 mm × 100 mm × 10 μm; 移動相: [水 (FA) - ACN]; B%: 25% ~ 55%、分) によって精製して、中間体 204-5 を得た。LC

50

MS : 313.8.

中間体204-6 : 2-アミノ-4,6-ジブromo-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸

【化647】



204-6

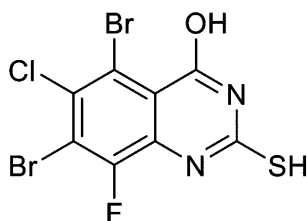
10

【0925】

H₂SO₄ (50 mL) 中の中間体204-5 (11 g、35.15 mmol) の溶液に、NCS (9.39 g、70.31 mmol) を25℃で添加した。混合物を、80℃で12時間攪拌した。反応混合物を氷H₂O (50 mL) に加え、次いで、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮して、中間体204-6を得た。LCMS : 347.8.

中間体204-7 : 5,7-ジブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-スルファニルキナゾリン-4-オール

【化648】



204-7

20

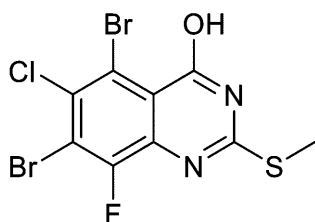
【0926】

DCM (40.00 mL) 中の中間体204-6 (8.00 g、23.03 mmol) の溶液に、SOCl₂ (16.44 g、138.18 mmol、10.04 mL) 及びDMF (168.34 mg、2.30 mmol、177.20 µL) を添加し、反応混合物を60℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得、次いで、アセトン (40.00 mL) 中のNH₄SCN (2.63 g、34.55 mmol、2.63 mL) を添加し、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをH₂O (100.00 mL) 及び10% NaOH (30 mL) で洗浄し、次いで、固体をMeOH (50.00 mL) 及びACN (50.00 mL) で摩砕して、中間体204-7を得た。

30

中間体204-8 : 5,7-ジブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-(メチルチオ)キナゾリン-4-オール

【化649】



204-8

40

50

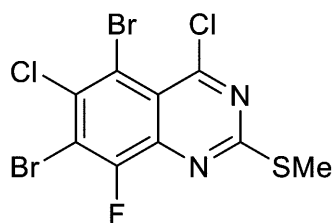
【0927】

MeOH (20.00 mL) 及び H₂O (10.00 mL) 中の中間体 204-7 (1.00 g、2.57 mmol) の混合物に、NaOH (205.94 mg、5.15 mmol) 及び MeI (730.81 mg、5.15 mmol、320.53 µL) を 25℃ で添加し、反応混合物を 25℃ で 30 分間攪拌した。H₂O (20.00 mL) を反応混合物に添加し、反応混合物を 1 N HCl (10.00 mL) で pH = 6 に調整し、次いで、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを MeOH (50.00 mL) 及び ACN (50.00 mL) で 25℃ で摩砕した。得られた濾過ケーキを減圧下で濃縮して、中間体 204-8 を得た。LCMS: 402.8.

中間体 204-9: 5, 7-ジブromo-4, 6-ジクロロ-8-フルオロ-2-(メチルチオ)キナゾリン

10

【化650】



204-9

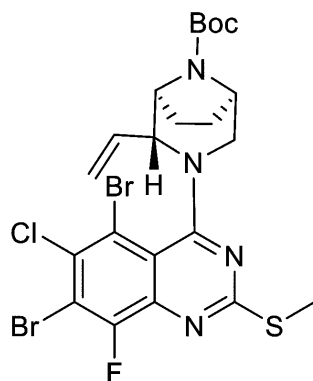
20

【0928】

中間体 204-9 を、中間体 13-3 の代わりに中間体 204-8 を使用して、中間体 53-1 と同様の方法で合成した。LCMS: 421.0.

中間体 204-10: tert-ブチル (1S, 2R, 5R)-3-(5, 7-ジブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-(メチルチオ)キナゾリン-4-イル)-2-ビニル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート

【化651】



204-10

30

【0929】

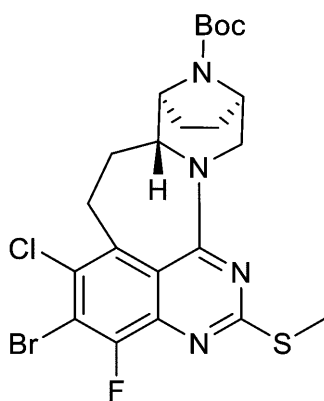
中間体 204-10 を、中間体 53-1 の代わりに中間体 204-9-1 を使用して、中間体 63-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 623.4.

中間体 204-11: tert-ブチル (1S, 4R, 14aR)-11-bromo-12-クロロ-10-フルオロ-8-(メチルチオ)-1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 14a-オクタヒドロ-1, 4-エピミノアゼピノ [1', 2': 1, 7]-アゼピノ [2, 3, 4-de] キナゾリン-15-カルボキシレート

40

50

【化 6 5 2】



204-11

10

【0 9 3 0】

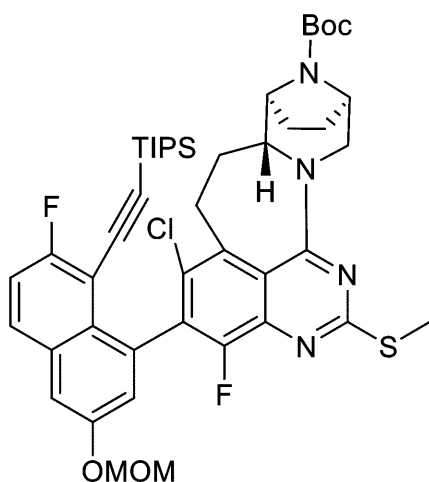
9-BBNの溶液（4.04 mL、0.5 M）を、2-MeTHF（5 mL）中の中間体 204-10（950 mg、1.53 mmol）の溶液に、N₂ 雰囲気下にて室温で添加した。反応混合物を50℃で1時間攪拌した後、それを室温に冷却した。混合物を、K₃PO₄（871 mg、4.11 mmol）、Pd（dtbpf）Cl₂（136 mg、0.2 mmol）、及び脱気水（1 mL）を含有するバイアルに、N₂ 雰囲気下でシリンジを用いて移した。反応混合物を90℃で20分間攪拌した後、それを室温に冷却した。EtOAc（150 mL）を添加し、混合物をブライン（150 mL）で洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。真空中で濃縮した後、残渣をISCO（シリカゲル、EtOAc-ヘキサン0~80%）で精製して、中間体 204-11を得た。LCMS：543.7.

20

中間体 204-12：tert-ブチル（1S, 4R, 14aR）-12-クロロ-10-フルオロ-11-（7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）-8-（メチルチオ）-1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 14a-オクタヒドロ-1, 4-エピミノアゼピノ[1', 2': 1, 7]-アゼピノ[2, 3, 4-de]キナゾリン-15-カルボキシレート

30

【化 6 5 3】



204-12

40

【0 9 3 1】

トルエン（2 mL）及び脱気水（0.5 mL）中の中間体 204-11（30 mg、0.055 mmol）、（（2-フルオロ-6-（メトキシメトキシ）-8-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル

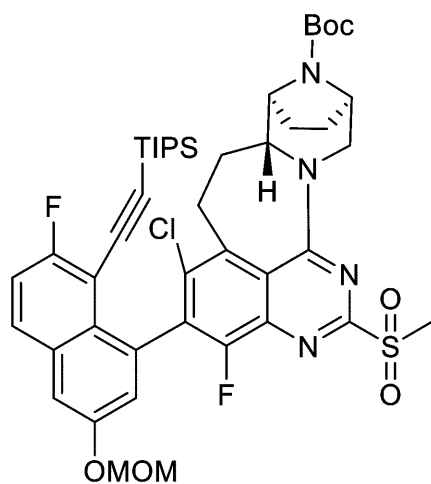
50

エチニル) トリイソプロピルシラン (国際公開第 2021/041671 号に従って調製) (56.5 mg、0.11 mmol、cataCXium (登録商標) A Pd G3 (8.0 mg、0.011 mmol)、及び Cs₂CO₃ (53.9 mg、0.165 mmol) の反応混合物を、N₂ 下にて 100 °C で 90 分間攪拌した後、それを室温に冷却した。EtOAc (20 mL) を添加した。有機相を分離し、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc-ヘキサン 0~60%) で精製して、中間体 204-12 を得た。LCMS: 849.8.

中間体 204-13: tert-ブチル (1S, 4R, 14aR) -12-クロロ-10-フルオロ-11-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-8-(メチルスルホニル)-1,2,3,4,5,13,14,14a-オクタヒドロ-1,4-エピミノアゼピノ [1',2':1,7]-アゼピノ [2,3,4-de] キナゾリン-15-カルボキシレート

10

20



204-13

【0932】

30

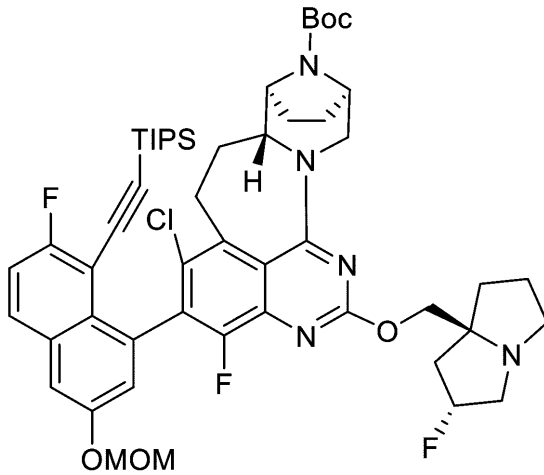
中間体 204-13 を、中間体 63-6 の代わりに中間体 204-12 を使用して、中間体 63-7 と同様の方法で合成した。LCMS: 881.9.

中間体 204-14: tert-ブチル (1S, 4R, 14aR) -12-クロロ-10-フルオロ-11-(7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)-8-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-1,2,3,4,5,13,14,14a-オクタヒドロ-1,4-エピミノアゼピノ [1',2':1,7]-アゼピノ [2,3,4-de] キナゾリン-15-カルボキシレート

40

50

【化 6 5 5】



204-14

10

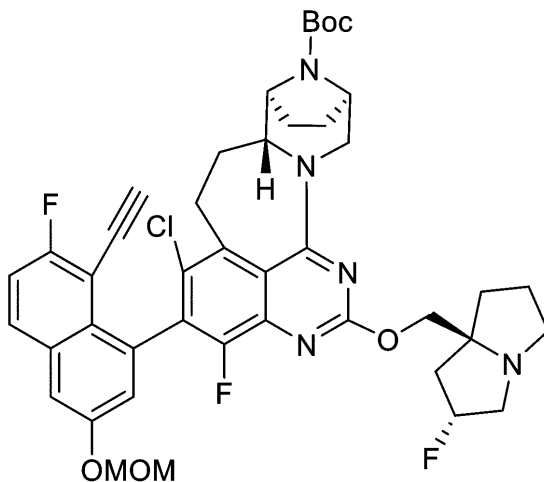
【0 9 3 3】

中間体 204-14 を、中間体 79-3 の代わりに中間体 204-13 を使用して、中間体 79-4 と同様の方法で合成した。LCMS: 960.8.

中間体 204-15: tert-ブチル (1S, 4R, 14aR) -12-クロロ-11-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-10-フルオロ-8-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-1,2,3,4,5,13,14,14a-オクタヒドロ-1,4-エピミノアゼピノ[1',2':1,7]-アゼピノ[2,3,4-de]キナゾリン-15-カルボキシレート

20

【化 6 5 6】



204-15

30

40

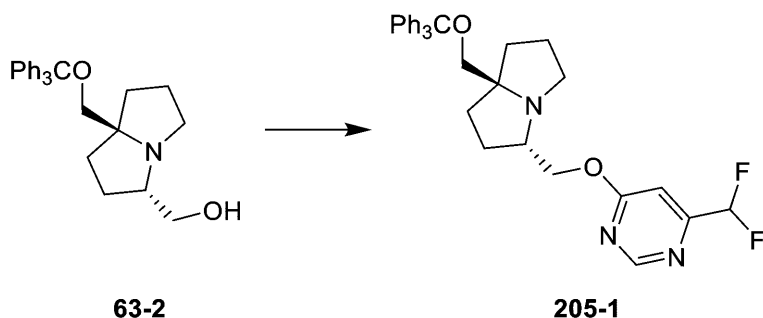
【0 9 3 4】

中間体 204-15 を、中間体 79-4 の代わりに中間体 204-14 を使用して、中間体 79-5 と同様の方法で合成した。LCMS: 960.8.

中間体 205-1: (3S, 7aS)-3-(((6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-7a-(((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

50

【化 6 5 7】



10

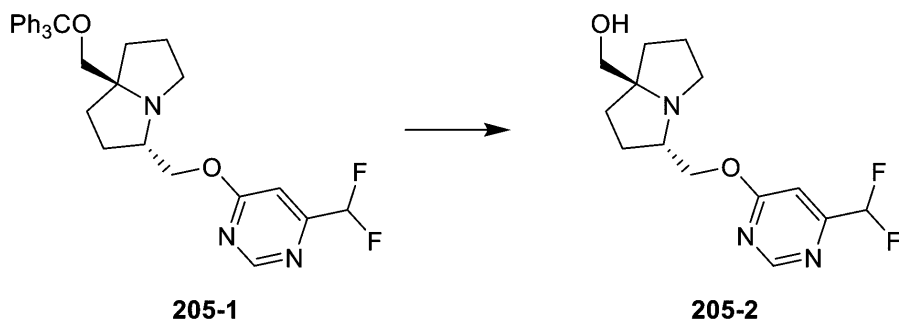
【0 9 3 5】

THF (5.00 mL) 中の中間体 63-2 (200.0 mg、483.6 μmol) の溶液に、*t*-BuOK 溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、483.6 μL 、480 μmol) を N_2 下にて 0°C で添加し、得られた混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌し、次いで、4-クロロ-6-(ジフルオロメチル)ピリミジン (238.7 mg、1.45 mmol) を混合物に加えた。混合物を、 N_2 下にて 25°C で 2 時間攪拌した。アルコキシドを、飽和 NH_4Cl 水溶液 (15.00 mL) を 0°C で添加することによってクエンチし、水層を EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を得た。残渣を、分取-TLC (Plate PE: EtOAc = 3:1) によって精製して、中間体 205-1 を得た。LCMS: 542.4.

20

中間体 205-2: ((3*S*, 7*aS*)-3-((6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メタノール

【化 6 5 8】



30

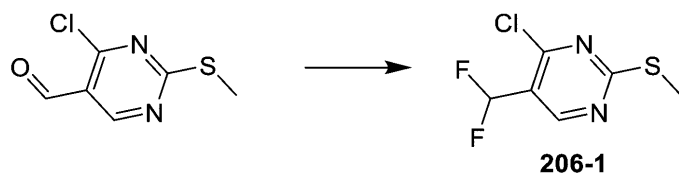
【0 9 3 6】

EtOAc (2.00 mL) 中の中間体 205-1 (150.0 mg、276.9 μmol) の溶液に、HCl/EtOAc (1.00 mL) を加えた。混合物を 25°C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を N_2 にて濃縮して、残渣を得て、次いで、1 M $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ で pH 6~7 に調整した。残渣を、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge 分取 OBD C18 150 $\times$ 4.0 mm $\times$ 1.0 μm ; 移動相: [H_2O (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; 勾配: 8.0 分かけて 5%~50% B) によって精製して、中間体 205-2 を得た。LCMS: 300.2.

40

中間体 206-1: 4-クロロ-5-(ジフルオロメチル)-2-(メチルチオ)ピリミジン

【化 6 5 9】



50

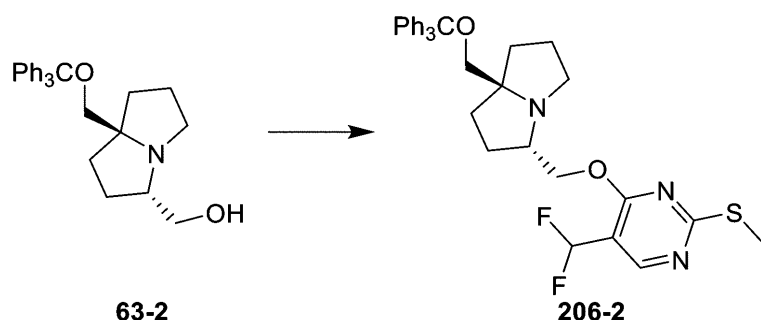
【0937】

DCE (15 mL) 中の 4-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルバルデヒド (1.00 g、5.30 mmol) の溶液に、DAST (2.56 g、15.90 mmol、2.10 mL) を添加した。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。酸を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) でクエンチし、水層を DCM で抽出した (20 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (30 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-TLC (PE:EtOAc = 10:1) によって精製して、中間体 206-1 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.67 (s, 1H), 6.86 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)。

10

中間体 206-2: (3S, 7aS) - 3 - (((5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン-4-イル) オキシ) メチル) - 7a - ((トリチルオキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

【化660】



20

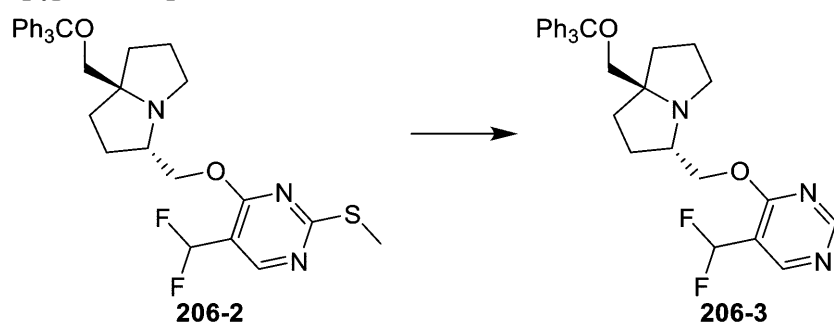
【0938】

THF (5 mL) 中の中間体 63-2 (500 mg、1.21 mmol) の溶液に、t-BuOK 溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、1.81 mL、1.8 mmol) を 0℃ で加えた。30 分後、中間体 206-1 (305.6 mg、1.45 mmol) を添加した。混合物を、N₂ 下にて 25℃ で 1 時間攪拌した。アルコキシドを、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) を 0℃ で添加することによってクエンチし、水層を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を得た。残渣を、分取-TLC (PE:EtOAc = 3:1) によって精製して、中間体 206-2 を得た。LCMS: 588.3。

30

中間体 206-3: (3S, 7aS) - 3 - (((5 - (ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) メチル) - 7a - ((トリチルオキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

【化661】



40

【0939】

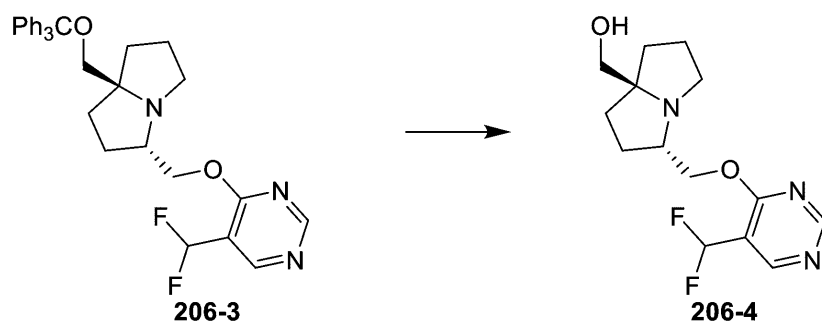
THF (2 mL) 中の中間体 206-2 (70.0 mg、119 μmol) の溶液に、Pd/C (70.0 mg、65.8 μmol、純度 10%) 及び Et₃SiH (277 mg、2.38 mmol、380 μL) を 0℃ で添加した。混合物を、H₂ (15 psi) 下にて 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を、減圧下で濃縮し、中間体

50

206-3を得た。LCMS: 542.3.

中間体206-4: ((3S, 7aS)-3-((5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール

【化662】



10

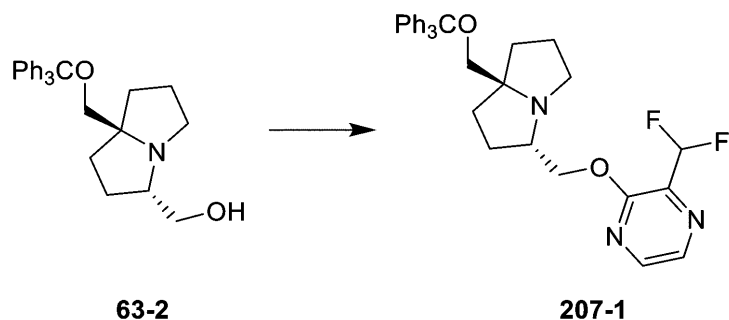
【0940】

EtOAc (1 mL) 中の中間体206-3 (50.0 mg、92.3 μ mol) の溶液に、HCl / EtOAc (1 mL) を加えた。混合物を25℃で0.2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge 分取OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 移動相: [H₂O (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; 勾配: 8.0分かけて5%~35% B) によって精製して、中間体206-4を得た。LCMS: 300.1.

20

中間体207-1: ((3S, 7aS)-3-((3-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)メチル)-7a-((トリチルオキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

【化663】



30

【0941】

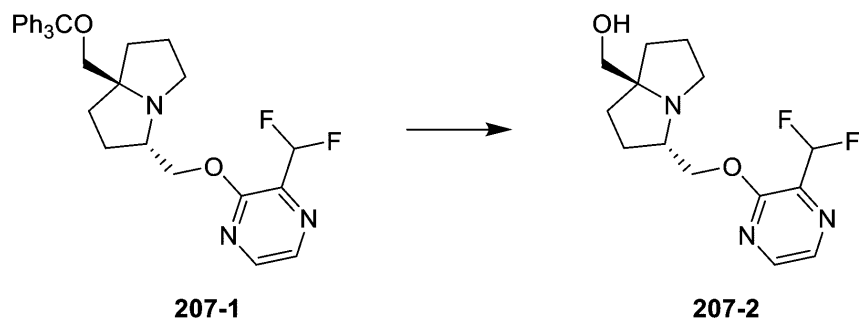
THF (4 mL) 中の中間体63-2 (950 mg、2.30 mmol) の溶液に、NaH (183.8 mg、4.6 mmol、純度60%) を0℃で0.5時間添加した。混合物に、2-クロロ-3-(ジフルオロメチル)ピラジン (491.4 mg、2.99 mmol) を添加し、得られた混合物を40℃で12時間攪拌した。未反応の塩基を、飽和NH₄Cl水溶液 (5 mL) を0℃で添加することによってクエンチし、水層をEtOAc (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (4 g シリカフラッシュカラム、0~20% 酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液@ 40 mL/分) によって精製して、中間体207-1を得た。LCMS: 542.3.

40

中間体207-2: ((3S, 7aS)-3-((3-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール

50

【化 6 6 4】



10

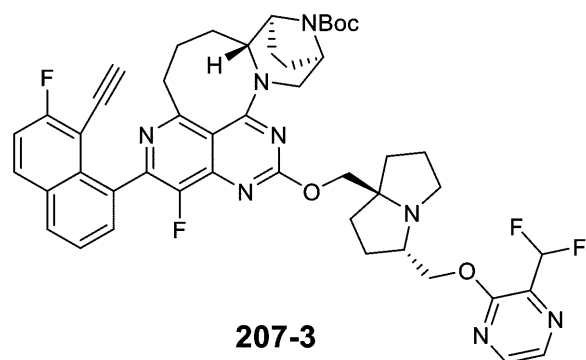
【0 9 4 2】

EtOAc (1 mL) 中の中間体 207-1 (250 mg、462 μmol) の溶液に、HCl / EtOAc (1 mL) を加えた。混合物を 20 °C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取-HPLC (カラム: Waters Xbridge 分取 OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm ; 移動相: [H₂O (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; 勾配: 8.0 分かけて 1% ~ 25% B) によって精製して、中間体 207-2 を得た。LCMS: 300.1.

中間体 207-3: tert-ブチル (6aR, 7S, 10R) - 13 - (((3S, 7aS) - 3 - ((3 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 2 - (8 - エチニル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11 - オクタヒドロ - 4H - 3, 11a, 12, 14, 15 - ペンタアザ - 7, 10 - メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - de] ナフタレン - 15 - カルボキシレート

20

【化 6 6 5】



30

【0 9 4 3】

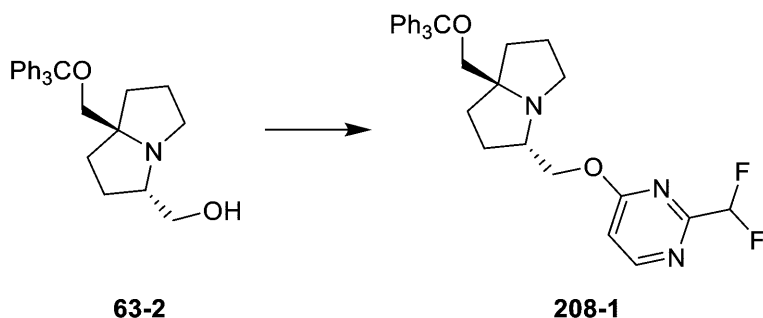
リチウムビス (トリメチルシリル) アミド溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、54.6 μL 、54.6 μmol) を、中間体 115-3 (20.0 mg、30.3 μmol)、中間体 207-2 (13.6 mg、45.5 μmol)、及びテトラヒドロフラン (1 mL) の攪拌された反応混合物に、0 °C で添加した。完了したら (約 5 分)、ブラインを添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、RP-HPLC (15% ~ 90%、MeCN 中 0.1% TFA / H₂O 中 0.1% TFA) によって精製した。生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、中間体 207-3 を得た。LCMS: 865.5.

40

中間体 208-1: (3S, 7aS) - 3 - (((2 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 7a - ((トリチルオキシ) メチル) ヘキサヒドロ - 1H - ピロリジン

50

【化 6 6 6】



10

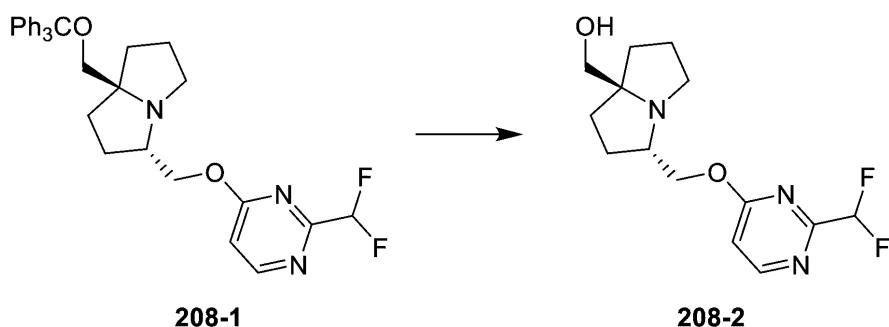
【0 9 4 4】

THF (2 mL) 中の中間体 63-2 (140.0 mg、338.5 μmol) の溶液に、*t*-BuOK (テトラヒドロフラン中 1.0 M、507.80 μL 、510 μmol) を N_2 下にて 0°C で添加し、混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌し、次いで、4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)ピリミジン (83.6 mg、508 μmol) を混合物に加えた。混合物を、 N_2 下にて 25°C で 1 時間攪拌した。アルコキシドを、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) を 0°C で添加することによってクエンチし、次いで、EtOAc (15 mL * 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を得た。残渣を、分取 TLC (PE : EtOAc = 0 : 1) によって精製して、中間体 208-1 を得た。LCMS : 542.4.

20

中間体 208-2 : ((3S, 7aS) - 3 - ((2 - (ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール

【化 6 6 7】



30

【0 9 4 5】

EtOAc (1.50 mL) 中の中間体 208-1 (300.0 mg、553.9 μmol) の溶液に、HCl / EtOAc (1.50 mL) を加えた。混合物を 25°C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を N_2 にて濃縮して、残渣を得て、次いで、1 M $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ で pH = 6 ~ 7 に調整した。残渣を、分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge 分取 OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm ; 移動相 : [H_2O (10 mM NH_4HCO_3) - ACN] ; 勾配 : 8.0 分かけて 10% ~ 50% B) によって精製して、中間体 208-2 を得た。LCMS : 300.1.

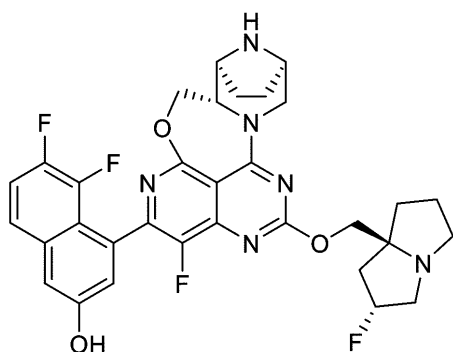
40

III. 化合物

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

50

【化 6 6 8】



1

10

【0 9 4 6】

炭酸ナトリウム水溶液（2.0 M、86.4 μ L、170 μ mol）を、中間体 17-9（20.0 mg、34.5 μ mol）、2-（7, 8-ジフルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（国際公開第 2021041671 号）（12.1 mg、34.5 μ mol）、[（ジ（1-アダマンチル）-ブチルホスフィン）-2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）] パラジウム（II）メタンスルホネート（2.5 mg、3.5 μ mol）、及び 1, 4-ジオキサン（1.0 mL）の激しく攪拌した混合物に、シリンジを用いて室温で添加し、得られた混合物を 90 $^{\circ}$ C に加熱した。15 分後、得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（50 mL）を添加した。有機層を水とブラインとの混合物（3:1 v:v、30 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン（3.0 mL）及びトリフルオロ酢酸（1.5 mL）を順次添加し、得られた混合物を 50 $^{\circ}$ C に加熱した。15 分後、得られた混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC（アセトニトリル／水中 0.1% 酢酸）によって精製して、化合物 1 を得た。 ^{1} H NMR（400 MHz, メタノール- d_4 ） δ 7.61 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29-7.15 (m, 1H), 5.36 (d, J=53.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J=13.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.49 (td, J=13.1, 12.7, 7.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J=10.9 Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.76 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.48-2.96 (m, 5H), 2.49-1.73 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 623.2.

20

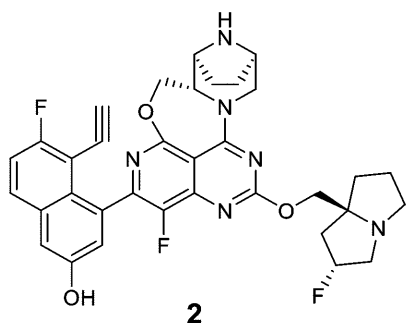
30

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

40

50

【化 6 6 9】



10

【0 9 4 7】

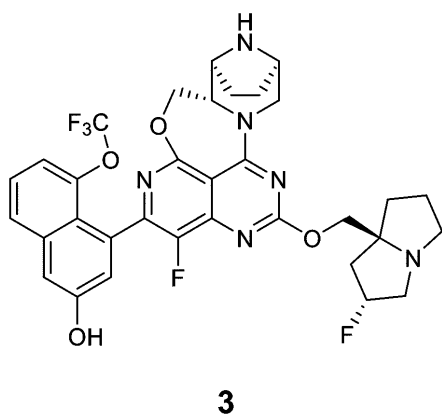
フッ化セシウム (100 mg、658 μmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 中の中間体 2-1 (28.5 mg、30.7 μmol) の激しく攪拌した溶液に、室温で添加した。30分後、ジエチルエーテル (40 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を順次添加した。有機層を水 (2×40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。アセトニトリル (0.3 mL) をシリンジを用いて添加し、得られた混合物を 0℃ に冷却した。塩化水素溶液 (1, 4-ジオキサン中 4.0 M、184 μL 、740 μmol) を、シリンジを用いて添加した。75分後、得られた混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル／水中 0.1% 酢酸) によって精製して、化合物 2 を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.91–7.81 (m, 1H), 7.38–7.29 (m, 2H), 7.27–7.15 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 5.18–5.04 (m, 1H), 4.68–4.58 (m, 1H), 4.48 (ddd, *J* = 12.9, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.33–4.27 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.81–3.74 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.62–3.00 (m, 6H), 2.47–1.73 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 629.2.

20

実施例 3、化合物 3: 4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ナフタレン-2-オール

30

【化 6 7 0】



40

【0 9 4 8】

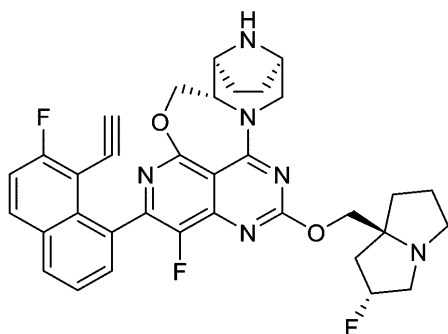
化合物 3 を、2-(7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに中間体 3-1 を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz,

50

メタノール- d_4) δ 7.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.26–7.14 (m, 2H), 5.38 (d, $J=53.4$ Hz, 1H), 5.18–4.97 (m, 1H), 4.73–4.56 (m, 1H), 4.52–4.28 (m, 3H), 4.22–4.10 (m, 1H), 3.80–3.66 (m, 2H), 3.55–3.04 (m, 5H), 2.52–1.68 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 671.2.

実施例 4、化合物 4: (5aS, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–5a, 6, 7, 8, 9, 10–ヘキサヒドロ–5H–4–オキサ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン
【化 671】

10



20

4

【0949】

化合物 4 を、中間体 2–1 の代わりに中間体 4–1 を使用して、化合物 2 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.13 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.72–7.57 (m, 2H), 7.46 (td, $J=9.0, 4.9$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J=53.2$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=13.1, 6.3$ Hz, 1H), 4.55–4.44 (m, 2H), 4.40 (dd, $J=11.4, 3.7$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.79–3.71 (m, 1H), 3.68–2.97 (m, 6H), 2.56–1.77 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 613.2.

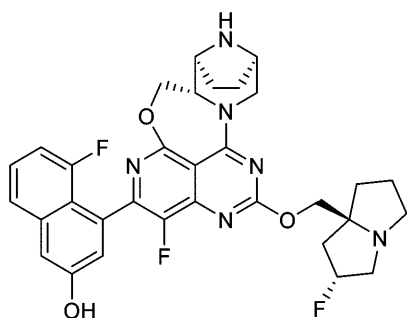
30

実施例 5 及び実施例 6: 化合物 5 (5–フルオロ–4–((5aS, 6S, 9R)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–5a, 6, 7, 8, 9, 10–ヘキサヒドロ–5H–4–オキサ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン–2–イル)ナフタレン–2–オール)、及び化合物 6 (6–クロロ–5–フルオロ–4–((5aS, 6S, 9R)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–5a, 6, 7, 8, 9, 10–ヘキサヒドロ–5H–4–オキサ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン–2–イル)ナフタレン–2–オール)

40

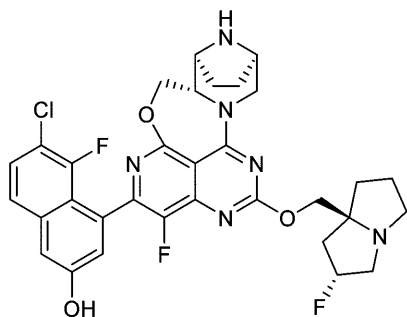
50

【化 6 7 2】



5

10



6

20

【0950】

化合物 5 及び化合物 6 を、2-（7，8-ジフルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロランの代わりに中間体 5-6 を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。

【0951】

化合物 5： ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ 7.62-7.56（m，1H），7.46-7.35（m，1H），7.32（s，1H），7.21-7.08（m，1H），7.01-6.87（m，1H），5.33（d， $J=54.0$ Hz，1H），5.08（d， $J=9.8$ Hz，1H），4.62（d， $J=13.1$ Hz，1H），4.56-4.41（m，1H），4.32（d， $J=10.9$ Hz，1H），4.26（d， $J=10.6$ Hz，1H），4.23-4.11（m，1H），3.74（s，1H），3.66（s，1H），3.56-2.98（m，5H），2.43-1.73（m，10H），1.96（s，6H）。LCMS：605.3。

30

【0952】

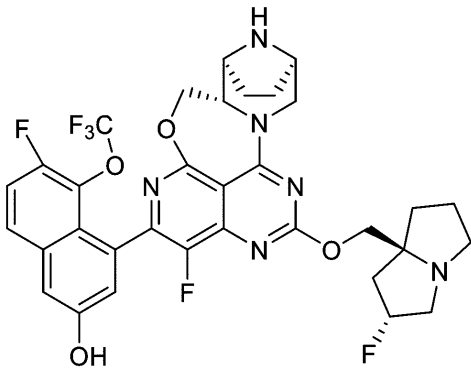
化合物 6： ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ 7.63-7.56（m，1H），7.51-7.41（m，1H），7.32（s，1H），7.28-7.13（m，1H），5.34（d， $J=53.9$ Hz，1H），5.08（d， $J=13.6$ Hz，1H），4.61（t， $J=12.9$ Hz，1H），4.49（td， $J=13.6$ ，7.4 Hz，1H），4.34（d， $J=10.6$ Hz，1H），4.28（d， $J=10.6$ Hz，1H），4.17（t， $J=9.5$ Hz，1H），3.83-3.70（m，1H），3.67（d， $J=5.8$ Hz，1H），3.49-2.98（m，5H），2.45-1.73（m，10H），1.96（s，6H）。LCMS：639.2。

40

実施例 7、化合物 7：6-フルオロ-4-（（5aS，6S，9R）-1-フルオロ-12-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-5a，6，7，8，9，10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3，10a，11，13，14-ペンタアザ-6，9-メタノナフト〔1，8-a b〕ヘプタレン-2-イル）-5-（トリフルオロメトキシ）ナフタレン-2-オール

50

【化 6 7 3】



7

【0 9 5 3】

化合物 7 を、2- (7, 8-ジフルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに中間体 7-5 を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.91-7.83 (m, 1H), 7.47 (td, J=9.5, 4.4 Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 2H), 5.37 (d, J=53.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=25.1, 13.6 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=18.5, 12.9 Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.38 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=19.1, 7.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.68 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.54-3.00 (m, 5H), 2.55-1.71 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 689.2.

実施例 8 及び実施例 9: 化合物 8 (6-フルオロ-4- ((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12- ((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-オール)、及び化合物 9 (5-クロロ-6-フルオロ-4- ((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12- ((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-オール)

10

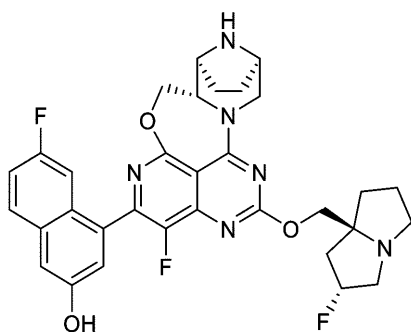
20

30

40

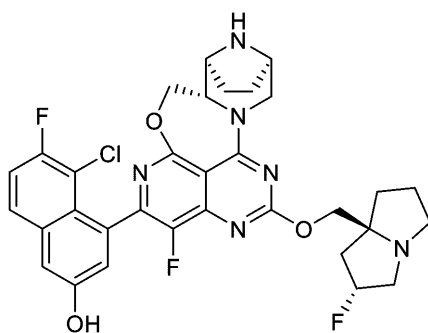
50

【化 6 7 4】



8

10



9

20

【0 9 5 4】

リン酸カリウム水溶液（1.5 M、288 μ L、430 μ mol）を、中間体 17-9（50.0 mg、86.4 μ mol）、中間体 8-1（31.7 mg、86.4 μ mol）、〔（ジ（1-アダマンチル）-ブチルホスフィン）-2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）〕パラジウム（II）メタンスルホネート（3.1 mg、43 μ mol）、及びテトラヒドロフラン（1.0 mL）の激しく攪拌した混合物に、シリンジを用いて室温で添加し、得られた混合物を70℃に加熱した。35分後、得られた混合物を90℃に加熱した。4時間後、得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（50 mL）を添加した。有機層を水とブラインとの混合物（3：1 v：v、30 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン（3.0 mL）及びトリフルオロ酢酸（1.5 mL）を順次添加し、得られた混合物を50℃に加熱した。15分後、得られた混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC（アセトニトリル／水中0.1%酢酸）によって精製して、化合物 8 及び化合物 9 を得た。

30

【0 9 5 5】

化合物 8： ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ 7.85-7.76（m，1H），7.35-7.22（m，4H），5.35（d， $J=53.8$ Hz，1H），5.09（d， $J=13.4$ Hz，1H），4.64（d， $J=13.3$ Hz，1H），4.51（dd， $J=13.1$ ，7.5 Hz，1H），4.36（d， $J=10.6$ Hz，1H），4.29（d， $J=10.5$ Hz，1H），4.18（d， $J=7.4$ Hz，1H），3.76（s，1H），3.66（d， $J=5.0$ Hz，1H），3.53-2.99（m，5H），2.44-1.74（m，10H），1.96（s，6H）。LCMS：605.2。

40

【0 9 5 6】

化合物 9： ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ 7.86-7.77（m，1H），7.45-7.38（m，1H），7.38-7.35（m，1H），7.28-7.14（m，1H），5.37（d， $J=53.6$ Hz，1H），5.09（t

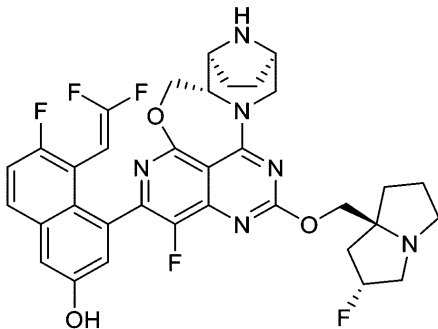
50

, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H), $4.67 - 4.55 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $4.55 - 4.43 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $4.38 \text{ (dd, } J = 10.9, 3.3 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $4.31 \text{ (d, } J = 10.8 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $4.18 \text{ (dd, } J = 17.5, 7.3 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.79 - 3.71 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $3.71 - 3.63 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $3.54 - 3.03 \text{ (m, } 5 \text{ H)}$, $2.48 - 1.76 \text{ (m, } 10 \text{ H)}$, $1.96 \text{ (s, } 6 \text{ H)}$. LCMS: 639.2 .

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

10

【化 675】



20

10

【0957】

炭酸カリウム (56.6 mg , $407 \mu\text{mol}$) を、化合物 9 (13.0 mg , $20.3 \mu\text{mol}$)、2-(2,2-ジフルオロビニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (19.3 mg , $102 \mu\text{mol}$)、[(ジ(1-アダマンチル)-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム (II) メタンスルホネート (3.0 mg , $41 \mu\text{mol}$)、及び 1,4-ジオキサン (0.5 mL) の激しく攪拌した混合物に室温に加え、得られた混合物を 90°C に加熱した。36分後、得られた混合物を 100°C に加熱した。180分後、得られた混合物を室温に冷却し、逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水中 0.1% 酢酸) によって精製して、化合物 10 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , メタノール- d_4) δ $7.91 - 7.25 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $7.25 - 7.12 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $5.33 \text{ (d, } J = 53.9 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $5.14 - 4.98 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $4.69 - 4.58 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $4.55 - 4.39 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $4.32 \text{ (d, } J = 10.3 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $4.25 \text{ (d, } J = 11.0 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $4.22 - 4.08 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $3.75 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $3.67 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $3.62 - 2.97 \text{ (m, } 5 \text{ H)}$, $2.50 - 1.65 \text{ (m, } 10 \text{ H)}$, $1.96 \text{ (s, } 6 \text{ H)}$. LCMS: 667.2 .

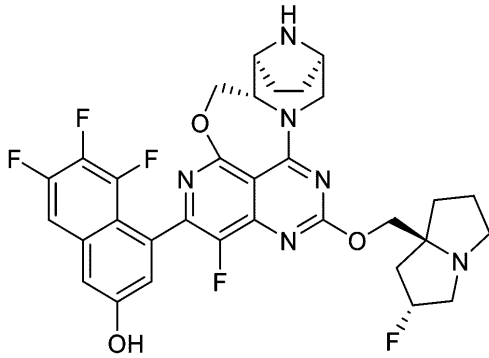
30

40

実施例 11、化合物 11: 5,6,7-トリフルオロ-4-((5aS,6S,9R)-1-フルオロ-12-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

50

【化 6 7 6】



11

10

【0 9 5 8】

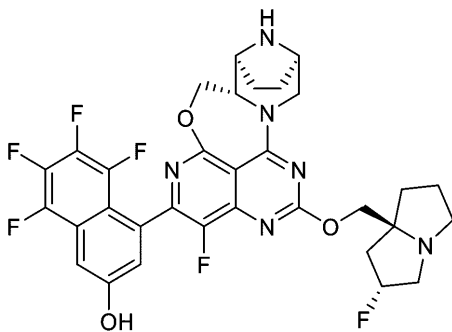
化合物 11 を、2- (7, 8-ジフルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに中間体 11-1 を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.57-7.46 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26-7.14 (m, 1H), 5.36 (d, J=53.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.49 (td, J=13.0, 7.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.68 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.52-3.03 (m, 5H), 2.47-1.73 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 641.2

20

実施例 12、化合物 12: 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-4- ((5aS, 6S, 9R) -1-フルオロ-12- (((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-オール

30

【化 6 7 7】



12

40

【0 9 5 9】

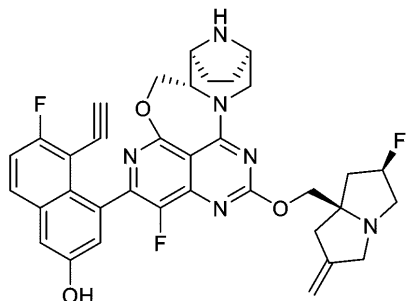
化合物 12 を、2- (7, 8-ジフルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに中間体 12-2 を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.45 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 1H), 5.35 (d, J=53.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.35 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.18 (

50

d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.67 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.52–3.01 (m, 5H), 2.45–1.74 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 659.2.

実施例 13、化合物 13: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aR)-2-フルオロ-6-メチレンテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 678】

10



13

20

【0960】

塩化水素溶液 (1, 4-ジオキサン中 4.0M、500 μL 、2.0mmol) を、アセトニトリル (0.3mL) 中の中間体 13-11 (18.2mg、23.1 μmol) の激しく攪拌した溶液に、シリンジを用いて 0℃で添加した。49分後、得られた混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水中 0.1% 酢酸) によって精製して、化合物 13 を得た。¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 7.91–7.78 (m, 1H), 7.38–7.27 (m, 2H), 7.26–7.14 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 53.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.14–5.07 (m, 1H), 5.03 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.62 (dd, $J = 13.2, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.59–4.44 (m, 1H), 4.44–4.36 (m, 1H), 4.30 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.17 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.78 (d, $J = 13.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.74–3.66 (m, 1H), 3.55–3.11 (m, 4H), 3.04–2.81 (m, 2H), 2.51 (q, $J = 12.0, 10.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.15 (dd, $J = 40.8, 14.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.07–1.74 (m, 4H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 641.2.

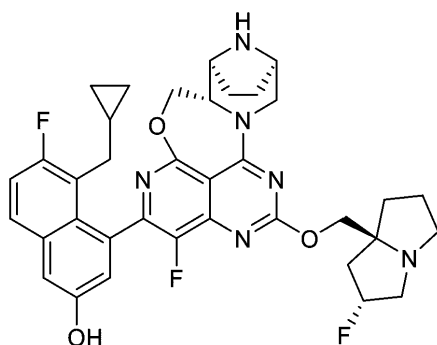
30

実施例 14、化合物 14: 5-(シクロプロピルメチル)-6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

40

50

【化 6 7 9】



14

10

【0 9 6 1】

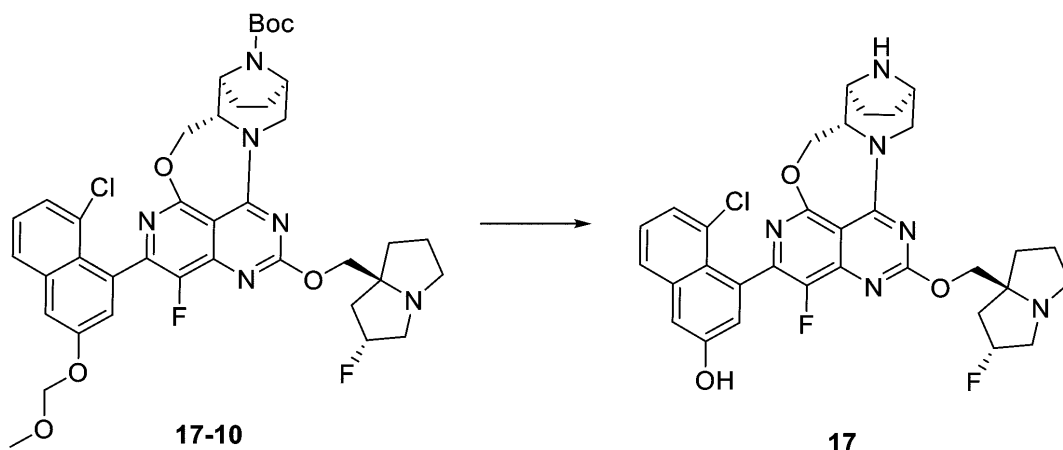
化合物 14 を、2- (7, 8-ジフルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに中間体 14-5 を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.69 (ddd, J=8.9, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 1H), 5.35 (d, J=53.2 Hz, 1H), 5.19-5.00 (m, 1H), 4.72-4.58 (m, 1H), 4.54-4.41 (m, 1H), 4.36 (dd, J=10.7, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=23.5, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.57-3.14 (m, 4H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.53-1.66 (m, 11H), 1.96 (s, 6H), 0.99-0.55 (m, 2H), 0.27-0.26 (m, 4H). LCMS: 659.3.

20

実施例 17、化合物 17: 5-クロロ-4- ((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12- ((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-オール

30

【化 6 8 0】



40

【0 9 6 2】

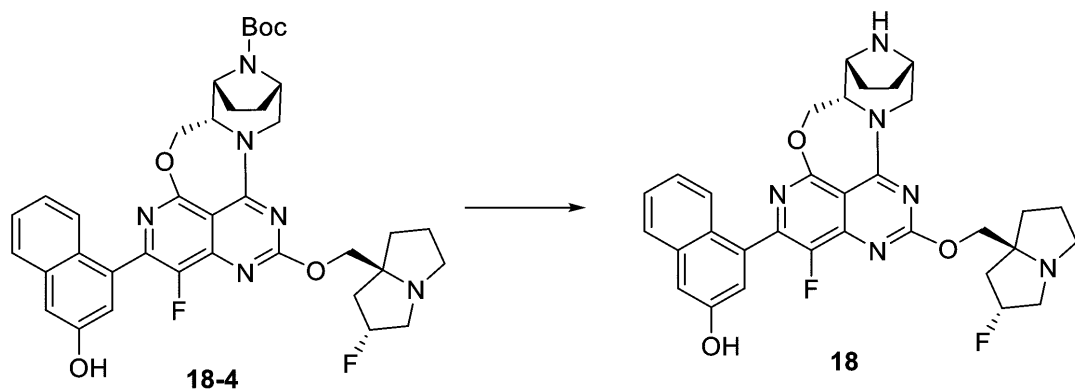
TFA (1.0 mL) を、ジクロロメタン (2 mL) 中の中間体 17-10 (100 mg, 0.13 mmol) の溶液に室温で滴下し、得られた溶液を室温で 1.5 時間攪拌した後、それを、真空下で濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水中 0.1% トリフルオロ酢酸) によって精製して、実施例 17 を得た。¹H NMR (400 M

50

H z , メタノール- d_4) δ 7.79-7.72 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.67-5.49 (m, 1H), 5.45-5.28 (m, 1H), 4.79-4.60 (m, 4H), 4.53-4.29 (m, 3H), 4.11-3.83 (m, 3H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.79-2.05 (m, 10H). LCMS: 621.0.

実施例 18、化合物 18: 4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 681】

10



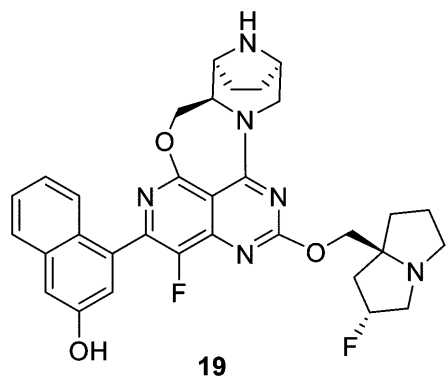
20

【0963】

化合物 18 を、中間体 17-10 の代わりに中間体 18-4 を使用して、化合物 17 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.78 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 5.73-5.47 (m, 1H), 4.96-4.65 (m, 8H), 4.61-4.33 (m, 3H), 4.10-3.82 (m, 4H), 3.56-3.43 (m, 1H), 2.82-2.01 (m, 7H). LCMS: 587.0.

30

実施例 19、化合物 19: 4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 682】



40

【0964】

化合物 19 を、中間体 18-1 の代わりに中間体 19-1 を使用して、化合物 18 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.78 (d

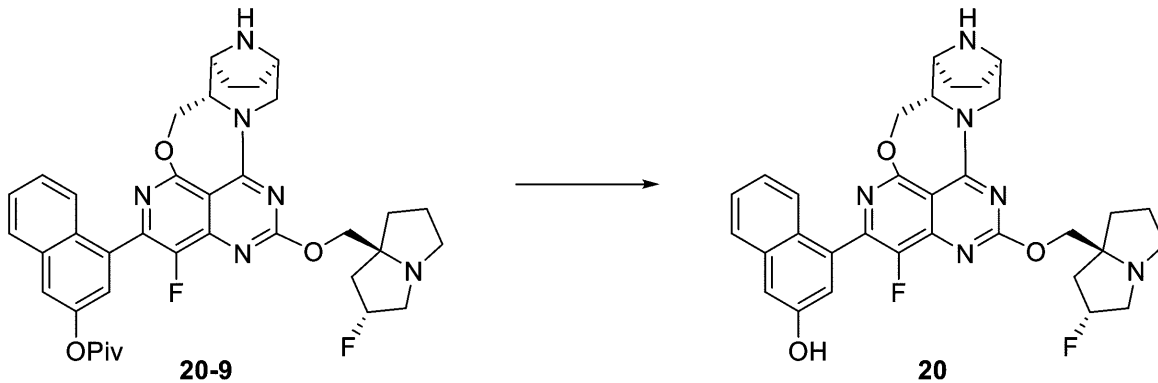
50

, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.45 (dd, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H), $7.33 - 7.20$ (m, 3 H), 5.60 (d, $J = 51.8 \text{ Hz}$, 1 H), $4.96 - 4.66$ (m, 8 H), $4.59 - 4.33$ (m, 3 H), $4.14 - 3.83$ (m, 4 H), $3.60 - 3.43$ (m, 1 H), $2.83 - 2.03$ (m, 7 H). LCMS: 587.0 .

実施例 20、化合物 20: 4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

10

【化 683】



20

【0965】

中間体 20-9 の粗生成物 (21.8 mg , 0.0325 mmol) を、ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.3 mL) に溶解させた。水酸化リチウム水和物 (13.6 mg , 0.325 mmol) を、混合物に一度に加えた。それを、室温で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水中 0.1% トリフルオロ酢酸) によって精製して、化合物 20 を得た。 ^1H NMR (400 MHz , メタノール- d_4) δ 7.78 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.46 (dd, $J = 8.3, 6.8 \text{ Hz}$, 1 H), $7.33 - 7.21$ (m, 3 H), $5.71 - 5.52$ (m, 1 H), 5.39 (dd, $J = 14.7, 2.6 \text{ Hz}$, 1 H), $4.97 - 4.66$ (m, 7 H), $4.51 - 4.33$ (m, 3 H), $4.14 - 3.80$ (m, 3 H), $3.64 - 3.43$ (m, 2 H), $2.83 - 2.03$ (m, 7 H). LCMS: 587.0 .

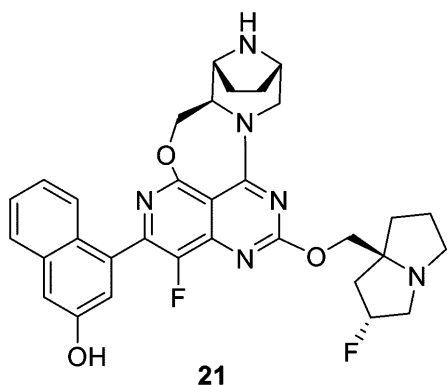
30

実施例 21、化合物 21: 4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

40

50

【化 6 8 4】



10

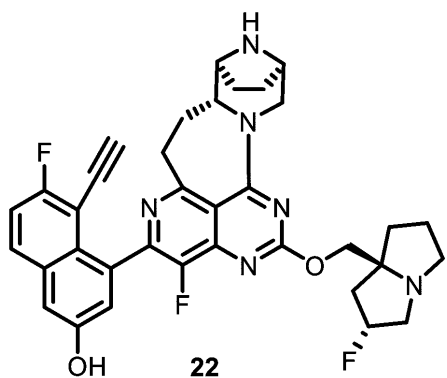
【0 9 6 6】

化合物 21 を、中間体 17-7 の代わりに中間体 21-1 を使用して、化合物 20 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.33–7.20 (m, 3H), 5.60 (d, J = 51.7 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 14.7, 2.6 Hz, 1H), 4.92–4.65 (m, 7H), 4.53–4.31 (m, 3H), 4.12–3.84 (m, 3H), 3.60–3.45 (m, 2H), 2.83–2.07 (m, 7H). LCMS: 587.0.

20

実施例 22、化合物 22: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化 6 8 5】



30

【0 9 6 7】

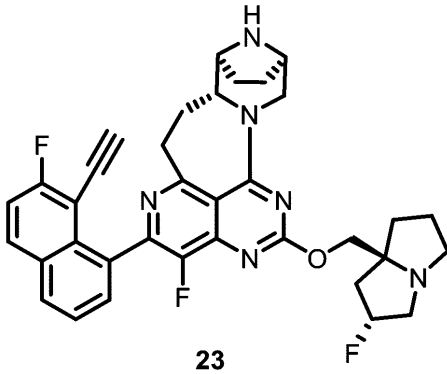
化合物 22 を、中間体 2-1 の代わりに中間体 22-1 を使用して、化合物 2 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94–7.86 (m, 1H), 7.42–7.31 (m, 2H), 7.26–7.10 (m, 1H), 5.81–5.69 (m, 1H), 5.68–5.51 (m, 1H), 4.96–4.66 (m, 5H), 4.38 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 4.21–3.84 (m, 4H), 3.60–3.22 (m, 4H), 2.78–1.98 (m, 9H). LCMS: 627.0.

40

実施例 23、化合物 23: (5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

50

【化 6 8 6】



10

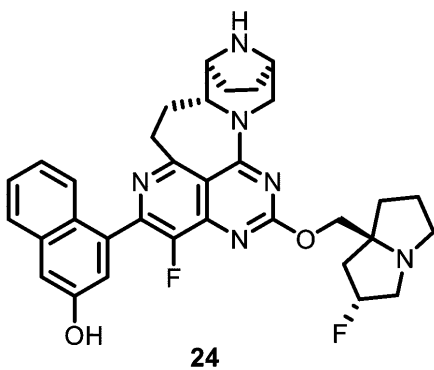
【0 9 6 8】

化合物 23 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 23-1 を使用して、化合物 4 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 1H), 5.74 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 51.7 Hz, 1H), 4.98-4.64 (m, 5H), 4.44-4.31 (m, 2H), 4.20-3.84 (m, 4H), 3.64-3.38 (m, 4H), 2.82-1.98 (m, 9H). LCMS: 611.2.

20

実施例 24、化合物 24: 4-((5*a*R, 6*S*, 9*R*)-1-フルオロ-12-((2*R*, 7*a**S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-4, 5, 5*a*, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10*a*, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-*ab*]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化 6 8 7】



30

【0 9 6 9】

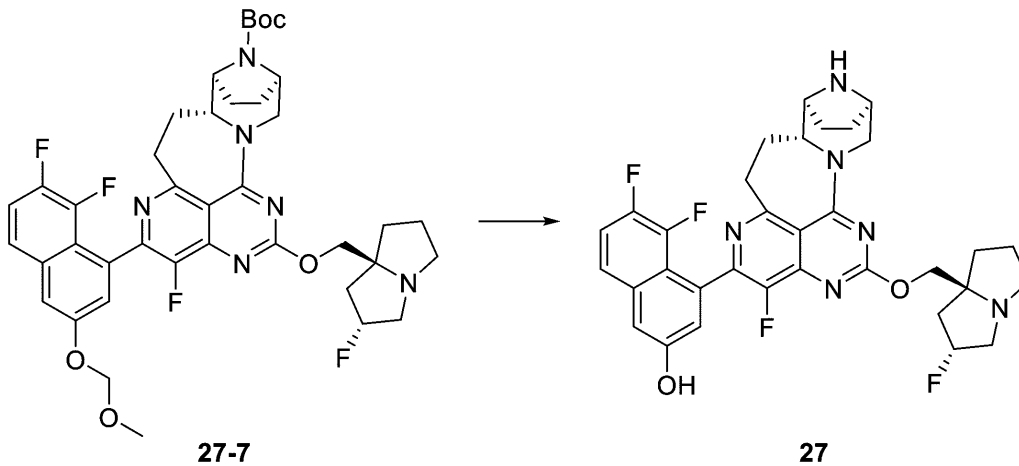
化合物 24 を、中間体 20-8 の代わりに中間体 24-1 を使用して、化合物 20 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 5.76 (dd, *J* = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 52.0 Hz, 1H), 4.97-4.65 (m, 5H), 4.43-4.31 (m, 2H), 4.19-3.86 (m, 4H), 3.60-3.39 (m, 4H), 2.83-1.99 (m, 9H). LCMS: 585.1.

40

実施例 27、化合物 27: 5, 6-ジフルオロ-4-((5*a*R, 6*S*, 9*R*)-1-フルオロ-12-((2*R*, 7*a**S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-4, 5, 5*a*, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10*a*, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-*ab*

50

〕ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化688】



10

20

30

40

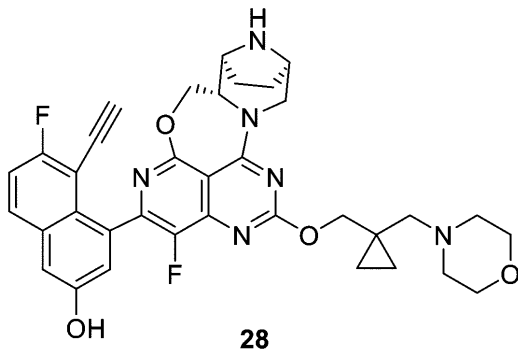
50

【0970】

化合物27を、中間体17-10の代わりに中間体27-7を使用して、化合物17と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.62 (s, 1H), 7.49-7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, 2H), 4.72 (d, J=12.7 Hz, 2H), 4.50-3.75 (m, 6H), 3.55-3.38 (m, 3H), 2.83-1.88 (m, 13H). LCMS: 620.9.

実施例28、化合物28: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化689】

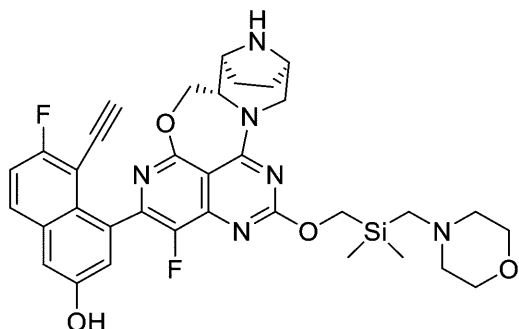


【0971】

塩化水素溶液(1, 4-ジオキサン中4.0 M、500 μL、2.0 mmol)を、アセトニトリル(0.3 mL)中の中間体28-2(15 mg、19 μmol)の激しく攪拌した溶液に、シリンジを用いて0℃で添加した。49分後、得られた混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル/水中0.1% TFA)によって精製して、実施例28を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.96-7.82 (m, 1H), 7.48 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 4H), 5.44-5.24 (m, 1H), 4.80-4.58 (m, 2H), 4.59-4.27 (m, 6H), 4.08 (d, J=11.2 Hz, 2H), 4.03-3.73 (m, 4H), 3.64 (d, J=14.8 Hz, 3H), 3.51 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.42 (q, J=6.7 Hz, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 0.97 (ddt, J=26.1, 21.6, 8.8 Hz, 4H). LCMS: 640.9.

実施例 29、化合物 29：4-((5aS, 6S, 9R)-12-((ジメチル(モルホリノメチル)シリル)メトキシ)-1-フルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

【化 690】



29

10

【0972】

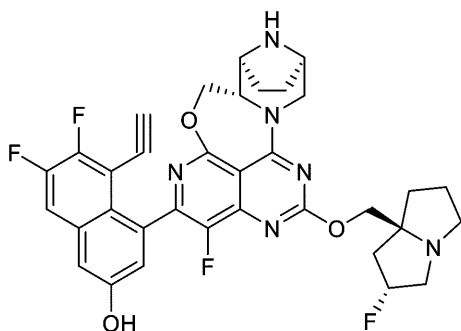
塩化水素溶液(1, 4-ジオキサン中4.0M、500μL、2.0mmol)を、アセトニトリル(0.3mL)中の中間体29-3(15mg、19μmol)の激しく攪拌した溶液に、シリンジを用いて0℃で添加した。49分後、得られた混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル/水中0.1%酢酸)によって精製して、化合物29を得た。LCMS: 658.7. ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.86(ddt, J=9.1, 5.6, 3.2 Hz, 1H), 7.35(dt, J=5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.32-7.13(m, 1H), 5.20-5.05(m, 1H), 4.75-4.57(m, 1H), 4.47(ddd, J=13.1, 7.5, 5.2 Hz, 1H), 4.29(qd, J=14.2, 2.2 Hz, 2H), 4.16(d, J=7.2 Hz, 1H), 4.01(tt, J=4.5, 2.0 Hz, 1H), 3.90-3.73(m, 3H), 3.65-3.44(m, 2H), 3.09-2.92(m, 1H), 2.62-2.40(m, 4H), 2.21(s, 2H), 1.25-0.83(m, 2H), 0.22(d, J=34.3 Hz, 6H)。

20

30

実施例 30、化合物 30：5-エチニル-6, 7-ジフルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化 691】



30

40

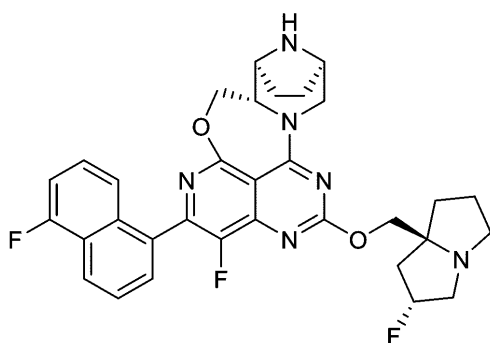
【0973】

化合物 30 を、中間体 2-1 の代わりに中間体 30-4 を使用して、化合物 2 と同様の

50

方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.71 (ddd, $J=11.4, 8.1, 3.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.23–7.11 (m, 1H), 5.33 (d, $J=54.0$ Hz, 1H), 5.13–5.02 (m, 1H), 4.62 (dd, $J=12.7, 6.6$ Hz, 1H), 4.47 (dt, $J=13.0, 6.4$ Hz, 1H), 4.39–4.28 (m, 1H), 4.28–4.19 (m, 1H), 4.15 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.71–3.11 (m, 6H), 3.10–3.01 (m, 1H), 2.45–1.69 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 647.2.

実施例 31、化合物 31: (5aS, 6S, 9R)–1–フルオロ–2–(5–フルオロナフタレン–1–イル)–12–(((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–5a, 6, 7, 8, 9, 10–ヘキサヒドロ–5H–4–オキサ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト [1, 8–ab] ヘプタレン
【化 692】



31

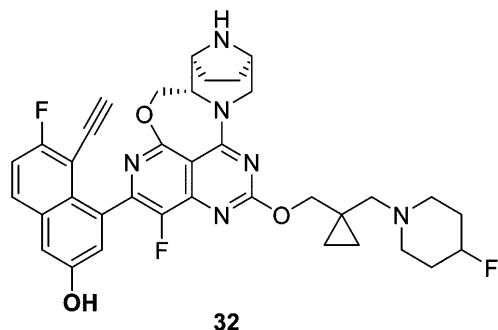
【0974】

n–ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 2.70 M、39.7 μL 、107 μmol) を、2–メチルテトラヒドロフラン (0.4 mL) 中の 1–ブromo–5–フルオロナフタレン (24.1 mg、107 μmol) の激しく攪拌した溶液に、シリンジを用いて -78°C で 1 分間にわたって添加した。10 分後、塩化亜鉛溶液 (2–メチルテトラヒドロフラン中 1.9 M、56.4 μL 、110 μmol) をシリンジを用いて添加し、得られた混合物を室温に加温した。14 分後、中間体 17–9 (10.0 mg、17.3 μmol)、テラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5.0 mg、4.3 μmol)、及びトリエチルアミン (16.8 μL 、121 μmol) を順次添加し、得られた混合物を 100°C に加熱した。40 分後、得られた混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (40 mL)、酢酸エチル (20 mL)、並びにクエン酸 (50 mg) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) の混合物を、順次添加した。有機層を水 (40 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン (3.0 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を順次添加し、得られた混合物を 50°C に加熱した。15 分後、得られた混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水中 0.1% 酢酸) によって精製して、化合物 31 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.28 (dd, $J=7.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.78–7.65 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J=8.5, 8.0, 5.7$ Hz, 1H), 7.33–7.23 (m, 1H), 5.37 (d, $J=53.0$ Hz, 1H), 5.14–5.04 (m, 1H), 4.64 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J=13.3, 7.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=5.9$

H z , 1 H) , 3 . 6 9 (d , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 1 7 (m , 4 H) , 3 . 1 6 - 3 . 0 6 (m , 1 H) , 2 . 6 3 - 1 . 6 6 (m , 1 0 H) , 1 . 9 6 (s , 6 H) . L C M S : 5 8 9 . 2 .

実施例 3 2、化合物 3 2：5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-((4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 6 9 3】

10



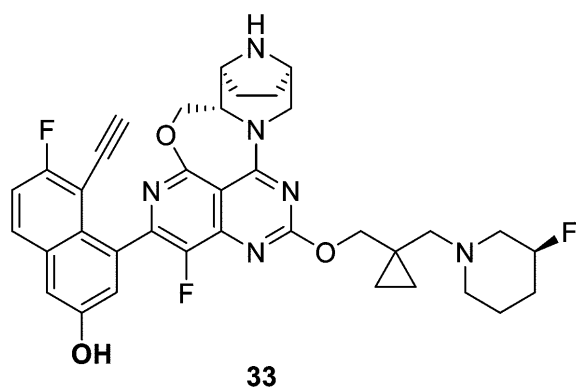
【0 9 7 5】

20

化合物 3 2 を、1, 4-オキサゼパンの代わりに 4-フルオロピペリジンヒドロクロリドを使用して、化合物 3 5 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (ddd, J = 9.1, 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 5.30-5.24 (m, 1H), 4.81-4.56 (m, 3H), 4.55-4.37 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.68-3.34 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.42-1.95 (m, 8H), 0.98 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (s, 2H). LCMS: 657.3.

実施例 3 3、化合物 3 3：5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-((S)-3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 6 9 4】

30



40

【0 9 7 6】

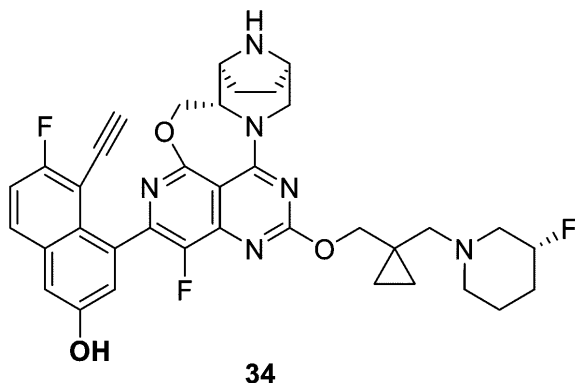
化合物 3 3 を、1, 4-オキサゼパンの代わりに (3S)-3-フルオロピペリジンヒドロクロリドを使用して、化合物 3 5 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.85 (ddd, J = 9.2, 5.7, 3.8 Hz, 1H), 7.34-7.34 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.24-7

50

. 20 (m, 1H), 5.35 (t, J=16.4 Hz, 1H), 5.19–5.07 (m, 1H), 4.79–4.68 (m, 1H), 4.68–4.50 (m, 2H), 4.50–4.12 (m, 5H), 3.82–3.35 (m, 5H), 3.14 (m, 2H), 2.38–1.95 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.17–0.66 (m, 4H). LCMS: 657.3.

実施例 34、化合物 34: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-((R)-3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 695】

10



20

【0977】

化合物 34 を、1, 4-オキサゼパンの代わりに (3R)-3-フルオロピペリジンヒドロクロリドを使用して、化合物 35 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.85 (ddd, J=9.3, 5.7, 2.0 Hz, 1H), 7.35–7.34 (m, 1H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.27–7.20 (m, 1H), 5.37 (t, J=15.1 Hz, 1H), 5.18–5.06 (m, 1H), 4.80–4.04 (m, 8H), 3.79–3.33 (m, 5H), 3.24–2.92 (m, 2H), 2.46–2.03 (m, 6H), 1.93–1.57 (m, 2H), 1.20–0.67 (m, 4H). LCMS: 657.4.

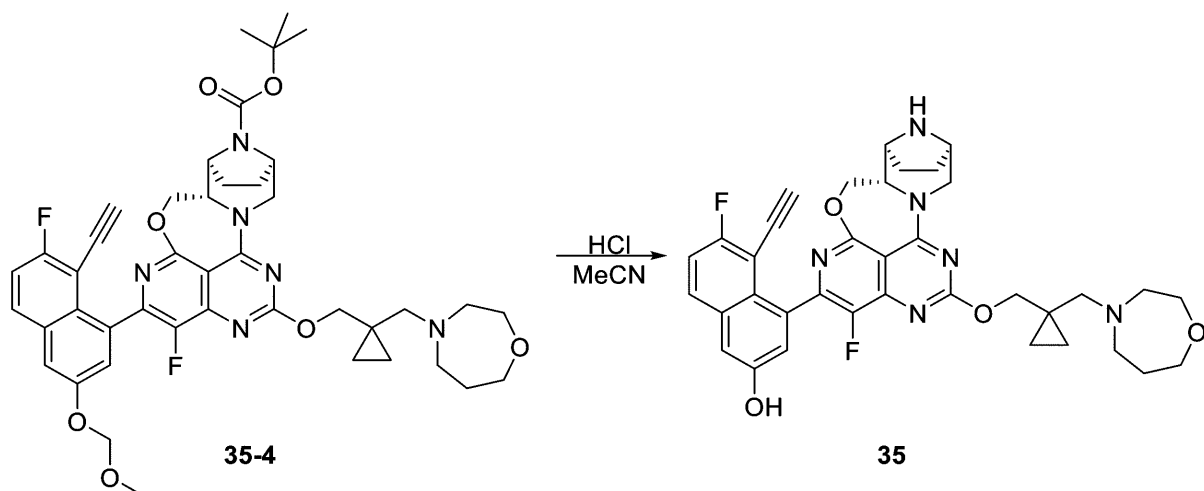
30

実施例 35、化合物 35: 4-((5aS, 6S, 9R)-12-((1-((1, 4-オキサゼパン-4-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-フルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

40

50

【化 6 9 6】



10

【0 9 7 8】

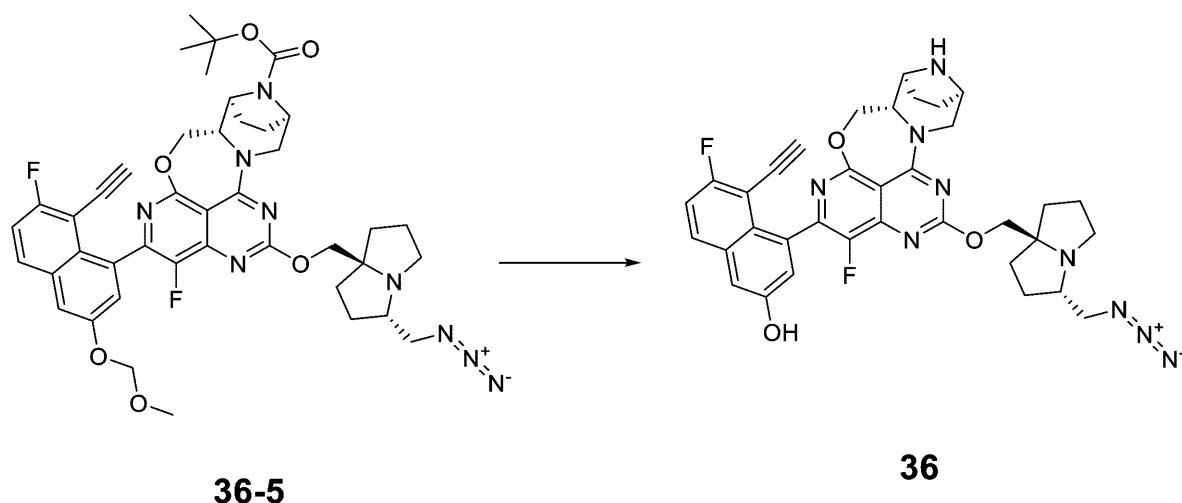
MeCN (0.3 mL) 中の粗中間体 35-4 (10.2 μmol) の溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl (0.5 mL) を添加しながら、0℃で攪拌した。得られた溶液を 0℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を、加熱せずに、ロータリーエバポレーターによって濃縮した後、残渣を MeOH (0.5 mL) に溶解させ、濾過し、20 分間かけて水 (0.1% TFA) 中 10%~40% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC (Gemini 5 μm NX-C18 110 Å LC カラム 250×21.2 mm AX) によって精製し、生成物を含有する画分を回収して、凍結乾燥させて、化合物 35 を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (ddd, J=9.0, 5.8, 2.2 Hz, 1H), 7.35–7.34 (m, 1H), 7.32–7.31 (m, 1H), 7.27–7.21 (m, 1H), 5.32–5.24 (m, 1H), 4.79–4.57 (m, 2H), 4.58–4.37 (m, 3H), 4.32 (m, 2H), 3.88 (m, 6H), 3.60–3.48 (m, 2H), 3.42 (d, J=16.7 Hz, 4H), 2.45–2.03 (m, 6H), 0.94 (d, J=42.9 Hz, 4H). LCMS: 655.3.

20

30

実施例 36、化合物 36: 4-((5aS, 6S, 9R)-12-(((3S, 7aS)-3-(アジドメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-1-フルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

【化 6 9 7】



40

50

【0979】

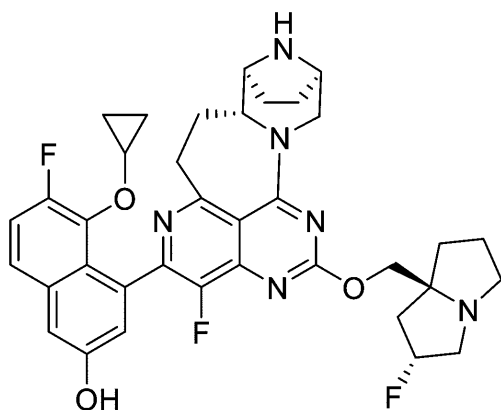
中間体36-5をアセトニトリル(500 μ L)に溶解させ、0℃に冷却した。塩化水素溶液(1,4-ジオキサン中4.0M、500 μ L、2.0mmol)を、激しく攪拌しながら、シリンジを用いて添加した。攪拌を0℃で50分間続けた。次いで、溶液を真空中で濃縮し、逆相分取HPLC(アセトニトリル／水中0.1%TFAC)によって精製して、化合物36を得た。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ 7.88(ddd, J=9.2, 5.7, 1.5Hz, 1H), 7.37(d, J=2.6Hz, 1H), 7.34(dd, J=9.0, 3.2Hz, 1H), 7.27(d, J=2.6Hz, 1H), 7.22(d, J=2.6Hz, 1H), 5.37(td, J=14.1, 2.7Hz, 1H), 4.81-4.60(m, 3.5H), 4.50(dd, J=16.1, 5.9Hz, 1H), 4.39-4.34(m, 2H), 4.26-4.20(m, 1H), 4.19-4.06(m, 1H), 3.96(dt, J=13.9, 4.3Hz, 1H), 3.77-3.65(m, 2H), 3.62-3.49(m, 2H), 3.41-3.35(m, 1H), 2.48-2.00(m, 12H). LCMS: 666.3.

10

実施例37、化合物37: 5-シクロプロポキシ-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

20

【化698】



37

30

【0980】

化合物37を、2-(7-クロロ-8-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-132-ジオキサボロランの代わりに2-(8-シクロプロポキシ-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用し、アセトニトリル／水中0.1%酢酸の代わりにアセトニトリル／水中0.1%トリフルオロ酢酸を使用して、化合物40と同様の方法で合成した。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ 7.53(ddd, J=8.7, 4.9, 3.1Hz, 1H), 7.39-7.26(m, 2H), 7.07(dd, J=12.7, 2.5Hz, 1H), 5.80-5.45(m, 2H), 4.75-4.63(m, 2H), 4.41(dt, J=12.3, 5.9Hz, 1H), 4.33(s, 1H), 4.21-3.75(m, 6H), 3.60-3.35(m, 4H), 2.92-1.66(m, 12H), 0.47-0.38(m, 3H). LCMS: 659.0

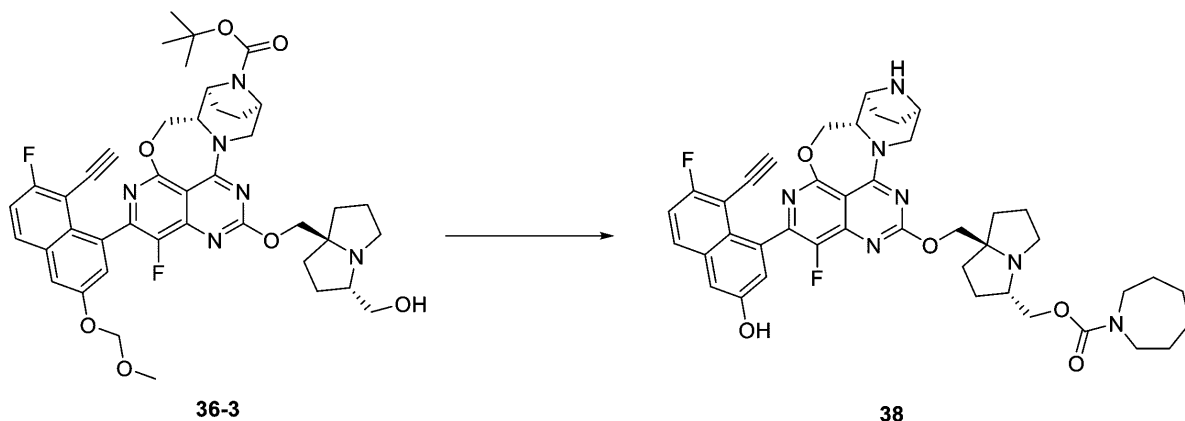
40

実施例38、化合物38: ((3S, 7aS)-7a-(((5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-1-フ

50

ルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-12-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル)メチルアゼパン-1-カルボキシレート

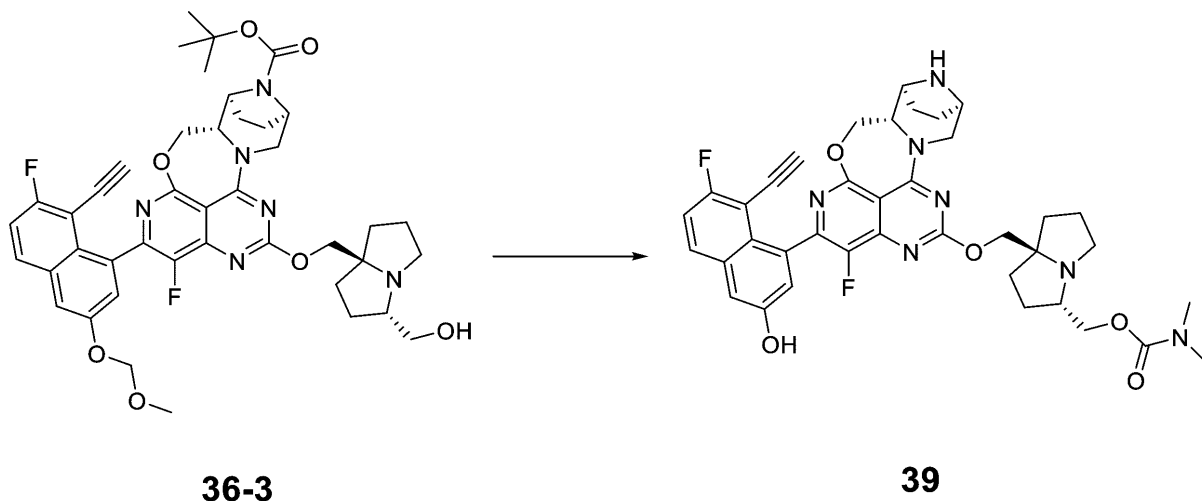
【化699】



中間体36-3 (10mg、13 μmol) 及びクロロギ酸4-ニトロフェニル (3.9mg、19 μmol) を、無水テトラヒドロフラン (500 μL) にアルゴン雰囲気下で溶解させた。溶液を0℃に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.7 μL 、38 μmol) をシリンジを用いて添加した。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、アゼパン (4.3 μL 、38 μmol) を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をアセトニトリル (500 μL) に溶解させ、0℃に冷却した。塩化水素溶液 (1, 4-ジオキサン中4.0M、500 μL 、2.0mmol) を、激しく攪拌しながら、シリンジを用いて添加した。攪拌を0℃で50分間続けた。次いで、溶液を真空中で濃縮し、逆相分取HPLC (アセトニトリル/水中0.1% TFA酸) によって精製して、化合物38を得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.89 (dd, J=9.1, 5.7Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J=21.8, 2.5Hz, 1H), 5.44-5.32 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.56-4.45 (m, 2H), 4.44-4.25 (m, 4H), 3.65-3.36 (m, 8H), 2.52-2.04 (m, 12H), 1.69 (s, 4H), 1.57 (dt, J=6.3, 3.0Hz, 4H). LCMS: 766.4.

実施例39、化合物39: ((3S, 7aS)-7a-(((5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-12-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル)メチルジメチルカルバメート

【化 7 0 0】



10

【0 9 8 1】

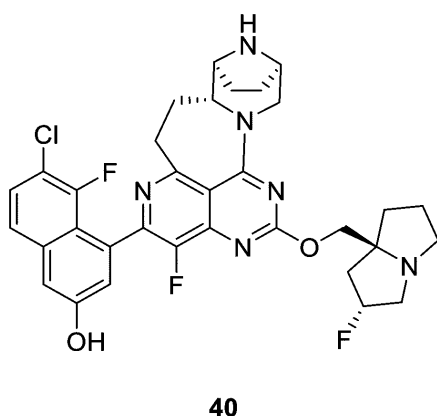
化合物 3 9 を、アゼパンの代わりにジメチルアミン（テトラヒドロフラン中 2 M）を使用したことを除いて、化合物 3 8 と類似の方法で調製した。 ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ 7.93–7.84（m，1 H），7.37（dd， $J=2.6$ ，1.4 Hz，1 H），7.34（dd， $J=9.0$ ，3.9 Hz，1 H），7.23（dd， $J=21.6$ ，2.6 Hz，1 H），5.43–5.32（m，1 H），4.81–4.72（m，2 H），4.71–4.64（m，2 H），4.56–4.44（m，2 H），4.42–4.24（m，4 H），3.66–3.53（m，2 H），3.52–3.40（m，2 H），3.01–2.87（m，6 H），2.53–2.06（m，12 H）。LCMS：712.3。

20

実施例 40、化合物 40：6-クロロ-5-フルオロ-4-（（5aR，6S，9R）-1-フルオロ-12-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-4，5，5a，6，7，8，9，10-オクタヒドロ-3，10a，11，13，14-ペンタアザ-6，9-メタノナフト[1，8-a b]ヘプタレン-2-イル）ナフタレン-2-オール

30

【化 7 0 1】



40

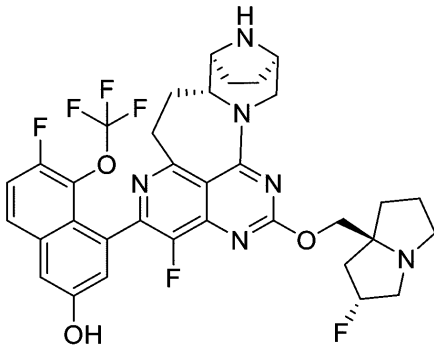
【0 9 8 2】

化合物 40 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 23-1 を使用して、アセトニトリル／水中 0.1% 酢酸の代わりにアセトニトリル／水中 0.1% トリフルオロ酢酸を使用して、化合物 6 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ 7.61（d， $J=8.9$ Hz，1 H），7.45（td， $J=8.8$ ，8.1，4.1 Hz，1 H），7.33（t， $J=2.3$ Hz，1 H），7.21（dd， $J=12.6$ ，2.4 Hz，1 H），5.77–5.46（m，2 H），4.75–4.64（m

50

, 2 H), 4.44–4.27 (m, 2 H), 4.16–3.83 (m, 4 H), 3.58–3.37 (m, 3 H), 2.83–1.95 (m, 13 H). LCMS: 636.9.

実施例 41、化合物 41: 6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ナフタレン-2-オール
【化 702】



41

10

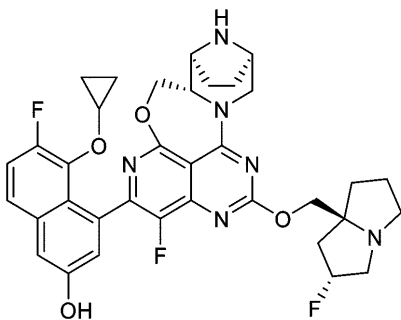
20

【0983】

化合物 41 を、中間体 17-9 の代わりに中間体 23-1 を使用して、アセトニトリル／水中 0.1% 酢酸の代わりにアセトニトリル／水中 0.1% トリフルオロ酢酸を使用して、化合物 7 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.89 (ddd, J = 9.3, 5.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.48 (td, J = 9.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.80–5.50 (m, 2 H), 4.71 (d, J = 2.2 Hz, 2 H), 4.41 (td, J = 12.1, 4.7 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 4.20–3.84 (m, 4 H), 3.59–3.35 (m, 3 H), 2.84–1.98 (m, 12 H), 1.93–1.75 (m, 1 H). LCMS: 687.0.

30

実施例 42、化合物 42: 5-シクロプロポキシ-6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 703】



42

40

【0984】

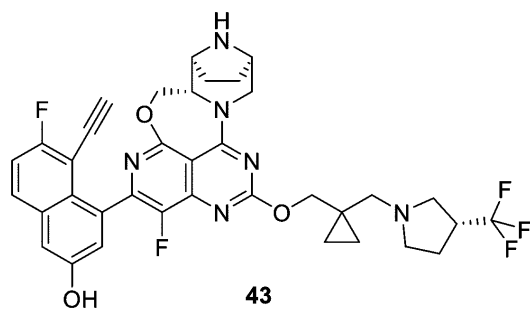
50

化合物 42 を、2- (7, 8-ジフルオロ-3- (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに中間体 42-2 を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.53 (dd, J=9.1, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J=11.4, 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 5.58 (d, J=51.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, J=50.1, 14.6 Hz, 1H), 4.81-4.64 (m, 4H), 4.55-4.30 (m, 3H), 4.10-3.79 (m, 4H), 3.62-3.41 (m, 2H), 2.79-2.54 (m, 2H), 2.49-2.02 (m, 8H), 0.35-0.01 (m, 3H), -0.06 (s, 1H). LCMS : 661.3.

10

実施例 43、化合物 43 : 5-エチニル-6-フルオロ-4- ((5aS, 6S, 9R) -1-フルオロ-12- ((1- ((R) -3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) -5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-オール
【化 704】

20



43

【0985】

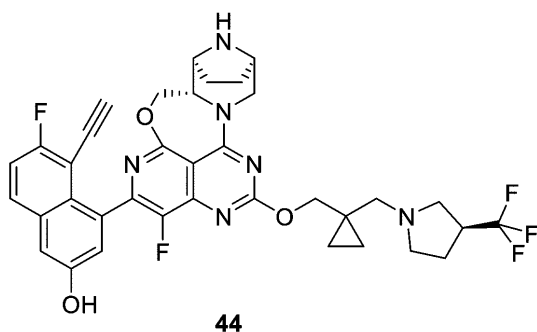
化合物 43 を、1, 4-オキサゼパンの代わりに (3R) -3- (トリフルオロメチル) ピロリジンヒドロクロリドを使用して、化合物 35 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (dd, J=9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.36-5.21 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.46 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.63-3.35 (m, 6H), 2.41 (s, 1H), 2.33-1.99 (m, 5H), 1.04-0.81 (m, 4H). LCMS : 693.3.

30

実施例 44、化合物 44 : 5-エチニル-6-フルオロ-4- ((5aS, 6S, 9R) -1-フルオロ-12- ((1- ((S) -3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) -5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-オール

40

【化 7 0 5】



10

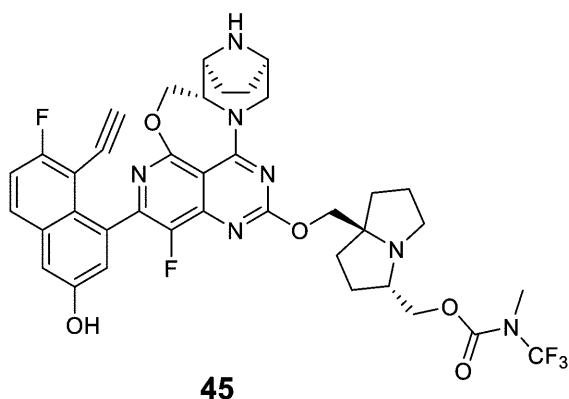
【0 9 8 6】

化合物 44 を、1, 4-オキサゼパンの代わりに (3S) - 3- (トリフルオロメチル) ピロリジンヒドロクロリドを使用して、化合物 35 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (ddd, J = 8.8, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.30 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.59-4.36 (m, 3H), 4.32 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.62-3.36 (m, 6H), 2.41 (s, 1H), 2.34-2.01 (m, 5H), 0.94 (m, 4H). LCMS: 693.3.

20

実施例 45、化合物 45: ((3S, 7aS) - 7a - (((5aS, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-12-イル) オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル) メチルメチル (トリフルオロメチル) カルバメート

【化 7 0 6】



30

【0 9 8 7】

メチルイソチオシアネート (46.8 μL、684 μmol) 及びアセトニトリル (3.42 mL) を、トリホスゲン (81.2 mg、274 μmol) 及びフッ化銀 (I) (434 mg、3.42 mmol) の混合物に 0℃ で同時に添加し、得られた混合物を激しく攪拌し、50℃ に加熱した。20 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液の一部 (319 μL) を、中間体 36-3 (10.0 mg、12.7 μmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (22.2 μL、127 μmol)、4- (ジメチルアミノ) ピリジン (3.1 mg、26 μmol)、及びジクロロメタン (0.8 mL) の攪拌混合物に、シリンジを用いて室温で添加した。70 分後、ジエチルエーテル (40 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を順次添加した。有機層を水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。アセトニトリル (0.3 m

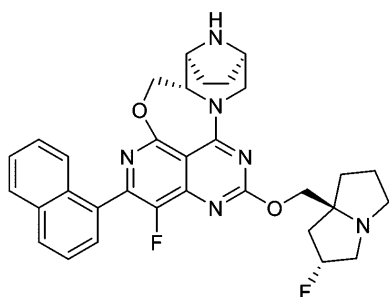
40

50

L) をシリンジを用いて添加し、得られた混合物を激しく攪拌して、0℃に冷却した。塩化水素溶液(1, 4-ジオキサン中4.0M、500μL、2.0mmol)を、シリンジを用いて添加した。90分後、得られた混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル／水中0.1%酢酸)によって精製して、化合物45を得た。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (ddd, J=8.9, 5.7, 2.7Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 1H), 5.16-5.04 (m, 1H), 4.64 (dd, J=12.5, 6.9Hz, 1H), 4.60-4.34 (m, 5H), 4.17 (d, J=6.7Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.70 (d, J=5.8Hz, 1H), 3.60-3.01 (m, 7H), 2.42-1.68 (m, 12H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 766.3.

10

実施例46、化合物46: (5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-2-(ナフタレン-1-イル)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン
【化707】



20

46

【0988】

化合物46を、2-(7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりにナフタレン-1-イルボロン酸を使用して、アセトニトリル／水中0.1%酢酸の代わりにアセトニトリル／水中0.1%トリフルオロ酢酸を使用して、化合物1と同様の方法で合成した。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.12-8.05 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.51 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.4Hz, 1H), 5.72-5.49 (m, 1H), 5.40 (dd, J=14.7, 2.7Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 2H), 4.74-4.66 (m, 2H), 4.47 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.37 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.13-3.87 (m, 3H), 3.67-3.03 (m, 3H), 2.87-1.86 (m, 10H). LCMS: 571.3.

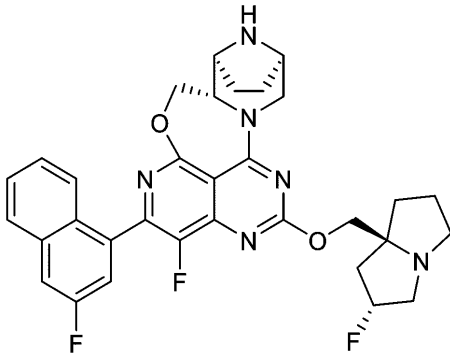
30

40

実施例47、化合物47: (5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-2-(3-フルオロナフタレン-1-イル)-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

50

【化 7 0 8】



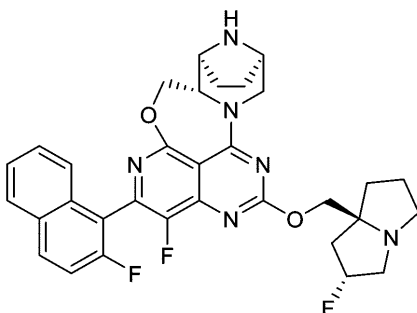
47

【0 9 8 9】

化合物 47 を、2-（7，8-ジフルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロランの代わりに2-（3-フルオロナフタレン-1-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（米国特許第 2 0 2 0 0 3 3 1 9 1 1 号）を使用して、アセトニトリル／水中 0.1% 酢酸の代わりにアセトニトリル／水中の 0.1% トリフルオロ酢酸を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。¹H NMR（400 MHz，メタノール-*d*₄）δ 8.00（dd，*J* = 8.3，1.0 Hz，1H），7.80-7.70（m，2H），7.61（t，*J* = 7.5 Hz，1H），7.55-7.44（m，2H），5.73-5.49（m，1H），5.39（dd，*J* = 14.8，2.7 Hz，1H），4.82-4.75（m，2H），4.75-4.66（m，2H），4.48（d，*J* = 6.1 Hz，1H），4.37（d，*J* = 5.8 Hz，2H），4.13-3.86（m，3H），3.66-3.09（m，3H），2.81-1.94（m，10H）。LCMS：589.2。

実施例 48、化合物 48：（5*a*S，6*S*，9*R*）-1-フルオロ-2-（2-フルオロナフタレン-1-イル）-12-（（（2*R*，7*a*S）-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*（5*H*）-イル）メトキシ）-5*a*，6，7，8，9，10-ヘキサヒドロ-5*H*-4-オキサ-3，10*a*，11，13，14-ペンタアザ-6，9-メタノナフト[1，8-*ab*]ヘプタレン

【化 7 0 9】



48

【0 9 9 0】

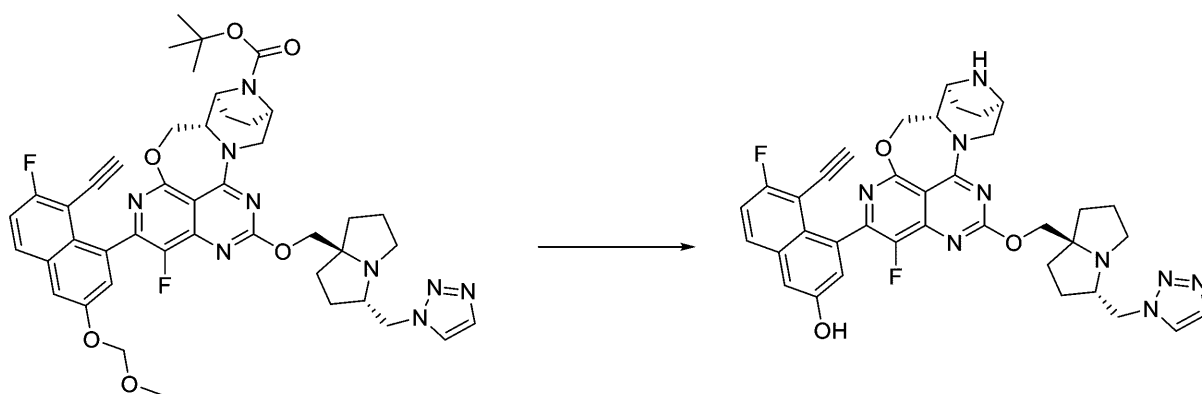
化合物 48 を、2-（7，8-ジフルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロランの代わりに（2-フルオロナフタレン-1-イル）ボロン酸を使用して、アセトニトリル／水中 0.1% 酢酸の代わりにアセトニトリル／水中 0.1% トリフルオロ酢酸を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。¹H NMR（400 MHz，メタノール-*d*₄）δ 8.15

(dd, $J=9.1, 5.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.71–7.43 (m, 4H), 5.61 (d, $J=51.5$ Hz, 1H), 5.47–5.33 (m, 1H), 4.93–4.66 (m, 4H), 4.53–4.43 (m, 1H), 4.43–4.32 (m, 2H), 4.14–3.86 (m, 3H), 3.65–3.18 (m, 3H), 2.81–1.96 (m, 10H). LCMS: 589.2.

実施例 49、化合物 49: 4-((5aS, 6S, 9R)-12-(((3S, 7aS)-3-((1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-1-フルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

10

【化 710】



49-1

49

20

【0991】

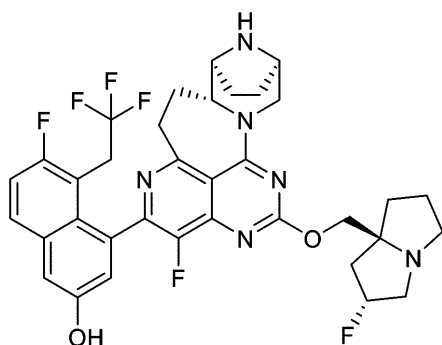
化合物 49 を、出発物質として中間体 49-1 を使用して、化合物 13 と類似の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.13 (dd, $J=7.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J=9.1, 5.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=3.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.39–7.31 (m, 2H), 7.28 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.35 (td, $J=15.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.97 (ddd, $J=10.3, 8.2, 5.3$ Hz, 2H), 4.79–4.53 (m, 5H), 4.49 (dd, $J=14.8, 5.7$ Hz, 1H), 4.41–4.31 (m, 2H), 3.76 (dd, $J=11.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.60–3.49 (m, 3H), 3.42 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.49–2.04 (m, 12H). LCMS: 692.3.

30

実施例 50、化合物 50: 6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ナフタレン-2-オール

40

【化 7 1 1】



50

10

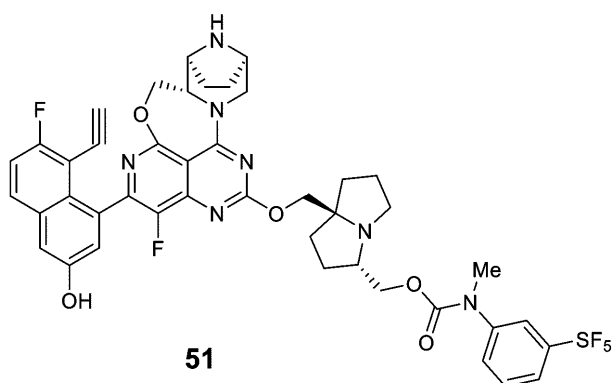
【 0 9 9 2 】

化合物 50 を、(ヨードメチル)シクロプロパンの代わりに 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを使用し、中間体 17-9 の代わりに中間体 23-1 を使用して、化合物 14 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.93-7.86 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 1H), 5.55 (t, J=13.4 Hz, 1H), 5.34 (d, J=53.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.76-3.12 (m, 7H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.67-1.49 (m, 14H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 685.3.

20

実施例 51、化合物 51：((3S, 7aS)-7a-(((5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-12-イル)オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-3-イル)メチル(3-(ペンタフルオロ- λ^6 -スルファニル)フェニル)カルバメート

【化 7 1 2】



51

30

【 0 9 9 3 】

トリホスゲン（7.0 mg、24 μ mol）を、N-メチル-3-（ペンタフルオロ- λ^6 -スルファネイル）アニリン（例えば、中国特許第111454186号に従って調製）（22.4 mg、96.1 μ mol）、ピリジン（7.7 μ L、96 μ mol）、及びジクロロメタン（0.8 mL）の攪拌混合物に0℃で添加し、得られた混合物を室温に加温した。117分後、中間体36-3（10.0 mg、12.7 μ mol）、4-（ジメチルアミノ）ピリジン（3.1 mg、26 μ mol）、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（22.2 μ L、127 μ mol）を順次添加した。127分後、得られた混合物を70℃に加熱した。108分後、得られた混合物を、マイクロ波反応器中で120

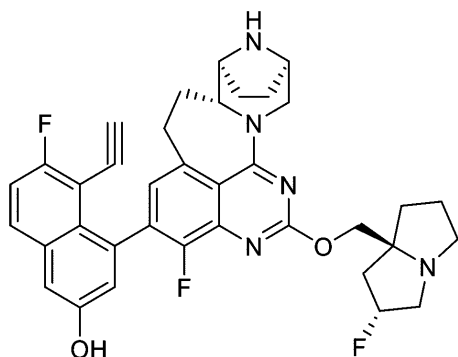
50

℃に加熱した。30分後、得られた混合物を室温に冷却した。17分後、得られた混合物を、マイクロ波反応器中で120℃に加熱した。135分後、得られた混合物を室温に冷却した。13時間後、ジエチルエーテル(40mL)及び酢酸エチル(20mL)を順次添加した。有機層を水(30mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。アセトニトリル(0.3mL)をシリンジを用いて添加し、得られた混合物を激しく攪拌して、0℃に冷却した。塩化水素溶液(1,4-ジオキサン中4.0M、500μL、2.0mmol)を、シリンジを用いて添加した。90分後、得られた混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル/水中0.1%酢酸)によって精製して、化合物51を得た。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.93–7.80(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.63–7.54(m, 2H), 7.39–7.27(m, 2H), 7.27–7.14(m, 1H), 5.07(dd, J=14.5, 6.1Hz, 1H), 4.69–4.58(m, 1H), 4.53–4.27(m, 3H), 4.16(d, J=7.3Hz, 1H), 3.98–2.70(m, 10H), 2.46–1.49(m, 12H), 1.96(s, 6H). LCMS: 900.3.

10

実施例52、化合物52: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((1S, 4R, 14aR)-10-フルオロ-8-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-1,2,3,4,5,13,14,14a-オクタヒドロ-1,4-エピミノアゼピノ[1',2':1,7-アゼピノ[2,3,4-de]キナゾリン-11-イル)ナフタレン-2-オール
【化713】

20



52

30

【0994】

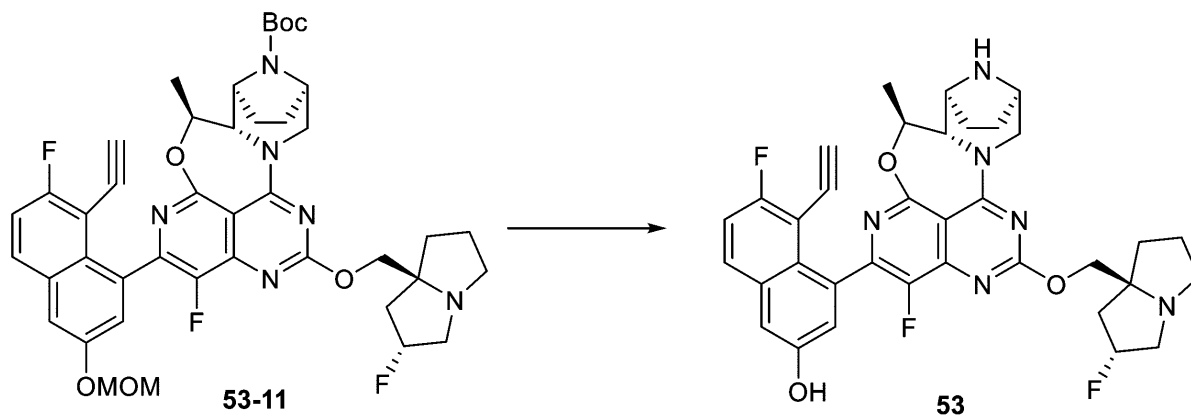
化合物52を、中間体2-1の代わりに中間体52-7を使用して、化合物2と同様の方法で合成した。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.84(ddd, J=8.8, 5.8, 2.5Hz, 1H), 7.33(dd, J=9.0, 3.6Hz, 1H), 7.31–7.27(m, 1H), 7.09(dd, J=14.0, 2.6Hz, 1H), 7.04(t, J=7.3Hz, 1H), 5.56–5.23(m, 2H), 4.45–4.26(m, 2H), 4.15–4.05(m, 1H), 3.78(s, 1H), 3.61–3.08(m, 7H), 2.51–1.64(m, 14H), 1.96(s, 6H). LCMS: 626.3.

40

実施例53、化合物53: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチル-5a,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

50

【化 7 1 4】



10

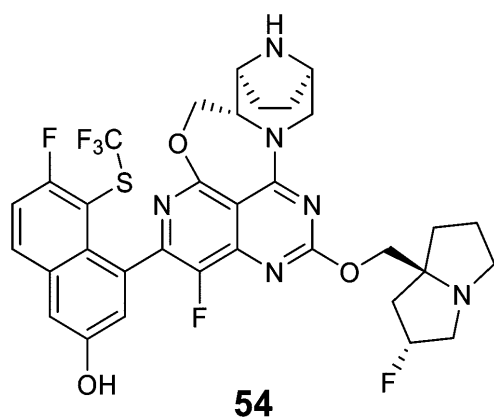
【0995】

化合物 53 を、中間体 13-11 の代わりに中間体 53-11 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.92–7.85 (m, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H), 7.28–7.13 (m, 1H), 5.70–5.49 (m, 2H), 4.80–4.66 (m, 3H), 4.42 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.28 (dd, J = 6.4 Hz, 1H), 4.13–3.85 (m, 3H), 3.57–3.44 (m, 2H), 2.82–2.04 (m, 7H), 1.72–1.57 (m, 3H). LCMS: 642.9.

20

実施例 54、化合物 54: 6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-((トリフルオロメチル)チオ)ナフタレン-2-オール

【化 7 1 5】



30

【0996】

化合物 54 を、2-(7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに中間体 54-3 を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.09 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.53–7.43 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.38–7.26 (m, 1H), 5.33 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 26.6, 13.5 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 4.54–4.38 (m, 1H), 4.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.4 Hz

40

50

z, 1 H), 4.22–4.05 (m, 1 H), 3.81–3.10 (m, 7 H), 3.10–2.94 (m, 1 H), 2.46–1.58 (m, 10 H), 1.96 (s, 6 H). LCMS: 705.2.

実施例 55 及び実施例 56: 化合物 55 (5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((3S, 7aS)-3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール)、及び化合物 56 (5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((6R, 8aS)-6-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)ヘキサヒドロインドリジン-8a(1H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール)

10

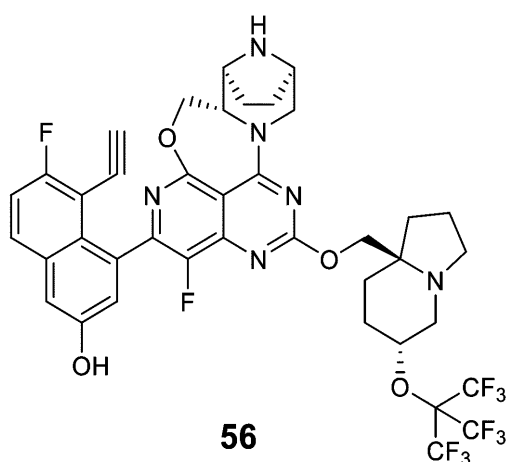
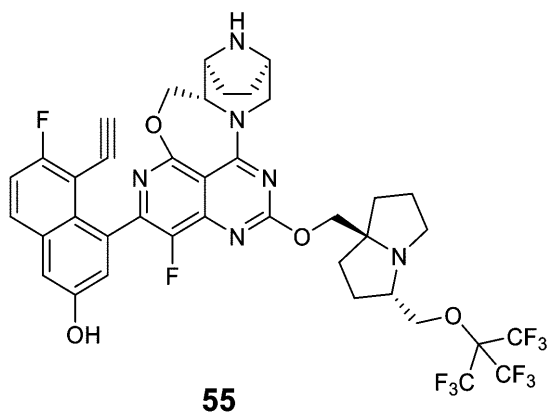
20

30

40

50

【化 7 1 6】



【0 9 9 7】

トリメチルホスフィン溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M、63.7 μ L、64 μ mol) を、中間体 36-3 (10.0 mg、12.7 μ mol)、ジ-tert-ブチル (E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボキシレート (14.8 mg、63.7 μ mol)、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-オール (14.2 μ L、102 μ mol)、及び 2-メチルテトラヒドロフラン (0.8 mL) の攪拌混合物に、シリンジを用いて 0 $^{\circ}$ C で添加し、得られた混合物を室温に加熱した。60 分後、得られた混合物を 90 $^{\circ}$ C に加熱した。75 分後、得られた混合物を室温に

冷却し、減圧下で濃縮した。アセトニトリル（0.3 mL）をシリンジを用いて添加し、得られた混合物を激しく攪拌して、0℃に冷却した。塩化水素溶液（1, 4-ジオキサン中4.0 M、500 μ L、2.0 mmol）を、シリンジを用いて添加した。90分後、得られた混合物を逆相分取HPLC（アセトニトリル／水中0.1%酢酸）によって精製して、化合物55及び化合物56を得た。

【0998】

化合物55：¹H NMR（400 MHz，メタノール-*d*₄） δ 7.85（ddd，*J* = 9.0，5.7，3.2 Hz，1H），7.39–7.28（m，2H），7.27–7.12（m，1H），5.09（dd，*J* = 13.4，8.7 Hz，1H），4.70–4.56（m，1H），4.54–4.21（m，5H），4.16（d，*J* = 7.2 Hz，1H），3.76（s，1H），3.71–2.75（m，6H），2.32–1.28（m，12H），1.96（s，6H）。LCMS：859.2。

10

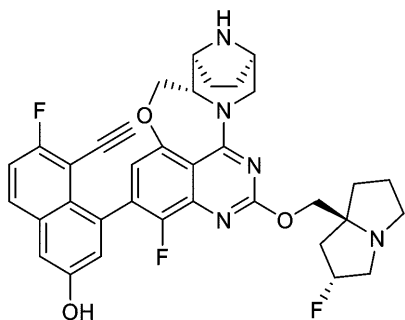
【0999】

化合物56：¹H NMR（400 MHz，メタノール-*d*₄） δ 7.85（ddd，*J* = 9.1，5.7，3.4 Hz，1H），7.38–7.27（m，2H），7.27–7.13（m，1H），5.15–5.00（m，1H），4.69–4.57（m，1H），4.57–4.41（m，3H），4.38–4.23（m，1H），4.15（d，*J* = 7.1 Hz，1H），3.77（s，1H），3.68（d，*J* = 5.9 Hz，1H），3.63–3.17（m，4H），3.14–3.03（m，2H），2.25–1.15（m，12H），1.96（s，6H）。LCMS：859.2。

20

実施例57、化合物57：5-エチニル-6-フルオロ-4-（（5*a* *S*，6 *S*，9 *R*）-1-フルオロ-13-（（（2 *R*，7*a* *S*）-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*（5*H*）-イル）メトキシ）-5*a*，6，7，8，9，10-ヘキサヒドロ-5*H*-6，9-エピミノアゼピノ〔2'，1'：3，4〕-〔1，4〕オキサゼピノ〔5，6，7-*de*〕キナゾリン-2-イル）ナフタレン-2-オール

【化717】



57

30

【1000】

化合物57を、中間体52-6の代わりに中間体57-2を使用して、化合物52と同様の方法で合成した。¹H NMR（400 MHz，メタノール-*d*₄） δ 7.83（t，*J* = 7.6 Hz，1H），7.35–7.27（m，2H），7.11–7.05（m，1H），6.82–6.76（m，1H），5.34（d，*J* = 53.9 Hz，1H），5.13（t，*J* = 14.4 Hz，1H），4.51（d，*J* = 13.1 Hz，1H），4.42–4.20（m，3H），4.17–4.07（m，1H），3.80–2.73（m，8H），2.46–1.31（m，10H），1.96（s，6H）。LCMS：628.2。

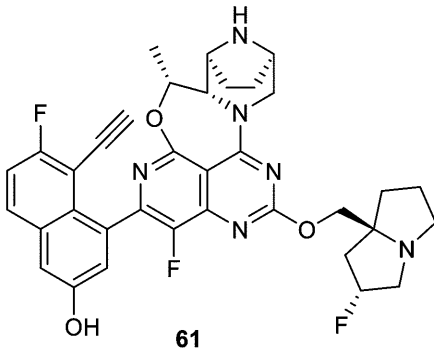
40

実施例61、化合物61：5-エチニル-6-フルオロ-4-（（5 *R*，5*a* *S*，6 *S*，9 *R*）-1-フルオロ-12-（（（2 *R*，7*a* *S*）-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*（5*H*）-イル）メトキシ）-5-メチル-5*a*，6，7，8，9，10-ヘキサヒドロ-5*H*-4-オキサ-3，10*a*，11，13，14-ペンタアザ

50

－ 6， 9－メタノナフト [1， 8－ a b] ヘプタレン－ 2－イル) ナフタレン－ 2－オール

【化 7 1 8】



10

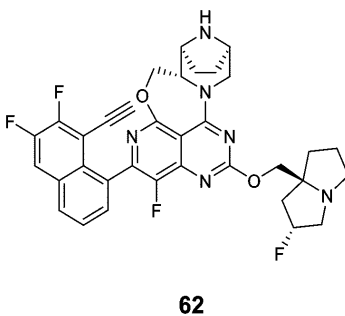
【1 0 0 1】

化合物 6 1 を、中間体 5 3－2 の代わりに中間体 6 1－2 を使用して、5 3 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール－d₄) δ 7.94－7.84 (m, 1H), 7.41－7.14 (m, 3H), 5.60 (d, J=51.8 Hz, 1H), 5.11－4.98 (m, 1H), 4.85－4.80 (m, 2H), 4.78－4.62 (m, 3H), 4.34－4.19 (m, 2H), 4.09－3.86 (m, 3H), 3.71－3.45 (m, 2H), 2.82－1.87 (m, 12H), 1.70－1.60 (m, 3H). LCMS: 643.1.

20

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

【化 7 1 9】



30

【1 0 0 2】

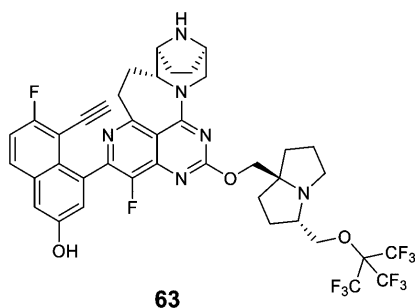
化合物 6 2 を、中間体 3 0－1 の代わりに中間体 6 2－2 を使用して、化合物 3 0 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール－d₄) δ 8.11－8.04 (m, 1H), 7.97 (ddd, J=10.9, 8.2, 3.3 Hz, 1H), 7.74－7.56 (m, 2H), 5.34 (d, J=53.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=12.9, 6.8 Hz, 1H), 4.70－4.58 (m, 1H), 4.55－4.42 (m, 1H), 4.40－4.30 (m, 1H), 4.30－4.22 (m, 1H), 4.16 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.89－3.12 (m, 7H), 3.12－3.00 (m, 1H), 2.45－1.70 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 631.2.

40

実施例 6 3、化合物 6 3: 5－エチニル－6－フルオロ－4－((5 a R, 6 S, 9 R)－1－フルオロ－12－((3 S, 7 a S)－3－((1, 1, 1, 3, 3, 3－ヘキサフルオロ－2－(トリフルオロメチル)プロパン－2－イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ－1 H－ピロリジン－7 a (5 H)－イル)メトキシ)－4, 5, 5 a, 6,

50

7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-オール
【化720】



10

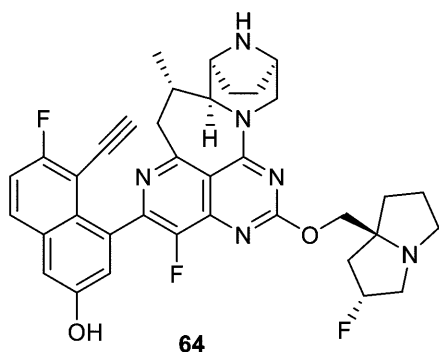
【1003】

化合物63を、中間体13-9の代わりに中間体63-7を使用して、中間体13-14の代わりに中間体63-4を使用して、化合物13と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.88 (ddd, J=9.1, 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 1H), 5.66-5.45 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 2H), 4.41-4.31 (m, 2H), 4.16 (dt, J=12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.90-2.92 (m, 7H), 2.50-1.69 (m, 16H), 1.97 (s, 6H). LCMS: 857.3.

20

実施例64、化合物64: (5S, 5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-オール

【化721】



30

【1004】

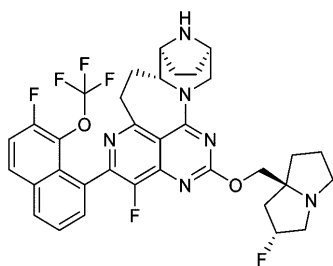
化合物64を、中間体63-7の代わりに中間体64-4を使用して、中間体63-4の代わりに((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールを使用して、化合物63と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.96-7.85 (m, 1H), 7.46-7.13 (m, 3H), 5.61 (d, J=51.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.81-4.64 (m, 2H), 4.46-3.40 (m, 8H), 3.28-2.10 (m, 11H), 1.38-1.19 (m, 3H). LCMS: 640.9.

40

実施例65、化合物65: (5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-2-(7-フルオロ-8-(トリフルオロメトキシ)ナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-

50

ペンタアザー 6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン
【化 7 2 2】



65

10

【1 0 0 5】

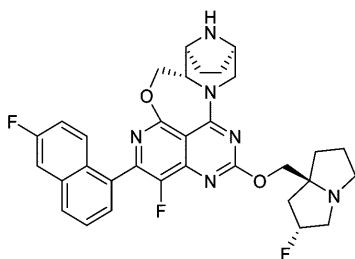
化合物 65 を、((2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシランの代わりに、中間体 65-1 を使用して、化合物 23 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 13.3, 2.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64-2.97 (m, 5H), 2.48-1.70 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 530.2.

20

実施例 66、化合物 66: (5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-2-(6-フルオロナフタレン-1-イル)-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン

30

【化 7 2 3】



66

40

【1 0 0 6】

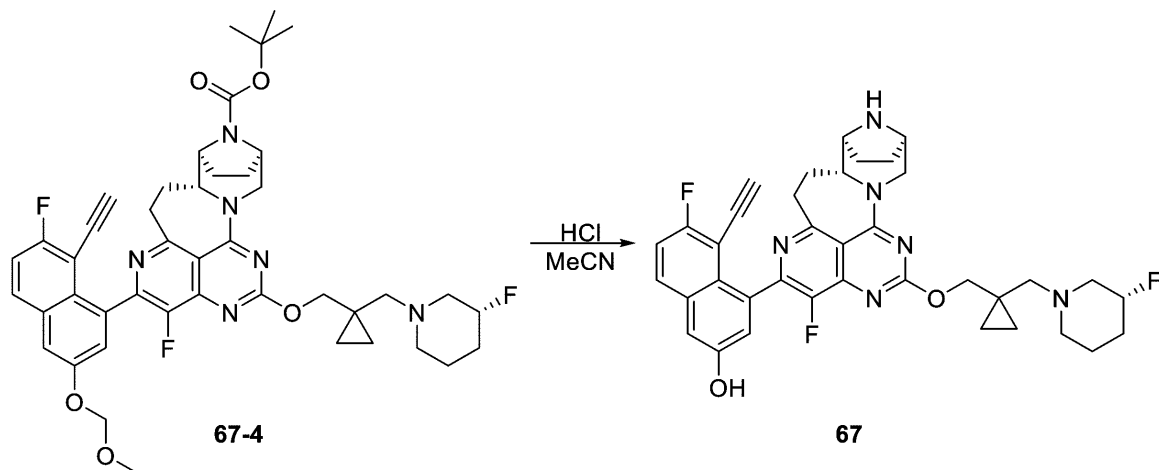
化合物 66 を、2-(7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに、2-(6-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 4.64 (

50

dd, $J=13.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J=13.3, 7.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.64–2.97 (m, 5H), 2.48–1.70 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 589.2.

実施例 67、化合物 67: 7-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-((3R)-3-フルオロシクロヘキシル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 7 2 4】

10



20

【1007】

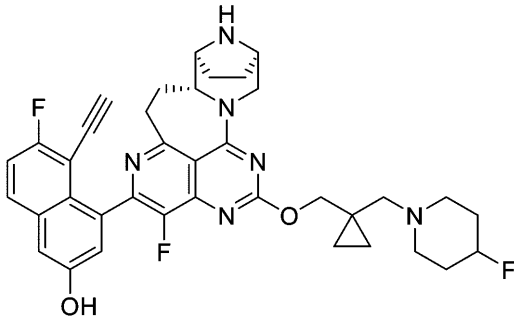
化合物 67 を、中間体 35-4 の代わりに中間体 67-4 を使用して、化合物 35 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.87 (dd, $J=9.2, 5.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=2.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.35–7.28 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=16.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.70 (t, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=44.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=34.3, 11.9$ Hz, 1H), 4.43–4.18 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.82–3.55 (m, 2H), 3.51 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.50–3.31 (m, 4H), 3.17–2.92 (m, 2H), 2.46 (q, $J=11.3, 7.9$ Hz, 2H), 2.35–1.62 (m, 8H), 1.17–0.65 (m, 4H). LCMS: 655.4.

30

実施例 68、化合物 68: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-((4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

40

【化 7 2 5】



68

10

【1 0 0 8】

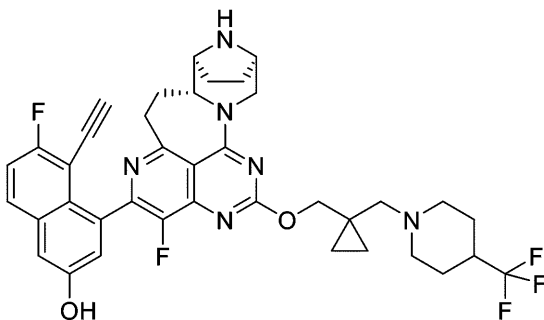
化合物 68 は、(R)-3-フルオロピペリジンの代わりに 4-フルオロピペリジンを使用して、化合物 67 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.87 (ddd, J = 9.0, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.7, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 15.9, 2.6 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 15.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 47.4 Hz, 1H), 4.64-4.40 (m, 2H), 4.36 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.81 (q, J = 21.2, 15.6 Hz, 2H), 3.51 (td, J = 8.4, 3.4 Hz, 2H), 3.44-3.02 (m, 6H), 2.56-2.35 (m, 2H), 2.35-1.94 (m, 8H), 1.08-0.76 (m, 4H). LCMS: 655.4.

20

実施例 69、化合物 69: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-((4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a b]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化 7 2 6】

30



69

40

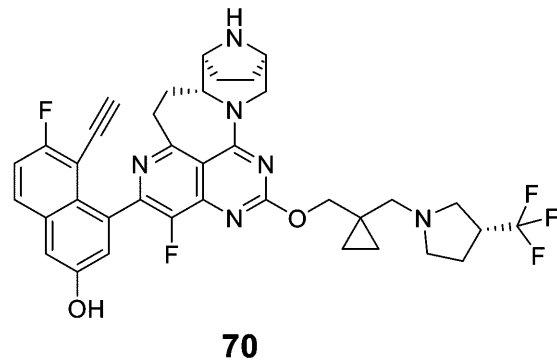
【1 0 0 9】

化合物 69 を、(R)-3-フルオロピペリジンの代わりに 4-(トリフルオロメチル)ピペリジンを使用して、化合物 67 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.87 (ddd, J = 9.0, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 16.4, 2.5 Hz, 1H), 5.64 (td, J = 16.0, 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.0 Hz, 0.5H), 4.49 (s, 1H), 4.38 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 4.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.

50

9.9 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.66–3.48 (m, 2H), 3.47–3.31 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.45 (t, $J=12.1$ Hz, 2H), 2.17 (t, $J=14.7$ Hz, 2H), 2.11–1.85 (m, 6H), 0.99 (s, 2H), 0.88 (s, 2H). LCMS: 705.4.

実施例 70、化合物 70：5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-((-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a b]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 7 2 7】

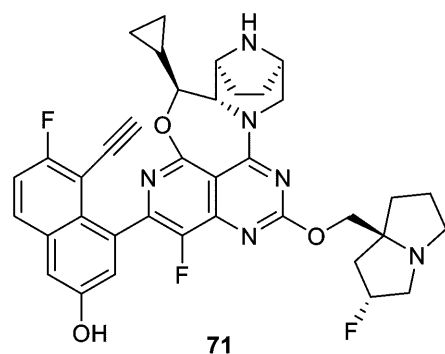


【1010】

化合物 70 を、(R)-3-フルオロピペリジンの代わりに (R)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジンを使用して、化合物 67 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.87 (ddd, $J=9.2, 5.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.33 (dt, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=15.4, 2.5$ Hz, 1H), 5.66 (ddd, $J=17.8, 14.6, 3.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=11.9$ Hz, 0.5H), 4.48 (s, 1H), 4.43–4.33 (m, 1.5H), 4.30 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.57–3.32 (m, 12H), 2.56–2.32 (m, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.16–1.94 (m, 4H), 1.08–0.80 (m, 4H). LCMS: 691.4.

実施例 71、化合物 71：4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-5-シクロプロピル-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a b]ヘプタレン-2-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

【化 7 2 8】



【1011】

10

20

30

40

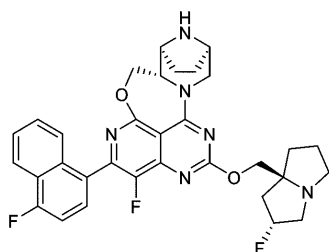
50

化合物 71 を、中間体 53-2 の代わりに中間体 71-1 を使用して、化合物 53 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.88 (dt, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 43.7, 2.5 Hz, 1H), 5.68-5.47 (m, 2H), 4.85-4.59 (m, 5H), 4.37 (s, 1H), 4.09-3.83 (m, 4H), 3.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.59-3.42 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 2.75-2.54 (m, 2H), 2.51-2.03 (m, 4H), 1.31 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 0.85 (dtt, J = 13.3, 8.6, 4.7 Hz, 2H), 0.60 (ddt, J = 26.0, 8.9, 4.2 Hz, 2H). LCMS: 668.9.

10

実施例 72、化合物 72: (5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-2-(4-フルオロナフタレン-1-イル)-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

【化 729】



20

72

【1012】

化合物 72 を、2-(7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに、2-(4-フルオロナフタレン-1-イル)ボロン酸を使用して、化合物 1 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.35 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 13.4, 2.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.62-3.13 (m, 4H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.47-1.74 (m, 10H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 589.2.

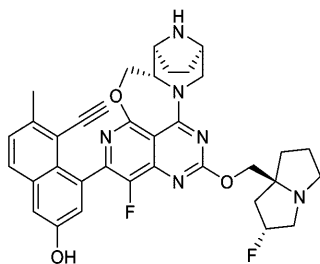
30

実施例 73 及び実施例 74: 5-エチニル-4-(((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-6-メチルナフタレン-2-オール (化合物 73)、及び 5-(1-クロロビニル)-4-(((5aS, 6R, 9S)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-6-メチルナフタレン-2-オール (化合物 74)

40

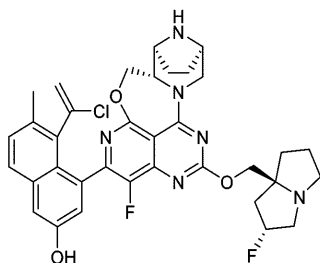
50

【化 7 3 0】



73

10



74

【1 0 1 3】

20

化合物 7 3 及び化合物 7 4 を、（（2-フルオロ-8-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピルシランの代わりに、中間体 7 3-2 を使用して、化合物 4 と同様の方法で合成した。化合物 7 3：¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 7.74-7.67（m, 1H）, 7.42-7.34（m, 1H）, 7.29-7.24（m, 1H）, 7.20-7.04（m, 1H）, 5.33（d, J=54.0 Hz, 1H）, 5.12-5.03（m, 1H）, 4.68-4.55（m, 1H）, 4.52-4.39（m, 1H）, 4.35-4.20（m, 2H）, 4.19-4.10（m, 1H）, 3.75（s, 1H）, 3.70-3.62（m, 1H）, 3.61-3.12（m, 5H）, 3.10-3.00（m, 1H）, 2.56-1.67（m, 13H）, 1.96（s, 6H）。LCMS：625.1。化合物 7 4：¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 7.75-7.70（m, 1H）, 7.39-7.33（m, 1H）, 7.29-7.26（m, 1H）, 7.15-7.01（m, 1H）, 5.33（d, J=54.3 Hz, 1H）, 5.25-4.77（m, 3H）, 4.65-4.56（m, 1H）, 4.53-4.38（m, 1H）, 4.36-4.29（m, 1H）, 4.28-4.21（m, 1H）, 4.18-4.09（m, 1H）, 3.80-2.95（m, 7H）, 2.48-1.65（m, 13H）, 1.96（s, 6H）。LCMS：661.2。

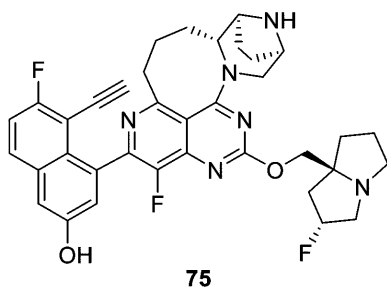
30

実施例 7 5、化合物 7 5：5-エチニル-6-フルオロ-4-（（6aR, 7S, 10R）-1-フルオロ-13-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-2-イル）ナフタレン-2-オール

40

50

【化 7 3 1】



10

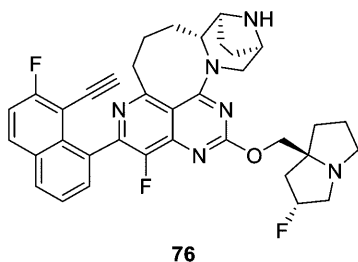
【1 0 1 4】

化合物 7 5 を、中間体 1 3 - 1 1 の代わりに中間体 7 5 - 1 1 を使用して、化合物 1 3 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.93 (ddd, $J=8.9, 5.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.54-7.24 (m, 3H), 5.61 (d, $J=52.2$ Hz, 1H), 5.50-5.37 (m, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.49-4.20 (m, 2H), 4.12 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.09-3.63 (m, 4H), 3.60-3.38 (m, 2H), 3.17-1.69 (m, 15H). LCMS: 641.0.

20

実施例 7 6、化合物 7 6: (6aR, 7S, 10R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-13 - (((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ) - 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザー-7, 10-メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3-de] ナフタレン

【化 7 3 2】



30

【1 0 1 5】

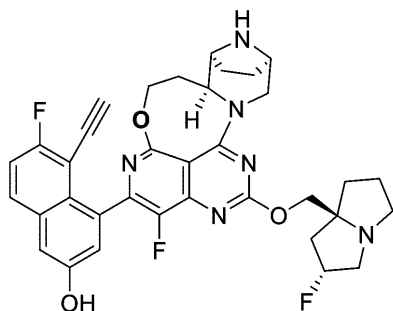
塩化水素溶液 (1, 4-ジオキサン中 4.0 M、91.7 μL 、0.367 mmol) を、アセトニトリル (0.3 mL) 中の中間体 7 6 - 2 (18.0 mg、24.9 μmol) の激しく攪拌した溶液に、シリンジを用いて室温で添加した。75 分後、得られた混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水中 0.1% のトリフルオロ酢酸) によって精製して、化合物 7 6 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.23-8.01 (m, 2H), 7.67 (q, $J=10.0, 8.5$ Hz, 2H), 7.47 (td, $J=9.0, 3.3$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=51.9$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.95-4.88 (m, 2H), 4.83-4.68 (m, 3H), 4.40-4.26 (m, 1H), 4.17 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.67 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.63-3.35 (m, 1H), 3.16-1.62 (m, 15H). LCMS: 625.0.

40

実施例 7 7、化合物 7 7: 5-エチニル-6-フルオロ-4 - ((6aS, 7S, 10R) - 1-フルオロ-13 - (((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ) - 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11

50

ーオクタヒドロ－４－オキサ－３，１１ａ，１２，１４，１５－ペンタアザ－７，１０－メタノシクロヘプタ〔４，５〕シクロオクタ〔１，２，３－ｄｅ〕ナフタレン－２－イル）ナフタレン－２－オール
【化７３３】



77

10

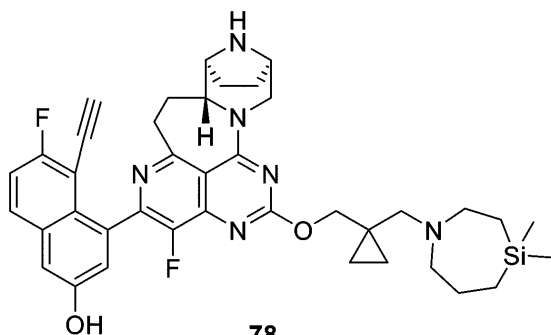
【１０１６】

化合物 77 を、中間体 2-1 の代わりに中間体 77-7 を使用して、化合物 2 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.88 (dd, J = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 7.45-7.07 (m, 3H), 5.77-5.50 (m, 2H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.79-4.63 (m, 2H), 4.43-4.13 (m, 3H), 4.10-3.81 (m, 3H), 3.70-3.36 (m, 3H), 2.84-2.27 (m, 8H), 2.30-1.73 (m, 5H). LCMS: 643.3.

20

実施例 78、化合物 78: 4-((5aR, 6S, 9R)-12-((1-((4,4-ジメチル-1,4-アザシレパン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-フルオロ-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタロナフト〔1,8-ab〕ヘプタレン-2-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

【化７３４】



78

30

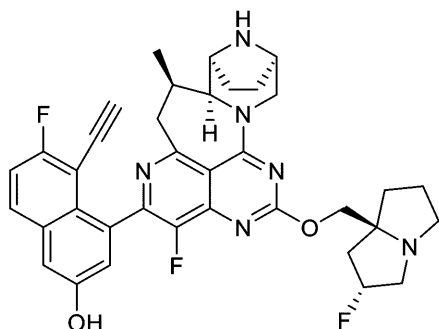
【１０１７】

アセトニトリル (2 mL) を中間体 78-2 にシリンジを用いて添加し、得られた混合物を 0℃ に冷却した。塩化水素溶液 (1,4-ジオキサン中 4.0 M、184 μL、740 μmol) を、シリンジを用いて添加した。75 分後、得られた混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル／水中 0.1% 酢酸) によって精製して、化合物 78 を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.97-7.79 (m, 1H), 7.46-7.30 (m, 2H), 7.29-7.11 (m, 1H), 5.81-5.60 (m, 1H), 4.81-4.59 (m, 1H), 4.45-4.10 (m, 4H), 3.96-2.95 (m, 8H), 2.60-2.36 (m, 2H), 2.19-1.85 (m, 7H), 1.23-0.79 (m, 9H), 0.20-0.09 (m, 3H), 0.08-0.08 (m, 3H). LCMS: 695.1.

40

50

実施例 79、化合物 79：5-エチニル-6-フルオロ-4-((5R, 5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 7 3 5】



79

10

【1018】

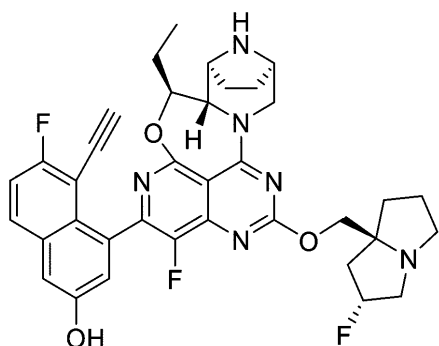
化合物 79 を、中間体 76-2 の代わりに中間体 79-4 を使用して、化合物 76 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.97-7.85 (m, 1H), 7.46-7.09 (m, 3H), 5.74-5.45 (m, 2H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.33 (d, J=26.7 Hz, 3H), 4.07-3.74 (m, 5H), 3.55-3.41 (m, J=1.6 Hz, 1H), 3.25-2.14 (m, 10H), 2.04 (s, J=8.8 Hz, 3H). LCMS: 640.9 [M+H]⁺

20

実施例 80、化合物 80：4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-5-エチル-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a]ヘプタレン-2-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

30

【化 7 3 6】



80

40

【1019】

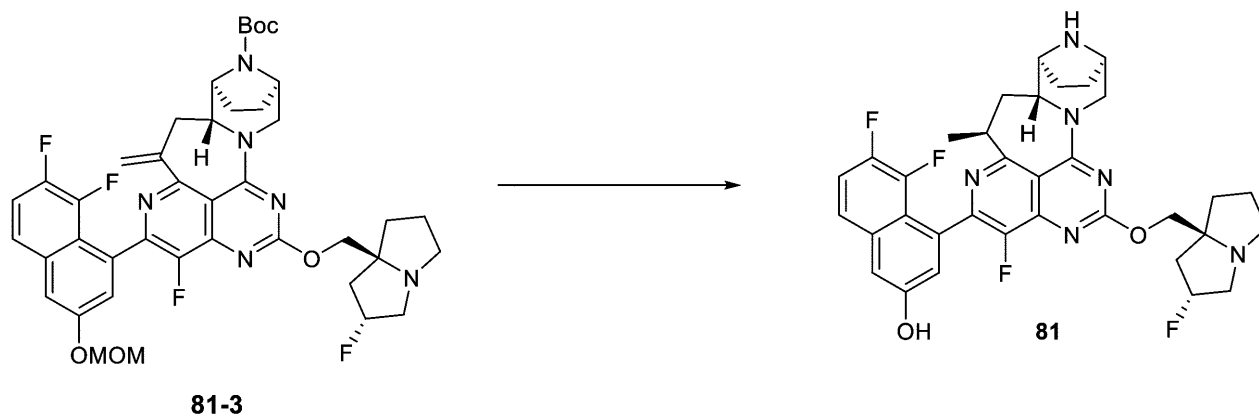
化合物 80 を、中間体 13-11 の代わりに中間体 80-10 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (ddd, J=8.9, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.19 (dd, J=38.4, 2.5 Hz, 1H), 5.72-5.47 (m, 2H), 4.71 (d, J=3.5 Hz, 2H), 4.62-4.43 (m, 2H), 4.40-4.23 (m, 2H), 4.14-3.80 (m, 3H), 3.73-3.34 (m

50

, 3 H), 2.98–1.72 (m, 13 H), 1.18 (td, J = 7.2, 3.2 Hz, 3 H). LCMS: 657.0.

実施例 81、化合物 81: 5, 6-ジフルオロ-4-((4S, 5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化 737】



10

20

【1020】

エタノール 1 mL 及び酢酸エチル 3 mL 中の中間体 81-3 (2.5 mg、0.003 mmol) を、アルゴン雰囲気下でスパージした。パラジウム炭素 (10 重量%) (0.5 mg) を添加し、混合物を水素雰囲気下 (1 atm、バルーン) でスパージした。混合物を 1 時間激しく攪拌し、次いでアルゴン雰囲気下でスパージした。それをセライト (登録商標) のパッドを通して濾過した。セライト (登録商標) を無水エタノールで洗浄し、濾液を濃縮乾固した。ジクロロメタン (0.5 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を順次添加し、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水中 0.1% トリフルオロ酢酸) によって精製して、化合物 81 を得た (メチル化立体中心を任意に割り当てた)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.67–7.62 (m, 1 H), 7.43 (q, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.76 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 5.60 (d, J = 51.7 Hz, 1 H), 4.77–4.70 (m, 2 H), 4.49 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 4.12 (s, 1 H), 3.93 (d, J = 15.4 Hz, 3 H), 3.72 (s, 2 H), 3.61–3.46 (m, 1 H), 2.82–2.56 (m, 2 H), 2.49–2.32 (m, 6 H), 2.14 (d, J = 43.0 Hz, 4 H), 1.47 (d, J = 7.3 Hz, 3 H). LCMS: 635.3.

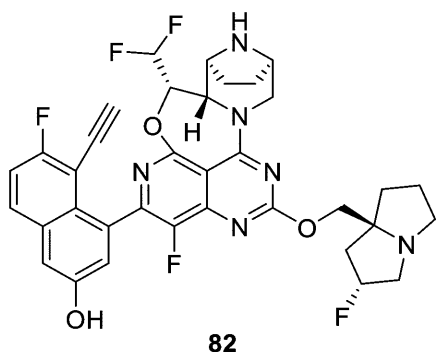
30

実施例 82、化合物 82: 4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-5-(ジフルオロメチル)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5a, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-4-オキサ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

40

50

【化 7 3 8】



10

【1 0 2 1】

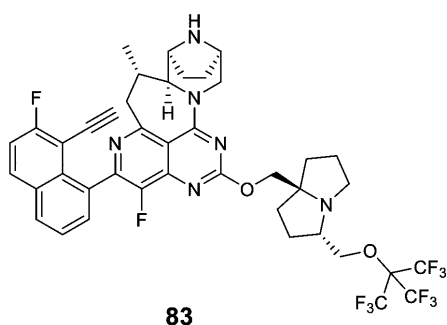
化合物 82 を、中間体 13-11 の代わりに中間体 82-11 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.88 (ddd, $J=8.8, 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=58.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.68-6.28 (m, 1H), 5.58 (d, $J=51.6$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.62 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.07-3.82 (m, 3H), 3.70 (dd, $J=14.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.57-3.44 (m, 1H), 2.85-1.85 (m, 11H). LCMS: 678.9.

20

実施例 83、化合物 83: (5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((3S, 7aS)-3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

【化 7 3 9】

30



【1 0 2 2】

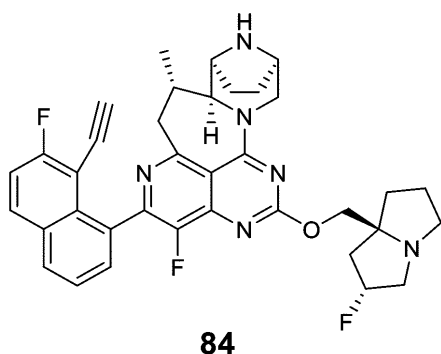
化合物 83 を、中間体 63-7 の代わりに中間体 84-3 を使用して、((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシランの代わりに、((2-フルオロ-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシランを使用して、化合物 63 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.19-8.08 (m, 2H), 7.73-7.57 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 5.00-4.91 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 1H), 3.80-3.62 (m, 3H), 3.57 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.45-2.67 (m, 6H), 2.32-1.27 (m, 15H), 1.96 (s, 6H), 1.27-1.12 (m, 3H). L

40

50

CMS : 855.3.

実施例 84、化合物 84 : (5S, 5aS, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン
【化 740】



10

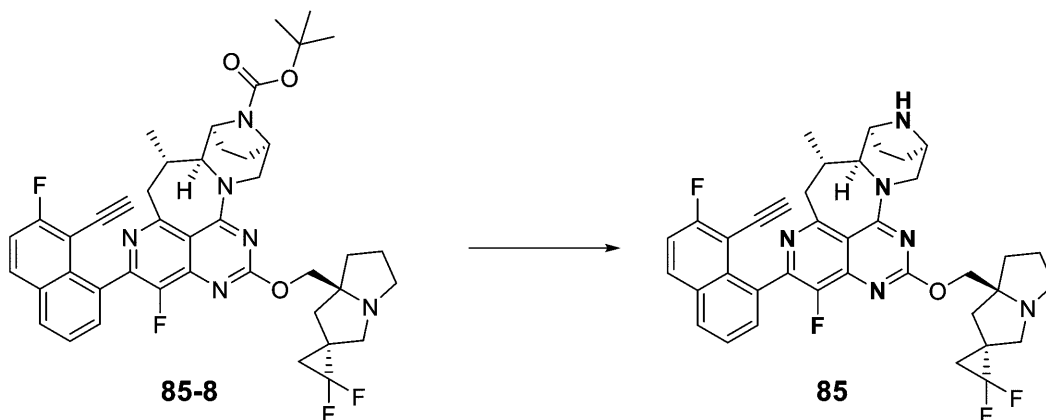
【1023】

化合物 84 を、中間体 76-2 の代わりに中間体 84-5 を使用して、化合物 76 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.21-8.12 (m, 2H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 51.8, 3.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 14.8, 2.2 Hz, 1H), 4.83-4.64 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 20.5, 15.2 Hz, 2H), 4.13-3.83 (m, 4H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.29-1.92 (m, 14H), 1.36-1.18 (m, 3H). LCMS : 625.0 [M+H]⁺

20

実施例 85、化合物 85 : (5S, 5aS, 6S, 9R) - 12 - ((1S, 7a'S) - 2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] - 7a'(5'H)-イル)メトキシ) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン
【化 741】

30



40

【1024】

化合物 85 を、出発材料として中間体 85-8 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.90 (ddd, J = 9.1, 5.8, 3.3 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 15.7, 2.7 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 13.6, 3.0 Hz,

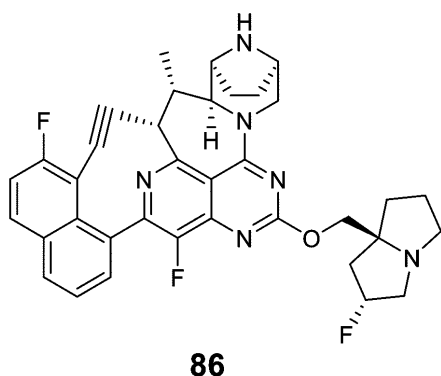
50

1 H), 4.78 (qd, J=12.4, 3.2 Hz, 2H), 4.40 (dd, J=12.1, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.04 (dt, J=12.5, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (dt, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.60-3.36 (m, 3H), 3.24 (dt, J=12.9, 7.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=14.0, 6.1 Hz, 1H), 2.57-2.37 (m, 2H), 2.35-1.98 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 2H). LCMS: 669.4.

実施例 86、化合物 86: (4R, 5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5-ジメチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン
【化 742】

10

20



【1025】

化合物 86 を、中間体 76-2 の代わりに中間体 86-12 を使用して、化合物 76 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.15 (ddd, J=8.5, 5.1, 2.8 Hz, 2H), 7.74-7.52 (m, 2H), 7.47 (td, J=8.9, 1.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J=51.7 Hz, 1H), 5.20 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.82-4.63 (m, 2H), 4.38 (d, J=17.8 Hz, 2H), 4.10-3.82 (m, 4H), 3.60-3.44 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 3.01-1.91 (m, 10H), 1.42-1.30 (m, 3H), 1.12-0.99 (m, 3H). LCMS: 639.0 [M+H]⁺

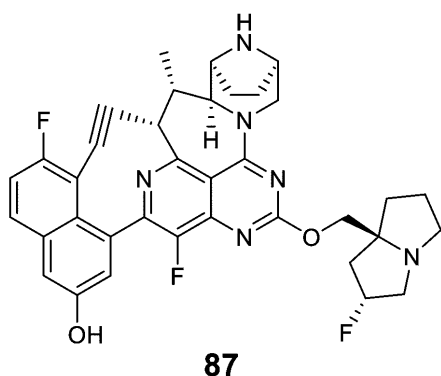
30

実施例 87、化合物 87: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((4R, 5S, 5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5-ジメチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

40

50

【化 7 4 3】



10

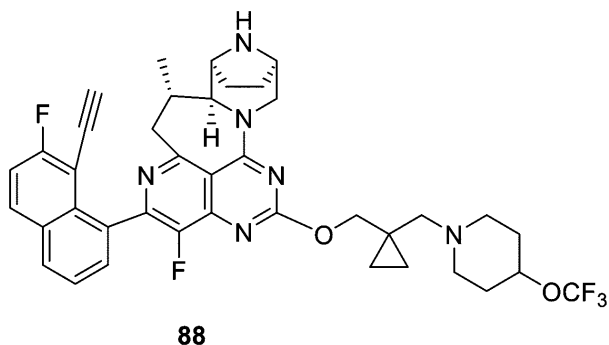
【1 0 2 6】

化合物 87 を、中間体 75-11 の代わりに中間体 87-2 を使用して、化合物 75 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.97-7.89 (m, 1H), 7.44-7.25 (m, 3H), 5.63 (d, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 115.2, 13.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.15-3.43 (m, 5H), 3.28-2.15 (m, 14H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.11 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 3H). LCMS: 639.0 [M+H]⁺.

20

実施例 88、化合物 88: (5*S*, 5*aS*, 6*S*, 9*R*)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5-メチル-12-((1-((4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5*a*, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10*a*, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-*ab*]ヘプタレン

【化 7 4 4】



30

【1 0 2 7】

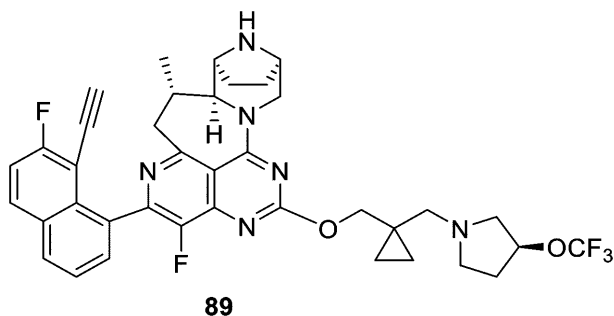
化合物 88 を、中間体 63-7 の代わりに中間体 84-3 を使用して、(R)-3-フルオロピペリジンの代わりに 4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジンヒドロクロリドを使用して、化合物 67 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.16 (ddd, *J* = 9.1, 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 14.6, 2.3 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.61 (dd, *J* = 44.2, 13.1 Hz, 1H), 4.51-4.23 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 46.1, 10.2 Hz, 4H), 3.57-3.38 (m, 3H), 3.26 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.11 (dt, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 2H), 2.87 (dd, *J* = 25.6, 13.6 Hz, 1H), 2.50-1.90 (m, 9H), 1.27 (dd, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 38.5 Hz, 4H). LCMS: 719.4.

40

実施例 89、化合物 89: (5*S*, 5*aS*, 6*S*, 9*R*)-2-(8-エチニル-7-

50

フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5-メチル-12-((1-((S)-3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン
【化745】



10

【1028】

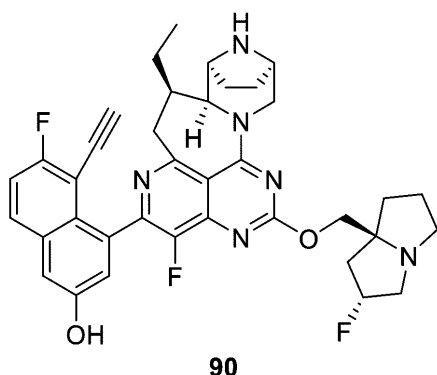
化合物89を、中間体63-7の代わりに中間体84-3を使用して、(R)-3-フルオロピペリジンの代わりに(S)-3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジンヒドロクロリドを使用して、化合物67と同様の方法で合成した。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.20-8.11(m, 2H), 7.75-7.65(m, 2H), 7.48(t, J=8.9Hz, 1H), 5.31-5.08(m, 2H), 4.62-4.19(m, 5H), 3.88(d, J=14.3Hz, 2H), 3.78-3.53(m, 3H), 3.42(dd, J=24.9, 11.4Hz, 4H), 3.10(dt, J=13.0, 6.7Hz, 1H), 2.86(dd, J=22.4, 13.5Hz, 1H), 2.41(m, 1H), 2.31-1.92(m, 5H), 1.26(dd, J=14.7, 6.5Hz, 3H), 0.96(d, J=32.6Hz, 4H). LC MS: 705.3.

20

実施例90, 化合物90: 4-((5R, 5aS, 6S, 9R)-5-エチル-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

30

【化746】



40

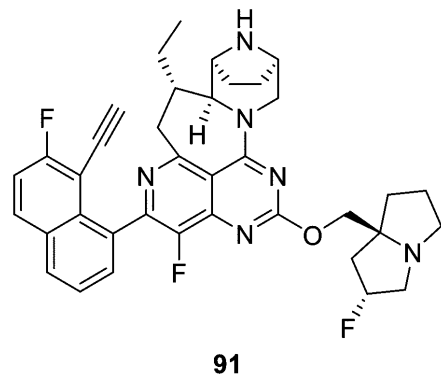
【1029】

化合物90を、中間体13-11の代わりに中間体90-10を使用して、化合物13と同様の方法で合成した。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.88(dd, J=8.9, 5.7, 3.1Hz, 1H), 7.44-7.30(m, 2H), 7.21(dd, J=53.6, 2.5Hz, 1H), 5.59(d, J=51.7Hz, 1H), 5.45(d, J=14.4Hz, 1H), 4.95-4.87(m, 3H), 4.83-4.63(m, 2H), 4.42-4.17(m, 1H), 4.11-3

50

. 58 (m, 5H), 3.55–3.41 (m, 1H), 2.90–1.40 (m, 13H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.03–0.72 (m, 1H). LCMS: 655.0.

実施例 91、化合物 91: (5S, 5aS, 6S, 9R)–5–エチル–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン
【化 7 4 7】



10

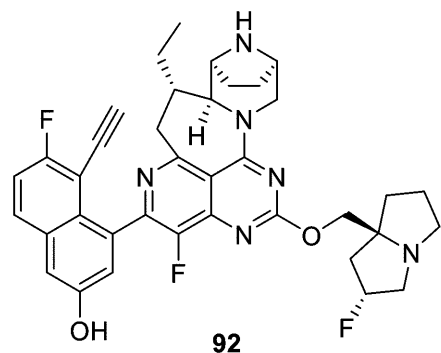
20

【1030】

化合物 91 を、中間体 13–11 の代わりに中間体 91–3 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400MHz, メタノール–d₄) δ 8.26–8.05 (m, 2H), 7.73–7.53 (m, 2H), 7.46 (t, J=8.9Hz, 1H), 5.58 (d, J=51.8Hz, 1H), 5.17 (d, J=14.4Hz, 1H), 4.96–4.87 (m, 2H), 4.84–4.79 (m, 1H), 4.77 (dd, J=12.7, 6.6Hz, 1H), 4.65 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.12–3.79 (m, 4H), 3.79–3.63 (m, 1H), 3.59–3.39 (m, 1H), 3.19–3.04 (m, 1H), 2.93–1.24 (m, 12H), 1.21–1.08 (m, 3H). LCMS: 638.9.

30

実施例 92、化合物 92: 4–((5S, 5aS, 6S, 9R)–5–エチル–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン–2–イル)–5–エチニル–6–フルオロナフタレン–2–オール
【化 7 4 8】



40

【1031】

化合物 92 を、中間体 13–11 の代わりに中間体 92–4 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400MHz, メタノール–d₄) δ 7.88 (

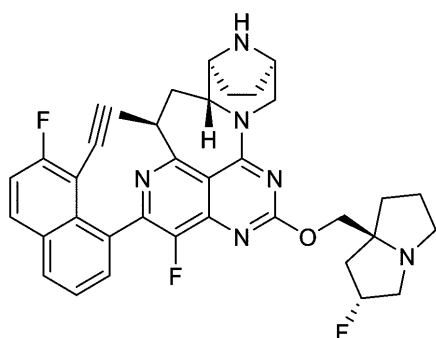
50

dd, $J=9.1, 5.7$ Hz, 1H), 7.42–7.28 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=39.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J=51.9$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.96–4.87 (m, 2H), 4.83–4.71 (m, 1H), 4.66 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.09–3.76 (m, 5H), 3.71–3.38 (m, 2H), 3.12 (dd, $J=21.8, 13.5$ Hz, 1H), 2.91–1.24 (m, 14H), 1.13 (q, $J=7.2$ Hz, 3H). LCMS: 654.8.

実施例 93、化合物 93: (4S, 5aS, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4–メチル–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン

10

【化 7 4 9】



20

93

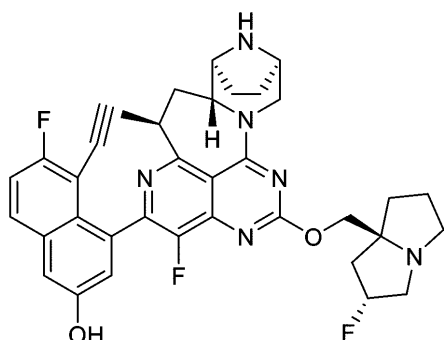
【1032】

化合物 93 を、中間体 76–2 の代わりに中間体 93–8 を使用して、化合物 76 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール– d_4) δ 8.16 (dd, $J=8.8, 6.3$ Hz, 2H), 7.74–7.63 (m, 2H), 7.53–7.44 (m, 1H), 5.83–5.75 (m, 1H), 5.59 (d, $J=51.9$ Hz, 1H), 4.79–4.65 (m, 2H), 4.49 (dd, $J=11.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.17–3.44 (m, 9H), 2.79–2.03 (m, 10H), 1.56–1.39 (m, 3H). LCMS: 625.0 [M+H] $^+$

30

実施例 94、化合物 94: 5–エチニル–6–フルオロ–4–((4S, 5aS, 6S, 9R)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4–メチル–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン–2–イル)ナフタレン–2–オール

【化 7 5 0】



40

94

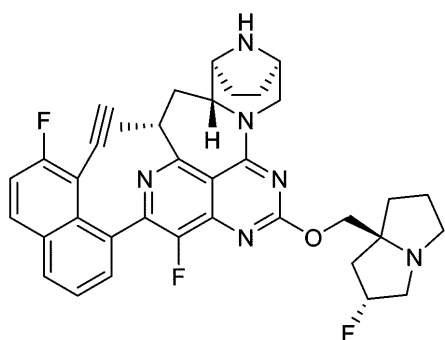
50

【1033】

化合物94を、中間体75-11の代わりに中間体94-2を使用して、化合物75と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.94-7.86 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 5.79 (dd, $J=14.7, 3.0$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=51.7$ Hz, 1H), 4.80-4.66 (m, 2H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.17-3.43 (m, 9H), 2.78-1.98 (m, 15H), 1.52-1.40 (m, 3H). LCMS: 641.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例95、化合物95: (4R, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

【化751】



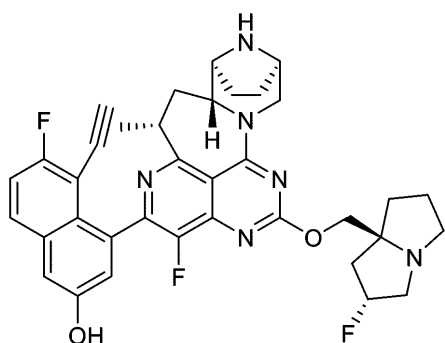
95

【1034】

化合物95を、中間体76-2の代わりに中間体95-5を使用して、化合物76と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.14 (dd, $J=8.5, 5.8$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J=8.9, 3.2$ Hz, 1H), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.59 (d, $J=52.2$ Hz, 1H), 4.79-4.63 (m, 2H), 4.48 (dd, $J=12.8, 4.7$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.18-3.84 (m, 5H), 3.58-3.45 (m, 3H), 2.80-1.87 (m, 12H), 1.51 (t, $J=6.8$ Hz, 3H). LCMS: 625.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例96、化合物96: 5-エチニル-6-フルオロ-4-(((4R, 5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化752】



96

10

20

30

40

50

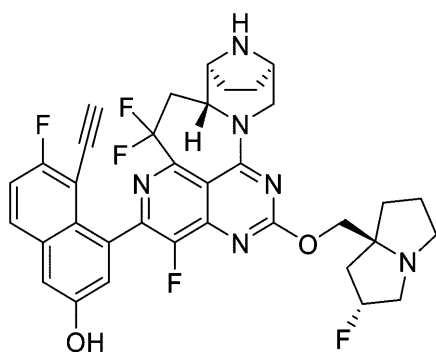
【1035】

化合物96を、中間体75-11の代わりに中間体96-2を使用して、化合物75と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.92-7.86 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 5.82-5.73 (m, 1H), 5.59 (d, J=51.7 Hz, 1H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.48 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.19-3.83 (m, 5H), 3.58-3.43 (m, 2H), 2.79-1.86 (m, 15H), 1.52 (t, J=7.1 Hz, 3H). LCMS: 641.0 [M+H]⁺

実施例97、化合物97: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1,4,4-トリフルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化753】

10

20



97

【1036】

化合物97を、中間体13-11の代わりに中間体97-7を使用して、化合物13と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.95-7.81 (m, 0H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.24 (dd, J=33.6, 2.6 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=32.8, 17.5 Hz, 2H), 4.75 (d, J=2.3 Hz, 2H), 4.64-4.51 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.28 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.11-3.81 (m, 4H), 3.69-3.37 (m, 3H), 3.16-2.83 (m, 3H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.36 (dt, J=12.1, 6.9 Hz, 3H), 2.22 (d, J=14.8 Hz, 5H). LCMS: 662.8.

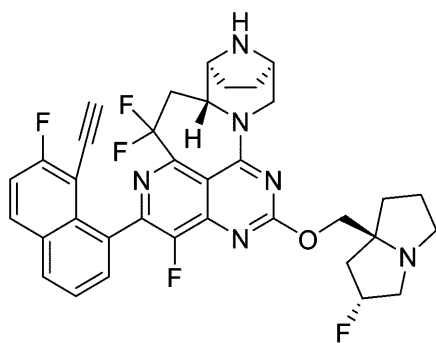
30

実施例98、化合物98: (5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1,4,4-トリフルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン

40

50

【化 7 5 4】



98

10

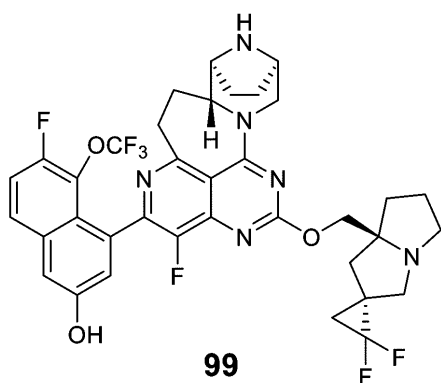
【1 0 3 7】

化合物 98 を、中間体 13-11 の代わりに中間体 98-2 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.20–8.06 (m, 2H), 7.79–7.57 (m, 2H), 7.47 (td, *J* = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 5.71–5.45 (m, 2H), 4.81–4.63 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.11–3.83 (m, 3H), 3.63–3.44 (m, 2H), 3.19–2.02 (m, 14H). LCMS: 646.8.

20

実施例 99、化合物 99: 4-((5*a*R, 6*S*, 9*R*)-12-(((1*S*, 7*a*'*S*)-2,2-ジフルオロジヒドロ-1',3'-H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピロリジン]-7*a*'(5'*H*)-イル)メトキシ)-1-フルオロ-4,5,5*a*,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10*a*,11,13,14-ペンタアザ[6,9]メタノナフト[1,8-*ab*]ヘプタレン-2-イル)-6-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ナフタレン-2-オール

【化 7 5 5】



99

30

【1 0 3 8】

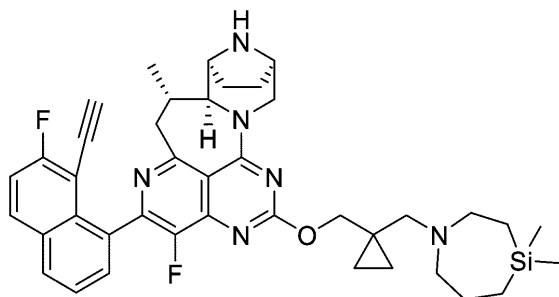
化合物 99 を、中間体 75-11 の代わりに中間体 99-4 を使用して、化合物 75 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.97 (dd, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 7.63–7.21 (m, 3H), 5.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 3.97–3.86 (m, 1H), 3.79–3.45 (m, 4H), 3.28–3.15 (m, 2H), 2.80–2.47 (m, 2H), 2.40–2.07 (m, 2H), 1.93–1.79 (m, 2H). LCMS: 731.0 [M+H]⁺.

40

実施例 100、化合物 100: (5*S*, 5*aS*, 6*S*, 9*R*)-12-(((1-((4,4-ジメチル-1,4-アザシレパン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5-メ

50

チル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン
【化756】



100

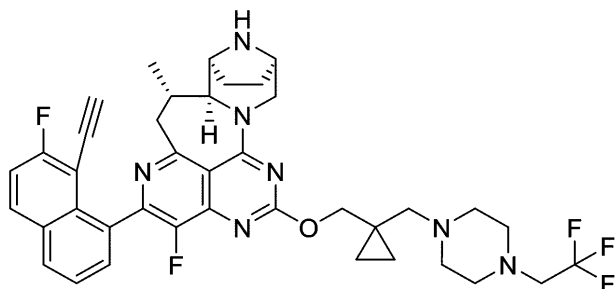
10

【1039】

化合物100を、化合物78と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.26–8.11 (m, 2H), 7.77–7.56 (m, 2H), 7.55–7.44 (m, 1H), 5.14 (dd, $J=14.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.76–4.27 (m, 4H), 3.93–2.72 (m, 9H), 2.32–1.83 (m, 7H), 1.52–0.78 (m, 13H), 0.22–0.03 (m, 6H). LCMS: 693.1.

20

実施例101、化合物101: (5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5-メチル-12-((1-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン
【化757】



101

30

【1040】

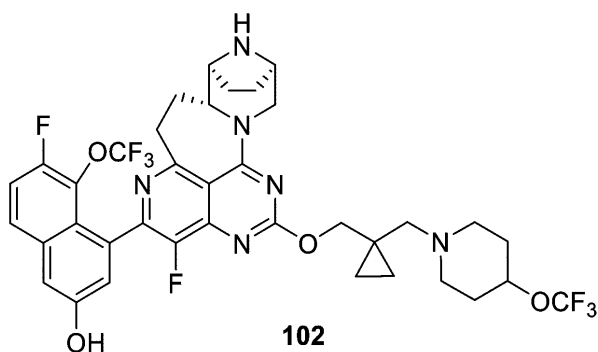
化合物101を、4,4-ジメチル-1,4-アザシレパンの代わりに1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジンを使用して、化合物100と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22–8.12 (m, 2H), 7.76–7.55 (m, 2H), 7.56–7.39 (m, 1H), 5.13 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.71–4.24 (m, 4H), 3.96–3.72 (m, 3H), 3.58–2.66 (m, 12H), 2.35–1.90 (m, 6H), 1.42–0.78 (m, 8H). LCMS: 718.2.

40

実施例102、化合物102: 6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-(4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ナフタレン-2-オール

50

【化 7 5 8】



10

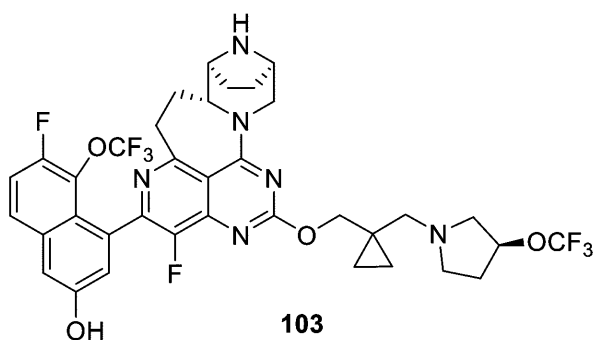
【1 0 4 1】

化合物 102 を、中間体 106-2 の代わりに中間体 102-1 を使用して、化合物 106 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.88 (ddd, J = 9.3, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 29.8, 14.7 Hz, 1H), 4.68-4.26 (m, 5H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.08-3.68 (m, 3H), 3.57-3.33 (m, 5H), 3.16 (s, 1H), 2.58-1.99 (m, 9H), 1.94-1.74 (m, 1H), 1.01 (s, 2H), 0.89 (s, 2H). LCMS: 781.3.

20

実施例 103、化合物 103: 6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-((S)-3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-a b]ヘプタレン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ナフタレン-2-オール

【化 7 5 9】



30

【1 0 4 2】

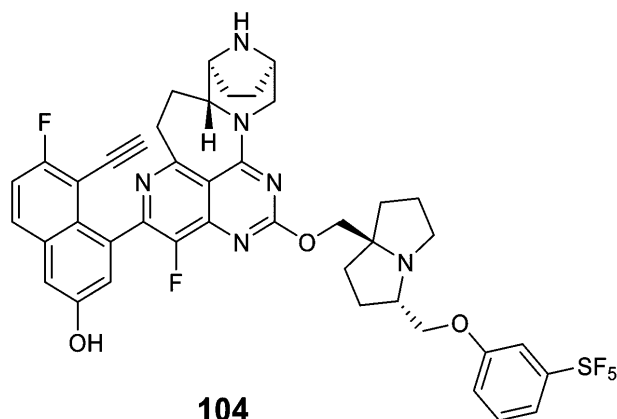
化合物 103 を、中間体 102-1 の代わりに中間体 103-1 を使用して、化合物 102 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.88 (ddd, J = 8.7, 5.1, 3.1 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (ddd, J = 25.1, 14.7, 3.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.57-4.24 (m, 4H), 4.23-4.04 (m, 1H), 3.65-3.32 (m, 7H), 2.73-2.24 (m, 3H), 2.17-1.75 (m, 4H), 1.05-0.83 (m, 4H). LCMS: 767.3.

40

実施例 104、化合物 104: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((3S, 7aS)-3-(3-(ペンタフルオロ-

50

λ⁶-スルファニール) フェノキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-オール
【化760】



10

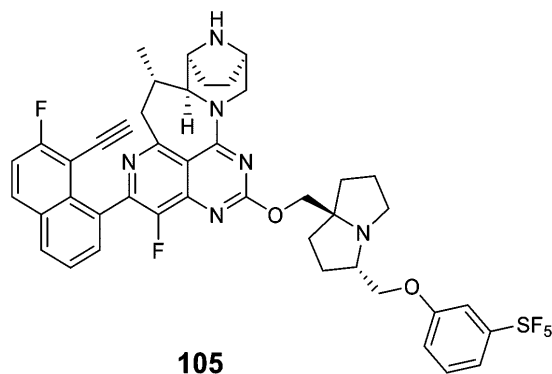
【1043】

化合物104を、((1S, 7a'S)-2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]-7a'(5'H)-イル)メタノールの代わりに中間体104-2を使用して、化合物122と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.89 (td, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.27-7.11 (m, 2H), 5.83-5.65 (m, 1H), 4.86-4.64 (m, 2H), 4.59-4.29 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.69-3.06 (m, 6H), 2.61-0.36 (m, 16H). LCMS: 840.8.

20

実施例105、化合物105: (5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5-メチル-12-(((3S, 7aS)-3-(3-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニール)フェノキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン
【化761】

30



40

【1044】

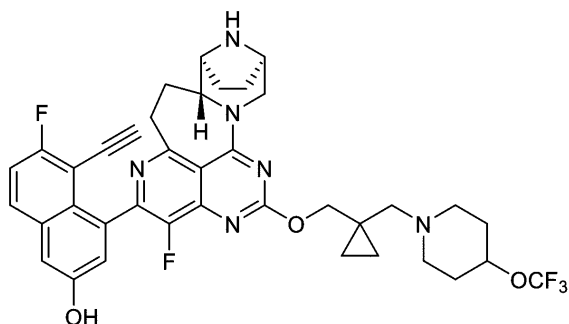
化合物105を、中間体63-4の代わりに中間体104-2を使用して、アセトニトリル/水中0.1%酢酸の代わりにアセトニトリル/水中0.1%トリフルオロ酢酸を使用して、化合物83と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.22-8.10 (m, 2H), 7.76-7.18 (m, 7H), 5.21 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.88 (s, 6H), 3.96-3.84 (m,

50

1 H), 3.66–1.87 (m, 20 H), 1.42–1.16 (m, 3 H). LCM S: 838.9.

実施例 106、化合物 106: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-((4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化 762】



106

10

【1045】

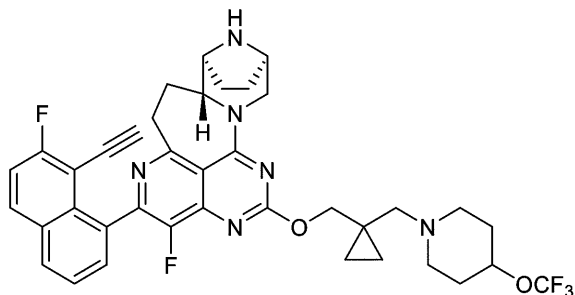
化合物 106 を、((1S, 7a'S)-2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]-7a'(5'H)-イル)メタノールの代わりに中間体 106-2 を使用して、化合物 122 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.90 (ddd, J = 9.0, 5.7, 3.0 Hz, 1 H), 7.43–7.30 (m, 2 H), 7.22 (dd, J = 16.0, 2.6 Hz, 1 H), 5.80–5.55 (m, 1 H), 5.06–4.24 (m, 5 H), 4.15 (s, 1 H), 4.08–3.72 (m, 2 H), 3.64–3.04 (m, 6 H), 2.59–1.91 (m, 12 H), 1.10–0.83 (m, 4 H). LCM S: 721.0.

20

実施例 107、化合物 107: (5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((1-((4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

30

【化 763】



107

40

【1046】

化合物 107 を、((6'R, 7a'R)-6'-フルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]-7a'(5'H)-イル)メタノールの代わりに中間体 106-2 を使用して、化合物 113 と同様の方法で合成した。¹H NM

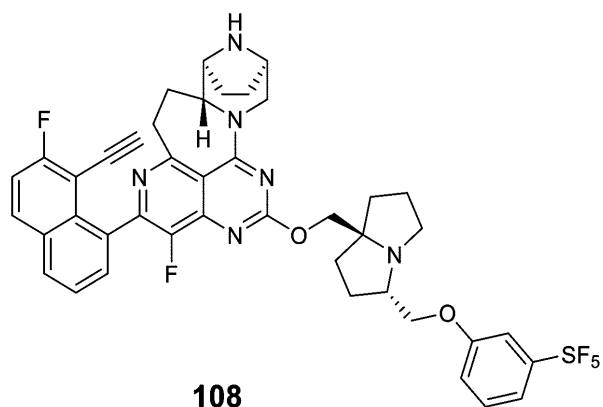
50

R (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20–8.10 (m, 2H), 7.74–7.60 (m, 2H), 7.54–7.41 (m, 1H), 5.78–5.57 (m, 1H), 4.94–4.27 (m, 5H), 4.15 (s, 1H), 4.08–3.71 (m, 2H), 3.64–3.06 (m, 6H), 2.60–1.26 (m, 12H), 1.11–0.81 (m, 4H). LCMS: 705.0.

実施例 108、化合物 108: (5aR, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((3S, 7aS)–3–((3–(ペンタフルオロ– λ^6 –スルファニル)フェノキシ)メチル)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン
【化 764】

10

20



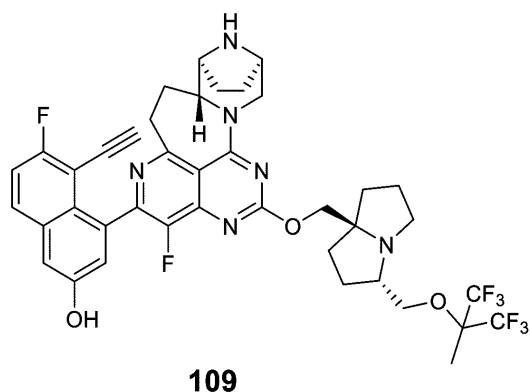
【1047】

化合物 108 を、((6'R, 7a'R)–6'–フルオロジヒドロ–1'H, 3'H–スピロ[シクロプロパン–1, 2'–ピロリジン]–7a'(5'H)–イル)メタノールの代わりに中間体 104–2 を使用して、化合物 113 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20–8.07 (m, 2H), 7.75–7.57 (m, 2H), 7.57–7.33 (m, 4H), 7.27–7.10 (m, 1H), 5.83–5.65 (m, 1H), 4.99–4.65 (m, 2H), 4.58–4.30 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.67–3.10 (m, 6H), 2.64–1.89 (m, 16H). LCMS: 824.9.

30

実施例 109、化合物 109: 4–((5aR, 6S, 9R)–12–((3S, 7aS)–3–(tert–ブトキシメチル)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–1–フルオロ–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン–2–イル)–5–エチニル–6–フルオロナフタレン–2–オール
【化 765】

40



50

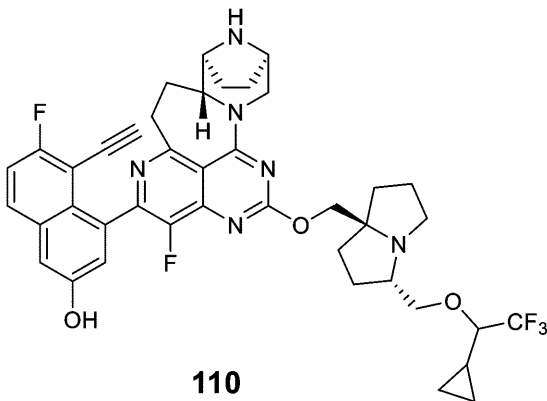
【1048】

化合物109を、((1S, 7a'S) - 2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] - 7a' (5'H) -イル)メタノールの代わりに中間体109-2を使用して、化合物122と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94-7.85 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 5.73 (dddd, J = 14.5, 11.3, 3.0 Hz, 1H), 4.81-4.62 (m, 2H), 4.48-4.19 (m, 3H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.65-3.18 (m, 5H), 2.59-1.94 (m, 16H), 1.83-1.68 (m, 3H). LCMS: 802.9.

10

実施例110、化合物110: 4-((5aR, 6S, 9R) - 12-(((3S, 7aS) - 3-((1-シクロプロピル-2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル)メトキシ) - 1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル) - 5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

【化766】



20

【1049】

化合物110を、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチル-プロパン-2-オールの代わりに1-シクロプロピル-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノールを使用して、化合物109と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94-7.85 (m, 1H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 14.2, 10.0 Hz, 1H), 4.82-4.59 (m, 2H), 4.46-3.89 (m, 6H), 3.71-3.05 (m, 5H), 2.65-1.83 (m, 16H), 1.08-0.34 (m, 5H). LCMS: 760.9.

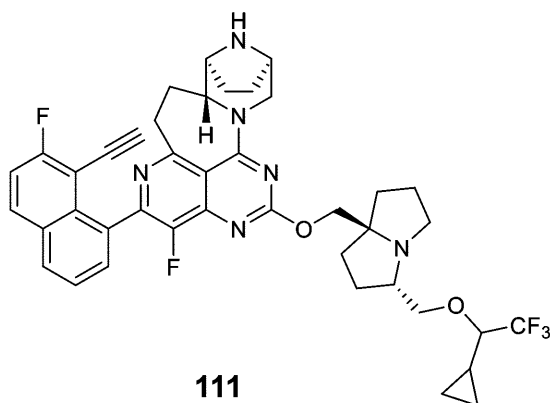
30

実施例111、化合物111: (5aR, 6S, 9R) - 12-(((3S, 7aS) - 3-((1-シクロプロピル-2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル)メトキシ) - 2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

40

50

【化 7 6 7】



10

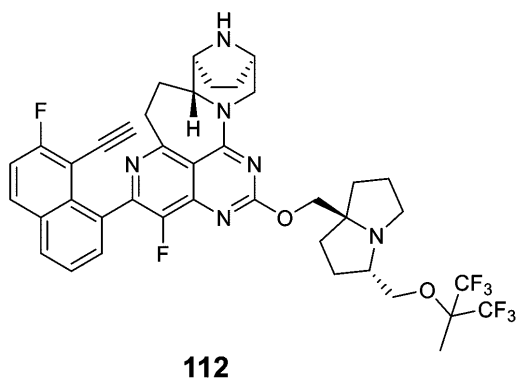
【1 0 5 0】

化合物 1 1 1 を、中間体 1 2 2 - 2 の代わりに中間体 1 1 3 - 1 を使用して、化合物 1 1 0 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.22-8.08 (m, 2H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.55-7.42 (m, 1H), 5.81-5.67 (m, 1H), 4.79-4.59 (m, 2H), 4.47-3.90 (m, 6H), 3.72-3.13 (m, 5H), 2.65-1.88 (m, 16 i H), 1.08-0.32 (m, 5H). LCMS: 744.9.

20

実施例 1 1 2、化合物 1 1 2: (5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-(((3S, 7aS)-3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

【化 7 6 8】



30

【1 0 5 1】

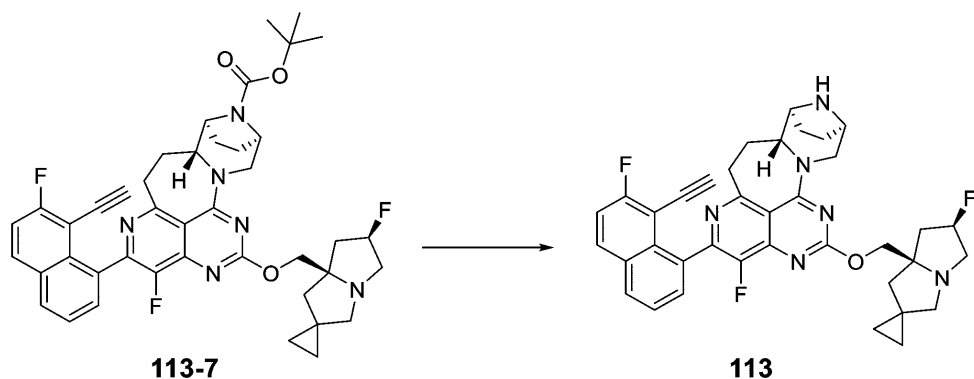
化合物 1 1 2 を、中間体 1 2 2 - 2 の代わりに中間体 1 1 3 - 1 を使用して、化合物 1 0 9 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.23-8.03 (m, 2H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 5.80-5.65 (m, 1H), 4.77-4.63 (m, 2H), 4.48-4.06 (m, 5H), 3.67-3.24 (m, 5H), 2.62-1.93 (m, 16 H), 1.82-1.66 (m, 3H). LCMS: 786.9.

40

実施例 1 1 3、化合物 1 1 3: (5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-(((6'R, 7a'R)-6'-フルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]-7a'(5'H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab

50

ヘプタレン
【化 7 6 9】



10

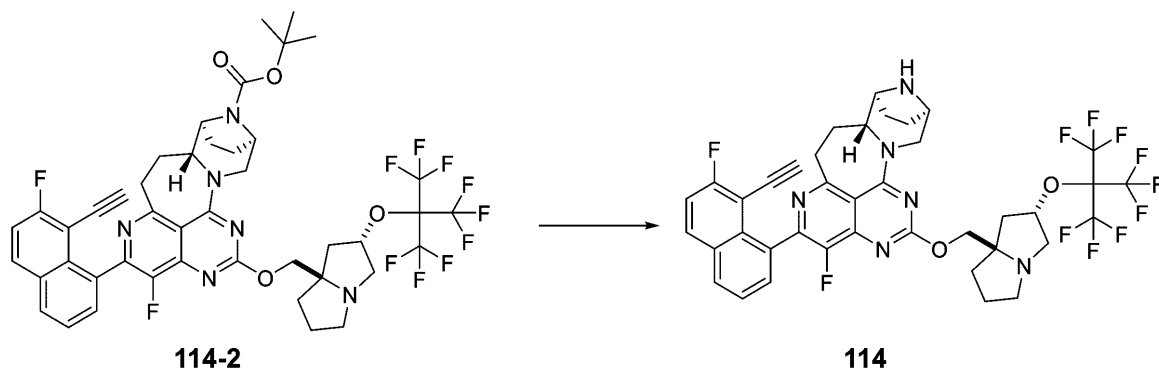
【1052】

化合物 113 を、出発材料として中間体 113-7 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.15 (ddd, *J* = 8.5, 5.7, 2.6 Hz, 2H), 7.74–7.62 (m, 2H), 7.48 (td, *J* = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 14.6, 11.3, 3.0 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 51.3 Hz, 1H), 4.93–4.70 (m, 2H), 4.41 (dd, *J* = 12.3, 4.6 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 3.80–3.35 (m, 5H), 3.20–3.14 (m, 1H), 2.89–2.37 (m, 4H), 2.08 (dd, *J* = 15.2, 7.0 Hz, 4H), 1.90 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.77 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 2H). LCMS: 637.3.

20

実施例 114、化合物 114: (5*a*R, 6*S*, 9*R*)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((*trans*-2-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)-4,5,5*a*,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10*a*,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-*ab*]ヘプタレン
【化 7 7 0】

30



40

【1053】

化合物 114 を、出発材料として中間体 114-2 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.15 (ddd, *J* = 8.9, 5.8, 2.5 Hz, 2H), 7.73–7.61 (m, 2H), 7.48 (td, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 5.79–5.64 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.

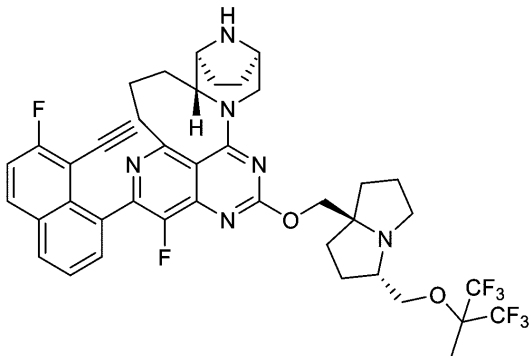
50

3.4 (s, 1H), 4.21–4.12 (m, 2H), 3.97–3.88 (m, 1H), 3.78 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.59–3.35 (m, 5H), 2.90 (dt, J=15.1, 5.0 Hz, 1H), 2.57–1.98 (m, 12H). LCMS: 827.3.

実施例 115、化合物 115: (6aR, 7S, 10R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–13–((3S, 7aS)–3–((1, 1, 1, 3, 3, 3–ヘキサフルオロ–2–メチルプロパン–2–イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ–5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11–オクタヒドロ–4H–3, 11a, 12, 14, 15–ペンタアザ–7, 10–メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3–de]ナフタレン

10

【化 771】



115

20

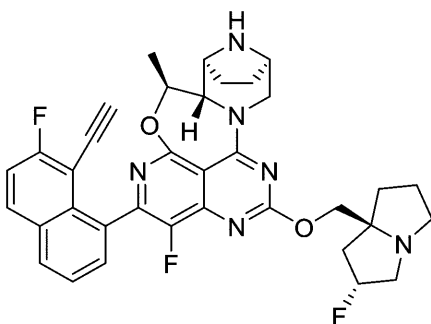
【1054】

化合物 115 を、中間体 122–2 の代わりに中間体 115–3 を使用して、化合物 109 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール–d₄) δ 8.23–8.10 (m, 2H), 7.75–7.61 (m, 2H), 7.54–7.43 (m, 1H), 5.47–5.36 (m, 1H), 4.80–4.65 (m, 2H), 4.42–3.94 (m, 5H), 3.78–2.87 (m, 7H), 2.52–1.15 (m, 19H). LCMS: 800.9.

30

実施例 116、化合物 116: (5S, 5aS, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ–5–メチル–5a, 6, 7, 8, 9, 10–ヘキサヒドロ–5H–4–オキサ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン

【化 772】



116

40

【1055】

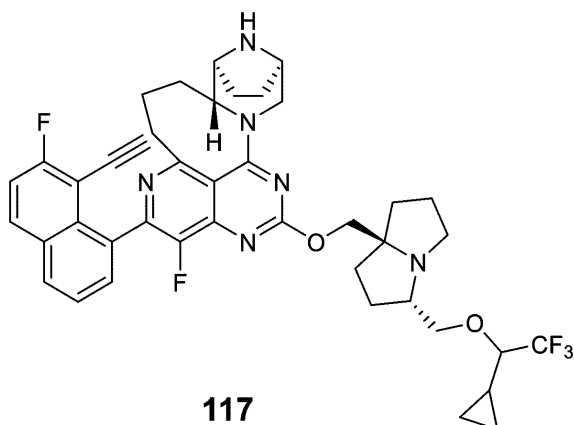
化合物 116 を、中間体 13–11 の代わりに中間体 116–3 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール–d₄) δ 8.19–8.06 (m, 2H), 7.73–7.55 (m, 2H), 7.46 (q, J=9.

50

0 Hz, 1 H), 5.69–5.47 (m, 2 H), 4.79–4.62 (m, 3 H), 4.44–4.38 (m, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 4.27 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.09–3.84 (m, 3 H), 3.76–3.38 (m, 3 H), 2.80–2.54 (m, 2 H), 2.52–2.41 (m, 1 H), 2.36 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 3 H), 2.25–2.02 (m, 2 H), 1.63 (dd, J = 6.4, 5.4 Hz, 3 H). LCMS: 627.0.

実施例 117、化合物 117: (6aR, 7S, 10R)–13–((3S, 7aS)–3–((1-シクロプロピル–2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル)テトラヒドロ–1H-ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–2–(8-エチニル–7-フルオロナフタレン–1-イル)–1-フルオロ–5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ–4H–3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ–7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン

【化 773】



【1056】

化合物 117 を、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ–2-メチル–プロパン–2-オール の代わりに 1-シクロプロピル–2, 2, 2-トリフルオロエタノール を使用して、化合物 115 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール–d₄) δ 8.21–8.10 (m, 2 H), 7.73–7.60 (m, 2 H), 7.52–7.45 (m, 1 H), 5.49–5.35 (m, 1 H), 4.83–4.62 (m, 2 H), 4.52–3.78 (m, 6 H), 3.77–2.89 (m, 7 H), 2.53–1.63 (m, 16 H), 1.14–0.87 (m, 1 H), 0.76–0.36 (m, 4 H). LCMS: 758.9.

実施例 118、化合物 118: (6aR, 7S, 10R)–2–(8-エチニル–7-フルオロナフタレン–1-イル)–1-フルオロ–13–((3S, 7aS)–3–((3–(ペンタフルオロ–λ⁶–スルファニル)フェノキシ)メチル)テトラヒドロ–1H-ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ–4H–3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ–7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン

10

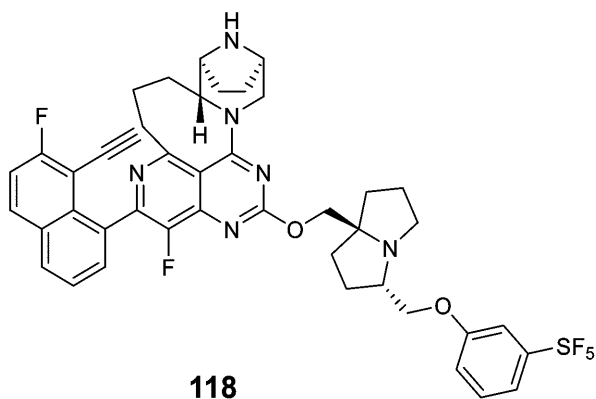
20

30

40

50

【化 7 7 4】



10

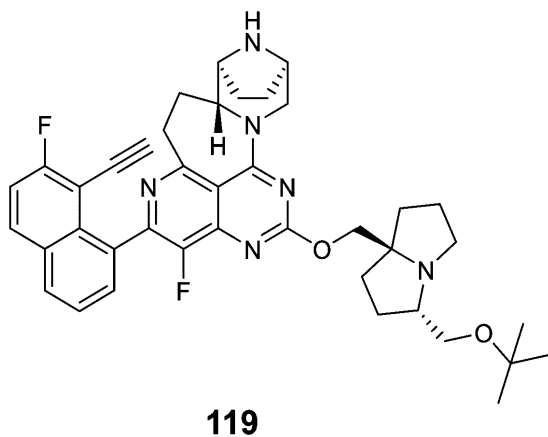
【1 0 5 7】

化合物 118 を、中間体 109-2 の代わりに中間体 104-2 を使用して、化合物 115 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.23-8.07 (m, 2H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.56-7.15 (m, 5H), 5.57-5.31 (m, 1H), 4.98-4.02 (m, 7H), 3.80-3.22 (m, 5H), 3.14-2.85 (m, 2H), 2.64-1.61 (m, 16H). LCMS: 838.9.

実施例 119、化合物 119: (5aR, 6S, 9R)-12-(((3S, 7aS)-3-(tert-butoxymethyl)tetrahydro-1H-pyridizin-7a(5H)-yl)methoxy)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahydro-3,10a,11,13,14-pentaza-6,9-metanonaphtho[1,8-ab]heptalene

20

【化 7 7 5】



30

【1 0 5 8】

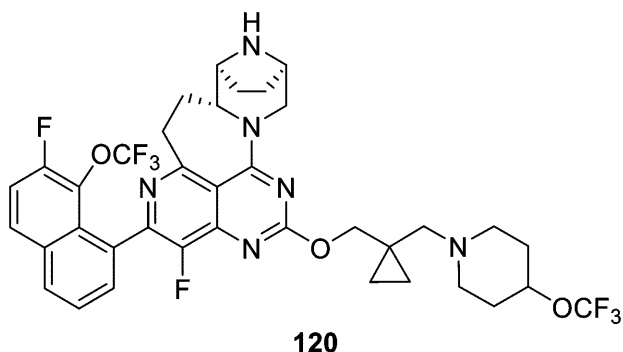
化合物 119 を、中間体 109-2 の代わりに中間体 119-4 を使用して、化合物 115 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.21-8.11 (m, 2H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 5.83-5.67 (m, 1H), 4.80-4.58 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.24-3.99 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 6H), 3.71-3.22 (m, 7H), 2.60-1.92 (m, 16H), 1.26-1.10 (m, 9H). LCMS: 679.0.

40

実施例 120、化合物 120: (5aR, 6S, 9R)-1-fluoro-2-(7-fluoro-8-(trifluoromethoxy)naphthalen-1-yl)-12-(((1-((4-(trifluoromethoxy)piperidin-1-yl)methyl)cyclopropyl)methoxy)-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahydro-3,10a,11,13,14-pentaza-6,9-metanonaphtho[1,8-ab]heptalene

50

【化 7 7 6】



10

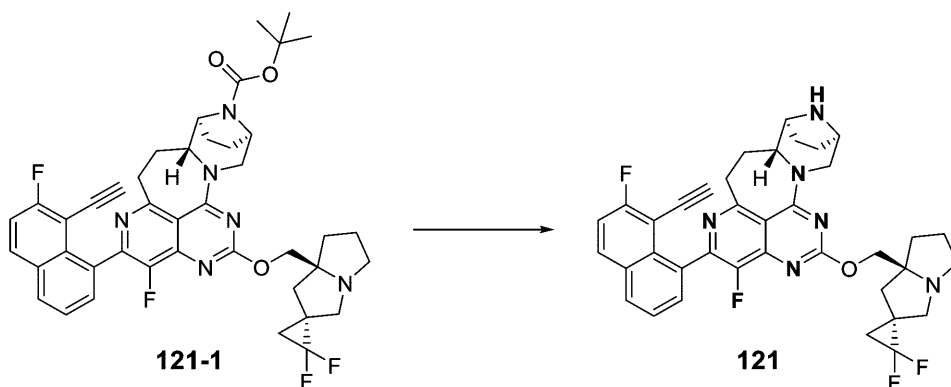
【1 0 5 9】

化合物 120 を、中間体 102-1 の代わりに中間体 120-1 を使用して、化合物 102 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.25-8.12 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.68-7.57 (m, 1H), 5.69 (dd, $J=26.8, 14.7$ Hz, 1H), 4.70-4.29 (m, 4H), 4.16 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.04-3.76 (m, 2H), 3.60-3.34 (m, 6H), 3.18 (s, 1H), 2.61-1.99 (m, 8H), 1.97-1.78 (m, 1H), 1.03 (s, 2H), 0.91 (s, 2H). LCMS: 765.4.

20

実施例 121、中間体 121: (5aR, 6S, 9R)-12-(((1S, 7a'S)-2,2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピロリジン]-7a'(5'H)-イル)メトキシ)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-a b]ヘプタレン

【化 7 7 7】



30

【1 0 6 0】

化合物 121 を、出発材料として中間体 121-1 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.19-8.11 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.48 (td, $J=9.0, 4.8$ Hz, 1H), 5.74 (ddd, $J=14.5, 11.5, 3.1$ Hz, 1H), 4.83-4.72 (m, 2H), 4.41 (dd, $J=12.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.05 (ddd, $J=12.5, 5.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.77-3.36 (m, 6H), 3.23 (dt, $J=12.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J=13.9, 6.1$ Hz, 1H), 2.57-2.37 (m, 3H), 2.35-2.00 (m, 7H), 1.85-1.76 (m, 2H). LCMS: 655.3.

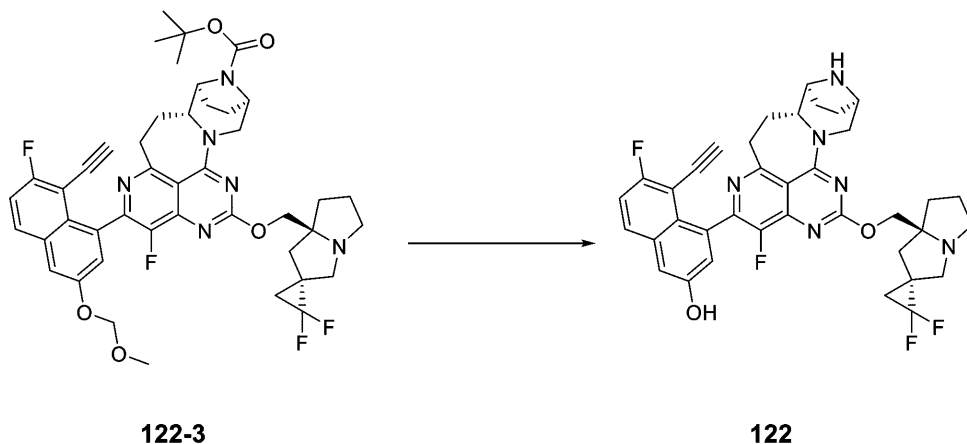
40

実施例 122、化合物 122: 4-((5aR, 6S, 9R)-12-(((1S, 7

50

a' S) - 2, 2-ジフルオロジヒドロ-1' H, 3' H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] - 7 a' (5' H) - イル) メトキシ) - 1-フルオロ-4, 5, 5 a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10 a, 11, 13, 14-ペンタアザ [6, 9] メタノナフト [1, 8-a b] ヘプタレン-2-イル) - 5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

【化 7 7 8】



10

【1 0 6 1】

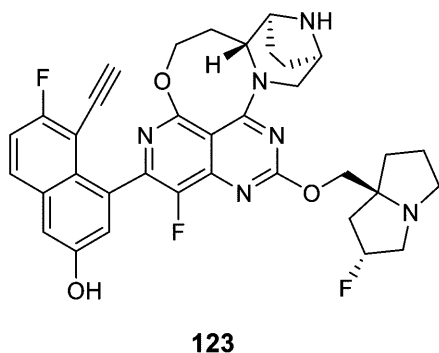
化合物 122 を、出発材料として中間体 122-3 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.90 (ddd, J = 9.1, 5.8, 3.3 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 15.7, 2.7 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 13.6, 3.0 Hz, 1H), 4.78 (qd, J = 12.4, 3.2 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.04 (dt, J = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.60-3.36 (m, 4H), 3.24 (dt, J = 12.9, 7.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 2.57-2.37 (m, 3H), 2.35-1.98 (m, 9H), 1.85-1.76 (m, 2H). LCMS: 671.3.

20

30

実施例 123、化合物 123: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((6aR, 7S, 10R)-1-フルオロ-13-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4-オキサ-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化 7 7 9】



40

【1 0 6 2】

化合物 123 を、中間体 2-1 の代わりに中間体 123-8 を使用して、化合物 2 と同

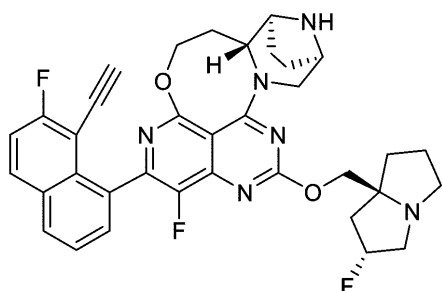
50

様の方法で合成した： ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.90 (ddd, $J=9.2, 5.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.44–7.33 (m, 2H), 7.24 (ddd, $J=8.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J=51.7$ Hz, 1H), 4.75 (ddd, $J=6.7, 2.8$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J=28.5$ Hz, 5H), 4.11–3.73 (m, 5H), 3.61–3.44 (m, 2H), 2.89–2.56 (m, 3H), 2.54–2.31 (m, 4H), 2.11 (d, $J=48.5$ Hz, 5H). LCMS: 643.3.

実施例 124、化合物 124: (6aR, 7S, 10R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–13–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ–5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11–オクタヒドロ–4–オキサ–3, 11a, 12, 14, 15–ペンタアザ–7, 10–メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3–de]ナフタレン

10

【化 780】



124

20

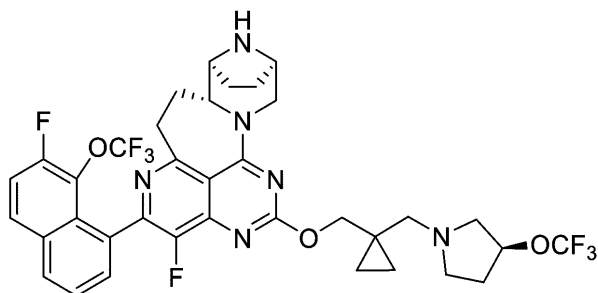
【1063】

化合物 124 を、中間体 2–1 の代わりに中間体 124–1 を使用して、化合物 2 と同様の方法で合成した： ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.15 (dt, $J=5.7, 4.0$ Hz, 2H), 7.81–7.57 (m, 2H), 7.48 (td, $J=9.0, 2.9$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J=51.5$ Hz, 1H), 4.75 (ddd, $J=6.4, 3.7$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J=31.0, 29.9$ Hz, 5H), 4.14–3.65 (m, 5H), 3.66–3.40 (m, 2H), 2.86–2.53 (m, 3H), 2.54–2.30 (m, 5H), 2.29–1.93 (m, 4H). LCMS: 627.3.

30

実施例 125、化合物 125: (5aR, 6S, 9R)–1–フルオロ–2–(7–フルオロ–8–(トリフルオロメトキシ)ナフタレン–1–イル)–12–((1–((S)–3–(トリフルオロメトキシ)ピロリジン–1–イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン

【化 781】



125

40

【1064】

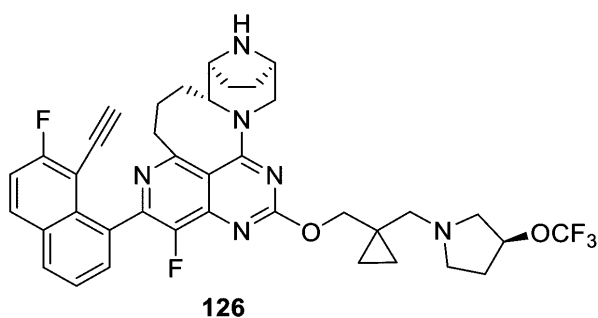
化合物 125 を、中間体 102–1 の代わりに中間体 120–1 を使用して、化合物 1

50

03と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.24–8.11 (m, 2H), 7.79–7.68 (m, 2H), 7.61 (td, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 22.5, 14.6, 3.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.57–4.23 (m, 4H), 4.23–4.04 (m, 1H), 3.64–3.32 (m, 7H), 2.70–2.29 (m, 3H), 2.06 (qd, J = 14.9, 13.4, 8.1 Hz, 3H), 1.95–1.74 (m, 1H), 1.07–0.78 (m, 4H). LCMS: 751.3.

実施例126、化合物126: (6aR, 7S, 10R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–13–((1–((S)–3–(トリフルオロメトキシ)ピロリジン–1–イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)–5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11–オクタヒドロ–4H–3, 11a, 12, 14, 15–ペンタアザ–7, 10–メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3–de]ナフタレン

【化782】

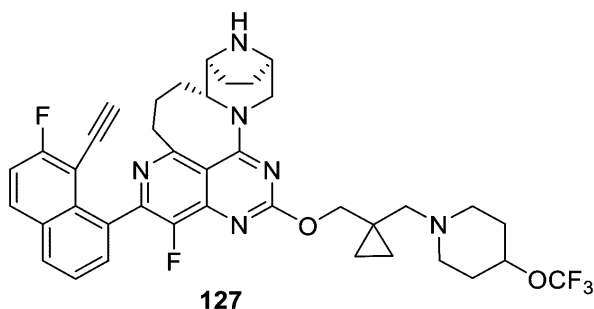


【1065】

化合物126を、中間体109–2の代わりに中間体103–1を使用して、化合物115と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.19–8.10 (m, 2H), 7.74–7.59 (m, 2H), 7.51–7.43 (m, 1H), 5.46–5.33 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.68–3.88 (m, 6H), 3.84–3.32 (m, 7H), 3.10–2.88 (m, 2H), 2.86–2.18 (m, 3H), 2.13–1.66 (m, 6H), 1.03–0.87 (m, 4H). LCMS: 705.3.

実施例127、化合物127: (6aR, 7S, 10R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–13–((1–((4–(トリフルオロメトキシ)ピペリジン–1–イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)–5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11–オクタヒドロ–4H–3, 11a, 12, 14, 15–ペンタアザ–7, 10–メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3–de]ナフタレン

【化783】

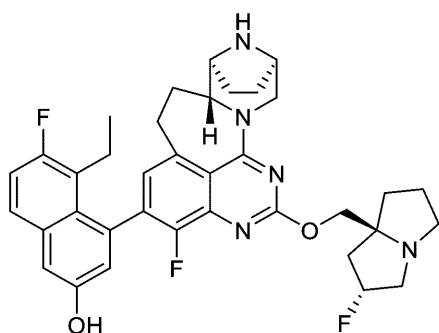


【1066】

化合物127を、中間体109–2の代わりに中間体106–2を使用して、化合物115と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.

1.8–8.10 (m, 2H), 7.71–7.60 (m, 2H), 7.46 (td, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 5.42–5.32 (m, 1H), 4.68–4.42 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.16–4.03 (m, 2H), 4.01–3.56 (m, 5H), 3.51–3.36 (m, 3H), 3.21–2.90 (m, 3H), 2.43–1.65 (m, 11H), 1.01 (s, 2H), 0.90 (s, 2H). LCMS: 719.4.

実施例 128、化合物 128: 5-エチル-6-フルオロ-4-((1S, 4R, 14aR)-10-フルオロ-8-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 14a-オクタヒドロ-1, 4-エピミノアゼピノ[1', 2':1, 7-アゼピノ[2, 3, 4-de]キナゾリン-11-イル)ナフタレン-2-オール
【化 784】



128

【1067】

化合物 52 (3.0 mg、4.8 μmol)、水酸化パラジウム (II) (活性炭上 20 重量%、8.1 mg、12 μmol)、及びエタノール (1.5 mL) の激しく攪拌した混合物を、室温で水素ガス (バルーン) の雰囲気下に置いた。25 分後、得られた混合物をセライトを通して濾過し、濾液を逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水中 0.1% 酢酸) によって精製して、化合物 128 を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.72–7.62 (m, 1H), 7.30–7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.01–6.91 (m, 1H), 5.60–5.32 (m, 2H), 4.52–4.33 (m, 2H), 4.19 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.76–3.09 (m, 6H), 2.59–1.48 (m, 16H), 1.96 (s, 6H), 0.81 (dt, J = 25.4, 7.3 Hz, 3H). LCMS: 630.3.

実施例 129、化合物 129: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((トランス-2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

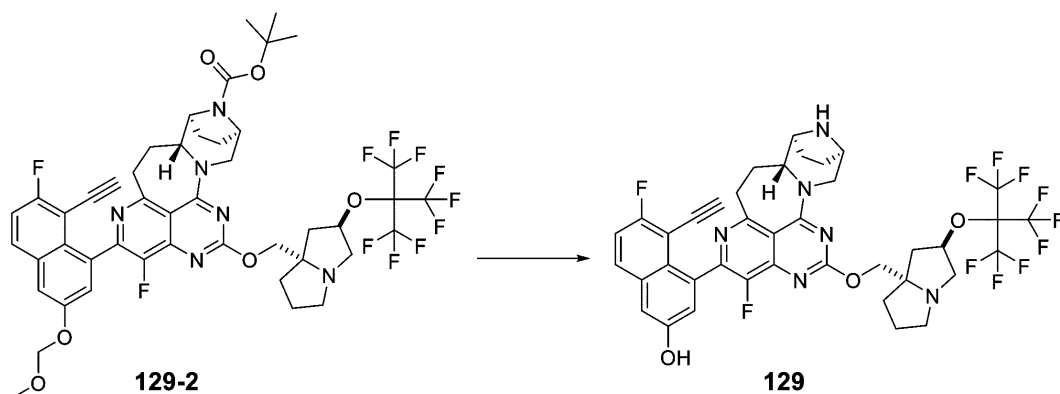
20

30

40

50

【化 7 8 5】



10

【1 0 6 8】

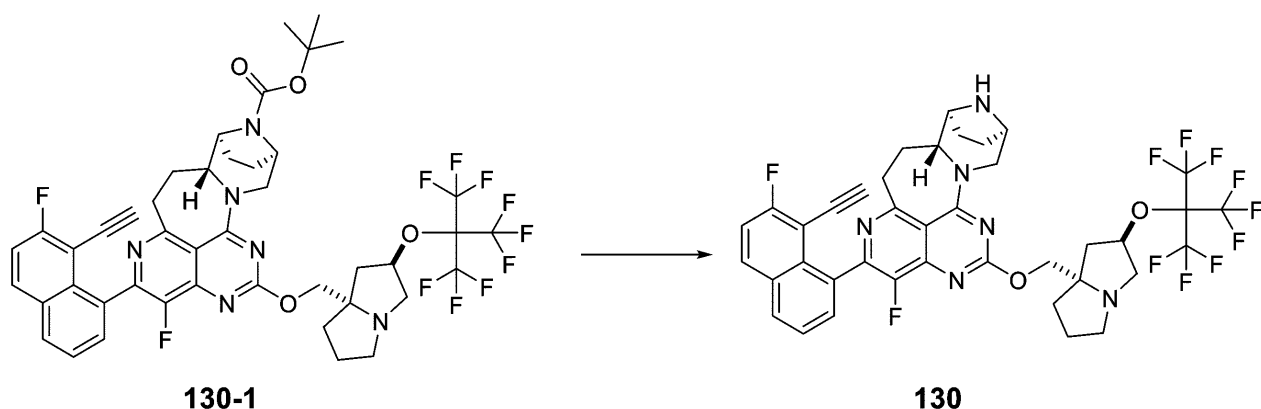
化合物 129 を、出発材料として中間体 129-2 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.89 (ddd, *J* = 9.1, 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 15.7, 2.6 Hz, 1H), 5.72 (td, *J* = 13.8, 3.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.40 (dd, *J* = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.57–3.28 (m, 5H), 2.91 (dd, *J* = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 2.56–1.99 (m, 11H). LCMS: 843.3.

20

実施例 130、化合物 130: (5*a*R, 6*S*, 9*R*)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((トランス-2-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)-4,5,5*a*,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10*a*,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-*ab*]ヘプタレン

30

【化 7 8 6】



40

【1 0 6 9】

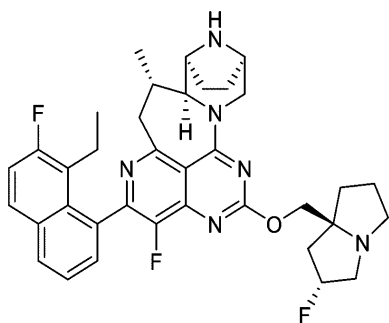
化合物 130 を、出発材料として中間体 130-1 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.15 (ddd, *J* = 8.8, 6.5, 2.6 Hz, 2H), 7.74–7.60 (m, 2H), 7.48 (td, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 14.6, 11.5, 3.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.41 (dd, *J* = 12.4, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 5.

50

0 Hz, 1H), 4.15 (d, J=4.7 Hz, 1H), 3.93 (dt, J=11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.61–3.36 (m, 5H), 2.91 (dd, J=15.0, 5.8 Hz, 1H), 2.58–2.00 (m, 11H). LCMS: 827.3.

実施例 131、化合物 131: (5S, 5aS, 6S, 9R)–2–(8–エチル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–5–メチル–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン
【化 787】

10



131

20

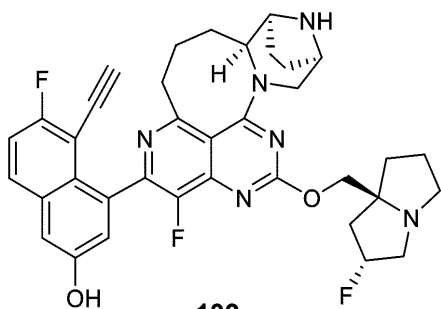
【1070】

化合物 131 を、化合物 52 の代わりに化合物 84 を使用して、化合物 128 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール–d₄) δ 8.10–8.04 (m, 1H), 7.99–7.91 (m, 1H), 7.62–7.32 (m, 3H), 5.36 (d, J=52.9 Hz, 1H), 5.01–4.75 (m, 1H), 4.41 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.81–3.02 (m, 9H), 3.01–1.52 (m, 15H), 1.96 (s, 6H), 1.21–1.12 (m, 3H), 0.91–0.79 (m, 3H). LCMS: 629.0.

30

実施例 132、化合物 132: 5–エチニル–6–フルオロ–4–((6aS, 7S, 10R)–1–フルオロ–13–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11–オクタヒドロ–4H–3, 11a, 12, 14, 15–ペンタアザ–7, 10–メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3–de]ナフタレン–2–イル)ナフタレン–2–オール

【化 788】



132

40

【1071】

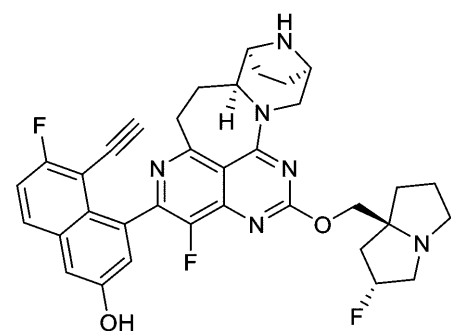
化合物 132 を、中間体 2–1 の代わりに中間体 132–7 を使用して、化合物 2 と同様の方法で合成した:¹H NMR (400 MHz, メタノール–d₄) δ 7.90 (dt, J=10.0, 5.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.

50

3.7-7.10 (m, 2H), 5.61 (d, $J=51.6$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91-3.65 (m, 2H), 3.53 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.11 (dt, $J=21.4, 13.0$ Hz, 2H), 2.89-2.56 (m, 2H), 2.51-2.17 (m, 9H), 2.18-2.00 (m, 4H). LCMS: 641.3.

実施例 133、化合物 133: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

10



133

20

【1072】

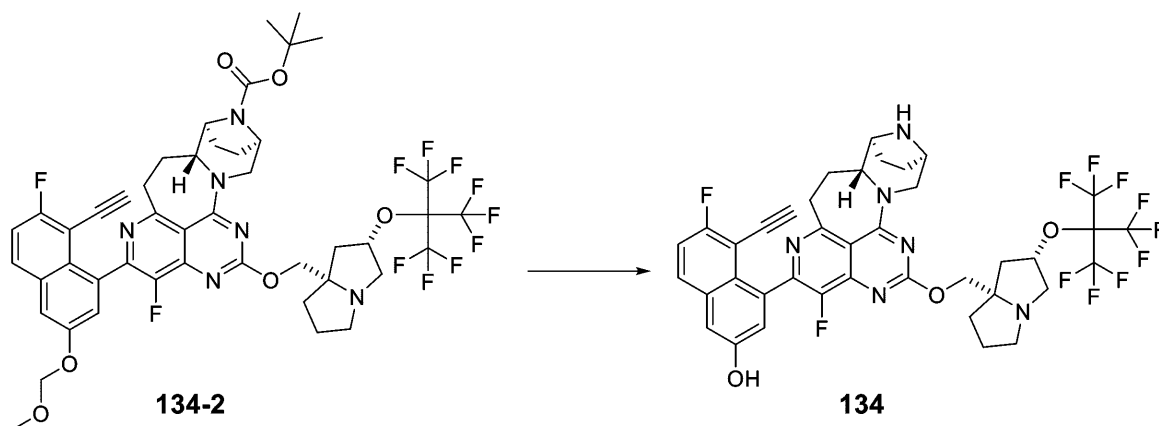
化合物 133 を、中間体 2-1 の代わりに中間体 133-3 を使用して、化合物 2 と同様の方法で合成した: ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.90 (dd, $J=8.7, 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=48.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J=51.4$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J=12.4, 4.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 4.17-4.00 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 4H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.63 (d, $J=1.0$ Hz, 0H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.97-2.62 (m, 2H), 2.51-2.29 (m, 5H), 2.30-2.02 (m, 5H). LCMS: 628.3

30

実施例 134、化合物 134: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((シス-2-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

40

【化 7 9 0】



10

【1 0 7 3】

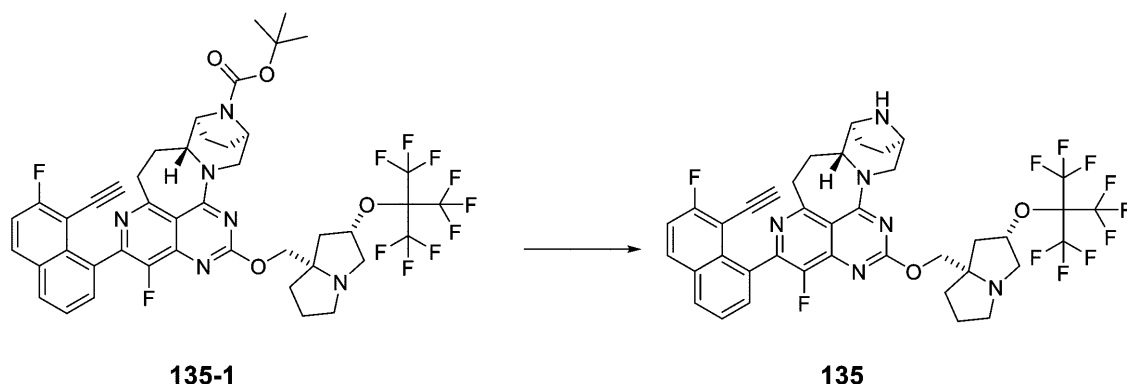
化合物 134 を、出発材料として中間体 134-2 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.90 (dt, $J = 9.1, 5.4$ Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 17.1, 2.6$ Hz, 1H), 5.70 (ddd, $J = 14.3, 10.9, 3.1$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.85–4.78 (m, 2H), 4.45–4.36 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.73–3.61 (m, 2H), 3.59–3.26 (m, 5H), 2.75–2.58 (m, 2H), 2.56–2.38 (m, 3H), 2.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.23–1.99 (m, 6H). LCMS: 843.3.

20

実施例 135、化合物 135: (5aR, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((シス–2–((1, 1, 1, 3, 3, 3–ヘキサフルオロ–2–(トリフルオロメチル)プロパン–2–イル)オキシ)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン

30

【化 7 9 1】



40

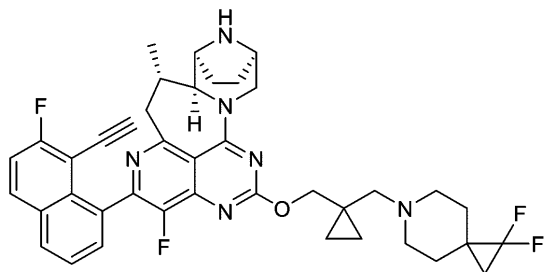
【1 0 7 4】

化合物 135 を、出発材料として中間体 135-1 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.19–8.12 (m, 2H), 7.73–7.61 (m, 2H), 7.48 (td, $J = 8.9, 6.0$ Hz, 1H), 5.76–5.65 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.86–4.77 (m, 2H), 4.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.75–3.35 (m, 7H), 2.78–2.58 (m, $J = 6.2, 5.3$ Hz, 2H), 2.58

50

− 2.37 (m, 3H), 2.30 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 − 1.99 (m, 5H). LCMS: 827.3.

実施例 136、化合物 136: (5S, 5aS, 6S, 9R) − 12 − ((1 − (1, 1 − ジフルオロ − 6 − アザスピロ [2.5] オクタン − 6 − イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) − 2 − (8 − エチニル − 7 − フルオロナフタレン − 1 − イル) − 1 − フルオロ − 5 − メチル − 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10 − オクタヒドロ − 3, 10a, 11, 13, 14 − ペンタアザ − 6, 9 − メタノナフト [1, 8 − ab] ヘプタレン [化 792]



136

10

【1075】

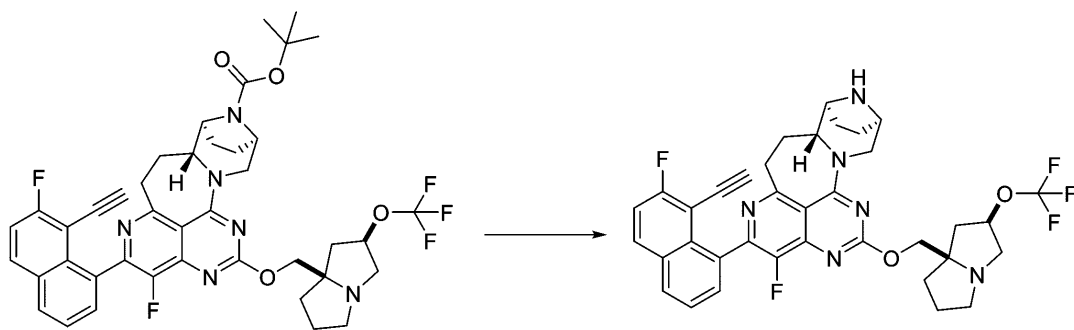
化合物 136 を、中間体 84 − 5 の代わりに中間体 136 − 2 を使用して、化合物 84 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール − d₄) δ 8.21 − 8.12 (m, 2H), 7.75 − 7.57 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.69 − 4.27 (m, 3H), 4.03 − 3.37 (m, 5H), 3.21 − 1.33 (m, 10H), 1.30 − 1.20 (m, 3H). LCMS: 697.1 [M+H]⁺

20

実施例 137、化合物 137: (5aR, 6S, 9R) − 2 − (8 − エチニル − 7 − フルオロナフタレン − 1 − イル) − 1 − フルオロ − 12 − ((シス − 2 − (トリフルオロメトキシ) テトラヒドロ − 1H − ピロリジン − 7a (5H) − イル) メトキシ) − 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10 − オクタヒドロ − 3, 10a, 11, 13, 14 − ペンタアザ − 6, 9 − メタノナフト [1, 8 − ab] ヘプタレン

30

【化 793】



137-2

137

40

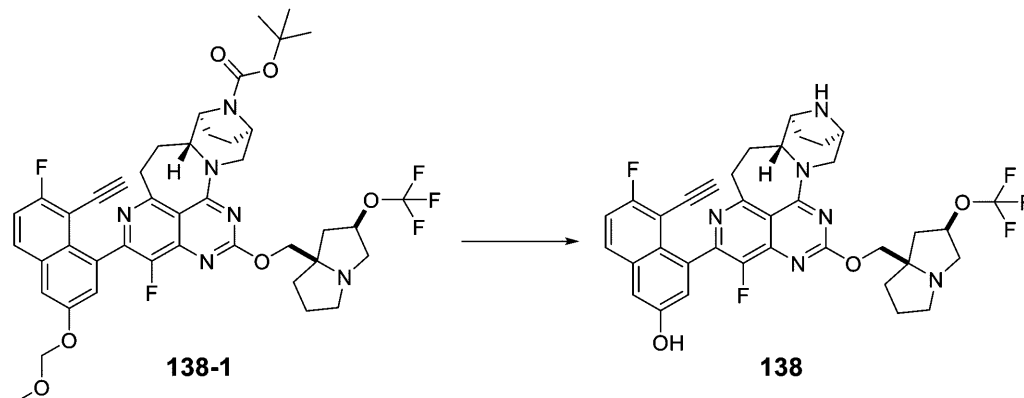
【1076】

化合物 137 を、出発材料として中間体 137 − 2 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール − d₄) δ 8.20 − 8.11 (m, 2H), 7.74 − 7.62 (m, 2H), 7.48 (td, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 5.78 − 5.69 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.83 − 4.76 (m, 3H), 4.41 (dd, J = 12.4, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.07 − 3.98 (m, 1H), 3.78 − 3.36 (m, 6H), 2.76 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 1

50

5.8, 5.1 Hz, 1H), 2.55–2.37 (m, 2H), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.24–2.15 (m, 1H), 2.14–1.97 (m, 6H). LCMS: 677.3.

実施例 138、化合物 138：5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((シス-2-(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 794】



10

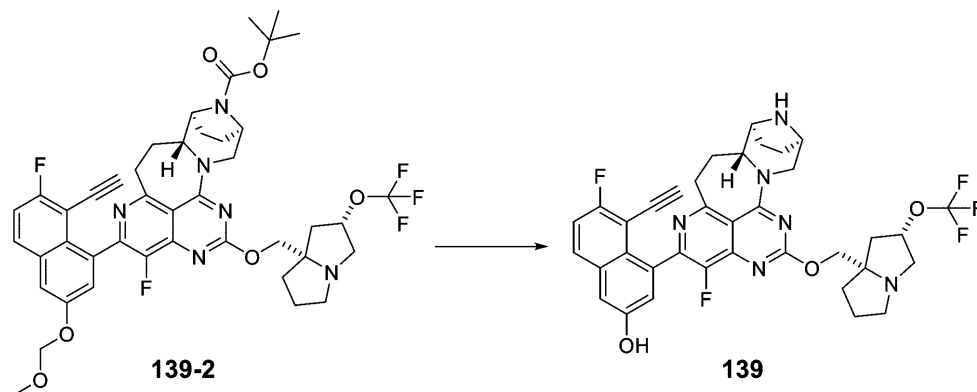
20

【1077】

化合物 138 を、出発材料として中間体 138-1 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.90 (dt, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 14.7, 2.6 Hz, 1H), 5.79–5.67 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.84–4.74 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 12.4, 4.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.03 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.78–3.35 (m, 7H), 2.76 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 15.5, 4.8 Hz, 1H), 2.54–2.00 (m, 10H). LCMS: 693.3.

30

実施例 139、化合物 139：5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((シス-2-(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 795】



40

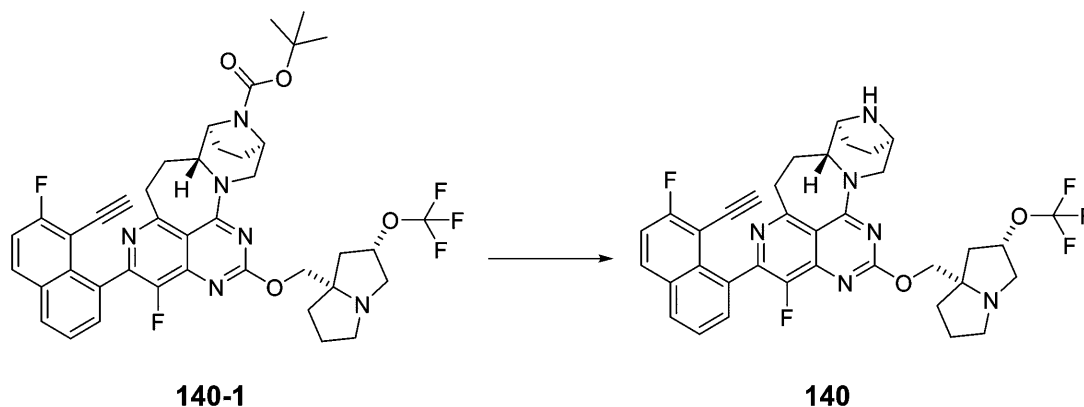
【1078】

化合物 139 を、出発材料として中間体 139-2 を使用して、化合物 36 と類似の方

50

法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.90 (ddd, $J=8.7, 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=14.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.71 (td, $J=14.6, 3.1$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.91–4.85 (m, 1H), 4.74 (dd, $J=12.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=12.1, 4.5$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.00 (t, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.78–3.69 (m, 1H), 3.64 (dd, $J=13.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.59–3.22 (m, 5H), 2.78 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.56–2.00 (m, 10H). LCMS: 693.3.

実施例 140、化合物 140: (5aR, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((シス–2–(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン
【化 796】



【1079】

化合物 140 を、出発材料として中間体 140–1 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20–8.10 (m, 2H), 7.75–7.62 (m, 2H), 7.48 (td, $J=9.0, 4.4$ Hz, 1H), 5.80–5.65 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.86–4.84 (m, 1H), 4.75 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=12.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.00 (t, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.80–3.36 (m, 7H), 2.78 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.66–2.37 (m, 4H), 2.35–2.26 (m, 3H), 2.25–1.98 (m, 4H). LCMS: 667.3.

実施例 141、化合物 141: 5–エチニル–6–フルオロ–4–((5aR, 6S, 9R)–1–フルオロ–12–((トランス–2–(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン–2–イル)ナフタレン–2–オール

10

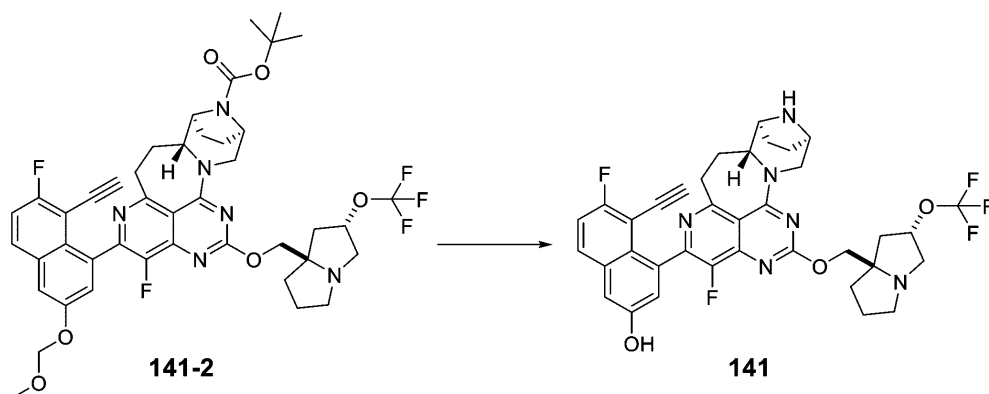
20

30

40

50

【化 7 9 7】



10

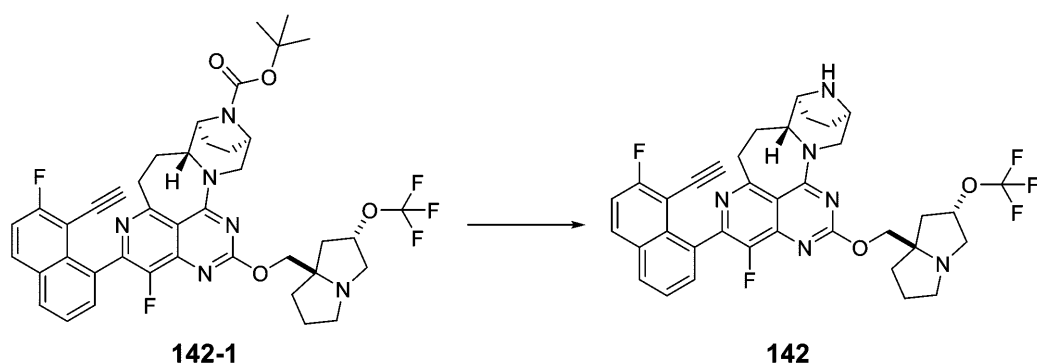
【1080】

化合物 141 を、出発材料として中間体 141-2 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.90 (ddd, $J=9.0, 5.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J=9.0, 4.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=15.2, 2.6$ Hz, 1H), 5.78–5.67 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.78–4.67 (m, 2H), 4.40 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.16 (dt, $J=9.5, 4.8$ Hz, 2H), 3.97–3.78 (m, 2H), 3.33 (dt, $J=3.3, 1.6$ Hz, 5H), 2.86 (dd, $J=15.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.54–1.95 (m, 10H). LCMS: 693.3.

20

実施例 142、化合物 142: (5aR, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((トランス–2–(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタザ–6, 9–メタノナフト [1, 8–ab] ヘプタレン

【化 7 9 8】



30

【1081】

化合物 142 を、出発材料として中間体 142-1 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.19–8.11 (m, 2H), 7.74–7.61 (m, 2H), 7.48 (td, $J=9.0, 4.9$ Hz, 1H), 5.79–5.67 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.78–4.66 (m, 2H), 4.40 (dd, $J=12.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.19–4.11 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.62–3.34 (m, 5H), 2.86 (dd, $J=15.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.54–1.98 (m, 10H). LCMS: 677.3.

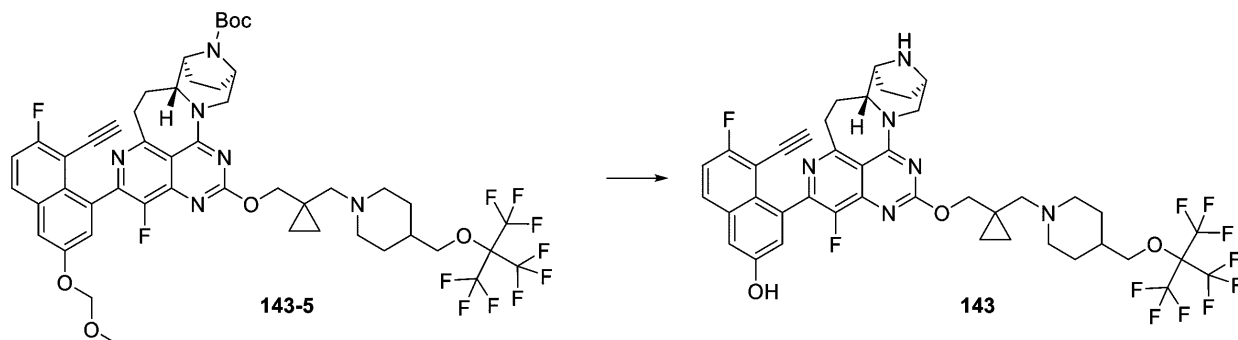
40

実施例 143、化合物 143: 5–エチニル–6–フルオロ–4–((5aR, 6S,

50

9 R) - 1 - フルオロ - 12 - ((1 - ((4 - (((1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - a b] ヘプタレン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オール

【化 7 9 9】



10

【1082】

ジオキサン (0.5 mL) 中の 4 N HCl を添加しながら、アセトニトリル (0.5 mL) 中の中間体 143-5 (58.7 μ mol) の溶液を 0℃ で攪拌した。得られた溶液を 0℃ で攪拌した。1 時間後、追加のジオキサン中の 4 N HCl (0.5 mL) を加え、0℃ で攪拌した。更に 30 分後、反応混合物をロータリーエバポレータによって濃縮し、残渣をメタノール (0.8 mL) に溶解させ、濾過し、20 分かけて水 (0.1% TFA) 中 20% ~ 60% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC (Gemini 5 μ m NX-C18 110 Å LC カラム 250 $\times$ 21.2 mm AX) によって精製し、合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物 143 を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.87 (ddd, J = 9.0, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 17.1, 2.6 Hz, 1H), 5.66 (td, J = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 3H), 4.08 (d, J = 31.8 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 3.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.35 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.99 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 2.58 - 2.31 (m, 2H), 2.06 (d, J = 24.2 Hz, 7H), 1.72 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 0.98 (s, 2H), 0.88 (t, J = 8.8 Hz, 2H). LCMS: 885.36.

20

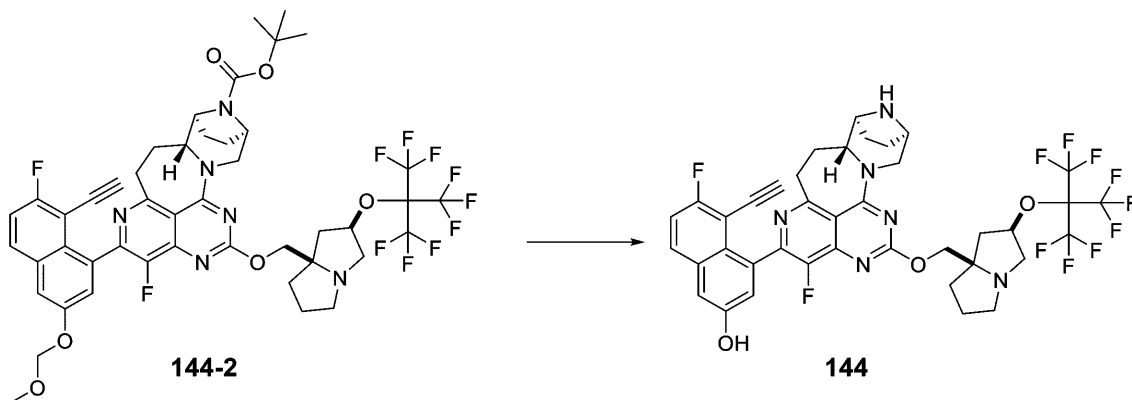
30

実施例 144、化合物 144: 5 - エチニル - 6 - フルオロ - 4 - ((5a R, 6 S, 9 R) - 1 - フルオロ - 12 - ((シス - 2 - ((1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) プロパン - 2 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - a b] ヘプタレン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オール

40

50

【化 8 0 0】



10

【1 0 8 3】

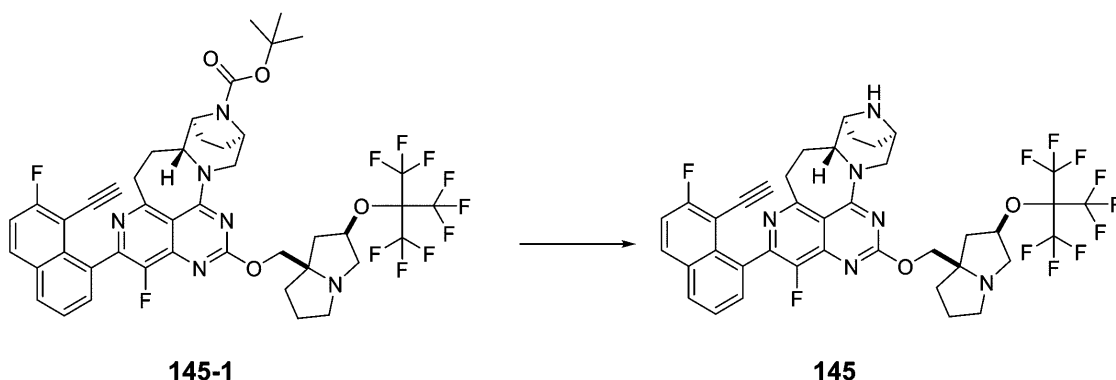
化合物 144 を、出発材料として中間体 144-2 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.94–7.84 (m, 1H), 7.42–7.30 (m, 2H), 7.27–7.18 (m, 1H), 5.77–5.62 (m, 1H), 5.33 (d, $J=28.5$ Hz, 1H), 4.85–4.77 (m, 3H), 4.41 (dd, $J=12.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.15 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.70–3.34 (m, 6H), 2.72–2.58 (m, 1H), 2.55–2.37 (m, 3H), 2.28 (dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.21–1.98 (m, 5H), 1.93–1.71 (m, 1H). LCMS: 843.3.

20

実施例 145、化合物 145: (5aR, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((シス–2–((1, 1, 1, 3, 3, 3–ヘキサフルオロ–2–(トリフルオロメチル)プロパン–2–イル)オキシ)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン

30

【化 8 0 1】



40

【1 0 8 4】

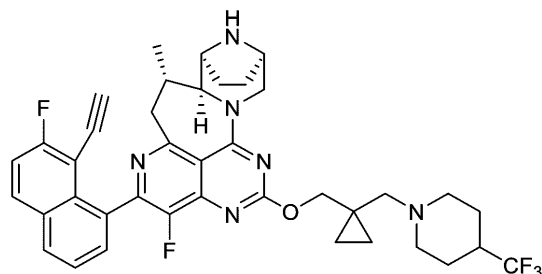
化合物 145 を、出発材料として中間体 145-1 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20–8.11 (m, 2H), 7.75–7.62 (m, 2H), 7.48 (td, $J=8.9, 4.1$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=14.6, 6.7, 3.0$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.85–4.79 (m, 2H), 4.42 (dd, $J=12.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.99 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.76–3.35 (m, 7H), 2.72–2.59 (m, 2

50

H), 2.55–2.35 (m, 3H), 2.28 (dd, J=8.7, 4.5 Hz, 2H), 2.22–2.00 (m, 5H). LCMS: 827.3.

実施例146、化合物146: (5S, 5aS, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–5–メチル–12–((1–((4–(トリフルオロメチル)ピペリジン–1–イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン

【化802】



146

10

【1085】

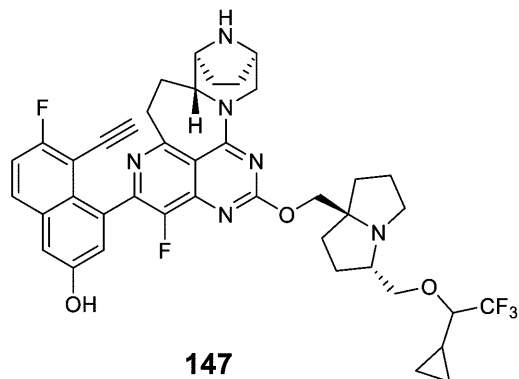
化合物146を、中間体84–5の代わりに中間体146–2を使用して、化合物84と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール–d₄) δ 8.23–8.10 (m, 2H), 7.74–7.56 (m, 2H), 7.48 (dd, J=8.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.71–4.25 (m, 4H), 4.09–3.82 (m, 3H), 3.52–3.36 (m, 2H), 3.27–1.74 (m, 13H), 1.35–1.21 (m, 3H). LCMS: 703.1 [M+H]⁺.

20

実施例147、化合物147: 4–((5aR, 6S, 9R)–12–((3S, 7aS)–3–((1–シクロプロピル–2, 2, 2–トリフルオロエトキシ)メチル)テトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–1–フルオロ–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン–2–イル)–5–エチニル–6–フルオロナフタレン–2–オール

30

【化803】



147

40

【1086】

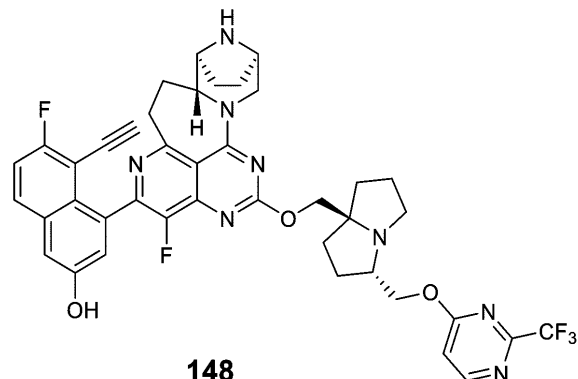
化合物147を、化合物110と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル–d₃) δ 7.97–7.87 (m, 1H), 7.43 (t, J=2.6 Hz, 1H), 7.37 (td, J=9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.29–7.18 (m, 1H), 5.67–5.50 (m, 1H), 4.75–4.52 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.15–3.81 (m, 3H), 3.75–3.00 (m,

50

6 H), 2.56–1.38 (m, 16 H), 0.96–0.13 (m, 5 H). LCMS: 761.3.

実施例 148、化合物 148: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((3S, 7aS)-3-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化 804】



10

20

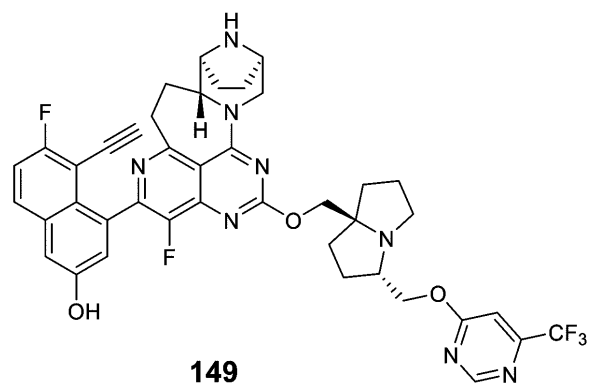
【1087】

化合物 148 を、((1S, 7a'S)-2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]-7a'(5'H)-イル)メタノールの代わりに中間体 148-2 を使用して、化合物 122 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.40–8.27 (m, 1 H), 7.96–7.89 (m, 1 H), 7.50–7.42 (m, 1 H), 7.40–7.27 (m, 2 H), 6.61–6.52 (m, 1 H), 5.68–5.49 (m, 1 H), 4.83–4.50 (m, 5 H), 4.36–4.17 (m, 2 H), 4.11–4.01 (m, 1 H), 3.71–3.19 (m, 4 H), 2.95–1.51 (m, 16 H). LCMS: 785.3.

30

実施例 149、化合物 149: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((3S, 7aS)-3-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化 805】



40

【1088】

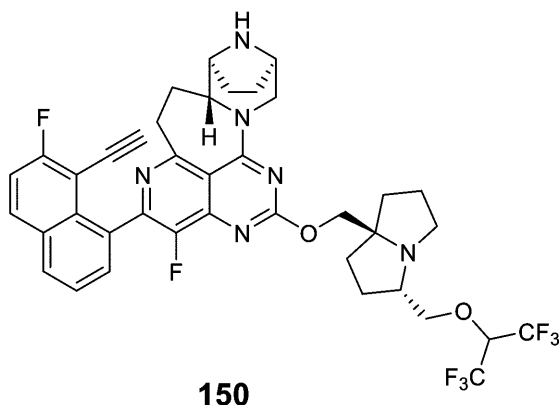
化合物 149 を、((1S, 7a'S)-2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H 50

ースピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] -7a' (5'H) -イル) メタノールの代わりに中間体 149-1 を使用して、化合物 122 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.92-8.82 (m, 1H), 7.97-7.82 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 1H), 5.68-5.49 (m, 1H), 4.94-4.80 (m, 1H), 4.75-4.56 (m, 3H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.83-1.69 (m, 16H). LCMS: 785.3.

実施例 150、化合物 150: (5aR, 6S, 9R) -2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) -1-フルオロ-12-((3S, 7aS) -3-((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン
【化 806】

10

20



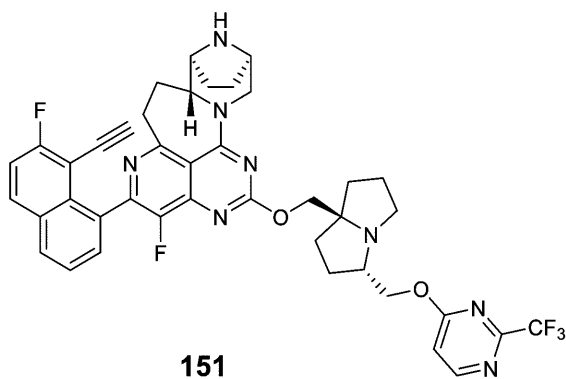
【1089】

化合物 150 を、((6'R, 7a'R) -6'-フルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スズピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] -7a' (5'H) -イル) メタノールの代わりに中間体 150-2 を使用して、化合物 113 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.15 (t, J=8.2 Hz, 2H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 1H), 5.70-5.50 (m, 1H), 4.83-4.48 (m, 4H), 4.38-3.93 (m, 5H), 3.76-3.46 (m, 2H), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.58-1.23 (m, 16H). LCMS: 773.3.

実施例 151、化合物 151: (5aR, 6S, 9R) -2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) -1-フルオロ-12-((3S, 7aS) -3-((2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン

40

【化 8 0 7】



10

【1 0 9 0】

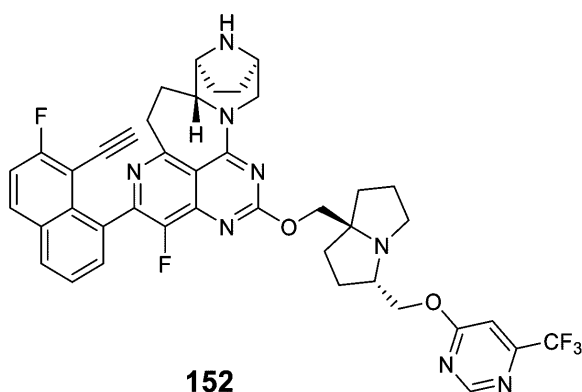
化合物 151 を、((6' R, 7 a' R) - 6' - フルオロジヒドロ - 1' H, 3' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 2' - ピロリジン] - 7 a' (5' H) - イル) メタノールの代わりに中間体 148 - 2 を使用して、化合物 113 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 8.42 - 8.32 (m, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 2H), 7.81 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.35 (m, 1H), 6.70 - 6.56 (m, 1H), 5.66 - 5.49 (m, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 1H), 4.74 - 4.52 (m, 4H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.73 - 3.50 (m, 2H), 3.42 - 3.22 (m, 2H), 2.63 - 1.77 (m, 16H). LCMS: 769.3

20

実施例 152、化合物 152: (5 a R, 6 S, 9 R) - 2 - (8 - エチニル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 12 - ((3 S, 7 a S) - 3 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ - 4, 5, 5 a, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 3, 10 a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - a b] ヘプタレン

【化 8 0 8】

30



40

【1 0 9 1】

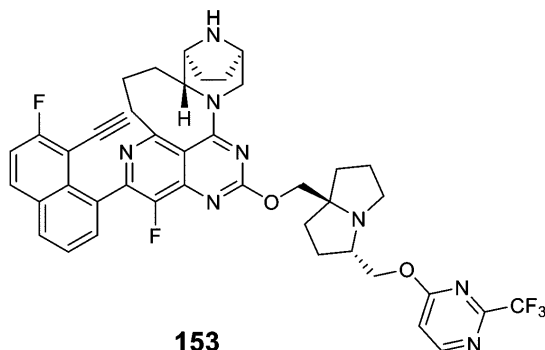
化合物 152 を、((6' R, 7 a' R) - 6' - フルオロジヒドロ - 1' H, 3' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 2' - ピロリジン] - 7 a' (5' H) - イル) メタノールの代わりに中間体 149 - 1 を使用して、化合物 113 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 8.92 - 8.84 (m, 1H), 8.20 - 8.06 (m, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.67 - 5.49 (m, 1H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 3H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.7

50

4-3.54 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.98-1.51 (m, 16H). LCMS: 769.3.

実施例153、化合物153: (6aR, 7S, 10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-((3S, 7aS)-3-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン
【化809】

10



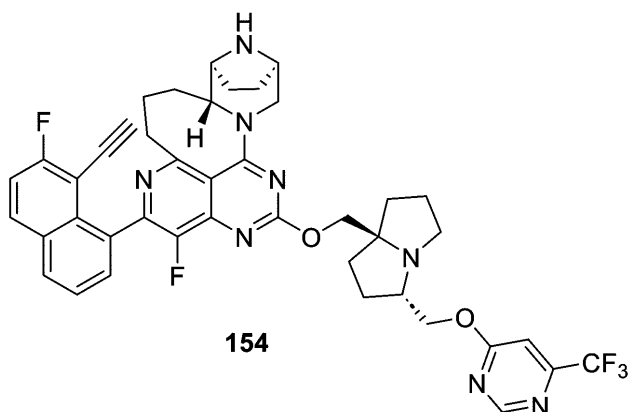
【1092】

20

化合物153を、中間体109-2の代わりに中間体148-2を使用して、化合物115と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.49-8.42 (m, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 7.76-7.62 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.94-4.73 (m, 2H), 4.71-4.54 (m, 2H), 4.47-3.96 (m, 4H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 1H), 3.46-3.22 (m, 2H), 3.00-2.79 (m, 2H), 2.76-1.45 (m, 16H). LCMS: 783.3.

実施例154、化合物154: (6aR, 7S, 10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-((3S, 7aS)-3-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン
【化810】

30



40

【1093】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(テトラヒドロフラン中1.0M、20.0 μL、20 μmol)を、中間体115-3(3.6 mg、5.5 μmol)、中間

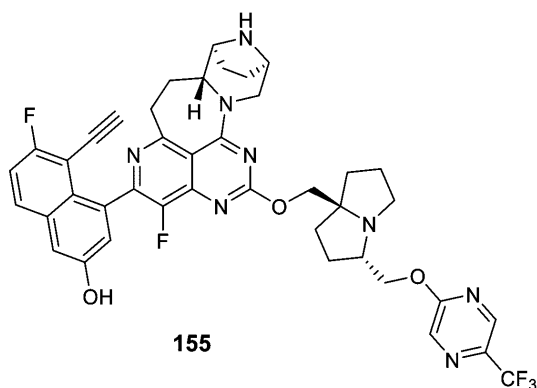
50

体 149-1 (4.0 mg、13 μ mol)、及びテトラヒドロフラン (0.1 mL) の
 攪拌混合物に、シリンジを用いて室温で添加した。82分後、飽和重炭酸ナトリウム水溶
 液 (1.0 mL) 及び水 (1.0 mL) を順次添加した。水層を、ジエチルエーテル (6
 $\times$ 5.0 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し
 、減圧下で濃縮した。アセトニトリル (0.2 mL) 及び塩化水素溶液 (1, 4-ジオキ
 サン中 4.0 M、200 μ L、800 μ mol) を順次添加し、得られた混合物を室温で
 激しく攪拌した。13時間後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相分取 H P
 L C (アセトニトリル／水中 0.1% トリフルオロ酢酸) によって精製して、実施例 15
 4 を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8.92–8.84
 (m, 1H), 8.20–8.06 (m, 2H), 7.75–7.60 (m, 2H), 7.50–7.39 (m, 1H), 7.18–7.13 (m, 1H), 5.67–5.49
 (m, 1H), 4.95–4.78 (m, 1H), 4.75–4.57 (m, 3H), 4.58–4.47 (m, 1H), 4.35–4.21 (m, 2H), 4.10–4.01
 (m, 1H), 3.74–3.54 (m, 2H), 3.40–3.20 (m, 2H), 2.98–1.51 (m, 16H). LCMS: 783.3.

10

実施例 155、化合物 155: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S,
 9R)-1-フルオロ-12-(((3S, 7aS)-3-((5-(トリフルオロメ
 チル)ピラジン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-
 イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3,
 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタ
 レン-2-イル)ナフタレン-2-オール
 【化 811】

20



30

【1094】

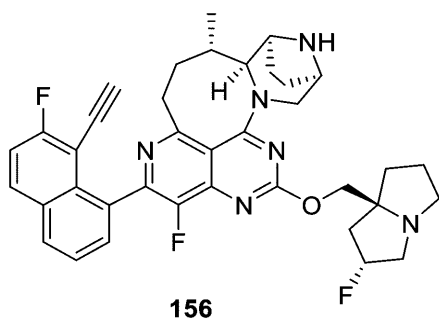
化合物 155 を、((1S, 7a'S)-2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H
 -スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]-7a' (5'H)-イル)メタノ
 ールの代わりに中間体 155-1 を使用して、化合物 122 と同様の方法で合成した。¹H
 NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.59 (d, J=12.1 Hz, 1H),
 8.22 (dd, J=34.7, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J=11.3, 9.2, 5.7 Hz, 1H), 7.41–7.28 (m, 2H), 7.23 (dd,
 J=24.9, 2.5 Hz, 1H), 5.80–5.67 (m, 1H), 4.92 (t,
 J=2.9 Hz, 1H), 5.02–4.86 (m, 2H), 4.87–4.63 (m,
 3H), 4.50 (s, 2H), 4.44–4.31 (m, 3H), 4.16 (s, 1H),
 3.68–3.60 (m, 1H), 3.60–3.46 (m, 2H), 3.51–3.42 (m, 1H), 3.44–3.34 (m, 1H), 2.49 (td, J=13.0,
 7.7 Hz, 2H), 2.46–2.34 (m, 1H), 2.34–2.21 (m, 2H), 2.22–2.10 (m, 3H), 2.18–1.91 (m, 4H). LCMS:
 785.4.

40

実施例 156、化合物 156: (6S, 6aS, 7S, 10R)-2-(8-エチニル
 -7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-(((2R, 7aS)-

50

2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-メチル-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-de]ナフタレン
【化812】



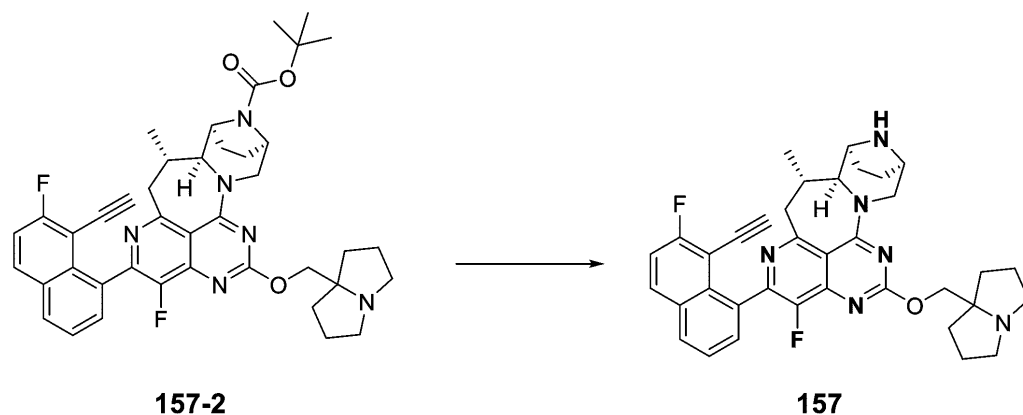
10

【1095】

化合物156を、中間体76-2の代わりに中間体156-11を使用して、化合物76と同様の方法で合成した。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ 8.24-8.11(m,2H),7.82-7.61(m,2H),7.53-7.45(m,1H),5.61(d,J=51.6Hz,1H),5.32(d,J=15.4Hz,1H),4.80-4.68(m,2H),4.52-3.42(m,10H),3.26-2.01(m,13H),1.26-1.19(m,3H).LCMS:639.0[M+H]⁺.

20

実施例157、化合物157:(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5-メチル-12-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン
【化813】



30

40

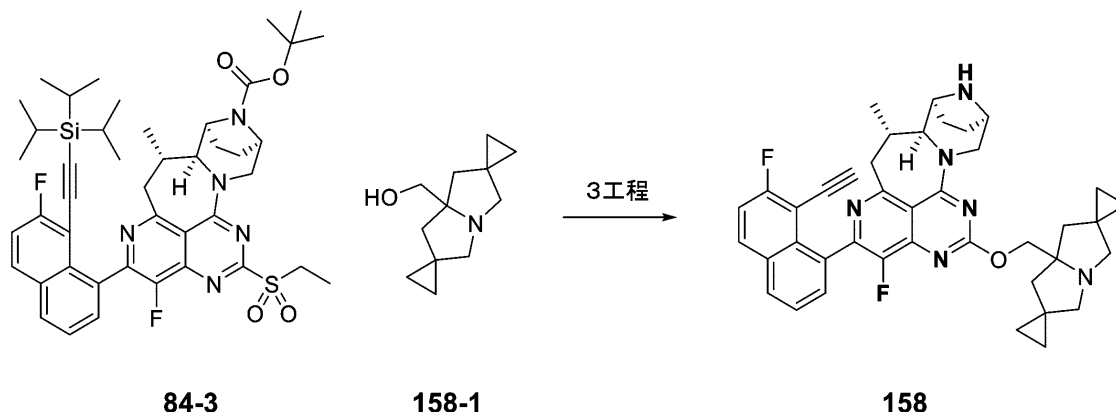
【1096】

化合物157を、出発材料として中間体157-2を使用して、化合物36と類似の方法で調製した。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ 8.20-8.12(m,2H),7.74-7.66(m,2H),7.48(t,J=8.9Hz,1H),5.20(d,J=14.5Hz,1H),4.78-4.63(m,2H),4.36(dd,J=18.0,12.8Hz,2H),3.89(d,J=14.7Hz,1H),3.80-3.62(m,4H),3.52-3.39(m,1H),3.27(d,J=12.7Hz,1H),3.09(dt,J=13.1,6.7Hz,1H),2.87(dd,J=24.1,13.5Hz,1H),2.43-2.03(m,12H),1.27(dd,J=15.6,6.5Hz,3H).LCMS:607.3.

50

実施例 158、化合物 158：(5S, 5aS, 6S, 9R) - 2 - (8 - エチニル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 5 - メチル - 12 - ((テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a(5H) - イル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 3, 10a, 11, 13, 14 - ペンタアザ - 6, 9 - メタノナフト [1, 8 - ab] ヘプタレン

【化 814】



10

【1097】

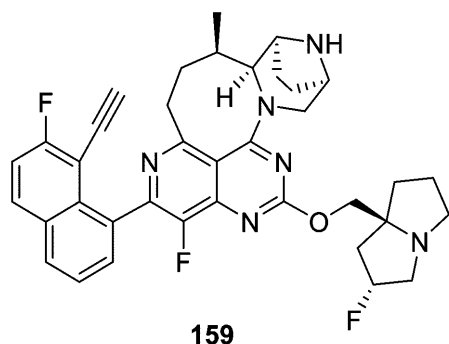
化合物 158 を、出発材料として中間体 84-3 及び 158-1 を使用して、化合物 157 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 20.2, 15.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 1.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 20.2, 11.5 Hz, 2H), 3.56 - 3.34 (m, 3H), 3.28 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 24.1, 13.5 Hz, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 1.93 (m, 6H), 1.27 (dd, J = 14.8, 6.6 Hz, 3H), 0.94 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 4H), 0.81 (dd, J = 14.6, 7.6 Hz, 4H). LCMS: 659.3.

20

30

実施例 159、化合物 159：(6R, 6aS, 7S, 10R) - 2 - (8 - エチニル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 13 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a(5H) - イル) メトキシ - 6 - メチル - 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11 - オクタヒドロ - 4H - 3, 11a, 12, 14, 15 - ペンタアザ - 7, 10 - メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - de] ナフタレン

【化 815】



40

【1098】

化合物 159 を、中間体 76-2 の代わりに中間体 159-10 を使用して、化合物 7

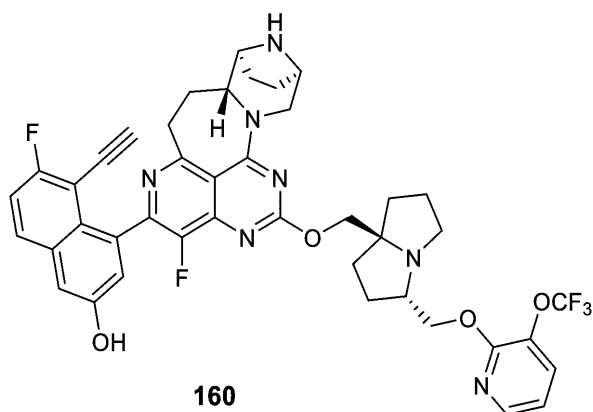
50

6と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20–8.12 (m, 2H), 7.80–7.54 (m, 2H), 7.52–7.45 (m, 1H), 5.69–5.52 (m, 2H), 4.79–4.69 (m, 2H), 4.32–3.45 (m, 9H), 3.07–1.88 (m, 12H), 1.65–1.49 (m, 3H). LCMS: 639.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例160、化合物160: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((3S, 7aS)-3-((3-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

10

【化816】



20

【1099】

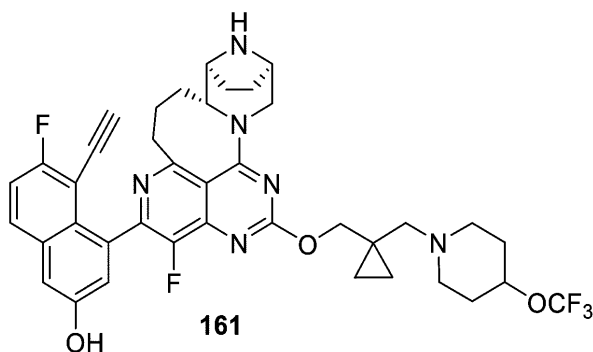
化合物160を、((1S, 7a'S)-2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]-7a'(5'H)-イル)メタノールの代わりに中間体160-1を使用して、化合物122と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.14 (ddd, $J=14.7, 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (dt, $J=9.1, 6.3$ Hz, 1H), 7.75–7.67 (m, 1H), 7.41–7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=18.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J=7.9, 4.9, 4.1$ Hz, 1H), 5.81–5.64 (m, 1H), 4.82 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.82–4.75 (m, 1H), 4.68 (dd, $J=12.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.58–4.29 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.52 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J=1.6$ Hz, 8H), 2.58–2.35 (m, 4H), 2.39–2.15 (m, 2H), 2.20–1.82 (m, 5H). LCMS: 800.4.

30

実施例161、化合物161: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((6aR, 7S, 10R)-1-フルオロ-13-((1-((4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

40

【化 8 1 7】



10

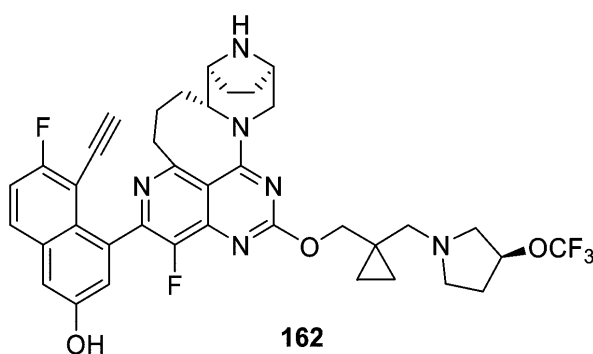
【1 1 0 0】

化合物 161 を、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメタノールの代わりに中間体 106-2 を使用して、中間体 84-3 の代わりに中間体 161-2 を使用して、化合物 157 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94-7.86 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 1H), 5.46-5.33 (m, 1H), 4.81-4.20 (m, 4H), 4.18-3.74 (m, 4H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.57-3.37 (m, 3H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.08-2.71 (m, 2H), 2.47-2.17 (m, 4H), 2.16-1.62 (m, 8H), 1.53-1.11 (m, 1H), 1.02 (s, 2H), 0.92 (s, 2H). LCMS: 735.4.

20

実施例 162、化合物 162: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((6aR, 7S, 10R)-1-フルオロ-13-((1-((4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

【化 8 1 8】



30

【1 1 0 1】

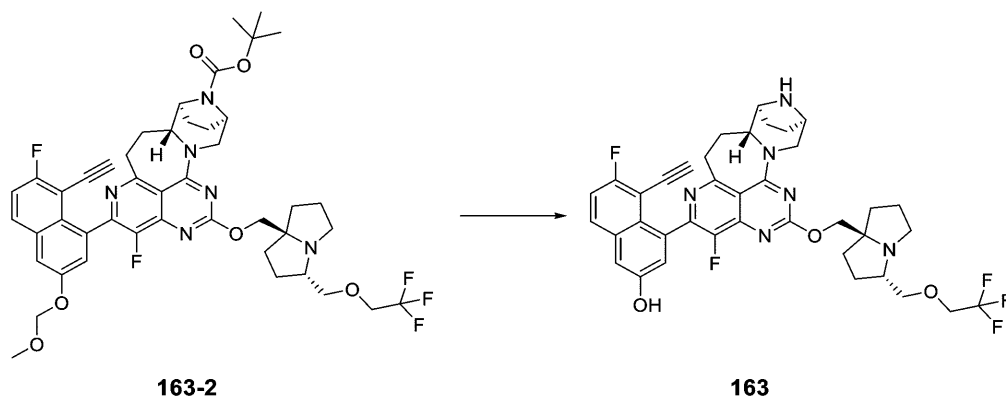
化合物 162 を、中間体 106-2 の代わりに中間体 103-1 を使用して、化合物 161 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94-7.87 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 5.45-5.34 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.32-4.23 (m, 1H), 4.19-3.74 (m, 4H), 3.72-3.37 (m, 5H), 3.27 (s, 1H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.74-2.22 (m, 3H), 2.15-1.67 (m, 7H), 0.97 (m, 4H). LCMS: 721.4.

40

実施例 163、化合物 163: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((3S, 7aS)-3-((2, 2, 2-トリフルオ

50

ロエトキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル) ナフタレン-2-オール
【化819】



10

【1102】

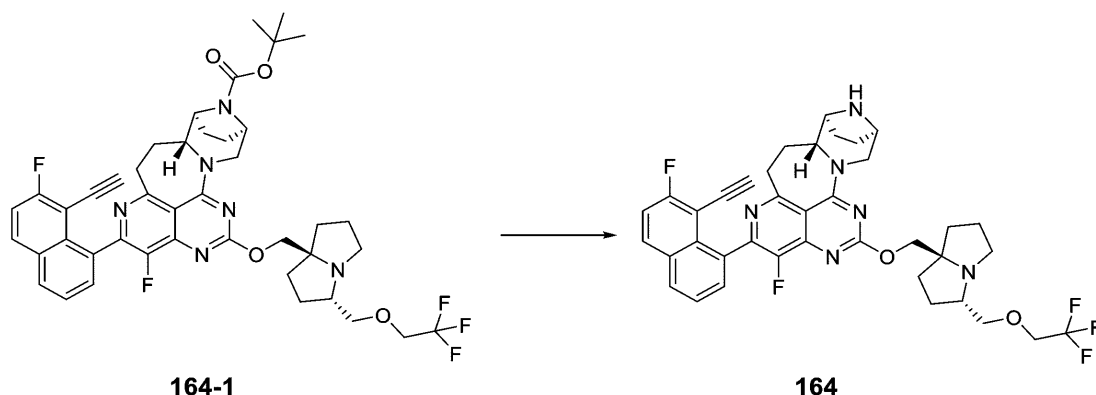
化合物163を、出発材料として中間体163-2を使用して、化合物36と類似の方法で調製した。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.94-7.85(m, 1H), 7.40-7.32(m, 2H), 7.22(dd, J=14.9, 2.6 Hz, 1H), 5.81-5.67(m, 1H), 4.80-4.60(m, 2H), 4.42-3.91(m, 7H), 3.33(p, J=1.7 Hz, 8H), 2.42(d, J=8.4 Hz, 5H), 2.31-1.97(m, 8H). LCMS: 721.2

20

実施例164、化合物164: (5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-(((3S, 7aS)-3-((2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

30

【化820】



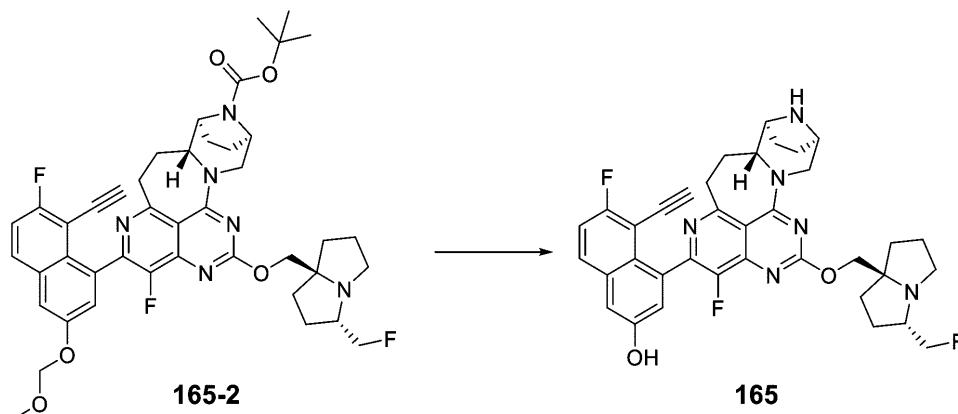
40

【1103】

化合物164を、出発材料として中間体164-1を使用して、化合物36と類似の方法で調製した。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.19-8.11(m, 2H), 7.74-7.61(m, 2H), 7.48(td, J=9.0, 4.8 Hz, 1H), 5.74(td, J=14.4, 3.0 Hz, 1H), 4.77-4.60(m, 2H), 4.45-3.93(m, 9H), 3.64-3.36(m, 6H), 2.42(d, J=12.4 Hz, 4H), 2.29-1.99(m, 9H). LCMS: 705.6.

50

実施例 165、化合物 165：5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((3S, 7aS)-3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 8 2 1】



10

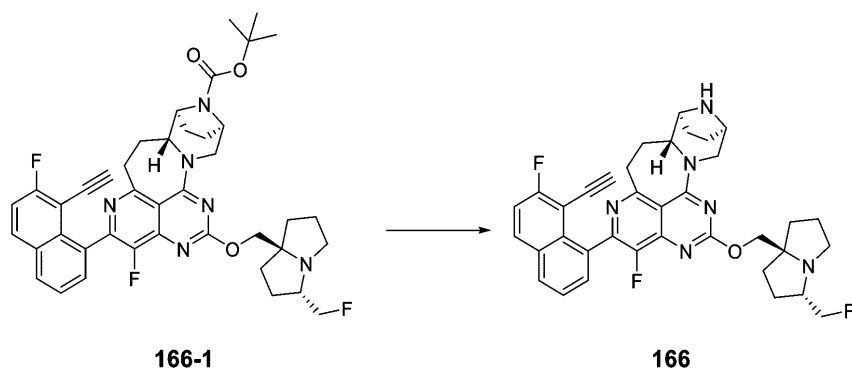
【1104】

化合物 165 を、出発材料として中間体 165-2 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.89 (ddt, J = 8.9, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 14.8, 3.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 4H), 4.47-4.24 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.71-3.28 (m, 7H), 2.65-2.36 (m, 4H), 2.36-1.93 (m, 9H). LCMS: 641.3.

20

実施例 166、化合物 166：(5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-(((3S, 7aS)-3-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン
【化 8 2 2】

30



40

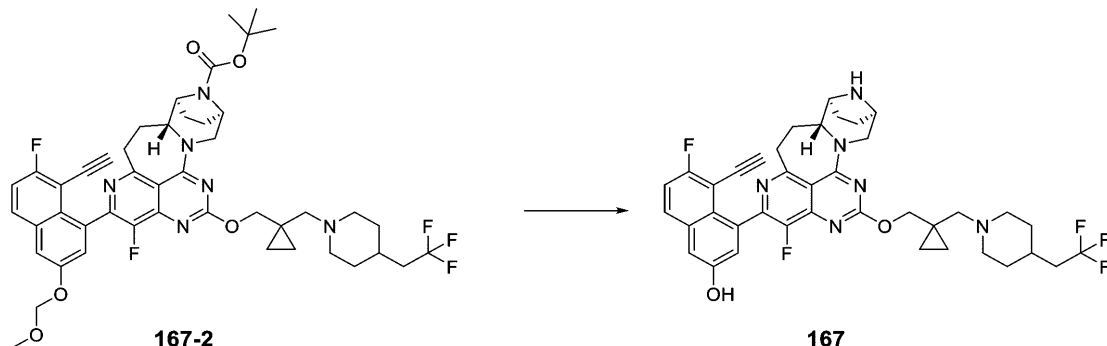
【1105】

化合物 166 を、出発材料として中間体 166-1 を使用して、化合物 36 と類似の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20-8.11 (m, 2H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.48 (td, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.75 (dd, J = 12.3, 7.8 Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 4.45-4.29 (m, 3H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3

50

． 6 6－3． 3 6 (m, 6 H) , 2． 5 8－2． 3 6 (m, 4 H) , 2． 3 3－2． 0 0 (m, 1 0 H) . L C M S : 6 2 5 . 3 .

実施例 1 6 7、化合物 1 6 7：5－エチニル－6－フルオロ－4－（（5 a R, 6 S, 9 R）－1－フルオロ－1 2－（（1－（（4－（2, 2, 2－トリフルオロエチル）ピペリジン－1－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－4, 5, 5 a, 6, 7, 8, 9, 1 0－オクタヒドロ－3, 1 0 a, 1 1, 1 3, 1 4－ペンタアザ－6, 9－メタノナフト [1, 8－a b] ヘプタレン－2－イル）ナフタレン－2－オール
【化 8 2 3】



10

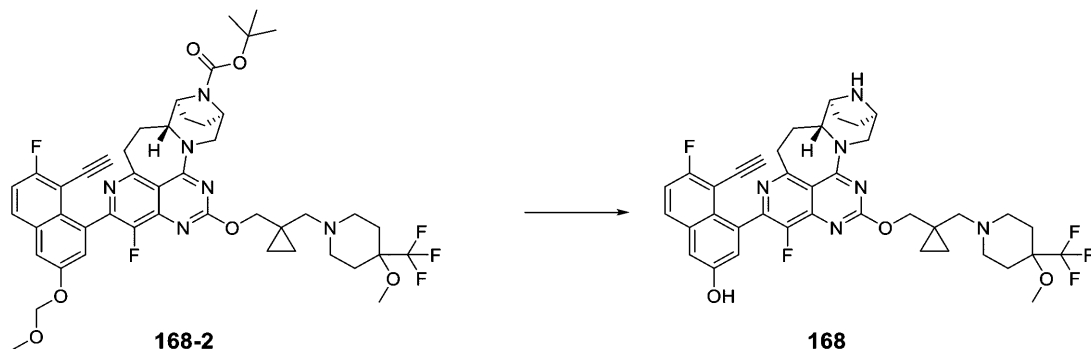
【 1 1 0 6 】

化合物 1 6 7 を、出発材料として中間体 1 6 7－2 を使用して、化合物 3 6 と類似の方法で調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール－d₄) δ 7． 9 0 (d d d , J = 9． 1 , 5． 7 , 3． 4 H z , 1 H) , 7． 3 9 (d , J = 2． 6 H z , 1 H) , 7． 3 5 (d t , J = 9． 0 , 4． 5 H z , 1 H) , 7． 2 3 (d d , J = 1 7． 2 , 2． 6 H z , 1 H) , 5． 6 8 (t d , J = 1 4． 6 , 3． 0 H z , 1 H) , 4． 6 3－4． 2 8 (m , 4 H) , 4． 1 4 (s , 1 H) , 3． 9 5 (t , J = 1 1． 9 H z , 2 H) , 3． 8 6 (s , 1 H) , 3． 5 7－3． 3 5 (m , 6 H) , 3． 2 8－3． 1 8 (m , 1 H) , 3． 0 9－2． 9 8 (m , 2 H) , 2． 4 8 (d t , J = 1 8． 9 , 6． 6 H z , 2 H) , 2． 2 6－1． 9 6 (m , 8 H) , 1． 7 2 (d , J = 1 3． 0 H z , 2 H) , 1． 0 8－0． 8 2 (m , 5 H) . L C M S : 7 1 9 . 3 .

20

実施例 1 6 8、化合物 1 6 8：5－エチニル－6－フルオロ－4－（（5 a R, 6 S, 9 R）－1－フルオロ－1 2－（（1－（（4－メトキシ－4－（トリフルオロメチル）ピペリジン－1－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－4, 5, 5 a, 6, 7, 8, 9, 1 0－オクタヒドロ－3, 1 0 a, 1 1, 1 3, 1 4－ペンタアザ－6, 9－メタノナフト [1, 8－a b] ヘプタレン－2－イル）ナフタレン－2－オール
【化 8 2 4】

30



40

【 1 1 0 7 】

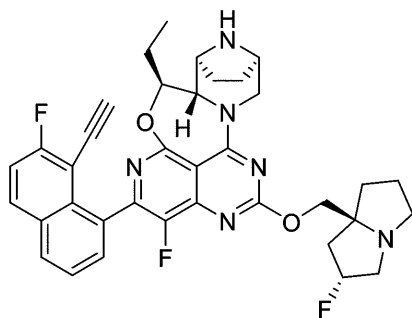
化合物 1 6 8 を、出発材料として中間体 1 6 8－2 を使用して、化合物 3 6 と類似の方法で調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール－d₄) δ 7． 9 0 (d d d , J = 9． 1 , 5． 7 , 3． 4 H z , 1 H) , 7． 4 0－7． 3 8 (m , 1 H) , 7． 3 5 (d t , J = 8． 9 , 4． 5 H z , 1 H) , 7． 2 2 (d d , J = 1 5． 4 , 2． 6 H z

50

, 1 H), 4.61 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 4.45–4.34 (m, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 3.86 (d, $J=18.1$ Hz, 2 H), 3.59–3.35 (m, 9 H), 3.21 (t, $J=12.6$ Hz, 2 H), 2.58–2.40 (m, 2 H), 2.36–1.99 (m, 9 H), 1.07–0.88 (m, 4 H). LCMS: 735.4.

実施例 169、化合物 169: (5S, 5aS, 6S, 9R)–5–エチル–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–5a, 6, 7, 8, 9, 10–ヘキサヒドロ–5H–4–オキサ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン
【化 8 2 5】

10



169

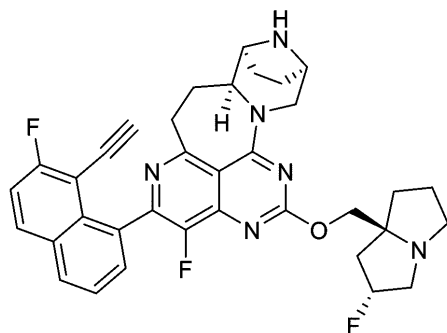
20

【1108】

化合物 169 を、中間体 13–11 の代わりに中間体 116–3 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20–8.06 (m, 2 H), 7.71–7.51 (m, 2 H), 7.46 (td, $J=8.9, 6.1$ Hz, 1 H), 5.75–5.37 (m, 2 H), 4.79–4.65 (m, 2 H), 4.60–4.43 (m, 2 H), 4.39–4.25 (m, 2 H), 4.12–3.80 (m, 2 H), 3.80–3.42 (m, 3 H), 2.82–1.75 (m, 12 H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H). LCMS: 641.1.

実施例 170、化合物 170: (5aS, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン
【化 8 2 6】

30



170

40

【1109】

中間体 170–8 (40 mg, 0.06 mmol) をアセトニトリル (1 mL) に溶解させ、0°C に冷却した。それに、HCl 溶液 (0.5 mL, 1, 4–ジオキサン中 4.0 M) を添加した。得られた反応混合物を、0°C で 1 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、及びブラインで洗浄した。

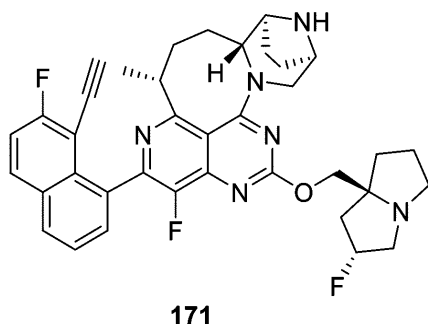
50

有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣をアセトニトリル／水に溶解させ、凍結乾燥して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.17–8.07 (m, 2H), 7.74–7.56 (m, 2H), 7.46 (td, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.36 (dd, $J=10.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.24–4.11 (m, 1H), 3.80–3.74 (m, 1H), 3.76–3.39 (m, 5H), 3.30–3.16 (m, 2H), 3.16–3.00 (m, 2H), 3.04–2.86 (m, 1H), 2.50–2.25 (m, 2H), 2.26–2.14 (m, 1H), 2.14–1.99 (m, 3H), 1.98–1.88 (m, 3H), 1.85–1.29 (m, 3H). LCMS: 611.3.

10

実施例 171、化合物 171: (4R, 6aR, 7S, 10R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–13–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ–4–メチル–5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11–オクタヒドロ–4H–3, 11a, 12, 14, 15–ペンタアザ–7, 10–メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3–de]ナフタレン
【化 827】

20



【1110】

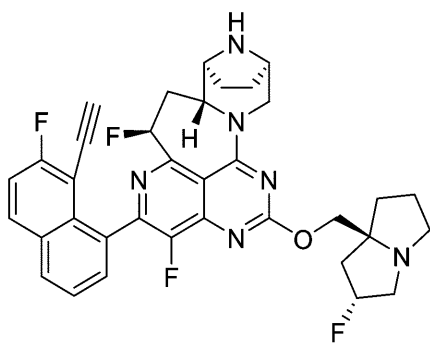
塩化水素溶液 (1, 4–ジオキササン中 4.0 M、12.2 mL、48.7 mmol) を、アセトニトリル (12 mL) 中の中間体 171–8 (223 mg、0.302 mmol) の激しく攪拌した溶液に、シリンジを用いて 0°C で添加した。60 分後、得られた混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル／水中 0.1% TFA) によって精製して、化合物 171 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20–8.09 (m, 2H), 7.74–7.54 (m, 2H), 7.52–7.42 (m, 1H), 5.70–5.46 (m, 2H), 4.77–4.69 (m, 2H), 4.38–3.41 (m, 9H), 2.93–1.57 (m, 14H), 1.39 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). LCMS: 639.1 [M+H] $^+$.

30

実施例 172、化合物 172: (4S, 5aR, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1, 4–ジフルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト[1, 8–ab]ヘプタレン

40

【化 8 2 8】



172

10

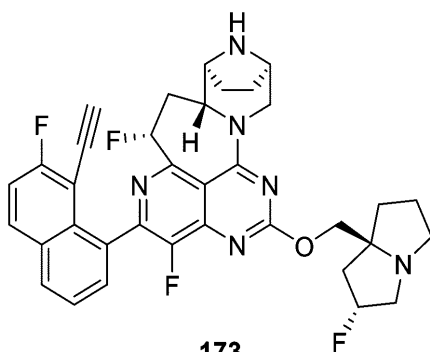
【1 1 1 1】

化合物 172 を、中間体 13-11 の代わりに中間体 172-6 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.28-8.06 (m, 2H), 7.75-7.57 (m, 2H), 7.47 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.95 (ddd, $J=48.7, 8.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J=14.7, 3.1$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J=51.8$ Hz, 1H), 4.79-4.55 (m, 3H), 4.43-4.11 (m, 2H), 4.11-3.76 (m, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.00-1.94 (m, 12H). LCMS: 629.3.

20

実施例 173、化合物 173: (4R, 5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1,4-ジフルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト[1,8-ab]ヘプタレン

【化 8 2 9】



173

30

【1 1 1 2】

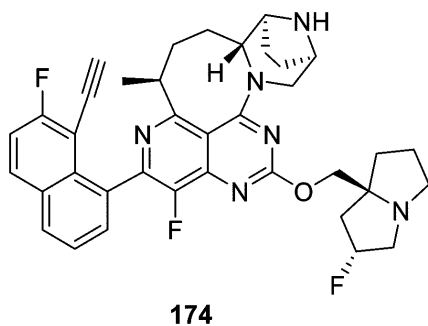
化合物 173 を、中間体 13-11 の代わりに中間体 173-6 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.23-8.00 (m, 2H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.46 (td, $J=8.9, 3.3$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J=47.3, 10.2$ Hz, 1H), 5.69-5.40 (m, 2H), 4.78-4.65 (m, 2H), 4.53 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=49.5$ Hz, 2H), 4.13-3.78 (m, 3H), 3.69-3.35 (m, 3H), 2.95-1.63 (m, 12H). LCMS: 629.0.

40

実施例 174、化合物 174: (4S, 6aR, 7S, 10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-メチル-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,1

50

2, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン
【化830】



10

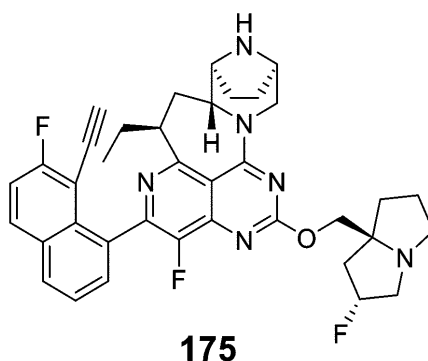
【1113】

化合物174を、中間体76-2の代わりに中間体174-5を使用して、化合物76と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.19-8.11 (m, 2H), 7.76-7.55 (m, 2H), 7.47 (dd, J=9.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J=51.8 Hz, 1H), 4.80-4.72 (m, 2H), 4.45-4.20 (m, 3H), 4.05-3.45 (m, 6H), 2.85-2.13 (m, 8H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.5 Hz, 3H). LCMS: 639.1 [M+H]⁺.

20

実施例175、化合物175: (4S, 5aR, 6S, 9R)-4-エチル-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

【化831】



30

【1114】

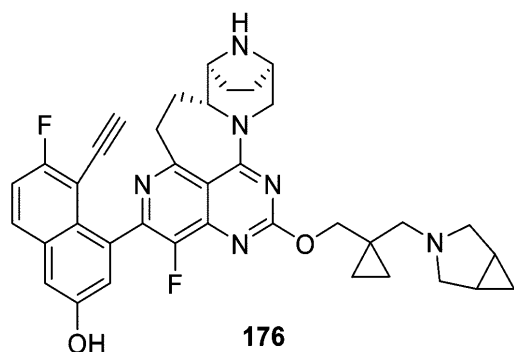
化合物175を、中間体76-2の代わりに中間体175-5を使用して、化合物76と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.23-8.10 (m, 2H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 5.92-5.75 (m, 1H), 5.59 (d, J=51.9 Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.50 (dd, J=13.1, 4.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.17-3.83 (m, 4H), 3.62-3.35 (m, 5H), 2.80-1.69 (m, 17H), 1.19-0.96 (m, 3H). LCMS: 639.1 [M+H]⁺.

40

実施例176、化合物176: 4-((5aR, 6S, 9R)-12-((1-((3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2

50

－イル)－5－エチニル－6－フルオロナフタレン－2－オール
【化832】



10

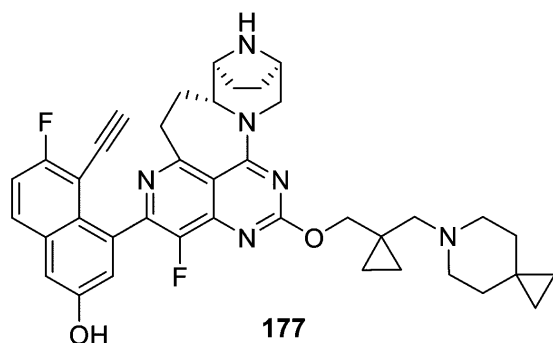
【1115】

化合物176を、4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン塩酸塩の代わりに3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを使用して、化合物106と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.91–7.85 (m, 1H), 7.38–7.30 (m, 2H), 7.23–7.17 (m, 1H), 5.74–5.59 (m, 1H), 4.53–4.29 (m, 3H), 4.28–3.91 (m, 3H), 3.58–3.36 (m, 5H), 2.83 (s, 1H), 2.52–2.36 (m, 2H), 2.14–1.96 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 0.97–0.72 (m, 7H). LCMS: 635.1.

20

実施例177、化合物177: 4-((5aR, 6S, 9R)-12-((1-((6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-フルオロ-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ[6, 9]メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)

【化833】



30

【1116】

化合物177を、4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン塩酸塩の代わりに6-アザスピロ[2.5]オクタンを使用して、化合物106と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.88 (ddd, J=9.1, 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.40–7.30 (m, 2H), 7.20 (dd, J=15.6, 2.5 Hz, 1H), 5.66 (ddd, J=18.1, 14.6, 3.1 Hz, 1H), 4.57 (t, J=11.4 Hz, 1H), 4.48–4.29 (m, 3H), 4.16–4.10 (m, 1H), 3.88–3.76 (m, 2H), 3.58–3.32 (m, 6H), 3.18–3.08 (m, 2H), 2.53–2.39 (m, 2H), 2.31–2.18 (m, 2H), 2.15–1.95 (m, 4H), 1.33–1.15 (m, 2H), 1.04–0.95 (m, 2H), 0.95–0.84 (m, 2H), 0.57–0.39 (m, 4H). LCMS: 664.5.

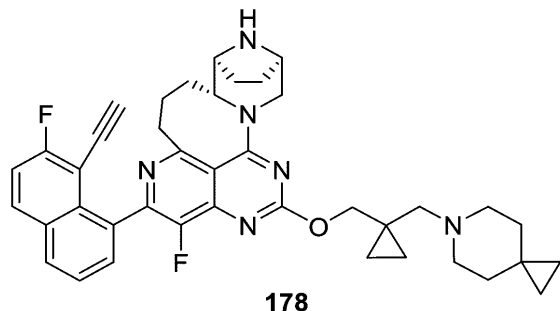
40

実施例178、化合物178: (6aR, 7S, 10R)-13-((1-((6-ア

50

ザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5,6,6a,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-4H-3,11a,12,14,15-ペンタアザ-7,10-メタノシクロヘプタ〔4,5〕シクロオクタ〔1,2,3-de〕ナフタレン

【化834】



10

【1117】

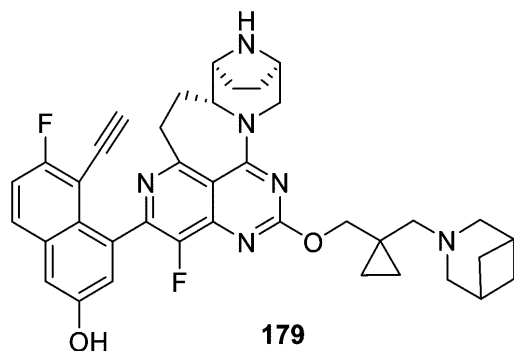
化合物178を、4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン塩酸塩の代わりに6-アザスピロ〔2.5〕オクタンを使用して、化合物127と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.19-8.10 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.47 (td, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 5.44-5.32 (m, 1H), 4.60 (dd, J=17.9, 11.8 Hz, 1H), 4.47 (t, J=11.4 Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 1H), 4.16 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.54-3.33 (m, 3H), 3.17-2.67 (m, 4H), 2.37-2.18 (m, 3H), 2.16-1.65 (m, 7H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.00 (s, 2H), 0.90 (s, 2H), 0.55-0.37 (m, 4H). LCMS: 661.3.

20

実施例179、化合物179: 4-((5aR,6S,9R)-12-((1-((3-アザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-フルオロ-4,5,5a,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-3,10a,11,13,14-ペンタアザ-6,9-メタノナフト〔1,8-ab〕ヘプタレン-2-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール

30

【化835】



40

【1118】

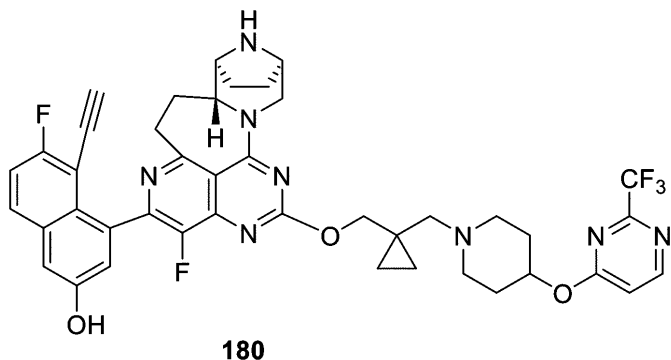
化合物179を、4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン塩酸塩の代わりに3-アザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタンを使用して、化合物106と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.87 (ddd, J=9.2, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, J=14.8, 2.6 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J=18.0, 14.6, 3.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J=11.8, 7.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=11.8, 7.6 Hz, 1H).

50

5.7, 11.8 Hz, 1H), 4.41–4.28 (m, 2H), 4.23–4.08 (m, 3H), 3.54–3.33 (m, 8H), 2.62–2.27 (m, 6H), 2.14–1.95 (m, 5H), 1.57 (t, J=8.9 Hz, 1H), 1.03–0.87 (m, 4H). LCMS: 649.2.

実施例 180、化合物 180: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-((1-((4-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール
【化 836】

10



20

【1119】

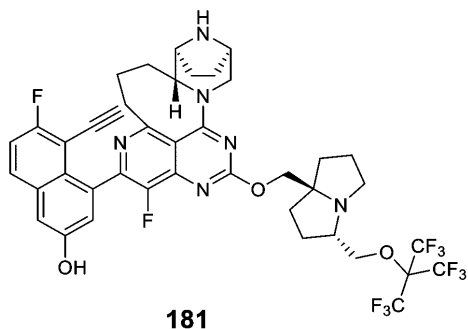
化合物 180 を、((1S, 7a'S)-2, 2-ジフルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]-7a'(5'H)-イル)メタノールの代わりに中間体 180-4 を使用して、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの代わりにカリウムビス(トリメチルシリル)アミドを使用して、化合物 122 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.66 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44–7.16 (m, 2H), 7.06 (d, J=20.5 Hz, 2H), 5.83–5.46 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.61 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.42–4.26 (m, 2H), 4.18 (d, J=27.6 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.79–3.59 (m, 1H), 3.59–3.41 (m, 2H), 3.38 (d, J=6.2 Hz, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.22–1.94 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 1.11–0.77 (m, 4H). LCMS: 799.4.

30

実施例 181、化合物 181: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((6aR, 7S, 10R)-1-フルオロ-13-((3S, 7aS)-3-((1, 1, 1, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(トリフルオロメチル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

40

【化 8 3 7】



10

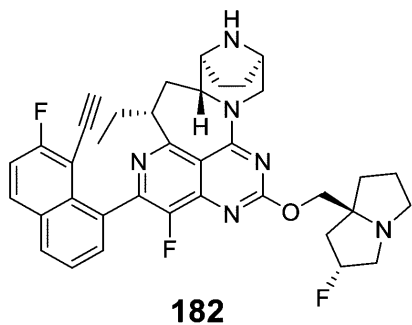
【1 1 2 0】

化合物 181 を、中間体 63-7 の代わりに中間体 181-2 を使用して、化合物 63 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.97-7.87 (m, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 1H), 5.47-5.36 (m, 1H), 4.81-4.69 (m, 2H), 4.64-4.47 (m, 2H), 4.46-4.22 (m, 2H), 4.22-4.05 (m, 2H), 4.00-3.13 (m, 4H), 3.12-2.87 (m, 2H), 2.66-1.60 (m, 16H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 871.3.

実施例 182、化合物 182: (4R, 5aR, 6S, 9R) - 4-エチル-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン

20

【化 8 3 8】



30

【1 1 2 1】

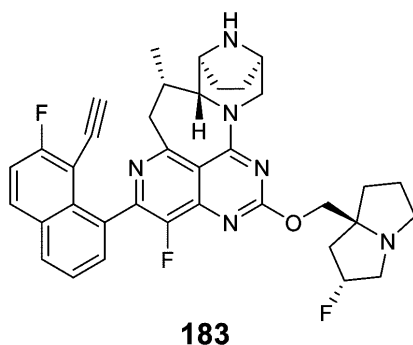
化合物 182 を、中間体 76-2 の代わりに中間体 182-5 を使用して、化合物 76 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.18-8.11 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 1H), 5.86-5.72 (m, 1H), 5.68-5.49 (m, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.43 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.24-3.82 (m, 5H), 3.57-3.46 (m, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.74-1.72 (m, 11H), 1.12-1.02 (m, 3H). LCMS: 639.1 [M+H] $^+$.

40

実施例 183、化合物 183: (5S, 5aR, 6S, 9R) - 2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン

50

【化 8 3 9】



10

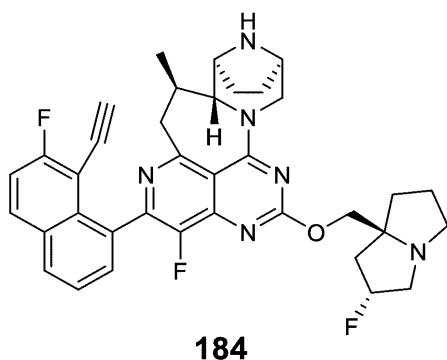
【1 1 2 2】

化合物 183 を、中間体 76-2 の代わりに中間体 183-9 を使用して、化合物 76 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20–8.13 (m, 2H), 7.73–7.62 (m, 2H), 7.53–7.45 (m, 1H), 5.68–5.50 (m, 2H), 4.79–4.66 (m, 2H), 4.46–4.29 (m, 3H), 4.15–3.83 (m, 3H), 3.68–3.44 (m, 4H), 2.98–2.06 (m, 14H), 1.05 (dd, $J=18.1, 7.3$ Hz, 3H). LCMS: 625.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 184、化合物 184: (5R, 5aR, 6S, 9R)–2–(8–エチニル–7–フルオロナフタレン–1–イル)–1–フルオロ–12–((2R, 7aS)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a(5H)–イル)メトキシ)–5–メチル–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ–6, 9–メタノナフト [1, 8–ab] ヘプタレン

20

【化 8 4 0】



30

【1 1 2 3】

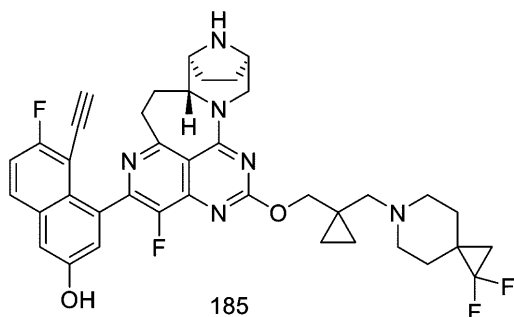
化合物 184 を、中間体 76-2 の代わりに中間体 184-5 を使用して、化合物 76 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.21–8.11 (m, 2H), 7.74–7.62 (m, 2H), 7.53–7.44 (m, 1H), 5.79–5.49 (m, 2H), 4.78–4.66 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.13–3.86 (m, 4H), 3.65–3.46 (m, 2H), 3.27–3.14 (m, 1H), 2.82–1.77 (m, 12H), 1.44–1.33 (m, 3H). LCMS: 625.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

実施例 185、化合物 185: 4–((5aR, 6S, 9R)–12–((1–((1, 1–ジフルオロ–6–アザスピロ [2.5] オクタン–6–イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)–1–フルオロ–4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10–オクタヒドロ–3, 10a, 11, 13, 14–ペンタアザ [6, 9] メタノナフト [1, 8–ab] ヘプタレン–2–イル)–5–エチニル–6–フルオロナフタレン–2–オール

50

10

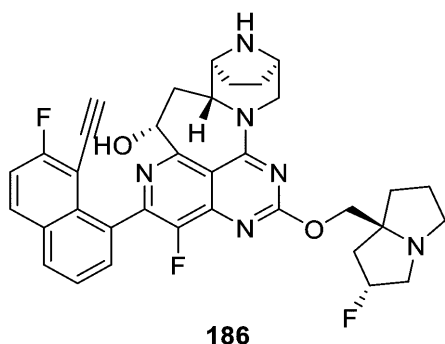


20

30

40

50

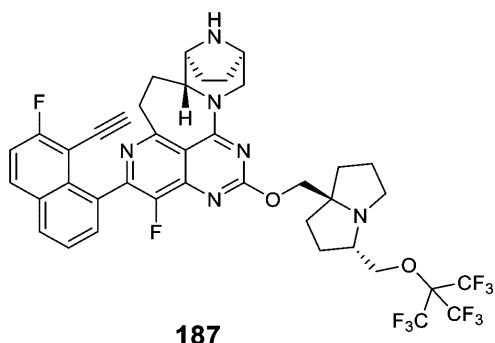


50

50

実施例 187、化合物 187：(5aR, 6S, 9R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-12 - ((3S, 7aS) - 3 - ((1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2 - (トリフルオロメチル) プロパン-2-イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) - イル) メトキシ) - 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン

【化 8 4 3】



10

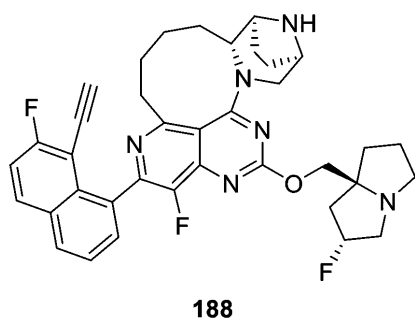
【1 1 2 6】

化合物 187 を、((6'R, 7a'R) - 6'-フルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン] - 7a'(5'H)-イル)メタノールの代わりに中間体 63-4 を使用して、化合物 113 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.25-8.11 (m, 2H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 1H), 5.82-5.65 (m, 1H), 4.81-4.66 (m, 2H), 4.65-4.29 (m, 5H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.01-3.20 (m, 4H), 2.65-1.23 (m, 16H), 1.96 (s, 6H). LCMS: 841.0.

20

実施例 188、化合物 188: (7aR, 8S, 11R) - 2 - (8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-14 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ - 4, 5, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 11, 12-デカヒドロ-3, 12a, 13, 15, 16-ペンタアザ-8, 11-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロノナ[1, 2, 3-de]ナフタレン

【化 8 4 4】



30

【1 1 2 7】

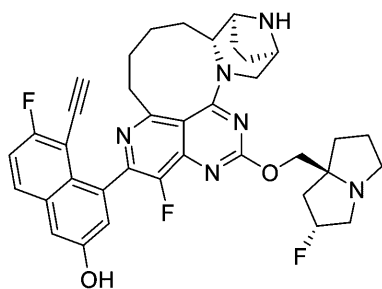
化合物 188 を、中間体 13-11 の代わりに中間体 188-8 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 2H), 7.68 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 7.46 (td, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.78-3.41 (m, 12H), 2.95-0.67 (m, 19H). LCMS: 639.1.

40

実施例 189、化合物 189: 5-エチニル-6-フルオロ-4 - ((7aR, 8S, 11R) - 1-フルオロ-14 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ - 4, 5, 6, 7, 7a, 8, 9, 10, 11, 12-デカヒドロ-3, 12a, 13, 15, 16-ペンタアザ-8, 11-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロノナ[1, 2, 3-de]ナフタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

50

【化 8 4 5】



189

10

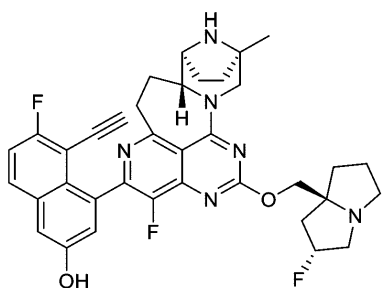
【1 1 2 8】

化合物 189 を、中間体 13-11 の代わりに中間体 189-2 を使用して、化合物 13 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.99-7.74 (m, 1H), 7.46-7.10 (m, 3H), 5.75-5.21 (m, 1H), 4.97-4.88 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.80-4.60 (m, 1H), 4.50-3.42 (m, 5H), 2.97-0.58 (m, 22H). LCMS: 655.2.

実施例 190、化合物 190: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5aR, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-9-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-オール

20

【化 8 4 6】



190

30

【1 1 2 9】

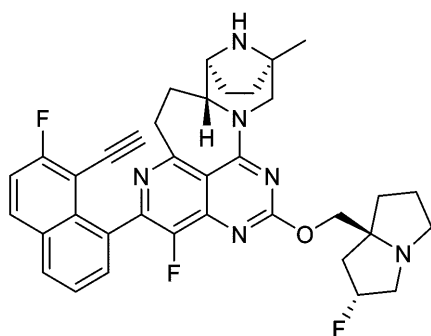
化合物 190 を、中間体 63-6 の代わりに中間体 190-5 を使用して、((6'R, 7a'R)-6'-フルオロジヒドロ-1'H, 3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピロリジン]-7a'(5'H)-イル)メタノールの代わりに((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノールを使用して、アセトニトリル/水中の 0.1% トリフルオロ酢酸の代わりにアセトニトリル/水中の 0.1% 酢酸を使用して、化合物 122 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.95-7.78 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.27-7.09 (m, 1H), 5.62-5.28 (m, 2H), 4.57-4.30 (m, 2H), 4.26-4.07 (m, 1H), 3.83-2.98 (m, 7H), 2.65-1.51 (m, 14H), 1.96 (s, 6H), 1.50 (s, 3H). LCMS: 641.0.

40

実施例 191、化合物 191: (5aR, 6S, 9R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-9-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-

50

ペンタアザー 6, 9-メタノナフト [1, 8-ab] ヘプタレン
【化 8 4 7】



191

10

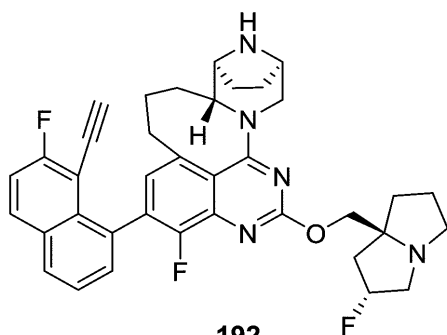
【1130】

化合物 191 を、((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシランの代わりに、((2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシランを使用して、化合物 190 と同様の方法で合成した。
 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20–8.09 (m, 2H), 7.73–7.60 (m, 2H), 7.54–7.33 (m, 1H), 5.60–5.24 (m, 2H), 4.58–4.36 (m, 2H), 4.26–4.13 (m, 1H), 3.77 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.72–3.08 (m, 6H), 2.55–1.57 (m, 14H), 1.96 (s, 6H), 1.51 (s, 3H). LCMS: 625.3.

20

実施例 192、化合物 192: (1S, 4R, 15aR) -11-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) -10-フルオロ-8-((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ) -2,3,4,5,13,14,15,15a-オクタヒドロ-1H-1,4-エピミノアゼピノ [1', 2': 1, 8] アゾシノ [2, 3, 4-de] キナゾリン
【化 8 4 8】

30



192

40

【1131】

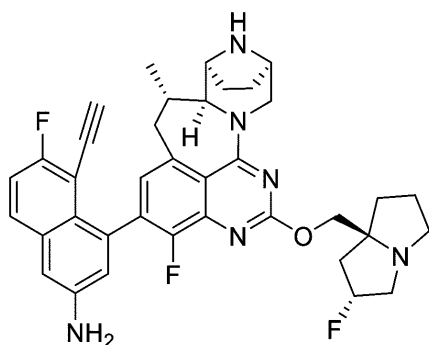
化合物 192 を、中間体 2-1 の代わりに中間体 192-3 を使用して、化合物 2 と同様の方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.19–7.99 (m, 2H), 7.62 (td, $J=7.6, 3.9$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.48–7.37 (m, 1H), 7.37–7.08 (m, 1H), 5.68–5.41 (m, 1H), 5.40–5.16 (m, 1H), 4.71 (d, $J=19.3$ Hz, 2H), 4.39–4.13 (m, 1H), 4.13–3.75 (m, 5H), 3.64 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.45 (s, 2H),

50

3.21 (d, $J=21.3$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J=68.9, 12.2$ Hz, 2H), 2.83–2.51 (m, 2H), 2.51–2.21 (m, 4H), 2.21–1.90 (m, 3H), 1.90–1.55 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4) δ –77.69, –106.98––107.54 (m), –133.29 (dd, $J=309.7, 7.3$ Hz), –173.89––175.96 (m). LCMS: 624.37.

実施例 193、化合物 193: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((1S, 4R, 14S, 14aS)-10-フルオロ-8-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-14-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 14a-オクタヒドロ-1, 4-エピミノアゼピノ[1', 2': 1, 7]アゼピノ[2, 3, 4-de]キナゾリン-11-イル)ナフタレン-2-アミン

【化 849】



193

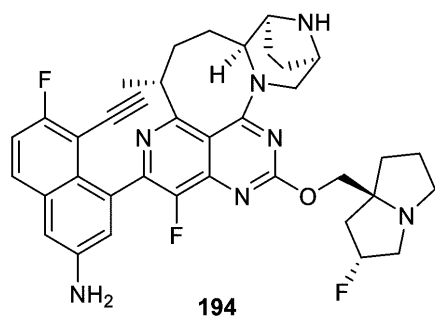
【1132】

トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (9 μL 、49.6 μmol) を添加しながら、MeCN (0.2 mL) 中の中間体 193-2 (11.42 mg、12.6 μmol) 及び 2, 6-ルチジン (6 μL 、51.8 μmol) の溶液を、室温で攪拌した。反応混合物を MeOH (1 mL) で希釈し、次いで、ヒドロキシルアンミン塩酸塩 (13.72 mg、197 μmol) 及び酢酸ナトリウム (12.62 mg、210 μmol) を添加した。得られた混合物を、室温で 45 分間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮した後、残渣を MeOH (0.5 mL) に溶解させ、濾過し、20 分かけて水 (0.1% TFA) 中 5~60% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC (Gemini 5 μm NX-C18 110 A LC カラム 250 $\times$ 21.2 mm AX) によって精製し、収集した画分を凍結乾燥させて、化合物 193 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.81 (ddd, $J=9.3, 5.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.36–7.24 (m, 2H), 7.17 (dd, $J=8.8, 6.4$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.67–5.40 (m, 1H), 5.11 (dd, $J=14.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.78–4.51 (m, 2H), 4.29 (d, $J=30.5$ Hz, 2H), 3.98 (ddd, $J=37.1, 14.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.91–3.70 (m, 3H), 3.50–3.33 (m, 2H), 3.22–3.05 (m, 1H), 2.89 (q, $J=6.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.78–2.50 (m, 3H), 2.50–2.26 (m, 3H), 2.25–1.96 (m, 5H), 1.96–1.80 (m, 1H), 1.20 (dd, $J=6.5, 3.1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4) δ –77.69, –112.34 (d, $J=35.5$ Hz), –134.70 (d, $J=6.8$ Hz), –135.78 (d, $J=6.5$ Hz), –174.89 (dt, $J=53.1, 20.1$ Hz). LCMS: 639.4.

実施例 194、化合物 194: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((4R, 6aS, 7S, 10R)-1-フルオロ-13-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒド

ロー１Ｈ-ピロリジン-７a（５H）-イル）メトキシ）-４-メチル-５，６，６a，
 ７，８，９，１０，１１-オクタヒドロ-４H-３，１１a，１２，１４，１５-ペンタ
 アザー-７，１０-メタノシクロヘプタ〔４，５〕シクロオクタ〔１，２，３-d e〕ナフ
 タレン-２-イル）ナフタレン-２-アミン

【化８５０】



10

【１１３３】

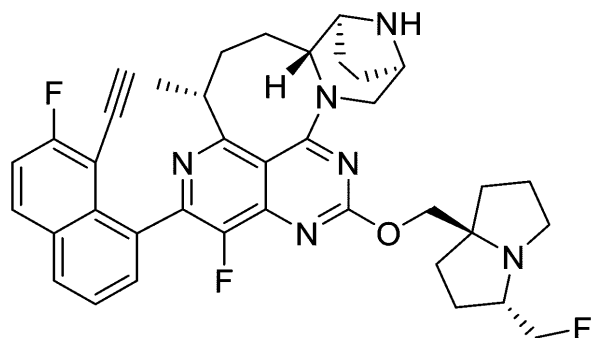
中間体１９４-１１（１９mg、０．０２５mmol）を、１．０mLのジクロロメタ
 ンに溶解させ、室温で、HCl溶液（０．６３mL、２．５mmol、１，４-ジオキサ
 ン中４N）で処理した。３０分後、ヘキサンを加え、沈殿物を真空濾過により収集し、次
 いで、MeOH／H₂Oに溶解させ、RP-HPLCによって精製して、化合物１９４を
 得た。¹H NMR（４００MHz，メタノール-d₄）δ 7.87（td，J=9.3
 ，5.7Hz，1H），7.42（q，J=2.4Hz，1H），7.40-7.05（
 m，2H），5.61（d，J=51.7Hz，1H），5.21（dd，J=14.0
 ，9.0Hz，1H），4.78-4.72（m，2H），4.25（d，J=20.4
 Hz，1H），4.09-3.89（m，4H），3.88-3.55（m，2H），3
 .56-3.43（m，2H），2.88-2.56（m，2H），2.44-2.35
 （m，5H），2.21（s，1H），2.14-1.93（m，6H），1.50-1
 .22（m，4H）。LCMS：654.4。

20

実施例１９５、化合物１９５：（４R，6aR，7S，10R）-２-（８-エチニル
 -７-フルオロナフタレン-１-イル）-１-フルオロ-１３-（（（３S，7aS）-
 ３-（フルオロメチル）テトラヒドロ-１H-ピロリジン-７a（５H）-イル）メトキシ
 -４-メチル-５，６，６a，７，８，９，１０，１１-オクタヒドロ-４H-３，
 １１a，１２，１４，１５-ペンタアザー-７，１０-メタノシクロヘプタ〔４，５〕シク
 ロオクタ〔１，２，３-d e〕ナフタレン

30

【化８５１】



195

40

【１１３４】

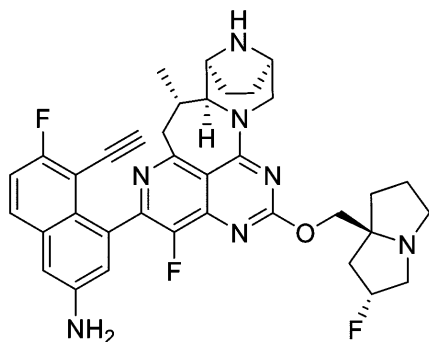
化合物１９５を、中間体１７１-８の代わりに中間体１９５-２を使用して、化合物１
 ７１と同様の方法で合成した。¹H NMR（４００MHz，メタノール-d₄）δ 8.
 15（dd，J=9.1，5.7Hz，2H），7.75-7.54（m，2H），7.

50

4.7 (td, J=9.0, 2.8 Hz, 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 4.79-4.62 (m, 2H), 4.41-4.04 (m, 4H), 3.66 (d, J=13.7 Hz, 3H), 3.48 (t, J=6.4 Hz, 0H), 2.90 (q, J=9.7, 9.0 Hz, 1H), 2.52-1.96 (m, 7H), 1.84-1.60 (m, 3H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3H). LCMS: 653.1.

実施例 196、化合物 196: 5-エチニル-6-フルオロ-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-フルオロ-12-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチル-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-3, 10a, 11, 13, 14-ペンタアザ-6, 9-メタノナフト[1, 8-ab]ヘプタレン-2-イル)ナフタレン-2-アミン
【化 852】

10



20

196

【1135】

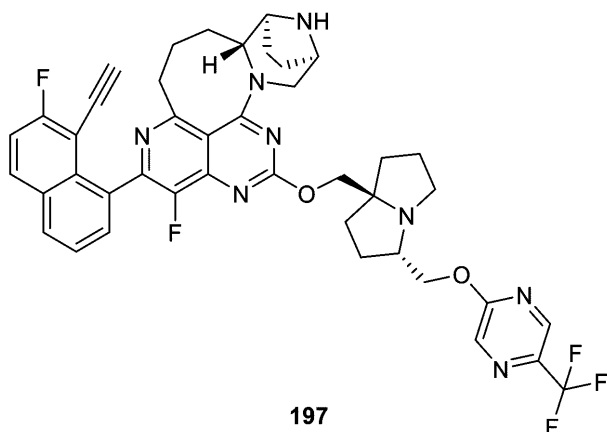
化合物 196 を、((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシランの代わりに、中間体 194-9 を使用して、化合物 64 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.93 (ddd, J=8.9, 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.54-7.24 (m, 3H), 5.61 (d, J=52.2 Hz, 1H), 5.50-5.37 (m, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.49-4.20 (m, 2H), 4.12 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.09-3.63 (m, 4H), 3.60-3.38 (m, 2H), 3.17-1.69 (m, 15H). LCMS: 641.0.

30

実施例 197、化合物 197: (6aR, 7S, 10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-(((3S, 7aS)-3-((5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピラジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン

40

【化 8 5 3】



10

【1 1 3 6】

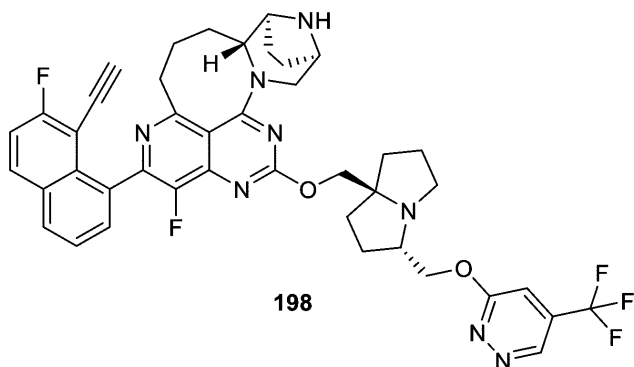
化合物 197 を、中間体 149-1 の代わりに中間体 155-1 を使用して、化合物 154 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.60 (d, J=13.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.69 (p, J=8.4, 7.8 Hz, 2H), 7.46 (dt, J=18.2, 9.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J=13.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, J=12.9, 3.7 Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 3H), 4.43 (d, J=39.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.17 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.69 (d, J=15.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.59-3.39 (m, 1H), 3.05 (d, J=18.6 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.33 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 4H), 2.13 (dd, J=12.6, 6.9 Hz, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.80 (dd, J=30.3, 13.0 Hz, 3H). LCMS: 783.4.

20

実施例 198、化合物 198: (6aR, 7S, 10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-(((3S, 7aS)-3-((5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン

30

【化 8 5 4】



40

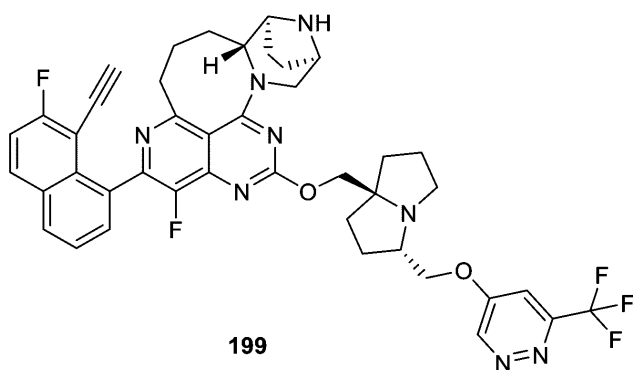
【1 1 3 7】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(テトラヒドロフラン中 1.0 M、27.3 μL、27.3 μmol)を、中間体 115-3 (10.0 mg、15.2 μmol)、中間体 198-1 (7.21 mg、22.7 μmol)、及びテトラヒドロフラン(

50

0.5 mL) の攪拌反応混合物に、0℃で添加した。完了したら(約5分)、ブラインを添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、Boc保護生成物を得て、それを、アセトニトリル(0.3 mL)に溶解させ、0℃に冷却した。それに、塩化水素溶液(1, 4-ジオキサン中4.0 M、250 μL、1.0 mmol)を添加し、1時間攪拌した。完了したら、濃縮乾固した。残渣を、RP-HPLC(5%~60%、MeCN中0.1% TFA/H₂O中0.1% TFA)によって精製した。生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、化合物198を得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.25 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.60-7.41 (m, 2H), 5.43 (t, J=12.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=12.8, 3.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J=6.2 Hz, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.18 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.73-3.60 (m, 3H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.42 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.26-2.71 (m, 3H), 2.62-2.26 (m, 3H), 2.34-2.05 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.88-1.71 (m, 3H). LCMS: 783.4.

実施例199、化合物199: (6aR, 7S, 10R)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-13-(((3S, 7aS)-3-((6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン【化855】

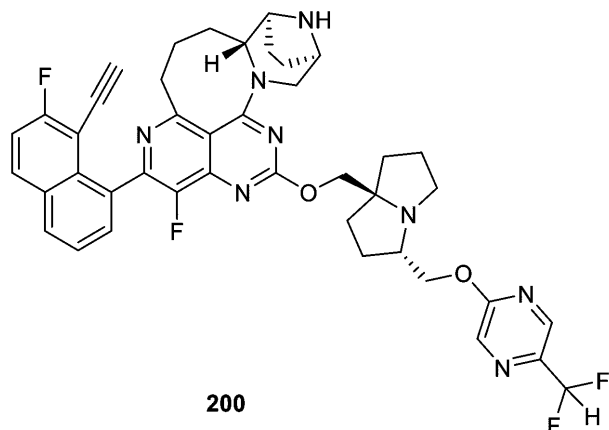


【1138】

化合物199を、中間体149-1の代わりに中間体199-3を使用して、化合物154と同様の方法で合成した。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.06 (d, J=41.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.94-7.57 (m, 3H), 7.53-7.39 (m, 1H), 5.43 (d, J=13.8 Hz, 1H), 5.06-4.91 (m, 1H), 4.91 (s, 0H), 4.78 (s, 2H), 4.63 (t, J=10.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.17 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.48 (d, J=17.8 Hz, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.32 (d, J=42.6 Hz, 5H), 2.15 (s, 4H), 1.81 (d, J=27.0 Hz, 3H). LCMS: 783.4.

実施例200、化合物200: (6aR, 7S, 10R)-13-(((3S, 7aS)-3-((5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-2-(8-エチニル-7

ーフルオロナフタレンー1ーイル)ー1ーフルオロー5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11ーオクタヒドロー4Hー3, 11a, 12, 14, 15ーペンタアザー7, 10ーメタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン
【化856】



10

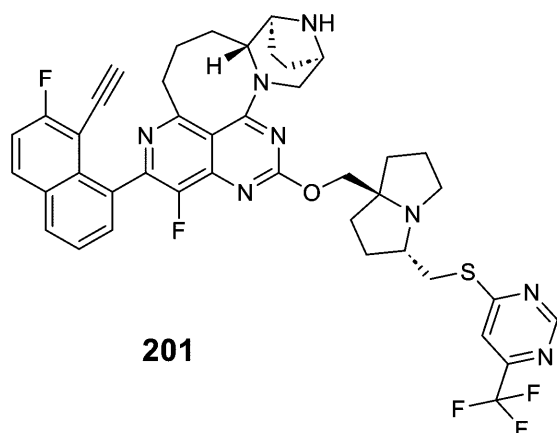
【1139】

化合物200を、3ークロロー5ー(トリフルオロメチル)ピリダジンの代わりに2ークロロー5ー(ジフルオロメチル)ピラジンを使用して、化合物198と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (d, J=14.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.6 Hz, 3H), 7.70–7.66 (m, 2H), 7.46 (dt, J=18.1, 9.0 Hz, 1H), 6.80 (td, J=54.7, 3.2 Hz, 1H), 5.43 (t, J=11.7 Hz, 1H), 4.94 (dd, J=13.0, 3.6 Hz, 1H), 4.83–4.65 (m, 4H), 4.39 (d, J=66.1 Hz, 3H), 4.21–4.01 (m, 2H), 3.66 (dd, J=23.1, 13.3 Hz, 3H), 3.54 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.19–2.77 (m, 2H), 2.47 (d, J=20.9 Hz, 2H), 2.33 (d, J=13.5 Hz, 1H), 2.30–2.17 (m, 2H), 2.18–1.96 (m, 4H), 1.96–1.56 (m, 3H). LCMS: 765.4.

20

30

実施例201、化合物201: (6aR, 7S, 10R)ー2ー(8ーエチニルー7ーフルオロナフタレンー1ーイル)ー1ーフルオロー13ー((3S, 7aS)ー3ー((6ー(トリフルオロメチル)ピリミジンー4ーイル)チオ)メチル)テトラヒドロ1Hーピロリジンー7a(5H)ーイル)メトキシ)ー5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11ーオクタヒドロー4Hー3, 11a, 12, 14, 15ーペンタアザー7, 10ーメタノンシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン
【化857】



40

【1140】

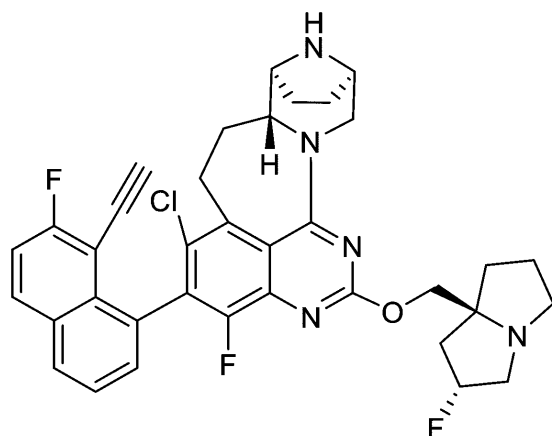
50

化合物 201 を、中間体 149-1 の代わりに中間体 201-4 を使用して、化合物 154 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.22-8.89 (m, 1H), 8.16 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.98-7.77 (m, 1H), 7.70 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.38 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.32 (d, J=18.8 Hz, 2H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.79 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.63 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.46 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.11 (d, J=34.2 Hz, 1H), 2.88 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.54-2.23 (m, 8H), 2.21-2.00 (m, 7H), 1.84-1.67 (m, 2H). LCMS : 799.4.

10

実施例 202、化合物 202 : (1S, 4R, 14aR) - 12-クロロ-11-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 10-フルオロ-8-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 1, 2, 3, 4, 5, 13, 14, 14a-オクタヒドロ-1, 4-エピミノアゼピノ[1', 2':1, 7]アゼピノ[2, 3, 4-de]キナゾリン
【化 858】

20



202

30

【1141】

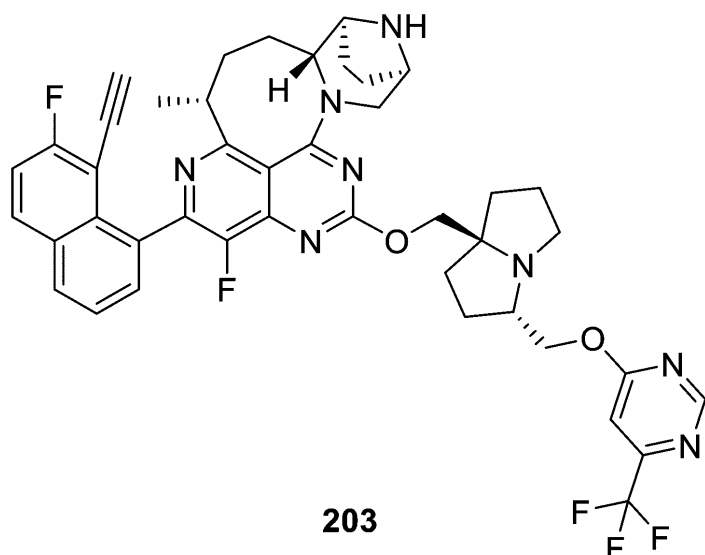
化合物 202 を、((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシランの代わりに、((2-フルオロ-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシランを使用して、化合物 204 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18-8.09 (m, 2H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 5.66-5.44 (m, 2H), 4.80-4.59 (m, 2H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.16-3.78 (m, 5H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.73-1.97 (m, 13H). LCMS : 644.2.

40

実施例 203、化合物 203 : (4R, 6aR, 7S, 10R) - 2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル) - 1-フルオロ-4-メチル-13-(((3S, 7aS) - 3-((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン

50

【化 8 5 9】



10

【1 1 4 2】

塩化水素溶液（1，4－ジオキサン中4．0 M、51．0 μL、0．204 mmol）を、アセトニトリル（0．4 mL）中の中間体203－2（12．4 mg、13．9 μmol）の激しく攪拌した溶液に、シリンジを用いて室温で添加した。110分後、得られた混合物を逆相分取HPLC（アセトニトリル／水中0．1％のトリフルオロ酢酸）によって精製して、化合物203を得た。¹H NMR（400 MHz，メタノール－d₄）δ 8．93（d，J=11．5 Hz，1H），8．20－8．04（m，2H），7．75－7．52（m，2H），7．43（dt，J=11．8，9．0 Hz，1H），7．25（dd，J=16．2，1．1 Hz，1H），5．55－5．41（m，1H），5．00（ddd，J=13．5，10．1，3．6 Hz，1H），4．79－4．64（m，3H），4．45（s，1H），4．29（s，1H），4．16（d，J=9．2 Hz，1H），4．05（t，J=6．1 Hz，1H），3．73－3．56（m，3H），3．54－3．42（m，1H），3．27－3．08（m，1H），2．83（q，J=9．9，9．1 Hz，1H），2．45（dd，J=13．9，8．6 Hz，2H），2．37－1．92（m，7H），1．69（td，J=26．6，23．0，13．9 Hz，4H），1．36（dd，J=6．5，4．8 Hz，3H）。LCMS：797．2．

20

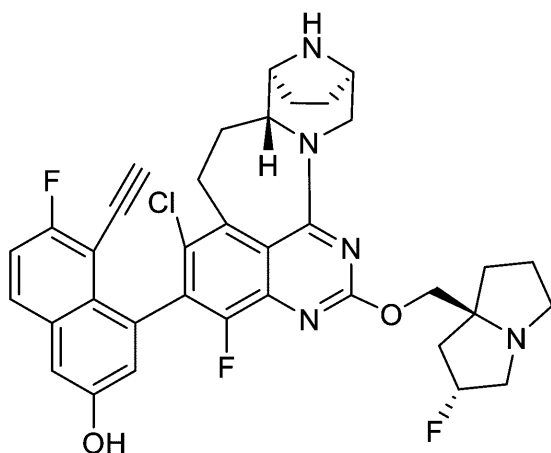
30

実施例204、化合物204：4－（（1S，4R，14aR）－12－クロロ－10－フルオロ－8－（（（2R，7aS）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）－1，2，3，4，5，13，14，14a－オクタヒドロ－1，4－エピミノアゼピノ〔1'，2'：1，7〕アゼピノ〔2，3，4－de〕キナゾリン－11－イル）－5－エチニル－6－フルオロナフタレン－2－オール

40

50

【化 8 6 0】



204

10

【1 1 4 3】

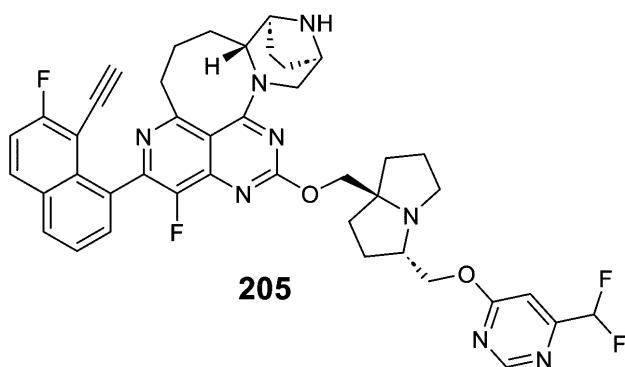
化合物 204 を、中間体 79-5 の代わりに中間体 204-15 を使用して、化合物 79 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.91-7.84 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 14.4, 2.6 Hz, 1H), 5.65-5.44 (m, 2H), 4.78-4.60 (m, 2H), 4.41-4.27 (m, 2H), 4.21-3.43 (m, 8H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.72-1.99 (m, 15H). LCMS: 660.1.

20

実施例 205、化合物 205: (6aR, 7S, 10R)-13-(((3S, 7aS)-3-(((6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン

【化 8 6 1】

30



205

40

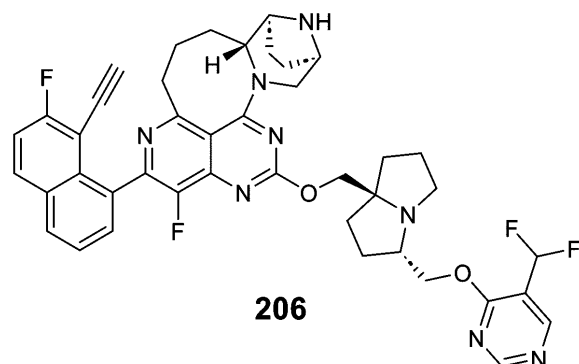
【1 1 4 4】

化合物 205 を、中間体 207-2 の代わりに中間体 205-2 を使用して、化合物 207 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.88 (m, 1H), 8.16 (m, 3H), 7.76-7.40 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.66 (td, J = 54.6, 6.3 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 3H), 4.46 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.74-3.39 (m, 6H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.38-2.08 (m, 5H), 2.00 (m, 3H),

50

1. 89-1. 72 (m, 3 H). LCMS: 765. 4.

実施例 206、化合物 206: (6aR, 7S, 10R) - 13 - (((3S, 7aS)) - 3 - (((5 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 2 - (8 - エチニル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11 - オクタヒドロ - 4H - 3, 11a, 12, 14, 15 - ペンタアザ - 7, 10 - メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - de] ナフタレン
【化 862】



10

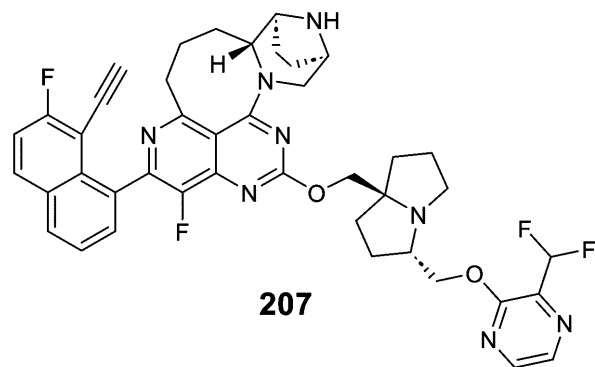
【1145】

化合物 206 を、中間体 207 - 2 の代わりに中間体 206 - 4 を使用して、化合物 207 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8. 90 (d, J = 14. 7 Hz, 1 H), 8. 74 (d, J = 5. 3 Hz, 1 H), 8. 20 - 8. 10 (m, 3 H), 7. 69 (q, J = 9. 8, 8. 5 Hz, 3 H), 7. 53 - 7. 41 (m, 1 H), 7. 05 (td, J = 54. 0, 13. 4 Hz, 1 H), 5. 42 (t, J = 12. 8 Hz, 1 H), 5. 10 - 4. 97 (m, 1 H), 4. 88 - 4. 71 (m, 4 H), 4. 44 (d, J = 37. 9 Hz, 2 H), 4. 30 (s, 1 H), 4. 17 (d, J = 9. 2 Hz, 1 H), 4. 08 (s, 1 H), 3. 83 - 3. 58 (m, 4 H), 3. 59 - 3. 38 (m, 3 H), 3. 18 - 2. 72 (m, 2 H), 2. 57 - 2. 47 (m, 2 H), 2. 41 - 2. 17 (m, 5 H), 2. 07 - 1. 66 (m, 4 H). LCMS: 765. 4.

20

30

実施例 207、化合物 207: (6aR, 7S, 10R) - 13 - (((3S, 7aS)) - 3 - (((3 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) メチル) テトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 2 - (8 - エチニル - 7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 1 - フルオロ - 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11 - オクタヒドロ - 4H - 3, 11a, 12, 14, 15 - ペンタアザ - 7, 10 - メタノシクロヘプタ [4, 5] シクロオクタ [1, 2, 3 - de] ナフタレン
【化 863】



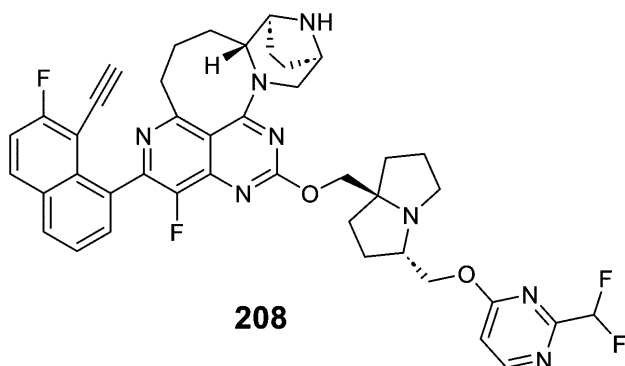
40

【1146】

50

中間体 207-3 (13 mg、15 μ mol) をアセトニトリル (0.6 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。それに、塩化水素溶液 (1, 4-ジオキサン中 4.0 M、500 μ L、2.0 mmol) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。完了したら、混合物を濃縮乾固した。残渣を、RP-HPLC (5%~60%、MeCN 中 0.1% TFA / H₂O 中 0.1% TFA) によって精製した。生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、化合物 207 を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (dd, J = 23.0, 2.8 Hz, 2H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.54-7.40 (m, 1H), 6.99 (td, J = 53.6, 14.8 Hz, 1H), 5.51-5.37 (m, 1H), 5.07-4.91 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 4H), 4.57-4.35 (m, 2H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.75-3.51 (m, 4H), 3.52-3.37 (m, 1H), 3.13-2.86 (m, 2H), 2.56-2.20 (m, 8H), 2.18-1.66 (m, 5H). LCMS: 765.4.

実施例 208、化合物 208: (6aR, 7S, 10R)-13-(((3S, 7aS)-3-(((2-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-2-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-1-フルオロ-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロ-4H-3, 11a, 12, 14, 15-ペンタアザ-7, 10-メタノシクロヘプタ[4, 5]シクロオクタ[1, 2, 3-de]ナフタレン [化 864]



【1147】

化合物 208 を、中間体 207-2 の代わりに中間体 208-2 を使用して、化合物 207 と同様の方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.59-8.46 (m, 1H), 8.23-8.10 (m, 2H), 7.82-7.64 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.52-5.32 (m, 1H), 5.06-4.90 (m, 1H), 4.86-4.66 (m, 3H), 4.51-4.23 (m, 3H), 4.24-4.00 (m, 2H), 3.78-3.39 (m, 3H), 3.58-3.37 (m, 3H), 3.21-2.81 (m, 2H), 2.63-2.19 (m, 5H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.07-1.84 (m, 3H), 1.84-1.71 (m, 3H). LCMS: 765.4.

【1148】

IV. 生物学の実施例

実施例 A. KRAS G12D (GDP) 生化学アッセイ 化合物を、50 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、5 mM MgCl₂、及び 0.005% Tween (登録商標)-20 からなる緩衝液中で TR-FRET プローブ置換アッセイを使用して、384 ウェルアッセイフォーマットで GDP 負荷 KRAS G12D への結合について試験した。0.5 nM 酵素を、0.25 nM Eu-ストレプトアビジン及び 2

0.0 nM (2 X K_D) Cy-5 標識プローブと共に、このアッセイにおいて使用した。化合物を DMSO 中で連続希釈した (1 : 3)。LabCyte ECHO Acoustic ディスペンサーシステムを使用して、アッセイプレート (384 ウェル非結合表面プレート、Corning、カタログ番号 3824) を 50 nL の化合物でプレスロットした。化合物を 5 µL の 2 × 最終酵素濃度で 30 分間ブレインキュベートした後、5 µL の 2 × 最終濃度の Eu-ストレプトアビジン及び TR-FRET プローブ (10 µL の最終反応体積) を添加した。プレートを室温で 2 時間インキュベートした後、Envision プレートリーダーで TR-FRET 比を測定した。IC₅₀ 値は、TR-FRET 比を 50 % 減少させる化合物濃度として定義され、シグモイド用量応答モデルを使用して計算されて、曲線適合を生成した。

10

【1149】

実施例 B. 2D 細胞生存率アッセイ

化合物を、2D アッセイにおいて GP2D (KRAS G12D) 細胞の生存率を阻害するそれらの能力について、384 ウェルフォーマットで試験した。化合物を DMSO 中で連続希釈した (1 : 3)。LabCyte ECHO Acoustic ディスペンサーシステムを使用して、ウェル当たり 200 nL の試験分子でアッセイプレートをプレスロットした。10 % FBS 及びペニシリン-ストレプトマイシン-グルタミンを含む RPMI 培地中の 1000 細胞/ウェル (ウェル当たり 40 µL 体積) を、5 µL 分注カセット (BioTek 7170011) を備えた BioTek EL406 液体分注器上のプレスロットされた 384 ウェルプレート (Greiner、カタログ番号 781076) に播種した。プレートを 37 °C、5 % CO₂ で 4 日間インキュベートした後、CellTiter-Glo (CTG) 試薬を添加し、発光シグナルを測定した。EC₅₀ 値は、発光シグナルを 50 % 減少させる化合物濃度として定義され、シグモイド用量応答モデルを使用して計算されて曲線適合を生成した。

20

【1150】

実施例 C. 3D 細胞生存率アッセイ

化合物を、3D アッセイにおいて ASPC-1 (KRAS G12D) 細胞の生存率を阻害するそれらの能力について、384 ウェルフォーマットで試験した。0 日目に、10 % FBS 及びペニシリン-ストレプトマイシン-グルタミンを含む DMEM 中の 1000 細胞/ウェル (ウェル当たり 80 µL 体積) を、5 µL 分注カセット (BioTek 7170011) を備えた BioTek EL406 液体分注器上の 384 ウェル Ultra-Low Attachment Spheroid Microplates (Corning、カタログ番号 3830) に播種した。プレートを 37 °C、5 % CO₂ で 3 日間インキュベートして、スフェロイドを形成させた。3 日目に、化合物を DMSO 中で連続希釈した (1 : 3)。Biomek FX を使用して、ウェル当たり 400 nL の試験分子を添加した。プレートを 37 °C、5 % CO₂ で 4 日間インキュベートした後、CellTiter-Glo 3D (Promega、カタログ番号 9683) 試薬を添加し、発光シグナルを測定した。EC₅₀ 値は、発光シグナルを 50 % 減少させる化合物濃度として定義され、シグモイド用量応答モデルを使用して計算されて曲線適合を生成した。

30

【1151】

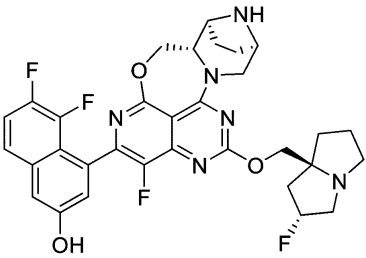
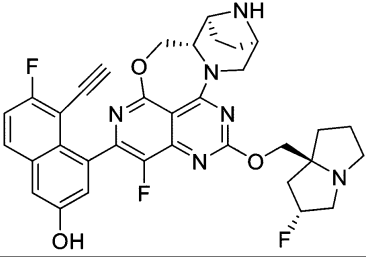
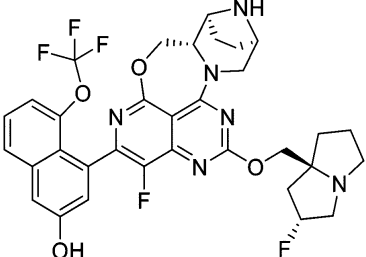
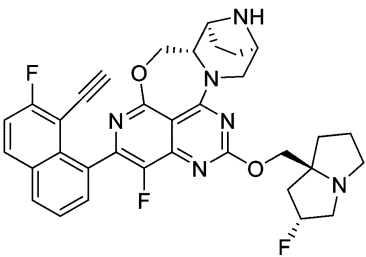
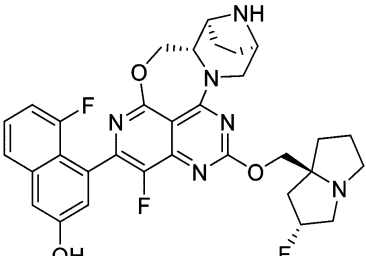
生物学的データ

本明細書に開示される化合物に関するデータを、以下の表 2 に示す。

40

【表 2 - 1】

表 2. 本明細書に開示される化合物の生物学的データ

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
1		0.5	19	170
2		0.2	6	42
3		2	24	160
4		4	45	92
5		3	250	該当せず

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
6		2	70	該当せず
7		0.6	16	36
8		2	54	該当せず
9		0.5	20	77
10		18	250	該当せず

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
11		1	56	該当せず
12		6	130	該当せず
13		0.4	2	17
14		34	530	該当せず
17		0.4	49	180

10

20

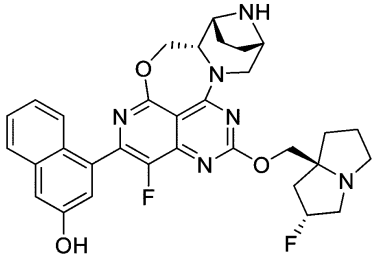
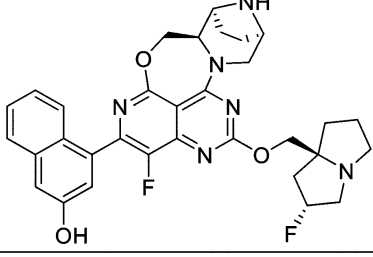
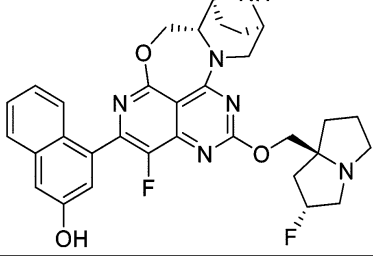
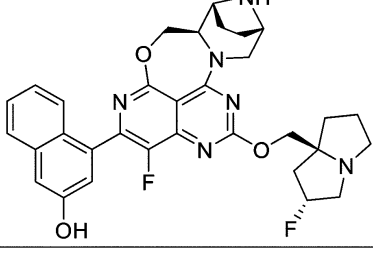
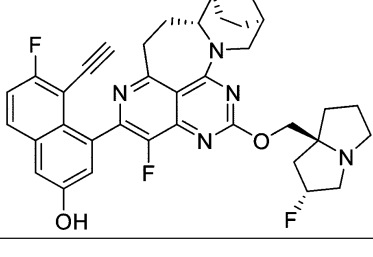
30

40

50

【表 2 - 4】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
18		>1000	>10000	該当せず
19		590	3300	該当せず
20		7	210	>1000
21		2100	3100	該当せず
22		0.1	0.6	2

10

20

30

40

50

【表 2-5】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
23		1	9	31
24		1	17	190
27		0.7	4	29
28		0.6	7	該当せず
29		560	>1000	該当せず

10

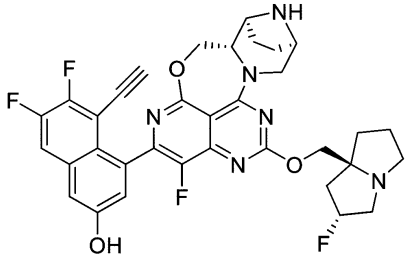
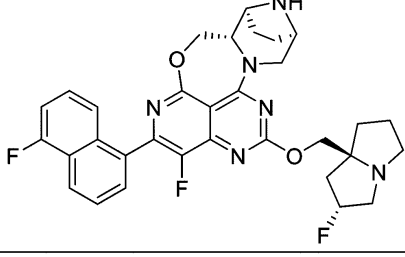
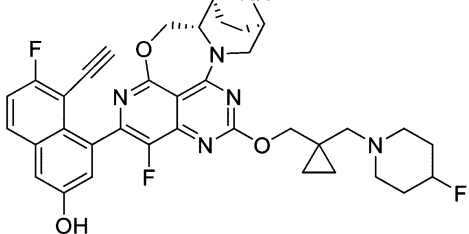
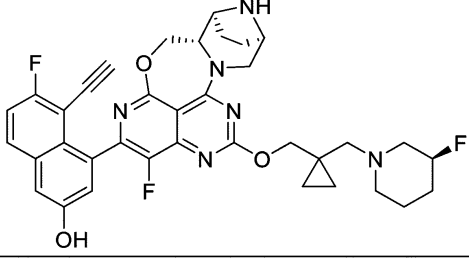
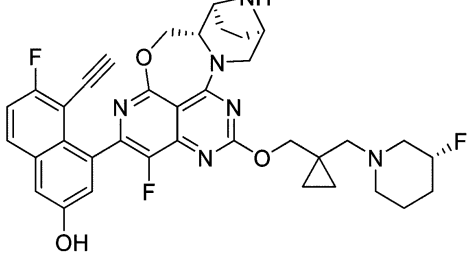
20

30

40

【表 2 - 6】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
30		0.2	11	260
31		4900	> 1000	該当せず
32		0.2	2	該当せず
33		0.3	3	該当せず
34		0.2	2	該当せず

10

20

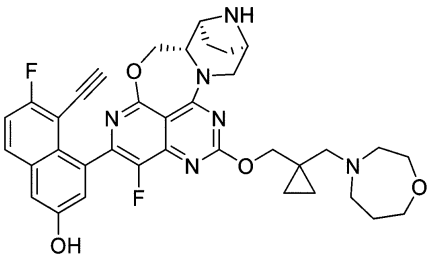
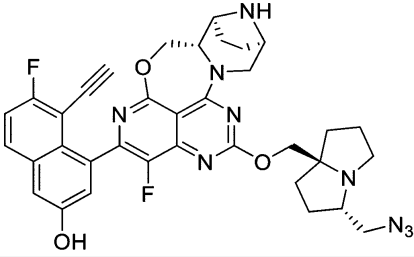
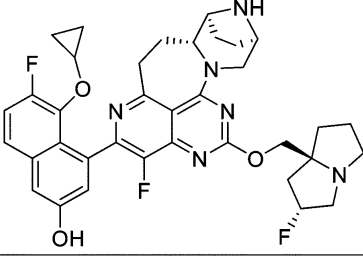
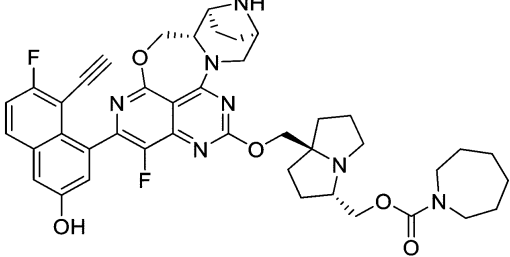
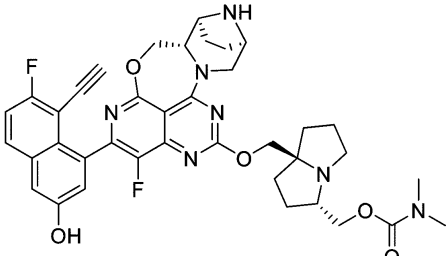
30

40

50

【表 2 - 7】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
35		0.3	6	17
36		0.2	4	該当せず
37		1	9	該当せず
38		0.3	28	47
39		0.4	48	96

10

20

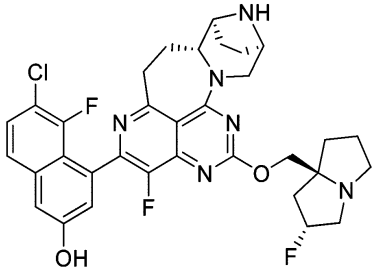
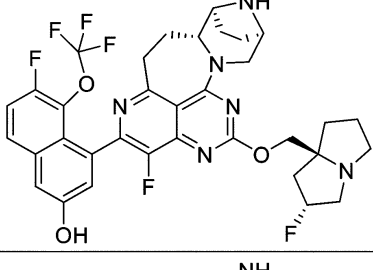
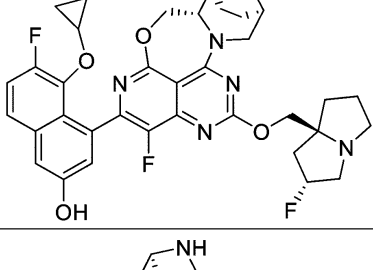
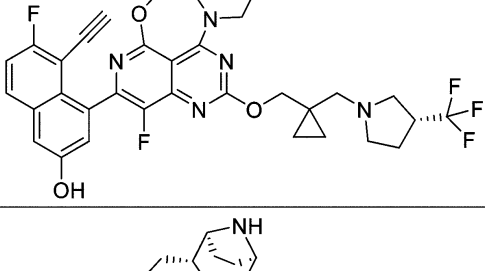
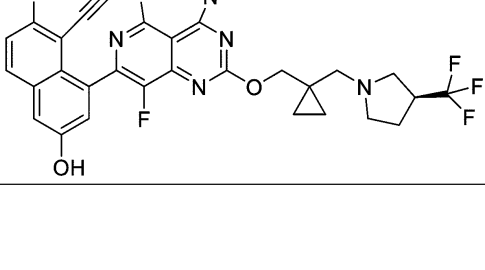
30

40

50

【表 2 - 8】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
40		2	19	74
41		0.6	3	8
42		2	28	95
43		0.6	5	該当せず
44		2	7	該当せず

10

20

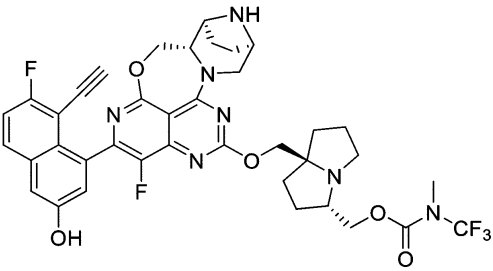
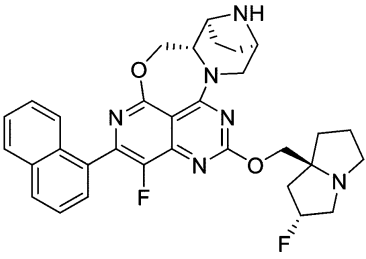
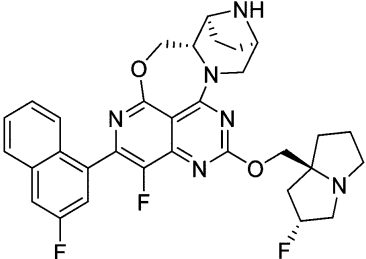
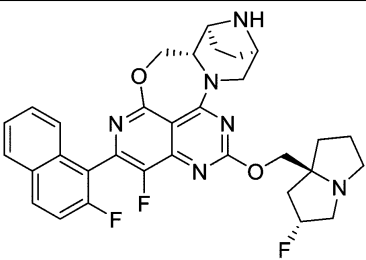
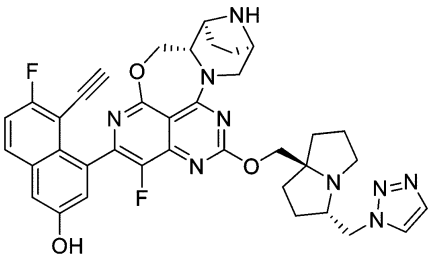
30

40

50

【表 2 - 9】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
45		0.3	4	該当せず
46		910	>1000	該当せず
47		3400	>1000	該当せず
48		2200	>1000	該当せず
49		0.2	37	140

10

20

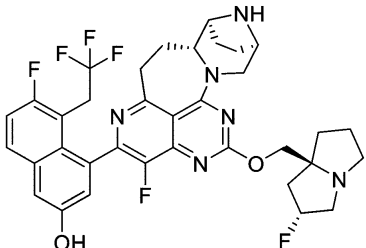
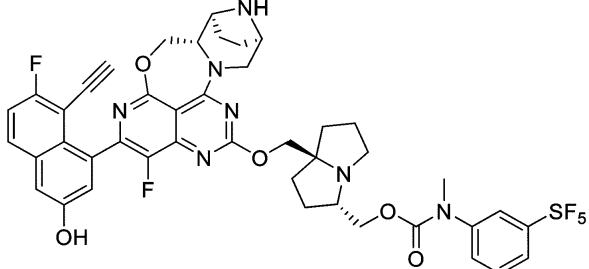
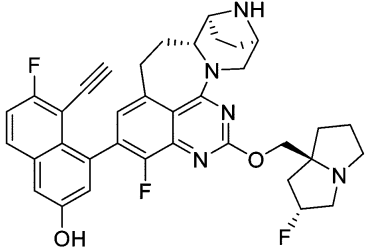
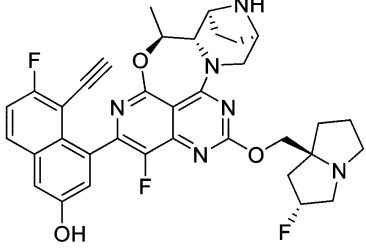
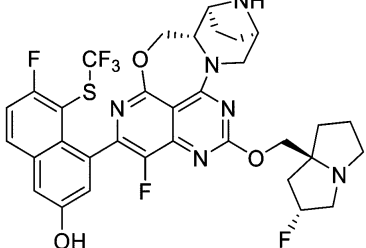
30

40

50

【表 2 - 1 0】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
50		3	24	該当せず
51		2	98	該当せず
52		0.1	1	7
53		0.1	2	—
54		3	42	—

10

20

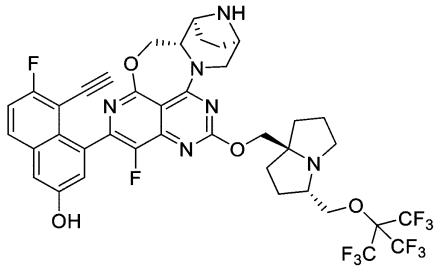
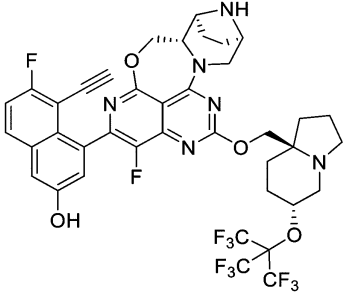
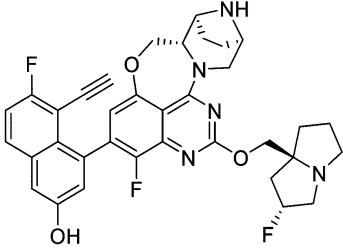
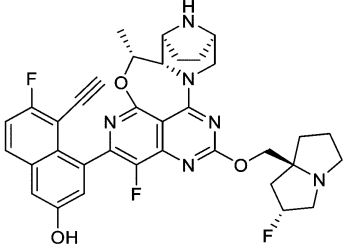
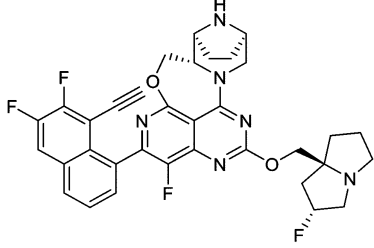
30

40

50

【表 2 - 1 1】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
55		0.5	0.8	—
56		13	50	—
57		0.6	28	—
61		26	520	—
62		7	79	—

10

20

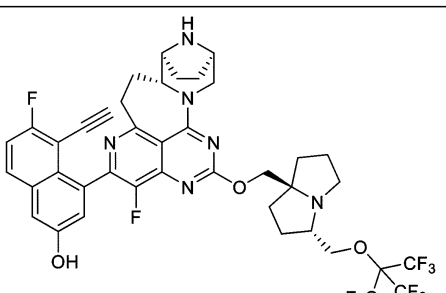
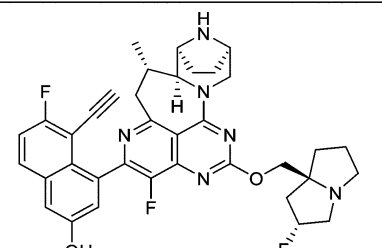
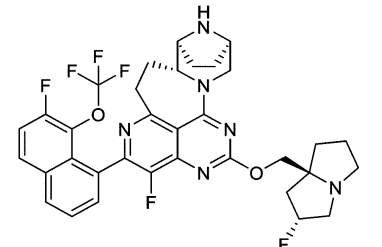
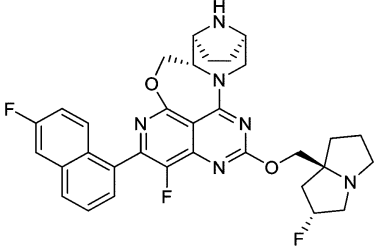
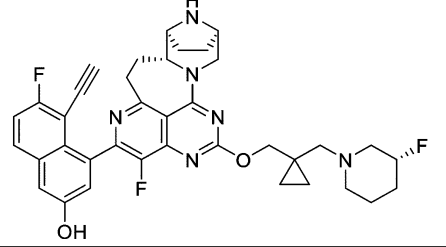
30

40

50

【表 2 - 1 2】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
63		0.2	0.2	—
64		0.1	0.3	—
65		89	450	—
66		860	>1000	—
67		0.08	1	—

10

20

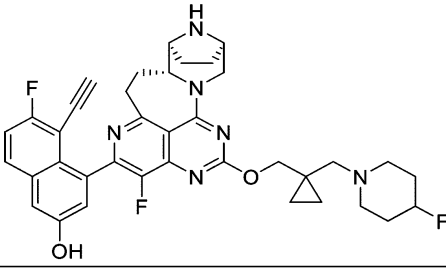
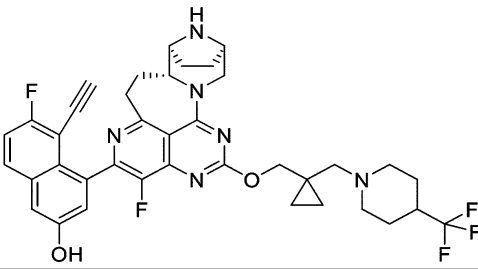
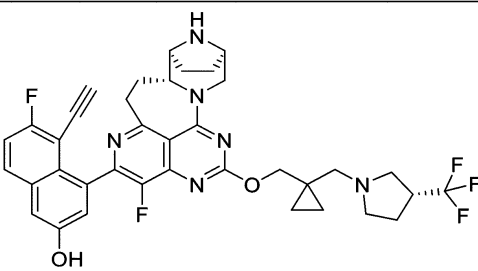
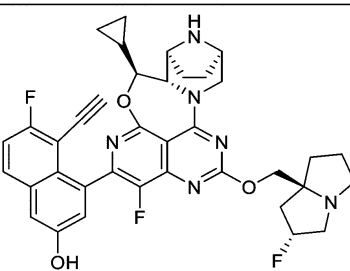
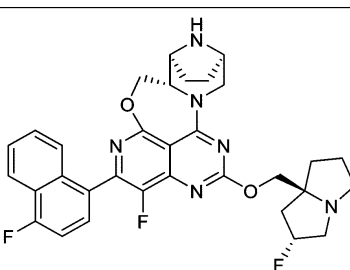
30

40

50

【表 2 - 1 3】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
68		0.05	0.6	—
69		0.1	0.6	—
70		0.1	1	—
71		4	81	—
72		510	>1000	—

10

20

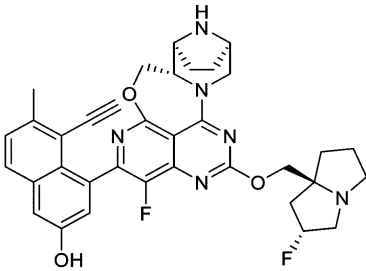
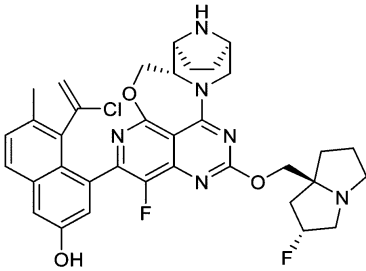
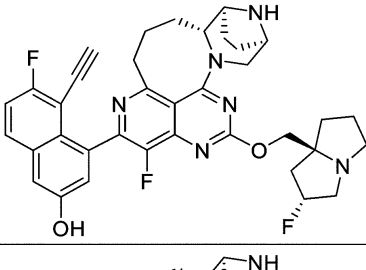
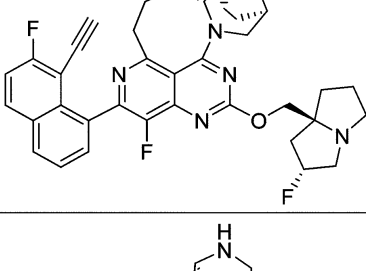
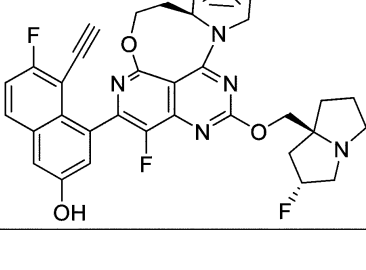
30

40

50

【表 2 - 1 4】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
73		—	—	—
74		16	310	—
75		0.06	0.17	0.5
76		0.1	4	27
77		6	83	—

10

20

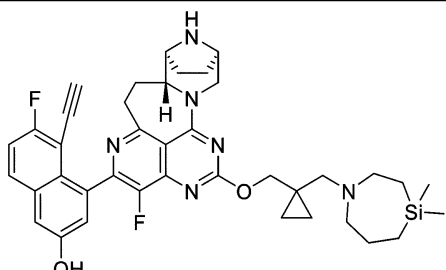
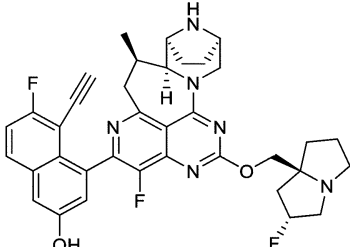
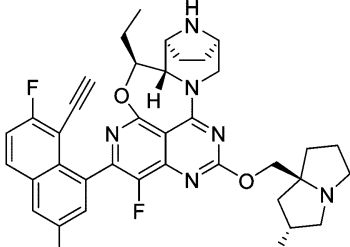
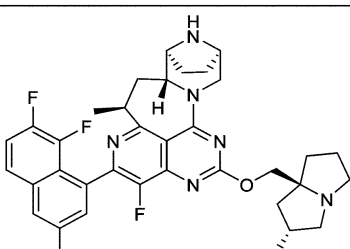
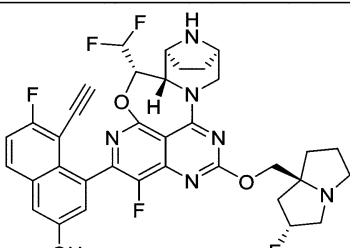
30

40

50

【表 2 - 1 5】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
78		0.2	3.9	15
79		7	15.3	
80		0.1	2.2	2
81		0.2	2.8	18
82		11.4	104.4	

10

20

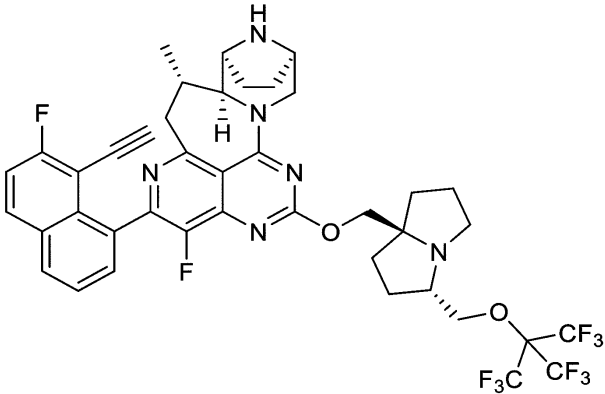
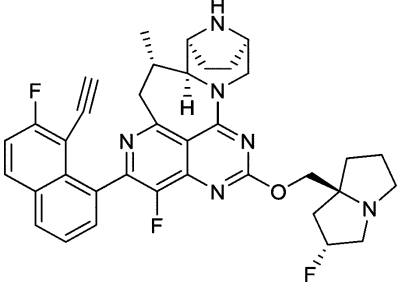
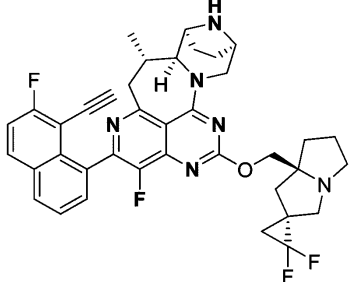
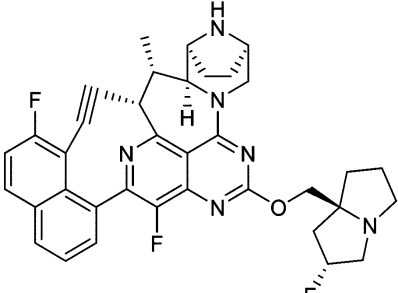
30

40

50

【表 2 - 1 6】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
83		3.2	67.4	
84		3.9	27.7	
85		6.8	58	
86		0.5	14.4	64

10

20

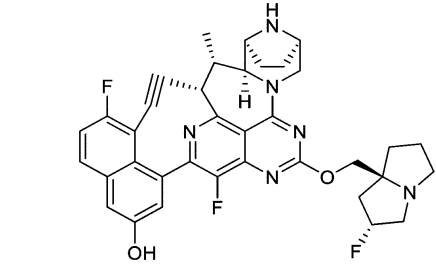
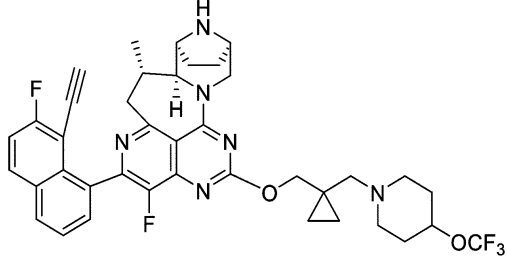
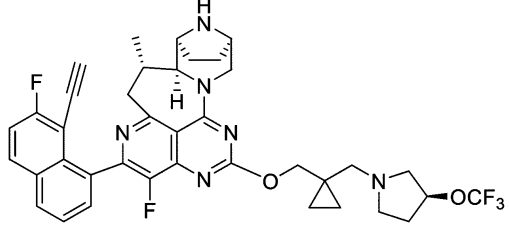
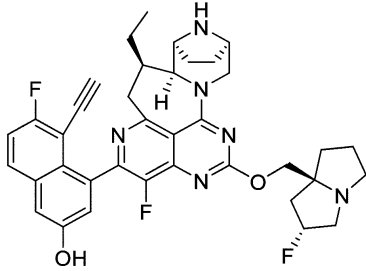
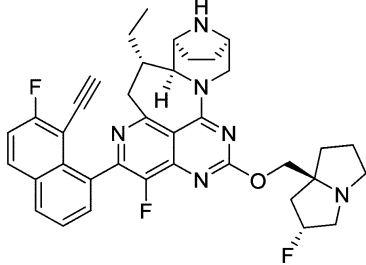
30

40

50

【表 2 - 1 7】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
87		0.4	0.2	0.3
88		36.5	254.6	
89		50.9	379.1	
90		100	1000	
91		100	1000	

10

20

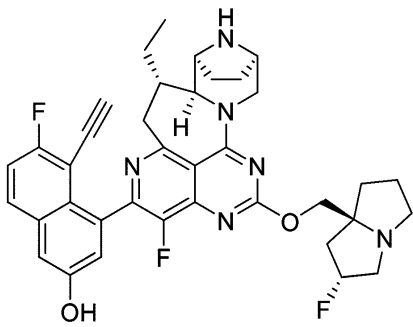
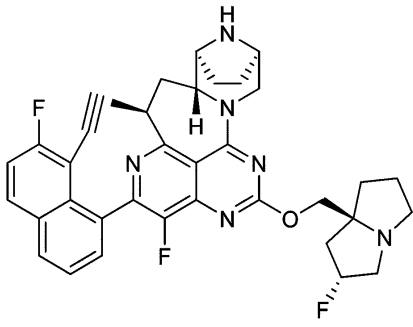
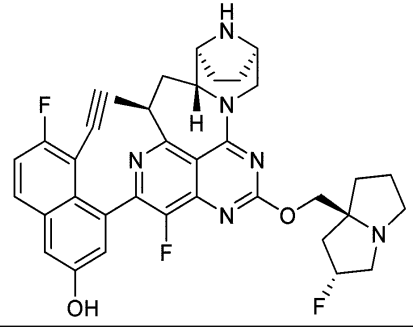
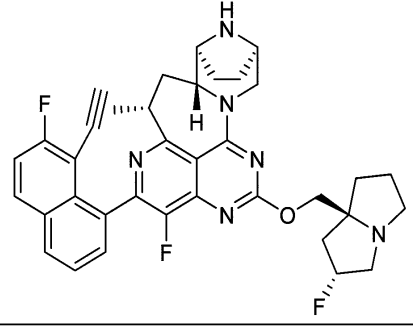
30

40

50

【表 2 - 1 8】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
92		1.9	17.3	52
93		2.5	26.6	82
94		0.1	0.6	2.2
95		0.6	31.9	200

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
96		0.3	0.5	1.9
97		0.2	7.7	55
98		12.6	124.2	
99		0.6	7.4	110
100		31.8	372.9	

10

20

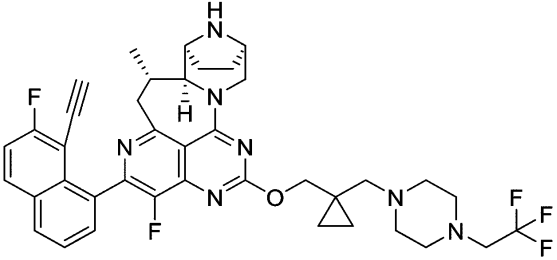
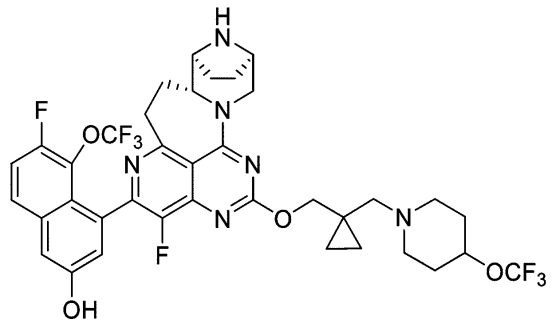
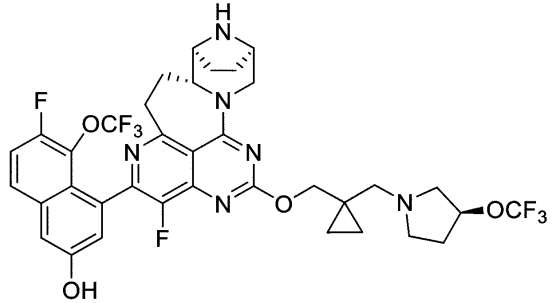
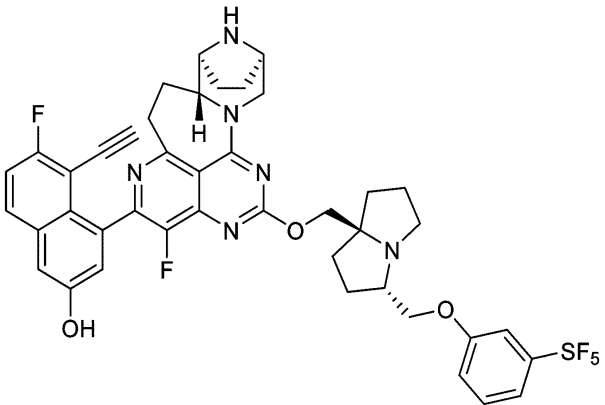
30

40

50

【表 2 - 2 0】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
101		12.7	175.2	
102		3.3	39.5	680
103		5.3	62.6	
104		0.8	8.7	53

10

20

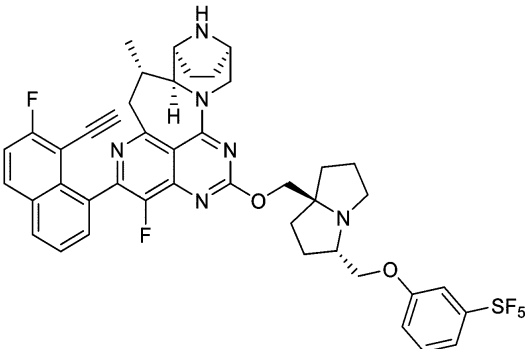
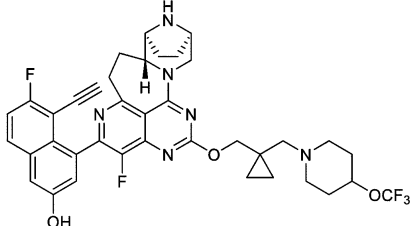
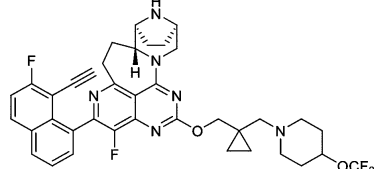
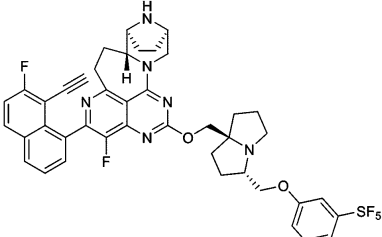
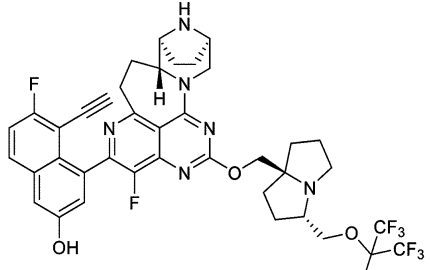
30

40

50

【表 2 - 2 1】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
105		5.3	434.9	
106		0.2	1.9	8.2
107		7.2	460	
108		1.5	449.8	
109		0.1	1.2	0.8

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
110		0.3	36.1	51
111		0.7	69.9	360
112		0.3	41	270
113		0.2	7.3	57
114		125	1000	

10

20

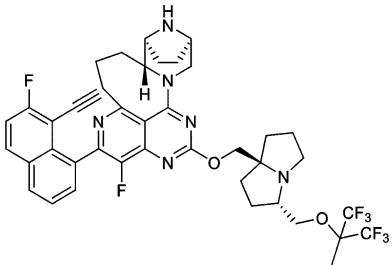
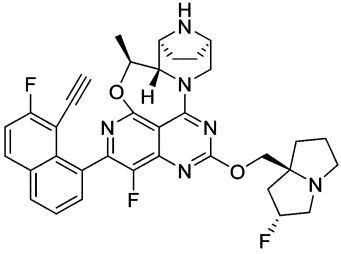
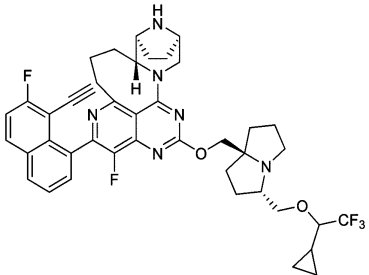
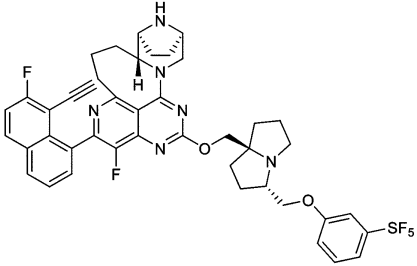
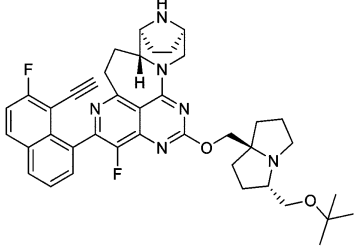
30

40

50

【表 2 - 2 3】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
115		0.1	11.5	100
116		0.6	6	25
117		0.1	8.5	
118		0.4	72.7	
119		2.4	124.7	390

10

20

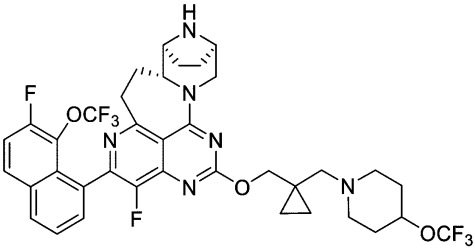
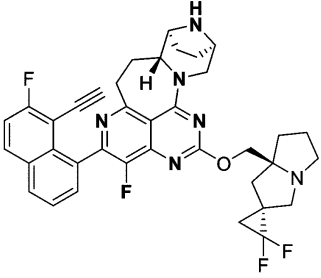
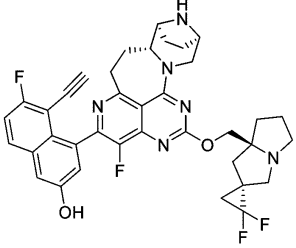
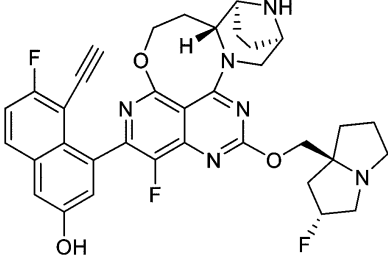
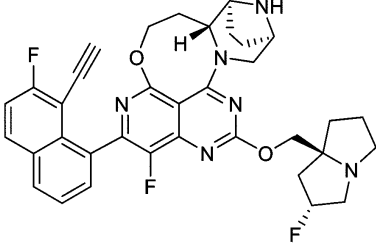
30

40

50

【表 2 - 2 4】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
120		336.9	1000	
121		0.3	7	
122		<0.1	0.1	2.9
123		<0.1	0.5	3
124		0.5	26	81

10

20

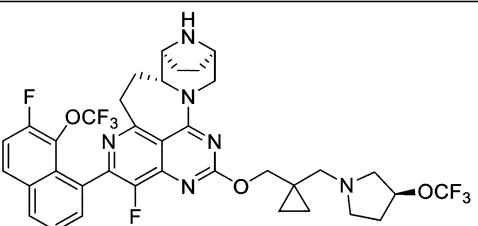
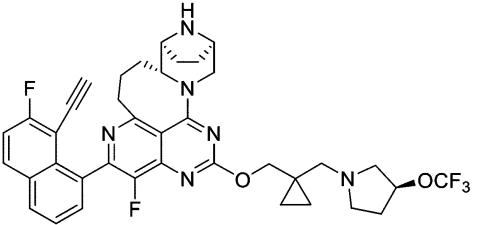
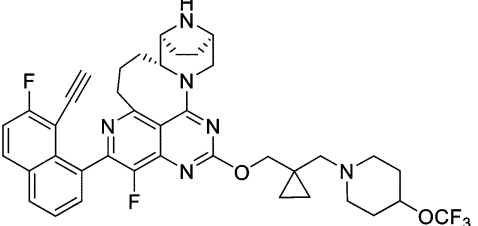
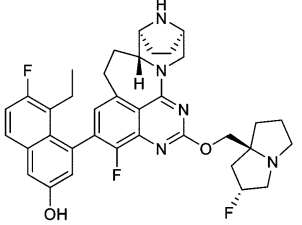
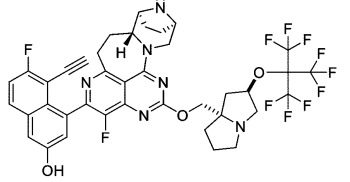
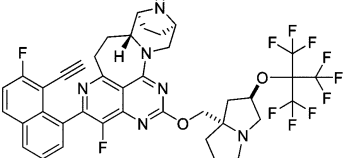
30

40

50

【表 2 - 2 5】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
125		416.6	1000	
126		2	94.4	
127		1.6	88.9	
128		0.2	4.1	59
129		2.7	13.3	
130		100	100	

10

20

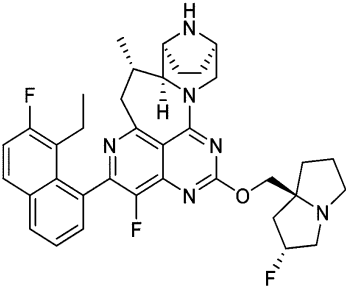
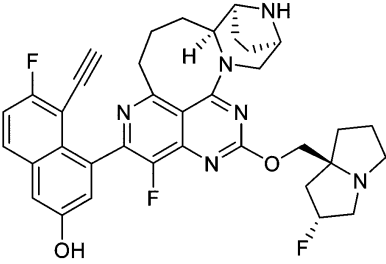
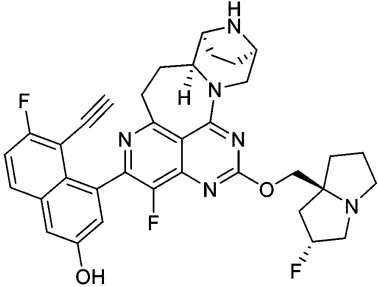
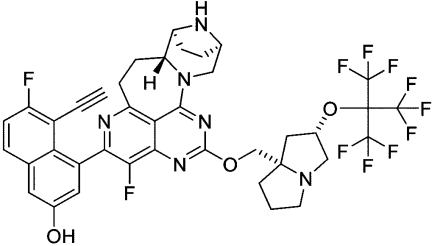
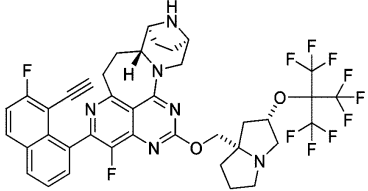
30

40

50

【表 2 - 2 6】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
131		55.3	100	
132		0.2	2.2	50
133		0.1	1.1	
134		0.5	2.2	31
135		88.1	100	

10

20

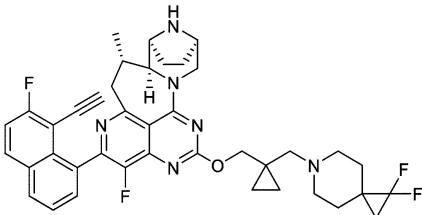
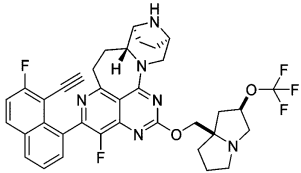
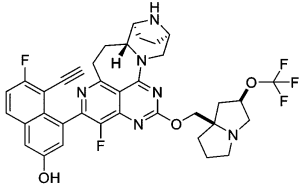
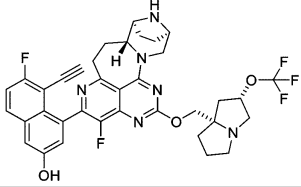
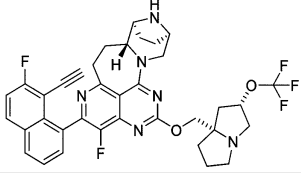
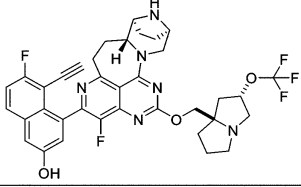
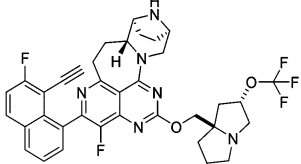
30

40

50

【表 2 - 2 7】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
136		17.1	100	
137		24.5	100	
138		0.3	17.2	
139		0.1	0.6	4.2
140		3.7	75.9	
141		0.2	0.4	3.7
142		3.6	94.8	

10

20

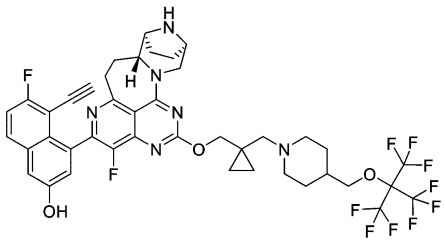
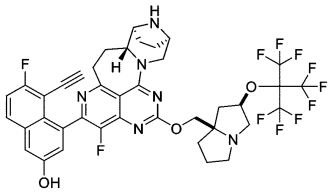
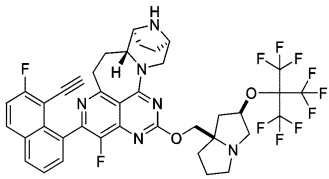
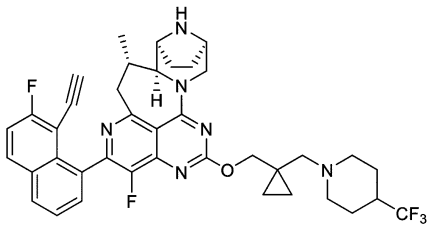
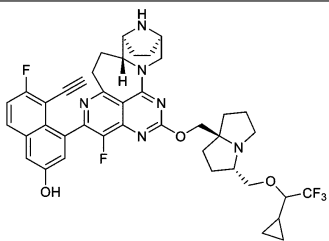
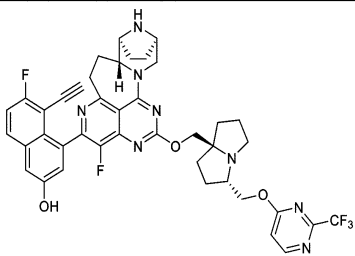
30

40

50

【表 2 - 2 8】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
143		1.9	3.1	110
144		83.1	100	
145		100	100	
146		15.6	100	
147		<0.1	1.3	19
148		0.1	0.7	7.7

10

20

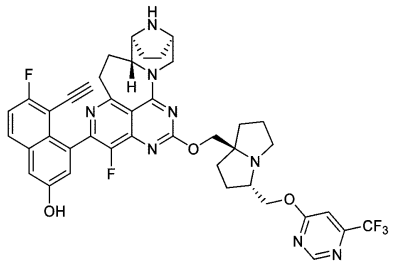
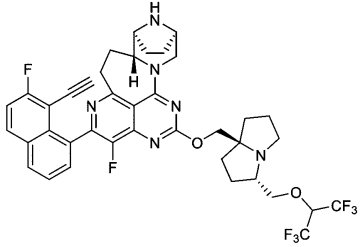
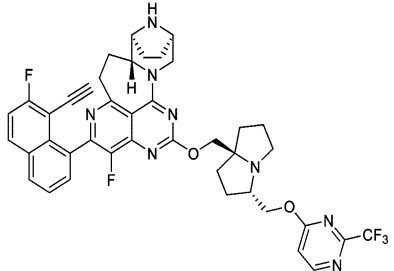
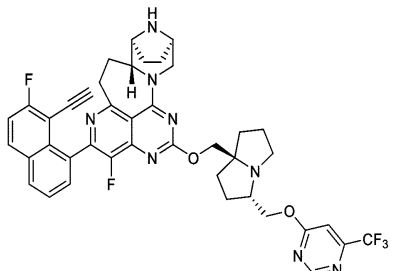
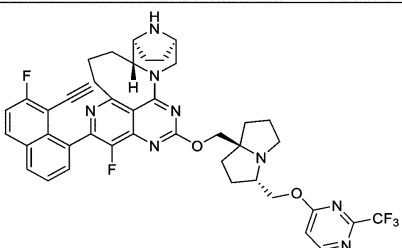
30

40

50

【表 2 - 2 9】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
149		< 0.1	0.3	
150		0.2	47.2	
151		0.1	5	
152		0.1	5.4	
153		0.3	4.3	

10

20

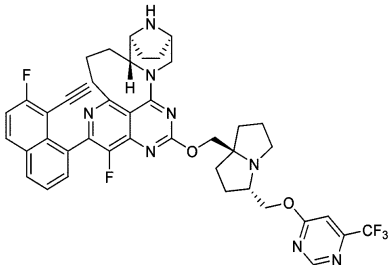
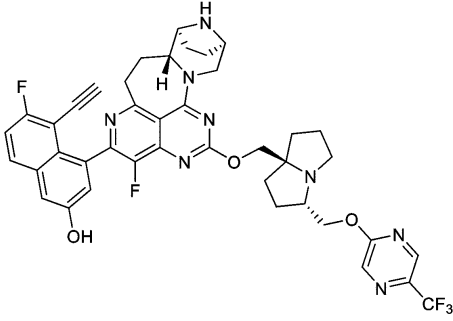
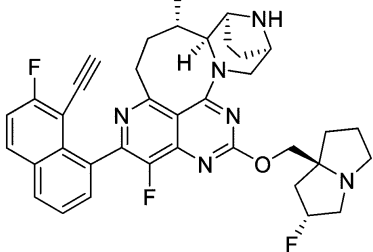
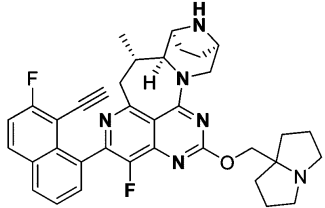
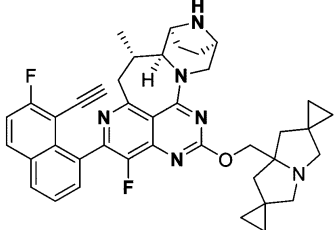
30

40

50

【表 2 - 3 0】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
154		0.1	1	
155		0.1	0.3	5.2
156		100	100	
157		6.4	29.4	
158		12.5	100	

10

20

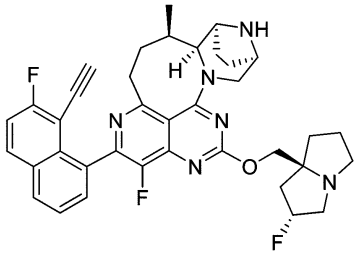
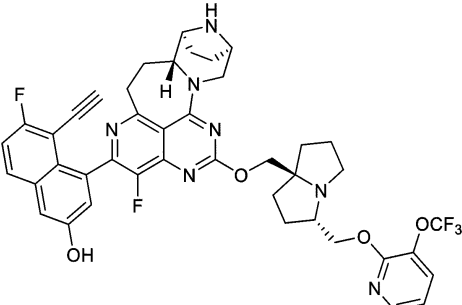
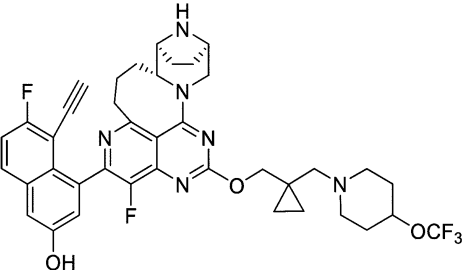
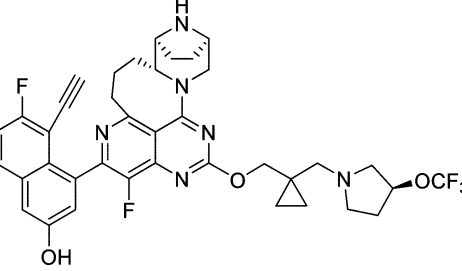
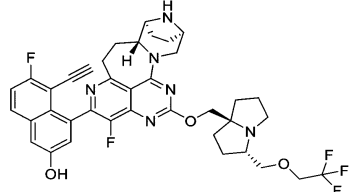
30

40

50

【表 2 - 3 1】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
159		100	100	
160		0.2	1.4	16
161		0.3	0.3	23
162		0.4	0.5	
163		0.1	5.1	

10

20

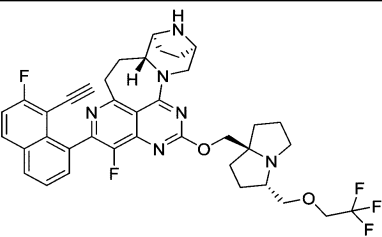
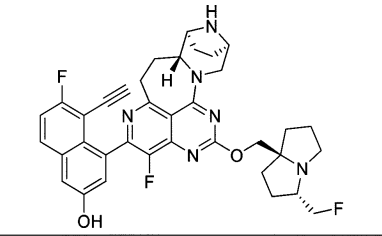
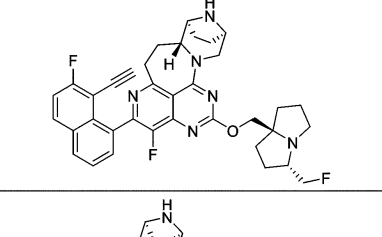
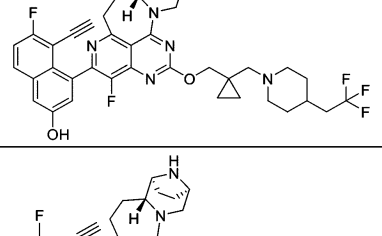
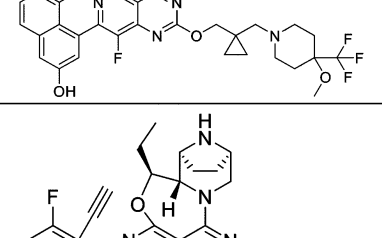
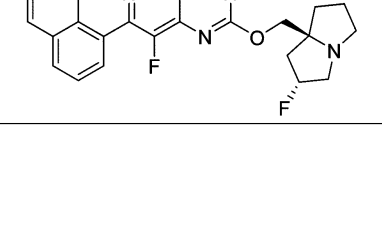
30

40

50

【表 2 - 3 2】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
164		0.3	38	
165		<0.1	0.7	3.9
166		0.3	3.5	110
167		<0.1	0.7	32
168		0.2	0.5	24
169		0.8	26.5	190

10

20

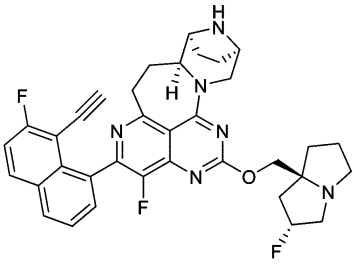
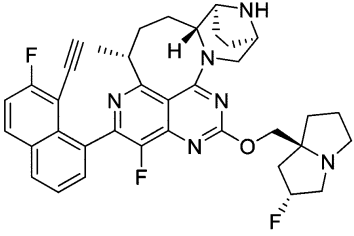
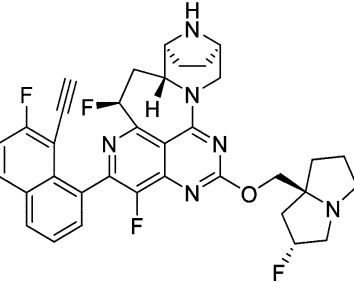
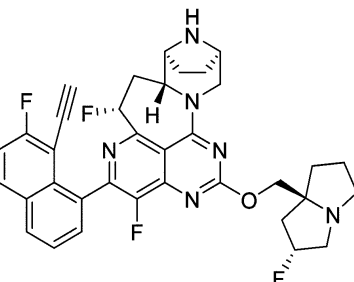
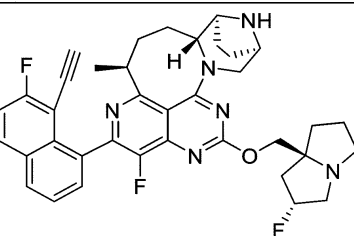
30

40

50

【表 2 - 3 3】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
170		18.1	100	>1,000
171		<0.1	1.9	120
172		3.5	65.3	480
173		<0.1	4.2	100
174		5.7	100	

10

20

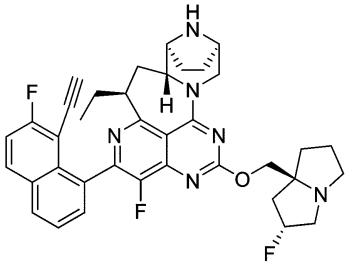
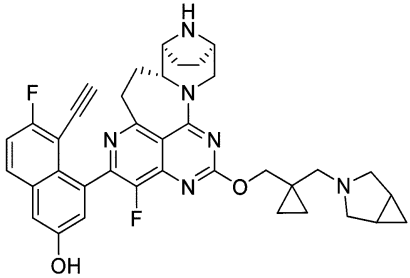
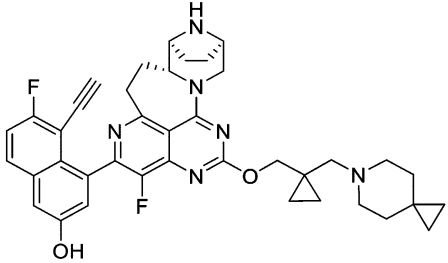
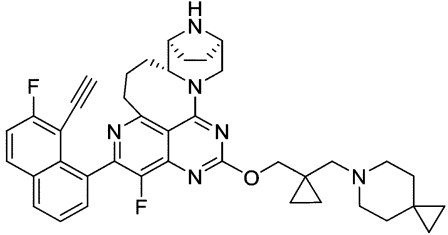
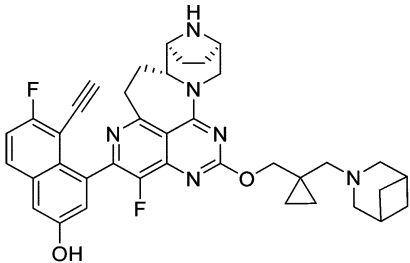
30

40

50

【表 2 - 3 4】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
175		0.5	11.9	150
176		0.1	0.4	9.8
177		0.1	1.5	20
178		0.7	37.4	
179		0.1	0.4	7.7

10

20

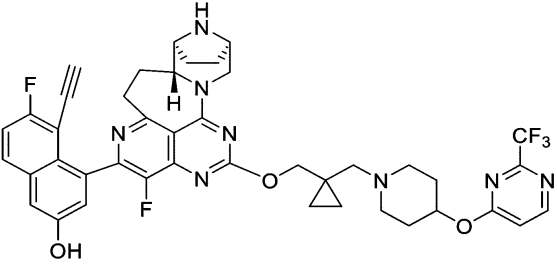
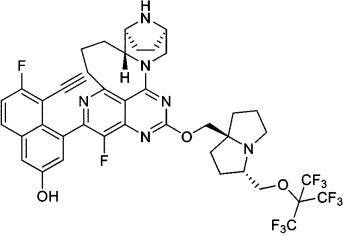
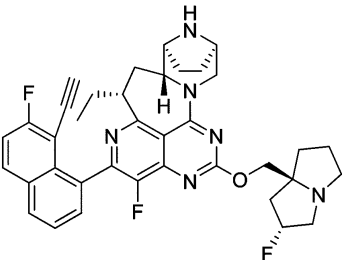
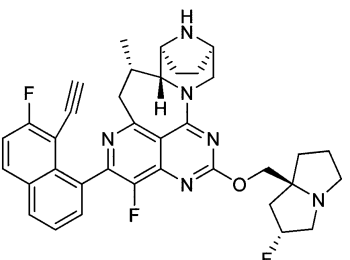
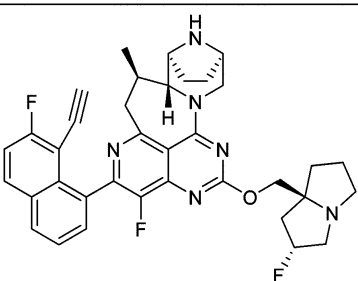
30

40

50

【表 2 - 3 5】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
180		0.8	5.1	
181		0.5	0.3	6.9
182		0.4	87	
183		1.9	63	270
184		0.7	19	

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 6】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
185		0.4	2.7	23.1
186		0.2	13	
187		0.9	62	
188		0.2	100	
189		0.1	0.6	2.9

10

20

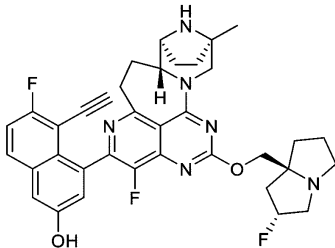
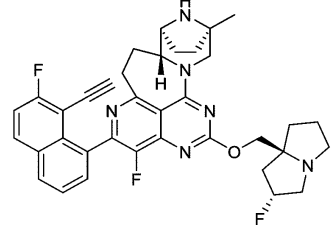
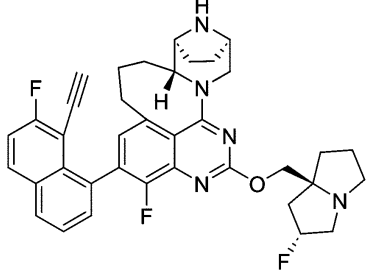
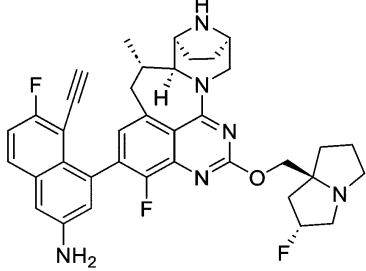
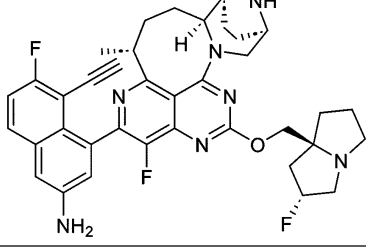
30

40

50

【表 2 - 3 7】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
190		0.1	1.5	7.9
191		2	39.8	110
192		0.1	4.5	
193		0.05	4.9	
194		31	70	

10

20

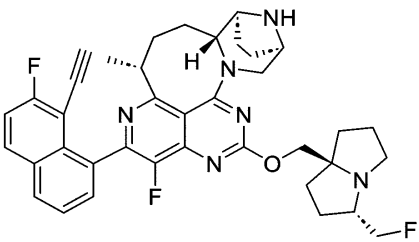
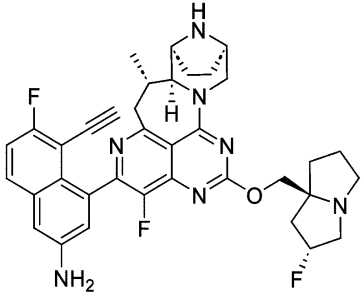
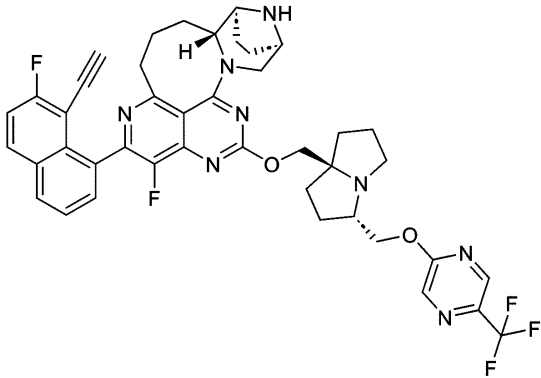
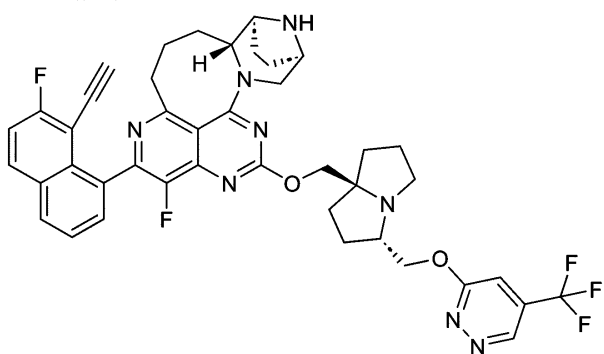
30

40

50

【表 2 - 3 8】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
195		0.07	1.5	
196		0.1	1.8	
197		0.04	2.4	
198		0.02	2.4	

10

20

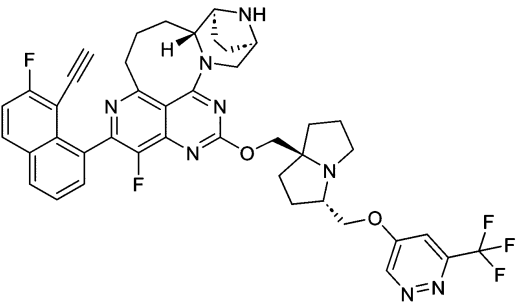
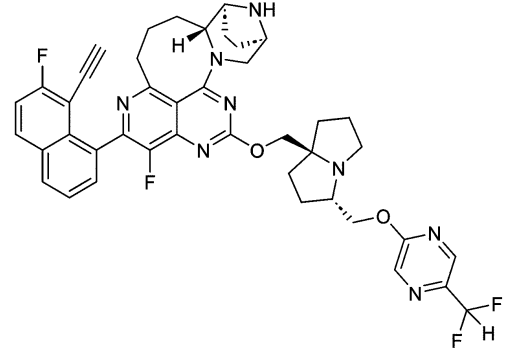
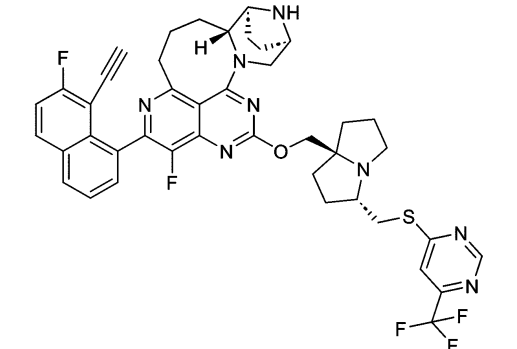
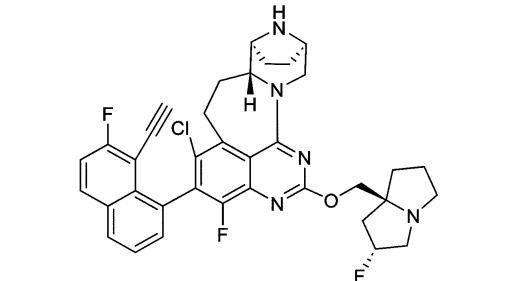
30

40

50

【表 2 - 3 9】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
199		0.07	3.2	
200		0.05	2.9	
201		0.02	10	
202		0.37	64	

10

20

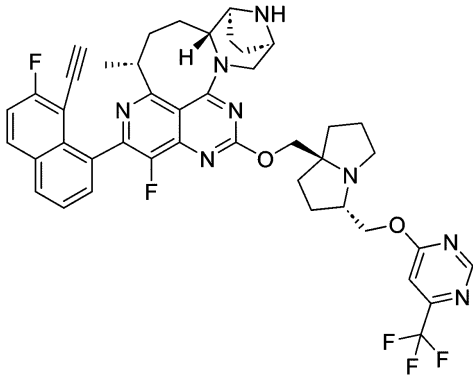
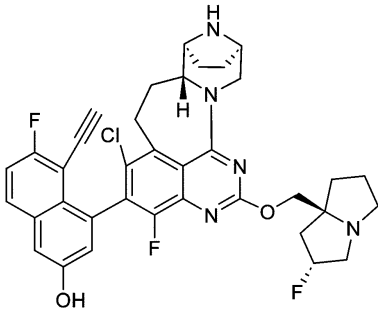
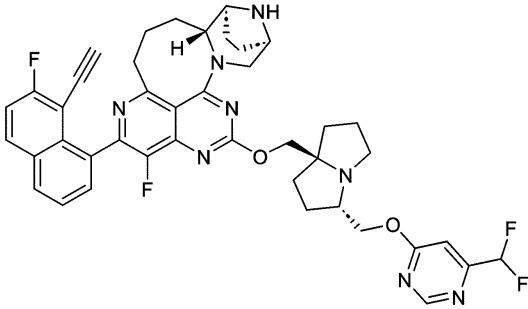
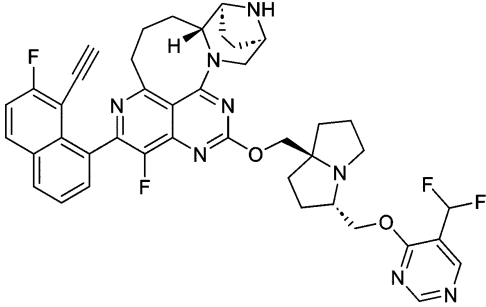
30

40

50

【表 2 - 4 0】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
203		0.12	1.2	
204		0.1	1.3	
205		0.06	2.2	
206		0.04	1.6	

10

20

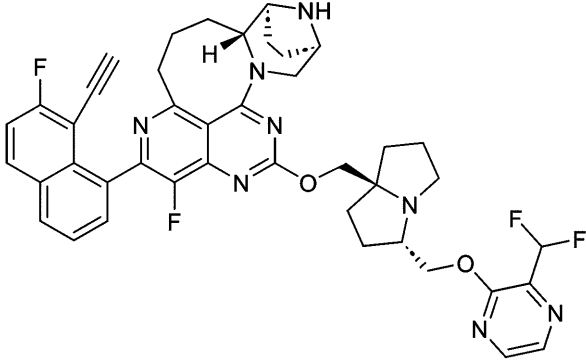
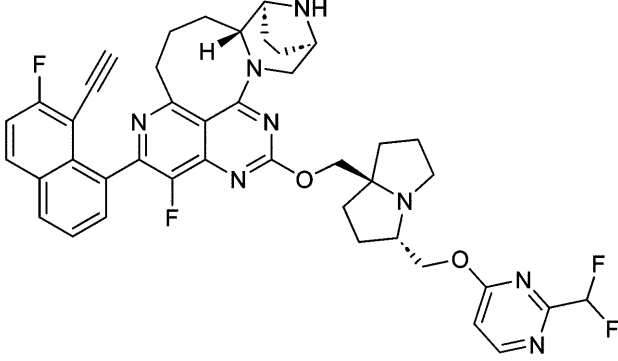
30

40

50

【表 2 - 4 1】

(表 2 の続き)

実施例 番号	構造	G12D IC ₅₀ (nM)	G12D 2D EC ₅₀ (nM)	G12D 3D EC ₅₀ (nM)
207		0.06	1	
208		0.09	3.3	

10

20

【1152】

本開示は様々な実施形態及び技術を参照する。しかしながら、本開示の趣旨及び範囲内に留まりながら、多くの変形及び修正を行うことができることを理解されたい。説明は、特許請求される主題の例示とみなされるべきであり、添付の特許請求の範囲を、例示される特定の実施形態に限定することを意図するものではないことを理解して行われる。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/065991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P35/00 C07D498/16 C07D498/22 A61K31/553
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P C07D

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KWAN ALBERT K. ET AL: "The path to the clinic: a comprehensive review on direct KRASG12C inhibitors", JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 41, no. 1, 19 January 2022 (2022-01-19), XP093001545, DOI: 10.1186/s13046-021-02225-w Retrieved from the Internet: URL:https://link.springer.com/article/10.1186/s13046-021-02225-w/fulltext.html> page 11; figure 4 ----- -/--	1-118

☒ 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

16 June 2023

Date of mailing of the international search report

26/06/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Panday, Narendra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/065991

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/188729 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD [CN]) 15 September 2022 (2022-09-15) page 29, 3rd row, 3rd compound to page 32, last row, 2nd compound page 33, 3rd row, 4th compound; 4th row, 1st, 3rd, 5th compound; 5th row, 2nd compound to 7th row 2nd compound page 33, 7th row, 5th compound to page 39 (end of table 10) -----	1-118
X,P	WO 2023/001123 A1 (SHANGHAI ALLIST PHARMACEUTICALS CO LTD [CN]) 26 January 2023 (2023-01-26) page 5, line 6, 2nd compound to last line 2nd compound page 6, line 1, 2nd compound to line 6, 2nd compound page 7, line 7 to page 9, line 4 page 38, all compounds except 1st & 2nd in 4th row; 1st in 5th row; 3rd in last row. page 39: rows 3 and 4 page 40, 2nd row, 1st compound to 4th row, 1st compound; last compound of page 40. claims 15-17 -----	1-118
X,P	WO 2023/001141 A1 (SHANGHAI ZION PHARMA CO LTD [CN]) 26 January 2023 (2023-01-26) page 84, line 1, 2nd compound to page 107, line 2 claim 86 -----	1-118
X,P	WO 2023/030385 A1 (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC [CN] ET AL.) 9 March 2023 (2023-03-09) pages 16, 21 Bottom of page 46 to 4th row of page 52 claims 4-9 -----	1-118

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No PCT/US2023/065991
Information on patent family members				
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022188729	A1	15-09-2022	NONE	
WO 2023001123	A1	26-01-2023	NONE	
WO 2023001141	A1	26-01-2023	NONE	
WO 2023030385	A1	09-03-2023	NONE	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
C 0 7 D 498/22 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/695 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/529 (2006.01)	C 0 7 D 498/22	C S P
C 0 7 F 7/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/695	
	A 6 1 K 31/529	
	C 0 7 F 7/10	V

(32)優先日 令和4年12月8日(2022.12.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ダイ, チャオディー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ゲレロ, フアン エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ギュネイ, テズジャン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 グオ, ホンヤン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カトウ, ダリル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 キブル, アイリーン エヌ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 レザーウィズ, スコット イー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 マッキンリー, ジェシカ エル.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, カタマラン ストリート 1 0 1 7, アpartment 3

(72)発明者 メドレー, ジョナサン ウィリアム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

-
- (72)発明者 ピュン, ヒュン-ジュン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5, フリーモント, サンダーリング ドライブ 3 3 6 8
- (72)発明者 ティアン, マオチュン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ツイ, ヴィッキー エイチ.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ワトキンス, ウィリアム ジェイ.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ザイドリク, アダム ディー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 4, サンフランシスコ, 1 4 ティーエイチ ストリー
 ト 7 8 9
- (72)発明者 ジャン, ジェニファー アール.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB271 ZC201 ZC751
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 CB14 CB22 DA44 GA16 MA01 MA02
 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75
 4H049 VN01 VP01 VQ73 VR24 VU07 VW01 VW02