(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519199
(P2025-519199A)
(43)公表日　令和7年6月24日(2025.6.24)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 513/22 (2006.01)		C07D	513/22	CSP	4C086
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	519/00	301	
A61K 31/5025(2006.01)		A61K	31/5025		
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	

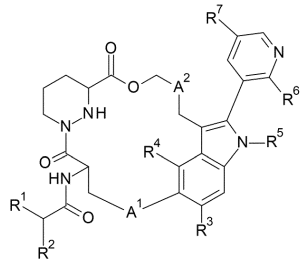
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全193頁）

(21)出願番号　特願2024-570670(P2024-570670)
(86)(22)出願日　令和5年5月30日(2023.5.30)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月11日(2024.12.11)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/064389
(87)国際公開番号　WO2023/232776
(87)国際公開日　令和5年12月7日(2023.12.7)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/096622
(32)優先日　令和4年6月1日(2022.6.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/124651
(32)優先日　令和4年10月11日(2022.10.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2023/070763
最終頁に続く

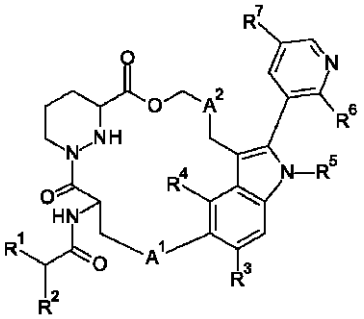
(71)出願人　514099673
エフ・ホフマン－ラ・ロシュ・アクチェンゲゼルシャフト
スイス国 シーエイチ－４０７０ バーゼル グレンツァッハーシュトラーセ １２４
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　チェン， チェンクオ
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ， ツァイルン ロード， レーン ７２０， ビルディング ナンバー ５， シー／オー ロシュ アール アンド ディー センター （チャイナ） リミテッド
(72)発明者　クオ， レイ
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　がんの治療のためのハロインドール大環状化合物

(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）



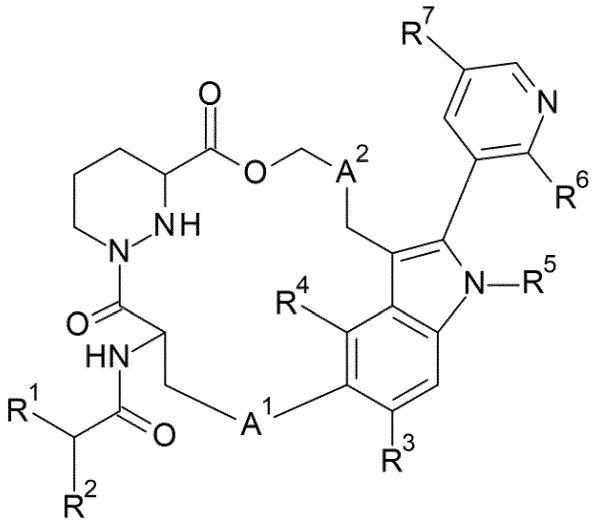
（Ｉ）、



(I)

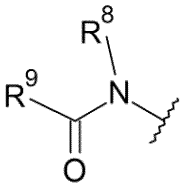
（式中、Ｒ１～Ｒ７、Ａ１およびＡ２は、本明細書に記載のとおりである）の化合物およびその薬学的に許容され得る塩、ならびに該化合物を含む組成物および該化合物を使用する方法に関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物であって、



（Ｉ）

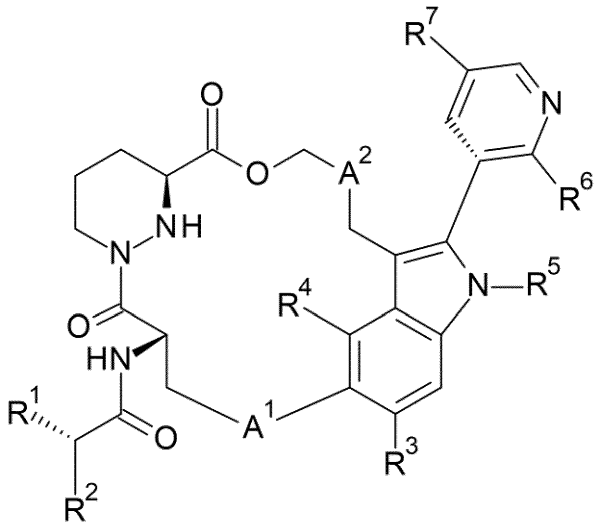
式中、
Ｒ１は、



、

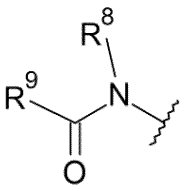
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカニル、または
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換されたアゼチジニルオキシＣ１－６アルキルであり；
Ｒ８は、Ｃ１－６アルキルであり；
Ｒ９は、ハロゲンおよび（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで２回置換されたピペリジニル、または（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換されたピロリジニルであり；
Ｒ２は、Ｃ１－６アルキルであり；
Ｒ３は、Ｈ、Ｃ１－６アルキルまたはハロゲンであり；
Ｒ４は、Ｈまたはハロゲンであり；
Ｒ５は、Ｃ１－６アルキルまたはハロＣ１－６アルキルであり；

Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{7}は、モルホリニル、（ハロＣ$_{1-6}$アルキル）ピペラジニルまたはＣ$_{1-6}$アルキルピペラジニルであり；
Ａ^{1}は、ヒドロキシで置換されたチアゾリレンまたはフェニレンであり；
Ａ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキレンであり；
ただし、Ｒ^{3}とＲ^{4}は同時にＨではない、
化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２】
式（Ｉａ）の化合物であって、



（Ｉａ）、

式中、
Ｒ^{1}は、



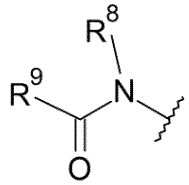
、

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカニル、または
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換されたアゼチジニルオキシＣ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{9}は、ハロゲンおよび（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで２回置換されたピペ

リジニル、または（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換されたピロリジニルであり；
Ｒ２は、Ｃ１－６アルキルであり；
Ｒ３は、Ｈ、Ｃ１－６アルキルまたはハロゲンであり；
Ｒ４は、Ｈまたはハロゲンであり；
Ｒ５は、Ｃ１－６アルキルまたはハロＣ１－６アルキルであり；
Ｒ６は、Ｃ１－６アルコキシＣ１－６アルキルであり；
Ｒ７は、モルホリニル、（ハロＣ１－６アルキル）ピペラジニルまたはＣ１－６アルキルピペラジニルであり；
Ａ１は、ヒドロキシで置換されたチアゾリレンまたはフェニレンであり；
Ａ２は、Ｃ１－６アルキレンであり；
ただし、Ｒ３とＲ４は同時にＨではない、
化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３】

請求項１または２に記載の化合物であって、
Ｒ１は、

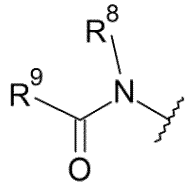


、

（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル、または
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタニルであり；
Ｒ８は、Ｃ１－６アルキルであり；
Ｒ９は、ハロゲンおよび（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで２回置換されたピペリジニル、または（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換されたピロリジニルである、化合物。

【請求項４】

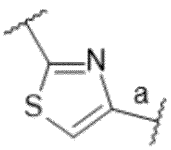
請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物であって、
Ｒ１は、



、

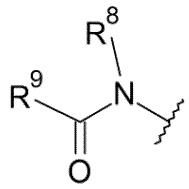
クロロ（フルオロ）アセチルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、
クロロ（フルオロ）アセチルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル、
クロロ（フルオロ）アセチルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５

］ウンデカン－２－イル、または
クロロ（フルオロ）アセチルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イルであり；
R^8は、メチルであり；
R^9は、フルオロおよびクロロ（フルオロ）アセチルで２回置換されたピペリジニル、またはクロロ（フルオロ）アセチルで置換されたピロリジニルである、化合物。
【請求項５】
R^1が、（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル、９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル、２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル、１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－４－ピペリジニルまたは１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］ピロリジン－３－イルである、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
R^2がイソプロピルである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
R^3が、Ｈ、メチルまたはフルオロである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
R^3がフルオロである、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
R^4が、Ｈまたはフルオロである、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
R^4がＨである、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
R^5が、エチルまたは２，２，２－トリフルオロエチルである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
R^6が１－メトキシエチルである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
R^7が、モルホリニル、４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イルまたは４－メチルピペラジン－１－イルである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
A^1が



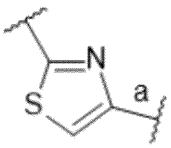
であり、結合「ａ」がインドール環に結合する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
A^2がジメチルメチレンである、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】

請求項１または２に記載の化合物であって、
R^1は、



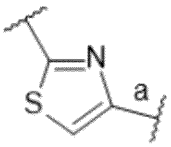
、

（ジハロC_{1-6}アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナニル、
（ジハロC_{1-6}アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカニル、
（ジハロC_{1-6}アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル、または
（ジハロC_{1-6}アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタニルであり；
R^8は、C_{1-6}アルキルであり；
R^9は、ハロゲンおよび（ジハロC_{1-6}アルキル）カルボニルで２回置換されたピペリジニル、または（ジハロC_{1-6}アルキル）カルボニルで置換されたピロリジニルであり；
R^2は、C_{1-6}アルキルであり；
R^3は、ハロゲンであり；
R^4は、Ｈであり；
R^5は、C_{1-6}アルキルまたはハロC_{1-6}アルキルであり；
R^6は、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキルであり；
R^7は、モルホリニル、（ハロC_{1-6}アルキル）ピペラジニルまたはC_{1-6}アルキルピペラジニルであり；
A^1は



であり、結合「ａ」はインドール環に結合し；
A^2は、C_{1-6}アルキレンである、
化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１７】
請求項１６に記載の化合物であって、
R^1が、（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル、９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル、２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル、１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－４－ピペリジニルまたは１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］ピロリジン－３－イルであり；
R^2が、イソプロピルであり；

Ｒ^{3}が、フルオロであり；
Ｒ^{4}が、Ｈであり；
Ｒ^{5}が、エチルまたは２，２，２－トリフルオロエチルであり；
Ｒ^{6}が、（１Ｓ）－１－メトキシエチルであり；
Ｒ^{7}が、モルホリニル、４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イルまたは４－メチルピペラジン－１－イルであり；
Ａ^{1}が



であり、結合「ａ」はインドール環に結合し；
Ａ^{2}が、ジメチルメチレンである、
化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１８】
以下：
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７，２４－トリメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］

－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（８Ｓ，１４Ｓ）－２５－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；

１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７，２４－トリメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；

１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｒ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－

イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－２－［（２Ｓ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－

テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－２－［（２Ｓ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（８Ｓ，１４Ｓ）－２６－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル

－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－４－フルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］

－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9}，１^{3}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9}，１^{3}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｒ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－

１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－

１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－４－フルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［

（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－４－フルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；

（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；

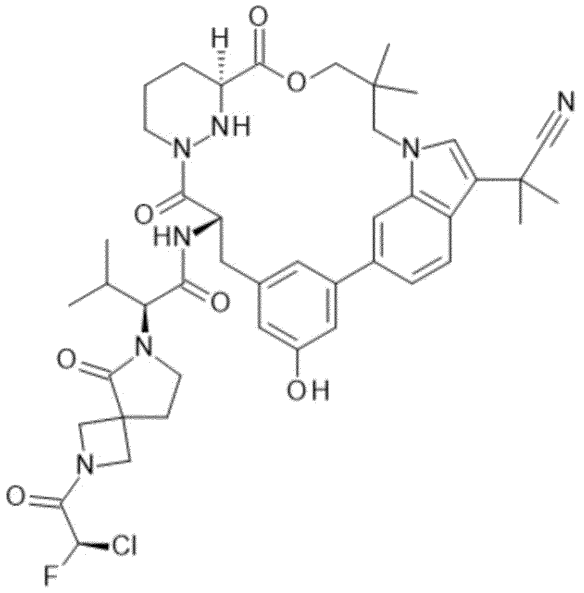
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；および

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド

から選択される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１９】

以下の構造：



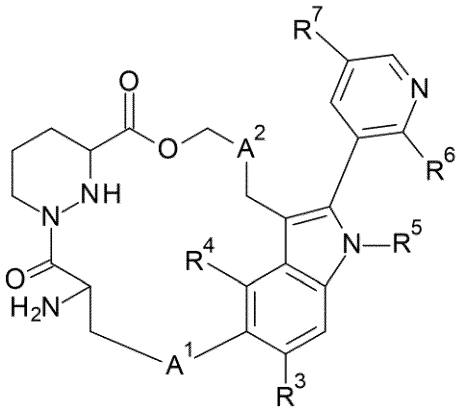
（ＲＭ４４－Ａ）

を有する化合物。

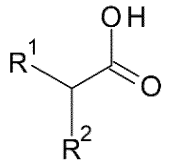
【請求項２０】

請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、以下の工程：

ａ）式（ＩＩ）の化合物、

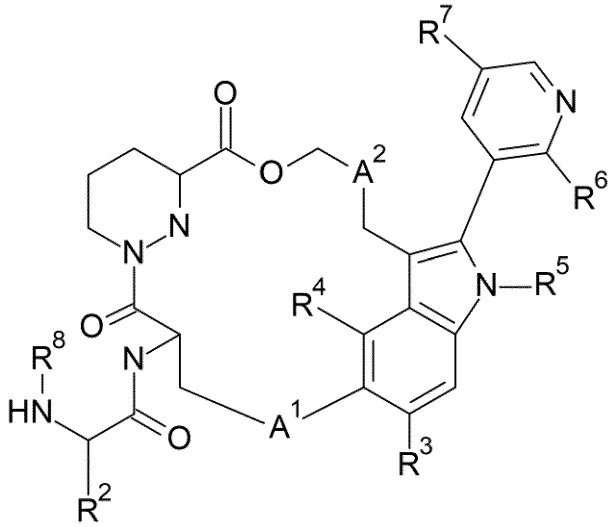


（ＩＩ）および酸（ＩＩＩ）、



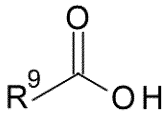
（ＩＩＩ）の、カップリング試薬および塩基の存在下でのカップリング反応を行い、式（Ｉ）の化合物を形成する工程；

ｂ）式（ＶＩ）の化合物、

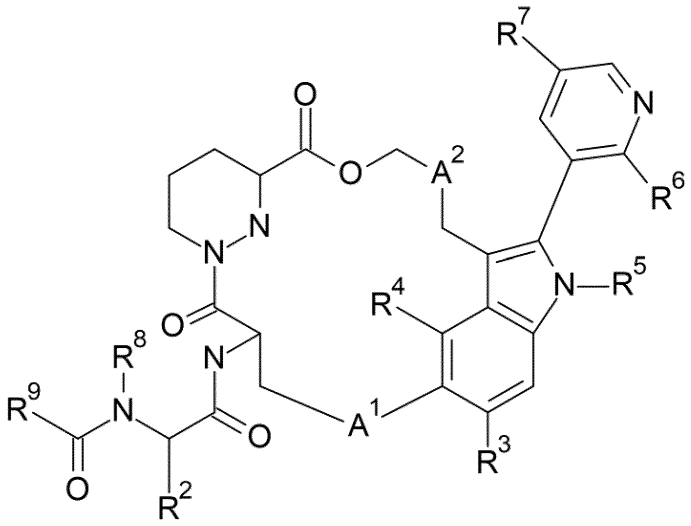


（ＶＩ）、

および酸（ＶＩＩ）、

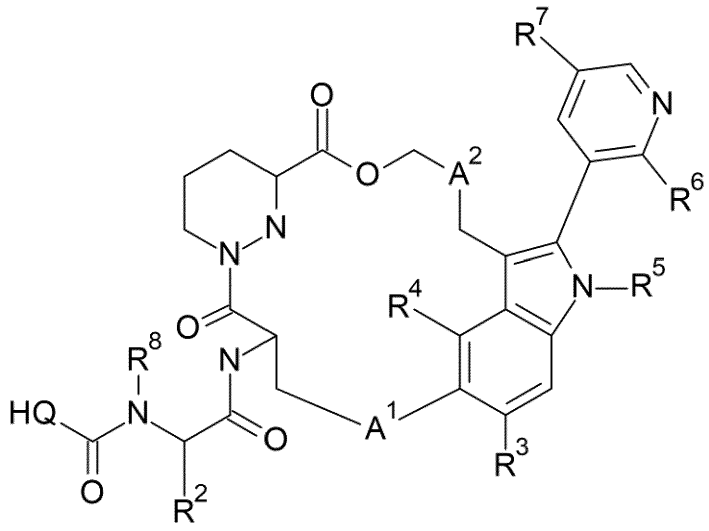


（ＶＩＩ）の、カップリング試薬および塩基の存在下でのカップリング反応を行い、式（ＶＩＩＩ）、



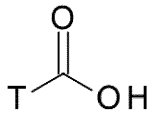
（ＶＩＩＩ）

の化合物を形成する工程；
ｃ）式（ＸＩ）の化合物、

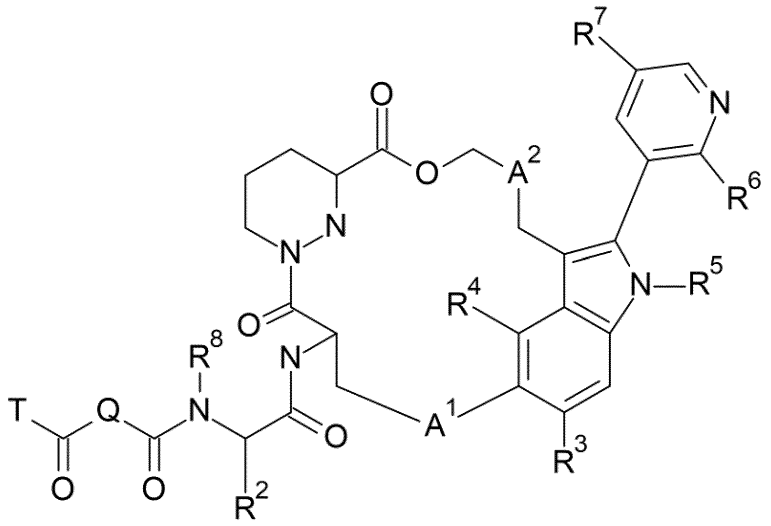


（ＸＩ）、

および酸（ＸＩＩ）、



（ＸＩＩ）の、カップリング試薬および塩基の存在下でのカップリング反応を行い、式（ＸＩＩＩ）、



（ＸＩＩＩ）

の化合物を形成する工程
のいずれかを含み、
式中、Ｑは、非置換または置換ピペリジニレンまたはピロリジニレンであり；Ｔは、ジハロＣ$_{1-6}$アルキルであり；Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ａ^{1}およびＡ^{2}は、請求項１～１７のいずれか一項と同様に定義され；工程ａ）～ｃ）における前記カップリング試薬は、Ｔ$_{3}$Ｐ、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯＰまたはＥＤＣＩ／ＨＯＢｔであり；工程ａ）～ｃ）における前記塩基は、ＴＥＡ、ＤＩＥＰＡまたはＤＭＡＰである、プロセス。

【請求項２１】
治療活性物質としての使用のための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項２２】
請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物。

【請求項２３】
ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃタンパク質関連疾患を治療するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２４】
ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２ＤおよびＧ１２Ｖタンパク質関連疾患を治療するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２５】
下流エフェクターとのＲＡＳ相互作用を阻害するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、前記下流エフェクターが、ＲＡＦおよびＰＩ３Ｋである、使用。

【請求項２６】
伝播する癌性ＭＡＰＫおよびＰＩ３Ｋシグナル伝達を阻害するための、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２７】
ＫＲＡＳ変異駆動がんの治療または予防のための請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、前記がんが、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、胆嚢がん、黒色腫卵巣がんおよび子宮内膜がんから選択される、使用。

【請求項２８】
ＫＲＡＳ変異駆動がんの治療または予防のための請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、前記がんが、膵臓腺癌、結腸直腸がんおよび非小細胞肺がんか

ら選択される、使用。
【請求項２９】
ＫＲＡＳ変異駆動がんの治療または予防のための請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩であって、前記がんが、膵臓腺癌、結腸直腸がんおよび非小細胞肺がんから選択される、化合物または薬学的に許容され得る塩。
【請求項３０】
ＫＲＡＳ変異駆動がんの治療または予防のための医薬の調製のための請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、前記がんが、膵臓腺癌、結腸直腸がんおよび非小細胞肺がんから選択される、使用。
【請求項３１】
ＫＲＡＳ変異駆動がんの治療または予防のための方法であって、前記がんが、膵臓腺癌、結腸直腸がんおよび非小細胞肺がんから選択され、前記方法が、治療有効量の請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。
【請求項３２】
請求項２０に記載のプロセスに従って製造された場合の、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。
【請求項３３】
本明細書で先に記載されているとおりの発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、哺乳動物における治療および／または予防に有用な有機化合物、特にがんを治療するのに有用なＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの阻害に関する。
【背景技術】
【０００２】
ＲＡＳは、最もよく知られているがん原遺伝子の１つである。ヒトがんの約３０％は、３つの最も注目すべきメンバー、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ、およびＮＲＡＳに変異を含有しており、それらを最も一般的な癌性ドライバーにしている。ＫＲＡＳ変異は、一般に、特に結腸直腸がん、膵臓がん、肺がんにおいて予後不良に関連する。最も頻繁に変異したＲＡＳアイソフォームとして、ＫＲＡＳは過去数年に集中的に研究されてきた。最も一般的に発生するＫＲＡＳ対立遺伝子（Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１３Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｓ、Ｑ６１Ｈなどを含む）の中で、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖは、結腸直腸がん（ＣＲＣ）、膵管腺がん（ＰＤＡＣ）、肺腺がん（ＬＵＡＤ）全体の全Ｋ－ＲＡＳ駆動がんの半分超を表す。注目すべきことに、ＫＲＡＳ野生型増幅はまた、全てのＫＲＡＳ変化がん（卵巣、食道胃、子宮）の約７％にみられ、上位の変化の中に入る。
【０００３】
全てのＲＡＳタンパク質は、ＧＴＰをＧＤＰに加水分解する小型ＧＴＰアーゼのタンパク質ファミリーに属する。ＫＲＡＳは、エフェクター結合ローブと、それに続くアロステリックローブと、膜固定を担うカルボキシ末端領域とに構造的に分けられる。エフェクターローブは、Ｐループ、スイッチＩ、およびスイッチＩＩ領域を含む。スイッチＩ／ＩＩループは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）経路におけるＲＡＦまたはホスファチジルイノシトール３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）／プロテインキナーゼＢ（ＡＫＴ）経路におけるＰＩ３Ｋを含むエフェクタータンパク質とのタンパク質間相互作用を媒介することによって、ＫＲＡＳ下流シグナル伝達において重要な役割を果たす。
【０００４】
ＫＲＡＳタンパク質は、それぞれＧＴＰおよびＧＤＰへの結合を介して不活性形態から活性形態に切り替わる。生理的条件下では、これらの２つの状態間の移行は、グアニンヌクレオチド交換因子（ＧＥＦ）、例えば、Ｓｏｎ　Ｏｆ　Ｓｅｖｅｎｌｅｓｓ　Ｈｏｍｏｌｏｇ　１（ＳＯＳ１）、またはＧＴＰへのＧＤＰの交換の触媒、固有のＧＴＰアーゼ活性の増強、もしくはＲＡＳ媒介ＧＴＰ加水分解の促進に関与するＧＴＰアーゼ活性化タン

パク質（ＧＡＰ）によって調節される。細胞外刺激に応答して、不活性ＲＡＳ－ＧＤＰは、ＲＡＦ　ＲＡＳ結合ドメイン（ＲＡＦ^{ＲＢＤ}）に直接結合する活性ＲＡＳ－ＧＴＰに変換され、ＲＡＦキナーゼファミリーを細胞質から膜にリクルートし、そこで二量体化して活性になる。その後、活性化されたＲＡＦは、その下流のマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＥＫ）および細胞外シグナル制御キナーゼ（ＥＲＫ）に対して一連のリン酸化反応を行い、増殖シグナルを伝播する。プロテインキナーゼのＲＡＦファミリー（３つの既知のアイソフォームＡＲＡＦ、ＢＲＡＦ、ＣＲＡＦ／ＲＡＦ１）のうち、ＢＲＡＦは最も頻繁に変異しており、依然としてＭＥＫの最も強力な活性化因子である。個々のＲＡＳおよびＲＡＦファミリーメンバーが異なる結合優先性を明らかにしたにもかかわらず、全てのＲＡＦは、ＫＲＡＳ阻害を特徴付けるために頻繁に使用される、ＭＡＰＫシグナル伝達の順方向伝達のための保存されたＲＢＤを有する（例えば、本明細書のＫＲＡＳ－ＢＲＡＦ^{ＲＢＤ}）。ＫＲＡＳの場合、１２、１３、６１、および１４６位の変異は、ヌクレオチド加水分解を損なうかまたはヌクレオチド交換を活性化することによって活性ＫＲＡＳ形態へのシフトをもたらし、腫瘍発生に至るＭＡＰＫ経路の過剰活性化をもたらす。

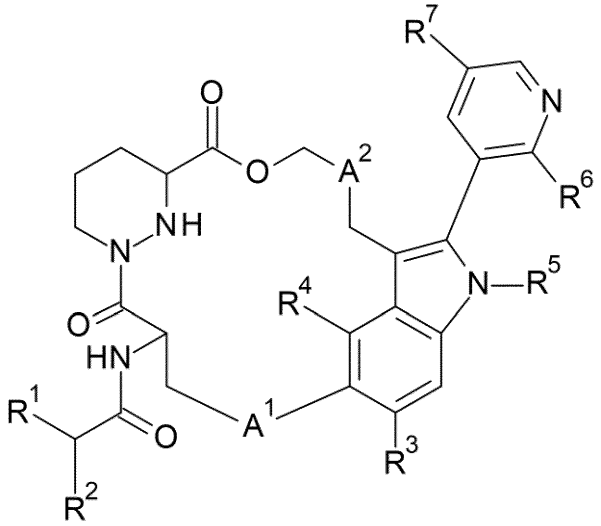
【０００５】

がん悪性におけるその十分に認識された重要性にもかかわらず、過去の継続的な努力は、最近までＫＲＡＳ変異体がんの承認された治療法を開発することができず、第一選択薬ＡＭＧ５１０が、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ駆動非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）における第二選択治療として迅速に承認された。それにもかかわらず、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤に対する臨床的に獲得された耐性が、約６ヶ月の治療後に疾患の進行と共に厳密に現れる。変異の全てが収束してＲＡＳ－ＭＡＰＫシグナル伝達を再活性化し、癌性ホットスポット（例えば、Ｇ１２／Ｇ１３／Ｑ６１）におけるおよびスイッチＩＩポケット（例えば、Ｈ９５、Ｒ６８、およびＹ９６）内の二次ＲＡＳ変異体が観察されている。さらに、全ＫＲＡＳ変異または野生型増幅駆動がんの８５％超が依然として新規薬剤を欠いている。まとめると、無数の逃避機構および様々な癌性対立遺伝子の両方が、さらなるＫＲＡＳ治療の緊急の医学的必要性を強調している。このように、本発明者らは、ＫＲＡＳ変異体駆動がんの治療のためにＫＲＡＳ対立遺伝子を標的とし、阻害する経口化合物を発明した。

【発明の概要】

【０００６】

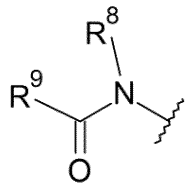
本発明は、式（Ｉ）の新規な化合物であって、



（Ｉ）、

式中、

Ｒ^{1}は、



、

（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換された６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカニル、または
（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換されたアゼチジニルオキシＣ１－６アルキルであり；
式中、Ｒ^{8}は、Ｃ１－６アルキルであり；
Ｒ^{9}は、ハロゲンおよび（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで２回置換されたピペリジニル、または（ジハロＣ１－６アルキル）カルボニルで置換されたピロリジニルであり；
Ｒ^{2}は、Ｃ１－６アルキルであり；
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ１－６アルキルまたはハロゲンであり；
Ｒ^{4}は、Ｈまたはハロゲンであり；
Ｒ^{5}は、Ｃ１－６アルキルまたはハロＣ１－６アルキルであり；
Ｒ^{6}は、Ｃ１－６アルコキシＣ１－６アルキルであり；
Ｒ^{7}は、モルホリニル、（ハロＣ１－６アルキル）ピペラジニルまたはＣ１－６アルキルピペラジニルであり；
Ａ^{1}は、ヒドロキシで置換されたチアゾリレンまたはフェニレンであり；
Ａ^{2}は、Ｃ１－６アルキレンであり；
ただし、Ｒ^{3}とＲ^{4}は同時にＨではない、
化合物またはその薬学的に許容され得る塩に関する。

【０００７】

本発明はまた、それらの製造、本発明による化合物に基づく医薬およびそれらの生産、ならびにＫＲＡＳの阻害剤としてのそれらの式（Ｉ）または（Ｉａ）の化合物の使用に関する。

【０００８】

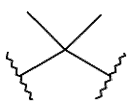
式（Ｉ）または（Ｉａ）の化合物は、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２ＤおよびＧ１２Ｖに対して良好なＫＲＡＳ阻害を示す。別の実施形態では、本発明の化合物は、優れたがん細胞阻害およびヒト肝細胞安定性を示した。さらに、式（Ｉ）または（Ｉａ）の化合物はまた、良好なまたは改善された細胞傷害性、溶解度プロファイルを示す。さらに、本発明の化合物は、参照化合物と比較してＧＳＨ毒性の問題に対処した。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】化合物４ｆ１のＸ線結晶解析。
【図２】化合物４ｆ２のＸ線結晶解析。

【図３】化合物Ｍ２のＸ線結晶解析。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
定義
「Ｃ$_{1-6}$アルキル」という用語は、１～６個、特に１～４個の炭素原子を含有する飽和直鎖または分岐鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチルなどを示す。特定の「Ｃ$_{1-6}$アルキル」基は、メチル、エチル、およびｎ－プロピルである。
【００１１】
「Ｃ$_{1-6}$アルキレン」という用語は、１～６個の炭素原子の直鎖もしくは分岐飽和二価炭化水素基または３～６個の炭素原子の二分岐飽和二価炭化水素基を示す。Ｃ$_{1-6}$アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、２－メチルプロピレン、ブチレン、２－エチルブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが挙げられる。
【００１２】
「ハロゲン」および「ハロ」という用語は、本明細書で互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを示す。
【００１３】
「ハロインドール」という用語は、１または複数の水素原子が同じまたは異なるハロゲン原子によって置き換えられているインドールを示す。
【００１４】
「ジハロＣ$_{1-6}$アルキル」という用語は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基の水素原子の２つが、同じまたは異なるハロゲン原子で置き換えられているＣ$_{1-6}$アルキル基を示す。ジハロＣ$_{1-6}$アルキルの例としては、ジフルオロまたはクロロ（フルオロ）－メチル、－エチルまたは－プロピル、特にジフルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチルまたはクロロ（フルオロ）メチルが挙げられる。
【００１５】
「ハロＣ$_{1-6}$アルキル」という用語は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基の水素原子の少なくとも１つが、同じまたは異なるハロゲン原子で置き換えられているＣ$_{1-6}$アルキル基を示す。ハロＣ$_{1-6}$アルキルの例としては、フルオロ、ジフルオロ－またはクロロ（フルオロ）－メチル、－エチルまたは－プロピル、例えばフルオロメチル、ジフルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、クロロ（フルオロ）メチル、トリフルオロエチル、またはトリフルオロメチルが挙げられる。
【００１６】
「フェニレン」という用語は、二価のフェニル基を示す。
【００１７】
「ピペリジニレン」という用語は、二価のピペリジニル基を示す。
【００１８】
「ピロリジニレン」という用語は、二価のピロリジニル基を示す。
【００１９】
「チアゾリレン」という用語は、二価のチアゾリル基を示す。
【００２０】
「オキソ」という用語は、二価の酸素原子＝Ｏを示す。
【００２１】
「アゼチジニルオキシ」という用語は、アゼチジニル－Ｏ－を示す。
【００２２】
「ジメチルメチレン」という用語は、



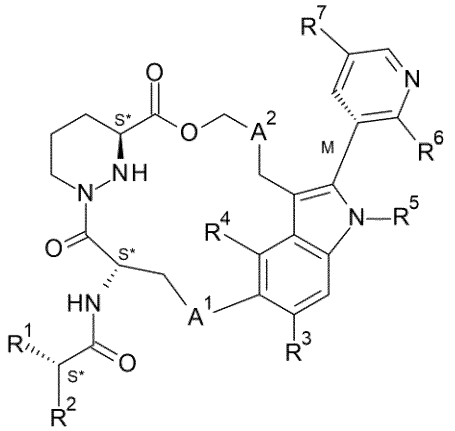
を示す。

【００２３】

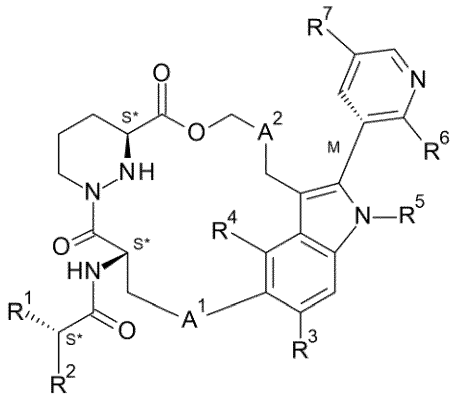
「保護基」という用語は、化学反応が、合成化学において慣用的に関連する意味において、別の保護されていない反応部位で選択的に行われ得るように、多官能化合物中の反応部位を選択的にブロックする基を示す。保護基は、適切なポイントで除去することができる。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基、またはヒドロキシ保護基である。

【００２４】

当業者は、式（Ｉａ）および（Ｉａ’）の化合物の以下の構造が特にキラル中心について等しいことを理解するであろう。



（Ｉａ’）



（Ｉａ）

【００２５】

「薬学的に許容され得る塩」という用語は、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない塩を意味する。薬学的に許容され得る塩は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。

【００２６】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸などの無機酸、ならびにギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、およびサリチル酸などの、脂肪族類、脂環式類、芳香族類、アリール基含有脂肪族（ａｒａｌｉｐｈａｔｉｃ）類、複素環式類、カルボン酸類、およびスルホン酸類の有機酸から選択される有機酸で形成される薬学的に許容

され得る塩を表す。

【００２７】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」という用語は、有機塩基または無機塩基で形成される薬学的に許容され得る塩を意味する。許容され得る無機塩基の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、およびアルミニウム塩が挙げられる。薬学的に許容され得る有機非毒性塩基から誘導される塩としては、天然の置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、およびポリアミン樹脂を含む、第一級、第二級、および第三級アミン、置換アミンの塩が挙げられる。

【００２８】

「薬学的に活性な代謝物」という用語は、特定の化合物またはその塩の体内での代謝を通じて産生される薬理学的に活性な生成物を示す。体内に入った後、ほとんどの薬物はその物理特性および生物学的効果を変化させ得る化学反応のための基質となる。これらの代謝的転化は、通常、本発明の化合物の極性に影響を与え、薬物が体内に分配されて体内から排泄される方法を変える。しかしながら、場合によっては、治療効果のために薬物の代謝が必要とされる。

【００２９】

「治療有効量」という用語は、対象へ投与されると、（ｉ）特定の疾患、症状もしくは障害を治療するもしくは予防する、（ｉｉ）特定の疾患、症状もしくは障害のうちの１または複数の症候を減弱させる、寛解させる、もしくは除去する、または（ｉｉｉ）本明細書に説明する特定の疾患、症状もしくは障害のうちの１または複数の症候の発症を予防するもしくは遅延させる、本発明の化合物または分子の量を表す。治療有効量は、化合物、治療される疾患の状態、治療される疾患の重症度、対象の齢および相対的な健康状態、投与の経路および形式、担当の医師または獣医の判断、ならびに他の因子によって変わることになる。

【００３０】

「医薬組成物」という用語は、薬学的に許容され得る添加物と一緒に治療有効量の活性医薬成分を含む混合物または溶液であって、哺乳動物、例えば、それを必要とするヒトに投与される、混合物または溶液を表す。

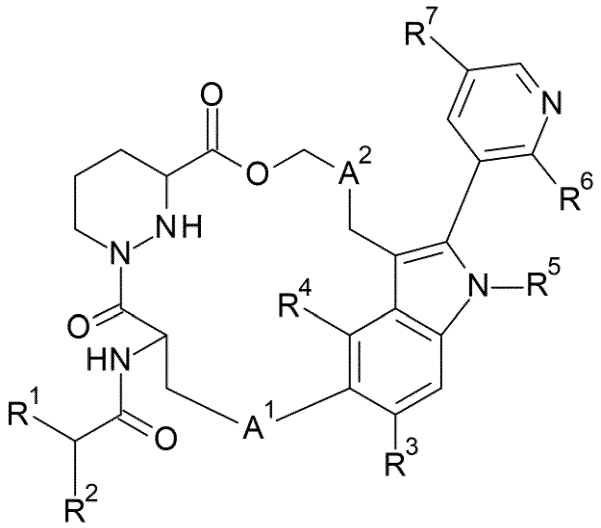
【００３１】

「薬学的に許容され得る添加物」、「薬学的に許容され得る担体」および「治療的に不活性な添加物」という用語は、互換性をもって使用可能であり、医薬の調合において使用される、医薬組成物中の、治療活性を有せず、かつ投与される対象に対して無毒性である任意の薬学的に許容され得る成分、例えば、崩壊薬、結合剤、充填剤、溶媒、バッファー、等張化剤、安定剤、抗酸化剤、界面活性剤、担体、希釈剤、または滑沢剤を意味する。

【００３２】

ＫＲＡＳの阻害剤

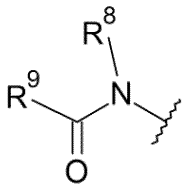
本発明は、（ｉ）式（Ｉ）の化合物であって、



（Ｉ）、

式中、

Ｒ^{1}は、



、

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナニル、

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカニル、

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル、

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタニル、

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカニル、または

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換されたアゼチジニルオキシＣ$_{1-6}$アルキルであり；

式中、Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{9}は、ハロゲンおよび（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで２回置換されたピペリジニル、または（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換されたピロリジニルであり；

Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲンであり；

Ｒ^{4}は、Ｈまたはハロゲンであり；

Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロＣ$_{1-6}$アルキルであり；

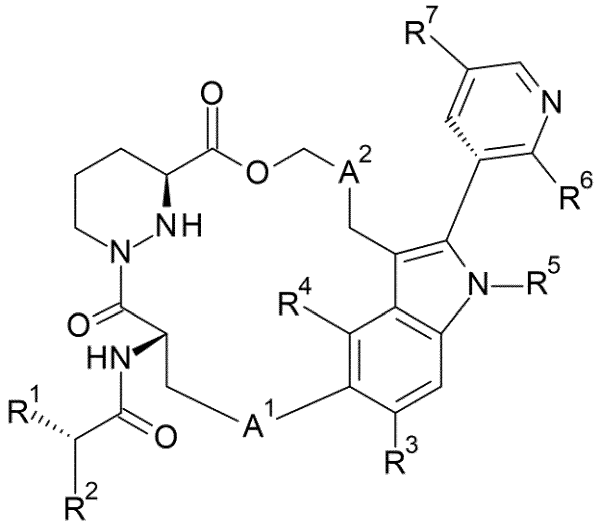
Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{7}は、モルホリニル、（ハロＣ$_{1-6}$アルキル）ピペラジニルまたはＣ$_{1-6}$アルキルピペラジニルであり；

Ａ^{1}は、ヒドロキシで置換されたチアゾリレンまたはフェニレンであり；
Ａ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキレンであり；
ただし、Ｒ^{3}とＲ^{4}は同時にＨではない、
化合物、またはその薬学的に許容され得る塩に関する。

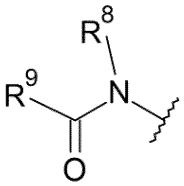
【００３３】

本発明の別の実施形態は、（ｉｉ）式（Ｉａ）の化合物であり、



（Ｉａ）、

式中、
Ｒ^{1}は、



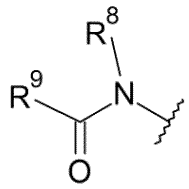
、

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカニル、または
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換されたアゼチジニルオキシＣ$_{1-6}$アルキルであり；
式中、Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{9}は、ハロゲンおよび（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで２回置換されたピペリジニル、または（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換されたピロリジニルであり；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲンであり；
Ｒ^{4}は、Ｈまたはハロゲンであり；
Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロＣ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{7}は、モルホリニル、（ハロＣ$_{1-6}$アルキル）ピペラジニルまたはＣ$_{1-6}$アルキルピペラジニルであり；
Ａ^{1}は、ヒドロキシで置換されたチアゾリレンまたはフェニレンであり；
Ａ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキレンであり；
ただし、Ｒ^{3}とＲ^{4}は同時にＨではない、
化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００３４】

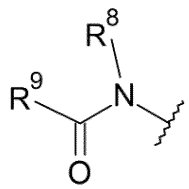
本発明のさらなる実施形態は、（ｉｉｉ）（ｉ）もしくは（ｉｉ）による式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩であり、式中、
Ｒ^{1}は、



、

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル、または
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタニルであり；
式中、Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{9}は、ハロゲンおよび（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで２回置換されたピペリジニル、または（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換されたピロリジニルである。

本発明のさらなる実施形態は、（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩であり、式中
Ｒ^{1}は、

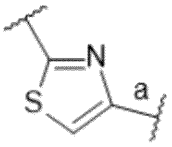


、

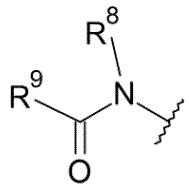
クロロ（フルオロ）アセチルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、
クロロ（フルオロ）アセチルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル、
クロロ（フルオロ）アセチルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル、または
クロロ（フルオロ）アセチルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４

］オクタン－６－イルであり；
式中、R^8は、メチルであり；
R^9は、フルオロおよびクロロ（フルオロ）アセチルで２回置換されたピペリジニル、またはクロロ（フルオロ）アセチルで置換されたピロリジニルである。
【００３５】
本発明のさらなる実施形態は、（ｖ）（ｉ）～（ｉｖ）のいずれか１つによる式（Ｉ）または（Ｉａ）の化合物であり、式中、R^1は、（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル、９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル、２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル、１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－４－ピペリジニルまたは１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］ピロリジン－３－イルである。
【００３６】
本発明のさらなる実施形態は、（ｖｉ）R^2が、イソプロピルである、（ｉ）～（ｖ）のいずれか１つに記載の、式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００３７】
本発明のさらなる実施形態は、（ｖｉｉ）R^3がＨ、メチルまたはフルオロである、（ｉ）～（ｖｉ）のいずれか１つによる式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００３８】
本発明のさらなる実施形態は、（ｖｉｉｉ）R^3がフルオロである、（ｉ）～（ｖｉｉ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００３９】
本発明のさらなる実施形態は、（ｉｘ）R^4がＨまたはフルオロである、（ｉ）～（ｖｉｉｉ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００４０】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘ）R^4がＨである、（ｉ）～（ｉｘ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００４１】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉ）R^5がエチルまたは２，２，２－トリフルオロエチルである、（ｉ）～（ｘ）のいずれか１つによる式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００４２】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉｉ）１－メトキシエチルである、（ｉ）～（ｘｉ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００４３】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉｉｉ）R^7がモルホリニル、４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イルまたは４－メチルピペラジン－１－イルである、（ｉ）～（ｘｉｉ）のいずれか１つによる式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００４４】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉｖ）Ａ^{1}が

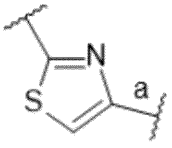


であり、結合「ａ」がインドール環に結合している、（ｉ）～（ｘｉｉｉ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００４５】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｖ）Ａ^{2}がジメチルメチレンである、（ｉ）～（ｘｉｖ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００４６】
本発明の別の実施形態は、（ｘｖｉ）（ｉ）または（ｉｉ）による式（Ｉ）または（Ｉａ）の化合物であり、式中、
Ｒ^{1}は、

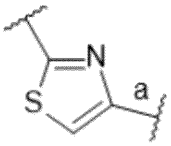


、

（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカニル、
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカニル、または
（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換された５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタニルであり；
式中、Ｒ^{8}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{9}は、ハロゲンおよび（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで２回置換されたピペリジニル、または（ジハロＣ$_{1-6}$アルキル）カルボニルで置換されたピロリジニルであり；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{3}は、ハロゲンであり；
Ｒ^{4}は、Ｈであり；
Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロＣ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{7}は、モルホリニル、（ハロＣ$_{1-6}$アルキル）ピペラジニルまたはＣ$_{1-6}$アルキルピペラジニルであり；
Ａ^{1}は



であり、結合「ａ」はインドール環に結合し；
　A^2は、C_{1-6}アルキレンである、
　化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００４７】
　本発明の別の実施形態は、（ｘｖｉｉ）（ｘｖｉ）による式（Ｉ）または（Ｉａ）の化合物であり、式中、
　R^1は、（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル、９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル、２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル、１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－４－ピペリジニルまたは１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］ピロリジン－３－イルであり；
　R^2は、イソプロピルであり；
　R^3は、フルオロであり；
　R^4は、Ｈであり；
　R^5は、エチルまたは２，２，２－トリフルオロエチルであり；
　R^6は、（１Ｓ）－１－メトキシエチルであり；
　R^7は、モルホリニル、４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イルまたは４－メチルピペラジン－１－イルであり；
　A^1は



であり、結合「ａ」はインドール環に結合し；
　A^2は、ジメチルメチレンである、
　化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００４８】
　本発明の別の実施形態は、（ｘｖｉｉｉ）以下から選択される式（Ｉ）または（Ｉａ）の化合物：
　（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
　（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピ

ル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７，２４－トリメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2}，^{5}．１^{9}，^{13}．０^{22}，^{26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2}，^{5}．１^{9}，^{13}．０^{22}，^{26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2}，^{5}．１^{9}，^{13}．０^{22}，^{26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2}，^{5}．１^{9}，^{13}．０^{22}，^{26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（８Ｓ，１４Ｓ）－２５－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2}，^{6}．１^{10}，^{14}．０^{23}，^{27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７，２４－トリメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2}，^{5}．１^{9}，^{13}．０^{22}，^{26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－Ｎ－［（１

Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｒ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］

－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－２－［（２Ｓ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－２－［（２Ｓ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テト

ラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（８Ｓ，１４Ｓ）－２６－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン

－３－カルボキサミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－４－フルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキ

ソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｒ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（

２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

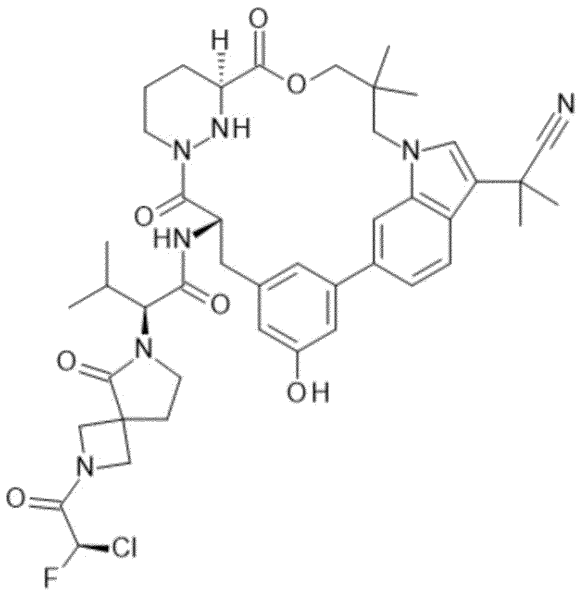
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－４－フルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；

（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２

８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－４－フルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド；
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；および
（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；
またはその薬学的に許容され得る塩である。
【００４９】

本発明の別の実施形態は、（ｘｉｘ）以下の構造：



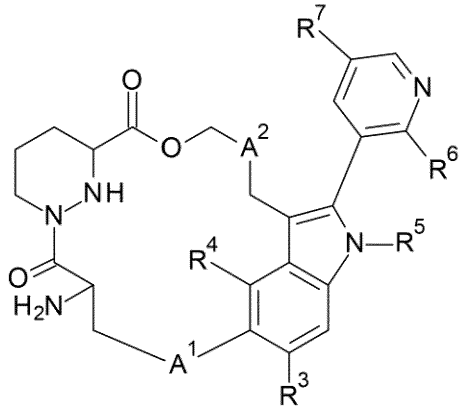
（ＲＭ４４－Ａ）

を有する化合物に関する。

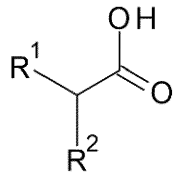
【００５０】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘ）（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物を調製するためのプロセスであって、以下の工程のいずれか：

ａ）式（ＩＩ）の化合物、

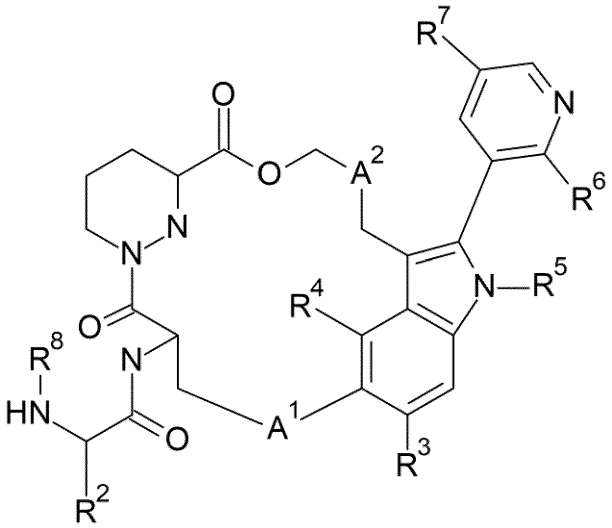


（ＩＩ）および酸（ＩＩＩ）、



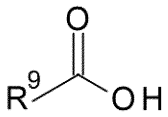
（ＩＩＩ）の、カップリング試薬および塩基の存在下でのカップリング反応を行い、式（Ｉ）の化合物を形成する工程、

ｂ）式（ＶＩ）の化合物、

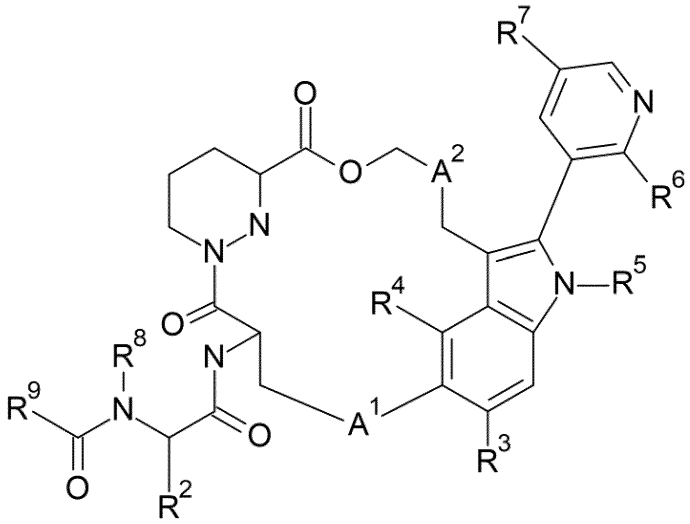


（ＶＩ）、

および酸（ＶＩＩ）、



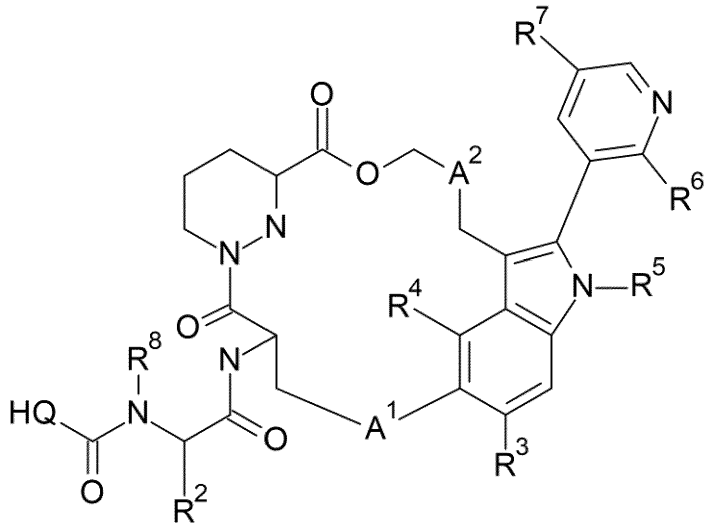
（ＶＩＩ）の、カップリング試薬および塩基の存在下でのカップリング反応を行い、式（ＶＩＩＩ）、



（ＶＩＩＩ）

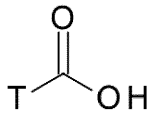
の化合物を形成する工程、

ｃ）式（ＸＩ）の化合物、

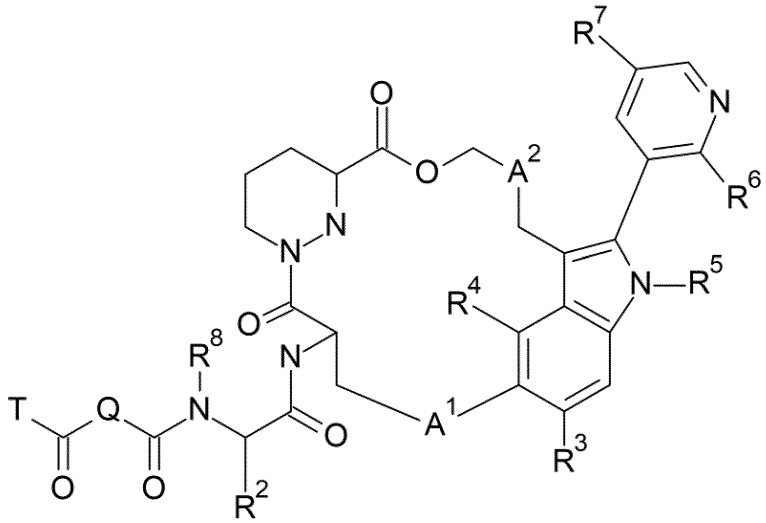


（ＸＩ）、

および酸（ＸＩＩ）、



（ＸＩＩ）の、カップリング試薬および塩基の存在下でのカップリング反応を行い、式（ＸＩＩＩ）、



（ＸＩＩＩ）

の化合物を形成する工程、を含み、

式中、Ｑは、非置換または置換ピペリジニレンまたはピロリジニレンであり；Ｔは、ジハロＣ$_{1-6}$アルキルであり；Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ａ^{1}およびＡ^{2}は、（ｉ）～（ｘｖｉｉ）のいずれか１つと同様に定義され；工程ａ）～ｃ）におけるカップリング試薬は、Ｔ$_{3}$Ｐ、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯＰまたはＥＤＣＩ／ＨＯＢｔであり；工程ａ）～ｃ）における塩基は、ＴＥＡ、ＤＩＥＰＡまたはＤＭＡＰである、プロセスに関する。

【００５１】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｉ）治療活性物質としての使用のための、（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物または薬学的に許容され得る塩である。

【００５２】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｉｉ）（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物および薬学的に許容され得る添加物を含む医薬組成物に関する。

【００５３】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｉｉｉ）ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃタンパク質関連疾患を治療するための、（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物の使用である。

【００５４】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｉｖ）ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２ＤおよびＧ１２Ｖタンパク質関連疾患を治療するための、（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物の使用である。

【００５５】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｖ）下流エフェクターとのＲＡＳ相互作用を阻害するための、（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物の使用であって、下流エフェクターが、ＲＡＦおよびＰＩ３Ｋである、使用である。

【００５６】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｖｉ）伝播する癌性ＭＡＰＫおよびＰＩ３Ｋシグナル伝達を阻害するための、（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物の使用である。

【００５７】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｖｉｉ）がんが、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、胆嚢がん、黒色腫、卵巣がんおよび子宮内膜がんから選択される、ＫＲＡＳ変異駆動がんの治療または予防のための、（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物の使用である。

【００５８】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｖｉｉｉ）がんが、膵臓腺癌、結腸直腸がんおよび非小細胞肺がんから選択される、ＫＲＡＳ変異駆動がんの治療または予防のための、（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物の使用である。

【００５９】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｉｘ）がんが、膵臓腺癌、結腸直腸がんおよび非小細胞肺がんから選択される、ＫＲＡＳ変異駆動がんの治療または予防のための、（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物または薬学的に許容され得る塩である。

【００６０】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｘ）がんが、膵臓腺癌、結腸直腸がんおよび非小細胞肺がんから選択される、ＫＲＡＳ変異駆動がんの治療または予防のための医薬の調製のための、（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物の使用である。

【００６１】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｘｉ）がんが、膵臓腺癌、結腸直腸がんおよび非小細胞肺がんから選択され、治療有効量の（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに定義される化合物を投与することを含む、ＫＲＡＳ変異駆動がんの治療または予防のための方法である。

【００６２】

本発明の別の実施形態は、（ｘｘｘｉｉ）（ｘｘ）のプロセスに従って製造される場合の、（ｉ）～（ｘｉｘ）のいずれか１つに記載の化合物または薬学的に許容され得る塩である。

【００６３】

医薬組成物および投与

別の実施形態は、本発明の化合物と、治療不活性担体、希釈剤または添加物とを含有する医薬組成物または医薬、ならびにこのような組成物および医薬品を調製するために本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例では、式（Ｉ）の化合物が、周囲温度で、適切なｐＨで、および所望の程度の純度で、生理学的に許容され得る担体、すなわち、使用される投与量および濃度においてレシピエントに対して非毒性である担体と混合すること

によって、生薬投与形態に製剤化され得る。製剤のｐＨは、特定の用途および化合物の濃度に主に依存するが、好ましくは約３～約８の範囲のどこかである。一例では、式（Ｉ）の化合物は、ｐＨ５の酢酸バッファー中で製剤化される。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は無菌である。化合物は、例えば、固体もしくは非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、または水溶液として保管され得る。

【００６４】

組成物は、良好な医療行為と一致した様式で製剤化、投薬、および投与される。これに関連して考慮すべき要因としては、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床的症状、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。投与される化合物の「有効量」は、そのような考慮事項によって支配され、変異体ＲＡＳ（例えば、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ）とＲＡＦとの相互作用を阻害し、癌性ＭＡＰＫシグナル伝達をブロックするのに必要な最小量である。例えば、このような量は、正常な細胞、または全体として哺乳動物に毒性である量を下回ってもよい。

【００６５】

一例では、１回の投薬当たり非経口投与される本発明の化合物の薬学的有効量は、１日当たり約０．１～１０００ｍｇ／患者の体重ｋｇ、あるいは約０．１～１０００ｍｇ／患者の体重ｋｇの範囲となり、使用される化合物の典型的な初期範囲は、０．３～１５ｍｇ／ｋｇ／日となる。別の実施形態では、錠剤およびカプセル剤等の経口単位剤形は、好ましくは、約１～約１０００ｍｇの本発明の化合物を含有する。

【００６６】

本発明の化合物は、経口、局所（頬側および舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内および硬膜外ならびに鼻腔内、ならびに局所治療のために所望される場合、病巣内投与を含む任意の適切な手段によって投与され得る。非経口注入としては、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が挙げられる。

【００６７】

本発明の化合物は、任意の便利な投与形態、例えば錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ剤、スプレー、座薬、ゲル、エマルション、貼付剤などで、投与され得る。そのような組成物は、医薬製剤において慣用的な成分、例えば、希釈剤、担体、ｐＨ調整剤、甘味料、増量剤およびさらなる活性剤を含有し得る。

【００６８】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体または添加物とを混合することによって調製される。適切な担体および添加物は当業者に周知であり、例えば、Ａｎｓｅｌ，Ｈｏｗａｒｄ Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｓｅｌ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００４；Ｇｅｎｎａｒｏ，Ａｌｆｏｎｓｏ Ｒ．，ｅｔ ａｌ．Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０００；およびＲｏｗｅ，Ｒａｙｍｏｎｄ Ｃ．Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ．Ｃｈｉｃａｇｏ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，２００５に詳細に記載されている。製剤はまた、薬物（すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物）を見栄え良く提供するためまたは薬学的製品（すなわち、医薬品）の製造を補助するための、１または複数のバッファー、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、平滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、酸化防止剤、不透明化剤、流動促進剤、プロセッシング助剤、着色料、甘味料、香料、香味料、希釈剤およびその他既知の添加剤を含み得る。

【００６９】

好適な経口剤形の例は、約１～１０００ｍｇの無水ラクトース、約１～１０００ｍｇのクロスカルメロースナトリウム、約１～１０００ｍｇのポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）Ｋ３０、および約１～１０００ｍｇのステアリン酸マグネシウムを配合された約１～１０

００ｍｇの本発明の化合物を含有する錠剤である。粉末化成分は、最初に一緒に混合され、その後、ＰＶＰの溶液と混合される。得られた組成物を乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の装置を使用して、錠剤形態に圧縮することができる。エアロゾル製剤の例は、例えば５～４００ｍｇの本発明の化合物を好適なバッファー溶液、例えばリン酸バッファーに溶解し、所望であれば、等張化剤、例えば塩化ナトリウムなどの塩を添加することによって調製され得る。溶液は、不純物および汚染物を除去するために、例えば、０．２ミクロンのフィルタを使用して濾過され得る。

【００７０】

したがって、一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体または薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物を含む。さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体または薬学的に許容され得る塩を、薬学的に許容され得る担体または添加物と共に含む医薬組成物を含む。

【００７１】

別の実施形態は、変異体ＫＲＡＳ駆動がんの治療に使用するための式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を含む。別の実施形態は、変異体ＫＲＡＳ駆動がんの治療に使用するための式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を含む。

【００７２】

以下の例ＡおよびＢは、本発明の典型的な組成物を例示するが、単にその代表としての役割を持つ。

【００７３】

例Ａ

本発明の化合物は、以下の組成の錠剤を製造するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用することができる。

錠剤あたり

有効成分	２００ｍｇ
微結晶セルロース	１５５ｍｇ
コーンスターチ	２５ｍｇ
タルク	２５ｍｇ
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	２０ｍｇ
	４２５ｍｇ

【００７４】

例Ｂ

本発明の化合物は、以下の組成のカプセルを製造するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用することができる。

カプセルあたり

有効成分	１００．０ｍｇ
コーンスターチ	２０．０ｍｇ
ラクトース	９５．０ｍｇ
タルク	４．５ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．５ｍｇ
	２２０．０ｍｇ

【００７５】

適応症および治療方法

本発明の化合物は、ＫＲＡＳタンパク質と広く発現されているシクロフィリンＡ（ＣＹＰＡ）との間の高親和性三複合体の形成を駆動することによって、ＫＲＡＳに新しい結合ポケットを誘導し、これは、ＲＡＦおよびＰＩ３Ｋなどの下流エフェクターとのＫＲＡＳ相互作用を阻害する。したがって、本発明の化合物は、伝播する癌性ＭＡＰＫおよびＰＩ３Ｋシグナル伝達を阻害し、細胞増殖、特にがん細胞を低減させるのに有用である。本発明の化合物は、ＲＡＳ変異を発現する細胞、例えばＫＲＡＳ変異によって駆動される膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、胆嚢がん、黒色腫卵巣がん、子宮内膜がんなど

におけるＲＡＳシグナル伝達の終結に有用である。あるいは、本発明の化合物は、悪性固形腫瘍におけるＲＡＳシグナル伝達の終結に有用であり、ＫＲＡＳ変異の癌性の役割は、ＭＡＰＫ、ＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ－ｍＴＯＲ（ラパマイシンの哺乳動物標的）によって駆動されるシグナル伝達などのエフェクター経路の調節不全または変異によって強化され、膵臓腺癌、結腸直腸がん、非小細胞肺がんなどにおける標的療法に有用である。

【００７６】

別の実施形態は、治療または予防を必要とする哺乳動物におけるがんを治療または予防する方法を含み、該方法は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物、立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、またはその薬学的に許容され得る塩を該哺乳動物に投与することを含む。

【００７７】

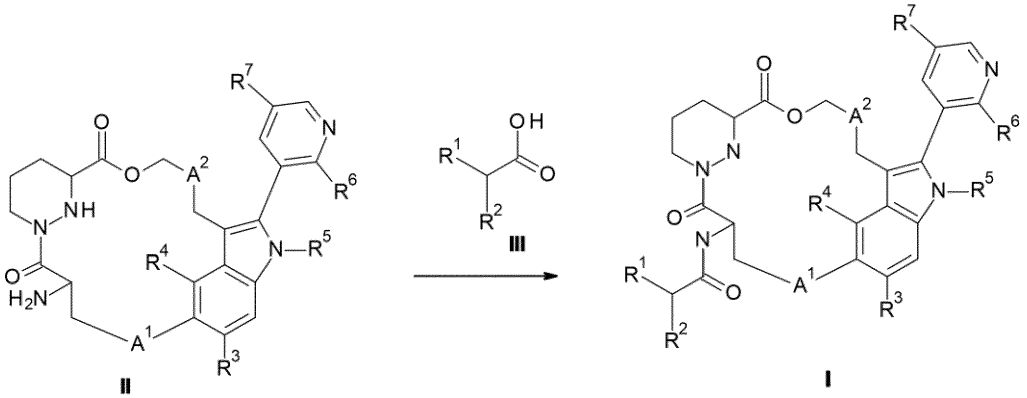
合成

本発明の化合物は、任意の従来の手段によって調製することができる。これらの化合物ならびにそれらの出発物質を合成するための好適なプロセスは、以下のスキームおよび実施例に示されている。全ての置換基、特にR^1～R^7、A^1およびA^2は、特に指示しない限り、上記で定義した通りである。さらに、別段の明白な記述がない限り、すべての反応、反応条件、略語および記号は、有機化学の当業者に周知の意味を有する。

【００７８】

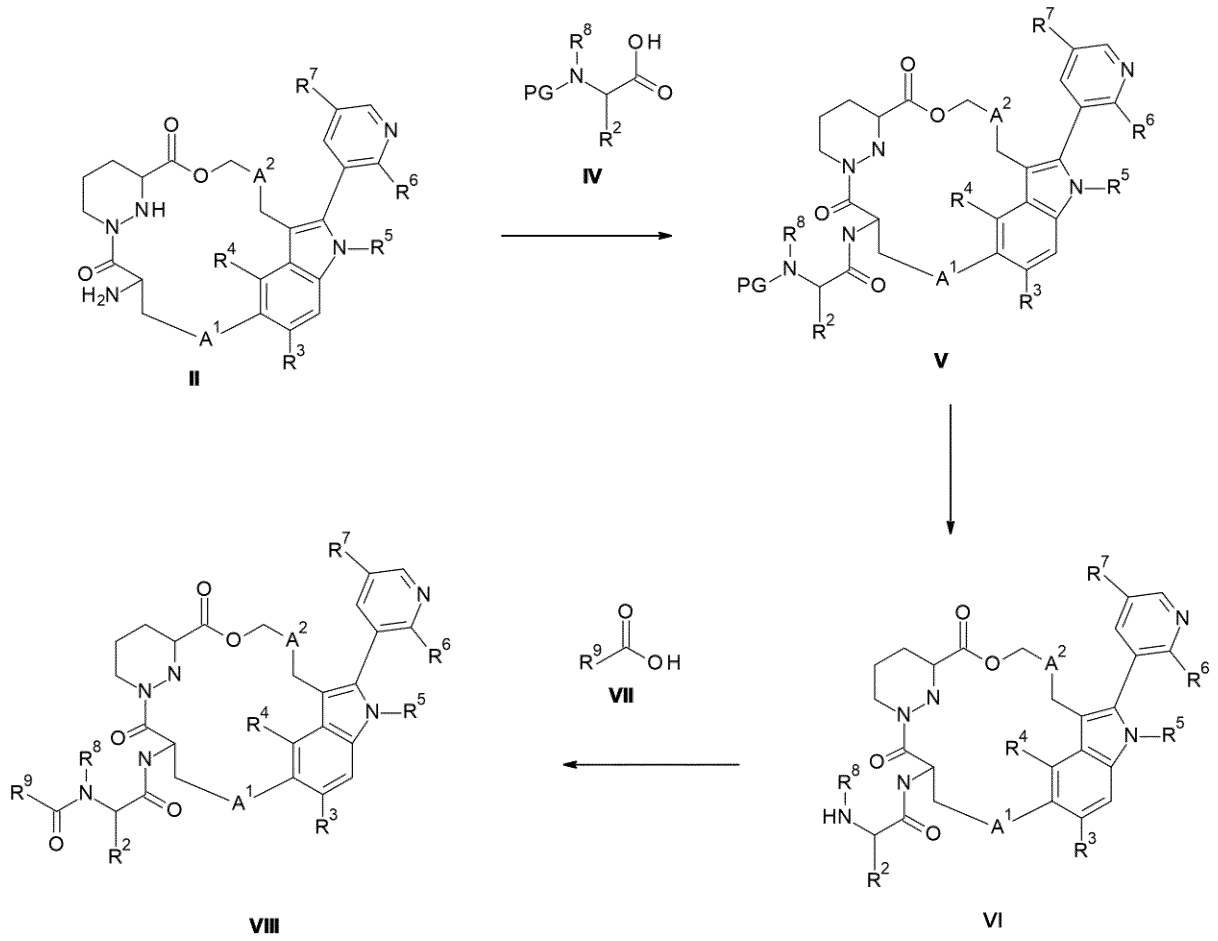
式（Ｉ）の化合物を調製するための一般的な合成経路を以下に示す。

スキーム１



式ＩＩの化合物を、中間体Ａ～Ｌに記載される手順に従って合成した。式（Ｉ）の化合物は、ＴＥＡ、ＤＩＥＰＡおよびＤＭＡＰなどの塩基の存在下で、T_3P、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯＰおよびＥＤＣＩ／ＨＯＢｔなどのカップリング試薬（複数可）を用いた、酸（ＩＩＩ）と式（ＩＩ）の化合物との間のカップリング反応によって得ることができる。

スキーム２

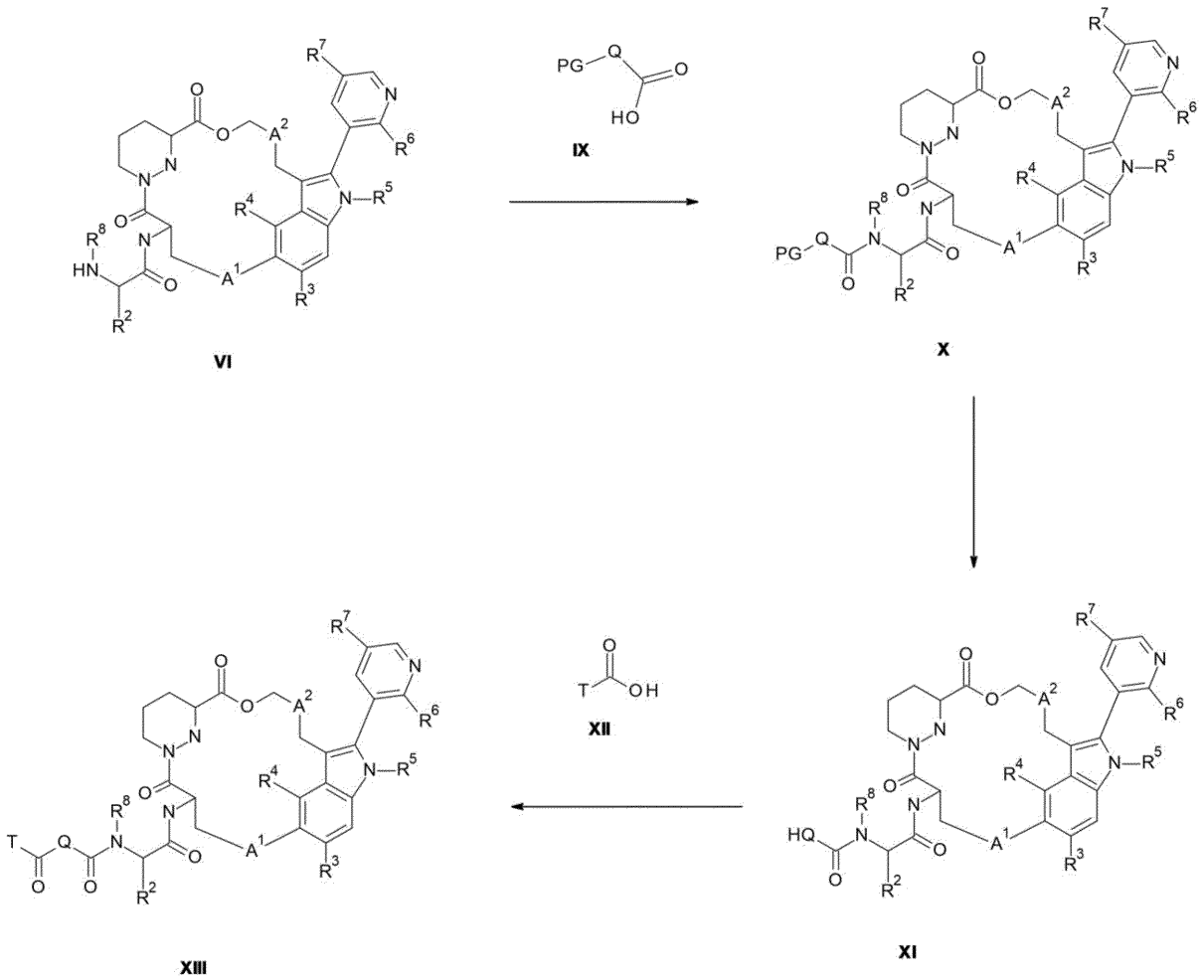


式中、ＰＧは、ＢｏｃやＣｂｚなどの保護基である。

【００７９】

あるいは、式（Ｖ）の化合物は、ＴＥＡ、ＤＩＥＰＡおよびＤＭＡＰなどの塩基の存在下で、Ｔ３Ｐ、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯＰまたはＥＤＣＩ／ＨＯＢｔなどのカップリング試薬（複数可）を用いた、酸（ＩＶ）と式（ＩＩ）の化合物との間のカップリング反応によって得ることができる。式（Ｖ）の化合物の脱保護により、ＴＦＡなどの酸の存在下、またはＰｄ／ＣおよびＰｄ（ＯＨ）２／Ｃなどの触媒を用いた水素化条件下で、式（ＶＩ）の化合物を得ることができる。式（ＶＩＩＩ）の化合物は、ＴＥＡ、ＤＩＥＰＡおよびＤＭＡＰなどの塩基の存在下で、Ｔ３Ｐ、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯＰおよびＥＤＣＩ／ＨＯＢｔなどのカップリング試薬（複数可）を用いた、酸（ＶＩＩ）と式（ＶＩ）の化合物との間のカップリング反応によって得ることができる。

スキーム３



式中、ＰＧは保護基、例えばＢｏｃおよびＣｂｚであり；Ｔは、ジハロＣ$_{1-6}$アルキルであり；Ｑは、非置換または置換ピペリジニレンまたはピロリジニレンである。

【００８０】

あるいは、式（Ｘ）の化合物は、ＴＥＡ、ＤＩＥＰＡまたはＤＭＡＰなどの塩基の存在下で、酸（ＩＸ）、式（ＶＩ）の化合物、およびＴ$_3$Ｐ、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯＰまたはＥＤＣＩ／ＨＯＢｔなどのカップリング試薬（複数可）を使用するカップリング反応によって得ることができる。式（Ｘ）の化合物の脱保護により、ＴＦＡなどの酸の存在下、またはＰｄ／ＣおよびＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃなどの触媒を用いた水素化条件下で、式（ＸＩ）の化合物を得ることができる。式（ＸＩＩＩ）の化合物は、ＴＥＡ、ＤＩＥＰＡおよびＤＭＡＰなどの塩基の存在下で、Ｔ$_3$Ｐ、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯＰおよびＥＤＣＩ／ＨＯＢｔなどのカップリング試薬（複数可）を用いた、酸（ＸＩＩ）と式（ＸＩ）の化合物との間のカップリング反応によって得ることができる。

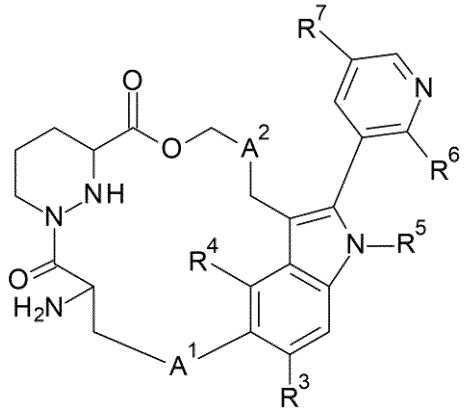
【００８１】

本発明の化合物は、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの混合物として得ることができ、これらは、当該技術分野で周知の方法、例えば、（キラル）ＨＰＬＣまたはＳＦＣによって分離することができる。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、対応するキラルな出発物質を使用することによって上記スキームに従って得ることができる。

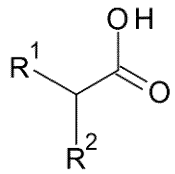
【００８２】

また、本発明はまた、式（Ｉ）の化合物の調製プロセスであって、以下の工程のいずれか：

ａ）式（ＩＩ）の化合物、

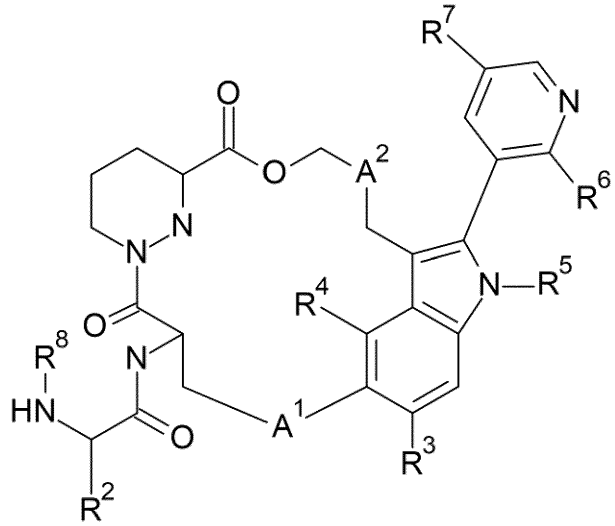


（ＩＩ）および酸（ＩＩＩ）、



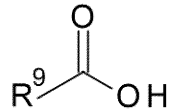
（ＩＩＩ）の、カップリング試薬および塩基の存在下でのカップリング反応を行い、式（Ｉ）の化合物を形成する工程、

ｂ）式（ＶＩ）の化合物、

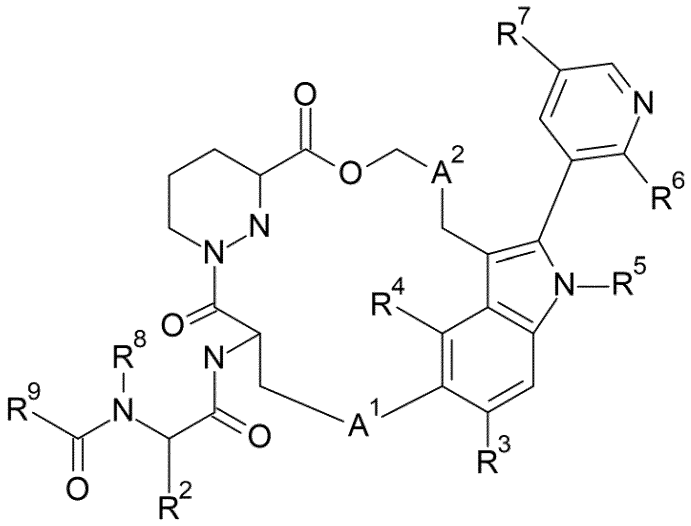


（ＶＩ）、

および酸（ＶＩＩ）、



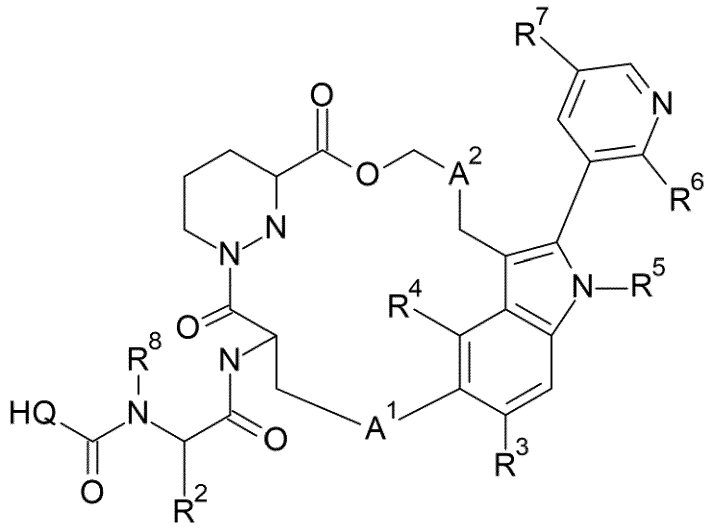
（ＶＩＩ）の、カップリング試薬および塩基の存在下でのカップリング反応を行い、式（ＶＩＩＩ）、



（ＶＩＩＩ）

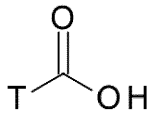
の化合物を形成する工程、

ｃ）式（ＸＩ）の化合物、

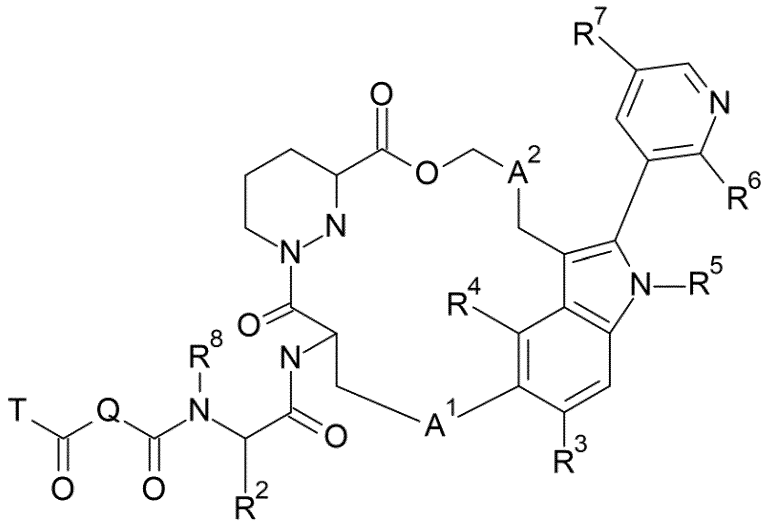


（ＸＩ）、

および酸（ＸＩＩ）、



（ＸＩＩ）の、カップリング試薬および塩基の存在下でのカップリング反応を行い、式（ＸＩＩＩ）、



（ＸＩＩＩ）

の化合物を形成する工程、を含み、

式中、

工程ａ）、ｂ）およびｃ）において、カップリング試薬は、例えば、Ｔ$_3$Ｐ、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯＰまたはＥＤＣＩ／ＨＯＢｔであり得；塩基は、例えば、ＴＥＡ、ＤＩＥＰＡまたはＤＭＡＰであり得；Ｔは、ジハロＣ$_{1-6}$アルキルであり；Ｑは、非置換または置換ピペリジニレンまたはピロリジニレンである、調製プロセスに関する。

【００８３】

上記プロセスに従って製造された場合の式（Ｉ）または（Ｉａ）の化合物もまた、本発明の対象である。

【実施例】

【００８４】

本発明は、以下の実施例を参照することによってより充分に理解される。しかしながら、本実施例は、本発明の範囲を制限するものとして解釈されるべきではない。

【００８５】

略語

本発明は、以下の実施例を参照することによってより充分に理解される。しかしながら、本実施例は、本発明の範囲を制限するものとして解釈されるべきではない。

【００８６】

本明細書で使用される略語は、以下のとおりである：

ＡＣＮ　アセトニトリル

ａｑ．　水溶液

Ｂｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｖａｌ－ＯＨ　Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－メチル－Ｌ－バリン

（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ　ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート

（Ｒ）－ｂｉｎａｐ　（Ｒ）－（＋）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル

ＣＤＣｌ$_3$：　重水素化クロロホルム

ＣＤ$_3$ＯＤ：　重水素化メタノール

ＣＯＭＵ　（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロホスフェート

ＤＩＥＰＡ：　Ｎ，Ｎ－ジエチルプロピルアミン

ＤＩＢＡＬ－Ｈ　水素化ジイソブチルアルミニウム

ＤＭＡＰ：　４－ジメチルアミノピリジン

ＤＭＦ：　ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ：　ジメチルスルホキシド
ＥＤＣＩ：　Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩
ＥｔＯＡｃまたはＥＡ：　酢酸エチル
ＦＲＥＴ　蛍光共鳴エネルギー移動
ＨＡＴＵ：　（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ァート）
ｈｒ（ｓ）：　時間
ＨＰＬＣ：　高速液体クロマトグラフィー
ＨＯＢｔ：　Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール
Ｈ－ＶＡＬ－ＯＴＢＵ　ＨＣｌ（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－３－メチルブタノエート塩酸塩
［Ｉｒ（ＯＭｅ）（ＣＯＤ）］$_2$　（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）二量体
ＬＤＡ　リチウムジイソプロピルアミド
ＭＳ：（ＥＳＩ）：　質量分析（電子スプレーイオン化）
ｍｉｎ（ｓ）　分
ＮＭＭ　Ｎ－メチルモルホリン
ＮＭＲ：　核磁気共鳴
ＮＭＯ　４－メチルモルホリンＮ－オキシド
ｏｂｓｄ．　実測値
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$　［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）
Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$　［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）
ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ　分取高速液体クロマトグラフィー
ＰｙＢＯＰ：　ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
ＲＴまたはｒｔ：　室温
ｓａｔ．　飽和
ＳＦＣ　超臨界流体クロマトグラフィー
ＴＥＡ：　トリエチルアミン
ＴＦＡ：　トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ：　テトラヒドロフラン
ＴＥＡ：　トリエチルアミン
Ｔ$_3$Ｐ：　プロピルホスホン酸無水物

【００８７】

一般的な実験条件

中間体および最終化合物を、以下の機器：ｉ）Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ１システムおよびＱｕａｄ１２／２５カートリッジモジュール、ｉｉ）ＩＳＣＯ　ｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィー機器、シリカゲルブランドおよび孔径：ｉ）ＫＰ－ＳＩＬ　６０Å、粒径：４０～６０μｍ；ｉｉ）ＣＡＳ登録番号：シリカゲル：６３２３１－６７－４、粒径：４７～６０ミクロンシリカゲル；ｉｉｉ）Ｑｉｎｇｄａｏ　Ｈａｉｙａｎｇ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ製のＺＣＸ、細孔：２００～３００または３００～４００。

【００８８】

中間体および最終化合物を、ＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｐｒｅｐ－Ｃ１８（５μｍ、ＯＢＤ（商標）３０×１００ｍｍ）カラム、ＳｕｎＦｉｒｅ（商標）Ｐｒｅｐ－Ｃ１８（５μｍ、ＯＢＤ（商標）３０×１００ｍｍ）カラム、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ－Ｃ１８（１０μｍ、２５×１５０ｍｍ）またはＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－

Ｃ１８（１０μｍ、２５×１５０ｍｍ）を使用する逆相カラムでの分取ＨＰＬＣによって精製した。Ｗａｔｅｒｓ　ＡｕｔｏＰ精製システム（サンプルマネージャ２７６７、ポンプ２５２５、検出器：Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱおよびＵＶ　２４８７、溶媒系：アセトニトリルおよび水中０．１％水酸化アンモニウム；アセトニトリルおよび水中０．１％ＦＡまたはアセトニトリルおよび水中０．１％ＴＦＡ）、またはＧｉｌｓｏｎ－２８１精製システム（ポンプ３２２、検出器：ＵＶ１５６、溶媒系：アセトニトリルおよび水中０．０５％水酸化アンモニウム；アセトニトリルおよび水中０．２２５％ＦＡ；アセトニトリルおよび水中０．０５％ＨＣｌ；アセトニトリルおよび水中０．０７５％ＴＦＡ；またはアセトニトリルおよび水）、を使用する逆相カラムでのＰｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製した。

【００８９】

ＳＦＣキラル分離のために、中間体を、Ｍｅｔｔｌｅｒ　Ｔｏｌｅｄｏ　Ｍｕｌｔｉｇｒａｍ　ＩＩＩシステムＳＦＣ、Ｗａｔｅｒｓ　８０Ｑ分取ＳＦＣまたはＴｈａｒ　８０分取ＳＦＣ、溶媒系：CO_2およびＩＰＡ（ＩＰＡ中０．５％ＴＥＡ）またはCO_2およびＭｅＯＨ（ＭｅＯＨ中０．１％NH_3・H_2O）、背圧１００バール、検出ＵＶ@２５４または２２０ｎｍを使用して、キラルカラム（Ｄａｉｃｅｌ　ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ、５μｍ、３０×２５０ｍｍ）、ＡＳ（１０μｍ、３０×２５０ｍｍ）またはＡＤ（１０μｍ、３０×２５０ｍｍ）によって分離した。

【００９０】

化合物のＬＣ／ＭＳスペクトルは、ＬＣ／ＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ（商標）Ａｌｌｉａｎｃｅ　２７９５－Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　Ａｌｌｉａｎｃｅ　２０２０－Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱまたはＡｇｉｌｅｎｔ　Ａｌｌｉａｎｃｅ　６１１０－Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ）を用いて取得し、ＬＣ／ＭＳ条件は、以下のとおりとした（試行時間３分または１．５分）：

酸性条件Ｉ：Ａ：H_2O中０．１％ＴＦＡ；Ｂ：アセトニトリル中０．１％ＴＦＡ；

酸性条件ＩＩ：Ａ：H_2O中０．０３７５％ＴＦＡ；Ｂ：アセトニトリル中０．０１８７５％ＴＦＡ；

塩基性条件Ｉ：Ａ：H_2O中０．１％NH_3・H_2O；Ｂ：アセトニトリル；

塩基性条件ＩＩ：Ａ：H_2O中０．０２５％NH_3・H_2O；Ｂ：アセトニトリル；

中性条件：Ａ：H_2O；Ｂ：アセトニトリル。

質量スペクトル（ＭＳ）：概して、親質量を示すイオンのみが報告されており、別段の記載がない限り、引用される質量イオンは、正の質量イオン$(MH)^+$である。

ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　４００ＭＨｚを使用して取得した。

【００９１】

マイクロ波支援反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ　Ｓｉｘｔｙマイクロ波合成装置において実施した。空気に敏感な試薬を含むすべての反応を、アルゴンまたは窒素雰囲気下で行った。試薬は、特に明記しない限り、さらに精製することなく、商業的な供給元から受け取ったまま使用した。

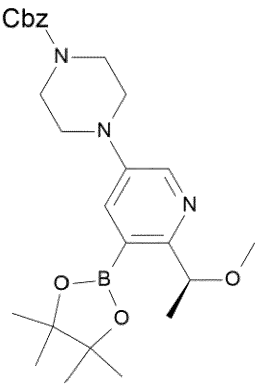
【００９２】

調製例

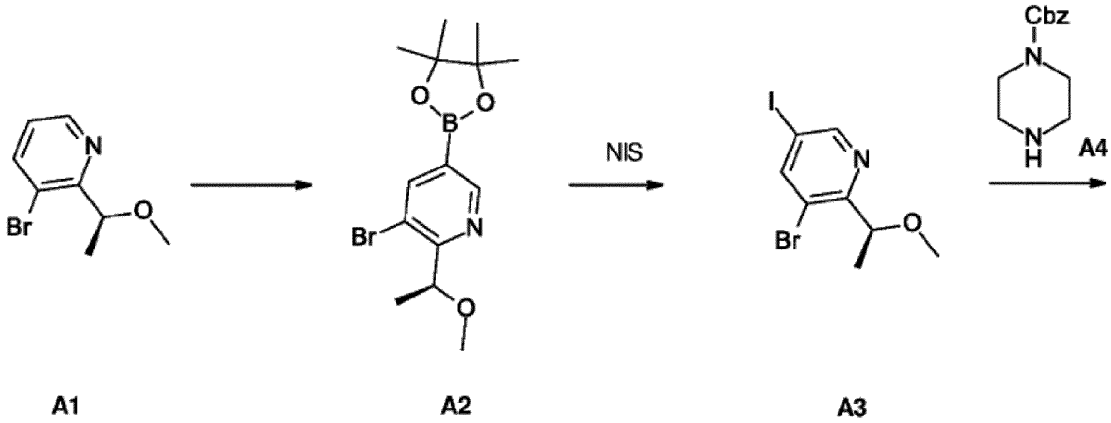
中間体の調製

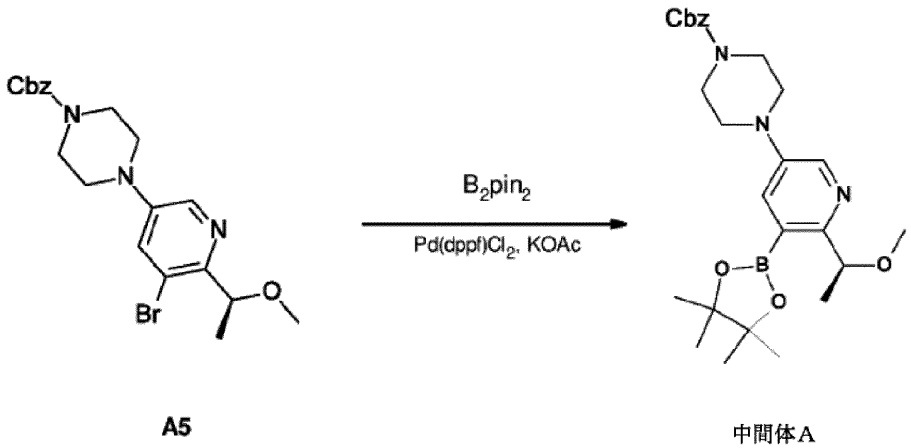
中間体Ａ

１－［６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］－４－メチル－ピペラジン



表題中間体Ａは、以下のスキームに従って調製した。





【００９３】

工程１：３－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（化合物Ａ２）の調製

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン（化合物Ａ１、２．０ｇ、９．２６ｍｍｏｌ）およびビス（ピナコラート）ジボロン（３．５ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）の溶液に、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（３７２．７ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）および［Ｉｒ（ＯＭｅ）（ＣＯＤ）］$_2$（３０６．３ｍｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＮ$_2$保護下、７５℃で１６時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：０～２０％）によって精製して、３－ブロモ－２－［（

１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（化合物Ａ２、２．４ｇ）ピリジンを黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　ｐｐｍ　８．９１（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ）．

【００９４】

工程２：３－ブロモ－５－ヨード－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン（化合物Ａ３）の調製

ＡＣＮ（４０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（化合物Ａ２、２．５ｇ、７．３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（４．１ｇ、１８．２７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2保護下、９０℃で４０時間撹拌した。反応物をNa_2SO_3の飽和溶液（４０ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、フィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：０～２０％）によって精製して、３－ブロモ－５－ヨード－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン（化合物Ａ３、６６０ｍｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値３４２（MH^+）、測定値３４１．８（MH^+）。

【００９５】

工程３：ベンジル４－［５－ブロモ－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ａ５）の調製

トルエン（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－ヨード－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン（化合物Ａ３、６６０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）および１－Ｃｂｚ－ピペラジン（化合物Ａ４、４２５．１ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１．６ｇ、４．８３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ＢＩＮＡＰ（６０．１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）および酢酸パラジウム（ＩＩ）（４３．３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2保護下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：０～５０％）によって精製して、ベンジル４－［５－ブロモ－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ａ５、７４０ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値４３４．１（MH^+）、測定値４３４．１（MH^+）。

【００９６】

工程４：１－［６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］－４－メチル－ピペラジン（中間体Ａ）の調製

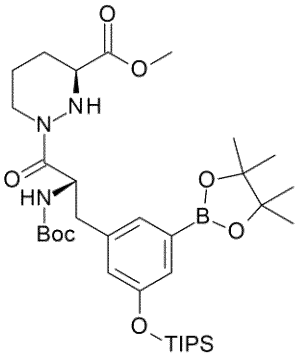
ベンジル４－［５－ブロモ－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ａ５、７４０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）およびビス（ピナコラト）ジボロン（５１９．２ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）のトルエン（１２ｍＬ）中溶液に、ＫＯＡｃ（４１８．０ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２４．７ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をN_2保護下、９０℃で１２時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して、１－［６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］－４－メチル－ピペラジン（中間体Ａ、４７０ｍｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ計算値４８２．３（MH^+）、測定値４８２．２（MH^+）。

【００９７】

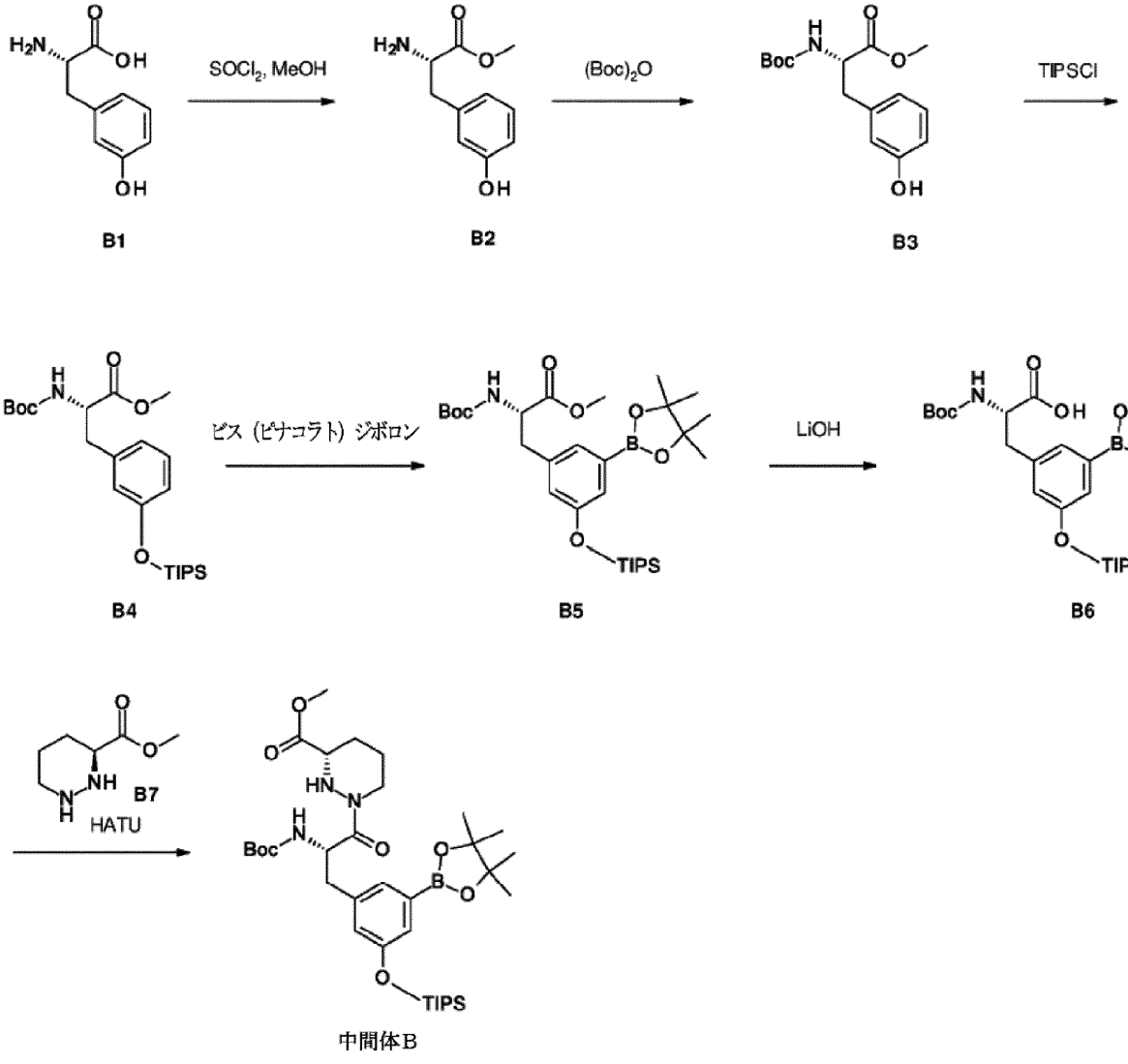
中間体Ｂ

メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［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）

－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート



中間体Ｂは、以下のスキームに従って調製した。



【００９８】

工程１：メチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（化合物Ｂ２）の調製

メタノール（８０ｍＬ）中のＬ－Ｍ－チロシン（化合物Ｂ１、５．０ｇ、２７．６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化チオニル（１０ｍＬ、１３７．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を２０℃に冷却し、真空中で濃縮すると、メチル

（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（化合物Ｂ２、６．２ｇ）が黄色固体として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ　ｐｐｍ　７．１８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．６６（ｍ，３Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．０５（ｍ，２Ｈ）．

【００９９】

工程２：メチル（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（化合物Ｂ３）の調製

ＴＨＦ（８０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－（３－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（化合物Ｂ２、３２．０ｇ、１３８．１ｍｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（４０．６ｇ、４８３．４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてジ－ｔ－ブチルジカーボネート（３３．１ｇ、１５１．９ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌの１Ｍ水溶液でｐＨ＝５になるまで酸性化した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機相をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、メチル（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（化合物Ｂ３、４０ｇ）を無色ゴムとして得た。ＭＳ：計算値３１８（ＭＮａ$^{+}$）、測定値３１８．３（ＭＮａ$^{+}$）。

【０１００】

工程３：メチル（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－トリイソプロピルシリルオキシフェニル）プロパノエート（化合物Ｂ４）の調製

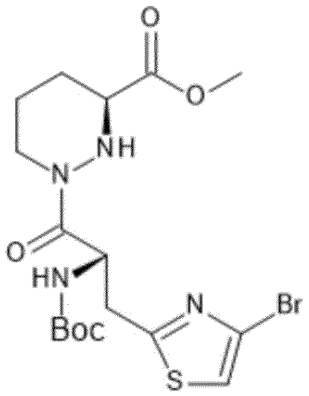
メチル（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（化合物Ｂ３、４０．０ｇ、１３５．４ｍｍｏｌ）および１Ｈ－イミダゾール（２７．６ｇ、４０６．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４００ｍＬ）中溶液に、トリイソプロピルシリルクロリド（３９．１ｇ、２０３．１ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。２５　℃で１２時間撹拌した後、混合物を０℃で水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機相をブライン（８０ｍＬ、４回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、残留物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：０～２０％）によって精製して、メチル（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－トリイソプロピルシリルオキシフェニル）プロパノエート（化合物Ｂ４、６０ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ：計算値４７４（ＭＮａ$^{+}$）、測定値４７４．２（ＭＮａ$^{+}$）。

【０１０１】

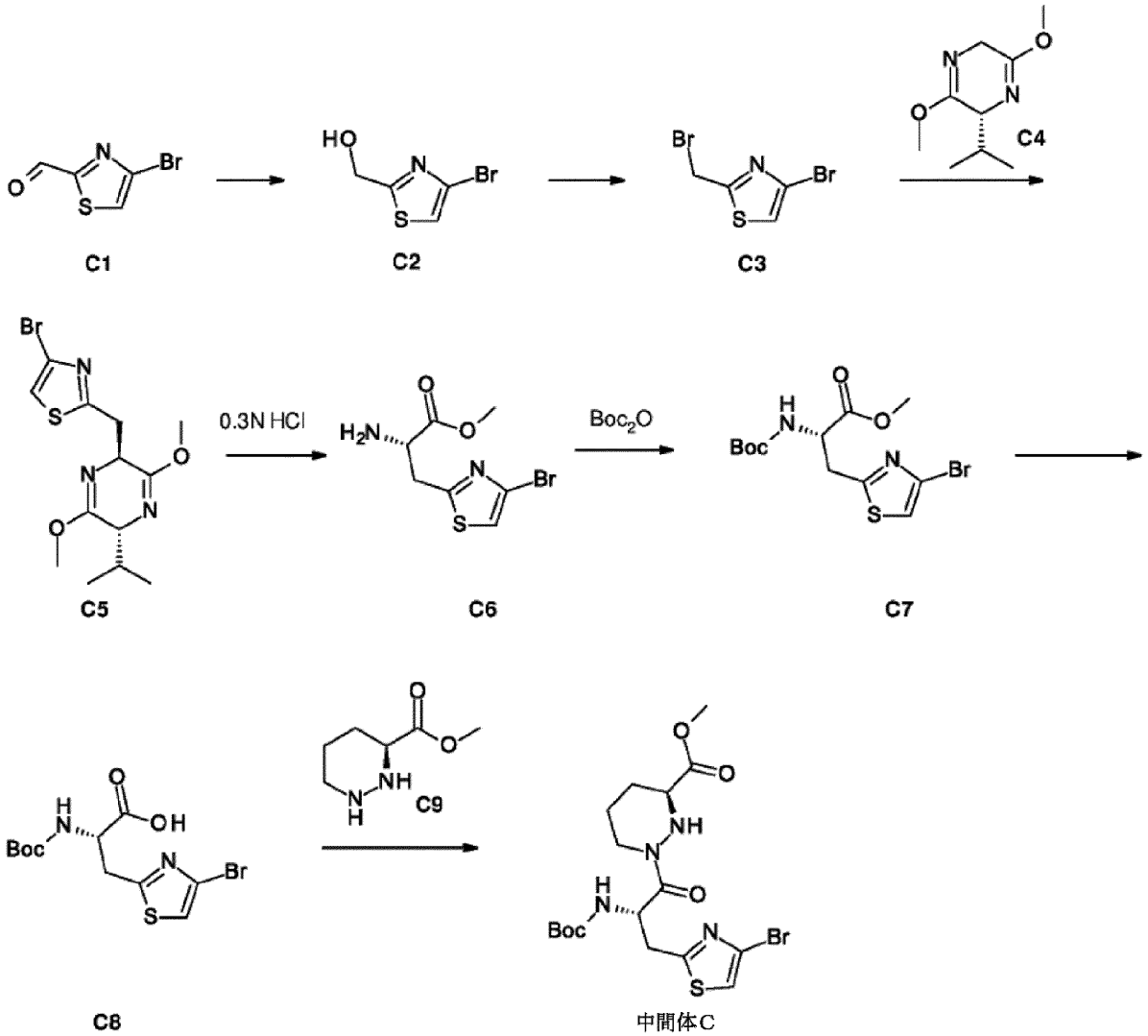
工程４：メチル（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］プロパノエート（化合物Ｂ５）の調製

ヘキサン（２００ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（３－トリイソプロピルシリルオキシフェニル）プロパノエート（化合物Ｂ４、１５．０ｇ、３３．２ｍｍｏｌ）、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（２．６ｇ、９．９ｍｍｏｌ）およびビス（ピナコラート）ジボロン（１２．６ｇ、４９．８ｍｍｏｌ）の溶液に、［Ｉｒ（ＯＭｅ）（ＣＯＤ）］$_{2}$（２．２ｇ、３．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。得られた混合物を７０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を２０℃に冷却し、石油エーテル（１００ｍＬ）で希釈し、フィルタにかけた。濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：０～２０％）によって精製して、メチル（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［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）－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］プロパノエート（化合物Ｂ５、２１ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ：計算値６００（ＭＮａ$^{+}$）、測定値６００．３（ＭＮａ$^{+}$）。

【０１０２】
工程５：（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［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）－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］プロパン酸（化合物Ｂ６）の調製
メタノール（３００ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［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）－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］プロパノエート（化合物Ｂ５、４０．０ｇ、６９．２ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１００ｍＬ）中の水酸化リチウム（３．２ｍＬ、３４６．２ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。２０℃で１時間撹拌した後、反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＭｅＯＨを真空下で除去した。得られた混合物をＨＣｌの１Ｍ水溶液でｐＨ＝５になるまで酸性化した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ、３回）で抽出した。有機相をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［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）－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］プロパン酸（化合物Ｂ６、３３ｇ）を白色固体として得た。ＭＳ：計算値５８６（ＭＮａ$^+$）、測定値５８６．３（ＭＮａ$^+$）。
【０１０３】
工程６：メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［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）－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（中間体Ｂ）の調製
ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［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）－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］プロパン酸（化合物Ｂ６、８．０ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）およびＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（５．６ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６．４ｇ、４９．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１０分間撹拌した。次いで、メチル（３Ｓ）－ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート塩酸塩（化合物Ｂ７、２．６ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２０℃で１．５時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［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）－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（中間体Ｂ、７．８ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ：計算値６９０（ＭＨ$^+$）、測定値６９０．４（ＭＨ$^+$）。
【０１０４】
中間体Ｃ
メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート



中間体Ｃは、以下のスキームに従って調製した。



【０１０５】

工程１：（４－ブロモチアゾール－２－イル）メタノール（化合物Ｃ２）の調製

メタノール（７０ｍＬ）中の４－ブロモチアゾール－２－カルボキシアルデヒド（６．０ｇ、３１．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１．７ｇ、４６．８７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２５℃にて１時間撹拌した。反応物を０℃で水（３００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ、３回）によって抽出した。合わせた有機相をブライン（１５０ｍＬ、２回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで

乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、（４－ブロモチアゾール－２－イル）メタノール（化合物Ｃ２、６ｇ）を無色油状物として得た。

【０１０６】

工程２：４－ブロモ－２－（ブロモメチル）チアゾール（化合物Ｃ３）の調製

（４－ブロモチアゾール－２－イル）メタノール（化合物Ｃ２、６．０ｇ、３０．９２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８０ｍＬ）中溶液に、CBr_4（１５．４ｇ、４６．３８ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１２．１ｇ、４６．３８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。２５℃で１時間撹拌した後、混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中酢酸エチル＝０～１０％で溶出して、（４－ブロモチアゾール－２－イル）メタノール（化合物Ｃ３、６．０ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値２５５．９（MH^+）、測定値２５５．９（MH^+）。

【０１０７】

工程３：４－ブロモ－２－［［（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル］メチル］チアゾール（化合物Ｃ５）の調製

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の（Ｒ）－２，５－ジヒドロ－３，６－ジメトキシ－２－イソプロピルピラジン（化合物Ｃ４、４．３ｇ、２３．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、ｎ－ブチルリチウム（１０ｍＬ、２５．２２ｍｍｏｌ、２．５Ｍ）を－７８℃でゆっくり添加した。添加後、混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。４－ブロモ－２－（ブロモメチル）チアゾール（化合物Ｃ３、５．４ｇ、２１．０２ｍｍｏｌ）を上記混合物に－７８℃で添加し、これをさらに１時間撹拌した。反応物をNH_4Clの飽和溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーによって精製し、４－ブロモ－２－［［（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル］メチル］チアゾール（化合物Ｃ５、３．６ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値３６０（MH^+）、測定値３５９．９（MH^+）。

【０１０８】

工程４：メチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）プロパノエート（化合物Ｃ６）の調製

ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［［（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル］メチル］チアゾール（化合物Ｃ５、３．６ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸（６６．６ｍＬ、０．３Ｍ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$の飽和溶液でｐＨ＝８になるまで塩基性化した。混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ、６回）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）プロパノエート（化合物Ｃ６、３．１ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値２６４．９（MH^+）、測定値２６４．９（MH^+）。

【０１０９】

工程５：メチル（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノエート（化合物Ｃ７）の調製

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）プロパノエート（化合物Ｃ６、３．１ｇ、１１．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．９ｇ、２９．２３ｍｍｏｌ）および$(Boc)_2O$（３．８ｇ、１７．５４ｍｍｏｌ）を添加した。３０℃で１２時間撹拌した後、混合物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中酢酸エチル＝０～３０％で溶出して、メチル（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノエート（化合物Ｃ７、３．２ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値３８７（MNa^+）、測定値３８６．９（MNa^+）。

【０１１０】

工程６：（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（化合物Ｃ８）の調製

ＴＨＦ（３０ｍＬ）、メタノール（２ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノエート（化合物Ｃ７、３．２ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム（０．４ｍＬ、４３．８１ｍｍｏｌ）を添加した。２５℃で１時間撹拌した後、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ溶液によってｐＨ＝５になるまで酸性化した。混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（化合物Ｃ８、３．１ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値３７３（ＭＮａ$^{+}$）、測定値３７２．９（ＭＮａ$^{+}$）。

【０１１１】

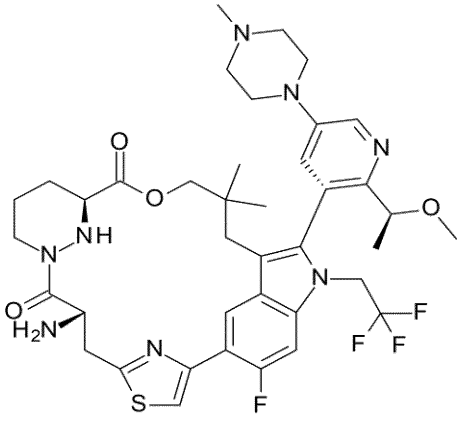
工程７：メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（中間体Ｃ）の調製

（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（化合物Ｃ８、３．１ｇ、８．８３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中溶液に、メチル（３Ｓ）－ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート；塩酸塩（化合物Ｃ９、２．４ｇ、１３．２４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３．４ｇ、１７．６５ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２３８．５ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）およびＮＭＭ（９．９２ｍＬ、８８．２６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。２５℃で１時間撹拌した後、反応混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し、石油エーテル中酢酸エチル＝１０～３０％で溶出して、メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（中間体Ｃ、２．４ｇ）を得た。ＭＳ計算値４７７（ＭＨ$^{+}$）、測定値４７６．９（ＭＨ$^{+}$）。

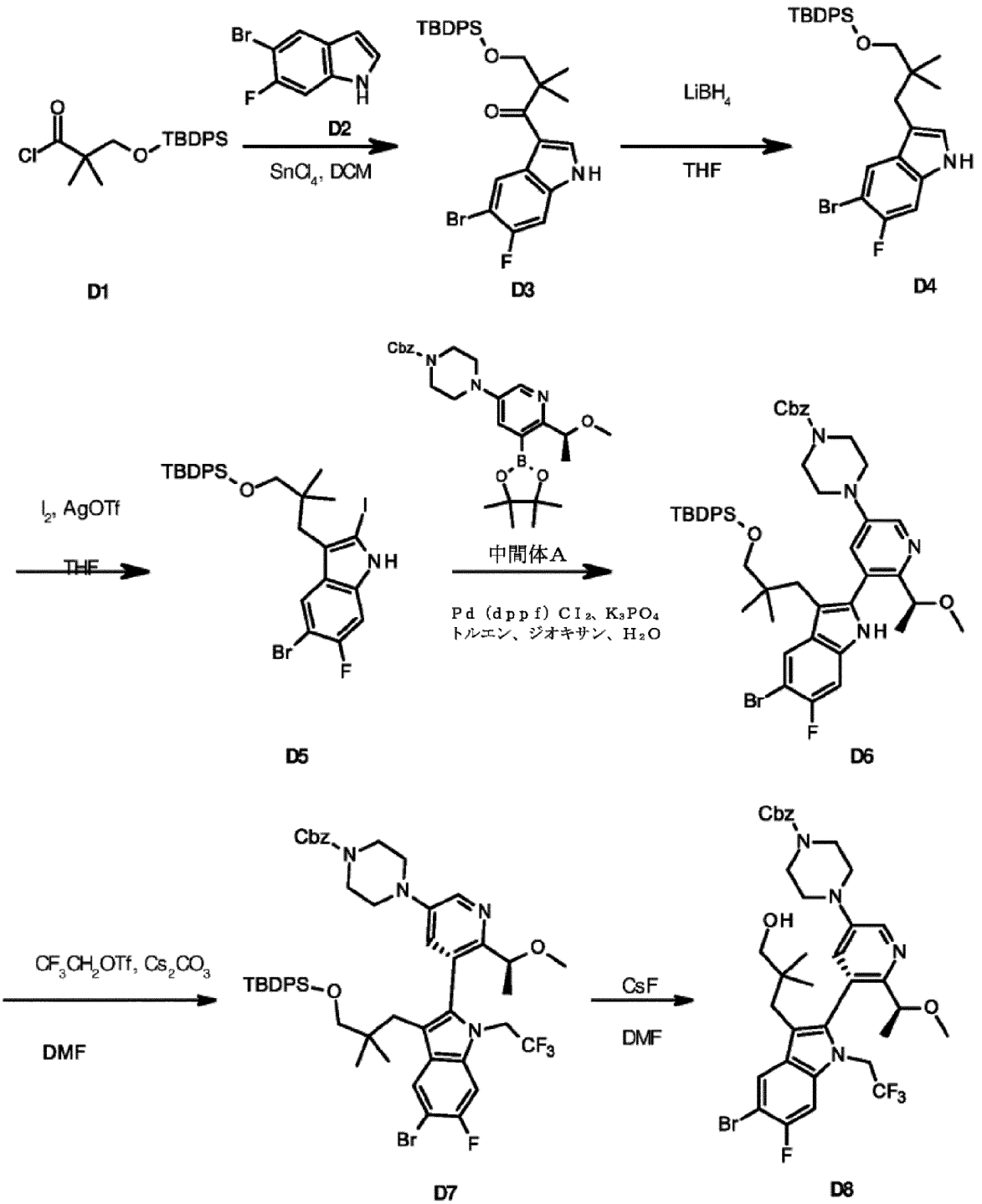
【０１１２】

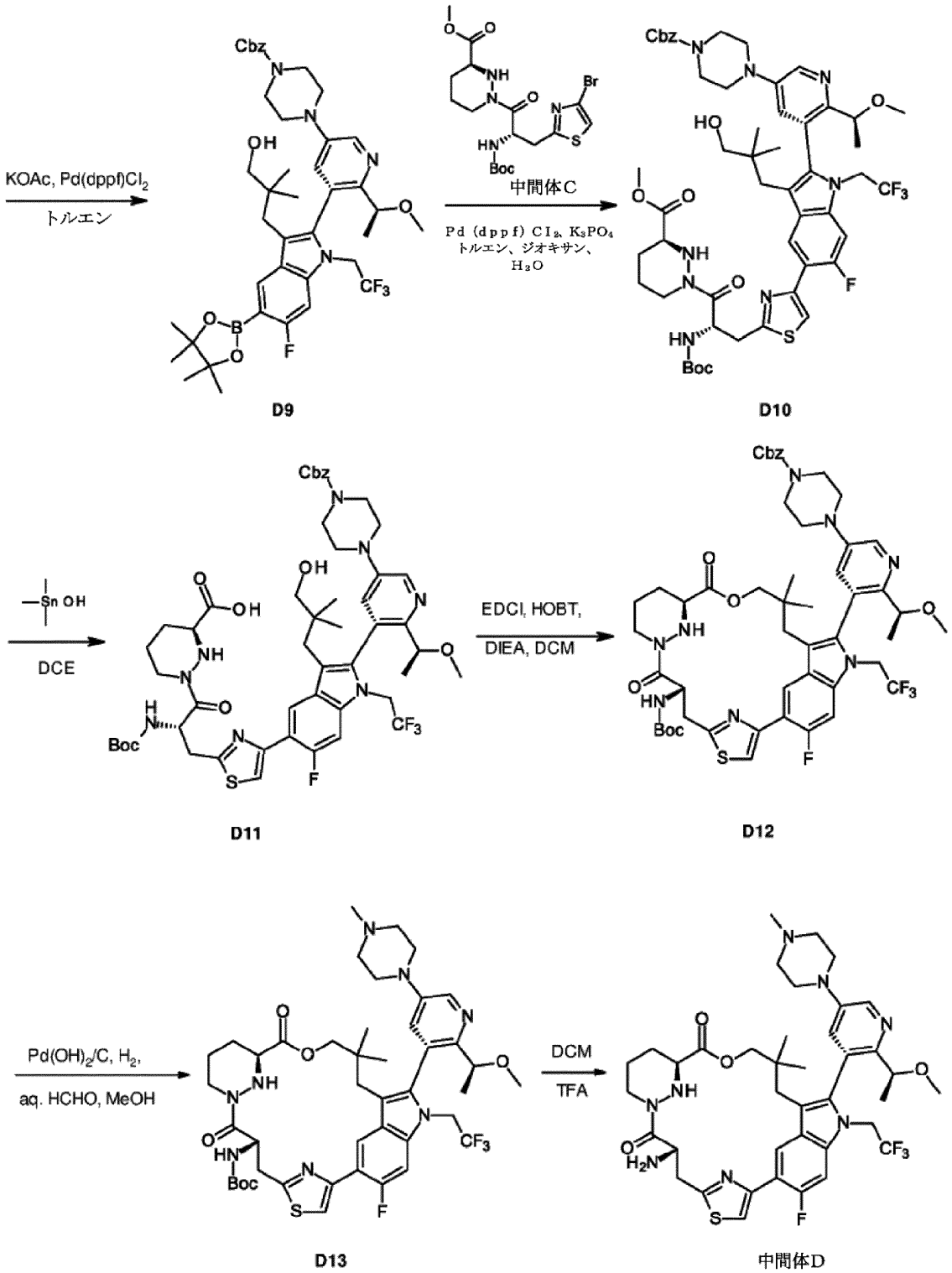
中間体Ｄ

（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン



表題中間体Ｄは、以下のスキームに従って調製した。





【０１１３】

工程１：１－（５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（化合物Ｄ３）の調製

０℃の３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロパノイルクロリド（化合物Ｄ１、３５．０ｇ、１１６．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４００ｍＬ）中混合物に、$SnCl_4$（９７．２ｍＬ、１２１．５ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくり添加した。－４０℃で０．５時間撹拌した後、ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール（化合物Ｄ２、２５．０ｇ、１１６．８ｍｍｏｌ）を滴下し

、混合物を－４０℃で１５分間撹拌した。反応が完了した後、これを飽和$NaHCO_3$水溶液（８００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（９００ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（７００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣を溶液（１００ｍＬ、石油エーテル：酢酸エチル＝８：１）で研和し、フィルタにかけた。濾過ケークを真空中で乾燥させると、１－（５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－３－（（ｔｅｒｔブチルジフェニルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（化合物Ｄ３、５０．０ｇ）が黄色固体として得られた。ＭＳ計算値５５２．１（MH^+）、測定値５５２．１（MH^+）。

【０１１４】

工程２：［３－（５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｄ４）の調製

１－（５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－３－（（ｔｅｒｔブチルジフェニルシリル）オキシ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オン（化合物Ｄ３、５０．０ｇ、９０．４９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６００ｍＬ）中混合物に、$LiBH_4$（４８．４ｍＬ、１９３．４９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中４Ｍ）を０℃で滴下した。混合物を窒素雰囲気下にて７０℃で２４時間撹拌した。反応が完了した後、０℃で水（６００ｍＬ）をゆっくり添加することによってクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（６００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝２０％～３３％）によって精製して、［３－（５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｄ４、４６．０ｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値５３８．１（MH^+）、測定値５３８．２（MH^+）。

【０１１５】

工程３：［３－（５－ブロモ－６－フルオロ－２－ヨード－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｄ５）の調製

［３－（５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｄ４、３５．４ｇ、６５．７３ｍｍｏｌ）およびヨウ素（１８．４ｇ、７２．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４００ｍＬ）中混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸銀（２０．３ｇ、７８．８８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で１０分間撹拌した。反応が完了した後、これを飽和Na_2SO_3水溶液（４００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をフィルタにかけた。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝０％～２．５％）によって精製して、［３－（５－ブロモ－６－フルオロ－２－ヨード－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｄ５、４３．０ｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値６６４．０（MH^+）、測定値６６４．１（MH^+）。

【０１１６】

工程４：ベンジル４－［５－［５－ブロモ－３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジメチル－プロピル］－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ６）の調製

１，４－ジオキサン（２７０ｍＬ）／トルエン（９０ｍＬ）／水（９０ｍＬ）の混合溶液中の［３－（５－ブロモ－６－フルオロ－２－ヨード－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｄ５、１６．７ｇ、２５．１３ｍｍｏｌ）およびベンジル４－［６－［（１Ｓ）－１－メト

キシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ａ、１６．７ｇ、３４．６９ｍｍｏｌ）の混合物に、リン酸カリウム（１５．７ｇ、７３．９２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（９２０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて７０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をフィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝２０％～５０％）によって精製して、４－［５－［５－ブロモ－３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジメチル－プロピル］－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ６、１９．５ｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値８９１．３（ＭＨ$^+$）、測定値８９１．３（ＭＨ$^+$）。

【０１１７】

工程５：ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジメチル－プロピル］－６－フルオロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ７）の調製

４－［５－［５－ブロモ－３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジメチル－プロピル］－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ６、１４．５ｇ、１６．２６ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１５．９ｇ、４８．７７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２００ｍＬ）中溶液に、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（３７．７ｇ、１６２．５６ｍｍｏｌ）を０接しで滴下し、混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、ＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を添加し、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ、４回）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製すると、ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジメチル－プロピル］－６－フルオロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ７、８．０ｇ、ピーク１、より速く溶出）が黄色油状物として得られた。ＭＳ計算値９７３．３（ＭＨ$^+$）、測定値９７３．２（ＭＨ$^+$）。

【０１１８】

工程６：ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ８）の調製

ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－３－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジメチル－プロピル］－６－フルオロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ７、１０．５ｇ、１０．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１３０ｍＬ）中溶液に、フッ化セシウム（８．２ｇ、５３．９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で２４時間撹拌した。反応が完了した後、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を添加し、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ、３回）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝２５％～６６％）によって精製して、ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－

１－カルボキシレート（化合物Ｄ８、６．５ｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値７３５．２（ＭＨ$^+$）、測定値７３５．１（ＭＨ$^+$）。

【０１１９】

工程７：ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ９）の調製

トルエン（７０ｍＬ）中のベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ８、５．４ｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．８ｇ、１１．０１ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（１．２ｍＬ、１８．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（５３７．１ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気し、窒素雰囲気で３回パージし、混合物を９０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を室温に冷却した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝２５％～６６％）によって精製して、ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ９、５．２ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値７８３．３（ＭＨ$^+$）、測定値７８３．３（ＭＨ$^+$）。

【０１２０】

工程８：メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［４－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｄ１０）の調製

トルエン（６０ｍＬ）／１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）／水（２０ｍＬ）中の（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（中間体Ｃ、２．７ｇ、５．６９ｍｍｏｌ）、ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ９、４．９ｇ、６．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、窒素雰囲気下でK_3PO_4（３．４ｇ、１５．８１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$（４１２．２ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカカラム（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝１０％～７５％）により精製して、メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［４－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｄ１０、３．６ｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ計算値１０５３．４（ＭＨ$^+$）、測定値１０５３．３（ＭＨ$^+$）。

【０１２１】

工程９：（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［４－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｄ１１）の調製

メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［４－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－プロパノイル］－ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｄ１０、３．６ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（５０ｍＬ）中溶液に、トリメチルスタンナノール（２．４ｇ、１３．６７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）および水（６０ｍＬ）を添加し、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［４－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｄ１１、４．３ｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ計算値１０３９．４（MH^+）、測定値１０３９．２（MH^+）。

【０１２２】

工程１０：ベンジル４－［５－［（７Ｓ，１３Ｓ）－７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２４－フルオロ－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－（２０Ｍ）－２０－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル）－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ１２）の調製

（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［４－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｄ１１、４．３ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４３０ｍＬ）ちゅう混合物に、ＤＩＥＡ（１４．４ｍＬ、８２．７６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１１．９ｇ、６２．０７ｍｍｏｌ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１．４ｇ、１０．３５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を１５℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮し、次いで、水（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝２５％～６６％）によって精製して、ベンジル４－［５－［（７Ｓ，１３Ｓ）－７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２４－フルオロ－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－（２０Ｍ）－２０－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル）－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ１２、

３．１ｇ）を黄色ゴムとして得た。ＭＳ計算値１０２１．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０２１．２（ＭＨ$^{+}$）。

【０１２３】

工程１１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバメート（化合物Ｄ１３）の調製

ベンジル４－［５－［（７Ｓ，１３Ｓ）－７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２４－フルオロ－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－（２０Ｍ）－２０－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル）－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ１２、３．１ｇ、３．０４ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド水溶液（７７５．０ｍｇ、９．５５ｍｍｏｌ）のメタノール（１５０ｍＬ）中混合物に、活性炭上Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$（２．７９ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気し、Ｈ$_{2}$で３回パージした。混合物を３０℃で１８時間水素化した。反応が完了した後、混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバメート（化合物Ｄ１３、２．６ｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ計算値９０１．３（ＭＨ$^{+}$）、測定値９０１．３（ＭＨ$^{+}$）。

【０１２４】

工程１２：（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の調製

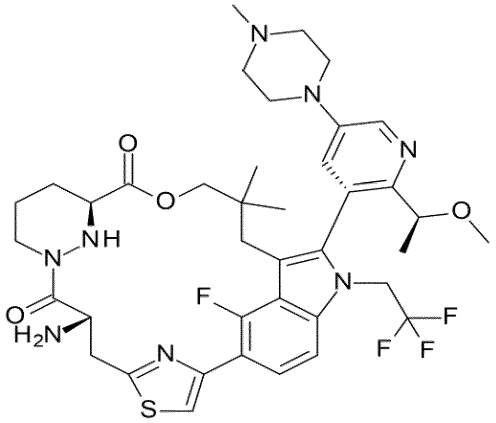
ＤＣＭ（１８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバメート（化合物Ｄ１３、２．６ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＦＡ（１４．０ｍＬ、１８１．７２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で０．５時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮すると、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}

．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ、２．０ｇ）が黄色固体として得られ、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ計算値８０１．３（ＭＨ$^{+}$）、測定値８０１．２（ＭＨ$^{+}$）。

【０１２５】

中間体Ｅ

（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン

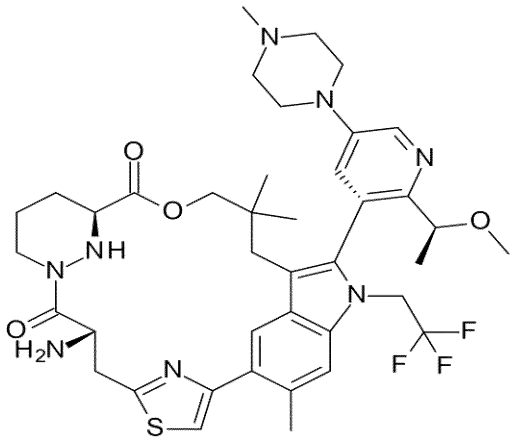


中間体Ｄの調製と同様に、５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール（化合物Ｄ２）の代わりに５－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－インドールを用いて表題化合物を調製した。

【０１２６】

中間体Ｆ

（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７，２４－トリメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン



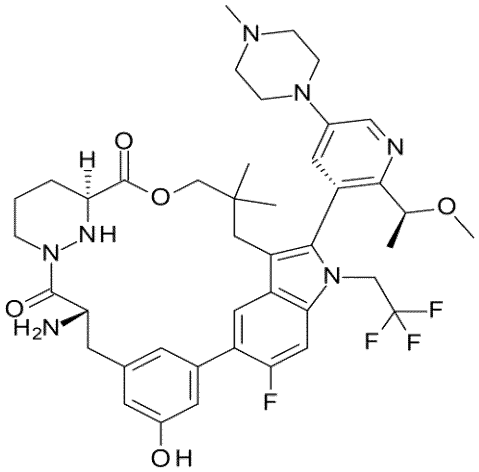
中間体Ｄの調製と同様に、５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール（化合物Ｄ２

）の代わりに５－ブロモ－６－メチル－１Ｈ－インドールを用いて表題化合物を調製した。

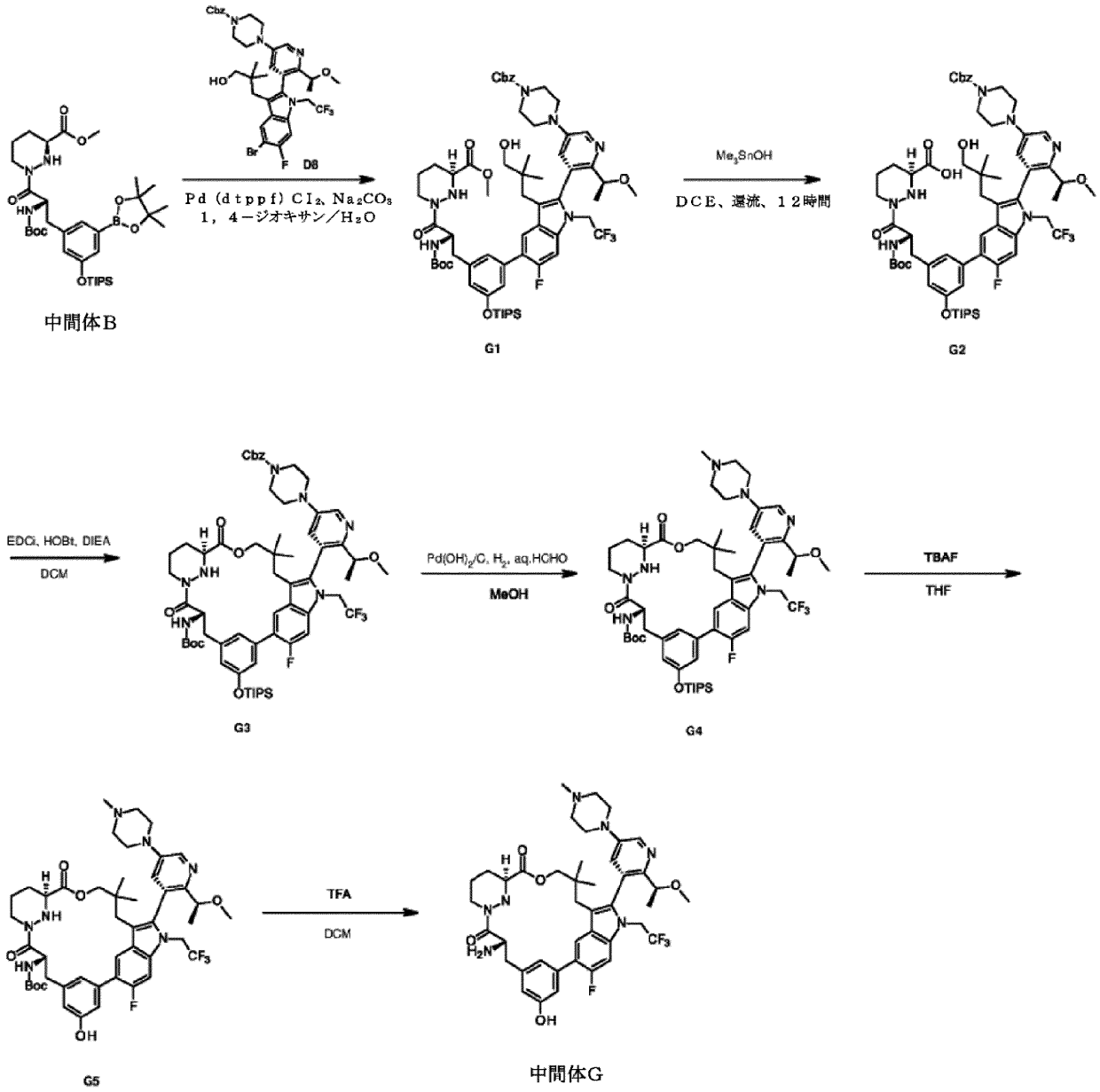
【０１２７】

中間体Ｇ

（８Ｓ，１４Ｓ）－８－アミノ－２５－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－９，１５－ジオン



化合物中間体Ｇを以下のスキームに従って調製した。



【０１２８】

工程１：メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［３－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｇ１）の調製

１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）および水（５ｍＬ）中のベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ８、９５０．０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）およびメチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［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）－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（中間体Ｂ、１．０７ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸ナトリウム（３４２．２ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｔｂｐ

ｆ）Cl_2（８４．２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて８５℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣を逆相フラッシュカラムによって精製し、真空中で濃縮して、メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［３－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｇ１、１．３ｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ計算値１２１８．６（MH^+）、測定値１２１８．５（MH^+）。

【０１２９】

工程２：（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［３－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｇ２）の調製

メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［３－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｇ１、１．１ｇ、０．９ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（２０ｍＬ）中混合物に、Me_3SnOH（６５２．９ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［３－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｇ２、１．５ｇ）を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ計算値１２０４．６（MH^+）、測定値１２０４．５（MH^+）。

【０１３０】

工程３：ベンジル４－［５－［（８Ｓ，１４Ｓ）－８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２５－フルオロ－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．$1^{2,6}$．$1^{10,14}$．$0^{23,27}$］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－（２１Ｍ）－２１－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｇ３）の調製

（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－［３－［（２Ｍ）－２－［５－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）－２－［（１Ｓ－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］－５－トリイソプロピルシリルオキシ－フェニル］－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｇ２、１．５ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）中混合物に、ＤＩＥＡ（４．４ｍＬ、２４．９５ｍｍｏｌ）、ＥＤ

ＣＩ（３．６ｇ、１８．７１ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（４２１．４ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。１５℃で１２時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝２５％～５０％）によって精製して、ベンジル４－［５－［（８Ｓ，１４Ｓ）－８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２５－フルオロ－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．$1^{2,6}$．$1^{10,14}$．$0^{23,27}$］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－（２１Ｍ）－２１－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｇ３、１．１ｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１８６．４（MH^+）、測定値１１８６．５（MH^+）。

【０１３１】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（８Ｓ，１４Ｓ）－２５－フルオロ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．$1^{2,6}$．$1^{10,14}$．$0^{23,27}$］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバメート（化合物Ｇ４）の調製

ベンジル４－［５－［（８Ｓ，１４Ｓ）－８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２５－フルオロ－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．$1^{2,6}$．$1^{10,14}$．$0^{23,27}$］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－（２１Ｍ）－２１－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｇ３、８９０．０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（１８２．６ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）中混合物に、活性炭上$Pd(OH)_2$（７００．０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を３０℃で１８時間水素化した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（８Ｓ，１４Ｓ）－２５－フルオロ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．$1^{2,6}$．$1^{10,14}$．$0^{23,27}$］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバメート（化合物Ｇ４、７８０．０ｍｇ）を無色ゴムとして得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ計算値１０６６．５（MH^+）、測定値１０６６．７（MH^+）。

【０１３２】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（８Ｓ，１４Ｓ）－２５－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．$1^{2,6}$．$1^{10,14}$．$0^{23,27}$］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバメート（化合物Ｇ５）の調製

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（８Ｓ，１４Ｓ）－２５－フルオロ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラ

ジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバメート（化合物Ｇ４、７８０．０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を得た混合物に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（０．８ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を０℃で添加した。０℃で０．５時間撹拌した後、反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ、２回）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（８Ｓ，１４Ｓ）－２５－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバメート（化合物Ｇ５、７００．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ計算値９１０．４（MH^+）、測定値９１０．７（MH^+）。

【０１３３】

工程６：（８Ｓ，１４Ｓ）－８－アミノ－２５－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－９，１５－ジオン（中間体Ｇ）の調製

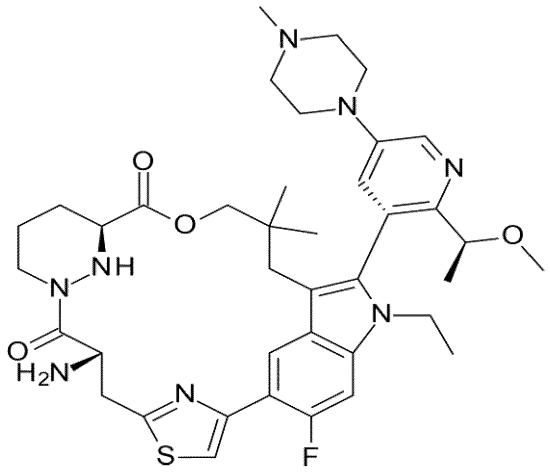
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（８Ｓ，１４Ｓ）－２５－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバメート（化合物Ｇ５、７００．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＦＡ（６．０ｍＬ、７７．８８ｍｍｏｌ）を添加した。１５℃で０．５時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、飽和$NaHCO_3$（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮すると、（８Ｓ，１４Ｓ）－８－アミノ－２５－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－９，１５－ジオン（中間体Ｇ、６００．０ｍｇ）が黄色固体として得られ、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ計算値８１０．３（MH^+）、測定値８１０．４（MH^+）。

【０１３４】

中間体Ｈ

（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－

ジオン

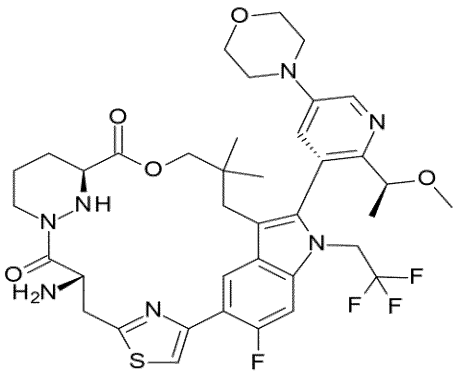


２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートの代わりにヨードエタンを使用することによって、中間体Ｄの調製と同様に表題化合物を調製した。

【０１３５】

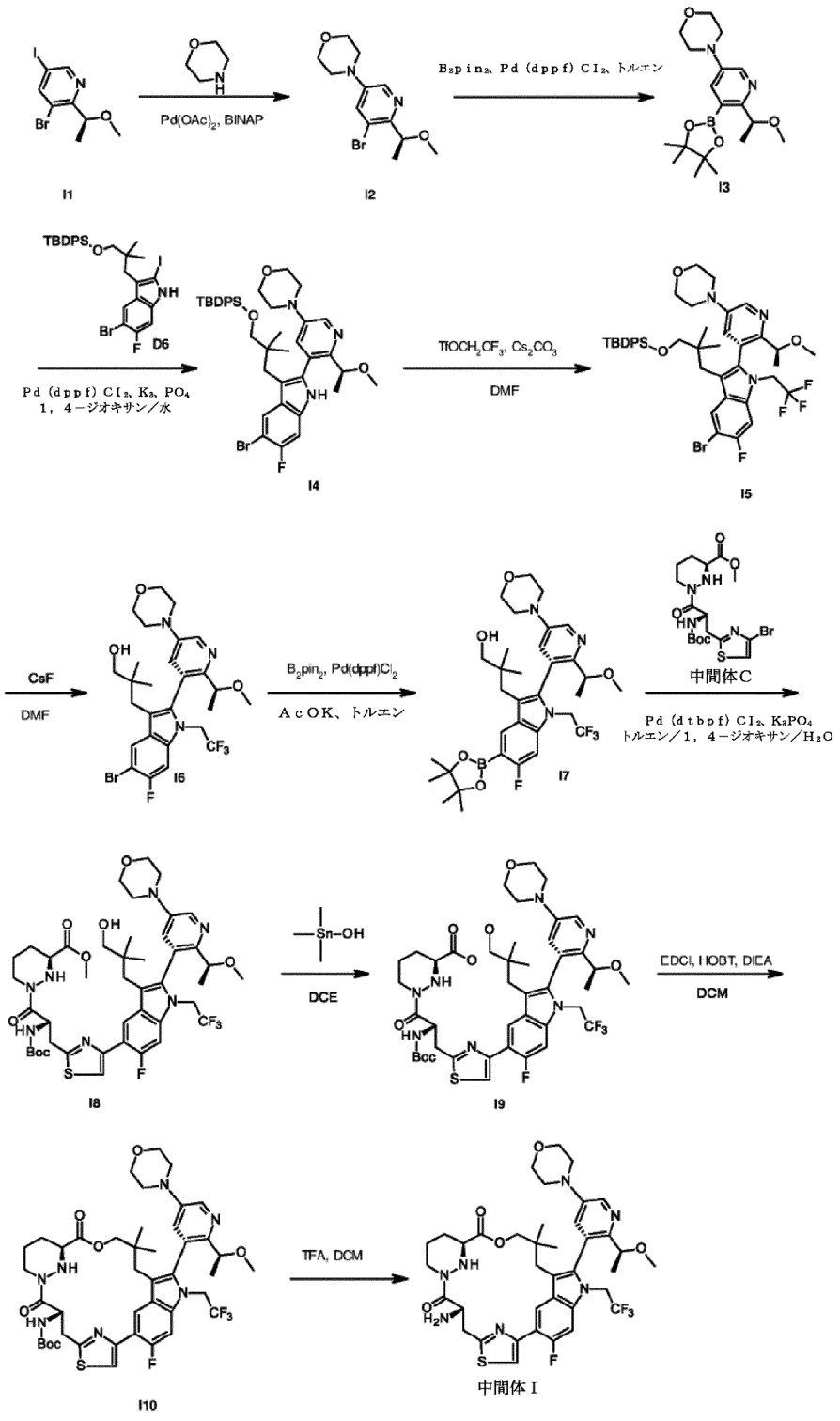
中間体Ｉ

（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン



【０１３６】

化合物は、以下のスキームに従って調製した。



【０１３７】

工程１：４－［５－ブロモ－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］モルホリン（化合物Ｉ２）の調製

トルエン（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－５－ヨード－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン（化合物Ｉ１、３．４ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）およびモルホリン（０．９ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸セシウム（８．１ｇ、２４．８７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ｂｉｎａｐ（０．３ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて１００℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をフィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をカラムク

ロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝１０％～２５％）によって精製することにより、４－［５－ブロモ－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］モルホリン（化合物Ｉ２、２１００．０ｍｇ）を無色油状物として得た。ＭＳ計算値３０１．１（ＭＨ$^+$）、測定値３０１．１（ＭＨ$^+$）。

【０１３８】

工程２：４－［６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］モルホリン（化合物Ｉ３）の調製

４－［５－ブロモ－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］モルホリン（化合物Ｉ２、２．１ｇ、６．９７ｍｍｏｌ）およびビス（ピナコラト）ジボロン（２．１ｇ、８．３７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）中混合物に、ＫＯＡｃ（１．７ｇ、１７．４３ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて９０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝１０％～２５％）によって精製して、４－［６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］モルホリン（化合物Ｉ３、１１００．０ｍｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ計算値３４９．２（ＭＨ$^+$）、測定値３４９．２（ＭＨ$^+$）。

【０１３９】

工程３：［３－［５－ブロモ－６－フルオロ－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１Ｈ－インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｉ４）の調製

１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）および水（５ｍＬ）中の［３－（５－ブロモ－６－フルオロ－２－ヨード－１Ｈ－インドール－３－イル）－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｄ６、１．９ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）および４－［６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］モルホリン（化合物Ｉ３、１．０ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）の混合物に、リン酸カリウム（１．８ｇ、８．６４ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．２２ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて７０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をフィルタにかけ、濾過物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、［３－［５－ブロモ－６－フルオロ－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１Ｈ－インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｉ４、１．４ｇ）が黄色ゴムとして得られた。ＭＳ計算値７５８．２（ＭＨ$^+$）、測定値７５８．２（ＭＨ$^+$）。

【０１４０】

工程４：［３－［５－ブロモ－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｉ５）の調製

［３－［５－ブロモ－６－フルオロ－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１Ｈ－インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｉ４、１．４ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．８ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中溶液に、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（４．４ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応が完了

した後、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）および水（２００ｍＬ）を添加し、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ、３回）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝２５％～６６％）によって精製して、［３－［５－ブロモ－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｉ５、８００．０ｍｇ、ピーク１、より速く溶出）を褐色固体として得た。ＭＳ計算値８４０．１（MH^+）、測定値８４０．１（MH^+）。

【０１４１】

工程５：３－［５－ブロモ－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｉ６）の調製

［３－［５－ブロモ－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｉ５、０．８ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、フッ化セシウム（０．７ｇ、４．９３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で１５時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却した。ＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を添加し、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ、４回）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝１０％～６６％）によって精製して、３－［５－ブロモ－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｉ６、４３０．０ｍｇ）を黄色ゴムとして得た。ＭＳ計算値６０２．１（MH^+）、測定値６０２．２（MH^+）。

【０１４２】

工程６：３－［６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボラン－２－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｉ７）の調製

３－［５－ブロモ－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｉ６、４３０．０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）およびビス（ピナコラト）ジボロン（１９９．３ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）中溶液に、酢酸カリウム（０．１ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ）および$Pd(dppf)Cl_2$（５２．２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加し、窒素をバブリングすることによって混合物を２分間脱気し、次いで、混合物を窒素雰囲気下にて９０℃で１５時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝１０％～６６％）によって精製して、３－［６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボラン－２－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｉ７、３９０．０ｍｇ）を無色ゴムとして得た。ＭＳ計算値６５０．３（MH^+）、測定値６５０．３（MH^+）。

【０１４３】

工程７：メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミ

ノ）－３－［４－［６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｉ８）の調製

トルエン（４ｍＬ）、１，４－ジオキサン（１．３ｍＬ）および水（１．３ｍＬ）中、３－［６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボラン－２－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｉ７、３９０．０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）およびメチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（中間体Ｃ、２９１．６ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の混合物に、K_3PO_4（３２０．０６ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（３９．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて７０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝１０％～７５％）によって精製すると、（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｉ８、２００．０ｍｇ）が褐色固体として得られた。ＭＳ計算値９２０．３（MH^+）、測定値９２０．３（MH^+）。

【０１４４】

工程８：（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｉ９）の調製

メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｉ８、１７０．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（４ｍＬ）中溶液に、トリメチルスタンナノール（１３３．６ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で１５時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を添加し、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｉ９、１６０．０ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値９０６．３（MH^+）、測定値９０６．３（MH^+）。

【０１４５】

工程９：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７

，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバメート（化合物Ｉ１０）の調製

（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｉ９、１６０．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中溶液に、ＥＤＣＩ（５０７．８ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．６ｍＬ、３．５３ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＨＯＢｔ（５９．６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで、混合物を２０℃で１５時間撹拌した。反応が完了した後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および水（８０ｍＬ）を添加し、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝２５％～６６％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバメート（化合物Ｉ１０、１３０．０ｍｇ）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ計算値８８８．３（MH^+）、測定値８８８．３（MH^+）。

【０１４６】

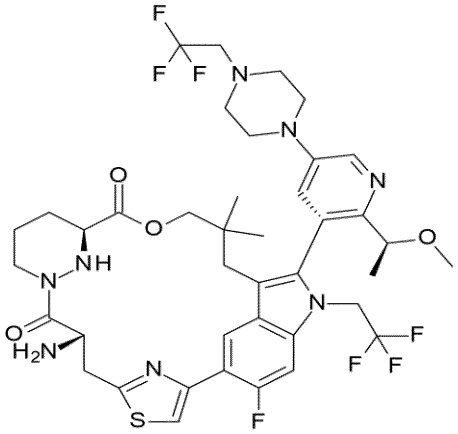
工程１０：（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン（中間体Ｉ）の調製

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバメート（化合物Ｉ１０、１３０．０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（０．６ｍＬ、８．２７ｍｍｏ添加し、混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、飽和$NaHCO_3$溶液（４０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮すると、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｉ、１０５．０ｍｇ）が黄色固体として得られた。ＭＳ計算値７８８．３（MH^+）、測定値７８８．３（MH^+）。

【０１４７】

中間体Ｊ

（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン



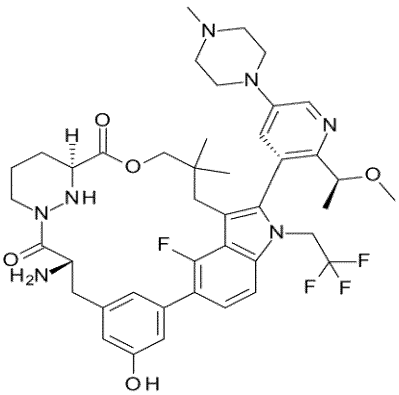
【０１４８】

モルホリンの代わりに１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジンを使用することによって、中間体Ｉの調製と同様に表題化合物を調製した。

【０１４９】

中間体Ｋ

（８Ｓ，１４Ｓ）－８－アミノ－２６－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－９，１５－ジオン

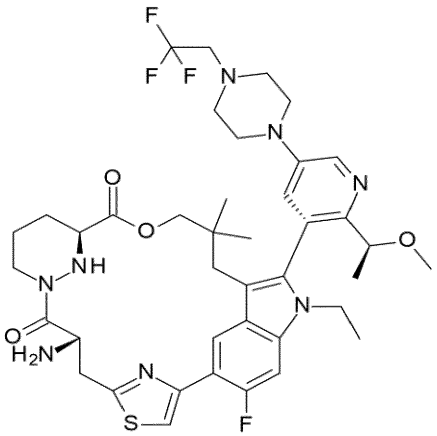


表題化合物を、中間体Ｇの調製と同様に、ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－４－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｋ８）を、ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ８）の代わりに用いることによって調製した。

【０１５０】
ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－４－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｋ８）を、ベンジル４－［（５Ｍ）－５－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）インドール－２－イル］－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物Ｄ８）の調製と同様に、５－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－インドールを、５－ブロモ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール（化合物Ｄ２）の代わりに用いるこ代わりに用いるとによって調製した。

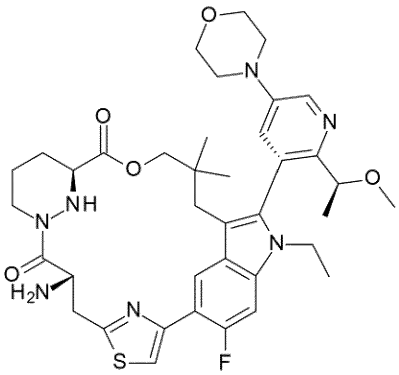
【０１５１】
中間体Ｌ

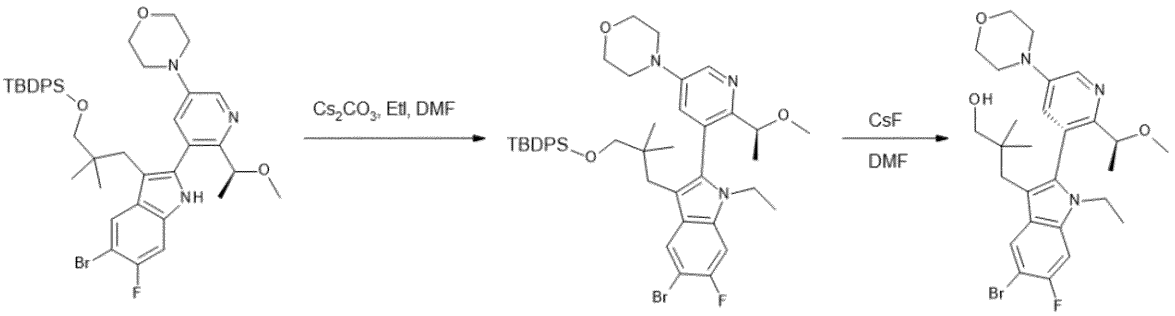
【０１５２】
（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン



モルホリンおよび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の代わりに１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジンおよびヨードエタンを使用することによって、中間体Ｉの調製と同様に表題化合物を調製した。

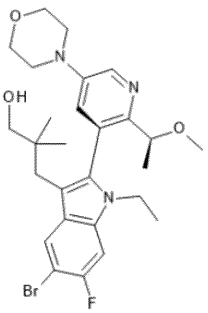
【０１５３】
中間体Ｍ
（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン



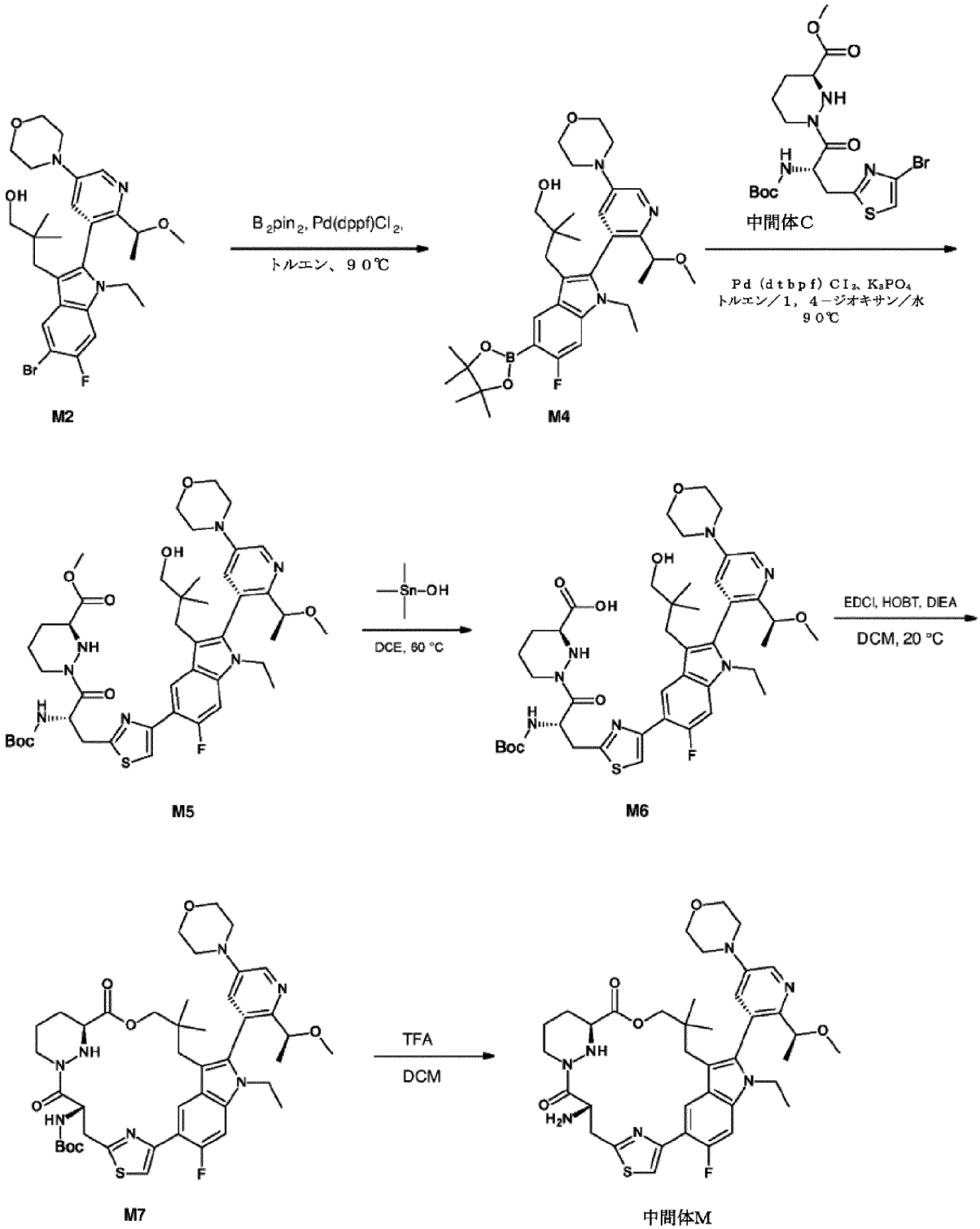


I4 M1 M2

+



M3



【０１５４】

工程１：［３－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｍ１）の調製

［３－［５－ブロモ－６－フルオロ－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１Ｈ－インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｉ４、１５ｇ、１９．７７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３００ｍＬ）中溶液に、Cs_2CO_3（１９．３ｇ、５９．３ｍ

ｍｏｌ）およびヨードエタン（６．１６ｇ、３９．５３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。２０℃で１６時間撹拌した後、反応混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ、３回）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、［３－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｍ１、１４．７ｇ）が黄色油状物として得られた。ＭＳ計算値７８６．３（MH^+）、測定値７８６．４（MH^+）。

【０１５５】

工程２：３－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｍ２）および３－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－（２Ｐ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｍ３）の調製

［３－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（化合物Ｍ１、１４．７ｇ、１８．６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１６０ｍＬ）中溶液に、フッ化セシウム（１４．２ｇ、９３．４１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で４８時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物にＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）および水（３００ｍＬ）を添加し、層を分離した。水性相をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ、４回）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、３－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｍ２、６ｇ、より速く溶出）が無色泡状物として得られ、３－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－（２Ｐ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｍ３、４．５ｇ、よりゆっくり溶出）が無色泡状物として得られた。化合物Ｍ２：ＭＳ計算値５４８．２（MH^+）、測定値５４８．２（MH^+）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝８．４１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），４．５８（ｓ，１Ｈ），４．０５－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．８２（ｍ，５Ｈ），３．２７－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．１５－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．７５－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７６（ｓ，３Ｈ），０．７６（ｓ，３Ｈ）．

【０１５６】

化合物Ｍ２のＸ線結晶解析

化合物Ｍ２の絶対配置構造は、その単結晶のＸ線結晶解析により確認した。（図３）。

工程３：３－［１－エチル－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボラン－２－イル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｍ４）の調製

トルエン（６０ｍＬ）中の３－［５－ブロモ－１－エチル－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｍ２、６ｇ、１０．９４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（４．２ｇ、１６．４１ｍｍｏｌ）の溶

液に酢酸カリウム（２．７ｇ、２７．３５ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（０．８ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、窒素をバブリングすることによって５分間脱気し、次いで、９０℃で１５時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－［１－エチル－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボラン－２－イル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｍ４、４．５ｇ）を無色ゴムとして得た。ＭＳ計算値５９６．４（ＭＨ$^+$）、測定値５９６．４（ＭＨ$^+$）。

【０１５７】

工程４：メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［１－エチル－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｍ５）の調製

トルエン（４５ｍＬ）、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）中、３－［１－エチル－６－フルオロ－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボラン－２－イル）インドール－３－イル］－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（化合物Ｍ４、４．５ｇ、７．５６ｍｍｏｌ）およびメチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（中間体Ｃ、３．６ｇ、７．５６ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（４．０ｇ、１８．８９ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$（４９２．５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて７０℃で１２時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［１－エチル－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｍ５、３．８ｇ）が無色ゴムとして得られた。ＭＳ計算値８６６．４（ＭＨ$^+$）、測定値８６６．４（ＭＨ$^+$）。

【０１５８】

工程５：（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［１－エチル－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｍ６）の調製

ＤＣＥ（７６ｍＬ）中、メチル（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［１－エチル－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボキシレート（化合物Ｍ５、３．８ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｍｅ$_3$ＳｎＯＨ（３．２ｇ，１７．５５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で４８時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を残渣に添加し、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［１－エ

チル－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｍ６、３．７ｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ計算値８５２．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値８５２．４（ＭＨ$^{+}$）。

【０１５９】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバメート（化合物Ｍ７）の調製

（３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－［４－［１－エチル－６－フルオロ－３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロピル）－（２Ｍ）－２－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］インドール－５－イル］チアゾール－２－イル］プロパノイル］ヘキサヒドロピリダジン－３－カルボン酸（化合物Ｍ６、２．５ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５０ｍＬ）中混合物に、ＤＩＥＡ（７．５８ｍＬ、５８．６８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（８．４ｇ、４４．０１ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（９９１．２ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。２０℃で１２時間撹拌した後、反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバメート（化合物Ｍ７、１．２ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値８３４．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値８３４．４（ＭＨ$^{+}$）。

【０１６０】

工程７：（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン（中間体Ｍ）の調製

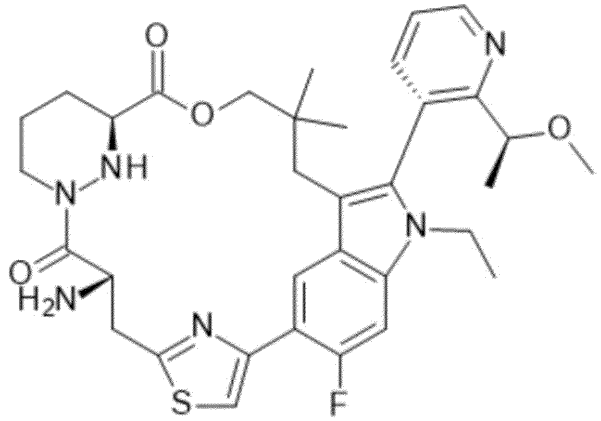
ＤＣＭ（１２ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバメート（化合物Ｍ７、１．２ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（６．０ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。飽和$NaHCO_3$水溶液（６０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮すると、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テ

トラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン（中間体Ｍ、１ｇ）が黄色固体として得られた。ＭＳ計算値７３４．３（ＭＨ$^{+}$）、測定値７３４．３（ＭＨ$^{+}$）。

【０１６１】

中間体Ｎ

（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン



中間体Ｉの調製と同様にして、２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（化合物Ｎ１）を、４－［６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－ピリジル］モルホリン（化合物Ｉ３）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。

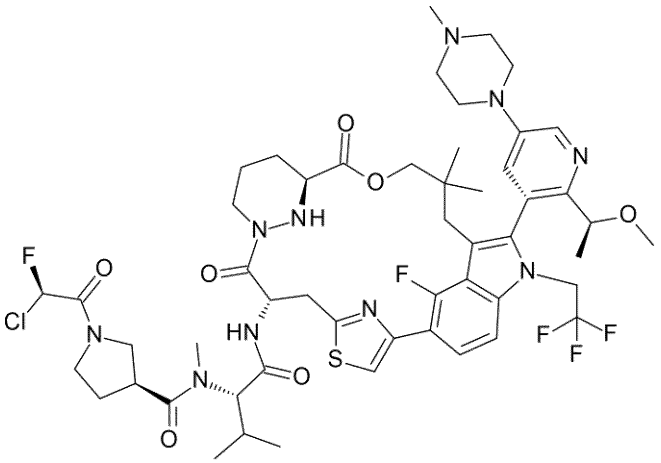
【０１６２】

化合物Ｎ１は、中間体Ａの調製と同様に、ベンジル４－［５－ブロモ－６－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－３－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ａ５）の代わりに３－ブロモ－２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］ピリジン（化合物Ａ１）を用いて調製した。

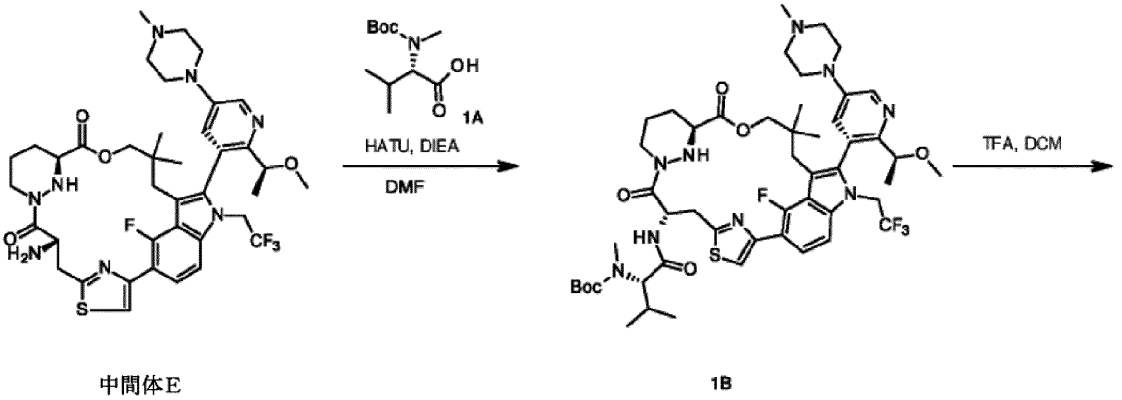
【０１６３】

実施例１

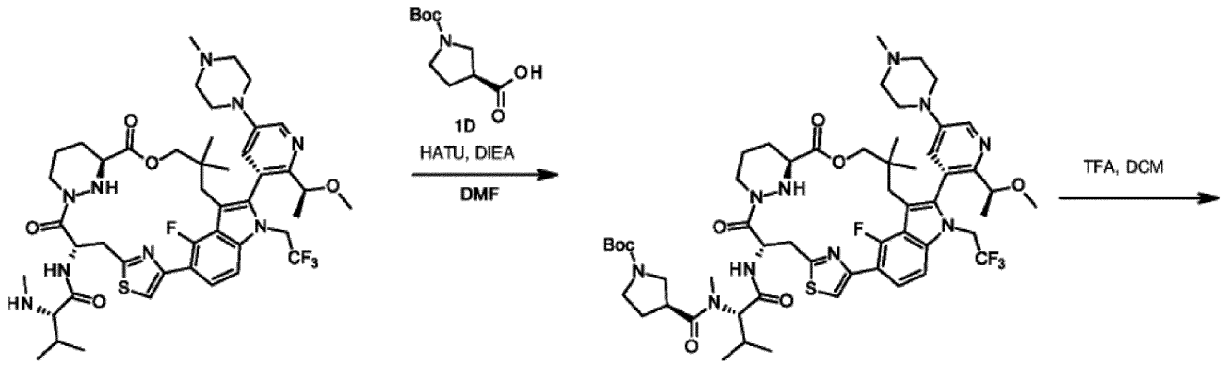
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド



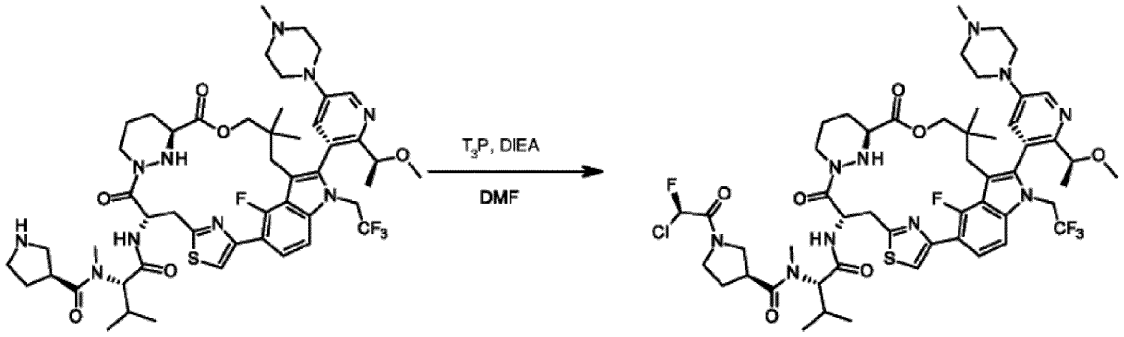
化合物は、以下のスキームに従って調製した。



中間体E　　1B



1C　　1E



1F　　実施例１

【０１６４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－カルバメート（化合物１Ｂ）の調製。

（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］

－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ、１５０．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中溶液に、ＢＯＣ－Ｎ－ＭＥ－ＶＡＬ－ＯＨ（化合物１Ａ、７５．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．１ｍＬ、０．５８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１２０．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中溶液を０℃で添加し、混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ、３回）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得て、これを分取ＨＰＬＣによって精製した。溶離液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－カルバメート（化合物１Ｂ、１５０．０ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０１４．５（MH^+）、測定値１０１４．５（MH^+）。

【０１６５】

工程２：（２Ｓ）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド（化合物１Ｃ）の調製。

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－カルバメート（化合物１Ｂ、１００．０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（１．０ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮すると、（２Ｓ）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド（化合物１Ｃ、９０．０ｍｇ）が黄色固体として得られた。ＭＳ計算値９１４．４（MH^+）、測定値９１４．４（MH^+）。

【０１６６】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－［［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－

２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－メチル－カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物１Ｅ）の調製

（２Ｓ）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタンアミド（化合物１Ｃ、９０．０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中溶液に、（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピロリジン－３－カルボン酸（化合物１Ｄ、３１．９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．１ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５７．２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で添加し、次いで、混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得、これを分取－ＨＰＬＣで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－［［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－メチル－カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物１Ｅ、４０．０ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１１１．５（MH^+）、測定値１１１１．６（MH^+）。

【０１６７】

工程４：（３Ｓ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド（化合物１Ｆ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－［［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－メチル－カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（化合物１Ｅ、４０．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（０．３ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を真空下で濃縮して残渣を得た。飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにか

け、真空下で濃縮すると、（３Ｓ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド（化合物１Ｆ、２５．０ｍｇ）が黄色固体として得られた。ＭＳ計算値１０１１．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０１１．４（ＭＨ$^{+}$）。

【０１６８】

工程５：（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド（実施例１）の調製

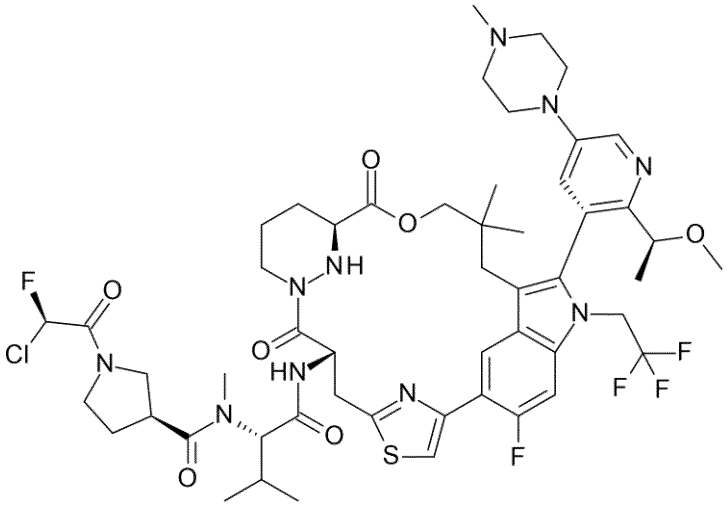
（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－酢酸（２３．０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、（３Ｓ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド（化合物１Ｆ、２５．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．１ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、T_3P（１３０．０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ、３回）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣで精製して、（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド（実施例１、９．４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１０５．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１０５．８（ＭＨ$^{+}$）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ＝８．５２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．０１－６．７０（ｍ，１Ｈ），５．９７－５．８５（ｍ，１Ｈ），５．２２－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．１１－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．８１－３．４８（ｍ，１３Ｈ），３．４４－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１１（ｍ，６Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．９２－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３９－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９８－０．７９（ｍ，９Ｈ），０．６７－０．５７（ｍ，２

Ｈ）ｐｐｍ．

【０１６９】

実施例２

（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド



【０１７０】

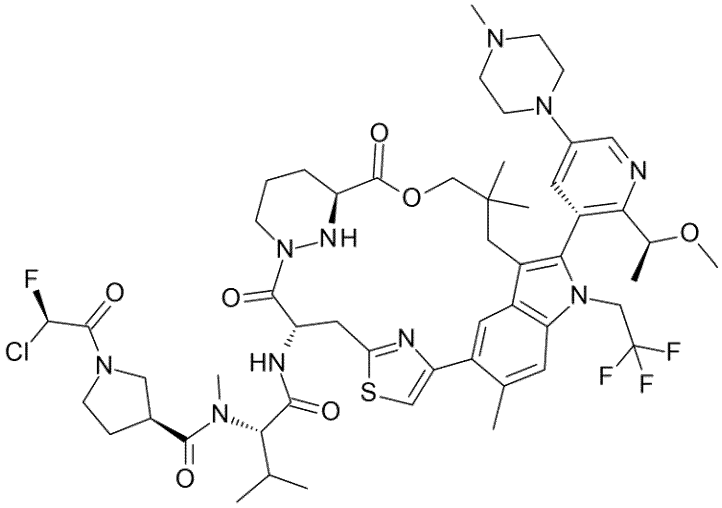
実施例１の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例２（３９．０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１０５．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１０５．６（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５７－８．４９（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．４３（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．７２（ｍ，１Ｈ），５．８３－５．６１（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．９６－４．８８（ｍ，３Ｈ），４．８２（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，２Ｈ），４．１５－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．６７（ｍ，６Ｈ），３．６６－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ），３．３４－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，３Ｈ），３．０３－２．９６（ｍ，３Ｈ），

２．８９－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．２０－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．１１－０．９８（ｍ，３Ｈ），０．９８－０．９４（ｍ，３Ｈ），０．９４－０．８４（ｍ，３Ｈ），０．５４－０．３４（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０１７１】

実施例３

（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７，２４－トリメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド



【０１７２】

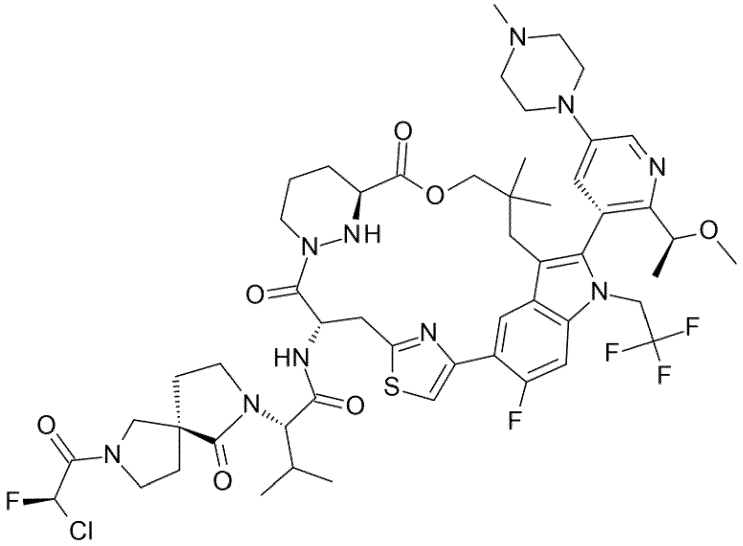
実施例１の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７，２４－トリメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｆ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例３（４．７ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１０１．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１０１．６（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．５２－８．４７（ｍ，１Ｈ），８．１５－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．３７（ｍ，３Ｈ），６．９５－６．７０（ｍ，１Ｈ），５．８５－５．７５（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．０７（ｍ，２Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．１２－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．５５（ｍ，１０Ｈ），３．５０－３．０７（ｍ，５Ｈ），３．００

（ｓ，３Ｈ），２．７９－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．４３（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．１２（ｍ，４Ｈ），２．１０－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．７２－１．４９（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．４１（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．２３（ｍ，３Ｈ），０．９８－０．９５（ｍ，３Ｈ），０．９５－０．９１（ｍ，３Ｈ），０．８８－０．８４（ｍ，３Ｈ），０．４３－０．３６（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０１７３】

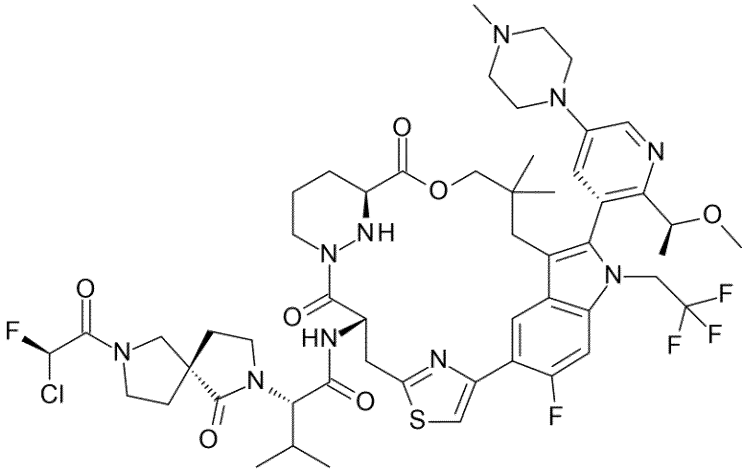
実施例４および実施例５

（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例４）



（実施例４）

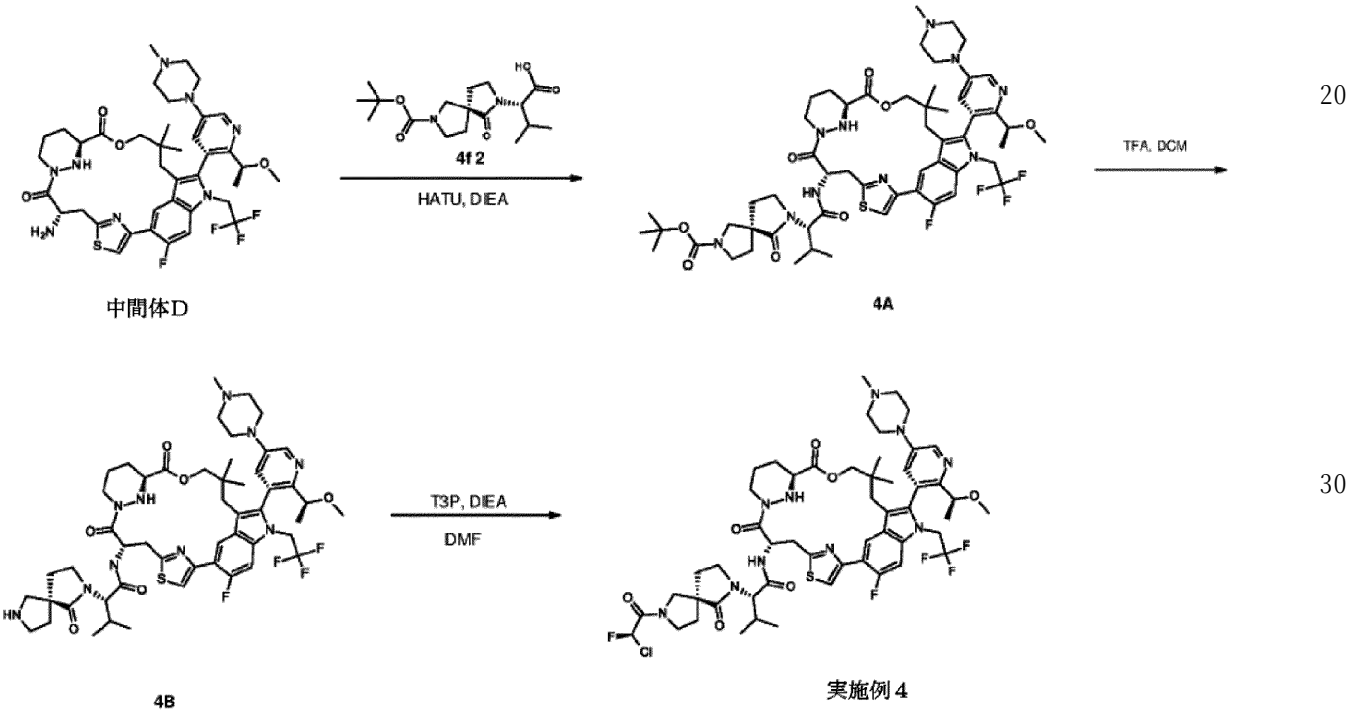
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例５）



（実施例５）

【０１７４】

実施例４を以下のスキームに従って調製した。



【０１７５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキシレート（化合物４Ａ）の調製

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ２、８５．０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（９４．９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．１ｍＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。２０

℃で０．２時間撹拌した後（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ、１００．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃でさらに２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を逆相フラッシュカラムによって直接精製し、溶離液を真空下で濃縮してＡＣＮを除去した。水層を$NaHCO_3$で中和し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキシレート（化合物４Ａ、１２０．０ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１２３．６（MH^+）、測定値１１２３．６（MH^+）。

【０１７６】

工程２：（２Ｓ）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－２－［（５Ｒ）－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］ブタンアミド（化合物４Ｂ）の調製

ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－２－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキシレート（化合物４Ａ、１２０．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$溶液で中和した。有機相を分離し、次いで、水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、（２Ｓ）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタン－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－２－［（５Ｒ）－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］ブタンアミド（化合物４Ｂ、１２０．０ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０２３．

５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０２３．５（ＭＨ$^{+}$）。

【０１７７】

工程３：（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例４）の調製

（２Ｓ）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－２－［（５Ｒ）－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］ブタンアミド（化合物４Ｂ、１１０．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－酢酸（５５．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．１ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、Ｔ$_{3}$Ｐ（２７５．０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物にＨ$_{2}$Ｏ（３０ｍＬ）を添加し、次いで、ＥＡ（１０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例４、５４．４ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１１７．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１１７．４（ＭＨ$^{+}$）。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ：８．６８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４５（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．７２（ｍ，１Ｈ），５．７２－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．２１－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．１６－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．７２－３．５４（ｍ，６Ｈ），３．５３－３．４４（ｍ，３Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１９－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８６－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，３Ｈ），２．０６－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３７－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．０３－０．９６（ｍ，６Ｈ），０．９３－０．８９（ｍ，３Ｈ），０．４６－０．４０（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

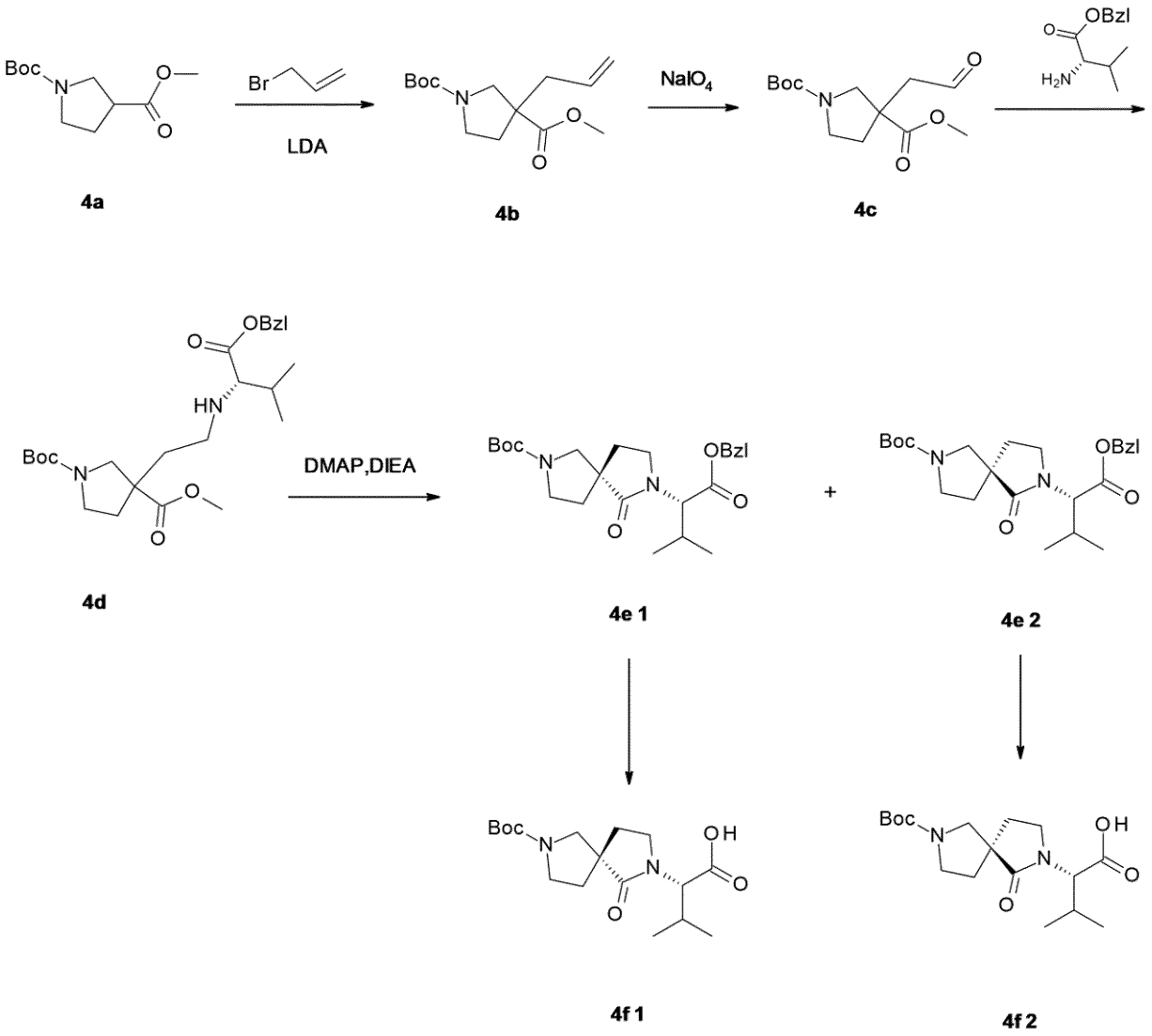
【０１７８】

実施例５は、実施例４の調製と同様に、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ１）を、（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－ｔｅｒｔ－

ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ２）の代わりに用いて調製した。実施例５（４４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１１７．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１１７．４（ＭＨ$^{+}$）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．７４－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．５６－８．５０（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．７３（ｍ，１Ｈ），５．７５－５．６４（ｍ，１Ｈ），５．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．７１－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．５６－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．３８（ｓ，４Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１０．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３７－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．０６－０．９９（ｍ，６Ｈ），０．９５－０．８７（ｍ，３Ｈ），０．４７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０１７９】

化合物４ｆ１および４ｆ２を以下のスキームに従って調製した。



【０１８０】
工程１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－アリルピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物４ｂ）の調製
ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物４ａ、５．０ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下、－７０℃でＬＤＡ（１２ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）を滴下した。０．５時間撹拌した後、臭化アリル（２．９ｇ、２３．９９ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。反応が完了した後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラムにより精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－アリルピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物４ｂ、２．９１ｇ）を無色油状物として得た。
【０１８１】
工程２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（２－オキソエチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物４ｃ）の調製
１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）および水（６ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－アリルピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物４ｂ、２．１ｇ、７．８ｍｍｏｌ）の混合物に、２，６－ルチジン（１．８ｍＬ、１５．６ｍｍｏｌ）およびK_2OsO_4（０．１ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。０℃で１５分間撹拌した後、メタ過ヨウ素酸ナトリウム（６．６ｇ、３１．１９ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を２０℃に加温し、さらに６時間撹拌した。反応が完了した後、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（２－オキソエチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物４ｃ、２．１ｇ）を黄色油状物として得、これを次の工程で直接使用した。
【０１８２】
工程３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（２－（（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）エチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物４ｄ）の調製
１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（２－オキソエチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物４ｃ、２．１ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）およびベンジル（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノエート（１．６ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）中混合物に、塩化亜鉛（１．０５ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。０℃で１時間撹拌した後、混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．９７ｇ、１５．４８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を０℃でさらに２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を０℃の飽和NH_4Cl水溶液（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ、４回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラムにより精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（２－（（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）エチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物４ｄ、２．２ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値４６３．３（MH^+）、測定値４６３．２（MH^+）。
【０１８３】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル７－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－カルボキシレート（化合物４ｅ　１および４ｅ　２）の調製
トルエン（２０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（２－（（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）エチル

）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物４ｄ、２．１ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（７．９ｍＬ、４５．４ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（０．６ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を８０℃に加熱し、１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残留物を得、これを逆相フラッシュカラムによって精製し、溶離液を真空下で濃縮した。残渣を分取ＳＦＣによってさらに分離すると、ｔｅｒｔ－ブチル７－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－カルボキシレート（化合物４ｅ　１、より速く溶出、５２１ｍｇ、化合物４ｅ　２、より遅く溶出、５２５ｍｇ）が得られた。ＭＳ計算値４５３．３（MNa^+）、測定値４５３．２（MNa^+）。

【０１８４】

工程５：（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ１）の調製

トルエン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－７－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－カルボキシレート（化合物４ｅ１、１２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、湿潤パラジウム（１２ｍｇ、活性炭上１０重量％）を添加した。混合物を脱気し、水素で３回パージした。反応混合物を３５℃に加熱し、水素雰囲気下で３時間撹拌した。反応が完了した後、溶液をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ１、９４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値３６３．２（MNa^+）、測定値３６３．１（MNa^+）。

【０１８５】

化合物４ｆ１のＸ線結晶解析

化合物４ｆ１の絶対配置構造は、その単結晶のＸ線結晶解析により確認した。（図１）

【０１８６】

工程６：（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ２）の調製

トルエン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－７－（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－カルボキシレート（化合物４ｅ　２、１２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、湿潤パラジウム（１２ｍｇ、活性炭上１０重量％）を添加した。混合物を脱気し、水素で３回パージした。混合物を３５℃に加熱し、水素雰囲気下で３時間撹拌した。反応が完了した後、溶液をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ２、７９ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値３６３．２（MNa^+）、測定値３６３．１（MNa^+）。

【０１８７】

化合物４ｆ２のＸ線結晶解析

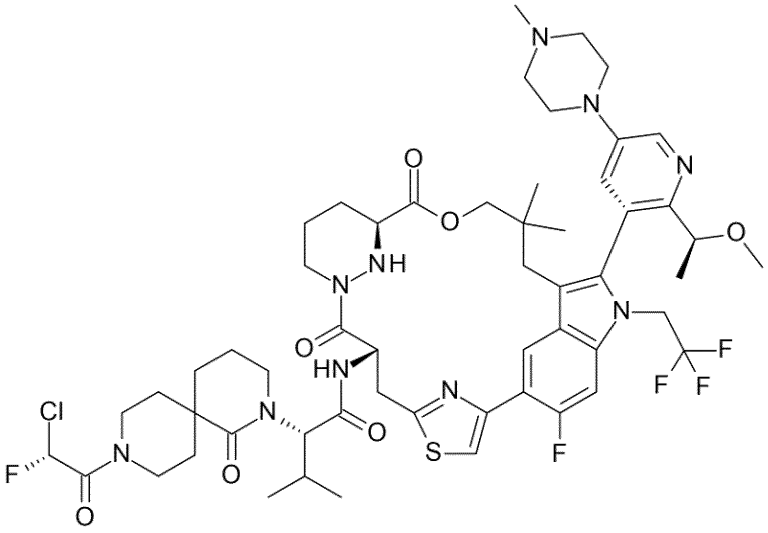
化合物４ｆ２の絶対配置構造は、その単結晶のＸ線結晶解析により確認した。（図２）

【０１８８】

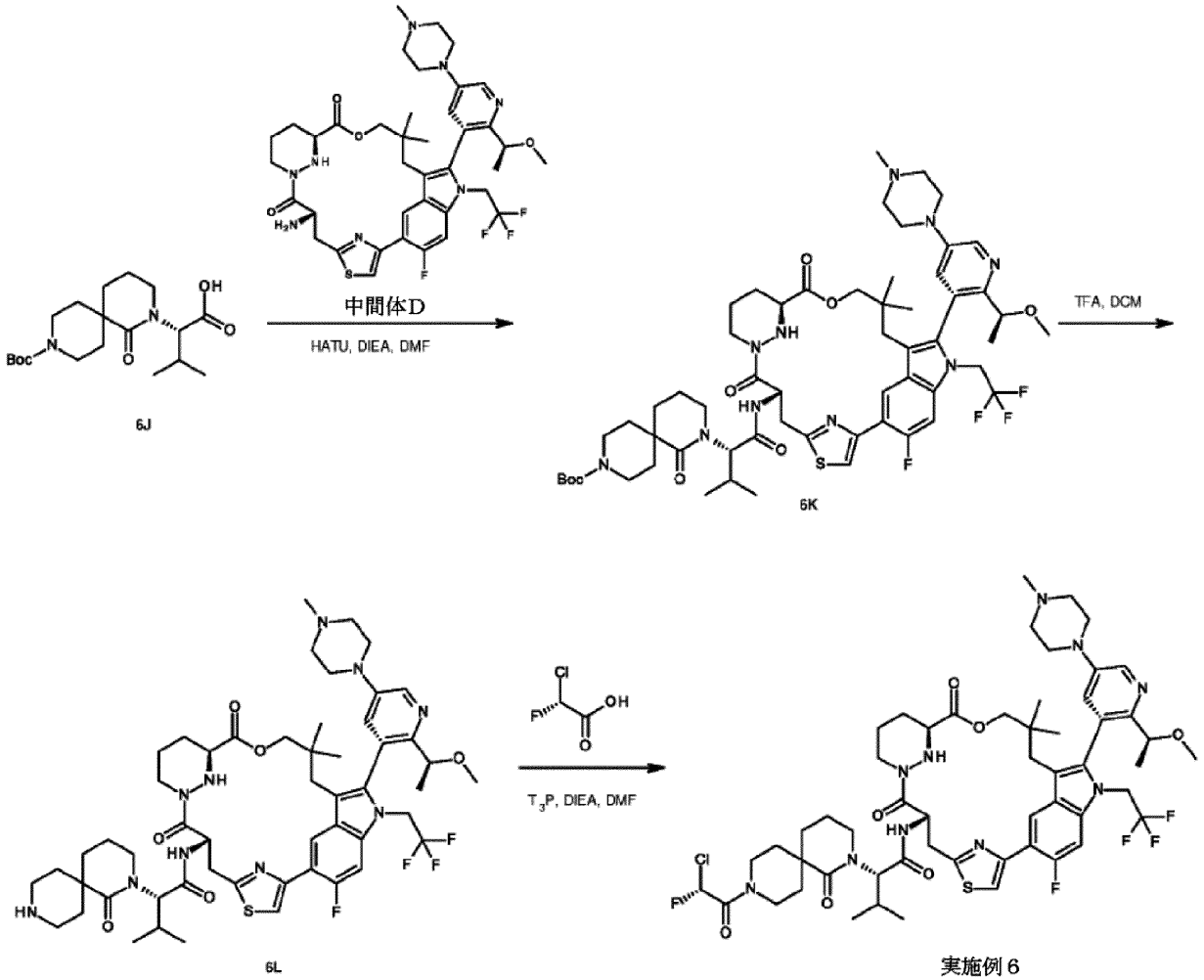
実施例６

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）

－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



実施例６を以下のスキームに従って調製した。



実施例６

【０１８９】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレート（化合物６Ｋ）の調製
（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ、１３８．０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（０．２ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０６．８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。２０℃で１０分間撹拌した後、反応混合物に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ、１５０．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液を加え、反応混合物を２０℃で５０分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ、３回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得て、これを逆相フラッシュカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレート（化合物６Ｋ、１２５．０ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１５１．６（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１５１．８（ＭＨ$^{+}$）。
【０１９０】
工程２：（２Ｓ）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－２－（１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）ブタンアミド（化合物６Ｌ）の調製
ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレート（化合物６Ｋ、１２５．

０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．６ｍＬ、７．７３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ、３回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮すると、（２Ｓ）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－２－（１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）ブタンアミド（化合物６Ｌ、１１０．０ｍｇ）が黄色固体として得られた。ＭＳ計算値１０５１．５（ＭＨ$^+$）、測定値１０５１．７（ＭＨ$^+$）。

【０１９１】

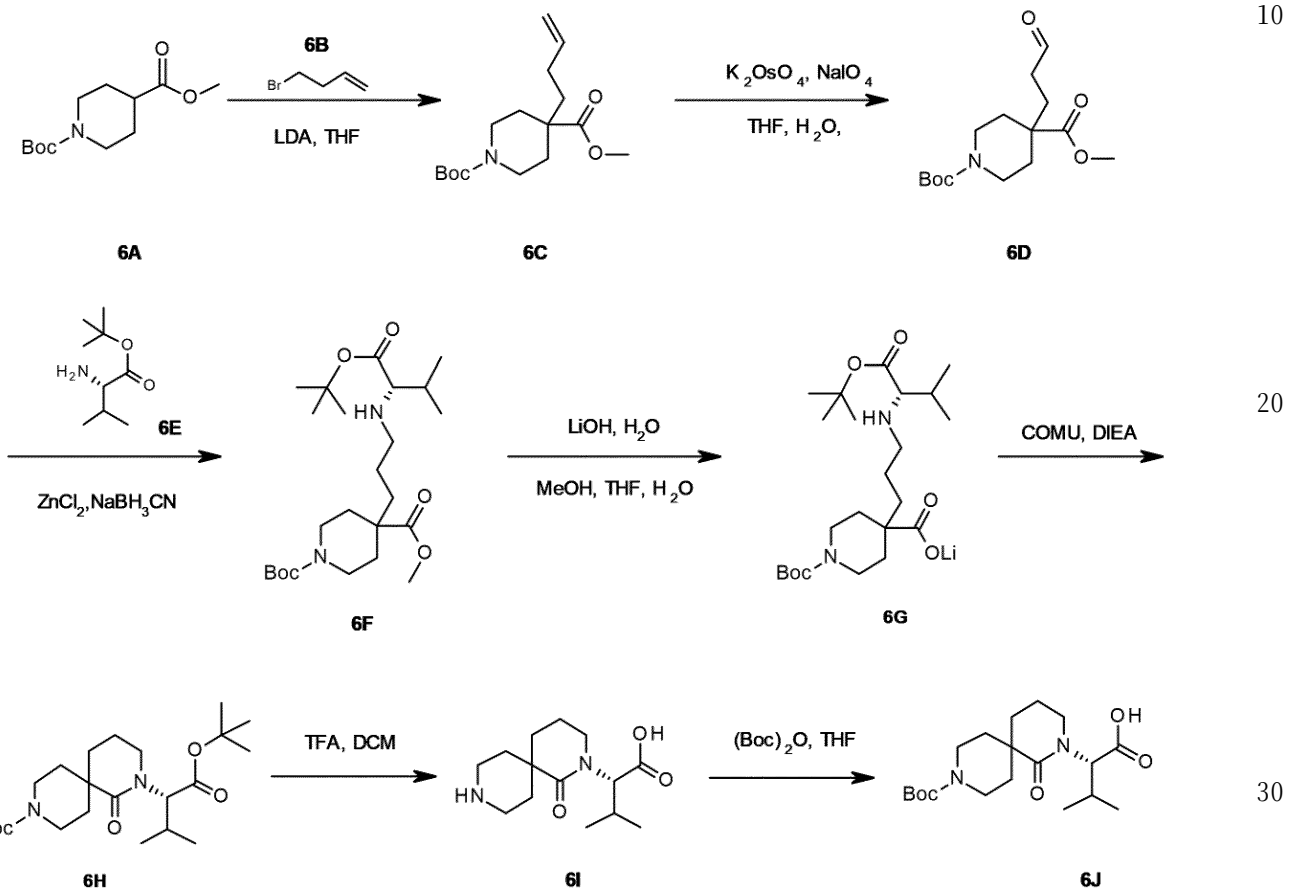
工程３：（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例６）の調製

（２Ｓ）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－２－（１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）ブタンアミド（化合物６Ｌ、１１０．０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ酢酸（５８．８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（０．１ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ）およびＴ$_3$Ｐ（９９．９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ、３回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得て、これを分取ＨＰＬＣによって精製すると、（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例６、１７．７ｍｇ）が白色固体として得られた。ＭＳ計算値１１４５．５（ＭＨ$^+$）、測定値１１４５．３（ＭＨ$^+$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．０９－６．９１（ｍ，１Ｈ），５．７０－５．６３（ｍ，１Ｈ），５．２２－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．８９（ｍ，３Ｈ），４．８３－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．１７－３．８

９（ｍ，４Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．６５－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４１（ｍ，４Ｈ），３．３６（ｓ，５Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ，３Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．０８（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．８０（ｍ，６Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０２－０．９４（ｍ，６Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．４４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０１９２】

化合物６Ｊを以下のスキームに従って調製した。



【０１９３】

工程１：Ｏ$_1$－ｔｅｒｔ－ブチルＯ$_4$－メチル４－ブタ－３－エニルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物６Ｃ）の調製

Ｏ$_1$－ｔｅｒｔ－ブチルＯ$_4$－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物６Ａ、５．０ｇ、２０．５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８０ｍＬ）中溶液に、ＬＤＡ（１１．３ｍＬ、２２．６１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下にて－７０℃で添加した。０．５時間撹拌した後、反応混合物に４－ブロモブタ－１－エン（化合物６Ｂ、３．０ｇ、２２．６１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を２０℃まで加温し、さらに２．５時間撹拌した。反応が完了した後、０℃で飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液を添加することによってクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝５％～３０％）により精製して、Ｏ$_1$－ｔｅｒｔ－ブチルＯ$_4$－メチル４－ブタ－３－エニルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物６Ｃ、４．１３ｇ）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）δ　５．６９－５．８１（ｍ，１Ｈ），４．９１－５．０６（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．

９２－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．４０－１．３２（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．

【０１９４】

工程２：O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_4－メチル４－（３－オキソプロピル）ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物６Ｄ）の調製

O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_4－メチル４－ブタ－３－エニルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物６Ｃ、１．９ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）および水（４ｍＬ）中の混合物に、２，６－ルチジン（１．５ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）およびオスミン酸カリウム（ＶＩ）二水和物（１１９．５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。０℃で１５分間撹拌した後、反応混合物にメタ過ヨウ素酸ナトリウム（５．６ｇ、２５．９６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、得られた混合物を２０℃に加温し、３時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出し、飽和Na_2SO_3水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_4－メチル４－（３－オキソプロピル）ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物６Ｄ、２．０ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値２００．２（Ｍ－Ｂｏｃ＋H^+）、測定値２００．１（Ｍ－Ｂｏｃ＋H^+）。

【０１９５】

工程３：O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_4－メチル４－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物６Ｆ）の調製

メタノール（２０ｍＬ）中のO_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_4－メチル４－（３－オキソプロピル）ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物６Ｄ、１．０ｇ、３．３４ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｖａｌ－ＯＨ（７７０．５ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化亜鉛（５００．７ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。０℃で０．５時間撹拌した後、反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２７２．８ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、得られた混合物を２０℃に加温し、さらに１時間撹拌した。反応が完了した後、これを飽和NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝１０％～３０％）によって精製すると、O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_4－メチル４－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物６Ｆ、１．１ｇ）が黄色油状物として得られた。ＭＳ計算値４５７．３（ＭＨ$^+$）、測定値４５７．２（ＭＨ$^+$）。

【０１９６】

工程４：リチウム；１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］ピペリジン－４－カルボキシレート（化合物６Ｇ）の調製

O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_4－メチル４－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物６Ｆ、４００．０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のメタノール（６ｍＬ）、ＴＨＦ（０．６ｍＬ）および水（０．６ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（３６７．６ｍｇ、８．７６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を６０℃に加熱し、１２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を２０℃に冷却し、真空下で濃縮して、リチウム；１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル４－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］ピペリジン－４－カルボキシレート（化合物６Ｇ、３９２．０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値４４３．３（Ｍ－Ｌｉ＋H^+）、測定値４４３．２（Ｍ－Ｌｉ＋H^+）。

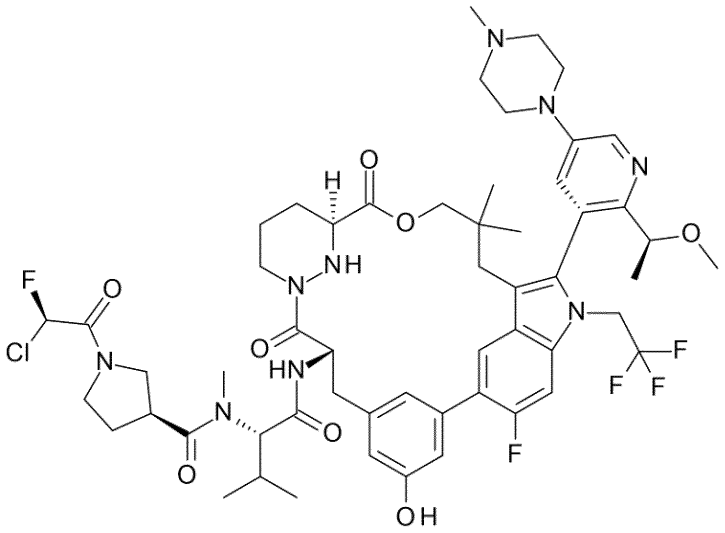
【０１９７】
工程５：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレート（化合物６Ｈ）の調製
ＤＭＦ（８ｍＬ）中のリチウム；１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］ピペリジン－４－カルボキシレート（３９２．０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（０．５ｍＬ、２．６２ｍｍｏｌ）およびＣＯＭＵ（６７３．７ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（８０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ、３回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝５％～２５％）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレート（化合物６Ｈ、２００．０ｍｇ）が黄色油状物として得られた。ＭＳ計算値４２５．３（ＭＨ$^+$）、測定値４２５．３（ＭＨ$^+$）。

【０１９８】
工程６：（２Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）ブタン酸（化合物６Ｉ）の調製
ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレート（化合物６Ｈ、２００．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空下で濃縮して、（２Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）ブタン酸（化合物６Ｉ、１８０．０ｍｇ、ＴＦＡ塩）を無色油状物として得た。ＭＳ計算値２６９．２（ＭＨ$^+$）、測定値２６９．２（ＭＨ$^+$）。

【０１９９】
工程７：（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）の調製
（２Ｓ））－３－メチル－２－（１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）ブタン酸（化合物６Ｉ、１８０．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、ＴＦＡ塩）のＴＨＦ（３ｍＬ）および水（３ｍＬ）中溶液に、炭酸ナトリウム（９９．８ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１２３．３ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空下で濃縮して残渣を得、これを逆相フラッシュカラムによって精製して、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ、４００．０ｍｇ）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ計算値３６７．２（ＭＨ$^+$）、測定値３６７．２（ＭＨ$^+$）。

【０２００】
実施例８
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（８Ｓ，１４Ｓ）－２５－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９

），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド



【０２０１】

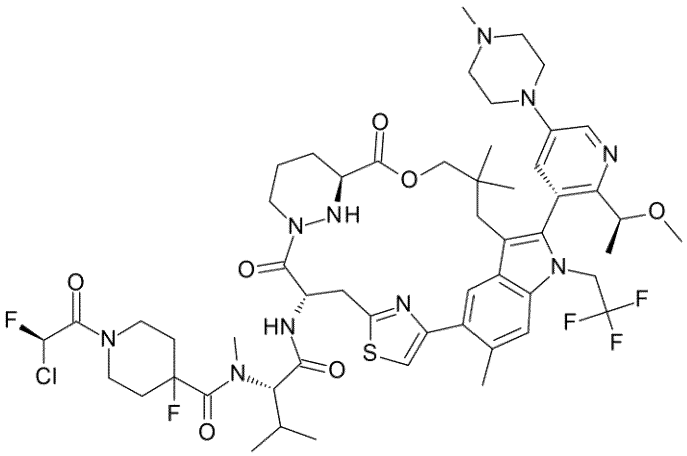
実施例１の調製と同様に、（８Ｓ，１４Ｓ）－８－アミノ－２５－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－９，１５－ジオン（中間体Ｇ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例８（２１．６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１１４．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１１４．８（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．４３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．５５（ｍ，１Ｈ），５．６５－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．６１（ｍ，６Ｈ），３．５９－３．４３（ｍ，５Ｈ），３．３８－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｓ，２Ｈ），２．９９－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｓ，４Ｈ），２．９０－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．６３－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．１１（ｍ，３Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．２７（ｍ，６Ｈ），１．０３－０．９２（ｍ，６Ｈ），０．９１－０．８４（ｍ，１Ｈ），０．８３－０．７５（ｍ，３Ｈ），０．４７－０．３２（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２０２】

実施例９

１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシ

エチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７，２４－トリメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド



【０２０３】

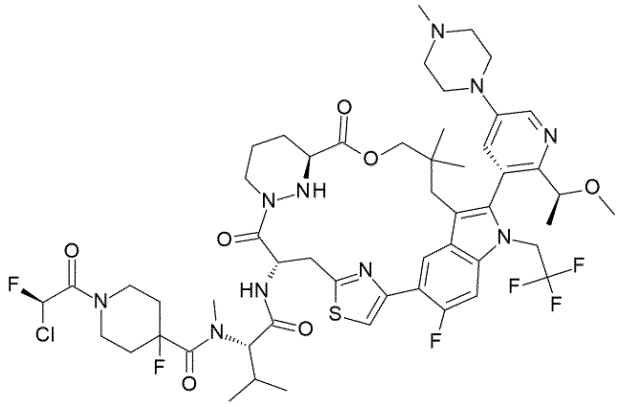
実施例１の調製と同様に、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－フルオロ－ピペリジン－４－カルボン酸および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７，２４－トリメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｆ）を、（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピロリジン－３－カルボン酸（化合物１Ｄ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例９（２．７ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１３３．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１３３．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．４９－８．３６（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．１２－６．９４（ｍ，１Ｈ），５．９０－５．７７（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．２１（ｍ，１Ｈ），４．１４－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．４９（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．０７（ｍ，１０Ｈ），３．００（ｓ，４Ｈ），２．５２（ｍ，６Ｈ），２．１５（ｍ，８Ｈ），１．９７－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｍ，３Ｈ），１．３６－１．２４（ｍ，３Ｈ），１．０２－０．８７（ｍ，９Ｈ），０．３９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２０４】

実施例１０

１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］

－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド



【０２０５】

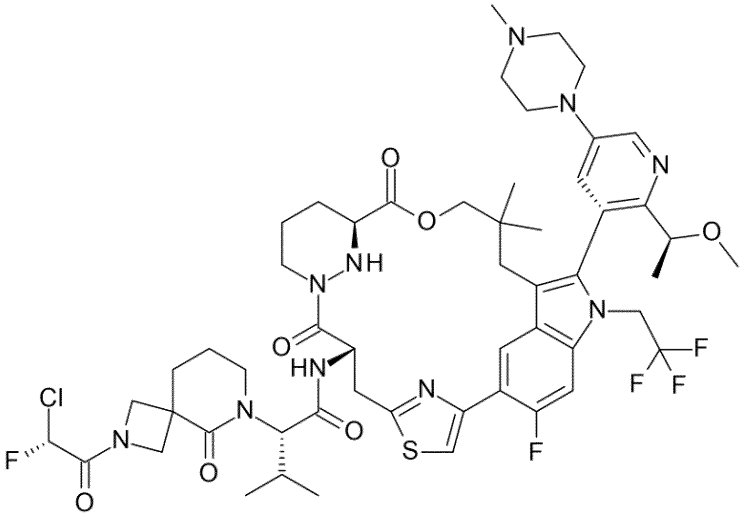
実施例１の調製と同様に、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－フルオロ－ピペリジン－４－カルボン酸および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）を、（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピロリジン－３－カルボン酸（化合物１Ｄ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例１０（１７．５ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１３７．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１３７．５（ＭＨ$^{+}$），^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．７４－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．５４－８．５１（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．１５－６．９７（ｍ，１Ｈ），５．７５－５．６４（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．２０－３．８９（ｍ，３Ｈ），３．８８－３．６２（ｍ，５Ｈ），３．６０－３．４３（ｍ，４Ｈ），３．４０－３．３６（ｍ，４Ｈ），３．２６－３．２２（ｍ，４Ｈ），３．０４－３．００（ｍ，４Ｈ），２．８９－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．１５（ｍ，６Ｈ），１．９８－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．０４－０．９７（ｍ，６Ｈ），０．９５－０．８８（ｍ，３Ｈ），０．５１－０．４１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２０６】

実施例１１

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４

－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド

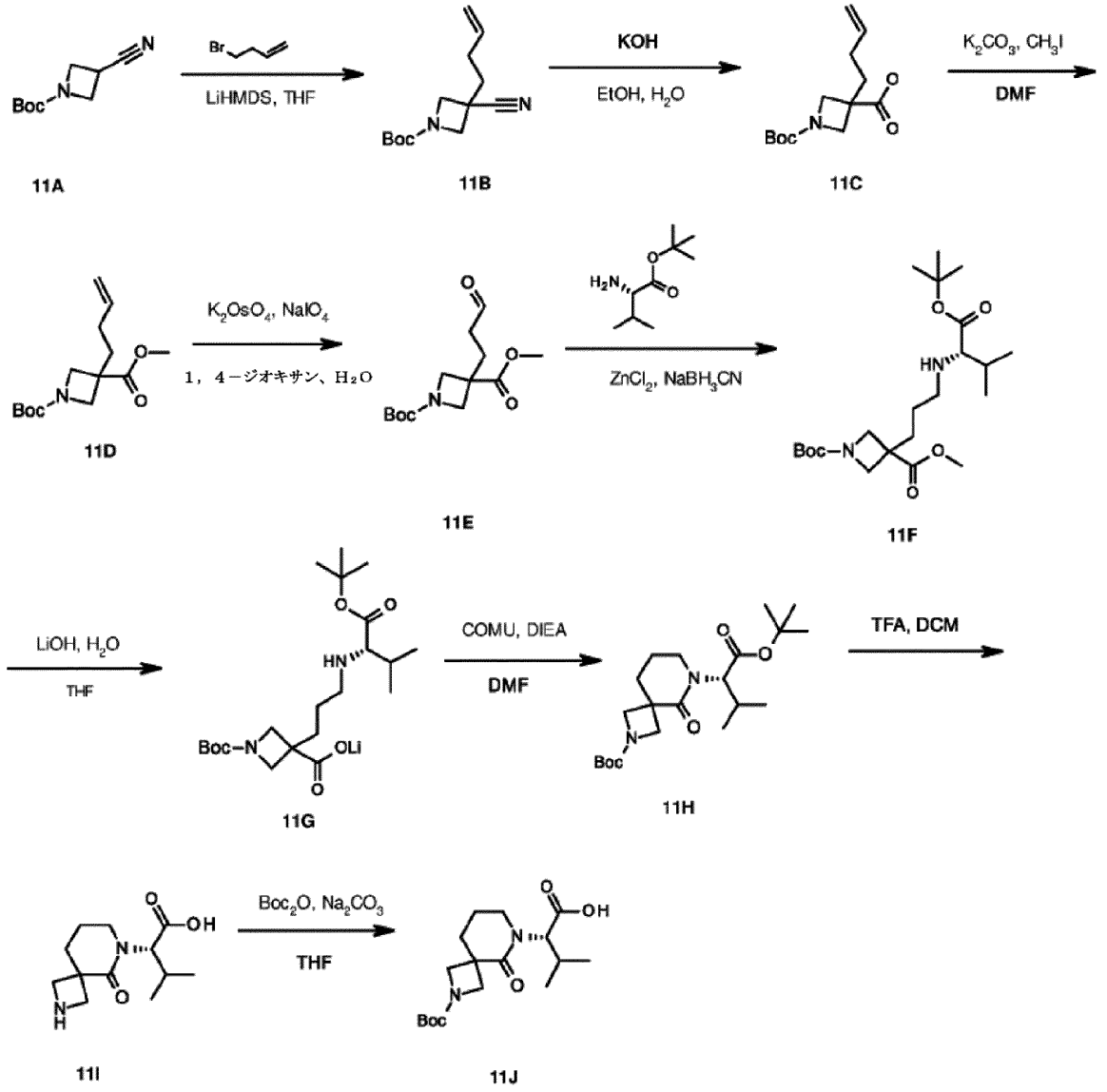


【０２０７】

実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物１１Ｊ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例１１（６．６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１１７．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１１７．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．６０（ｍ，１Ｈ），５．７２－５．６４（ｍ，１Ｈ），５．２１－５．１０（ｍ，３Ｈ），４．４４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．２１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），４．０５－３．８６（ｍ，３Ｈ），３．７９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６１（ｍ，４Ｈ），３．５７－３．４０（ｍ，８Ｈ），３．３５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，３Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６２－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），１．９９－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），１．６４（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．０，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝２．８，６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．８９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．４４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２０８】

化合物１１Ｊを以下のスキームに従って調製した。



【０２０９】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－ブタ－３－エニル－３－シアノ－アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１１Ｂ）の調製

－７０℃に冷却したｔｅｒｔ－ブチル３－シアノアゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１１Ａ、５．０ｇ、２７．４４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（３０．１ｍＬ、３０．１８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で滴下した。０．５時間撹拌した後、反応混合物に４－ブロモ－１－ブテン（４．４ｇ、３２．９３ｍｍｏｌ）を－７０℃でゆっくり添加した。混合物を２０℃まで加温し、３時間撹拌した。反応が完了した後、これを飽和NH_4Cl（２００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝５％～３０％）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－ブタ－３－エニル－３－シアノ－アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１１Ｂ、５．４ｇ）が黄色油状物として得られた。ＭＳ計算値２３７．２（MH^+）、測定値１８１．６（$M-C_4H_8+H^+$）。

【０２１０】

工程２：３－ブタ－３－エニル－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アゼチジン－３－カルボン酸（化合物１１Ｃ）の調製

エタノール（６０ｍＬ）および水（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ブタ－３－エニル－３－シアノ－アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１１Ｂ、５．４ｇ、２２．８５ｍｍｏｌ）の混合物に、水酸化カリウム（５．１ｇ、９１．４１ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を８０℃で１６時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝３に調整し、これをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、３－ブタ－３－エニル－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アゼチジン－３－カルボン酸（化合物１１Ｃ、６．３１ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値２５６．２（MH^+）、測定値２００．３（$M-C_4H_8+H^+$）。

【０２１１】

工程３：O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－ブタ－３－エニルアゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１１Ｄ）の調製

３－ブタ－３－エニル－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アゼチジン－３－カルボン酸（化合物１１Ｃ、６．３ｇ、２４．７２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中混合物に、炭酸カリウム（１０．２ｇ、７４．１５ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（７．０ｇ、４９．４３ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（７０ｍＬ、３回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝５％～３０％）によって精製することにより、O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－ブタ－３－エニルアゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１１Ｄ、３．７６ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値２７０．２（MH^+）、測定値２１４．３（$M-C_4H_8+H^+$）。

【０２１２】

工程４：O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－（３－オキソプロピル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１１Ｅ）の調製

O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－ブタ－３－エニルアゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１１Ｄ、３．７ｇ、１３．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中混合物に、２，６－ルチジン（３．２ｍＬ、２７．９２ｍｍｏｌ）およびオスミン酸カリウム（ＶＩ）二水和物（０．３ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。０℃で１５分間撹拌した後、反応混合物にメタ過ヨウ素酸ナトリウム（１１．９ｇ、５５．８４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を２０℃に加温し、さらに３時間撹拌した。反応が完了した後、飽和Na_2SO_3水溶液（２００ｍＬ）を添加することによって反応をクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－（３－オキソプロピル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１１Ｅ、３．８ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値２７２．２（MH^+）、測定値２１６．３（$M-C_4H_8+H^+$）。

【０２１３】

工程５：O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１１Ｆ）の調製

ｔｅｒｔ－ブチル－Ｌ－バリネート塩化水素（１．８ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）およびO_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－（３－オキソプロピル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１１Ｅ、１．９ｇ、７．０ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）中混合物に、塩化亜鉛（１．４ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。２０℃で０．５時間撹拌した後、反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．９ｇ、１４．０１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、得られた混合物を２０℃でさらに１時間撹拌した。

反応が完了した後、飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝１０％～３０％）によって精製するとO_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１１Ｆ、１．２ｇ）が黄色油状物として得られた。ＭＳ計算値４２９．３（MH^+）、測定値４２９．４（MH^+）。

【０２１４】

工程６：リチウム；１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］アゼチジン－３－カルボキシレート（化合物１１Ｇ）の調製

O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１１Ｆ、１．２ｇ、２．８ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）、水（３ｍＬ）およびＴＨＦ（３ｍＬ）中の混合物に、水酸化リチウム一水和物（１．２ｇ、２８．０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を６０℃に加熱し、１２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を真空下で濃縮して、リチウム；１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］アゼチジン－３－カルボキシレート（化合物１１Ｇ、２．３ｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値４２１．８（MH^+）、測定値４１５．２（Ｍ－Ｌｉ＋H^+）。

【０２１５】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチル６－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（化合物１１Ｈ）の調製

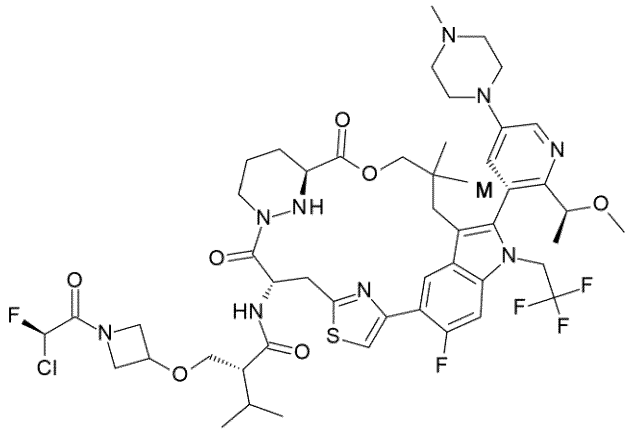
ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のリチウム；１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－［３－［［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］プロピル］アゼチジン－３－カルボキシレート（化合物１１Ｇ、２．０ｇ、２．４１ｍｍｏｌ）に、０℃でＤＩＥＡ（２．１ｍＬ、１２．０６ｍｍｏｌ）およびＣＯＭＵ（２．０ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。次いで、反応混合物を２０℃まで加温し、１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ、３回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝２０％～３０％）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル６－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（化合物１１Ｈ、５１２．０ｍｇ）が黄色固体として得られた。ＭＳ計算値３９７．３（MH^+）、測定値４１９．４（MH^+）。

【０２１６】

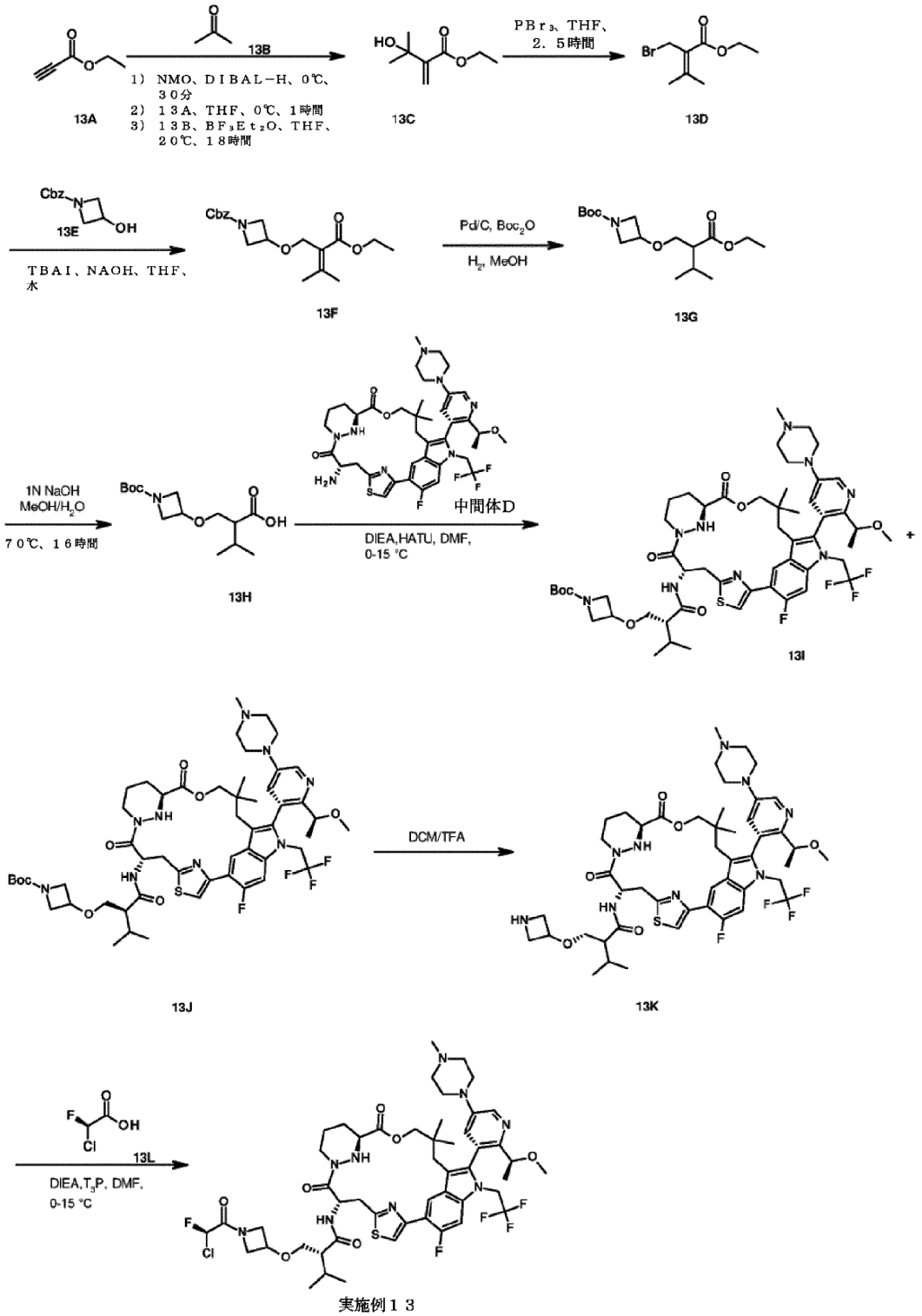
工程８：（２Ｓ）－３－メチル－２－（５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ブタン酸（化合物１１Ｉ）の調製

ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（化合物１１Ｈ、５１２．０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３．０ｍＬ、３８．９４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空下で濃縮して、（２Ｓ）－３－メチル－２－（５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ブタン酸（化合物１１Ｉ、３０１．０ｍｇ）を黄色油状物としてＴＦＡ塩として得た。ＭＳ計算値２４１．２（MH^+）、測定値２４１．５（MH^+）。

【０２１７】
工程９：（２Ｓ）－２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物１１Ｊ）の調製
（２Ｓ）－３－メチル－２－（５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ブタン酸（化合物１１Ｉ、３０１．０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）中混合物に、ジ－ｔ－ブチルジカーボネート（３２６．９ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム（６６１．６ｍｇ、６．２４ｍｍｏｌ）を一度に添加し、混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、（２Ｓ）－２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物１１Ｊ、３０３．０ｍｇ）を無色ゴムとして得た。ＭＳ計算値３４１．２（ＭＨ$^{+}$）、測定値３６３．２（ＭＨ$^{+}$）。
【０２１８】
実施例１３
（２Ｒ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



化合物は、以下のスキームに従って調製した。



実施例１３

【０２１９】

工程１：エチル３－ヒドロキシ－３－メチル－２－メチレン－ブタノエート（化合物１３Ｃ）の調製

ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１５２．９ｍＬ、１５２．９１ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（５００ｍＬ）中のＮＭＯ（２３．８ｇ、２０３．８７ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で滴下した。０℃で３０分間撹拌した後、反応混合物に、エチルプロパ－２－イノエート（化合物１３Ａ、１０ｇ、１０１．９４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。０℃でさらに１時間撹拌した後、反応混合物にアセトン（化合物１３Ｂ、５．９ｇ、１０１．９４ｍｍｏｌ）および三フッ化ホウ素エーテラート（１２．９ｍＬ、１０１．９４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温

で１８時間撹拌した。ＥＡ（１００ｍＬ）を加えることによって、反応物を後処理した。有機層をＨＣｌ（１Ｎ、３７．５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）によって精製して、エチル３－ヒドロキシ－３－メチル－２－メチレン－ブタノエート（化合物１３Ｃ、４．８ｇ）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝６．１４（ｓ，１Ｈ），５．８３－５．７０（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．４９－１．３７（ｍ，６Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２２０】

工程２：エチル２－（ブロモメチル）－３－メチル－ブタ－２－エノエート（化合物１３Ｄ）の調製

エチル３－ヒドロキシ－３－メチル－２－メチレン－ブタノエート（化合物１３Ｃ、４．８ｇ、３０．３４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中溶液に、三臭化リン（４．９ｇ、１８．２１ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下した。１５℃で２．５時間撹拌した後、反応混合物を０℃の氷水に注ぎ、水層をＥＡ（１０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（石油／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～１０／１）によって精製して、エチル２－（ブロモメチル）－３－メチル－ブタ－２－エノエート（化合物１３Ｄ、５．３ｇ）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝４．３０（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２２１】

工程３：ベンジル３－（２－エトキシカルボニル－３－メチル－ブタ－２－エノキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｆ）の調製

ベンジル３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｅ、６２５．０ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）、ヨウ化テトラブチルアンモニウム（１１６．０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム（２６７．８ｍｇ、６．７ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）およびＴＨＦ（４ｍＬ）中混合物に、エチル２－（ブロモメチル）－３－メチル－ブタ－２－エノエート（化合物１３Ｄ、１．０ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。１０℃で１６時間撹拌した後、反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をＥＡで抽出した（１０ｍＬ、２回）。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～１０／１）によって精製して、ベンジル３－（２－エトキシカルボニル－３－メチル－ブタ－２－エノキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｆ、５９０．０ｍｇ）を無色油状物として得た。ＭＳ計算値３４８．１（ＭＨ$^+$）、測定値３４８．１（ＭＨ$^+$）。

【０２２２】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－エトキシカルボニル－３－メチル－ブトキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｇ）の調製

ベンジル３－（２－エトキシカルボニル－３－メチル－ブタ－２－エノキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｆ、９５０．０ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）のメタノール（２５ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２４０．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下、１５℃で添加した。反応物をＨ$_2$でパージし、Ｈ$_2$雰囲気下にて５０℃で２時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾過ケークをメタノール（３０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を真空下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油／ＥｔＯＡｃ＝１０／１～５／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－エトキシカルボニル－３－メチル－ブトキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｇ、７００．０ｍｇ）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝４．２５－４．１１（ｍ，３Ｈ），４．０８－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．

８０（ｄｄ，Ｊ＝４．３，９．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６１－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｄｄｄ，Ｊ＝４．９，７．３，９．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．２４（ｍ，３Ｈ），０．９９－０．９０（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ．

【０２２３】

工程５：２－［（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアゼチジン－３－イル）オキシメチル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１３Ｈ）の調製

メタノール（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－エトキシカルボニル－３－メチル－ブトキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｇ、３５０．０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、６．０ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）を加えた。５０℃で１６時間撹拌した後、反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、反応混合物のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌ水溶液によってｐＨ＝５に調整し、次いで、反応混合物をＥＡ（３０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油／ＥｔＯＡｃ＝５／１～３／１）によって精製して、２－［（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアゼチジン－３－イル）オキシメチル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１３Ｈ、２００．０ｍｇ）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝４．２２（ｔｔ，Ｊ＝４．３，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝４．３，９．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６３－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝４．８，７．１，９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｑｄ，Ｊ＝６．８，１３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｄｄ，Ｊ＝２．９，６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．

【０２２４】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル３－［（２Ｒ）－２－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－３－メチル－ブトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｉ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－［（２Ｓ）－２－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－３－メチル－ブトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｊ）の調製

（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ、２２５．０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および２－［（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアゼチジン－３－イル）オキシメチル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１３Ｈ、１０４．９ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（０．２ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２１３．６ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。２０瀬々氏で１時間撹拌した後、反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ、２回）で抽出した。合

わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－［（２Ｒ）－２－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－３－メチル－ブトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｉ、より速く溶出、４５．０ｍｇ）を淡黄色固体として、およびｔｅｒｔ－ブチル３－［（２Ｓ）－２－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－３－メチル－ブトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｊ、よりゆっくり溶出、１００．０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０７０．６（MH^+）、測定値１０７０．６（MH^+）。

【０２２５】

工程７：（２Ｒ）－２－（アゼチジン－３－イルオキシメチル）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（化合物１３Ｋ）の調製

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－［（２Ｒ）－２－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－３－メチル－ブトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｉ、４５．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＦＡ（０．２ｍＬ）を添加し、次いで、混合物を１５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、（２Ｒ）－２－（アゼチジン－３－イルオキシメチル）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；２，２，２－トリフルオロ酢酸（化合物１３Ｋ、４０．０ｍｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値９７０．４（MH^+）、測定値９７０．４（MH^+）。

【０２２６】

工程８：（２Ｒ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８

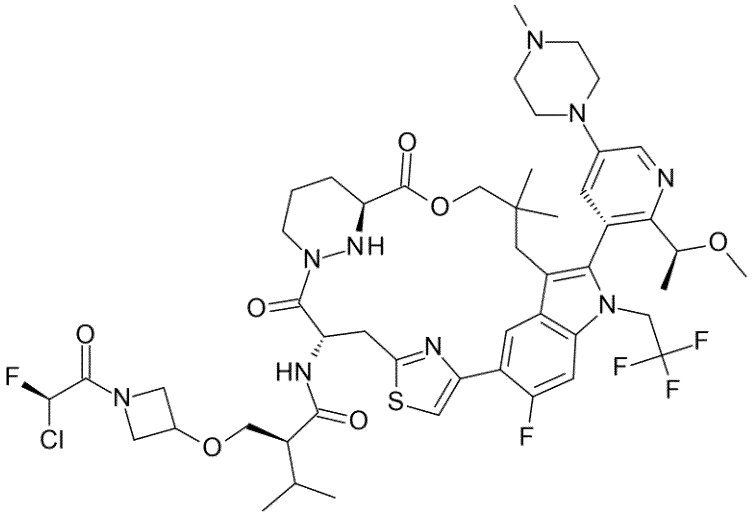
－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例１３）の調製

（２Ｒ）－２－（アゼチジン－３－イルオキシメチル）－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド；２，２，２－トリフルオロ酢酸（化合物１３Ｋ、４０．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．２ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（０．１ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）、Ｔ$_3$Ｐ（４６９．６ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）および（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－酢酸（化合物１３Ｌ、８３．０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。２０℃で１時間撹拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を分取ＨＰＬＣによって精製すると、（２Ｒ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロアセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例１３、２２．６ｍｇ）が白色固体として得られた。ＭＳ計算値１０６４．５（ＭＨ$^+$）、測定値１０６４．５（ＭＨ$^+$）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝１．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７７－６．６７（ｍ，１Ｈ），６．４１－６．２２（ｍ，１Ｈ），５．８９（ｂｒｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝９．０，１６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．４８（ｍ，３Ｈ），４．４６－４．２１（ｍ，６Ｈ），４．１７－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．１５－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｄｄ，Ｊ＝４．６，６．３Ｈｚ，６Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．４５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２２７】

実施例１４

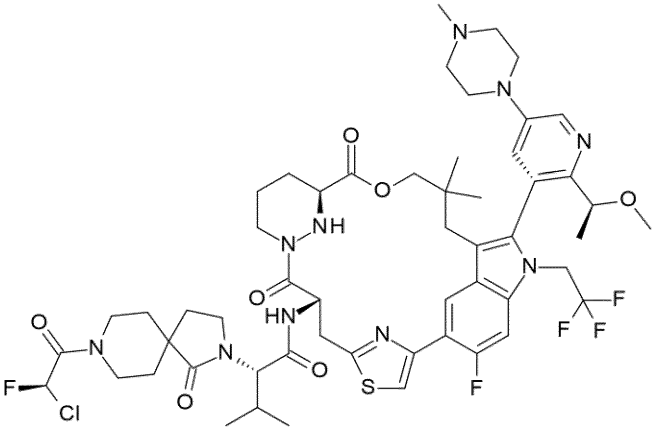
（２Ｓ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０２２８】
表題化合物を、実施例１３の調製と同様に、ｔｅｒｔ－ブチル３－［（２Ｓ）－２－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2}，^{5}．１^{9}，^{13}．０^{22}，^{26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－３－メチル－ブトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｊ）を、ｔｅｒｔ－ブチル３－［（２Ｒ）－２－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2}，^{5}．１^{9}，^{13}．０^{22}，^{26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－３－メチル－ブトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｉ）の代わりに使用することによって調製した。実施例１４（３８．０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１０６４．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０６４．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝８．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７２（ｍ，１Ｈ），６．３９－６．２３（ｍ，１Ｈ），５．９７－５．８６（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．８３（ｍ，２Ｈ），４．６０－４．４９（ｍ，５Ｈ），４．３６－４．２２（ｍ，６Ｈ），４．０５－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．４５（ｓ，１Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．２０－３．００（ｍ，４Ｈ），２．９３（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．７３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝３．０，６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－１．００（ｍ，３Ｈ），０．９６（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），０．４６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２２９】
実施例１５
（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２

４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド

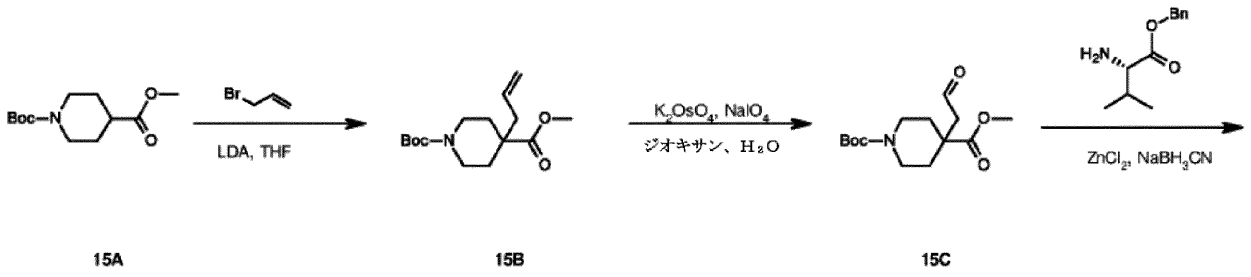


【０２３０】

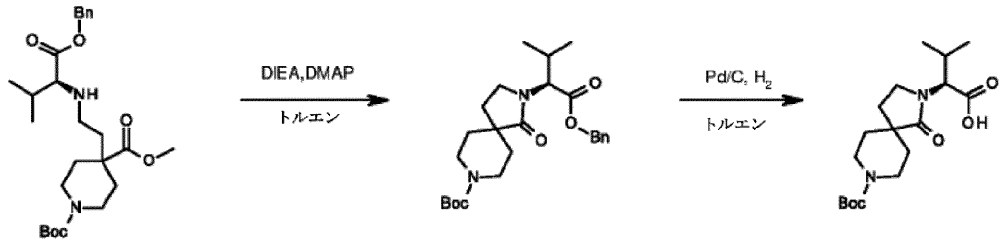
実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物１５Ｆ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例１５（５６．８ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１３１．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１３１．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．８６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．１３－６．９２（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．２０－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．２１（ｍ，４Ｈ），４．２０－３．８５（ｍ，４Ｈ），３．８２－３．６８（ｍ，３Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，４Ｈ），３．３６－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．０８（ｍ，４Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２８－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．０８（ｓ，２Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．９２－０．８４（ｍ，３Ｈ），０．４４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２３１】

化合物１５Ｆを以下のスキームに従って調製した。



15A 15B 15C



15D 15E 15F

【０２３２】

工程１：Ｏ$_1$－ｔｅｒｔ－ブチルＯ$_4$－メチル４－アリルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物１５Ｂ）の調製

Ｏ$_1$－ｔｅｒｔ－ブチルＯ$_4$－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物１５Ａ、１０．０ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中溶液に、ＬＤＡ（２２．６ｍＬ、４５．２１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下にて－７０℃で滴下した。０．５時間撹拌した後、反応混合物に臭化アリル（５．５ｇ、４５．２１ｍｍｏｌ）を－７０℃で添加し、次いで、反応混合物を１５℃まで温め、２時間撹拌した。反応が完了した後、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（３００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝５％～３０％）によって精製して、Ｏ$_1$－ｔｅｒｔ－ブチルＯ$_4$－メチル４－アリルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物１５Ｂ、１０．８ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値２８４．２（ＭＨ$^+$）、測定値２２８．２（Ｍ－Ｃ$_4$Ｈ$_8$＋Ｈ$^+$）。

【０２３３】

工程２：Ｏ$_1$－ｔｅｒｔ－ブチルＯ$_4$－メチル４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物１５Ｃ）の調製

１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）および水（２０ｍＬ）中のＯ$_1$－ｔｅｒｔ－ブチルＯ$_4$－メチル４－アリルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物１５Ｂ、６．０ｇ、２１．１７ｍｍｏｌ）の混合物に、２，６－ルチジン（４．９ｍＬ、４２．３５ｍｍｏｌ）およびオスミン酸カリウム（ＶＩ）二水和物（０．４ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。０℃で１５分間撹拌した後、反応混合物にメタ過ヨウ素酸ナトリウム（１８．１ｇ、８４．７ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加し、得られた混合物を２０℃に加温し、２時間撹拌した。反応物を飽和Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$水溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、Ｏ$_1$－ｔｅｒｔ－ブチルＯ$_4$－メチル４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物１５Ｃ、６．０ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値２８６．２（ＭＨ$^+$）、測定値１８６．２（Ｍ－Ｃ$_5$Ｈ$_8$Ｏ$_2$＋Ｈ$^+$）。

【０２３４】

工程３：O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_4－メチル４－［２－［［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル）アミノ］エチル］ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物１５Ｄ）の調製

ベンジル（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ブタノエート塩化水素（２．２ｇ、１０．５１ｍｍｏｌ）およびO_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_4－メチル４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物１５Ｃ、２．０ｇ、７．０１ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）中混合物に、塩化亜鉛（１．４ｇ、１０．５１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。０℃で０．５時間撹拌した後、反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．９ｇ、１４．０２ｍｍｏｌ）を添加した。２０℃でさらに１時間撹拌した後、反応物を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝１０％～３０％）によって精製すると、O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_4－メチル４－［２－［［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル）アミノ］エチル］ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物１５Ｄ、２．４６ｇ）が黄色油状物として得られた。ＭＳ計算値４７７．３（MH^+）、測定値４７７．３（MH^+）。

【０２３５】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル２－［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－カルボキシレート（化合物１５Ｅ）の調製

トルエン（２０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）４－メチル（Ｓ）－４－（２－（（１－（ベンジルオキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）エチル）ピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（化合物１５Ｄ、１．２ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（４．４ｍＬ、２５．１８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（０．３ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃に加熱し、３０時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣を逆相カラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－カルボキシレート（化合物１５Ｅ、５８６．０ｍｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値４４５．３（MH^+）、測定値４６７．４（MH^+）。

【０２３６】

工程５：（２Ｓ）－２－（８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物１５Ｆ）の調製

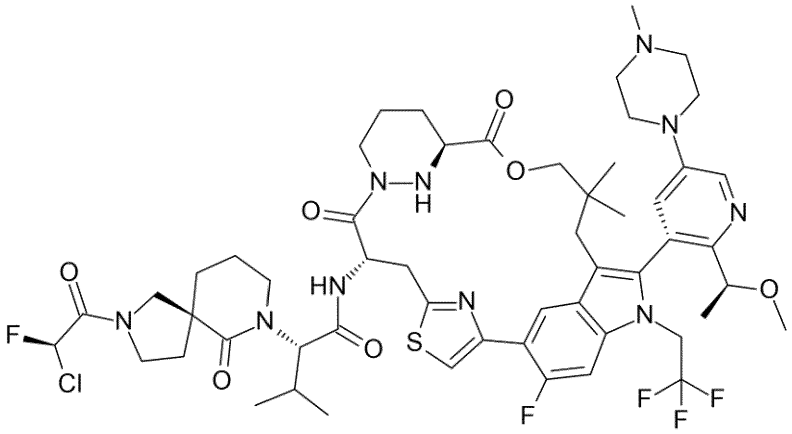
ｔｅｒｔ－ブチル２－［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－カルボキシレート（化合物１５Ｅ、５００．０ｍｇ）のトルエン（２０ｍＬ）中溶液に、湿潤活性炭上パラジウム（５０．０ｍｇ、１０％重量）を添加した。混合物を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を３５℃で水素化した。反応溶液をフィルタにかけ、濾過ケークをＤＭＦ（１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、（２Ｓ）－２－（８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物１５Ｆ、１４４．０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値３５５．２（MH^+）、測定値３７７．１（MH^+）。

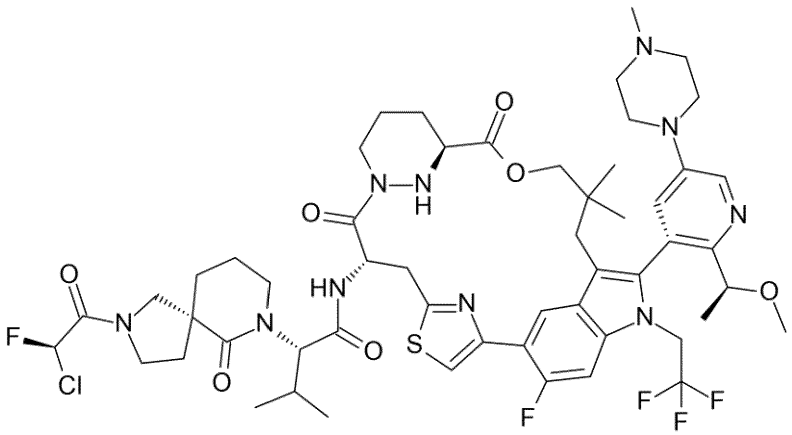
【０２３７】

実施例１６および実施例１８

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１

３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例１６）および（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例１８）





【０２３８】

実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１６ｏ１）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例１６（１４．０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１３１．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１３１．４（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ＝８．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．７

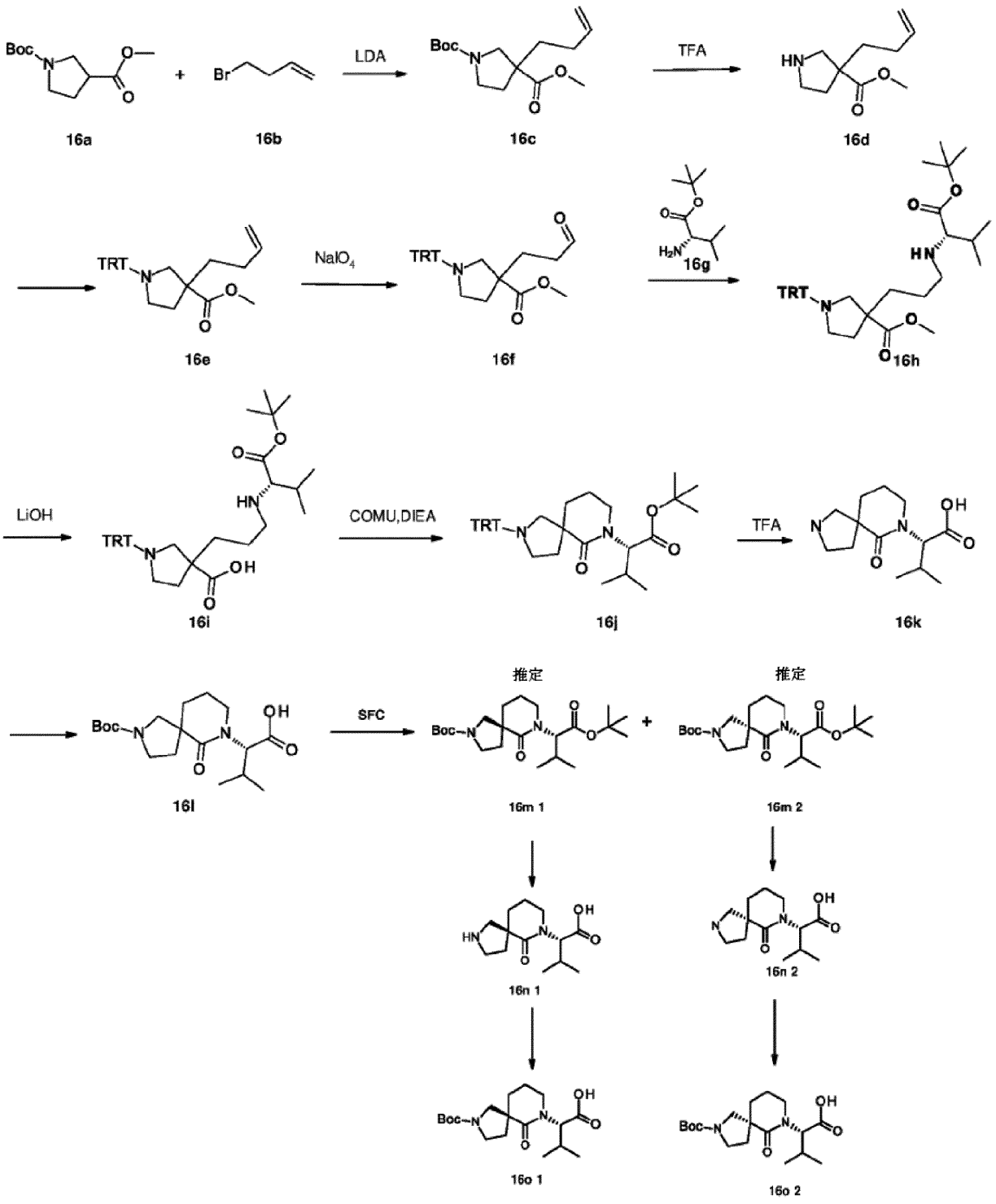
３（ｍ，１Ｈ），５．７２－５．６４（ｍ，１Ｈ），５．２３－５．１３（ｍ，２Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．００（ｍ，３Ｈ），３．９３－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．６６－３．５６（ｍ，３Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，４Ｈ），３．３６－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．０７－１．８１（ｍ，８Ｈ），１．６８－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．００－０．９６（ｍ，６Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．４７－０．４１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２３９】

実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１６ｏ　２）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例１８（２５．６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１３１．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１３１．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．７２－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．１１（ｍ，２Ｈ），４．８３－４．７９（ｍ，３Ｈ），４．４７－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．１２－３．８７（ｍ，３Ｈ），３．８１－３．６０（ｍ，６Ｈ），３．５６－３．４４（ｍ，３Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，６Ｈ），３．２６－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．７９（ｍ，７Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０２－０．９５（ｍ，６Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．４４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２４０】

化合物１６ｏ１および化合物１６ｏ２を以下のスキームに従って調製した。



【０２４１】

工程１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（ブタ－３－エン－１－イル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１６ｃ）の調製

１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１６ａ、２５．０ｇ、１０９．０４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３００ｍＬ）中溶液に、窒素雰囲気下、－７０℃でＬＤＡ（５９．９ｍＬ、１１９．９５ｍｍｏｌ）を添加した。０．５時間撹拌した後、反応混合物に４－ブロモ－１－ブテン（化合物１６ｂ、１６．１ｇ、１１９．９５ｍｍｏｌ）を加えた。２０℃で２．５時間撹拌した後、反応物を飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃

縮して残渣を得、これをシリカゲルカラム（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ＝０％～５％）によって精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（ブタ－３－エン－１－イル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１６ｃ、１３．２ｇ）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝５．８３－５．７３（ｍ，１Ｈ），５．０５－４．９３（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０２４２】

工程２：メチル３－（ブタ－３－エン－１－イル）ピロリジン－３－カルボキシレート（化合物１６ｄ）の調製

１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（ブタ－３－エン－１－イル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物１６ｃ、１３．２ｇ、４６．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣｌ溶液（５０．０ｍＬ、ジオキサン中４Ｍ）を添加した。２０℃で０．５時間撹拌した後、反応混合物を真空下で濃縮して、メチル３－（ブタ－３－エン－１－イル）ピロリジン－３－カルボキシレート塩酸塩（化合物１６ｄ、１０．２ｇ）を黄色油状物として得た。

【０２４３】

工程３：メチル３－（ブタ－３－エン－１－イル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボキシレート（化合物１６ｅ）の調製

ＡＣＮ（７０ｍＬ）中のメチル３－（ブタ－３－エン－１－イル）ピロリジン－３－カルボキシレート塩酸塩（化合物１６ｄ、３．０ｇ、１３．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルメチルクロリド（３．８１ｇ、１３．６５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（４．７２ｇ、３４．１４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラム（ＰＥ中ＥｔＯＡｃ＝０％～５％）で精製して、メチル３－（ブタ－３－エン－１－イル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボキシレート（化合物１６ｅ、１．３ｇ）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．４８－７．４５（ｍ，６Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，６Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），５．７８－５．６８（ｍ，１Ｈ），５．００－４．８９（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６１－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，１Ｈ），１．９８－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．

【０２４４】

工程４：メチル３－（３－オキソプロピル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボキシレート（化合物１６ｆ）の調製

ＴＨＦ（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中のメチル３－（ブタ－３－エン－１－イル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボキシレート（化合物１６ｅ、６６０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、オスミン酸カリウム（ＶＩ）（５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および過ヨウ素酸ナトリウム（６６３ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、これを飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液でクエンチし、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラム（ＰＥ中ＥｔＯＡｃ＝０％～５％）で精製して、メチル３－（３－オキソプロピル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボキシレート（化合物１６ｆ、３００ｍｇ）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝９．７５－９．６９（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，６Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ

＝４．０Ｈｚ，６Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．２９－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．４３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．

【０２４５】

工程５：メチル３－（３－（（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）プロピル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボキシレート（化合物１６ｈ）の調製

メチル３－（３－オキソプロピル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボキシレート（化合物１６ｆ、５５０．０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、Ｈ－ＶＡＬ－ＯＴＢＵ　ＨＣｌ（化合物１６ｇ、２９６．７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（１９２．８ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）のメタノール（６ｍＬ）中混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（８８．９ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、水（３０ｍＬ）を反応混合物に添加した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた懸濁液を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中ＥｔＯＡｃ＝０％～１０％）によって精製して、メチル３－（３－（（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）プロピル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボキシレート（化合物１６ｈ、５１０ｍｇ）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，６Ｈ），７．２８－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，３Ｈ），３．７８－３．７３（ｍ，３Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４５（ｍ，９Ｈ），１．３７－１．３３（ｍ，１Ｈ），０．９４－０．９０（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ．

【０２４６】

工程６：３－（３－（（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）プロピル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボン酸（化合物１６ｉ）の調製

メタノール（６ｍＬ）、水（０．６ｍＬ）およびＴＨＦ（０．６ｍＬ）中のメチル３－（３－（（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）プロピル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボキシレート（化合物１６ｈ、５１０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３３６ｍｇ、８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して、３－（３－（（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）プロピル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボン酸（化合物１６ｉ、４４０ｍｇ）を白色ゴムとして得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，６Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，６Ｈ），７．１６－７．１０（ｍ，３Ｈ），３．１０－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．４４（ｍ，９Ｈ），１．４１－１．３５（ｍ，２Ｈ），０．９９－０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ．

【０２４７】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－３－メチル－２－（６－オキソ－２－トリチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ブタノエート（化合物１６ｊ）の調製

３－（３－（（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）プロピル）－１－トリチルピロリジン－３－カルボン酸（化合物１６ｉ、４４０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（０．６７ｍＬ、３．８５ｍｍｏｌ）およびＣＯＭＵ（５９４ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮して残留物を得、これをシリカゲルカラム（ＰＥ中ＥｔＯＡｃ＝０％～１０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－３－メチル－２－（６－オキソ－２－トリチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ブタノエート（化合物１６ｊ、４２０ｍｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値５５３．３（MH^+）、測定値５５３．２（MH^+）。

【０２４８】

工程８：（２Ｓ）－３－メチル－２－（６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ブタン酸（化合物１６ｋ）の調製

ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－３－メチル－２－（６－オキソ－２－トリチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ブタノエート（化合物１６ｊ、５５０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３．０ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空下で濃縮して残渣を得、これを水（１０ｍＬ）に溶解し、水相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、２回）で洗浄した。水相を真空下で濃縮して、ＴＦＡ塩形態の（２Ｓ）－３－メチル－２－（６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ブタン酸（化合物１６ｋ、３６５ｍｇ）を無色油状物として得た。ＭＳ計算値２５５．２（MH^+）、測定値２５５．２（MH^+）。

【０２４９】

工程９：（２Ｓ）－２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－３－メチルブタン酸（化合物１６ｌ）の調製。

ＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中のＴＦＡ塩形態の（２Ｓ）－３－メチル－２－（６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ブタン酸（化合物１６ｋ、３６５ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸ナトリウム（２１０ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）およびジ－ｔ－ブチルジカーボネート（２５９ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ、２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－３－メチルブタン酸（化合物１６ｌ、３５０ｍｇ）を白色固体として得た。

【０２５０】

工程１０：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－７－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキシレート（化合物１６ｍ１）およびｔｅｒｔ－ブチル（５Ｒ）－７－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキシレート（化合物１６ｍ２）の調製

Ｔｅｒｔ－ブチル７－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキシレート（化合物１６ｌ、６８０．０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）をＳＦＣ（ｒｅｇｉｓ（Ｓ，Ｓ）ｗｈｅｌｋ－Ｏ１（２５０ｍｍ，ｔｗｉｃｅ５ｍｍ×１０ｕｍ）、移動相：（０．１％

ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ）ＩＰＡ，Ｂ％：１５％－１５％，４．４分）によって分離すると、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－７－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキシレート（化合物１６ｍ１、２４５．０ｍｇ、より速く溶出）が黄色油状物として得られ、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｒ）－７－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキシレート（化合物１６ｍ２、２２３．０ｍｇ、よりゆっくり溶出）が黄色油状物として得られた。ＭＳ計算値４１１．３（ＭＨ$^+$）、測定値４１１．３（ＭＨ$^+$）。

【０２５１】

工程１１：（２Ｓ）－３－メチル－２－［（５Ｓ）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］ブタン酸（化合物１６ｎ１）の調製

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－７－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキシレート（化合物１６ｍ１、２４５．０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空下で濃縮して、（２Ｓ）－３－メチル－２－［（５Ｓ）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］ブタン酸（化合物１６ｎ１、２１９．０ｍｇ、ＴＦＡ塩）を無色液体として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ計算値２５５．２（ＭＨ$^+$）、測定値２５５．２（ＭＨ$^+$）。

【０２５２】

工程１２：（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１６ｏ１）の調製

（２Ｓ）－３－メチル－２－［（５Ｓ）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］ブタン酸（化合物１６ｎ１、２１９．０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液に、炭酸ナトリウム（１８９．０５ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）およびジ－ｔ－ブチルジカーボネート（１５５．７１ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して残渣を得、これを逆相フラッシュカラムによって精製して、（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１６ｏ１、２００．０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値３５３．２（ＭＨ$^+$）、測定値３５３．０（ＭＨ$^+$）。

【０２５３】

工程１３：（２Ｓ）－３－メチル－２－［（５Ｒ）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］ブタン酸（化合物１６ｎ２）の調製

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｒ）－７－［（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキシレート（化合物１６ｍ２、２２３．０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１．５ｍＬ、１９．４７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空下で濃縮して、（２Ｓ）－３－メチル－２－［（５Ｓ）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］ブタン酸（化合物１６ｎ２、２００．０ｍｇ、ＴＦＡ塩）を無色液体として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ計算値２５５．２（ＭＨ$^+$）、測定値２５５．１（ＭＨ$^+$）。

【０２５４】

工程１４：（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１６ｏ２）の調製

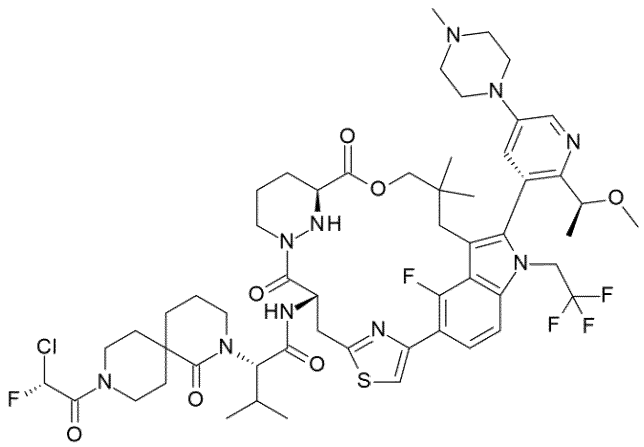
（２Ｓ）－３－メチル－２－［（５Ｒ）－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５

］デカン－７－イル］ブタン酸（化合物１６ｎ２、２００．０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液に、炭酸ナトリウム（１１５．１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）およびジ－ｔ－ブチルジカーボネート（１４２．２ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して残渣を得、これを逆相フラッシュカラムによって精製して、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１６ｏ２、１５０．０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値３５５．２（ＭＨ$^+$）、測定値３７７．２（ＭＨ$^+$）。

【０２５５】

実施例２０

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０２５６】

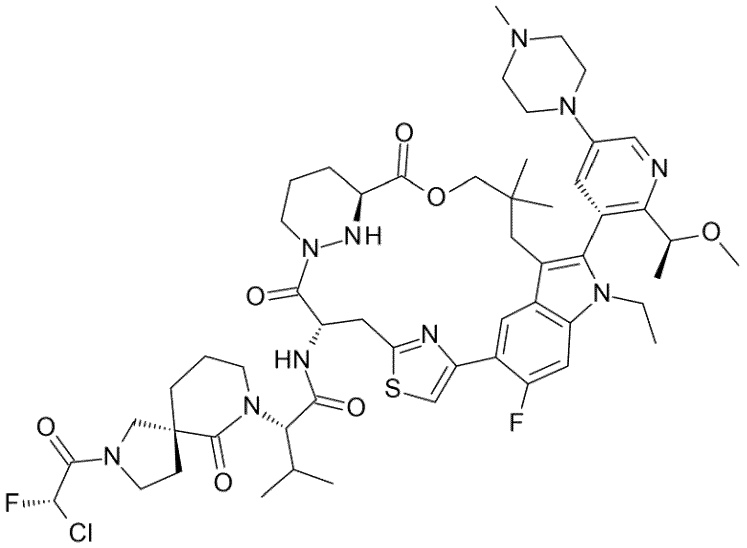
実施例６の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例２０（６．１ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１４５．５（ＭＨ$^+$）、測定値１１４５．５（ＭＨ$^+$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．５２（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．４５（ｍ，４Ｈ），７．０９－６．９１（ｍ，１Ｈ），５．９７－５．８４（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．０６（ｍ，３Ｈ），４．６９－４．５６（ｍ，０．５Ｈ），４．４４－４．３３（ｍ，０．５Ｈ），

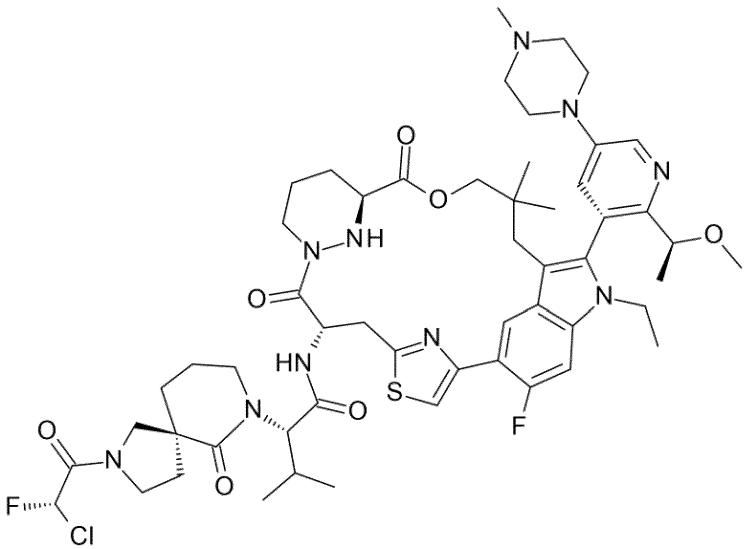
４．２０－３．９６（ｍ，３Ｈ），３．９０－３．４０（ｍ，１０Ｈ），３．２７－３．１０（ｍ，１２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．００－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３７－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），０．８９－０．７３（ｍ，７Ｈ），０．７１－０．５３（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２５７】

実施例２２および実施例２３

（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－２－［（２Ｓ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例２２）および（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－２－［（２Ｓ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例２３）





【０２５８】

表題化合物を、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－クロロ－２－フルオロ－酢酸、（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１６ｏ１）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン（中間体Ｈ）を、（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－酢酸、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例２２（４．１ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１０７７（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０７７（

ＭＨ$^{+}$）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．９８－１０．２０（ｍ，１Ｈ），８．４２－８．６２（ｍ，２Ｈ），８．１０－８．３４（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝２．５０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１３．０１Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１０．０１Ｈｚ，１Ｈ），７．００－７．０７（ｍ，１Ｈ），５．４１－５．５４（ｍ，１Ｈ），５．１８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１９．５１，１１．８８Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１２．８８，１１．３８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｂｒ　ｓ，５Ｈ），３．５７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．３４－３．３４（ｍ，３Ｈ），２．８２－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．６６－２．８１（ｍ，７Ｈ），２．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３１－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．２１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８８Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．８８（ｍ，７Ｈ），１．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．１３Ｈｚ，３Ｈ），１．１８－１．２６（ｍ，３Ｈ），０．８４－０．９８（ｍ，１１Ｈ），０．８０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ，３Ｈ），０．３５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２５９】

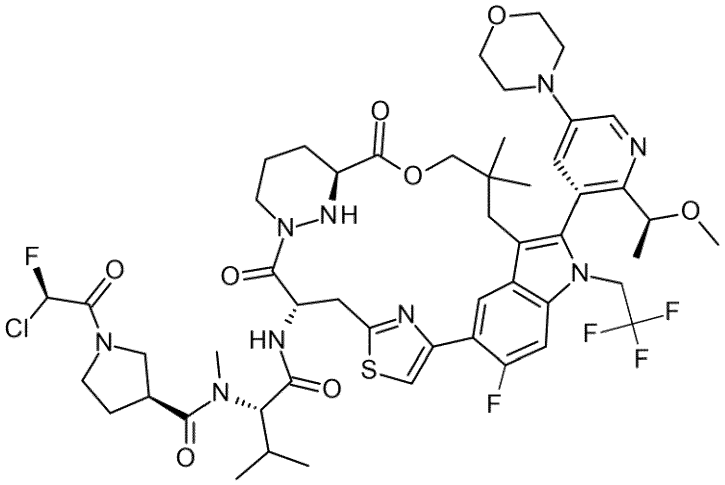
実施例２３は、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－クロロ－２－フルオロ－酢酸、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物１６ｏ２）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン（中間体Ｈ）を、（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－酢酸、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例２３（２．２ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１０７７（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０７７（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　ｐｐｍ　８．６６（ｄ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝２．８８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．７５Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３６（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．９４（ｍ，１Ｈ），５．３２－５．３８（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．０９－４．３０（ｍ，５Ｈ），３．６８－３．８１（ｍ，４Ｈ），３．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．００Ｈｚ，４Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．７５Ｈｚ，４Ｈ），２．９４（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．７７－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．０１－２．０５（ｍ，３Ｈ），１．８８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．６３（ｄｔ，Ｊ＝１５．２６，４．３１Ｈｚ，８Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，３Ｈ），０．８９－１．００（ｍ，１５Ｈ），０．４９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２６０】

実施例２４

（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}

．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド



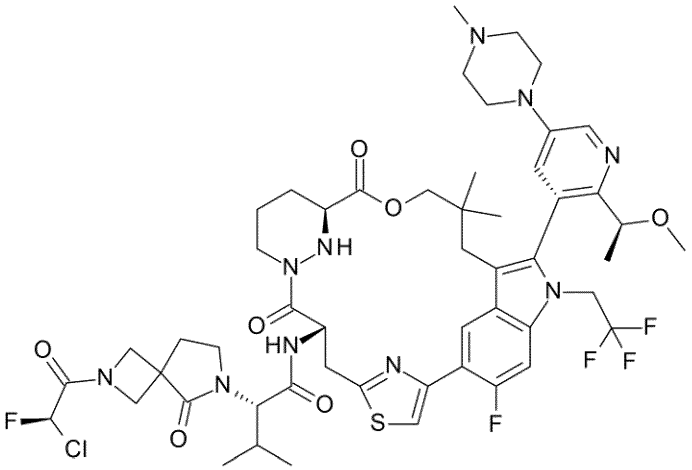
【０２６１】

実施例１の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｉ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例２４（１８．９ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１０９２．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０９２．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．７９－８．６６（ｍ，１Ｈ），８．６０－８．３５（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．４２（ｍ，１Ｈ），６．９４－６．７２（ｍ，１Ｈ），５．７６－５．６１（ｍ，１Ｈ），５．３３－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．４３－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．８８－３．５２（ｍ，１２Ｈ），３．４３－３．３６（ｍ，８Ｈ），３．１１－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．８５－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２１（ｍ，４Ｈ），１．９５－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．０７－０．８１（ｍ，９Ｈ），０．６０－０．４２（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２６２】

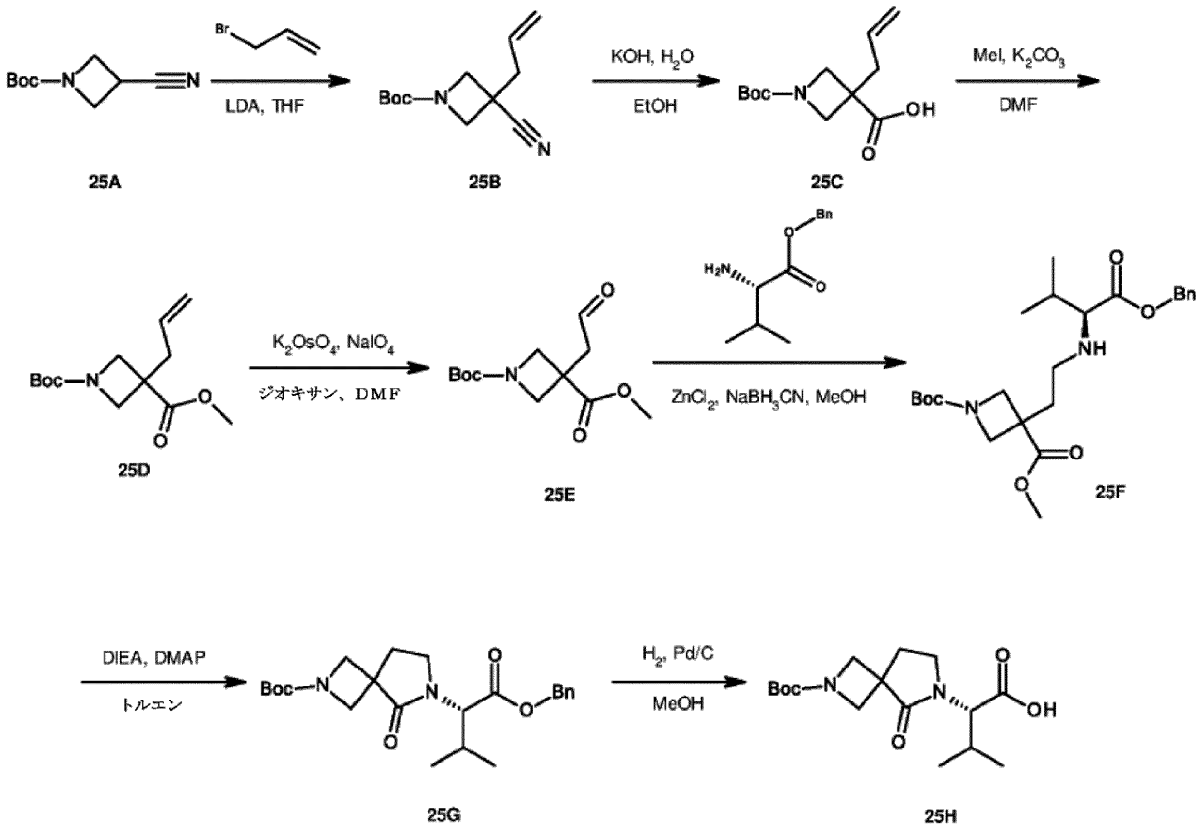
実施例２５

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０２６３】
実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物２５Ｈ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例２５（２０．８ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１０３．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１０３．７（ＭＨ$^{+}$）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４１（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．６１（ｍ，１Ｈ），５．７２－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．２１－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．００（ｍ，３Ｈ），３．８１－３．６７（ｍ，３Ｈ），３．６６－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．５１－３．３９（ｍ，４Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，３Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｄｄ，Ｊ＝３．６，６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．９２－０．８６（ｍ，３Ｈ），０．４３（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２６４】
化合物２５Ｈは、以下のスキームによって調製した。



【０２６５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－アリル－３－シアノ－アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物２５Ｂ）

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノアゼチジン－１－カルボキシレート（化合物２５Ａ、１０．０ｇ、５４．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下、－７０℃でＬＤＡ（６０．３ｍＬ、６０．３７ｍｍｏｌ）を滴下した。－７０℃で０．５時間撹拌した後、反応混合物に臭化アリル（７．９ｇ、６５．８５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１６℃でさらに１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ：３％－１０％）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル３－アリル－３－シアノ－アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物２５Ｂ、１２．５ｇ）が淡黄色油状物として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ５．９０－５．７０（ｍ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０２６６】

工程２：３－アリル－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アゼチジン－３－カルボン酸（化合物２５Ｃ）

エタノール（６０ｍＬ）および水（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－アリル－３－シアノ－アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物２５Ｂ、１２．５ｇ、５６．２４ｍｍｏｌ）および水酸化カリウム（１２．６ｇ、２２４．９４ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物のｐＨをＨＣｌ（１Ｍ）水溶液でｐＨ＝３まで酸性化した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、３－アリル－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アゼチジン－３－カルボン酸（化合物２５Ｃ、１４．０ｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値２４１．１（MH^+）、測定値１８６．２（$M-C_4H_8+H^+$）。

【０２６７】

工程３：O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－アリルアゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物２５Ｄ）

３－アリル－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アゼチジン－３－カルボン酸（化合物２５Ｃ、８．０ｇ、３３．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８０ｍＬ）中混合物に、炭酸カリウム（１３．７ｇ、９９．４７ｍｍｏｌ）、引き続いてヨードメタン（９．４ｇ、６６．３１ｍｍｏｌ）を添加した。２０℃で２時間撹拌した後、反応混合物を水（４００ｍＬ）に注ぎ、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－アリルアゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物２５Ｄ、７．３ｇ）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　５．８０－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．１９－５．１４（ｍ，１Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８２－３．６９（ｍ，５Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０２６８】

工程４：O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－（２－オキソエチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物２５Ｅ）

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）中のO_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－アリルアゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物２５Ｄ、２　ｇ、７．８３ｍｍｏｌ）の混合物に、２，６－ルチジン（１．８ｍＬ、１５．６７ｍｍｏｌ）およびK_2OsO_4（１４４．３ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加した。１６℃で１５分間撹拌した後、反応混合物にメタ過ヨウ素酸ナトリウム（６７０２．２ｍｇ、３１．３３ｍｍｏｌ）を添加し、さらに１時間撹拌し、次いで、水（１２０ｍＬ）に注ぎ、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた有機層を飽和Na_2SO_3（６０ｍＬ）、ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－（２－オキソエチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物２５Ｅ、２．８ｇ）を黄色油状物として得た。ＭＳ計算値２５７．１（MH^+）、測定値２０２．１（$M-C_4H_8+H^+$）。

【０２６９】

工程５：O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－［２－［［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］エチル］アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物２５Ｆ）

Ｌ－バリンベンジルエステル塩酸塩（３．２ｇ、１３．０６ｍｍｏｌ）およびO_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－（２－オキソエチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物２５Ｅ、２．８ｇ、１０．８８ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）中混合物に、塩化亜鉛（１．８ｇ、１３．０６ｍｍｏｌ）を添加した。１６℃で０．５時間撹拌した後、反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．４ｇ、２１．７７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物をさらに１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ：３０％－５０％）によって精製すると、O_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－［２－［［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］エチル］アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物２５Ｆ、２．２ｇ、）が無色油状物として得られた。ＭＳ計算値４４９．３（MH^+）、測定値４４９．３（MH^+）。

【０２７０】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル６－［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（化合物２５Ｇ）

４－ジメチルアミノピリジン（５４４．７ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（７．７ｍＬ、４４．５９ｍｍｏｌ）およびO_1－ｔｅｒｔ－ブチルO_3－メチル３－［２－［

［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル］アミノ］エチル］アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（化合物２５Ｆ、２．０ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）のトルエン（２ｍＬ）中混合物を１００℃で２０時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）に溶解した。得られた溶液をＨＣｌ水溶液（１Ｍ、６０ｍＬ）、次いで、ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけた。濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（化合物２５Ｇ、１．５ｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値４１７．２（MH^+）、測定値３６１．２（$M-C_4H_8+H^+$）。

【０２７１】

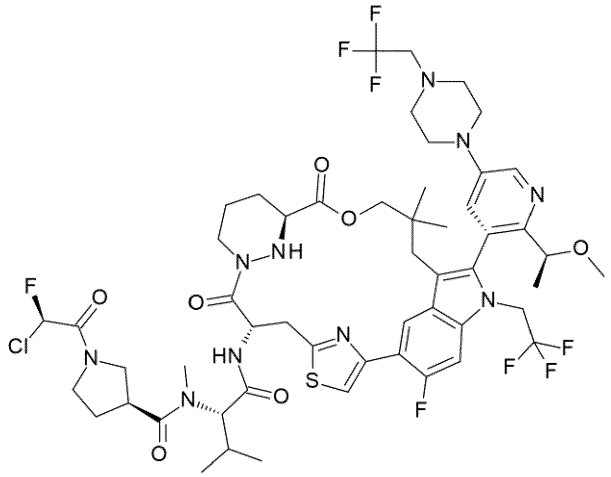
工程７：（２Ｓ）－２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物２５Ｈ）

メタノール（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［（１Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－２－メチル－プロピル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（化合物２５Ｇ、１．５ｇ、３．６ｍｍｏｌ）および活性炭上Ｐｄ（１５０．０ｍｇ）の混合物を、H_2バルーン下、１６℃で２時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、（２Ｓ）－２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物２５Ｈ、９２０．０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値３２７．２（MH^+）、測定値２７１．２（$M-C_4H_8+H^+$）。

【０２７２】

実施例２６

（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド



【０２７３】

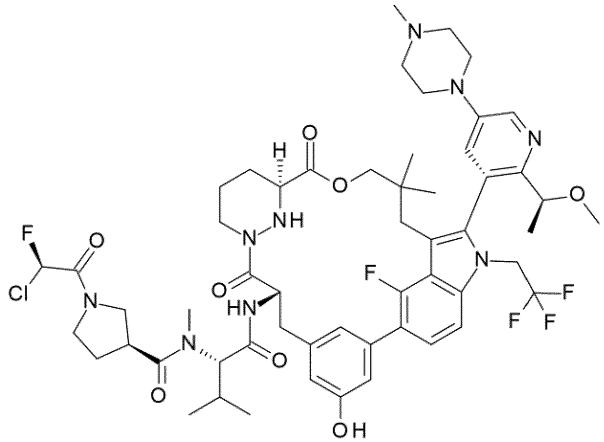
実施例１の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２

８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｊ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例２６（１４．６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１７３．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１７３．７（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．７２－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６８ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４５（ｍ，２Ｈ），６．９３－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．８１－５．６３（ｍ，１Ｈ），５．２７－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．９６－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．７９（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．５３（ｍ，７Ｈ），３．４７－３．３４（ｍ，８Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．０７（ｍ，６Ｈ），２．９２－２．８０（ｍ，５Ｈ），２．７０－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．０６（ｍ，４Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４１（ｍ，３Ｈ），１．０１－０．９７（ｍ，５Ｈ），０．９２－０．８２（ｍ，３Ｈ），０．５３－０．４２（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２７４】

実施例２７

（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（８Ｓ，１４Ｓ）－２６－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－９，１５－ジオキソ－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－８－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド



【０２７５】

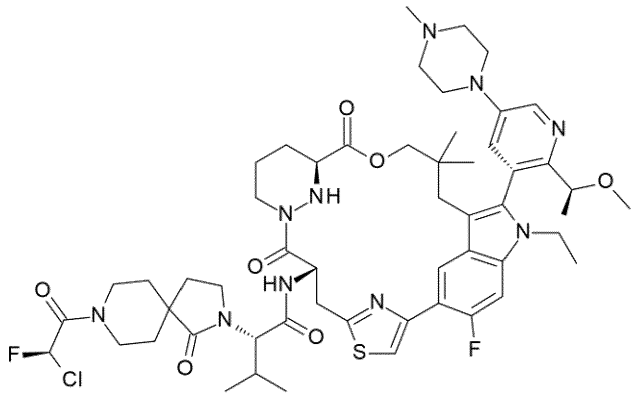
実施例１の調製と同様に、（８Ｓ，１４Ｓ）－８－アミノ－２６－フルオロ－４－ヒドロキシ－（２１Ｍ）－２１－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１８，１８－ジメチル－２２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１６－オキサ－１０，２２，２８－トリアザペンタシクロ［１８．５．２．１^{2,6}．１^{10,14}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２６），２，４，

６（２９），２０，２３（２７），２４－ヘプタエン－９，１５－ジオン（中間体Ｋ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例２７（５．２ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１１４．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１１４．６（ＭＨ$^{+}$），^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ：８．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２１－８．１０（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．８６（ｍ，１Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．３４（ｍ，０．５Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，０．５Ｈ），４．１４－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．５６（ｍ，６Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，６Ｈ），２．９１－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４６（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３４－１．２９（ｍ，１０Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），０．９７－０．８７（ｍ，８Ｈ），０．８６－０．８２（ｍ，３Ｈ），０．４１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２７６】

実施例２８

（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０２７７】

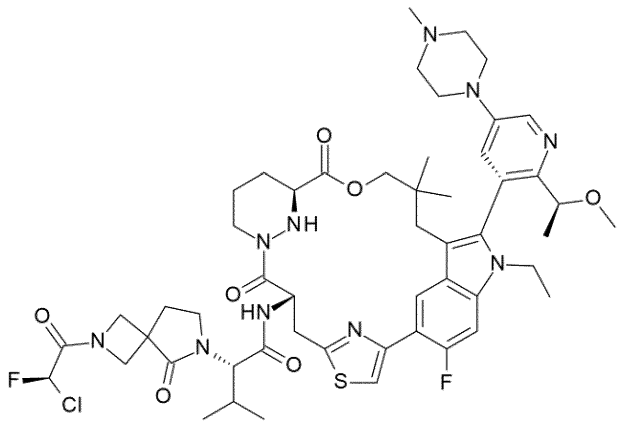
表題化合物は、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物１５Ｆ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}

．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｈ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例２８（１１．７ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１０７７．５（MH^+）、測定値１０７７．５（MH^+）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．６４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－６．９２（ｍ，１Ｈ），５．６９－５．５３（ｍ，２Ｈ），５．５１－５．３６（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｓ，１１Ｈ），４．５４－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．２２－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．４６（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．５９（ｍ，５Ｈ），２．４４－２．３０（ｍ，５Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．７４（ｍ，６Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．３０－１．１５（ｍ，７Ｈ），１．０３－０．９４（ｍ，７Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝２．６，６．５Ｈｚ，３Ｈ），０．６１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２７８】

実施例２９

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．$1^{2,5}$．$1^{9,13}$．$0^{22,26}$］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０２７９】

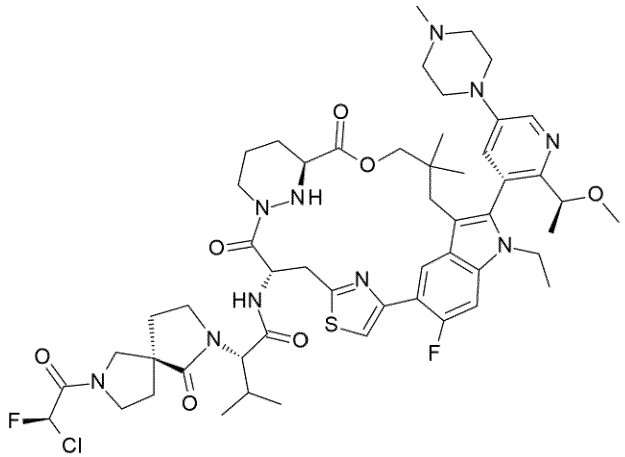
表題化合物は、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物２５Ｈ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オ

キサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｈ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例２９（６３．２ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０４９．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０４９．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ$_{4}$）δ＝８．７６－８．６３（ｍ，１Ｈ），８．５８－８．４５（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．５９（ｍ，１Ｈ），５．８３－５．６７（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．５０－３．９９（ｍ，１１Ｈ），３．８８－３．６７（ｍ，３Ｈ），３．６１－３．４７（ｍ，３Ｈ），３．４７－３．４２（ｍ，３Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．３２－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，３Ｈ），１．０８－０．９８（ｍ，６Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ），０．８９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．６２－０．４３（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２８０】

実施例３０および実施例３１

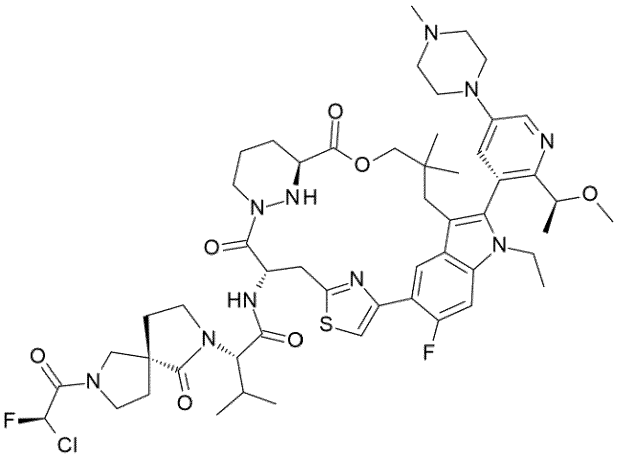
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例３０）



（実施例３０）

【０２８１】

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例３１）



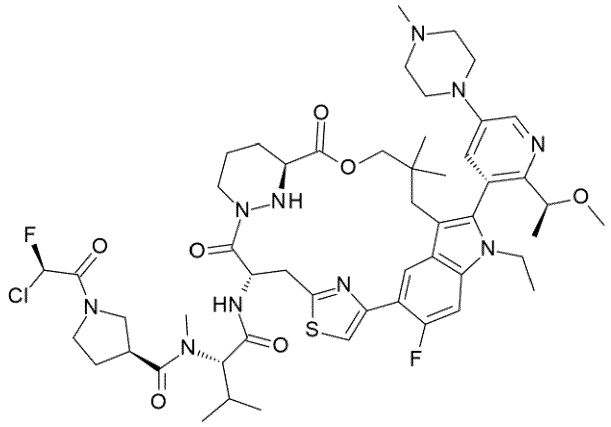
（実施例３１）

【０２８２】

実施例３０は、実施例４の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］ｏｃｔａｃｏｓａ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ｈｅｘａｅｎｅ－８，１４－ｄｉｏｎｅ（ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ　Ｈ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例３０（４２．４ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０６３．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０６３．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．７２－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．５６－８．４５（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７３（ｍ，０．５Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，０．５Ｈ），７．６３－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．７１（ｍ，１Ｈ），５．８２－５．６７（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．０２（ｍ，８Ｈ），３．９９－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７０（ｍ，５Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，３Ｈ），２．０１－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０５－０．９４（ｍ，９Ｈ），０．９４－０．８９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），０．５８－０．４１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

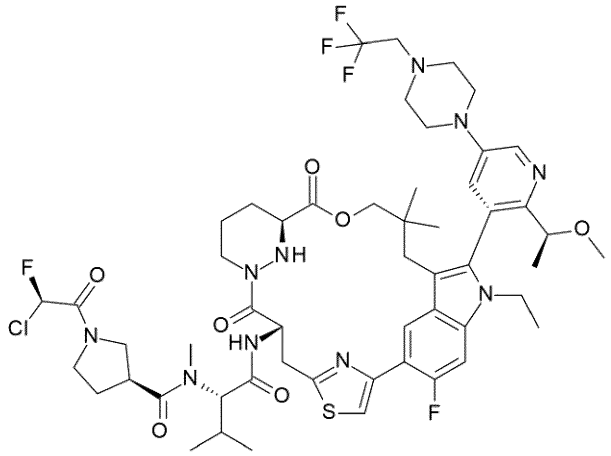
【０２８３】
実施例３１は、実施例４の調製と同様に、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ１）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｈ）を、（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ２）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例３１（５６．７ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０６３．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０６３．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．７３（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．０８（ｍ，４Ｈ），４．０７－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．７１－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．４１（ｍ，７Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－０．９２（ｍ，９Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．５１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２８４】
実施例３２
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド



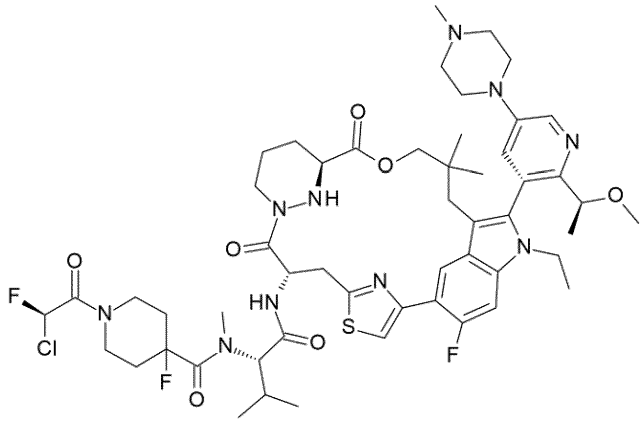
【０２８５】
実施例１の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｈ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例３２（３６．７ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０５１．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０５１．６（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ８．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．７０（ｍ，１Ｈ），５．８２－５．６１（ｍ，１Ｈ），５．００－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．８３－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．０５（ｍ，５Ｈ），４．００－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．４７（ｍ，１０Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，３Ｈ），３．０６－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．０１（ｍ，４Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２５－０．９６（ｍ，６Ｈ），０．９６－０．９２（ｍ，３Ｈ），０．９２－０．８２（ｍ，３Ｈ），０．６１－０．３９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２８６】
実施例３３
（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド



【０２８７】
実施例１の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｌ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例３３（４５．２ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１１９．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１１９．７（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．７３－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．７２（ｍ，１Ｈ），５．８３－５．６９（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．１９（ｍ，３Ｈ），４．１７－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．６２（ｍ，６Ｈ），３．６１－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．３７（ｍ，３Ｈ），３．２８－３．１３（ｍ，３Ｈ），３．１０－３．０３（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．８７（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．１１（ｍ，４Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，１Ｈ），１．１４－０．７８（ｍ，１３Ｈ），０．６９－０．５４（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

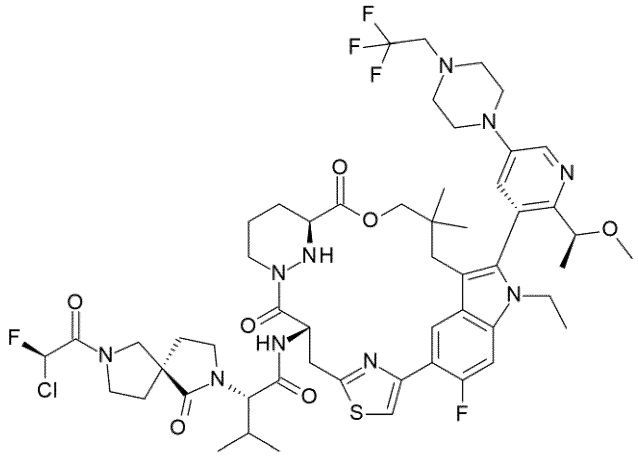
【０２８８】
実施例３４
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－４－フルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド



【０２８９】
実施例１の調製と同様に、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－フルオロ－ピペリジン－４－カルボン酸および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｈ）を、（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピロリジン－３－カルボン酸（化合物１Ｄ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例３４（１２．９ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０８３．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０８３．６（ＭＨ$^{+}$），^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－６．９５（ｍ，１Ｈ），５．７８－５．７１（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．０７（ｍ，４Ｈ），４．００－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．６８－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４１（ｍ，４Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．１４－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，５Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１３（ｍ，５Ｈ），２．０３－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２９－１．０９（ｍ，２Ｈ），１．００－０．９７（ｍ，３Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ），０．９１－０．８６（ｍ，３Ｈ），０．５０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２９０】
実施例３５および実施例３８
（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9}，

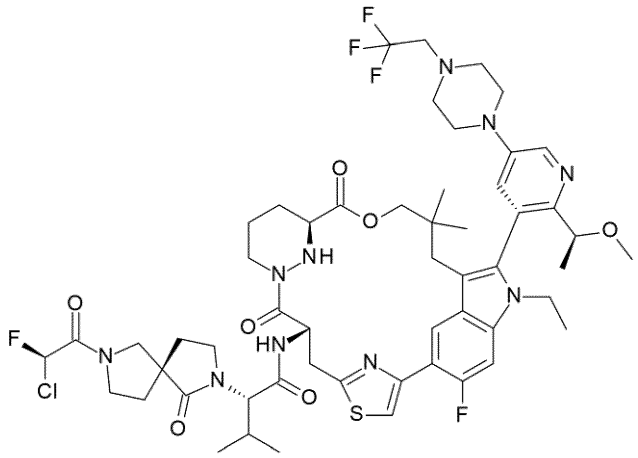
１３．０２２，２６］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例３５）



（実施例３５）

【０２９１】

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１２，５．１９，１３．０２２，２６］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例３８）



（実施例３８）

【０２９２】

実施例３５は、実施例４の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１２，５．１９，１３．０２２，２６］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｌ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピ

リジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2}，^{5}．１^{9}，^{13}．０^{22}，^{26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例３５（２１．１ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１３１．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１３１．６（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．６９（ｍ，１Ｈ），５．８４－５．７１（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．１２（ｍ，５Ｈ），４．１０－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．６９（ｍ，５Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４２（ｍ，６Ｈ），３．４１－３．３７（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．０９－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８７（ｍ，４Ｈ），２．８５－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１２－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０４－０．９５（ｍ，９Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．５８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，３Ｈ）．

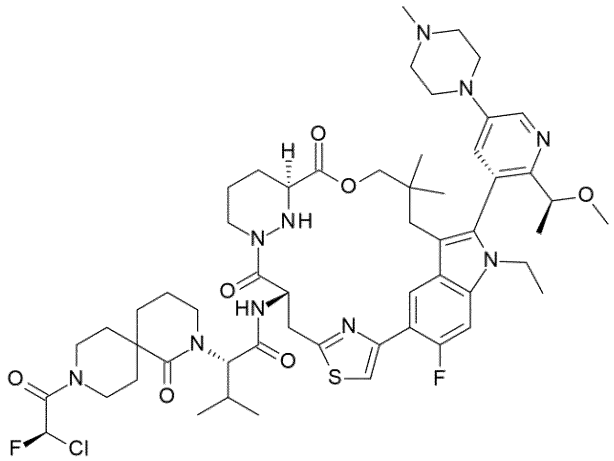
【０２９３】

実施例３８は、実施例４の調製と同様に、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ１）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｉ）を、（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ２）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例３８（２６．１ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１３１．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１３１．７（ＭＨ$^{+}$）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．８８－８．８１（ｍ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．７５（ｍ，１Ｈ），５．８４－５．７９（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．４３（ｍ，４Ｈ），３．６９－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４８（ｍ，５Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，３Ｈ），３．０３－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．８８（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，３Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０４－０．９９（ｍ，５Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．６１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２９４】

実施例３６

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



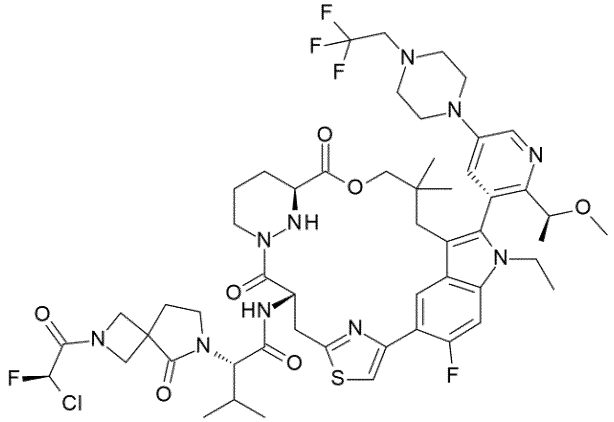
【０２９５】

実施例６の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｈ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例３６（２７．５ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０９１．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０９１．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－６．８５（ｍ，１Ｈ），５．８０－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．０５（ｍ，６Ｈ），３．９７－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．６７（ｍ，３Ｈ），３．６６－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，４Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．０９（ｍ，４Ｈ），３．０７－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．０８（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．７５（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３７－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．０１－０．９０（ｍ，９Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．５１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２９６】

実施例３７

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０２９７】

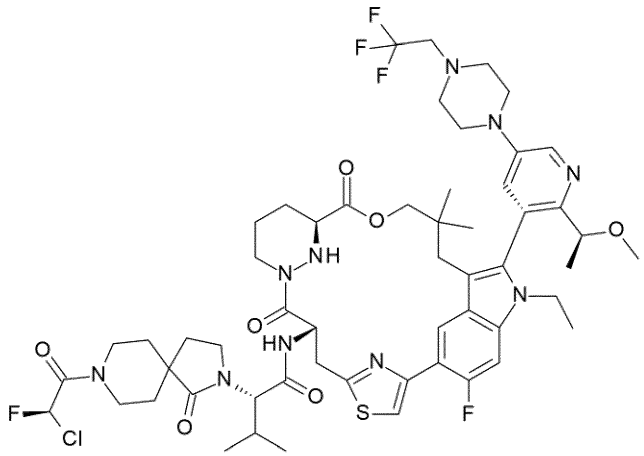
表題化合物は、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物２５Ｈ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｌ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例３７（３２．１ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１１７．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１１７．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝５７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７８（ｓ，１Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．２２（ｍ，６Ｈ），４．１９－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｓ，６Ｈ），３．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，４Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｓ，４Ｈ），２．７６－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，２Ｈ），２．２６－

２．１３（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．０５－０．９８（ｍ，６Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．８７（ｄｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．５７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０２９８】

実施例３９

（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０２９９】

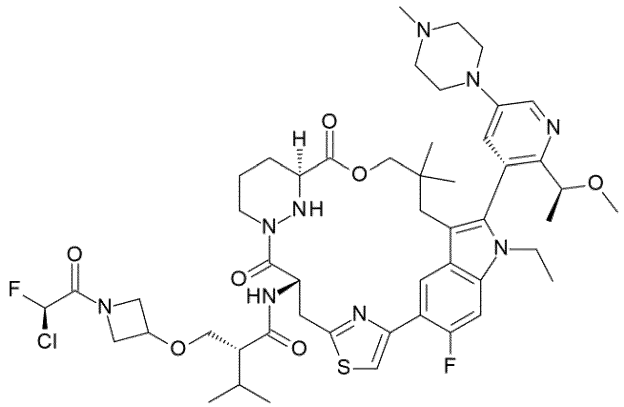
表題化合物は、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物１５Ｆ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｌ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例３９（２２．９ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１４５．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１４５．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．８５－８．７７（ｍ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．３７－７

．３３（ｍ，１Ｈ），７．０９－６．９３（ｍ，１Ｈ），５．８３－５．７４（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２４（ｍ，４Ｈ），４．１８－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．４１（ｍ，５Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．２０－３．１３（ｍ，４Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．７６（ｍ，５Ｈ），１．６８－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０２－０．９８（ｍ，５Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ），０．８９－０．８６（ｍ，３Ｈ），０．５７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３００】

実施例４０

（２Ｒ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０３０１】

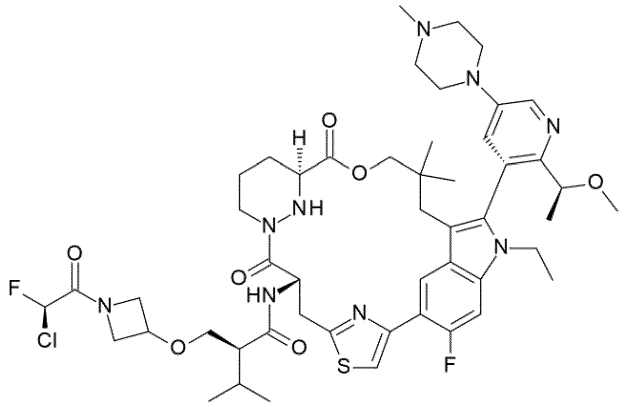
実施例１３の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｈ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例４０（２６．２ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０１０．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０１０．４（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭＥＴＨＡＮＯＬ－ｄ$_{4}$）δ＝８．６６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝２．９，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６９－６．４４（ｍ，１Ｈ），５．８３（ｂｒ　ｔ，

Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０１－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．６３－３．８６（ｍ，１１Ｈ），３．８４－３．６５（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．４５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，３Ｈ），３．３６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，３Ｈ），３．３１－３．２２（ｍ，３Ｈ），３．１０－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．８１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５２－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１７－０．７７（ｍ，１２Ｈ），０．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３０２】

実施例４１

（２Ｓ）－２－［［１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］アゼチジン－３－イル］オキシメチル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０３０３】

表題化合物を、実施例１３の調製と同様に、ｔｅｒｔ－ブチル３－［（２Ｓ）－２－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－３－メチル－ブトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート、化合物４０Ｂ）を、ｔｅｒｔ－ブチル３－［（２Ｒ）－２－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］－オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－３－メチル－ブトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（化合物１３Ｉ）の代わりに使用することによって調製した。実施例４１（３２．９ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０１０．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０１０．４（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１２

．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７５－６．５３（ｍ，１Ｈ），５．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０３－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．０１（ｍ，１１Ｈ），４．０１－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．６６（ｍ，３Ｈ），３．６６－３．５０（ｍ，４Ｈ），３．５０－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），２．８６－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．０９－０．８５（ｍ，１２Ｈ），０．５７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

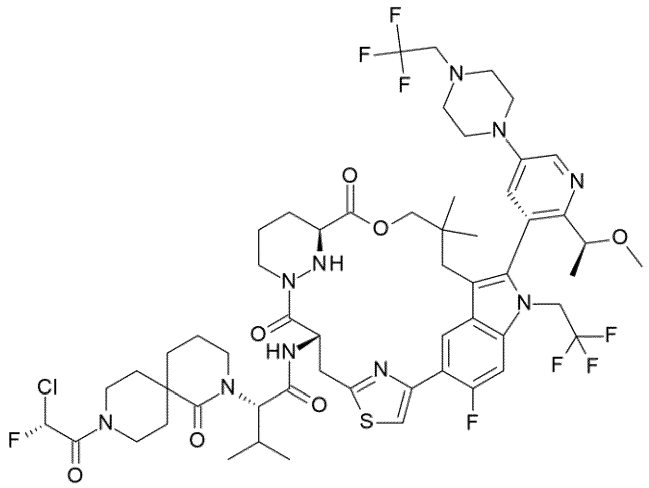
【０３０４】

化合物４０Ｂは、化合物１３Ｊの調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｈ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。

【０３０５】

実施例４２

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０３０６】

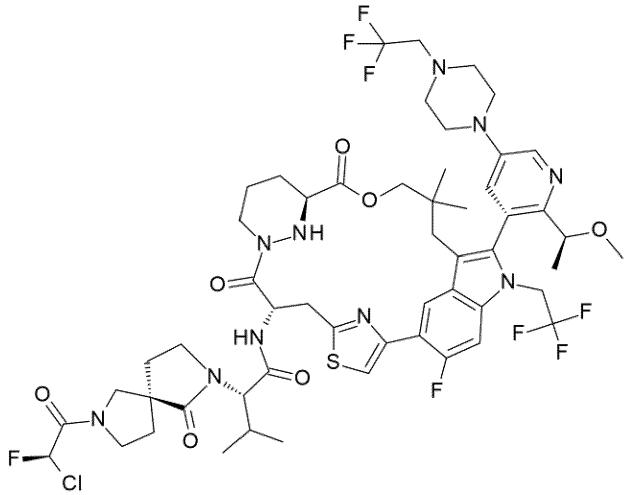
実施例６の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１

－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｊ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例４２（７．８ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１２１３．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１２１３．４（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．１３－６．８７（ｍ，１Ｈ），５．７５－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．２０－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．０５（ｍ，３Ｈ），３．９８－３．６５（ｍ，３Ｈ），３．５２－３．３３（ｍ，１１Ｈ），３．３０－３．０９（ｍ，６Ｈ），２．９１－２．７８（ｍ，５Ｈ），２．６８－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．０６（ｍ，４Ｈ），２．００－１．７７（ｍ，６Ｈ），１．７０－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－０．９２（ｍ，６Ｈ），０．９０－０．８４（ｍ，３Ｈ），０．４７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３０７】

実施例４３および実施例４５

（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例４３）

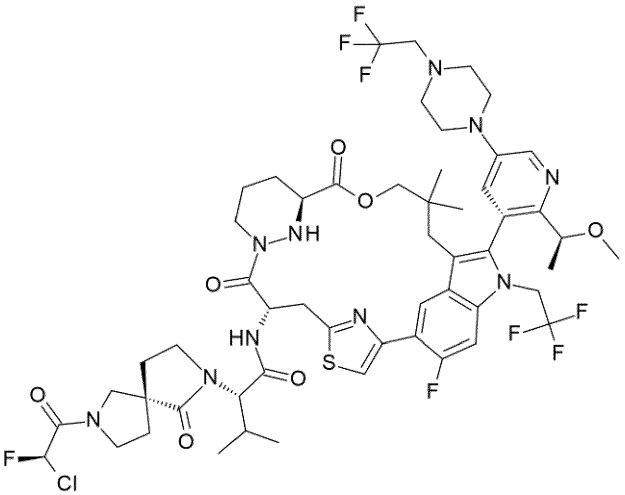


（実施例４３）

【０３０８】

（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］

－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例４５）



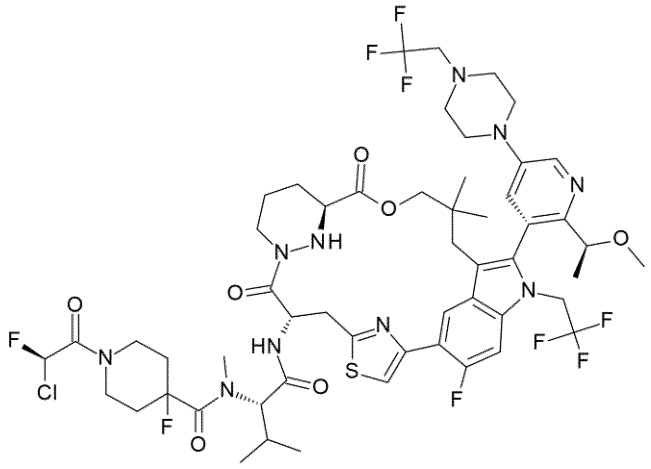
（実施例４５）

【０３０９】

実施例４３は、実施例４の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｊ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例４３（４３．９ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１８５．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１８５．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８２－８．７１（ｍ，１Ｈ），８．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８４－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．４５（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．７１（ｍ，１Ｈ），５．７７－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．６９（ｍ，５Ｈ），３．６６－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．３４（ｍ，１０Ｈ），３．２５－３．１２（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．７８（ｍ，５Ｈ），２．７２－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．１６－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，３Ｈ），１．３８－１．１４（ｍ，１Ｈ），１．０６－０．９７（ｍ，６Ｈ），０．９４－０．８６（ｍ，３Ｈ），０．５９－０．４２（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３１０】
実施例４５は、実施例４の調製と同様に、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ１）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｊ）を、（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ２）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例４５（２４．２ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１８５．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１８５．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，４８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｓ，１Ｈ），５．２４－５．２１（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．１８（ｍ，３Ｈ），３．８２－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４４（ｍ，３Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，４Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．０８（ｍ，５Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．８６－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３２－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１４－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．４９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

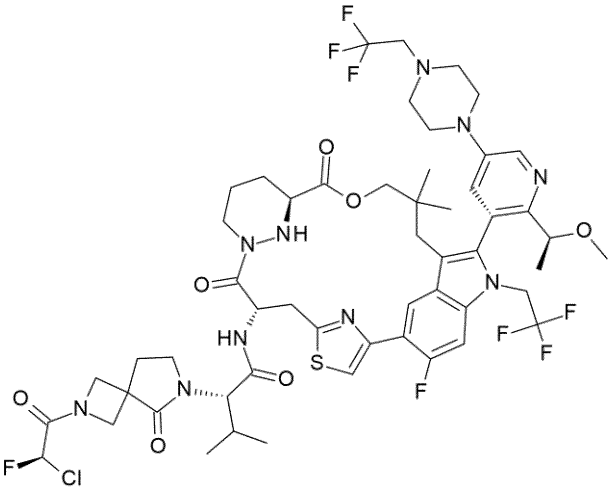
【０３１１】
実施例４４
１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－４－フルオロ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド



【０３１２】
実施例１の調製と同様に、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－フルオロ－ピペリジン－４－カルボン酸および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｊ）を、（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピロリジン－３－カルボン酸（化合物１Ｄ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2}，^{5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例４４（１８．４ｍｇ）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ計算値１２０５．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１２０５．６（ＭＨ$^{+}$），^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－６．９７（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．６８（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．００－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，５Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．１６－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，５Ｈ），２．８４－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．１５（ｍ，６Ｈ），１．９９－１．９３（ｍ，１Ｈ）．１．８８－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．００－０．９５（ｍ，６Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．４８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３１３】
実施例４６
（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１

７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０３１４】

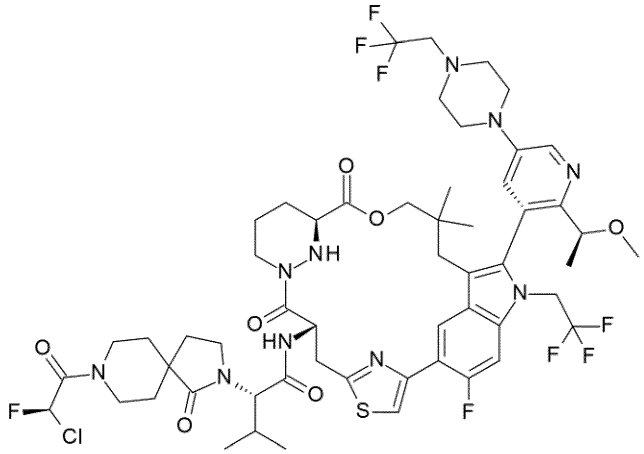
表題化合物は、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物２５Ｈ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｊ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例４６（１７．０ｍｇ）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ計算値１１７１．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１７１．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．７２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，４８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７４－５．６９（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．２１（ｍ，５Ｈ），３．８４－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｓ，６Ｈ），３．４０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．１４－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．８５－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｓ，２Ｈ），１．２０（ｓ，３Ｈ），１．０２－０．９６（ｍ，６Ｈ），０．８８（ｄｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，６．４

Ｈｚ，３Ｈ），０．５１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３１５】

実施例４７

（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０３１６】

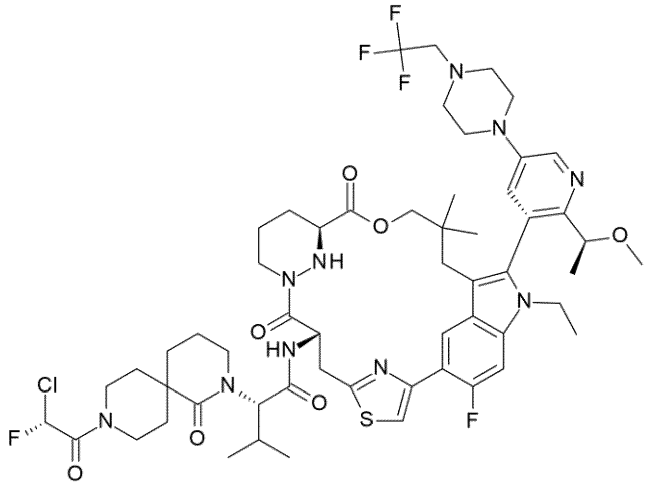
表題化合物は、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物１５Ｆ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｊ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例４７（２１．１ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１９９．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１９９．４（ＭＨ$^{+}$），^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．８６－８．７９（ｍ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４４－８．４０（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１２－６．９０（ｍ，１Ｈ），５．６９（ｓ，１Ｈ），５．２２－５．１１（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．１９（ｍ，４Ｈ），３．９９－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４１－

３．３７（ｍ，４Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），３．２８－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０９（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．０３－０．９６（ｍ，６Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），０．４７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３１７】

実施例４８

（２Ｓ）－２－［９－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０３１８】

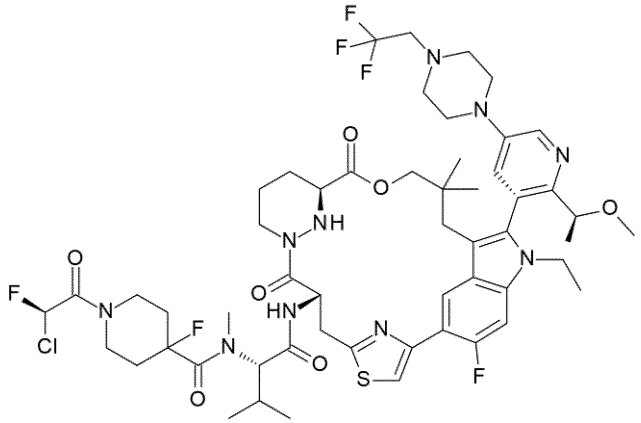
実施例６の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｌ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例４８（１０ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１５９．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１５９．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－６．８７（ｍ，１Ｈ），５．８２－５．７１（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．３８（ｍ，１Ｈ），

４．３６－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．０３（ｍ，４Ｈ），３．９７－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．４２（ｍ，６Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．１２（ｍ，５Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７９（ｍ，５Ｈ），２．７３－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．０６（ｍ，４Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０５－０．９４（ｍ，９Ｈ），０．８９－０．８２（ｍ，３Ｈ），０．５５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３１９】

実施例４９

１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－４－フルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド



【０３２０】

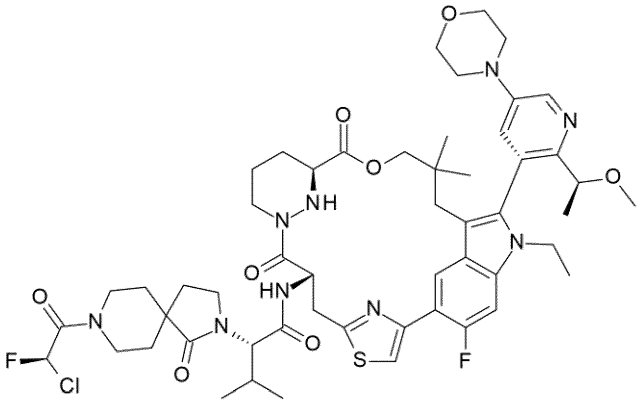
実施例１の調製と同様に、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－フルオロ－ピペリジン－４－カルボン酸および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］ｏｃｔａｃｏｓａ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｌ）を、（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピロリジン－３－カルボン酸（化合物１Ｄ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例４９（２５．１ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１１５１．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１５１．５（ＭＨ$^{+}$），^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄ

，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－６．９４（ｄ，Ｊ＝４９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８９－５．６９（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３２（ｍ，３Ｈ），４．３０－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４３（ｍ，５Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，４Ｈ），３．２８－３．１３（ｍ，７Ｈ），３．０３－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８７（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．０８（ｍ，６Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０４－０．９３（ｍ，９Ｈ），０．９１－０．８０（ｍ，３Ｈ），０．６５－１．５３ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３２１】

実施例５０

（２Ｓ）－２－［８－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０３２２】

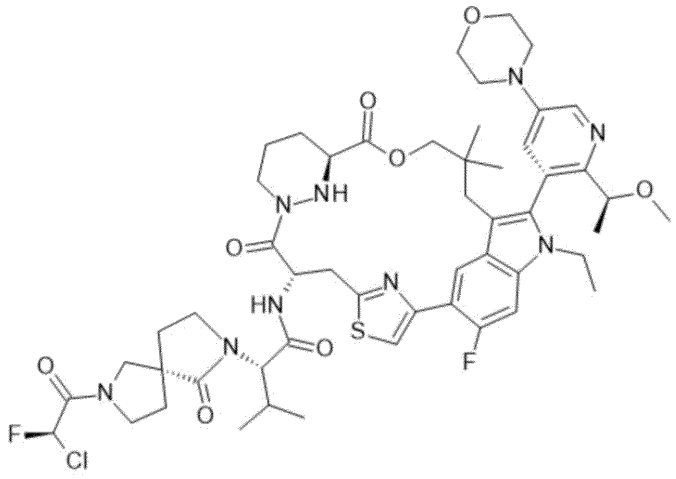
表題化合物は、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（８－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物１５Ｆ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン（中間体Ｍ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例５０（５１．８ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０６４．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０６４．３（ＭＨ$^{+}$），^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４０

０ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝８．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６６－８．６４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５８（ｄｄ，Ｊ＝１．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，０．５Ｈ），７．１９－７．１８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，０．５Ｈ），７．１４－７．１１（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５７－６．５４（ｍ，０．５Ｈ），６．４０－６．２８（ｍ，０．５Ｈ），５．８１（ｔｄ，Ｊ＝９．２，１３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．０３（ｍ，５Ｈ），３．９２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，４Ｈ），３．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，８Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，９Ｈ），３．２１－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．５４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０６－０．９３（ｍ，９Ｈ），０．８９－０．８７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．４９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３２３】

実施例５１および実施例５３

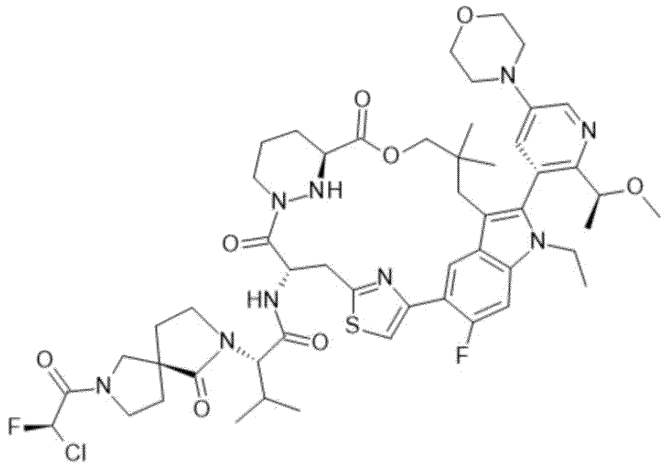
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例５１）



（実施例５１）

【０３２４】

（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド（実施例５３）



（実施例５３）

【０３２５】

実施例５１は、実施例４の調製と同様に、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ１）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｍ）を、（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ２）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例５１（２１．４ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０５０．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０５０．４（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．９０－６．７４（ｍ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．００（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．４１（ｍ，５Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），３．２９－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．０４－０．９９（ｍ，６Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．６０（ｓ，３Ｈ）．

【０３２６】

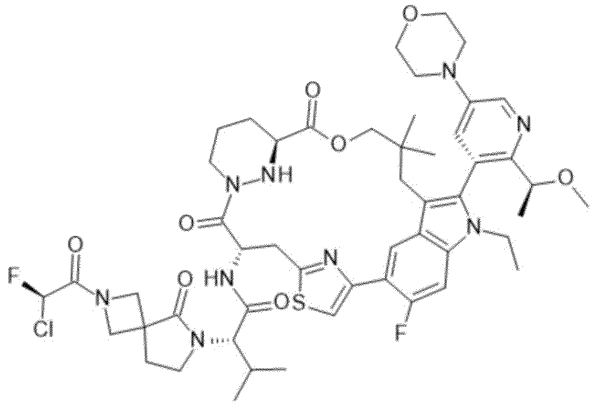
実施例５３は、実施例４の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５

－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｍ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例５３（２８．８ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０５０．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０５０．５（ＭＨ$^{+}$）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．８８－８．８７（ｍ，１Ｈ），８．７２－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．３８（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．６９（ｍ，１Ｈ），５．８１－５．７３（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８５（ｍ，５Ｈ），３．８１－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．４９－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３８（ｍ，７Ｈ），３．０９－２．９９（ｍ　１Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０４－０．９８（ｍ，６Ｈ），０．９７－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．６１－０．５５（ｍ，３Ｈ）．

【０３２７】

実施例５２

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



【０３２８】

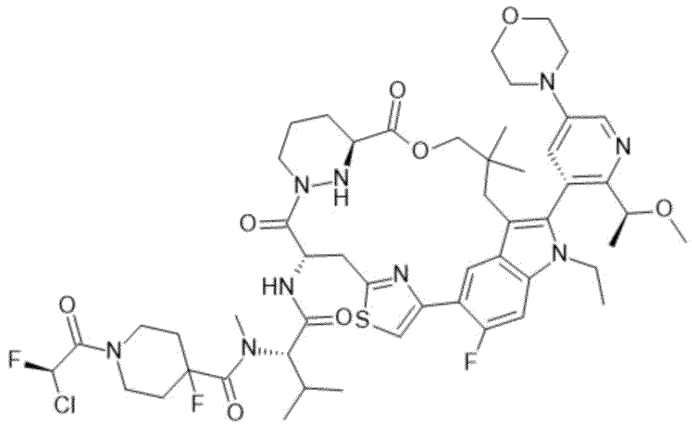
表題化合物は、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物２５Ｈ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－

２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｍ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例５２（１６．７ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０３６．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０３６．４（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．６９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７５－６．６２（ｍ，１Ｈ），５．８０－５．７４（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．３４（ｍ，３Ｈ），４．３２－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．８０－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．４１（ｍ，３Ｈ），３．３９－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．０７－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３３－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．０３－０．９８（ｍ，６Ｈ），０．９８－０．９４（ｍ，３Ｈ），０．８９－０．８５（ｍ，３Ｈ），０．５８（ｓ，３Ｈ）．

【０３２９】

実施例５４

１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－４－フルオロ－Ｎ－メチル－ピペリジン－４－カルボキサミド



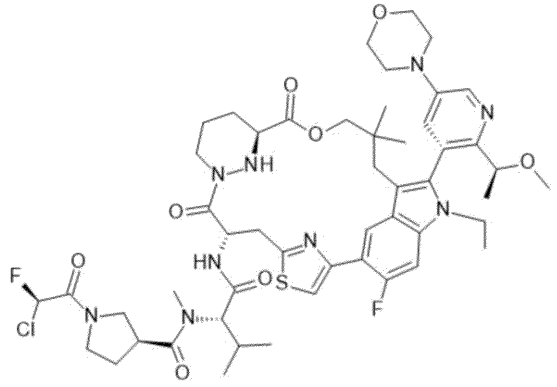
【０３３０】

実施例１の調製と同様に、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－フルオロ－ピペリジン－４－カルボン酸および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｍ）を、（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピロリジン－３－カルボン酸（化合物１Ｄ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例５４（４４．２ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０７０．５（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０７０．３（ＭＨ$^{+}$），^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．７０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－６．９５（ｄ，Ｊ＝４９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８７－５．７２（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．２２（ｍ，４Ｈ），４．１９－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．８１－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，８Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．１３（ｍ，３Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．０７（ｍ，６Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０５－０．９４（ｍ，９Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．６６－０．５５（ｍ，３Ｈ）．

【０３３１】

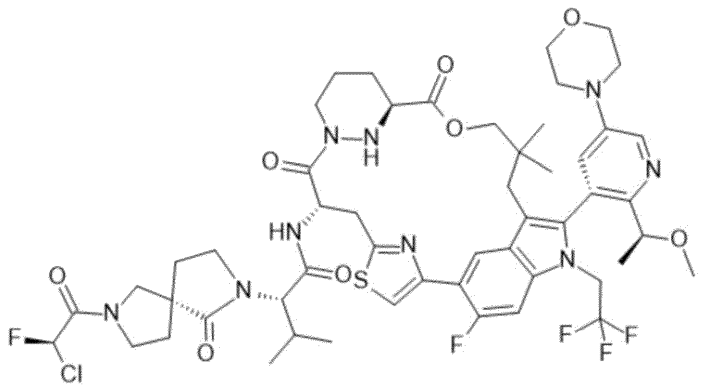
実施例５５

（３Ｓ）－１－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［［（７Ｓ，１３Ｓ）－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］カルバモイル］－２－メチル－プロピル］－Ｎ－メチル－ピロリジン－３－カルボキサミド



【０３３２】
実施例１の調製と同様に、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２１－エチル－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ－［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｍ）を、（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２５－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｅ）の代わりに用いることによって、表題化合物を調製した。実施例５５（２４．７ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ計算値１０３８．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０３８．６（ＭＨ$^{+}$）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ＝８．７３－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．４１－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．９１－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．７２（ｍ，１Ｈ），５．８１－５．７０（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７１（ｄｄ，Ｊ＝４．０，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．８５（ｍ，５Ｈ），３．８２－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．６９－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，８Ｈ），３．２８－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０５（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．０６（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０８－０．９３（ｍ，９Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），０．７３－０．５６（ｍ，３Ｈ）．

【０３３３】
実施例５７
（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



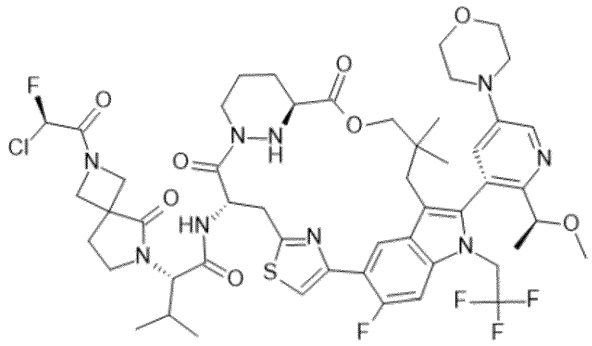
【０３３４】
実施例５７は、実施例４の調製と同様に、（２Ｓ）－２－［（５Ｒ）－７－ｔｅｒｔ－

ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ１）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｉ）を、（２Ｓ）－２－［（５Ｓ）－７－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル］－３－メチル－ブタン酸（化合物４ｆ２）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例５７（２６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１１０４．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１１０４．４（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．８６－８．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６６－８．７５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．４９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．７５（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．５４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７３－６．９４（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１１．２Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝４９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６０－５．８１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．４７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．３７（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝３．２Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８２－４．００（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．８２（ｍ，５Ｈ），３．５５－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．５４（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．４０（ｍ，７Ｈ），３．０７－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．３３（ｍ，３Ｈ），２．０２－２．１４（ｍ，３Ｈ），１．８９－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．５２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９４－１．０７（ｍ，６Ｈ），０．８６－０．９２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．４３－０．５４（ｓ，３Ｈ）．

【０３３５】

実施例５８

（２Ｓ）－２－［２－［（２Ｒ）－２－クロロ－２－フルオロ－アセチル］－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル］－Ｎ－［（７Ｓ，１３Ｓ）－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－８，１４－ジオキソ－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－７－イル］－３－メチル－ブタンアミド



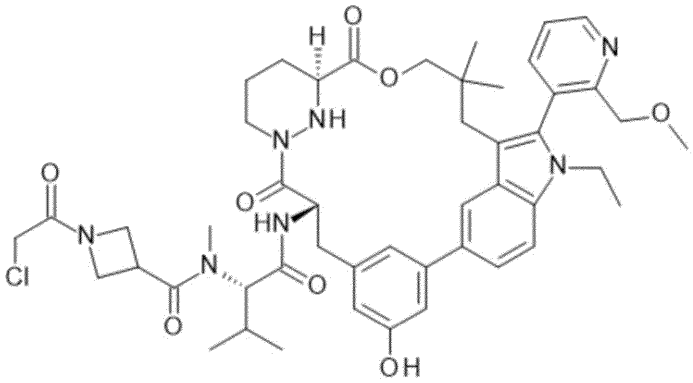
【０３３６】

表題化合物は、実施例６の調製と同様に、（２Ｓ）－２－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－オキソ－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物２５Ｈ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－モルホリノ－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｉ）を、（２Ｓ）－２－（９－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－オキソ－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－３－メチル－ブタン酸（化合物６Ｊ）および（７Ｓ，１３Ｓ）－７－アミノ－２４－フルオロ－（２０Ｍ）－２０－［２－［（１Ｓ）－１－メトキシエチル］－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１７，１７－ジメチル－２１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１５－オキサ－４－チア－９，２１，２７，２８－テトラザペンタシクロ［１７．５．２．１^{2,5}．１^{9,13}．０^{22,26}］］オクタコサ－１（２５），２，５（２８），１９，２２（２６），２３－ヘキサエン－８，１４－ジオン（中間体Ｄ）の代わりに用いることによって調製した。実施例５８（２４．０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ計算値１０９０．４（ＭＨ$^{+}$）、測定値１０９０．４（ＭＨ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ＝８．７６－８．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５６－８．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２８－８．３６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．４２（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．６８（ｄｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，５２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５５－５．７０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．３８（ｍ，６Ｈ），３．９１－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．８４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．６６－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．３０（ｍ，８Ｈ），２．９７－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．３９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，３Ｈ），０．８５－０．９７（ｍ，６Ｈ），０．７３－０．８１（ｍ，３Ｈ），０．３４－０．４４（ｓ，３Ｈ）．

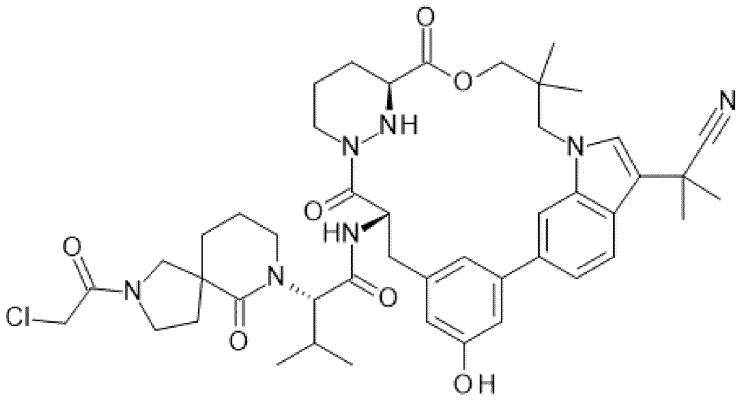
【０３３７】

生物学的実施例

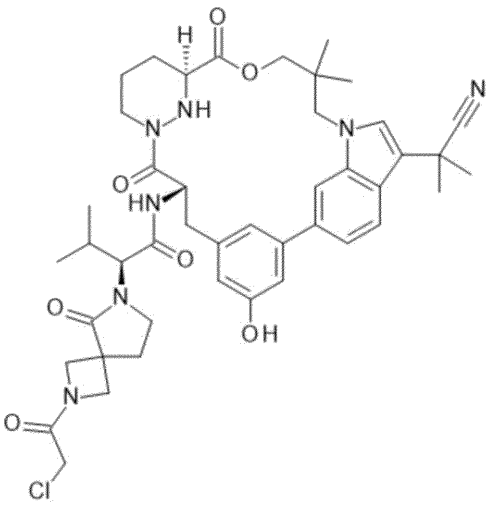
国際公開第２０２０１３２５９７号の化合物ＲＭ４６１（図１の１１５ページ）および国際公開第２０２０１３２５９７号の化合物ＲＭ３５１（図１の８８ページ）および国際公開第２０２０１３２５９７号の化合物ＲＭ４４（図１の１１ページ）を本発明の参照化合物として引用した。



（ＲＭ４６１）



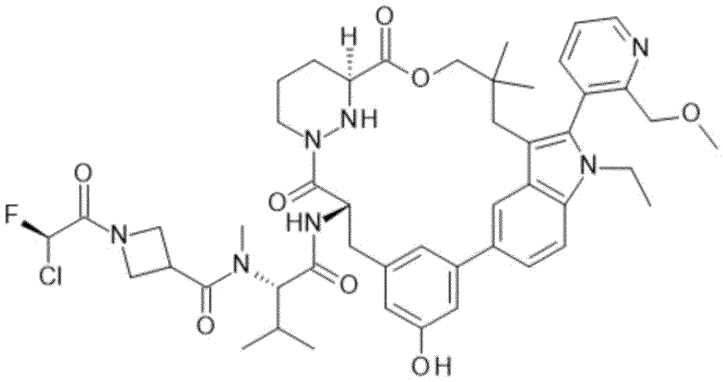
（ＲＭ３５１）



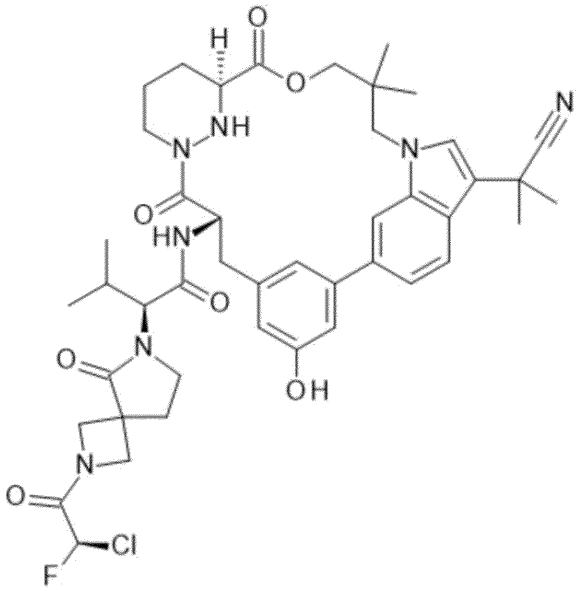
（ＲＭ４４）

【０３３８】

出願人はさらに、国際公開第２０２０１３２５９７号に記載されている手順に従って、ＲＭ４６１の類似体およびＲＭ４４の類似体としてクロロアセトアミドの代わりに２－クロロ－２－フルオロ－アセトアミドを含むＲＭ４６１－ＡおよびＲＭ４４－Ａを合成し、改善を実証し、本明細書で解決された技術的課題を説明するための比較データを提供した。



（ＲＭ４６１－Ａ）



（ＲＭ４４－Ａ）

【０３３９】

実施例５９

ＧＳＨ反応速度

グルタチオン（ＧＳＨ）は、大部分の組織、特に肝臓において高濃度で見出されるトリペプチドであり、生体異物求電子剤の酸化的損傷および毒性から細胞を保護すること、ならびにレドックスホメオスタシスを維持することにおいて重要な役割を果たす。より具体的には、グルタチオンコンジュゲーションは、そうでなければタンパク質または核酸に結合し得る求電子剤に結合することによって解毒に寄与し、細胞損傷および遺伝子変異をもたらすのに役立つ。

【０３４０】

多くの潜在的に有毒な求電子性生体異物およびいくつかの内因性の化合物は、対応するグルタチオンＳ－コンジュゲートへの変換によって解毒され、それは固有のＧＳＨを消費し、次いで解毒効果を低下させる。一部の薬物およびハロゲン化作業場／環境夾雑物は、この機構によって生物活性化される。

【０３４１】

一方、肝臓外臓器ならびに肝臓におけるグルタチオンと薬物分子との間のコンジュゲーションは、典型的には、分子の不良なＰＫ特性（特に高クリアランス）をもたらし、そのオフターゲット反応性の可能性（様々な毒性に対する潜在的責任）を高める。したがって、ＧＳＨ代謝を最小限に抑える戦略が非常に重要である。固有のＧＳＨ反応における短い

Ｔ１／２は、高いＧＳＨ反応速度を示した。したがって、固有のＧＳＨ反応アッセイにおけるＴ１／２を、候補のスクリーニングのために決定した。

【０３４２】

参照化合物および本発明の化合物は、ハロゲン化部分置換反応または直接マイケル付加反応のいずれかによってＧＳＨとのコンジュゲーションを形成する可能性がある。したがって、この試験を実施して、列挙した化合物のＧＳＨ反応性を確認した。

【０３４３】

固有のＧＳＨ反応性の決定のために、１μＭの化合物を、ｐＨ７．４の１００ｍＭリン酸カリウムバッファー中で０、０．５、１、２、４および６時間、５ｍＭ　ＧＳＨありおよびなしで３７℃でインキュベートした。指定された時点の最後に、試料を、１０ｍＭ　Ｎ－エチルマレイミドおよび内標準を含有するアセトニトリルでクエンチした。クエンチした試料を遠心分離し、上清を化合物定量のためにＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって分析した。６時間のインキュベーション後の枯渇％が２０％未満である場合、化合物は安定であると報告された。枯渇％が２０％より大きい場合、半減期値が報告される。

【表１】

表１．本発明の実施例および化合物のＧＳＨ反応速度

実施例	ＧＳＨにおけるＴ$_{1/2}$（時間）	ＧＳＨにおける６時間時点での残存（％）
ＲＭ４６１	５	４４
ＲＭ４６１－Ａ	安定	１００
ＲＭ３５１	４．３	３７
ＲＭ４４	８．９	６０
ＲＭ４４－Ａ	安定	１００
実施例３７	安定	１００

【０３４４】

上記の結果は、参照化合物（ＲＭ４６１、ＲＭ３５１およびＲＭ４４）がＧＳＨとのコンジュゲーションを形成し、６時間にわたってその枯渇を引き起こしたが、本発明の化合物は、ＧＳＨとのコンジュゲーションがはるかに少なくまたはＧＳＨとのコンジュゲーションを全く伴わずに安定性を維持したことを明確に示す。特に、参照化合物ＲＭ４６１およびＲＭ４４とそれらの類似体ＲＭ４６１－ＡおよびＲＭ４４－Ａを比較すると、唯一の違いは、クロロアセトアミドが本発明の化合物と同様に２－クロロ－２－フルオロ－アセトアミドに置き換えられたことであり、驚くべきことに、そのような小さな変化は、参照化合物でみられるようなＧＳＨ毒性の問題に対処することができた。

【０３４５】

実施例６０

ヒト肝細胞安定性アッセイ

肝細胞安定性アッセイは、ヒト由来の凍結保存懸濁肝細胞とのインキュベーションからの化合物の消失速度を測定する。ミダゾラム、ラロキシフェンおよびデキストロメトルファンを含むポジティブコントロールを全ての実験に含める。インキュベーションは、１μＭの試験化合物ならびに１０％ＦＢＳおよび０．５％ペニシリン－ストレプトマイシンを含む補足ウィリアムズＥ培地中のヒト肝細胞（１×１０^{6}細胞／ｍＬ）の懸濁液からなる。肝細胞懸濁液を、５％ＣＯ$_{2}$インキュベーター中、３７℃で９００ｒｐｍで断続的に振盪しながらインキュベートした。化合物添加の２、１０、２０、４０、６０および１２０分後に内標準（２μＭトルブタミド）を含有するメタノールを添加することによって反応を停止させ、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析によって親化合物の枯渇をモニタリングした。ヒトデータの場合、ＣＬ＿ｈｅｐ（ｍＬ／分／ｋｇ）＞１６．２４は高クリアランスであり、ＣＬ＿ｈｅｐ（ｍＬ／分／ｋｇ）＜６．９６は低クリアランスである。１６．２４＞ＣＬ＿

ｈｅｐ（ｍＬ／分／ｋｇ）＞６．９６は中程度のクリアランスである。

【表２】

表２．本発明の実施例および化合物のヒト肝細胞安定性

実施例	ＣＬ＿ｈｅｐ（ヒト）（ｍＬ／分／ｋｇ）	クリアランスカテゴリ
ＲＭ４６１	１６．４	高
ＲＭ４４	１４．７	中
ＲＭ４４－Ａ	＜２．４	低
実施例４	６．４	低
実施例５	１２．５	中
実施例６	１３．４	中
実施例１５	１０．９	中
実施例３７	２．４	低

【０３４６】

上記の結果は、参照化合物（ＲＭ４４）は中程度クリアランスを示したが、本発明の実施例３７はヒト肝細胞安定性アッセイにおいて低いクリアランスを維持したことを明確に示す。特に、参照化合物ＲＭ４４をその類似体ＲＭ４４－Ａと比較すると、唯一の違いは、クロロアセトアミドが本発明の化合物のように２－クロロ－２－フルオロ－アセトアミドに置き換えられたことであり、驚くべきことに、そのような小さな変化はヒト肝細胞安定性アッセイにおけるクリアランス低減を達成することができた。

【０３４７】

低クリアランスを達成することは、用量低減、曝露増強および半減期延長などの化合物のインビボ性能を改善するのに有利である。

【０３４８】

実施例６１

細胞生存率アッセイ

この細胞アッセイの目的は、Ｃｅｌｌ　Ｃｏｕｎｔｉｎｇ　Ｋｉｔ－８を使用してエンドポイントに存在するＮＡＤＰＨの量を定量することによって、３日間の処置期間にわたるヒトがん細胞株ＮＣＩ－Ｈ３５８（ＡＴＣＣ－ＣＲＬ５８０７）細胞、ＡＧＳ（ＡＴＣＣ－ＣＲＬ－１７３９）細胞、ＳＷ６２０（ＡＴＣＣ－ＣＣＬ－２２７）の増殖に対する試験化合物の効果を決定することであった。

【０３４９】

細胞を５，０００細胞／ウェル（ＮＣＩ－Ｈ３５８）、２，０００細胞／ウェル（ＡＧＳ）、２，０００細胞／ウェル（ＳＷ６２０）で９６ウェルアッセイプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ－３６９９）に播種し、一晩インキュベートした。次いで、アッセイの当日に、希釈した化合物を０．５％ＤＭＳＯの最終濃度で添加した。７２時間のインキュベーション後、細胞計数キット８（Ｄｎｊｉｎｄｏ－ＣＫ０４）の体積の１０分の１を各ウェルに添加した。２時間のインキュベーション後、ＥｎＶｉｓｉｏｎを用いてシグナル（ＯＤ４５０－ＯＤ６５０）を読み取る。IC_{50}は、４パラメータシグモイド濃度応答モデルを適合させることによって決定した。

【０３５０】

本発明の化合物は、参照化合物ＲＭ４６１およびＲＭ３５１と比較して、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２ＤおよびＧ１２Ｖにおいて全体的にはるかに改善された細胞効力を明らかに示した。

【表３】

表３．ＫＲＡＳ細胞生存率アッセイにおける本発明の実施例および化合物の活性

実施例	Ｇ１２Ｃ　ＩＣ５０（μＭ）	Ｇ１２Ｄ　ＩＣ５０（μＭ）	Ｇ１２Ｖ　ＩＣ５０（μＭ）
ＲＭ４６１	０．０２２	２．７０８	４．０４５
ＲＭ４６１－Ａ	０．０４５	７．９１６	６．８７５
ＲＭ３５１	１．３９３	２．１０４	４．８０７
ＲＭ４４	０．７９９	６．２３０	＞１０
実施例１	０．００５	０．３９０	０．０９２
実施例２	０．００２	０．８２２	０．１７５
実施例４	０．００２	１．２８０	０．６３５
実施例５	０．００２	２．２４０	０．０４２
実施例６	０．００１	０．０７６	０．０２１
実施例８	０．００３	１．５６２	０．１７５
実施例９	０．００７	０．５０５	０．０２８
実施例１０	＜０．００１	０．１０５	０．００８
実施例１１	＜０．００１	１．８７８	０．０２９
実施例１３	０．００２	２．３８９	０．０２３
実施例１５	＜０．００１	３．２４２	０．７７１
実施例１６	＜０．００１	２．６４６	０．０２２
実施例１８	０．００１	３．７０４	０．０１９
実施例２０	０．００３	０．７４５	０．０６６
実施例２３	Ｎ．Ａ．	０．３２２	０．０９０
実施例２４	Ｎ．Ａ．	０．２８３	０．０３４
実施例２５	Ｎ．Ａ．	１．６４８	０．０８９
実施例２６	０．００１	０．２６０	０．０３４
実施例２７	Ｎ．Ａ．	０．０３７	０．０３１
実施例２９	＜０．００１	１．２２９	０．４４７
実施例３０	＜０．００１	０．４３５	１．０４７
実施例３１	＜０．００１	０．２３７	０．０４４
実施例３２	＜０．００１	０．７９２	０．４３０
実施例３３	＜０．００１	０．３３８	０．０３９
実施例３４	＜０．００１	０．０４３	０．０４０
実施例３５	＜０．００１	０．０６９	３．５２６
実施例３６	＜０．００１	０．０３０	０．１３２
実施例３７	＜０．００１	０．１５９	０．１１４
実施例３８	＜０．００１	０．２２３	０．１０３

実施例３９	＜０．００１	０．１１２	０．１８４
実施例４０	＜０．００１	１．１０９	０．０６３
実施例４２	＜０．００１	０．０４４	０．０８２
実施例４３	＜０．００１	０．０６７	０．１７１
実施例４４	＜０．００１	０．１３４	＞５
実施例４５	＜０．００１	０．１３５	０．１２１
実施例４６	０．００３	０．３００	０．１６８
実施例４７	０．０３０	＞５	＞５
実施例４９	＜０．００１	０．０７３	０．０４２
実施例５１	＜０．００１	２．５０２	０．０５２
実施例５２	＜０．００１	４．７１６	０．１９６
実施例５３	＜０．００１	１．３１５	０．９３２
実施例５４	＜０．００１	０．０７２	０．０１３
実施例５５	＜０．００３	０．８４８	０．１５５
実施例５７	０．００３	１．３０３	０．０５９
実施例５８	０．００５	１．４９８	０．１３０

【０３５１】

実施例６２

ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ－ＢＲＡＦ　ＮａｎｏＢｉｔアッセイ

このアッセイは、細胞レベルでＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ－ＢＲＡＦ複合体の破壊における試験化合物の能力を測定するためのものであり、本発明者らは、哺乳動物ＨＥＫ２９３（ＡＴＣＣ）細胞におけるＮａｎｏＢｉｔ細胞アッセイを確立した。

【０３５２】

ＨＥＫ２９３細胞を、１０％ウシ胎児血清および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを含むＤＭＥＭ培地（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して増殖させ、維持した。ＫＲＡＳ　Ｇ１２ＣおよびＢＲＡＦ　ＲＢＤの両方を、それぞれＳｍＢｉｔ－ＫＲＡＳ　Ｇ１２ＣおよびＢＲＡＦ　ＲＢＤ－ＬｇＢｉｔの配向を有するＮａｎｏＢｉｔベクター（ＢｉＢｉＴベクター系、Ｐｒｏｍｅｇａ）にクローニングし、ＨＥＫ２９３細胞にコトランスフェクトした。次いで、１００μｇ／ｍＬハイグロマイシンＢ（１０６８７０１０、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）およびブラストサイジン（５μｇ／ｍＬ）を用いて４週間細胞を選択して、安定な細胞プールを得た。

【０３５３】

アッセイの日に、７５ｎＬの化合物溶液を、ＤＭＳＯ中３０μＭの最終濃度から出発する１６点３倍希釈物として３８４ウェルアッセイプレートに入れた。次いで、細胞を３８４ウェルプレートに１０，０００細胞／２５μＬ／ウェルで播種した。インキュベーションの３時間後、６μＬの体積のＮａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）生細胞基質（Ｐｒｏｍｅｇａ）を各ウェルに添加した。２０分でＥｎｖｉｓｉｏｎのｕｌｔｒａ３８４モデルを使用して発光をモニタリングする。ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ－ＢＲＡＦ　ＲＢＤ複合体の破壊を促進する化合物は、ＤＭＳＯ対照ウェルと比較して発光の減少を誘発する化合物として同定された。

【表４】

表４．ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ－ＢＲＡＦ　ＮａｎｏＢｉｔアッセイにおける本発明の実施例および化合物の活性

実施例	IC_{50}（μM）
RM４６１	０．４４０
RM３５１	１．７８５
RM４４	１１．７０２
RM４４－Ａ	１．１５１
実施例８	０．０４３
実施例９	０．０６４
実施例１０	０．００４
実施例１１	０．００５
実施例１２	０．０５９
実施例１３	０．０２７
実施例１４	０．１０６
実施例１５	０．０３２
実施例１６	０．００８
実施例１７	０．０３７
実施例１８	０．０１２
実施例１９	０．１６６
実施例２０	０．０４７
実施例２１	０．０８１
実施例２２	０．２０９
実施例２９	１０．９７８
実施例４９	０．００８
実施例５１	０．０３４}
実施例５２	０．０７０
実施例５３	０．０１７
実施例５４	０．００３
実施例５５	０．０１０
実施例５７	０．０２３
実施例５８	０．０５４

【０３５４】

実施例６３

ＣＹＰＡ（５００ｎＭ）とのＫＲＡＳ－ＢＲＡＦ相互作用アッセイ

この実施例では、ＴＲ－ＦＲＥＴも使用して、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ－ＢＲＡＦ複合体の化合物または化合物－ＣＹＰＡ依存性破壊を測定した。このプロトコールを、本発明の化合物によるＢＲＡＦへのＫＲＡＳ　Ｇ１２ＤまたはＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖの結合の破壊をそれぞれ測定するためにも使用した。２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ＰＨ＝７．４（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸、Ｔｈｅｒｍｏ、１５６３００８０）、０．００２％Ｔｗｅｅｎ２０、０．１％ＢＳＡ、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　Ｍ

ｇＣｌ$_2$、１０μＭ　ＧＭＰＰＮＰ（グアノシン５’－［β，γ－イミド］三リン酸三ナトリウム塩水和物、Ｓｉｇｍａ、Ｇ０６３５）を含有するアッセイバッファー中で、タグレスＣＹＰＡ、ＧＭＰＰＮＰ負荷６Ｈｉｓ－ＫＲＡＳタンパク質、およびＧＳＴ－ＢＲＡＦ^{ＲＢＤ}を、３８４ウェルアッセイプレートのウェル中で、それぞれ５０ｎＭ、６．２５ｎＭ、および１ｎＭの最終濃度で混合した。化合物を、１０μＭの最終濃度で出発する１６点３倍希釈系列としてプレートウェルに存在させ、３時間インキュベートした。次いで、ＭＡｂ抗６Ｈｉｓ－ＸＬ６６５（Ｃｉｓｂｉｏ、６１ＨＩＳＸＬＢ）およびＭａｂ抗ＧＳＴ－ＴＢクリプテート（Ｃｉｓｂｉｏ、６１ＧＳＴＴＬＢ）の混合物をそれぞれ６．６７ｎＭおよび０．２１ｎＭの最終濃度で添加し、プレートをさらに１．５時間インキュベートした。ＴＲ－ＦＲＥＴシグナルを、ＰＨＥＲｓｔａｒ　ＦＳＸマイクロプレートリーダー（Ｅｘ３２０ｎｍ、Ｅｍ６６５／６１５ｎｍ）で読み取った。ＫＲＡＳ－ＢＲＡＦ複合体の破壊を促進する化合物は、ＤＭＳＯ対照ウェルと比較してＴＲ－ＦＲＥＴ比の減少を誘発する化合物として同定された。

【表５】

表５．ＣＹＰＡ（５００ｎＭ）とのＫＲＡＳ－ＢＲＡＦ相互作用アッセイにおける本発明の実施例および化合物の活性

実施例	Ｇ１２Ｃ　IC_{50}（μＭ）	Ｇ１２Ｄ　IC_{50}（μＭ）	Ｇ１２Ｖ　IC_{50}（μＭ）
ＲＭ４６１	０．００４	＞１０	＞１０
ＲＭ４６１－Ａ	０．０２７	＞１０	６．０７９
ＲＭ３５１	＞１０	＞１０	＞１０
ＲＭ４４	０．０１７	＞１０	＞１０
ＲＭ４４－Ａ	０．７７９	＞１０	＞１０
実施例２	０．０８９	３．９７７	１．８６２
実施例４	０．１２２	４．３７２	＞１０
実施例８	０．００３	０．０８５	０．０１０
実施例９	０．１７６	＞１０	＞１０
実施例１０	０．０２０	０．９６４	０．１３６
実施例１１	０．０４５	＞１０	１．０２９
実施例１６	０．１００	＞１０	＞１０
実施例１８	０．０７１	１．６６５	３．３３１
実施例２０	０．１４８	１．２４０	１．７７９
実施例２２	０．１９９	＞１０	＞１０
実施例２３	０．０６４	２．０８５	５．３９２
実施例２４	０．０５３	＞１０	１．３９２
実施例２５	０．０９８	６．０６４	３．５４１
実施例２６	０．０４６	＞１０	０．９５４
実施例２７	０．００２	０．００７	０．００３
実施例３０	０．０３８	＞１０	＞１０
実施例３１	０．０４４	＞１０	１．９７７
実施例３２	０．０５６	＞１０	＞１０
実施例３３	０．０１８	＞１０	＞１０
実施例３４	０．０４７	０．９０９	０．７２４
実施例３５	０．０２３	３．２１８	＞１０
実施例３６	０．０３８	３．９３５	＞１０
実施例３７	０．０３９	０．９６４	１．３５５
実施例３８	０．０３２	３．３０２	０．９１０
実施例３９	０．１０４	＞１０	＞１０
実施例４０	０．１０８	＞１０	＞１０
実施例４１	０．０８８	＞１０	１．１７５
実施例４２	０．０７３	３．９６８	７．８６３

実施例４３	０．０２２	２．２０２	１．６８７
実施例４４	０．０３４	１．３４０	０．６０７
実施例４５	０．０１０	４．９６７	０．２９９
実施例４６	０．１２９	１．０６３	１．２３２
実施例４７	０．０７９	＞１０	＞１０
実施例４８	０．０４７	１．０３２	＞１０
実施例４９	０．０１５	０．４４４	０．５７７
実施例５０	０．１２４	＞１０	＞１０
実施例５１	０．０７４	＞１０	６．４４４
実施例５２	０．１１５	２．０６３	＞１０
実施例５３	０．０５６	＞１０	＞１０
実施例５４	０．０１９	０．３０３	０．２１７
実施例５５	０．０４０	＞１０	２．１１４

【０３５５】

実施例６４

ｐＥＲＫ阻害アッセイ

このアッセイは、ＥＲＫのリン酸化、ＮＣＩ－Ｈ３５８細胞におけるＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの下流シグナル伝達、ＡＧＳ細胞におけるＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ、およびＳＷ６２０におけるＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖを阻害する試験化合物の能力を測定するためのものである。ＮＣＩ－Ｈ３５８（ＡＴＣＣ－ＣＲＬ５８０７）細胞、ＡＧＳ（ＡＴＣＣ－ＣＲＬ－１７３９）細胞、ＳＷ６２０（ＡＴＣＣ－ＣＣＬ－２２７）細胞を全て、１０％ウシ胎児血清および１％ペニシリン／ストレプトマイシンを含むＲＰＭＩ－１６４０培地（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して増殖させ、維持した。化合物添加の前日に、ＮＣＩ－Ｈ３５８、ＡＧＳおよびＳＷ６２０についてそれぞれ３０，０００細胞／ウェル、２０，０００細胞／ウェル、３０，０００細胞／ウェルの密度で組織培養処理した９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ－３６９９）に細胞を播種し、一晩付着させた。次いで、希釈した化合物を０．５％ＤＭＳＯの最終濃度で添加した。インキュベーションの４時間後、培地を除去し、１００μＬの４％ホルムアルデヒドを添加し、アッセイプレートを室温で２０分間インキュベートした。次いで、プレートをリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で１回洗浄し、１００μＬの冷却メタノールで１０分間透過処理した。プレートへの非特異的抗体結合を、５０μＬの１×ＢＳＡブロッキングバッファー（Ｔｈｅｒｍｏ－３７５２０、リン酸緩衝生理食塩水Ｔｗｅｅｎ（ＰＢＳＴ）による１０倍希釈）を用いて室温で少なくとも１時間ブロックした。

【０３５６】

リン光体ＥＲＫの量は、ＥＲＫのリン酸化型に特異的な抗体を用いて決定した。一次抗体（ｐＥＲＫ、ＣＳＴ－４３７０、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）をブロッキングバッファーで１：３００に希釈し、５０μＬを各ウェルにアリコートし、４℃で一晩インキュベートした。細胞をＰＢＳＴで５分間５回洗浄した。二次抗体（ＨＲＰ結合抗ウサギＩｇＧ、ＣＳＴ－７０７４、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）をブロッキングバッファーで１：１０００に希釈し、５０μＬを各ウェルに添加し、室温で１～２時間インキュベートした。細胞をＰＢＳＴで５分間５回洗浄し、１００μＬのＴＭＢ　ＥＬＩＳＡ基質（ａｂｃａｍ－ａｂ１７１５２３）を添加し、２

０分間穏やかに振盪した。５０μＬの停止溶液（ａｂｃａｍ－ａｂ１７１５２９）を添加し、次いでＥｎＶｉｓｉｏｎによってシグナル（ＯＤ４５０）を読み取った。

【０３５７】

ＩＣ５０は、４パラメータシグモイド濃度応答モデルを適合させることによって決定した。

【表６】

表６．ＫＲＡＳ　ｐＥＲＫ阻害アッセイにおける本発明の実施例および化合物の活性

実施例	Ｇ１２Ｃ　IC_{50}（μＭ）	Ｇ１２Ｄ　IC_{50}（μＭ）	Ｇ１２Ｖ　IC_{50}（μＭ）
ＲＭ４６１	０．００７	＞１０	＞１０
ＲＭ４６１－Ａ	０．０４９	＞１０	７．０２２
ＲＭ３５１	０．３５６	＞１０	＞１０
ＲＭ４４	１．８９９	＞１０	＞１０
ＲＭ４４－Ａ	＞１０	＞１０	＞１０
実施例１	０．００７	０．１３７	０．０５５
実施例２	０．００２	０．０３８	０．０２０
実施例３	０．０３２	０．１１４	０．１３８
実施例４	０．００２	０．１１０	０．０４８
実施例５	０．００２	０．０４８	０．０２６
実施例６	０．００１	０．０２１	０．０２４
実施例８	０．００２	０．０９０	０．１２７
実施例９	０．００３	０．０２３	０．０２２
実施例１０	＜０．００１	０．０１６	０．００６
実施例１１	＜０．００１	０．０２７	０．０２２
実施例１４	０．０３３	０．１７０	０．０７８
実施例１６	０．００１	０．０１９	０．０１５
実施例１８	０．００３	０．０２６	０．０１８
実施例２０	０．００５	０．０９８	０．０７３
実施例２２	０．０５３	１．０６４	１．０２２
実施例２４	０．００５	０．０１２	０．０１８
実施例２６	０．００７	０．０１５	０．０１４
実施例２７	０．００３	０．０１１	０．０１０
実施例２９	０．００１	０．０１２	０．０４５
実施例３０	０．００２	０．０２１	０．１００
実施例３１	０．００５	０．０２４	０．０１２
実施例３２	０．００１	０．０１４	０．０２１
実施例３３	０．００４	０．０１９	０．００８
実施例３４	０．００２	Ｎ．Ａ．	０．０１２
実施例３５	０．００３	Ｎ．Ａ．	０．０５０
実施例３６	０．００３	Ｎ．Ａ．	０．０１３
実施例３７	０．００３	Ｎ．Ａ．	０．０２１
実施例３８	０．００１	Ｎ．Ａ．	０．０４５
実施例３９	０．００６	Ｎ．Ａ．	０．０４４

実施例４０	０．０１０	Ｎ．Ａ．	０．０２３
実施例４１	０．１０７	Ｎ．Ａ．	０．１９９
実施例４２	０．００３	Ｎ．Ａ．	０．０２４
実施例４３	０．００６	Ｎ．Ａ．	０．０４４
実施例４４	０．０１０	Ｎ．Ａ．	０．０４４
実施例４５	０．００７	Ｎ．Ａ．	０．０２０
実施例４６	０．００９	０．２９９	０．６２７
実施例４７	０．０２６	Ｎ．Ａ．	０．１７６
実施例４８	０．００２	Ｎ．Ａ．	０．０１２
実施例４９	０．００３	０．０６５	０．０２０
実施例５０	０．００６	Ｎ．Ａ．	０．００６
実施例５１	０．００２	０．０６２	０．０５７
実施例５２	０．００４	０．１０３	０．０５８
実施例５３	０．００３	０．０４６	０．０６１
実施例５４	０．００２	０．０２５	０．０１５
実施例５５	０．００６	０．１０６	０．０７５
実施例５７	０．００６	０．０５７	０．０３３
実施例５８	０．０１２	０．１２４	０．０４１

【図面】

【図１】

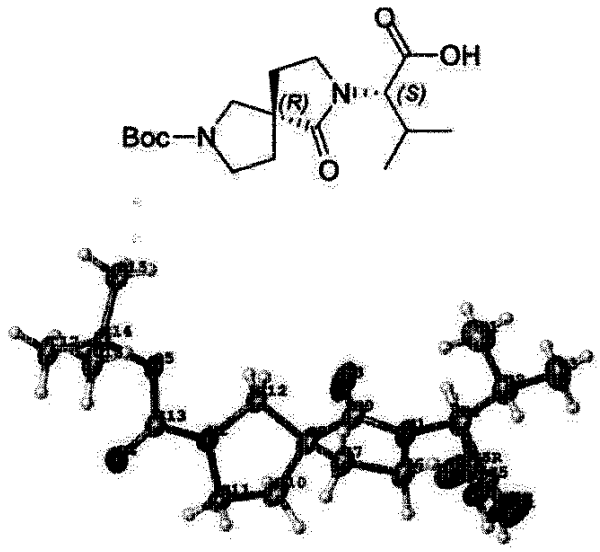


Figure 1

【図２】

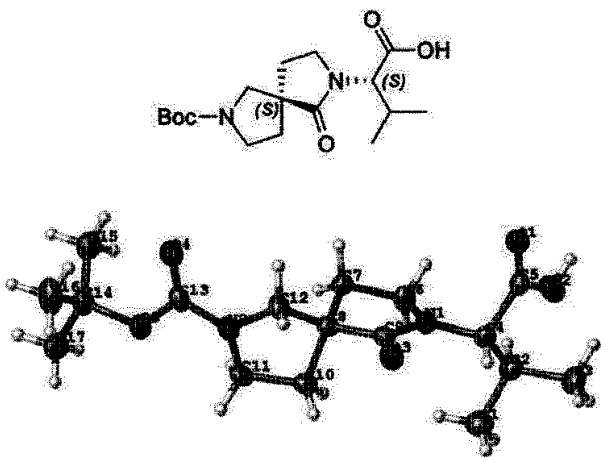


Figure 2

【図３】

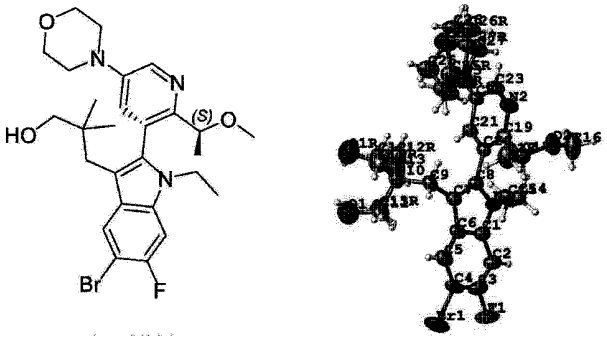


Figure 3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064389

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D513/22 C07D519/00 C07D498/14 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2022/060836 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 24 March 2022 (2022-03-24) abstract * compounds *; pages 49-178 claims 1-126 -----	1-18, 20-33 19
X	WO 2022/060583 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 24 March 2022 (2022-03-24) abstract pages 258-300 * compounds *; pages 301-462 claims 1-70 ----- -/--	1-33

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 August 2023	08/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Dunet, Guillaume

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064389

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/091956 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 14 May 2021 (2021-05-14) abstract * compounds *; pages 42-203 claims 1-43	1-33
A	WO 2021/091982 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 14 May 2021 (2021-05-14) abstract * compounds *; pages 47-264 claims 1-40	1-33
A	WO 2021/091967 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 14 May 2021 (2021-05-14) abstract * compounds *; pages 42-137 claims 1-37	1-33
X	WO 2020/132597 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 25 June 2020 (2020-06-25) cited in the application	1-18,20
A	abstract figure 1; compounds 1-461 claims 1-30	19
X,P	WO 2023/025832 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 2 March 2023 (2023-03-02) abstract examples 1-32 claims 1-30	1-33
X,P	WO 2022/251292 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 1 December 2022 (2022-12-01) abstract pages 2-14 * compounds *; pages 59-355 claim 1	1-33
X,P	WO 2022/217053 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 13 October 2022 (2022-10-13) abstract pages 150-195 * compounds *; pages 195-655 claims 1-20	1-33

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064389

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 2022/212894 A1 (MASSACHUSETTS GEN HOSPITAL [US]; REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 6 October 2022 (2022-10-06) abstract pages 4-14 * compounds *; pages 63-268 claims 1-45 -----	1-33
A,P	WO 2022/235864 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 10 November 2022 (2022-11-10) abstract * compounds *; pages 25-155 claims 1-26 -----	1-33

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/064389

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022060836 A1	24-03-2022	AU 2021345111 A1	06-04-2023
		CA 3194067 A1	24-03-2022
		CO 2023004548 A2	08-05-2023
		EP 4214209 A1	26-07-2023
		IL 301298 A	01-05-2023
		KR 20230067635 A	16-05-2023
		TW 202227460 A	16-07-2022
		US 2022105185 A1	07-04-2022
		US 2023226186 A1	20-07-2023
		WO 2022060836 A1	24-03-2022
WO 2022060583 A1	24-03-2022	AU 2021344830 A1	06-04-2023
		CA 3187757 A1	24-03-2022
		CN 116209438 A	02-06-2023
		EP 4208261 A1	12-07-2023
		IL 301062 A	01-05-2023
		KR 20230081726 A	07-06-2023
		WO 2022060583 A1	24-03-2022
WO 2021091956 A1	14-05-2021	AU 2020377925 A1	05-05-2022
		BR 112022008535 A2	09-08-2022
		CA 3160142 A1	14-05-2021
		CN 114867735 A	05-08-2022
		CN 115873067 A	31-03-2023
		CO 2022006031 A2	29-07-2022
		CR 20220243 A	04-08-2022
		EP 4055028 A1	14-09-2022
		IL 292643 A	01-07-2022
		JP 2022553859 A	26-12-2022
		KR 20220109407 A	04-08-2022
		TW 202132314 A	01-09-2021
		US 2021130369 A1	06-05-2021
		WO 2021091956 A1	14-05-2021
WO 2021091982 A1	14-05-2021	AU 2020379734 A1	05-05-2022
		BR 112022008565 A2	09-08-2022
		CA 3159561 A1	14-05-2021
		CN 114786777 A	22-07-2022
		CN 115894606 A	04-04-2023
		CO 2022006033 A2	29-07-2022
		CR 20220241 A	03-08-2022
		EP 4054719 A1	14-09-2022
		IL 292644 A	01-07-2022
		JP 2022553858 A	26-12-2022
		KR 20220109408 A	04-08-2022
		PE 20221278 A1	05-09-2022
		TW 202132316 A	01-09-2021
		US 2021130303 A1	06-05-2021
		US 2023234929 A1	27-07-2023
		WO 2021091982 A1	14-05-2021
WO 2021091967 A1	14-05-2021	AU 2020379731 A1	05-05-2022
		BR 112022008534 A2	09-08-2022
		CA 3159559 A1	14-05-2021
		CN 114901366 A	12-08-2022
		CN 115873020 A	31-03-2023
		CO 2022006030 A2	29-07-2022
		CR 20220240 A	03-08-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/064389

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 4054720 A1	14-09-2022
		IL 292642 A	01-07-2022
		JP 2022553857 A	26-12-2022
		KR 20220109406 A	04-08-2022
		PE 20221277 A1	05-09-2022
		TW 202132315 A	01-09-2021
		US 2021130326 A1	06-05-2021
		WO 2021091967 A1	14-05-2021
WO 2020132597 A1	25-06-2020	AU 2019401466 A1	01-07-2021
		CA 3123869 A1	25-06-2020
		CN 113498342 A	12-10-2021
		EP 3897644 A1	27-10-2021
		IL 284210 A	31-08-2021
		JP 2022520154 A	29-03-2022
		KR 20210116479 A	27-09-2021
		SG 11202106605V A	29-07-2021
		TW 202039509 A	01-11-2020
		US 2020197391 A1	25-06-2020
		WO 2020132597 A1	25-06-2020
WO 2023025832 A1	02-03-2023	NONE	
WO 2022251292 A1	01-12-2022	TW 202313631 A	01-04-2023
		WO 2022251292 A1	01-12-2022
WO 2022217053 A1	13-10-2022	TW 202304452 A	01-02-2023
		WO 2022217053 A1	13-10-2022
WO 2022212894 A1	06-10-2022	TW 202308632 A	01-03-2023
		WO 2022212894 A1	06-10-2022
WO 2022235864 A1	10-11-2022	TW 202309052 A	01-03-2023
		US 2023106174 A1	06-04-2023
		WO 2022235864 A1	10-11-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(32)優先日　令和5年1月5日(2023.1.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

イ， ツァイルン ロード， レーン ７２０， ビルディング ナンバー ５， シー／オー ロシュ アール アンド ディー センター （チャイナ） リミテッド
(72)発明者　リウ， ハイシア
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ， ツァイルン ロード， レーン ７２０， ビルディング ナンバー ５， シー／オー ロシュ アール アンド ディー センター （チャイナ） リミテッド
(72)発明者　シェン， ホン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ， ツァイルン ロード， レーン ７２０， ビルディング ナンバー ５， シー／オー ロシュ アール アンド ディー センター （チャイナ） リミテッド
(72)発明者　シェ， チン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ， ツァイルン ロード， レーン ７２０， ビルディング ナンバー ５， シー／オー ロシュ アール アンド ディー センター （チャイナ） リミテッド
(72)発明者　チャン， ウェイシン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ， ツァイルン ロード， レーン ７２０， ビルディング ナンバー ５， シー／オー ロシュ アール アンド ディー センター （チャイナ） リミテッド
(72)発明者　チャオ， タン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ， ツァイルン ロード， レーン ７２０， ビルディング ナンバー ５， シー／オー ロシュ アール アンド ディー センター （チャイナ） リミテッド
(72)発明者　チュー， ウェイ
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ， ツァイルン ロード， レーン ７２０， ビルディング ナンバー ５， シー／オー ロシュ アール アンド ディー センター （チャイナ） リミテッド

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 AA04 CB31 MA01 MA04 NA14 ZB26