202412789

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202412789 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112129277 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/397 (2006.01) *A61K31/535 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/08/05 日本 2022-125351

(71)申請人：日商安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)
日本

(72)發明人：森川貴裕 MORIKAWA, TAKAHIRO (JP) ；今田直 IMADA, SUNAO (JP) ；濱口壽雄 HAMAGUCHI, HISAO (JP) ；奧村光晶 OKUMURA, MITSUAKI (JP) ；今泉智禎 IMAIZUMI, TOMOYOSHI (JP) ；小金丸陽平 KOGANEMARU, YOHEI (JP) ；本庄絵理子 HONJO, ERIKO (JP) ；藤原佑太 FUJIWARA, YUTA (JP) ；河南英次 KAWAMINAMI, EIJI (JP) ；吉成友博 YOSHINARI, TOMOHIRO (JP) ；石岡裕貴 ISHIOKA, HIROKI (JP) ；倉本和幸 KURAMOTO, KAZUYUKI (JP) ；西薗慶浩 NISHIZONO, YOSHIHIRO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 266 頁

(54)名稱

用於誘導突變 KRAS 蛋白分解之雜環化合物

(57)摘要

本發明之課題在於提供一種作為胰臟癌之治療用醫藥組合物之有效成分有用之化合物。本發明人等對作為胰臟癌治療用醫藥組合物之有效成分有用之化合物進行研究發現，式(I)所示之雜環化合物具有優異之誘導突變 KRAS 蛋白分解之作用、尤其是誘導 G12V 突變、G12D 突變、及 G12C 突變 KRAS 蛋白分解之作用；及具有突變 KRAS 抑制活性、尤其是 G12V 突變、G12D 突變、及 G12C 突變 KRAS 抑制活性，從而完成了本發明。本發明之雜環化合物或者其鹽可用作胰臟癌之治療劑。

A compound useful as an active ingredient of a pharmaceutical composition for treating pancreatic cancer is provided.

The present inventors have studied about a compound that is useful as an active ingredient of a pharmaceutical composition for treating pancreatic cancer and have found that the heterocyclic compound represented by the formula (I) has an excellent degradation-inducing action on a mutant KRAS protein, in particular, a degradation-inducing action on a G12V mutant, G12D mutant and G12C mutant KRAS protein, and has a mutant KRAS inhibition activity, in particular, an inhibition activity on a G12V mutant, G12D mutant and G12C mutant KRAS, thus completing the present invention. The heterocyclic compound of the present invention or a salt thereof can be used as a therapeutic agent for pancreatic cancer.

202412789

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於誘導突變KRAS蛋白分解之雜環化合物

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUND FOR INDUCING DEGRADATION OF MUTANT KRAS PROTEIN

【中文】

本發明之課題在於提供一種作為胰臟癌之治療用醫藥組合物之有效成分有用之化合物。

本發明人等對作為胰臟癌治療用醫藥組合物之有效成分有用之化合物進行研究發現，式(I)所示之雜環化合物具有優異之誘導突變KRAS蛋白分解之作用、尤其是誘導G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS蛋白分解之作用；及具有突變KRAS抑制活性、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS抑制活性，從而完成了本發明。本發明之雜環化合物或者其鹽可用作胰臟癌之治療劑。

【英文】

A compound useful as an active ingredient of a pharmaceutical composition for treating pancreatic cancer is provided.

The present inventors have studied about a compound that is useful as an active ingredient of a pharmaceutical composition for treating pancreatic cancer and have found that the heterocyclic compound represented by the formula (I) has an excellent degradation-inducing action on a mutant KRAS protein, in particular, a degradation-inducing

action on a G12V mutant, G12D mutant and G12C mutant KRAS protein, and has a mutant KRAS inhibition activity, in particular, an inhibition activity on a G12V mutant, G12D mutant and G12C mutant KRAS, thus completing the present invention. The heterocyclic compound of the present invention or a salt thereof can be used as a therapeutic agent for pancreatic cancer.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於誘導突變KRAS蛋白分解之雜環化合物

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUND FOR INDUCING DEGRADATION OF MUTANT KRAS PROTEIN

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種醫藥組合物、及雜環化合物，該雜環化合物具有優異之誘導突變KRAS蛋白分解之作用、尤其是誘導G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS蛋白分解之作用，可期作為突變KRAS抑制劑、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS抑制劑有用，例如作為胰臟癌治療用醫藥組合物之有效成分有用。

【先前技術】

【0002】

以胰腺導管腺癌為主之胰臟癌係5年存活率為10%以下(CA Cancer J. Clin., 2016, 66, p.7-30)之預後非常差之癌症，全世界每年新報告病例約為46萬人左右(CA Cancer J. Clin., 2018, 68, p.394-424)。於胰臟癌之治療中最有效之療法為外科手術，但因難以早期發現，故大多已發生轉移，從而大部分無法期待藉由外科手術之治療效果。於不實施手術治療之情形時，雖採用化學療法或者放射療法，但存活率欠佳。目前，FOLFIRINOX療法(5-FU、伊立替康及草酸鉑3種化學治療劑中加入有左亞葉酸鹽之多藥併用治療)係作為胰臟癌之標準療法使用，但因毒性較

強，故而要開配方之患者僅限於ECOG體能狀態為1以下等，需要慎重進行患者選擇(J. Clin. Oncol., 2018, 36, p.2545-2556)。作為分子靶向治療藥，雖然表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑厄洛替尼已於與吉西他濱之併用療法中得到核准，但總生存期延長與單獨之吉西他濱相比為2週程度，未得到令人滿意之治療效果，依然在尋求有效性較高之治療藥(J. Clin. Oncol., 2007, 25, p.1960-1966)。

【0003】

RAS蛋白係含有188-189個胺基酸之約21 kDa之低分子三磷酸鳥苷(GTP)結合蛋白，存在由KRAS基因、NRAS基因、HRAS基因3種基因產生之4種主要蛋白(KRAS(KRAS4A及KRAS4B)、NRAS、HRAS)。RAS蛋白中存在活性型之GTP結合型、及鈍性型之GDP結合型。RAS蛋白係藉由對EGFR等細胞膜受體之配體刺激等而使二磷酸鳥苷(GDP)與GTP發生轉換，藉此來進行激活。活性型RAS與RAF、PI3K、RALGDS等多達20種之效應元件蛋白結合，激活下游之訊息級聯。另一方面，活性型RAS藉由內在性之GTP水解(GTPase)活性將GTP轉換為GDP，藉此成為鈍性型。該GTPase活性藉由GTPase激活蛋白(GAP)而增強。由此，RAS擔負EGFR等細胞內訊號傳遞路徑中之重要之「分子開關」之功能，於細胞之生長、增生、血管生成等過程中發揮重要作用(Nature Rev. Cancer, 2011, 11, p.761-774、Nature Rev. Drug Discov., 2014, 13, p.828-851、Nature Rev. Drug Discov., 2016, 15, p.771-785)。

【0004】

若因RAS基因之突變而發生胺基酸取代，則會因RAS之作為GTPase之功能下降或者對於GAP之反應下降而成為恆常性之激活狀態，並持續向

下游傳送訊號。該過量之訊號會引發致癌或癌之生長亢進。胰腺導管腺癌係於胰腺上皮內腫瘤性病變/pancreatic intraepithelial neoplasia(PanIN)中經化生較弱階段至較強階段而產生，KRAS基因突變於初期階段之PanIN中已得到確認。其後會產生腫瘤抑制基因之INK4A、p53或者SMAD4之異常並變為惡性(Nature Rev. Cancer, 2010, 10, p.683-695)。進而，於90%以上之胰腺導管腺癌中，於KRAS基因中確認到突變，其中大多數是位於KRAS外顯因數2處之密碼子12之點突變(Cancer Cell 2017, 32, p.185-203)。由此，KRAS於胰臟癌之致癌或者發展過程中起到重要作用。

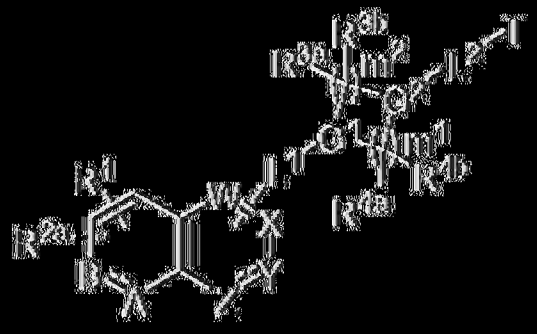
【0005】

作為KRAS基因突變，已知有KRAS G12C突變、KRAS G12D突變等，G12C突變KRAS於非小細胞肺癌中頻率較高，而於胰臟癌中為數%(Cancer Cell 2014, 25, p.272-281)，期望其他之針對KRAS突變之治療藥。報告稱G12D突變KRAS於約34%之胰臟癌中得到確認，於KRAS突變中比率亦最高。又，報告稱G12V突變KRAS於約22%之胰臟癌中得到確認，於KRAS突變中比率為第2高僅次於G12D突變(Nat. Rev. Cancer, 2018, 18, p.767-777)。

【0006】

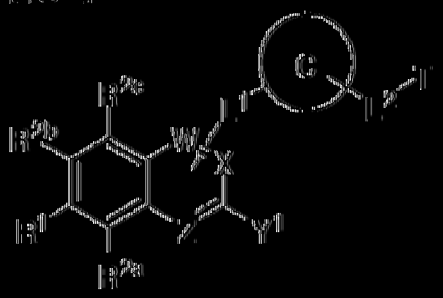
專利文獻1、2及3中揭示了一種RAS抑制劑，下述式(A)及式(B)中所示之化合物已分別於專利文獻2及3中進行了揭示(式中之記號之含義參照該公報)。專利文獻1、2及3中記載了對存在KRAS之密碼子12之突變之癌有用，雖其中之一含有G12D突變，但有關對於G12D突變KRAS癌之作用卻並未記載。

[化1]



(A)

[化2]



(B)

[0007]

又，專利文獻9、10及11中揭示了一種KRAS G12D抑制劑。

又，專利文獻12中揭示了pan-KRAS抑制劑。

[0008]

近年來，作為誘導作為靶之蛋白之分解之技術，發現了總稱為PROTAC(PROteolysis TArgeting Chimera)或SNIPER(Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Eraser)等之類之二官能性化合物，期待作為一種新穎藥物開發模態(Drug. Discov. Today Technol., 2019, 31, p15-27)。二官能性化合物於細胞內促進靶蛋白與E3連接酶之複合體形成，藉由利用泛蛋白-蛋白質降解酶系統可誘導靶蛋白之分解。泛蛋白-蛋白質降解酶系統係細胞內之一種蛋白分解機構。藉由使稱為E3連接酶之蛋白識別應分解之蛋白並進行泛蛋白化，而進行於蛋白質降解酶中之分解。

【0009】

E3連接酶於生物體內存在600種以上，大致分為HECT結構域E3s、U-box E3s、單體環E3s及多亞基E3s 4種。目前，於被稱為PROTAC或者SNIPER等之二官能性之分解誘導劑中所用之E3連接酶受限，作為代表性者，可例舉希佩爾-林道(VHL)、cereblon(CRBN)、凋亡抑制蛋白(IAP)、小鼠雙分鐘2同源物(MDM2)等。特別是於專利文獻4中報告了VHL，於專利文獻5中報告了CRBN。

【0010】

二官能性化合物係藉由連接子使靶蛋白之配體與E3連接酶之配體連結而成之化合物，此前曾報告過分解KRAS蛋白之二官能性化合物(非專利文獻1、非專利文獻2、專利文獻6、專利文獻7、專利文獻8、專利文獻13、專利文獻14、專利文獻15、專利文獻16、專利文獻17)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0011】

[專利文獻1]國際公開第2016/049565號

[專利文獻2]國際公開第2016/049568號

[專利文獻3]國際公開第2017/172979號

[專利文獻4]國際公開第2013/106643號

[專利文獻5]國際公開第2015/160845號

[專利文獻6]美國專利申請公開第2018/0015087號

[專利文獻7]國際公開第2019/195609號

[專利文獻8]國際公開第2020/018788號

[專利文獻9]國際公開第2021/041671號

[專利文獻10]國際公開第2021/106231號

[專利文獻11]國際公開第2021/107160號

[專利文獻12]國際公開第2022/132200號

[專利文獻13]國際公開第2021/051034號

[專利文獻14]國際公開第2022/087335號

[專利文獻15]國際公開第2022/061348號

[專利文獻16]國際公開第2022/148421號

[專利文獻17]國際公開第2022/173032號

[非專利文獻]

【0012】

[非專利文獻1]Cell. Chem. Biol., 2020, 27, p19-31

[非專利文獻2]ACS Cent. Sci., 2020, 6, p1367-1375

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0013】

本發明提供一種醫藥組合物、及雜環化合物，該雜環化合物具有優異之誘導例如突變KRAS蛋白分解之作用、尤其是誘導G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS蛋白分解之作用，可期作為突變KRAS抑制劑、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS抑制劑有用，且作為胰臟癌、尤其是突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物之有效成分有用。

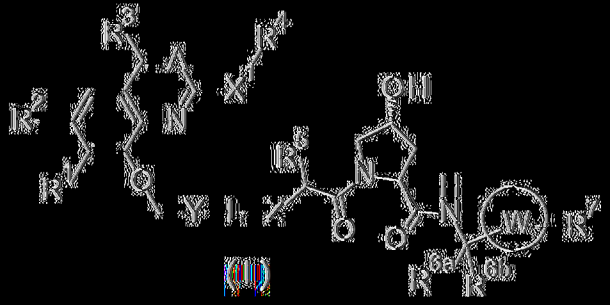
[解決問題之技術手段]

[0014]

本發明人等對作為胰臟癌治療用醫藥組合物之有效成分有用之化合物進行了銳意研究，結果發現，特徵在於將式(I)之雜環化合物、尤其是選自由喹唑啉及喹啉所組成之群之雜環化合物8位之取代基與E3連接酶之配體進行連結；或者將選自由喹唑啉及喹啉所組成之群之雜環化合物8位之取代基與E3連接酶之配體藉由連接子進行連結的式(I)之二官能性化合物具有優異之誘導突變KRAS蛋白分解之作用、尤其是誘導G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS蛋白分解之作用；及具有突變KRAS抑制活性、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS抑制活性，從而完成了本發明。

即，本發明係關於一種式(I)之化合物或者其鹽、以及含有式(I)之化合物或者其鹽、及1種以上之製藥學上容許之賦形劑之醫藥組合物。

[化3]



(式中，

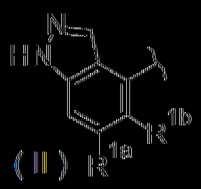
A為CR^A、或者N，

R^A為H或者C_{1-3}烷基，

X^1為CH_2或者O，

R^1為可經OH取代之萘基、或者下述式(II)，

[化4]



(II)

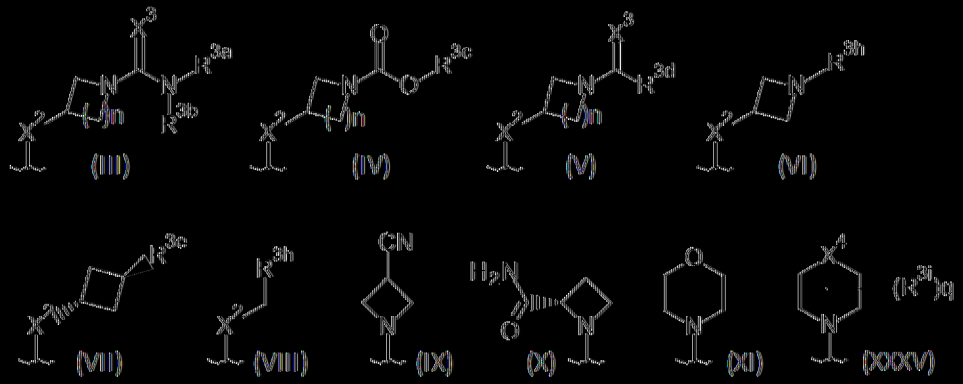
R^{1a}為H、甲基、F或者Cl，

R^{1b}為F、Cl、甲基或者乙基，

R^2為H、鹵素、可經選自由OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基、環內基、或者乙烯基，

R^3為選自由下述式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)及式(XXXV)所組成之群之基，

[化5]



(III) (IV) (V) (VI)

(VII) (VIII) (IX) (X) (XI) (XXXV)

R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的5員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3b}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{3c}及R^{3d}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的4員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-

OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3e}為-O-C_{2-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$，

R^{3f}為H、F或者C_{1-3}烷基，

R^{3g}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{3h}為含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之5員雜芳基、或者含有1～3個氮原子之可經取代之6員雜芳基，

R^{3i}相同地或者彼此不同地為選自由H、OH、可經取代之C_{1-3}烷基、-O-可經取代之C_{1-3}烷基、-NH-可經取代之C_{1-3}烷基、-N-(可經取代之C_{1-3}烷基)$_2$、鹵素、-CN、及側氧基所組成之群之基，或者，

存在於同一個碳原子上之2個R^{3i}可與相鄰之該碳原子成為一體而形成選自由C_{3-6}環烷烴、及含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環所組成之群之環，形成螺環作為式(XXXV)之基，該螺環可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代，或者，

存在於相鄰之2個碳原子上之R^{3i}可與該2個碳原子成為一體而形成選自由C_{3-6}環烷烴、及含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環所組成之群之環，形成縮合環作為式(XXXV)之基，該縮合環可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代，或者，

存在於不相鄰之2個碳原子上之R^{3i}可與該2個碳原子成為一體而形成含有1～2個碳原子之交聯結構，作為具有該交聯結構之環之式(XXXV)之基可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之

1～2個基取代，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，或者，

R^{3f}及R^{N1}可與其等所鍵結之碳原子及氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，

X^2為-O-、-NH-、或者-N(C_{1-3}烷基)-，

X^3為O或者S，

X^4為$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、或者$-O-CH_2-$，

n為1或者2，p為1或者2，

q為1～8之整數，

其中，於R^{3c}為$-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$之情形時，式(IV)之$X^2$為-O-、-NH-或者-N($C_{2-3}$烷基)-，

R^4為可經選自由F、OH、OCH_3、R^{4a}、環丙基、$N(R^{4a})_2$、可經R^{4a}取代之吡咯啶基、及可經R^{4a}取代之四氫呋喃基所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基；可經R^{4b}取代之哌啶基；或者可經R^{4a}取代之四氫哌喃基，

R^{4a}為可經F取代之C_{1-3}烷基，

R^{4b}為經1～3個F取代之C_{1-3}烷基，

R^5為甲基、乙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、C_{3-6}環烷基甲基、或者C_{3-6}環烷基，

R^{6a}及R^{6b}相同地或者彼此不同地為H或者可經選自由F、OH、OCH_3

及$N(CH_3)_2$所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基，或者，

R^{6a}、R^{6b}可與其等所鍵結之碳成為一體而形成可經取代之C_{3-6}環烷烴、或者含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環，

R^7為含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基、含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之5員雜芳基或者含有1～3個氮原子之6員雜芳基，

W為可經取代之伸苯基或者含有1～3個氮原子作為環構成原子之可經取代之6員雜芳烴二基，

Y為可經F或者Cl取代之伸苯基、或者吡啶二基，

L為-$(L^1-L^2-L^3-L^4)$-，

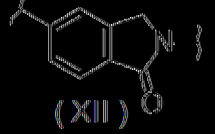
L^1、L^2、L^3、L^4相同地或者彼此不同地為選自由鍵、-O-、-NR^{L1}-、可經取代之吡咯啶二基、可經取代之哌啶二基、可經取代之哌啉二基、可經取代之C_{1-3}伸烷基、及C=O所組成之群之基，

R^{L1}為H或者C_{1-3}烷基，

Z為NH或者含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之5員雜芳烴二基，

或者，Y-L-Z為下述式(XII))

[化6]



(XII)

[0015]

再者，只要無特別記載，於本說明書中之某化學式中之記號亦用於

C251410A.docx

其它化學式中之情形時，相同之記號表示相同之含義。

【0016】

又，本發明係關於一種醫藥組合物，該醫藥組合物係含有式(I)之化合物或者其鹽、及1種以上之製藥學上容許之賦形劑之醫藥組合物、作為某一態樣之胰臟癌之治療用醫藥組合物、作為某一態樣之突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物、作為某一態樣之轉移性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係局部進行性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係復發性或難治性之胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係轉移性之突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物、尤其是轉移性之G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係局部進行性之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物、尤其是局部進行性之G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係復發性或難治性之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物、尤其是復發性或難治性之G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係未經治療及/或有治療史之患者之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物、尤其是未經治療及/或有治療史之患者之G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物。再者，該醫藥組合物包含含有式(I)之化合物或者其鹽之胰臟癌、作為某一態樣之突變KRAS陽性胰臟癌之治療劑、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突

變KRAS陽性胰臟癌之治療劑。

【0017】

又，本發明係關於一種醫藥組合物，該醫藥組合物係含有式(I)之化合物或者其鹽、及1種以上之製藥學上容許之賦形劑之醫藥組合物、作為某一態樣之胰臟癌之治療用醫藥組合物、作為某一態樣之G12V突變及G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物、作為某一態樣之轉移性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係局部進行性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係復發性或難治性之胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係轉移性之G12V突變及G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係局部進行性之G12V突變及G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係復發性或難治性之G12V突變及G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係未經治療及/或有治療史之患者之G12V突變及G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物。再者，該醫藥組合物包含含有式(I)之化合物或者其鹽之胰臟癌、作為某一態樣之G12V突變及G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療劑。

【0018】

又，本發明係關於一種醫藥組合物，該醫藥組合物係含有式(I)之化合物或者其鹽、及1種以上之製藥學上容許之賦形劑之醫藥組合物、作為某一態樣之胰臟癌之治療用醫藥組合物、作為某一態樣之G12V突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物、作為某一態樣之轉移性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係局部進行性胰臟癌之治療用醫藥組

合物，作為某一態樣，係復發性或難治性之胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係轉移性之G12V突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係局部進行性之G12V突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係復發性或難治性之G12V突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係未經治療及/或有治療史之患者之G12V突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物。再者，該醫藥組合物包含含有式(I)之化合物或者其鹽之胰臟癌、作為某一態樣之G12V突變KRAS陽性胰臟癌之治療劑。

【0019】

又，本發明係關於一種醫藥組合物，該醫藥組合物係含有式(I)之化合物或者其鹽、及1種以上之製藥學上容許之賦形劑之醫藥組合物、作為某一態樣之胰臟癌之治療用醫藥組合物、作為某一態樣之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物、作為某一態樣之轉移性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係局部進行性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係復發性或難治性之胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係轉移性之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係局部進行性之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係復發性或難治性之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係未經治療及/或有治療史之患者之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物。再者，該醫藥組合物包含含有式(I)之化合物或者其鹽之胰臟癌、作為某

一態樣之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療劑。

【0020】

又，本發明係關於一種醫藥組合物，該醫藥組合物係含有式(I)之化合物或者其鹽、及1種以上之製藥學上容許之賦形劑之醫藥組合物、作為某一態樣之胰臟癌之治療用醫藥組合物、作為某一態樣之G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物、作為某一態樣之轉移性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係局部進行性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係復發性或難治性之胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係轉移性之G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係局部進行性之G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係復發性或難治性之G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物，作為某一態樣，係未經治療及/或有治療史之患者之G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物。再者，該醫藥組合物包含含有式(I)之化合物或者其鹽之胰臟癌、作為某一態樣之G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療劑。

【0021】

又，本發明係關於一種用於製造胰臟癌、作為某一態樣之突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之轉移性胰臟癌、作為某一態樣之局部進行性胰臟癌、作為某一態樣之復發性或難治性之胰臟癌、作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌、作為某一態樣之轉移性之突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是轉移性之G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽

性胰臟癌、作為某一態樣之局部進行性之突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是局部進行性之G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之復發性或難治性之突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是復發性或難治性之G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是未經治療及/或有治療史之患者之轉移性之G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物之式(I)之化合物或者其鹽之使用；用於治療胰臟癌、作為某一態樣之突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之式(I)之化合物或者其鹽之使用；用於治療胰臟癌、作為某一態樣之突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之式(I)之化合物或者其鹽；及包括向對象投予式(I)之化合物或者其鹽之有效量之胰臟癌、作為某一態樣之突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療方法。

【0022】

又，本發明係關於一種用於製造胰臟癌、作為某一態樣之G12V突變及G12D突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之轉移性胰臟癌、作為某一態樣之局部進行性胰臟癌、作為某一態樣之復發性或難治性之胰臟癌、作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌、作為某一態樣之轉移性之G12V突變、及G12D突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之局部進行性之G12V突變、及G12D突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之復發性或難治性之G12V突變、及G12D突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之G12V突變、及G12D突變

KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物之式(I)之化合物或者其鹽之使用；用於治療胰臟癌、作為某一態樣之G12V突變及G12D突變KRAS陽性胰臟癌之式(I)之化合物或者其鹽之使用；用於治療胰臟癌、作為某一態樣之G12V突變及G12D突變KRAS陽性胰臟癌之式(I)之化合物或者其鹽；及包括向對象投予式(I)之化合物或者其鹽之有效量之胰臟癌、作為某一態樣之G12V突變及G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療方法。

【0023】

又，本發明係關於一種用於製造胰臟癌、作為某一態樣之G12V突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之轉移性胰臟癌、作為某一態樣之局部進行性胰臟癌、作為某一態樣之復發性或難治性之胰臟癌、作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌、作為某一態樣之轉移性之G12V突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之局部進行性之G12V突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之復發性或難治性之G12V突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之G12V突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物之式(I)之化合物或者其鹽之使用；用於治療胰臟癌、作為某一態樣之G12V突變KRAS陽性胰臟癌之式(I)之化合物或者其鹽之使用；用於治療胰臟癌、作為某一態樣之G12V突變KRAS陽性胰臟癌之式(I)之化合物或者其鹽；及包括向對象投予式(I)之化合物或者其鹽之有效量之胰臟癌、作為某一態樣之G12V突變KRAS陽性胰臟癌之治療方法。

【0024】

又，本發明係關於一種用於製造胰臟癌、作為某一態樣之G12D突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之轉移性胰臟癌、作為某一態樣之局部

進行性胰臟癌、作為某一態樣之復發性或難治性之胰臟癌、作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌、作為某一態樣之轉移性之G12D突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之局部進行性之G12D突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之復發性或難治性之G12D突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物之式(I)之化合物或者其鹽之使用；用於治療胰臟癌、作為某一態樣之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之式(I)之化合物或者其鹽之使用；用於治療胰臟癌、作為某一態樣之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之式(I)之化合物或者其鹽；及包括向對象投予式(I)之化合物或者其鹽之有效量之胰臟癌、作為某一態樣之G12D突變KRAS陽性胰臟癌之治療方法。

【0025】

又，本發明係關於一種用於製造胰臟癌、作為某一態樣之G12C突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之轉移性胰臟癌、作為某一態樣之局部進行性胰臟癌、作為某一態樣之復發性或難治性之胰臟癌、作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌、作為某一態樣之轉移性之G12C突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之局部進行性之G12C突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之復發性或難治性之G12C突變KRAS陽性胰臟癌、作為某一態樣之未經治療及/或有治療史之患者之G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療用醫藥組合物之式(I)之化合物或者其鹽之使用；用於治療胰臟癌、作為某一態樣之G12C突變KRAS陽性胰臟癌之式(I)之化合物或者其鹽之使用；用於治療胰臟癌、作為某一態樣之G12C突變KRAS陽性胰臟癌之式(I)之化合物或者其鹽；及包括向對象投予式(I)之化

合物或者其鹽之有效量之胰臟癌、作為某一態樣之G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療方法。

【0026】

又，本發明亦係關於一種作為突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或突變KRAS抑制劑、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS抑制劑之式(I)之化合物或者其鹽；用於作為突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或突變KRAS抑制劑、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS抑制劑使用之式(I)之化合物或者其鹽；含有式(I)之化合物或者其鹽之突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或突變KRAS抑制劑、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS抑制劑。

【0027】

又，本發明亦係關於一種作為G12V突變、及G12D突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12V突變、及G12D突變KRAS抑制劑之式(I)之化合物或者其鹽；用於作為G12V突變、及G12D突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12V突變、及G12D突變KRAS抑制劑使用之式(I)之化合物或者其鹽；含有式(I)之化合物或者其鹽之G12V突變、及G12D突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12V突變、及G12D突變KRAS抑制劑。

【0028】

又，本發明亦係關於一種作為G12V突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12V突變KRAS抑制劑之式(I)之化合物或者其鹽；用於作為G12V突變

KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12V突變KRAS抑制劑使用之式(I)之化合物或者其鹽；含有式(I)之化合物或者其鹽之G12V突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12V突變KRAS抑制劑。

【0029】

又，本發明亦係關於一種作為G12D突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12D突變KRAS抑制劑之式(I)之化合物或者其鹽；用於作為G12D突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12D突變KRAS抑制劑使用之式(I)之化合物或者其鹽；含有式(I)之化合物或者其鹽之G12D突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12D突變KRAS抑制劑。

【0030】

又，本發明亦係關於一種作為G12C突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12C突變KRAS抑制劑之式(I)之化合物或者其鹽；用於作為G12C突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12C突變KRAS抑制劑使用之式(I)之化合物或者其鹽；含有式(I)之化合物或者其鹽之G12C突變KRAS蛋白分解誘導劑、及/或G12C突變KRAS抑制劑。

【0031】

再者，「對象」係指需要對其進行治療之人或其他動物，作為某一態樣，係需要對其進行預防或治療之人。

[發明之效果]

【0032】

式(I)之化合物或者其鹽具有誘導突變KRAS蛋白分解之作用及突變KRAS抑制活性，尤其具有誘導G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS蛋白分解之作用、以及G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS

抑制作用，可作為胰臟癌、尤其是突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療劑使用。

【實施方式】

【0033】

以下對本發明詳細地進行說明。

【0034】

於本說明書中，「可取代」意指未經取代、或者具有1至5個取代基。作為某一態樣，意指未經取代、或者具有1至3個取代基。再者，於具有複數個取代基之情形時，該等取代基可相同，亦可彼此不同。

【0035】

「C_{1-12}烷基」係指直鏈或分枝狀之碳數為1至12之烷基、例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基、十二烷基等(以下，以相同之方式標註碳數)。作為某一態樣，係乙基或十二烷基。

同樣地，「C_{1-6}烷基」係指直鏈或分枝狀之碳數為1至6之烷基、例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基或正己基，作為某一態樣，係甲基、乙基、正丙基、異丙基或者第二丁基，作為某一態樣，係甲基、乙基、異丙基或者第三丁基，作為某一態樣，係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基。

同樣地，「C_{1-3}烷基」係指直鏈或分枝狀之碳數為1至3之烷基、例如甲基、乙基、正丙基或異丙基，作為某一態樣，係甲基或者乙基，作為某一態樣，係正丙基或異丙基，作為某一態樣，係甲基或異丙基，作為某一態樣，係乙基或異丙基，作為某一態樣，係甲基，作為某一態樣，係乙

基，作為某一態樣，係異丙基，作為某一態樣，係正丙基。

同樣地，「C_{2-3}烷基」係指直鏈或分枝狀之碳數為2至3之烷基、例如乙基、正丙基或異丙基，作為某一態樣，係乙基，作為某一態樣，係異丙基，作為某一態樣，係正丙基。

【0036】

「C_{3-6}環烷基」係指碳數為3至6之環烷基、例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基。作為某一態樣，係環丁基、環戊基、或環己基，作為某一態樣，係環丁基或環戊基，作為某一態樣，係環戊基或環己基，作為某一態樣，係環丙基或環丁基，作為某一態樣，係環丙基，作為某一態樣，係環丁基，作為某一態樣，係環戊基，作為某一態樣，係環己基。

【0037】

「C_{1-3}伸烷基」係指自C_{1-3}烷基中去除氫原子而形成之二價基，係直鏈或分枝狀之C_{1-3}伸烷基、例如亞甲基、伸乙基、三亞甲基、甲基亞甲基、甲基伸乙基、1,1-二甲基亞甲基等。作為某一態樣，係直鏈或分枝狀之C_{1-3}伸烷基，作為某一態樣，係亞甲基、伸乙基或三亞甲基，作為某一態樣，係亞甲基或伸乙基，作為某一態樣，係亞甲基，作為某一態樣，係伸乙基。同樣地，「C_{2-3}伸烷基」係指自C_{2-3}烷基中去除氫原子而形成之二價基，係直鏈或分枝狀之C_{2-3}伸烷基、例如伸乙基、三亞甲基、甲基亞甲基、甲基伸乙基、1,1-二甲基亞甲基等。作為某一態樣，係伸乙基或三亞甲基，作為某一態樣，係伸乙基，作為某一態樣，係三亞甲基。

【0038】

「飽和雜環基」係指含有選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之飽和之烴環基。又，作為該飽和雜環基之環構成原子之硫

原子可經氧化。

因此，「4員～6員飽和雜環基」係指含有選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環基。作為「4員～6員飽和雜環基」之某一態樣，係含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環基。作為含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環基之某一態樣，係含有1個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環基，作為某一態樣，係含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之5員～6員飽和雜環基，作為某一態樣，係含有1個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員飽和雜環基，作為某一態樣，係含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之5員飽和雜環基，作為某一態樣，係含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之6員飽和雜環基，作為某一態樣，係氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、嗶唑啶基、咪唑啶基、六氫吡嗪基、味啉基、硫代味啉基、或者二側氧硫代味啉基，作為某一態樣，係氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、六氫吡嗪基、味啉基、硫代味啉基、或者二側氧硫代味啉基，作為某一態樣，係氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡咯啶基、哌啶基、或者味啉基，作為某一態樣，係氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡咯啶基或者哌啶基，作為某一態樣，係氧雜環丁基、四氫呋喃基、或者四氫哌喃基，作為某一態樣，係吡咯啶基或者哌啶基，作為某一態樣，係氧雜環丁基，作為某一態樣，係四氫呋喃基，作為某一態樣，係四氫哌喃基，

作為某一態樣，係吡咯啶基，作為某一態樣，係哌啶基，作為某一態樣，係味啉基，作為某一態樣，係喔唑啶基。

【0039】

「雜芳基」係指含有選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之雜環基。

因此，「5員雜芳基」係指含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之5員環之雜環基。

作為「5員雜芳基」之某一態樣，係含有1～3個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之5員環之雜環基，作為某一態樣，係吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基或噻二唑基，作為某一態樣，係吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基或噻唑基，作為某一態樣，係吡唑基、咪唑基、噁唑基或噻唑基，作為某一態樣，係吡唑基、咪唑基、三唑基或異噁唑基，作為某一態樣，係吡唑基、噁唑基或噻唑基，作為某一態樣，係吡唑基、三唑基或異噁唑基，作為某一態樣，係吡唑基或噻唑基，作為某一態樣，係吡唑基或三唑基，作為某一態樣，係吡唑基，作為某一態樣，係咪唑基，作為某一態樣，係噁唑基，作為某一態樣，係噻唑基，作為某一態樣，係三唑基。又，「5員雜芳烴二基」係指自「5員雜芳基」中去除任意1個氫而成之二價基。

【0040】

「6員雜芳基」係指含有1～3個氮原子作為環構成原子之6員環之雜環基。作為「6員雜芳基」之某一態樣，係吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基或三嗪基，作為某一態樣，係吡啶基或嗒哄基，作為某一態樣，係吡

啶基或嘧啶基，作為某一態樣，係吡啶基，作為某一態樣，係嘧啶基。又，「6員雜芳烴二基」係指自「6員雜芳基」中去除任意1個氫而成之二價基。

【0041】

「C_{3-6}環烷烴」係指碳數為3至6之環烷烴、例如環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷。

【0042】

「飽和雜環」係指含有選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之飽和之烴環。又，作為該飽和雜環之環構成原子之硫原子可經氧化。因此，「4員～6員飽和雜環」係指含有選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員環～6員環之飽和之烴環。又，作為該飽和雜環之環構成原子之硫原子可經氧化。作為「4員～6員飽和雜環」之某一態樣，係含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環。作為「4員～6員飽和雜環」之某一態樣，係氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、吖丁啶、吡咯啶、哌啶、嗎唑啶、咪唑啶、哌咁、味啉、硫代味啉、或者二側氧硫代味啉。

【0043】

「螺環」係指共用作為四級碳之一個螺原子使兩個環結構鍵結而成之多環式之環結構。

【0044】

「具有交聯結構之環」係指具有與一個環之環構成原子中之不相鄰之兩個原子連結之二價之鏈結構之環結構。作為「具有交聯結構之環」之某一態樣，係氮雜雙環[3.2.1]辛烷、氮雜雙環[3.1.1]庚烷、氮雜雙環

[2.2.1]庚烷、或氮雜雙環[3.2.1]辛烷。

【0045】

「鹵素」意指F、Cl、Br及I。作為某一態樣，係F、Cl或Br，作為某一態樣，係F或者Cl，作為某一態樣，係F或Br，作為某一態樣，係F，作為某一態樣，係Cl，作為某一態樣，係Br。

【0046】

作為於「可經取代之C_{1-6}烷基」及「可經取代之C_{1-3}烷基」中容許之取代基之某一態樣，係F、OH、OCH_3、$N(CH_3)_2$、可經取代之C_{3-6}環烷基、氮雜雙環[3.3.0]辛基、或者含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基。作為某一態樣，係F、OH、OCH_3、$N(CH_3)_2$、羥甲基、甲氧基甲基、二氟乙基、可經取代之環丙基、四氫呋喃基、可經取代之四氫哌喃基、味啉基、可經取代之吡咯啶基、可經取代之哌啶基或氮雜雙環[3.3.0]辛基，作為某一態樣，係F、OH、OCH_3、$N(CH_3)_2$、羥甲基、甲氧基甲基、可經取代之環丙基、四氫呋喃基、可經取代之四氫哌喃基、可經取代之吡咯啶基，作為某一態樣，係F、OH、OCH_3、$N(CH_3)_2$、羥甲基、甲氧基甲基、環丙基、(羥甲基)環丙基、(甲氧基甲基)環丙基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、(羥甲基)四氫哌喃基、(甲氧基甲基)四氫哌喃基、吡咯啶基、或甲基吡咯啶基，作為某一態樣，係F、OH、OCH_3、(甲氧基甲基)環丙基、四氫呋喃基、或甲基吡咯啶基，作為某一態樣，係F、OH或環丙基，作為某一態樣，係F、OH或OCH_3，作為某一態樣，係OH或OCH_3，作為某一態樣，係F或OCH_3，作為某一態樣，係OH，作為某一態樣，係F，作為某一態樣，係OCH_3。

【0047】

作為於「可經取代之5員雜芳基」、「可經取代之6員雜芳基」、」、「可經取代之6員雜芳烴二基」、「可經取代之C_{3-6}環烷基」、「可經取代之吡唑基」、「可經取代之吡啶基」、「可經取代之嘧啶基」、「可經取代之伸苯基」及「可經取代之環丙基」中容許之取代基之某一態樣，係可經選自由OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基、-SO_2CH_3、鹵素、OH、OCH_3、或者C_{3-6}環烷基。作為某一態樣，係可經選自由OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基，作為某一態樣，係可經OH取代之C_{1-3}烷基，作為某一態樣，係可經OCH_3取代之C_{1-3}烷基，作為某一態樣，係C_{1-3}烷基或鹵素，作為某一態樣，係甲基、乙基、甲氧基甲基或F，作為某一態樣，係甲基、乙基或F。

【0048】

作為於「可經取代之4員～6員飽和雜環基」、「可經取代之吡咯啶基」、「可經取代之哌啶基」、「可經取代之氧雜環丁基」、「可經取代之四氫呋喃基」、及「可經取代之四氫哌喃基」中容許之取代基之某一態樣，係可經選自由F、OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基、F、OH、OCH_3、側氧基或氧雜環丁基。作為某一態樣，係F、OH或OCH_3，作為某一態樣，係OH或甲基，作為某一態樣，係可經選自由F、OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基、F、側氧基或氧雜環丁基，作為某一態樣，係可經選自由F、OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基或側氧基，作為某一態樣，係可經選自由F、OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基，作為某一態樣，係可經F取代之C_{1-3}烷基，作為某一態樣，係可經OH取代之C_{1-3}烷基，作為某一態樣，係可經OCH_3取代之C_{1-3}烷基，作為某一態樣，係C_{1-3}烷基。

【0049】

作為於「可經取代之吡咯啶二基」、「可經取代之哌啶二基」、「可經取代之哌啡二基」、「可經取代之C_{1-3}伸烷基」中容許之取代基之某一態樣，係F、OH、OCH_3或者可經取代之C_{1-3}烷基。作為某一態樣，係F、OH、OCH_3、甲基、乙基、羥甲基或甲氧基甲基，作為某一態樣，係F、OH、OCH_3或甲基。

【0050】

作為「可經F取代之C_{1-3}烷基」之某一態樣，係可經F取代之甲基或者可經F取代之乙基。例如，係甲基、乙基、單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、單氟乙基、二氟乙基、三氟乙基。作為某一態樣，係甲基、乙基、單氟甲基、二氟甲基或者二氟乙基，作為某一態樣，係單氟甲基或者二氟甲基，作為某一態樣，係單氟甲基或者二氟乙基，作為某一態樣，係二氟甲基或者二氟乙基，作為某一態樣，係單氟甲基，作為某一態樣，係二氟甲基，作為某一態樣，係二氟乙基，作為某一態樣，係2,2-二氟乙基。

【0051】

作為「可經OH取代之C_{1-3}烷基」之某一態樣，係可經1個OH取代之甲基或者可經1～2個OH取代之乙基。例如，係甲基、乙基、羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1,2-二羥乙基。作為某一態樣，係甲基、乙基或羥甲基，作為某一態樣，係甲基或羥甲基，作為某一態樣，係羥甲基或羥乙基，作為某一態樣，係羥甲基，作為某一態樣，係羥乙基。

【0052】

作為「可經OCH_3取代之C_{1-3}烷基」之某一態樣，係可經1個OCH_3取代之甲基或者可經1～2個OCH_3取代之乙基、可經1～3個OCH_3取代之丙

基。例如，係甲基、乙基、甲氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、1,2-二甲氧基乙基、2-甲氧基丙基。作為某一態樣，係甲氧基甲基或甲氧基乙基，作為某一態樣，係甲氧基甲基，作為某一態樣，係甲氧基乙基，作為某一態樣，係2-甲氧基丙基。

【0053】

作為「可經F取代之伸苯基」之某一態樣，係可經1～2個F取代之伸苯基。作為某一態樣，係可經1個F取代之伸苯基，作為某一態樣，係伸苯基或氟代伸苯基，作為某一態樣，係伸苯基，作為某一態樣，係2-氟-1,4-伸苯基，作為某一態樣，係3-氟-1,4-伸苯基。

【0054】

「突變KRAS」係指具有突變之KRAS，例如表示G12V突變KRAS、G12D突變KRAS、及G12C突變KRAS。

【0055】

「G12V突變」表示於野生型蛋白中，相當於第12號密碼子之胺基酸殘基自甘胺酸轉換為纈胺酸之突變。

【0056】

「G12V突變KRAS」表示具有上述「G12V突變」之KRAS。

【0057】

「G12D突變」表示於野生型蛋白中，相當於第12號密碼子之胺基酸殘基自甘胺酸轉換為天冬胺酸之突變。

【0058】

「G12D突變KRAS」表示具有上述「G12D突變」之KRAS。

【0059】

「G12C突變」表示於野生型蛋白中，相當於第12號密碼子之胺基酸殘基自甘胺酸轉換為半胱胺酸之突變。

【0060】

「G12C突變KRAS」表示具有上述「G12C突變」之KRAS。

【0061】

「胰臟癌」係指於胰臟中形成之惡性之腫瘤。例如係胰腺導管癌及胰腺導管腺癌，作為某一態樣，係胰腺導管癌，作為某一態樣，係胰腺導管腺癌。進而，作為某一態樣，係轉移性胰臟癌，作為某一態樣，係局部進行性胰臟癌，作為某一態樣，係復發性或難治性之胰臟癌，作為某一態樣，係未經治療及/或有治療史之患者之胰臟癌。

【0062】

「突變KRAS陽性胰臟癌」係指突變KRAS陽性之胰臟癌、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性之胰臟癌。例如係由KRAS G12V突變、G12D突變、及G12C突變引起之胰臟癌，係G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS之陽性率較高之胰臟癌。作為某一態樣，係突變KRAS陽性胰腺導管癌、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰腺導管癌，作為某一態樣，係G12D突變KRAS陽性胰腺導管腺癌、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰腺導管腺癌。

【0063】

「G12V突變、及G12D突變KRAS陽性胰臟癌」係指G12V突變、及G12D突變KRAS陽性之胰臟癌。例如係由KRAS G12V突變、及G12D突變引起之胰臟癌，係G12V突變、及G12D突變KRAS之陽性率較高之胰臟

癌。作為某一態樣，係G12V突變、及G12D突變KRAS陽性胰腺導管癌，作為某一態樣，係G12V突變、及G12D突變KRAS陽性胰腺導管腺癌。

【0064】

「G12V突變KRAS陽性胰臟癌」係指G12V突變KRAS陽性之胰臟癌。例如係由KRAS G12V突變引起之胰臟癌，係G12V突變KRAS之陽性率較高之胰臟癌。作為某一態樣，係G12V突變KRAS陽性胰腺導管癌，作為某一態樣，係G12V突變KRAS陽性胰腺導管腺癌。

【0065】

「G12D突變KRAS陽性胰臟癌」係指G12D突變KRAS陽性之胰臟癌。例如，係由KRAS G12D突變引起之胰臟癌，係G12D突變KRAS之陽性率較高之胰臟癌。作為某一態樣，係G12D突變KRAS陽性胰腺導管癌，作為某一態樣，係G12D突變KRAS陽性胰腺導管腺癌。

【0066】

「G12C突變KRAS陽性胰臟癌」係指G12C突變KRAS陽性之胰臟癌。例如，係由KRAS G12C突變引起之胰臟癌，係G12C突變KRAS之陽性率較高之胰臟癌。作為某一態樣，係G12C突變KRAS陽性胰腺導管癌，作為某一態樣，係G12C突變KRAS陽性胰腺導管腺癌。

【0067】

將本發明中之式(I)之化合物或者其鹽之某一態樣示於以下。

(1-1)

一種化合物或者其鹽，其中A為CR^A、或者N，R^A為H或者C_{1-3}烷基。

(1-2)

一種化合物或者其鹽，其中A為CR^A、或者N，R^A為H。

(1-3)

一種化合物或者其鹽，其中A為N。

(1-4)

一種化合物或者其鹽，其中A為CH。

[0068]

(2-1)

一種化合物或者其鹽，其中X^1為CH_2或者O。

(2-2)

一種化合物或者其鹽，其中X^1為O。

[0069]

(3-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^1為可經OH取代之烷基、或者下述式(II)，

[化7]

(II)

R^{1a}為H、甲基、F或者Cl，

R^{1b}為F、Cl、甲基或者乙基。

(3-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^1為式(II)，

R^{1a}為H、甲基、F或者Cl，

R^{1b}為F、Cl、甲基或者乙基。

(3-3)

一種化合物或者其鹽，其中R^1為式(II)，

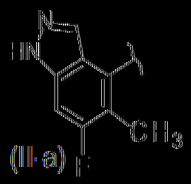
R^{1a}為H、甲基、F或者Cl，

R^{1b}為甲基。

(3-4)

一種化合物或者其鹽，其中R^1為下述式(II-a)。

[化8]



(II-a)

[0070]

(4-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^2為H、鹵素、可經選自由OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基、環丙基、或者乙烯基。

(4-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^2為鹵素、可經選自由OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基、環丙基、或者乙烯基。

(4-3)

一種化合物或者其鹽，其中R^2為鹵素、C_{1-3}烷基、環丙基、或者乙烯基。

(4-4)

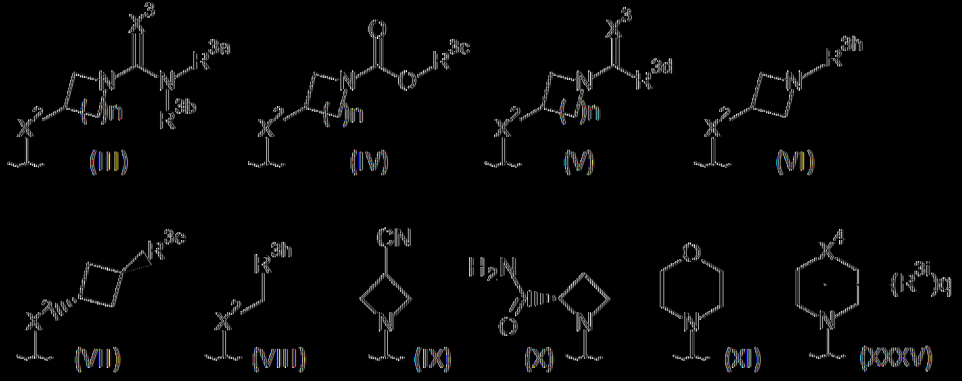
一種化合物或者其鹽，其中R^2為環丙基。

[0071]

(5-1-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^3為選自由下述式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)及式(XXXV)所組成之群之基。

[化9]

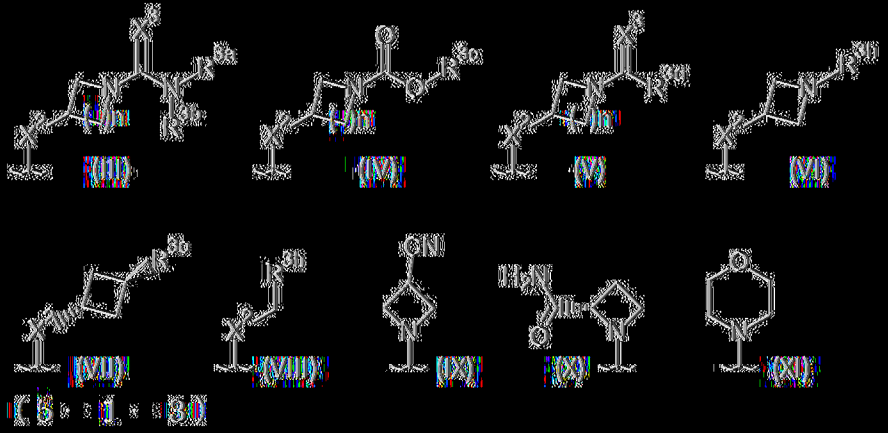


[0072]

(5-1-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^3為選自由下述式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)及式(XI)所組成之群之基。

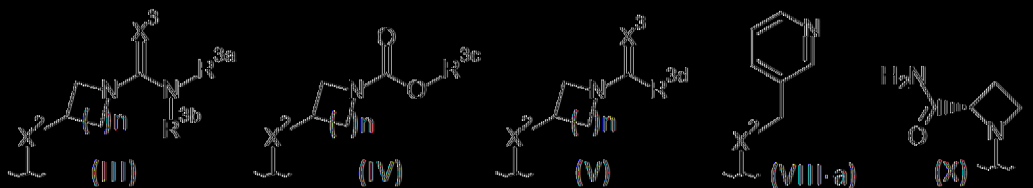
[化10]



[0073]

一種化合物或者其鹽，其中R^3為選自由下述式(III)、式(IV)、式(V)、式(VIII-a)、及式(X)所組成之群之基。

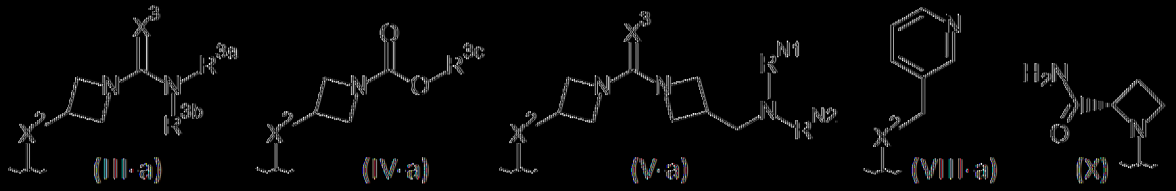
[化11]



（5-1-4）

一種化合物或者其鹽，其中R^3為選自由下述式(III-a)、式(IV-a)、式(V-a)、式(VIII-a)、及式(X)所組成之群之基。

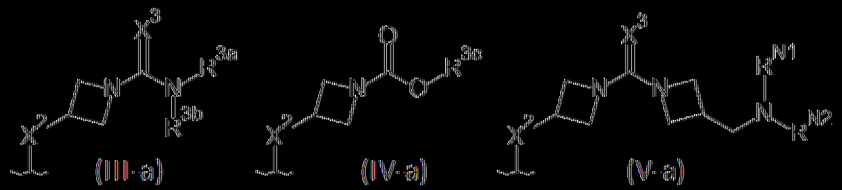
[化12]



（5-1-5）

一種化合物或者其鹽，其中R^3為選自由下述式(III-a)、式(IV-a)、及式(V-a)所組成之群之基。

[化13]



（5-2-1）

一種化合物或者其鹽，其中R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}OR^{3g}$；可經選自由$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$伸烷基-$OR^{3g}$、$C_{1-3}$伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的5員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基。

(5-2-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}OR^{3g}$；可經$C_{1-3}$烷基取代之吡咯啶基；可經$C_{1-3}$烷基取代之

哌啶基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基。

(5-2-3)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$、或者-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}。

(5-2-4)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$。

(5-3-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3b}為H或者C_{1-3}烷基。

(5-3-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3b}為H或者甲基。

(5-3-3)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3b}為H。

(5-4-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3c}及R^{3d}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的4員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，其中，於R^{3c}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$之情形時，式(IV)之X^2為-O-、-NH-或者-N(C_{2-3}烷基)-。

(5-4-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3c}為$-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$；$-(CH_2)_pCHR^{3f}-OR^{3g}$；可經$C_{1-3}$烷基取代之吡咯啶基；可經$C_{1-3}$烷基取代之哌啶基；或者可經選自由$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$伸烷基$-OR^{3g}$、$C_{1-3}$伸烷基$-NR^{N1}R^{N2}$、$-OR^{3g}$、及$-NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之$C_{3-6}$環烷基，其中，於$R^{3c}$為$-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$之情形時，式(IV-a)之$X^2$為-O-、或者-NH-。

(5-4-3)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3c}為$-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$；可經$C_{1-3}$烷基取代之吡咯啶基；或者可經$-NR^{N1}R^{N2}$取代之$C_{3-6}$環烷基，式(IV-a)之$X^2$為-O-、或者-NH-。

(5-4-4)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3c}為可經$-NR^{N1}R^{N2}$取代之C_{3-6}環烷基。

(5-4-5)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3d}為$-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$、或者可經選自由$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$伸烷基$-NR^{N1}R^{N2}$、及$-NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的4員～6員飽和雜環基。

(5-5-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3e}為$-O-C_{2-3}$伸烷基$-NR^{N1}R^{N2}$。

(5-6-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3f}為H、F或者C_{1-3}烷基。

(5-6-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3f}為H、或者C_{1-3}烷基。

(5-6-3)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3f}為H。

(5-7-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3g}為H或者C_{1-3}烷基。

(5-7-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3g}為H。

(5-8-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3h}為含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之5員雜芳基、或者含有1～3個氮原子之可經取代之6員雜芳基。

(5-8-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3h}為含有1～3個氮原子之可經取代之6員雜芳基。

(5-9-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^{3i}相同地或者彼此不同地為選自由H、OH、可經取代之C_{1-3}烷基、-O-可經取代之C_{1-3}烷基、-NH-可經取代之C_{1-3}烷基、-N-(可經取代之C_{1-3}烷基)$_2$、鹵素、-CN、及側氧基所組成之群之基，或者，

存在於同一個碳原子上之2個R^{3i}可與相鄰之該碳原子成為一體而形成選自由C_{3-6}環烷烴、及含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環所組成之群之環，形成螺環作為式(XXXV)之基，該螺環可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代，或者，

存在於相鄰之2個碳原子上之R^{3i}可與該2個碳原子成為一體而形成選自由C_{3-6}環烷烴、及含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環所組成之群之環，形成縮合環作為式(XXXV)之基，該縮合環可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代，或者，

存在於不相鄰之2個碳原子上之R^{3i}可與該2個碳原子成為一體而形成含有1～2個碳原子之交聯結構，作為具有該交聯結構之環之式(XXXV)之基可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代。

(5-10-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，或者，

R^{3f}及R^{N1}可與其等所鍵結之碳原子及氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基。

(5-10-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的可經取代之4員～6員

飽和雜環基。

(5-10-3)

一種化合物或者其鹽，其中R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地均為C_{1-3}烷基。

(5-10-4)

一種化合物或者其鹽，其中R^{N1}為C_{1-3}烷基，R^{N2}為H。

(5-11-1)

一種化合物或者其鹽，其中X^2為-O-、-NH-、或者-N(C_{1-3}烷基)-。

(5-11-2)

一種化合物或者其鹽，其中X^2為-O-或者-NH-或者-N(CH_3)-。

(5-11-3)

一種化合物或者其鹽，其中X^2為-O-或者-NH-。

(5-11-4)

一種化合物或者其鹽，其中X^2為-NH-。

(5-11-5)

一種化合物或者其鹽，其中X^2為-O-。

(5-12-1)

一種化合物或者其鹽，其中X^3為O或者S。

(5-12-2)

一種化合物或者其鹽，其中X^3為O。

(5-13-1)

一種化合物或者其鹽，其中X^4為-CH_2-、-CH_2-CH_2-、或者-O-CH_2-。

(5-14-1)

一種化合物或者其鹽，其中n為1或者2，p為1或者2。

(5-14-2)

一種化合物或者其鹽，其中p為1或者2。

(5-14-3)

一種化合物或者其鹽，其中p為1。

(5-14-4)

一種化合物或者其鹽，其中n為1或者2。

(5-14-5)

一種化合物或者其鹽，其中n為1。

(5-15-1)

一種化合物或者其鹽，其中q為1～8之整數。

【0073】

(6-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^4為可經選自由F、OH、OCH_3、R^{4a}、環丙基、$N(R^{4a})_2$、可經R^{4a}取代之吡咯啶基、及可經R^{4a}取代之四氫呋喃基所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基；可經R^{4b}取代之哌啶基；或者可經R^{4a}取代之四氫哌喃基，

R^{4a}為可經F取代之C_{1-3}烷基，

R^{4b}為經1～3個F取代之C_{1-3}烷基。

(6-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^4為可經選自由F、OH、OCH_3、R^{4a}、環丙基、$N(R^{4a})_2$、可經R^{4a}取代之吡咯啶基、及四氫呋喃基所組成之群之

基取代之C_{1-6}烷基；可經R^{4b}取代之哌啶基；或者四氫哌喃基，

R^{4a}為C_{1-3}烷基，

R^{4b}為經1～3個F取代之C_{1-3}烷基。

(6-3)

一種化合物或者其鹽，其中R^4為可經選自由OCH_3、R^{4a}、$N(R^{4a})_2$、可經R^{4a}取代之吡咯啶基、及四氫呋喃基所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基；可經R^{4b}取代之哌啶基；或者四氫哌喃基，

R^{4a}為C_{1-3}烷基，

R^{4b}為經1～3個F取代之C_{1-3}烷基。

(6-4)

一種化合物或者其鹽，其中R^4為可經選自由OCH_3、及四氫呋喃基所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基；或者四氫哌喃基。

(6-5)

一種化合物或者其鹽，其中R^4為可經OCH_3取代之C_{1-6}烷基、或者四氫哌喃基。

(6-6)

一種化合物或者其鹽，其中R^4為可經OCH_3取代之C_{1-6}烷基。

【0074】

(7-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^5為甲基、乙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、C_{3-6}環烷基甲基、或者C_{3-6}環烷基。

(7-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^5為乙基、異丙基、異丁基、第二丁

基、第三丁基、或者C_{3-6}環烷基。

(7-3)

一種化合物或者其鹽，其中R^5為異丙基或者第二丁基。

(7-4)

一種化合物或者其鹽，其中R^5為異丙基。

【0075】

(8-1)

一種化合物或者其鹽，其中R^{6a}及R^{6b}相同地或者彼此不同地為H或者可經選自由F、OH、OCH_3及$N(CH_3)_2$所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基，或者，

R^{6a}、R^{6b}可與其等所鍵結之碳成為一體而形成可經取代之C_{3-6}環烷烴、或者含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環。

(8-2)

一種化合物或者其鹽，其中R^{6a}及R^{6b}相同地或者彼此不同地為H或者可經選自由F、OH、OCH_3及$N(CH_3)_2$所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基，或者，

R^{6a}、R^{6b}可與其等所鍵結之碳成為一體而形成可經取代之C_{3-6}環烷烴。

(8-3)

一種化合物或者其鹽，其中R^{6a}及R^{6b}相同地或者彼此不同地為H或者可經選自由OH及$N(CH_3)_2$所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基。

(8-4)

一種化合物或者其鹽，其中R^{6a}為H，R^{6b}為可經OH取代之C_{1-6}烷基。

(8-5)

一種化合物或者其鹽，其中R^{6a}為H，R^{6b}為羥甲基。

[0076]

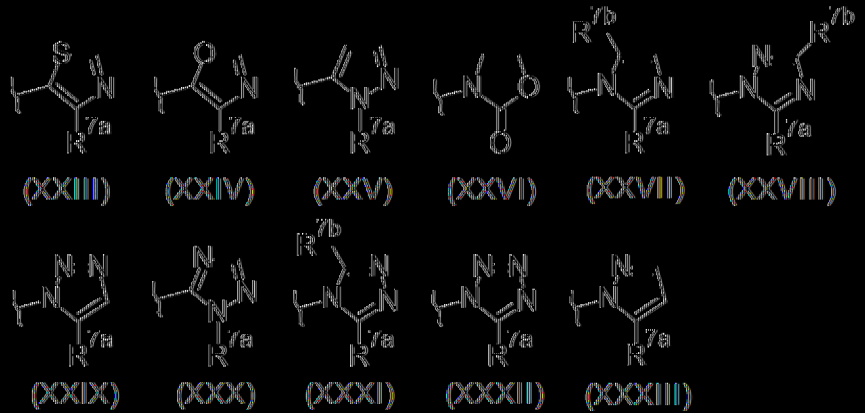
(9-1)

一種化合物或者其鹽，其中R'為含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基、含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之5員雜芳基或者含有1～3個氮原子之6員雜芳基。

(9-2)

一種化合物或者其鹽，其中R'為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXV)、式(XXVI)、式(XXVII)、式(XXVIII)、式(XXIX)、式(XXX)、式(XXXI)、式(XXXII)、及式(XXXIII)所組成之群之基，

[化14]



(XXIII) (XXIV) (XXV) (XXVI) (XXVII) (XXVIII)

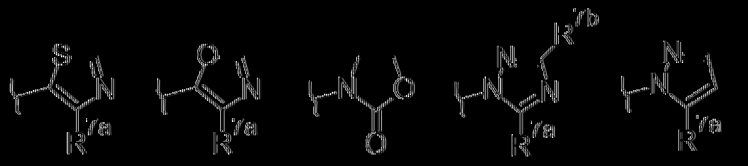
(XXIX) (XXX) (XXXI) (XXXII) (XXXIII)

R'^{a}、R'^{b}相同地或者彼此不同地為H或者可經OH取代之C_{1-3}烷基。

(9-3)

一種化合物或者其鹽，其中R'為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXVI)、式(XXVIII)、及式(XXXIII)所組成之群之基，

[化15]



(XXIII)　(XXIV)　(XXVI)　(XXVIII)　(XXXIII)

R'^a、R'^b相同地或者彼此不同地為H或者可經OH取代之C_{1-3}烷基。

(9-4)

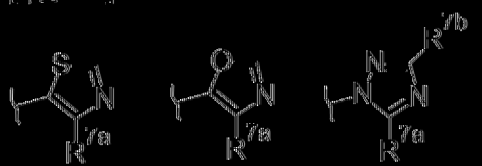
一種化合物或者其鹽，其中R'為選自由式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXVI)、式(XXVIII)、及式(XXXIII)所組成之群之基，

R'^a、R'^b相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基。

(9-5)

一種化合物或者其鹽，其中R'為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、及式(XXVIII)所組成之群之基，

[化16]



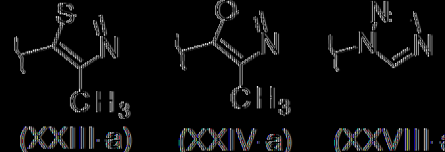
(XXIII)　(XXIV)　(XXVIII)

R'^a、R'^b相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基。

(9-6)

一種化合物或者其鹽，其中R'為選自由下述式(XXIII-a)、式(XXIV-a)、及式(XXVIII-a)所組成之群之基。

[化17]

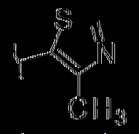


(XXIII-a)　(XXIV-a)　(XXVIII-a)

(9-7)

一種化合物或者其鹽，其中R'為下述式(XXIII-a)。

[化18]



(XXIII-a)

(9-8)

一種化合物或者其鹽，其中R7為下述式(XXVIII-a)。

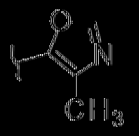
[化19]

(XXVIII-a)

(9-9)

一種化合物或者其鹽，其中R7為下述式(XXIV-a)。

[化20]



(XXIV-a)

[0077]

(10-1)

一種化合物或者其鹽，其中W為可經取代之伸苯基或者含有1～3個氮原子作為環構成原子之可經取代之6員雜芳烴二基。

(10-2)

一種化合物或者其鹽，其中W為下述式(XXXIV)，

[化21]

(XXXIV)

W^1為CH、CF、CCl、或者CCH_3，

W^2為CH、CF、CCl、CCH_3、或者N。

(10-3)

一種化合物或者其鹽，其中W為式(XXXIV)，

W^1為CH，

W^2為CH或者N。

(10-4)

一種化合物或者其鹽，其中W為式(XXXIV)，

W^1及W^2均為CH。

【0078】

(11-1)

一種化合物或者其鹽，其中Y為可經F或者Cl取代之伸苯基、或者吡啶二基。

(11-2)

一種化合物或者其鹽，其中Y為可經F或者Cl取代之伸苯基。

(11-3)

一種化合物或者其鹽，其中Y為伸苯基。

【0079】

(12-1)

一種化合物或者其鹽，其中L為$-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$，

L^1、L^2、L^3、L^4相同地或者彼此不同地為選自由鍵、-O-、$-NR^{L1}-$、可經取代之吡咯啶二基、可經取代之哌啶二基、可經取代之哌啡二基、可經取代之C_{1-3}伸烷基、及C=O所組成之群之基，

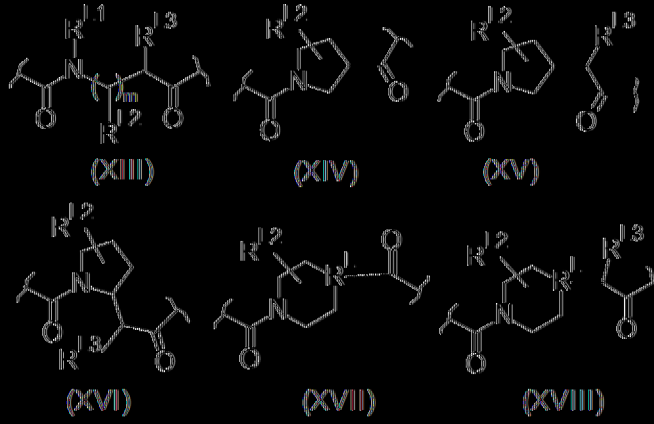
R^{L1}為H或者C_{1-3}烷基。

(12-2)

一種化合物或者其鹽，其中L為鍵、C_{1-3}伸烷基、C=O或者選自由下

述式(XIII)、式(XIV)、式(XV)、式(XVI)、式(XVII)及式(XVIII)所組成之群之其，

[化22]



(XIII)　(XIV)　(XV)

(XVI)　(XVII)　(XVIII)

R^{L1}為H或者C_{1-3}烷其，

R^{L2}及R^{L3}相同地或者彼此不同地為H、F、OH、OCH_3或者可經取代之C_{1-3}烷其，

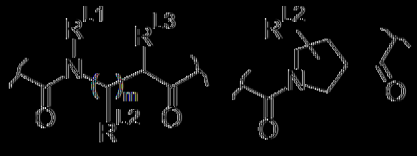
R^{L}為CH或者N，

m為1或者2。

(12-3)

一種化合物或者其鹽，其中L為鍵、C=O或者選自由下述式(XIII)及式(XIV)所組成之群之其，

[化23]



(XIII)　(XIV)

R^{L1}為H或者C_{1-3}烷其，

R^{L2}及R^{L3}相同地或者彼此不同地為H、F、OH、OCH_3或者可經取代之C_{1-3}烷其，

m為1或者2。

(12-4)

一種化合物或者其鹽，其中L為鍵、C=O或者選自由式(XIII)及式(XIV)所組成之群之基，

R^{L1}為C_{1-3}烷基，

R^{L2}及R^{L3}均為H，

m為1。

(12-5)

一種化合物或者其鹽，其中L為鍵、或者C=O。

(12-6)

一種化合物或者其鹽，其中L為鍵。

(12-7)

一種化合物或者其鹽，其中L為C=O。

[0080]

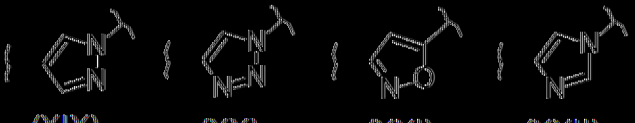
(13-1)

一種化合物或者其鹽，其中Z為NH或者含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之5員雜芳烴基。

(13-2)

一種化合物或者其鹽，其中Z為NH或者選自由下述式(XIX)、式(XX)、式(XXI)及式(XXII)所組成之群之基。

[化24]



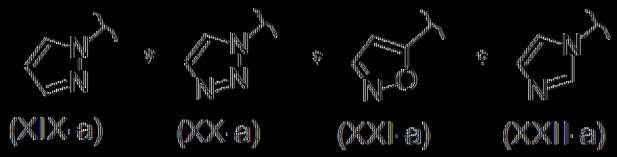
(XIX) (XX) (XXI) (XXII)

（13-3）

一種化合物或者其鹽，其中Z為NH或者選自由下述式(XIX-a)、式

(XX-a)、式(XXI-a)及式(XXII-a)所組成之群之其。

[化25-1]



(式中，*表示與L鍵結)

(13-4)

一種化合物或者其鹽，其中Y為選自由式(XIX)、式(XX)、式(XXI)及式(XXII)所組成之群之其。

(13-5)

一種化合物或者其鹽，其中Y為選自由式(XIX-a)、式(XX-a)、式(XXI-a)及式(XXII-a)所組成之群之其。

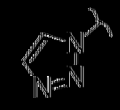
[化25-2]

(式中，*表示與L鍵結)

(13-6)

一種化合物或者其鹽，其中Y為下述式(XX)。

[化26]

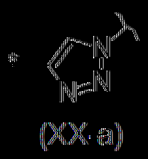


(XX)

(13-7)

一種化合物或者其鹽，其中Y為下述式(XX-a)。

[化27]



(XX-a)

(式中，*表示與L鍵結)

(13-8)

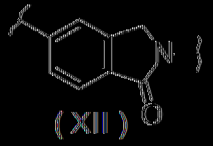
一種化合物或者其鹽，其中Z為NH。

[0081]

(14-1)

一種化合物或者其鹽，其中Y-L-Z為下述式(XII)。

[化28]



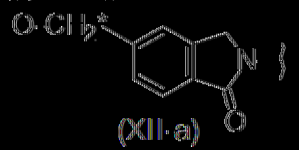
(XII)

[0082]

(14-2)

一種化合物或者其鹽，其中Y-L-Z為下述式(XII-a)。

[化29]



(XII-a)

(式中，O-CH_2*表示與鍵結於Y-L-Z上之O-CH_2之碳原子鍵結)

[0083]

(15)

一種化合物或者其鹽，其係如上述(1-1)～(14-2)中記載之態樣中之不矛盾之任意2個以上之組合。

[0084]

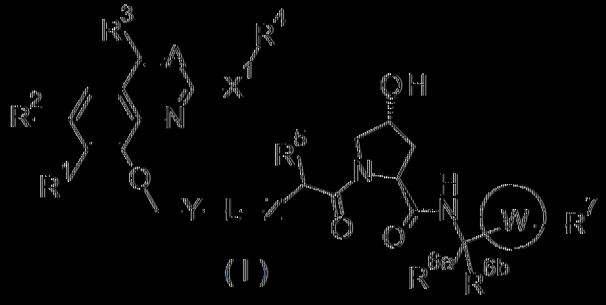
作為上述(15)中記載之組合，具體而言，例如可例舉以下態樣。

[0085]

(16-1)

一種式(I)之化合物或者其鹽。

[化30]



(I)

(式中，

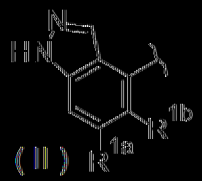
A為CR^A、或者N，

R^A為H或者C_{1-3}烷基，

X^1為$-CH_2-$或者-O-，

R^1為可經OH取代之烷基、或者下述式(II)，

[化31]



(II)

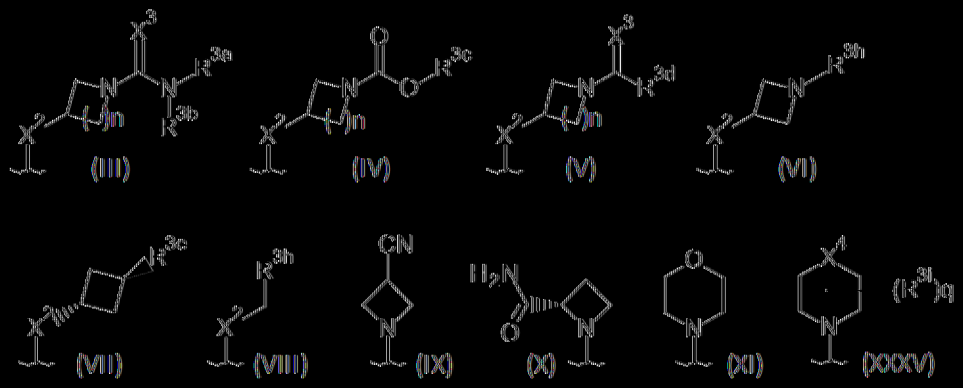
R^{1a}為H、甲基、F或者Cl，

R^{1b}為F、Cl、甲基或者乙基，

R^2為H、鹵素、可經選自由OH及OCH_3所組成之群之1個取代之C_{1-3}烷基、環內基、或者乙烯基，

R^3為選自由下述式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)及式(XXXV)所組成之群之基，

[化32]



R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的5員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3b}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{3c}及R^{3d}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的4員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3e}為-O-C_{2-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$，

R^{3f}為H、F或者C_{1-3}烷基，

R^{3g}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{3h}為含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之5員雜芳基、或者含有1～3個氮原子之可經取代之6員雜芳基，

R^{3i}相同地或者彼此不同地為選自由H、OH、可經取代之C_{1-3}烷基、-

O-可經取代之C_{1-3}烷基、-NH-可經取代之C_{1-3}烷基、-N-(可經取代之C_{1-3}烷基)$_2$、鹵素、-CN、及側氧基所組成之群之基，或者，

存在於同一個碳原子上之2個R^{3i}可與相鄰之該碳原子成為一體而形成選自由C_{3-6}環烷烴、及含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環所組成之群之環，形成螺環作為式(XXXV)之基，該螺環可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代，或者，

存在於相鄰之2個碳原子上之R^{3i}可與該2個碳原子成為一體而形成選自由C_{3-6}環烷烴、及含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環所組成之群之環，形成縮合環作為式(XXXV)之基，該縮合環可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代，或者，

存在於不相鄰之2個碳原子上之R^{3i}可與該2個碳原子成為一體而形成含有1～2個碳原子之交聯結構，作為具有該交聯結構之環之式(XXXV)之基可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，或者，

R^{3f}及R^{N1}可與其等所鍵結之碳原子及氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，

X^2為-O-、-NH-、或者-N(C_{1-3}烷基)-，

X^3為O或者S，

X^4為-CH_2-、-CH_2-CH_2-、或者-O-CH_2-，

n為1或者2，p為1或者2，

q為1～8之整數，

其中，於R^{3c}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$之情形時，式(IV)之X^2為-O-、-NH-或者-N(C_{2-3}烷基)-，

R^4為可經選自由F、OH、OCH_3、R^{4a}、環丙基、$N(R^{4a})_2$、可經R^{4a}取代之吡咯啶基、及可經R^{4a}取代之四氫呋喃基所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基；可經R^{4b}取代之哌啶基；或者可經R^{4a}取代之四氫哌喃基，

R^{4a}為可經F取代之C_{1-3}烷基，

R^{4b}為經1～3個F取代之C_{1-3}烷基，

R^5為甲基、乙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、C_{3-6}環烷基甲基、或者C_{3-6}環烷基，

R^{6a}及R^{6b}相同地或者彼此不同地為H或者可經選自由F、OH、OCH_3及$N(CH_3)_2$所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基，或者，

R^{6a}、R^{6b}可與其等所鍵結之碳成為一體而形成可經取代之C_{3-6}環烷烴、或者含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環，

R^7為含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基、含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之5員雜芳基或者含有1～3個氮原子之6員雜芳基，

W為可經取代之伸苯基或者含有1～3個氮原子作為環構成原子之可經取代之6員雜芳烴二基，

Y為可經F或者Cl取代之伸苯基、或者吡啶二基，

L為-(L1-L2-L3-L4)-，

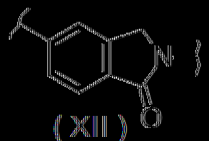
L1、L2、L3、L4相同地或者彼此不同地為選自由單鍵、-O-、-NRL1-、可經取代之吡咯啶二基、可經取代之哌啶二基、可經取代之哌啉二基、可經取代之C1-3伸烷基、及C=O所組成之群之基，

RL1為H或者C1-3烷基，

Z為NH或者含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之5員雜芳烴二基，

或者，Y-L-Z為下述式(XII))

[化33]



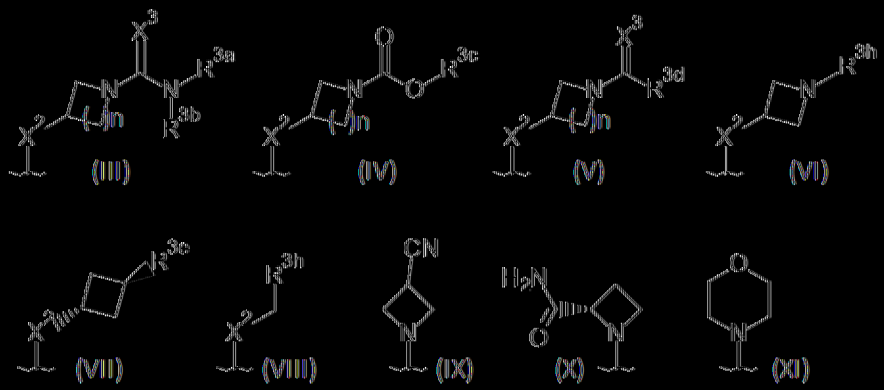
(XII)

[0086]

(16-2)

如上述(16-1)中記載之化合物或者其鹽，其中R3為選自由下述式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)及式(XI)所組成之群之基，

[化34]



(III) (IV) (V) (VI)

(VII) (VIII) (IX) (X) (XI)

R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的5員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3b}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{3c}及R^{3d}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的4員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3e}為-O-C_{2-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$，

R^{3f}為H、F或者C_{1-3}烷基，

R^{3g}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{3h}為含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之5員雜芳基、或者含有1～3個氮原子之可經取代之6員雜芳基，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自

由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，或者，

R^{3f}及R^{N1}可與其等所鍵結之碳原子及氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，

X^2為-O-、-NH-、或者-N(C_{1-3}烷基)-，

X^3為O或者S，

n為1或者2，p為1或者2，

其中，於R^{3c}為$-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$之情形時，式(IV)之$X^2$為-O-、-NH-或者-N($C_{2-3}$烷基)-。

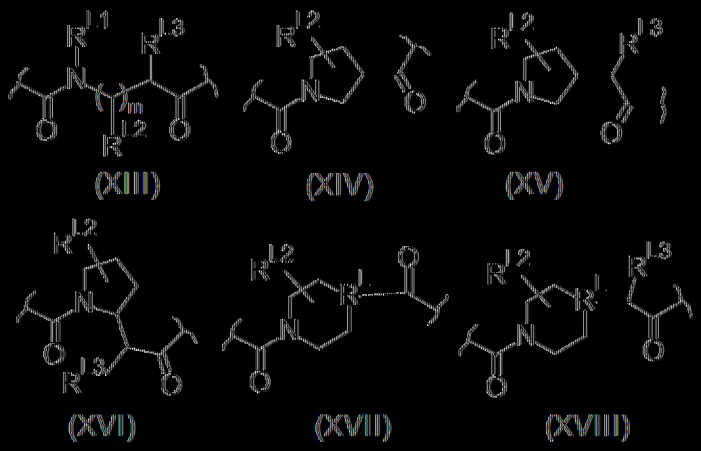
[0087]

(16-3)

如上述(16-2)中記載之化合物或者其鹽，其中Y為可經F或者Cl取代之伸苯基、或者吡啶二基，

L為鍵、C_{1-3}伸烷基、C=O或者選自由下述式(XIII)、式(XIV)、式(XV)、式(XVI)、式(XVII)及式(XVIII)所組成之群之基，

[化35]



(XIII)　(XIV)　(XV)

(XVI)　(XVII)　(XVIII)

R^{L1}為H或者C_{1-3}烷基，

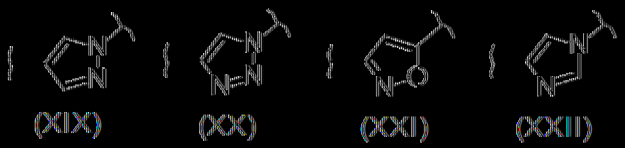
R^{L2}及R^{L3}相同地或者彼此不同地為H、F、OH、OCH_3或者可經取代之C_{1-3}烷基，

R^L為CH或者N，

m為1或者2，

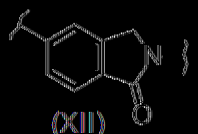
Z為NH或者選自由下述式(XIX)、式(XX)、式(XXI)及式(XXII)所組成之群之基，

[化36]



或者，Y-L-Z為下述式(XII)。

[化37]



[0088]

(16-4)

如上述(16-3)中記載之化合物或者其鹽，其中A為CR^、或者N，

R^為H，

X^1為-O-，

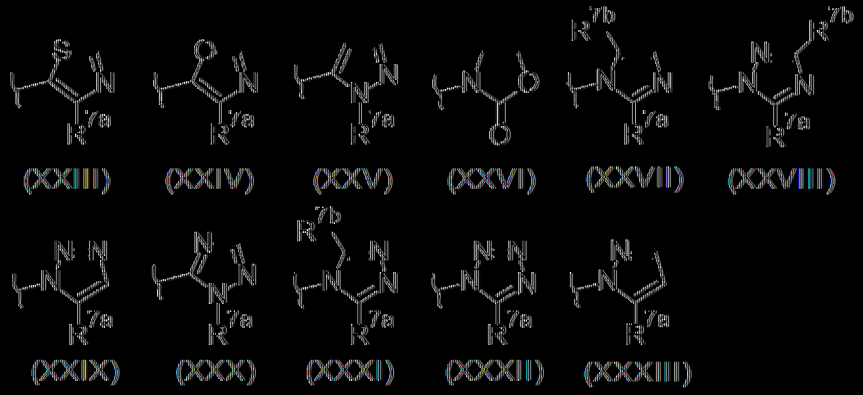
R^{6a}及R^{6b}相同地或者彼此不同地為H或者可經選自由F、OH、OCH_3及$N(CH_3)_2$所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基，或者，

R^{6a}、R^{6b}可與其等所鍵結之碳成為一體而形成可經取代之C_{3-6}環烷烴，

R^7為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXV)、式(XXVI)、式(XXVII)、式(XXVIII)、式(XXIX)、式(XXX)、式(XXXI)、式

(XXXIII)、及式(XXXIII)所組成之群之其，

[化38]



(XXIII) (XXIV) (XXV) (XXVI) (XXVII) (XXVIII)

(XXIX) (XXX) (XXXI) (XXXII) (XXXIII)

R^{7a}、R^{7b}相同地或者彼此不同地為H或者可經OH取代之C_{1-3}烷其，

W為下述式(XXXIV)，

[化39]

(XXXIV)

W^1為CH、CF、CCl、或者CCH_3，

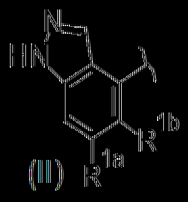
W^2為CH、CF、CCl、CCH_3、或者N。

[0089]

(16-5)

如上述(16-4)中記載之化合物或者其鹽，其中R^1為下述式(II)，

[化40]



(II)

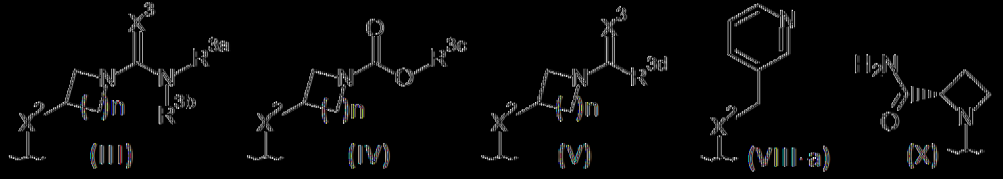
R^{1a}為H、甲其、F或者Cl，

R^{1b}為F、Cl、甲其或者乙其，

R^2為鹵素、可經選自由OH及OCH_3所組成之群之其取代之C_{1-3}烷其、環內其、或者乙烯其，

R^3為選自由下述式(III)、式(IV)、式(V)、式(VIII-a)、及式(X)所組成之群之基，

[化41]



R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的5員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3b}為H或者甲基，

R^{3c}及R^{3d}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的4員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3f}為H、F或者C_{1-3}烷基，

R^{3g}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員

飽和雜環基，或者，

R^{3f}及R^{N1}可與其等所鍵結之碳原子及氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，

X^2為-O-、-NH-、或者-N(C_{1-3}烷基)-，

X^3為O或者S，

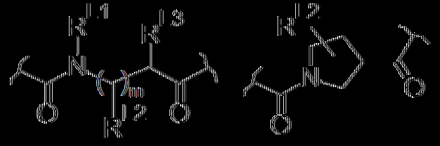
n為1或者2，p為1或者2，

其中，於R^{3c}為$-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$之情形時，式(IV)之$X^2$為-O-、-NH-或者-N($C_{2-3}$烷基)-，

Y為可經F或者Cl取代之伸苯基、或者吡啶二基，

L為鍵、C=O或者選自由下述式(XIII)及式(XIV)所組成之群之基，

[化42]



(XIII)　　(XIV)

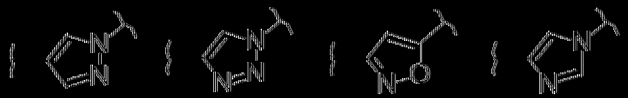
R^{L1}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{L2}及R^{L3}相同地或者彼此不同地為H、F、OH、OCH_3或者可經取代之C_{1-3}烷基，

m為1或者2，

Z為NH或者選自由下述式(XIX)、式(XX)、式(XXI)及式(XXII)所組成之群之基，

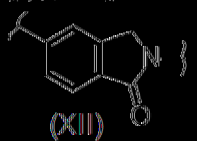
[化43]



(XIX)　(XX)　(XXI)　(XXII)

或者，Y-L-Z為下述式(XII)。

[化44]



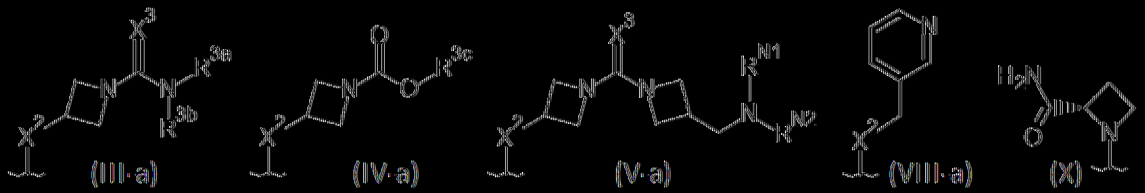
(XII)

[0090]

(16-6)

如上述(16-5)中記載之化合物或者其鹽，其中R^3為選自由下述式(III-a)、式(IV-a)、式(V-a)、式(VIII-a)、及式(X)所組成之群之基，

[化45]



(III-a) (IV-a) (V-a) (VIII-a) (X)

R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經C_{1-3}烷基取代之吡咯啶基；可經C_{1-3}烷基取代之哌啶基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3b}為H或者甲基，

R^{3c}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經C_{1-3}烷基取代之吡咯啶基；可經C_{1-3}烷基取代之哌啶基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3f}為H、F或者C_{1-3}烷基，

R^{3g}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，或者，

R^{3f}及R^{N1}可與其等所鍵結之碳原子及氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，

X^2為O、或者NH、或者$N(CH_3)$，

X^3為O或者S，

p為1或者2，

其中，於R^{3c}為$-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$之情形時，式(IV-a)之$X^2$為O、或者NH，

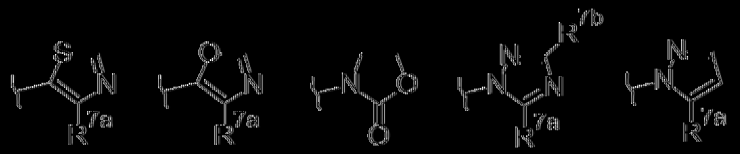
R^4為可經選自由F、OH、OCH_3、R^{4a}、環內基、$N(R^{4a})_2$、可經R^{4a}取代之吡咯啶基、及四氫呋喃基所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基；可經R^{4b}取代之哌啶基；或者四氫哌喃基，

R^{4a}為C_{1-3}烷基，

R^{4b}為經1～3個F取代之C_{1-3}烷基，

R'為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXVI)、式(XXVIII)、及式(XXXIII)所組成之群之基，

[化46]



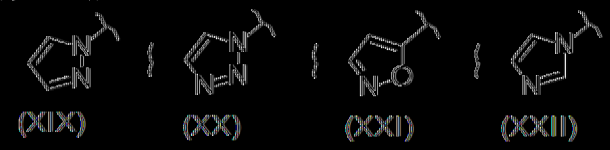
(XXIII)　(XXIV)　(XXVI)　(XXVIII)　(XXXIII)

R'^a、R'^b相同地或者彼此不同地為H或者可經OH取代之C_{1-3}烷基，

Y為可經F或者Cl取代之伸苯基，

Z為NH或者選自由下述式(XIX)、式(XX)、式(XXI)及式(XXII)所組成之群之基。

[化47]



(XIX) (XX) (XXI) (XXII)

[0091]

(16-7)

如上述(16-6)中記載之化合物或者其鹽，其中R^1為下述式(II-a)，

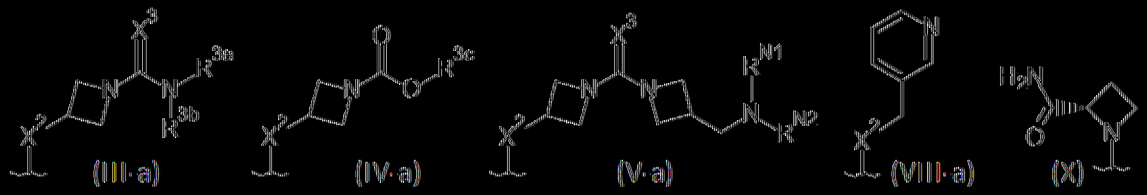
[化48]

(II-a)

R^2為環內基，

R^3為選自由下述式(III-a)、式(IV-a)、式(V-a)、式(VIII-a)、及式(X)所組成之群之基，

[化49]



(III-a) (IV-a) (V-a) (VIII-a) (X)

R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$、或者-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}，

R^{3b}為H，

R^{3c}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；可經C_{1-3}烷基取代之吡咯啶基；或者可經-$NR^{N1}R^{N2}$取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3f}為H，

R^{3g}為H，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，

X^2為-O-或者-NH-，

X^3為O或者S，

p為1或者2，

R^4為可經選自由OCH_3、R^{4a}、$N(R^{4a})_2$、可經R^{4a}取代之吡咯啶基、及四氫呋喃基所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基；可經R^{4b}取代之哌啶基；或者四氫哌喃基，

R^{4a}為C_{1-3}烷基，

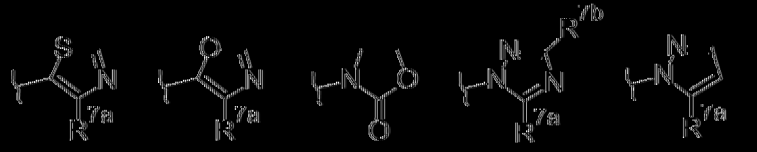
R^{4b}為經1～3個F取代之C_{1-3}烷基，

R^5為異丙基或者第三丁基，

R^{6a}及R^{6b}相同地或者彼此不同地為H或者可經選自由OH及$N(CH_3)_2$所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基，

R^7為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXVI)、式(XXVIII)、及式(XXXIII)所組成之群之基，

[化50]



(XXIII)　(XXIV)　(XXVI)　(XXVIII)　(XXXIII)

R^{7a}、R^{7b}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，

W為下述式(XXXIV)，

[化51]

(XXXIV)

W^1為CH，

W^2為CH或者N，

Y為伸苯基，

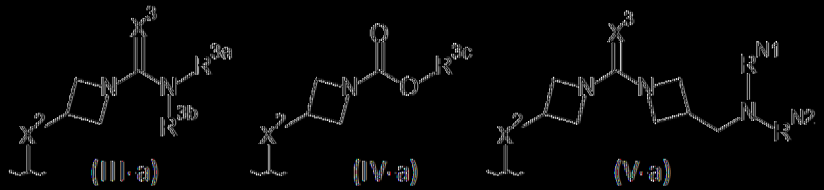
L為鍵、或者C=O。

[0092]

(16-8)

如上述(16-7)中記載之化合物或者其鹽，其中R^3為選自由下述式(III-a)、式(IV-a)、及式(V-a)所組成之群之基，

[化52]



(III-a)　(IV-a)　(V-a)

R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$，

R^{3b}為H，

R^{3c}為可經-$NR^{N1}R^{N2}$取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3f}為H，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地均為C_{1-3}烷基，

X^2為-O-或者-NH-，

X^3為O，

p為1，

R^4為可經OCH_3取代之C_{1-6}烷基，

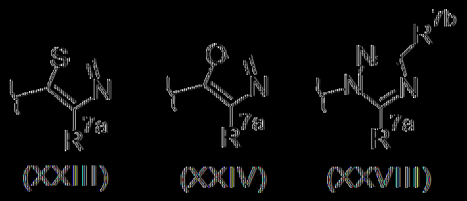
R^5為異丙基，

R^{6a}為H，

R^{6b}為可經OH取代之C_{1-6}烷基，

R^7為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、及式(XXVIII)所組成之群之基，

[化53]

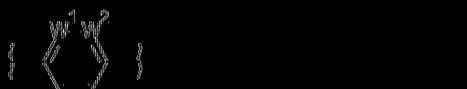


(XXIII)　(XXIV)　(XXVIII)

R^{7a}、R^{7b}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，

W為下述式(XXXIV)，

[化54]



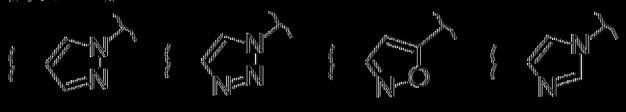
(XXXIV)

W^1及W^2均為CH，

L為鍵，

Z為選自由下述式(XIX)、式(XX)、式(XXI)及式(XXII)所組成之群之基。

[化55]



(XIX)　(XX)　(XXI)　(XXII)

[0093]

作為本發明中所包含之具體之化合物之例，作為某一態樣，可例舉以下化合物。

一種化合物或者其鹽，其選自由如下所組成之群：3-({6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-

2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

3-({6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

3-({6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸

(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

3-({6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、及

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺。

【0094】

作為本發明中所包含之具體之化合物之例，作為某一態樣，可例舉以下化合物。

一種化合物或者其鹽，其選自由如下所組成之群：3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-

[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙

基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、及

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺。

【0095】

作為本發明中所包含之具體之化合物之例，作為某一態樣，可例舉以下化合物。

一種化合物或者其鹽，其選自由如下所組成之群：3-({(7P)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

3-({(7P)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

3-({(7P)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯

基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

3-({(7P)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、及

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺。

【0096】

於式(I)之化合物中，根據取代基之種類，可能存在互變異構物或幾何異構物。於本說明書中，有時僅以異構物之一形態來記載式(I)之化合物，但本發明亦包含除此以外之異構物，還包含異構物經分離者、或者其等之混合物。

又，式(I)之化合物有可能具有不對稱碳原子或軸掌性，從而可能存在基於此之非鏡像異構物。本發明亦包含式(I)之化合物之非鏡像異構物經分離者、或者其等之混合物。

【0097】

進而，本發明亦包含式(I)所表示之化合物之製藥學上容許之前驅藥。製藥學上容許之前驅藥係指具有藉由加溶劑分解或者於生理學條件下

可轉換為胺基、羥基、羧基等之基之化合物。作為形成前驅藥之基，例如可例舉Prog. Med., 1985, 5, p.2157-2161、及「醫藥品之開發」、第7卷分子設計、廣川書店、1990年、p.163-198中記載之基。

【0098】

又，式(I)之化合物之鹽係指式(I)之化合物之製藥學上容許之鹽，根據取代基之種類，有可能形成酸加成鹽或者與鹼之鹽。例如可例舉P. Heinrich Stahl 著、Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use、Wiley-VCH、2008年中記載之鹽。具體而言，可例舉：與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸、或者甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、苦杏仁酸、酒石酸、二苯甲醯酒石酸、二甲苯醯酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、天冬胺酸、麩胺酸等有機酸之酸加成鹽；與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機金屬之鹽；與甲基胺、乙基胺、乙醇胺等有機鹼之鹽；與乙醯白胺酸、離胺酸、鳥胺酸等各種胺基酸及胺基酸衍生物之鹽或者銨鹽等。

【0099】

進而，本發明亦包含式(I)之化合物及其鹽之各種水合物或溶劑合物、及多晶型之物質。

【0100】

又，本發明包含所有之製藥學上容許之經1個以上之放射性或非放射性之同位素標記之式(I)之化合物或者其鹽。作為本發明化合物之同位素標記中所使用之適宜之同位素之例，包括：氫(^{2}H及^{3}H等)、碳(^{11}C、^{13}C及^{14}C等)、氮(^{13}N及^{15}N等)、氧(^{15}O、^{17}O及^{18}O等)、氟(^{18}F等)、氯(^{36}Cl

等)、碘(^{123}I及^{125}I等)、硫(^{35}S等)之同位素。

可於經同位素標記之本案發明之化合物、藥物及/或基質之組織分佈研究等研究等中使用。例如，出於標記之容易性及檢測之簡便性之觀點而言，氚(^{3}H)、碳14(^{14}C)等放射性同位素可於本目的中使用。

取代為更重之同位素、例如氫取代為氘(^{2}H)有可能會使代謝穩定性提高，藉此於治療上有利(例如，增加於活體內之半衰期、減少必要劑量、減少藥物交互作用)。

取代為陽電子發射同位素(^{11}C, ^{18}F, ^{15}O及^{13}N等)可於正電子斷層法(PET)試驗中使用，以便試驗基質受體佔有率。

本發明之經同位素標記之化合物一般可藉由從業者所知之先前之方法、或者使用經同位素標記之適當之試劑來代替未標記之試劑，藉由與實施例或製造例相同之製法等進行製造。

【0101】

(製造法)

式(I)之化合物及其鹽可利用其基本結構或者基於取代基之種類之特徵，並使用各種公知之合成法進行製造。此時，根據官能基之種類，有時將該官能基於由原料至中間物之階段提前取代為適當之保護基(可容易轉化為該官能基之基)於製造技術上較為有效。作為此種保護基，例如可例舉P. G. M. Wuts及T. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年中記載之保護基等，只要根據該等反應條件適當選擇並使用即可。於此種方法中，於導入該保護基進行反應後，視需要去除保護基，藉此可獲得所需之化合物。

又，式(I)之化合物之前驅藥可藉由如下方式製造，即與上述保護基同樣地，於由原料至中間物之階段導入特定之基，或者使用所獲得之式(I)之化合物來進一步進行反應。反應可藉由使用通常之酯化、醯胺化、脫水等從業者公知之方法來進行。

以下，對式(I)之化合物之代表性之製造法進行說明。各製法亦可參照該說明所附之參考文獻進行。再者，本發明之製造法不限定於以下所示之例。

【0102】

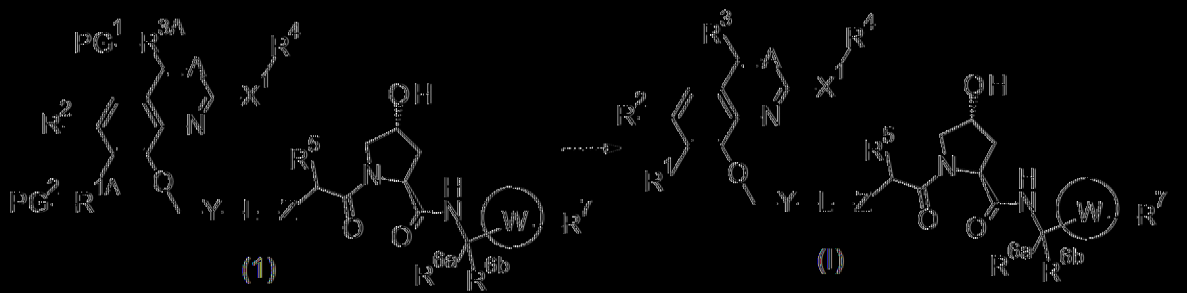
於本說明書中，有時使用以下簡稱。

DMF：N,N-二甲基甲醯胺、DMAc：N,N-二甲基乙醯胺、THF：四氫呋喃、MeCN：乙腈、MeOH：甲醇、EtOH：乙醇、iPrOH：異丙醇、tBuOH：第三丁醇、DOX：1,4-二噁烷、DMSO：二甲基亞碸、TFA:三氟乙酸、TEA：三乙胺、DIPEA：N,N-二異丙基乙胺、tBuOK：鉀第三丁氧化物、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$：[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷加成物、Pd/C：鈀碳、PyBOP：六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻、TBAF：四正丁基氟化銨、DABCO：1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、CDI：1,1'-羰基二咪唑、HATU：六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓、Tr：三苯甲基。

【0103】

(製造方法1)

[化56]



(式中，R^{1A}、R^{3A}表示由R^1、R^3中可導入保護基之官能基上脫離所成之2價基。PG^1、PG^2表示保護基。亦有可能無任意一者之保護基。以下相同)

[0104]

式(I)之化合物可藉由對化合物(1)實施脫保護反應而獲得。進而，亦有於實施脫保護反應後，對R^3中所含有之NH_2實施烷基化反應而獲得者。於此處所示之保護基之例中，可例舉：第三丁氧基羰基、三苯基甲基、四氫-2H-哌喃-2-基、甲氧基甲基、三甲基甲矽烷基、第三丁基二甲矽烷基等。

脫保護反應係自冷卻下至加熱回流下，通常攪拌0.1小時至5天。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉：MeOH、EtOH、iPrOH等醇類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或者氯仿等鹵化烴類；二乙醚、THF、DOX、二甲氧基乙烷等醚類；DMF、DMSO、MeCN或者水、及該等之混合物。作為脫保護試劑之例，並不特別限定，可例舉：氯化氫(DOX溶液)、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、磷酸等酸。

藉由選擇保護基，亦可藉由催化氫化反應進行脫保護。於保護基之例中，可例舉苄基、對甲氧基苄基、苄氧羰基等。又，亦可藉由四正丁基氟化銨等氟化物離子源進行脫保護。於保護基之例中，可例舉第三丁基(二甲基)矽烷基、(二甲基矽烷基)乙氧基甲基等。進而，於可於鹼性條件下進行脫保護之保護基之例中，可例舉乙醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基

等。又，亦可分別選擇可於不同之脫保護條件下進行脫保護之保護基作為PG^1、PG^2，並階段性地進行脫保護。

烷基化反應係使用甲醛或者具有甲醯基之烷基，於還原劑存在下，於對反應鈍性之溶劑中，於-45℃～加熱回流下、較佳為於0℃～室溫下，通常攪拌0.1小時～5天。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉：甲醇、乙醇等醇類；二乙醚、四氫呋喃(THF)、二噁烷、二甲氧基乙烷等醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；及該等之混合物。作為還原劑，可例舉氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、硼氫化鈉等。有時於分子篩等脫水劑、或者乙酸、鹽酸、四異丙氧化鈦錯合物等酸存在下進行反應較佳。

作為參考文獻，例如可參照以下。

P. G. M. Wuts及T. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年

A. R. Katritzky及R. J. K. Taylor著、「Comprehensive Organic Functional Group Transformations II」、第2卷、Elsevier Pergamon、2005年

再者，於作為原料之化合物(1)具有軸掌性之情形時，亦可使用一旦將化合物(1)分離即獲得之立體異構物來進行本反應。

【0105】

藉由對式(I)之化合物施加例如下述操作來作為成鹽反應，可獲得式(I)之化合物之鹽酸鹽。

使根據其化學結構之特徵認為會與鹽酸形成鹽之式(I)之化合物溶解於CH_2Cl_2及MeOH中，於冰浴冷卻下添加氯化氫(4 M DOX溶液，10當

量)，並於冰浴冷卻下攪拌30分鐘。將反應混合物於減壓下進行濃縮，向所獲得之殘渣中加入二乙醚，濾取所生成之固體並於減壓下進行乾燥，獲得該式(I)之化合物之鹽酸鹽。

[0106]

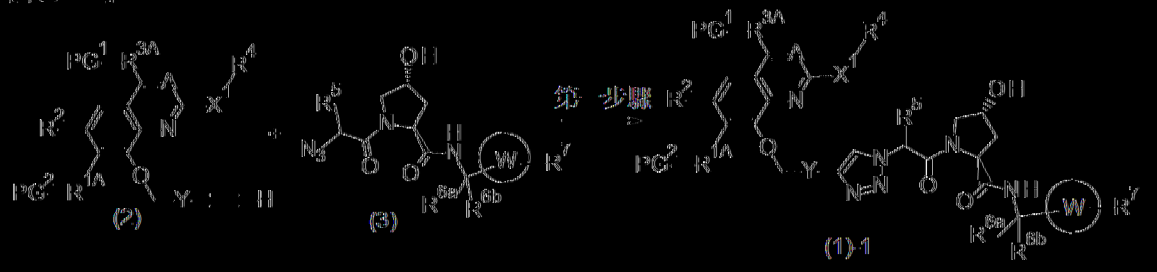
藉由對式(I)之化合物之鹽酸鹽施加例如下述操作來作為脫鹽反應，可獲得式(I)之化合物，但並不限於該方法。

藉由ODS管柱層析法(MeCN/0.1%甲酸水溶液)對式(I)之化合物之鹽酸鹽進行純化，收集含有目標物之溶出分，用飽和碳酸氫鈉水溶液形成鹼性後，用$CHCl_3$/MeOH(5/1)進行萃取。用無水硫酸鈉乾燥所合併之有機層，將溶液於減壓下進行濃縮，用二乙醚對所獲得之固體進行洗淨，並於減壓下進行乾燥，從而獲得式(I)之化合物。

[0107]

(原料合成1)

[化57]



[0108]

本製法係製造原料化合物(1)中所含有之化合物(1)-1之第一方法。

[0109]

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(2)與化合物(3)之環化加成反應製造化合物(1)-1之方法。

本反應係使用等量或者一者過量之化合物(2)與化合物(3)，將該等之混合物較佳為於銅鹽存在下、進而較佳為於銅鹽及還原劑存在下，於對反應鈍性之溶劑中，或者於無溶劑下，自冷卻下至加熱回流下、較佳為0℃至100℃下通常攪拌0.1小時～5天。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；二乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚類；DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN、tBuOH、水及該等之混合物。作為銅鹽，可例舉CuI、$CuSO_4$、三氟甲磺酸銅(I)(CuOTf)等。作為還原劑，可例舉抗壞血酸鈉等。於TEA、DIPEA、N-甲基味啉(NMM)、2,6-二甲基吡啶、三[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]胺(TBTA)等存在下進行反應有時於使反應順利進行方面有利。

[文獻]

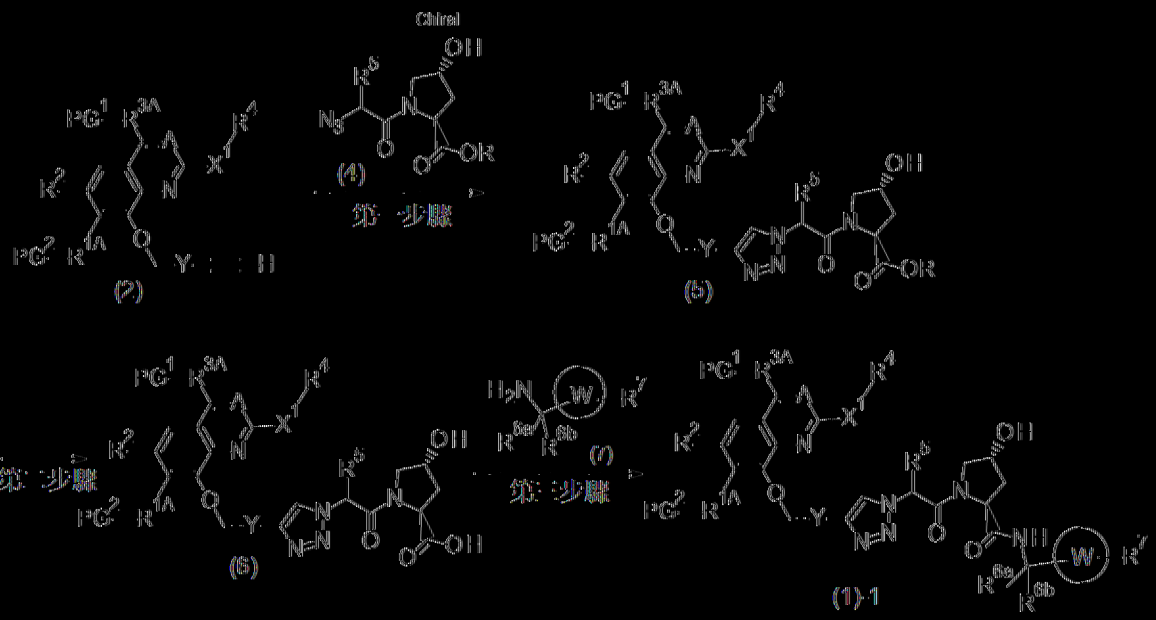
Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, p.2596-2599.

再者，亦可使用首先對化合物(2)之PG^2實施脫保護反應而獲得之化合物來進行本反應。

【0110】

(原料合成2)

[化58]



(式中R表示C_{1-3}烷基。以下相同)

|0111|

本製法係製造原料化合物(1)中所含有之化合物(1)-1之第二方法。

|0112|

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(2)與化合物(4)之環化加成反應來製造化合物(5)之方法。

反應條件與原料合成1之第一步驟相同。

|0113|

(第二步驟)

本步驟係藉由對化合物(5)進行水解來製造化合物(6)之方法。

本反應係藉由將化合物(5)自冷卻下至加熱回流下通常攪拌0.1小時至5天來進行。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉醇類、丙酮、DMF或THF等。又，藉由形成上述溶劑與水之混合溶劑有時會適宜於反應。作為水解試劑之例，並不特別限定，可例舉氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液、三甲基氫氧化錫等。

作為本反應之參考文獻，例如可參照以下。

日本化學會編「實驗化學講座(第5版)」16卷(2005年)(丸善)

Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, p.1378-1382.

【0114】

(第三步驟)

本步驟係藉由化合物(6)與化合物(7)之醯胺化反應製造化合物(1)-1之方法。

本反應係使用等量或者一者過量之化合物(6)與化合物(7)，將該等之混合物於縮合劑存在下，於對反應鈍性之溶劑中，自冷卻下至加熱下、較佳為自-20℃至60℃下通常攪拌0.1小時至5天。作為溶劑之例，並不特別限定，可例舉：甲苯等芳香族烴類；THF、DOX等醚類；二氯甲烷等鹵化烴類；醇類、DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN、及該等之混合物。作為縮合劑之例，可例舉：六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(PyBOP)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(HATU)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺或者其鹽酸鹽、N,N'-二環己基碳二醯亞胺(DCC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、疊氮磷酸二苯酯(DPPA)等。使用添加劑(例如1-羥基苯并三唑)有時對反應較佳。於TEA、DIPEA或者NMM等有機鹼、或者碳酸鉀、碳酸鈉或者氫氧化鉀等無機鹼存在下進行反應有時於使反應順利進行方面有利。

又，亦可使用將化合物(6)轉換為反應性衍生物後進行醯化反應之方法。作為羧酸之反應性衍生物之例，可例舉：與磷醯氯、亞硫醯氯等鹵化劑反應所獲得之醯鹵化物、與氯甲酸異丁酯等反應所獲得之混合酸酐、與1-羥基苯并三唑等縮合所獲得之活性酯等。該等反應性衍生物與化合物

(7)之反應可於鹵化烴類、芳香族烴類、醚類等對反應鈍性之溶劑中，於冷卻下～加熱下、較佳為-20℃～120℃下進行。

[文獻]

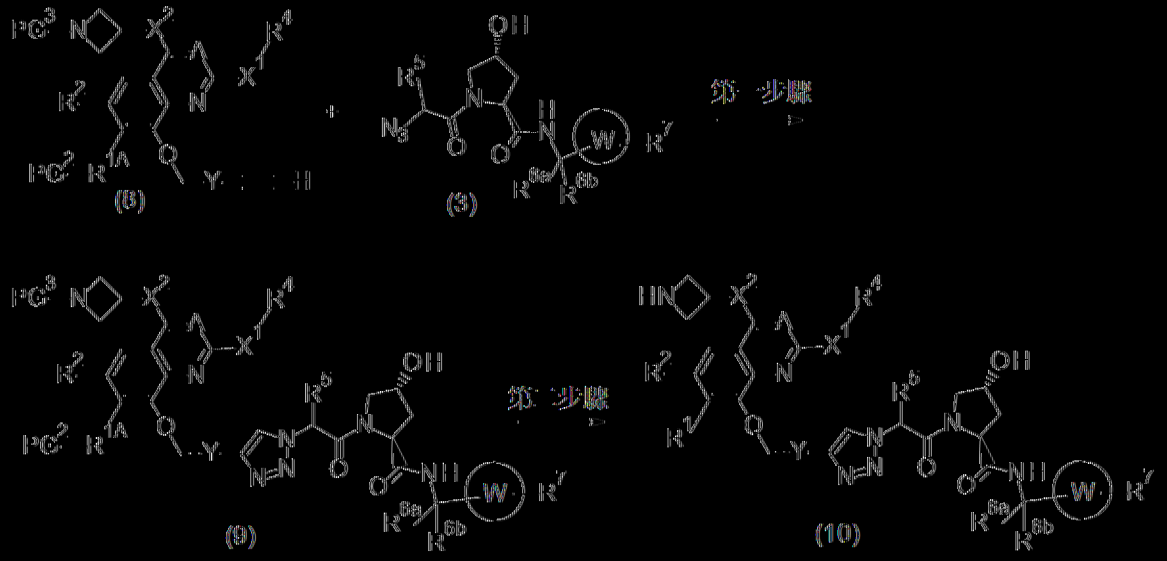
S. R. Sandler及W. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1卷、Academic Press Inc.、1991年

日本化學會編「實驗化學講座(第5版)」16卷(2005年)(丸善)

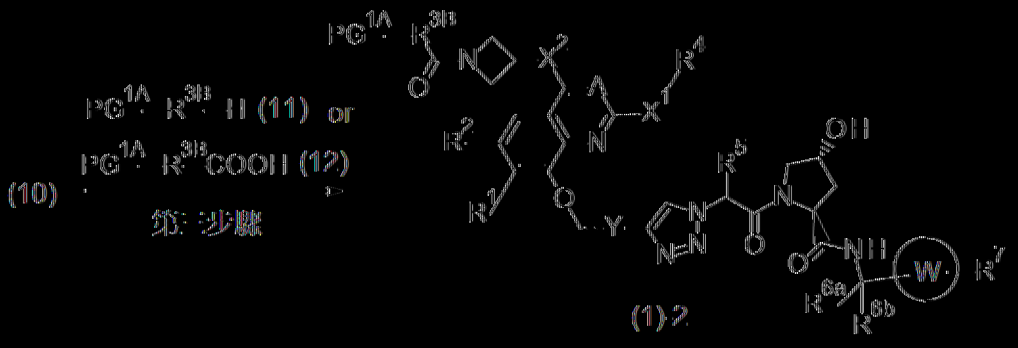
[0115]

(原料合成3)

[化59-1]



[化59-2]



(式中，R^{3B}表示$NR^{3aa}R^{3bb}$、OR^{3cc}、R^{3dd}，PG^{1A}、PG^{3}表示保護基。R^{3B}表示H時，$NR^{3a}R^{3b}$、OR^{3c}、R^{3d}之任一者中，分別任意可導入保護基之官

能基、及可導入羰基或羧基之官能基上脫離所成之2價基。R^1亦可具有PG^2。以下相同)

【0116】

本製法係製造原料化合物(1)中所含有之化合物(1)-2之第二方法。

【0117】

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(8)與化合物(3)之環化加成反應製造化合物(9)之方法。

反應條件與原料合成1之第一步驟相同。

【0118】

(第二步驟)

本步驟係藉由對化合物(9)實施脫保護反應來製造化合物(10)之方法。

反應條件與製造方法1之脫保護反應相同。

【0119】

(第三步驟)

本步驟係藉由於化合物(10)與羰化試劑之反應後，添加化合物(11)來製造化合物(1)-2之方法、或者藉由化合物(10)與化合物(12)之醯胺化反應來製造化合物(1)-2之方法。

本步驟係藉由於對反應鈍性之溶劑中，自冷卻下至加熱下、較佳為-20℃至80℃下，使化合物(10)與等量或者過量之羰化試劑通常反應0.1小時～1天左右來進行。繼而，藉由向所獲得之反應混合物中加入等量或者過量之化合物(11)，使該混合物自冷卻下至加熱下、較佳為-20℃至80℃

下反應0.1小時～1天左右來進行。作為溴化試劑之例，可例舉：1,1'-溴雙[2,5-吡咯烷二酮]、氫甲酸4-硝基苯酯、三溴化吡啶鎓、氫甲酸苯酯等。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等醚類；N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞碸、乙酸乙酯、乙腈或該等之混合物。再者，於二異丙胺等鹼存在下進行反應有時於使反應順利進行方面有利。

化合物(10)與化合物(12)之醯胺化反應之反應條件與原料合成2之第1步驟相同。

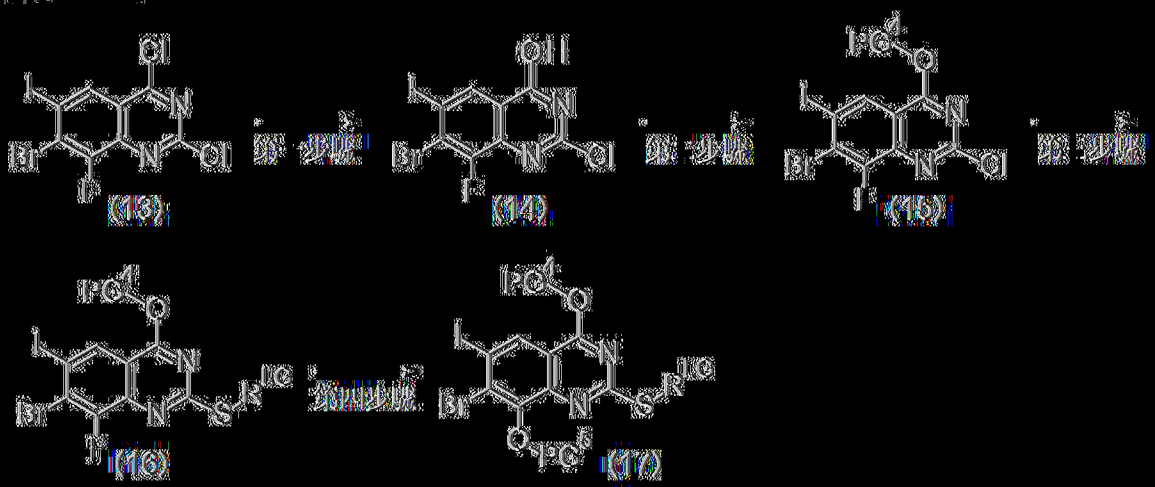
[文獻]

S. R. Sandler及W. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第2卷、Academic Press Inc.、1991年

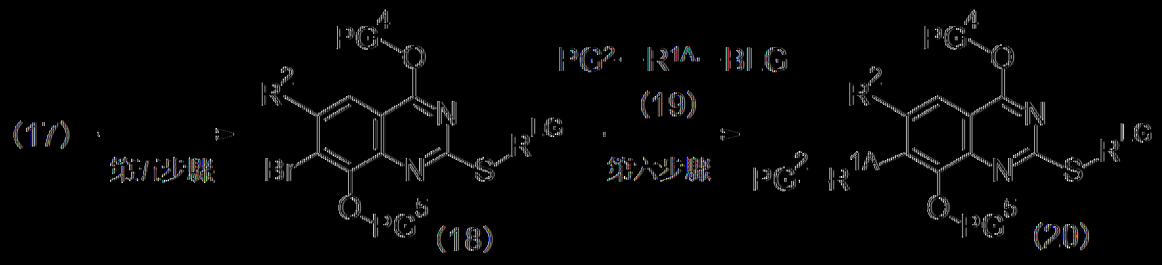
[0120]

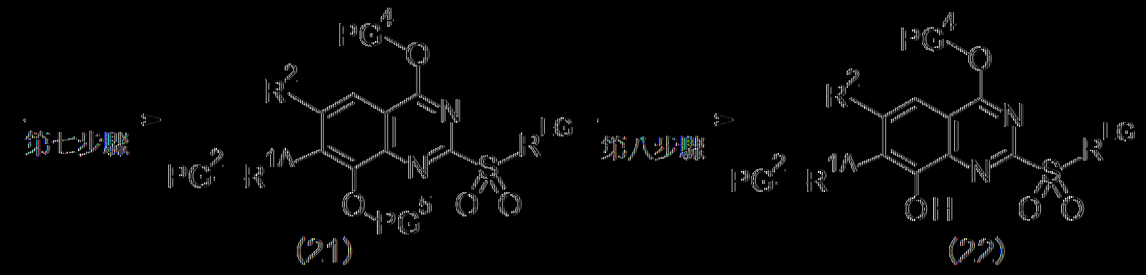
(原料合成4)

[化60-1]

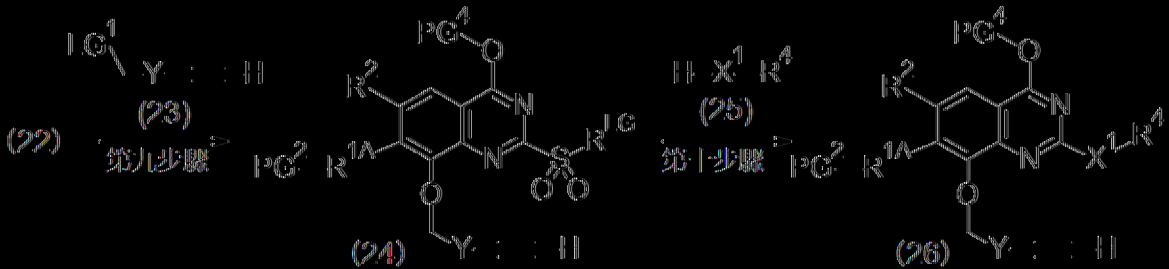


[化60-2]





[化60-3]



(式中，PG^4、PG^5表示保護基。R^{LG}表示C_{1-12}烷基，LG^1表示脫離基，BLG表示硼酸基、硼酸頻那醇酯基等經由硼酸之保護基保護之硼酸基、或者三氟硼酸鹽基(以下，有時記載為硼酸基等)。於此處所示之脫離基之例中，可例舉：Cl、Br、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等)

[0121]

本製法係製造原料化合物(2)中所含有之化合物(2)-1之方法。

[0122]

(第一步驟)

本步驟係藉由對化合物(13)進行水解來製造化合物(14)之方法。

本反應係藉由將化合物(13)自冷卻下至加熱回流下通常攪拌0.1小時至5天來進行。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉醇類、丙酮、DMF或THF等。又，藉由形成上述溶劑與水之混合溶劑有時會適宜於反應。作為水解試劑之例，並不特別限定，可例舉氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液等。

作為本反應之參考文獻，例如可參照以下。

日本化學會編「實驗化學講座(第5版)」16卷(2005年)(丸善)

Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, p.1378-1382.

【0123】

(第二步驟)

本步驟係藉由保護基來保護化合物(14)之羥基，藉此製造化合物(15)之方法。

作為一例，於藉由第三丁基來進行保護之情形時，本反應係藉由將化合物(14)自冷卻下至加熱回流下通常攪拌0.1小時至5天來進行。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉：THF、DOX等醚類；二氯甲烷等鹵化烴類；tBuOH及DMF等。作為第三丁基保護試劑之例，並不特別限定，可例舉異丁烯、2-第三丁基-1,3-二異丙基異脲等。

又，化合物(15)可藉由化合物(14)與tBuOH之脫水縮合反應來製造。

作為本反應之參考文獻，例如可參照以下。

P. G. M. Wuts及T. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年

Org. Lett., 2012, 14, 17, p.4678-4681

【0124】

(第三步驟)

本步驟係藉由化合物(15)與R^{LG}-SH之原位取代反應來製造化合物(16)之方法。

作為此處所用之R^{LG}-SH之例，可例舉C_{1-12}烷基硫醇、例如乙硫醇、十二烷硫醇。本反應係使用等量或者一者過量之化合物(15)與R^{LG}-SH，將該等之混合物於對反應鈍性之溶劑中，或者於無溶劑下，自冷卻下至加熱回流下、較佳為0℃至80℃下通常攪拌0.1小時～5天。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；二乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚類；DMF、DMAc、DMSO、乙酸乙酯、MeCN及該等之混合物。於TEA、DIPEA、N-甲基味啉(NMM)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、tBuOK等有機鹼、氫化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銫等無機鹼存在下進行反應有時於使反應順利進行方面有利。

【0125】

(第四步驟)

本步驟係藉由化合物(16)與PG^5-OH之原位取代反應來製造化合物(17)之方法。作為此處所用之PG^5-OH之例，可例舉苄醇、對甲氧基苄醇及1-苯乙醇。

反應條件與原料合成4之第三步驟相同。

【0126】

(第五步驟)

本步驟係藉由化合物(17)與包含R^2-硼酸基等之硼酸衍生物之鈴木-宮

浦偶合反應來製造化合物(18)之方法。

作為此處所用之硼酸基等之例，並不特別限定，可例舉：硼酸基、硼酸酯基、硼酸頻那醇酯基、三醇硼酸鹽基、及三氟硼酸鹽基。

本反應係使用等量或者一者過量之化合物(17)與包含R^2-硼酸基等之硼酸衍生物，將該等之混合物於對反應鈍性之溶劑中，於鹼及鈀觸媒存在下，自室溫至加熱回流下、較佳為20℃至140℃下通常攪拌0.1小時～5天。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；二乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚類；MeOH、EtOH、異丙醇、丁醇、戊醇等醇類；DMF、DMSO、MeCN、1,3-二甲基咪唑啶-2-酮、水及該等之混合物。作為鹼，可例舉：磷酸三鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋇等無機鹼。作為鈀觸媒，可例舉：四(三苯基膦)鈀、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷加成物、(1E,4E)-1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮/鈀(3：2)、(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽、乙酸鈀(II)等。於二環己基(2',6'-二甲氧基聯苯-2-基)膦、二環己基(2',6'-二異丙氧基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵等配位基存在下進行反應有時於使反應順利進行方面有利。又，藉由微波照射加熱混合物有時於使反應順利進行方面有利。

[文獻]

J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, p.4685-4696

Org. Lett. 2011, 13, p.3948-3951

Org. Lett. 2012, 14, p.1278-1281

藉由使用化合物(17)之Pd觸媒與還原劑之脫鹵反應，可製造化合物(18)(此處R^2為氫)。

[文獻]

J. Org. Chem., 1977, 42, p.3491-3494

Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

【0127】

(第六步驟)

本步驟係藉由化合物(18)與化合物(19)之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(20)之方法。

反應條件與原料合成4之第五步驟相同。

再者，於化合物(18)具有軸掌性之情形時，雖獲得的是立體異構物之混合物，但藉由進行普通之分割操作、例如使用ODS管柱層析法或矽膠管柱層析法之分割即可將各個立體異構物單離。

【0128】

(第七步驟)

本步驟係藉由化合物(20)之氧化反應來製造化合物(21)之方法。

本反應係將化合物(22)於對反應鈍性之溶劑中，自冷卻下至加熱下、較佳為-20℃至80℃下，利用等量或者過量之氧化劑正常處理0.1小時至3天。於本反應中，可適宜地利用用間氯過苯甲酸、過苯甲酸、過乙酸、次氯酸鈉、或者過氧化氫進行之氧化。作為溶劑之例，可例舉：芳香族烴類、醚類、二氯甲烷等鹵化烴類；DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN、及該等之混合物。作為其他氧化劑之例，可例舉：氫過氧化異丙苯、過硫酸氫鉀、活性二氧化錳、鉻酸、過錳酸鉀、過碘酸鈉等。

[文獻]

日本化學會編、「實驗化學講座」、第5版、第17卷、丸善、2004年

再者，於化合物(21)具有軸掌性之情形時，雖獲得的是立體異構物之混合物，但藉由進行普通之分割操作、例如使用ODS管柱層析法或者矽膠管柱層析法之分割即可將各個立體異構物單離。

又，為了能夠與後導入之保護基PG^1於不同之條件下進行脫保護，化合物(21)實施脫保護反應後，有時會將PG^2轉換為其他保護基。

此處所用之脫保護反應之反應條件與製造方法1中記載之步驟相同。

繼而，於要轉換之PG^2之保護基之例中，可例舉四氫-2H-哌喃-2-基等。

作為本反應之參考文獻，例如可參照以下。

P. G. M. Wuts及T. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年

【0129】

(第八步驟)

本步驟係藉由進行由化合物(21)之催化氫化反應所產生之脫保護來製造化合物(22)之方法。

本反應係藉由將化合物(21)於氫氣氛圍下，自常壓起至加壓下，於MeOH、EtOH、乙酸乙酯、THF等對反應鈍性之溶劑中，於金屬觸媒存在下，自冷卻下至加熱下、較佳為室溫下攪拌1小時～5天來進行。作為金屬觸媒，可使用Pd/C、鈀黑等鈀觸媒、鉑板、氧化鉑等鉑觸媒、還原鎳、雷氏鎳等鎳觸媒等。

【0130】

(第九步驟)

本步驟係藉由化合物(22)與化合物(23)之反應來製造化合物(24)之方法。

本反應係藉由使用等量或者一者過量之化合物(22)與化合物(23)，使該等之混合物於鹼存在下，於對反應鈍性之溶劑中，自冷卻下至加熱回流下、較佳為0℃至80℃下通常反應0.1小時至5天來進行。作為此處所用之溶劑，並不特別限定，例如可例舉：苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；MeOH、EtOH等醇類；二乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN及該等之混合物。作為鹼之例，並不特別限定，例如可例舉：TEA、DIPEA、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯、正丁基鋰、tBuOK等有機鹼；氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫化鈉等無機鹼。於四正丁基氯化銨等相間轉移觸媒存在下進行反應有時較為有利。

作為本反應之參考文獻，例如可參照以下。

日本化學會編、「實驗化學講座」、第5版、第14卷、丸善、2005年

又，關於化合物(24)，可藉由對相當於LG^1之部分為羥基之化合物進行鹵化來製造LG^1為鹵素之化合物。作為此處所用之鹵化劑之例，並不特別限定，例如可例舉亞硫醯氯、磷醯氯、氫溴酸、三溴化磷等。

作為本反應之參考文獻，例如可參照以下。

日本化學會編、「實驗化學講座」、第5版、第13卷、丸善、2004年

進而，關於化合物(24)，可藉由將相當於LG^1之部分為羥基之化合物於鹼存在下進行磺醯化來製造LG^1為磺醯氧基之化合物。作為此處所用之磺醯化試劑之例，並不特別限定，例如可例舉甲磺醯氯、對甲苯磺醯氯、

甲磺酸酐等。作為鹼之例，並不特別限定，例如可例舉TEA、DIPEA、吡啶、四甲基乙二胺等。

作為本反應之參考文獻，例如可參照以下。

Synthesis 1999, 9, p.1633-1636

【0131】

(第十步驟)

本步驟係藉由化合物(24)與化合物(25)之原位取代反應來製造化合物(26)之方法。

反應條件與原料合成4之第三步驟相同。

【0132】

(第十一步驟)

本步驟係藉由對化合物(26)實施脫保護反應來製造化合物(27)之方法。

反應條件與製造方法1中記載之步驟相同。

【0133】

(第十二步驟)

本步驟係藉由化合物(27)與化合物(28)之反應來製造化合物(2)-1之方法。

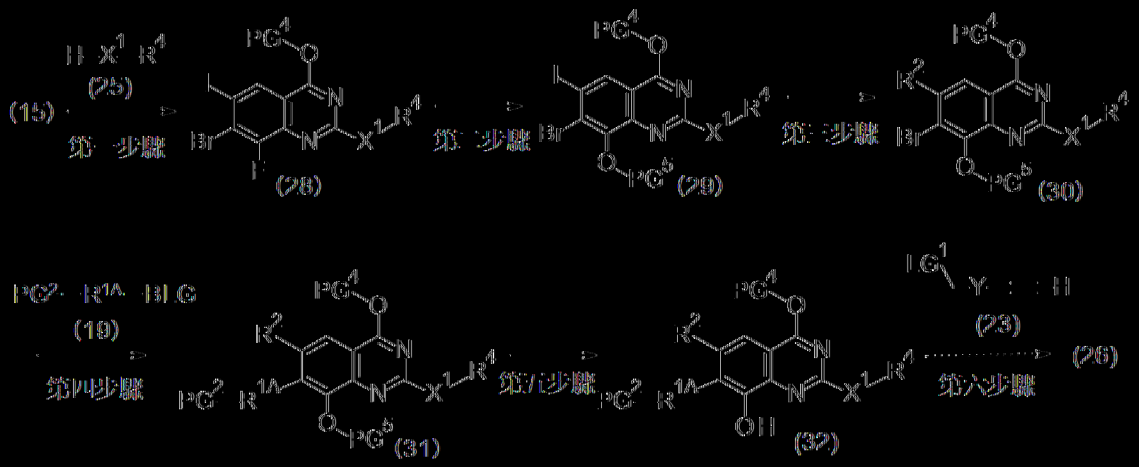
本反應係使用等量或者一者過量之化合物(27)與化合物(28)，將該等之混合物於縮合劑存在下，於對反應鈍性之溶劑中，自冷卻下至加熱下、較佳為-20℃至60℃下通常攪拌0.1小時至5天。作為溶劑之例，並不特別限定，可例舉：甲苯等芳香族烴類；THF、DOX等醚類；二氯甲烷等鹵化烴類；醇類、DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN、及該等之混合物。作

為縮合劑之例，可例舉PyBOP、HATU、CDI等。於TEA、DIPEA或者NMM等有機鹼、或者碳酸鉀、碳酸鈉、或者碳酸銫等無機鹼存在下進行反應有時於使反應順利進行方面有利。

[0134]

(原料合成5)

[化61]



[0135]

本製法係製造原料化合物(26)之方法。

[0136]

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(15)與化合物(25)之原位取代反應來製造化合物(28)之方法。

反應條件與原料合成4之第一步驟相同。

又，可藉由將化合物(25)之氫原子轉換為鹵素之化合物與化合物(15)之根岸偶合來製造化合物(28)。

[0137]

(第二步驟)

本步驟係藉由化合物(28)與PG^5-OH之原位取代反應來製造化合物

(29)之方法。

反應條件與原料合成4之第三步驟相同。

【0138】

(第三步驟)

本步驟係藉由化合物(29)與包含R^2-硼酸基等之硼酸衍生物之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(30)之方法。

反應條件與原料合成4之第五步驟相同。

可藉由使用化合物(29)之Pd觸媒與還原劑之脫鹵反應來製造化合物(30)(此處R^2為氫)。

[文獻]

J. Org. Chem., 1977, 42, p.3491-3494

Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

【0139】

(第四步驟)

本步驟係藉由化合物(30)與化合物(19)之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(31)之方法。

反應條件與原料合成4之第五步驟相同。

【0140】

(第五步驟)

本步驟係藉由進行由化合物(31)之催化氫化反應所產生之脫保護來製造化合物(32)之方法。

反應條件與原料合成4之第八步驟相同。

【0141】

(第六步驟)

本步驟係藉由化合物(32)與化合物(23)之反應來製造化合物(26)之方法。

反應條件與原料合成4之第九步驟相同。

[0142]

(原料合成6)

[化62]

[0143]

本製法係製造原料化合物(2)-1之方法。

[0144]

(第一步驟)

本步驟係藉由對化合物(31)實施脫保護反應來製造化合物(33)之方法。

反應條件與製造方法1中記載之步驟相同。

再者，於化合物(31)具有軸掌性之情形時，雖獲得的是立體異構物之混合物，但藉由進行普通之分割操作、例如使用ODS管柱層析法或者矽膠管柱層析法之分割即可將各個立體異構物單離。

又，為了能夠與後導入之保護基PG^1於不同之條件下進行脫保護，化合物(31)實施脫保護反應後，有時會將PG^2轉換為其他保護基。

【0145】

(第二步驟)

本步驟係藉由化合物(33)與化合物(28)之反應來製造化合物(34)之方法。

反應條件與原料合成4之第十二步驟相同。

【0146】

(第三步驟)

本步驟係藉由進行由化合物(34)之催化氫化反應所產生之脫保護來製造化合物(35)之方法。

反應條件與原料合成4之第八步驟相同。

【0147】

(第四步驟)

本步驟係藉由化合物(35)與化合物(23)之反應來製造化合物(2)-1之方法。

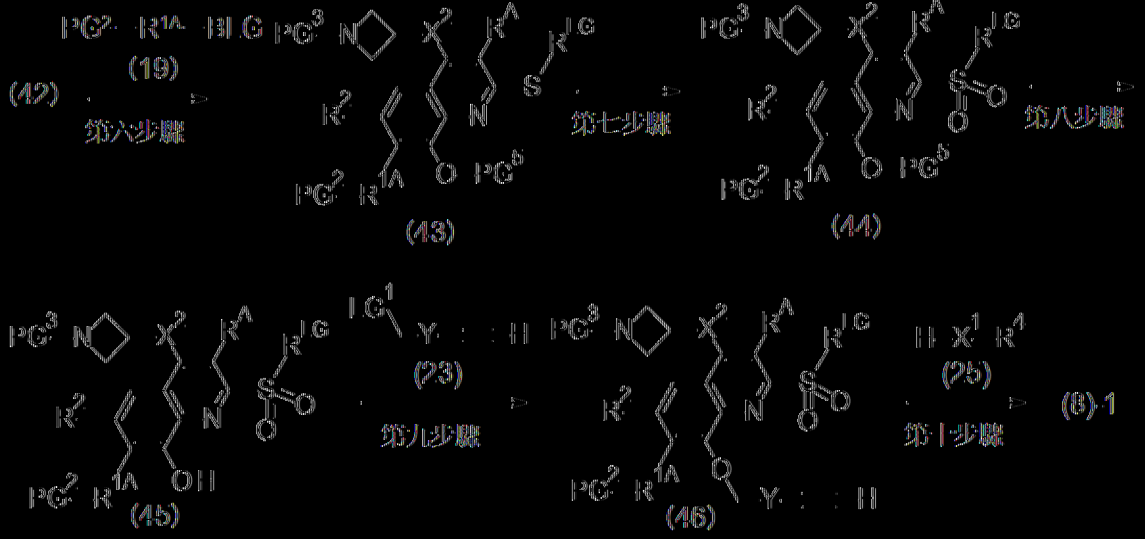
反應條件與原料合成4之第九步驟相同。

【0148】

(原料合成7)

[化63-1]

[化63-2]



[0149]

本製法係製造原料化合物(8)中所含有之化合物(8)-1之方法。

[0150]

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(36)之氫化反應來製造化合物(37)之方法。

本反應係藉由使用等量或者一者過量之化合物(36)與氫化劑，將該等之混合物於對反應鈍性之溶劑中，或者於無溶劑下，自冷卻下至加熱回流下、較佳為60℃至加熱回流下通常攪拌0.1小時至5天來進行。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉甲苯等芳香族烴類；THF、DOX等醚類；二氯甲烷等鹵化烴類等。作為氫化劑之例，可例舉磷酸氫、亞硫

醯氯等。於TEA、DIPEA或者NMM等有機鹼存在下進行反應有時於使反應順利進行方面有利。

【0151】

(第二步驟)

本步驟係藉由化合物(37)與R^{LG}-SH之原位取代反應來製造化合物(38)之方法。

反應條件與原料合成4之第三步驟相同。

【0152】

(第三步驟)

本步驟係藉由化合物(38)與PG^5-OH之原位取代反應來製造化合物(39)之方法。

反應條件與原料合成4之第三步驟相同。

【0153】

(第四步驟)

本步驟係藉由化合物(39)與化合物(40)之原位取代反應來製造化合物(41)之方法。

本反應係藉由使用等量或者一者過量之化合物(39)與化合物(40)，將該等之混合物於對反應鈍性之溶劑中，或者於無溶劑下，自冷卻下至加熱回流下、較佳為0℃至80℃下通常攪拌0.1小時～5天。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉：二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；二乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚類；DMF、DMAc、DMSO、乙酸乙酯、MeCN及該等之混合物。於TEA、DIPEA、N-甲基味啉(NMM)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛

烷(DABCO)、tBuOK等有機鹼、氫化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銫等無機鹼存在下進行反應有時於使反應順利進行方面有利。

【0154】

(第五步驟)

本步驟係藉由化合物(41)與包含R^2-硼酸基等之硼酸衍生物之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(42)之方法。

反應條件與原料合成4之第五步驟相同。

【0155】

(第六步驟)

本步驟係藉由化合物(42)與化合物(19)之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(43)之方法。

反應條件與原料合成4之第五步驟相同。

【0156】

(第七步驟)

本步驟係藉由化合物(43)之氧化反應來製造化合物(44)之方法。

反應條件與原料合成4之第七步驟相同。

【0157】

(第八步驟)

本步驟係藉由進行由化合物(44)之催化氫化反應所產生之脫保護來製造化合物(45)之方法。

反應條件與原料合成4之第八步驟相同。

【0158】

(第九步驟)

本步驟係藉由化合物(45)與化合物(23)之反應來製造化合物(46)之方法。

反應條件與原料合成4之第九步驟相同。

[0159]

(第十步驟)

本步驟係藉由化合物(46)與化合物(25)之原位取代反應來製造化合物(8)-1之方法。

反應條件與原料合成4之第一步驟相同。

[0160]

(原料合成8)

[化64]

[0161]

本製法係製造原料化合物(8)中所含有之化合物(8)-1之方法。

[0162]

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(44)與化合物(25)之原位取代反應來製造化合物(47)之方法。

反應條件與原料合成4之第一步驟相同。

[0163]

(第二步驟)

本步驟係藉由進行由化合物(47)之催化氫化反應所產生之脫保護來製

C251410A.docx

造化合物(48)之方法。

反應條件與原料合成4之第八步驟相同。

[0164]

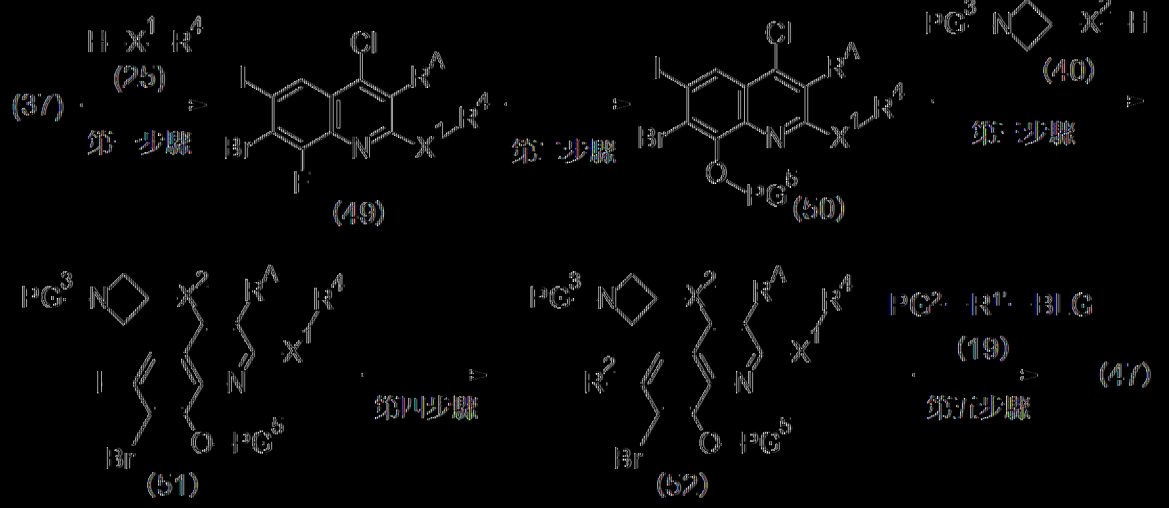
(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(48)與化合物(23)之反應來製造化合物(8)-1之方法。

[0165]

(原料合成9)

[化65]



[0166]

本製法係製造原料化合物(47)之方法。

[0167]

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(37)與化合物(25)之原位取代反應來製造化合物(49)之方法。

反應條件與原料合成4之第一步驟相同。

又，可藉由將化合物(25)之氫原子轉換為鹵素之化合物與化合物(37)

之根岸偶合來製造化合物(49)。

【0168】

(第二步驟)

本步驟係藉由化合物(49)與PG^5-OH之原位取代反應來製造化合物(50)之方法。

反應條件與原料合成4之第三步驟相同。

【0169】

(第三步驟)

本步驟係藉由化合物(50)與化合物(40)之原位取代反應來製造化合物(51)之方法。

反應條件與原料合成7之第四步驟相同。

【0170】

(第四步驟)

本步驟係藉由化合物(51)與包含R^2-硼酸基等之硼酸衍生物之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(52)之方法。

反應條件與原料合成4之第五步驟相同。

【0171】

(第五步驟)

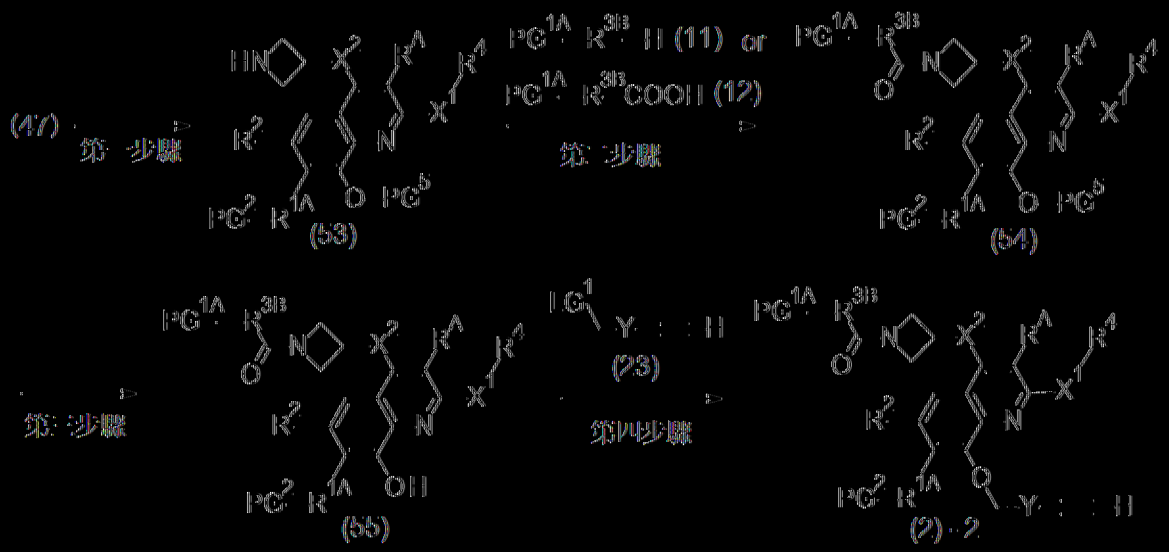
本步驟係藉由化合物(52)與化合物(19)之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(47)之方法。

反應條件與原料合成4之第五步驟相同。

【0172】

(原料合成10)

[化66]



[0173]

本製法係製造原料化合物(2)中所含有之化合物(2)-2之方法。

[0174]

(第一步驟)

本步驟係藉由對化合物(47)實施脫保護反應來製造化合物(53)之方法。

反應條件與製造方法1之脫保護反應相同。

[0175]

(第二步驟)

本步驟係藉由於化合物(53)與鹵化試劑之反應後，添加化合物(11)來製造化合物(54)之方法、或者藉由化合物(53)與化合物(12)之醯胺化反應來製造化合物(54)之方法。

反應條件與原料合成3之第二步驟相同。

[0176]

(第三步驟)

本步驟係藉由進行由化合物(54)之催化氫化反應所產生之脫保護來製

造化合物(55)之方法。

反應條件與原料合成4之第八步驟相同。

[0177]

(第四步驟)

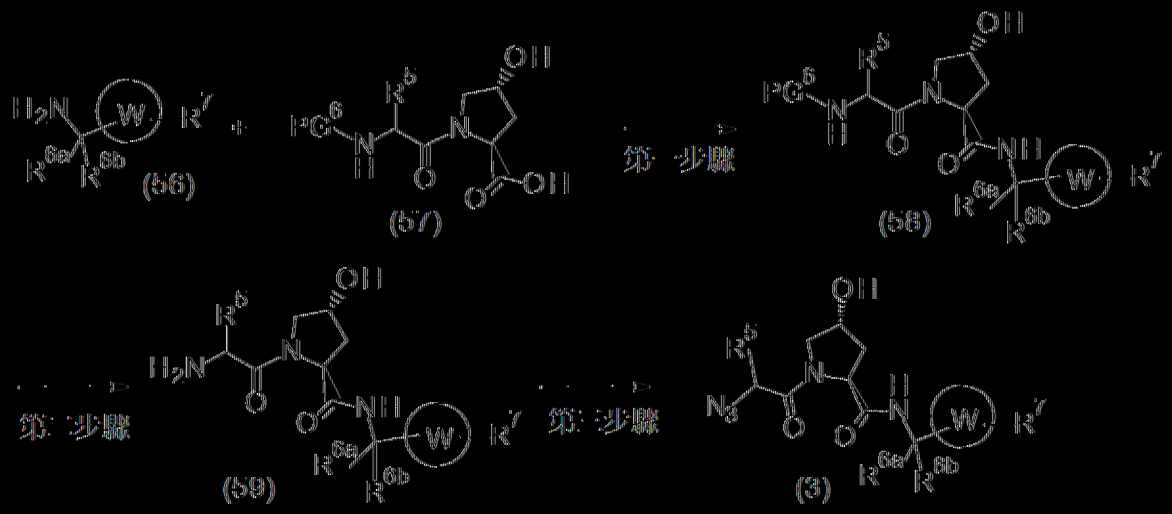
本步驟係藉由化合物(55)與化合物(23)之反應來製造化合物(2)-2之方法。

反應條件與原料合成4之第九步驟相同。

[0178]

(原料合成11)

[化67]



(式中PG6表示保護基)

[0179]

本製法係製造原料化合物(3)之方法。

[0180]

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(56)與化合物(57)之醯胺化反應來製造化合物(58)之方法。

反應條件與原料合成2之第三步驟相同。

【0181】

(第二步驟)

本步驟係藉由對化合物(58)實施脫保護反應來製造化合物(59)之方法。

反應條件與製造方法1中記載之步驟相同。

【0182】

(第三步驟)

本步驟係藉由化合物(59)與重氮轉移試劑之反應來製造化合物(3)之方法。

本反應係將化合物(59)於對反應鈍性之溶劑中，自冷卻下至加熱下、較佳為0℃至50℃下，用等量或者過量之重氮轉移試劑正常處理0.1小時至3天。作為重氮轉移試劑之例，並不特別限定，例如可例舉：三氟甲磺醯疊氮、咪唑-1-磺醯疊氮或者其鹽、2-疊氮基-1,3-二甲基咪唑啉鎓六氟磷酸鹽(ADMP)等。於TEA、4-二甲胺基吡啶(DMAP)、2,6-二甲基吡啶等有機鹼、觸媒量之$CuSO_4$等銅鹽存在下進行反應有時較為有利。作為溶劑之例，可例舉：THF、二氯甲烷等鹵化烴類；MeCN、醇類、水及該等之混合物。

[文獻]

J. Org. Chem. 2012, 77, p.1760-1764

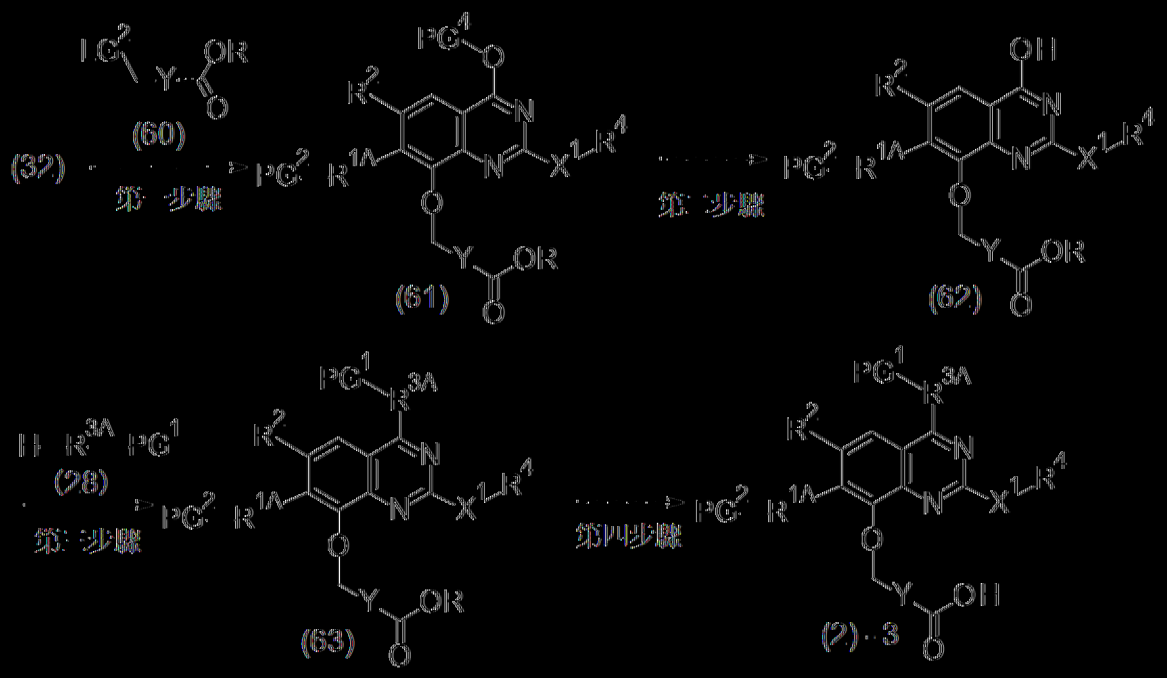
Nature 2019, 574, p.86-89

Org. Biomol. Chem. 2014, 12, p.4397-4406

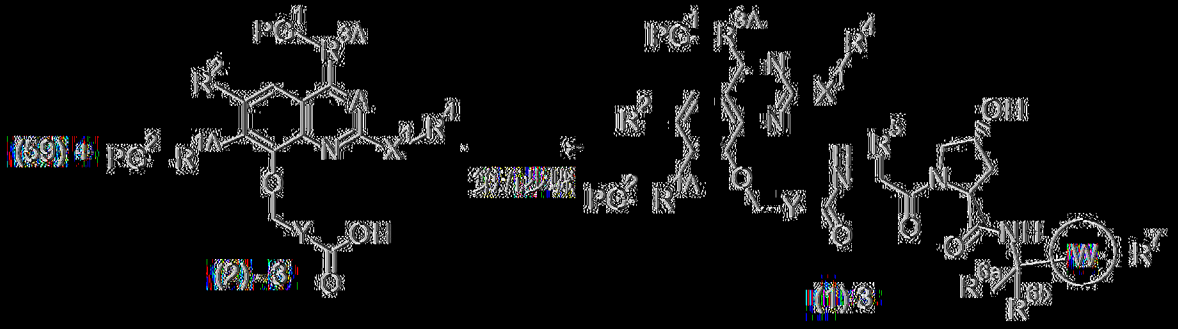
【0183】

(原料合成12)

[化68-1]



[化68-2]



(式中，LG^2表示脫離基)

[0184]

本製法係製造原料化合物(1)-3所含有之原料化合物(1)-3之方法。

[0185]

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(32)與化合物(60)之反應來製造化合物(61)之方法。

反應條件與原料合成4之第九步驟相同。

【0186】

(第二步驟)

本步驟係藉由對化合物(61)實施脫保護反應來製造化合物(62)之方法。

反應條件與製造方法1中記載之步驟相同。

【0187】

(第三步驟)

本步驟係藉由化合物(62)與化合物(28)之反應來製造化合物(63)之方法。

反應條件與原料合成4之第十二步驟相同。

【0188】

(第四步驟)

本步驟係藉由對化合物(63)進行水解來製造化合物(2)-3之方法。

反應條件與原料合成2之第二步驟相同。

【0189】

(第五步驟)

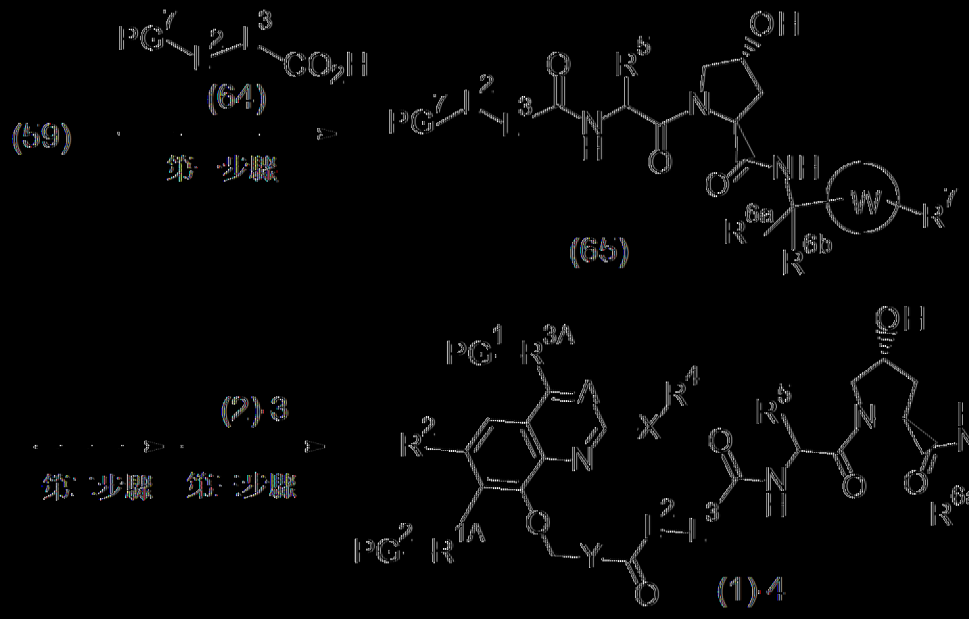
本步驟係藉由化合物(2)-3與化合物(59)之醯胺化反應來製造化合物(1)-3之方法。

反應條件與原料合成2之第三步驟相同。

【0190】

(原料合成13)

[化69]



(式中，PG'表示NH之保護基)

|(0191)|

本製法係製造原料化合物(1)中所含有之原料化合物(1)-4之方法。此處，該原料化合物(1)-4示出了於L^2為NR^{L1}、吡咯啶二基、哌啶二基、或哌啉二基之情形時之製造方法。

|(0192)|

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(59)與化合物(64)之醯胺化反應來製造化合物(65)之方法。

反應條件與原料合成2之第三步驟相同。

|(0193)|

(第二步驟、第三步驟)

本步驟係藉由化合物與化合物(2)-3之醯胺化反應來製造化合物(1)-4之方法，該化合物係藉由進行化合物(65)之脫保護反應所獲得。

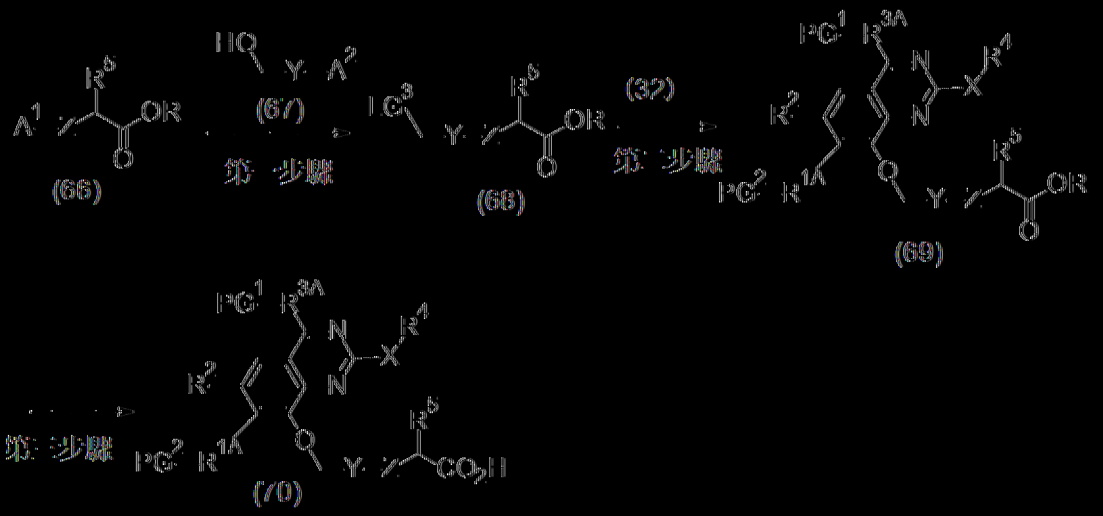
脫保護反應之反應條件與製造方法1中記載之步驟相同。

醯胺化反應之反應條件與原料合成2之第三步驟相同。

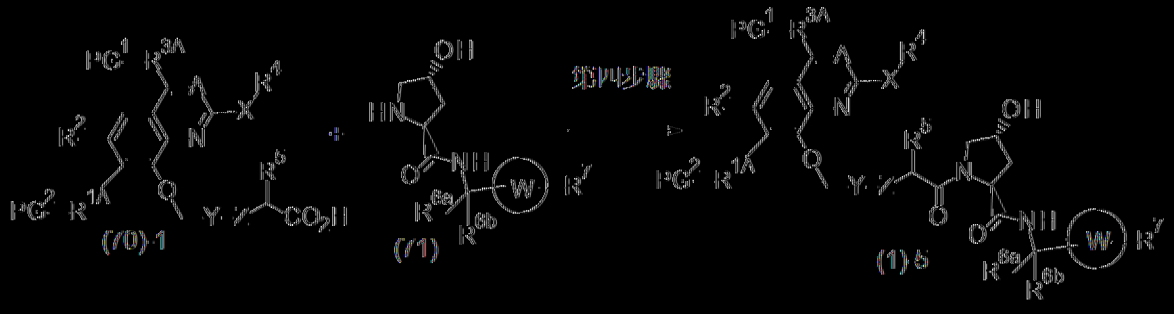
[0194]

(原料合成14)

[化70-1]



[化70-2]



(式中，LG^3表示脫離基。於Y為NH之情形時，A^1表示氫原子，A^2表示鹵素，於Y為含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之5員雜芳烴二基之情形時，於A^1為選自由Cl、Br及I所組成之群之基時，A^2表示硼酸基等，於A^1為硼酸基等時，A^2表示選自由Cl、Br及I所組成之群之基)

[0195]

本製法係製造原料化合物(1)中所含有之原料化合物(1)-5之方法。

[0196]

(第一步驟)

本步驟係於Z為NH之情形時，藉由化合物(66)與化合物(67)之原位反應或者Buchwald-Hartwig胺化反應來製造化合物(68)之方法。

原位反應之反應條件與原料合成7之第四步驟相同。

作為Buchwald-Hartwig胺化反應之參考文獻，例如可參照以下。

J. Am. Chem. Soc., 2020, 142, p.15027-15037

又，本步驟係於Z為含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之5員雜芳基之情形時，藉由化合物(66)與化合物(67)之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(68)之方法。

反應條件與原料合成4之第五步驟相同。

此處，作為於Z為式(XXIX)之情形時之反應之參考文獻，例如可參照以下。

J. Org. Chem., 2000, 65, p.1516-1524

Chemical Co mmunications 2014, 50, p.1867-1870

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, p.2061-2065

【0197】

(第二步驟)

本步驟係藉由化合物(68)與化合物(32)之反應來製造化合物(69)之方法。

反應條件與原料合成4之第九步驟相同。

又，本步驟亦可藉由相當於化合物(68)之LG^3之部分為羥基之化合物與化合物(32)之光延反應來製造化合物(69)。

此處作為光延反應之參考文獻，例如可參照以下。

Chem. Asian J. 2007, 2, p.1340 - 1355

[0198]

(第二步驟)

本步驟係藉由對化合物(69)進行水解來製造化合物(70)之方法。

反應條件與原料合成2之第二步驟相同。

[0199]

(第四步驟)

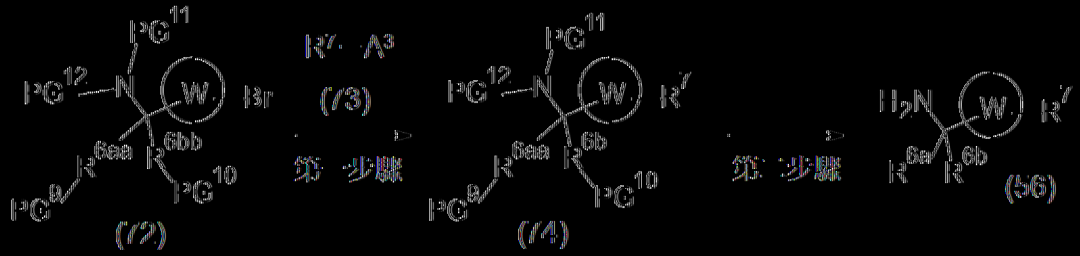
本步驟係藉由化合物(70)-1與化合物(71)之醯胺化反應來製造化合物(1)-4之方法。

反應條件與原料合成2之第二步驟相同。

[0200]

(原料合成15)

[化71]



(式中，R^{6aa}、R^{6bb}表示相同於R^{6a}、R^{6b}中可導入保護基之官能基上脫離所成之2價基。PG^{9}、PG^{10}、PG^{11}相同地或者彼此不同地表示氫原子或者保護基，PG^{12}表示保護基，A^{3}表示氫原子、羧基或硼酸基等)

[0201]

本製法係製造原料化合物(56)之方法。

[0202]

(第一步驟)

本步驟係於A^{3}為氫原子之情形時，例如藉由R^{7}為式(XXIII)之化合物

(73)與化合物(72)之溝呂木-赫克反應來製造化合物(74)之方法。

本反應係使用等量或者一者過量之化合物(72)與化合物(73)，將該等之混合物於對反應鈍性之溶劑中，於鹼及鈀觸媒存在下，自室溫至加熱回流下、較佳為20℃至140℃下通常攪拌0.1小時～5天。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉：二乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚類；DMF、DMAc、DMSO、MeCN、1,3-二甲基咪唑啶-2-酮、乙酸乙酯、水及該等之混合物。作為鹼，可例舉磷酸三鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、乙酸鉀等鹼。作為鈀觸媒，可例舉：四(三苯基膦)鈀、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷加成物、(1E,4E)-1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮/鈀(3：2)、(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸鹽、乙酸鈀(II)等。又，藉由微波照射加熱混合物有時於使反應順利進行方面有利。

作為反應之參考文獻，例如可參照以下。

Synthesis 2020, 52, p.2521-2527

PNAS 2016, 113, p.7124-7129

或者，例如係藉由R^7為選自由式(XXVI)、式(XXVIII)、及式(XXXIII)所組成之群之基之化合物(73)與化合物(72)之烏耳曼反應來製造化合物(74)之方法。

作為反應之參考文獻，例如可參照以下。

Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, p.5400-5449

又，本步驟係於A^3為羧基之情形時，例如藉由R^7為式(XXIV)之化合物(73)與化合物(72)之脫碳酸偶合反應來製造化合物(74)之方法。

作為反應之參考文獻，例如可參照以下。

Science, 2006, 313, p.662-664

進而，本步驟係於A^3為硼酸基等之情形時，例如藉由R'為式(XXIII)之化合物(73)與化合物(72)之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(74)之方法。

反應條件與原料合成4之第1步驟相同。

[0203]

(第2步驟)

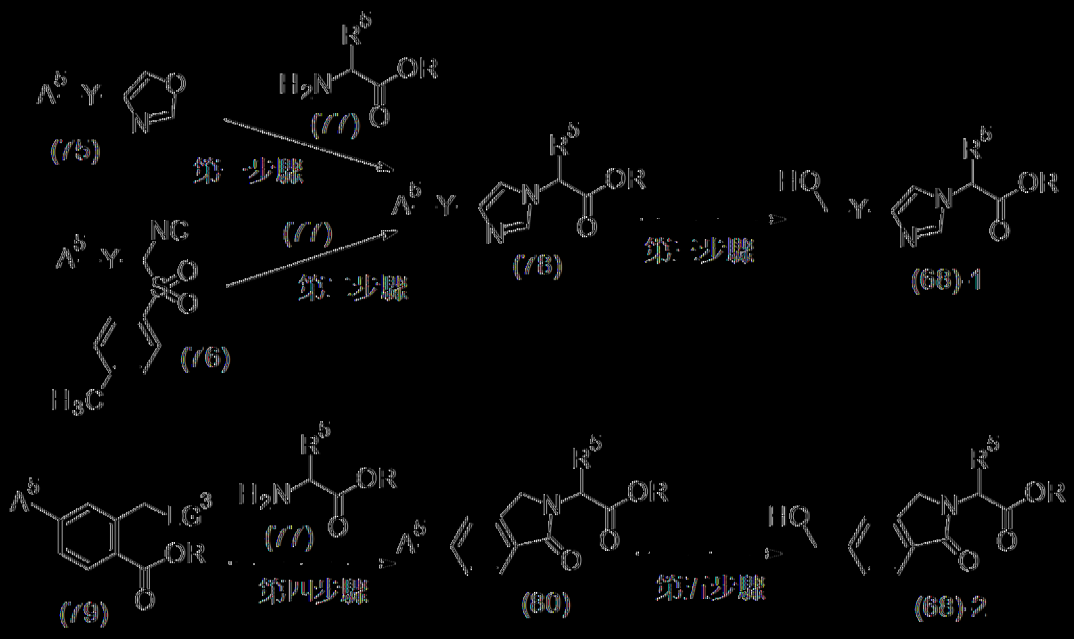
本步驟係藉由對化合物(74)實施脫保護反應來製造化合物(56)之方法。

反應條件與製造方法1中記載之步驟相同。

[0204]

(原料合成16)

[化72]



(式中A^5表示選自由Cl、Br、甲磺酸鹽及三氟甲磺酸鹽所組成之群之基，LG^3表示脫離基)

【0205】

本製法係製造原料化合物(68)中所含有之原料化合物(68)-1及原料化合物(68)-2之方法。

【0206】

(第一步驟)

本步驟係藉由化合物(75)與化合物(77)之反應來製造化合物(78)之方法。

作為反應之參考文獻，例如可參照以下。

Chem. Commun., 2014, 50, 15, p.1867-1870

【0207】

(第二步驟)

本步驟係藉由使用有經芳基取代之甲苯磺醯甲基異腈(TosMIC)試劑之化合物(77)與乙醛酸之反應來製造化合物(78)之方法。

作為反應之參考文獻，例如可參照以下。

J. Org. Chem., 2000, 65, 5, p.1516-1524

J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 3, p.490-491

【0208】

(第三步驟)

本步驟係繼化合物(78)與烷氧基甲基硼酸衍生物之鈴木-宮浦偶合反應之後，藉由實施於酸性條件下之脫保護反應來製造化合物(68)-1之方法。

鈴木-宮浦偶合反應之反應條件與原料合成4之第五步驟相同。

作為此處所用之烷氧基甲基硼酸衍生物之例，可例舉(2-三甲基矽烷

基)-乙氧基甲基三氟硼酸鉀。

作為反應之參考文獻，例如可參照以下。

Org. Lett., 2008, 10, 11, p.2135-2128

Org. Lett., 2011, 13, 15, p.3948-3951

繼而所進行之於酸性條件下之脫保護反應之反應條件與製造方法1中記載之步驟相同。於此處所用之酸之例中，可例舉三氟乙酸等。

作為脫保護反應之參考文獻，例如可參照以下。

P. G. M. Wuts及T. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年

又，本步驟可藉由化合物(78)與乙醯氧基甲基硼酸衍生物之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(68)-1。

作為反應之參考文獻，例如可參照以下。

Org. Lett., 2012, 14, 5, p.1278-1281

【0209】

(第四步驟)

本步驟係藉由化合物(79)與化合物(77)之反應來製造化合物(80)之方法。

本反應係藉由使用等量或者一者過量之化合物(79)與化合物(77)，將該等之混合物於對反應鈍性之溶劑中，或者於無溶劑下，自冷卻下至加熱回流下、較佳為自室溫至加熱回流下通常攪拌0.1小時至5天來進行。作為此處所用之溶劑之例，並不特別限定，可例舉：甲苯等芳香族烴類；THF、DOX等醚類；二氯甲烷等鹵化烴類；DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN等。於TEA、DIPEA或者NMM等有機鹼、或者碳酸鉀、碳酸鈉、

或者碳酸銫等無機鹼存在下進行反應有時於使反應順利進行方面有利。

【0210】

(第五步驟)

本步驟係繼化合物(80)與烷氧基甲基硼酸衍生物之鈴木-宮浦偶合反應之後，藉由實施於酸性條件下之脫保護反應來製造化合物(68)-2之方法。

反應條件與原料合成16之第三步驟相同。

又，本步驟可藉由化合物(80)與乙醯氧基甲基硼酸衍生物之鈴木-宮浦偶合反應來製造化合物(68)-2。

【0211】

式(I)之化合物被單離為游離化合物、其鹽、水合物、溶劑合物、或者多晶型、或者非晶質之固體形態之物質並進行純化。式(I)之化合物之鹽亦可藉由實施常規方法之成鹽反應來製造。

單離、純化係使用萃取、分級結晶、各種區分層析等通常之化學操作來進行。

各種異構物可藉由選擇適當之原料化合物來製造，或者可利用異構物間之物理化學性質之差來進行分離。例如，光學異構物可藉由外消旋體之常見之光學拆分法(例如，導入至與光學活性之鹼或酸之非鏡像異構物鹽中之分級結晶、或者使用手性管柱等之層析等)來獲得，又，亦可由適當之光學活性之原料化合物來進行製造。

又，式(I)之化合物或其之中間物有可能具有軸掌性，從而獲得的是立體異構物之混合物，藉由進行普通之分割操作、例如使用十八烷基矽烷(ODS)管柱層析法或者矽膠管柱層析法之分割即可將各個立體異構物單

離。

【0212】

式(I)之化合物之藥理活性係藉由以下試驗進行確認。

【0213】

試驗例1-1 對於人KRAS G12V突變陽性胰臟癌株PA-TU-8902之RAS G12V分解作用之評估

使用Cell ELISA法測定RAS G12V表現量，藉此評估由受驗化合物所產生之RAS G12V分解作用。

將PA-TU-8902細胞(DSMZ，ACC 179)以每個孔中為1.5x10^4個細胞之方式，按照每36 μL接種至384孔板(Greiner bio-one公司)中。細胞培養條件係使用含有10%胎牛血清(Cytiva公司)之DMEM培養基(Sigma-Aldrich公司)，於5% CO_2存在下於37℃下進行。

第二天，將受驗化合物(於最終濃度3 μM至0.1 nM之範圍內10點)、作為陽性對照之最終濃度1 μM之實施例化合物17、及作為陰性對照之受驗化合物之溶劑即二甲基亞碸(DMSO)用新鮮之培養基稀釋100倍，並按照每4 μL添加至各孔中後，培養24小時。

第二天，除去培養上清液，向各孔中添加20 μL之4%多聚甲醛磷酸緩衝液(FUJIFILM Wako公司)，並於室溫下靜置30分鐘，藉此固定細胞。其後，去除上清液，將含有0.1% Triton X-100(Amersham Biosciences公司)之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)按照每20 μL添加至各孔中。於室溫下靜置10分鐘後，去除上清液，將PBS按照每25 μL添加至各孔中，並去除上清液，藉此將對各孔進行洗淨共計進行2次。以後之洗淨操作以相同之方式實施。繼而，去除上清液，將含有0.5%十二烷基硫酸鈉

(SDS；ThermoFisher Scientific公司)之PBS按照每20 μL添加至各孔中，於室溫下靜置10分鐘後，對培養盤進行離心，藉此去除上清液。於進行藉由PBS之洗淨後，藉由離心去除上清液，將結塊溶液(PVDF Blocking Reagent for Can Get Signal；TOYOBO公司)按照每20 μL添加至各孔中。於室溫下靜置30分鐘後，藉由離心去除上清液，將作為第一抗體之抗Ras(G12V突變特異性)抗體(Ras (G12V Mutant Specific) (D2H12)兔mAb；Cell Signaling Technology公司；500倍稀釋)及抗β-Actin抗體(Anti-beta Actin antibody；Abcam公司；5,000倍稀釋)用Can Get Signal Solution 2(TOYOBO公司)進行稀釋，將所獲得之溶液按照每15 μL添加至各孔中，並於4℃下靜置一晚。

第二天，藉由離心去除上清液，並進行藉由PBS之洗淨。藉由離心去除上清液，將作為第二抗體之抗兔IgG抗體(IRDye 800CW Goat anti-兔IgG；LI-COR Biosciences公司)及抗小鼠IgG抗體(IRDye 680RD Donkey anti-Mouse IgG；LI-COR Biosciences公司)用Can Get Signal Solution 2稀釋1,000倍，將所獲得之溶液按照每15 μL添加至各孔中。於室溫下靜置1小時後，藉由離心去除上清液，並進行藉由PBS之洗淨。去除上清液後，於室溫下直接使培養盤風乾2小時以上，並使用Aerius(LI-COR Biosciences公司)測定700 nm及800 nm之螢光訊號。

將經β-Actin之訊號值修正之DMSO添加時之RAS G12V訊號值設為0%，將最終濃度1 μM之實施例化合物17添加時之RAS G12V訊號值設為100%，算出RAS G12V之分解率。50%分解值(DC_{50})係藉由Sigmoid-Emax模型非線性回歸分析算出。Dmax表示顯示出最高分解作用之化合物濃度下之分解率。將多個式(I)之受驗化合物之結果示於下表中。

【0214】

[表1-1]

Ex	DC_{50} (nM)	Ex	DC_{50} (nM)
1	31	18	69
2	18	19	26
4	45	20	48
5	26	21	35
6	22	23	112 (Dmax＝62%)
9	21	25	14
11	13	26	19
12	37	29	8
13	11	35	23
14	10	40	76
15	89	41	30
17	41	42	30

【0215】

試驗例1-2 對於人KRAS G12D突變陽性胰臟癌株AsPC-1之RAS G12D分解作用之評估

利用Cell ELISA法測定RAS G12D表現量，藉此以與試驗例1-1相同之方式評估由受驗化合物所產生之RAS G12D分解作用。

將AsPC-1細胞(ATCC，CRL-1682)以每個孔中為$2.0x10^4$個細胞之方式，按照每36 μL接種至384孔板中。細胞培養條件係使用含有10%胎牛血清之RPMI-1640培養基(Sigma-Aldrich公司)，於5% CO_2存在下於37℃下進行。

第二天，將受驗化合物(於最終濃度3 μM至0.1 nM之範圍內10點)、及作為陰性對照之受驗化合物之溶劑即DMSO用新鮮之培養基稀釋100倍，並按照每4 μL添加至各孔中後，培養24小時。

第二天，使用與試驗例1-1相同之方法自細胞之固定化起實施直至結塊溶液添加前。將結塊溶液(Intercept Blocking Buffer；LI-COR Biosciences公司)按照每20 μL添加至各孔中。於室溫下靜置30分鐘後，

藉由離心去除上清液。按照每15 μL各孔之方式，向作為陽性對照之孔中添加作為第一抗體之抗β-Actin抗體(1,000倍稀釋)經結塊溶液稀釋之溶液，向其他孔中添加作為第一抗體之抗Ras(G12D突變特異性)抗體(Ras (G12D Mutant Specific) (D8H7)兔mAb；Cell Signaling Technology公司；1,000倍稀釋)及抗β-Actin抗體(1,000倍稀釋)經結塊溶液稀釋之溶液，並於4℃下靜置一晚。

第二天，藉由離心去除上清液，並進行藉由PBS之洗淨。藉由離心去除上清液，將作為第二抗體之抗兔IgG抗體及抗小鼠IgG抗體用結塊溶液稀釋1,000倍，將所獲得之溶液按照每15 μL添加至各孔中。於室溫下靜置1小時後，藉由離心去除上清液，並進行藉由PBS之洗淨。去除上清液後，於室溫下直接使培養盤風乾2小時以上，並使用Aerius測定700 nm及800 nm之螢光訊號。

經β-Actin之訊號值修正之DMSO添加時之RAS G12D訊號值設為0%，將僅抗β-Actin抗體經染色之條件下之RAS G12D訊號值設為100%，算出RAS G12D之分解率。50%分解值(DC_{50})係藉由Sigmoid-Emax模型非線性回歸分析算出。將多個式(I)之受驗化合物之結果示於下表中。

【0216】

[表1-2]

Ex	DC_{50} (nM)	Ex	DC_{50} (nM)
1	5	18	26
2	5	19	4
4	20	20	16
5	6	21	8
6	5	23	1
9	5	25	3
11	4	26	6
12	3	29	21
13	6	35	16
14	2	40	47
15	146	41	3
17	11	42	6

【0217】

試驗例2 對於人KRAS G12V突變陽性胰臟癌株PA-TU-8902之ERK磷氧化抑制作用之評估

利用Cell ELISA測定位於KRAS訊號之下游之ERK之第202號之蘇胺酸(Thr202)及第204號之酪胺酸(Tyr204)之磷氧化，藉此評估由受驗化合物所產生之ERK磷氧化抑制作用。

將PA-TU-8902細胞以每個孔中為$5.0x10^3$個細胞之方式，按照每36 μL/孔接種至384孔板(Greiner bio-one公司)中。細胞培養條件係於與試驗例1-1相同之條件下進行。

第二天，將受驗化合物(於最終濃度3 μM至0.3 nM之範圍內9點)、作為陽性對照之最終濃度300 nM之曲美替尼(MEK抑制劑)、及作為陰性對照之受驗化合物之溶劑即DMSO用新鮮之培養基稀釋100倍，並按照每4 μL添加至各孔中後，培養24小時。培養後迅速地向各孔中添加30 μL之30%乙二醛溶液(將40%乙二醛[Nacalai Tesque股份有限公司]用PBS進行稀釋)，並於室溫下靜置1小時30分鐘，藉此固定細胞。其後，藉由對培養盤進行離心(110 xg，7秒，以下，除非有特殊記載，否則於相同條件下進行離心)來去除上清液，並將含有0.1% Triton X-100之PBS按照每20 μL添加至各孔中。室溫靜置10分鐘後，藉由離心去除上清液，進而，重複相同之操作。繼而，將含有0.5% SDS之PBS按照每20 μL添加至各孔中，於室溫下靜置30分鐘後進行離心，藉此去除上清液。繼而，將結塊溶液(Intercept Blocking Buffer)按照每20 μL添加至各孔中並於室溫下靜置1小時。藉由離心去除上清液，將作為第一抗體之經結塊溶液稀釋2,500倍之ERK(Thr202/Tyr204)之磷氧化抗體(Phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2)

(Thr202/Tyr204)(D13.14.4E) XP兔mAb；Cell Signaling Technology公司)按照每15 μL添加至各孔中，並於4℃下靜置一晚。

第二天，對培養盤進行離心以去除上清液，將含有0.05% 吐溫-20之PBS(Thermo Scientific公司；將20x PBS 吐溫-20用離子交換水稀釋20倍使用)按照每50 μL添加至各孔中，藉由離心去除上清液，藉此將各孔洗淨。洗淨共計進行3次。洗淨後，將作為第二抗體之經結塊溶液稀釋1,000倍之抗兔IgG抗體按照每15 μL添加至各孔中，並於室溫下靜置1小時。藉由對培養盤進行離心來去除上清液，並使用含有0.05% 吐溫-20之PBS以與第一抗體反應後相同之方式，將各孔洗淨3次。第3次洗淨後之離心係於171 xg下進行17秒。去除上清液後，於室溫下直接將培養盤風乾3小時以上，利用Aerius測定800 nm之螢光訊號。

將DMSO添加時之訊號值設為0%抑制，將300 nM之曲美替尼添加時之訊號值設為100%抑制，藉由Sigmoid-Emax模型非線性回歸分析算出50%抑制值(IC_{50})。將多個式(I)之受驗化合物之結果示於下表中。

【0218】

[表2]

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
1	19	18	33
2	16	19	31
4	48	20	34
5	8	21	19
6	7	23	107
9	12	25	13
11	14	26	15
12	18	29	15
13	9	35	11
14	10	40	53
15	42	41	24
17	23	42	14

【0219】

試驗例3 對於人KRAS G12V突變陽性胰臟癌株PA-TU-8902或者人KRAS G12D突變陽性胰臟癌株AsPC-1或者人KRAS G12C突變陽性胰臟癌株MIA PaCa-2之非錨定依賴性細胞生長抑制作用之評估

藉由球狀細胞團塊三維培養，評估由受驗化合物所產生之非錨定依賴性細胞生長抑制作用。

將PA-TU-8902細胞或者AsPC-1細胞或者MIA PaCa-2細胞(RIKEN BRC，RCB2094)以每個孔中為$5x10^2$個細胞之方式，按照每36 μL/孔接種至細胞低吸附U底384孔板(Prime Surface：住友電木公司)中。PA-TU-8902細胞使用試驗例1-1、AsPC-1細胞使用與試驗例1-2相同之條件、MIA PaCa-2細胞使用含有10%胎牛血清之RPMI-1640培養基，於5% CO_2存在下於37℃下進行。

第二天，將受驗化合物(於最終濃度3 μM至0.3 nM之範圍內6-9點)、及作為陰性對照之受驗化合物之溶劑即DMSO用新鮮之培養基稀釋100倍，並按照每4 μL添加於各孔中。於5% CO_2存在下於37℃下培養6天後，將CellTiter-Glo 2.0(Promega公司)按照每20 μL添加至各孔中。於常溫下使用培養盤混合機(FINEPCR公司)攪拌1小時後，使用ARVO X3(PerkinElmer公司)測定發光訊號。

將DMSO處理中之訊號值設為0%抑制，將僅於細胞不存在下之培養基中之訊號值設為100%抑制，藉由Sigmoid-Emax模型非線性回歸分析算出50%抑制值(IC_{50})。將多個式(I)之受驗化合物之結果示於下表中。

【0220】

[表3]

Ex	PA-TU-8902 IC_{50} (nM)	AsPC-1 IC_{50} (nM)	MIA PaCa-2 IC_{50} (nM)
1	57	28	11
2	33	11	12
3	160	N.T.	N.T.
4	72	38	22
5	29	8	5
6	32	14	7
7	81	N.T.	N.T.
8	102	N.T.	N.T.
9	53	19	9
10	69	N.T.	N.T.
11	45	11	13
12	36	17	20
13	36	18	13
14	47	19	10
15	161	126	6
16	261	N.T.	N.T.
17	46	16	10
18	69	32	26
19	58	16	27
20	63	68	14
21	60	43	11
22	65	N.T.	N.T.
23	182	9	17
24	125	N.T.	N.T.
25	41	14	16
26	41	15	7
27	122	N.T.	N.T.
28	159	N.T.	N.T.
29	63	25	5
30	235	N.T.	N.T.
31	67	N.T.	N.T.
32	105	N.T.	N.T.
33	103	N.T.	N.T.
34	109	N.T.	N.T.
35	32	10	5
36	143	N.T.	N.T.
37	78	N.T.	N.T.
38	177	N.T.	N.T.
39	52	N.T.	N.T.
40	100	62	20
41	52	29	23
42	32	10	9
43	61	N.T.	N.T.

N.T.＝Not tested.

【0221】

試驗例4 人KRAS G12V突變陽性胰臟癌株PA-TU-8902或者人KRAS G12D突變陽性胰臟癌株PK-59荷癌小鼠中之抗腫瘤作用之評估

分別使用含有10% 胎牛血清之DMEM培養基或者RPMI-1640培養基，將PA-TU-8902細胞或者PK-59細胞(RIKEN BRC，RCB1901)於5% CO_2存在下於37℃下進行培養。回收PA-TU-8902細胞或者PK-59細胞併用PBS進行懸浮，將加入2當量之VitroGel水凝膠基質(TheWell Bioscience公司)並製備成1.0-2.0x10^7個/mL之細胞懸浮液以100 μL之容量移植於4-6週齡之雄性裸小鼠(BALB/c-nu(nu/nu)，)，Jack laboratory Japan股份有限公司)皮下。移植約2週後，以各群間之腫瘤體積及體重大致同等之方式進行分組，自第二天起開始受驗化合物之投予。試驗係於溶劑組及受驗化合物投予組各5隻中進行。溶劑係使用將乙醇(FUJIFILM Wako公司)、(2-羥基丙基)-β-環糊精(HP-βCD)水溶液(ROQUETTE公司)、HCO-40(Nikko Chemicals公司)分別按照4%、0.5%、9%之比率溶解於5%葡萄糖液(大塚製藥公司)中所成者，使用該溶劑溶解化合物。對經溶劑溶解之受驗化合物或者溶劑進行尾靜脈內投予。投予係按照1週1次或者2次投予2週。腫瘤直徑及體重之測定係1週進行2次。於腫瘤體積之算出中使用以下之式。

[腫瘤體積(mm^3)]＝[腫瘤之長徑(mm)] x [腫瘤之短徑(mm)]^2 x 0.5

由受驗化合物所產生之腫瘤生長抑制率(%)係將投予開始前一天之受驗化合物投予組之腫瘤體積設為100%抑制、將最終測定一天之溶劑組之腫瘤體積設為0%抑制來算出。將多個式(I)之受驗化合物之結果示於下表中。

【0222】

[表4-1]

Ex	投予量(mg/kg)	投予頻率	最終測定時之抗腫瘤作用 (PA-TU-8902荷癌小鼠)
1	30	2次/週	69%抑制
5	30	2次/週	56%抑制
11	30	2次/週	73%抑制
12	30	2次/週	61%抑制
13	30	2次/週	57%抑制

【0223】

[表4-2]

Ex	投予量(mg/kg)	投予頻率	最終測定時之抗腫瘤作用 (PK-59荷癌小鼠)
1	10	1次/週	68%抑制
5	10	1次/週	92%抑制
11	10	1次/週	95%抑制
12	10	1次/週	63%抑制
13	10	1次/週	78%抑制

【0224】

上述試驗之結果係，於數個式(I)之化合物中確認到G12V突變KRAS分解作用、及G12D突變KRAS分解作用(試驗例1-1、1-2)。進而，於數個式(I)之化合物中確認到位於KRAS訊號之下游之ERK之磷氧化抑制作用(試驗例2)。又，於數個式(I)之化合物中確認到對於人G12V突變KRAS陽性胰臟癌株、人G12D突變KRAS陽性胰臟癌株、及人G12C突變KRAS陽性胰臟癌株之細胞生長抑制作用(試驗例3)。又，於數個式(I)之化合物中確認到荷有人G12V突變KRAS陽性胰臟癌株或人G12D突變KRAS陽性胰臟癌株之小鼠中之抗腫瘤作用(試驗例4)。因此，式(I)之化合物可使用於胰臟癌、尤其是突變KRAS陽性胰臟癌、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS陽性胰臟癌之治療等中。

【0225】

含有式(I)之化合物或者其鹽之1種或者2種以上作為有效成分之醫藥

組合物可使用於本領域中常用之賦形劑、即、藥劑用賦形劑或藥劑用載體等，藉由常用之方法製備。

投予可為藉由錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等之經口投予、或者關節內、靜脈內、肌內等藉由注射劑、經黏膜劑、吸入劑等之非經口投予之任一形態。

【0226】

作為用於經口投予之固體組合物，可使用錠劑、散劑、顆粒劑等。於此種固體組合物中，可將1種或者2種以上之有效成分與至少1種之鈍性之賦形劑混合。組合物亦可按照常規方法含有鈍性之添加劑、例如潤滑劑或者崩解劑、穩定劑、增溶劑。錠劑或者丸劑可視需要用糖衣或者胃溶性或者腸溶性物質之膜進行覆膜。

用於經口投予之液體組合物含有藥劑上容許之乳濁劑、溶液劑、懸浮劑、糖漿劑或者酏劑等，並且含有常用之鈍性之稀釋劑、例如純化水或者EtOH。該液體組合物除了鈍性之稀釋劑以外亦可含有助溶劑、濕潤劑、懸浮劑之類之佐劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、防腐劑。

【0227】

用於非經口投予之注射劑含有無菌之水性或者非水性之溶液劑、懸浮劑或者乳濁劑。作為水性之溶劑，例如可含有注射用蒸餾水或者生理鹽液。作為非水性之溶劑，例如有EtOH之類之醇類。此種組合物進而亦可含有等張劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、穩定劑、或者增溶劑。該等例如可藉由通過細菌截留過濾器之過濾、殺菌劑之調配或者照射進行無菌化。又，該等亦可製造無菌之固體組合物，並於使用前溶解或懸浮於無菌水或無菌之注射用溶劑中進行使用。

【0228】

吸入劑或者經鼻劑等經黏膜劑係使用固體、液體或者半固體狀者，可按照先前公知之方法進行製造。亦可適當添加例如公知之賦形劑、或者進而適當添加pH調整劑、防腐劑、界面活性劑、潤滑劑、穩定劑或者增黏劑等。投予可使用適當之用於吸入或者吹送之裝置。例如，可使用計量投予吸入裝置等公知之裝置或者噴霧器，將化合物單獨地或者以經配方之混合物之粉末之方式、或者與醫藥上可容許之載體組合並以溶液或者懸浮液之方式進行投予。乾燥粉末吸入器等可為單次或者多次投予用者，可利用乾燥粉末或者含有粉末之膠囊。或者，亦可為適當之射出劑、例如使用有氯氟化烷或者二氧化碳等適宜之氣體之加壓氣溶膠噴霧等形態。

【0229】

通常，於經口投予之情形時，1天之投予量較為適當的是每單位體重約為0.001～100 mg/kg、較佳為0.1～30 mg/kg、進而較佳為0.1～10 mg/kg，將其1次或者分為2次～4次進行投予。於靜脈內投予之情形時，1天之投予量較為適當的是每單位體重約為0.0001～10 mg/kg，1天1次～分為複數次進行投予。又，經黏膜劑係將每單位體重約0.001～100 mg/kg分為1天1次～複數次進行投予。投予量係考慮症狀、年令、性別等並根據各自之情形適當決定。

【0230】

雖然根據投予路徑、劑型、投予部位、賦形劑或者添加劑之種類而不同，但本發明之醫藥組合物含有0.01～100重量%、作為某一態樣為0.01～50重量%之作為有效成分之1種或者其以上之式(I)之化合物或者其鹽。

【0231】

式(I)之化合物可與認為會使前述之式(I)之化合物顯示出有效性之疾病之各種治療劑或者預防劑併用。該併用可同時投予、或者單獨地連續、或者間隔所需之時間間隔進行投予。同時投予製劑可為複合劑亦可單獨地進行製劑化。

[實施例]

【0232】

以下，基於實施例，對式(I)之化合物之製造法進一步詳細地進行說明。再者，本發明並不限定於下述實施例中記載之化合物。又，將原料化合物之製法分別示於製造例中。又，式(I)之化合物之製造法並不僅限於以下所示之具體之實施例之製造法，式(I)之化合物亦可藉由該等製造法之組合、或者對於從業者而言顯而易見之方法來進行製造。

【0233】

再者，於本說明書中，化合物之命名有可能使用ACD/Name(註冊商標，Advanced Chemistry Development，Inc.)等命名軟體。

【0234】

又，為方便起見，將濃度mol/L表示為M。例如，1 M氫氧化鈉水溶液意指1 mol/L之氫氧化鈉水溶液。

【0235】

本說明書中所記載之「非晶質之固體形態」包含粉末X射線繞射(XRD)圖案中未示出波峰之形態、及具有較低之結晶度之形態兩者。

【0236】

製造例1

使7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘代喹唑啉(30.9 g)懸浮於THF(310 mL)中，於冰浴冷卻下以內溫達到12℃以下之方式滴加氫氧化鈉(1M 水溶液，147 mL)，並於冰浴冷卻下攪拌2小時。於冰浴冷卻下向含有氯化氫(1M 水溶液，147 mL)及水(700 mL)之錐形燒瓶中注入反應液，並於室溫下攪拌2小時。一面用水洗淨不溶物一面進行濾取，於40℃下減壓乾燥一夜，藉此以固體獲得7-溴-2-氯-8-氟-6-碘代喹唑啉-4-醇(24.6 g)。

【0237】

製造例2

於氮氣氛圍下，耗時15分鐘向加熱至60℃下之7-溴-2-氯-8-氟-6-碘代喹唑啉-4-醇(24.6 g)與THF(260 mL)之混合物中滴加2-第三丁基-1,3-二異丙基異脲(73.4 g)，並於該溫度下攪拌2.5小時。自然冷卻至室溫，一面用THF(500 mL)洗淨不溶物一面進行過濾分離。向將濾液濃縮所獲得之固體中加入MeOH(210 mL)，於室溫下攪拌1小時並進行懸浮洗淨。使用MeOH(100 mL)濾取不溶物，以固體獲得7-溴-4-第三丁氧基-2-氯-8-氟-6-碘代喹唑啉(23.2 g)。

【0238】

製造例3

於室溫下，向2-胺基-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸(30 g)之N-甲基-2-吡咯啶酮(60 mL)懸浮液中加入原乙酸三甲酯(32 mL)，於氬氣氛圍下，於110℃下攪拌一夜。使反應混合物回到室溫後，加入MeOH進行懸浮。濾取不溶物，於減壓下、於50℃下乾燥一夜後，以固體獲得2-乙醯胺-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(21.5 g)。

【0239】

製造例4

於氬氣氛圍下，於冰浴冷卻下，使用滴液漏斗耗時20分鐘向2-乙醯胺-4-溴-3-氟-5-碘苯甲酸甲酯(21.5 g)之THF(250 mL)懸浮液中加入雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(1 M THF溶液，160 mL)。其後，於氬氣氛圍下，於40℃下攪拌1小時。於冰浴冷卻下，加入水使反應停止，使用乙酸乙酯及水進行稀釋，藉由分液操作將有機層與水層分離，用水萃取有機層2次。於冰浴冷卻下，向收集之水層中緩慢加入氯化氫(1 M 水溶液，200 mL)後，析出固體。濾取不溶物，用水及MeOH清洗後，於減壓下，於50℃下乾燥一夜後，以固體獲得7-溴-8-氟-6-碘喹啉-2,4-二醇(17.7 g)。

【0240】

製造例5

於氮氣氛圍下，於冰浴冷卻下，耗時5分鐘向7-溴-8-氟-6-碘喹啉-2,4-二醇(21.24 g)之磷醯氯(95.2 mL)懸浮液中滴加DIPEA(30 mL)，並於110℃下攪拌2小時。將反應混合物自然冷卻至室溫後，加入MeCN(100 mL)，並於冰浴冷卻下攪拌30分鐘。使用MeCN(100 mL)濾取不溶物。使所獲得之固體懸浮於MeCN(50 mL)及冰水(200 mL)中，攪拌30分鐘。使用水/MeCN(5/1，250 mL)濾取不溶物後，以固體獲得7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘喹啉(18.95 g)。

【0241】

製造例6

於室溫下，向7-溴-4-第三丁氧基-2-氯-8-氟-6-碘代喹唑啉(29 g)之二氯甲烷(300 mL)懸浮液中加入乙硫醇(5 mL)及DABCO(11 g)，並於氬氣氛圍下，於室溫下攪拌一夜。於冰浴冷卻下，加入水使反應停止。加入氯

仿，藉由分液操作將有機層與水層分離，利用氯仿對水層進行3次萃取。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，並進行過濾、減壓下濃縮，以固體獲得7-溴-4-第三丁氧基-2-(乙基硫基)-8-氟-6-碘代喹唑啉(32 g)。

【0242】

製造例7

於室溫下，向7-溴-4-第三丁氧基-2-氯-8-氟-6-碘代喹唑啉(5 g)之DMF(25 mL)及THF(25 mL)懸浮液中加入4-羥基四氫吡喃(1.45 mL)、DABCO(120 mg)及碳酸銫(7 g)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌一夜。向反應混合物中加入乙酸乙酯進行稀釋，藉由矽藻土(註冊商標)過濾，將不溶物過濾分離。向濾液中添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯進行萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨後，用無水硫酸鎂進行乾燥，並進行過濾。對濾液進行減壓下濃縮，藉由矽膠層析法(氯仿/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，以固體獲得7-溴-4-第三丁氧基-8-氟-6-碘-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉(3.9 g)。

【0243】

製造例8

於氬氣氛圍下，向7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘喹啉(4.4 g)之N-甲基-2-吡咯啶酮(45 mL)懸浮液中加入DABCO(1.3 g)，於40℃下攪拌2小時後加入乙硫醇(850 μL)，並於60℃下攪拌4小時。冷卻至室溫後，加入水(200 mL)並於室溫下攪拌30分鐘。濾取不溶物，並進行減壓下乾燥，藉此以固體獲得7-溴-4-氯-2-(乙基硫基)-8-氟-6-碘喹啉(4.33 g)。

【0244】

製造例9

於冰浴冷卻下，向7-溴-4-第三丁氧基-2-(乙基硫基)-8-氟-6-碘代喹唑啉(32 g)及(1S)-1-苯乙烷-1-醇(11 mL)之THF(400 mL)溶液中加入tBuOK(10 g)，並於氬氣氛圍下，於冰浴冷卻下攪拌1小時。於冰浴冷卻下添加飽和氯化銨水溶液使反應停止。加入水及乙酸乙酯，將有機層與水層分離，用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。進行過濾及於減壓下進行濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以油狀物獲得7-溴-4-第三丁氧基-2-(乙基硫基)-6-碘-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹唑啉(36.6 g)。

【0245】

製造例12

於氮氣氛圍下，將7-溴-4-氯-2-(乙基硫基)-8-氟-6-碘喹啉(4.3 g)溶解於THF(40 mL)中，並於室溫下添加(1S)-1-苯乙烷-1-醇(1.28 mL)，於冰鹽浴中，加入tBuOK(1.14 g)並於該溫度下攪拌3小時。向飽和氯化銨水溶液中加入冰及乙酸乙酯後，注入反應混合物，其後，進行攪拌併用乙酸乙酯萃取2次。用飽和氯化鈉水溶液將合併之有機層洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥。將乾燥劑過濾分離後，進行減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以油狀物獲得7-溴-4-氯-2-(乙基硫基)-6-碘-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉(4.85 g)。

【0246】

製造例13

將1-(第三丁氧基羰基)-3-羥基吖丁啶(1 g)溶於DMAc(10 mL)中，於氬氣氛圍下，加入tBuOK(600 mg)並於室溫下攪拌10分鐘，製備烷氧化物溶液。將7-溴-4-氯-2-(乙基硫基)-6-碘-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉(2.12

g)溶於DMAc(10 mL)中，於氬氣氛圍下，於冰鹽浴中，滴加所製備之烷氧化物溶液，於該溫度下攪拌30分鐘。於冰浴冷卻下向反應混合物中加入水，於該溫度下攪拌30分鐘，濾取不溶物。藉由矽膠管柱層析法(自己烷/氯仿起至氯仿/MeOH)對所獲得之固體進行純化，以泡狀固體獲得3-({7-溴-2-(乙基硫基)-6-碘-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸第三丁酯(2.48 g)。

【0247】

製造例14

於室溫下，將7-溴-4-第三丁氧基-2-(乙基硫基)-6-碘-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹唑啉(36.6 g)、環丙基硼酸(7.5 g)、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(7.6 g)、磷酸三鉀(53 g)、MeCN(440 mL)及水(80 mL)混合，於氬氣氛圍下，於90℃下攪拌4小時。使反應液回到室溫後，用乙酸乙酯及水進行稀釋。將有機層與水層分離，用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。進行過濾及減壓濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以油狀物獲得7-溴-4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙基硫基)-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹唑啉(22.9 g)。

【0248】

製造例17

於氬氣氛圍下，將3-({7-溴-2-(乙基硫基)-6-碘-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸第三丁酯(2.48 g)、環丙基硼酸(500 mg)、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(300 mg)、磷酸三鉀(2.9 g)、MeCN(40 mL)、水(8 mL)之混合物於90℃下攪拌6小時。自然冷卻至室溫後，加入乙酸乙酯及水，進行矽藻土(註冊商標)過濾，用乙酸乙酯對濾液進行萃

取，用飽和氯化鈉水溶液將合併之有機層洗淨，用無水硫酸鎂進行乾燥。將乾燥劑過濾分離後，進行減壓下濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(己烷/氯仿)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得3-({7-溴-6-環丙基-2-(乙基硫基)-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸第三丁酯(2.09 g)。

【0249】

製造例18

向4-溴-6-氟-1H-吲唑(235 g)、TEA(183 mL)、二氯甲烷(1880 mL)之混合物中加入1,1',1''-(氯甲烷三基)三苯(335 g)，並於25℃下攪拌16小時。將反應混合物注入冰水(1.5 L)中，將有機層與水層分離，用二氯甲烷(400 mL)對水層進行3次萃取。用無水硫酸鈉乾燥所合併之有機層後，濾去不溶物，於減壓下濃縮濾液。向所獲得之殘渣中加入石油醚(550 mL)進行粉末化(0℃，2小時)後，進行濾取，並於減壓下進行乾燥，從而以固體獲得4-溴-6-氟-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑(508.98 g)。

【0250】

製造例19

於-78℃、氮氣氛圍下，向4-溴-6-氟-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑(100 g)之2-甲基四氫呋喃(1000 mL)之混合物中加入二異丙基醯胺鋰(2 M THF溶液，214.28 mL)，並於-78℃下攪拌混合物2.5小時。於-78℃下加入碘甲烷(26.68 mL)，並於25℃下攪拌2.5小時。加入水(2000 mL)使反應停止，用乙酸乙酯(800 mL)萃取2次。用無水硫酸鈉乾燥所合併之有機層後，濾去不溶物，於減壓下濃縮濾液。向所獲得之殘渣中加入乙酸乙酯(50 mL)/石油醚(50 mL)進行粉末化後，進行濾取，並於減壓下進行乾燥，從而以固體獲得4-溴-6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑(81 g)。

【0251】

製造例20

於氮氣氛圍下，於室溫下，向4-溴-6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑(100 g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼烷(61.42 g)、三苯基膦(10.57 g)、乙酸鉀(59.34 g)、DOX(1000 mL)之混合物中加入乙酸鈀(II)(4.52 g)。反應混合物之脫氣及氮氣填充各進行3次後，於氮氣氛圍下於100℃下攪拌12小時。冷卻後加入水(1500 mL)，用乙酸乙酯(900 mL)萃取3次。用無水硫酸鈉乾燥所合併之有機層後，濾去不溶物。向所獲得之溶液中加入活性炭(50 g)並於20℃下攪拌1小時，一面用乙酸乙酯(50 mL)清洗3次一面進行過濾。將濾液濃縮，向所獲得之殘渣中加入MeOH(200 mL)進行粉末化，進行濾取，並於減壓下進行乾燥，從而以固體獲得6-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑(110 g)。

【0252】

製造例21

向7-溴-4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙基硫基)-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹唑啉(14.21 g)中加入6-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑(19.3 g)、乙酸鈀(II)(0.67 g)、二環己基(2',6'-二異丙氧基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(2.67 g)、無水氫氧化鋇(14.6 g)、DOX(500 mL)及水(100 mL)，實施數次脫氣及氬氣置換操作後，於氬氣氛圍下，於50℃下加熱攪拌一夜。一面用乙酸乙酯將自然冷卻之反應懸浮液洗淨一面進行矽藻土(註冊商標)過濾，濾去灰色不溶物。於減壓下將濾液濃縮至1/4左右後，加入水併用乙酸乙酯萃取2次。用飽和氯化鈉水溶液

將所收集之有機層洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥。於減壓下進行濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所產生之殘渣進行純化，以固體獲得4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹唑啉(由軸掌性所產生之約3.3：1之非鏡像異構物混合物，16.44 g)。

【0253】

製造例24

將3-({7-溴-6-環丙基-2-(乙基硫基)-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸第三丁酯(4.98 g)溶解於DOX(100 mL)中，並於室溫下添加6-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑(5.7 g)、乙酸鈀(II)(238 mg)、二環己基(2',6'-二異丙氧基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(1 g)、氫氧化銫(4.3 g)及水(10 mL)，於氬氣氛圍下，於50℃下攪拌1小時。於該溫度下向反應混合物中添加6-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑(1 g)，於氬氣氛圍下，於50℃下攪拌1小時。將反應混合物自然冷卻至室溫，加入乙酸乙酯併用矽藻土(註冊商標)進行過濾，並進行乙酸乙酯洗淨，向濾液中加入水，用乙酸乙酯萃取2次。用飽和氯化鈉水溶液將合併之有機層洗淨，用無水硫酸鈉進行乾燥、過濾，並將濾液濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(己烷/氯仿)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得3-({6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸第三丁酯(由軸掌性所產生之約3.5：1之非鏡像異構物混合物，5.98 g)。

【0254】

製造例25

向3-({6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸第三丁酯(由軸掌性所產生之約3.5：1之非鏡像異構物混合物，5.98 g)中加入MeOH(120 mL)，於50℃下攪拌1小時後，於室溫下攪拌一夜。一面用MeOH將作為不溶物之3-({6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸第三丁酯(由軸掌性所產生之約1：1之非鏡像異構物混合物，1.82 g)洗淨一面進行過濾分離，對濾液進行減壓下濃縮，以泡狀固體獲得作為目標之3-({(7M)-6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸第三丁酯(單一之非鏡像異構物，3.43 g)。

【0255】

製造例27

將4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹唑啉(由軸掌性所產生之約3.7：1之非鏡像異構物混合物，22.6 g)溶解於二氯甲烷(300 mL)中，於冰浴冷卻下添加間氯過苯甲酸(約30%含水，15 g) (內溫：5-10℃)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌2小時。於冰浴冷卻下，向反應混合物中注入硫代硫酸鈉五水合物(14 g)之水溶液(300 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(300 mL)，於室溫下攪拌30分鐘後，用乙酸乙酯萃取2次。用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨合併之有機層，用無水硫酸鎂進行乾燥、過濾、濃縮。向所獲得之殘渣中加入iPrOH(600 mL)，於室溫下攪拌一夜。

濾取所產生之不溶物，用iPrOH洗淨，並於減壓下進行乾燥，以固體獲得4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹唑啉(由軸掌性所產生之約1：1之非鏡像異構物混合物，9.45 g)。將濾液濃縮，以泡狀固體獲得4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹唑啉(軸掌性之立體組態未決定之單一之非鏡像異構物，15.5 g)。

【0256】

製造例29

使3-({(7M)-6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸第三丁酯(2.93 g)懸浮於MeOH(30 mL)中，於室溫下添加甲磺酸(1.1 mL)，於室溫下攪拌30分鐘，並於40℃下攪拌一夜。將反應混合物自然冷卻至室溫，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(9/1)萃取3次，並利用無水硫酸鈉對合併之有機層進行乾燥、過濾、濃縮。將殘渣溶解於THF(40 mL)中，於室溫下添加4-甲基苯-1-磺酸一水合物(740 mg)及3,4-二氫-2H-哌喃(3 mL)，並於室溫下攪拌一夜。向反應混合物中加入鹼性矽膠進行濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(己烷/氯仿)對殘渣進行純化，以油狀物獲得(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉(1.65 g)。

【0257】

製造例30

將(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲

基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉(1.65 g)溶解於DMF(15 mL)中，於冰浴冷卻下添加TEA(825 μL)及N-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰氧基]丁二醯亞胺(750 mg)，並於氮氣氛圍下，於冰浴冷卻下攪拌30分鐘。於冰浴冷卻下，向反應混合物中加入水，於該溫度下攪拌30分鐘後，對所產生之粉末進行濾取、減壓乾燥，藉此以固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(2.11 g)。

【0258】

製造例31

將3-({(7M)-6-環丙基-2-(乙基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(2.1 g)溶解於二氯甲烷(50 mL)中，於冰浴冷卻下添加間氯過苯甲酸(約30%含水，1.6 g)，於該溫度下攪拌30分鐘。於冰浴冷卻下添加硫代硫酸鈉水溶液，於室溫下攪拌30分鐘後，利用氯仿萃取2次，並利用飽和氯化鈉水溶液將合併之有機層洗淨，用無水硫酸鈉進行乾燥、過濾，並將濾液濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(1.57 g)。

【0259】

製造例33

於氬氣氛圍下，於室溫下，向4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-

7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹唑啉(3 g)之MeOH(70 mL)及THF(70 mL)溶液中加入碳酸氫鈉(1.55 g)及10%Pd/C(約50%含水，994 mg)。於氫氣氛圍下，於常溫常壓下攪拌一夜。用氬氣置換後，使用氯仿/iPrOH(4/1，100 mL)及EtOH/水(10/1，100 mL)對反應混合物進行矽藻土(註冊商標)過濾，並進行濃縮。向殘渣中加入乙酸乙酯，用水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，用無水硫酸鎂乾燥有機層。進行過濾及濃縮，以泡狀固體獲得4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]喹唑啉-8-醇(2.7 g)。

【0260】

製造例36

將3-({(7M)-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(1.57 g)溶解於MeOH(20 mL)及THF(20 mL)中，於室溫下添加10%Pd/C(約50%含水，800 mg)，於氫氣氛圍下，於常溫常壓下攪拌一夜。於室溫下，添加10%Pd/C(約50%含水，1200 mg)，進而，於氫氣氛圍下，於常溫常壓下攪拌一夜。對反應混合物進行氬氣置換，加入矽藻土(註冊商標)及氯仿，進行矽藻土(註冊商標)過濾，並利用氯仿進行洗淨，將濾液濃縮，藉此以泡狀固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-羥基喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(1.42 g)。

【0261】

製造例37

將4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]喹唑啉-8-醇(8.25 g)溶解於DMF(50 mL)中，於室溫下添加碳酸銫(14 g)及1-(氯甲基)-4-乙炔基苯(1.95 g)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌一夜。向反應混合物中加入水及乙酸乙酯，用乙酸乙酯萃取2次。用飽和氯化鈉水溶液將合併之有機層洗淨，並利用無水硫酸鎂進行乾燥、過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以固體獲得4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]喹唑啉(6.07 g)。

【0262】

製造例40

將3-({(7M)-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-羥基喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(1.41 g)溶解於DMF(30 mL)中，於室溫下添加碳酸銫(3.2 g)及1-(氯甲基)-4-乙炔基苯(0.32 g)，並於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌20小時。向反應混合物中加入水，用乙酸乙酯萃取2次，用飽和氯化鈉水溶液將合併之有機層洗淨，用無水硫酸鎂進行乾燥、過濾，將濾液濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(己烷/氯仿)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(1.19 g)。

【0263】

製造例41

於冰浴冷卻下，向4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-8-[(4-乙炔

基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]喹唑啉(2 g)及(2S)-2-甲氧基丙烷-1-醇(0.35 mL)之THF(30 mL)溶液中加入tBuOK(340 mg)，於氬氣氛圍下，於冰浴冷卻下攪拌30分鐘。於冰浴冷卻下添加飽和氯化銨水溶液使反應停止。加入水及乙酸乙酯，將有機層與水層分離，用乙酸乙酯萃取水層2次。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，進行過濾及減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得(7M)-4-第三丁氧基-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉(2.09 g)。

【0264】

製造例50

於冰浴冷卻下，向(7M)-4-第三丁氧基-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉(2.09 g)之THF(25 mL)溶液中加入4-甲基苯-1-磺酸一水合物(380 mg)及3,4-二氫-2H-哌喃(0.5 mL)，於氬氣氛圍下，於室溫下攪拌一夜。於冰浴冷卻下添加TEA(2 mL)後，對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對所獲得之殘渣進行純化，以泡狀固體獲得(7M)-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-醇(1.35 g)。

【0265】

製造例58

將(2S)-2-甲氧基丙烷-1-醇(70 mg)溶解於THF(2 mL)中，於室溫下添加tBuOK(85 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌10分鐘，製備烷氧化物

溶液。將3-({(7M)-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(喔烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(400 mg)溶解於THF(8 mL)中，於MeOH冰浴中，加入所製備之烷氧化物溶液，於氮氣氛圍下，於該溫度下攪拌30分鐘。向反應混合物中注入水併用乙酸乙酯萃取2次，用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨後，用無水硫酸鈉進行乾燥。進行過濾及減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(喔烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(361 mg)。

【0266】

製造例63

於冰浴冷卻下，向[(1s,3s)-3-羥基環丁基]胺基甲酸第三丁基酯(3.6 g)之DMF(60 mL)溶液中加入DIPEA(15 mL)及碳酸雙(4-硝基苯基)(5.8 g)，於氬氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下，加入吖丁啶-3-基-胺基甲酸苄酯(3 g)，於氬氣氛圍下，於室溫下攪拌2小時。於冰浴冷卻下，用乙酸乙酯及水對反應混合物進行稀釋。藉由分液操作將有機層與水層分離，用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨，用無水硫酸鈉進行乾燥。進行過濾及減壓下濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化後，以固體獲得含有雜質之3-{[(苄氧基)羰基]胺基}吖丁啶-1-羧酸(1s,3s)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁酯(4.81 g)。

【0267】

製造例67

於冰浴冷卻下，向2-[(噁烷-2-基)氧基]乙烷-1-胺(700 mg)之THF(30 mL)溶液中加入CDI(940 mg)，於室溫下攪拌2小時後，對反應混合物進行減壓下濃縮。於室溫下，向殘渣中加入iPrOH(30 mL)及3-{[第三丁基二(甲基)矽烷基]氧基}吖丁啶(1.8 g)，於氬氣氛圍下，於80℃下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以油狀物獲得3-{[第三丁基二(甲基)矽烷基]氧基}-N-{2-[(噁烷-2-基)氧基]乙基}吖丁啶-1-甲醯胺(1.96 g)。

【0268】

製造例74

於冰浴冷卻下，向N,N-二甲基-3-吖丁啶甲烷胺二鹽酸鹽(1100 mg)之二氯甲烷(30 mL)溶液中加入DIPEA(4.1 mL)及三光氣(630 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下，加入吖丁啶-3-基胺基甲酸苄基(1.5 g)、吡啶(1 mL)及4-(二甲基胺基)吡啶(150 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌3小時。對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以油狀物獲得含有雜質之(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)胺基甲酸苄酯(2050 mg)。

【0269】

製造例76

於冰浴冷卻下，向N,N-二甲基-3-吖丁啶甲烷胺二鹽酸鹽(700 mg)之二氯甲烷(20 mL)溶液中加入DIPEA(2.6 mL)及硫光氣(0.29 mL)，於氬氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下，加入吖丁啶-3-基-胺基甲酸第三丁酯(780 mg)、吡啶(0.6 mL)、4-(二甲基胺基)吡啶(90 mg)，於氬

氣氛圍下，於室溫下攪拌2小時。對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化後，以油狀物獲得(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-硫代碳酸基}吖丁啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(432 mg)。

【0270】

製造例77

於冰浴冷卻下，向吖丁啶-3-基-(甲基)胺基甲酸苄酯(2.4 g)、4-(二甲基胺基)丁酸鹽酸鹽(2.19 g)之DMF(30 mL)懸浮液中加入DIPEA(8.6 mL)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌5分鐘。於冰浴冷卻下添加HATU(4.56 g)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌一夜。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取5次。用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨，用無水硫酸鎂進行乾燥後，進行過濾及減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化後，藉由鹼性矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進行純化後，以油狀物獲得{1-[4-(二甲基胺基)丁醯]吖丁啶-3-基}甲基胺基甲酸苄酯(2504 mg)。

【0271】

製造例78

於冰浴冷卻下，向[(1r,3r)-3-羥基環丁基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg)及2-氯-N,N-二甲基乙醯胺(143 mg)之DMF(5 mL)溶液中加入氫化鈉(60%，分散於液態石蠟中，85 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌一夜。於室溫下添加水，用乙酸乙酯萃取3次。用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨，用無水硫酸鎂進行乾燥。進行過濾及濃縮，藉由矽膠管柱層析法(自己烷/乙酸乙酯起至氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以固體獲得{(1r,3r)-

3-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙氧基]環丁基}胺基甲酸第三丁酯(131 mg)。

【0272】

製造例79

於室溫下，向3-{[(苄氧基)羰基]胺基}吖丁啶-1-羧酸(1s,3s)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁酯(4.81 g)之THF(50 mL)及MeOH(50 mL)溶液中加入10%Pd/C(約50%含水，1.5 g)，於氫氣氛圍下，於常溫常壓下攪拌一夜。用氬氣置換後，加入少量之矽藻土(註冊商標)及含水EtOH，其後，於室溫下攪拌10分鐘。使用含水EtOH進行矽藻土(註冊商標)過濾，向濾液中加入甲苯并進行減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH/28%氨水)對殘渣進行純化後，以固體獲得3-胺基吖丁啶-1-羧酸(1s,3s)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁酯(2.19 g)。

【0273】

製造例84

於冰浴冷卻下，向3-{[第三丁基二(甲基)矽烷基]氧基}-N-{2-[(噁烷-2-基)氧基]乙基}吖丁啶-1-甲醯胺(1.96 g)之THF(25 mL)溶液中加入TBAF(1 M THF溶液，11 mL)，於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以油狀物獲得3-羥基-N-{2-[(噁烷-2-基)氧基]乙基}吖丁啶-1-甲醯胺(1.46 g)。

【0274】

製造例85

於室溫下，向(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(1100 mg)之二氯甲烷(15 mL)溶液中加入TFA(3 mL)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌6小時。對反應混合物進行減壓下濃縮，以油狀

物獲得3-胺基-N-[2-(二甲基胺基)乙基]吖丁啶-1-甲醯胺n(三氟乙酸)鹽(3000 mg)。

【0275】

製造例86

於冰浴冷卻下，向[(3S)-1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吡咯啶-3-基](甲基)胺基甲酸第三丁酯(1600 mg)之二氯甲烷(16 mL)及MeOH(16 mL)溶液中加入氯化氫(4 M DOX溶液，14 mL)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌4小時。對反應混合物進行減壓下濃縮後，以泡狀固體獲得(3S)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲醯胺n鹽酸鹽(1800 mg)。

【0276】

製造例89

於氮氣氛圍下，於室溫下，向{(1r,3r)-3-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙氧基]環丁基}胺基甲酸第三丁酯(131 mg)之THF(10 mL)溶液中加入硼硫化二甲基錯合物(2 M THF溶液，361 μL)，並於室溫下攪拌8小時。於氮氣氛圍下，於室溫下添加硼硫化二甲基錯合物(2 M THF溶液，361 μL)，於室溫下攪拌一夜。於室溫下添加飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(4/1)萃取3次。用無水硫酸鎂乾燥有機層，並進行過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(自己烷/乙酸乙酯起至氯仿/MeOH)對殘渣進行純化後，以固體獲得{(1r,3r)-3-[2-(二甲基胺基)乙氧基]環丁基}胺基甲酸第三丁酯(115 mg)。

【0277】

製造例91

向(2R)-2-胺基-2-(6-氯吡啶-3-基)乙烷-1-醇二鹽酸鹽(3.58 g)之

MeOH(10 mL)及TEA(10 mL)溶液中加入二碳酸二第三丁酯(4.77 g)，於25℃下攪拌2小時。向反應混合物中加入水，用乙酸乙酯萃取3次。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/MeOH)對殘渣進行純化後，以固體獲得[(1R)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(4.3 g)。

【0278】

製造例92

於氮氣氛圍下，將三氟化硼二乙醚錯合物(520 μL)加入[(1R)-1-(4-溴苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(20 g)及2,2-二甲氧基丙烷(66 mL)之丙酮(300 mL)懸浮液中，於室溫下攪拌1小時。加入TEA(1.3 mL)於室溫下攪拌10分鐘後，對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以固體獲得(4R)-4-(4-溴苯基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(21.4 g)。

【0279】

製造例94

使(4R)-4-(4-溴苯基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(3 g)懸浮於DMSO(10 mL)中，於室溫下添加1,2,4-三唑(1.4 g)、碘化銅(I)(315 mg)、8-羥基喹啉(495 mg)、碳酸鉀(2.4 g)，於氮氣氛圍下於150℃下攪拌一夜。向反應混合物中加入水，用乙酸乙酯萃取3次，用飽和氯化鈉水溶液將合併之有機層洗淨，用無水硫酸鎂進行乾燥、過濾、濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以固體獲得(4R)-2,2-二甲基-4-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-1,3-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(2.45 g)。

【0280】

製造例97

於室溫下，向[(1R)-1-(4-溴苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(5.01 g)之DMAc(80 mL)溶液中加入4-甲基-1,3-噻唑(2.88 mL)、乙酸鉀(3.11 g)，各進行3次脫氣及氬氣置換後，於室溫下添加乙酸鈀(II)(356 mg)，於氬氣氛圍下，於100℃下攪拌16小時。冷卻至室溫後，向反應混合物中加入乙酸乙酯及水，藉由矽藻土(註冊商標)過濾去除不溶物。向濾液中加入水，用乙酸乙酯對水層進行3次萃取。用飽和氯化鈉水溶液將合併之有機層洗淨，用無水硫酸鈉進行乾燥。過濾濃縮後，藉由鹼性矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以固體獲得{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(4.66 g)。

【0281】

製造例100

於冰浴冷卻下，向{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(4.41 g)之二氯甲烷(50 mL)及MeOH(40 mL)溶液中逐漸加入氯化氫(4 M DOX溶液，20 mL)，並於室溫下攪拌6小時。向反應混合物中加入二乙醚，濾取固體，用二乙醚進行洗淨，於減壓下進行乾燥，以固體獲得(2R)-2-胺基-2-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙烷-1-醇n鹽酸鹽(2.12 g)。將濾液於減壓下進行濃縮，並於減壓下進行加熱乾燥，以固體獲得(2R)-2-胺基-2-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙烷-1-醇n鹽酸鹽(2.01 g)。

【0282】

製造例101

於冰浴冷卻下，向(4R)-2,2-二甲基-4-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-

1,3-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(1.54 g)之二氯甲烷(15 mL)溶液中加入氯化氫(4 M DOX溶液，11 mL)，並於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮後，以固體獲得(2R)-2-胺基-2-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙烷-1-醇n鹽酸鹽(1.1 g)。

【0283】

製造例106

對[(1R)-1-(4-溴苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(15 g)之二氯甲烷(100 mL)懸浮液進行冰浴冷卻，加入TEA(9 mL)、甲磺醯氯(4.4 mL)，並於氬氣氛圍下，於該溫度下攪拌1小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿進行萃取，用無水硫酸鎂進行乾燥、過濾及減壓下濃縮後，以固體獲得甲磺酸(2R)-2-(4-溴苯基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]乙基(19 g)。

【0284】

製造例107

將甲磺酸(2R)-2-(4-溴苯基)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]乙酯(13 g)、二甲基胺(9.5M 水溶液，37 mL)、THF(30 mL)混合物於室溫下攪拌1小時，並於50℃下攪拌一夜。將反應混合物自然冷卻至室溫後，加入水併用氯仿進行萃取，用無水硫酸鎂進行乾燥。進行過濾及減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，藉此以固體獲得[(1R)-1-(4-溴苯基)-2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(7.89 g)。

【0285】

製造例110

於室溫下，加入(4R)-4-(4-溴苯基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(3 g)、4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(2.16 g)、四正丁基氯化銨(2.34

g)、碳酸銫(4.11 g)、雙(三-第三丁基膦)鈀(0)(225 mg)、N-甲基-2-吡咯啶酮(30 mL)，於氬氣氛圍下於160℃下攪拌1小時。將反應混合物自然冷卻至室溫，加入乙酸乙酯及水，進行矽藻土(註冊商標)過濾，並利用乙酸乙酯對濾液進行3次萃取。用飽和氯化鈉水溶液將合併之有機層洗淨，用無水硫酸鎂進行乾燥，並進行過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以油狀物獲得(4R)-2,2-二甲基-4-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]-1,3-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(1.51 g)。

【0286】

製造例112

於冰浴冷卻下，向N-(第三丁氧基羰基)-L-纈胺醯基-(4R)-4-羥基-L-脯胺酸(10 g)、(2R)-2-胺基-2-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙烷-1-醇n鹽酸鹽(9.3 g)、DIPEA(21 mL)之DMF(150 mL)溶液中加入HATU(13.8 g)，並於冰浴冷卻下攪拌1小時。於冰浴冷卻下，用乙酸乙酯及水對反應混合物進行稀釋，藉由分液操作將有機層與水層分離，用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨2次，用無水硫酸鈉進行乾燥。進行過濾及減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得N-(第三丁氧基羰基)-L-纈胺醯基-(4R)-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(16.47 g)。

【0287】

製造例113

於冰浴冷卻下，向(2R)-2-胺基-2-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙烷-1-醇n鹽酸鹽(1.1 g)及N-(第三丁氧基羰基)-L-纈胺醯基-(4R)-4-羥基-L-脯胺酸(3 g)之二氯甲烷(20 mL)懸浮液中加入DIPEA(4 mL)及HATU(2.2

g)，於氬氣氛圍下，於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以固體獲得N-(第三丁氧基羰基)-L-纈胺醯基-(4R)-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(1.77 g)。

【0288】

製造例118

於冰浴冷卻下，向疊氮化鈉(4 g)之甲基第三丁基醚(70 mL)、水(60 mL)、MeCN(10 mL)之溶液中加入三氟甲磺酸1-(氟磺醯基)-2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓(14.8 g)，並於室溫下攪拌1小時。使用甲基第三丁基醚及水並移至分液漏斗中，將有機層與水層分離，用水清洗有機層1次，製備疊氮化試劑之溶液。於冰浴冷卻下，向N-(第三丁氧基羰基)-L-纈胺醯基-(4R)-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(16.47 g)之二氯甲烷(200 mL)溶液中加入TFA(23 mL)，於室溫下攪拌4小時後，對反應混合物進行減壓下濃縮。於冰浴冷卻下，向殘渣中加入DMSO(150 mL)、水(30 mL)、碳酸氫鉀(12.5 g)，並於冰浴冷卻下攪拌10分鐘。於冰浴冷卻下，由分液漏斗向反應混合物中滴加所製備之疊氮化試劑之溶液，於室溫下攪拌一夜。用乙酸乙酯及水對反應混合物進行稀釋，藉由分液操作將有機層與水層分離，用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨2次，用無水硫酸鈉進行乾燥。進行過濾及減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-疊氮基-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(11.6 g)。

【0289】

製造例119

於冰浴冷卻下，向疊氮化鈉(373 mg)、甲基第三丁基醚(6 mL)、水(6 mL)之混合物中加入三氟甲磺酸1-(氟磺醯基)-2,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓(2304 mg)及MeCN(0.3 mL)，並於該溫度下攪拌30分鐘，於室溫下靜置1小時。用移液管吸取並去除水層，製備疊氮化試劑之溶液。向N-(第三丁氧基羰基)-L-纈胺醯基-(4R)-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(2417 mg)之二氯甲烷(15 mL)溶液中加入TFA(3 mL)，於室溫下攪拌一夜，並對反應混合物進行減壓下濃縮。將殘渣溶解於DMSO(6 mL)、水(3 mL)中，於室溫下，使用甲基第三丁基醚(3 mL)加入碳酸氫鉀(7026 mg)及所製備之疊氮化試劑之溶液。於室溫下攪拌3小時，於室溫下添加飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(4/1)萃取6次。用無水硫酸鎂乾燥有機層，進行過濾、減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(自己烷/乙酸乙酯起至氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-疊氮基-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(1503 mg)。

【0290】

製造例123

向N-(第三丁氧基羰基)-L-纈胺醯基-(4R)-N-{(1R)-2-(二甲基胺基)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-4-羥基-L-脯胺醯胺(1.89 g)之MeOH(5 mL)溶液中加入氯化氫(4 M DOX溶液，5 mL)，於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮後，以固體獲得L-纈胺醯基-(4R)-N-{(1R)-2-(二甲基胺基)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-4-羥基-L-

脯胺醯胺n鹽酸鹽(2.14 g)。

【0291】

製造例124

於氬氣氛圍下，對(4R)-1-(第三丁氧基羰基)-4-羥基-L-脯胺酸(1.76 g)、(2R)-2-胺基-2-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙烷-1-醇n鹽酸鹽(2.12 g)、DMF(22 mL)之混合物進行冰浴冷卻，以內溫維持5℃以下之方式逐漸加入DIPEA(4.7 mL)及HATU(3.02 g)。將反應混合物於冰浴冷卻下攪拌1小時，並於室溫下攪拌1小時。對反應混合物進行冰浴冷卻，加入水(120 mL)及飽和氯化鈉水溶液(50 mL)後，用乙酸乙酯萃取3次。用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨，用無水硫酸鎂進行乾燥。用乙酸乙酯/iPrOH(9/1)對水層進行3次萃取，用飽和氯化鈉水溶液將有機層洗淨，用無水硫酸鎂進行乾燥。合併有機層，進行減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化後，以油狀物獲得(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(3.09 g)。

【0292】

製造例125

將(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(38.5 g)溶解於EtOH(100 mL)中，於室溫下添加甲磺酸(26 mL)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌3小時。將反應混合物濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以固體獲得(4R)-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(27.01 g)。

【0293】

製造例129

於冰浴冷卻下，向N-(第三丁氧基羰基)-N-甲基-1,2-乙二胺(60 mg)之THF(3 mL)溶液中加入CDI(55 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。對反應液進行減壓下濃縮，於室溫下，向殘渣中加入(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉(100 mg)之iPrOH(3 mL)溶液，於氮氣氛圍下，於90℃下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(由己烷/乙酸乙酯至己烷/氯仿，進而氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得(2-{[3-({(7M)-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羰基]胺基}乙基)甲基胺基甲酸第三丁酯(117 mg)。

【0294】

製造例132

於室溫下，向L-纈胺醯基-(4R)-N-{(1R)-2-(二甲基胺基)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-4-羥基-L-脯胺醯胺n鹽酸鹽(1.34 g)之iPrOH(13 mL)及水(2 mL)溶液中加入碳酸鉀(1.6 g)、硫酸銅(II)五水合物(67 mg)、1H-咪唑-1-磺醯基=疊氮基=單(四氟硼酸)鹽(715 mg)，於室溫下攪拌30分鐘。向反應混合物中加入iPrOH進行矽藻土(註冊商標)過濾，對藉由iPrOH洗淨所獲得之濾液進行減壓下濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化後，藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)進行純化，即以泡狀固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-疊氮基-3-甲基丁醯基]-N-

{(1R)-2-(二甲基胺基)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-4-羥基-L-脯胺醯胺(725 mg)。

【0295】

製造例133

將8-(苄氧基)-4-第三丁氧基-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(喔烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(喔烷-4-基)氧基]喹唑啉(30 g)溶解於甲苯(300 mL)中，於25℃下加入4-甲基苯-1-磺酸一水合物(759 mg)，於氮氣氛圍下，於60℃下攪拌2小時。與以相同之方式進行操作所獲得之反應混合物(使用原料化合物13 g)合併，添加飽和碳酸氫鈉水溶液及水，用乙酸乙酯萃取3次。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，獲得產物(21.95 g)。

於0℃下，向所獲得之產物之一部份(4 g)及三異丙基矽烷(3.29 mL)之二氯甲烷(20 mL)溶液中加入TFA(4.74 mL)，於25℃下攪拌18小時。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，用二氯甲烷萃取3次。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。於相同條件下再次實施反應，將由2個批次所獲得之粗產物合併後，藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/MeOH)純化2次。使殘渣懸浮於二氯甲烷(24 mL)中，於25℃下攪拌12小時並將不溶物過濾分離，對濾液進行減壓下濃縮。藉由超臨界流體層析法(Cellulose-2管柱，0.1%氨水/MeOH)對殘渣進行純化，收集包含高極性側之波峰之餾分，獲得產物(單一之非鏡像異構物，2.8 g)。

向所獲得之產物之一部分(500 mg)及3,4-二氫-2H-哌喃(127 μL)之二氯甲烷(5 mL)溶液中加入4-甲基苯-1-磺酸一水合物(48 mg)，於25℃下攪拌52小時。向反應混合物中加入水，用二氯甲烷萃取3次。用飽和氯化鈉

水溶液將有機層洗淨，用無水硫酸鈉進行乾燥。進行過濾及減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以固體獲得(7M)-8-(苄氧基)-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-4-醇(480 mg)。

【0296】

製造例134

於冰浴冷卻下，向(7M)-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-醇(380 mg)之THF(15 mL)溶液中加入PyBOP(560 mg)及碳酸銫(340 mg)，於氬氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下添加3-胺基吖丁啶-1-羧酸(1s,3s)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁酯(600 mg)及DIPEA(1.3 mL)，於氬氣氛圍下，於50℃下攪拌1小時。使用氯仿對反應混合物進行矽藻土(註冊商標)過濾。對濾液進行減壓下濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)對殘渣進行純化，以固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁酯(573 mg)。

【0297】

製造例162

於室溫下，向3-({(7M)-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁酯(573 mg)、(4R)-1-[(2S)-2-疊氮基-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲

基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(320 mg)、抗壞血酸鈉(320 mg)之tBuOH(5 mL)、水(5 mL)及THF(5 mL)溶液中加入硫酸銅(II)五水合物(170 mg)，於室溫下攪拌1小時。於室溫下添加乙二胺四乙酸二鈉(1.2 g)，並於室溫下攪拌1小時後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，使用氯仿進行矽藻土(註冊商標)過濾。將濾液於減壓下進行濃縮，藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噚烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁酯(773 mg)。

【0298】

製造例186

於室溫下，向3-({(7M)-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噚烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(120 mg)與(4R)-1-[(2S)-2-疊氮基-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(90 mg)之tBuOH(1 mL)、THF(1 mL)、水(1 mL)之混合物中加入無水硫酸銅(II)(25 mg)及抗壞血酸鈉(66 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌30分鐘。向反應混合物中加入鹼性矽膠進行濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(自己烷/氯仿起至氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噚烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三

唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(197 mg)。

【0299】

製造例188

於室溫下，向3-({(7M)-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸第三丁酯(700 mg)與(4R)-1-[(2S)-2-疊氮基-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(350 mg)之tBuOH(5 mL)、THF(10 mL)、水(5 mL)溶液中加入無水硫酸銅(II)(126 mg)及抗壞血酸鈉(350 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌30分鐘。向反應混合物中加入鹼性矽膠進行濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，並對目標餾分進行減壓下濃縮。

將殘渣溶解於MeOH(10 mL)中，於室溫下添加甲磺酸(469 μL)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌30分鐘，並於40℃下攪拌4小時。於室溫下，向反應混合物中加入DIPEA(1.4 mL)，對反應混合物進行濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(723 mg)。

【0300】

製造例190

於室溫下，向3-({(7M)-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(47 mg)及(4R)-1-[(2S)-2-疊氮基-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(33 mg)之tBuOH(1 mL)、THF(1 mL)、水(1 mL)之溶液中加入無水硫酸銅(II)(11 mg)及抗壞血酸鈉(30 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌20分鐘。向反應混合物中加入鹼性矽膠進行濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，對目標餾分進行濃縮。

將殘渣溶解於THF(3 mL)中，於室溫下添加TBAF(1 M THF溶液，300 μL)，於氮氣氛圍下，於40℃下攪拌1小時。對反應混合物進行濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)進行純化，以固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(54 mg)。

【0301】

製造例192

於冰浴冷卻下，向3-({(7M)-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁酯(773 mg)之iPrOH (15 mL)溶液中加入甲磺酸(2 mL)，並於40℃下攪拌4

小時。於冰浴冷卻下，加入TEA(15 mL)後，對反應混合物進行減壓下濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化後，以固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-胺基環丁酯(769 mg)。

【0302】

製造例193

於冰浴冷卻下，向3-({(7M)-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(195 mg)之THF(4 mL)溶液中加入TBAF(1 M THF溶液，300 μL)，並於室溫下攪拌1小時。於室溫下添加TBAF(1 M THF溶液，300 μL)，於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)進行純化，以泡狀固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(157 mg)。

【0303】

製造例195

於室溫下，向4-{[(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}喹唑啉-2-基]氧基}哌啶-1-羧酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(317 mg)之THF(6 mL)溶液中加入TBAF(1 M THF溶液，800 μL)及乙酸(30 μL)，於氬氣氛圍下，於60℃下攪拌15小時。自然冷卻至室溫後，加入氯仿/MeOH(5/1)及飽和氯化銨水溶液，將有機層分離。用無水硫酸鈉乾燥有機層，進行過濾及減壓濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(348 mg)。

【0304】

製造例196

將(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-L-脯胺酸甲酯(820 mg)溶解於1,2-二氯乙烷(15 mL)中，加入三甲基氫氧化錫(681 mg)，於85℃下攪拌24小時。於室溫下添加

水、飽和氯化銨水溶液、飽和氯化鈉水溶液，藉由氯仿/iPrOH(4/1)萃取5次。用無水硫酸鎂乾燥有機層，進行過濾濃縮後，以泡狀固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-L-脯胺酸(1119 mg)。

【0305】

製造例197

於室溫下，向(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-L-脯胺酸(50 mg)之二氯甲烷(5 mL)溶液中加入HATU(27 mg)、DIPEA(64 μL)、(2R)-2-胺基-2-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙烷-1-醇n鹽酸鹽(26 mg)，並於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(自己烷/乙酸乙酯起至氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，以泡狀固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(34 mg)。

【0306】

製造例198

於冰浴冷卻下，向(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-

{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(哌啶-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(50 mg)之DMF(2 mL)溶液中加入DIPEA(40 μL)及2,2-二氟乙基三氟甲磺酸鹽(15 μL)，並於氬氣氛圍下，於該溫度下攪拌1小時。向反應混合物中添加飽和氯化鈉水溶液、氯仿/MeOH(4/1)，將有機層分離。藉由無水硫酸鈉對有機層進行乾燥、過濾，對濾液進行減壓下濃縮，以油狀物獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-2-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氧基}-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(58.5 mg)。

【0307】

製造例199

於室溫下，向4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯甲酸甲酯(81 mg)之THF(1 mL)、MeCN(1 mL)溶液中加入氫氧化鈉(1M 水溶液，500 μL)，於50℃下攪拌5小時。加入氯化氫(1 M水溶液，0.5 mL)及水後，利用氯仿/iPrOH(4/1)進行萃取，用無水硫酸鈉對有機層進行乾燥、過濾及減壓下濃縮後，以固體獲得4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-

[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯甲酸(72 mg)。

【0308】

以與上述所示之製造例之製造方法相同之方式進行操作來製造後述之表中所示之化合物。又，將各製造例化合物之製造法、結構及物理化學資料示於後述之表中。

再者，製造例化合物27、33、37、196、197、199之軸掌性之立體組態確認如下。

製造例27 (7M)-4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]-8-[(1S)-1-苯基乙氧基]喹唑啉

製造例33 (7M)-4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]喹唑啉-8-醇

製造例37 (7M)-4-第三丁氧基-6-環丙基-2-(乙磺醯基)-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-2-(三苯基甲基)-2H-吲唑-4-基]喹唑啉

製造例196 (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-L-脯胺酸

製造例197 (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺

製造例199 4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯

基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噚烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯甲酸

【0309】

實施例1

於冰浴冷卻下，向3-({(7M)-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噚烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噚唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁酯(95 mg)之iPrOH(5 mL)溶液中加入甲磺酸(180 μL)，於50℃下攪拌4小時。用氯仿稀釋反應混合物後，藉由填充有鹼性矽膠之短柱，使用氯仿/MeOH(9/1)進行過濾，並對濾液進行減壓下濃縮。

於冰浴冷卻下，向殘渣中加入THF(5 mL)、甲醛(37%水溶液，50 μL)、三乙醯氧基硼氫化鈉(60 mg)，並於室溫下攪拌30分鐘。於冰浴冷卻下添加飽和碳酸氫鈉水溶液使反應停止。用氯仿/iPrOH(3/1)進行稀釋，藉由分液操作將有機層與水層分離，利用氯仿/iPrOH(3/1)對水層進行3次萃取。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。藉由ODS層析法(0.1%甲酸MeCN/0.1%甲酸水溶液)對殘渣進行純化，收集含有目標物之溶出分，於室溫下用氯仿/iPrOH(3/1)進行稀釋後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液。藉由分液操作將有機層與水層分離，利用氯仿/iPrOH(3/1)對水層進行3次萃取。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。將殘渣溶於少量之二氯甲烷/iPrOH(10/1)中，加入己烷後，析出固體。濾取不溶物，用水清洗後，於減壓下，於50℃下乾

燥一夜後，以固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯(33.9 mg)。

【0310】

實施例2

於冰浴冷卻下，向3-({(7M)-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁酯(52 mg)之iPrOH(5 mL)溶液中加入甲磺酸(0.13 mL)，於50℃下攪拌4小時。用氯仿稀釋反應混合物後，藉由填充有鹼性矽膠之短柱，使用氯仿/MeOH(9/1)進行過濾，並對濾液進行減壓下濃縮。

於冰浴冷卻下，向殘渣中加入THF(5 mL)、甲醛(37%水溶液，30 μL)、三乙醯氧基硼氫化鈉(40 mg)，並於室溫下攪拌30分鐘。於冰浴冷卻下添加飽和碳酸氫鈉水溶液使反應停止。用氯仿/iPrOH(3/1)進行稀釋，藉由分液操作將有機層與水層分離，利用氯仿/iPrOH(3/1)對水層進行3次萃取。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。藉由ODS層析法(0.1%甲酸MeCN/0.1%甲酸水溶液)對殘渣進行純化，收集含有目標物之溶出分，於室溫下用氯仿/iPrOH(3/1)進行稀釋後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液。藉由分液操作將有機層與水層分離，利用氯仿

/iPrOH(3/1)對水層進行3次萃取。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。將殘渣溶於少量之二氯甲烷/iPrOH(10/1)中，加入己烷後，析出固體。濾取不溶物，用水清洗後，於減壓下，於50℃下乾燥一夜後，以固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯(38.2 mg)。

【0311】

實施例5

於冰浴冷卻下，向N,N-二甲基-3-吖丁啶甲烷胺二鹽酸鹽(60 mg)之二氯甲烷(3 mL)混合物中加入DIPEA(220 μL)及三光氣(31 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下，加入(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(60 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿萃取3次，使用相分離器收集有機層並進行濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，對目標餾分進行濃縮。

將殘渣溶解於MeOH(2 mL)中，於室溫下添加甲磺酸(100 μL)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行濃縮，藉由ODS層析法(MeCN/0.1%甲酸水溶液)進行純化，對目標餾分進行濃縮。將殘渣溶解於

MeCN及水中，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(9/1)萃取3次，用無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，進行過濾，並將濾液濃縮。使殘渣懸浮於乙酸乙酯中，濾取不溶物，進行減壓下乾燥後，以固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(33 mg)。

【0312】

實施例6

於冰浴冷卻下，向N,N-二甲基-3-吖丁啶甲烷胺二鹽酸鹽(68 mg)之二氯甲烷(3 mL)混合物中加入DIPEA(250 μL)及三光氣(35 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下，加入(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(52 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿萃取3次，使用相分離器收集有機層並進行濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，對目標餾分進行濃縮。

將殘渣溶解於MeOH(3 mL)中，於室溫下添加甲磺酸(150 μL)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行濃縮，藉由ODS層析法(MeCN/0.1%甲酸水溶液)進行純化，對目標餾分進行濃縮。將殘渣溶解於

MeCN及水中，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(9/1)萃取3次，用無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，進行過濾，並將濾液濃縮。使殘渣懸浮於乙酸乙酯中，濾取不溶物，進行減壓下乾燥後，以固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(30 mg)。

【0313】

實施例11

於冰浴冷卻下，向3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-胺基環丁酯(769 mg)之THF(15 mL)溶液中加入甲醛(37%水溶液，0.4 mL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(500 mg)，於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下添加飽和碳酸氫鈉水溶液使反應停止。於室溫下用氯仿/iPrOH(3/1)進行稀釋，藉由分液操作將有機層與水層分離，利用氯仿/iPrOH(3/1)對水層進行3次萃取。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。藉由ODS層析法(0.1%甲酸MeCN/0.1%甲酸水溶液)對殘渣進行2次純化，收集含有目標物之溶出分，於室溫下添加氯仿/iPrOH(3/1)及飽和碳酸氫鈉水溶液。藉由分液操作將有機層與水層分離，利用氯仿/iPrOH(3/1)對水層進行3次萃取。用無水硫酸鈉乾燥所

收集之有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。將殘渣溶於少量之乙酸乙酯/iPrOH(10/1)中，加入己烷後，析出固體。濾取不溶物，用水清洗後，於減壓下，於50℃下乾燥一夜後，以固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯(370 mg)。

【0314】

實施例12

將N,N-二甲基伸乙基二胺(230 μL)溶解於THF(15 mL)中，於冰浴冷卻下添加CDI(335 mg)，於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下，加入(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(720 mg)之iPrOH(15 mL)溶液，於室溫下攪拌30分鐘，並於50℃下攪拌1小時。對反應混合物進行自然冷卻，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(9/1)萃取3次，用無水硫酸鈉進行乾燥、過濾及濃縮。藉由ODS層析法(MeCN/0.1%甲酸水溶液)對殘渣進行純化，並對目標餾分進行濃縮直至達到10 mL左右。向殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，於室溫下攪拌1小時。濾取不溶物，用水洗淨，於減壓下，於40℃下進行乾燥，以固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟

-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(501 mg)。

【0315】

實施例13

將三光氣(215 mg)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，於冰浴冷卻下添加(1s,3s)-3-(二甲基胺基)環丁烷-1-醇(265 mg)及DIPEA(1.28 mL)，於氮氣氛圍下，於冰浴冷卻下攪拌20分鐘，並於室溫下攪拌30分鐘，藉此製備激活體之溶液。於冰浴冷卻下，向(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(800 mg)之二氯甲烷(20 mL)混合物中滴加所製備之激活體之溶液，並於氮氣氛圍下，於冰浴冷卻下攪拌30分鐘。於冰浴冷卻下添加哌啶(160 μL)，於冰浴冷卻下攪拌10分鐘，並於室溫下攪拌30分鐘。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(9/1)萃取3次，使用相分離器收集有機層並進行濃縮。藉由ODS層析法(MeCN/0.1%甲酸水溶液)對殘渣進行純化，並對目標餾分進行濃縮直至達到5 mL左右。向殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，於室溫下攪拌1小時。濾取不溶物，進行於減壓下乾燥，藉此以固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)

吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯(635 mg)。

【0316】

實施例14

使N,N-二甲基-3-吖丁啶甲烷胺二鹽酸鹽(47 mg)懸浮於二氯甲烷(2 mL)中，於冰浴冷卻下添加DIPEA(200 μL)及三光氣(24 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。於冰浴冷卻下添加(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(90 mg)，於氮氣氛圍下，於冰浴冷卻下攪拌1小時。於另一燒瓶中，使N,N-二甲基-3-吖丁啶甲烷胺二鹽酸鹽(47 mg)懸浮於二氯甲烷(2 mL)中，於冰浴冷卻下添加DIPEA(200 μL)及三光氣(24 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌1小時。將其於冰浴冷卻下添加至反應混合物中，於氮氣氛圍下，於冰浴冷卻下攪拌1小時，並於室溫下攪拌30分鐘。於冰浴冷卻下添加哌啶(60 μL)，於冰浴冷卻下攪拌10分鐘，於室溫下攪拌30分鐘。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(9/1)萃取3次，使用相分離器收集有機層並進行濃縮。藉由ODS層析法(MeCN/0.1%甲酸水溶液)對殘渣進行純化，對目標餾分進行濃縮。將殘渣溶解於MeCN/水中，添加飽和碳酸氫鈉水溶液併用氯仿/iPrOH(9/1)萃取3次，用無水硫酸鈉對合併之有機層進行乾燥、過濾，並將濾液濃縮，以固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三

唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(28 mg)。

【0317】

實施例15

於室溫下，向(4R)-1-{(2S)-2-[4-(4-{[(6-環丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]-4-{[1-(嘧啶-2-基)吖丁啶-3-基]胺基}喹唑啉-8-基)氧基]甲基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-甲基丁醯基}-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(76 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中加入TFA(300 μL)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌4小時。對反應混合物進行減壓下濃縮，向殘渣中加入THF(3 mL)、冰、飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)，於室溫下攪拌30分鐘。用氯仿/MeOH(10/1)對反應混合物進行3次萃取，並使用相分離器進行過濾。對濾液進行減壓下濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化後，以泡狀固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-({[6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]-4-{[1-(嘧啶-2-基)吖丁啶-3-基]胺基}喹唑啉-8-基]氧基}甲基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(37 mg)。

【0318】

實施例28

於冰浴冷卻下，向(4R)-1-{(2S,3S)-2-[4-(4-{[(6-環丙基-4-{[(3S)-1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吡咯啶-3-基]氧基}-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-8-基)氧基]甲

基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-甲基戊醯基}-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(260 mg)之二氯甲烷(10 mL)溶液中加入TFA(0.3 mL)，並於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮，將殘渣溶於THF(5 mL)中，於冰浴冷卻下添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並於冰浴冷卻下攪拌30分鐘。用氯仿及水稀釋反應混合物，藉由分液操作將有機層與水層分離，並利用氯仿/iPrOH(3/1)對水層進行3次萃取。用無水硫酸鈉乾燥所收集之有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。藉由ODS層析法(0.1%甲酸MeCN/0.1%甲酸水溶液)對殘渣進行純化，收集含有低極性側波峰之餾分，並進行減壓下濃縮直至液量變為2-5 mL。於冰浴冷卻下向殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，固體析出。濾取不溶物，用水清洗後，於減壓下，於50℃下乾燥一夜後，以固體形式獲得(4R)-1-{(2S,3S)-2-[4-(4-{[(6-環丙基-4-{[(3S)-1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吡咯啶-3-基]氧基}-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-8-基)氧基]甲基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-甲基戊醯基}-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(軸掌性之立體組態未決定之單一之非鏡像異構物，41.2 mg)。

【0319】

實施例34

於室溫下，向3-({(7M)-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸2-(二甲基胺基)乙酯(35 mg)之THF(1 mL)、tBuOH(1 mL)、水(1 mL)之混合物中加入(4R)-1-[(2S)-2-疊氮基-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯

胺(21 mg)、抗壞血酸鈉(19 mg)、無水硫酸銅(II)(7 mg)。於氬氣氛圍下，於室溫下攪拌2小時，向反應混合物中加入乙二胺四乙酸二鈉(15 mg)、及乙酸乙酯(約5 mL)，於室溫下劇烈攪拌1小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(4/1)萃取3次。用無水硫酸鈉乾燥有機層，並進行過濾及濃縮。藉由矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化。

將所獲得之殘渣溶解於二氯甲烷(1 mL)中，於室溫下添加TFA(1 mL)，攪拌3小時。對反應混合物進行濃縮，向殘渣中加入THF(3 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液並攪拌1小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(4/1)對反應混合物進行3次萃取。用無水硫酸鈉乾燥有機層，並進行過濾及減壓下濃縮。藉由ODS層析法(MeCN/0.1%甲酸水溶液)對殘渣進行純化，收集目標餾分，添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，利用氯仿/iPrOH(4/1)萃取3次。用無水硫酸鈉乾燥有機層，進行過濾濃縮後，以固體獲得3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸2-(二甲基胺基)乙酯(12 mg)。

【0320】

實施例39

將(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-

3-甲基丁醯基]-4-羥基-L-脯胺酸(50 mg)、DIPEA(50 μL)、(3S)-3-胺基-3-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙烷-1-醇n鹽酸鹽(30 mg)、HATU(30 mg)、二氯甲烷(3 mL)之混合物於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化。

向所獲得之固體之二氯甲烷(3 mL)溶液中加入TFA(75 μL)並於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮，將殘渣溶於THF(3 mL)中，於冰浴冷卻下添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並於室溫下攪拌1小時。向反應混合物中加入氯仿及水，使用相分離器進行分離，利用氯仿/MeOH(4/1)對水層進行3次萃取。對濾液進行減壓下濃縮，藉由ODS層析法(MeCN/0.1%甲酸水溶液)對殘渣進行純化，對目標餾分進行濃縮。向殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(5/1)萃取2次，並對所收集之有機層進行減壓下濃縮，藉此以固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1S)-3-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙基}-L-脯胺醯胺(14.8 mg)。

【0321】

實施例40

於冰浴冷卻下，向4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯甲酸(29 mg)之DMF(2 mL)溶液中加入L-纈胺醯基-(4R)-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺n鹽酸鹽(26 mg)、DIPEA(60 μL)、

PyBOP(25 mg)，於氬氣氛圍下，於室溫下攪拌3小時。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿/MeOH(7/1)，使用相分離器，利用氯仿/MeOH(7/1)萃取2次。對濾液進行減壓下濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化。

將所獲得之泡狀固體溶解於二氯甲烷(3 mL)中，於室溫下添加TFA(220 μL)，並於室溫下攪拌一夜。對反應混合物進行減壓下濃縮，向殘渣中加入THF(3 mL)、冰、飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)，於室溫下攪拌1小時。用氯仿/MeOH(7/1)對反應混合物進行3次萃取，使用相分離器進行過濾、減壓下濃縮。藉由ODS層析法(MeOH/碳酸氫銨水溶液)對殘渣進行純化，以固體獲得N-{4-[({6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯甲醯基}-L-纈胺醯基-(4R)-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(5 mg)。

【0322】

實施例41

向(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-4-[(吖丁啶-3-基)氧基]-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(80 mg)、4-(二甲基胺基)丁酸鹽酸鹽(25 mg)之DMF(2 mL)溶液中加入DIPEA(90 μL)、1-羥基苯并三唑(15 mg)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(21 mg)，於氬氣氛圍下，於室溫下攪拌一夜。加入氯仿/iPrOH(4/1)，並加入水及飽

和氯化鈉水溶液，將有機層與水層分離，用乙酸乙酯對水層進行萃取，用無水硫酸鈉乾燥所合併之有機層。進行過濾及減壓下濃縮，藉由ODS層析法(MeCN/0.1%甲酸水溶液)對殘渣進行純化。向目標餾分中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(4/1)萃取2次，用無水硫酸鈉對有機層進行乾燥、過濾及減壓下濃縮。用己烷洗淨殘渣，並進行減壓下乾燥，藉此以固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-({1-[4-(二甲基胺基)丁醯]吖丁啶-3-基}氧基)-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(28 mg)。

【0323】

實施例43

於室溫下，向(2-{[3-({(7M)-6-環丙基-8-[(4-乙炔基苯)甲氧基]-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羰基]胺基}乙基)甲基胺基甲酸第三丁酯(60 mg)及(4R)-1-[(2S)-2-疊氮基-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(40 mg)之tBuOH(1 mL)、THF(1 mL)、水(1 mL)之溶液中加入無水硫酸銅(II)(13 mg)及抗壞血酸鈉(33 mg)，於氮氣氛圍下，於室溫下攪拌20分鐘。向反應混合物中加入鹼性矽膠進行濃縮，藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，對目標餾分進行濃縮。

將殘渣溶解於MeOH(2 mL)中，於室溫下添加甲磺酸(50 μL)，於室溫下攪拌30分鐘，並於50℃下攪拌6小時。對反應混合物進行濃縮，並藉

由ODS層析法(MeCN/0.1%甲酸水溶液)進行純化，對目標餾分進行濃縮。將殘渣溶解於MeCN/水中，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(9/1)萃取2次，用無水硫酸鈉乾燥所合併之有機層並進行過濾及濃縮。

使殘渣懸浮於THF(2 mL)中，於室溫下添加甲醛(37%水溶液，50 μL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(45 mg)，於室溫下攪拌10分鐘後，加入水(0.1 mL)，於室溫下攪拌30分鐘。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，利用氯仿/iPrOH(9/1)萃取3次，使用相分離器將合併之有機層分離並進行濃縮。藉由鹼性矽膠管柱層析法(氯仿/MeOH)對殘渣進行純化，對目標餾分進行濃縮。使殘渣於水中懸浮並進行過濾及減壓下乾燥，藉此以固體獲得(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺(15 mg)。

【0324】

以與上述所示之實施例之製造方法相同之方式進行操作來製造後述之表中所示之實施例化合物。又，將各實施例化合物之製造法及物理化學資料示於後述之表中。

再者，實施例化合物15、28、39、40之軸掌性之立體組態確認如下。

實施例化合物15 (4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-({[(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]-4-{[1-(嘧啶-2-基)吖丁啶-3-基]

胺基}喹唑啉-8-基]氧基}甲基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺

實施例化合物28 (4R)-1-[(2S,3S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-{[(3S)-1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吡咯啶-3-基]氧基}-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基戊醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺

實施例化合物39 (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1S)-3-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]丙基}-L-脯胺醯胺

實施例化合物40 N-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯甲醯基}-L-纈胺醯基-(4R)-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺

【0325】

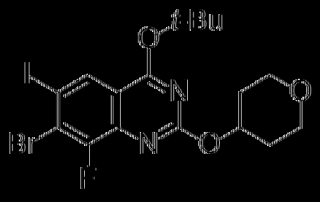
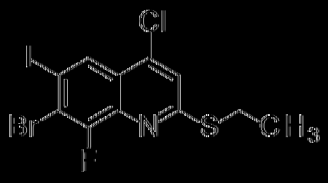
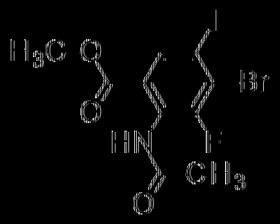
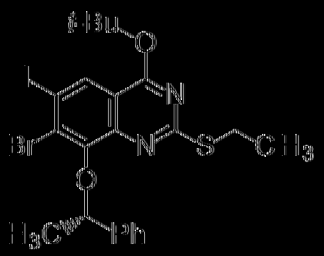
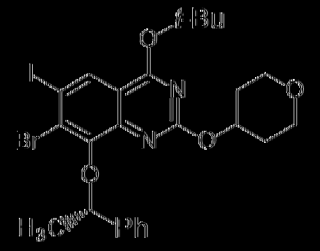
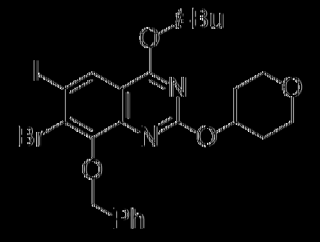
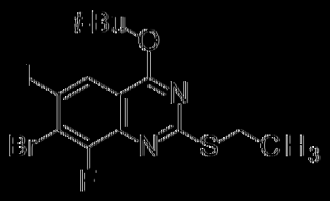
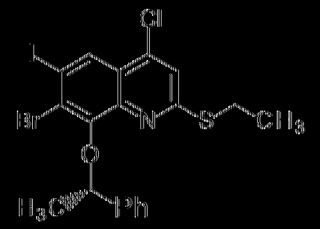
又，於後述表中，有時會使用以下簡稱。

PEx：製造例編號、Ex：實施例編號、PSyn：以相同之方法進行製造之製造例編號、Syn：以相同之方法進行製造之實施例編號(例如，Syn 1表示以與實施例1相同之方法進行製造)、Str：化學結構式(化學結構式中

帶有「＃」之化合物表示係該化合物之軸掌性約為3.5:1之非鏡像異構物混合物。化學結構式中帶有「＃＃」之化合物表示該化合物之軸掌性單一且立體尚未決定。化學結構式中帶有「＃＃＃」之化合物表示雖係該化合物之軸掌性約為3.5:1之非鏡像異構物混合物但立體尚未決定)。n HCl：n鹽酸鹽(帶有製造例編號之化合物表示係一鹽酸鹽至三鹽酸鹽)、n TFA：n三氟乙酸鹽(帶有製造例編號之化合物表示係一三氟乙酸鹽至三三氟乙酸鹽)、DAT：物理化學資料、ESI+：質量分析中之m/z值(離子化方法ESI，無特別指示之情形時為$[M+H]^+$)、ESI-：質量分析中之m/z值(離子化方法ESI，無特別指示之情形時為$[M-H]^-$)、NMR：DMSO-d_6中27℃下之^{1}H-NMR(500 MHz)中之波峰之δ值(ppm)、NMR(100℃)：DMSO-d_6中100℃下之^{1}H-NMR(500 MHz)中之波峰之δ值(ppm)、s：單峰(光譜)、d：二重峰(光譜)、dd：雙二重峰(光譜)、ddd：雙雙二重峰(光譜)、t：三重峰(光譜)、dt：雙三重峰(光譜)、q：四重峰(光譜)、m：多重峰(光譜)、br：寬幅峰(光譜)。

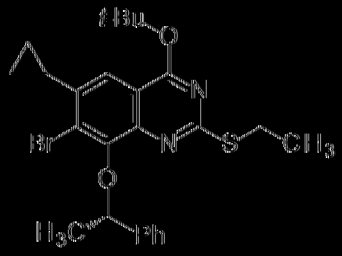
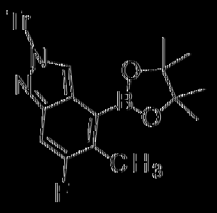
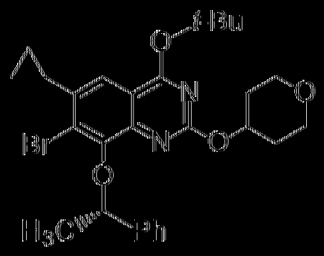
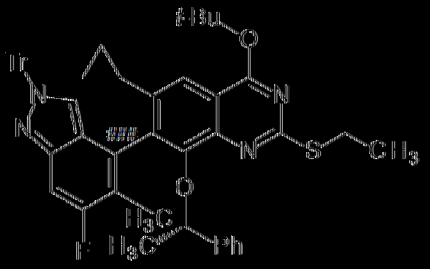
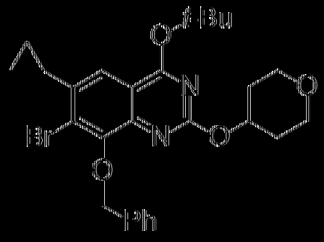
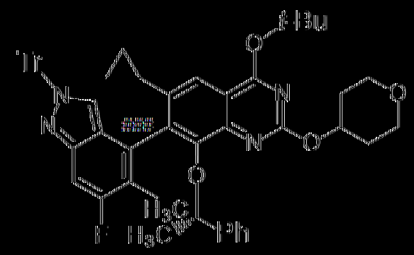
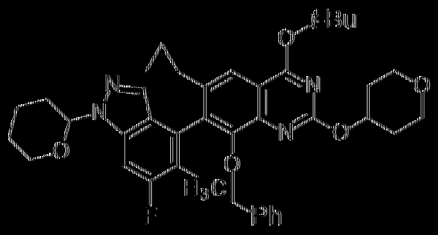
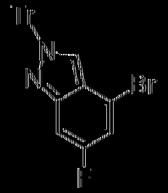
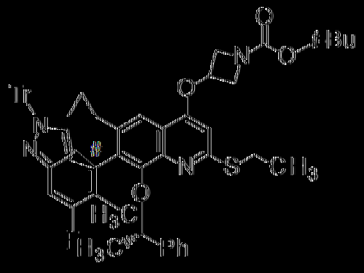
【0326】

[表5-1]

PEx	Str	PEx	Str
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

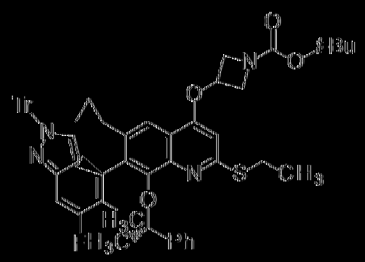
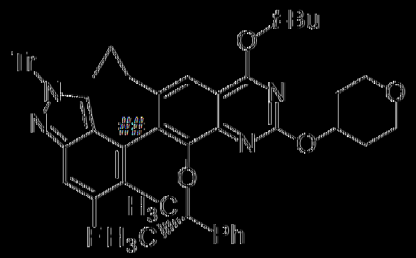
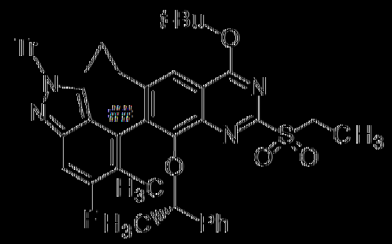
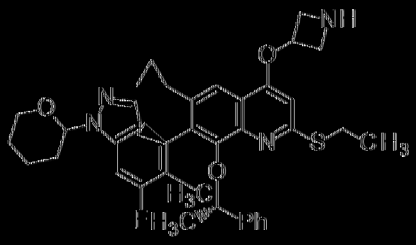
|(0327)|

[表5-2]

PEx	Str	PEx	Str
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23	
18		24	

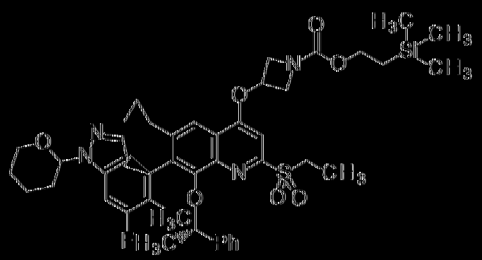
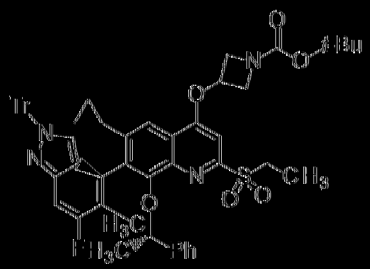
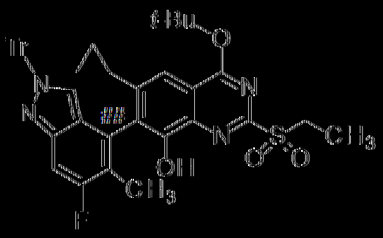
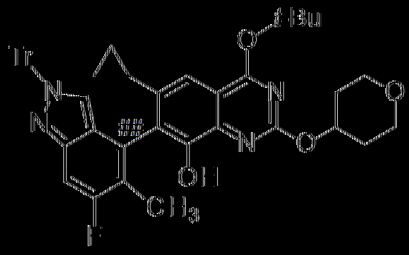
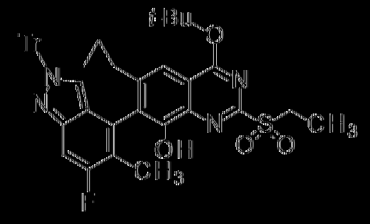
[0328]

[表5-3]

PEx	Str
25	
26	
27	
28	
29	
30	

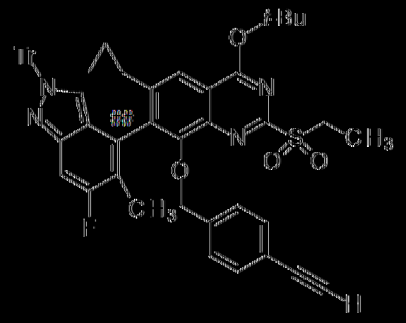
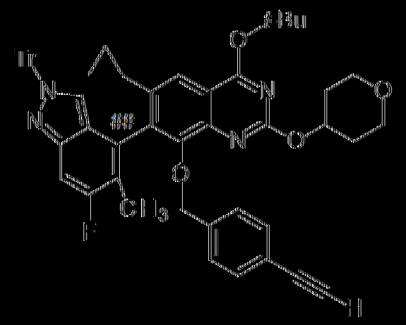
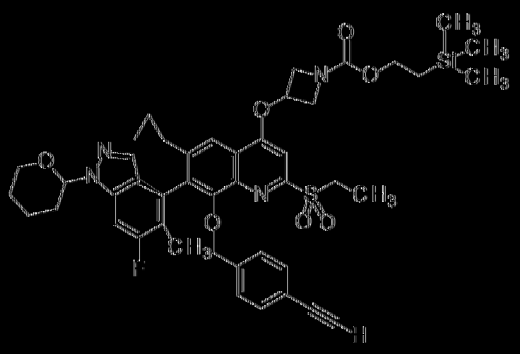
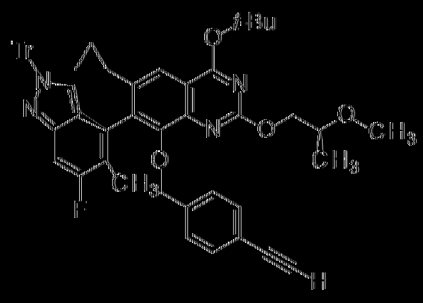
[0329]

[表5-4]

PEx	Str
31	
32	
33	
34	
35	
36	

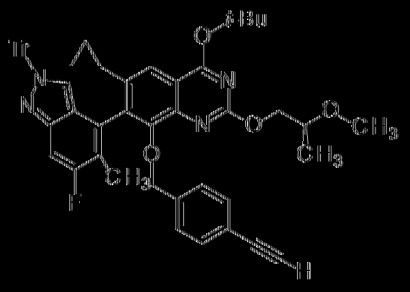
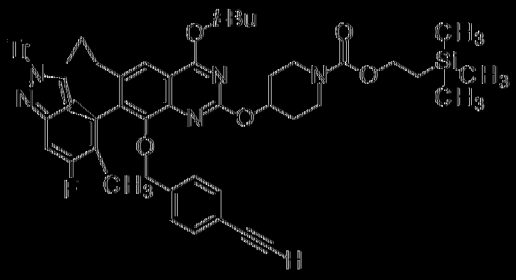
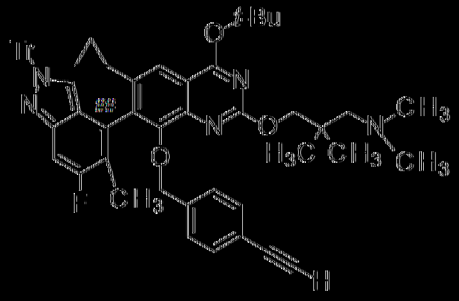
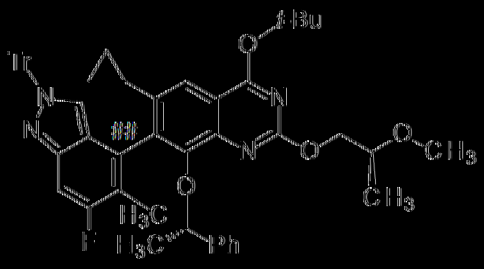
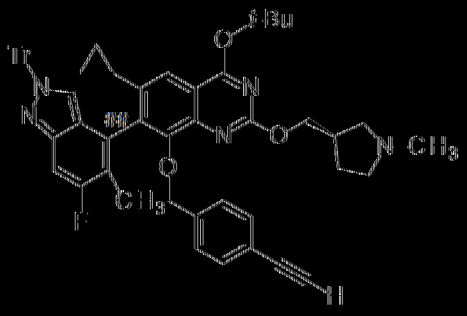
[0330]

[表5-5]

PEx	Str
37	
38	
39	
40	
41	

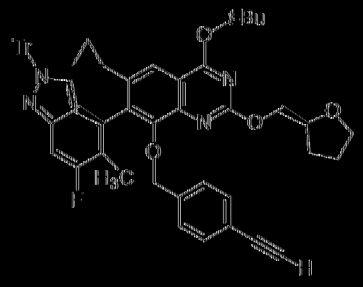
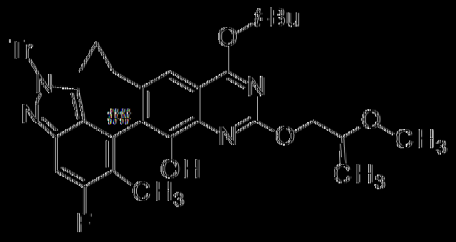
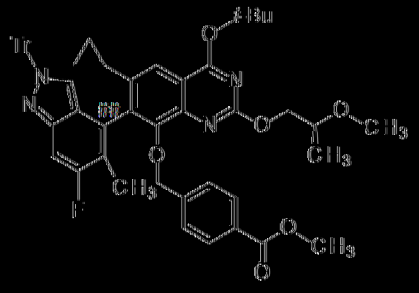
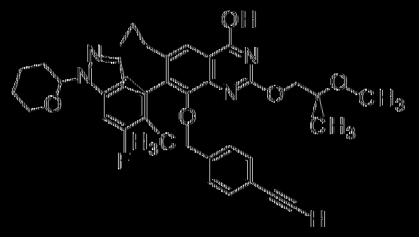
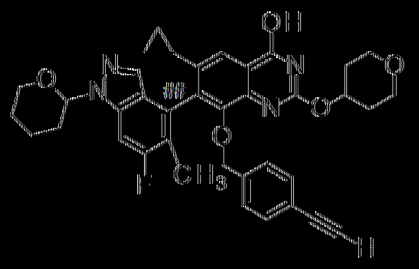
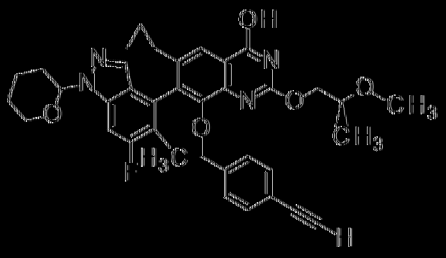
[0331]

[表5-6]

PEx	Str
42	
43	
44	
45	
46	

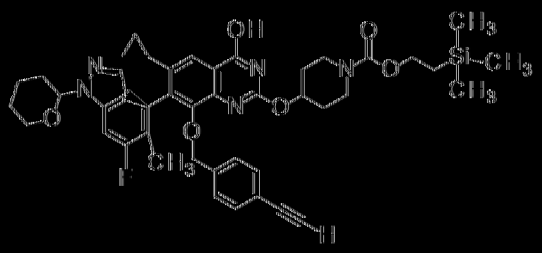
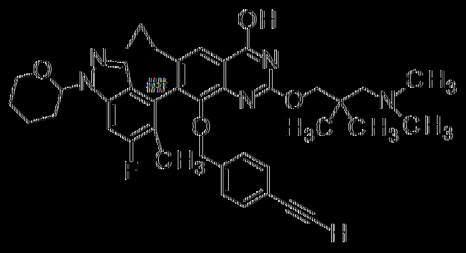
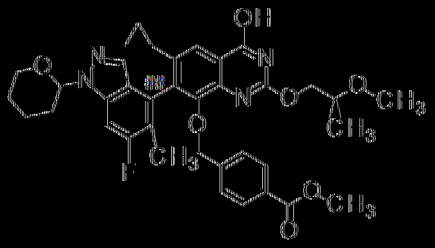
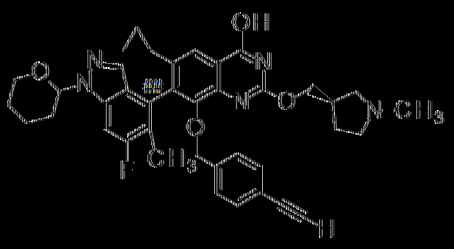
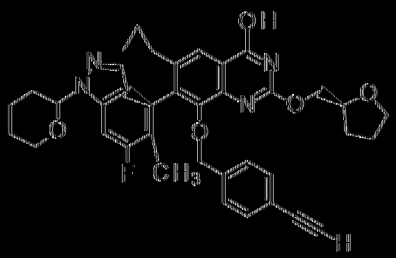
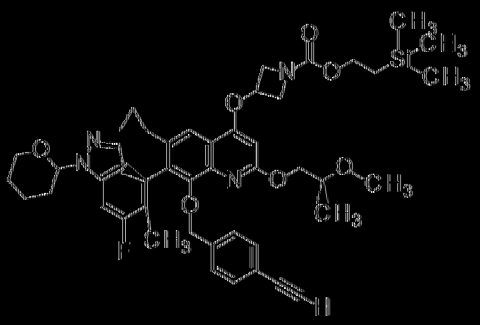
[0332]

[表5-7]

PEx	Str
47	
48	
49	
50	
51	
52	

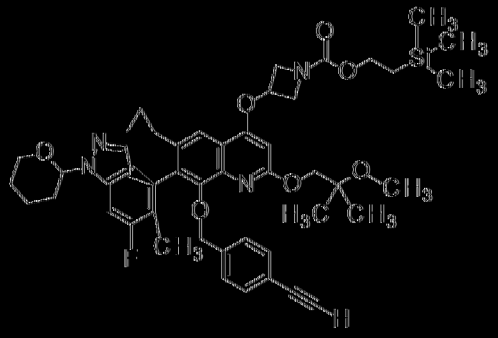
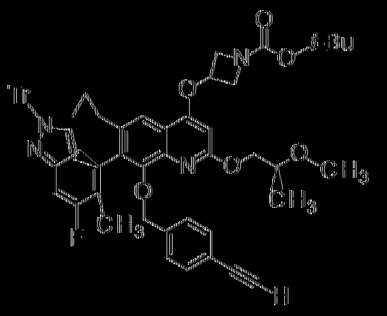
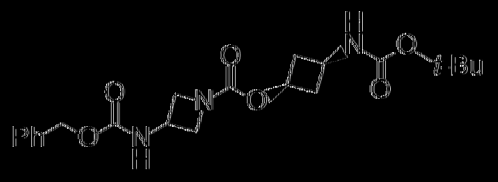
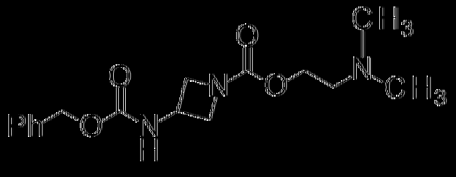
[0333]

[表5-8]

Ex	Str
53	
54	
55	
56	
57	
58	

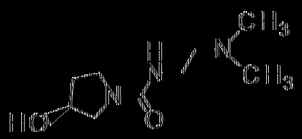
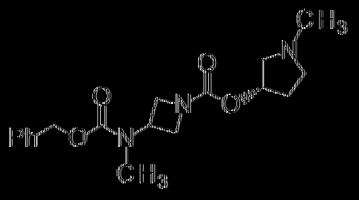
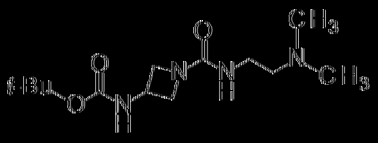
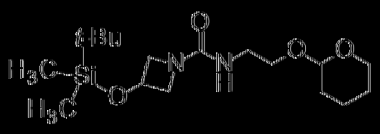
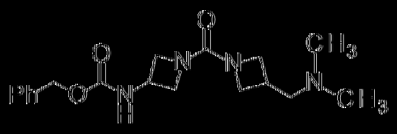
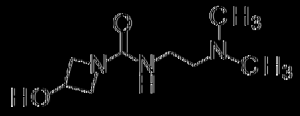
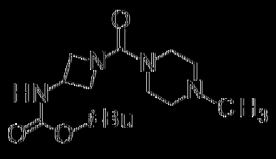
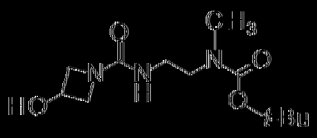
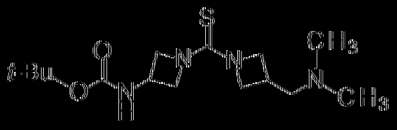
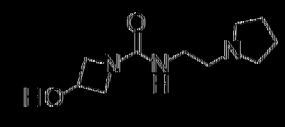
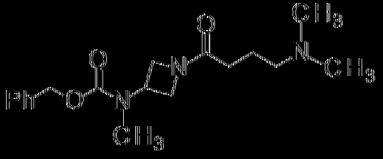
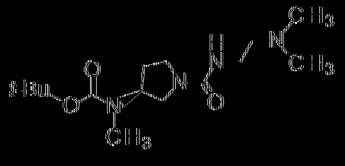
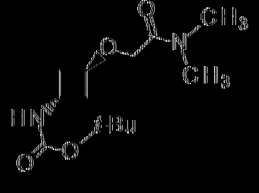
[0334]

[表5-9]

PEx	Str
59	
60	
61	
62	
63	
64	

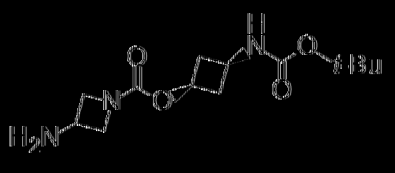
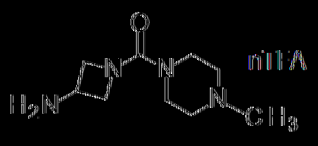
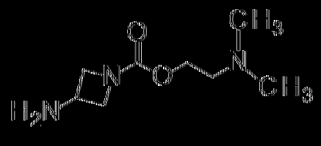
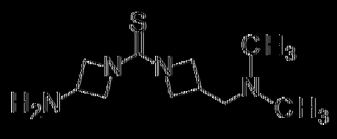
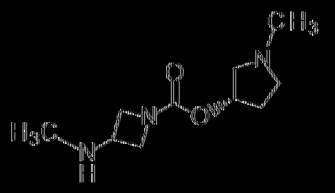
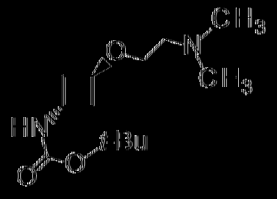
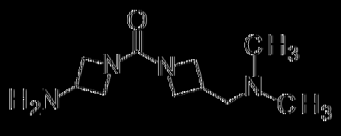
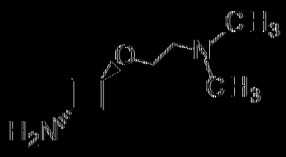
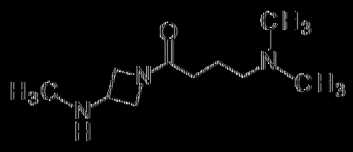
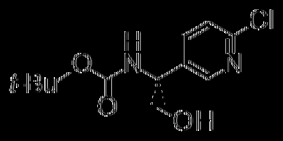
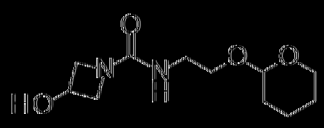
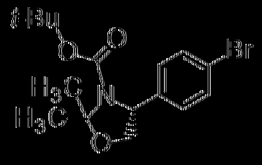
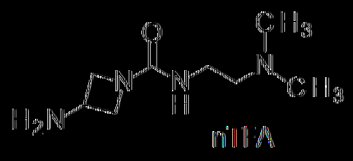
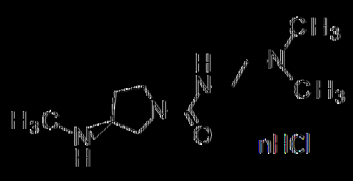
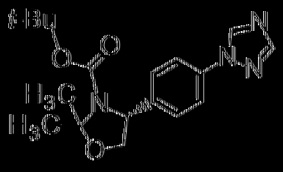
[0335]

[表5-10]

PEx	Str	PEx	Str
65		72	
66		73	
67		74	
68		75	
69		76	
70		77	
71		78	

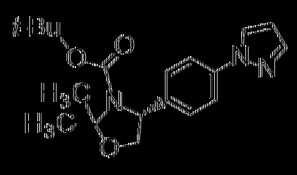
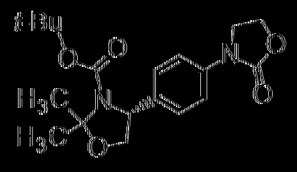
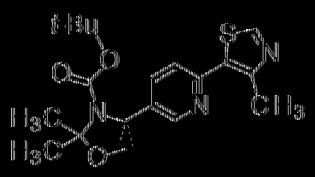
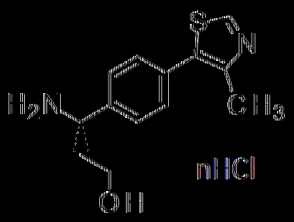
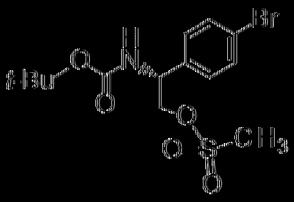
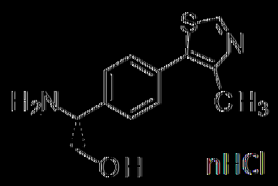
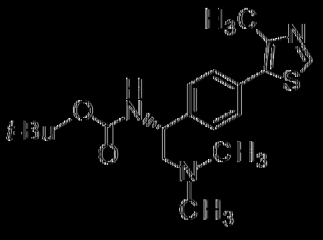
[0336]

[表5-11]

PEx	Str	PEx	Str
79		87	
80		88	
81		89	
82		90	
83		91	
84		92	
85		93	
86		94	

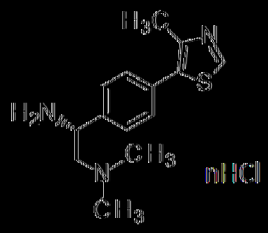
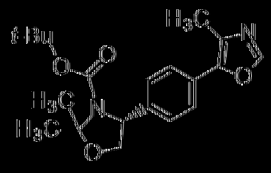
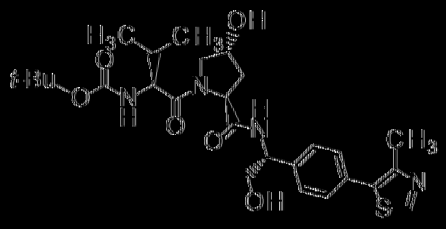
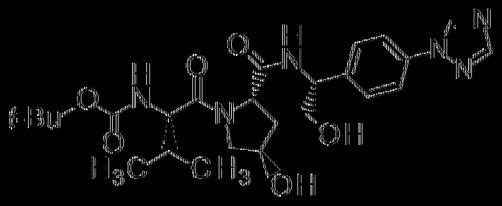
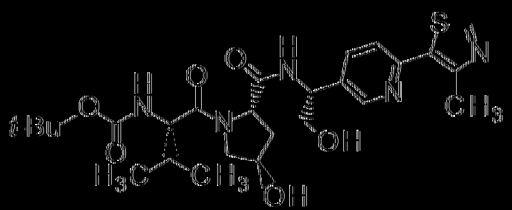
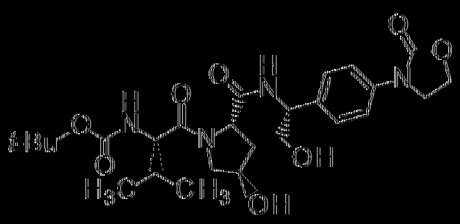
[0337]

[表5-12]

PEx	Str	PEx	Str
95		102	
96		103	
97		104	
98		105	
99		106	
100		107	
101		108	

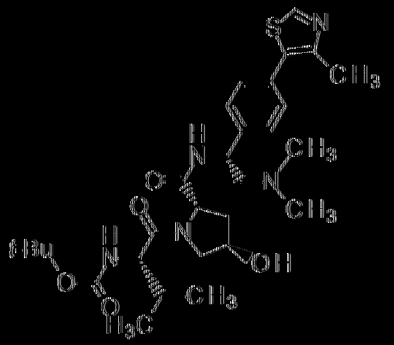
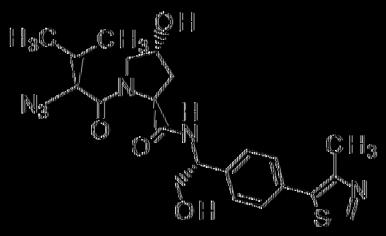
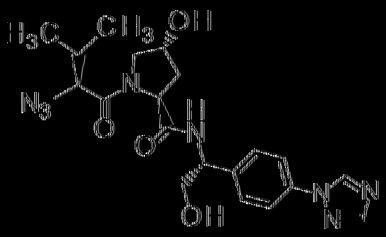
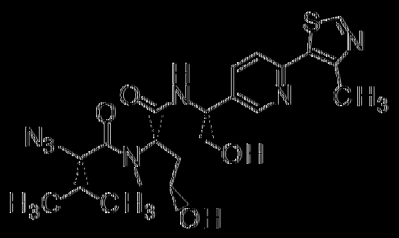
[0338]

[表5-13]

PEx	Str
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

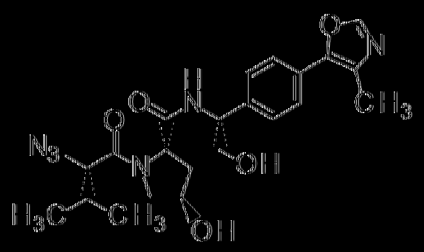
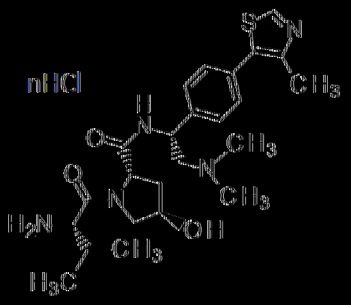
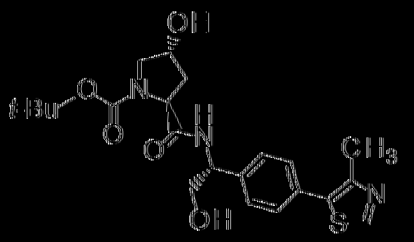
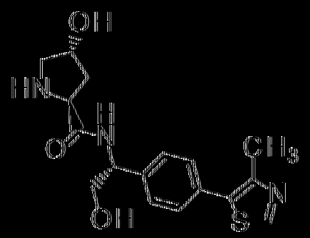
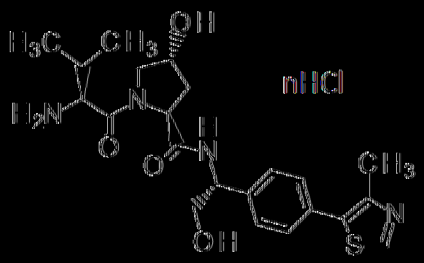
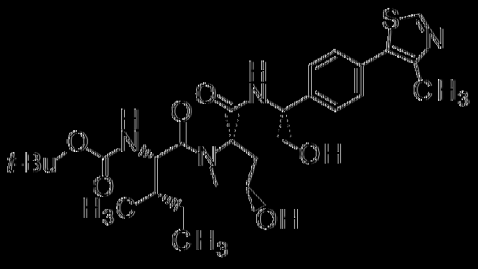
[0339]

[表5-14]

Ex	Str
116	
117	
118	
119	
120	
121	

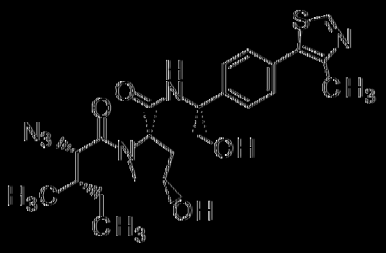
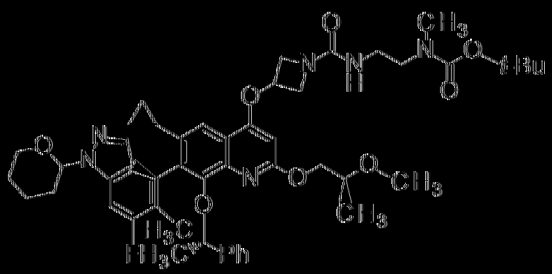
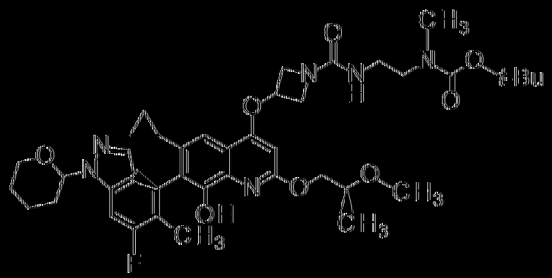
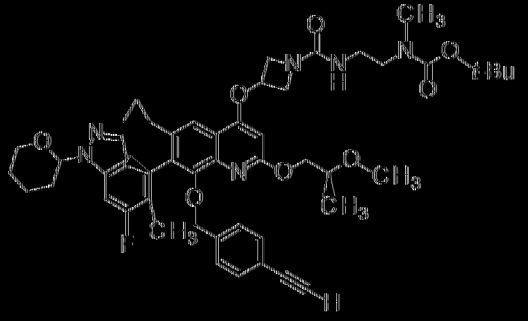
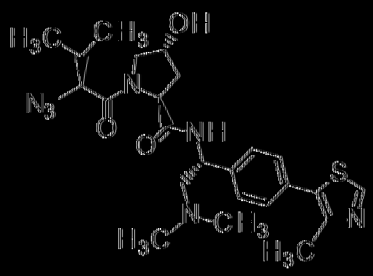
|(0340)|

[表5-15]

PEx	Str
122	
123	
124	
125	
126	
127	

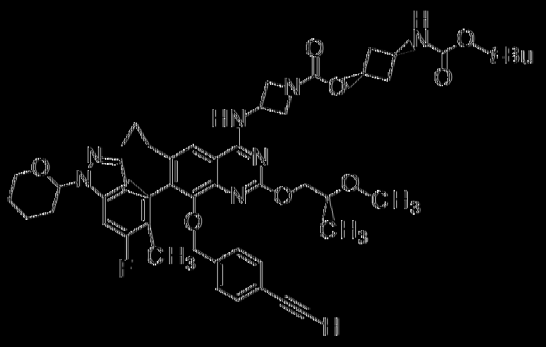
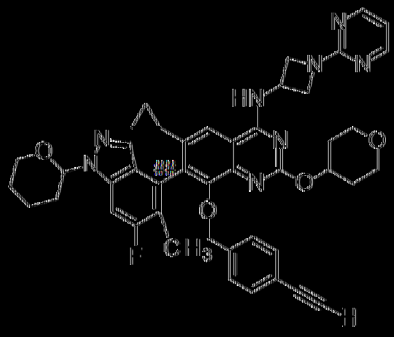
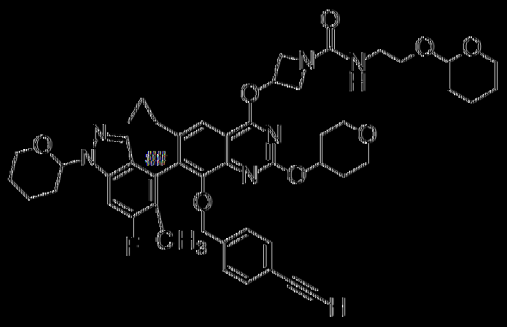
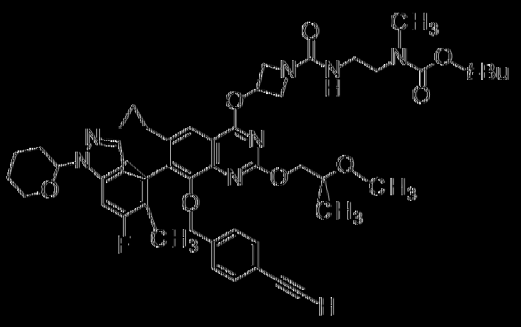
[0341]

[表5-16]

PEx	Str
128	
129	
130	
131	
132	
133	

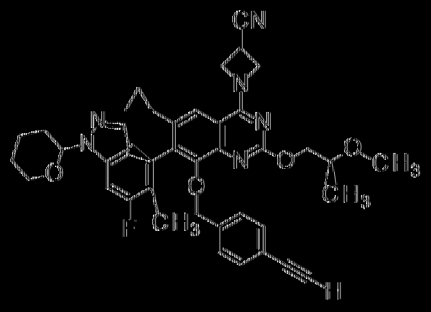
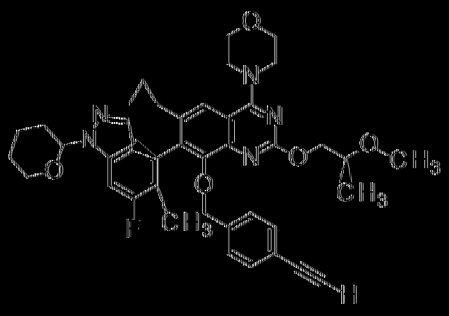
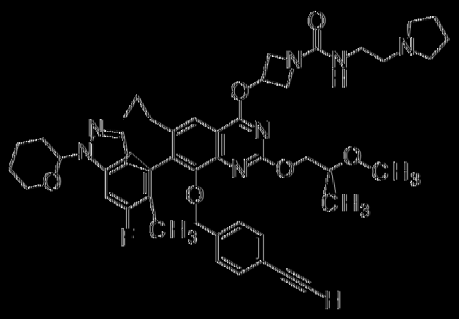
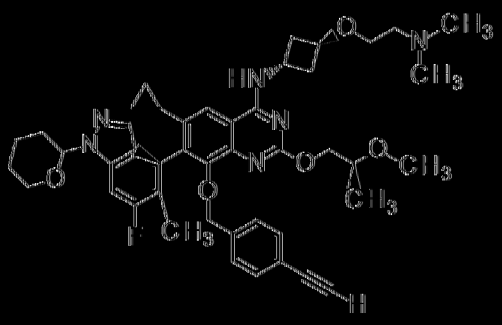
[0342]

[表5-17]

PEx	Str
134	
135	
136	
137	
138	

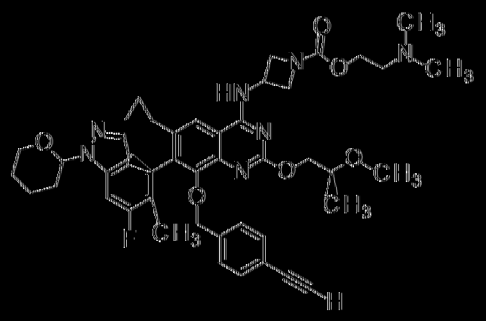
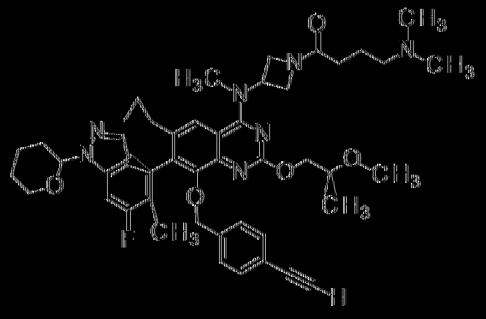
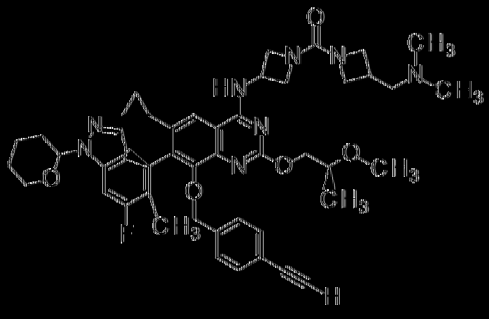
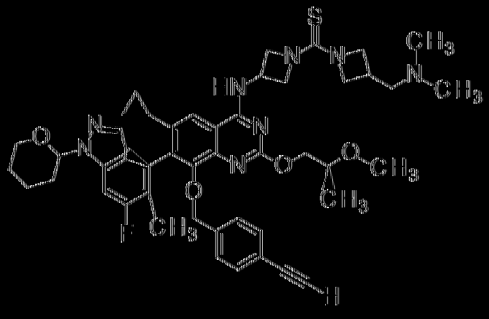
[0343]

[表5-18]

Ex	Str
139	
140	
141	
142	
143	

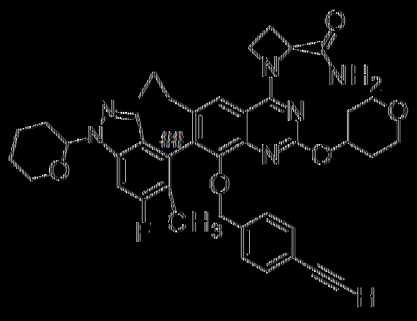
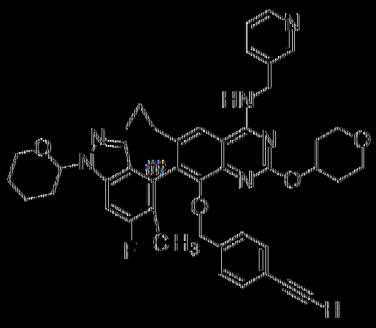
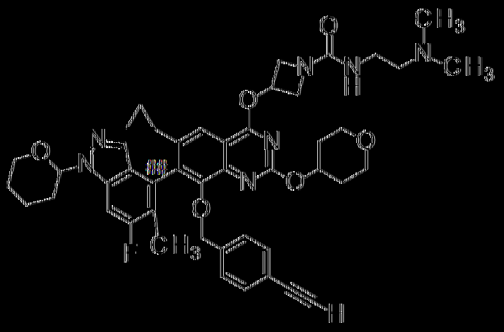
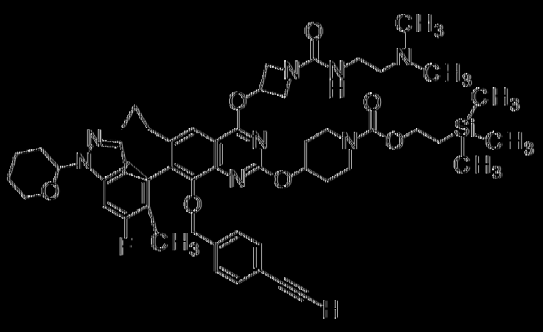
[0344]

[表5-19]

PEx	Str
144	
145	
146	
147	
148	

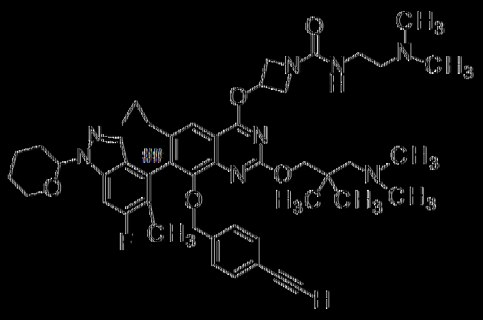
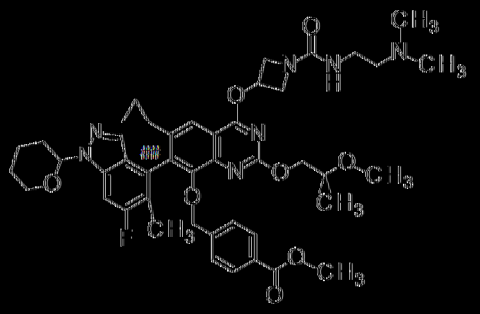
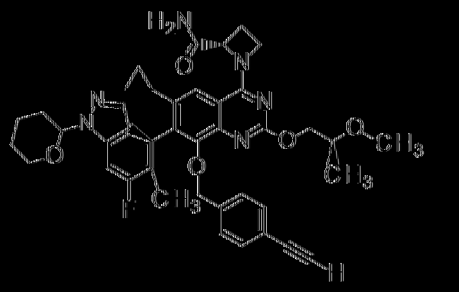
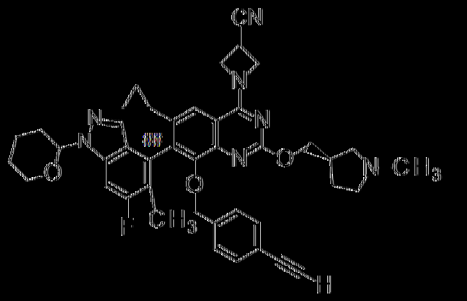
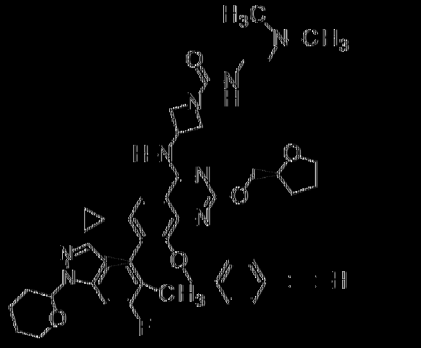
[0345]

[表5-20]

PEx	Str
149	
150	
151	
152	
153	

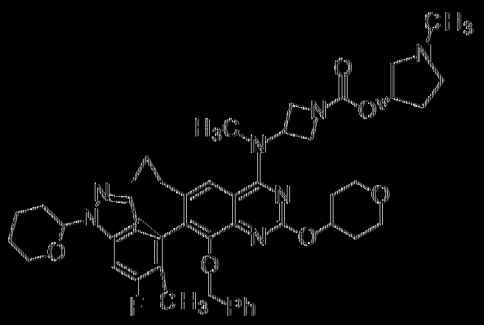
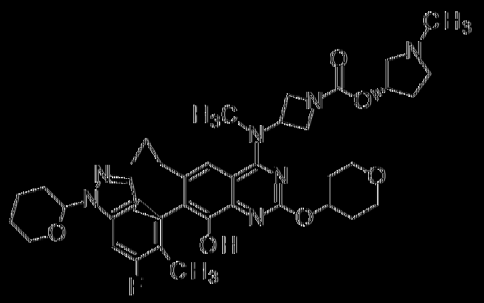
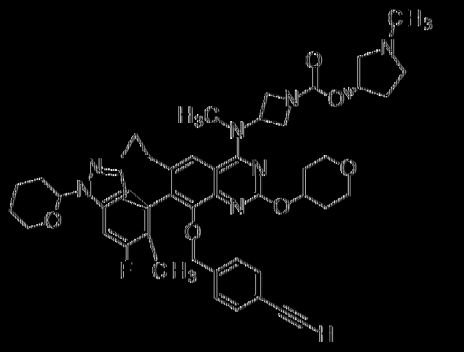
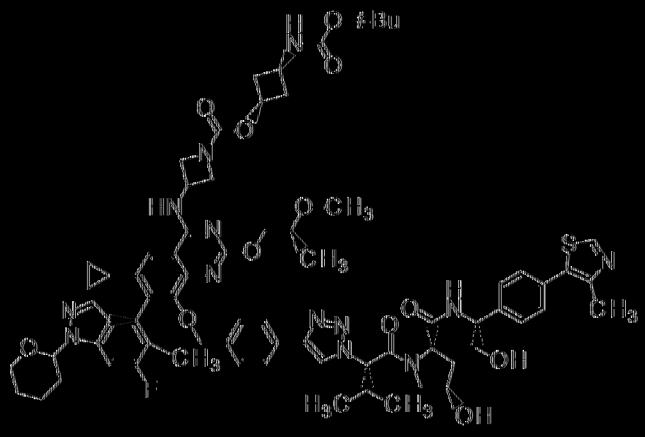
[0346]

[表5-21]

PEx	Str
154	
155	
156	
157	
158	

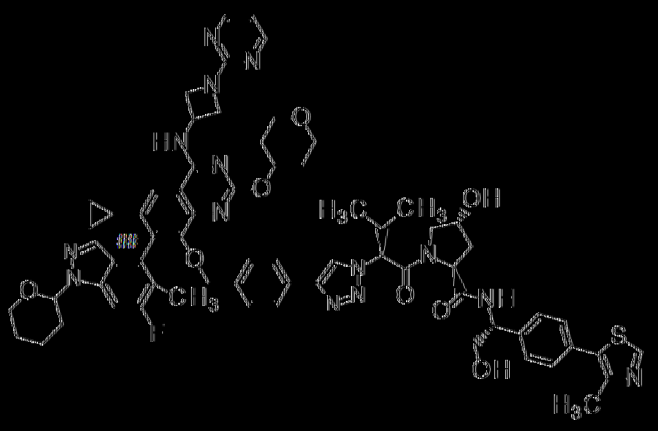
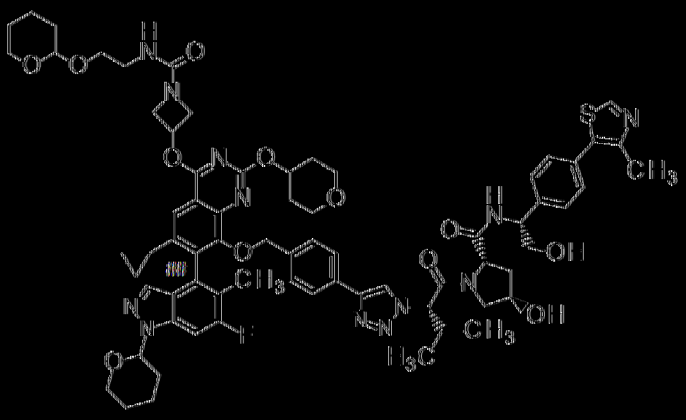
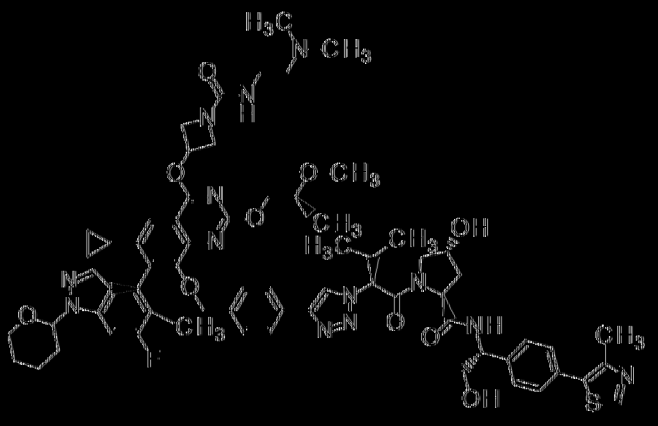
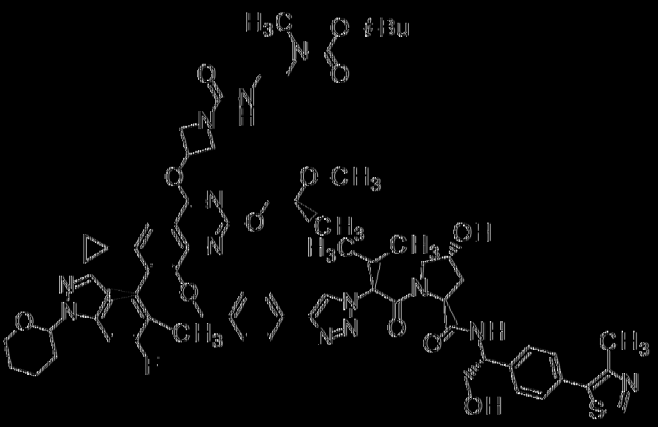
[0347]

[表5-22]

Ex	Str
159	
160	
161	
162	

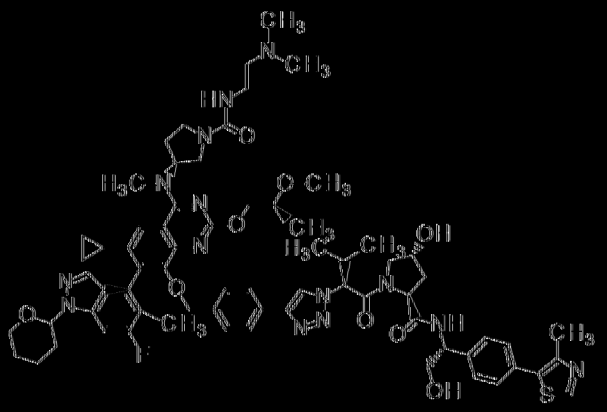
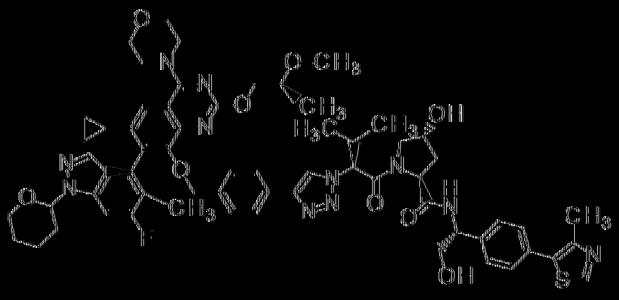
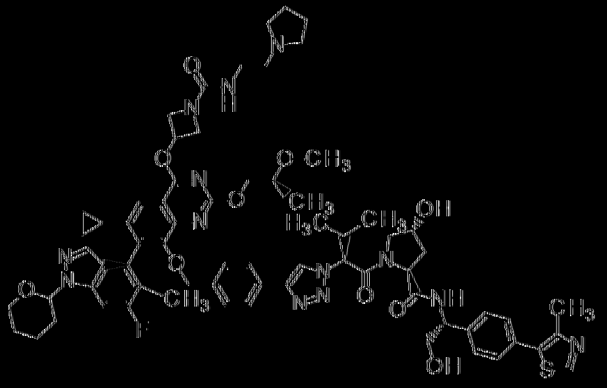
[0348]

[表5-23]

PEx	Str
163	
164	
165	
166	

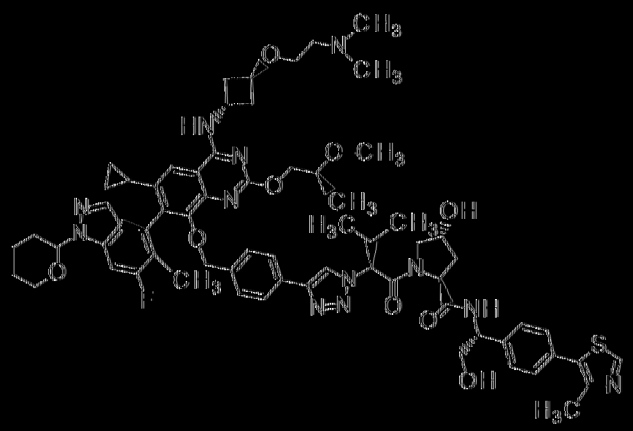
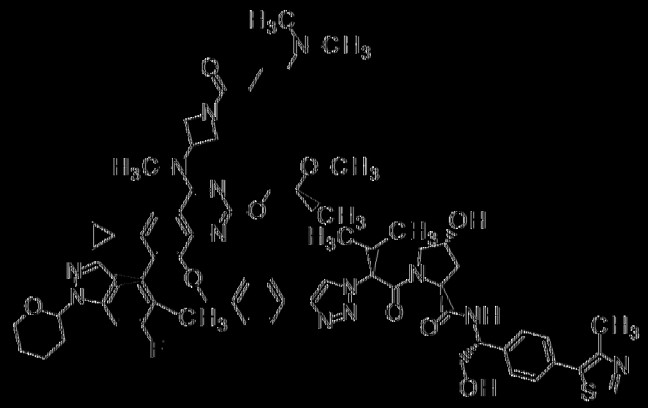
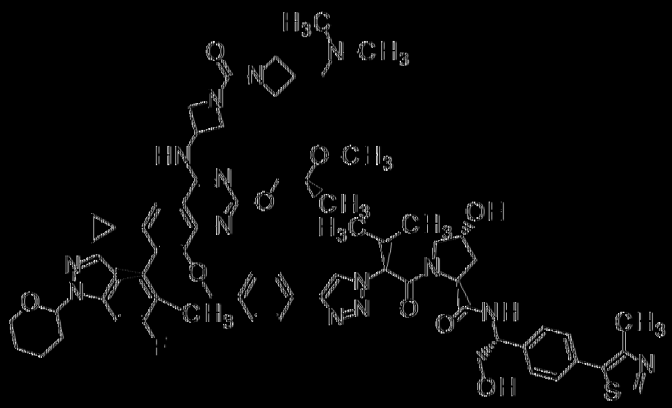
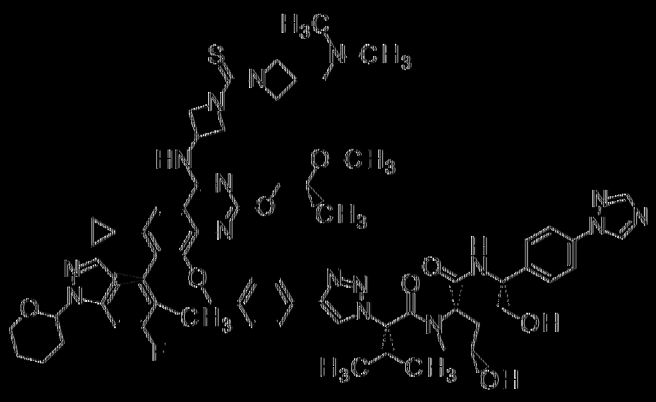
[0349]

[表5-24]

PEx	Str
167	
168	
169	
170	

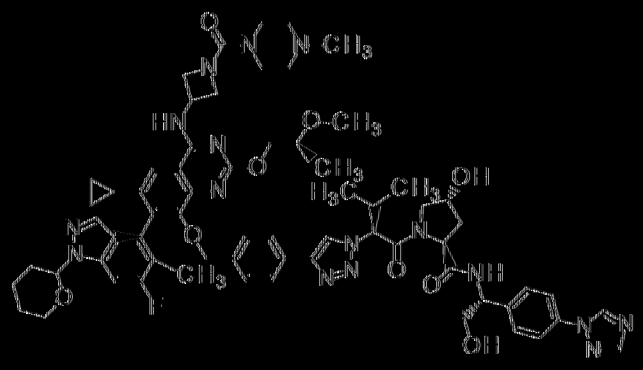
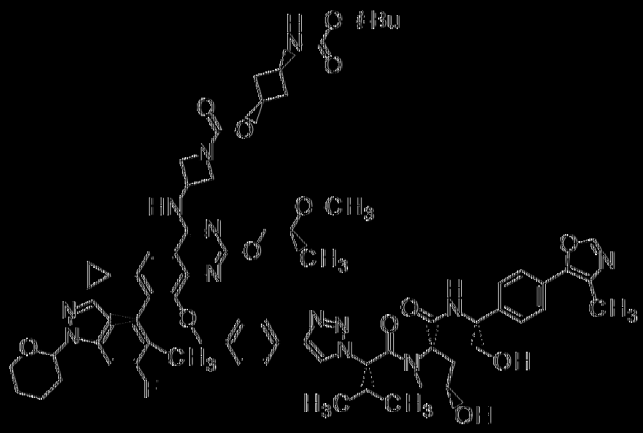
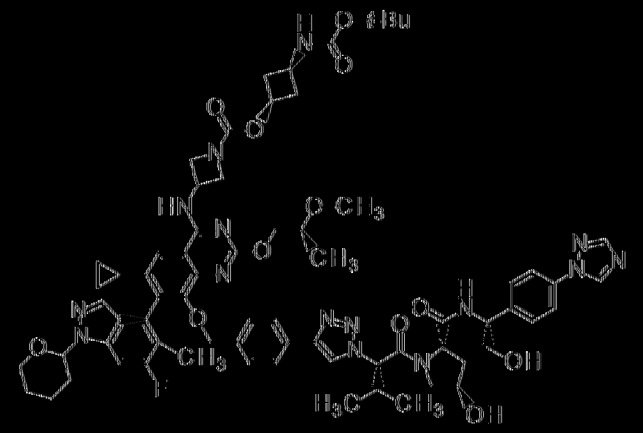
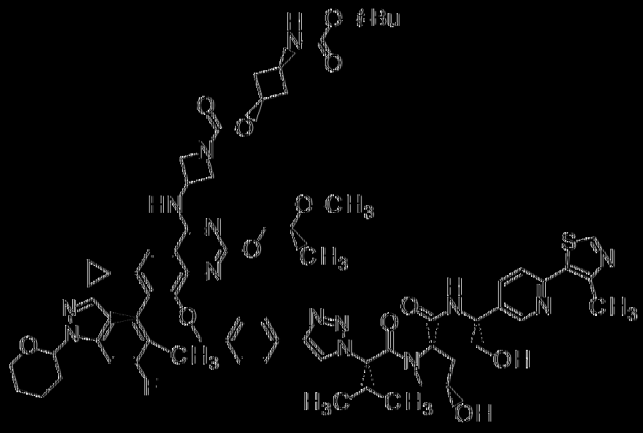
[0350]

[表5-25]

Ex	Str
171	
172	
173	
174	

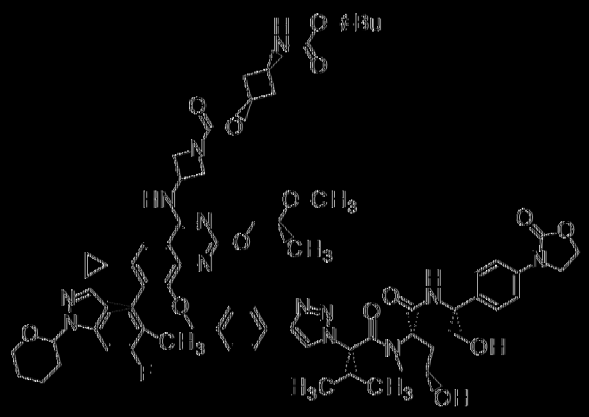
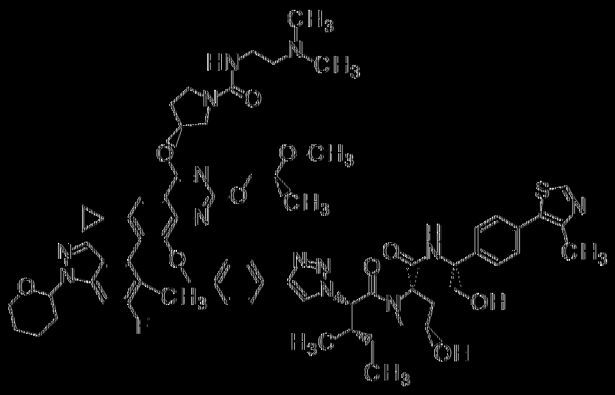
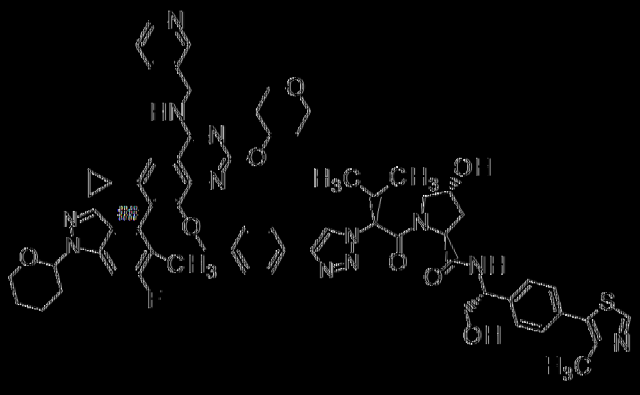
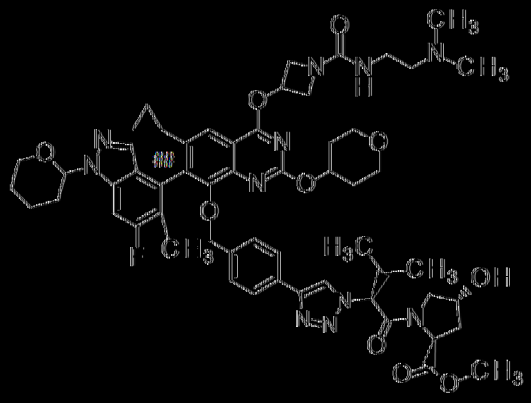
[0351]

[表5-2-6]

Ex	Str
175	
176	
177	
178	

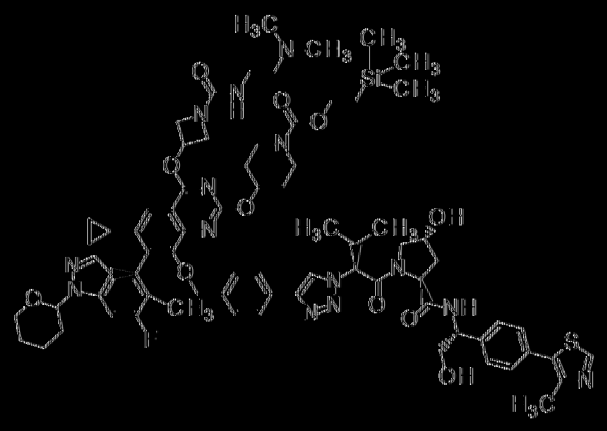
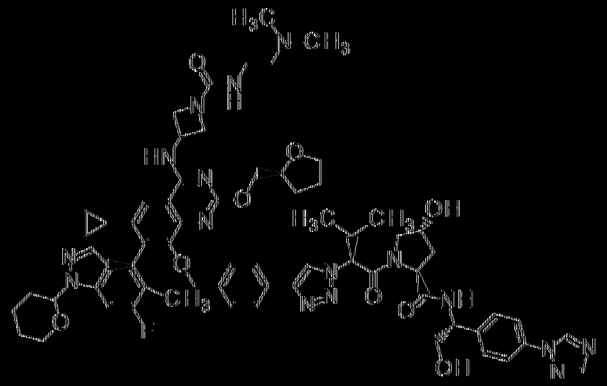
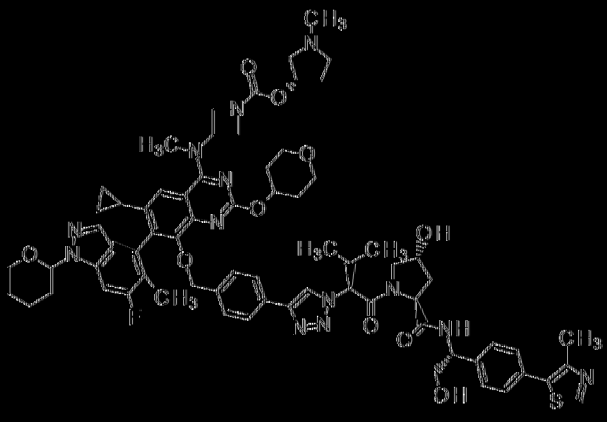
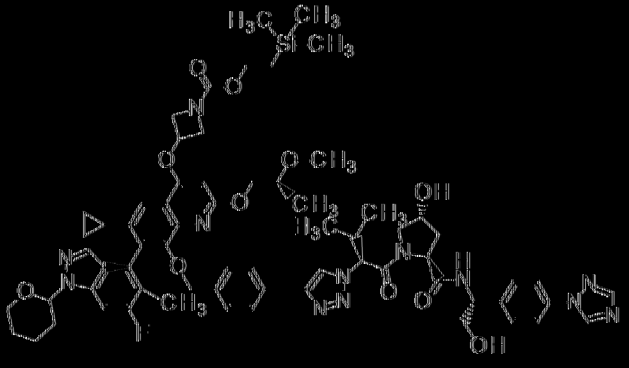
[0352]

[表5-27]

PEx	Str
179	
180	
181	
182	

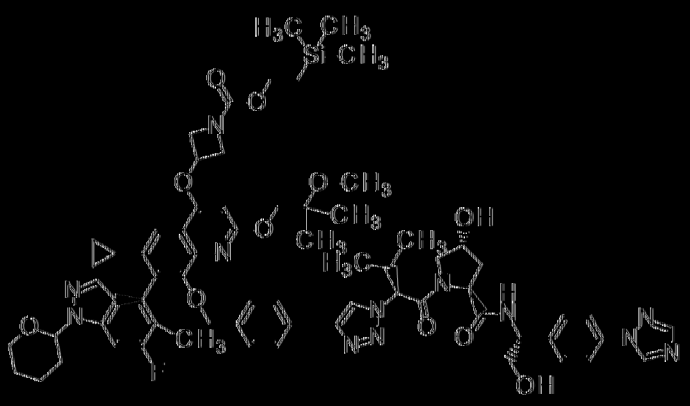
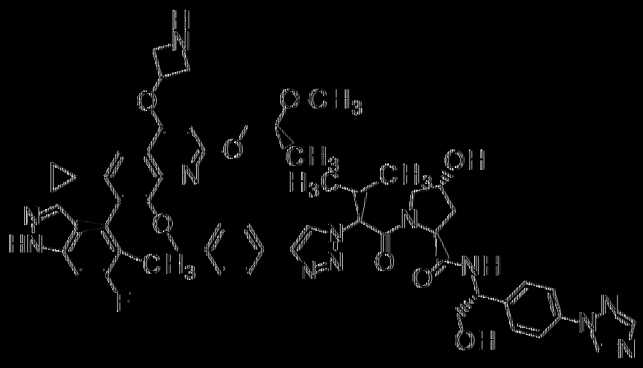
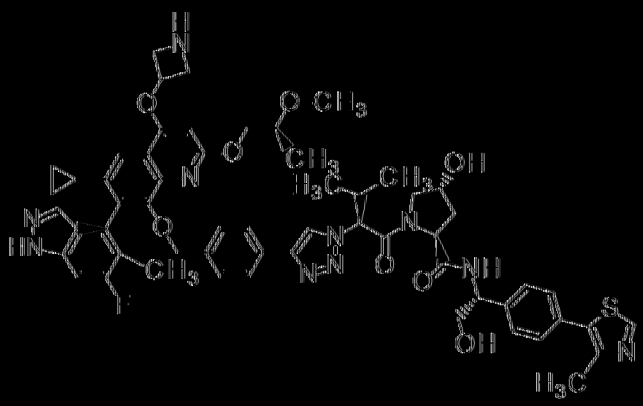
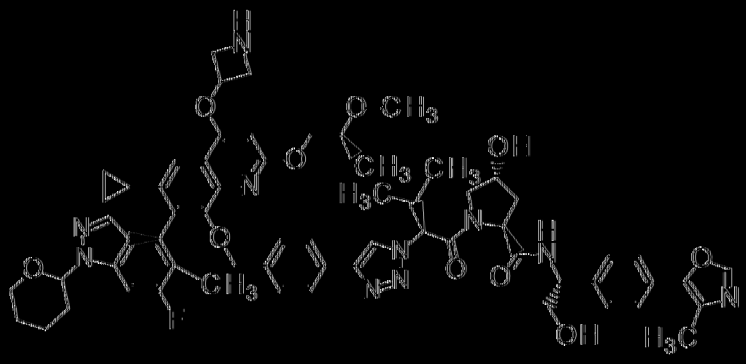
[0353]

[表5-28]

PEx	Str
183	
184	
185	
186	

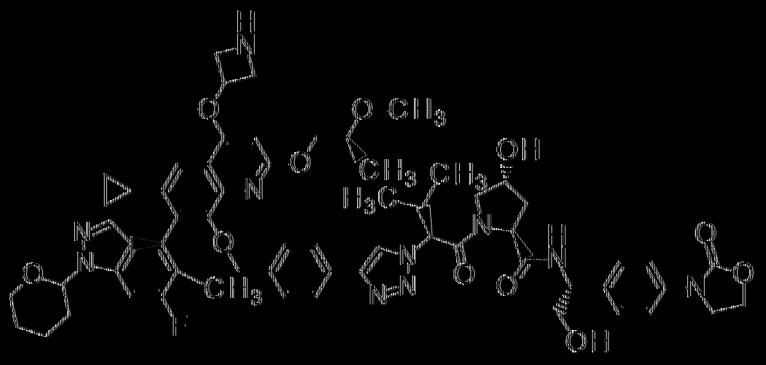
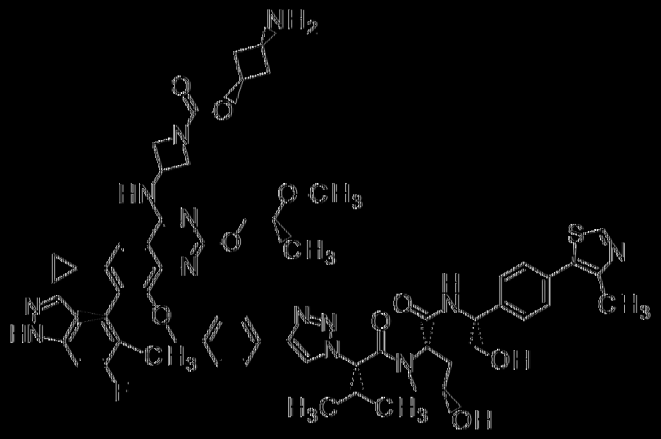
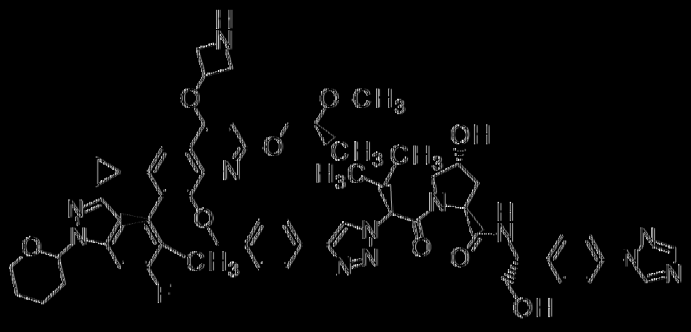
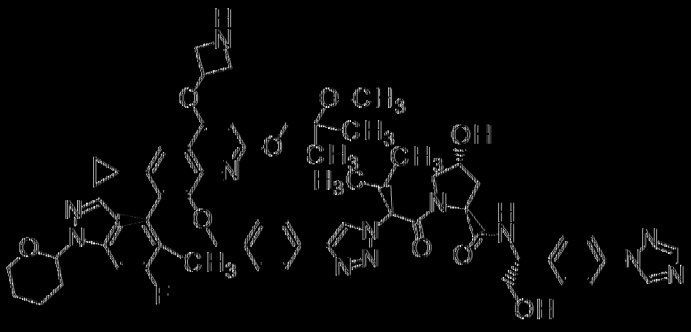
[0354]

[表5-29]

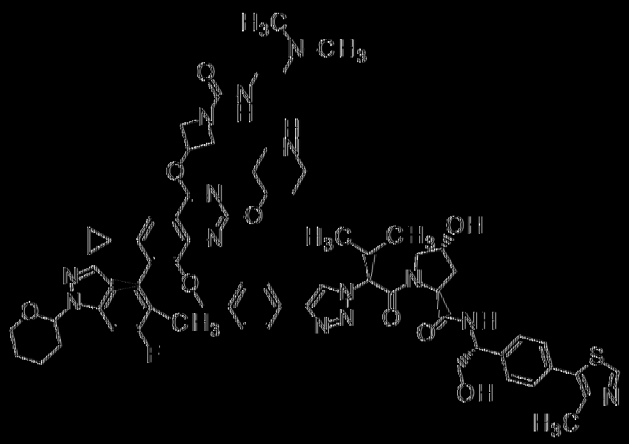
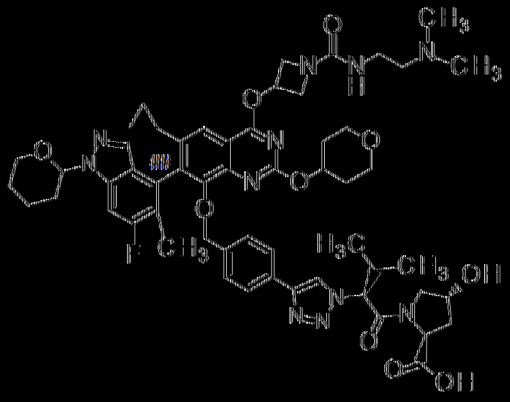
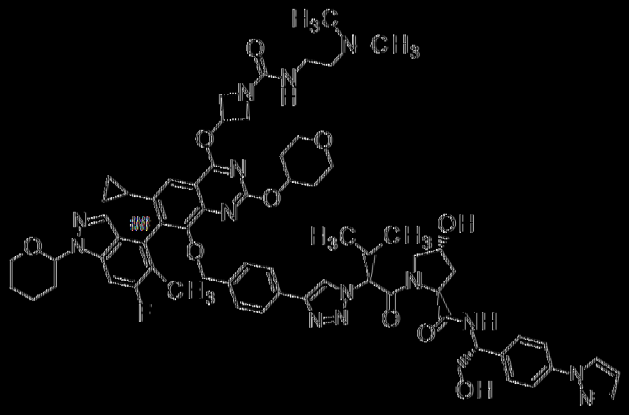
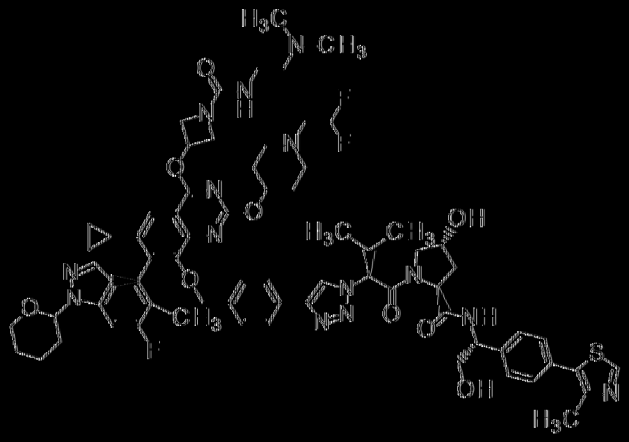
PEx	Str
187	
188	
189	
190	

[0355]

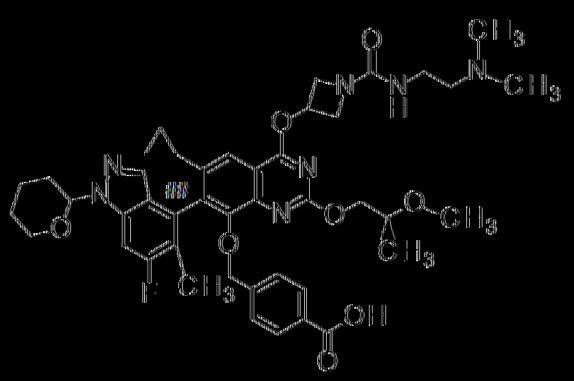
[表5-30]

PEx	Str
191	
192	
193	
194	

[表5-31]

PEx	Str
195	
196	
197	
198	

[表5-32]

PEx	Str
199	

【0356】

[表6-1]

PEx	PSyn	DAT
1	1	ESI+: 402.9, 404.9
2	2	ESI+: 480.9, 482.8[M+Na]+
3	3	ESI+: 416.1
4	4	ESI+: 383.9
5	5	ESI+: 419.9, 421.8
6	6	ESI+: 509.0[M+Na]+
7	7	ESI+: 527.0
8	8	ESI+: 446.0, 447.9
9	9	ESI+: 587.2
10	9	ESI+: 629.0
11	9	ESI+: 615.1
12	12	ESI+: 548.0, 550.1
13	13	ESI+: 707.1, 709.2[M+Na]+
14	14	ESI+: 503.4
15	14	ESI+: 543.2
16	14	ESI+: 529.3
17	17	ESI+: 601.5
18	18	NMR: 7.08-7.15 (m, 6H), 7.36-7.44 (m, 10H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.89 (d, 1H)
19	19	NMR: 2.34 (d, 3H), 7.07-7.13 (m, 6H), 7.36-7.43 (m, 9H), 7.51 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)
20	20	NMR: 1.21 (s, 12H), 2.44 (d, 3H), 7.04-7.11 (m, 6H), 7.34-7.44 (m, 9H), 7.49 (d, 1H), 8.09 (d, 1H)
21	21	ESI+: 813.4
22	21	ESI+: 853.6
23	21	ESI+: 681.5
24	24	ESI+: 911.5
25	25	ESI+: 911.5
26	25	ESI+: 853.4
27	27	ESI+: 867.5[M+Na]+
28	27	ESI+: 867.5[M+Na]+
29	29	ESI+: 653.5
30	30	ESI+: 797.6
31	31	ESI+: 829.7
32	31	ESI+: 965.5[M+Na]+
33	33	ESI+: 763.5[M+Na]+
34	33	ESI+: 749.4
35	33	ESI+: 763.5[M+Na]+

【0357】

[表6-2]

PEx	PSyn	DAT
36	36	ESI+: 725.4
37	37	ESI+: 877.5[M+Na]+
38	37	ESI+: 863.4
39	37	ESI+: 877.6[M+Na]+
40	40	ESI+: 839.8
41	41	ESI+: 851.5
42	41	ESI+: 851.6
43	41	ESI+: 1006.9
44	41	ESI+: 892.5
45	41	ESI+: 841.6
46	41	ESI+: 876.6
47	41	ESI+: 863.5
48	33	ESI+: 737.7
49	37	ESI+: 885.7
50	50	ESI+: 637.5
51	50	ESI+: 649.3
52	50	ESI+: 637.4
53	50	ESI+: 814.8[M+Na]+
54	50	ESI+: 678.5
55	50	ESI+: 671.5
56	50	ESI+: 662.7
57	50	ESI+: 649.4
58	58	ESI+: 835.6
59	58	ESI+: 939.6
60	58	ESI+: 849.5
61	33	ESI+: 835.7
62	40	ESI+: 949.5
63	63	ESI+: 442.4[M+Na]+
64	63	ESI+: 322.4
65	29	ESI+: 681.6
66	63	ESI+: 348.3
67	67	ESI+: 381.3[M+Na]+
68	67	ESI+: 188.1
69	67	ESI+: 274.4
70	67	ESI+: 214.2

【0358】

[表6-3]

PEx	PSyn	DAT
71	67	ESI+: 315.3
72	67	ESI+: 202.2
73	67	ESI+: 287.3
74	74	ESI+: 347.4
75	74	ESI+: 299.3
76	76	ESI+: 329.2
77	77	ESI+: 334.3
78	78	ESI+: 295.2[M+Na]+
79	79	ESI+: 286.4
80	79	ESI+: 188.1
81	79	ESI+: 214.3
82	79	ESI+: 213.3
83	79	ESI+: 200.2
84	84	ESI+: 267.1[M+Na]+
85	85	ESI+: 187.1
86	86	ESI+: 215.2
87	85	ESI+: 199.1
88	85	ESI+: 229.2
89	89	NMR: 1.37 (s, 9H), 2.02-2.22 (m, 4H), 2.53 (s, 6H), 2.88 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.90-4.08 (m, 2H), 7.17 (d, 1H)
90	85	ESI+: 159.2
91	91	ESI+: 273.1
92	92	ESI+: 380.2[M+Na]+
93	92	ESI+: 313.1
94	94	ESI+: 345.4
95	94	ESI+: 344.2
96	94	ESI+: 385.2[M+Na]+
97	97	ESI+: 335.2
98	97	ESI+: 376.2
99	97	ESI+: 349.2
100	100	ESI+: 235.2
101	101	ESI+: 205.3
102	101	ESI+: 236.1
103	101	ESI+: 226.2[M+Na]+
104	101	ESI+: 245.1[M+Na]+
105	100	ESI+: 249.2

【0359】

[表6-4]

PEx	PSyn	DAT
106	106	ESI+: 416.1, 418.0[M+Na]+
107	107	ESI+: 345.1
108	97	ESI+: 362.3
109	100	ESI+: 262.3
110	110	ESI+: 359.3
111	101	ESI+: 219.2
112	112	ESI+: 547.6
113	113	ESI+: 517.6
114	112	ESI+: 548.3
115	113	ESI+: 535.5
116	113	ESI+: 531.4
117	112	ESI+: 574.6
118	118	ESI+: 473.5
119	119	ESI+: 443.5
120	119	ESI+: 474.3
121	119	ESI+: 461.4
122	119	ESI+: 457.3
123	123	ESI+: 474.4
124	124	ESI+: 448.3
125	125	ESI+: 348.2
126	123	ESI+: 447.3
127	112	ESI+: 583.5[M+Na]+
128	118	ESI+: 487.3
129	129	ESI+: 881.7
130	36	ESI+: 777.7
131	40	ESI+: 891.8
132	132	ESI+: 500.5
133	133	ESI+: 625.2
134	134	ESI+: 904.6
135	134	ESI+: 781.4
136	134	ESI+: 875.4
137	134	ESI+: 806.7
138	134	ESI+: 892.5
139	134	ESI+: 833.8
140	134	ESI+: 701.5

【0360】

[表6-5]

PEx	PSyn	DAT
141	134	ESI+: 706.5
142	134	ESI+: 832.4
143	134	ESI+: 777.7
144	134	ESI+: 806.8
145	134	ESI+: 818.6
146	134	ESI+: 831.5
147	134	ESI+: 847.5
148	134	ESI+: 817.7
149	134	ESI+: 820.8
150	134	ESI+: 731.5
151	134	ESI+: 739.7
152	134	ESI+: 818.7
153	134	ESI+: 961.8
154	134	ESI+: 847.7
155	134	ESI+: 840.7
156	134	ESI+: 719.5
157	134	ESI+: 726.7
158	134	ESI+: 817.5
159	134	ESI+: 820.6
160	33	ESI+: 730.7
161	37	ESI+: 844.7
162	162	ESI+: 1398.8[M+Na]+
163	162	ESI+: 1253.3
164	162	ESI+: 1370.6[M+Na]+
165	162	ESI+: 1278.9
166	162	ESI+: 1365.1
167	162	ESI+: 1305.6
168	162	ESI+: 1173.9
169	162	ESI+: 1178.7
170	162	ESI+: 1304.6
171	162	ESI+: 1250.1
172	162	ESI+: 1290.7
173	162	ESI+: 1326.1[M+Na]+
174	162	ESI+: 1311.5[M+Na]+
175	162	ESI+: 1281.7[M+Na]+

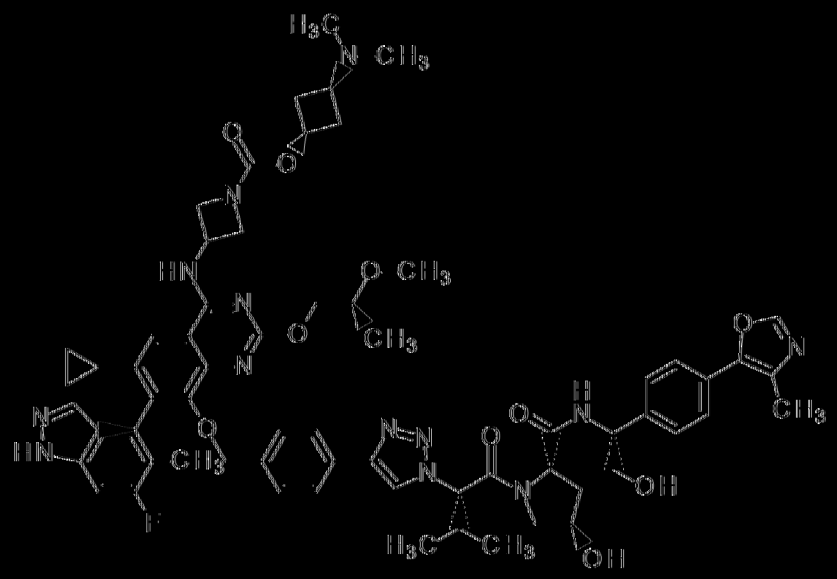
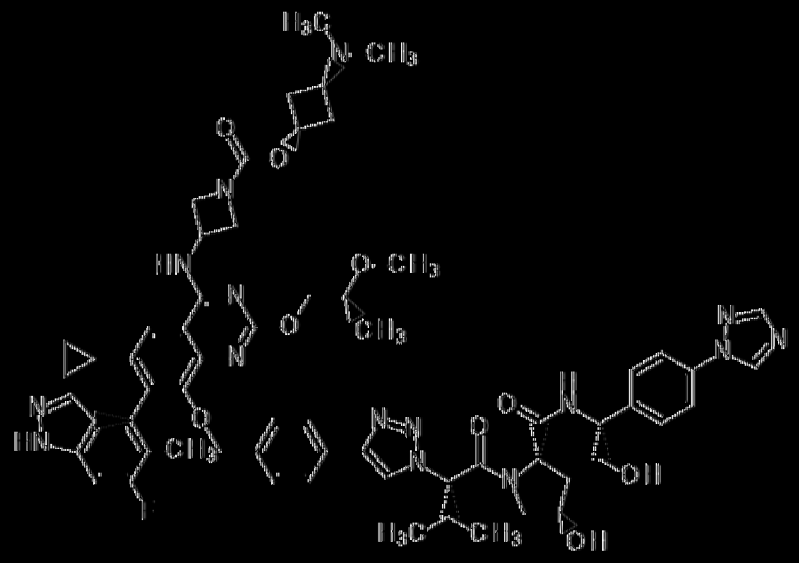
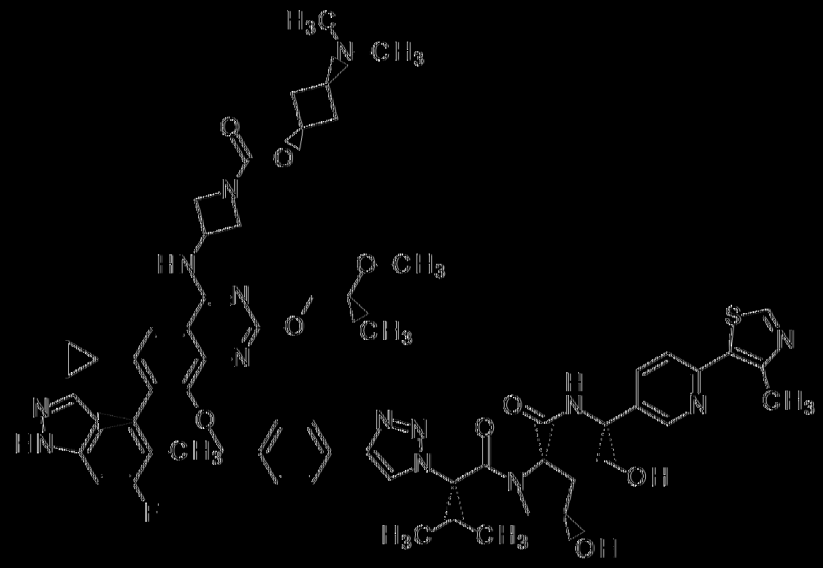
【0361】

[表6-6]

PEx	PSyn	DAT
176	162	ESI-: 1358.7
177	162	ESI+: 1368.7[M+Na]+
178	162	ESI-: 1375.8
179	162	ESI+: 1364.6
180	162	ESI+: 1328.7[M+Na]+
181	162	ESI+: 1211.1
182	162	ESI+: 1088.9
183	162	ESI+: 1433.6
184	162	ESI+: 1259.9
185	162	ESI-: 1314.8
186	186	ESI+: 1299.5[M+Na]+
187	186	ESI+: 1292.4
188	188	ESI+: 1050.7
189	188	ESI+: 1080.5
190	190	ESI+: 1147.4
191	190	ESI+: 1151.6
192	192	ESI+: 1214.4[M+Na]+
193	193	ESI+: 1155.7[M+Na]+
194	193	ESI+: 1147.6
195	195	ESI+: 1290.8
196	196	ESI-: 1072.6
197	197	ESI+: 1260.1
198	198	ESI+: 1354.3
199	199	ESI+: 826.7

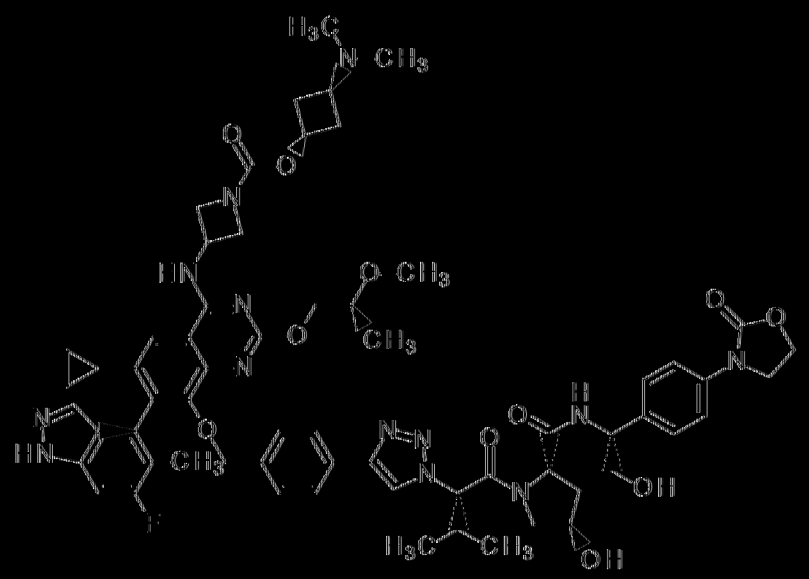
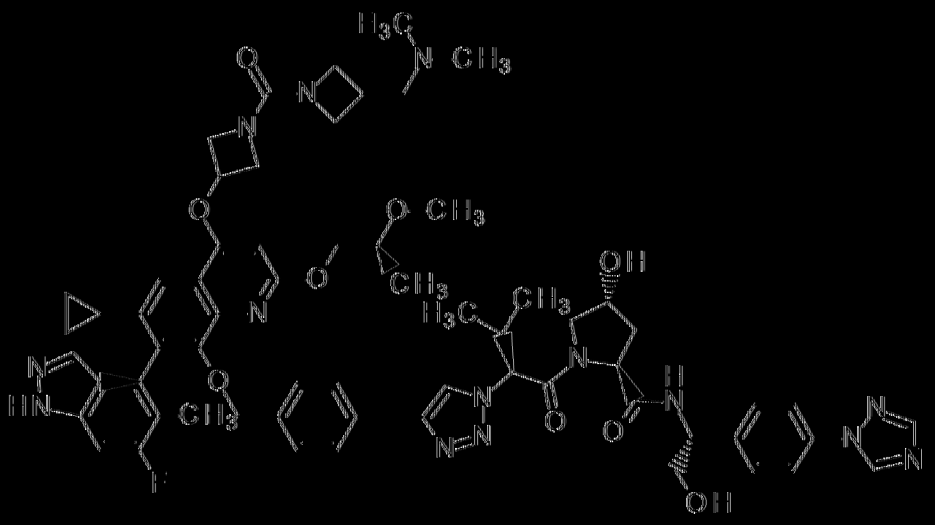
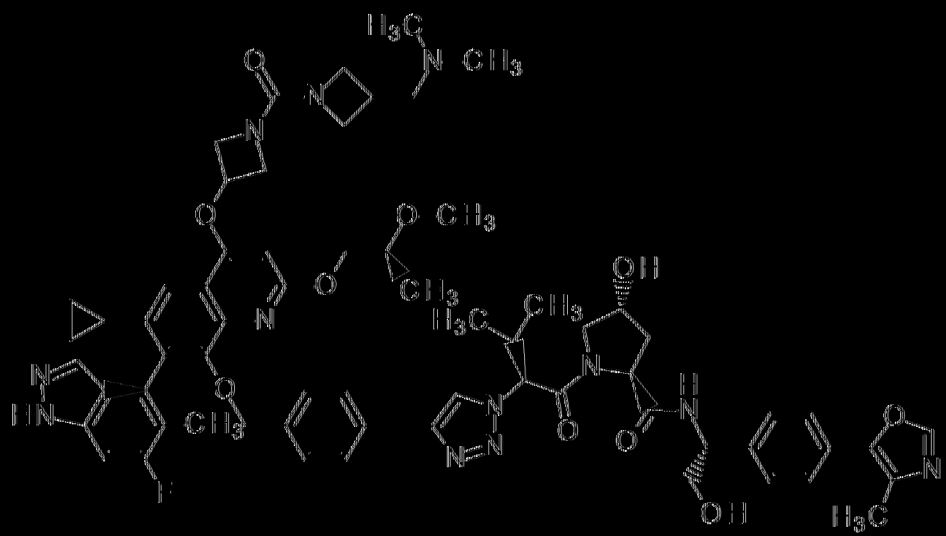
【0362】

[表7-1]

Ex	Str
1	
2	
3	

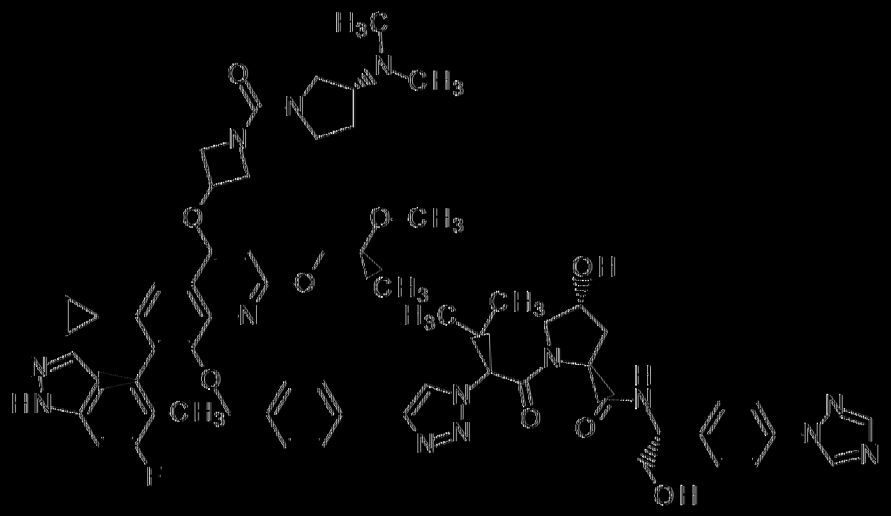
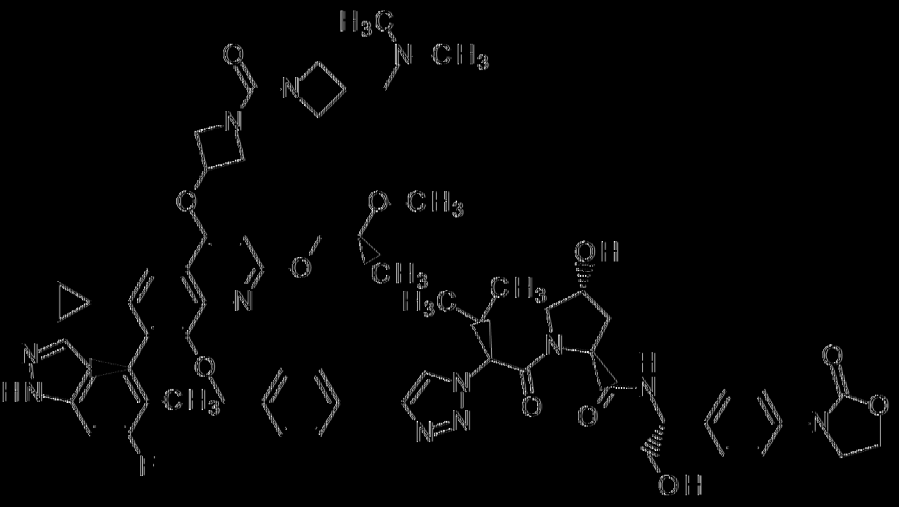
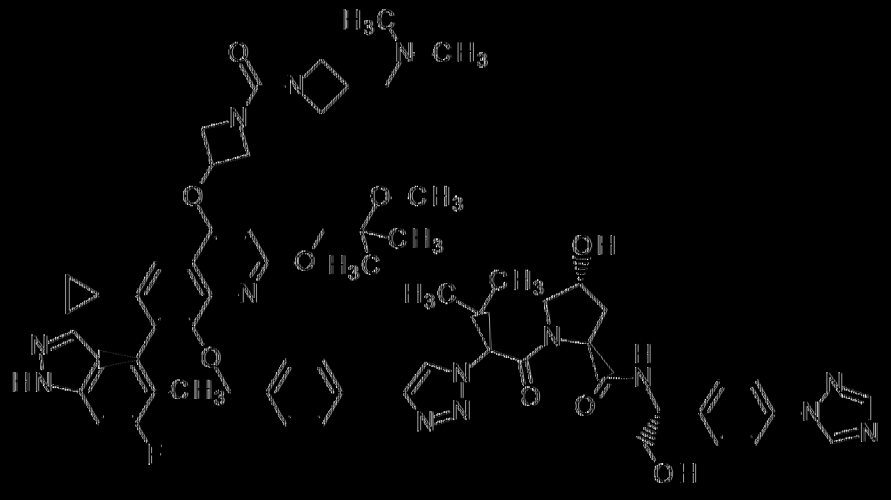
[0363]

[表7-2]

Ex	Str
4	
5	
6	

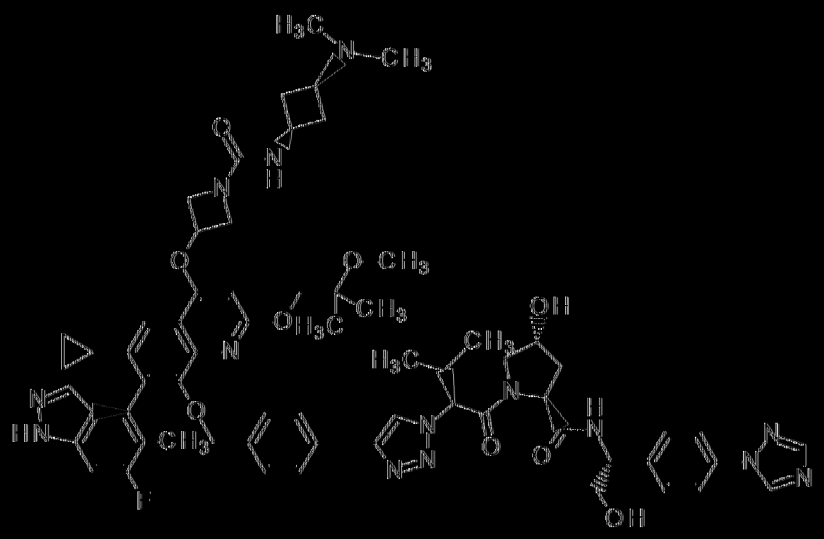
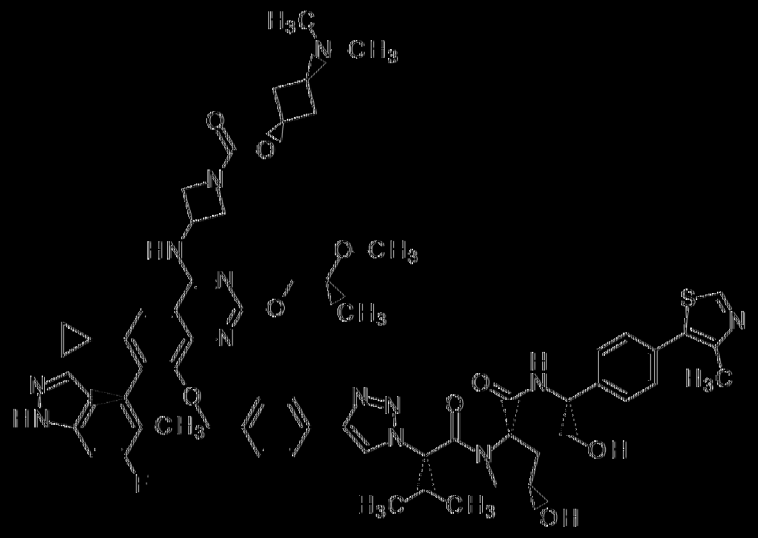
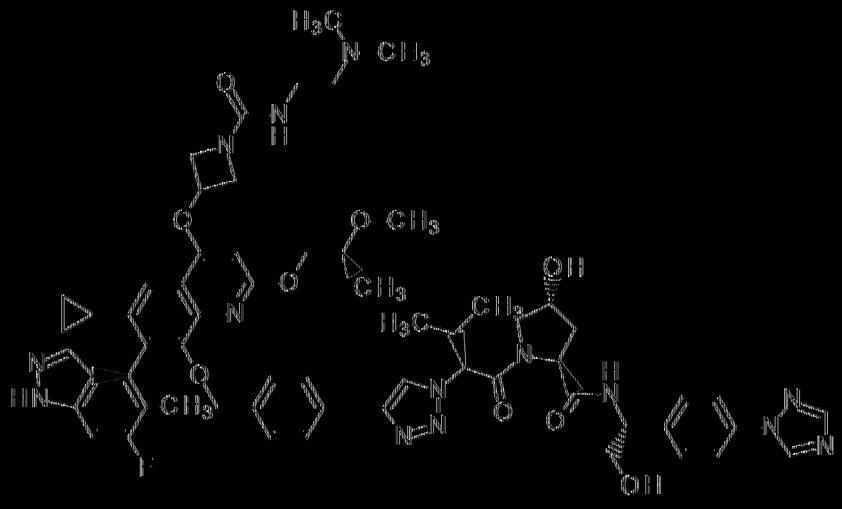
[0364]

[表7-3]

Ex	Str
7	
8	
9	

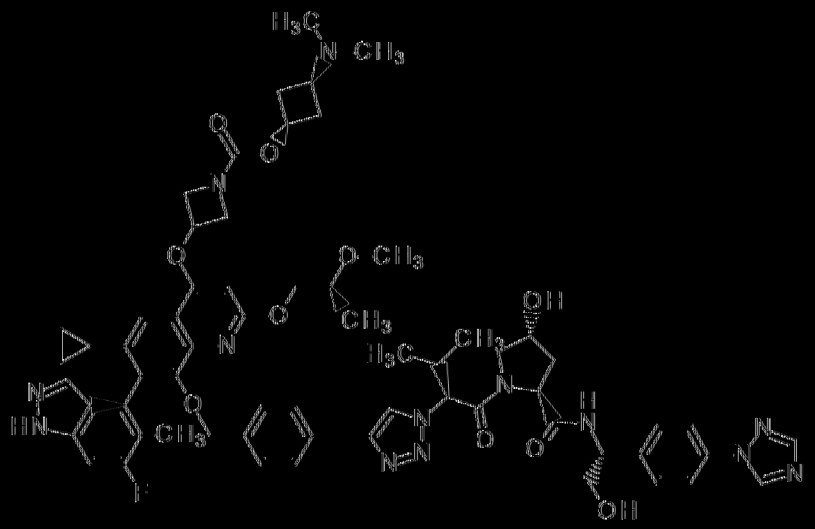
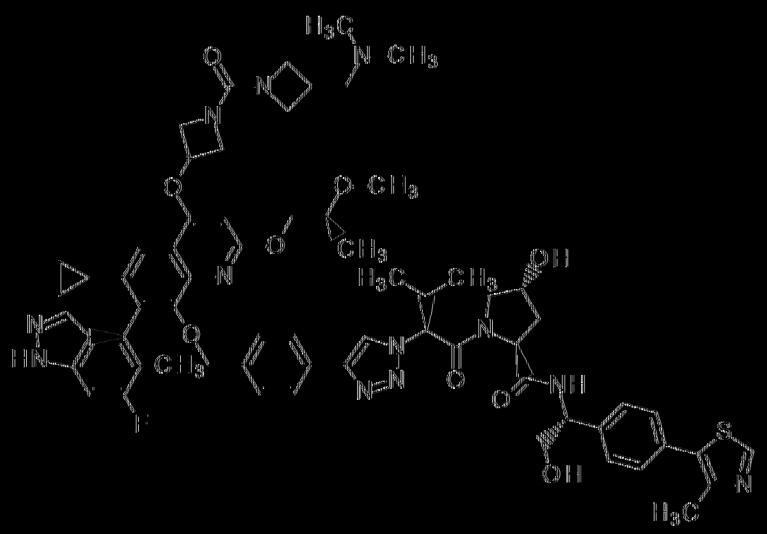
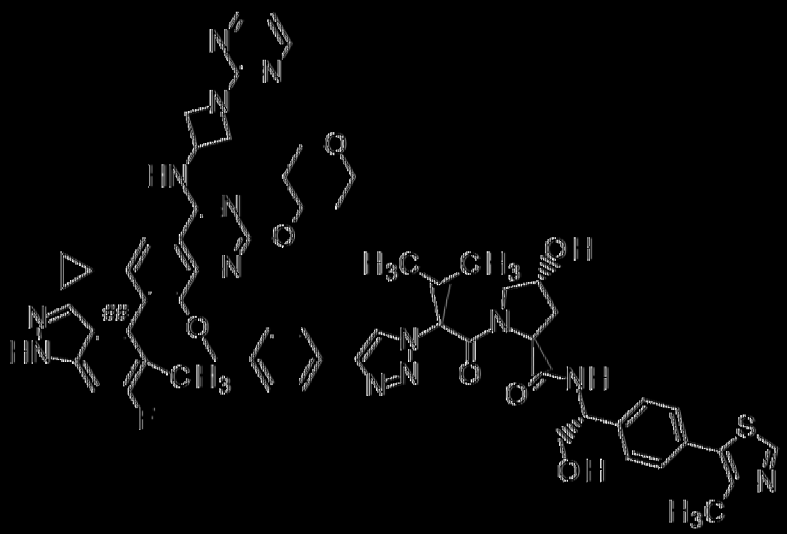
[0365]

[表7-4]

Ex	Str
10	
11	
12	

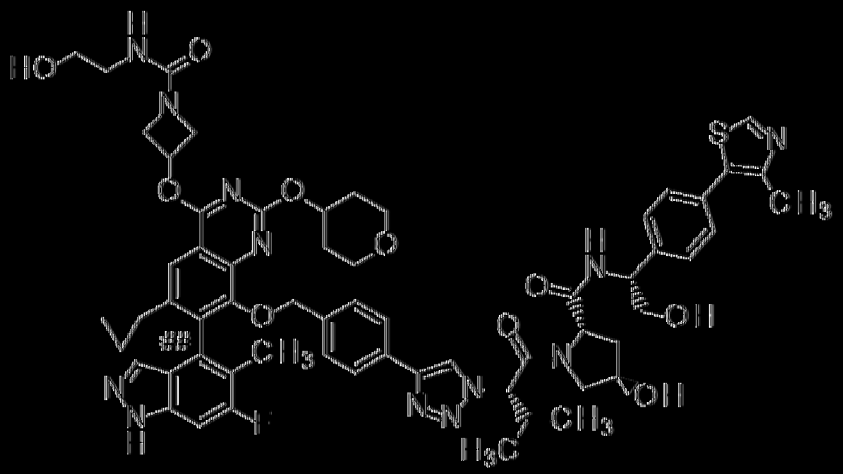
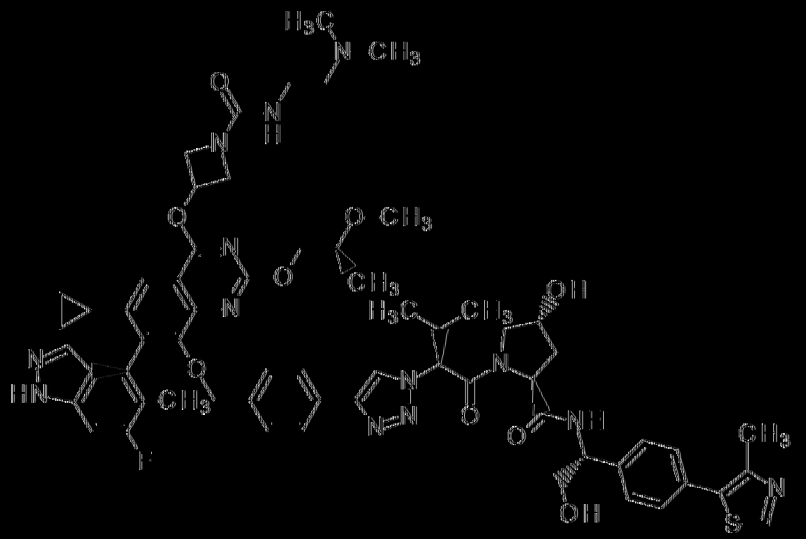
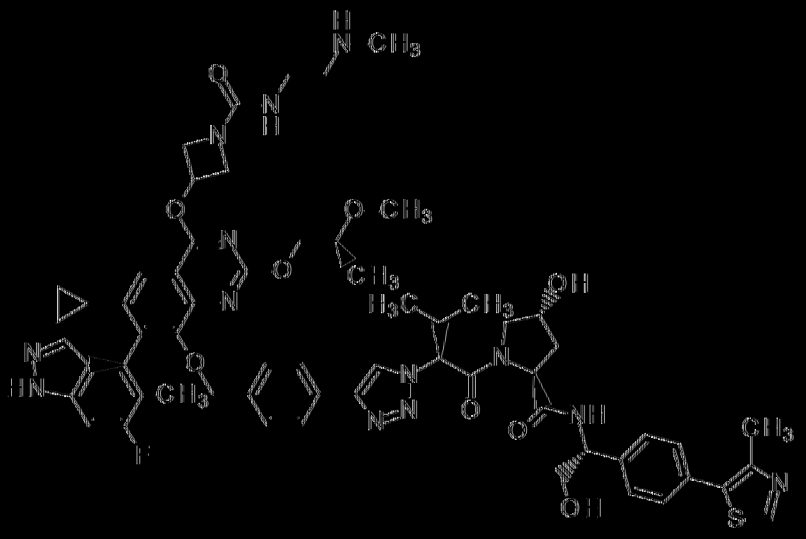
[(0366)]

[表7-5]

Ex	Str
13	
14	
15	

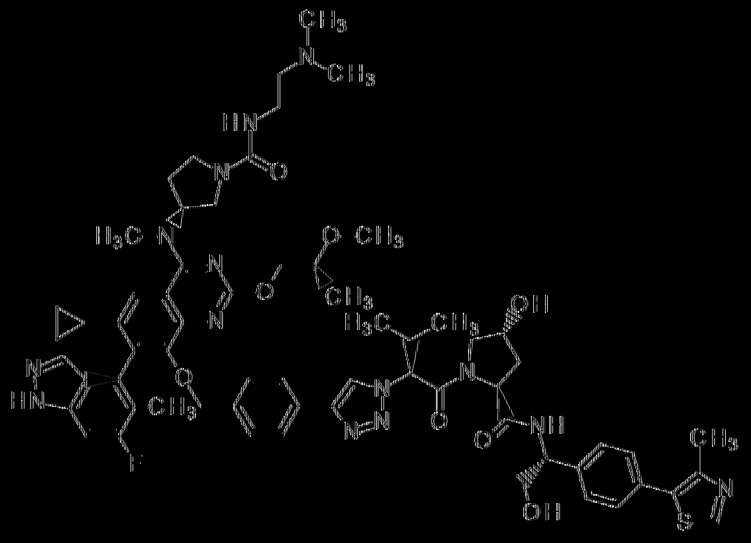
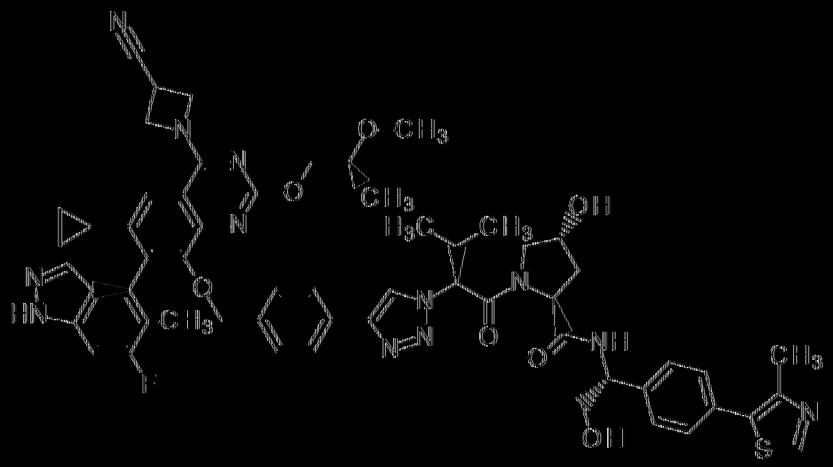
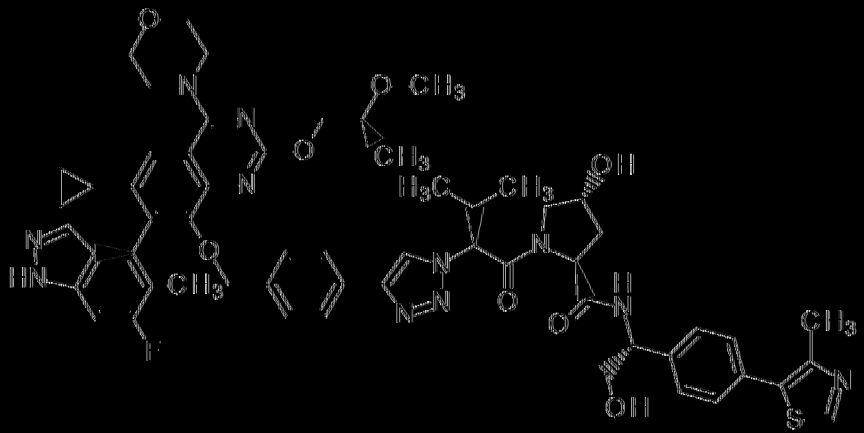
[0367]

[表7-6]

Ex	Str
16	
17	
18	

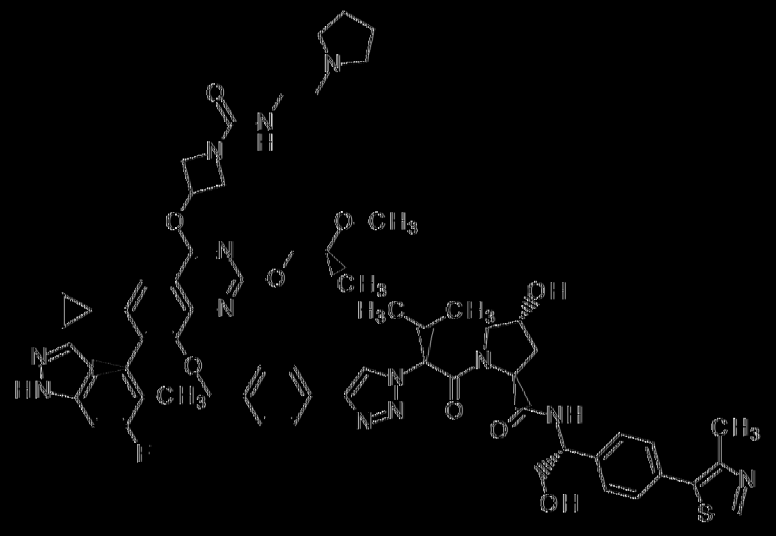
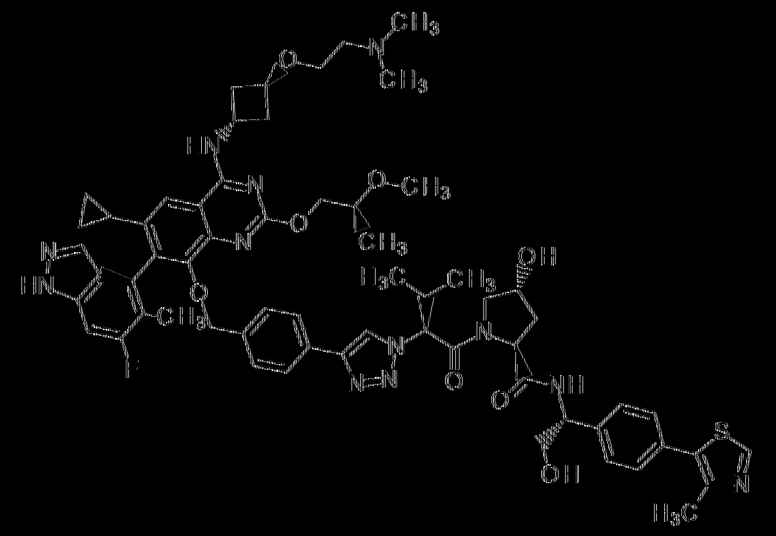
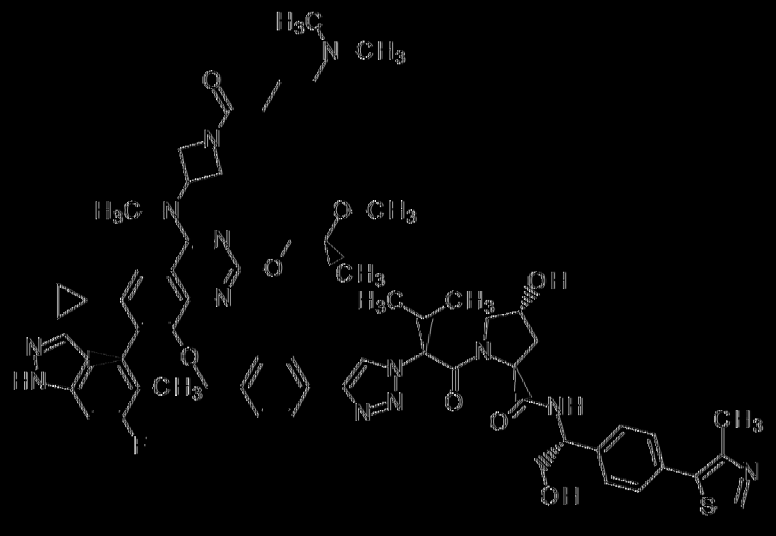
[0368]

[表1-1]

Ex	Str
19	
20	
21	

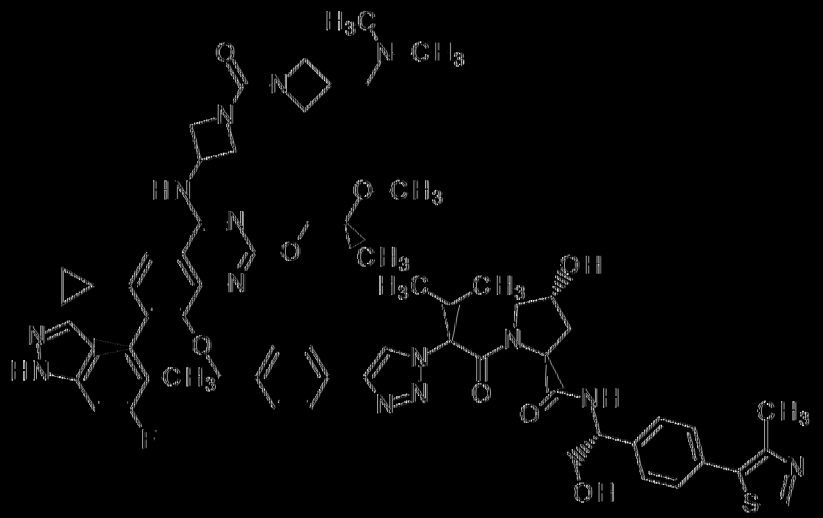
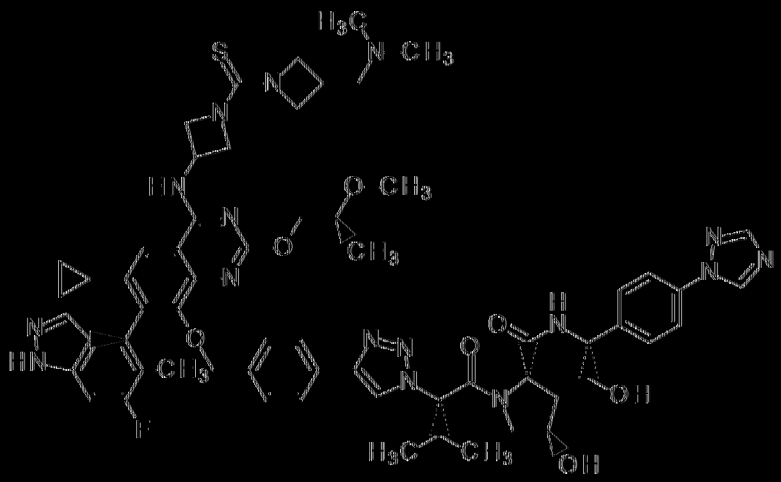
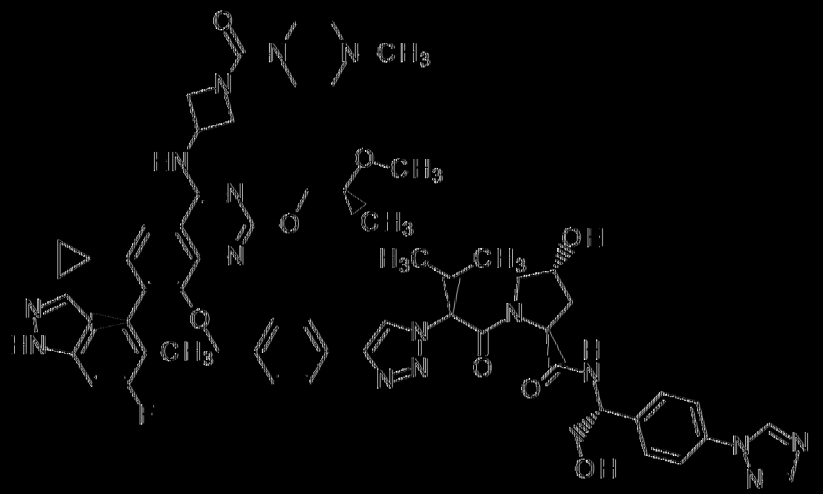
[0369]

[表7-8]

Ex	Str
22	
23	
24	

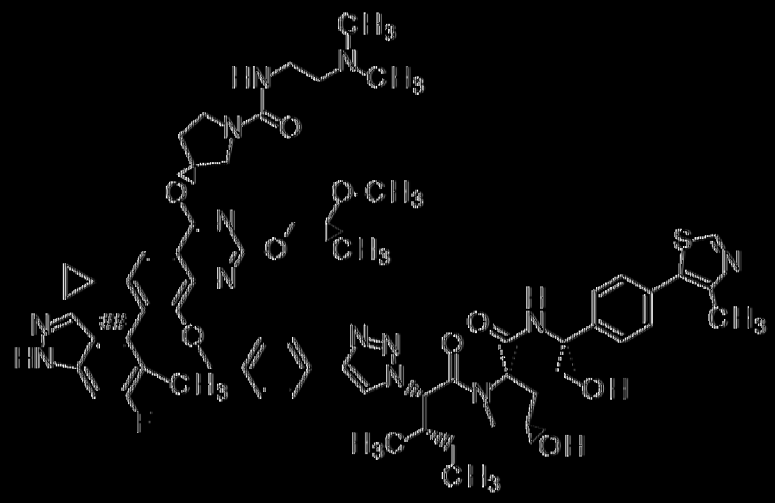
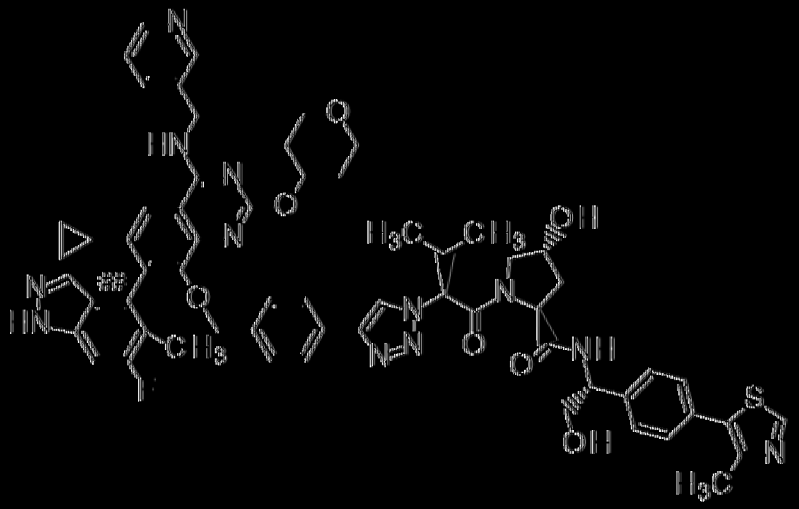
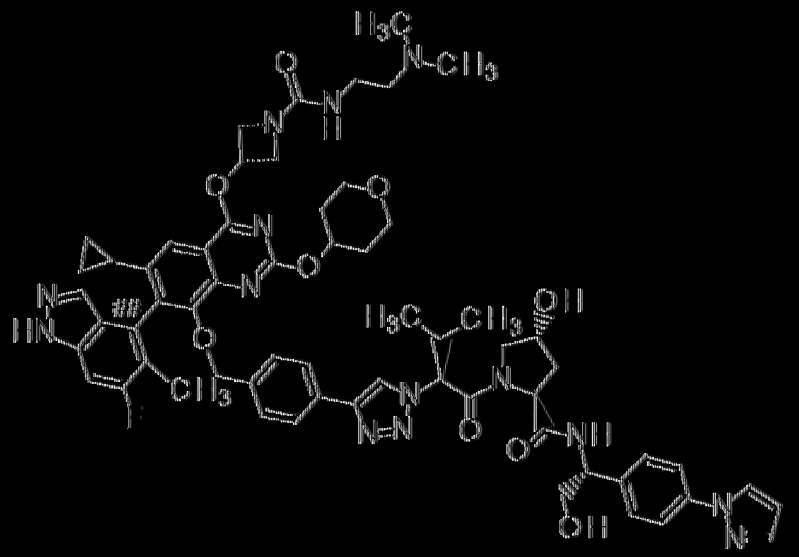
[0370]

[表7-9]

Ex	Str
25	
26	
27	

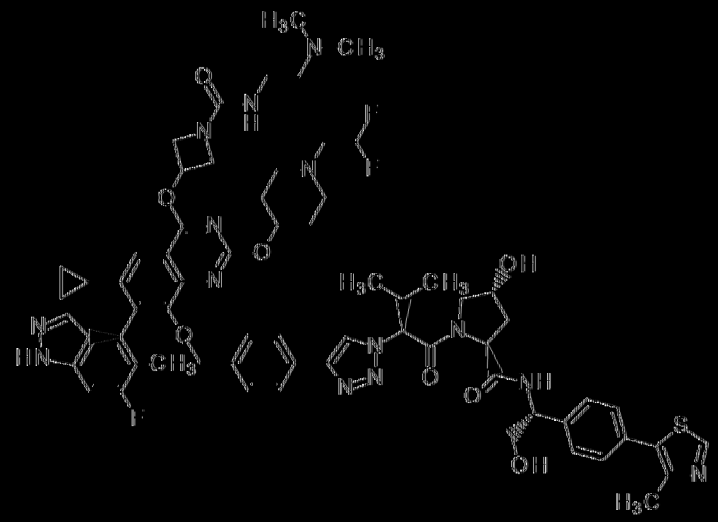
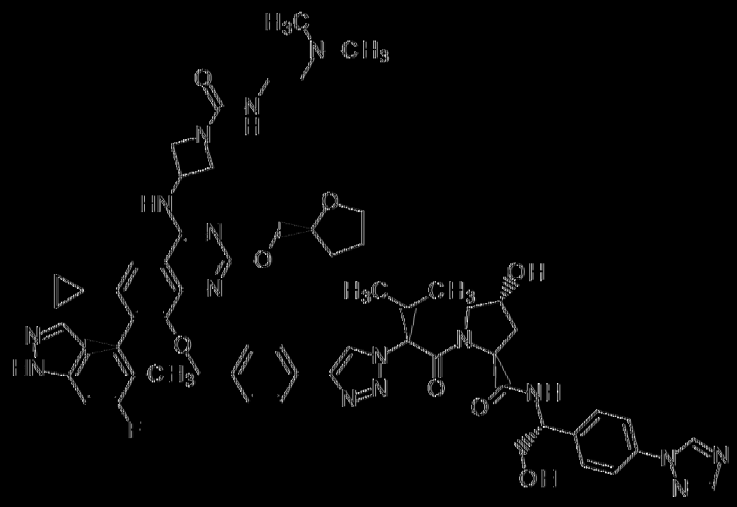
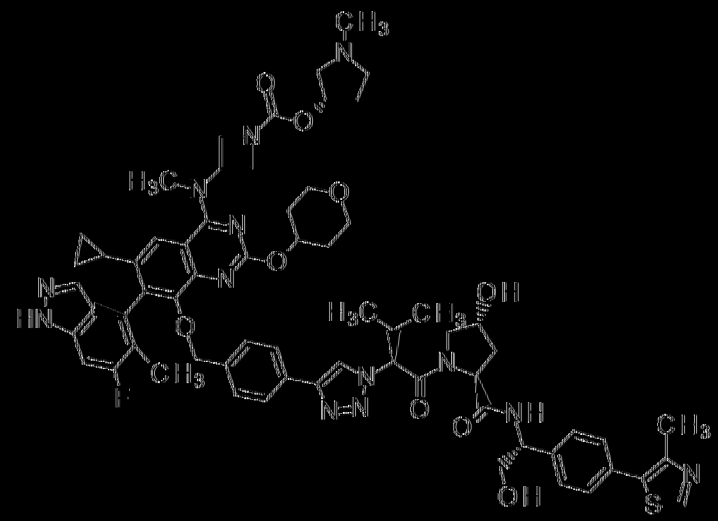
[0371]

[表7-10]

Ex	Str
28	
29	
30	

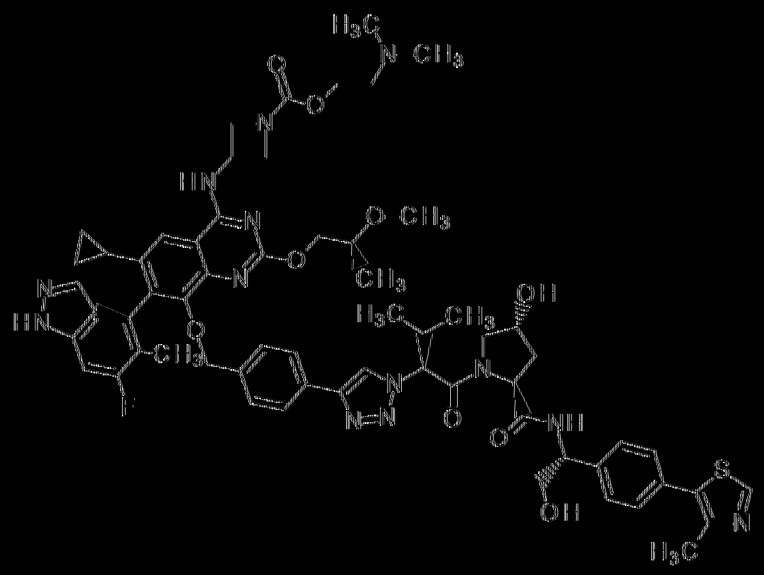
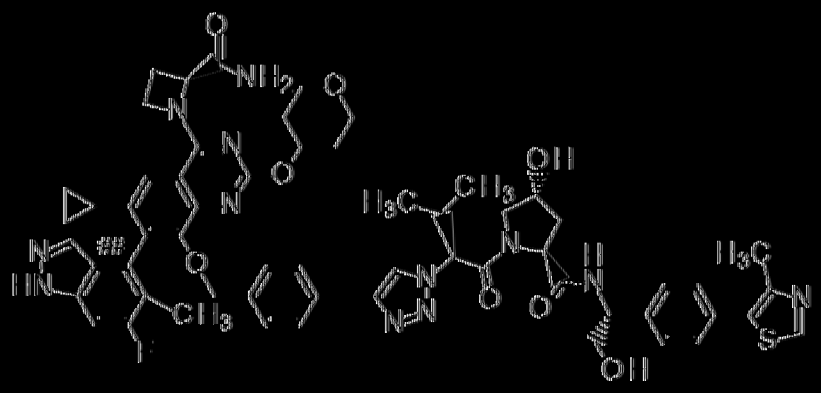
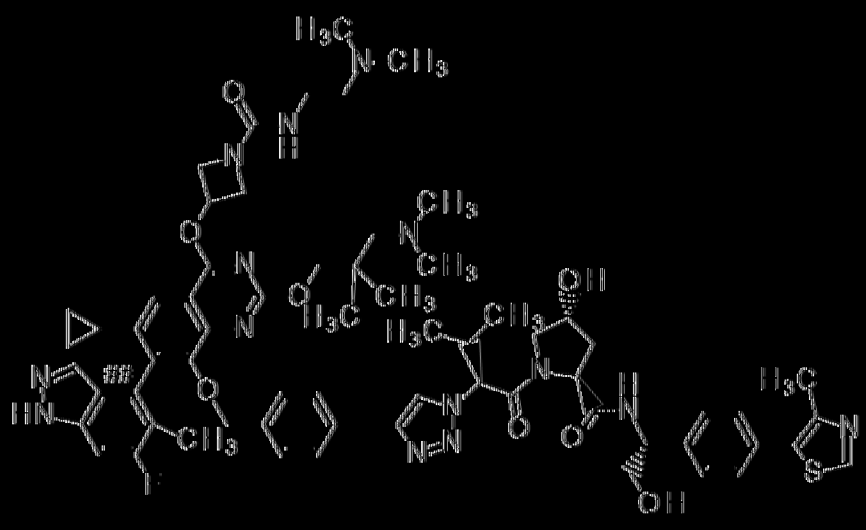
[0372]

[表7-11]

Ex	Str
31	
32	
33	

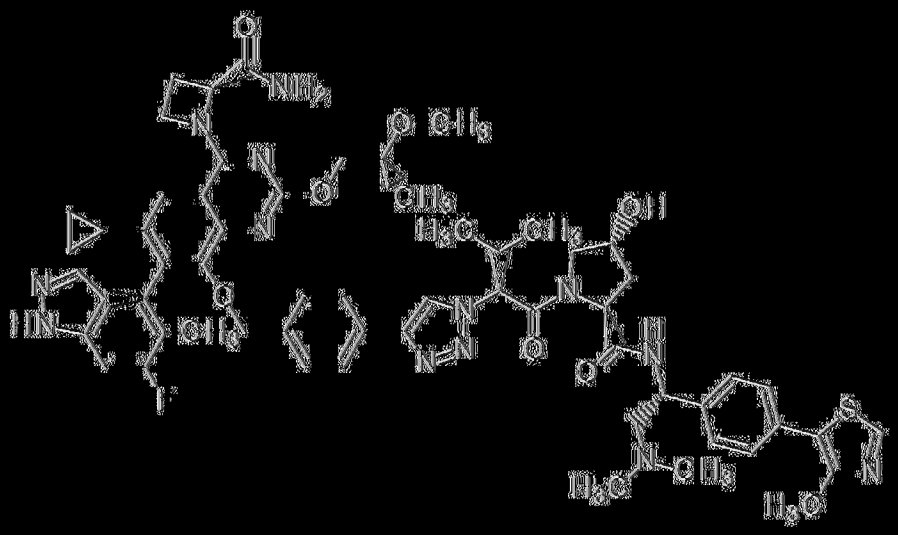
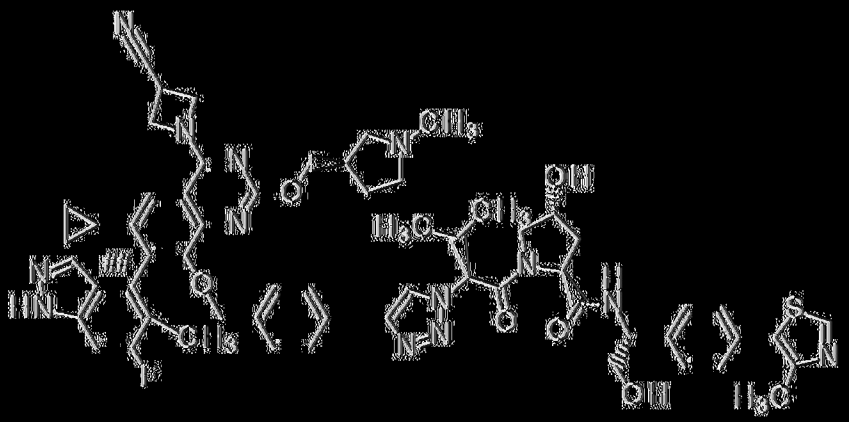
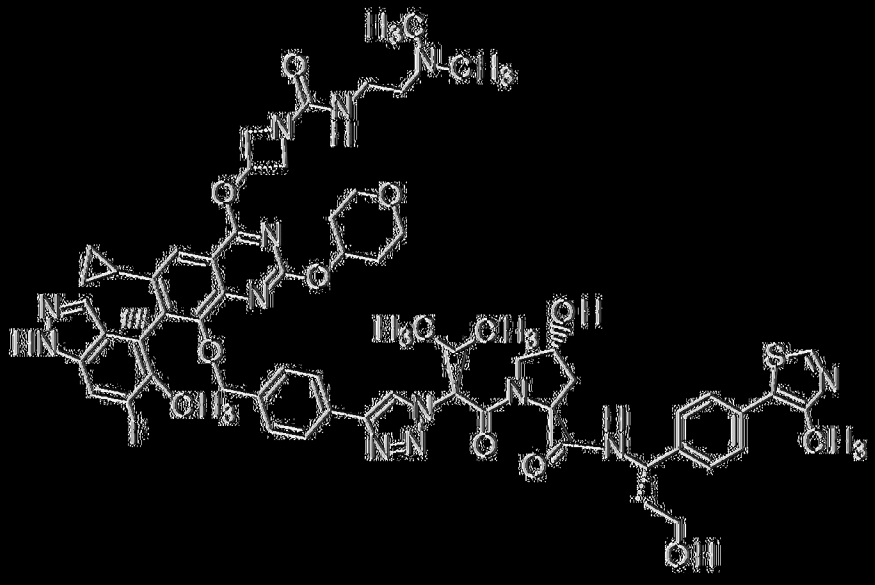
[0373]

[表7-12]

Ex	Str
34	
35	
36	

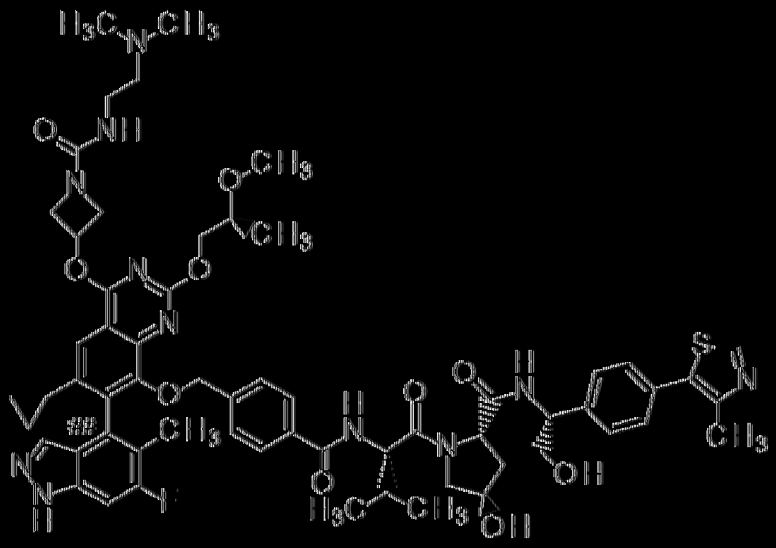
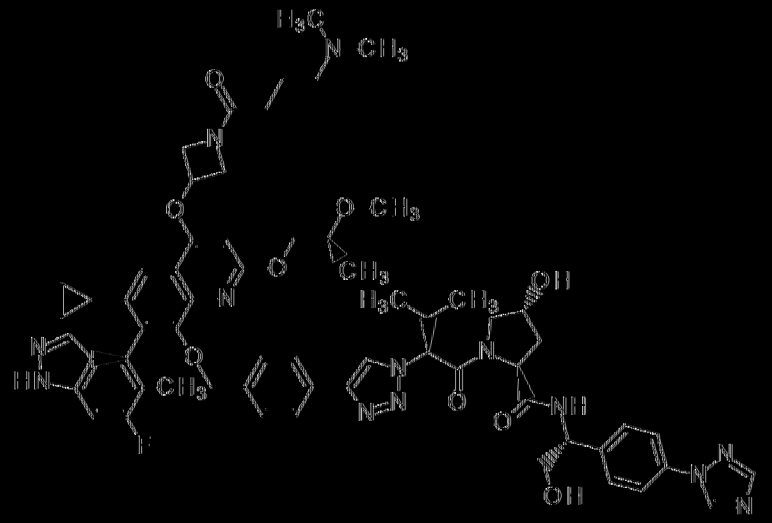
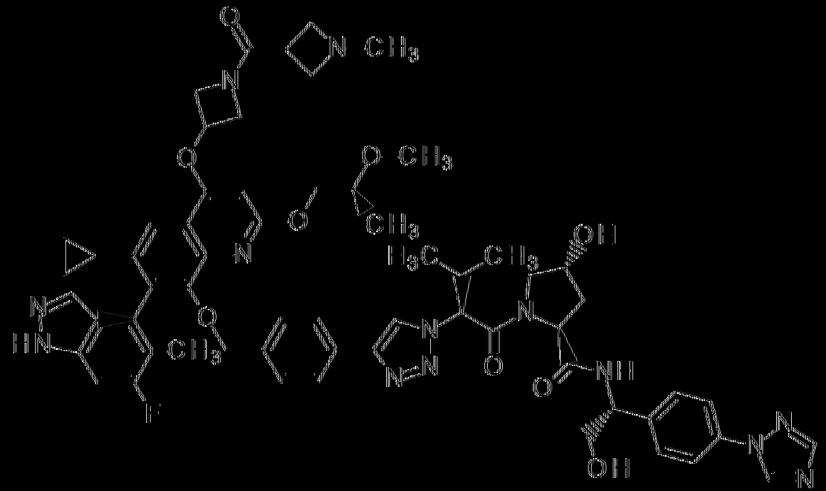
[0374]

[表7-13]

87	
88	
89	

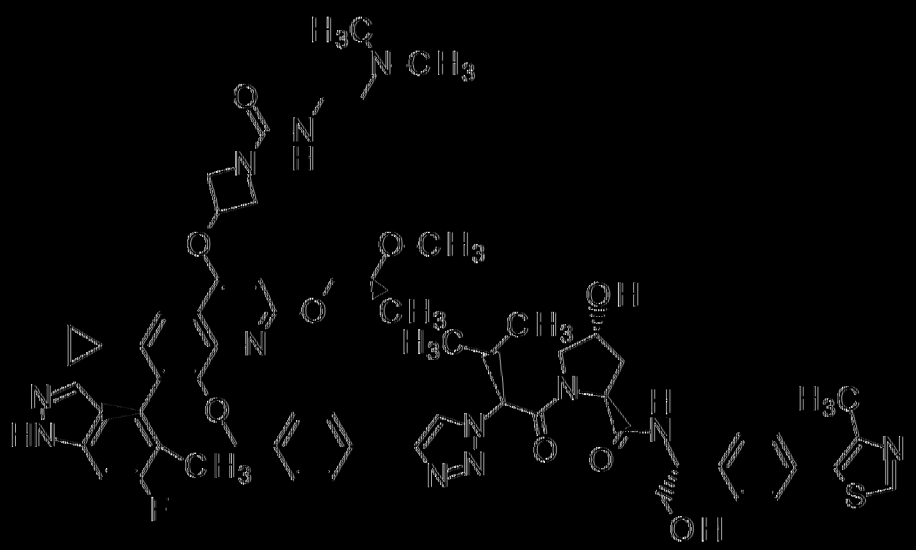
[0375]

[表7-14]

Ex	Str
40	
41	
42	

[0376]

[表7-15]

Ex	Str
43	

【0377】

[表8-1]

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 1204.7 NMR: 0.53-0.62 (m, 1H), 0.68-0.82 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.29-1.38 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 3H), 1.98 (d, 3H), 2.01-2.11 (m, 7H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.41-2.56 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.55-3.66 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.74-3.83 (m, 1H), 4.04 (br, 2H), 4.24-4.40 (m, 5H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 4.80-4.88 (m, 3H), 4.95-5.03 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 3H), 8.30-8.32 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 13.07 (br, 1H)
2	2	ESI+: 1190.5 NMR: 0.53-0.61 (m, 1H), 0.67-0.83 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.30-1.37 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 3H), 1.98 (d, 3H), 2.00-2.11 (m, 7H), 2.29 (br, 1H), 2.41-2.56 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.55-3.74 (m, 4H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.04 (br, 2H), 4.24-4.38 (m, 5H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 4.83-4.90 (m, 3H), 4.92-5.03 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.24 (s, 1H), 13.07 (br, 1H)
3	2	ESI+: 1221.6
4	2	ESI+: 1208.8
5	5	ESI+: 1211.7[M+Na]+ NMR: 0.51-0.62 (m, 1H), 0.64-0.79 (m, 6H), 1.09 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.33-1.46 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.00 (d, 3H), 2.04-2.17 (m, 7H), 2.42 (d, 2H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.56-3.88 (m, 5H), 3.91-3.99 (m, 2H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.26-4.40 (m, 3H), 4.40-4.51 (m, 3H), 4.81-4.94 (m, 3H), 5.16 (d, 1H), 5.21-5.37 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 13.08 (br, 1H)

【0378】

[表8-2]

Ex	Syn	DAT
6	6	ESI-: 1201.6 NMR: 0.53-0.59 (m, 1H), 0.66-0.76 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 2.04-2.14 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 2.42 (d, 2H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.67-3.83 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 2H), 4.00-4.06 (m, 2H), 4.25-4.39 (m, 3H), 4.39-4.50 (m, 3H), 4.81-4.90 (m, 3H), 5.15 (d, 1H), 5.24-5.36 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 13.07 (br, 1H)
7	6	ESI+: 1189.9
8	6	ESI+: 1229.5[M+Na]+
9	6	ESI-: 1201.6
10	6	ESI+: 1203.8
11	11	ESI+: 1242.7[M+Na]+ NMR: 0.54-0.63 (m, 1H), 0.67-0.84 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.30-1.39 (m, 1H), 1.70-1.89 (m, 3H), 1.98 (d, 3H), 2.01-2.12 (m, 7H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.40-2.56 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.56-3.76 (m, 4H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.95-4.13 (m, 2H), 4.22-4.41 (m, 5H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.57-4.68 (m, 1H), 4.81-4.90 (m, 3H), 4.90-5.03 (m, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.22-5.30 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.59-7.72 (m, 3H), 8.48 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 13.08 (br, 1H)
12	12	ESI+: 1163.9 NMR: 0.51-0.61 (m, 1H), 0.64-0.78 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.33-1.45 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.00 (d, 3H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.28 (t, 2H), 2.44-2.57 (m, 1H), 3.11 (dt, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.54-3.89 (m, 5H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.26-4.42 (m, 5H), 4.46 (dd, 1H), 4.83-4.92 (m, 3H), 5.17 (d, 1H), 5.24-5.37 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 13.09 (br, 1H)

【0379】

[表8-3]

Ex	Syn	DAT
13	13	ESI+: 1190.6 NMR: 0.51-0.61 (m, 1H), 0.64-0.78 (m, 6H), 1.09 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 3H), 2.00 (d, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.41-2.58 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.56-3.86 (m, 5H), 4.13 (br, 2H), 4.26-4.41 (m, 3H), 4.42-4.57 (m, 3H), 4.57-4.68 (m, 1H), 4.81-5.01 (m, 3H), 5.07-5.39 (m, 4H), 6.32 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.44-7.56 (m, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 13.10 (br, 1H)
14	14	ESI-: 1217.8 NMR: 0.52-0.61 (m, 1H), 0.64-0.77 (m, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 2.03-2.14 (m, 7H), 2.42 (d, 2H), 2.44-2.55 (m, 4H), 2.66-2.76 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.67-3.83 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4,29-4.39 (m, 3H), 4.39-4.49 (m, 3H), 4.81-4.89 (m, 3H), 5.15 (d, 1H), 5.23-5.35 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.35-7.52 (m, 7H), 7.67(d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 13.07 (br, 1H)
15	15	ESI+: 1169.8
16	15	ESI+: 1180.4
17	15	ESI+: 1194.8
18	15	ESI+: 1202.8[M+Na]+
19	15	ESI-: 1219.4
20	15	ESI+: 1089.7
21	15	ESI+: 1094.7
22	15	ESI-: 1218.8
23	15	ESI+: 1165.6
24	15	ESI-: 1205.0
25	15	ESI+: 1219.6
26	15	ESI-: 1203.7
27	15	ESI+: 1197.6[M+Na]+
28	28	ESI-: 1220.6
29	15	ESI+: 1127.6
30	15	ESI+: 1175.6

【0380】

[表8-4]

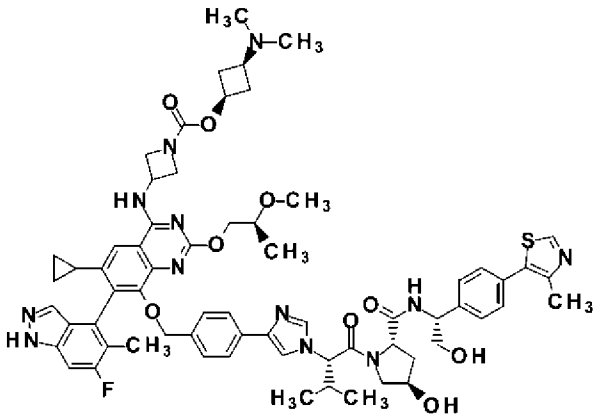
31	15	ESI+: 1269.4
32	15	ESI+: 1175.5
33	15	ESI+: 1232.6
34	34	ESI+: 1194.8
35	34	ESI+: 1119.7
36	34	ESI+: 1235.9
37	34	ESI+: 1156.5[M+Na]+
38	34	ESI+: 1114.6
39	39	ESI+: 1220.9
40	40	ESI+: 1170.7
41	41	ESI+: 1163.5
42	41	ESI+: 1168.4[M+Na]+
43	43	ESI+: 1193.8

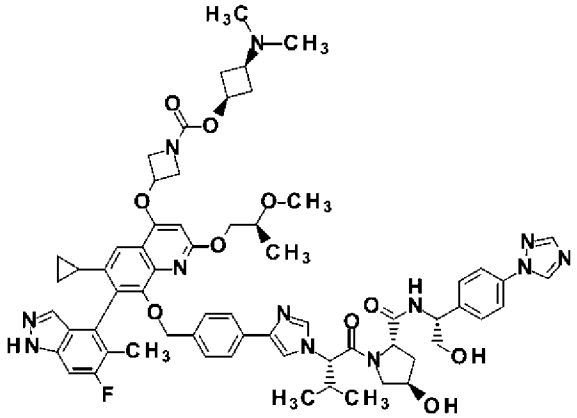
【0381】

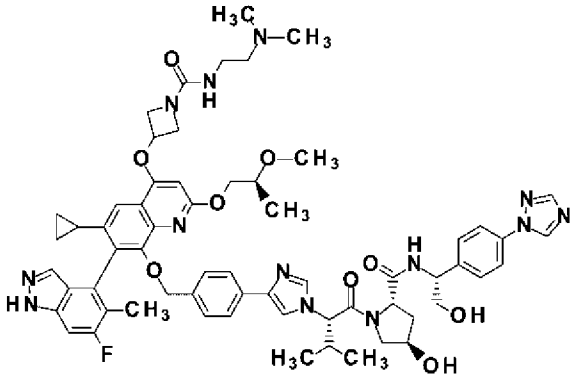
又，作為本發明中所包含之式(I)之具體之化合物之例，示出具有下述結構之任一者之化合物。該等化合物亦可藉由上述所示之代表性之製造方法、製造例及實施例之製造法、或該等製造法之組合、或者對於從業者而言顯而易見之方法進行製造。

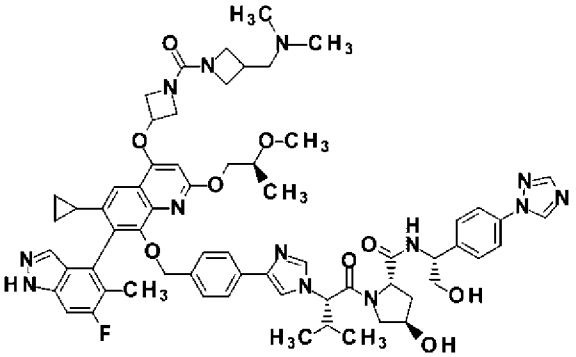
進而，該等化合物具有優異之誘導突變KRAS蛋白分解之作用、尤其是誘導G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS蛋白分解之作用，且作為突變KRAS抑制劑、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS抑制劑有用，可作為醫藥組合物、例如胰臟癌之治療用醫藥組合物之有效成分使用。

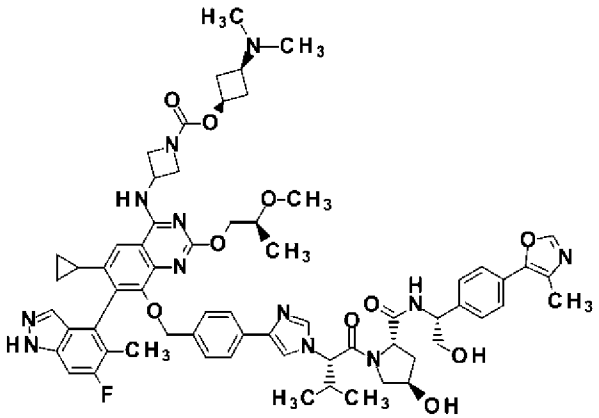
[化73-1]



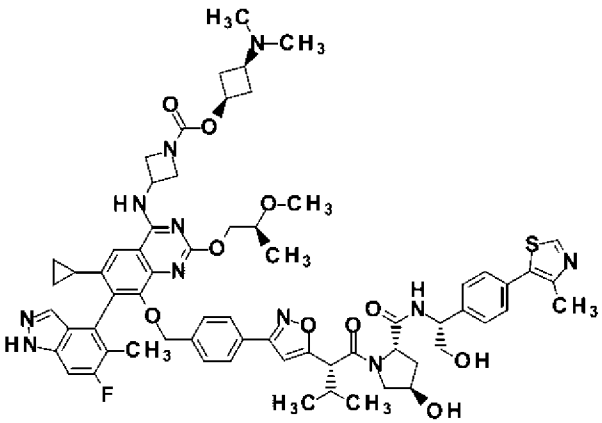


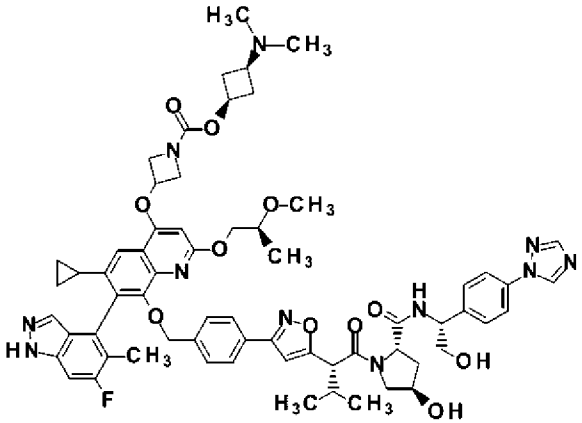


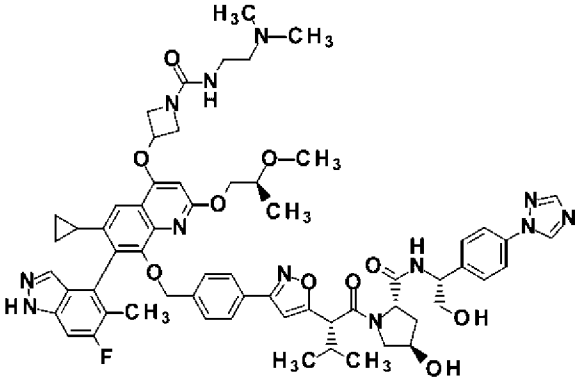


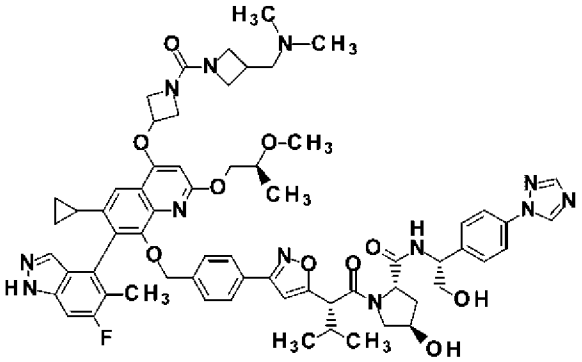


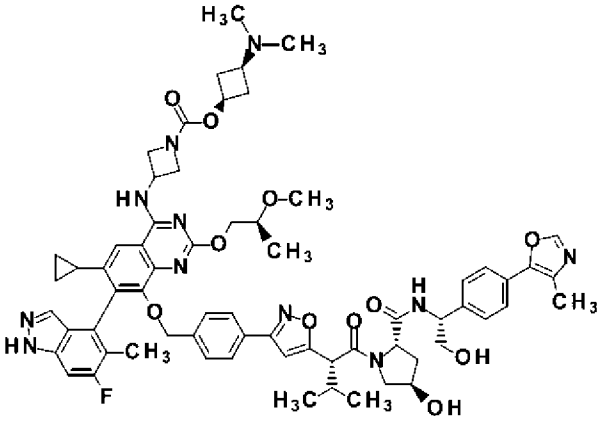
[化73-2]



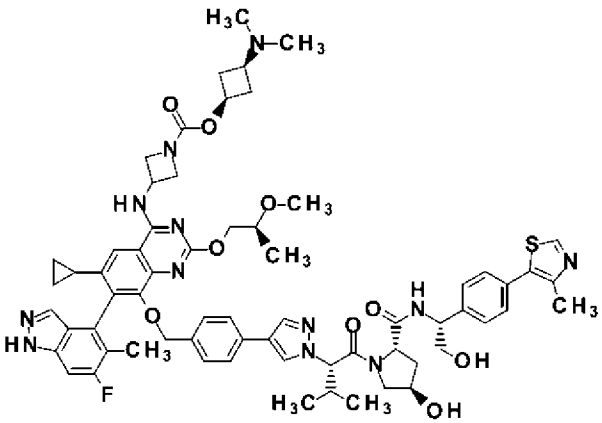


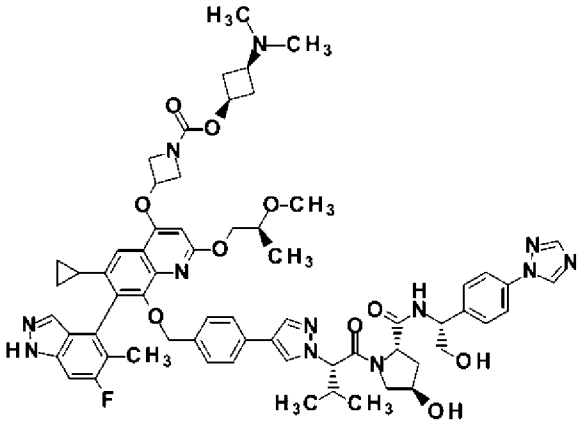


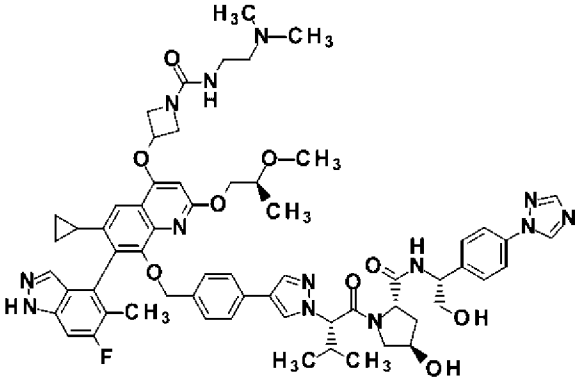


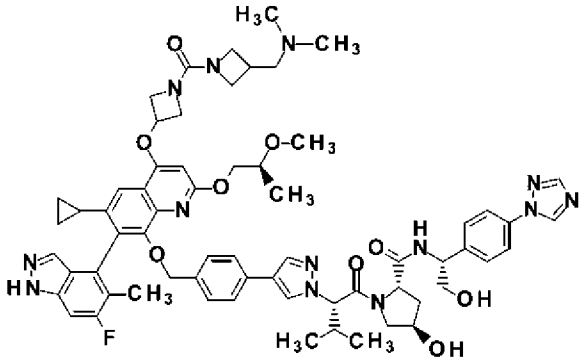


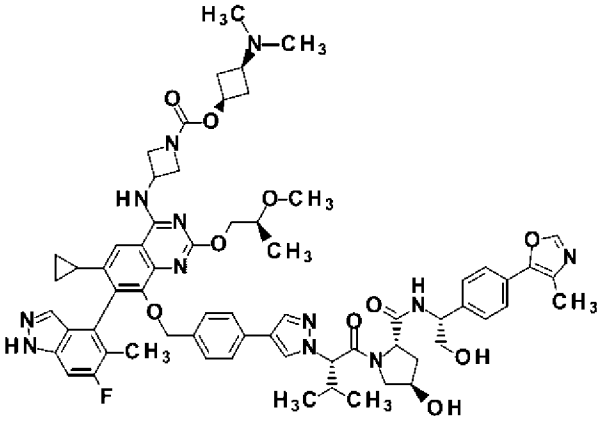
[化73-3]











[產業上之可利用性]

【0382】

本發明化合物或者其鹽具有優異之誘導突變KRAS蛋白分解之作用、尤其是誘導G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS蛋白分解之作用，且作為突變KRAS抑制劑、尤其是G12V突變、G12D突變、及G12C突變KRAS抑制劑有用，可作為醫藥組合物、例如胰臟癌之治療用醫藥組合物之有效成分使用。

[(發明申請專利範圍)]

[(請求項1)]

一種式(I)之化合物或者其鹽：

[化1]

(I)

(式中，

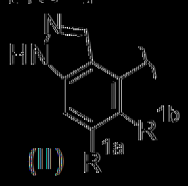
A為CR^、或者N，

R^為H或者C_{1-3}烷基，

X^1為CH_2或者O，

R^1為可經OH取代之萘基、或者下述式(II)，

[化2]



(II)

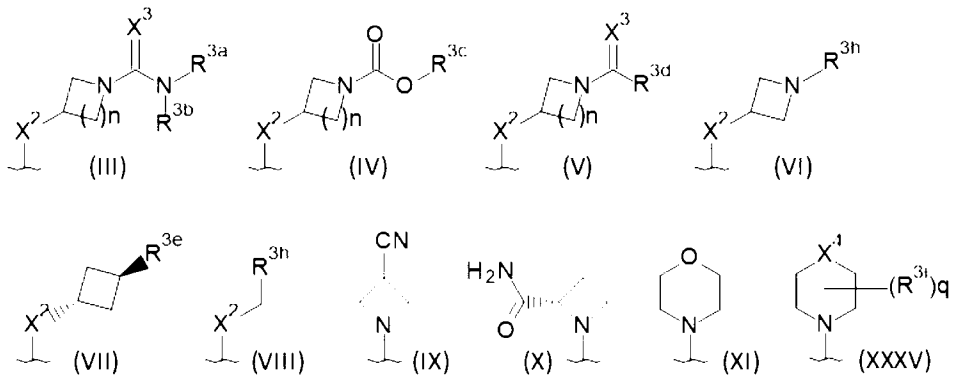
R^{1a}為H、甲基、F或者Cl，

R^{1b}為F、Cl、甲基或者乙基，

R^2為H、鹵素、可經選自由OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基、環內基、或者乙烯基，

R^3為選自由下述式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)及式(XXXV)所組成之群之基，

[化3]



R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的5員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3b}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{3c}及R^{3d}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的4員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3e}為-O-C_{2-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$，

R^{3f}為H、F或者C_{1-3}烷基，

R^{3g}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{3h}為含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之5員雜芳基、或者含有1～3個氮原子之可經取代之6員雜芳基，

R^{3i}相同地或者彼此不同地為選自由H、OH、可經取代之C_{1-3}烷基、-O-可經取代之C_{1-3}烷基、-NH-可經取代之C_{1-3}烷基、-N-(可經取代之C_{1-3}烷

基)$_2$、鹵素、-CN、及側氧基所組成之群之基，或者，

存在於同一個碳原子上之2個R^{3i}可與相鄰之該碳原子成為一體而形成選自由C_{3-6}環烷烴、及含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環所組成之群之環，形成螺環作為式(XXXV)之基，該螺環可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代，或者，

存在於相鄰之2個碳原子上之R^{3i}可與該2個碳原子成為一體而形成選自由C_{3-6}環烷烴、及含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之4員～6員飽和雜環所組成之群之環，形成縮合環作為式(XXXV)之基，該縮合環可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代，或者，

存在於不相鄰之2個碳原子上之R^{3i}可與該2個碳原子成為一體而形成含有1～2個碳原子之交聯結構，作為具有該交聯結構之環之式(XXXV)之基可經選自由C_{1-3}烷基、-O-(C_{1-3}烷基)、OH、鹵素及側氧基所組成之群之1～2個基取代，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，或者，

R^{3f}及R^{N1}可與其等所鍵結之碳原子及氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，

X^2為-O-、-NH-、或者-N(C_{1-3}烷基)-，

X^3為O或者S，

X^4為$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、或者$-O-CH_2-$，

n為1或者2，p為1或者2，

q為1～8之整數，

其中，於R^{3c}為$-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$之情形時，式(IV)之$X^2$為-O-、-NH-或者$-N(C_{2-3}$烷基)-，

R^4為可經選自由F、OH、OCH_3、R^{4a}、環丙基、$N(R^{4a})_2$、可經R^{4a}取代之吡咯啶基、及可經R^{4a}取代之四氫呋喃基所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基；可經R^{4b}取代之哌啶基；或者可經R^{4a}取代之四氫哌喃基，

R^{4a}為可經F取代之C_{1-3}烷基，

R^{4b}為經1～3個F取代之C_{1-3}烷基，

R^5為甲基、乙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、C_{3-6}環烷基甲基、或者C_{3-6}環烷基，

R^{6a}及R^{6b}相同地或者彼此不同地為H或者可經選自由F、OH、OCH_3及$N(CH_3)_2$所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基，或者，

R^{6a}、R^{6b}可與其等所鍵結之碳成為一體而形成可經取代之C_{3-6}環烷烴、或者含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環，

R^7為含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基、含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之5員雜芳基或者含有1～3個氮原子之6員雜芳基，

W為可經取代之伸苯基或者含有1～3個氮原子作為環構成原子之可

經取代之6員雜芳烴基，

Y為可經F或者Cl取代之伸苯基、或者吡啶基，

L為-(L¹-L²-L³-L⁴)-，

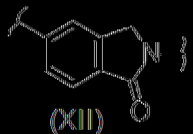
L¹、L²、L³、L⁴相同地或者彼此不同地為選自由鍵、-O-、-NR^L1-、可經取代之吡咯啶基、可經取代之哌啶基、可經取代之哌嗪基、可經取代之嗎啉基、可經取代之C₁₋₃伸烷基、及C=O所組成之群之基，

R^L1為H或者C₁₋₃烷基，

Z為NH或含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之5員雜芳烴基，

或者，Y-L-Z為下述式(XII))

[化4]



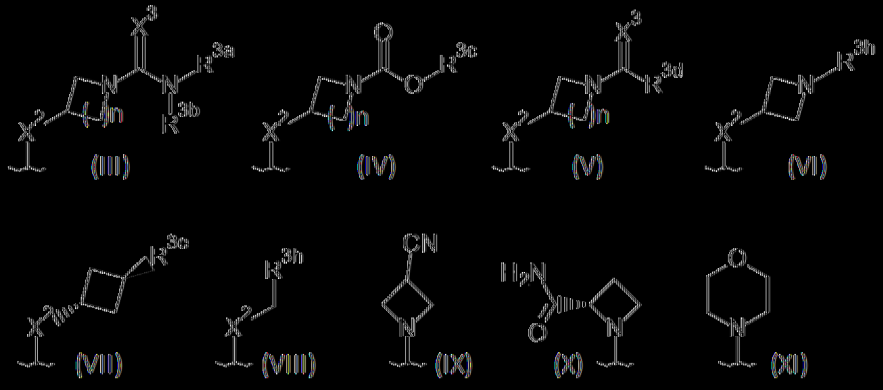
(XII)

。

[請求項2]

如請求項1之化合物或者其鹽，其中R³為選自由下述式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)及式(XI)所組成之群之基，

[化5]



(III) (IV) (V) (VI)

(VII) (VIII) (IX) (X) (XI)

R^3a為-(CH₂)pCHR^3f-NR^N1R^N2；-(CH₂)pCHR^3f-OR^3g；可經選自由C₁₋₃烷

基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的5員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3b}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{3c}及R^{3d}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的4員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3e}為-O-C_{2-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$，

R^{3f}為H、F或者C_{1-3}烷基，

R^{3g}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{3h}為含有1～4個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子之可經取代之5員雜芳基、或者含有1～3個氮原子之可經取代之6員雜芳基，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，或者，

R^{3f}及R^{N1}可與其等所鍵結之碳原子及氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4

員～6員飽和雜環基，

X^2為-O-、-NH-、或者-N(C_{1-3}烷基)-，

X^3為O或者S，

n為1或者2，p為1或者2，

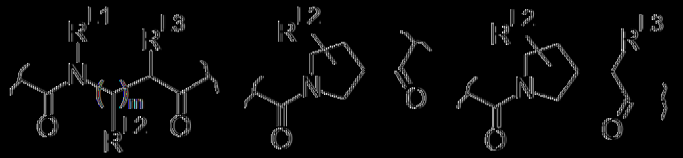
其中，於R^{3c}為$-(CH_2)_pCHR^{3f}NR^{N1}R^{N2}$之情形時，式(IV)之$X^2$為-O-、-NH-或者-N($C_{2-3}$烷基)-。

[請求項3]

如請求項2之化合物或者其鹽，其中Y為可經F或者Cl取代之伸苯基、或者吡啶二基，

L為鍵、C_{1-3}伸烷基、C=O或者選自由下述式(XIII)、式(XIV)、式(XV)、式(XVI)、式(XVII)及式(XVIII)所組成之群之基，

[化6]

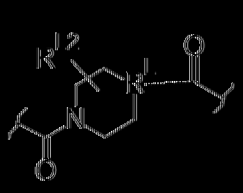


(XIII)

(XIV)

(XV)

(XVI)



(XVII)

(XVIII)

R^{L1}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{L2}及R^{L3}相同地或者彼此不同地為H、F、OH、OCH_3或者可經取代之C_{1-3}烷基，

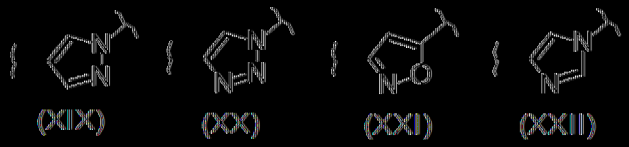
R^L為CH或者N，

m為1或者2，

Z為NH或者選自由下述式(XIX)、式(XX)、式(XXI)及式(XXII)所組

成之群之其，

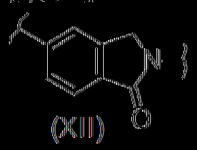
[化7]



(XIX)　(XX)　(XXI)　(XXII)

或者，Y-L-Z為下述式(XII)

[化8]



(XII)　。

[請求項4]

如請求項3之化合物或者其鹽，其中A為CR^、或者N，

R^為H，

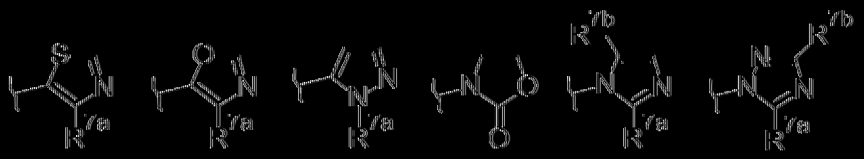
X^1為-O-，

R^{6a}及R^{6b}相同地或者彼此不同地為H或者可經選自由F、OH、OCH_3及$N(CH_3)_2$所組成之群之其取代之C_{1-6}烷基，或者，

R^{6a}、R^{6b}可與其等所鍵結之碳成為一體而形成可經取代之C_{3-6}環烷烴，

R'為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXV)、式(XXVI)、式(XXVII)、式(XXVIII)、式(XXIX)、式(XXX)、式(XXXI)、式(XXXII)、及式(XXXIII)所組成之群之其，

[化9]



(XXIII)

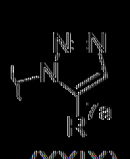
(XXIV)

(XXV)

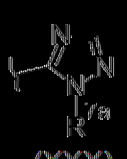
(XXVI)

(XXVII)

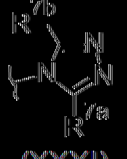
(XXVIII)



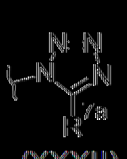
(XXIX)



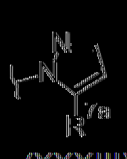
(XXX)



(XXXI)



(XXXII)



(XXXIII)

R'^{a}、R'^{b}相同地或者彼此不同地為H或者可經OH取代之C_{1-3}烷基，

W為下述式(XXXIV)，

[化10]

(XXXIV)

W^1為CH、CF、CCl、或者CCH_3，

W^2為CH、CF、CCl、CCH_3、或者N。

[請求項5]

如請求項4之化合物或者其鹽，其中R^1為下述式(II)，

[化11]

(II)

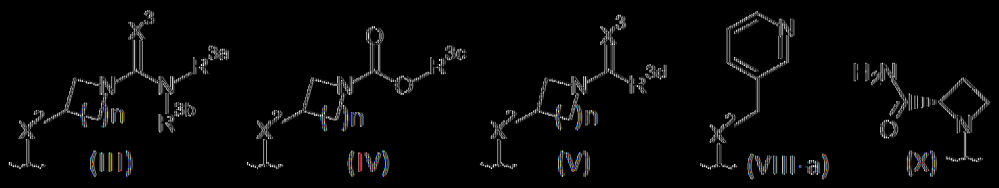
R^{1a}為H、甲基、F或者Cl，

R^{1b}為F、Cl、甲基或者乙基，

R^2為鹵素、可經選自由OH及OCH_3所組成之群之基取代之C_{1-3}烷基、環內基、或者乙烯基，

R^3為選自由下述式(III)、式(IV)、式(V)、式(VIII-a)、及式(X)所組成之群之基，

[化12]



(III) (IV) (V) (VIII-a) (IX)

R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的5員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3b}為H或者甲基，

R^{3c}及R^{3d}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子的4員～6員飽和雜環基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3f}為H、F或者C_{1-3}烷基，

R^{3g}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，或者，

R^{3f}及R^{N1}可與其等所鍵結之碳原子及氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，

X^2為-O-、-NH-、或者-N(C_{1-3}烷基)-，

X^3為O或者S，

n為1或者2，p為1或者2，

其中，於R^{3c}為$-(CH_2)_pCHR^{3f}-NR^{N1}R^{N2}$情形時，式(IV)之$X^2$為-O-、-NH-或者-N($C_{2-3}$烷基)-，

Y為可經F或者Cl取代之伸苯基、或者吡啶二基，

L為鍵、C=O或者選自由下述式(XIII)及式(XIV)所組成之群之基，

[化13]

(XIII)　　(XIV)

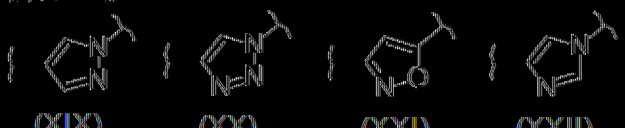
R^{L1}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{L2}及R^{L3}相同地或者彼此不同地為H、F、OH、OCH_3或者可經取代之C_{1-3}烷基，

m為1或者2，

Z為NH或者選自由下述式(XIX)、式(XX)、式(XXI)及式(XXII)所組成之群之基，

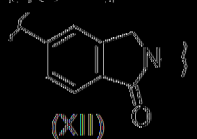
[化14]



(XIX)　(XX)　(XXI)　(XXII)

或者，Y-L-Z為下述式(XII)

[化15]

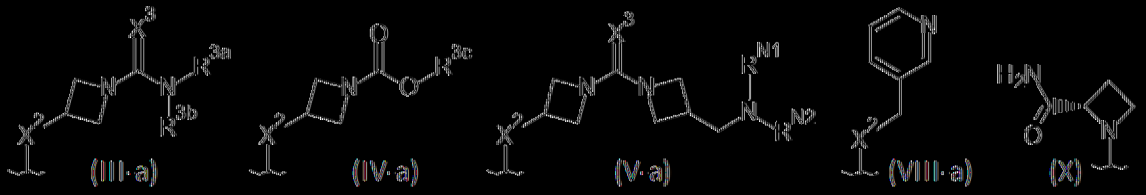


(XII)。

[請求項6]

如請求項5之化合物或者其鹽，其中R^3為選自由下述式(III-a)、式(IV-a)、式(V-a)、式(VIII-a)、及式(X)所組成之群之基，

[化16]



R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經C_{1-3}烷基取代之吡咯啶基；可經C_{1-3}烷基取代之哌啶基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3b}為H或者甲基，

R^{3c}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$；-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}；可經C_{1-3}烷基取代之吡咯啶基；可經C_{1-3}烷基取代之哌啶基；或者可經選自由C_{1-3}烷基、C_{1-3}伸烷基-OR^{3g}、C_{1-3}伸烷基-$NR^{N1}R^{N2}$、-OR^{3g}、及-$NR^{N1}R^{N2}$所組成之群之基取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3f}為H、F或者C_{1-3}烷基，

R^{3g}為H或者C_{1-3}烷基，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環基，或者，

R^{3f}及R^{N1}可與其等所鍵結之碳原子及氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4

員～6員飽和雜環基，

X^2為-O-或者-NH-或者-N(CH_3)-，

X^3為O或者S，

p為1或者2，

其中，於R^{3c}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$之情形時，式(IV-a)之X^2為-O-、或者-NH-，

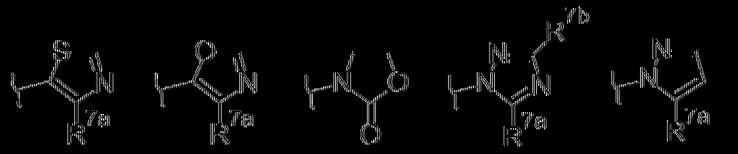
R^4為可經選自由F、OH、OCH_3、R^{4a}、環內基、$N(R^{4a})_2$、可經R^{4a}取代之吡咯啶基、及四氫呋喃基所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基；可經R^{4b}取代之哌啶基；或者四氫哌喃基，

R^{4a}為C_{1-3}烷基，

R^{4b}為經1～3個F取代之C_{1-3}烷基，

R^7為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXVI)、式(XXVIII)、及式(XXXIII)所組成之群之基，

[化17]



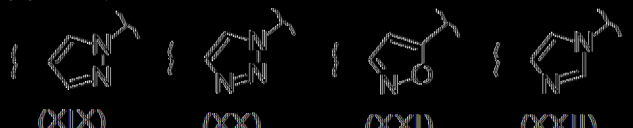
(XXIII)　(XXIV)　(XXVI)　(XXVIII)　(XXXIII)

R^{7a}、R^{7b}相同地或者彼此不同地為H或者可經OH取代之C_{1-3}烷基，

Y為可經F或者Cl取代之伸苯基，

Z為NH或者選自由下述式(XIX)、式(XX)、式(XXI)及式(XXII)所組成之群之基

[化18]

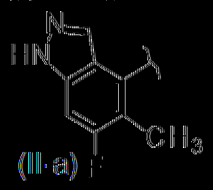


(XIX)　(XX)　(XXI)　(XXII)　。

[請求項7]

如請求項6之化合物或者其鹽，其中R^1為下述式(II-a)，

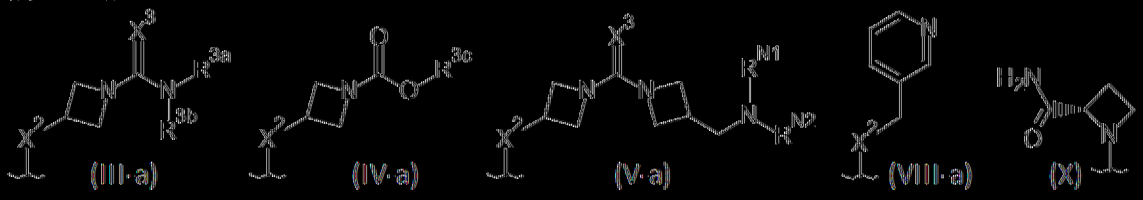
[化19]



R^2為環內其，

R^3為選自由下述式(III-a)、式(IV-a)、式(V-a)、式(VIII-a)、及式(X)所組成之群之其，

[化20]



R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$、或者-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-OR^{3g}，

R^{3b}為H，

R^{3c}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$、可經C_{1-3}烷其取代之吡咯啶其、或者可經-$NR^{N1}R^{N2}$取代之C_{3-6}環烷其，

R^{3f}為H，

R^{3g}為H，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷其，或者，

R^{N1}及R^{N2}可與其等所鍵結之氮原子成為一體而形成含有1～2個選自由氧、硫及氮所組成之群之雜原子作為環構成原子之可經取代之4員～6員飽和雜環其，

X^2為-O-或者-NH-，

X^3為O或者S，

p為1或者2，

R^4為可經選自由OCH_3、R^{4a}、$N(R^{4a})_2$、可經R^{4a}取代之吡咯啶基、及四氫呋喃基所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基；可經R^{4b}取代之哌啶基；或者四氫哌喃基，

R^{4a}為C_{1-3}烷基，

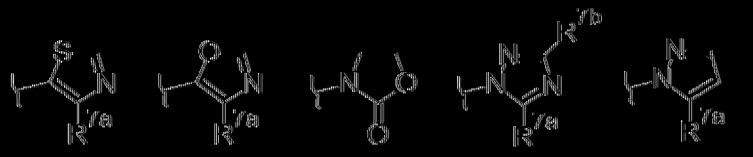
R^{4b}為經1～3個F取代之C_{1-3}烷基，

R^5為異丙基或者第三丁基，

R^{6a}及R^{6b}相同地或者彼此不同地為H或者可經選自由OH及$N(CH_3)_2$所組成之群之基取代之C_{1-6}烷基，

R^7為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXVI)、式(XXVIII)、及式(XXXIII)所組成之群之基，

[化21]



(XXIII)　(XXIV)　(XXVI)　(XXVIII)　(XXXIII)

R^{7a}、R^{7b}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，

W為下述式(XXXIV)，

[化22]

(XXXIV)

W^1為CH，

W^2為CH或者N，

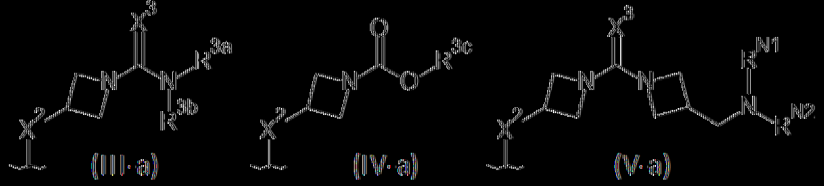
Y為伸苯基，

L為鍵、或者C=O。

[請求項8]

如請求項7之化合物或者其鹽，其中R^3為選自由下述式(III-a)、式(IV-a)、及式(V-a)所組成之群之其，

[化23]



(III-a)　(IV-a)　(V-a)

R^{3a}為-$(CH_2)_pCHR^{3f}$-$NR^{N1}R^{N2}$，

R^{3b}為H，

R^{3c}為可經-$NR^{N1}R^{N2}$取代之C_{3-6}環烷基，

R^{3f}為H，

R^{N1}及R^{N2}相同地或者彼此不同地均為C_{1-3}烷基，

X^2為-O-或者-NH-，

X^3為O，

p為1，

R^4為可經OCH_3取代之C_{1-6}烷基，

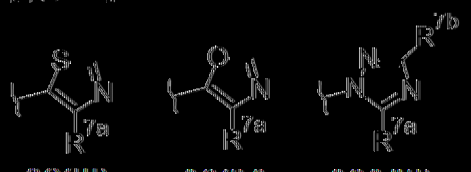
R^5為異丙基，

R^{6a}為H，

R^{6b}為可經OH取代之C_{1-6}烷基，

R^7為選自由下述式(XXIII)、式(XXIV)、及式(XXVIII)所組成之群之其，

[化24]



(XXIII)　(XXIV)　(XXVIII)

R^{7a}、R^{7b}相同地或者彼此不同地為H或者C_{1-3}烷基，

W為下述式(XXXIV)，

[化25]

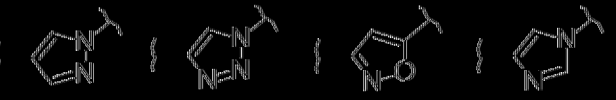
(XXXIV)

W^1及W^2均為CH，

L為鍵，

Z為選自由下述式(XIX)、式(XX)、式(XXI)及式(XXII)所組成之群之基

[化26]



(XIX)　(XX)　(XXI)　(XXII)　。

[請求項9]

如請求項1之化合物或者其鹽，其中式(I)之化合物係選自由如下所組成之群：

3-({(7M)-6-環內基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲胺基)環丁酯、

3-({(7M)-6-環內基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧

酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺甲醯基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺、

3-({(7M)-6-環丙基-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-({(1R)-2-羥基-1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙

基}胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3-甲基-1-側氧丁烷-2-基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲氧基}-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)吖丁啶-1-羧酸(1s,3R)-3-(二甲基胺基)環丁酯、及

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7M)-6-環丙基-4-[(1-{3-[(二甲基胺基)甲基]吖丁啶-1-羰基}吖丁啶-3-基)氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲氧基丙氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-甲基丁醯基]-4-羥基-N-{(1R)-2-羥基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基}-L-脯胺醯胺。

【請求項10】

一種醫藥組合物，其含有如請求項1之化合物或者其鹽、及1種以上之製藥學上容許之賦形劑。

【請求項11】

如請求項10之醫藥組合物，其係胰臟癌治療用醫藥組合物。

【請求項12】

一種如請求項1之化合物或者其鹽之用途，其係用於製造胰臟癌治療用醫藥組合物。

【請求項13】

如請求項1之化合物或者其鹽，其係用於治療胰臟癌。

【請求項14】

一種如請求項1之化合物或者其鹽之用途，其係用於治療胰臟癌。

【請求項15】

一種胰臟癌治療方法，其包括向對象投予如請求項1之化合物或者其鹽之有效量。