(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-532733
(P2024-532733A)
(43)公表日　令和6年9月10日(2024.9.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	519/00	301	4C086
A61K 31/519 (2006.01)		C07D	519/00	311	
A61K 31/538 (2006.01)		C07D	519/00	CSP	
A61K 31/553 (2006.01)		A61K	31/519		
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	31/538		

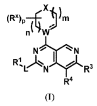
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全177頁）　最終頁に続く

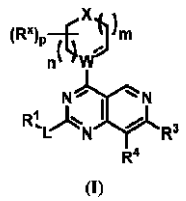
(21)出願番号　特願2024-507878(P2024-507878)
(86)(22)出願日　令和4年8月10日(2022.8.10)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月29日(2024.3.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/039969
(87)国際公開番号　WO2023/018810
(87)国際公開日　令和5年2月16日(2023.2.16)
(31)優先権主張番号　63/231,543
(32)優先日　令和3年8月10日(2021.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/289,578
(32)優先日　令和3年12月14日(2021.12.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/299,667
最終頁に続く

(71)出願人　500049716
アムジエン・インコーポレーテツド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９１３２０，サウザンド オークス，ワン アムジエン センター ドライブ
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　ランマン，ブライアン・アラン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
(72)発明者　ジャオ，ウェイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　複素環式化合物及び使用方法

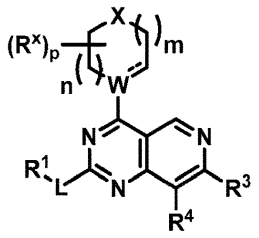
(57)【要約】
本開示は、ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｄの阻害に有用な化合物を提供する。本化合物は、一般式Ｉ：




(I)

を有し、
式Ｉの変数は、本明細書で定義される。本開示はまた、本化合物を含む医薬組成物、例えば癌の治療のための化合物及び組成物の使用を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】



(I)

又は前記化合物の薬学的に許容される塩であって、式中、
【化２】

は、単結合又は二重結合であり；
Ｗは、Ｃ、ＣＨ又はＮであり、ＷがＣＨ又はＮである場合、
【化３】

は単結合であり；
Ｘは、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）（ＮＲ^{z}）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$又はＣＨ＝ＣＨであり；
ｎは、０、１又は２であり；
ｍは、０、１又は２であり；
ｐは、２、３、又は４であり；
２つのＲ^{x}は、同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル又は４～７員のヘテロシクロアルキルを形成し、各Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル又は４～７員のヘテロシクロアルキルは、０～３個のＲ^{y}で更に置換され、ｐが３又は４である場合、残りの各Ｒ^{x}は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、シアノ、－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、５～７員のヘテロアリールであり；
Ｌは、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、－Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキレン、－Ｓ－Ｃ$_{1～6}$アルキレン、ＮＲ^{z}、Ｏ又はＳであり、各Ｃ$_{1～6}$アルキレン、－Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキレン及び－Ｓ－Ｃ$_{1～6}$アルキレン鎖は、０～２個のＲ^{2}で置換されており；
Ｒ^{1}は、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル又は０～３個のＲ^{5}で置換されたヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{2}は、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～4}$アルキルであるか、又は同一若しくは隣接する炭素原子上の２つのＲ^{2}が共にＣ$_{3～7}$シクロアルキルを形成することができ；
Ｒ^{3}は、０～３個のＲ^{6}で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{2～4}$アルケニル、Ｃ$_{2～4}$アルキニル、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル又はシアノであり；

各R^5は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ又は$C_{1～4}$アルキルであり；
各R^6は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、－N（R^z）$_2$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$C_{2～4}$アルキニル又は$C_{3～6}$シクロアルキルであり；
Tは、$C_{1～4}$アルキレン、－S（O）$_2$－、－C（O）－、－$C_{1～4}$アルキレン－C（O）－、－N（H）－C（O）－、－N（H）－S（O）$_2$－、$C_{1～4}$アルキレン－S（O）$_2$－又は－S－であり；
R^yは、ハロゲン、オキソ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルキル、ヒドロキシル、シアノ、－S（O）$_2$－$C_{1～4}$アルキル、＝NR^z又は－N（R^z）$_2$であり；並びに
R^zは、水素又は$C_{1～4}$アルキルである化合物。

【請求項２】
Lが、０～２個のR^2で置換された－O－$C_{1～6}$アルキレン（例えば－O－メチレン－、－O－エチレン－又は－O－n－プロピレン）である、請求項１に記載の化合物。

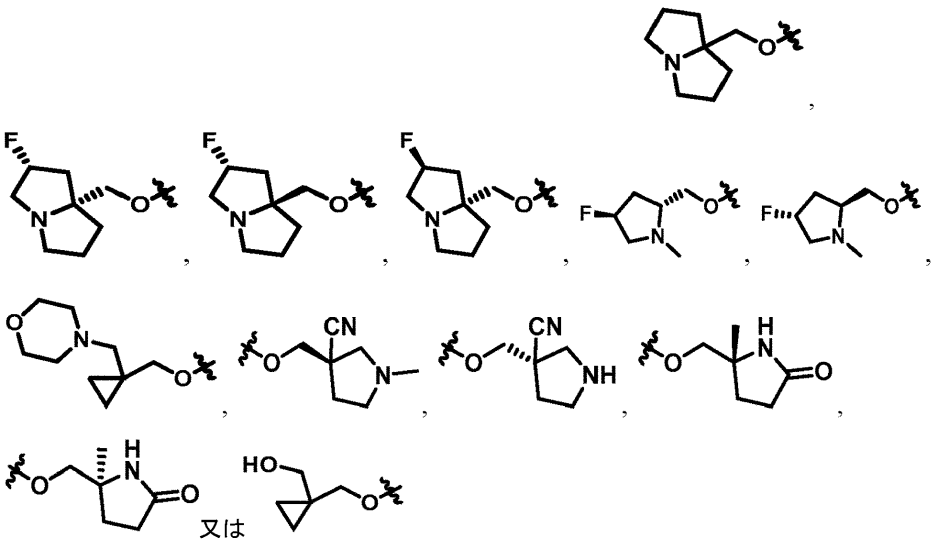
【請求項３】
Lが、０～２個のR^2で置換された－O－エチレン又は－O－n－プロピレンである、請求項１～２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４】
R^1が、０～３個のR^5で置換されたヒドロキシル又はヘテロシクロアルキルである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】
R^5が、ハロゲン、シアノ、$C_{1～4}$アルキル又はオキソである、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】
－L－R^1が、

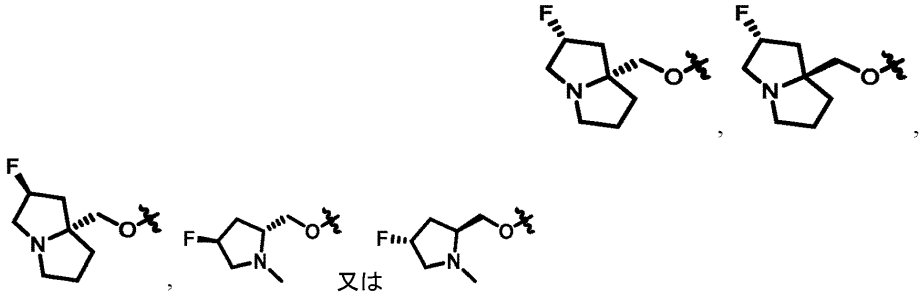
【化４】



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】
－L－R^1が、

【化５】



である、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

Ｒ^{3}が、０～３個のＲ^{6}で置換されたアリールである、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

Ｒ^{3}が、０～３個のＲ^{6}で置換されたフェニル又はナフチルである、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｒ^{3}が、０～３個のＲ^{6}で置換されたヘテロアリールである、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１】

Ｒ^{6}が、ヒドロキシル、ハロゲン、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{2～4}$アルキニル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル又は－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$である、請求項８～１０のいずれか一項に記載の化合物。

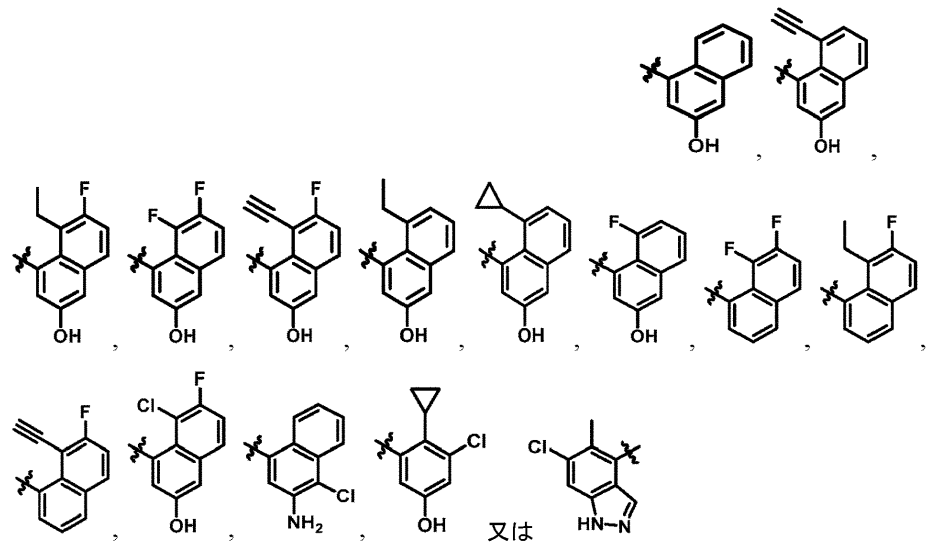
【請求項１２】

Ｒ^{6}が、ヒドロキシル、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、エチニル、フッ素、塩素、シクロプロピル又は－ＮＨ$_{2}$である、請求項１１に記載の化合物。

【請求項１３】

Ｒ^{3}が、

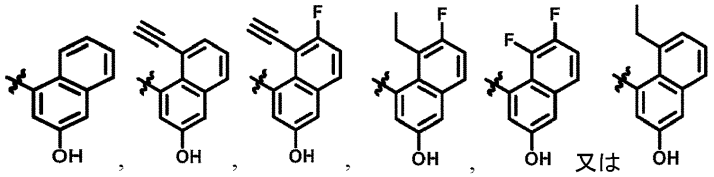
【化６】



である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物。

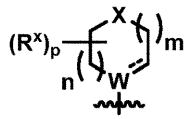
【請求項１４】

Ｒ^{3}が、
【化７】

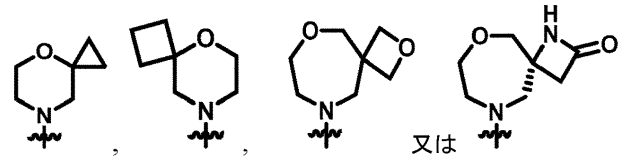


である、請求項１３に記載の化合物。
【請求項１５】
ＷがＮであり、
【化８】

が単結合である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
ＸがＯである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
ｎが１であり、ｍが１であり；ｎが１であり、ｍが２であり；又はｎが２であり、ｍが１である、請求項１６に記載の化合物。
【請求項１８】
２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０～３個のＲ^{y}で更に置換されたＣ$_{3～7}$シクロアルキル又は４～７員のヘテロシクロアルキルを形成する、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０～３個のＲ^{y}で更に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、３－オキセタニル又は２－アゼチジニルを形成する、請求項１８に記載の化合物。
【請求項２０】
【化９】

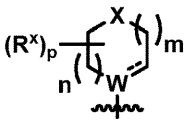


が、
【化１０】



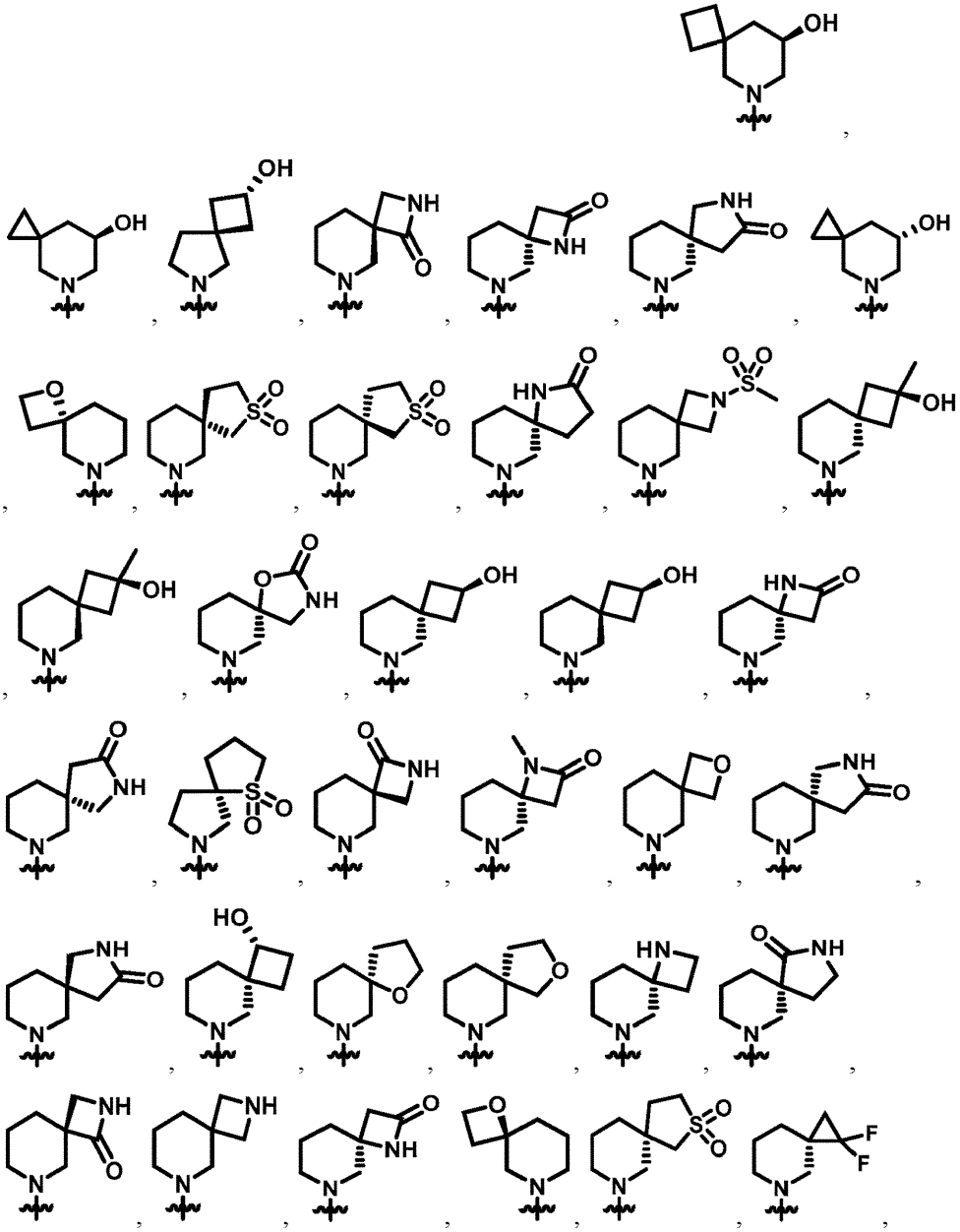
である、請求項１６に記載の化合物。
【請求項２１】
ＸがＣＨ$_{2}$である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
ｎが０であり、ｍが１であり；ｍが０であり、ｎが１であり、又はｎが１であり、ｍが１である、請求項２１に記載の化合物。

【請求項２３】
各Ｒ^{x}が、ヒドロキシル又はＣ$_{1～4}$アルキルであり、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０～３個のＲ^{y}で更に置換されたＣ$_{3～7}$シクロアルキル又は４～７員のヘテロシクロアルキルを形成する、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２４】
各Ｒ^{x}が、ヒドロキシル又はメチルであり、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０～３個のＲ^{y}で更に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、２－テトラヒドロチオフェン、２－アゼチジニル、３－アゼチジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル、２－チエタニル、３－テトラヒドロチオフェニル、２－オキセタニル、３－オキセタニル、２－テトラヒドロフラニル、３－テトラヒドロフラニル、４－オキサゾリジニル、５－オキサゾリジニルを形成する、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２５】
【化１１】

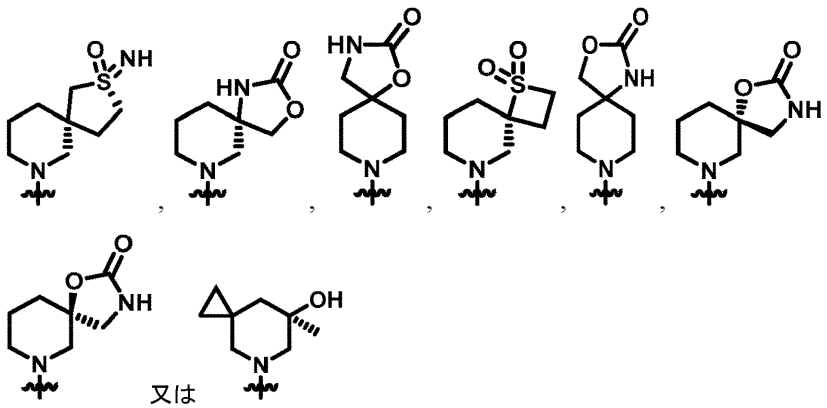


が、

【化１２】



【化１３】



又は

である、請求項２１に記載の化合物。

【請求項２６】

R^4が、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン又は$C_{1～4}$ハロアルキルである、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２７】
R^4が、$C_{1～4}$アルキル、ヒドロキシル又はハロゲンである、請求項２６に記載の化合物。
【請求項２８】
前記化合物が、以下の化合物：
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（異性体２）；
３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェノール；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体２）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体２）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン（異性体１）；
６－（７－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－ヒドロキシフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピ

ロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－イミノ－２ｌ６－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２－オキシド；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
８－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－

フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；又は
５－エチル－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）のうちの１つから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２９】

前記化合物が、以下の化合物：

５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（異性体２）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール（異性体１）；
５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；又は
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体２）のうちの１つから

選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項３０】
請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、又は前記化合物の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項３１】
薬剤として使用するための、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、若しくは前記化合物の薬学的に許容される塩、又は請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
癌の治療に使用するための、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
１つ以上の細胞がＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質を発現する、癌の治療に使用するための、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
前記癌が、膵臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合癌型、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、請求項３２又は３３に記載の使用のための化合物又は医薬組成物。
【請求項３５】
癌を治療するための薬剤の調製における、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項３１に記載の医薬組成物の使用。
【請求項３６】
１つ以上の細胞がＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質を発現する、癌を治療するための薬剤の調製における、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項３０に記載の医薬組成物の使用。
【請求項３７】
前記癌が、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、結腸直腸癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合癌型、膵臓癌、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、請求項３６又は３７に記載の使用。
【請求項３８】
治療有効量の請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項３０に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする前記対象の癌を治療する方法。
【請求項３９】
治療有効量の請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項３０に記載の医薬組成物を対象に投与することを含み、１つ以上の細胞がＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質を発現する、それを必要とする前記対象の癌を治療する方法。
【請求項４０】
前記癌が、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、結腸直腸癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合癌型、膵臓癌、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、請求項３８又は３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記癌が、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、虫垂癌、子宮内膜癌、食道癌、原発不明癌、膨大部癌、胃癌、小腸癌、副鼻腔癌、胆管癌又は黒色腫である、請求項３８又は３

９に記載の方法。
【請求項４２】
前記癌が非小細胞肺癌である、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記癌が結腸直腸癌である、請求項４１に記載の方法。
【請求項４４】
前記癌が膵臓癌である、請求項４１に記載の方法。
【請求項４５】
前記対象が、前記化合物又はその薬学的に許容される塩の投与前に、前記ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質を発現する１つ以上の細胞を有すると判定された癌を有する、請求項３８～４４のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年８月１０日に出願された米国仮特許出願第６３／２３１，５４３号明細書、２０２１年１２月１４日に出願された米国仮特許出願第６３／２８９，５７８号明細書、及び２０２２年１月１４月に出願された米国仮特許出願第６３／２９９，６６７号明細書の利益を主張しており、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、Ｇ１２Ｄ変異ＫＲＡＳタンパク質の阻害剤としての活性を有する化合物を提供する。本開示は、本化合物を含む医薬組成物、使用並びに非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、結腸直腸癌及び／又は膵臓癌を含むが、それらに限定されない癌などの特定の疾患を治療する方法も提供する。
【背景技術】
【０００３】
１９８２年に最初のヒト癌遺伝子のうちの１つとして同定されて以来（Ｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８２）、ＫＲＡＳ（カーステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ）は、ＭＡＰＫシグナル伝達経路における重要なノードとして、並行するエフェクター経路（例えばＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ）のネットワークにおける形質転換因子として（Ｖｏｊｔｅｋ　ｅｔ　ａｌ．，１９９８）、及び抗癌剤の潜在的標的として（Ｍａｌｕｍｂｒｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００３）、広範な学術的及び産業的研究の対象となってきた。ＭＡＰＫ経路の上流及び下流ノード（例えば、ＥＧＦＲ（Ｓｒｉｄｈａｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００３）、ＢＲＡＦ（Ｈｏｌｄｅｒｆｉｅｌｄ　ｅｔ　ａｌ．，２０１４）及びＭＯＫ（Ｃａｕｎｔ　ｅｔ　ａｌ．，２０１５）の阻害剤の開発が進歩したにもかかわらず、ＫＲＡＳタンパク質は、直接的阻害に抵抗性であることが歴史的に証明されている。
【０００４】
ＫＲＡＳは、細胞外の分裂促進シグナル伝達を細胞内の増殖促進応答と連結させるＧタンパク質である。ＫＲＡＳは、細胞内の「オン／オフ」スイッチとしての役割を果たす。分裂促進因子の刺激により、ＧＴＰとＫＲＡＳとの結合が誘導されて立体構造変化が生じ、これによりＫＲＡＳが下流エフェクタータンパク質と相互作用することが可能となり、細胞増殖がもたらされる。通常、増殖促進性シグナル伝達は、ＫＲＡＳをそのＧＤＰ結合型非増殖性状態に戻すＧＴＰアーゼ活性化タンパク質（ＧＡＰ）の作用によって調節される。ＫＲＡＳの変異により、これらのＧＤＰ結合状態とＧＴＰ結合状態との間におけるＫＲＡＳの調節されたサイクルが損われ、ＧＴＰ結合型活性状態の蓄積及び細胞増殖の調節不全がもたらされる（Ｓｉｍａｎｓｈｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０１７）。
【０００５】
変異ＫＲＡＳタンパク質の阻害剤を開発する試みは、新薬の開発につながるようなポケットがタンパク質表面に存在しないことにより、歴史的に頓挫してきた（Ｃｏｘ　ｅｔ

ａｌ．，２０１４）。２０１３年に、Ｓｈｏｋａｔらにより、ＫＲＡＳの一般的な（Ｏ’Ｂｒｙａｎ，２０１９）発癌性変異体であるＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの共有結合性阻害剤が同定された。この変異体は、これまでに認識されていなかったＧＤＰ－ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ上のアロステリックポケットに結合し、その後の活性化を阻害するものであった（Ｏｓｔｒｅａｍ　ｅｔ　ａｌ．，２０１３）。この発見により、ＫＲＡＳ阻害剤の研究に重要な新しい試みがもたらされ、近年では、ヒト臨床試験におけるＫＲＡＳ阻害剤の参入に至っている。

【０００６】

ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤に関しては、ある程度の進歩が見られた一方で、ＫＲＡＳの阻害剤、特にＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ又はＧ１２Ｓなどの他のＫＲＡＳの阻害剤を開発することに、継続的な関心と試みが存在する。したがって、癌などの疾患の治療のためにＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｓ又はＧ１２Ｃに対する新しい阻害剤を開発することが必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００７】

【非特許文献１】Ｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８２
【非特許文献２】Ｖｏｊｔｅｋ　ｅｔ　ａｌ．，１９９８
【非特許文献３】Ｍａｌｕｍｂｒｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００３
【非特許文献４】Ｓｒｉｄｈａｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００３
【非特許文献５】Ｈｏｌｄｅｒｆｉｅｌｄ　ｅｔ　ａｌ．，２０１４
【非特許文献６】Ｃａｕｎｔ　ｅｔ　ａｌ．，２０１５
【非特許文献７】Ｓｉｍａｎｓｈｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０１７
【非特許文献８】Ｃｏｘ　ｅｔ　ａｌ．，２０１４
【非特許文献９】Ｏ’Ｂｒｙａｎ，２０１９
【非特許文献１０】Ｏｓｔｒｅａｍ　ｅｔ　ａｌ．，２０１３

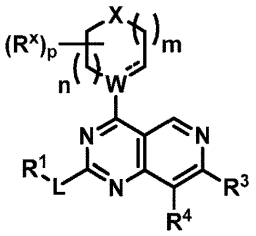
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００８】

一態様において、本出願は、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

の化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩に関し、式中、

【化２】

は、単結合又は二重結合であり；

Ｗは、Ｃ、ＣＨ又はＮであり、ＷがＣＨ又はＮである場合、

【化３】

は単結合であり；
Ｘは、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）（ＮＲ^{z}）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$又はＣＨ＝ＣＨであり；
ｎは、０、１又は２であり；
ｍは、０、１又は２であり；
ｐは、２、３、又は４であり；
２つのＲ^{x}は、同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル又は４～７員のヘテロシクロアルキルを形成し、各Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル又は４～７員のヘテロシクロアルキルは、０～３個のＲ^{y}で更に置換され、ｐが３又は４である場合、残りの各Ｒ^{x}は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、シアノ、－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、５～７員のヘテロアリールであり；
Ｌは、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、－Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキレン、－Ｓ－Ｃ$_{1～6}$アルキレン、ＮＲ^{z}、Ｏ又はＳであり、各Ｃ$_{1～6}$アルキレン、－Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキレン及び－Ｓ－Ｃ$_{1～6}$アルキレン鎖は、０～２個のＲ^{2}で置換されており；
Ｒ^{1}は、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル又は０～３個のＲ^{5}で置換されたヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{2}は、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～4}$アルキルであるか、又は同一若しくは隣接する炭素原子上の２つのＲ^{2}が共にＣ$_{3～7}$シクロアルキルを形成することができ；
Ｒ^{3}は、０～３個のＲ^{6}で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；
Ｒ^{4}は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{2～4}$アルケニル、Ｃ$_{2～4}$アルキニル、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル又はシアノであり；
各Ｒ^{5}は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ又はＣ$_{1～4}$アルキルであり；
各Ｒ^{6}は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{2～4}$アルキニル又はＣ$_{3～6}$シクロアルキルであり；
Ｔは、Ｃ$_{1～4}$アルキレン、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｈ）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－又は－Ｓ－であり；
Ｒ^{y}は、ハロゲン、オキソ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、ヒドロキシル、シアノ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、＝ＮＲ^{z}又は－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$であり；並びに
Ｒ^{z}は、水素又はＣ$_{1～4}$アルキルである。

【０００９】

第２の態様において、式Ｉの化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が本明細書で提供される。

【００１０】

第３の態様において、癌（例えば、ＮＳＣＬＣ、結腸直腸癌又は膵臓癌）の治療に使用するための、本明細書で記載されるような式Ｉの化合物、又は前記化合物の薬学的に許容される塩、又は医薬組成物が本明細書で提供される。

【００１１】

ここで、本開示の実施形態について詳細に言及する。本開示の特定の実施形態が記載されるが、本開示の実施形態を、それらの記載された実施形態に限定することを意図するも

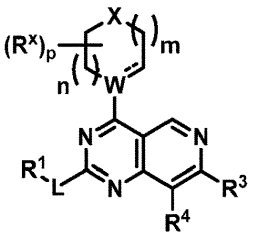
のではないことが理解されるであろう。反対に、本開示の実施形態への言及は、添付の特許請求の範囲によって定義されるような本開示の実施形態の趣旨及び範囲内に包含され得るような代替形態、修正形態及び均等物を包含することが意図される。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

実施形態１として、本明細書では、式（Ｉ）：

【化４】



(I)

の化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩が提示され、式中、

【化５】

は、単結合又は二重結合であり；

Ｗは、Ｃ、ＣＨ、又はＮであり、ＷがＣＨ又はＮである場合、

【化６】

は単結合であり；

Ｘは、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）（ＮＲ^{z}）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$又はＣＨ＝ＣＨであり；

ｎは、０、１又は２であり；

ｍは、０、１又は２であり；

ｐは、２、３、又は４であり；

２つのＲ^{x}は、同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル又は４～７員のヘテロシクロアルキルを形成し、各Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル又は４～７員のヘテロシクロアルキルは、０～３個のＲ^{y}で更に置換され、ｐが３又は４である場合、残りの各Ｒ^{x}は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、シアノ、－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim4}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、５～７員のヘテロアリールであり；

Ｌは、Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン、－Ｏ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン、－Ｓ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン、ＮＲ^{z}、Ｏ又はＳであり、各Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン、－Ｏ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン及び－Ｓ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン鎖は、０～２個のＲ^{2}で置換されており；

Ｒ^{1}は、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル又は０～３個のＲ^{5}で置換されたヘテロシクロアルキルであり；

Ｒ^{2}は、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルであるか、又は同一若しくは隣接する炭素原子上の２つのＲ^{2}が共にＣ$_{3\sim7}$シクロアルキルを形成することができ；

Ｒ^{3}は、０～３個のＲ^{6}で置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

R^4は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル又はシアノであり；
各R^5は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ又は$C_{1\sim4}$アルキルであり；
各R^6は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$-N(R^z)_2$、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、$C_{2\sim4}$アルキニル又は$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり；
Tは、$C_{1\sim4}$アルキレン、$-S(O)_2-$、$-C(O)-$、$-C_{1\sim4}$アルキレン$-C(O)-$、$-N(H)-C(O)-$、$-N(H)-S(O)_2-$、$C_{1\sim4}$アルキレン$-S(O)_2-$又は$-S-$であり；
R^yは、ハロゲン、オキソ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、ヒドロキシル、シアノ、$-S(O)_2-C_{1\sim4}$アルキル、$=NR^z$又は$-N(R^z)_2$であり；並びに
R^zは、水素又は$C_{1\sim4}$アルキルである。

【００１３】

実施形態２として、本明細書では、Ｌが０～２個のR^2で置換された$C_{1\sim6}$アルキレン（例えばメチレン又はエチレン）である、実施形態１の化合物が提供される。実施形態３として、本明細書では、Ｌが０～２個のR^2で置換された$-O-C_{1\sim6}$アルキレン（例えば$-O-$メチレン$-$、$-O-$エチレン$-$又は$-O-n-$プロピレン）である、実施形態１の化合物が提供される。実施形態４として、本明細書では、Ｌが、０～２個のR^2で置換された$-O-$エチレン又は$-O-n-$プロピレンである、実施形態３の化合物が提供される。実施形態５として、本明細書では、Ｌが０個のR^2で置換された$-O-$エチレンである、実施形態４の化合物が提供される。

【００１４】

実施形態６として、本明細書では、R^1が０～３個のR^5で置換されたヘテロシクロアルキルである、実施形態１～５のいずれか１つの化合物が提供される。実施形態７として、本明細書では、R^1が０～３個のR^5で置換された７－（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン）である、実施形態６の化合物が提供される。実施形態８として、本明細書では、R^1が０個のR^5で置換された７－（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン）である、実施形態７の化合物が提供される。実施形態９として、本明細書では、R^1が１個のR^5で置換された７－（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン）である、実施形態７の化合物が提供される。実施形態１０として、本明細書では、R^5がハロゲン（例えばフッ素）である、実施形態９の化合物が提供される。

【００１５】

実施形態１１として、本明細書では、R^1が０～３個のR^5で置換された２－ピロリジン又は３－ピロリジンである、実施形態６の化合物が提供される。実施形態１２として、本明細書では、R^1が１個のR^5で置換された３－ピロリジンである、実施形態１１の化合物が提供される。実施形態１３として、本明細書では、R^5がシアノである、実施形態１２の化合物が提供される。

【００１６】

実施形態１４として、本明細書では、R^1が２個のR^5で置換された３－ピロリジンである、実施形態１１の化合物が提供される。実施形態１５として、本明細書では、一方のR^5がメチルであり、他方のR^5がシアノである、実施形態１４の化合物が提供される。

【００１７】

実施形態１６として、R^1が２個のR^5で置換された２－ピロリジンである、実施形態１１の化合物が提供される。実施形態１７として、本明細書では、R^5が$C_{1\sim4}$アルキル（例えばメチル）、オキソ、シアノ又はハロゲン（例えばフッ素）である、実施形態１６の化合物が提供される。実施形態１８として、本明細書では、一方のR^5がメチルであり、他方のR^5がフッ素である、実施形態１７の化合物が提供される。実施形態１９とし

て、本明細書では、一方のR^{5}がメチルであり、他方のR^{5}がオキソである、実施形態１７の化合物が提供される。

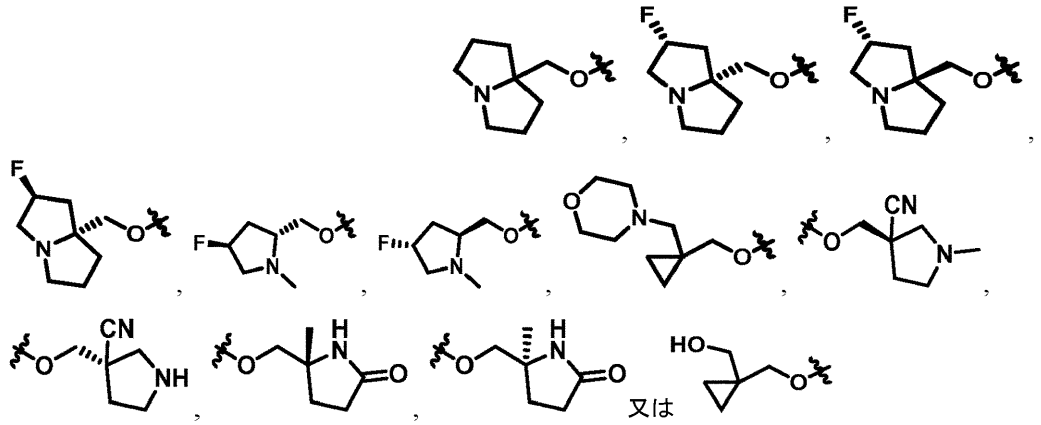
【００１８】

実施形態２０として、本明細書では、Ｌが２個のR^{2}で置換された－Ｏ－ｎ－プロピレンである、実施形態３の化合物が提供される。実施形態２１として、本明細書では、２つのR^{2}が、同一の炭素原子と共に、Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキル（例えばシクロプロピル）を形成する、実施形態２０の化合物が提供される。実施形態２２として、R^{1}が０～３個のR^{5}で置換されたヘテロシクロアルキル（例えばＮ－モルホリニル）である、実施形態２１の化合物が提供される。実施形態２３として、本明細書では、R^{1}がヒドロキシルである、実施形態２１の化合物が提供される。

【００１９】

実施形態２４として、本明細書では、－Ｌ－R^{1}が、

【化７】

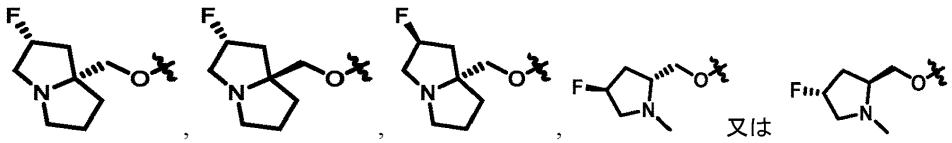


である、実施形態１～２３の化合物が提供される。

【００２０】

実施形態２５として、本明細書では、－Ｌ－R^{1}が、

【化８】

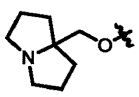


である、実施形態２４の化合物が提供される。

【００２１】

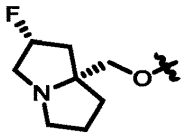
実施形態２６として、本明細書では、－Ｌ－R^{1}が、

【化９】



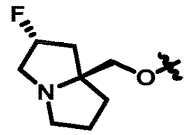
である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態２７として、本明細書では、－Ｌ－R^{1}が、

【化１０】



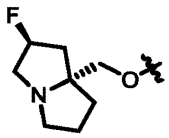
である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態２８として、本明細書では、－Ｌ－Ｒ^{1}が、

【化１１】



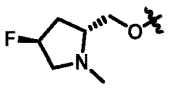
である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態２９として、本明細書では、－Ｌ－Ｒ^{1}が、

【化１２】



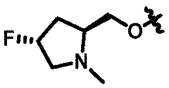
である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態３０として、本明細書では、－Ｌ－Ｒ^{1}が、

【化１３】



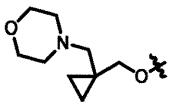
である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態３１として、本明細書では、－Ｌ－Ｒ^{1}が、

【化１４】



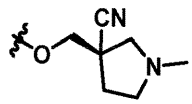
である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態３２として、本明細書では、－Ｌ－Ｒ^{1}が、

【化１５】

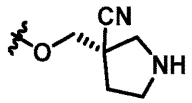


である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態３３として、本明細書では、－Ｌ

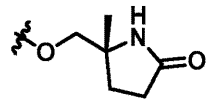
－Ｒ^{1}が、
【化１６】



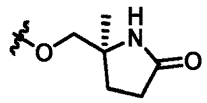
である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態３４として、本明細書では、－Ｌ－Ｒ^{1}が、
【化１７】



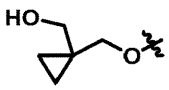
である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態３５として、本明細書では、－Ｌ－Ｒ^{1}が、
【化１８】



である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態３６として、本明細書では、－Ｌ－Ｒ^{1}が、
【化１９】



である、実施形態２４の化合物が提供される。実施形態３７として、本明細書では、－Ｌ－Ｒ^{1}が、
【化２０】



である、実施形態２４の化合物が提供される。
【００２２】
実施形態３８として、本明細書では、Ｒ^{3}が０～３個のＲ^{6}で置換されたアリール（例えばフェニル又はナフチル）である、実施形態１～３７のいずれか１つの化合物が提供される。
【００２３】
実施形態３９として、本明細書では、Ｒ^{3}が１個のＲ^{6}で置換されたナフチルである、実施形態３８の化合物が提供される。実施形態４０として、本明細書では、Ｒ^{6}がハロゲン、アミノ、Ｃ$_{1～4}$アルキル（例えばメチル）、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル（例えばトリフルオロメチル若しくはジフルオロメチル）、ヒドロキシル又はＣ$_{2～4}$アルキニル（例えばエチニル）である、実施形態３９の化合物が提供される。実施形態４１として、本明細

書では、R^6がヒドロキシルである、実施形態４０の化合物が提供される。

【００２４】

実施形態４２として、本明細書では、R^3が２個のR^6で置換されたナフチルである、実施形態４０の化合物が提供される。実施形態４３として、本明細書では、R^6が$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル又は－Ｎ（R^z）$_2$である、実施形態４２の化合物が提供される。実施形態４４として、本明細書では、R^6がエチル、エチニル、シクロプロピル、フッ素、塩素、ヒドロキシル又は－NH_2である、実施形態４３の化合物が提供される。実施形態４５として、本明細書では、一方のR^6がエチニルであり、他方のR^6がヒドロキシルである、実施形態４２の化合物が提供される。実施形態４６として、本明細書では、一方のR^6がエチルであり、他方のR^6がヒドロキシルである、実施形態４２の化合物が提供される。実施形態４７として、本明細書では、一方のR^6がエチルであり、他方のR^6がフッ素である、実施形態４２の化合物が提供される。実施形態４８として、本明細書では、R^6の両方がフッ素である、実施形態４２の化合物が提供される。実施形態４９として、本明細書では、一方のR^6がシクロプロピルであり、他方のR^6がヒドロキシルである、実施形態４２の化合物が提供される。実施形態５０として、本明細書では、一方のR^6がフッ素であり、他方のR^6がヒドロキシルである、実施形態４２の化合物が提供される。実施形態５１として、本明細書では、一方のR^6が塩素であり、他方のR^6が－NH_2である、実施形態４２の化合物が提供される。実施形態５２として、本明細書では、一方のR^6がエチニルであり、他方のR^6がフッ素である、実施形態４２の化合物が提供される。

【００２５】

実施形態５３として、本明細書では、R^3が３個のR^6で置換されたナフチルである、実施形態４０の化合物が提供される。実施形態５４として、本明細書では、R^6が$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルキニル、ハロゲン又はヒドロキシルである、実施形態５３の化合物が提供される。実施形態５５として、本明細書では、R^6がエチル、エチニル、フッ素又はヒドロキシルである、実施形態５４の化合物が提供される。実施形態５６として、本明細書では、一方のR^6がヒドロキシルであり、別のR^6がエチルであり、最後のR^6がフッ素である、実施形態５３の化合物が提供される。実施形態５７として、本明細書では、一方のR^6がヒドロキシルであり、別のR^6がエチニルであり、最後のR^6がフッ素である、実施形態５３の化合物が提供される。実施形態５８として、本明細書では、２つのR^6がハロゲン（例えばフッ素又は塩素）であり、他方のR^6がヒドロキシである、実施形態５３の化合物が提供される。

【００２６】

実施形態５９として、本明細書では、R^3が３個のR^6で置換されたフェニルである、実施形態３８の化合物が提供される。実施形態６０として、本明細書では、一方のR^6がヒドロキシルであり、別のR^6がシクロプロピルであり、最後のR^6が塩素である、実施形態５９の化合物が提供される。

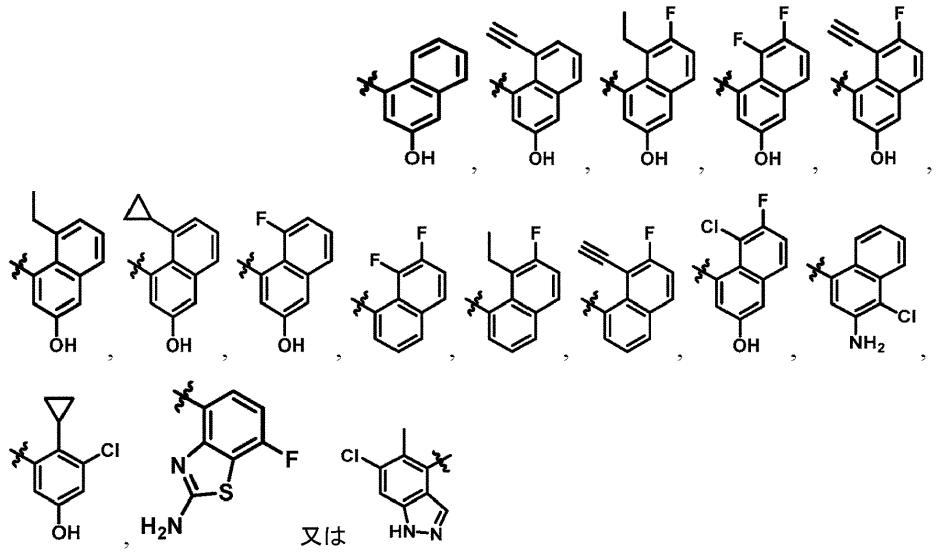
【００２７】

実施形態６１として、本明細書では、R^3が０～３個のR^6で置換されたヘテロアリール（例えば４－（１Ｈ－インダゾール）又は４－ベンゾ［ｄ］チアゾリル）である、実施形態１～３７のいずれか１つの化合物が提供される。実施形態６２として、本明細書では、R^3が２個のR^6で置換された４－（１Ｈ－インダゾール）である、実施形態６１の化合物が提供される。実施形態６３として、本明細書では、一方のR^6がメチルであり、他方のR^6が塩素である、実施形態６２の化合物が提供される。実施形態６４として、本明細書では、R^3が２個のR^6で置換された４－ベンゾ［ｄ］チアゾリルである、実施形態６１の化合物が提供される。実施形態６５として、本明細書では、一方のR^6がフッ素であり、他方のR^6が－NH_2である、実施形態６４の化合物が提供される。

【００２８】

実施形態６６として、本明細書では、R^3が、

【化２１】

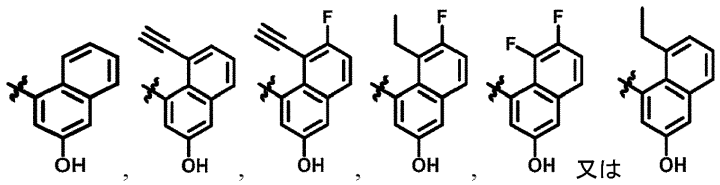


である、実施形態１～６５のいずれか１つの化合物が提供される。

【００２９】

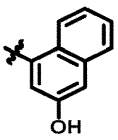
実施形態６７として、本明細書では、R^3が、

【化２２】



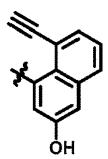
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態６８として、本明細書では、R^3が、

【化２３】



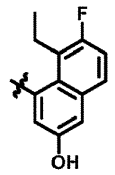
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態６９として、本明細書では、R^3が、

【化２４】



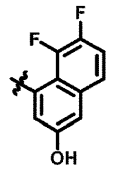
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態７０として、本明細書では、R^3が、

【化２５】



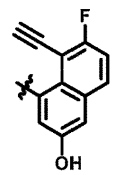
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態７１として、本明細書では、R^3が、

【化２６】



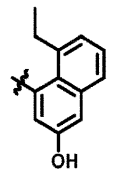
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態７２として、本明細書では、R^3が、

【化２７】



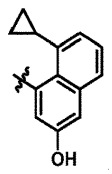
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態７３として、本明細書では、R^3が、

【化２８】



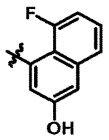
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態７４として、本明細書では、R^3が、

【化２９】



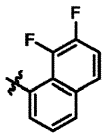
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態７５として、本明細書では、R^3が、

【化３０】



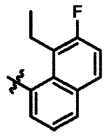
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態７６として、本明細書では、R^3が、

【化３１】



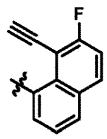
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態７７として、本明細書では、R^3が、

【化３２】



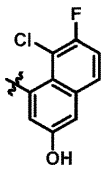
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態７８として、本明細書では、R^3が、

【化３３】



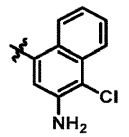
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態７９として、本明細書では、R^3が、

【化３４】



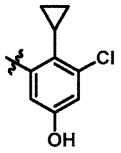
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態８０として、本明細書では、R^3が、

【化３５】



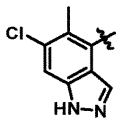
である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態８１として、本明細書では、R^3が、

【化３６】



である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態８２として、本明細書では、R^3が、

【化３７】



である、実施形態６６の化合物が提供される。実施形態８３として、本明細書では、R^3が、

【化３８】



である、実施形態６６の化合物が提供される。

【００３０】

実施形態８４として、本明細書では、ＷがＮであり、

【化３９】

が単結合である、実施形態１～８３のいずれか１つの化合物が提供される。

【００３１】

実施形態８５として、本明細書では、ＸがＯである、実施形態１～８４のいずれか１つの化合物が提供される。

【００３２】

実施形態８６として、本明細書では、ｎが１であり、ｍが１である、実施形態８５の化合物が提供される。実施形態８７として、本明細書では、ｐが２である、実施形態８６の化合物が提供される。実施形態８８として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原

子と共に、０～３個のＲ^{y}で更に置換されたＣ$_{3～7}$シクロアルキルを形成する、実施形態８７の化合物が提供される。実施形態８９として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０個のＲ^{y}で更に置換されたシクロプロピルを形成する、実施形態８８の化合物が提供される。実施形態９０として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０個のＲ^{y}で更に置換されたシクロブチルを形成する、実施形態８８の化合物が提供される。

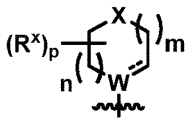
【００３３】

実施形態９１として、本明細書では、ｎが１であり、ｍが２であるか、又はｎが２であり、ｍが１である、実施形態８５の化合物が提供される。実施形態９２として、本明細書では、ｐが２である、実施形態９１の化合物が提供される。実施形態９３として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０～３個のＲ^{y}で更に置換された４～７員のヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態９２の化合物が提供される。実施形態９４として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０個のＲ^{y}で更に置換された３－オキセタニルを形成する、実施形態９３の化合物が提供される。実施形態９５として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、１個のＲ^{y}で更に置換された２－アゼチジニルを形成する、実施形態９３の化合物が提供される。実施形態９６として、本明細書では、Ｒ$_{y}$がオキソである、実施形態９５の化合物が提供される。

【００３４】

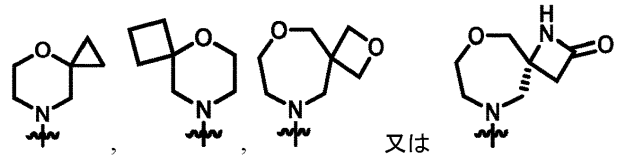
実施形態９７として、本明細書では、

【化４０】



が、

【化４１】

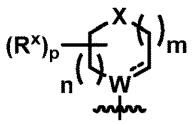


である、実施形態１～８３のいずれか１つの化合物が提供される。

【００３５】

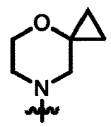
実施形態９８として、本明細書では、

【化４２】



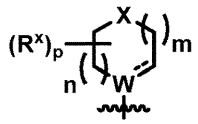
が、

【化４３】



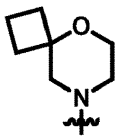
である、実施形態９７の化合物が提供される。実施形態９９として、本明細書では、

【化４４】



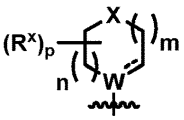
が、

【化４５】



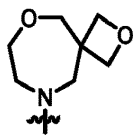
である、実施形態９７の化合物が提供される。実施形態１００として、本明細書では、

【化４６】



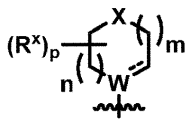
が、

【化４７】



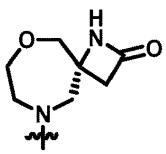
である、実施形態９７の化合物が提供される。実施形態１０１として、本明細書では、

【化４８】



が、

【化４９】



である、実施形態９７の化合物が提供される。

【００３６】

実施形態１０２として、本明細書では、ＸがＣＨ$_2$である、実施形態１～８４のいずれか１つの化合物が提供される。

【００３７】
実施形態１０３として、本明細書では、ｎが０であり、ｍが１であるか、又はｍが０であり、ｎが１である、実施形態１０２の化合物が提供される。実施形態１０４として、本明細書では、ｐが２である、実施形態１０３の化合物が提供される。実施形態１０５として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０～３個のＲ^{y}で更に置換されたＣ$_{3～7}$シクロアルキル又は４～７員のヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態１０４の化合物が提供される。実施形態１０６として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、１個のＲ^{y}で更に置換されたシクロブチルを形成する、実施形態１０５の化合物が提供される。実施形態１０７として、本明細書では、Ｒ^{y}がヒドロキシルである、実施形態１０６の化合物が提供される。
【００３８】
実施形態１０８として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、２個のＲ^{y}で更に置換された２－テトラヒドロチオフェンを形成する、実施形態１０５の化合物が提供される。実施形態１０９として、本明細書では、両方のＲ^{y}がオキソである、実施形態１０８の化合物が提供される。
【００３９】
実施形態１１０として、本明細書では、ｎが１であり、ｍが１である、実施形態１０２の化合物が提供される。実施形態１１１として、本明細書では、ｐが２である、実施形態１１０の化合物が提供される。
【００４０】
実施形態１１２として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０～３個のＲ^{y}で更に置換されたＣ$_{3～7}$シクロアルキルを形成する、実施形態１１１の化合物が提供される。実施形態１１３として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、１個のＲ^{y}で更に置換されたシクロブチルを形成する、実施形態１１２の化合物が提供される。実施形態１１４として、本明細書では、Ｒ^{y}がヒドロキシルである、実施形態１１３の化合物が提供される。実施形態１１５として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、２個のＲ^{y}で更に置換されたシクロブチルを形成する、実施形態１１２の化合物が提供される。実施形態１１６として、本明細書では、一方のＲ^{x}がメチルであり、他方のＲ^{x}がヒドロキシルである、実施形態１１５の化合物が提供される。実施形態１１７として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、２個のＲ^{y}で更に置換されたシクロプロピルを形成する、実施形態１１２の化合物が提供される。実施形態１１８として、本明細書では、両方のＲ^{y}がフッ素である、実施形態１１７の化合物が提供される。
【００４１】
実施形態１１９として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０～３個のＲ^{y}で更に置換された４～７員のヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態１１１の化合物が提供される。
【００４２】
実施形態１２０として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０個のＲ^{y}で更に置換された２－アゼチジニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１２１として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、１個のＲ^{y}で更に置換された２－アゼチジニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１２２として、本明細書では、Ｒ$_{y}$がオキソである、実施形態１２１の化合物が提供される。実施形態１２３として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、２個のＲ^{y}で更に置換された２－アゼチジニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１２４として、本明細書では、各Ｒ^{y}がオキソ又はメチルである、実施形態１２３の化合物が提供される。実施形態１２５として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０個のＲ^{y}で更に置換された３－アゼチジニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１２６として、本明細書では、２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、１個のＲ^{y}で更に置換された３－アゼチジニル

を形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１２７として、本明細書では、R^yがオキソ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｍｅ又はメチルである、実施形態１２６の化合物が提供される。

【００４３】

実施形態１２８として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、１個のR^yで更に置換された２－ピロリジニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１２９として、本明細書では、R_yがオキソである、実施形態１２８の化合物が提供される。実施形態１３０として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、１個のR^yで更に置換された３－ピロリジニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１３１として、本明細書では、R^yがオキソである、実施形態１３０の化合物が提供される。

【００４４】

実施形態１３２として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、２個のR^yで更に置換された２－チエタニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１３３として、本明細書では、両方のR^yがオキソである、実施形態１３２の化合物が提供される。

【００４５】

実施形態１３４として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、２個のR^yで更に置換された３－テトラヒドロチオフェニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１３５として、本明細書では、両方のR^yがオキソである、実施形態１３４の化合物が提供される。実施形態１３６として、本明細書では、一方のR^yがオキソであり、他方のR^yが＝ＮＲ^z（式中、R^zは水素である）である、実施形態１３４の化合物が提供される。

【００４６】

実施形態１３７として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、０個のR^yで更に置換された２－オキセタニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１３８として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、０個のR^yで更に置換された３－オキセタニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。

【００４７】

実施形態１３９として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、０個のR^yで更に置換された２－テトラヒドロフラニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１４０として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、０個のR^yで更に置換された３－テトラヒドロフラニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。

【００４８】

実施形態１４１として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、１個のR^yで更に置換された４－オキサゾリジニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１４２として、本明細書では、R^yがオキソである、実施形態１４１の化合物が提供される。実施形態１４３として、本明細書では、２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、１個のR^yで更に置換された５－オキサゾリジニルを形成する、実施形態１１９の化合物が提供される。実施形態１４４として、本明細書では、R^yがオキソである、実施形態１４３の化合物が提供される。

【００４９】

実施形態１４５として、本明細書では、ｐが３である、実施形態１１０の化合物が提供される。

【００５０】

実施形態１４６として、本明細書では、１つのR^xがヒドロキシルであり、残りの２つのR^xが、同一の炭素原子と共に、０～３個のR^yで更に置換されたＣ$_{3～7}$シクロアルキルを形成する、実施形態１４５の化合物が提供される。実施形態１４７として、本明細

書では、１つのＲ^{x}がヒドロキシルであり、残りの２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０個のＲ^{y}で更に置換されたシクロブチルを形成する、実施形態１４６の化合物が提供される。実施形態１４８として、本明細書では、１つのＲ^{x}がヒドロキシルであり、残りの２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０個のＲ^{y}で更に置換されたシクロプロピルを形成する、実施形態１４６の化合物が提供される。

【００５１】

実施形態１４９として、本明細書では、ｐが４である、実施形態１１０の化合物が提供される。

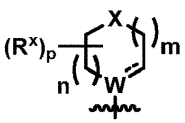
【００５２】

実施形態１５０として、本明細書では、１つのＲ^{x}がヒドロキシルであり、第２のＲ^{x}がＣ$_{1～4}$アルキルであり、残りの２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０～３個のＲ^{y}で更に置換されたＣ$_{3～7}$シクロアルキルを形成する、実施形態１４９の化合物が提供される。実施形態１５１として、本明細書では、１つのＲ^{x}がヒドロキシルであり、第２のＲ^{x}がメチルであり、残りの２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０個のＲ^{y}で更に置換されたシクロブチルを形成する、実施形態１５０の化合物が提供される。実施形態１５２として、本明細書では、１つのＲ^{x}がヒドロキシルであり、第２のＲ^{x}がメチルであり、残りの２つのＲ^{x}が、同一の炭素原子と共に、０個のＲ^{y}で更に置換されたシクロプロピルを形成する、実施形態１５０の化合物が提供される。

【００５３】

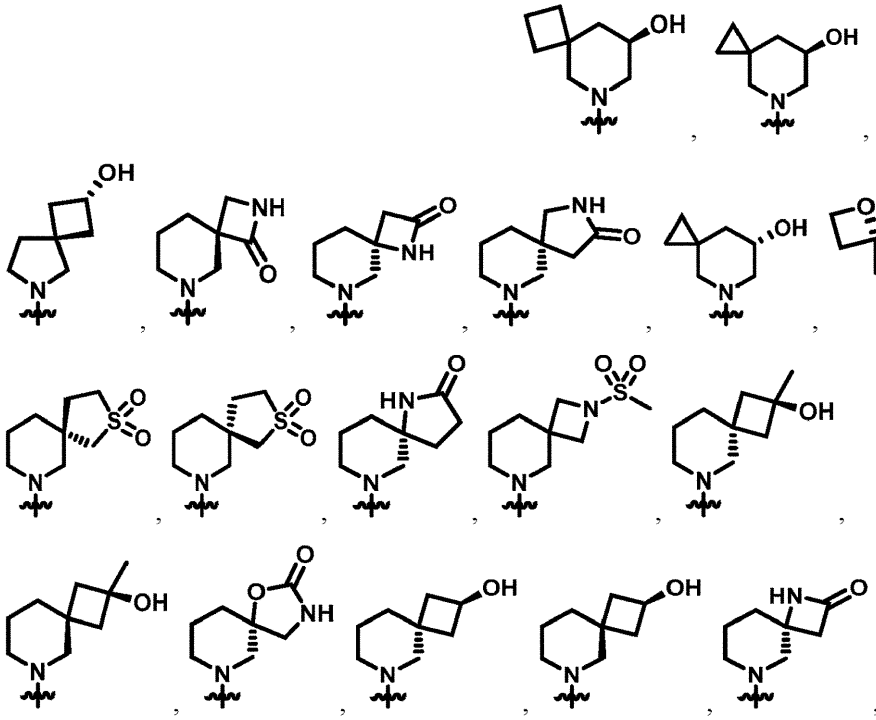
実施形態１５３として、本明細書では、

【化５０】

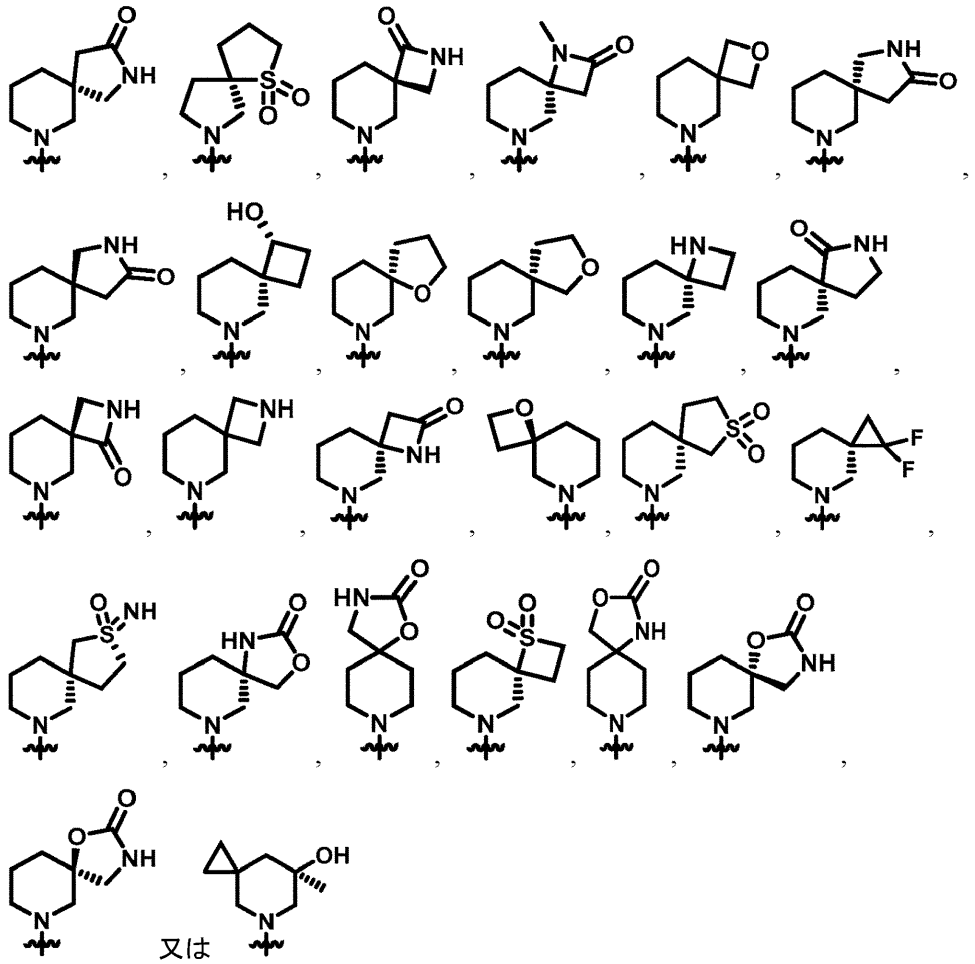


が、

【化５１】



【化５２】

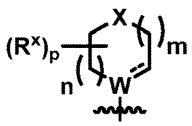


である、実施形態１～８３のいずれか１つの化合物が提供される。

【００５４】

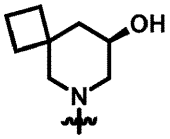
実施形態１５４として、本明細書では、

【化５３】



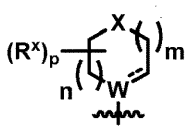
が、

【化５４】

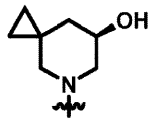


である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１５５として、本明細書では、

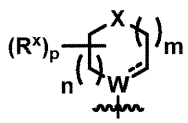
【化５５】



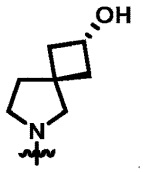
が、
【化５６】



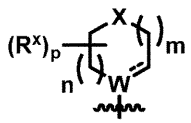
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１５６として、本明細書では、
【化５７】



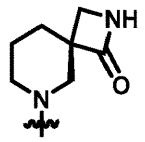
が、
【化５８】



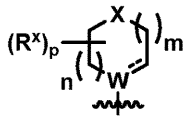
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１５７として、本明細書では、
【化５９】



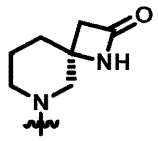
が、
【化６０】



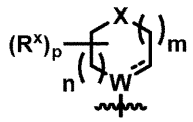
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１５８として、本明細書では、
【化６１】



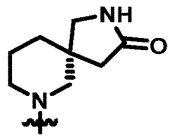
が、
【化６２】



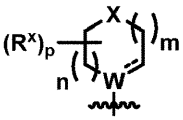
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１５９として、本明細書では、
【化６３】



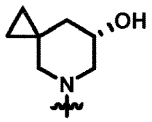
が、
【化６４】



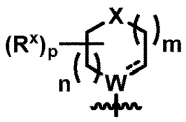
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１６０として、本明細書では、
【化６５】



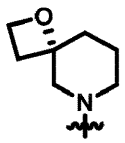
が、
【化６６】



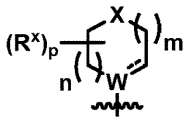
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１６１として、本明細書では、
【化６７】



が、
【化６８】

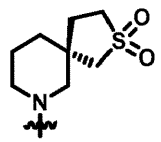


である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１６２として、本明細書では、
【化６９】



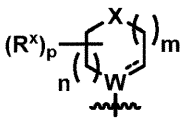
が、

【化７０】



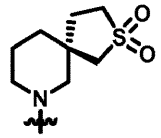
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１６３として、本明細書では、

【化７１】



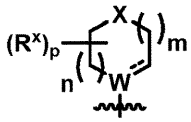
が、

【化７２】



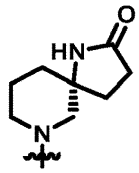
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１６４として、本明細書では、

【化７３】



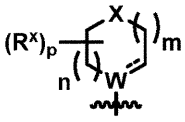
が、

【化７４】



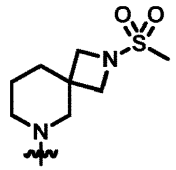
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１６５として、本明細書では、

【化７５】

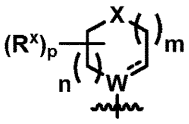


が、

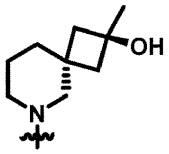
【化７６】



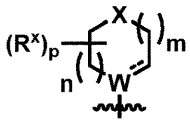
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１６６として、本明細書では、
【化７７】



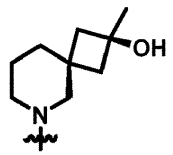
が、
【化７８】



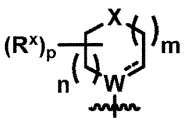
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１６７として、本明細書では、
【化７９】



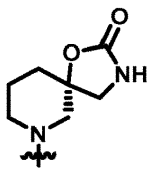
が、
【化８０】



である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１６８として、本明細書では、
【化８１】

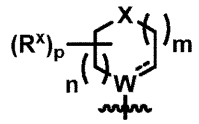


が、
【化８２】



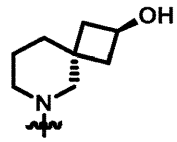
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１６９として、本明細書では、

【化８３】



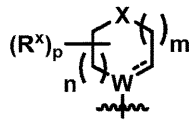
が、

【化８４】



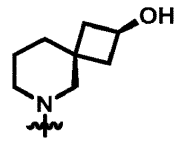
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１７０として、本明細書では、

【化８５】



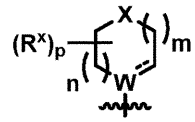
が、

【化８６】



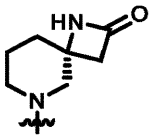
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１７１として、本明細書では、

【化８７】



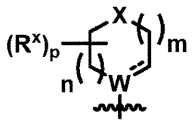
が、

【化８８】



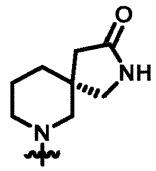
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１７２として、本明細書では、

【化８９】



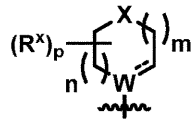
が、

【化９０】



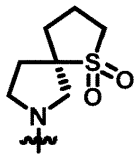
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１７３として、本明細書では、

【化９１】



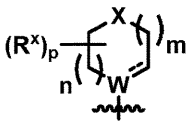
が、

【化９２】



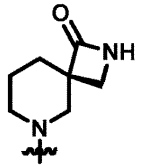
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１７４として、本明細書では、

【化９３】



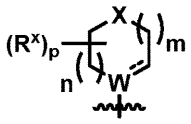
が、

【化９４】



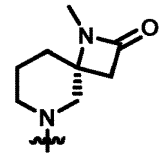
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１７５として、本明細書では、

【化９５】



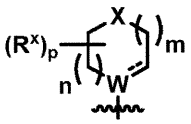
が、

【化９６】



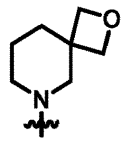
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１７６として、本明細書では、

【化９７】



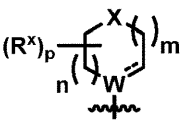
が、

【化９８】



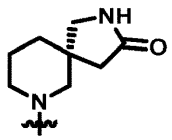
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１７７として、本明細書では、

【化９９】



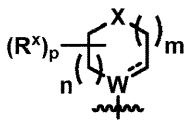
が、

【化１００】



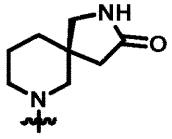
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１７８として、本明細書では、

【化１０１】

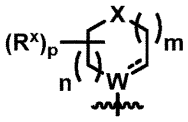


が、

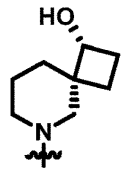
【化１０２】



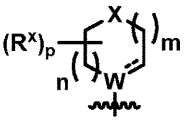
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１７９として、本明細書では、
【化１０３】



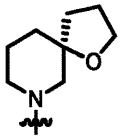
が、
【化１０４】



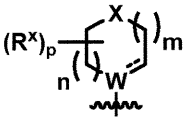
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１８０として、本明細書では、
【化１０５】



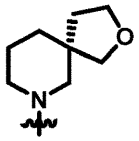
が、
【化１０６】



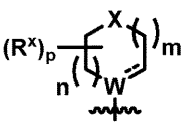
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１８１として、本明細書では、
【化１０７】



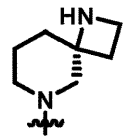
が、
【化１０８】



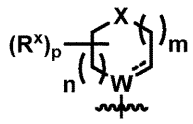
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１８２として、本明細書では、
【化１０９】



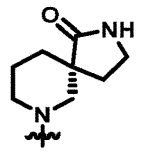
が、
【化１１０】



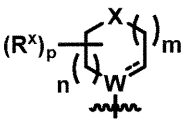
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１８３として、本明細書では、
【化１１１】



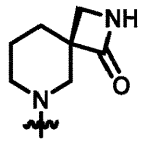
が、
【化１１２】



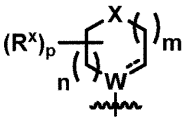
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１８４として、本明細書では、
【化１１３】



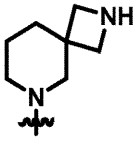
が、
【化１１４】



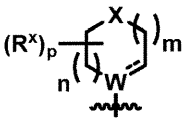
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１８５として、本明細書では、
【化１１５】



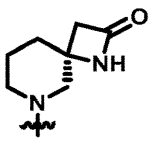
が、
【化１１６】



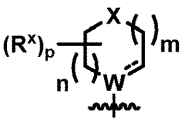
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１８６として、本明細書では、
【化１１７】



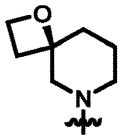
が、
【化１１８】



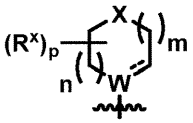
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１８７として、本明細書では、
【化１１９】



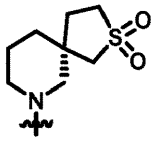
が、
【化１２０】



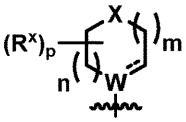
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１８８として、本明細書では、
【化１２１】



が、
【化１２２】

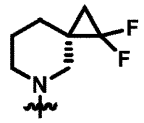


である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１８９として、本明細書では、
【化１２３】



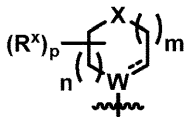
が、

【化１２４】



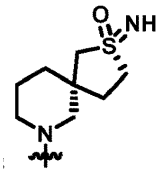
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１９０として、本明細書では、

【化１２５】



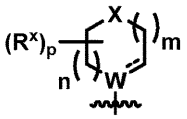
が、

【化１２６】



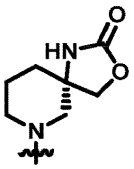
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１９１として、本明細書では、

【化１２７】



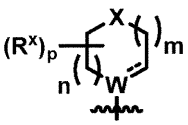
が、

【化１２８】



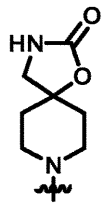
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１９２として、本明細書では、

【化１２９】

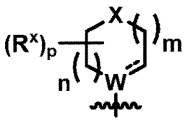


が、

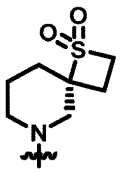
【化１３０】



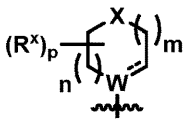
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１９３として、本明細書では、
【化１３１】



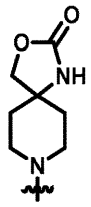
が、
【化１３２】



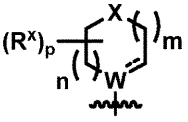
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１９４として、本明細書では、
【化１３３】



が、
【化１３４】

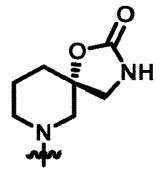


である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１９５として、本明細書では、
【化１３５】

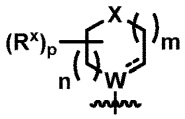


が、

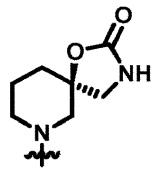
【化１３６】



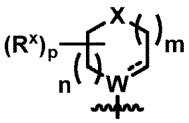
である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１９６として、本明細書では、
【化１３７】



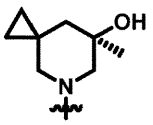
が、
【化１３８】



である、実施形態１５３の化合物が提供される。実施形態１９７として、本明細書では、
【化１３９】

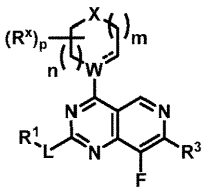


が、
【化１４０】



である、実施形態１５３の化合物が提供される。
【００５５】
実施形態１９８として、本明細書では、R^4が$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン又は$C_{1～4}$ハロアルキルである、実施形態１～１９７のいずれか１つの化合物が提供される。実施形態１９９として、本明細書では、R^4が$C_{1～4}$アルキル又はハロゲンである、実施形態１９８の化合物が提供される。実施形態２００として、本明細書では、R^4がフッ素である、実施形態１９９の化合物が提供される。
【００５６】
実施形態２０１として、本明細書では、化合物が式（ＩＩ）：

【化１４１】



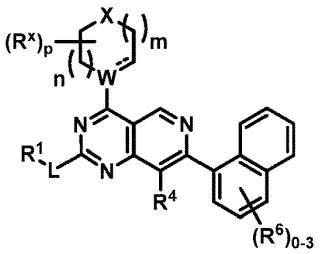
(II)

の化合物である、実施形態１の化合物が提供される。

【００５７】

実施形態２０２として、本明細書では、化合物が式（ＩＩＩ）：

【化１４２】



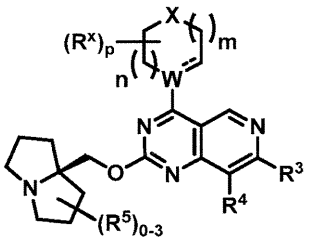
(III)

の化合物である、実施形態１の化合物が提供される。

【００５８】

実施形態２０３として、本明細書では、化合物が式（ＩＶ）：

【化１４３】



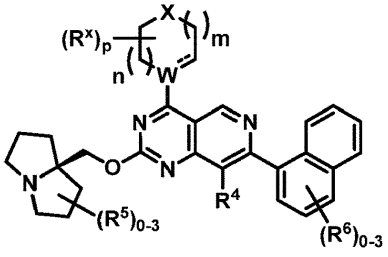
(IV)

の化合物である、実施形態１の化合物が提供される。

【００５９】

実施形態２０４として、本明細書では、化合物が式（Ｖ）：

【化１４４】



(V)

の化合物である、実施形態１の化合物が提供される。

【００６０】
実施形態２０５として、本明細書では、化合物が以下のものではない、実施形態１の化合物が提供される：
７－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（５，６－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ、７ａＳ））－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オール；
８－フルオロ－４－（２－フルオロ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
８－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，８－トリアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザ

スピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
６－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
６－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン；
８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン；
６－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
（Ｓ）－６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
（Ｓ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，７ａＲ）－２－ヒドロキシヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
８－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，８－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
６－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン；
８－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒド

ロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，７－ジアザスピロ［１．５］デカン－２－オン；
８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン；
６－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－１－オール；
８－フルオロ－４－（２－フルオロ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン；
６－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
８－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，８－トリアザスピロ［５．５］ウンデカン２，２－ジオキシド；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド；
６－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－６－アザスピロ［３．５］ノナン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［１，３ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１，３－ジオン；
６－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．６］ウンデカン－２，４－ジオン；
１０－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－オキサ－１，３，１０－トリアザスピロ［４．６］ウンデカン－２，４－ジオン；
（Ｓ）－７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－３－オン；
７－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
６－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；

７－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
６－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
７－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，７ａＲ）－２－ヒドロキシテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
７－（７－８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１，３－ジオン；
（Ｓ）－６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－（ピロリジン－１－イルメチル）シクロプロピル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－（ピロリジン－１－イルメチル）シクロプロピル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
ｔｒａｎｓ－（２Ｒ，４ｒ）－６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
ｃｉｓ－（２Ｓ，４ｓ）－６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
ｔｒａｎｓ－６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
ｃｉｓ－６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）

ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，２－ジオキシド；
１０－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－オキサ－１，３，１０－トリアザスピロ［４．６］ウンデカン－２，４－ジオン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．６］ウンデカン－２，４－ジオン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－４－（２－フルオロ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）－２－（（（２Ｒ、７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－１－オール；
７－（２－（（１－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
７－（２－（（１－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，２－ジオキシド；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（２－チア－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
６－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン；
６－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，２－ジオキシド；

７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
６－（７－（８－ブロモ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
６－（７－（８－ブロモ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン；
６－（７－（８－ブロモ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
７－（７－（８－ブロモ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（７－（８－ブロモ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２．Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
７－（７－（８－ブロモ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，２－ジオキシド；
（Ｒ）－７－（７－（８－クロロ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
（Ｓ）－７－（７－（８－クロロ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
（Ｓ）－６－（７－（８－クロロ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（７－（８－クロロ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，２－ジオキシド；
６－（７－（８－クロロ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン；
６－（７－（８－クロロ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－

７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
７－（７－（８－クロロ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－２－（（１－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド；
６－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－７－（８－（ヒドロキシメチル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
２－（８－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ’－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（２－オキソ－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－１－イル）アセトニトリル；
ｔｒａｎｓ－６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
ｃｉｓ－６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－７－（８－（ヒドロキシメチル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
７－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－７－（８－メチルナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
８－（４－（２，４－ジオキソ－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
６－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－７－（８－メチルナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
８－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（２－オキソ－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ

［３．５］ノナン－２－オン；
７－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－７－（８－（ヒドロキシメチル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－７－（８－メチルナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－（フルオロメチル）ナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
７－（７－（８－（ジフルオロメチル）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
６－（７－（８－（ジフルオロメチル）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
６－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－７－（８－（トリフルオロメチル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
６－（８－フルオロ－７－（８－（フルオロメチル）ナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
６－（８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－７－（８－（メチルチオ）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
６－（８－フルオロ－７－（８－（２－フルオロメチル）ナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）－４－（２，６－ジオキサ－９－アザスピロ［３．６］デカン－９－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２，２－ジオキシド；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オキシド；
４－（４－（（Ｓ）－１，１－ジフルオロ－５－オキサ－８－アザスピロ［２．６］ノナン－８－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ

－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
４－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－９－チア－４－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９，９－ジオキシド；
４－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－９－イミノ－１－オキサ－９－チア－４－アザスピロ［５．５］ウンデカン９－オキシド；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－イミノ－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２－オキシド；
４－（４－（２，２－ジフルオロ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オール；
６－（２－（（１－（（ジメチルアミノ）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
（Ｒ）－７－（７－（８－クロロ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド；
（Ｓ）－７－（７－（８－クロロ－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド；
６－（７－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－ヒドロキシフェニル）－８－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（７－（５，６－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド；又は

６－（７－（５，６－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン。

【００６１】

実施形態２０６として、本明細書では、化合物が以下のものではない、実施形態１の化合物が提供される：

７－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；

７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；

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

７－（７－（５，６－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；

７－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；

７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；

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

７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；

７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン；

７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オール；

８－フルオロ－４－（２－フルオロ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン；

６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；

８－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，８－トリアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－オン；

７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
６－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
６－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン；
８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－４－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－２－（（テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン；
６－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（８－フルオロ－７－（８－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
（Ｓ）－６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；又は
（Ｓ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，７ａＲ）－２－ヒドロキシヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン。

【００６２】

実施形態２０７として、本明細書では、化合物が以下のものから選択される、実施形態１の化合物が提供される：
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；

６－（７－（８－エチル－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェノール（異性体１）；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体２）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン（異性体１）；
６－（７－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－ヒドロキシフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－

７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；又は
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン。

【００６３】

実施形態２０８として、本明細書では、化合物が以下のものから選択される、実施形態１の化合物が提供される：
５－クロロ－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－クロロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－８－メチル－４－（（Ｒ）－１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
（Ｓ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェノール（異性体１）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８

－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；又は
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）。

【００６４】

実施形態２０９として、本明細書では、化合物が以下のものから選択される、実施形態１の化合物が提供される：
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェノール（異性体１）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；又は

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

【００６５】

実施形態２１０として、本明細書では、化合物が以下のものから選択される、実施形態１の化合物が提供される：

６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール；

５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（４－オキサ－７－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；

５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール（異性体１）；

５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール（異性体２）；

５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；

６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；

７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン（異性体１）；

７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン（異性体２）；

６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；

６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体２）；

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

５］ノナン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－ヒドロキシフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－メチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
５－エチル－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２

－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェノール（異性体１）；
５－クロロ－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－クロロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－８－メチル－４－（（Ｒ）－１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－８－メチル－４－（（Ｓ）－１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（５－オキサ－８－アザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－

７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体２）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－イミノ－２ｌ６－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２－オキシド；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
８－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
８－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－チア－６－アザスピロ［３．５］ノナン－１，１－ジオキシド；
（Ｓ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル

）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
（Ｓ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
４－（４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン（異性体２）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－１－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－１－オール（異性体２）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，６－ジオキサ－９－アザスピロ［３．６］デカン－９－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－チア－７－アザスピロ［４．４］ノナン－１，１－ジオキシド；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－（メチルスルホニル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，

３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；又は
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール。

【００６６】

実施形態２１１として、本明細書では、化合物が以下のものから選択される、実施形態１の化合物が提供される：
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（４－オキサ－７－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール（異性体１）；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール（異性体２）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－

７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン（異性体２）；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体２）；
６－（７－（８－エチル－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－ヒドロキシフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－メチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；

５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
５－エチル－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェノール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（５－オキサ－８－アザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－

７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体２）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－イミノ－２ｌ６－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２－オキシド；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
８－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
８－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－チア－６－アザスピロ［３．５］ノナン－１，１－ジオキシド；
４－（４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン（異性体２）；

７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－１－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－１－オール（異性体２）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，６－ジオキサ－９－アザスピロ［３．６］デカン－９－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－チア－７－アザスピロ［４．４］ノナン－１，１－ジオキシド；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－（メチルスルホニル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール；又は
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール。

【００６７】

実施形態２１２として、本明細書では、化合物が以下のものから選択される、実施形態１の化合物が提供される：

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

ザスピロ［３．５］ノナン－８－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（４－オキサ－７－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール（異性体１）；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール（異性体２）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－メチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
５－エチル－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２

－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェノール（異性体１）；
５－クロロ－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－クロロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－８－メチル－４－（（Ｒ）－１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－８－メチル－４－（（Ｓ）－１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（５－オキサ－８－アザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体２）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－

チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－イミノ－２ｌ６－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２－オキシド；
８－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
８－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－チア－６－アザスピロ［３．５］ノナン－１，１－ジオキシド；
（Ｓ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
（Ｓ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
４－（４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－８

－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－チア－７－アザスピロ［４．４］ノナン－１，１－ジオキシド；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－（メチルスルホニル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；又は
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン。

【００６８】

実施形態２１３として、本明細書では、化合物が以下のものから選択される、実施形態１の化合物が提供される：
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（４－オキサ－７－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール（異性体１）；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール（異性体２）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；

５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－７－メチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
５－エチル－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェノール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（５－オキサ－８－アザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－

７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体２）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オール；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－イミノ－２ｌ６－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２－オキシド；
８－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
８－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－チア－６－アザスピロ［３．５］ノナン－１，１－ジオキシド；
４－（４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－チア－７－アザスピロ［４．４］ノナン－１，１－ジオキシド；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２－（メチルスルホニル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール；又は
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン。

【００６９】
実施形態２１４として、本明細書では、化合物が以下のものから選択される、実施形態１の化合物が提供される：
５－クロロ－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－クロロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－８－メチル－４－（（Ｒ）－１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
（Ｒ）－７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；又は
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（異性体２）。
【００７０】
実施形態２１５として、本明細書では、以下の化合物のうちの１つから選択される、実施形態１の化合物が提供される：
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；

６－（７－（８－エチル－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（異性体２）；
３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェノール；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体２）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体２）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン（異性体１）；
６－（７－（３－クロロ－２－シクロプロピル－５－ヒドロキシフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体２）；
７－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（

５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－イミノ－２ｌ６－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２－オキシド；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－オキサ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
８－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；又は
５－エチル－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）。

【００７１】

実施形態２１６として、本明細書では、以下の化合物のうちの１つから選択される、実施形態１の化合物が提供される：
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテ

トラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（異性体２）；
３－クロロ－４－シクロプロピル－５－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェノール；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（７，８－ジフルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体２）；
７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体２）；又は
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－オン（異性体１）。

【００７２】

実施形態２１７として、本明細書では、以下の化合物のうちの１つから選択される、実施形態１の化合物が提供される：
５，６－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；

７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（異性体２）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（異性体２）；
５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（異性体１）；
５－エチル－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；
５－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール（異性体１）；
５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（異性体１）；又は
７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－チア－７－アザスピロ［４．５］デカン２，２－ジオキシド（異性体２）。

【００７３】

実施形態２１８として、本明細書では、化合物が国際公開第２０２２／１３２２００号パンフレット（国際出願番号ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０１００６５）の実施例２、２０、２４、２６、３６、３７、３８、４５、４６、４７、４８、５７、７２、７３、７７、９７、９８、１１４、１３３、１４６、１４８、１５８、１９４、１９６、２０６、２１７、２２０、２２４、２２７、２３２、２３３、２３４、２３５、２４７、２５２、２６２、２６５、２６６、２６７、２７２、２８０、２８２、２８３、２８４、２８６、２８８、２９３、２９４、３００、３０５、３０７、３１８、３１９、３２２、３２３、３２４、３２８、３２９、３３０、３３７、３３８、３４４、３５１、３５９、３６４、３６５、３９２、３９３、３９５、３９６、３９７、４０５、４０６、４０７、４０９、４１０、４１１、４１３、４１５、４１６、４１７、４２４、４２５、４２８、４３３、４３４、４４１、４４２、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４６２、４６４、４６６、４６７、４６８、４６９、４７０、４７６、４７８、４８０、４８１、４８４、４９８、５００、５０２、５０３、５０７、５０８、５０９、５１０、５１３、５１５、５１６、５１８、５２１又は５２３でない、実施形態１の化合物が提供される。

【００７４】

実施形態２１９として、本明細書では、化合物が国際公開第２０２２／１３２２００号

パンフレット（国際出願番号ＰＣＴ／ＵＳ２０２１／０１００６５）の実施例２、２０、２４、２６、３６、３７、３８、４５、４６、４７、４８、５７、７２、７３、７７、９７、９８、１１４、１３３、１４６、１４８、１５８、１９４、１９６又は２０６でない、実施形態１の化合物が提供される。

【００７５】

前述の記載は単に本開示のある特定の態様をまとめたものであり、決して本開示を限定することを意図するものではなく、またそのように解釈されるべきではない。

【００７６】

製剤化及び投与経路

記載される使用において、本明細書で開示される化合物を単独で投与することも可能であり得るが、投与される化合物は通常、医薬組成物中の活性成分として存在する。したがって、一実施形態において、本明細書では、本明細書で開示される化合物を希釈剤、担体、アジュバントなどの１つ以上の薬学的に許容される賦形剤、及び必要に応じて他の活性成分と併せて含む医薬組成物が提供される。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｖｏｌｕｍｅ Ｉ ａｎｄ Ｖｏｌｕｍｅ ＩＩ，ｔｗｅｎｔｙ－ｓｅｃｏｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｌｏｙｄ Ｖ．Ａｌｌｅｎ Ｊｒ．，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，２０１２；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ（Ｖｏｌ．１－３），Ｌｉｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ，１９９２；Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ（３ｒｄ Ｅｄ．），ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ａｒｔｈｕｒ Ｈ．Ｋｉｂｂｅ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，２０００；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ；Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ（Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ），ｆｉｒｓｔ ｅｄｉｔｉｏｎ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ ＧＤ Ｔｏｖｅｙ，Ｒｏｙａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１８を参照されたい。一実施形態において、医薬組成物は、治療有効量の本明細書で開示される化合物を含む。

【００７７】

本明細書で開示される化合物は、任意の好適な経路により、そのような経路に適合した医薬組成物の形態で、且つ意図される治療に有効な用量で投与され得る。本明細書で提供される化合物及び組成物は、例えば、経口、粘膜、局所、経皮、直腸、肺、非経口、鼻腔内、血管内、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、皮下、舌下、筋肉内、胸骨内、膣内に、又は注入技法によって、従来の薬学的に許容される賦形剤を含有する単位剤形で投与され得る。

【００７８】

医薬組成物は、例えば、錠剤、チュアブル錠、小型錠剤、カプレット、丸薬、ビード、硬カプセル剤、軟カプセル剤、ゼラチンカプセル剤、粒剤、粉剤、トローチ剤、パッチ、クリーム、ゲル、サッシェ、マイクロニードルアレイ、シロップ、フレーバーシロップ、ジュース、ドロップ、注射剤、乳剤、マイクロエマルション、軟膏、エアロゾル、水性懸濁剤、又は油性懸濁剤の形態であり得る。医薬組成物は、典型的には、特定量の活性成分を含有する投与単位の形態で作製される。

【００７９】

実施形態２２０として、本明細書では、実施形態１～２１９のいずれか１つの化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【００８０】

実施形態２２１として、本明細書では、薬剤として使用するための、実施形態１～２１９のいずれか１つの化合物、若しくはその互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩、或いは実施形態２２０の医薬組成物が提供される。

【００８１】
使用方法
本明細書で述べるように（「定義」と題する節を参照されたい）、本明細書に記載される化合物は、全ての立体異性体、互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩若しくは前述のいずれかの溶媒和物を含むものと理解すべきである。したがって、本開示で提供される方法及び使用の範囲は、全てのそのような形態を用いる方法及び使用も包含するものと理解すべきである。
【００８２】
ヒトの治療に有用である他に、本明細書で提供される化合物は、哺乳類、齧歯類などを含むコンパニオンアニマル、エキゾチックアニマル及び家畜の獣医学的治療に有用であり得る。例えば、ウマ、イヌ及びネコを含む動物は、本明細書で提供される化合物で治療され得る。
【００８３】
一実施形態において、本開示は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｓ又はＧ１２Ｃ変異が関与する病態（例えば、癌）を含むが、それらに限定されない疾患状態を治療するために本開示の化合物又は医薬組成物を使用する方法を提供する。癌の種類は、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、虫垂癌、子宮内膜癌、食道癌、原発不明癌、膀大部癌、胃癌、小腸癌、副鼻腔癌、胆管癌、又は黒色腫である。
【００８４】
ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ変異は、以下の表に示す変異頻度で発生する（ＴＣＧＡデータセット；[1～3]）。例えば、この表は、１つ以上の細胞がＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ変異タンパク質を発現する癌を、膵臓癌の対象の３２．４％が有していることを示している。したがって、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｄ}に結合する本明細書で提供される化合物（下記の「生物学的評価」と題する節を参照されたい）は、下記の表に列挙される癌を含むがこれに限定されない癌を有する対象の治療に有用である。
【００８５】
【表１】

癌の種類	変異頻度
膵腺癌(PAAD)	32.4
結腸腺癌(COAD)	12.25
結腸腺癌(READ)	8.03
子宮体部内膜癌(UCEC)	6.04
肺腺癌(LUAD)	3.53
形質細胞腫瘍	2.92
胃腺癌(STAD)	2.27
膀胱尿路上皮癌(BLCA)	1.46
子宮頸部扁平上皮癌(CESC)	1.38
腎腺癌	1.07
胸腺癌	0.81
骨髄性白血病(LAML)	0.69
肝細胞癌(LIHC)	0.55
多形性膠芽腫(GBM)	0.51
皮膚黒色腫(SKCM)	0.43
膀胱癌	0.4
前立腺腺癌(PRAD)	0.2
乳房浸潤癌(BRCA)	0.1

【００８６】
実施形態２２２として、本明細書では、癌の治療に使用するための、実施形態１～２１９のいずれか１つの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は実施形態２２０の医薬組成物が提供される。
【００８７】
実施形態２２３として、本明細書では、１つ以上の細胞がＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｓ又はＧ１２Ｃ変異タンパク質を発現する、癌の治療に使用するための、実施形態１～２１９のいずれか１つの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は実施形態２２０の医薬組成物が提供される。
【００８８】
実施形態２２４として、本明細書では、癌が、膵臓癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合癌型、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、実施形態２２２又は２２３の使用のための化合物又は医薬組成物が提供される。
【００８９】
実施形態２２５として、本明細書では、癌を治療するための薬剤の調製における、実施形態１～２１９のいずれか１つの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は実施形態２２０の医薬組成物の使用が提供される。
【００９０】
実施形態２２６として、本明細書では、１つ以上の細胞がＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｓ又はＧ１２Ｃ変異タンパク質を発現する、癌を治療するための薬剤の調製における、実施形態１～２１９のいずれか１つの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は実施形態２２０の医薬組成物の使用が提供される。
【００９１】
実施形態２２７として、本明細書では、癌が、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、結腸直腸癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合癌型、膵臓癌、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、実施形態２２５又は２２６の使用が提供される。
【００９２】
実施形態２２８として、本明細書では、治療有効量の実施形態１～２１９のいずれか１つの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の癌を治療する方法が提供される。
【００９３】
実施形態２２９として、本明細書では、治療有効量の実施形態１～２１９のいずれか１つの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、１つ以上の細胞がＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｓ又はＧ１２Ｃ変異タンパク質を発現する、それを必要とする対象の癌を治療する方法が提供される。
【００９４】
実施形態２３０として、本明細書では、癌が、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、結腸直腸癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合癌型、膵臓癌、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、実施形態２２８又は２２９の方法が提供される。
【００９５】
実施形態２３１として、本明細書では、癌が、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、虫垂癌、子宮内膜癌、食道癌、原発不明癌、膨大部癌、胃癌、小腸癌、副鼻腔癌、胆管癌又は黒色腫である、実施形態２２８又は２２９の方法が提供される。
【００９６】

実施形態２３２として、本明細書では、癌が非小細胞肺癌である、実施形態２３１の方法が提供される。

【００９７】

実施形態２３３として、本明細書では、癌が結腸直腸癌である、実施形態２３１の方法が提供される。

【００９８】

実施形態２３４として、本明細書では、癌が膵臓癌である、実施形態２３１の方法が提供される。

【００９９】

実施形態２３５として、本明細書では、対象は、化合物又はその薬学的に許容される塩の投与前に、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｖ、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｓ又はＧ１２Ｃ変異タンパク質を発現する１つ以上の細胞を有すると判定された癌を有する、実施形態２２８～２３４のいずれか１つの方法が提供される。

【０１００】

併用療法

本開示はまた、他の経路、若しくは同一の経路の他の成分を調節することが知られている薬剤、又は更に重複する標的酵素の集合を、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用する、併用治療のための方法を提供する。一態様において、そのような治療には、相乗的又は相加的な治療効果を提供するための、本開示の１つ以上の化合物と、化学療法剤、治療抗体及び放射線治療との併用が含まれるが、それに限定されない。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、２０１９年１２月３１日発行の米国特許第１０，５１９，１４６Ｂ２号明細書、具体的には２０１段目（３７行目）～２１２段目（４６行目）及び２１９段目（６４行目）～２２０段目（３９行目）の節を参照されたい。

【０１０１】

実施形態２３６として、本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含む、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法であって、第２の化合物は、オーロラキナーゼＡ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＥｒｂＢファミリー阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＦＡＫ阻害剤、ＦＧＦＲ阻害剤、グルタミナーゼ阻害剤、ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤、ＫＩＦ１８Ａ阻害剤、ＭＣＬ－１阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ｒａｆキナーゼ阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、ＳＯＳ１阻害剤、Ｓｒｃキナーゼ阻害剤、又は１つ以上の化学療法剤である方法が提供される。

【０１０２】

一実施形態において、第２の化合物は、薬学的に許容される塩として投与される。別の実施形態において、第２の化合物は、第２の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物として投与される。

【０１０３】

オーロラキナーゼＡ阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含む、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法であって、第２の化合物がオーロラキナーゼＡ阻害剤である方法が提供される。

【０１０４】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なオーロラキナーゼＡ阻害剤としては、アリセルチブ、セニセルチブ、ダヌセルチブ、トザセルチブ、ＬＹ３２９５６６８（２Ｒ，４Ｒ）－１－［（３－クロロ－２－フルオロフェニル）メチル］－４－［［３－フルオロ－６－［（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］ピリジン－２－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－４－カルボン酸）、ＥＮＭＤ－２０７６（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－［（Ｅ）－２－フェニルエテニル］ピリミジン－４－アミン）、ＴＡＫ－９０１（５－

（３－エチルスルホニルフェニル）－３，８－ジメチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－７－カルボキサミド）、ＴＴ－００４２０（４－［９－（２－クロロフェニル）－６－メチル－２，４，５，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０３，７］テトラデカ－１（１４），３，６，８，１０，１２－ヘキサエン－１３－イル］モルホリン）、ＡＭＧ９００（Ｎ－［４－［３－（２－アミノピリミジン－４－イル）ピリジン－２－イル］オキシフェニル］－４－（４－メチルチオフェン－２－イル）フタラジン－１－アミン）、ＭＬＮ８０５４（４－［［９－クロロ－７－（２，６－ジフルオロフェニル）－５Ｈ－ピリミド［５，４－ｄ］［２］ベンザゼピン－２－イル］アミノ］安息香酸）、ＰＦ－０３８１４７３５（Ｎ－［２－［（１Ｒ，８Ｓ）－４－［［４－（シクロブチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－１１－アザトリシクロ［６．２．１．０２，７］ウンデカ－２（７），３，５－トリエン－１１－イル］－２－オキソエチル］アセトアミド）、ＳＮＳ－３１４（１－（３－クロロフェニル）－３－［５－［２－（チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）エチル］－１，３－チアゾール－２－イル］ウレア）、ＣＹＣ１１６（４－メチル－５－［２－（４－モルホリン－４－イルアニリノ）ピリミジン－４－イル］－１，３－チアゾール－２－アミン）、ＴＡＳ－１１９、ＢＩ　８１１２８３、及びＴＴＰ６０７が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１０５】

ＡＫＴ阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別又は逐次投与を更に含む、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法であって、第２の化合物がＡＫＴ阻害剤である方法が提供される。

【０１０６】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なＡＫＴ阻害剤としては、アフレセルチブ、カピバセルチブ、イパタセルチブ、ウプロセルチブ、ＢＡＹ１１２５９７６（２－［４－（１－アミノシクロブチル）フェニル］－３－フェニルイミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－カルボキサミド）、ＡＲＱ　０９２（３－［３－［４－（１－アミノシクロブチル）フェニル］－５－フェニルイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル］ピリジン－２－アミン）、ＭＫ２２０６（８－［４－（１－アミノシクロブチル）フェニル］－９－フェニル－２Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｆ］［１，６］ナフチリジン－３－オン）、ＳＲ１３６６８（インドロ［２，３－ｂ］カルバゾール－２，１０－ジカルボン酸、５，７－ジヒドロ－６－メトキシ－２，１０－ジエチルエステル）、ＯＮＣ２０１（１１－ベンジル－７－［２－メチルフェニル）メチル］－２，５，７，１１－テトラザトリシクロ［７．４．０．０２，６］トリデカ－１（９），５－ジエン－８－オン）、ＡＲＱ　７５１（Ｎ－（３－アミノプロピル）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（３－アニリノ－７－クロロ－４－オキソキナゾリン－２－イル）ブタ－３－イニル］－３－クロロ－２－フルオロベンズアミド）、ＲＸ－０２０１及びＬＹ２７８０３０１が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１０７】

アルギナーゼ阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がアルギナーゼ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１０８】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なアルギナーゼ阻害剤としては、ヌミダルジスタット及びＣＢ　２８０が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１０９】

ＣＤＫ４／６阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＣＤＫ４／６阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提

供される。
【０１１０】
本明細書で使用する場合、用語「ＣＤＫ４／６」は、哺乳動物のセリン／スレオニンプロテインキナーゼのメンバーであるサイクリン依存性キナーゼ（「ＣＤＫ」）４及び６を指す。
【０１１１】
本明細書で使用する場合、用語「ＣＤＫ４／６阻害剤」は、ＣＤＫ４及び／又は６の酵素活性の全て又は一部を負に調節又は阻害することが可能な化合物を指す。
【０１１２】
本明細書で提供される方法に使用される例示的なＣＤＫ４／６阻害剤としては、アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ及びＰＦ－０６８７３６００（（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン、６－（ジフルオロメチル）－８－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロペンチル］－２－［［１－（メチルスルホニル１）－４－ピペリジニル］アミノ］）が挙げられるが、それらに限定されない。
【０１１３】
一実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、パルボシクリブである。
【０１１４】
ＥｒｂＢファミリー阻害剤
本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＥｒｂＢファミリー阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。
【０１１５】
本明細書で使用する場合、用語「ＥｒｂＢファミリー」は、ＥｒｂＢ１（ＥＧＦＲ　ＨＥＲ１）、ＥｒｂＢ２（ＨＥＲ２）、ＥｒｂＢ３（ＨＥＲ３）、及びＥｒｂＢ４（ＨＥＲ４）を含む哺乳動物の膜貫通タンパク質チロシンキナーゼファミリーのメンバーを指す。
【０１１６】
本明細書で使用する場合、用語「ＥｒｂＢファミリー阻害剤」は、ＥｒｂＢファミリーの少なくとも１つのメンバーの活性の全て又は一部を負に調節又は阻害することが可能な薬剤、例えば化合物又は抗体を指す。１つ以上のＥｒｂＢチロシンキナーゼのこの調節又は阻害は、１つ以上のＥｒｂＢファミリーメンバーのキナーゼ酵素活性を調節若しくは阻害するか、又はＥｒｂＢファミリーメンバーのホモ二量体化若しくはヘテロ二量体化を阻止することによって生じ得る。
【０１１７】
一実施形態において、ＥｒｂＢファミリー阻害剤は、ＥＧＦＲ阻害剤、例えば抗ＥＧＦＲ抗体である。本明細書で提供される方法に使用される例示的な抗ＥＧＦＲ抗体としては、ザルツムマブ、ニモツズマブ、マツズマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ及びセツキシマブが挙げられるが、それらに限定されない。一実施形態において、抗ＥＧＦＲ抗体は、セツキシマブである。一実施形態において、抗ＥＧＦＲ抗体は、パニツムマブである。
【０１１８】
別の実施形態において、ＥｒｂＢファミリー阻害剤は、ＨＥＲ２阻害剤、例えば抗ＨＥＲ２抗体である。本明細書で提供される方法に使用される例示的な抗ＨＥＲ－２抗体としては、ペルツズマブ、トラスツズマブ及びトラスツズマブエムタンシンが挙げられるが、それらに限定されない。
【０１１９】
なお別の実施形態において、ＥｒｂＢファミリー阻害剤は、ＨＥＲ３阻害剤、例えば、ＨＭＢＤ－００１（Ｈｕｍｍｉｎｇｂｉｒｄ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）などの抗ＨＥＲ３抗体である。
【０１２０】
一実施形態において、ＥｒｂＢファミリー阻害剤は、抗ＥＧＦＲ抗体と抗ＨＥＲ２抗体

との組合わせである。

【０１２１】

一実施形態において、ＥｒｂＢファミリー阻害剤は、不可逆的阻害剤である。本明細書で提供される方法に使用される例示的な不可逆的ＥｒｂＢファミリー阻害剤としては、アファチニブ、ダコミチニブ、カネルチニブ、ポジオチニブ、ＡＶ　４１２（Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－［３－メチル－３－（４－メチル－１－ピペラジニル）－１－ブチン－１－イル］－６－キナゾリニル］－２－プロペンアミド）、ＰＦ　６２７４４８４（Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－メトキシ－６－キナゾリニル］－２－プロペンアミド）及びＨＫＩ　３５７（（Ｅ）－Ｎ－［４－［３－クロロ－４－［（３－フルオロフェニル）メトキシ］アニリノ］－３－シアノ－７－エトキシキノリン－６－イル］－４－（ジメチルアミノ）ブタ－２－エンアミド）が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１２２】

一実施形態において、不可逆的ＥｒｂＢファミリー阻害剤は、アファチニブである。一実施形態において、不可逆的ＥｒｂＢファミリー阻害剤は、ダコミチニブである。

【０１２３】

一実施形態において、ＥｒｂＢファミリー阻害剤は、可逆的阻害剤である。本明細書で提供される方法に使用される例示的な可逆的ＥｒｂＢファミリー阻害剤としては、エルロチニブ、ゲフィチニブ、サピチニブ、バルリチニブ、タルロキソチニブ、ＴＡＫ－２８５（Ｎ－（２－（４－（（３－クロロ－４－（３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）フェニル）アミノ）－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル）－３－ヒドロキシ－３－メチルブタンアミド）、ＡＥＥ７８８（（Ｓ）－６－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－Ｎ－（１－フェニルエチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン）、ＢＭＳ　５９９６２６（（３Ｓ）－３－モルホリニルメチル－［４－［［１－［（３－フルオロフェニル）メチル］－１Ｈ－インダゾール－５－イル］アミノ］－５－メチルピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－６－イル］－カルバメート）及びＧＷ　５８３３４０（Ｎ－［３－クロロ－４－［（３－フルオロフェニル）メトキシ］フェニル］－６－［２－［（２－メチルスルホニルエチルアミノ）メチル］－１，３－チアゾール－４－イル］キナゾリン－４－アミン）が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１２４】

一実施形態において、可逆的ＥｒｂＢファミリー阻害剤は、サピチニブである。一実施形態において、可逆的ＥｒｂＢファミリー阻害剤は、タルロキソチニブである。

【０１２５】

ＥＲＫ阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＥＲＫ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１２６】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なＥＲＫ阻害剤としては、ウリキセルチニブ、ラボキセルチニブ、ＣＣ－９０００３（Ｎ－［２－［［２－［（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］－５－メチルフェニル］プロパ－２－エンアミド）、ＬＹ３２１４９９６（６，６－ジメチル－２－［２－［（２－メチルピラゾール－３－イル）アミノ］ピリミジン－４－イル］－５－（２－モルホリン－４－イルエチル）チエノ［２，３－ｃ］ピロール－４－オン）、ＫＯ－９４７（１，５，６，８－テトラヒドロ－６－（フェニルメチル）－３－（４－ピリジニル）－７Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｇ］キナゾリン－７－オン）、ＡＳＴＸ０２９、ＬＴＴ４６２及びＪＳＩ－１１８７が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１２７】

ＦＡＫ阻害剤
本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＦＡＫ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。
【０１２８】
本明細書で提供される方法に使用される例示的なＦＡＫ阻害剤としては、ＧＳＫ２２５６０９８（２－［［５－クロロ－２－［（５－メチル－２－プロパン－２－イルピラゾール－３－イル）アミノ］ピリジン－４－イル］アミノ］－Ｎ－メトキシベンズアミド）、ＰＦ－００５６２２７１（Ｎ－メチル－Ｎ－［３－［［［２－［（２－オキソ－１，３－ジヒドロインドール－５－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］メチル］ピリジン－２－イル］メタンスルホンアミド）、ＶＳ－４７１８（２－［［２－（２－メトキシ－４－モルホリン－４－イルアニリノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル］アミノ］－Ｎ－メチルベンズアミド）及びＡＰＧ－２４４９が挙げられるが、それらに限定されない。
【０１２９】
ＦＧＦＲ阻害剤
本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＦＧＦＲ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。
【０１３０】
本明細書で提供される方法に使用される例示的なＦＧＦＲ阻害剤としては、フチバチニブ、ペミガチニブ、ＡＳＰ５８７８（２－［４－［［５－［（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）メトキシ］ピリミジン－２－イル］アミノ］ピラゾール－１－イル］エタノール）、ＡＺＤ４５４７（Ｎ－［５－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］－４－［（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンズアミド）、ｄｅｂｉｏ　１３４７（［５－アミノ－１－（２－メチル－３Ｈ－ベンズイミダゾール－５－イル）ピラゾール－４－イル］－（１Ｈ－インドール－２－イル）メタノン）、ＩＮＣＢ０６２０７９、Ｈ３Ｂ－６５２７（Ｎ－［２－［［６－［（２，６－ジクロロ－３，５－ジメトキシフェニル）カルバモイル－メチルアミノ］ピリミジン－４－イル］アミノ］－５－（４－エチルピペラジン－１－イル）フェニル］プロパ－２－エンアミド）、ＩＣＰ－１０５、ＣＰＬ３０４１１０、ＨＭＰＬ－４５３及びＨＧＳ１０３６が挙げられるが、それらに限定されない。
【０１３１】
グルタミナーゼ阻害剤
本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がグルタミナーゼ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。
【０１３２】
本明細書で提供される方法に使用される例示的なグルタミナーゼ阻害剤としては、テラグレナスタット、ＩＰＮ６００９０及びＯＰ　３３０が挙げられるが、それらに限定されない。
【０１３３】
ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤
本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＩＧＦ－１Ｒ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。
【０１３４】
本明細書で提供される方法に使用される例示的なＩＧＦ－１Ｒ阻害剤としては、シクスツムマブ、ダロツズマブ、リンシチニブ、ガニツマブ、ロバツムマブ、ＢＭＳ－７５４８０７（（２Ｓ）－１－［４－［（５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ア

ミノ］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－２－イル］－Ｎ－（６－フルオロピリジン－３－イル）－２－メチルピロリジン－２－カルボキサミド）、ＫＷ－２４５０（Ｎ－［５－［［４－（２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル］メチル］－２－［（Ｅ）－２－（１Ｈ－インダゾール－３－イル）エテニル］フェニル］－３－メチルチオフェン－２－カルボキサミド）、ＰＬ２２５Ｂ、ＡＶＥ１６４２及びＢＩＩＢ０２２が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１３５】

ＫＩＦ１８Ａ阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＫＩＦ１８Ａ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１３６】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なＫＩＦ１８Ａ阻害剤としては、これらの各々がその全体で参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第２０２０／０２３９４４１号明細書、国際公開第２０２０／１３２６４９号パンフレット、国際公開第２０２０／１３２６５１号パンフレット及び国際公開第２０２０／１３２６５３号パンフレットに開示されている阻害剤が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１３７】

ＭＣＬ－１阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＭＣＬ－１阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１３８】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なＭＥＫ阻害剤としては、ムリザトクラクス、トポトクラクス、ＡＺＤ　５９９１（（３ａＲ）－５－クロロ－２，１１，１２，２４，２７，２９－ヘキサヒドロ－２，３，２４，３３－テトラメチル－２２Ｈ－９，４，８－（メテニミノメチノ）－１４，２０：２６，２３－ジメテノ－１０Ｈ，２０Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｌ］［２，１５，２２，１８，１９］ベンゾオキサジチアジアザシクロヘキサコシン－３２－カルボン酸）、ＭＩＫ　６６５（（αＲ）－α－［［（５Ｓ）－５－［３－クロロ－２－メチル－４－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）エトキシ］フェニル］－６－（４－フルオロフェニル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］－２－［［２－（２－メトキシフェニル）－４－ピリミジニル］メトキシ］ベンゼンプロパン酸）及びＡＢＢＶ－４６７が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１３９】

一実施形態において、ＭＣＬ－１阻害剤は、ムリザトクラクスである。別の実施形態において、ＭＣＬ－１阻害剤は、トポトクラクスである。

【０１４０】

ＭＥＫ阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＭＥＫ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１４１】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なＭＥＫ阻害剤としては、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ＰＤ－３２５９０１（Ｎ－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードアニリノ）ベンズアミド）、ＡＺＤ８３３０（２－（２－フルオロ－４－ヨードアニリノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエトキシ）－１，５－ジメチル－６－オキソピリジン－３－カルボキサミド）、ＧＤＣ－０６２３（５－（２－フルオロ－４－ヨードアニリノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエトキシ）イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド）、ＲＯ４９８７６５５（３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－

４－ヨードアニリノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエトキシ）－５－［（３－オキソオキサジナン－２－イル）メチル］ベンズアミド）、ＴＡＫ－７３３（３－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロピル］－６－フルオロ－５－（２－フルオロ－４－ヨードアニリノ）－８－メチルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４，７－ジオン）、ＰＤ０３２５９０１（Ｎ－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードアニリノ）ベンズアミド）、ＣＩ－１０４０（２－（２－クロロ－４－ヨードフェニルアミノ）－Ｎ－（シクロプロピルメトキシ）－３，４－ジフルオロベンズアミド）、ＰＤ３１８０８８（５－ブロモ－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ）ベンズアミド）、ＰＤ９８０５９（２－（２－アミノ－３－メトキシフェニル）－４Ｈ－クロメン－４－オン）、ＰＤ３３４５８１（Ｎ－［５－［３，４－ジフルオロ－２－［（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）アミノ］フェニル］－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル］－４－モルホリンエタンアミン）、ＦＣＮ－１５９、ＣＳ３００６、ＨＬ－０８５、ＳＨＲ　７３９０及びＷＸ－５５４が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１４２】

一実施形態において、ＭＥＫ阻害剤は、トラメチニブである。

【０１４３】

ｍＴＯＲ阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がｍＴＯＲ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１４４】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なｍＴＯＲ阻害剤としては、エベロリムス、ラパマイシン、ゾタロリムス（ＡＢＴ－５７８）、リダホロリムス（デホロリムス、ＭＫ－８６６９）、サパニセルチブ、ブパルリシブ、ピクチリシブ、ビスツセルチブ、ダクトリシブ、トリン－１（１－（４－（４－プロピオニルピペラジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）－９－（キノリン－３－イル）ベンゾ［ｈ］［１，６］ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン）、ＧＤＣ－０３４９（（Ｓ）－１－エチル－３－（４－（４－（３－メチルモルホリノ）－７－（オキセタン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）ウレア）及びＶＳ－５５８４（ＳＢ２３４３、（５－（８－メチル－２－モルホリン－４－イル－９－プロパン－２－イルプリン－６－イル）ピリミジン－２－アミン）が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１４５】

一実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、エベロリムスである。

【０１４６】

ＰＤ－１阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＰＤ－１阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１４７】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なＰＤ－１阻害剤としては、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ（ＰＤＲ００１）、カムレリズマブ（ＳＨＲ１２１０）、シンチリマブ（ＩＢＩ３０８）、チスレリズマブ（ＢＧＢ－Ａ３１７）、トリパリマブ（ＪＳ　００１）、ドスタルリマブ（ＴＳＲ－０４２、ＷＢＰ－２８５）、ＩＮＣＭＧＡ００００１２（ＭＧＡ０１２）、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４、及び参照により本明細書に組み込まれる米国特許第１０，６４０，５０４　Ｂ２号明細書（「Ａｎｔｉ－ＰＤ－１　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ａ」、６６段目、５６行目～６７段目、２４行目及び６７段目、５４～５７行目）に記載されるような抗ＰＤ－１抗体が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１４８】
一実施形態において、ＰＤ－１阻害剤は、ペムブロリズマブである。別の実施形態において、ＰＤ－１阻害剤は、抗ＰＤ－１抗体Ａである。
【０１４９】
ＰＤ－Ｌ１阻害剤
本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＰＤ－Ｌ１阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。
【０１５０】
本明細書で提供される方法に使用される例示的なＰＤ－Ｌ１阻害剤には、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＺＫＡＢ００１、ＴＧ－１５０１、ＳＨＲ－１３１６、ＭＳＢ２３１１、ＭＤＸ－１１０５、ＫＮ０３５、ＩＭＣ－００１、ＨＬＸ２０、ＦＡＺ０５３、ＣＳ１００１、ＣＫ－３０１、ＣＢＴ－５０２、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＢＣＤ－１３５及びＡ１６７が挙げられるが、それらに限定されない。
【０１５１】
一実施形態において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、アテゾリズマブである。
【０１５２】
ＰＩ３Ｋ阻害剤
本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＰＩ３Ｋ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。
【０１５３】
本明細書で提供される方法に使用される例示的なＰＩ３Ｋ阻害剤としては、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、アルペリシブ、タセリシブ、ペリフォシン、ブパルリシブ、ウムブラリシブ、ピクチリシブ、ダクトリシブ、ボクスタリシブ、ソノリシブ、テナリシブ、セラベリシブ、アカリシブ、ＣＵＤＣ－９０７（Ｎ－ヒドロキシ－２－［［２－（６－メトキシピリジン－３－イル）－４－モルホリン－４－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル］メチル－メチルアミノ］ピリミジン－５－カルボキサミド）、ＭＥ－４０１（Ｎ－［２－メチル－１－［２－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］プロパン－２－イル］－４－（２－メチルスルホニルベンズイミダゾール－１－イル）－６－モルホリン－４－イル－１，３，５－トリアジン－２－アミン）、ＩＰＩ－５４９（２－アミノ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［８－［２－（１－メチルピラゾール－４－イル）エチニル］－１－オキソ－２－フェニルイソキノリン－３－イル］エチル］ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド）、ＳＦ１１２６（（（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－３－カルボキシ－２－［［２－［［（２Ｓ）－５－（ジアミノメチリデンアミノ）－２－［［４－オキソ－４－［［４－（４－オキソ－８－フェニルクロメン－２－イル）モルホリン－４－イウム－４－イル］メトキシ］ブタノイル］アミノ］ペンタノイル］アミノ］アセチル］アミノ］プロパノイル］アミノ］－３－ヒドロキシプロパノエート）、ＸＬ１４７（Ｎ－［３－（２，１，３－ベンゾチアジアゾール－５－イルアミノ）キノキサリン－２－イル］－４－メチルベンゼンスルホンアミド）、ＧＳＫ１０５９６１５（（５Ｚ）－５－［（４－ピリジン－４－イルキノリン－６－イル）メチリデン］－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン）及びＡＭＧ　３１９（Ｎ－［（１Ｓ）－１－（７－フルオロ－２－ピリジン－２－イルキノリン－３－イル）エチル］－７Ｈ－プリン－６－アミン）が挙げられるが、それらに限定されない。
【０１５４】
Ｒａｆキナーゼ阻害剤
本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＲａｆキナーゼ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。
【０１５５】

本明細書で使用する場合、用語「ＲＡＦキナーゼ」は、３つのアイソフォーム（Ｃ－Ｒａｆ、Ｂ－Ｒａｆ及びＡ－Ｒａｆ）から構成される哺乳動物のセリン／スレオニンキナーゼのメンバーを指し、各アイソフォームのホモ二量体と同様に、アイソフォーム間のヘテロ二量体、例えばＣ－Ｒａｆ／Ｂ－Ｒａｆヘテロ二量体を含む。

【０１５６】

本明細書で使用する場合、用語「Ｒａｆキナーゼ阻害剤」は、Ｒａｆファミリーキナーゼの１つ以上のメンバーの酵素活性の全て若しくは一部を負に調節若しくは阻害することが可能であるか、又はＲａｆホモ二量体若しくはヘテロ二量体の形成を妨害して活性を阻害することが可能な化合物を指す。

【０１５７】

一実施形態において、Ｒａｆキナーゼ阻害剤としては、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、リフィラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、ＰＬＸ－８３９４（Ｎ－（３－（５－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）－３ａ，７ａ－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－カルボニル）－２，４－ジフルオロフェニル）－３－フルオロピロリジン－１－スルホンアミド）、Ｒａｆ－７０９（Ｎ－（２－メチル－５－モルホリノ－６’－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－［３，３’－ビピリジン］－５－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンズアミド）、ＬＸＨ２５４（Ｎ－（３－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）－６－モルホリノピリジン－４－イル）－４－メチルフェニル）－２－（トリフルオロメチル）イソニコチンアミド）、ＬＹ３００９１２０（１－（３，３－ジメチルブチル）－３－（２－フルオロ－４－メチル－５－（７－メチル－２－（メチルアミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ウレア）、Ｔａｋ－６３２（Ｎ－（７－シアノ－６－（４－フルオロ－３－（２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド）フェノキシ）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド）、ＣＥＰ－３２４９６（１－（３－（（６，７－ジメトキシキナゾリン－４－イル）オキシ）フェニル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）ウレア）、ＣＣＴ１９６９６９（１－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３－（２－フルオロ－４－（（３－オキソ－３，４－ジヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－８－イル）オキシ）フェニル）ウレア）及びＲＯ５１２６７６６（Ｎ－［３－フルオロ－４－［［４－メチル－２－オキソ－７－（２－ピリミジニルオキシ）－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］メチル］－２－ピリジニル］－Ｎ’－メチル－スルファミド）が含まれるが、それらに限定されない。

【０１５８】

一実施形態において、Ｒａｆキナーゼ阻害剤は、エンコラフェニブである。一実施形態において、Ｒａｆキナーゼ阻害剤は、ソラフェニブである。一実施形態において、Ｒａｆキナーゼ阻害剤は、リフィラフェニブである。

【０１５９】

ＳＨＰ２阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＳＨＰ２阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１６０】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なＳＨＰ２阻害剤としては、ＳＨＰ－０９９（６－（４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－（２，３－ジクロロフェニル）ピラジン－２－アミン二塩酸塩）、ＲＭＣ－４５５０（［３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－メチルピラジン－２－イル］メタノール）、ＴＮＯ１５５（（３Ｓ，４Ｓ）－８－［６－アミノ－５－（２－アミノ－３－クロロピリジン－４－イル）スルファニルピラジン－２－イル］－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－４－アミン）及びＲＭＣ－４６３０（Ｒｅｖｏｌｕｔｉｏ

ｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）が挙げられるが、それらに限定されない。一実施形態において、本明細書で提供される方法に使用されるＳＨＰ阻害剤は、ＲＭＣ－４６３０（Ｒｅｖｏｌｕｔｉｏｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）である。

【０１６１】

別の実施形態において、本明細書で提供される方法に使用される例示的なＳＨＰ２阻害剤としては、３－［（１Ｒ，３Ｒ）－１－アミノ－３－メトキシ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－メチル－２－ピラジンメタノール（ＣＡＳ　２１７２６５１－０８－８）、３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－［（２，３－ジクロロフェニル）チオ］－５－メチル－２－ピラジンメタノール（ＣＡＳ　２１７２６５２－１３－８）、３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－［［３－クロロ－２－（３－ヒドロキシ－１－アゼチジニル）－４－ピリジニル］チオ］－５－メチル－２－ピラジンメタノール（ＣＡＳ　２１７２６５２－３８－７）及び６－［（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ］－３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－５－メチル－２－ピラジンメタノール（ＣＡＳ　２１７２６５２－４８－９）が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１６２】

別の実施形態において、本明細書で提供される方法に使用される例示的なＳＨＰ２阻害剤としては、１－［５－（２，３－ジクロロフェニル）－６－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－イル］－４－メチル－４－ピペリジンアミン（ＣＡＳ　２２４０９８１－７５－１）、（１Ｒ）－８－［５－（２，３－ジクロロフェニル）－６－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－イル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－１－アミン（ＣＡＳ　２２４０９８１－７８－４）、（３Ｓ，４Ｓ）－８－［７－（２，３－ジクロロフェニル）－６－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－４－アミン（ＣＡＳ　２２４０９８２－４５－８）、（３Ｓ，４Ｓ）－８－［７－［（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ］ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－４－アミン（ＣＡＳ　２２４０９８２－５７－２）、４－［（３Ｓ、４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－７－（２，３－ジクロロフェニル）－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－メタノール（ＣＡＳ　２２４０９８２－６９－６）、７－［（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ］－４－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－メチル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－メタノール（ＣＡＳ　２２４０９８２－７３－２）及び（３Ｓ，４Ｓ）－８－［７－［（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ］－６－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル］－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－４－アミン（ＣＡＳ　２２４０９８２－７７－６）が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１６３】

一実施形態において、本明細書で提供される方法に使用されるＳＨＰ阻害剤は、（１Ｒ）－８－［５－（２，３－ジクロロフェニル）－６－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピラジン－８－イル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－１－アミン（ＣＡＳ　２２４０９８１－７８－４）である。

【０１６４】

別の実施形態において、本明細書で提供される方法に使用される例示的なＳＨＰ２阻害剤としては、３－［（１Ｒ）－１－アミノ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－ヒドロキシ－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－５４－３）、３－［（１Ｒ）－１－アミノ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－（２，３－ジクロロフェニル）チオ］－５－ヒドロキシ－２

－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－５６－５）、５－［（１Ｒ）－１－アミノ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－２－（２，３－ジクロロフェニル）－３－ピリジノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－５８－７）、３－［（１Ｒ）－１－アミノ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－メチル－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－６０－１）、（１Ｒ）－８－［６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－メチル－３－ピリジニル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－１－アミン（ＣＡＳ　２２３８８４０－６２－３）、３－［（１Ｒ）－１－アミノ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－［（２，３－ジクロロフェニル）チオ］－５－メチル－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－６３－４）、（１Ｒ）－８－［６－［（２，３－ジクロロフェニル）チオ］－５－メチル－３－ピリジニル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－１－アミン（ＣＡＳ　２２３８８４０－６４－５）、５－（４－アミノ－４－メチル－１－ピペリジニル）－２－［（２，３－ジクロロフェニル）チオ］－３－ピリジノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－６５－６）、５－［（１Ｒ）－１－アミノ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－２－［（２，３－ジクロロフェニル）チオ］－３－ピリジノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－６６－７）、６－［（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ］－３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－５－ヒドロキシ－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－６７－８）、３－（４－アミノ－４－メチル－１－ピペリジニル）－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－ヒドロキシ－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－６８－９）、３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－メチル－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－６９－０）、６－［（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ］－３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－５－メチル－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－７０－３）、３－（４－アミノ－４－メチル－１－ピペリジニル）－６－［（２，３－ジクロロフェニル）－５－メチル－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－７１－４）、６－［（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ］－３－（４－アミノ－４－メチル－１－ピペリジニル）－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－７２－５）、５－［（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ］－２－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－メチル－３－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－７３－６）、２－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－５－（２，３－ジクロロフェニル）－６－メチル－３－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－７４－７）、３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－ヒドロキシ－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－７５－８）及び２－［（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジル）スルファニル］－５－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］－６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－オールが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１６５】

一実施形態において、本明細書で提供される方法に使用されるＳＨＰ阻害剤は、３－［（１Ｒ）－１－アミノ－８－アザスピロ［４．５］デカ－８－イル］－６－［（２，３－ジクロロフェニル）チオ］－５－ヒドロキシ－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ　２２３８８４０－５６－５）である。

【０１６６】

一実施形態において、本明細書で提供される方法に使用されるＳＨＰ２阻害剤は、その各々がその全体で参照により本明細書に組み込まれる米国特許第１０，５９０，０９０Ｂ２号明細書、米国特許出願公開第２０２０／０１７５１７　Ａ１号明細書、米国特許出

願公開第２０２０／０１７５１１　Ａ１号明細書又は国際公開第２０１９／０７５２６５Ａ１号パンフレットに開示される阻害剤である。

【０１６７】

ＳＯＳ１阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＳＯＳ１阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１６８】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なＳＯＳ１阻害剤としては、ＢＩ　３４０６（Ｎ－［（１Ｒ）－１－［３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル］－７－メトキシ－２－メチル－６－［（３Ｓ）－オキソラン－３－イル］オキシキナゾリン－４－アミン）及びＢＩ　１７０１９６３が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１６９】

Ｓｒｃキナーゼ阻害剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物がＳｒｃキナーゼ阻害剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１７０】

本明細書で使用する場合、用語「Ｓｒｃキナーゼ」は、Ｓｒｃ、Ｙｅｓ、Ｆｙｎ及びＦｇｒ（ＳｒｃＡサブファミリー）；Ｌｃｋ、Ｈｃｋ、Ｂｌｋ及びＬｙｎ（ＳｒｃＢサブファミリー）並びにＦｒｋサブファミリーを含む哺乳動物の非受容体型チロシンキナーゼファミリーのメンバーを指す。

【０１７１】

本明細書で使用する場合、用語「Ｓｒｃキナーゼ阻害剤」は、Ｓｒｃキナーゼの１つ以上のメンバーの酵素活性の全て又は一部を負に調節又は阻害することが可能な化合物を指す。

【０１７２】

本明細書で提供される方法に使用される例示的なＳｒｃキナーゼ阻害剤としては、ダサチニブ、ポナチニブ、バンデタニブ、ボスチニブ、サラカチニブ、ＫＸ２－３９１（Ｎ－ベンジル－２－（５－（４－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）ピリジン－２－イル）アセトアミド）、ＳＵ６６５６（（Ｚ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－オキソ－３－（（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－２－イル）メチレン）インドリン－５－スルホンアミド）、ＰＰ　１（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（ｐ－トリル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン）、ＷＨ－４－０２３（２，６－ジメチルフェニル（２，４－ジメトキシフェニル）（２－（（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）カルバメート）及びＫＸ－０１（Ｎ－ベンジル－２－（５－（４－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）ピリジン－２－イル）アセトアミド）が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１７３】

一実施形態において、Ｓｒｃキナーゼ阻害剤は、ダサチニブである。一実施形態において、Ｓｒｃキナーゼ阻害剤は、サラカチニブである。一実施形態において、Ｓｒｃキナーゼ阻害剤は、ポナチニブである。一実施形態において、Ｓｒｃキナーゼ阻害剤は、バンデタニブである。一実施形態において、Ｓｒｃキナーゼ阻害剤は、ＫＸ－０１である。

【０１７４】

化学療法剤

本明細書では、有効量の第２の化合物の同時、個別、又は逐次投与を更に含み、第２の化合物が１つ以上の化学療法剤である、実施形態２２８～２３５のいずれか１つの方法が提供される。

【０１７５】

本明細書で提供される方法に使用される例示的な化学療法剤としては、ロイコボリンカ

ルシウム（ホリナートカルシウム）、５－フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチン、シスプラチン、カルボプラチン、ペメトレキセド、ドセタキセル、パクリタキセル、ゲムシタビン、ビノレルビン、クロラムブシル、シクロホスファミド及びメトトレキサートが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１７６】

定義

以下の定義は、本開示の範囲の理解を助けるために提供される。

【０１７７】

別段の指示がない限り、明細書及び特許請求の範囲に使用される成分量、反応条件などを表す全ての数字は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されるものとして理解すべきである。したがって、そうでない旨の指示がない限り、以下の明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、それらの各試験測定値において判明する標準偏差に応じて変動し得る近似値である。

【０１７８】

本明細書で使用する場合、任意の可変要素が化学式に２個以上存在する場合、各存在におけるその定義は、他の全ての存在におけるその定義と無関係である。化学構造と化学名とが相反する場合、化学構造が化合物の同一性を決定する。

【０１７９】

立体異性体

本開示の化合物は、例えば、二重結合、１つ以上の不斉炭素原子及び回転障害を有する結合を含有する場合があり、したがって二重結合異性体（すなわち幾何異性体（Ｅ／Ｚ））、エナンチオマー、ジアステレオマー及びアトロプ異性体などの立体異性体として存在し得る。したがって、本開示の範囲は、立体化学が具体的に特定されていない限り、立体異性体的に純粋な形態（例えば、幾何的に純粋な、鏡像異性的に純粋な、ジアステレオ異性的に純粋な、及びアトロプ異性的に純粋な）、並びに本明細書で開示される任意の化学構造（全て又は一部）の立体異性体の混合物（例えば、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びアトロプ異性体の混合物、又は前述のいずれかの混合物）を含む、例示される化合物の可能な全ての立体異性体を包含することを理解すべきである。

【０１８０】

構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で示されていない場合、その構造又は構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものとして解釈されるべきである。構造の立体化学又は構造の一部が、例えば、太線又は破線で示されている場合、この構造又は構造の一部は、示された立体異性体のみを包含するものとして解釈されるべきである。波線で描かれる結合は、両方の立体異性体が包含されていることを示す。この波線は、結合に対して垂直に描かれる波線（基が分子の残部に結合する箇所を示している）と混同すべきではない。

【０１８１】

本明細書で使用する場合、用語「立体異性体」又は「立体異性体的に純粋な」化合物は、当該化合物の他の立体異性体を実質的に含まない、化合物の１種の立体異性体（例えば、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びアトロプ異性体）を指す。例えば、１つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の鏡像エナンチオマーを実質的に含まないことになり、２つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の他のエナンチオマー又はジアステレオマーを実質的に含まないことになる。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、化合物の約８０重量％超の１つの立体異性体及び化合物の約２０重量％以下の他の立体異性体、化合物の約９０重量％超の１つの立体異性体及び化合物の約１０重量％以下の他の立体異性体、化合物の約９５重量％超の１つの立体異性体及び化合物の約５重量％以下の他の立体異性体、又は化合物の約９７重量％超の１つの立体異性体及び化合物の約３重量％以下の他の立体異性体を含む。

【０１８２】

本開示は、立体異性体的に純粋な形態を含む医薬組成物及び立体異性体的に純粋な形態

の本明細書で開示される任意の化合物の使用も包含する。更に、本開示は、本明細書で開示される任意の化合物の立体異性体の混合物を含む医薬組成物及び前記医薬組成物又は立体異性体の混合物の使用も包含する。これらの立体異性体又はその混合物は、当技術分野でよく知られる方法及び本明細書で開示される方法に従って合成され得る。立体異性体の混合物は、キラルカラム又はキラル分割剤などの標準的な技法を用いて分割され得る。更に、本開示は、本明細書で開示される化合物のいずれかと、本明細書で開示される１つ以上の他の活性剤との混合物を含む医薬組成物を包含する。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）；Ｗｉｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５；Ｅｌｉｅｌ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）；及びＷｉｌｅｎ，Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，ｐａｇｅ ２６８（Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ，１９７２）を参照されたい。

【０１８３】

互変異性体

当業者に公知であるように、本明細書で開示される特定の化合物は、１つ以上の互変異性形態で存在し得る。１つの化学構造は、１つの互変異性形態を表すためにのみ使用され得るため、便宜上、所与の構造式の化合物に対する言及は、前記構造式の他の互変異性体を含むことが理解されるであろう。したがって、本開示の範囲は、本明細書で開示される化合物の全ての互変異性形態を包含するものと理解すべきである。

【０１８４】

同位体標識化合物

更に、本開示の範囲は、式Ｉの化合物などの本明細書で開示される化合物の全ての薬学的に許容される同位体標識化合物を含み、１つ以上の原子は、同じ原子番号を有するが自然界で通常見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換される。本明細書で開示される化合物に含有するのに好適な同位体の例としては、^{2}Ｈ及び^{3}Ｈなどの水素、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ及び^{14}Ｃなどの炭素、^{36}Ｃｌなどの塩素、^{18}Ｆなどのフッ素、^{123}Ｉ及び^{125}Ｉなどのヨウ素、^{13}Ｎ及び^{15}Ｎなどの窒素、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ及び^{18}Ｏなどの酸素、^{32}Ｐなどのリン並びに^{35}Ｓなどの硫黄の同位体が挙げられる。式Ｉの特定の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだ化合物は、薬物及び／又は基質の組織分布を調査するのに有用である。放射性同位体のトリチウム（^{3}Ｈ）及び炭素－１４（^{14}Ｃ）は、組み込みが簡単であり、容易な検出手段であることを考慮すると、この目的のために特に有用である。重水素（^{2}Ｈ又はＤ）などの同位体による置換は、代謝安定性が高まることから生じる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の延長又は必要投与量の低減をもたらし得るため、一部の状況では好ましい場合がある。^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏ及び^{13}Ｎなどのポジトロン放出同位体による置換は、例えば、標的占有率を調べるためのポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）試験において有用であり得る。本明細書で開示される化合物の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来の手法により、又は従来用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識化試薬を用いる添付の一般的合成スキーム及び実施例において記載されるものと類似のプロセスにより調製することができる。

【０１８５】

溶媒和物

上述の通り、本明細書で開示される化合物並びにその立体異性体、互変異性体、及び同位体標識形態、又は前述のもののいずれかの薬学的に許容される塩は、溶媒和形態又は非溶媒和形態で存在し得る。

【０１８６】

本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」は、本明細書で記載される化合物又はその

薬学的に許容される塩、及び化学量論的又は非化学量論的な量の１つ以上の薬学的に許容される溶媒分子を含む分子複合体を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は、「水和物」と呼ばれる。

【０１８７】

したがって、本開示の範囲は、本明細書で開示される化合物並びにその立体異性体、互変異性体及び同位体標識形態又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩の全ての溶媒和物を包含するものと理解すべきである。

【０１８８】

種々の定義

本節では、本明細書で開示される化合物、組成物及び使用の範囲を説明するために使用される更なる用語を定義する。

【０１８９】

用語「アリール」は、環部分に６～２０個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基を指す。典型的には、アリールは、６～２０個の炭素原子を有する単環式、二環式又は三環式アリールである。更に、用語「アリール」は、本明細書で使用する場合、単一の芳香環又は共に縮合された複数の芳香環であり得る芳香族置換基を指す。非限定的な例としては、フェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチルが挙げられ、その各々は、アルキル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－、アリール－Ｏ－、ヘテロアリール－Ｏ－、アミノ、チオール、アルキル－Ｓ－、アリール－Ｓ－、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキル－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、カルバモイル、アルキル－Ｓ（Ｏ）－、スルホニル、スルホンアミド、フェニル及びヘテロシクロアルキルなどの１～４個の置換基で任意選択的に置換され得る。

【０１９０】

本明細書で使用する場合、用語「$C_{1\sim4}$アルキル」及び「$C_{1\sim6}$アルキル」は、それぞれ１～４個及び１～６個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素を指す。$C_{1\sim4}$アルキル又は$C_{1\sim6}$アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル及びヘキシルが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１９１】

用語「$C_{1\sim4}$アルキレン」及び「$C_{1\sim6}$アルキレン」は、それぞれ１～４個及び１～６個の炭素原子を含む本明細書で定義されるような直鎖又は分岐鎖の二価のアルキル基を指す。アルキレンの代表的な例としては、メチレン、エチレン、ｎ－プロピレン、イソ－プロピレン、ｎ－ブチレン、ｓｅｃ－ブチレン、イソ－ブチレン、ｔｅｒｔ－ブチレン、ｎ－ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチレン、ｎ－ヘキシレンなどが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１９２】

本明細書で使用する場合、用語「$C_{2\sim4}$アルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する２～４個の炭素原子を含有する飽和炭化水素を指す。アルケニル基は、直鎖部分及び分岐鎖部分の両方を含む。$C_{2\sim4}$アルケニルの代表的な例としては、１－プロペニル、２－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル及びブテニルが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１９３】

本明細書で使用する場合、用語「$C_{2\sim4}$アルキニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有する２～４個の炭素原子を含有する飽和炭化水素を指す。この用語は、直鎖部分及び分岐鎖部分の両方を含む。$C_{3\sim6}$アルキニルの代表的な例としては、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、２－ブチニル及び３－ブチニルが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１９４】

本明細書で使用する場合、用語「$C_{1\sim4}$アルコキシ」又は「$C_{1\sim6}$アルコキシ」は、－ＯＲ$^{\#}$を指し、本明細書で定義されるように、Ｒ$^{\#}$はそれぞれ$C_{1\sim4}$アルキル基又

はＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル基を表す。Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ－プロポキシ及びブトキシが挙げられるが、それらに限定されない。Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシの代表的な例としては、エトキシ、プロポキシ、イソ－プロポキシ及びブトキシが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１９５】

本明細書で使用する場合、用語「Ｃ$_{3}$～$_{8}$シクロアルキル」は、環状骨格が３～８個の炭素を有する飽和炭素環分子を指す。Ｃ$_{3}$～$_{8}$シクロアルキルの代表的な例としては、シクロプロピル及びシクロブチルが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１９６】

化学基に関する別の用語の接頭辞として本明細書で使用する場合、「重水素」という用語は、１個以上の水素原子が重水素（「Ｄ」又は「^{2}Ｈ」）で置換されている化学基の修飾を指す。例えば、用語「Ｃ$_{1}$～$_{4}$重水素アルキル」は、１個以上の水素原子がＤで置換されている、本明細書で定義されるようなＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルを指す。Ｃ$_{1}$～$_{4}$重水素アルキルの代表的な例としては、－ＣＨ$_{2}$Ｄ、－ＣＨＤ$_{2}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＤ$_{3}$、－ＣＤＨＣＤ$_{3}$、－ＣＤ$_{2}$ＣＤ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＤ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＤ（ＣＨＤ$_{2}$）$_{2}$、及び－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$Ｄ）（ＣＤ$_{3}$）が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１９７】

本明細書で使用する場合、用語「ハロゲン」は、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉを指す。

【０１９８】

化学基に関する別の用語の接頭辞として本明細書で使用する場合、用語「ハロ」は、１個以上の水素原子が本明細書で定義されるようにハロゲンで置換されている化学基の修飾を指す。ハロゲンは、出現の度に独立して選択される。例えば、用語「Ｃ$_{1}$～$_{4}$ハロアルキル」は、１個以上の水素原子がハロゲンで置換されている、本明細書で定義されるようなＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルを指す。Ｃ$_{1}$～$_{4}$ハロアルキルの代表的な例としては、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦＣｌ、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＦＨＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＦ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＦ（ＣＨＦ$_{2}$）$_{2}$及び－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$Ｆ）（ＣＦ$_{3}$）が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１９９】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される１～８個のヘテロ原子を有する５～２０員の単環式又は二環式又は三環式の芳香環系を指す。特定の好ましい態様では、ヘテロアリールは、５～１０員環系（例えば、５～７員単環式、８～１０員二環式若しくは１１～１４員三環式）又は５～７員環系である。例示的な単環式ヘテロアリール基としては、２－又は３－チエニル、２－又は３－フリル、２－又は３－ピロリル、２－、４－又は５－イミダゾリル、３－、４－又は５－ピラゾリル、２－、４－又は５－チアゾリル、３－、４－又は５－イソチアゾリル、２－、４－又は５－オキサゾリル、３－、４－又は５－イソオキサゾリル、３－又は５－１，２，４－トリアゾリル、４－又は５－１，２，３－トリアゾリル、テトラゾリル、２－、３－又は４－ピリジル、３－又は４－ピリダジニル、３－、４－又は５－ピラジニル、２－ピラジニル、並びに２－、４－及び５－ピリミジニルが挙げられる。例示的な二環式ヘテロアリール基としては、１－、３－、４－、５－、６－、７－又は８－イソキノリニル、２－、３－、４－、５－、６－、７－又は８－キノリニル、１－、３－、４－、５－、６－、７－又は８－イソキノリニル、１－、２－、４－、５－、６－、７－又は８－ベンゾイミダゾリル、及び１－、２－、３－、４－、５－、６－、７－又は８－インドリルが挙げられる。

【０２００】

用語「ヘテロアリール」はまた、ヘテロ芳香環が１個以上のアリール、脂肪族環、又はヘテロシクロアルキル環に縮合されている基を指す。

【０２０１】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクロ」は、飽和又は不飽和非芳香環又は環系を指し、例えば、４、５、６若しくは７員

単環式、７、８、９、１０、１１若しくは１２員二環式又は１０、１１、１２、１３、１４若しくは１５員三環式環系であり、且つＯ、Ｓ及びＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有し、Ｎ及びＳはまた、様々な酸化状態に任意選択的に酸化され得る。複素環式基は、ヘテロ原子又は炭素原子で結合され得る。ヘテロシクロアルキルは、縮合環又は架橋環、及びスピロ環式環を含み得る。ヘテロ環の例としては、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、１，４－ジオキサン、モルホリン、１，４－ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、１，３－ジオキソラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、１，３－ジオキサン、１，３－ジチアン、オキサチアン、チオモルホリン、アゼチジン、チアゾリジン、モルホリンなどが挙げられる。

【０２０２】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される」は通常、対象、特にヒトにおける使用について認識されているものを指す。

【０２０３】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、且つ親化合物の所望の薬理活性を有する化合物の塩を指す。このような塩としては、（１）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成される酸付加塩；若しくは酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸などの有機酸と形成される酸付加塩；又は（２）親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン若しくはアルミニウムイオンにより置き換えられたときに形成される塩；若しくはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、Ｎ－メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミンなどの有機塩基と配位したときに形成される塩が挙げられる。そのような塩の更なる例は、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６（１）：１－１９（１９７７）に見出すことができる。また、Ｓｔａｈｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ，２ｎｄ Ｒｅｖｉｓｅｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（２０１１）も参照されたい。

【０２０４】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬組成物又は製剤を調製するために本明細書で開示される化合物又は塩と組み合わされ得る広範囲の成分を指す。典型的に、賦形剤としては、希釈剤、着色剤、ビヒクル、抗粘着剤、流動促進剤、崩壊剤、香味剤、コーティング剤、結合剤、甘味剤、潤滑剤、吸着剤、保存剤などが挙げられるが、それらに限定されない。

【０２０５】

本明細書で使用する場合、用語「対象」は、ヒト及び動物を指し、霊長動物、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、及びマウスが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態において、対象は、ヒトである。

【０２０６】

本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医学博士若しくは他の臨床医によって求められる組織、系、又は対象の生物学的若しくは医学的応答を誘発する、本明細書で開示される化合物の量を指す。

【０２０７】

一般的な合成手順

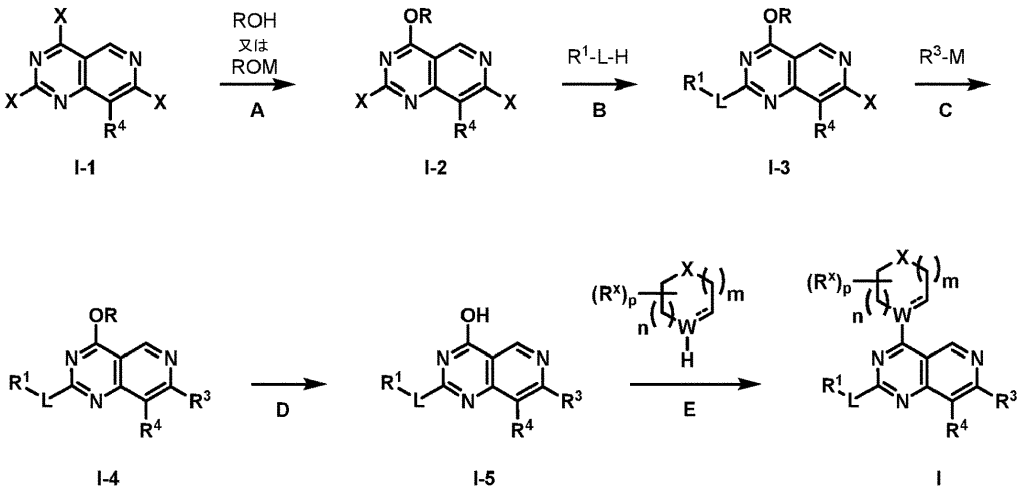
本明細書で提供される化合物は、本節及び以下の節において記載される手順に従って合成することができる。本明細書で記載される合成方法は、例示的なものに過ぎず、本明細書で開示される化合物はまた、当業者によって理解されるように、代替の合成戦略を使用する代替経路によって合成され得る。この一般的な合成手順及び本明細書で提供される具体例は、実例に過ぎず、決して本開示の範囲を限定するものとして解釈すべきではないこ

とが理解されよう。

【０２０８】

一般に、式Ｉの化合物は、以下のスキームに従って合成することができる。以下のスキームで用いられる任意の変数は、別途記載のない限り、式Ｉについて定義されるような変数である。全ての出発材料は、例えば、Ｍｅｒｃｋ　Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｉｎｃ．、Ｆｌｕｏｒｏｃｈｅｍ　Ｌｔｄ、及びＥｎａｍｉｎｅ　Ｌｔｄ．から市販されているか、又は当技術分野において公知であり、通常の技術を用いる公知の手順を使用することによって合成してもよい。出発材料はまた、本明細書で開示される手順によって合成してもよい。本節で述べられるスキームに関する溶媒、反応温度、及び試薬などの好適な反応条件は、本明細書に提供される実施例に見出され得る。

【化１４５】

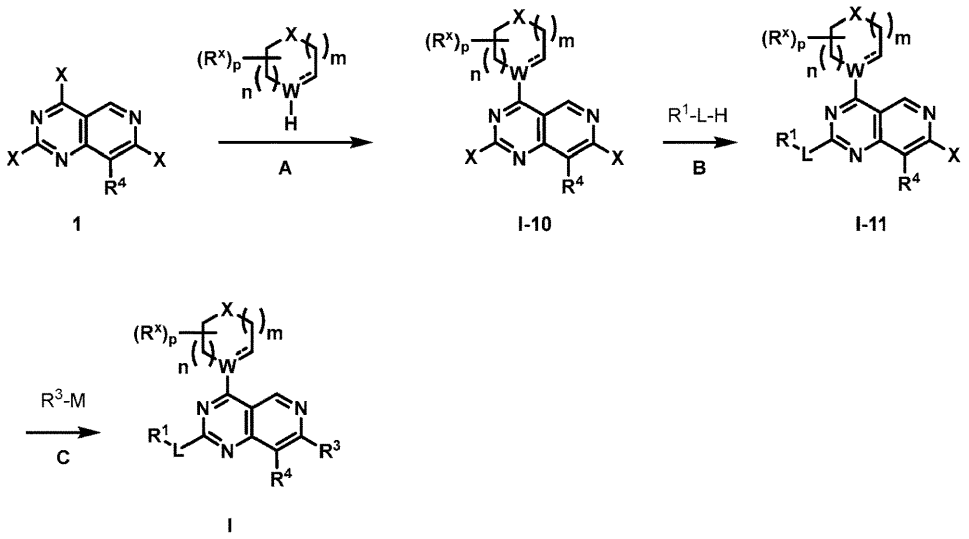


スキームＩ

【０２０９】

式（Ｉ）の化合物は、スキームＩに従って調製することができる。工程Ａにおいて、１，４－ジオキサンなどの溶媒中で、ベンジルアルコールなどの脂肪族アルコール、及びヒューニッヒ塩基などの塩基、又はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどの金属アルコキシドで化合物（Ｉ－１）を処理し、化合物（Ｉ－２）を得る。工程Ｂにおいて、アセトニトリルなどの溶媒中、ヒューニッヒ塩基などの塩基の存在下で、式R^1－Ｌ－Ｈを有する求核剤と化合物（Ｉ－２）をS_NAr反応させ、化合物（Ｉ－３）を得る。工程Ｃにおいて、化合物（Ｉ－３）を有機金属試薬又はボロン酸（エステル）とカップリングさせ、化合物（Ｉ－４）を提供する。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基の有無に関係なく、溶媒又は溶媒の混合物、例えば１，４－ジオキサン及び水、並びにｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３などの触媒中で進行する。工程Ｄにおいて、化合物（Ｉ－４）を好適な一連の試薬、例えば、H_2と共にＰｄ／Ｃで処理してアルキル基Ｒを除去し、化合物（Ｉ－５）を得る。工程Ｅにおいて、ＤＭＡなどの溶媒中、ＨＡＴＵなどのカップリング試薬及びヒューニッヒ塩基などの塩基の存在下で、任意選択的に置換された環状アミンで化合物（Ｉ－５）を処理し、式（Ｉ）の化合物を得る。いくつかの場合では、種R^3は保護基を含むが、合成順序の工程Ｄ中又は工程Ｅの後に除去することができる。

【化１４６】



スキームII

【０２１０】

式（Ｉ）の化合物はまた、スキームＩＩに従って調製することもできる。工程Ａにおいて、ジクロロメタンなどの溶媒中、ヒューニッヒ塩基などの塩基の存在下、任意選択的に置換された環状アミンと化合物（１）をS_NAr反応させ、化合物（Ｉ－１０）を得る。工程Ｂにおいて、アセトニトリルなどの溶媒中、ヒューニッヒ塩基などの塩基の存在下で、式R^1－Ｌ－Ｈを有する求核剤と化合物（Ｉ－１０）をS_NAr反応させ、化合物（Ｉ－１１）を得る。工程Ｃにおいて、化合物（Ｉ－１１）を有機金属試薬又はボロン酸（エステル）とカップリングさせ、式（Ｉ）の化合物を提供する。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基の有無にかかわらず、溶媒又は１，４－ジオキサンと水などの溶媒の混合物、及びｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３などの触媒中で進行する。いくつかの場合では、種R^3は保護基を含むが、合成順序の工程Ｃの後に除去することができる。

【実施例】

【０２１１】

本節では、式Ｉの化合物の具体例及びその製造方法を提供する。

【０２１２】

略称一覧

【０２１３】

【表２】

表１

Ac	アセチル
AcOH	酢酸
aq 又は aq.	水性
Bn	ベンジル
B_2pin_2	ビス(ピナコラト)ジボロン
BOC 又は Boc	*tert*-ブチルオキシカルボニル
cataCXium A Pd G3	メシレート[(ジ(1-アダマンチル)-*n*-ブチルホスフィン)-2-(2′-アミノ-1,1′-ビフェニル)]パラジウム(II)
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
CbzCl	クロロギ酸ベンジル
COD 又は cod	1,5-シクロオクタジエン
DABCO	1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
DMA	*N*,*N*-ジメチルアセトアミド
DMF	*N*,*N*-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf, DPPF 又は dppf	1,1′-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
Dtbbpy	4,4′-ジ-*tert*-ブチル-2,2′-ジピリジル
eq 又は eq. 又は equiv.	当量
ESI 又は ES	エレクトロスプレーイオン化法

【０２１４】

【表３】

Et	エチル
EtOAc	酢酸エチル
G	グラム
H	時間
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
HBpin	4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
HMPA	ヘキサメチルホスホルアミド
HOAc	酢酸
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
iPr	イソ-プロピル
iPr_2NEt 又は DIPEA	*N*-エチルジイソプロピルアミン(ヒューニッヒ塩基)
KOAc	酢酸カリウム
LC MS, LCMS, LC-MS 又は LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析
LHMDS 又は LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
m/z	電荷で除算した質量
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
Mg	ミリグラム
Min	分
mL	ミリリットル
MS	質量スペクトル
NMR	核磁気共鳴
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, $Pd(dppf)Cl_2$	[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)ジクロロメタン錯体
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[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)

【０２１５】

【表４】

$Pd(PPh_3)_4$	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Ph	フェニル
PhMe	トルエン
Pin	ピナコラト
PMB	4-メトキシベンジル
Rbf	丸底フラスコ
RP-HPLC	逆相高圧液体クロマトグラフィー
RT 又は rt 又は r.t.	室温
sat.又は satd.	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TBAF	フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム
TBDPS	*tert*-ブチルジフェニルシリル
TBDPSCl	塩化 *tert*-ブチルジフェニルシリル
tBu	*tert*-ブチル
TC	チオフェン-2-カルボキシレート
TEA 又は Et_3N	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
TIPS	トリイソプロピルシリル
UV	紫外線

【０２１６】

一般的な分析方法及び精製方法

本節では、本明細書で提供される特定の実施例を調製するために使用される一般的な分析方法及び精製方法の説明が提供される。

【０２１７】

クロマトグラフィー：別途指示しない限り、粗生成物を含有する残渣は、粗製物質又は濃縮物をフラッシュシリカ（ＳｉＯ$_2$）で予め充填されたＢｉｏｔａｇｅ又はＩＳＣＯブランドのシリカゲルカラムに通し、生成物を指示通りの溶媒勾配でカラムから溶出することによって精製した。

【０２１８】

分取ＨＰＬＣ法：指示される場合、本明細書に記載される化合物は、以下の２つのＨＰＬＣカラム：（ａ）Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉカラム（５ミクロン、Ｃ１８、１５０×３０ｍｍ）又は（ｂ）Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－ｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨカラム（５ミクロン、Ｃ１８、１００×３０ｍｍ）の一方を使用したＷａｔｅｒｓ　Ｆｒａｃｔｉｏｎｌｙｎｘ又はＧｉｌｓｏｎセミ分取ＨＰＬＣ－ＭＳシステムを用いる逆相ＨＰＬＣによって精製した。機器を介した典型的なランは、水（０．１％ギ酸）中１０％（ｖ／ｖ）～１００％のＭｅＣＮ（０．１％ｖ／ｖギ酸）の直線勾配で、１０分かけて４５ｍＬ／分で溶出することを含む；条件は、最適な分離を達成するために変動させてもよい。

【０２１９】

プロトンＮＭＲスペクトル：別段の指示がない限り、全ての^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　ＮＭＲ機器において３００、４００又は５００ＭＨｚで収集した。全ての観察されるプロトンは、内部溶媒ピークを基準として使用するテトラメチルシラン（ＴＭＳ）からの百万分率（ｐｐｍ）低磁場として報告される。^{1}Ｈシグナルの一部は、Ｍｅ

ＯＤからのＤとの交換、又はシグナル抑制のために欠落している場合がある。

【０２２０】

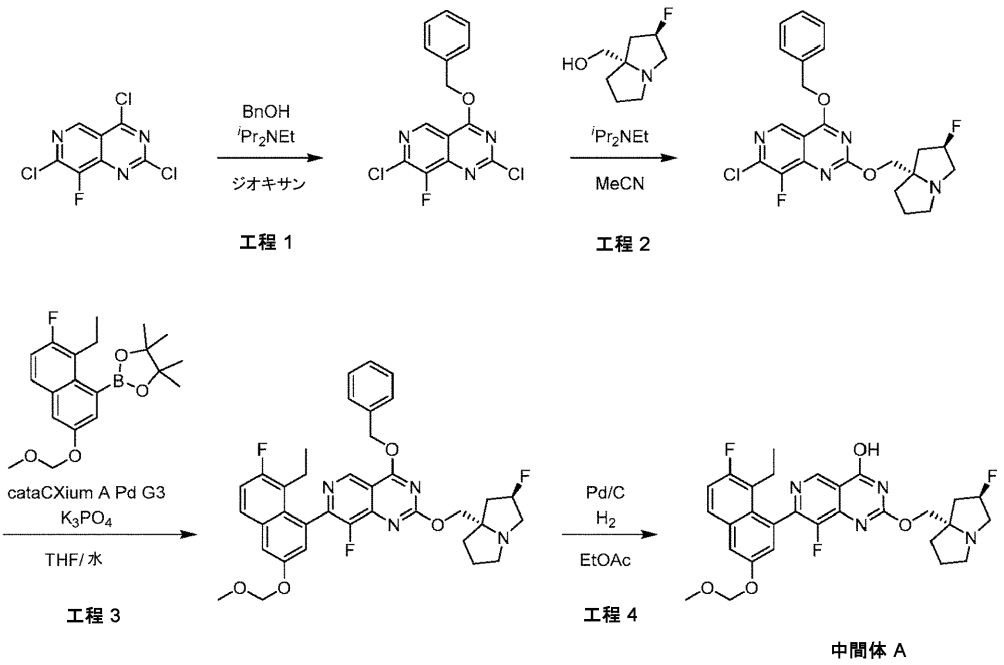
質量スペクトル（ＭＳ）：　別段の指示がない限り、出発材料、中間体及び／又は例示化合物に関する全ての質量スペクトルデータは、［Ｍ＋Ｈ］＋分子イオンを有する質量／電荷（ｍ／ｚ）として報告される。報告される分子イオンは、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ／ＭＳシステムを使用したエレクトロスプレー検出法（一般にＥＳＩ　ＭＳと称される）によって得た。当業者により理解されるように、臭素などの同位体原子を有する化合物は、検出された同位体パターンに従って一般に報告される。

【０２２１】

中間体の調製

７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（中間体Ａ）

【化１４７】



工程１：４－（ベンジルオキシ）－２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン。活性化させた３Åモレキュラーシーブを充填した２５０ｍＬの丸底フラスコに、１，４－ジオキサン（４８ｍＬ）、ＤＩＰＥＡ（９．２２ｇ、１２．５ｍＬ、７１．３ｍｍｏｌ）、ベンジルアルコール（３．８６ｇ、３．７ｍＬ、３５．７ｍｍｏｌ）及び２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（６．００ｇ、２３．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８５℃で２時間撹拌した。揮発性物質を真空で除去し、残渣をヘプタン中０～１００％の３：１　ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨブレンドで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、４－（ベンジルオキシ）－２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３．３０ｇ、１０．１８ｍｍｏｌ、収率４３％）を得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　３２５．９　（Ｍ＋Ｈ）＋．

【０２２２】

工程２：４－（ベンジルオキシ）－７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，７ａＲ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン。４－（ベンジルオキシ）－２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３．３０ｇ、１０．１８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２０ｍＬ）溶液に、（（２Ｓ，７ａＲ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピ

ロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（１．７８ｇ、１１．２０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５．２６ｇ、７．１ｍＬ、４０．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８０℃で１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、２％トリエチルアミンを添加したヘプタン中０～１００％の３：１　ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨブレンドで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって混合物を精製し、４－（ベンジルオキシ）－７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，７ａＲ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２．６０ｇ、５．８２ｍｍｏｌ、収率５７％）を得た：ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　４４７．０　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２２３】

工程３：４－（ベンジルオキシ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン。４－（ベンジルオキシ）－７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｓ，７ａＲ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２．６０ｇ、５．８２ｍｍｏｌ）及び２－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３．１４ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１７ｍＬ）及び水（１．７ｍＬ）の溶液に、リン酸カリウム（３．７０ｇ、１７．４５ｍｍｏｌ）及びｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（０．８５ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。２％トリエチルアミン添加剤を含むヘプタン中０～５０％の３：１　ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨブレンドで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって反応混合物を精製し、４－（ベンジルオキシ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２．４２ｇ、３．７５ｍｍｏｌ、収率６５％）を得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：６４５．０　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

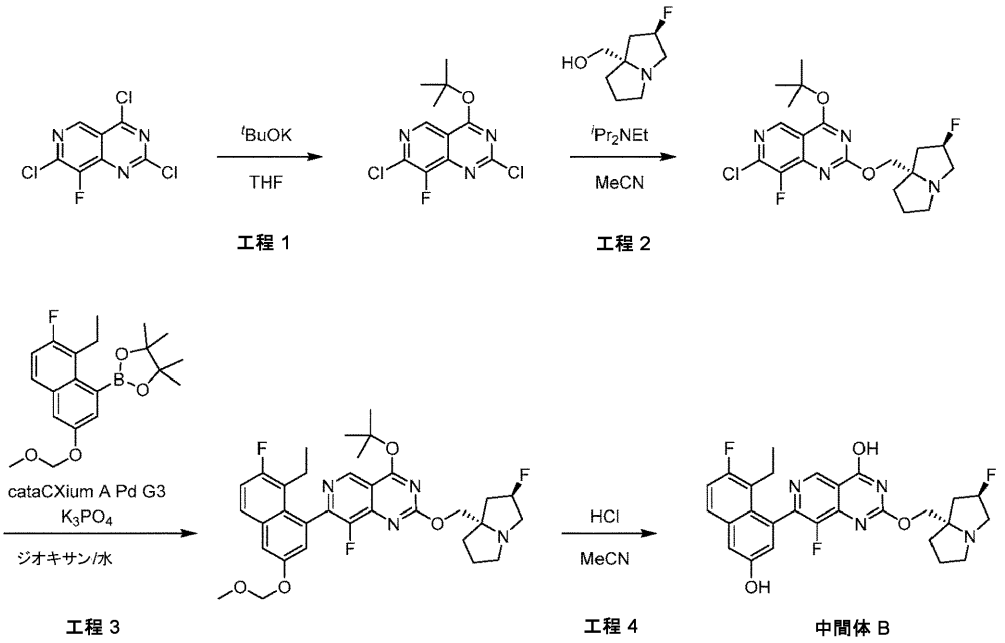
【０２２４】

工程４：７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール。４－（ベンジルオキシ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２．４２ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（７５ｍＬ）に溶解した。パラジウム炭素（０．８０ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をH_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。セライトを通して混合物を濾過し、濾滓を濾液が透明になるまでＤＣＭ：ＭｅＯＨ（２：１）で洗浄した。揮発性物質を真空で除去し、７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オールをわずかに茶色がかった泡状物として得、これを更に精製することなく使用した。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　５５５．０　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２２５】

７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（中間体Ｂ）

【化１４８】



工程１：４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン。－４０℃のＴＨＦ（３．５ｍＬ）中の２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２．５０ｇ、９．９０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１４．９ｍＬ、１４．８５ｍｍｏｌ）を０．５時間かけてゆっくりと添加した。１時間後、更にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２．５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を－４０℃で１０分間撹拌した後、氷及び飽和水酸化アンモニウム水溶液に注ぎ入れ、その後ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機物質を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をヘプタン中０～２０％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１．１２ｇ、３．８６ｍｍｏｌ、収率３９％）を得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　２３４．０　（Ｍ－^{t}Ｂｕ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２６】

工程２：４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン。１０ｍＬのマイクロ波反応容器に入ったＭｅＣＮ（６．０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．５８ｇ、２．００ｍｍｏｌ）、（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（０．４５ｇ、２．８０ｍｍｏｌ）及び１，１’－ジメチルトリエチルアミン（１．０３ｇ、１．４ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ）の混合物にマイクロ波照射を施した（７５℃で１６時間）。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製混合物をＤＣＭ中０～５０％（ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ）の勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．６６ｇ、１．６０ｍｍｏｌ、収率８０％）をオフホワイトの固形物として得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　４１３．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２７】

工程３：４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［

４，３－ｄ］ピリミジン。５ｍＬのマイクロ波反応容器に、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．６６ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、２－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．９２ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）、ｃａｔａＣＸｉｕｍ Ａ Ｐｄ Ｇ３（０．２３ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及び三塩基性リン酸カリウム（０．８５ｇ、４．００ｍｍｏｌ）を入れ、その後１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）と水（１．８ｍＬ）を入れた。得られた混合物を窒素で１０分間パージした後、密閉してマイクロ波の下で８５℃で３時間照射した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗残渣をＤＣＭ中０～５０％（ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ）の勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．８４ｇ、１．３８ｍｍｏｌ、収率８６％）を無色の膜として得た。ｍ／ｚ （ＥＳＩ）： ６１１．２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

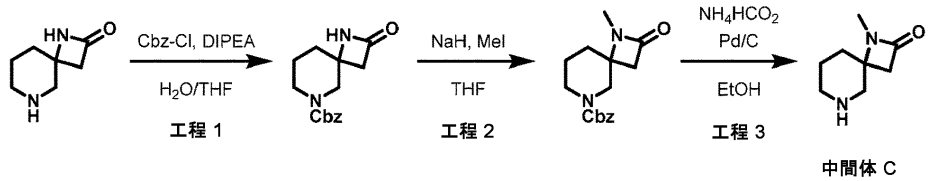
【０２２８】

工程４：７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール。ＭｅＣＮ（２．０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．８４ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、１２ｍＬ、４８．１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で０．５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗残渣をＭｅＯＨ／ＤＣＭに溶解し、水浴で冷却して水酸化アンモニウムで中和した後に、シリカゲルのプレカラムに充填し、ＤＣＭ中０～５０％（ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ）の勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（０．３９ｇ、０．７６ｍｍｏｌ、収率５６％）をオフホワイトの固形物として得た。ｍ／ｚ （ＥＳＩ）： ５１１．０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２９】

１－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（中間体Ｃ）

【化１４９】



工程１：ベンジル２－オキソ－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－カルボキシレート。１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（０．３０ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（５．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）に溶解した。混合物を０℃に冷却し、ＤＩＰＥＡ（０．８３ｍｇ、１．１ｍＬ、６．４２ｍｍｏｌ）を添加し、その後Ｃｂｚ－Ｃｌ（０．４４ｇ、０．３７ｍＬ、２．５７ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温まで温め、次いで３時間撹拌した。水（５ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させて濾過し、真空で濃縮した

。粗製混合物をヘプタン中０～７０％の３：１　ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ベンジル２－オキソ－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－カルボキシレート（０．４７ｇ、１．７ｍｍｏｌ、収率７９％）を無色の油状物として得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　２７５．０　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２３０】

工程２：ベンジル１－メチル－２－オキソ－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－カルボキシレート。ベンジル２－オキソ－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－カルボキシレート（０．２６ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（９．５ｍＬ）に溶解した。混合物を０℃に冷却し、水素化ナトリウム（４６ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で４５分間撹拌し、その後ヨードメタン（０．１６ｇ、０．０７ｍＬ、１．１４ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温まで温め、次いで３時間撹拌した。次いで、混合物を０℃に冷却した後、飽和NH_4Cl溶液（５ｍＬ）をゆっくりと添加した。次いで、反応物を撹拌し、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させて濾過し、揮発性物質を真空で除去した。粗製混合物をヘプタン中０～１００％の３：１　ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ベンジル１－メチル－２－オキソ－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－カルボキシレート（９８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、収率３６％）を茶色の油状物として得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　２８９．０　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２３１】

工程３：１－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン。ベンジル１－メチル－２－オキソ－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－カルボキシレート（９８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ギ酸アンモニウム（０．１１ｇ、１．７ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（０．１１ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をエタノール（４．０ｍＬ）中で混合し、反応物を４０℃で２時間撹拌した。セライトを通して混合物を濾過し、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）で洗浄した。揮発性物質を真空で除去し、１－メチル－１，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（５１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、収率９７％）を無色の油状物として得、これを更に精製することなく使用した。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　１５５．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２３２】

７－メチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール２，２，２－トリフルオロアセテート（中間体Ｄ）

【化１５０】



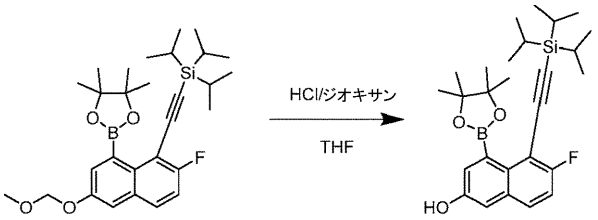
中間体 D

ｔｅｒｔ－ブチル７－オキソ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－カルボキシレート（０．１０ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．２ｍＬ）に溶解した。溶液を０℃に冷却した。メチルマグネシウムブロミド（ジエチルエーテル中３．０Ｍ、０．１８ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を０℃で２時間撹拌した。この溶液に飽和NH_4Cl（５ｍＬ）を滴加した。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させて濾過し、揮発性物質を真空で除去した。次いで、残渣をＤＣＭ（４．０ｍＬ）及びＴＦＡ（１．０ｍＬ）に溶解した。反応物を室温で３時間撹拌した。揮発性物質を真空で除去し、７－メチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－オール２，２，２－トリフルオロアセテートを得、これを更に操作することなく次の工程に使用した。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　１４２．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２３３】

６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－２－オール（中間体Ｅ１）

【化１５１】



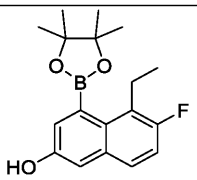
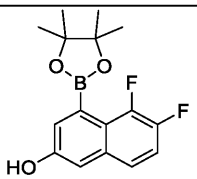
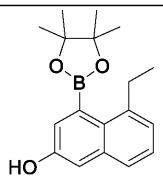
中間体 E1

（（２－フルオロ－６－（メトキシメトキシ）－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（１．００ｇ、１．９５ｍｍｏｌ、ＬａｂＮｅｔｗｏｒｋ）をテトラヒドロフラン（４ｍＬ）に溶解した。ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、０．７１ｇ、０．７１ｍＬ、１９．５１ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いで揮発性物質を真空で除去した。残渣を０～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－２－オール（０．８９ｇ、１．９０ｍｍｏｌ、収率９７％）を得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　４６９．０　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２３４】

【表５】

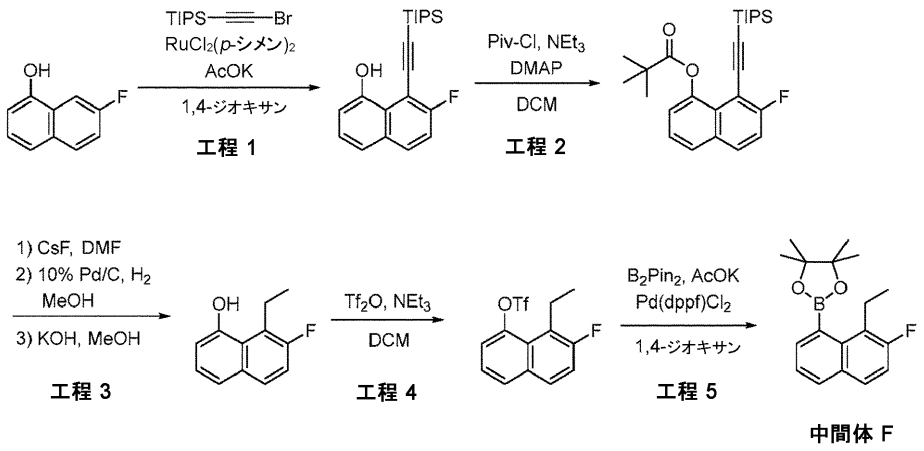
表 2: 更なる中間体。中間体 E1 に類似した方法で調製した。

中間体番号	構造	名称	試薬	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$
E2		5-エチル-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール	2-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(CAS 番号: 2621932-48-5, PharmaBlock)	317.2
E3		5,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール	2-(7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(CAS 番号: 2621935-35-9, LabNetwork)	307.0
E4		5-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール	2-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(CAS 番号: 2621932-60-1, LabNetwork)	299.2

【０２３５】

２－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｆ）

【化１５２】



工程１：７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－オール。プレッシャーリリーフバイアルに、酢酸カリウム（１．２１ｇ、１２．３ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）、７－フルオロ－１－ナフトール（１．００ｇ、６．１７ｍｍｏｌ、Ｅｎａｍｉｎｅ）、ジクロロ（ｐ－シメン）ルテニウム（ＩＩ）二量体（０．３８ｇ、０．６２ｍｍｏｌ、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を充填し、次いで窒素で５分間パージした。次いで、この固形物を１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中に懸濁させ、（ブロモエチニル）トリイソプロピルシラン（１．７７ｇ、１．６３ｍＬ、６．７８ｍｍｏｌ、Ｅｎａｍｉｎｅ）を添加した。次いで、反応物を１１０℃で１８時間撹拌し、続いて室温で２日撹拌した。揮発性物質を真空で除去し、粗製物質をシリカゲルに吸収させた。粗生成物をヘプタン中０～２０％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－オール（１．９０ｇ、５．５５ｍｍｏｌ、収率９０％）を黄色の油状物として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，　＋ｖｅイオン）：　３４３．０　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２３６】

工程２：７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イルピバレート。７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－オール（１．００ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１１ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。ＤＭＡＰ（０．０７ｇ、０．５８ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）及びＴＥＡ（０．８９ｇ、１．２３ｍＬ、８．７６ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加し、その後塩化ピバロイル（１．０６ｇ、１．０８ｍＬ、８．７６ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を滴加した。混合物を室温まで温め、４５分間撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させた。揮発性物質を真空で除去し、粗製物質をヘプタン中０～１０％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イルピバレート（１．１３ｇ、２．６５ｍｍｏｌ、収率９１％）を黄色の結晶性固形物として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，　＋ｖｅイオン）：　４２７．４　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２３７】

工程３：８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－オール。シンチレーションバイアルに７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イルピバレート（１．１３ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）を充填し、ＤＭＦ（１２ｍＬ）に溶解した。フッ化セシウム（４．０２ｇ、２６．５ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加し、この混合物を室温で３０分間撹拌した。水（１００ｍＬ）を添加し、水相をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、次いで揮発性物質を真空で除去して８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イルピバレート（０．７２ｇ、２．６５ｍｍｏｌ、定量的収率）を黄色い粗製油状物として得、これを更に精製することなく使用した。

【０２３８】

８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イルピバレート（０．７２ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（９ｍＬ）に溶解し、パラジウム炭素（８５ｍｇ、０．７９５ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加した。反応容器をH_2でパージし、次いでH_2雰囲気（１５ｐｓｉ）下で室温で２時間撹拌した。セライトを通して混合物を濾過し、濾液が透明になるまでＥｔＯＡｃで洗浄し、揮発性物質を真空で除去した。次いで、粗製物質をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、水酸化カリウム（０．４５ｇ、７．９５ｍｍｏｌ、ＶＷＲ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，ＬＬＣ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、１ＭのＨＣｌ水溶液を使用して、溶液のｐＨをｐＨ＝３に調整した。水（２０ｍＬ）を添加し、水相をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、揮発性物質を真空で除去した。ヘプタン中０～２０％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによっ

て粗製物質を精製し、３工程かけて８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－オール（０．３５ｇ、１．８４ｍｍｏｌ、収率７０％）を黄色の油状物として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，　＋ｖｅイオン）：　１９１．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２３９】

工程４：８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート。８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－オール（０．３５ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）をＤＣＭに溶解し、０℃に冷却した。ＴＥＡ（０．２８ｇ、０．３９ｍＬ、２．７６ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加し、その後１ＭのＴｆ$_2$Ｏ溶液（２．０２ｍＬ、２．０２ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を滴加した。混合物を室温で２０分間撹拌し、氷水（２０ｍＬ）に注ぎ入れた。水相をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、揮発性物質を真空で除去した。粗製混合物をヘプタン中０～５％のＥｔＯＡｃの勾配を用いて溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（０．４７ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、収率８０％）を無色の油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　ｐｐｍ　７．８６（ｄｄ，Ｊ＝８．３，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝９．４，６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｔ，Ｊ＝７．７，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｑｄ，Ｊ＝７．５，２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

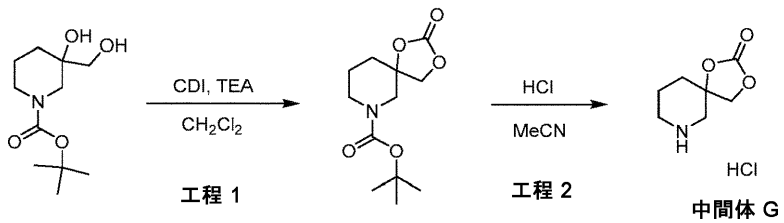
【０２４０】

工程５：２－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン。酢酸カリウム（０．４３ｇ、４．３８ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）をプレッシャーリリーフバイアルに入れ、真空下で乾燥させた。次いで、８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（０．４７ｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．７４ｇ、２．９２ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ　Ｉｎｃ．）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．１１ｇ、０．１５ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加し、混合物を９０℃で３時間、次いで室温で１２時間撹拌した。揮発性物質を真空で除去し、粗製混合物をヘプタン中０～１５％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、２－（８－エチル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．１５ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、収率３４％）を黄色のワックスとして得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，　＋ｖｅイオン）：　３０１．０　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２４１】

１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン塩酸塩（中間体Ｇ）

【化１５３】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート。４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．７５ｇ、３．２４ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ　Ｉｎｃ．）、１，１’－カルボニルジイミダゾール（０．６３ｇ、３．８９ｍｍｏｌ、Ａｃｒｏｓ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ）、及びトリエチル

アミン（０．３９ｇ、０．５５ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）を充填した。ジクロロメタン（１６ｍＬ）を添加し、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して粗油を得、次いでヘプタン中０～１００％のＥｔＯＡｃ（２％トリエチルアミンを含む）の勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（０．８３ｇ、３．２１ｍｍｏｌ、収率９９％）を無色の油状物として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：２０２．２（Ｍ＋Ｈ－Ｂｕ）$^{+}$．

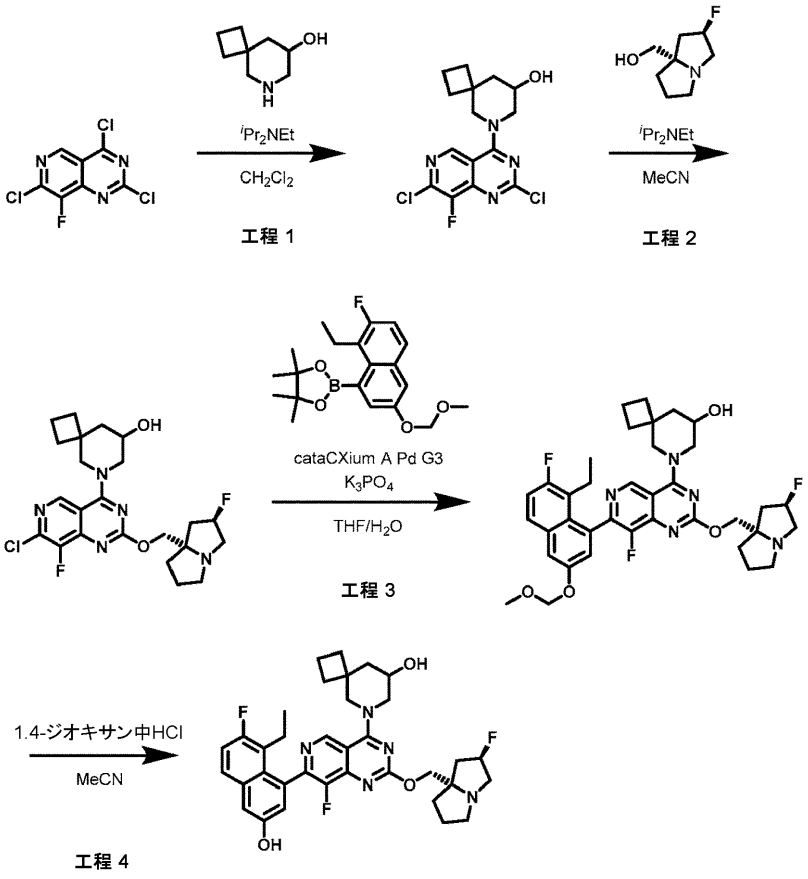
【０２４２】

工程２：１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン塩酸塩。４０ｍＬのバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（０．６５ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）を充填し、アセトニトリル（２５ｍＬ）で希釈した。次いで、１，４－ジオキサン中４ＭのＨＣｌ（６．３ｍＬ、２５．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で撹拌した。１．５時間後、反応物を減圧下で濃縮し、１，３－ジオキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－２－オン塩酸塩（０．４１ｇ、２．１３ｍｍｏｌ、収率８４％）を白色の固形物として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：１５８．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２４３】

６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール（実施例１）

【化１５４】



実施例 1

工程１：６－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール。ＤＣＭ（４．０ｍＬ）中の２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．２０ｇ、０．

７９ｍｍｏｌ、ＬａｂＮｅｔｗｏｒｋ）の混合物を、０℃に冷却した。次いで、６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール（０．１３ｇ、０．９５ｍｍｏｌ、Ｅｎａｍｉｎｅ）を添加し、その後ＤＩＰＥＡ（０．１２ｇ、０．１７ｍＬ、０．９５ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、粗製物質を更に精製することなく次の工程で使用した。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　３５７．１　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２４４】

工程２：６－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール。上記の粗製６－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オールを、次いでＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．３ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（２．６ｍＬ）に溶解した。炭酸セシウム（０．７７ｇ、２．３８ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（０．２５ｇ、１．５９ｍｍｏｌ、ＬａｂＮｅｔｗｏｒｋ）及び１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（１８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加し、混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$上で乾燥させた。溶液を濾過して真空で濃縮し、粗製物質を淡黄色の油状物として得た。粗製物質をヘプタン中０～１００％の３：１　ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨの勾配で溶出するシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、６－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール（９８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、収率２６％）をオレンジ色の固形物として得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　４８０．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２４５】

工程３：６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール。２０ｍＬのバイアルに、ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（７４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、リン酸カリウム（０．１３ｇ、０．６１ｍｍｏｌ、Ａｃｒｏｓ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ）、２－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．１５ｇ、０．４１ｍｍｏｌ、ＬａｂＮｅｔｗｏｒｋ）、６－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール（９８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、水（０．２ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１．９ｍＬ）を充填した。反応物を６０℃で１時間撹拌した。冷却後、２％トリエチルアミンを添加したヘプタン中０～１００％の３：１　ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって粗製混合物を精製し、６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール（０．１３ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、収率９２％）を得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　６７８．４　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２４６】

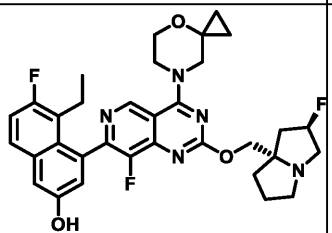
工程４：６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イ

ル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール。２０ｍＬのバイアルに、６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール（０．１３ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、１．２ｍＬ、４．６８ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）及びアセトニトリル（３．５ｍＬ）を０℃で添加した。反応物を同じ温度で３０分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。逆相ＨＰＬＣで粗製物質を精製し、２，２，２－トリフルオロアセテートとして、６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－８－オール（７３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率５２％）を淡黄色の固形物をして得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：６３４．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ｐｐｍ ９．３０（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝７．７，２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４８－５．７１（ｍ，１Ｈ），４．７２（ｍ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４８－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．８５－４．０３（ｍ，４Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，９．１，３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．９６－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．７９（ｍ，２Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２４７】

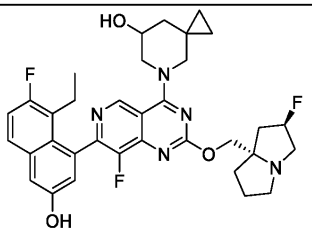
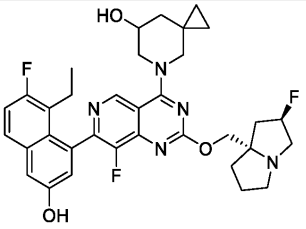
【表６】

表 3: 実施例 2～26。実施例 1 に類似した方法で調製した。

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
2		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール	2,2,2-トリフルオロアセテート	工程 1: 4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩(CAS 番号: 1427195-23-0, J & W Pharmlab, LLC)	

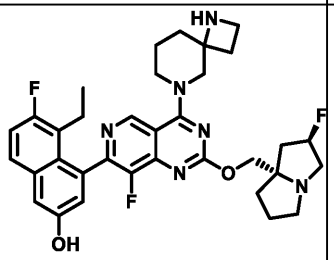
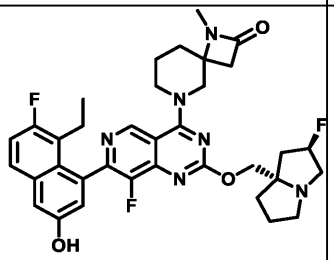
【０２４８】

【表７】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
3		5-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-オール 異性体 1	遊離塩基	**工程 1**: 5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-オール塩酸塩(CAS 番号: 2248351-69-9, Enamine)	**工程 2** 後のキラル分離。詳細は下記に含まれる。 2%トリエチルアミンを含むヘプタン中 3:1 EtOAc/EtOH で溶出するシリカゲルで生成物を精製した。
4		5-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-オール 異性体 2	遊離塩基	**工程 1**: 5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-オール塩酸塩(CAS 番号: 2248351-69-9, Enamine)	**工程 2** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。 2%トリエチルアミンを含むヘプタン中 3:1 EtOAc/EtOH で溶出するシリカゲルで生成物を精製した。

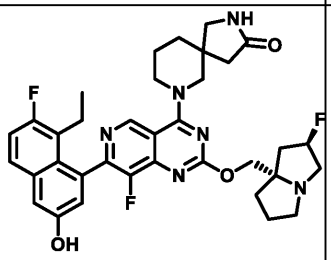
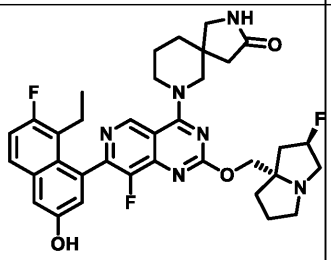
【０２４９】

【表８】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
5		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(1,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: *tert*-ブチル 1,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-カルボキシレート (CAS 番号: 129271-98-3, Synthonix)	
6		6-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-オン	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-オン(**中間体 C**)	

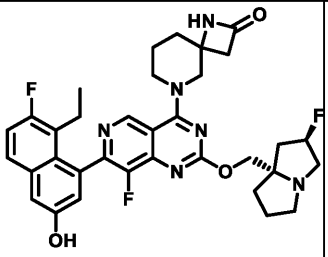
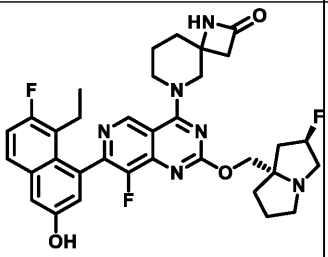
【０２５０】

【表９】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
7		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 異性体 1	遊離塩基	**工程 1**: 2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(CAS 番号: 1158750-89-0, Combi-Blocks Inc.)	**工程 4** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。
8		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 異性体 2	遊離塩基	**工程 1**: 2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン(CAS 番号: 1158750-89-0, Combi-Blocks Inc.)	**工程 4** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。

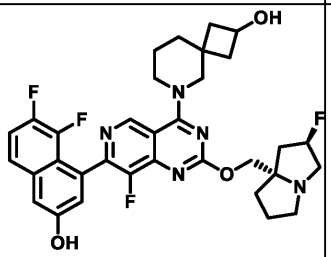
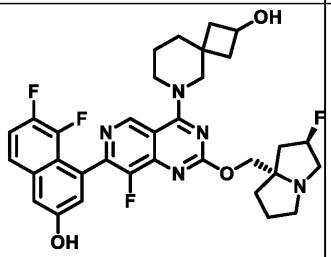
【０２５１】

【表１０】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
9		6-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-オン 異性体 1	遊離塩基	**工程 1**: 1,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-オン(CAS 番号: 1567085-15-7, ACTIVATE SCIENTIFIC GmbH)	**工程 4** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。
10		6-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-オン 異性体 2	遊離塩基	**工程 1**: 1,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-オン(CAS 番号: 1567085-15-7, ACTIVATE SCIENTIFIC GmbH)	**工程 4** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。

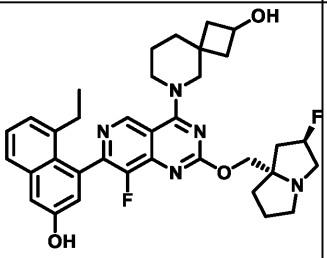
【０２５２】

【表１１】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
11		6-(7-(7,8-ジフルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オール 異性体 1	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 6-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩 (CAS 番号: 1359704-57-6, Pharmablock, Inc.) **工程 3**: 2-(7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(CAS 番号: 2621935-35-9, LabNetwork)	**工程 2** の後に更なる工程を行う。詳細は下記に含まれる。
12		6-(7-(7,8-ジフルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オール 異性体 2	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 6-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩 (CAS 番号: 1359704-57-6, Pharmablock, Inc.) **工程 3**: 2-(7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(CAS 番号: 2621935-35-9, LabNetwork)	**工程 2** の後に更なる工程を行う。詳細は下記に含まれる。

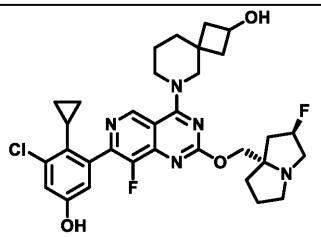
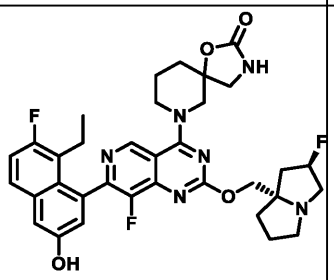
【０２５３】

【表１２】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
13		6-(7-(8-エチル-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オール 異性体 1	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 6-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩(CAS 番号: 1359704-57-6, Pharmablock, Inc.) **工程 3**: 2-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (CAS 番号: 2621932-60-1, LabNetwork)	**実施例 11** と同様、**工程 2** の後に更なる工程を行う。

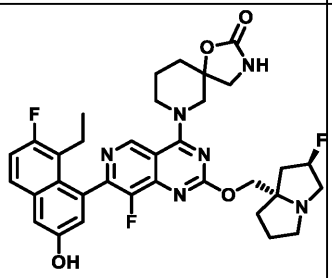
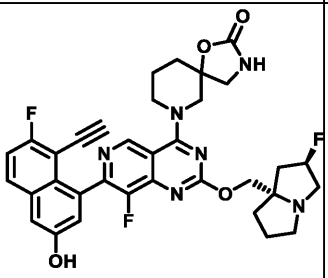
【０２５４】

【表１３】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
14		6-(7-(3-クロロ-2-シクロプロピル-5-ヒドロキシフェニル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オール 異性体 1	遊離塩基	**工程 1**: 6-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩(CAS 番号: 1359704-57-6, Pharmablock, Inc.) **工程 3**: 2-(3-クロロ-2-シクロプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (CAS 番号: 2621936-26-1, LabNetwork)	**実施例 11** と同様、**工程 2** の後に更なる工程を行う。精製は、MeOH を共溶媒とし、30～50%の勾配で SFC/MS により行った。カラム: 基本的な 20×150mm 流量: 100mL/分。
15		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン 異性体 1	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン(CAS 番号: 1308384-36-2, ChemSpace) **工程 3**: 5-エチル-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール(**中間体 E2**)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。 **工程 4** は行わない。

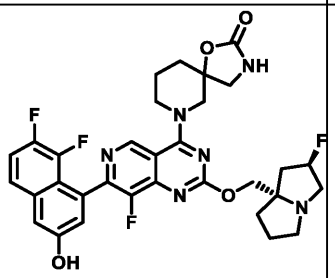
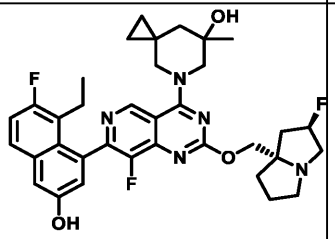
【０２５５】

【表１４】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
16		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン 異性体 2	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン(CAS番号: 1308384-36-2, ChemSpace) **工程 3**: 5-エチル-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール(**中間体 E2**)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。 **工程 4** は行わない。
17		7-(7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン 異性体 1	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン(CAS番号: 1308384-36-2, ChemSpace) **工程 3:** 6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-オール(**中間体 E1**)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。 **工程 4** は行わない。 **工程 3** の後に更なる工程を行う。詳細は下記に含まれる。

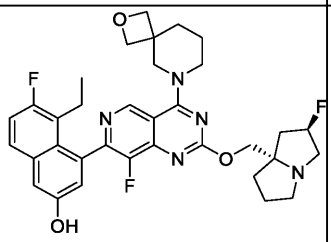
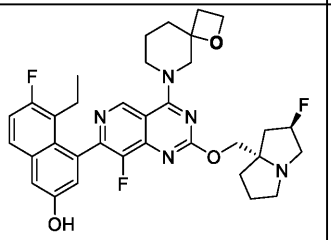
【０２５６】

【表１５】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
18		7-(7-(7,8-ジフルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン 異性体 1	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン(CAS番号: 1308384-36-2, ChemSpace) **工程 3**: 2-(7,8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(CAS番号: 2621935-35-9, LabNetwork)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。
19		5-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-7-メチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-オール	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 7-メチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-オール 2,2,2-トリフルオロアセテート (**中間体 D**)	

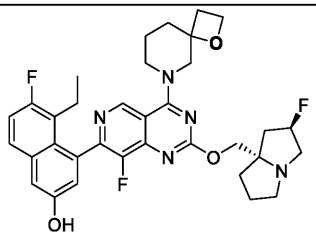
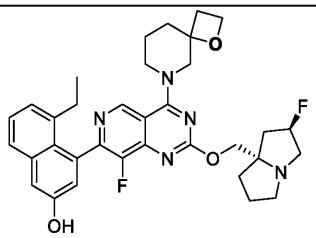
【０２５７】

【表１６】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
20		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(CAS 番号: 1414885-19-0, Enamine)	**工程 2**: NaH と THF を使用した。 **工程 4**: TFA を使用した。
21		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール 異性体 1	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート(CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.) **工程 3**: 5-エチル-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール(**中間体 E2**)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。 **工程 2**: NaH と THF を使用した。 **工程 4** は行わない。

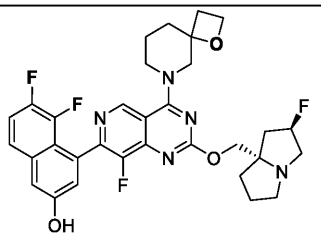
【０２５８】

【表１７】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
22		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール 異性体 2	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート(CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.) **工程 3**: 5-エチル-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール(**中間体 E2**)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。 **工程 2**: NaH と THF を使用した。 **工程 4** は行わない。
23		5-エチル-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール 異性体 1	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート(CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.) **工程 3**: 5-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール(**中間体 E4**)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。 **工程 2**: NaH と THF を使用した。 **工程 4** は行わない。

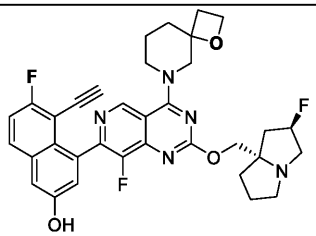
【０２５９】

【表１８】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
24		5,6-ジフルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール 異性体 1	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート(CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.) **工程 3**: 5,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール(**中間体 E3**)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。 **工程 2**: NaH と THF を使用した。 **工程 4** は行わない。

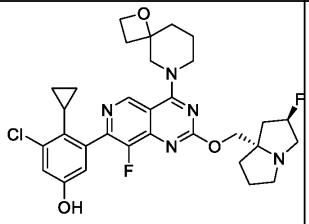
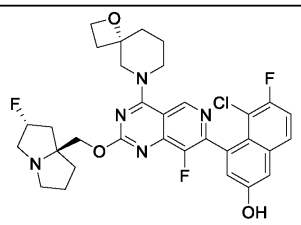
【０２６０】

【表１９】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
25		5-エチニル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール 異性体 1	遊離塩基	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート (CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.) **工程 3:** 6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-2-オール(**中間体 E1**)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。 **工程 2**: NaH と THF を使用した。 **工程 4** は行わない。 **実施例 17** と同様、**工程 3** の後に更なる工程を行う。DCM 中 10～20% の MeOH(10% 2M NH_3)で溶出するシリカゲルで生成物を精製した。

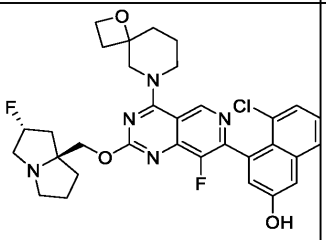
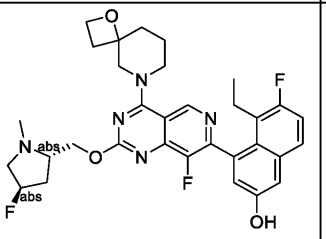
【０２６１】

【表２０】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
26		3-クロロ-4-シクロプロピル-5-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェノール	トリス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート(CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.) **工程 3**: 2-(3-クロロ-2-シクロプロピル-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(CAS 2621936-26-1, LabNetwork)	**工程 2**: NaH と THF を使用した。 **工程 4**: TFA を使用した。
58		5-クロロ-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-((*S*)-1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール 異性体 1	遊離塩基	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート(CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.) **工程 3**: 5-クロロ-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール(CAS 番号: 2757096-72-1, LabNetwork) **工程 4 は行わない**	

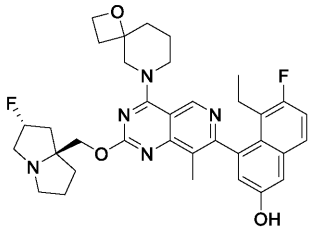
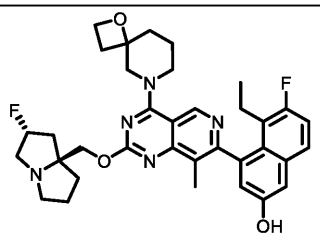
【０２６２】

【表２１】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
59		5-クロロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール 異性体 1	遊離塩基	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート(CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.) **工程 3**: 5-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール(CAS 番号: 2757096-51-6, PharmaBlock) **工程 4 は行わない**	
60		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*S*,4*R*)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール 異性体 1	遊離塩基	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート(CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.) **工程 2**: [(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メタノール(2206737-78-0, Synnovator, Inc.)	

【０２６３】

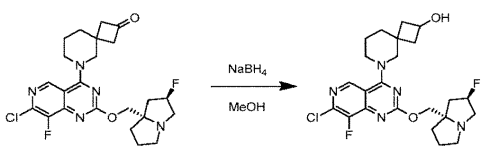
【表２２】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
61		5-エチル-6-フルオロ-4-(2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-8-メチル-4-((*R*)-1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール 異性体 1	遊離塩基	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート (CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.)及び 2,4,7-トリクロロ-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン(CAS 番号: 2454396-72-4, LabNetwork) **工程 2**: Cs_2CO_3 と DABCO を使用した	
62		5-エチル-6-フルオロ-4-(2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-8-メチル-4-((*S*)-1-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール 異性体 2	遊離塩基	**工程 1**: 1-オキサ-6 アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート (CAS 番号: 1523606-44-1, Pharmablock Inc.)及び 2,4,7-トリクロロ-8-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン(CAS 番号: 2454396-72-4, LabNetwork) **工程 2**: Cs_2CO_3 と DABCO を使用した	

【０２６４】

実施例１１の更なる工程

【化１５５】



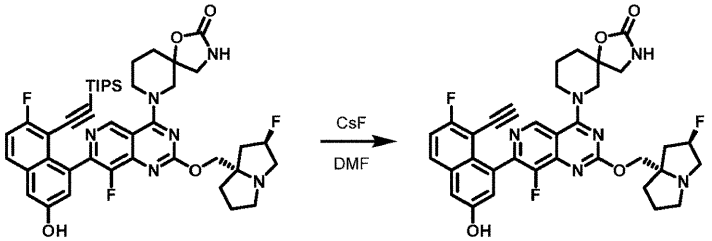
６－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジ

ン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（０．６０ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）をメタノール（５．０ｍＬ）に溶解し、溶液を０℃に冷却した。ホウ化水素ナトリウム（７１ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を滴加し、この混合物を０℃で９０分間撹拌した。揮発性物質を真空で除去し、残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）に再度溶解し、飽和NH_4Cl（２０ｍＬ）で抽出した。水層をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、揮発性物質を真空で除去し、６－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（０．４７ｇ、０．９８ｍｍｏｌ、収率７８％）を黄色の固形物として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　４８０．０　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２６５】

実施例１７の更なる工程

【化１５６】

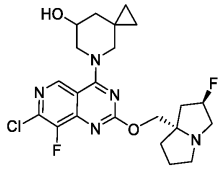
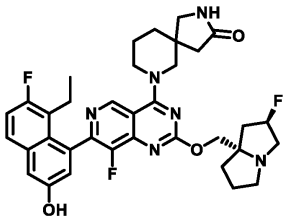
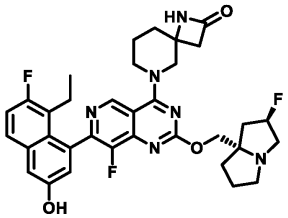
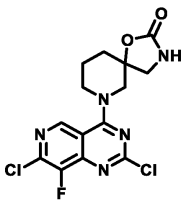
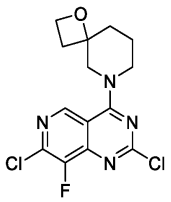


７－（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－ヒドロキシ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（０．１６ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２．０ｍＬ）に溶解した。フッ化セシウム（０．３１ｇ、２．０２ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を逆相ＨＰＬＣによって精製し、ビス（２，２，２－トリフルオロアセテート）として、７－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－３，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（５５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、収率３１％）を黄色の固形物として得た。

【０２６６】

【表２３】

表 4. キラル SFC 分離の条件。

化合物	SFC 条件	実施例番号に対するピーク
	**カラム**:(*S*,*S*) Whelk-O1 (21×500mm, 5μm) **移動相**:0.2%トリエチルアミンを含む 25% (1:1) MeOH/DCM **流量**:100mL/分 **収率**:311mg の試料が 提出され、ee が>96%である 123.5mg のピーク 1 と、ee が>99%である 115.3mg のピーク 2 が生じた。	ピーク 1: **実施例 3** ピーク 2: **実施例 4**
	**カラム**:(*S*,*S*) Whelk-O1, 21×250mm 5μm **移動相**:0.2%トリエチルアミンを含む 45%メタノール **流量**:80mL/分 **収率**:65mg の試料が 提出され、ee が>99%である 13.7mg のピーク 1 と、ee が>96%である 15.4mg のピーク 2 が生じた。	ピーク 1: **実施例 7** ピーク 2: **実施例 8**
	**カラム**:Chiralcel OX, 21×250mm 5μm **移動相**:0.2%トリエチルアミンを含む 30%メタノール **流量**:80mL/分 **収率**:10.4mg の試料が 提出され、ee が >99%である 4.6mg のピーク 1 と、ee が >96%である 5.5mg のピーク 2 が生じた。	ピーク 1: **実施例 9** ピーク 2: **実施例 10**
	**カラム**:(*S*,*S*) Whelk-0, 2×25cm 5μm **移動相**:45%MeOH **流量**:80mL/分 **収率**:850mg の試料が 提出され、ee が 99%である 364mg のピーク 1 と、ee が 98%である 413mg のピーク 2 が生じた。	ピーク 1: **実施例 15** ピーク 2: **実施例 16** **実施例 17** **実施例 18**
	**カラム**:Chiralcel OD, 2×25cm 5μm **移動相**:40%MeOH **流量**:80mL/分 **収率**:1609mg の試料が 提出され、ee が 99%である 779.9mg のピーク 1 と、ee が 98%である 825.9mg のピーク 2 が生じた。	ピーク 1: **実施例 21** **実施例 23** **実施例 24** **実施例 25** **実施例 58** **実施例 59** **実施例 60** **実施例 61** ピーク 2: **実施例 22** **実施例 62**

【０２６７】

【表２４】

表 5. 実施例 2～26 及び 58～62 の分析データ。

実施例番号	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
2	606.3	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.16 (s, 1 H), 7.70 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.07 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 5.47 - 5.69 (m, 1 H), 4.69 (br d, *J*=12.8 Hz, 2 H), 4.26 - 4.32 (m, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.84 - 4.10 (m, 5 H), 3.44 - 3.54 (m, 1 H), 2.68 - 2.84 (m, 1 H), 2.54 - 2.65 (m, 1 H), 2.30 - 2.50 (m, 4 H), 2.12 - 2.26 (m, 2 H), 0.90 (s, 2 H), 0.81 (br t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 0.74 (br d, *J*=8.2 Hz, 2 H).
3	620.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.15 (d, *J*=10.03 Hz, 1 H) 7.69 (dd, *J*=8.99, 5.85 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 7.26 (t, *J*=9.41 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.78, 2.51 Hz, 1 H) 5.19 - 5.44 (m, 1 H) 4.45 - 4.59 (m, 1 H) 4.25 - 4.33 (m, 2 H) 4.09 - 4.17 (m, 1 H) 3.87 - 3.94 (m, 1 H) 3.76 - 3.83 (m, 1 H) 3.47 - 3.70 (m, 1 H) 3.15 - 3.31 (m, 3 H) 3.02 (td, *J*=9.30, 6.06 Hz, 1 H) 2.40 - 2.57 (m, 1 H) 2.10 - 2.40 (m, 4 H) 1.81 - 2.02 (m, 4 H) 1.70 (ddd, *J*=17.66, 13.27, 4.18 Hz, 1 H) 0.81 (td, *J*=7.42, 1.67 Hz, 3 H) 0.62 - 0.70 (m, 1 H) 0.34 - 0.59 (m, 3 H).
4	620.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.15 (d, *J*=10.66 Hz, 1 H) 7.69 (dd, *J*=8.99, 5.85 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=2.72 Hz, 1 H) 7.26 (t, *J*=9.41 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=9.20, 2.51 Hz, 1 H) 5.22 - 5.40 (m, 1 H) 4.45 - 4.60 (m, 1 H) 4.23 - 4.35 (m, 2 H) 4.14 (tt, *J*=8.39, 4.05 Hz, 1 H) 3.91 (dd, *J*=13.27, 6.38 Hz, 1 H) 3.79 (dd, *J*=13.38, 3.14 Hz, 1 H) 3.49 - 3.70 (m, 1 H) 3.16 - 3.31 (m, 3 H) 2.98 - 3.06 (m, 1 H) 2.40 - 2.56 (m, 1 H) 2.09 - 2.39 (m, 4 H) 1.82 - 2.05 (m, 4 H) 1.64 - 1.76 (m, 1 H) 0.81 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 0.62 - 0.69 (m, 1 H) 0.33 - 0.58 (m, 3 H).
5	619.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.11 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=6.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.05 - 7.09 (m, 1 H), 5.52 - 5.70 (m, 1 H), 4.78 - 4.91 (m, 2 H), 4.27 - 4.40 (m, 1 H), 3.88 - 4.23 (m, 6 H), 3.72 - 3.85 (m, 1 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 1.98 - 2.84 (m, 15 H), 0.76 - 0.85 (m, 3 H).

【０２６８】

【表２５】

実施例番号	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
6	647.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.16 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J*=9.2, 5.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 5.48 - 5.70 (m, 1 H), 4.54 - 4.73 (m, 3 H), 4.36 - 4.53 (m, 1 H), 3.95 (br s, 5 H), 3.50 (br d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.88 (d, *J*=4.2 Hz, 3 H), 2.73 - 2.83 (m, 2 H), 2.56 - 2.69 (m, 2 H), 2.34 - 2.52 (m, 4 H), 2.11 - 2.32 (m, 4 H), 1.95 - 2.07 (m, 2 H), 0.81 (s, 3 H).
7	647.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.76 (dd, *J*=9.0, 6.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.02 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 5.32 (br s, 1 H), 5.22 (br s, 1 H), 4.14 (dd, *J*=10.5, 6.0 Hz, 1 H), 3.94 - 4.07 (m, 3 H), 3.84 - 3.91 (m, 1 H), 3.76 - 3.81 (m, 1 H), 3.03 - 3.16 (m, 4 H), 3.01 (br s, 1 H), 2.79 - 2.85 (m, 1 H), 2.29 - 2.38 (m, 1 H), 1.97 - 2.17 (m, 6 H), 1.72 - 1.87 (m, 7 H), 0.73 (td, *J*=7.3, 3.5 Hz, 3 H).
8	647.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.76 (dd, *J*=9.0, 6.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 5.22 (br s, 1 H), 3.93 - 4.13 (m, 4 H), 3.81 - 3.89 (m, 1 H), 3.74 - 3.79 (m, 1 H), 2.98 - 3.16 (m, 4 H), 2.79 - 2.88 (m, 1 H), 2.28 - 2.39 (m, 1 H), 1.96 - 2.17 (m, 5 H), 1.72 - 1.90 (m, 7 H), 0.70 - 0.76 (m, 3 H).
9	633.1	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.10 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.26 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.08 (t, *J*=2.7 Hz, 1 H), 5.22 - 5.43 (m, 1 H), 4.22 - 4.44 (m, 4 H), 4.02 (dd, *J*=13.2, 10.7 Hz, 1 H), 3.71 - 3.92 (m, 1 H), 3.25 (br s, 2 H), 3.00 - 3.07 (m, 1 H), 2.85 - 2.94 (m, 1 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 2.31 - 2.58 (m, 2 H), 2.07 - 2.31 (m, 5 H), 1.90 - 2.06 (m, 6 H), 0.81 (td, *J*=7.4, 3.6 Hz, 3 H).
10	633.1	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.10 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=9.1, 5.7 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.26 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.08 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H), 5.23 - 5.43 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 3.96 - 4.10 (m, 1 H), 3.71 - 3.90 (m, 1 H), 3.25 (br t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 3.01 - 3.09 (m, 1 H), 2.86 - 2.94 (m, 1 H), 2.73 - 2.79 (m, 1 H), 2.30 - 2.57 (m, 2 H), 2.06 - 2.29 (m, 5 H), 1.91 - 2.06 (m, 6 H), 0.81 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H).
11	624.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ ppm 9.15 (s, 1 H), 7.65 (ddd, *J*=9.1, 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.36 - 7.38 (m, 1 H), 7.28 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 5.49 - 5.70 (m, 1 H), 4.63 - 4.75 (m, 2 H), 4.32 (quin, *J*=7.3 Hz, 1 H), 3.82 - 4.21 (m, 7 H), 3.44 - 3.56 (m, 1 H), 2.56 - 2.83 (m, 2 H), 2.11 - 2.52 (m, 6 H), 1.68 - 1.91 (m, 6 H) .

【０２６９】

【表２６】

実施例番号	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
12	624.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.15 - 9.18 (m, 1 H), 7.65 (ddd, *J*=9.1, 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.28 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 5.51 - 5.69 (m, 1 H), 4.66 - 4.77 (m, 2 H), 4.32 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H), 3.85 - 4.20 (m, 7 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 2.52 - 2.83 (m, 2 H), 2.13 - 2.51 (m, 6 H), 1.86 (s, 6 H) .
13	616.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.13 (s, 1 H), 7.66 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 5.50 - 5.71 (m, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.29 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 4.15 (br dd, *J*=12.5, 5.6 Hz, 2 H), 3.85 - 4.07 (m, 5 H), 3.47 - 3.55 (m, 1 H), 2.66 (s, 2 H), 2.15 - 2.49 (m, 8 H), 1.85 (br s, 4 H), 1.74 (dt, *J*=11.5, 8.2 Hz, 2 H), 0.92 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H).
14	612.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 6.98 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 5.22 - 5.42 (m, 1 H), 4.23 - 4.38 (m, 3 H), 4.01 (s, 4 H), 3.14 - 3.29 (m, 3 H), 2.99 - 3.07 (m, 1 H), 2.11 - 2.41 (m, 5 H), 2.02 (br s, 2 H), 1.76 - 1.96 (m, 7 H), 1.67 - 1.75 (m, 2 H).
15	648.9	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.18 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.27 (td, *J*=9.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.06 - 7.11 (m, 1 H), 5.51 - 5.68 (m, 1 H), 4.90 (br dd, *J*=14.0, 7.1 Hz, 1 H), 4.59 - 4.75 (m, 3 H), 3.88 - 4.12 (m, 3 H), 3.67 - 3.86 (m, 2 H), 3.47 - 3.55 (m, 2 H), 3.41 - 3.47 (m, 1 H), 2.59 - 2.79 (m, 2 H), 2.43 - 2.55 (m, 2 H), 2.34 - 2.42 (m, 2 H), 2.15 - 2.29 (m, 4 H), 2.01 - 2.14 (m, 2 H), 1.88 - 1.97 (m, 1 H), 0.82 (q, *J*=7.2 Hz, 3 H).
16	648.9	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.18 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.27 (td, *J*=9.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.09 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H), 5.52 - 5.69 (m, 1 H), 4.90 - 4.98 (m, 1 H), 4.69 (d, *J*=4.2 Hz, 3 H), 3.98 - 4.14 (m, 1 H), 3.91 (br d, *J*=16.3 Hz, 2 H), 3.71 - 3.86 (m, 2 H), 3.41 - 3.55 (m, 3 H), 2.67 - 2.83 (m, 1 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H), 2.32 - 2.54 (m, 4 H), 2.20 (ddd, *J*=14.3, 7.2, 3.2 Hz, 4 H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H), 1.87 - 1.97 (m, 1 H), 0.79 - 0.86 (m, 3 H).
17	644.8	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.13 (s, 1 H), 7.89 (dd, *J*=9.1, 5.7 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.35 (td, *J*=8.9, 1.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 5.51 - 5.69 (m, 1 H), 4.84 - 4.97 (m, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 3.96 - 4.12 (m, 1 H), 3.87 - 3.96 (m, 2 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.36 - 3.53 (m, 4 H), 2.67 - 2.83 (m, 1 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H), 2.32 - 2.48 (m, 3 H), 2.14 - 2.30 (m, 3 H), 2.03 - 2.12 (m, 1 H), 1.86 - 1.97 (m, 1 H).

【０２７０】

【表２７】

実施例番号	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
18	638.8	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 7.64 (ddd, *J*=9.2, 4.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.26 - 7.47 (m, 4 H), 5.54 (br s, 1 H), 4.93 (br d, *J*=13.4 Hz, 1 H), 4.69 (s, 4 H), 3.98 - 4.14 (m, 1 H), 3.88 - 3.98 (m, 2 H), 3.78 - 3.87 (m, 1 H), 3.73 (d, *J*=13.8 Hz, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 1 H), 3.46 (s, 2 H), 2.67 - 2.84 (m, 1 H), 2.53 - 2.66 (m, 1 H), 2.33 - 2.48 (m, 3 H), 2.03 - 2.30 (m, 4 H), 1.89 - 1.98 (m, 1 H).
19	634.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.40 (s, 1 H), 7.70 (dd, *J*=9.1, 5.7 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J*=4.1, 2.8 Hz, 1 H), 5.50 - 5.69 (m, 1 H), 4.59 - 4.74 (m, 2 H), 4.22 - 4.31 (m, 1 H), 4.06 - 4.17 (m, 1 H), 3.85 - 4.02 (m, 4 H), 3.64 - 3.75 (m, 1 H), 3.44 - 3.57 (m, 1 H), 2.55 - 2.81 (m, 2 H), 2.33 - 2.53 (m, 4 H), 2.14 - 2.29 (m, 2 H), 1.89 - 1.98 (m, 1 H), 1.58 (br d, *J*=13.8 Hz, 1 H), 1.36 (d, *J*=8.2 Hz, 4 H), 0.83 (br s, 3 H), 0.69 - 0.78 (m, 1 H), 0.54 - 0.68 (m, 2 H), 0.43 - 0.49 (m, 1 H).
20	620.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.13 - 9.16 (m, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 1 H), 7.33 - 7.36 (m, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 5.51 - 5.69 (m, 1 H), 4.68 - 4.76 (m, 2 H), 4.33 - 4.55 (m, 6 H), 3.85 - 4.14 (m, 5 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 2.32 - 2.83 (m, 6 H), 2.07 - 2.29 (m, 4 H), 1.78 - 1.89 (m, 2 H), 0.82 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H).
21	620.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.29 - 9.36 (m, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 5.49 - 5.66 (m, 1 H), 5.41 - 5.45 (m, 1 H), 4.63 - 4.73 (m, 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 3 H), 3.97 - 4.10 (m, 1 H), 3.79 - 3.96 (m, 3 H), 3.41 - 3.53 (m, 2 H), 2.67 - 2.82 (m, 1 H), 2.41 - 2.61 (m, 5 H), 2.27 - 2.40 (m, 3 H), 2.12 - 2.25 (m, 3 H), 1.70 - 2.09 (m, 4 H), 0.75 - 0.85 (m, 3 H).
22	620.1	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.34 (d, *J*=6.2 Hz, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 5.49 - 5.68 (m, 1 H), 4.63 - 4.79 (m, 3 H), 4.48 - 4.63 (m, 3 H), 3.76 - 4.11 (m, 4 H), 3.37 - 3.53 (m, 2 H), 2.57 - 2.80 (m, 2 H), 2.41 - 2.57 (m, 4 H), 2.28 - 2.40 (m, 3 H), 2.12 - 2.24 (m, 2 H), 1.78 - 2.09 (m, 3 H), 0.81 (br d, *J*=6.6 Hz, 3 H).
23	602.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.32 (s, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 7.31 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.13 - 7.22 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 5.47 - 5.68 (m, 1 H), 4.64 - 4.73 (m, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 3 H), 3.77 - 4.10 (m, 4 H), 3.39 - 3.53 (m, 2 H), 2.57 - 2.80 (m, 2 H), 2.10 - 2.57 (m, 10 H), 1.88 - 2.05 (m, 2 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H), 0.90 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H).

【０２７１】

【表２８】

実施例番号	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
24	610.1	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.31 - 9.41 (m, 1 H), 7.59 - 7.68 (m, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.33 - 7.37 (m, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 5.48 - 5.68 (m, 1 H), 4.63 - 4.81 (m, 3 H), 4.58 (br s, 3 H), 3.98 - 4.10 (m, 1 H), 3.87 - 3.97 (m, 2 H), 3.79 - 3.86 (m, 1 H), 3.40 - 3.54 (m, 2 H), 2.66 - 2.79 (m, 1 H), 2.41 - 2.65 (m, 4 H), 2.29 - 2.40 (m, 3 H), 2.12 - 2.24 (m, 1 H), 1.89 - 2.09 (m, 2 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H).
25	616.1	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.13 - 9.28 (m, 1 H), 7.86 (dd, *J*=9.1, 5.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 5.21 - 5.41 (m, 1 H), 4.42 (br d, *J*=13.5 Hz, 4 H), 4.22 - 4.35 (m, 2 H), 3.80 (dd, *J*=13.6, 5.7 Hz, 1 H), 3.34 - 3.49 (m, 2 H), 3.15 - 3.29 (m, 3 H), 2.96 - 3.06 (m, 1 H), 2.41 - 2.58 (m, 2 H), 2.09 - 2.38 (m, 4 H), 1.74 - 2.06 (m, 6 H).
26	598.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.28 - 9.36 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 6.76 - 6.86 (m, 1 H), 5.47 - 5.68 (m, 1 H), 4.63 - 4.74 (m, 4 H), 4.53 - 4.59 (m, 1 H), 3.72 - 4.20 (m, 5 H), 3.40 - 3.58 (m, 2 H), 1.77 - 2.79 (m, 13 H), 0.54 - 0.74 (m, 2 H), 0.01 - 0.16 (m, 2 H).
58	626.1	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.20 - 9.26 (m, 1 H), 7.79 (dd, *J*=9.1, 5.5 Hz, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 2 H), 7.24 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 5.19 - 5.38 (m, 1 H), 4.49 - 4.64 (m, 3 H), 4.39 (br t, *J*=14.5 Hz, 1 H), 4.22 - 4.35 (m, 2 H), 3.82 (dd, *J*=13.6, 8.4 Hz, 1 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 3.34 - 3.36 (m, 1 H), 3.13 - 3.28 (m, 3 H), 3.01 (td, *J*=9.3, 5.9 Hz, 1 H), 2.43 - 2.55 (m, 2 H), 2.10 - 2.38 (m, 4 H), 1.84 - 2.06 (m, 5 H), 1.76 - 1.84 (m, 1 H).
59	608.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.22 (d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 7.74 (dd, *J*=7.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 3 H), 7.18 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 5.20 - 5.38 (m, 1 H), 4.48 - 4.65 (m, 3 H), 4.39 (br dd, *J*=17.5, 14.1 Hz, 1 H), 4.24 - 4.35 (m, 2 H), 3.84 (dd, *J*=13.6, 10.7 Hz, 1 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 3.15 - 3.20 (m, 1 H), 3.00 (td, *J*=9.2, 6.0 Hz, 1 H), 2.44 - 2.55 (m, 2 H), 2.09 - 2.38 (m, 4 H), 1.87 - 2.05 (m, 5 H), 1.76 - 1.84 (m, 1 H).
60	594.3	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.25 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=9.2, 5.9 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.24 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 5.07 - 5.28 (m, 1 H), 4.50 - 4.68 (m, 5 H), 4.34 - 4.46 (m, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 1 H), 3.37 - 3.56 (m, 2 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H), 2.58 - 2.71 (m, 1 H), 2.43 - 2.53 (m, 3 H), 2.14 - 2.35 (m, 4 H), 1.85 - 2.10 (m, 4 H), 1.70 - 1.83 (m, 2 H), 0.78 - 0.84 (m, 3 H).

【０２７２】

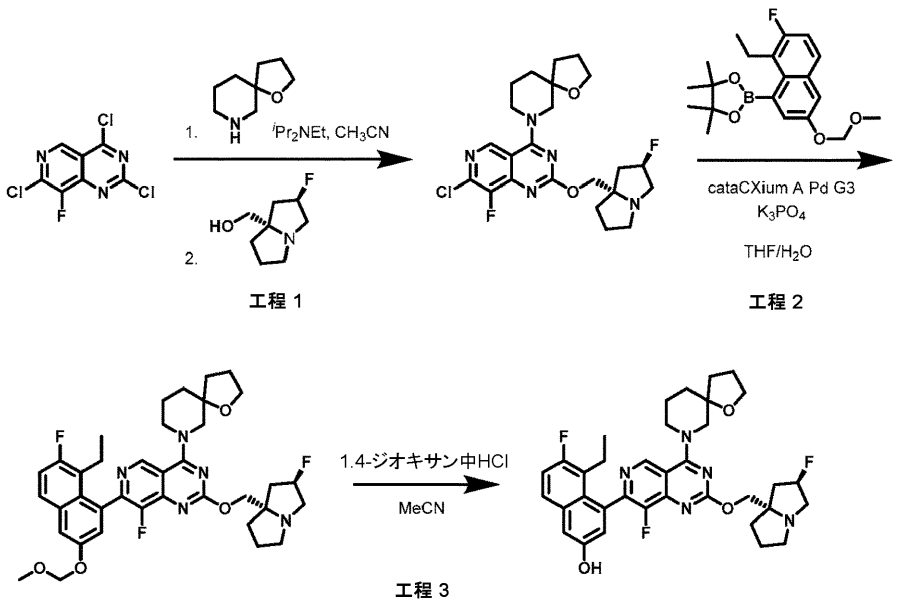
【表２９】

実施例番号	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
61	616.3	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.22 - 9.30 (m, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.9, 6.0 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.20 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 6.96 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H), 5.18 - 5.36 (m, 1 H), 4.39 - 4.62 (m, 3 H), 4.32 - 4.37 (m, 1 H), 4.22 - 4.27 (m, 1 H), 3.71 - 3.84 (m, 1 H), 3.38 - 3.51 (m, 1 H), 3.33 - 3.37 (m, 2 H), 3.12 - 3.26 (m, 3 H), 2.98 (td, *J*=9.3, 5.9 Hz, 1 H), 2.40 - 2.49 (m, 2 H), 2.27 - 2.36 (m, 1 H), 2.24 (br d, *J*=2.5 Hz, 4 H), 2.17 - 2.23 (m, 2 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 3 H), 1.82 - 1.92 (m, 2 H), 1.74 - 1.82 (m, 1 H), 0.76 (td, *J*=7.3, 5.0 Hz, 3 H).
62	616.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.25 - 9.36 (m, 1 H), 7.67 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.24 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 6.99 (t, *J*=2.9 Hz, 1 H), 5.21 - 5.39 (m, 1 H), 4.52 - 4.62 (m, 2 H), 4.35 - 4.48 (m, 2 H), 4.19 - 4.34 (m, 2 H), 3.74 - 3.87 (m, 1 H), 3.36 - 3.56 (m, 2 H), 3.17 - 3.33 (m, 3 H), 3.02 (td, *J*=9.4, 5.7 Hz, 1 H), 2.42 - 2.52 (m, 2 H), 2.32 - 2.39 (m, 1 H), 2.22 - 2.32 (m, 7 H), 2.13 - 2.20 (m, 1 H), 1.96 - 2.05 (m, 3 H), 1.86 - 1.96 (m, 2 H), 1.77 - 1.86 (m, 1 H), 0.75 - 0.83 (m, 3 H).

【０２７３】

５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（実施例２７）

【化１５７】



工程１：７－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン。０℃のアセトニトリル（３．０ｍＬ）中の２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（０．１５ｇ、０．５９ｍｍｏｌ、ＬａｂＮｅｔｗｏｒｋ）の懸濁液に、１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン（８４ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、Ｅｎａｍｉｎｅ）及びＤＩＥＡ（０．３１ｇ、０．４ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加した。反応物を０℃で撹拌した。それとは別に、アセトニトリル（１．０ｍＬ）の（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（０．１７ｇ、１．０７ｍｍｏｌ、ＬａｂＮｅｔｗｏｒｋ）溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。混合物を周囲温度で５分間撹拌し、次いでセライトに通して濾過し、硫酸マグネシウムを除去した。１５分後、２つの溶液を共に混合し、８０℃で一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗製物質をヘプタン中０～７５％の３：１　ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨ（２％トリエチルアミンを含む）の勾配で溶出するシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、７－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン（０．２４ｇ、０．５０ｍｍｏｌ、収率８５％）をオレンジ色の固形物として得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　４８０．０　$(M+H)^{+}$．

【０２７４】

工程２：７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン。バイアルに、７－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、２－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ）、リン酸カリウム（６６ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、Ｓ

ｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）及びｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を充填した。バイアルを窒素でパージし、次いで、脱気したテトラヒドロフラン（０．９ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中に反応物質を懸濁させた。次いで、反応物を密閉し、６５℃で４．５時間撹拌した。次いで、反応物を室温まで冷却して減圧下で濃縮し、黒い粗製油状物を得た。次いで、この油をヘプタン中０～７５％の３：１　ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨ（２％トリエチルアミンを含む）の勾配を用いて溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカンをオフホワイトの固形物として得、これを次の工程に直接使用した。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　６７８．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

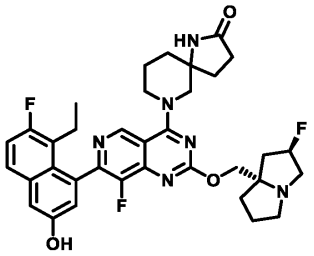
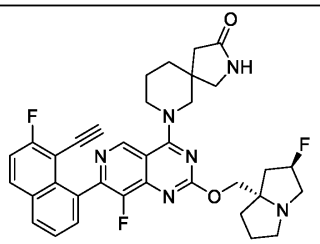
【０２７５】

工程３：５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール。上記の７－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカンを、次いでＭｅＣＮ（３．０ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、０．５ｍＬ、２．０８ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加した。反応物を室温で２０分間撹拌した。反応物を室温まで冷却して減圧下で濃縮し、粗製の黄色の固形物を得た。次いで、この油を逆相ＨＰＬＣで精製し、２，２，２－トリフルオロアセテートとして、５－エチル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１－オキサ－７－アザスピロ［４．５］デカン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（４４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、収率５７％）を淡黄色の固形物として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：６３４．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　ｐｐｍ　９．２５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．４７－５．７０（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．７８（ｍ，３Ｈ），４．３２－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．６３－４．１４（ｍ，６Ｈ），３．４０－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．０８－２．２８（ｍ，３Ｈ），１．７６－２．０８（ｍ，７Ｈ），０．８２（ｍ，３Ｈ）．

【０２７６】

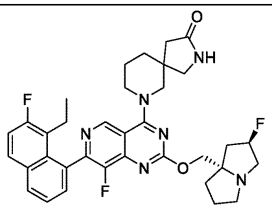
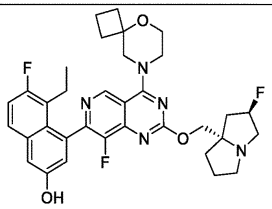
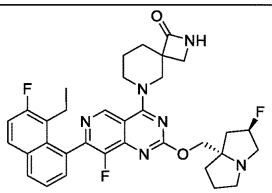
【表３０】

表 6. 実施例 28～36。実施例 27 に類似した方法で合成した。

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
28		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン塩酸塩(CAS 番号: 1158749-84-8, Oakwood Chemical) **工程 3**: 5-エチル-6-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール(**中間体 E2**)	**工程 3** は行わない。
29		7-(7-(8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (CAS 番号: 1158750-89-0, Ambeed, Inc.) 工程 2:((2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (CAS 番号: 2503307-87-5, LabNetwork)	**工程 3** は行わない。 **実施例 17** と同様、**工程 2** の後に更なる工程を行う。

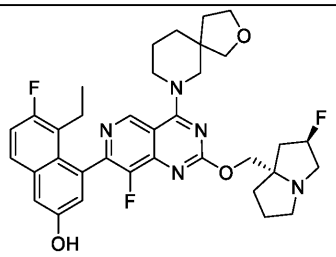
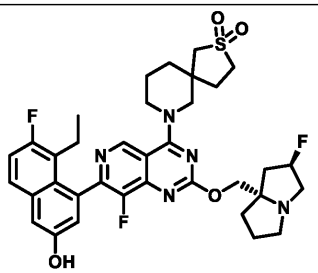
【０２７７】

【表３１】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
30		7-(7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン (CAS 番号: 1158750-89-0, Ambeed, Inc.) **工程 2**: 2-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (**中間体 F**)	**工程 3** は行わない。
31		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン (CAS 番号: 220291-93-0, Enamine)	
32		6-(7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-オン	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-オン (CAS 番号: 1422062-20-1, Advanced ChemBlocks Inc.) **工程 2**: 2-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (**中間体 F**)	**工程 3** は行わない。

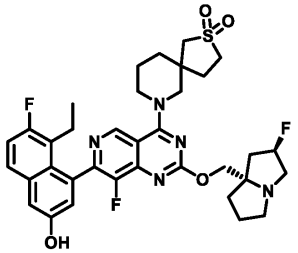
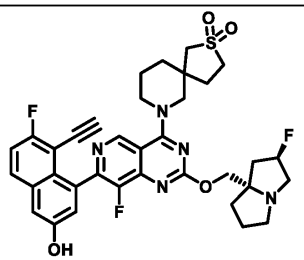
【０２７８】

【表３２】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
33		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(2-オキサ-7-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 2-オキサ-7-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(CAS 番号: 374795-37-6, Enamine)	
34		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2-チア-7-アザスピロ[4.5]デカン 2,2-ジオキシド 異性体 1	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 2λ6-チア-7-アザスピロ[4.5]デカン-2,2-ジオン塩酸塩(CAS 番号: 1909306-48-4, Enamine)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。

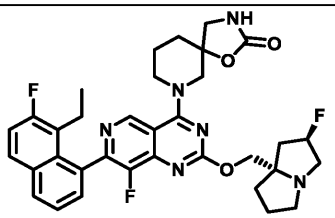
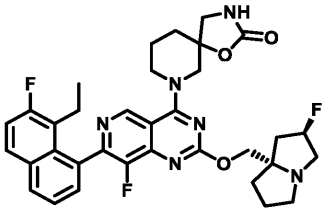
【０２７９】

【表３３】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
35		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2-チア-7-アザスピロ[4.5]デカン 2,2-ジオキシド 異性体 2	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 2λ6-チア-7-アザスピロ[4.5]デカン-2,2-ジオン塩酸塩(CAS 番号: 1909306-48-4, Enamine)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。
36		7-(7-(8-エチニル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2-チア-7-アザスピロ[4.5]デカン 2,2-ジオキシド 異性体 1	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 2λ6-チア-7-アザスピロ[4.5]デカン-2,2-ジオン塩酸塩(CAS 番号: 1909306-48-4, Enamine) **工程 2**:((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (CAS 番号: 2621932-37-2)	**工程 1** の後にキラル分離。詳細は下記に含まれる。 **実施例 17** と同様、**工程 3** の後に更なる工程を行う。

【０２８０】

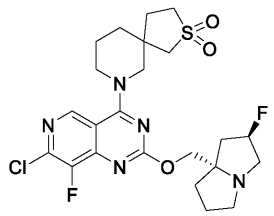
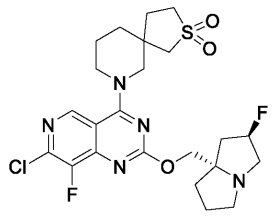
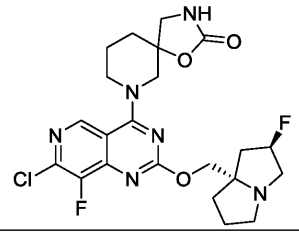
【表３４】

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
63		7-(7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン 異性体 1	遊離塩基	**工程 1**: 1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン(CAS番号: 1308384-36-2, ChemSpace)	**工程 1 の後にキラル分離。** **工程 3 は行わない。**
64		7-(7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン 異性体 2	遊離塩基	**工程 1**: 1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン(CAS番号: 1308384-36-2, ChemSpace)	**工程 1 の後にキラル分離。** **工程 3 は行わない。**

【０２８１】

【表３５】

表 7. キラル分離の SFC 条件。

化合物	SFC 条件	実施例番号に対するピーク
	カラム:ChiralPak AD, 2×25cm 5μm 移動相:0.2%DEAを含む40% iPrOH 流量:70mL/分 収率:465mgの試料が提出され、eeが99%である106mgのピーク1と、eeが89%である168.5mgのピーク2が生じた。	ピーク 1: **実施例 34** ピーク 2: **実施例 35**
	カラム:ChiralPak IC, 3×25cm 5μmカラム 移動相:0.2%TEAを含む55% 1:1 ACN:MeOH 流量:160mL/分 収率:2230mgの試料が提出され、eeが99%である583.2mgのピーク1と、eeが99%である892.4mgのピーク2が生じた。	ピーク 1: **実施例 36**
	カラム:ChiralPak AS, 2×25cm 5μm 移動相:0.2%TEA を含む 50% iPrOH 流量:100mL/分 収率:2700mgの試料が提出され、eeが99%である562mgのピーク1と、eeが97%である620mgのピーク2が生じた。	ピーク 1: **実施例 63** ピーク 2: **実施例 64**

【０２８２】

【表３６】

表 8. 実施例 28～36 の分析データ。

実施例番号	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
28	647.4	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.18 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J*=6.9, 2.5 Hz, 1 H), 5.49 - 5.71 (m, 1 H), 4.59 - 4.76 (m, 3 H), 4.46 (br t, *J*=12.4 Hz, 1 H), 4.28 - 4.39 (m, 1 H), 3.71 - 4.15 (m, 5 H), 3.45 - 3.56 (m, 1 H), 2.59 - 2.79 (m, 2 H), 2.32 - 2.56 (m, 6 H), 2.11 - 2.31 (m, 3 H), 1.91 - 2.07 (m, 5 H), 0.77 - 0.87 (m, 3 H).
29	627.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.14 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1 H), 8.11 - 8.21 (m, 2 H), 7.62 - 7.74 (m, 2 H), 7.48 (br d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 5.50 - 5.70 (m, 1 H), 4.52 - 4.80 (m, 3 H), 4.30 - 4.51 (m, 1 H), 3.83 - 4.16 (m, 4 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.41 - 3.60 (m, 2 H), 3.31 (br s, 2 H), 2.53 - 2.84 (m, 2 H), 2.16 - 2.52 (m, 6 H), 1.79 - 1.99 (m, 4 H).
30	631.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.19 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 8.05 - 8.13 (m, 1 H), 7.91 - 7.99 (m, 1 H), 7.53 - 7.62 (m, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 1 H), 5.50 - 5.70 (m, 1 H), 4.55 - 4.75 (m, 2 H), 4.53 - 4.77 (m, 1 H), 4.30 - 4.46 (m, 1 H), 3.81 - 4.18 (m, 4 H), 3.64 - 3.77 (m, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 1 H), 3.31 (d, *J*=1.5 Hz, 2 H), 2.26 - 2.83 (m, 10 H), 1.80 - 1.99 (m, 4 H), 0.73 - 0.92 (m, 3 H).
31	620.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.21 (s, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.08 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 5.49 - 5.72 (m, 1 H), 4.62 - 4.80 (m, 2 H), 3.82 - 4.31 (m, 9 H), 3.43 - 3.57 (m, 1 H), 2.55 - 2.83 (m, 2 H), 2.32 - 2.55 (m, 4 H), 2.03 - 2.27 (m, 6 H), 1.85 - 1.95 (m, 1 H), 1.66 - 1.83 (m, 1 H), 0.81 (s, 3 H).

【０２８３】

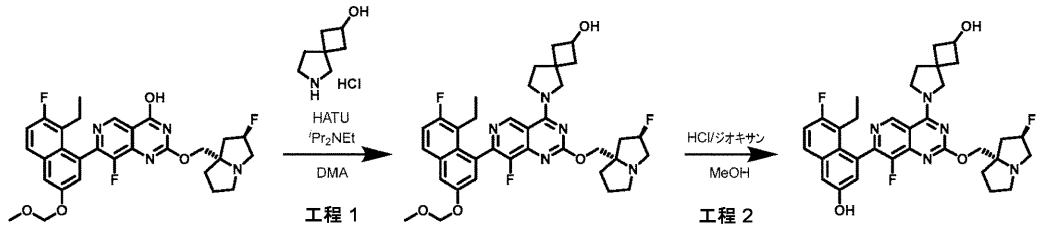
【表３７】

32	617.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.17 (s, 1 H), 8.09 (dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 1 H), 5.49 - 5.71 (m, 1 H), 4.64 - 4.78 (m, 2 H), 4.44 - 4.60 (m, 1 H), 4.19 - 4.43 (m, 2 H), 3.82 - 4.12 (m, 4 H), 3.43 - 3.56 (m, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 2 H), 2.06 - 2.84 (m, 11 H), 1.95 (s, 1 H), 0.79 - 0.89 (m, 3 H).
33	634.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.18 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J*=8.9, 5.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J*=6.0, 2.5 Hz, 1 H), 5.49 - 5.72 (m, 1 H), 4.57 - 4.82 (m, 2 H), 4.20 - 4.46 (m, 2 H), 3.72 - 4.16 (m, 8 H), 3.41 - 3.59 (m, 2 H), 2.54 - 2.82 (m, 2 H), 2.31 - 2.54 (m, 4 H), 2.14 - 2.29 (m, 2 H), 1.91 (br d, *J*=5.4 Hz, 6 H), 0.82 (br d, *J*=7.0 Hz, 3 H).
34	682.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.16 - 9.23 (m, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 5.50 - 5.70 (m, 1 H), 4.88 - 4.95 (m, 1 H), 4.69 - 4.76 (m, 1 H), 4.59 - 4.68 (m, 1 H), 4.33 - 4.49 (m, 1 H), 3.85 - 4.13 (m, 4 H), 3.68 - 3.82 (m, 1 H), 3.45 - 3.56 (m, 1 H), 3.36 - 3.44 (m, 2 H), 2.99 - 3.10 (m, 1 H), 2.11 - 2.81 (m, 11 H), 1.75 - 2.08 (m, 4 H), 0.77 - 0.87 (m, 3 H).
35	682.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 7.64 - 7.76 (m, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 5.49 - 5.71 (m, 1 H), 4.80 - 4.89 (m, 2 H), 4.65 - 4.72 (m, 1 H), 4.34 - 4.52 (m, 1 H), 3.86 - 4.16 (m, 4 H), 3.64 - 3.80 (m, 1 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 2.55 - 2.85 (m, 2 H), 2.42 - 2.54 (m, 2 H), 2.11 - 2.41 (m, 7 H), 1.80 - 2.06 (m, 4 H), 0.76 - 0.87 (m, 3 H).
36	678.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.15 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 7.85 - 7.94 (m, 1 H), 7.40 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 5.51 - 5.70 (m, 1 H), 4.79 - 4.88 (m, 3 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 4.31 - 4.54 (m, 1 H), 3.82 - 4.15 (m, 4 H), 3.64 - 3.81 (m, 1 H), 3.35 - 3.55 (m, 4 H), 3.06 (s, 1 H), 2.54 - 2.85 (m, 2 H), 2.42 - 2.51 (m, 1 H), 2.12 - 2.41 (m, 5 H), 1.77 - 2.09 (m, 4 H).
63	633.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.06 - 9.15 (m, 1 H), 8.03 - 8.12 (m, 1 H), 7.89 - 7.99 (m, 1 H), 7.53 - 7.62 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 1 H), 5.21 - 5.43 (m, 1 H), 4.40 - 4.68 (m, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.87 - 3.97 (m, 1 H), 3.63 - 3.84 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H), 3.13 - 3.31 (m, 3 H), 2.99 - 3.08 (m, 1 H), 2.43 - 2.63 (m, 1 H), 2.11 - 2.40 (m, 6 H), 1.96 - 2.11 (m, 3 H), 1.83 - 1.96 (m, 2 H), 0.80 - 0.87 (m, 3 H).
64	633.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.06 - 9.15 (m, 1 H), 8.02 - 8.12 (m, 1 H), 7.88 - 7.98 (m, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 1 H), 5.24 - 5.46 (m, 1 H), 4.59 - 4.72 (m, 1 H), 4.44 - 4.59 (m, 1 H), 4.25 - 4.43 (m, 2 H), 3.84 - 3.99 (m, 1 H), 3.63 - 3.83 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 3.23 - 3.29 (m, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 1 H), 2.47 - 2.65 (m, 1 H), 2.11 - 2.43 (m, 6 H), 1.97 - 2.09 (m, 3 H), 1.83 - 1.97 (m, 2 H), 0.79 - 0.87 (m, 3 H).

【０２８４】

６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オール（実施例３７）

【化１５８】



実施例 37

工程１：６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オール。４ｍＬのバイアルに、７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（２６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３０ｍｇ、４１μＬ、０．２３ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）及びＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（０．２ｍＬ）を充填した。溶液を室温で１０分間撹拌した後、ＨＡＴＵ（７１ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ　Ｉｎｃ．）を添加した。１０分後、ＤＭＡ（０．２ｍＬ）の６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オール塩酸塩（９．２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、ＣＡＳ番号２０２７４９６－４９－５、Ｓｙｎａｘ）溶液を添加し、反応物を室温で２０分間撹拌した。次いで、混合物をヘプタン中０～１００％の３：１ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨの勾配を用いて溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オールを黄褐色の固形物として得、これを収率を測定することなく次の工程に直接使用した。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　６６４．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２８５】

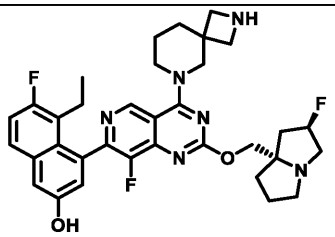
工程２：６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オール。０℃に冷却したアセトニトリル（０．５ｍＬ）の６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オール（３１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、０．６ｍＬ、２．３４ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を滴加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。逆相ＨＰＬＣで粗製物質を精製し、２，２，２－トリフルオロアセテートとして、６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．４］オクタン－２－オール（１１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、収率３２％）をオフホワイトの固形物として得た。（ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：６２０．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（メタノール－ｄ$_{4}$，４００ＭＨｚ）δ　９．３３（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．９，９．０Ｈ

ｚ），７．３４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．５Ｈｚ），７．２８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），７．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），５．５－５．７（ｍ，１Ｈ），４．６－４．７（ｍ，３Ｈ），４．３－４．５（ｍ，１Ｈ），３．８－４．１（ｍ，６Ｈ），３．４－３．６（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．６，３．２Ｈｚ），２．６－２．８（ｍ，２Ｈ），２．３－２．６（ｍ，６Ｈ），２．１－２．３（ｍ，６Ｈ），０．８２（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．

【０２８６】

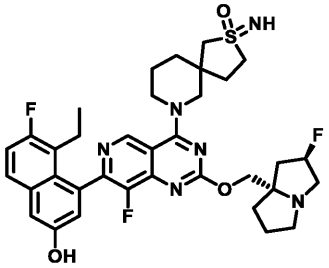
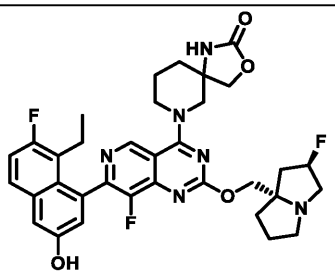
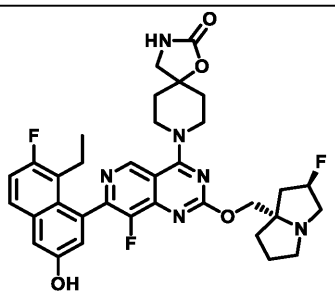
【表３８】

表 9: 実施例 38～43、及び 65～68。実施例 37 に類似した方法で調製した。

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
38		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: *tert*-ブチル 2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(CAS 番号: 1086394-57-1, Pharmablock Inc.)	

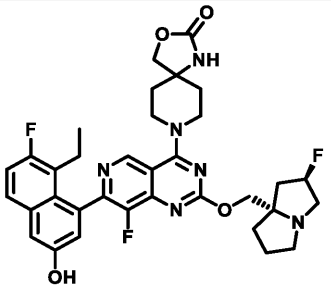
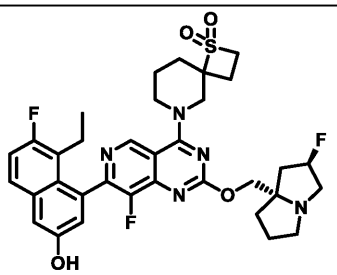
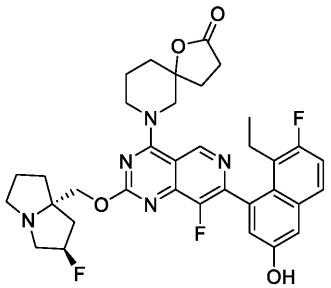
【０２８７】

【表３９】

39		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2-イミノ-2l6-チア-7-アザスピロ[4.5]デカン 2-オキシド	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: *tert*-ブチル 2-イミノ-2-オキソ-2 ラムダ 6-チア-7-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート(CAS 番号: 2490375-64-7, Enamine)	
40		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 3-オキサ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン(CAS 番号: 945947-99-9, Synnovator Inc.)	
41		8-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン(CAS 番号: 5052-95-9, AA Blocks LLC)	

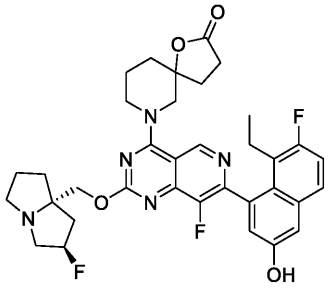
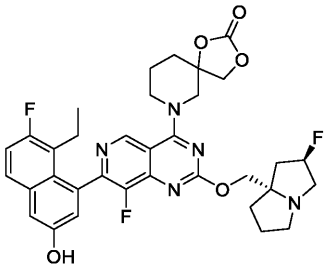
【０２８８】

【表４０】

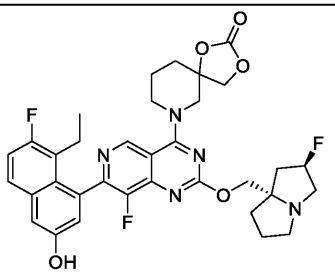
42		8-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-3-オキサ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 3-オキサ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン(CAS 番号: 945947-99-9, Ambeed Inc.)	
43		6-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-チア-6-アザスピロ[3.5]ノナン-1,1-ジオキシド	ビス(2,2,2-トリフルオロアセテート)	**工程 1**: 1λ6-チア-6-アザスピロ[3.5]ノナン-1,1-ジオン塩酸塩(CAS 番号: 1936207-13-4, ChemSpace)	
65		(*S*)-7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H* -ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-オキサ-7-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン 異性体 1		**工程 1**: 1-オキサ-7-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン塩酸塩(CAS 番号: 1314961-56-2, Aurum) **工程 1** の後にキラル分離。下記の詳細を参照されたい	

【０２８９】

【表４１】

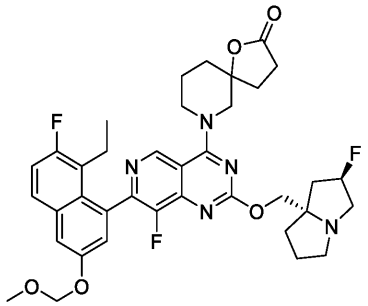
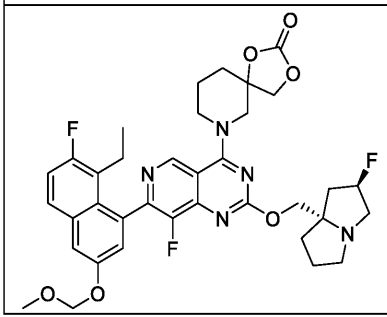
66		(*R*)-7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H* -ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-オキサ-7-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン 異性体 2		**工程 1**: 1-オキサ-7-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン塩酸塩 (CAS 番号: 1314961-56-2, Aurum) **工程 1** の後にキラル分離。下記の詳細を参照されたい	
67		(*S*)-7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H* -ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1,3-ジオキサ-7-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン 異性体 1	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 中間体 G **工程 1** の後にキラル分離。下記の詳細を参照されたい	

【０２９０】
【表４２】

68		(*R*)-7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H* -ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1,3-ジオキサ-7-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン 異性体 2	2,2,2-トリフルオロアセテート	**工程 1**: 中間体 G **工程 1** の後にキラル分離。下記の詳細を参照されたい	

【０２９１】
【表４３】

表 15. キラル分離の SFC 条件。

分離	条件	実施例番号に対するピーク
	カラム:(*S*,*S*) Whelk-O1, 21×250mm 5μm 移動相:ジエチルアミンを含む 50%メタノール 流量:80mL/分 収率:60mg の試料が提出され、ee が 99%である 19.9mg のピーク 1 と、ee が 99%である 24mg のピーク 2 が生じた。	**ピーク 1: 実施例 65** **ピーク 2: 実施例 66**
	カラム:(*S*,*S*) Whelk-0, 2×25cm 5μm 移動相:0.2%DEA を含む 50% EtOH 流量:70mL/分 収率:120mg の試料が提出され、ee が 99%である 53.4mg のピーク 1 と、ee が 99%である 50.4mg のピーク 2 が生じた。	**ピーク 1: 実施例 67** **ピーク 2: 実施例 68**

【０２９２】
【表４４】

表 10. 実施例 38～43 及び 65～68 の分析データ。

実施例番号	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR

【０２９３】

【表４５】

38	619.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.13 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J*=9.1, 6.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 5.51 - 5.71 (m, 1 H), 4.20 - 4.40 (m, 2 H), 4.02 - 4.14 (m, 4 H), 3.84 - 4.03 (m, 6 H), 3.45 - 3.56 (m, 1 H), 2.55 - 2.84 (m, 2 H), 2.31 - 2.52 (m, 4 H), 2.10 - 2.29 (m, 4 H), 1.86 - 1.98 (m, 2 H), 0.81 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H).
39	681.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=9.5 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J*=4.9, 2.6 Hz, 1 H), 5.51 - 5.71 (m, 1 H), 4.81 - 4.94 (m, 2 H), 4.58 - 4.73 (m, 1 H), 4.33 - 4.49 (m, 1 H), 3.88 - 4.14 (m, 4 H), 3.72 - 3.87 (m, 1 H), 3.63 (br s, 3 H), 3.50 (dt, *J*=3.5, 1.7 Hz, 1 H), 2.58 - 2.83 (m, 2 H), 2.32 - 2.56 (m, 5 H), 2.17 - 2.31 (m, 3 H), 1.92 - 2.08 (m, 3 H), 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 0.76 - 0.92 (m, 3 H).
40	649.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=9.5 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J*=4.9, 2.6 Hz, 1 H), 5.51 - 5.71 (m, 1 H), 4.81 - 4.94 (m, 2 H), 4.58 - 4.73 (m, 1 H), 4.33 - 4.49 (m, 1 H), 3.88 - 4.14 (m, 4 H), 3.72 - 3.87 (m, 1 H), 3.63 (br s, 3 H), 3.50 (dt, *J*=3.5, 1.7 Hz, 1 H), 2.58 - 2.83 (m, 2 H), 2.32 - 2.56 (m, 5 H), 2.17 - 2.31 (m, 3 H), 1.92 - 2.08 (m, 3 H), 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 0.76 - 0.92 (m, 3 H).
41	649.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.17 (s, 1 H), 7.70 (dd, *J*=9.2, 5.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 5.51 - 5.68 (m, 1 H), 4.66 - 4.74 (m, 2 H), 4.53 - 4.60 (m, 2 H), 3.95 (br d, *J*=9.8 Hz, 5 H), 3.62 - 3.66 (m, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 2.57 - 2.81 (m, 2 H), 2.34 - 2.55 (m, 4 H), 2.09 - 2.27 (m, 6 H), 0.82 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H).
42	649.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.14 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.07 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 5.51 - 5.70 (m, 1 H), 4.72 (qd, *J*=12.4, 3.6 Hz, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.19 (ddd, *J*=11.7, 7.7, 4.0 Hz, 4 H), 3.86 - 4.12 (m, 3 H), 3.49 (td, *J*=10.6, 5.7 Hz, 1 H), 2.56 - 2.82 (m, 2 H), 2.29 - 2.53 (m, 4 H), 2.16 - 2.27 (m, 2 H), 2.00 - 2.15 (m, 4 H), 0.76 - 0.87 (m, 3 H).
43	668.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.18 - 9.22 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 5.50 - 5.68 (m, 1 H), 5.19 (br s, 1 H), 4.57 - 4.75 (m, 2 H), 3.87 - 4.14 (m, 6 H), 3.43 - 3.60 (m, 2 H), 2.12 (br s, 15 H), 0.76 - 0.88 (m, 3 H).

【０２９４】

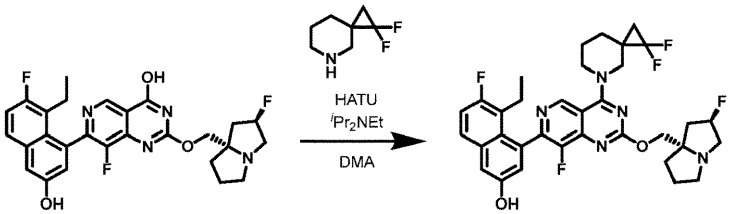
【表４６】

65	648.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.09 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.26 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J*=7.6, 2.6 Hz, 1 H), 5.24 - 5.41 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.31 (s, 1 H), 4.22 - 4.27 (m, 1 H), 3.85 (dd, *J*=13.9, 7.4 Hz, 1 H), 3.65 - 3.79 (m, 1 H), 3.24 (br s, 3 H), 2.99 - 3.06 (m, 1 H), 2.75 (br d, *J*=9.0 Hz, 3 H), 2.44 - 2.57 (m, 1 H), 2.22 - 2.40 (m, 3 H), 2.11 - 2.20 (m, 5 H), 1.88 - 2.07 (m, 5 H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 0.81 (d, *J*=7.7 Hz, 3 H).
66	648.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.09 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.26 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J*=7.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.22 - 5.41 (m, 1 H), 4.58 (br s, 2 H), 4.28 (dd, *J*=7.3, 2.1 Hz, 2 H), 3.84 (dd, *J*=13.9, 7.4 Hz, 1 H), 3.64 - 3.79 (m, 1 H), 3.12 - 3.30 (m, 3 H), 2.98 - 3.08 (m, 1 H), 2.66 - 2.79 (m, 2 H), 2.45 - 2.58 (m, 1 H), 2.12 - 2.40 (m, 8 H), 1.84 - 2.07 (m, 6 H), 0.78 - 0.86 (m, 3 H).
67	650.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.19 (s, 1 H), 7.64 - 7.78 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.01 - 7.12 (m, 1 H), 5.48 - 5.75 (m, 1 H), 4.93 - 4.97 (m, 1 H), 4.54 - 4.79 (m, 3 H), 4.46 - 4.54 (m, 1 H), 4.28 - 4.38 (m, 1 H), 3.70 - 4.15 (m, 5 H), 3.41 - 3.55 (m, 1 H), 2.55 - 2.86 (m, 2 H), 2.32 - 2.55 (m, 4 H), 2.06 - 2.31 (m, 5 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 0.74 - 0.89 (m, 3 H).
68	650.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.18 (s, 1 H), 7.68 - 7.76 (m, 1 H), 7.34 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 1 H), 7.00 - 7.12 (m, 1 H), 5.46 - 5.72 (m, 1 H), 4.84 - 4.89 (m, 1 H), 4.53 - 4.78 (m, 3 H), 4.46 - 4.53 (m, 1 H), 4.30 - 4.37 (m, 1 H), 3.74 - 4.11 (m, 5 H), 3.45 - 3.58 (m, 1 H), 2.55 - 2.85 (m, 2 H), 2.42 - 2.55 (m, 2 H), 2.32 - 2.42 (m, 2 H), 2.07 - 2.32 (m, 5 H), 1.91 - 1.99 (m, 1 H), 0.73 - 0.87 (m, 3 H).

【０２９５】

４－（４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール（実施例４４）

【化１５９】



実施例 44

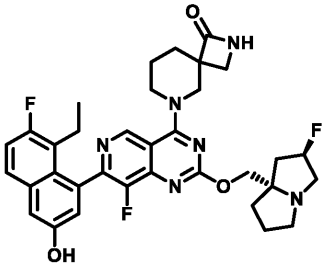
８ｍＬのバイアルに、７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１

－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（８０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、中間体Ｂ）、ＤＩＰＥＡ（０．１０ｇ、０．１４ｍＬ、０．７８ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１．３ｍＬ）、ＨＡＴＵ（０．２４ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ　Ｉｎｃ．）及び１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン塩酸塩（５８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、Ｅｎａｍｉｎｅ）を充填した。反応物を室温で一晩撹拌した。次いで、水及びＴＥＡを添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。逆相ＨＰＬＣで粗製混合物を精製し、２，２，２－トリフルオロアセテートとして、４－（４－（１，１－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチル－６－フルオロナフタレン－２－オール（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、収率１８％）をオフホワイトの固形物として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：６４０．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　ｐｐｍ　９．１４（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．１４（ｍ，１Ｈ），５．４８－５．７１（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．７７（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．７３－４．１８（ｍ，５Ｈ），３．４４－３．５７（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．０７－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．８７－２．０８（ｍ，４Ｈ），１．２６－１．５２（ｍ，２Ｈ），０．７４－０．８６（ｍ，３Ｈ）．

【０２９６】

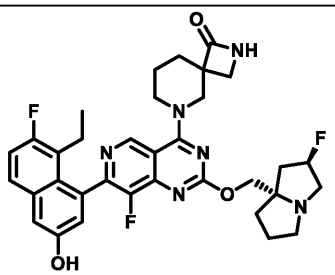
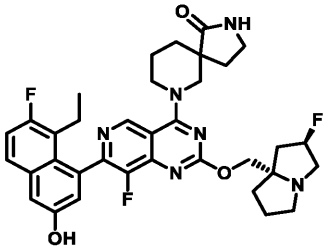
【表４７】

表 11: 実施例 45～52。実施例 44 に類似した方法で調製した。

実施例番号	構造	名称	塩形態	試薬	方法変更
45		6-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-オン 異性体 1	遊離塩基	2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-3-オン (CAS 番号: 1422062-20-1, Pharmablock, Inc.)	キラル分離。詳細は下記に含まれる。

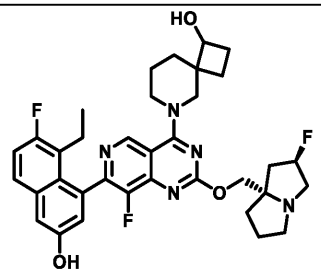
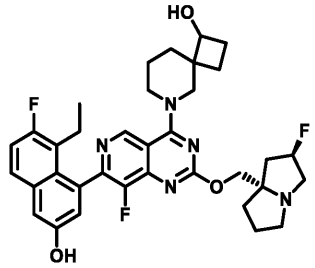
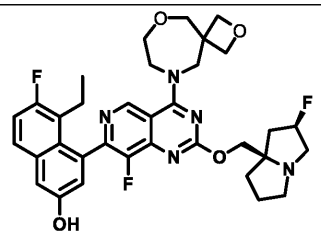
【０２９７】

【表４８】

46		6-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-オン 異性体２	遊離塩基	2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-3-オン (CAS 番号: 1422062-20-1, Pharmablock, Inc.)	キラル分離。詳細は下記に含まれる。
47		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン	遊離塩基	2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン, hcl(CAS 番号: 1187173-43-8, Combi Blocks)	移動相としてH_2O及びMeCN中0.1%ギ酸、XSelect カラム(19×100mm, 5um)、MS モード:ESI+で精製を行った。

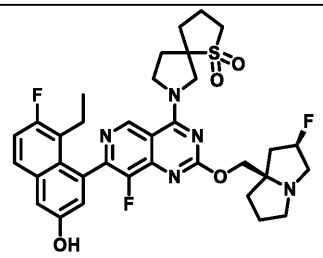
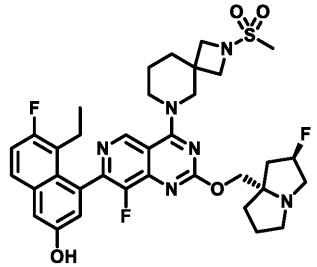
【０２９８】

【表４９】

48		6-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-1-オール 異性体 1	2,2,2-トリフルオロアセテート	6-アザスピロ[3.5]ノナン-1-オール塩酸塩(CAS番号: 1823916-44-4, Enamine)	
49		6-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-6-アザスピロ[3.5]ノナン-1-オール 異性体 2	2,2,2-トリフルオロアセテート	6-アザスピロ[3.5]ノナン-1-オール塩酸塩(CAS番号: 1823916-44-4, Enamine)	
50		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(2,6-ジオキサ-9-アザスピロ[3.6]デカン-9-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール	2,2,2-トリフルオロアセテート	2,6-ジオキサ-9-アザスピロ[3.6]デカン(CAS番号: 54725-74-5, Enamine)	

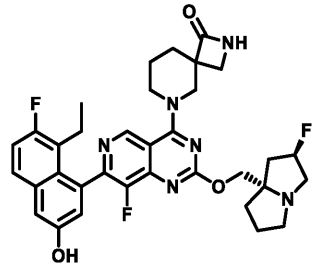
【０２９９】

【表５０】

51		7-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1-チア-7-アザスピロ[4.4]ノナン-1,1-ジオキシド	2,2,2-トリフルオロアセテート	1λ6-チア-7-アザスピロ[4.4]ノナン-1,1-ジオン塩酸塩(CAS 番号: 2089257-89-4, Enamine)	
52		5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-(((2*R*,7a*S*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7a(5*H*)-イル)メトキシ)-4-(2-(メチルスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリド[4,3-*d*]ピリミジン-7-イル)ナフタレン-2-オール	2,2,2-トリフルオロアセテート	2-(メチルスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン 2,2,2-トリフルオロアセテート (CAS 番号: 2703780-19-0, Enamine)	

【０３００】
【表５１】

表 12. キラル SFC 分離の条件。

化合物	SFC 条件	実施例番号に対するピーク
	カラム:Chiralpak AS, 21×150mm 5μm 移動相:0.2%ジエチルアミンを含む 30% メタノール 流量:80mL/分 収率:126mg の試料が提出され、ee が >99%である 2.5mg のピーク 1 と、ee が >99%である 2.2mg のピーク 2 が生じた。	ピーク 1: **実施例 45** ピーク 2: **実施例 46**

【０３０１】

【表５２】

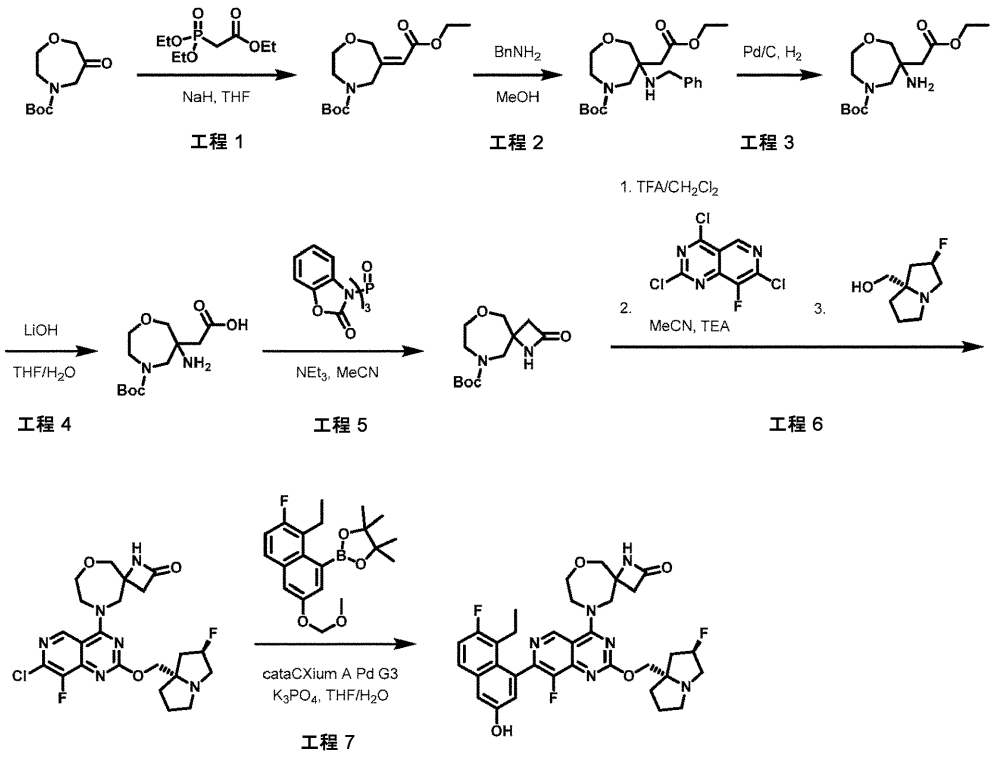
表 13. 実施例 45～52 の分析データ。

実施例番号	MS *m/z* (ESI): $(M+H)^+$	^{1}H NMR
45	633.1	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 7.66 (dd, *J*=5.6, 2.9 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.23 (t, *J*=9.8 Hz, 1 H), 7.07 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 5.23 - 5.40 (m, 1 H), 3.98 - 4.55 (m, 8 H), 2.97 - 3.07 (m, 3 H), 1.88 - 2.55 (m, 14 H), 0.77 - 0.86 (m, 3 H).
46	633.1	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J*=6.3, 3.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.26 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 5.24 - 5.41 (m, 1 H), 3.98 - 4.45 (m, 7 H), 2.92 - 3.08 (m, 3 H), 1.86 - 2.53 (m, 14 H), 0.79 - 0.86 (m, 3 H).
47	647.4	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.11 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=6.1, 3.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.06 - 7.10 (m, 1 H), 5.36 - 5.55 (m, 1 H), 4.33 - 4.56 (m, 4 H), 3.36 - 3.99 (m, 7 H), 3.21 - 3.30 (m, 1 H), 1.73 - 2.63 (m, 15 H), 0.78 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H).
48	634.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.11 - 9.17 (m, 1 H), 7.64 - 7.78 (m, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 5.47 - 5.71 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 3.81 - 4.33 (m, 8 H), 3.44 - 3.57 (m, 1 H), 1.80 - 2.85 (m, 15 H), 1.59 - 1.70 (m, 1 H), 1.33 - 1.55 (m, 1 H), 0.77 - 0.88 (m, 3 H).
49	634.2	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.17 - 9.26 (m, 1 H), 7.63 - 7.76 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 5.48 - 5.70 (m, 1 H), 4.65 - 4.76 (m, 2 H), 3.82 - 4.51 (m, 8 H), 3.44 - 3.57 (m, 1 H), 2.12 - 2.84 (m, 9 H), 1.57 - 2.01 (m, 6 H), 1.32 - 1.47 (m, 1 H), 0.75 - 0.88 (m, 3 H).
50	636.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.26 - 9.54 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 7.23 - 7.41 (m, 2 H), 7.02 - 7.16 (m, 1 H), 5.49 - 5.71 (m, 1 H), 4.86 - 5.15 (m, 1 H), 3.38 - 4.74 (m, 17 H), 2.01 - 2.84 (m, 8 H), 0.74 - 0.96 (m, 3 H).
51	668.0	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.09 - 9.38 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.01 - 7.12 (m, 1 H), 5.49 - 5.69 (m, 1 H), 4.65 - 4.77 (m, 3 H), 3.81 - 4.39 (m, 5 H), 3.42 - 3.57 (m, 1 H), 3.19 - 3.31 (m, 1 H), 2.11 - 2.97 (m, 12 H), 0.74 - 0.87 (m, 3 H).
52	696.9	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 9.13 - 9.21 (m, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 5.50 - 5.69 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.66 - 4.74 (m, 1 H), 3.83 - 4.50 (m, 9 H), 3.69 - 3.78 (m, 2 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 2.96 - 3.02 (m, 3 H), 2.15 - 2.86 (m, 8 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 1.76 - 1.87 (m, 2 H), 0.77 - 0.87 (m, 3 H).

【０３０２】

９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン（実施例５３）

【化１６０】



実施例 53

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－エトキシ－２－オキソエチリデン）－１，４－オキサゼパン－４－カルボキシレート。水素化ナトリウム（鉱油中６０％、０．６７ｇ、１７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（７０ｍＬ）に懸濁し、混合物を０℃に冷却した。（ジエトキシホスフィニル）酢酸エチルエステル（３．８０ｇ、３．３ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）を滴加し、反応物を同じ温度で３０分間撹拌した。次いで、５ｍＬのＴＨＦに溶解させたｔｅｒｔ－ブチル６－オキソ－１，４－オキサゼパン－４－カルボキシレート（３．００ｇ、１４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ番号：７４８８０５－９７－２、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ　Ｉｎｃ．）を混合物に添加し、反応物を室温まで温めた。室温で２時間撹拌した後、水（５０ｍＬ）を添加し、水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させて濾過し、揮発性物質を真空で除去した。粗製混合物をヘプタン中０～２０％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－エトキシ－２－オキソエチリデン）－１，４－オキサゼパン－４－カルボキシレート（２．５０ｇ、８．８０ｍｍｏｌ、収率６３％）を得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　＝　２３０．２　（Ｍ－Ｂｕ＋Ｈ）$^+$．

【０３０３】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル６－（ベンジルアミノ）－６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－１，４－オキサゼパン－４－カルボキシレート。ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－エトキシ－２－オキソエチリデン）－１，４－オキサゼパン－４－カルボキシレート（０．５０ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）をメタノール（４．０ｍＬ）に溶解した。ベンジルアミン（０．１９ｇ、０．２ｍＬ、１．７５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をマイクロ波反応器内で８５℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を真空で除去し、粗製混合物をヘプタン中０～６０％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル６－（ベンジルアミノ）－６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－１，４－オキサゼパン－４－カルボキシレート（０．２３ｇ、０．５９ｍｍｏｌ、収率３４％）を淡黄色の油状物として得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　３９３．２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０３０４】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル６－アミノ－６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－１，４－オキサゼパン－４－カルボキシレート。ｔｅｒｔ－ブチル６－（ベンジルアミノ）－６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－１，４－オキサゼパン－４－カルボキシレート（０．１６ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１．５ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ／Ｃ（炭素上１０重量％、０．１３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０ｐｓｉのH_2雰囲気下で一晩撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、揮発性物質を真空で除去し、ｔｅｒｔ－ブチル６－アミノ－６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－１，４－オキサゼパン－４－カルボキシレート（０．１２ｇ、０．３９ｍｍｏｌ、収率９６％）を無色の油状物として得た。ｍ／ｚ （ＥＳＩ）： ３０３．２ $(M+H)^+$．

【０３０５】

工程４：２－（６－アミノ－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，４－オキサゼパン－６－イル）酢酸。ｔｅｒｔ－ブチル６－アミノ－６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－１，４－オキサゼパン－４－カルボキシレート（０．１２ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）に溶解した。水酸化リチウム（２４ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）と水（１．０ｍＬ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を１ＭのＨＣｌを使用して中和した。揮発性物質を真空で除去し、２－（６－アミノ－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，４－オキサゼパン－６－イル）酢酸（０．１１ｇ、０．４ｍｍｏｌ、定量的収率）を得た。ｍ／ｚ （ＥＳＩ）： ２７５．２ $(M+H)^+$．

【０３０６】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－９－カルボキシレート。２－ベンゾオキサゾリノン（１．３０ｇ、９．８０ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ Ｉｎｃ．）をテトラヒドロフラン（２．５ｍＬ）に溶解した。トリエチルアミン（１．００ｇ、１．４ｍＬ、９．７８ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を添加し、混合物を０℃に冷却した。オキシ塩化リン（０．５０ｇ、０．３０ｍＬ、３．２６ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）をゆっくりと添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をｉＰｒＯＨ（２０ｍＬ）で処理した。沈殿した固形物を濾過により回収し、ｉＰｒＯＨで洗浄し、次いで真空で乾燥させ、３，３’，３’’－（オキソ－ｌ５－ホスファントリイル）トリス（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン）（０．５０ｇ、１．１１ｍｍｏｌ、収率３４％）を白色の固形物として得た。

【０３０７】

２－（６－アミノ－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，４－オキサゼパン－６－イル）酢酸（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１８ｍＬ）に溶解した。３，３’，３’’－（オキソ－ｌ５－ホスファントリイル）トリス（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン）（８２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。反応物を１００℃で１時間撹拌した。反応物を室温まで冷却した。揮発性物質を真空で除去し、粗製混合物をＭｅＯＨ中０～１０％のＤＣＭの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－９－カルボキシレート（２３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、収率４９％）を無色の油状物として得た。ｍ／ｚ （ＥＳＩ）： ２０１．２ $(M+H)^+$．

【０３０８】

工程６：９－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン。ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－９－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．８ｍＬ）に溶解した。１，１，１－トリフルオロ酢酸（０．３２ｇ、０．２ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）を

添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。ＴＥＡを用いて混合物を中和し、揮発性物質を真空で除去し、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）を添加した。溶液を０℃に冷却し、その後２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、ＬａｂＮｅｔｗｏｒｋ）を添加した。混合物を同じ温度で２時間撹拌し、次いで（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（３０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、ＬａｂＮｅｔｗｏｒｋ）及びＴＥＡ（３２ｍｇ、４４μＬ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を８０℃で２４時間撹拌した。逆相ＨＰＬＣで粗製混合物を精製し、９－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、収率２６％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：４９５．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

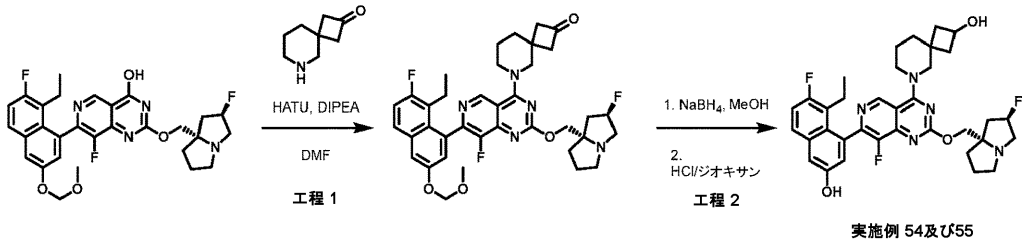
【０３０９】

工程７：９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン。９－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ｃａｔａＣＸｉｕｍ Ａ Ｐｄ Ｇ３（５．９ｍｇ、８．０μｍｏｌ）、５－エチル－６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－２－オール（２６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ）及びリン酸カリウム一水和物（２８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（０．４ｍＬ）及び水（０．０４ｍＬ）中で混合した。混合物を１０分間脱気した後、７０℃で一晩撹拌した。揮発性物質を真空で除去し、逆相ＨＰＬＣで粗製混合物を精製し、ビス（２，２，２－トリフルオロアセテート）として、９－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－オキサ－１，９－ジアザスピロ［３．６］デカン－２－オン（４．０ｍｇ、４．５６μｍｏｌ、収率１１％）を淡黄色の固形物として得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：６４９．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ｐｐｍ ９．３１－９．３３（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．５３－５．７０（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，１１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．７７（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．４２（ｍ，４Ｈ），４．０４－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８７－４．０３（ｍ，４Ｈ），３．４７－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０１－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．３１（ｍ，２Ｈ），０．７８－０．８７（ｍ，３Ｈ）．

【０３１０】

６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（実施例５４及び実施例５５）

【化１６１】



工程１：６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オン。７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（７５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、中間体Ａ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．４ｍＬ）に溶解した後に、ＨＡＴＵ（０．１０ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７０ｍｇ、０．１０ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１０分間撹拌した。次いで、６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オン塩酸塩（２４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ番号：１３５９７０４－５７－６、Ｐｈａｒｍａｂｌｏｃｋ，Ｉｎｃ．）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。水（０．４ｍＬ）を添加し、水相をＥｔＯＡｃ（３×０．５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、揮発性物質を真空で除去し、粗製６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（６０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、収率６６％）を得た。ｍ／ｚ　（ＥＳＩ）：　６７６．２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０３１１】

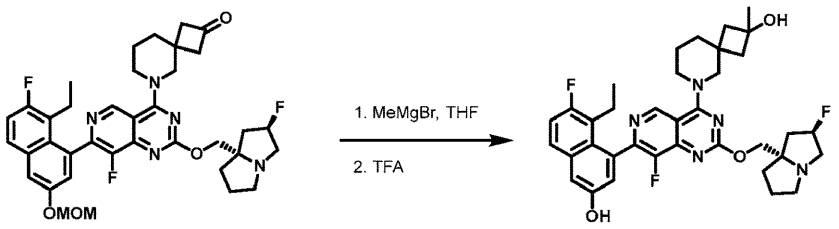
工程２：６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール。６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）に溶解し、溶液を０℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（５．０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、揮発性物質を真空で除去した。粗製混合物をＴＨＦ（１．５ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、０．５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を真空で除去した。逆相ＨＰＬＣで粗生成物を精製し、ビス（２，２，２－トリフルオロアセテート）として、ジアステレオマーである６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール異性体１（実施例５４）（３ｍｇ、３．５μｍｏｌ、収率３％），　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：６３４．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　ｐｐｍ　９．１４－９．１５（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（

ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５２－５．６９（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２９（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．８９－４．０７（ｍ，４Ｈ），３．４６－３．５５（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．５４（ｍ，８Ｈ），１．８３－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．７４（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）、及び２，２，２－トリフルオロアセテートとして、異性体２（実施例５５）（２ｍｇ、２．７μｍｏｌ、収率２％）を得た，ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：６３４．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ｐｐｍ ９．１６（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４８－５．７１（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．３９（ｍ，１Ｈ），３．８１－４．２３（ｍ，７Ｈ），３．４６－３．５７（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．２９（ｍ，４Ｈ），１．７６－１．９２（ｍ，６Ｈ），０．７９－０．８９（ｍ，３Ｈ）．

【０３１２】

６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール（実施例５６及び実施例５７）

【化１６２】



実施例 56及び57

６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オン（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（０．５ｍＬ）に溶解した。溶液を０℃に冷却した後に、メチルマグネシウムブロミド（ジエチルエーテル中３Ｍ、２２μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温で１時間撹拌した後に、再度０℃に冷却した。飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（５ｍＬ）をゆっくりと添加し、水層をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、真空で濃縮した。次いで、粗残渣をＴＨＦ（１．５ｍＬ）に溶解した後に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。揮発性物質を真空で除去した。逆相ＨＰＬＣで粗残渣を精製し、ビス（２，２，２－トリフルオロアセテート）として、６－（７－（８－エチル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチル－６－アザスピロ［３．５］ノナン－２－オール異性体１（実施例５６）（２．３ｍｇ、２．６μｍｏｌ、収率６％）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：６４８．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ｐｐｍ ９．１６（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），

５．４７－５．７０（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．１６－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．９９－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．９９（ｍ，３Ｈ），３．４６－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．８１－２．１２（ｍ，９Ｈ），１．３７－１．４０（ｍ，３Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）、及びビス（２，２，２－トリフルオロアセテート）として、異性体２（実施例５７）（３．０ｍｇ、３．４μｍｏｌ、収率８％）を得た；ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：６４８．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　ｐｐｍ　９．１９（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５０－５．６９（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．０５－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．８４－４．０１（ｍ，３Ｈ），３．４５－３．５７（ｍ，１Ｈ），２．７４－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．１７－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），０．８３（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３１３】

生物学的評価

本節では、本明細書で提供される具体例の生物学的評価が提供される。

【０３１４】

ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ　ＴＲ－ＦＲＥＴアッセイ

対象の化合物をＤＭＳＯ中で用量反応滴定で調製し、８０ｎＬをＬａｂｃｙｔｅ　Ｅｃｈｏから３８４ウェルプレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　６０００２８０）の各ウェルに添加した。Ｈｉｓタグ付きＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄタンパク質（Ａｍｇｅｎ）をアッセイ緩衝液（２０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、１０ｍＭのＭｇＣｌ$_{2}$、５０ｍＭのＮａＣｌ、０．１％のＢＳＡ、０．０１％のＴｗｅｅｎ－２０、１０μＭのＧＤＰ）で２０ｎＭに希釈し、２μＬを３８４ウェルプレートの適切なウェルに添加した。プレートを室温で３０分間インキュベートした。ビオチン化ＫＲＰｅｐ－２ｄ基質（Ａｍｇｅｎ）をアッセイ緩衝液で２０ｎＭに希釈し、２μＬを全てのウェルに添加し、室温で１時間インキュベートした。検出試薬（０．４ｎＭのＬＡＮＣＥ　Ｅｕ－Ｗ１０２４　Ａｎｔｉ－６ｘＨｉｓ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　ＡＤ０４０１）、５ｎＭのストレプトアビジン－ｄ２（Ｃｉｓｂｉｏ　６１０ＳＡＤＬＡ））をアッセイ緩衝液中で調製し、次いで４μＬをプレートに添加し、室温で１時間インキュベートした。ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎ（ｅｘ：３２０ｎｍ、ｅｍ１：６６５ｎｍ、ｅｍ２：６１５ｎｍ）を使用してプレートを読み取り、ｅｍ１／ｅｍ２データを使用して、４パラメータロジスティックモデルを用いてカーブフィットを生成し、ＩＣ$_{50}$値を計算した。

【０３１５】

ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ結合ヌクレオチド交換アッセイ

Ｇ１２Ｄ及びＣ１１８Ａの両方にアミノ酸置換、並びにＮ末端にＨｉｓタグを含有する精製ＧＤＰ結合型ＫＲＡＳタンパク質（ａａ１－１６９）をアッセイ緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．４、１０ｍＭのＭｇＣｌ$_{2}$及び０．０１％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）中で化合物の用量反応滴定と共に２時間プレインキュベートした。化合物をプレインキュベートした後、精製ＳＯＳタンパク質（ａａ５６４－１０４９）及びＧＴＰ（Ｒｏｃｈｅ　１０１０６３９９００１）をアッセイウェルに添加し、更に３０分間インキュベートした。ＳＯＳ媒介性ヌクレオチド交換の阻害の程度を決定するために、精製ＧＳＴタグ付きｃＲＡＦ（ａａ１－１４９）、ニッケルキレートＡｌｐｈａＬＩＳＡアクセプタービーズ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＡＬ１０８Ｒ）及びＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎグルタチオンドナービーズ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　６７６５３０２）をアッセイウェルに添加し、１０分間インキュベートした。次いで、アッセイプレートを、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅ

ｒ ＥｎＶｉｓｉｏｎ Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌ Ｒｅａｄｅｒで、ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）技術を使用して読み取り、４パラメータロジスティックモデルを使用してデータを解析し、ＩＣ$_{50}$値を算出した。

【０３１６】

Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＥＲＫ１／２ ＭＳＤアッセイ

ＡｓＰＣ－１（ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１６８２（商標））細胞を、１０％ウシ胎児血清（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ １６０００４４）及び１×ペニシリン－ストレプトマイシン－グルタミン（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ １０３７８０１６）を含有するＲＰＭＩ １６４０培地（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ １１８７５０９３）中で培養した。化合物処理の１６時間前に、ＡｓＰＣ－１細胞を９６ウェルの細胞培養プレートに２５，０００細胞／ウェルの密度で播種し、３７℃、５％ＣＯ$_2$でインキュベートした。 化合物の用量反応滴定を増殖培地に希釈し、細胞培養プレートの適切なウェルに添加し、次いで３７℃、５％ＣＯ$_2$で２時間インキュベートした。化合物処理後、細胞をＣａ$^{2+}$又はＭｇ$^{2+}$を含まない氷冷ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ １４１９０１４４）で洗浄し、次いでプロテアーゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ ４６９３１３２００１）及びホスファターゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ ４９０６８３７００１）を含有するＲＩＰＡ緩衝液（５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ ｐＨ７．５、１％のイゲパール、０．５％のデオキシコール酸ナトリウム、１５０ｍＭのＮａＣｌ及び０．５％のドデシル硫酸ナトリウム）に溶解させた。化合物処理した溶解物におけるＥＲＫ１／２のリン酸化を、Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＥＲＫ１／２ Ｗｈｏｌｅ Ｃｅｌｌ Ｌｙｓａｔｅキット（Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｋ１５１ＤＷＤ）を使用し、製造業者のプロトコルに従ってアッセイした。アッセイプレートをＭｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｓｅｃｔｏｒ Ｉｍａｇｅｒ ６０００で読み取り、４－パラメータロジスティックモデルを使用してデータを解析し、ＩＣ$_{50}$値を算出した。

【０３１７】

【表５３】

表 14: 実施例の生化学的活性及び細胞活性。

実施例番号	KRAS G12D 結合 IC_{50} (μM)	KRAS G12D 結合交換 IC_{50} (μM)	2 h p-ERK (AsPC-1 細胞), IC_{50} (μM)
1	0.003	0.004	0.329
2	0.008	0.004	0.523
3	0.001	0.002	0.034
4	0.002	0.003	NT
5	0.04	0.017	NT

【０３１８】

【表５４】

実施例番号	KRAS G12D 結合 IC_{50} (μM)	KRAS G12D 結合交換 IC_{50} (μM)	2 h p-ERK (AsPC-1 細胞), IC_{50} (μM)
6	0.008	0.01	2.4
7	0.003	0.008	NT
8	0.002	0.004	0.252
9	0.002	0.005	1.990
10	0.001	0.002	0.044
11	0.002	0.002	0.119
12	0.002	0.002	0.121
13	0.002	0.001	0.022
14	0.001	0.001	0.164
15	0.018	0.021	NT
16	0.001	0.001	0.024
17	0.001	0.001	0.123
18	0.001	0.001	0.31
19	0.005	0.006	0.341
20	0.002	0.003	NT
21	0.002	0.003	0.003
22	0.007	0.009	0.252
23	0.002	0.003	0.011
24	0.001	0.002	0.009
25	0.001	0.001	0.043
26	0.001	0.002	0.066
27	0.004	0.006	0.137
28	0.003	0.005	0.923
29	0.01	0.009	2.04

【０３１９】

【表５５】

実施例番号	KRAS G12D 結合 IC_{50} (μM)	KRAS G12D 結合交換 IC_{50} (μM)	2 h p-ERK (AsPC-1 細胞), IC_{50} (μM)
30	0.019	0.016	1.98
31	0.027	0.028	NT
32	0.004	0.005	NT
33	0.008	0.012	0.452
34	0.009	0.012	2.19
35	0.002	0.003	0.060
36	0.002	0.002	1.110
37	0.085	0.038	2.530
38	0.031	0.033	NT
39	0.002	0.003	2.53
40	0.003	0.004	4.32
41	0.019	0.01	>10
42	0.007	0.005	3.180
43	0.012	0.008	NT
44	0.003	0.003	0.252
45	0.003	0.005	0.161
46	0.059	0.065	NT
47	0.051	0.024	NT
48	0.036	0.054	NT
49	0.007	0.013	0.576
50	0.056	0.050	NT
51	0.017	0.013	NT
52	0.006	0.006	NT
53	0.002	0.002	0.182

【０３２０】

【表５６】

実施例番号	KRAS G12D 結合 IC_{50} (μM)	KRAS G12D 結合交換 IC_{50} (μM)	2 h p-ERK (AsPC-1 細胞), IC_{50} (μM)
54	0.001	0.002	0.008
55	NT	NT	0.078
56	0.004	0.006	0.343
57	0.006	0.01	0.131
58	0.001	0.001	0.003
59	0.003	0.002	0.006
60	0.006	0.003	0.019
61	0.01	0.004	0.007
62	0.068	0.042	NT
63	0.004	0.002	0.026
64	0.305	0.129	NT
65	0.074	0.042	NT
66	0.003	0.001	0.03
67	0.004	0.002	0.06
68	0.023	0.011	1.58

NT: 試験せず。

【０３２１】

参考文献

本明細書で引用された全ての参考文献、例えば科学刊行物又は特許出願公報は、各参考文献があらゆる目的のために全体として参照により組み込まれると具体的且つ個別に示されているのと同程度に、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/39969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/519, A61K 31/5377, C07D 403/14 (2022.01)
ADD. A61P 35/00 (2022.01)
CPC - INV. A61K 31/519, A61K 31/5377, C07D 403/14
ADD. A61P 35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC., et al.) 16 July 2020 (16.07.2020) pg. 394	1-3; 28;29
A	US 2015/0174132 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORPORATION) 25 June 2015 (25.06.2015) pg.131, Table 1	1-3; 28;29
A	US 2020/0055845 A1 (AMGEN, INC.) 20 February 2020 (20.02.2020) para [0231]	1-3; 28;29
A	WO 2021/081212 A1 (AMGEN, INC.) 29 April 2021 (29.04.2021) para [0338]	1-3; 28;29

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 SEPTEMBER 2022	OCT 25 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/39969

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 4-27 and 30-45
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61P 43/00 (2006.01)		A61K	31/553	
A61P 1/02 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 1/04 (2006.01)		A61P	43/00	111
A61P 1/18 (2006.01)		A61P	1/02	
A61P 1/16 (2006.01)		A61P	1/04	
A61P 5/14 (2006.01)		A61P	1/18	
A61P 11/00 (2006.01)		A61P	1/16	
A61P 11/02 (2006.01)		A61P	5/14	
A61P 11/04 (2006.01)		A61P	11/00	
A61P 13/10 (2006.01)		A61P	11/02	
A61P 15/00 (2006.01)		A61P	11/04	
A61P 21/00 (2006.01)		A61P	13/10	
A61P 17/00 (2006.01)		A61P	15/00	
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	21/00	
		A61P	17/00	
		A61P	35/02	
		A61P	43/00	105

(32)優先日　令和4年1月14日(2022.1.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
1．TWEEN
2．TRITON

３２０－１７９９、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
(72)発明者　ブルツ，ライアン・ポール
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
(72)発明者　ナバラトネ，プリマリ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
(72)発明者　ペタス，リピング
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
(72)発明者　ヤマノ，マイケル・エム
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
(72)発明者　チェン，ニン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
(72)発明者　ラヒモフ，レーネ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
(72)発明者　マンオーニ，フランチェスコ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
(72)発明者　ステルワーゲン，ジョン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB09 CB22 CB26 CB27 MA01 MA04 NA14
ZA34 ZA59 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZB21 ZB26 ZB27
ZC06 ZC41