

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7640945号
(P7640945)

(45)発行日 令和7年3月6日(2025.3.6)

(24)登録日 令和7年2月26日(2025.2.26)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00

請求項の数 8 (全110頁)

(21)出願番号	特願2024-542908(P2024-542908)	(73)特許権者	000006677
(86)(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)		アステラス製薬株式会社
(65)公表番号	特表2024-545933(P2024-545933 A)		東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
(43)公表日	令和6年12月13日(2024.12.13)	(74)代理人	100118902
(86)国際出願番号	PCT/JP2022/048717		弁理士 山本 修
(87)国際公開番号	WO2023/120742	(74)代理人	100106208
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		弁理士 宮前 徹
審査請求日	令和6年7月17日(2024.7.17)	(74)代理人	100196508
(31)優先権主張番号	PCT/JP2021/049036		弁理士 松尾 淳一
(32)優先日	令和3年12月24日(2021.12.24)	(74)代理人	100126985
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		弁理士 中村 充利
早期審査対象出願		(72)発明者	長島 建之
			東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
			アステラス製薬株式会社内
		審査官	梅田 隆志

最終頁に続く

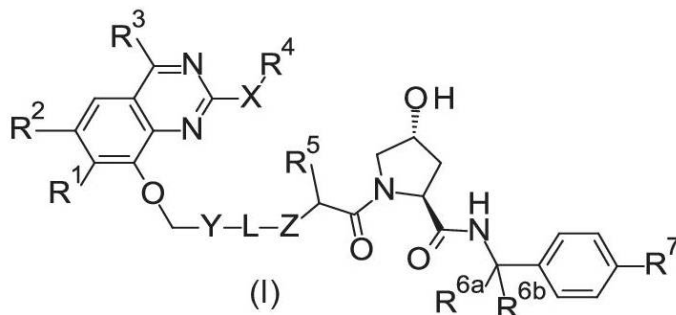
(54)【発明の名称】 キナゾリン化合物を含有する医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物であって、
以下の式(I)：

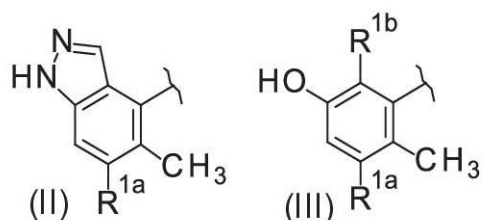
【化1】



[式中、

R¹は、下記式(II)又は式(III)：

【化 2】



であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、同一又は互いに異なって、H又はFであり、

R^2 は、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

R^3 は、下記式 (IV) :

【化 3】



であり、

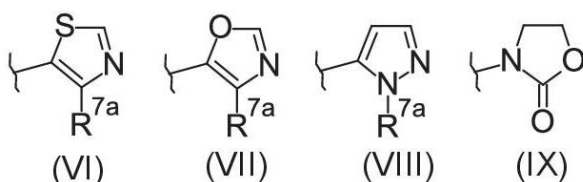
R^4 は、 C_{1-3} アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピロリジニル、又は置換されていてもよいピペリジニルであり、

R^5 は、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、又は C_{3-6} シクロアルキルであり、

R^{6a} 及び R^{6b} は、同一又は互いに異なって、Hであるか、又はF、OH及び $N(CH_3)_2$ からなる群から選択される基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、若しくは、 R^{6a} 及び R^{6b} は、それらが結合している炭素と一緒にシクロプロピルを形成し、

R^7 は、H、ハロゲン、又は、下記式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII) 及び式 (IX) :

【化 4】



からなる群より選択される基であり、

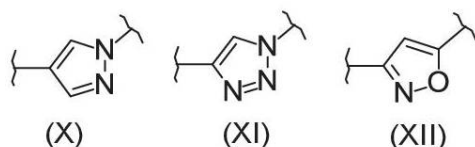
R^{7a} は、Hであるか、又はOHで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

Xは、Oであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、Lは、結合、 C_{1-3} アルキレン、又は $C=O$ であり、

Zは、NHであるか、又は下記式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) :

【化 5】



10

20

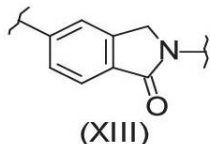
30

40

50

からなる群から選択される基であり、若しくは、Y-L-Zは下記式 (XIII) :

【化 6】



である]

の化合物又はその塩と 1 以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する、上記医薬組成物。

【請求項 2】

式 (I) の化合物又はその塩が、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-{4-[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-2-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-[(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド、及び、

それらの塩、

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

式 (I) の化合物又はその塩が、下記：

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

10

20

30

40

50

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-{4-[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル]-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

10

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-2-{[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

20

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-[(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド、及び、

それらの塩、

からなる群より選択される、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

式(I)の化合物又はその塩が、下記：

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

30

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-{4-[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル]-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

40

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-2-{[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.

50

1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、
 (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-{(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド、及び、
 それらの塩、

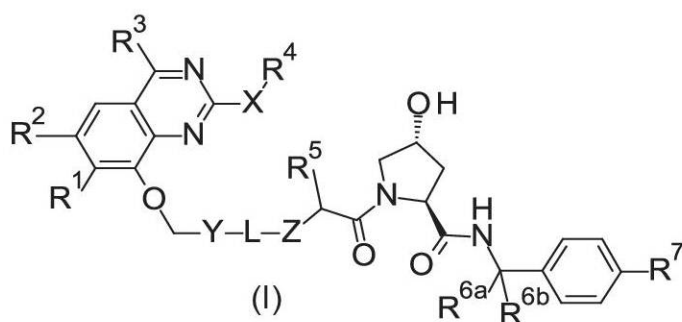
10

からなる群より選択される、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物の製造における、以下の式（I）：

【化7】

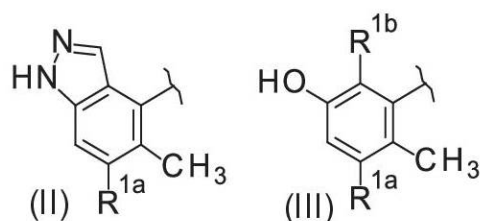


20

【式中、

R¹は、下記式 (II) 又は式 (III)：

【化8】



30

であり、

R^{1a}及びR^{1b}は、同一又は互いに異なって、H又はFであり、

R²は、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

R³は、下記式 (IV)：

【化9】



40

であり、

R⁴は、C₁₋₃アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、

50

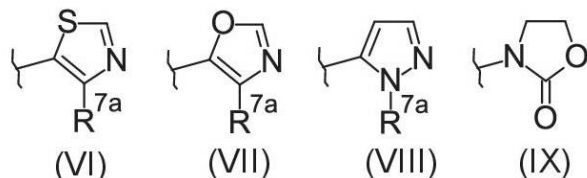
置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピロリジニル、又は置換されていてもよいピペリジニルであり、

R^5 は、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、又は C_{3-6} シクロアルキルであり、

R^{6a} 及び R^{6b} は、同一又は互いに異なって、Hであるか、又はF、OH及び $N(CH_3)_2$ からなる群から選択される基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、若しくは、 R^{6a} 及び R^{6b} は、それらが結合している炭素と一緒にシクロプロピルを形成し、

R^7 は、H、ハロゲン、又は、下記式(VI)、式(VII)、式(VIII)及び式(IX)：

【化10】



10

からなる群より選択される基であり、

R^{7a} は、Hであるか、又はOHで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

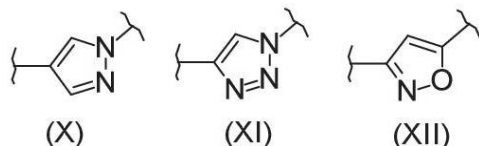
Xは、Oであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、

Lは、結合、 C_{1-3} アルキレン、又は $C=O$ であり、

Zは、NHであるか、又は下記式(X)、式(XI)及び式(XII)：

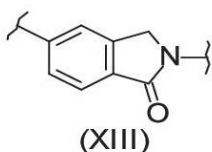
【化11】



20

からなる群から選択される基であり、若しくは、Y-L-Zは下記式(XIII)：

【化12】



30

である]

の化合物又はその塩の使用。

【請求項6】

式(I)の化合物又はその塩が、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、

40

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)

50

オキシ}キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ}キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ}キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-{(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド、及び、
それらの塩、
からなる群より選択される、請求項 5 に記載の使用。

10

20

【請求項 7】

式 (I) の化合物又はその塩が、下記：

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ}キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ}キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-{4-[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ}キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-2-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ}キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ}キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イ

30

40

50

ル)-3-メチルブタノイル]-N-{(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド、及び、
それらの塩、
からなる群より選択される、請求項5又は6に記載の使用。

【請求項8】

式(I)の化合物又はその塩が、下記：

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、

10

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-{4-[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル]-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、

20

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-2-[(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、

30

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-{(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド、及び、
それらの塩、
からなる群より選択される、請求項5又は6に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物に関する。本発明に係る医薬組成物は、G12D変異KRASタンパク質の分解を誘導する作用に優れ、G12D変異KRAS阻害剤として有用なキナゾリン化合物を含有する。

【背景技術】

【0002】

大腸癌は、世界的に罹患率および致死率の高いがんであり、世界中で年間140万人ほどが新たに症例として報告されている（World Cancer Report 2014）。大腸癌の治療で最も有効な手段は外科的手術であるが、近年の化学療法や放射線療法などの進歩も著しい。欧米を中心に大規模な臨床試験が行われた結果、大腸癌には多種類の抗がん剤を組み合

50

わせた化学併用療法が有効であり、腫瘍退縮や予後延長に寄与することが明らかとなってきた (J. Clin. Oncol., 22, p.229-237, 2004)。さらに化学療法に加え、抗VEGF (vascular endothelial growth factor) 抗体や抗EGFR (epidermal growth factor receptor) 抗体のような分子標的薬も、第一選択薬として化学療法との併用で使用されている。抗EGFR抗体薬に関しては、RAS遺伝子変異が負の効果予測因子であることが明らかとなり (Cancer Res., 66, p.3992-3995, 2006)、現在大腸癌では、抗EGFR抗体薬はRAS遺伝子野生型の患者にのみ適応可能となっている。

また、肺癌による死亡者数は全がん死の19%と最も多く、世界中で年間180万人ほどが新たに罹患していることが報告されている (World Cancer Report 2014)。特に非小細胞肺癌 (NSCLC) は、肺癌の80-85%を占めるとされ (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, 2016)、ある病期までは手術療法が検討されるものの、そのステージ以降では手術の適応となることはあまりなく、化学療法や放射線療法が治療の主体となる。細胞形態学に基づき、腺癌および扁平上皮癌はNSCLCの最も一般的な型として分類される。これらの腫瘍の臨床経過は同様であるが、腺癌は肺の末梢局在により特徴付けられる。

【0003】

RASタンパク質は188-189個のアミノ酸から成る約21kDaの低分子グアノシン三リン酸 (GTP) 結合タンパク質であり、KRAS遺伝子、NRAS遺伝子、HRAS遺伝子の3つの遺伝子より生じる4種類の主要なタンパク質 (KRAS (KRAS4A及びKRAS4B)、NRAS、HRAS) が存在する。RASタンパク質は、活性型であるGTP結合型と、不活性型であるGDP結合型の両方で存在する。RASタンパク質は、EGFRなど細胞膜受容体へのリガンド刺激等により、グアノシン三リン酸 (GDP) とGTPが交換されることにより、活性化する。活性型RASは、RAF、PI3K、RALGDSなど20種類に及ぶエフェクタータンパク質と結合し、下流のシグナルカスケードを活性化する。一方、活性型RASは内在性のGTP加水分解 (GTPase) 活性により、GTPをGDPへと変換することで不活性型となる。このGTPase活性はGTPase活性化タンパク質 (GAP) によって増強される。このことから、RASは、EGFRなどの細胞内シグナル伝達経路における重要な「分子スイッチ」の機能を担っており、細胞の成長、増殖、血管生成などの過程において、重要な役割を果たしている (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】

RAS遺伝子の突然変異によりアミノ酸置換が生じると、RASのGTPaseとしての機能低下やGAPに対する反応低下により恒常的な活性化状態となり、下流にシグナルを送り続ける。この過剰なシグナルが、発がんやがんの増殖亢進をもたらす。大腸癌においては、30～40%においてKRAS遺伝子に変異が認められており、特にKRASエクソン2 (コドン12, コドン13) の点突然変異が多い (Ann. Oncol., 27, p.1746-1753, 2016)。現行の抗がん剤ではKRAS変異を有する大腸癌に対し有効性は示されておらず、このセグメントに対するアンメットメディカルニーズは高い。また、肺癌においては、肺腺癌の32%においてRAS遺伝子の変異が認められている。その変異頻度の内訳は、KRAS遺伝子96%、NRAS遺伝子3%、HRAS遺伝子1%であり、KRASエクソン2 (コドン12, コドン13) の点突然変異が多いことが報告されている (Nature Rev. Drug Discov., 2014, 13, p.828-851)。

【0005】

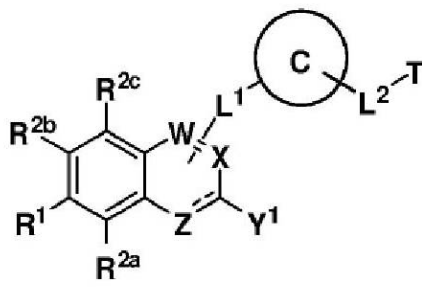
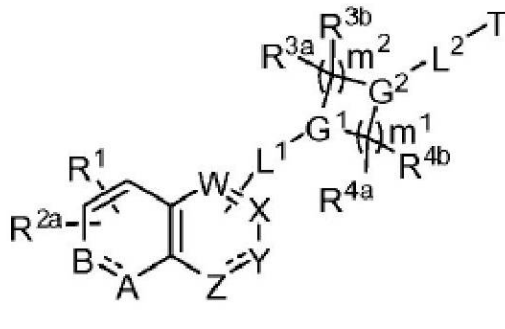
KRAS遺伝子変異としては、特にコドン12のグリシンがアスパラギン酸に置換したKRAS G12D変異やシステインに置換したKRAS G12C変異等が知られている。近年G12C変異選択的な阻害剤が複数開発されており、その中でSotorasibがNSCLCの治療薬としてFDAから承認されている (Drugs, 2021, 81, p.1573-1579)。

一方、G12D変異KRASについても、膵臓癌の約34%、大腸癌の10%以上で認められており、肺腺癌でも約4%で認められている (Nat. Rev. Cancer, 2018, 18, p.767-777)。そのため、KRAS G12C変異以外のKRAS変異に対する治療薬への期待も高い。

【 0 0 0 6 】

特許文献1、2及び3にKRAS阻害剤が開示されており、下記の式（A）及び式（B）で示される化合物が、それぞれ特許文献2及び3に開示されている（式中の記号の意味は当該文献参照）。

【化1】



特許文献1、2及び3には、KRASのコドン12の変異が存在する癌に有用と記載され、その一つにG12D変異が含まれているが、G12D変異KRAS癌に対する作用については記載されていない。

【 0 0 0 7 】

近年、標的とするタンパクの分解を誘導する技術としてPROTAC (PROteolysis-TArgeting Chimera) やSNIPER (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Eraser) などと総称されるような二官能性化合物が見出されており、新規創薬モダリティの一つとして期待されている (Drug. Discov. Today Technol., 2019, 31, p.15-27)。二官能性化合物が細胞内で標的タンパク質とE3リガーゼの複合体形成を促し、ユビキチン-プロテアソーム系を利用することで標的タンパクの分解が誘導される。ユビキチン-プロテアソーム系は細胞内でのたんぱく質分解機構の一つである。E3リガーゼと呼ばれるタンパクが、分解されるべきタンパクを認識してユビキチン化を行うことで、プロテアソームでの分解が進行する。

【 0 0 0 8 】

E3リガーゼは生体内に600種類以上が存在し、HECT-domain E3s、U-box E3s、monomeric RING E3s及びmulti-subunit E3sの4種類に大別される。現在、PROTACやSNIPERなどと呼ばれる二官能性の分解誘導剤に用いられているE3リガーゼは限られており、代表的なものとしてVon Hippel-Lindau (VHL)、celebrin (CRBN)、inhibitor of apoptosis protein (IAP)、mouse double minute 2 homolog (MDM2) などが挙げられる。特にVHLは特許文献4に、CRBNは特許文献5にそれぞれ報告されている。

【 0 0 0 9 】

二官能性化合物は、標的タンパクのリガンドとE3リガーゼのリガンドをリンカーで連結させた化合物であり、これまでに、KRASタンパクを分解する二官能性化合物が報告されている (非特許文献1、非特許文献2、特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献9)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【文献】国際公開第2016/049565号

【文献】国際公開第2016/049568号

【文献】国際公開第2017/172979号

【文献】国際公開第2013/106643号

【文献】国際公開第2015/160845号

【文献】米国特許出願公開第2018/0015087号

【文献】国際公開第2019/195609号

【文献】国際公開第2020/018788号

【文献】国際公開第2022/173032号

10

【非特許文献】

【0011】

【文献】Cell. Chem. Biol., 2020, 27, p19-31

【文献】ACS Cent. Sci., 2020, 6, p1367-1375

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物を提供することである。特に、本発明の目的は、例えばG12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用に優れ、G12D変異KRAS阻害剤として有用な化合物によって大腸癌および／または肺癌を治療する技術を提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

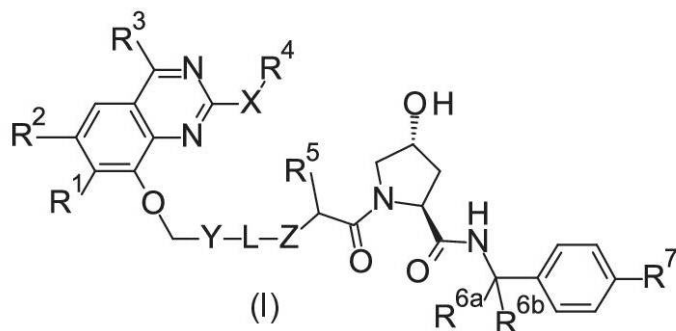
【0013】

本発明者らは、大腸癌および／または肺癌の癌の治療用医薬組成物、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療用医薬組成物を提供することを目的に、癌治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物について鋭意検討した結果、式（I）のキナゾリン化合物が優れたG12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、およびG12D変異KRAS阻害活性を有し、これらの化合物を有効成分とする医薬組成物が大腸癌および／または肺癌の癌の治療用医薬組成物として有用であることを知見した。さらに本発明者らは、キナゾリン8位の置換基とE3リガーゼのリガンドを連結すること、又はキナゾリン8位の置換基とE3リガーゼのリガンドをリンカーで連結することを特徴とする式（I）の二官能性化合物が優れたG12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、およびG12D変異KRAS阻害活性を有し、これらの化合物を有効成分とする医薬組成物が大腸癌および／または肺癌の癌の治療用医薬組成物として有用であることを知見して本発明を完成した。

30

即ち、本発明は、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物であって、以下の式（I）の化合物又はその塩と1以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する、上記医薬組成物に関する。

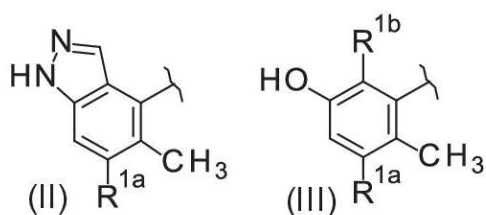
【化2】



40

50

式 (I) において、 R^1 は、下記式 (II) 又は式 (III) :
【化 3】



10

であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、同一又は互いに異なって、H 又は F であり、

R^2 は、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

R^3 は、下記式 (IV) :

【化 4】



20

であり、

R^4 は、 OCH_3 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピロリジニル、又は置換されていてもよいピペリジニルであり、

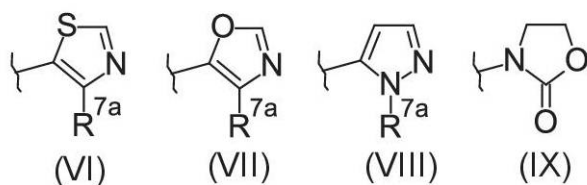
R^5 は、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、又は C_{3-6} シクロアルキルであり、

R^{6a} 及び R^{6b} は、同一又は互いに異なって、H であるか、又は F、OH 及び $N(CH_3)_2$ からなる群から選択される基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、若しくは、 R^{6a} 及び R^{6b} は、それらが結合している炭素と一緒になってシクロプロピルを形成し、

30

R^7 は、H、ハロゲン、又は下記式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII) 及び式 (IX) :

【化 5】



40

からなる群から選択される基であり、

R^{7a} は、H であるか、又は OH で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

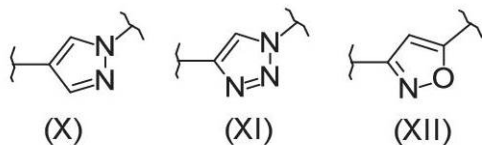
X は、O であり、

Y は、フェニレン又はピリジンジイルであり、L は、結合、 C_{1-3} アルキレン、又は $C=O$ であり、

Z は、NH であるか、又は下記式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) :

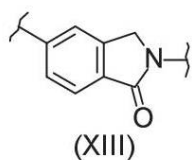
50

【化 6】



からなる群から選択される基であり、若しくは、Y-L-Zは一体となって下記式 (XIII) :

【化 7】



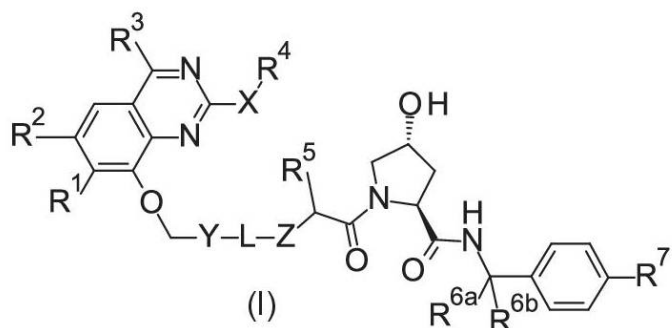
10

である。

【 0 0 1 4】

本発明は、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物であって、以下の式 (I) の化合物又はその塩を含有する、上記医薬組成物に関する。

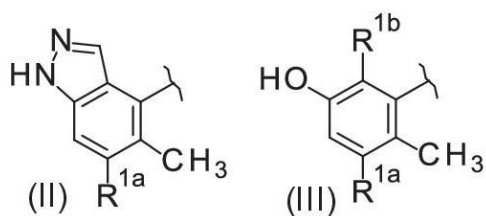
【化 8】



20

式 (I) において、 R^1 は、下記式 (II) 又は式 (III) :

【化 9】



30

であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、同一又は互いに異なって、H又はFであり、

R^2 は、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

R^3 は、下記式 (IV) :

40

50

【化 10】



であり、

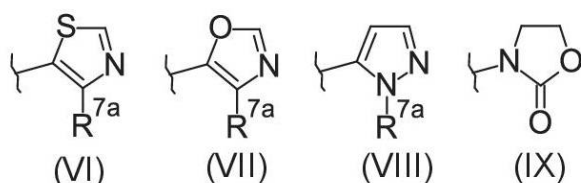
R^4 は、 C_{1-3} アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピロリジニル、又は置換されていてもよいピペリジニルであり、

R^5 は、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、又は C_{3-6} シクロアルキルであり、

R^{6a} 及び R^{6b} は、同一又は互いに異なって、Hであるか、又はF、OH及び $N(CH_3)_2$ からなる群から選択される基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、若しくは、 R^{6a} 及び R^{6b} は、それらが結合している炭素と一緒にシクロプロピルを形成し、

R^7 は、H、ハロゲン、又は下記式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII) 及び式 (IX) :

【化 11】



からなる群から選択される基であり、

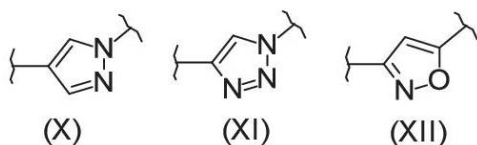
R^{7a} は、Hであるか、又はOHで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

Xは、Oであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、Lは、結合、 C_{1-3} アルキレン、又はC=Oであり、

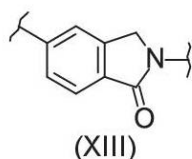
Zは、NHであるか、又は下記式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) :

【化 12】



からなる群から選択される基であり、若しくは、Y-L-Zは一体となって下記式 (XIII) :

【化 13】



である。

なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

【0015】

また、本発明は、式（I）の化合物又はその塩、及び1以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物、特に、大腸癌および／または肺癌の癌の治療用医薬組成物、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療用医薬組成物に関する。なお、当該医薬組成物は、式（I）の化合物又はその塩を含有する大腸癌および／または肺癌の癌、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療剤を包含する。

また、本発明は、大腸癌および／または肺癌の癌、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療用医薬組成物の製造のための式（I）の化合物又はその塩の使用、大腸癌および／または肺癌の癌、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療のための式（I）の化合物又はその塩の使用、大腸癌および／または肺癌の癌、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療に使用するための式（I）の化合物又はその塩、及び、式（I）の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる大腸癌および／または肺癌の癌、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療方法に関する。

10

また、本発明は、G12D変異KRASタンパク分解誘導剤及び／又はG12D変異KRAS阻害剤である式（I）の化合物又はその塩、G12D変異KRASタンパク分解誘導剤及び／又はG12D変異KRAS阻害剤として使用するための式（I）の化合物又はその塩、式（I）の化合物又はその塩を含有するG12D変異KRASタンパク分解誘導剤及び／又はG12D変異KRAS阻害剤にも関する。

なお、「対象」とは、その治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

20

【0016】

また、本発明は、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物の製造における、式（I）の化合物又はその塩の使用、大腸癌および／または肺癌を治療するための、式（I）の化合物又はその塩の使用、大腸癌および／または肺癌の治療に使用するための、式（I）の化合物又はその塩、大腸癌および／または肺癌を治療するための、式（I）の化合物又はその塩、及び、大腸癌および／または肺癌を治療するための方法であって、式（I）の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む方法に関する。

【発明の効果】

【0017】

式（I）の化合物又はその塩は、G12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、およびG12D変異KRAS阻害活性を有し、大腸癌および／または肺癌の癌、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。

30

【発明を実施するための形態】

【0018】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0019】

本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは置換基を1から3個有していることを意味する。なお、複数の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であってもよく、互いに異なってもよい。

【0020】

40

「C₁₋₃アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から3のアルキルであり、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルである。ある態様としてはC₁₋₃アルキルは、メチル、エチル又はイソプロピルであり、ある態様としてはメチル又はエチルであり、ある態様としてはメチル又はイソプロピルであり、ある態様としてはエチル又はイソプロピルであり、ある態様としてはエチル又はn-プロピルであり、ある態様としてはメチルであり、ある態様としてはエチルであり、ある態様としてはn-プロピルであり、ある態様としてはイソプロピルである。

【0021】

「C₃₋₆シクロアルキル」とは、炭素数が3から6のシクロアルキルであり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。ある態様としては

50

「C₃₋₆シクロアルキル」は、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり、ある態様としてはシクロブチル又はシクロペンチルであり、ある態様としてはシクロペンチル又はシクロヘキシルであり、ある態様としてはシクロプロピルであり、ある態様としてはシクロブチルであり、ある態様としてはシクロペンチルであり、ある態様としてはシクロヘキシルである。

【0022】

「C₁₋₃アルキレン」とは、直鎖又は分枝状のC₁₋₃アルキレンであり、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、メチルメチレン、1,1-ジメチルメチレン、等である。ある態様としては、「C₁₋₃アルキレン」は、直鎖又は分枝状のC₁₋₃アルキレンであり、ある態様としては、メチレン、エチレン、トリメチレン又はプロピレンである。また、「C₁₋₃アルキレン」としては、それぞれ直鎖又は分枝状のC₁₋₃アルキレンであり、ある態様としてはメチレン又はエチレンであり、ある態様としてはメチレンであり、ある態様としてはエチレンである。

10

【0023】

「ハロゲン」とは、F、Cl、Br及びIを意味する。ある態様としては「ハロゲン」は、F、Cl又はBrであり、ある態様としてはFであり、ある態様としてはClであり、ある態様としてはBrである。

【0024】

「置換されていてもよいピラゾリル」、「置換されていてもよいピリジル」及び「置換されていてもよいピリミジニル」において許容される置換基のある態様としては、C₁₋₃アルキルである。ある態様としては、前記置換基は、メチル又はエチルであり、ある態様としてはメチルであり、ある態様としてはエチルである。

20

【0025】

「置換されていてもよいピロリジニル」及び「置換されていてもよいピペリジニル」において許容される置換基のある態様としては、Fで置換されていてもよいC₁₋₃アルキル又はオキセタニルである。ある態様としては、前記置換基は、Fで置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、ある態様としてはメチル、エチル、ジフルオロエチル又はオキセタニルであり、ある態様としてはジフルオロエチル又はオキセタニルであり、ある態様としては2,2-ジフルオロエチルであり、ある態様としてはオキセタニルである。

【0026】

「Fで置換されていてもよいC₁₋₃アルキル」のある態様としては、Fで置換されていてもよいメチル又はFで置換されていてもよいエチルである。これらの例としては、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノフルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチルである。ある態様としては、「Fで置換されていてもよいC₁₋₃アルキル」は、メチル、エチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル又はジフルオロエチルであり、ある態様としてはモノフルオロメチル又はジフルオロメチルであり、ある態様としてはモノフルオロメチル又はジフルオロエチルであり、ある態様としてはジフルオロメチル又はジフルオロエチルであり、ある態様としてはモノフルオロメチルであり、ある態様としてはジフルオロメチルであり、ある態様としてはジフルオロエチルであり、ある態様としては2,2-ジフルオロエチルである。

30

【0027】

「OHで置換されていてもよいC₁₋₃アルキル」のある態様としては、1個のOHで置換されていてもよいメチル又は1~2個のOHで置換されていてもよいエチルである。これらの例としては、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ヒドロキシエチルである。ある態様としては、「OHで置換されていてもよいC₁₋₃アルキル」は、ヒドロキシメチル又はヒドロキシエチルであり、ある態様としてはヒドロキシメチルであり、ある態様としてはヒドロキシエチルである。

40

【0028】

「OCH₃で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル」のある態様としては、1個のOCH₃で置換されていてもよいメチル又は1個若しくは2個のOCH₃で置換されていてもよいエチ

50

ル又は1個若しくは2個の OCH_3 で置換されていてもよい n -プロピルである。これらの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、1,2-ジメトキシエチル、1-メトキシプロピル、2-メトキシプロピル、3-メトキシプロピル、1,2-ジメトキシプロピル及び1,3-ジメトキシプロピルが挙げられる。「 OCH_3 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル」は、ある態様においてエチル又は2-メトキシプロピルであり、ある態様において2-メトキシプロピルである。

「 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル」のある態様としては、1個の $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ で置換されていてもよいメチル又は1個の $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ で置換されていてもよいエチルである。ある態様としてはジメチルアミノメチルであり、ある態様としてはジメチルアミノエチルである。

【0029】

「G12D変異」とは、野生型タンパク質において、コドン12番目に相当するアミノ酸残基がグリシンからアスパラギン酸に変換している変異を示す。

【0030】

「G12D変異KRAS」とは、上記「G12D変異」を有するKRASを示す。

【0031】

「大腸癌」とは大腸にできる悪性の腫瘍であり、「肺癌」とは肺にできる悪性の腫瘍である。また、「膵臓癌」とは、膵臓にできる悪性の腫瘍である。膵臓癌の例としては、膵管癌及び膵管腺癌であり、ある態様としては膵管癌であり、ある態様としては膵管腺癌である。

【0032】

ある態様において、大腸癌および肺癌は、転移性、局所進行性、再発および／または難治性の癌である。また、ある態様において、大腸癌および肺癌は、未治療または治療歴のある患者の癌である。

【0033】

ある態様において、大腸癌とは、結腸癌または直腸癌である。また、ある態様において、肺癌とは、小細胞肺癌または非小細胞肺癌である。

【0034】

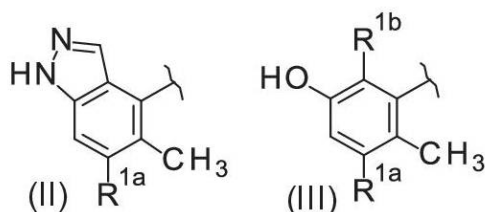
「G12D変異KRAS陽性の癌」とは、G12D変異KRAS陽性の癌であり、例えばKRAS G12D変異が起こっている癌であり、G12D変異KRASの陽性率が高い癌である。ある態様において、「G12D変異KRAS陽性の癌」は、G12D変異KRAS陽性の癌であり、例えば大腸癌および／または肺癌である。

【0035】

本発明の医薬組成物に含まれる式(I)の化合物又はその塩の一態様を以下に示す。

(1) R^1 が式(II)又は(III)であり、 R^{1a} 及び R^{1b} が、同一又は互いに異なって、H又はFである化合物又はその塩。

【化14】



ある態様として、 R^1 が式(II)であり、 R^{1a} がH又はFである化合物又はその塩。ある態様として、 R^1 が式(II)であり、 R^{1a} がHである化合物又はその塩。ある態様として、 R^1 が式(II)であり、 R^{1a} がFである化合物又はその塩。ある態様として、 R^1 が式(III)であり、 R^{1a} 及び R^{1b} が、同一又は互いに異なって、H又はFである化合物又はその塩。ある態様として、 R^1 が式(III)であり、 R^{1a} 及び R^{1b} が、共にHである化合物又はその塩。ある態様として、 R^1 が式(III)であり、 R^{1a} がHであり、 R^{1b} がFである化合物又はその塩。あ

る態様として、 R^1 が式 (III) であり、 R^{1a} 及び R^{1b} が、共にFである化合物又はその塩。
ある態様として、 R^1 が式 (III) であり、 R^{1a} がFであり、 R^{1b} がHである化合物又はその塩。

(2) R^2 がハロゲン、 C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、又はビニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^2 がハロゲンである化合物又はその塩。ある態様として、 R^2 が C_{1-3} アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^2 がシクロプロピルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^2 がビニルである化合物又はその塩。

(3) R^3 が式 (IV) である化合物又はその塩。

【化 15】



(4) R^4 が、 OCH_3 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピロリジニル、又は置換されていてもよいピペリジニルである化合物又はその塩。ある態様において、 R^4 が、 C_{1-3} アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいピリミジニル、置換されていてもよいピロリジニル、又は置換されていてもよいピペリジニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 が、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、置換されていてもよいピロリジニル、又は置換されていてもよいピペリジニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 が、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、又は置換されていてもよいピペリジニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 がテトラヒドロピラニル又は置換されていてもよいピペリジニルである化合物又はその塩。ある態様において、 R^4 が、 OCH_3 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、又はテトラヒドロピラニルである化合物又はその塩。ある態様において、 R^4 がテトラヒドロピラニル又は2-メトキシプロピルである化合物又はその塩。ある態様において、 R^4 が OCH_3 で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 が C_{1-3} アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 がオキセタニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 がテトラヒドロフラニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 がテトラヒドロピラニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 が置換されていてもよいピラゾリルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 が置換されていてもよいピリジルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 が置換されていてもよいピリミジニルである化合物又はその塩。 R^4 が置換されていてもよいピロリジニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 が置換されていてもよいピペリジニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 が2-メトキシプロピルである化合物又はその塩。

(5) R^5 がエチル、イソプロピル、tert-ブチル又は C_{3-6} シクロアルキルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 がイソプロピル、tert-ブチル又は C_{3-6} シクロアルキルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 がイソプロピル又はtert-ブチルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 がイソプロピルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 がtert-ブチルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が C_{3-6} シクロアルキルである化合物又はその塩。

(6) R^{6a} 及び R^{6b} が、同一又は互いに異なって、Hであるか、又はF、OH及び $N(CH_3)_2$ からなる群から選択される基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、若しくは、 R^6

10

20

30

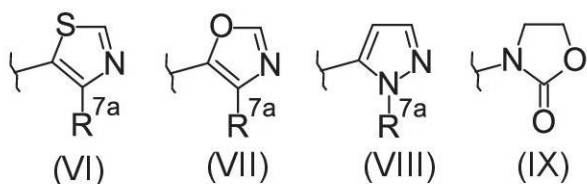
40

50

^a及びR^{6b}が、それらが結合している炭素と一緒にシクロプロピルを形成する化合物又はその塩。ある態様として、R^{6a}及びR^{6b}が同一又は互いに異なって、Hであるか、又はF、OH及びN(CH₃)₂からなる群から選択される基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{6a}及びR^{6b}が同一又は互いに異なって、F、OH及びN(CH₃)₂からなる群から選択される基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{6a}及びR^{6b}が共にHである化合物又はその塩。ある態様として、R^{6a}がHであり、R^{6b}がF、OH及びN(CH₃)₂からなる群から選択される基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{6a}がHであり、R^{6b}がFで置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{6a}がHであり、R^{6b}がOHで置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{6a}がHであり、R^{6b}がN(CH₃)₂で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{6a}及びR^{6b}が、それらが結合している炭素と一緒にシクロプロピルを形成する化合物又はその塩。

(7) R⁷がH、ハロゲン、又は式(VI)、式(VII)、式(VIII)及び式(IX)からなる群から選択される基である化合物又はその塩。

【化16】



ある態様として、R⁷がHである化合物又はその塩。ある態様として、R⁷がハロゲンである化合物又はその塩。ある態様として、R⁷が式(VI)、式(VII)、式(VIII)及び式(IX)からなる群から選択される基である化合物又はその塩。ある態様として、R⁷が式(VI)、(VIII)又は(IX)である化合物又はその塩。ある態様として、R⁷が式(VI)又は(VIII)である化合物又はその塩。ある態様として、R⁷が式(VI)又は(IX)である化合物又はその塩。ある態様として、R⁷が式(VI)である化合物又はその塩。ある態様として、R⁷が式(VII)である化合物又はその塩。ある態様として、R⁷が式(VIII)である化合物又はその塩。ある態様として、R⁷が式(IX)である化合物又はその塩。

(8) R^{7a}がHであるか、又はOHで置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{7a}がHである化合物又はその塩。ある態様として、R^{7a}がOHで置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{7a}がC₁₋₃アルキルである化合物又はその塩。

(9) XがOである化合物又はその塩。

(10) Yがフェニレン又はピリジンジイルである化合物又はその塩。ある態様として、Yが1,4-フェニレン又は2,5-ピリジンジイルである化合物又はその塩。ある態様として、Yがフェニレンである化合物又はその塩。ある態様として、Yが1,4-フェニレンである化合物又はその塩。ある態様として、Yがピリジンジイルである化合物又はその塩。ある態様として、Yが2,5-ピリジンジイルである化合物又はその塩。

(11) Lが結合、C₁₋₃アルキレン、又はC=Oである化合物又はその塩。ある態様として、Lが結合又はC₁₋₃アルキレンである化合物又はその塩。ある態様として、Lが結合又はC=Oである化合物又はその塩。ある態様として、Lが結合である化合物又はその塩。ある態様として、LがC₁₋₃アルキレンである化合物又はその塩。ある態様として、LがC=Oである化合物又はその塩。

(12) ZがNH又は式(X)、式(XI)及び式(XII)からなる群から選択される基である化合物又はその塩。

10

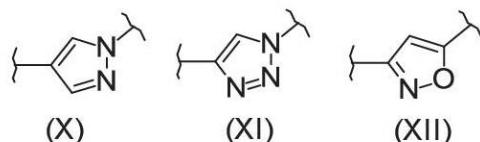
20

30

40

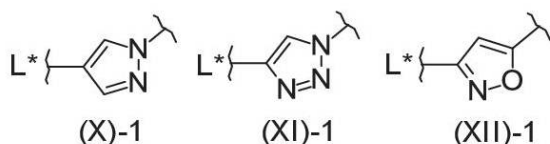
50

【化 1 7】



ある態様として、ZがNHであるか、又は式 (X) -1、式 (XI) -1及び式 (XII) -1からなる群から選択される基である化合物又はその塩。

【化 1 8】

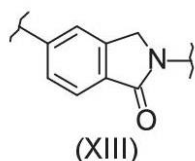


(式中 L*は L と結合することを示す。)

ある態様として、Zが式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) からなる群から選択される基である化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (X) -1、式 (XI) -1及び式 (XII) -1からなる群から選択される基である化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (X) 又は式 (XI) である化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (X) -1又は式 (XI) -1である化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (XI) 又は式 (XII) である化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (XI) -1又は式 (XII) -1である化合物又はその塩。ある態様として、ZがNHである化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (X) である化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (X) -1である化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (XI) である化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (XI) -1である化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (XII) である化合物又はその塩。ある態様として、Zが式 (XII) -1である化合物又はその塩。

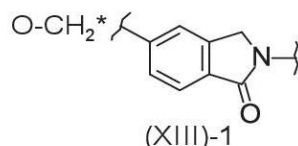
(13) Y-L-Zが下記式 (XIII) である化合物又はその塩。

【化 1 9】



ある態様として、Y-L-Zが下記式 (XIII) -1である化合物又はその塩。

【化 2 0】



(式中 O-CH₂*は O-CH₂ の炭素と結合することを示す。)

(14) 上記 (1) ~ (13) に記載の態様のうち矛盾しない任意の二以上の組み合わせである化合物又はその塩。

【0036】

本発明に包含される具体的化合物の例として、ある態様としては、以下の化合物が挙げられる。

(15) R^1 が式(II)であり、 R^{1a} がFであり、 R^2 がシクロプロピルであり、 R^3 が式(IV)であり、 R^4 がテトラヒドロピラニル又は置換されていてもよいピペリジニルであり、 R^5 がイソプロピルであり、 R^{6a} がHであり、 R^{6b} がOHで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、 R^7 が式(VI)、(VIII)又は(IX)であり、 R^{7a} が C_{1-3} アルキルであり、Yがフェニレンであり、Lが結合であり、Zが式(XI)である化合物又はその塩。

(16) R^1 が式(II)であり、 R^{1a} がFであり、 R^2 がシクロプロピルであり、 R^3 が式(IV)であり、 R^4 がテトラヒドロピラニルであり、 R^5 がイソプロピルであり、 R^{6a} がHであり、 R^{6b} がOHで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、 R^7 が式(VI)又は(VIII)であり、 R^{7a} が C_{1-3} アルキルであり、Yが1,4-フェニレンであり、Lが結合であり、Zが式(XI)-1である化合物又はその塩。

【0037】

本発明に包含される具体的化合物の例として、ある態様としては、以下の化合物が挙げられる。

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物A」と記載することがある) 、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物B」と記載することがある) 、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物C」と記載することがある) 、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-2-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物D」と記載することがある) 、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物E」と記載することがある) 、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-[(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド (以下、「化合物F」と記載することがある) 、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプ

10

20

30

40

50

タン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物G」と記載することがある)、及び、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-[(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド (以下、「化合物H」と記載することがある)、

10

からなる群から選択される化合物又はその塩。

本発明に包含される具体的化合物の例として、ある態様としては、以下の化合物が挙げられる。

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物A-1」と記載することがある)、

20

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-{4-[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物B-1」と記載することがある)、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物C-1」と記載することがある)、

30

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-2-[(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物D-1」と記載することがある)、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物E-1」と記載することがある)、

40

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-[(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド (以下、「化合物F-1」と記載することがある)、

50

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド（以下、「化合物G-1」と記載することがある）、及び、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-{(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド（以下、「化合物H-1」と記載することがある）、

10

からなる群より選択される化合物又はその塩。

本発明に包含される具体的化合物の例として、ある態様としては、以下の化合物が挙げられる。

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド（以下、「化合物A-2」と記載することがある）、

20

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド（以下、「化合物B-2」と記載することがある）、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド（以下、「化合物C-2」と記載することがある）、

30

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-2-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド（以下、「化合物D-2」と記載することがある）、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド（以下、「化合物E-2」と記載することがある）、

40

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-{(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド（以下、「化合物F-2」と記載する

50

ことがある)、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (以下、「化合物G-2」と記載することがある)、及び、

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-[(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミド (以下、「化合物H-2」と記載することがある)、

からなる群より選択される化合物又はその塩。

【0038】

本発明の一態様を以下に示す。

(17-1) 化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩を含有する、大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための医薬組成物。別の態様として、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩、及び1以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する、大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための医薬組成物。

(17-2) 化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩を含有する、G12D変異KRAS陽性の癌の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。別の態様として、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩、及び1以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する、G12D変異KRAS陽性の癌の大腸癌および／または肺癌の治療用医薬組成物。

(17-3) 化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩を含有する、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。別の態様として、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩、及び1以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。

(17-4) 化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩を含有する、G12D変異KRAS陽性の癌の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。別の態様として、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩、及び1以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する、G12D変異KRAS陽性の癌の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。

(17-5) 化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩を含有する、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。別の態様として、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩、及び1以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。

(17-6) 化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-

2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩を含有する、G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。別の態様として、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩、及び1以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する、G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。

(17-7) 化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩を含有する、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。別の態様として、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含有する、大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。

10

(17-8) 化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩を含有する、G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。別の態様として、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する、G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物。

(18-1) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための医薬組成物の製造における、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

20

(18-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物の製造における、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(18-3) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための医薬組成物の製造における、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(18-4) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物の製造における、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

30

(18-5) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための医薬組成物の製造における、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(18-6) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物の製造における、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(18-7) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための医薬組成物の製造における、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

40

(18-8) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための医薬組成物の製造における、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(19-1) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩。

(19-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hから

50

なる群より選択される化合物又はその塩。

(19-3) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩。

(19-4) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩。

(19-5) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩。

10

(19-6) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩。

(19-7) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩。

(19-8) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩。

(20-1) 大腸癌および／または肺癌の癌の治療に使用するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩。

20

(20-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌の治療に使用するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩。

(20-3) 大腸癌および／または肺癌の癌の治療に使用するための、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩。

(20-4) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌の治療に使用するための、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩。

30

(20-5) 大腸癌および／または肺癌の癌の治療に使用するための、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩。

(20-6) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌の治療に使用するための、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩。

(20-7) 大腸癌および／または肺癌の癌の治療に使用するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩。

(20-8) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌の治療に使用するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩。

40

(21-1) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(21-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(21-3) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1

50

及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(21-4) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(21-5) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(21-6) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

10

(21-7) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(21-8) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(22-1) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための方法であって、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、上記方法。

(22-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための方法であって、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G及び化合物Hからなる群より選択される化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、上記方法。

20

(22-3) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための方法であって、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、上記方法。

(22-4) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための方法であって、化合物A-1、化合物B-1、化合物C-1、化合物D-1、化合物E-1、及び化合物F-1、化合物G-1及び化合物H-1からなる群より選択される化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、上記方法。

30

(22-5) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための方法であって、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、上記方法。

(22-6) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための方法であって、化合物A-2、化合物B-2、化合物C-2、化合物D-2、化合物E-2、及び化合物F-2、化合物G-2及び化合物H-2からなる群より選択される化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、上記方法。

(22-7) 大腸癌および／または肺癌の癌を治療するための方法であって、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、上記方法。

40

(22-8) G12D変異KRAS陽性の大腸癌および／または肺癌を治療するための方法であって、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E及び化合物Fからなる群より選択される化合物又はその塩の有効量を対象に投与することを含む、上記方法。

【0039】

式(I)の化合物は、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(I)の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の単離物、若しくはそれらの混合物も包含する。

また、式(I)の化合物は、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、これに基づく

50

ジアステレオマーが存在しうる。本発明は、式（I）の化合物のジアステレオマーの単離物、若しくはそれらの混合物も包含する。

【0040】

さらに、本発明は、式（I）で示される化合物の薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシ基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 1985, 5, p.2157-2161や、「医薬品の開発」、第7巻 分子設計、廣川書店、1990年、p.163-198に記載の基が挙げられる。

【0041】

また、式（I）の化合物の塩は、式（I）の化合物の薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。例えば、P. Heinrich Stahl著、Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use、Wiley-VCH、2008年に記載の塩が挙げられる。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン、リシン、オルニチン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

【0042】

さらに、本発明は、式（I）の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

【0043】

（製造法）

式（I）の化合物及びその塩は、その基本構造若しくは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、P. G. M. Wuts及びT. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行なった後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、式（I）の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、若しくは得られた式（I）の化合物を用いてさらに反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、式（I）の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

【0044】

本明細書において、以下の略号を用いることがある。

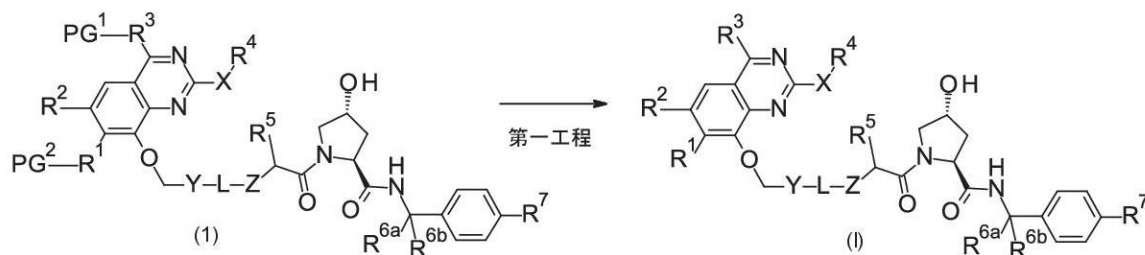
DMF：N,N-ジメチルホルムアミド、DMAc：N,N-ジメチルアセトアミド、THF：テトラヒドロフラン、MeCN：アセトニトリル、MeOH：メタノール、EtOH：エタノール、DOX：1,4-ジオキサン、DMSO：ジメチルスルホキシド、TEA：トリエチルアミン、DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン、tBuOK：カリウムtert-ブトキシド、PdCl₂(dppf)

・CH₂Cl₂：[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン付加物、Pd/C：パラジウム炭素。

【0045】

(製造方法1)

【化21】



(式中 PG¹は保護基、PG²は保護基又は水素原子を示す。)

【0046】

式(I)の化合物は、化合物(1)を脱保護反応に付すことにより得ることができる。ここで保護基の例には、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブチル(ジメチル)シリル基、(トリメチルシリル)エトキシメチル基、トリフルオロアセチル基、アリル基、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基、メトキシメチル基等が挙げられる。

本反応は、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、MeOH、EtOH等のアルコール類、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、DOX、ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMSO、酢酸エチル、MeCN又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。脱保護試薬は保護基の種類により選択され、その例としては、特に限定はされないが、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液等の塩基、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムが挙げられる。トリイソプロピルシランの存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

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

なお、原料である化合物(1)が軸不斉を有する場合、化合物(1)を一旦分離して得られた立体異性体を用いて本反応を行っても良い。

また、式(I)の化合物又はその中間体は軸不斉を有する場合があり、ジアステレオマーの混合物として得られるが、通常分離操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれのジアステレオマーを単離することができる。

【0047】

式(I)の化合物に、下記の操作を加えることで、式(I)の化合物の塩酸塩を得ることができる。

式(I)の化合物をCH₂Cl₂およびMeOHに溶解させ、氷冷下で塩化水素(4M DOX溶液、10当量)を加えて、氷冷下で30分間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて、生成した固体をろ取し減圧下で乾燥させて、式(I)の化合物の塩酸塩を得る。

【0048】

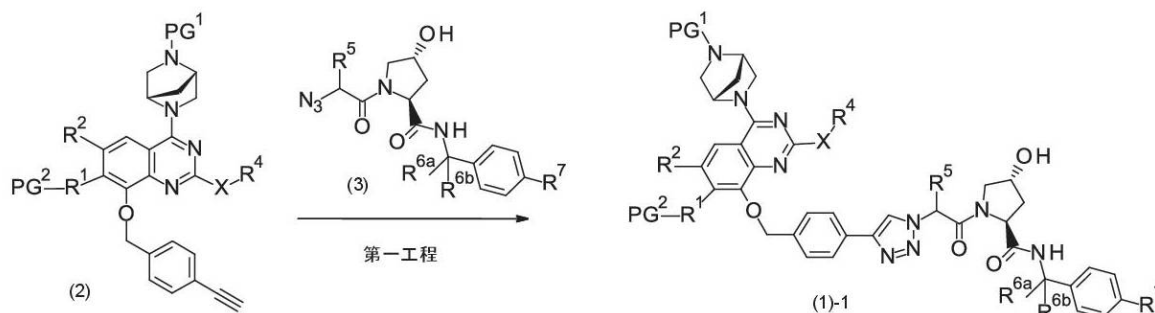
式(I)の化合物の塩酸塩は、下記の操作を加えることで、式(I)の化合物を得ることができる。

式 (I) の化合物の塩酸塩をODSカラムクロマトグラフィー (MeCN／0.1%ギ酸水溶液) で精製し、目的物を含むフラクションを集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした後、CHCl₃／MeOH (5／1) で抽出する。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で濃縮して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄、減圧下で乾燥させて、式 (I) の化合物を得る。

【0049】

(原料合成1)

【化22】



10

【0050】

本製法は原料化合物 (1) に含まれる化合物 (1) - 1 を製造する第一の方法である。

20

【0051】

(第一工程)

本工程は化合物 (2) と化合物 (3) との環化付加反応により化合物 (1) - 1 を製造する方法である。

本反応は化合物 (2) と化合物 (3) とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、好ましくは銅塩の存在下、さらに好ましくは銅塩と還元剤との存在下、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃から100℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMSO、酢酸エチル、MeCN、tBuOH、水及びこれらの混合物が挙げられる。銅塩としては、CuI、CuSO₄、CuOTf等が挙げられる。還元剤としては、アスコルビン酸ナトリウム等が挙げられる。TEA、DIPEA、N-メチルモルホリン (NMM)、2,6-ルチジン、トリス[(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]アミン (TBTA) 等の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

30

[文献]

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

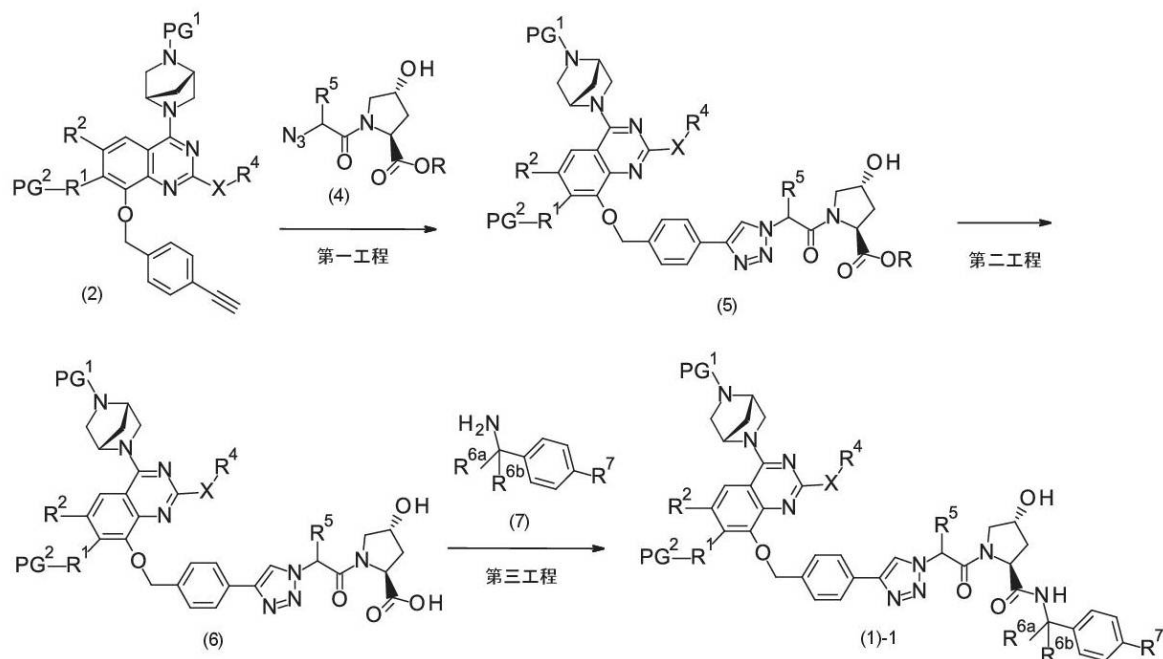
【0052】

(原料合成2)

40

50

【化 2 3】



(式中 R は C₁₋₃ アルキル基を示す。)

【0053】

本製法は原料化合物 (1) に含まれる化合物 (1) - 1 を製造する第二の方法である。

【0054】

(第一工程)

本工程は化合物 (2) と化合物 (4) との環化付加反応により化合物 (5) を製造する方法である。

反応条件は原料合成 1 の第一工程と同様である。

【0055】

(第二工程)

本工程は化合物 (5) を加水分解することにより化合物 (6) を製造する方法である。

本反応は、化合物 (5) を冷却下から加熱還流下、通常 0.1 時間から 5 日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、アルコール類、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミドやテトラヒドロフラン等が挙げられる。また、上記溶媒と水との混合溶媒にすることで反応に好適な場合がある。加水分解試薬の例としては、特に限定はされないが、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化トリメチルスズ等が挙げられる。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」16巻(2005年)(丸善)

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

【0056】

(第三工程)

本工程は化合物 (6) と化合物 (7) とのアミド化反応により化合物 (1) - 1 を製造する方法である。

本反応は、化合物 (6) と化合物 (7) とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは -20 °C から 60 °C において、通常 0.1 時間から 5 日間攪拌する。溶媒の例としては、特に限定されないが、トルエン等の芳香族炭化水素類、THF、DOX 等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、アルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO、酢酸エ

チル、MeCN、及びこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、ヘキサフルオロリン酸（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウム（PyBOP）、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド又はその塩酸塩、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、ジフェニルリン酸アジド（DPPA）等が挙げられる。添加剤（例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）を用いることが反応に好ましい場合がある。TEA、DIPEA若しくはNMM等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

また、化合物（6）を反応性誘導体へ変換した後にアシル化反応させる方法も用いることができる。カルボン酸の反応性誘導体の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等と縮合して得られる活性エステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体と化合物（7）との反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、-20℃～120℃で行うことができる。

【文献】

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

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」16巻(2005年)(丸善)

【0057】

（原料合成3）

10

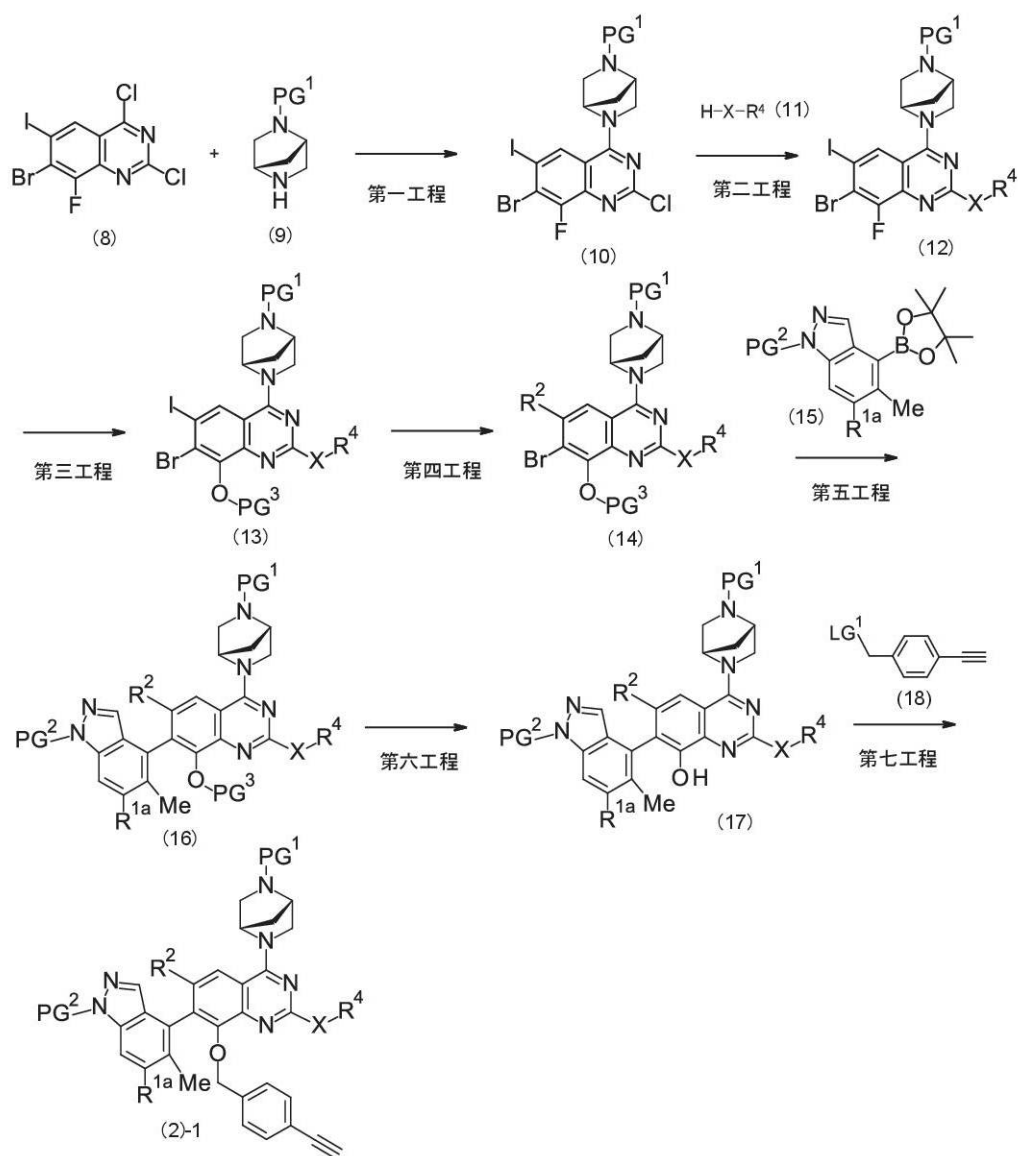
20

30

40

50

【化 2 4】



(式中 PG^3 は保護基、 LG^1 は脱離基を示す。)

【0058】

本製法は原料化合物 (2) - 1 を製造する第一の方法である。

【0059】

(第一工程)

本工程は化合物 (8) と化合物 (9) とのイプソ置換反応により化合物 (10) を製造する方法である。

本反応は、化合物 (8) と化合物 (9) とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは 0°C から 80°C において、通常 0.1 時間 ~ 5 日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMAc、DMSO、酢酸エチル、MeCN 及びこれらの混合物が挙げられる。TEA、DIPEA、N-メチルモルホリン (NMM)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO)、tBuOK 等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

【0060】

(第二工程)

本工程は化合物(10)と化合物(11)とのイブソ置換反応により化合物(12)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第一工程と同様である。

【0061】

(第三工程)

本工程は化合物(12)とPG³-OHとのイブソ置換反応により化合物(13)を製造する方法である。

ここで用いられるPG³-OHの例としては、ベンジルアルコール及びp-メトキシベンジルアルコールが挙げられる。

反応条件は原料合成3の第一工程と同様である。

【0062】

(第四工程)

本工程は化合物(13)とR²基を含むボロン酸誘導体との鈴木カップリング反応により化合物(14)を製造する方法である。ここで用いられるボロン酸誘導体の例としては、特に限定はされないが、ボロン酸、ボロン酸エステル、ボロン酸ピナコールエステル、トリオールボレート塩、及びトリフルオロホウ酸塩が挙げられる。

本反応は、化合物(13)とR²基を含むボロン酸誘導体とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、室温から加熱還流下、好ましくは、20℃から140℃で、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、MeOH、EtOH、イソプロピルアルコール、ブタノール、アミルアルコール等のアルコール類、DMF、DMSO、MeCN、1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、水及びこれらの混合物が挙げられる。

塩基の例としては、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。パラジウム触媒の例としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン付加物、(1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン/パラジウム(3:2)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩等が挙げられる。ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン等の配位子の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、混合物をマイクロ波照射により加熱することが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[文献]

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

【0063】

(第五工程)

本工程は化合物(14)と化合物(15)との鈴木カップリング反応により化合物(16)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第四工程と同様である。

【0064】

(第六工程)

本工程は化合物(16)の接触水素化反応による脱保護を行うことにより化合物(17)を製造する方法である。

本反応は、化合物(16)を水素雰囲気下、常圧から加圧下で、MeOH、EtOH、酢酸

10

20

30

40

50

エチル等といった反応に不活性な溶媒中、金属触媒存在下で、冷却下から加熱下、好ましくは室温で、1時間～5日間攪拌することにより行うことができる。金属触媒としては、Pd/C、パラジウム黒等のパラジウム触媒、白金板、酸化白金等の白金触媒、還元ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒等が用いられる。

【0065】

(第七工程)

本工程は化合物(17)と化合物(18)との反応により化合物(2)-1を製造する方法である。

本反応は、化合物(17)と化合物(18)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃から80℃において、通常0.1時間から5日間反応させることにより行われる。ここで用いられる溶媒としては、特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、MeOH、EtOH等のアルコール類、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、酢酸エチル、MeCN及びこれらの混合物が挙げられる。塩基の例としては、特に限定されないが、例えばTEA、DIPEA、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、n-ブチルリチウム、tBuOK等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム等の相間移動触媒の存在下で反応を行うことが有利な場合がある。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。
日本化学会編、「実験化学講座」、第5版、第14巻、丸善、2005年

【0066】

(原料合成4)

10

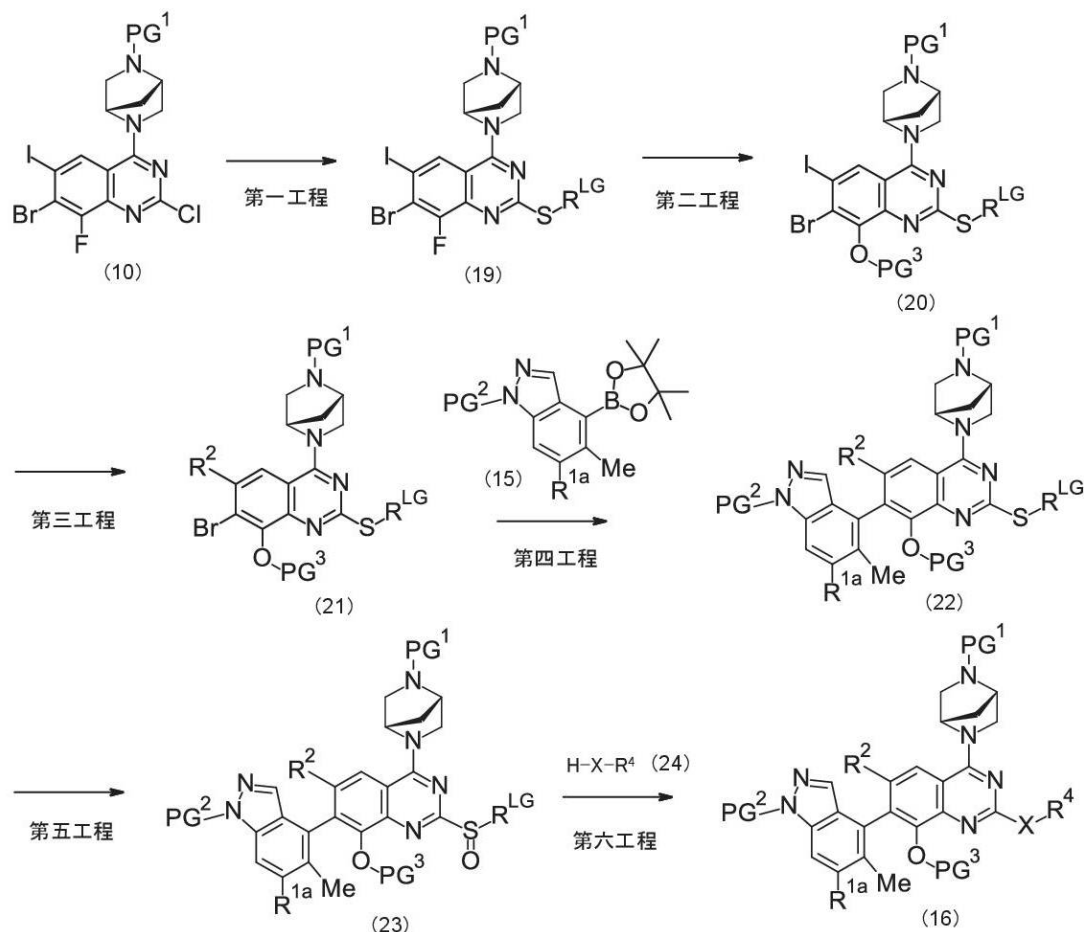
20

30

40

50

【化 2 5】



(式中 R^{LG} は C₁₋₁₂ アルキル基を示す。)

【 0 0 6 7 】

本製法は原料化合物 (1 6) を製造する第二の方法である。

【 0 0 6 8 】

(第一工程)

本工程は化合物 (1 0) と R^{LG}-SH とのイプソ置換反応により化合物 (1 9) を製造する方法である。ここで用いられる R^{LG}-SH の例としては、C₁₋₁₂ アルキルチオール、例えばエタントチオール、ドデカンチオールが挙げられる。

反応条件は原料合成 3 の第一工程と同様である。

【 0 0 6 9 】

(第二工程)

本工程は化合物 (1 9) と PG³-OH とのイプソ置換反応により化合物 (2 0) を製造する方法である。ここで用いられる PG³-OH の例としては、ベンジルアルコール及び p-メトキシベンジルアルコールが挙げられる。

反応条件は原料合成 3 の第一工程と同様である。

【 0 0 7 0 】

(第三工程)

本工程は化合物 (2 0) と R² 基を含むボロン酸誘導体との鈴木カップリング反応により化合物 (2 1) を製造する方法である。

反応条件は原料合成 3 の第四工程と同様である。

【 0 0 7 1 】

(第四工程)

本工程は化合物(21)と化合物(15)との鈴木カップリング反応により化合物(22)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第四工程と同様である。

【0072】

(第五工程)

本工程は化合物(22)の酸化反応により化合物(23)を製造する方法である。

本反応は、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは、 -20°C から 80°C で、通常0.1時間から3日間、等量若しくは過剰量の酸化剤で化合物(22)を処理する。本反応においては、*m*-クロロ過安息香酸、過安息香酸、過酢酸、次亜塩素酸ナトリウム、又は過酸化水素を用いた酸化が好適に用いられる。溶媒の例としては、芳香族炭化水素類、エーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、酢酸エチル、MeCN、及びこれらの混合物が挙げられる。他の酸化剤の例としては、クメンヒドロペルオキシド、オキシソ、活性二酸化マンガン、クロム酸、過マンガン酸カリウム、過ヨウ素酸ナトリウム等が挙げられる。

[文献]

日本化学会編、「実験化学講座」、第5版、第17巻、丸善、2005年

【0073】

(第六工程)

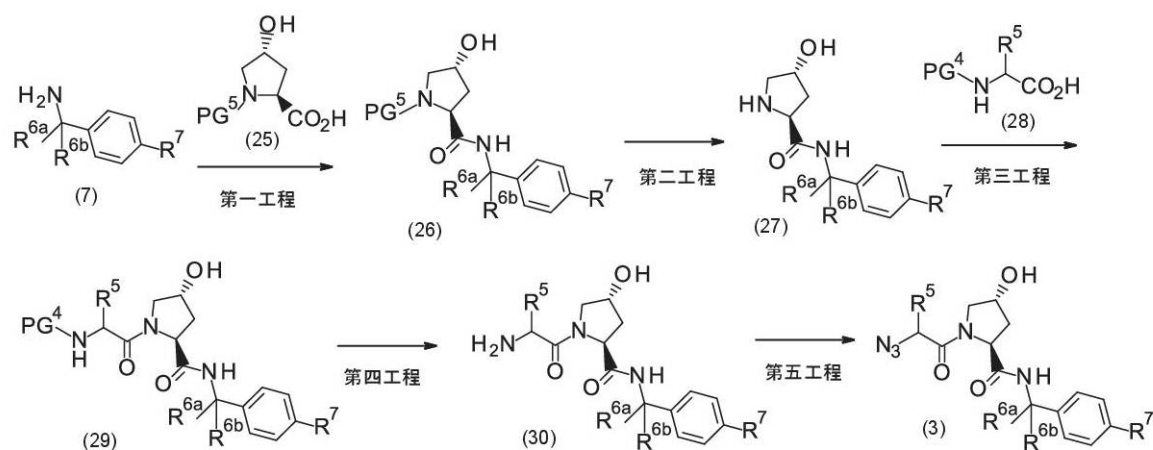
本工程は化合物(23)と化合物(24)とのイプソ置換反応により化合物(16)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第一工程と同様である。

【0074】

(原料合成5)

【化26】



(式中 PG^4 、 PG^5 は保護基を示す。)

【0075】

本製法は原料化合物(3)を製造する方法である。

【0076】

(第一工程)

本工程は化合物(7)と化合物(25)とのアミド化反応により化合物(26)を製造する方法である。

反応条件は原料合成2の第三工程と同様である。

【0077】

(第二工程)

本工程は化合物(26)を脱保護反応に付すことにより化合物(27)を製造する方法である。

反応条件は製造方法 1 に記載の工程と同様である。

【0078】

(第三工程)

本工程は化合物(27)と化合物(28)とのアミド化反応により化合物(29)を製造する方法である。

反応条件は原料合成 2 の第三工程と同様である。

【0079】

(第四工程)

本工程は化合物(29)を脱保護反応に付すことにより化合物(30)を製造する方法である。

反応条件は製造方法 1 に記載の工程と同様である。

【0080】

(第五工程)

本工程は化合物(30)とジアゾ転移試薬との反応により化合物(3)を製造する方法である。

本反応は、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは、0℃から50℃で、通常0.1時間から3日間、等量若しくは過剰量のジアゾ転移試薬で化合物(30)を処理する。ジアゾ転移試薬の例としては、特に限定されないが、例えばトリフルオロメタンスルホニルアジド、イミダゾール-1-スルホニルアジドまたはその塩、2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリニウム ヘキサフルオロリン酸塩(ADMP)等が挙げられる。TEA、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、2,6-ルチジン等の有機塩基、触媒量のCuSO₄等の銅塩の存在下で反応を行うことが有利な場合がある。溶媒の例としては、THF、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、MeCN、アルコール類、水及びこれらの混合物が挙げられる。

【文献】

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

Nature 2019, 574, p.86-89

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

【0081】

式(I)の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、若しくは結晶多形の物質として単離され、精製される。式(I)の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行なわれる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、若しくは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

【0082】

本発明に係る式(I)の化合物は、大腸癌および／または肺癌の癌、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療に使用できる。

【0083】

式(I)の化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬学的賦形剤や薬学的担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、経粘膜剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

【0084】

経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このよう

10

20

30

40

50

な固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分は、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は、必要により、糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はEtOHエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に、可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0085】

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばEtOHのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア捕捉フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は放射線照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

【0086】

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、若しくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。若しくは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

【0087】

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.1~30 mg/kg、更に好ましくは0.1~10 mg/kgが適当であり、これを1回で若しくは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.001~10 mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

【0088】

投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01~100重量%、ある態様としては0.01~50重量%の有効成分である1種又はそれ以上の式(I)の化合物又はその塩を含有する。

【0089】

式(I)の化合物は、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与してもよく、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔において投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

【実施例】

【0090】

以下、実施例に基づき、式(I)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例にそれぞれ示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、若しくは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

【0091】

なお、本明細書において、化合物の命名にACD/Name（登録商標、Advanced Chemistry Development, Inc.）等の命名ソフトを使用している場合がある。

【0092】

また、便宜上、濃度mol/LをMとして表す。例えば、1M水酸化ナトリウム水溶液は1 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液であることを意味する。

【0093】

製造例 1

7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン（100 g）、DOX（1000 mL）、THF（500 mL）の混合物を氷冷した後、DIPEA（240 mL）、(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（48 g）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で溶液の総量が約400 mLになるまで濃縮した。得られた溶液に混合溶媒（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1、1000 mL）を加え、室温で撹拌した。析出した固体を濾取し、(1S,4S)-5-(7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（123 g）を固体として得た。

【0094】

製造例 2

(1S,4S)-5-(7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（30 g）、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール（15.0 mL）、DMF（150 mL）、THF（100 mL）、DABCO（1.15 g）の混合物に、室温で撹拌しながら炭酸セシウム（50.3 g）を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に約1 kgの氷水を加え、室温で6時間撹拌した。析出した固体を水で洗浄しながらろ取し、減圧下で終夜乾燥させて、(1S,4S)-5-{7-ブromo-8-フルオロ-6-ヨード-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（32.8 g）を固体として得た。

【0095】

製造例 5

アルゴン気流下、(1S,4S)-5-{7-ブromo-8-フルオロ-6-ヨード-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（11.9 g）、ベンジルアルコール（2.37 g）、THF（40 mL）の混合物に、氷冷下でtBuOK（2.54 g）を加え、同温で1.5時間撹拌した。反応混合物に氷水と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、得られた残渣にヘキサン／酢酸エチル（6／1）の混合溶媒を加えてしばらく撹拌し、析出した固体をろ取、乾燥させて、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-7-ブromo-6-ヨード-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（11.8 g）を固体として得た。

【0096】

製造例 8

アルゴン雰囲気下、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-7-ブromo-6-ヨード-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（5.47 g）、MeCN（88 mL）、DOX（10 mL）、水（22 mL）、シクロプロピルホウ酸（1.27 g）、リン酸三カリウム（5.67 g）、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂（600 mg）の混合物を、100℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下で溶液を濃縮した。得られた残渣に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、CHCl₃で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（3.8 g）を泡状固

10

20

30

40

50

体として得た。

【0097】

製造例 1 1

(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (3.15 g)、6-フルオロ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (1.92 g)、リン酸三カリウム (4.1 g)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン (0.12 g)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホン酸塩 (0.2 g)、DOX (40 mL)、水 (8 mL) の混合物を室温攪拌しながら脱気およびアルゴン置換した後、アルゴン雰囲気下、100℃で2.5時間攪拌した。室温に冷却した反応混合物に水 (約150 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、不溶物を濾去し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル) で精製し、(1) 低極性のジアステレオマー混合物 (peak-1及び2。peak-1, 2は同一の軸不斉) と (2) 高極性のジアステレオマー混合物 (peak-3及び4。peak-3, 4は同一の軸不斉) を含むフラクション得た。このうち低極性のジアステレオマー混合物 (peak-1, 2、同一の軸不斉) を含むフラクションを集めて、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.42 g) を泡状固体として得た。また、高極性のジアステレオマー混合物 (peak-3, 4、同一の軸不斉) を含むフラクションを集めて、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.37 g) を泡状固体として得た。

【0098】

製造例 1 4

製造例 1 1 で得られた低極性のジアステレオマー混合物である (1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (10 g) のMeOH (200 mL) 溶液に、10% Pd/C (50%含水、2 g) を加えて、反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。得られた反応混合物をセライトろ過し、MeOHで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) にて精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシ-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (8.11 g) を泡状固体として得た。

【0099】

製造例 2 2

(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシ-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (7.48 g)、DMF (70 mL)、1-(クロロメチル)-4-エチニルベンゼン (1.9 g) の混合物に、室温で攪拌しながら炭酸セシウム (6.2 g) を加え、アルゴン雰囲気下60℃で2時間攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に氷水と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、不溶物を濾去し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル) にて精製し、得られた固体を濾取し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-8-[(4-エチニルフェニル)メトキシ]-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(

オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (8.12 g) を泡状固体として得た。

【0100】

製造例 3 2

(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-2-(ドデシルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.3 g) のCH₂Cl₂ (13 mL) 溶液に、氷冷下でm-クロロ過安息香酸 (約30%含水、358 mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。水層と有機層を分液し、得られた水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を混合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。得られた溶液を減圧下で濃縮し、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-2-(ドデカン-1-スルフィニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.32 g) を油状物として得た。

【0101】

製造例 3 4

(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-2-(ドデカン-1-スルフィニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.32 g)、DMAc (15 mL)、4-エチル-3-ヒドロキシピリジン (525 mg) の混合物に、室温で炭酸セシウム (1.9 g) とDABCO (160 mg) を加え、窒素雰囲気下、80℃で2時間、100℃で2時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-2-[(4-エチルピリジン-3-イル)オキシ]-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (774 mg) を油状物として得た。

【0102】

製造例 4 0

(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-8-[(4-エチニルフェニル)メトキシ]-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (4.24 g)、(4R)-1-[(2S)-2-アジド-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (2.30 g)、アスコルビン酸ナトリウム (1.45 g)、tert-ブチルアルコール (35 mL)、THF (35 mL)、および水 (35 mL) の混合物に、室温で無水硫酸銅 (II) (389 mg) を加え、室温にて2.5時間攪拌した。酢酸エチル及び水を加え、水層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) にて精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[[4-(1-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (5.62 g) を固体として得た。

【0103】

製造例 5 1

アルゴン雰囲気下、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}-2-[(1-{2-(トリメチルシリル)エトキシ}カルボニル}ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.1 g)、THF (22 mL)、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (1M THF溶液、2.57 mL) の混合物に、室温で酢酸 (90 μ L) を加えて、60°Cで15時間攪拌した。室温まで放冷後、酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液した。水層を酢酸エチル/メタノール (10/1) で抽出、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、CHCl₃/MeOH) で精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}-2-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (951 mg) を固体として得た。

【0104】

製造例 5 2

(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}-2-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (250 mg)、オキセタン-3-オン (43 mg)、CH₂Cl₂ (3 mL) の混合物に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (122 mg) を加えて、室温で16時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温にて10分間攪拌した。CHCl₃/MeOH (5/1) で抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾別し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) で精製し、(1S,4S)-5-(6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}-2-[(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (220 mg) を固体として得た。

【0105】

製造例 5 3

(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}-2-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (250 mg)、トリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル (124 mg)、MeCN (3 mL) の混合物に、室温でDIPEA (99 μ L) を加えて、室温で16時間攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) で精製して(1S,4S)-5-(6-シクロプロピル-2-[(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ]-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4

-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (196 mg) を固体として得た。

【0106】

製造例 5 4

(2S)-2-[5-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]-3-メチルブタン酸メチル (190 mg) のCH₂Cl₂ (12 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、氷冷下で塩化チオニル (500 μL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に、氷冷下で、DMF (7 mL)、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシ-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (450 mg)、炭酸セシウム (260 mg) を加え、アルゴン雰囲気下60℃で終夜攪拌した。反応液をセライト濾過し、セライト上の残渣を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(2-[(2S)-1-メトキシ-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}メトキシ)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (670 mg) を泡状固体として得た。

【0107】

製造例 5 6

(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(2-[(2S)-1-メトキシ-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}メトキシ)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (670 mg) のMeOH (7 mL) 溶液に、氷冷下で水酸化ナトリウム水溶液 (1M、2.5 mL) を加え、室温で3日間攪拌した。氷冷下、塩酸 (1M、2.5 mL) を加えて中和した後、CHCl₃ 及び水を加えて分液し、水層をCHCl₃ で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) で精製した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、CHCl₃/MeOH) で精製し、(2S)-2-{5-[(4-[(1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]-3-メチルブタン酸 (372 mg) を泡状固体として得た。

【0108】

製造例 6 1

(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(4-(1-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (3.97 g) の1, 2-ジクロロエタン (60 mL) 溶液に、室温で水酸化トリメチルすず (IV) (3.35 g) を加えて、80℃で18時間攪拌した。室温まで放冷した後、塩酸 (1M、60 mL) を加えて、CHCl₃/MeOH (9/1) で抽出した。有機層を1M 塩酸で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) で精製し、(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(4-[(1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ

シ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-L-プロリン (3.26 g) を固体として得た。

【0109】

製造例 6 3

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-L-プロリン (150 mg)、3-{4-[(1R)-1-アミノ-2-ヒドロキシエチル]フェニル}-1,3-オキサゾリジン-2-オンn-塩酸塩 (60 mg)、DIPEA (70 μ L)、DMF (3 mL) の混合物に、氷冷下でHATU (70 mg) を加え、氷冷下で1時間攪拌した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、水層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) にて精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (173 mg) を固体として得た。

【0110】

製造例 6 6

(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (6.5 g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (7.6 g)、トリフェニルホスフィン (0.53 g)、酢酸カリウム (4.9 g)、DOX (120 mL) および酢酸パラジウム (0.23 g) の混合物を、脱気してアルゴンガスに置換し、115℃で終夜攪拌した。室温まで放冷した反応溶液を少量のジオキササンで洗浄しながらセライトろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(1S,4S)-5-[8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (5.47 g) を泡状固体として得た。

【0111】

製造例 6 7

(1S,4S)-5-[8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.52 g)、(3-ブromo-5-フルオロ-4-メチルフェノキシ)(tert-ブチル)ジ(メチル)シラン (0.84 g)、リン酸三カリウム (1.85 g)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン (0.15 g)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホン酸塩 (0.27 g)、およびDOX (20 mL)、水 (4 mL) を順次添加し、室温攪拌しながら脱ガス/アルゴンガス置換操作を行った後、アルゴン雰囲気下、90℃で5時間攪拌した。さらに100℃で7時間攪拌した。室温まで放冷した反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(1) 低極性のジアステレオマー (peak-1) と (2) 高極性のジアステレオマー (peak-2) を含むフラクション得た。このうち低極性のジアステレオマー (peak-1) を含むフラクションを集めて、

(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-7-(3-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (580 mg) を泡状固体として得た。また、高極性のジアステレオマー (peak-2) を含むフラクションを集めて、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-7-(3-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (360 mg) を泡状固体として得た。

【0112】

製造例 6 8

窒素雰囲気下、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-7-(3-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (250 mg) のDMF (5 mL) 溶液に、氷冷下で炭酸セシウム (180 mg) とクロロ(メトキシ)メタン (35 μ L) を加えて、室温で15時間攪拌した。

氷冷下で炭酸セシウム (260 mg) とクロロ(メトキシ)メタン (50 μ L) を加えて、室温でさらに2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-7-[3-フルオロ-5-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (186 mg) を油状物として得た。

【0113】

製造例 6 9

アルゴン雰囲気下、N-[(1R)-1-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル (4.43 g)、1-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (4.67 g)、炭酸カリウム (3.87 g)、DOX (80 mL) 及び水 (8 mL) の混合物に、PdCl₂(dppf) $\cdot$ CH₂Cl₂ (1.14 g) を加え、100°Cで16時間攪拌した。室温まで放冷後、酢酸エチルを加え、セライトろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、{(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル}カルバミン酸tert-ブチル (3.74 g) を固体として得た。

【0114】

製造例 7 1

{(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル}カルバミン酸tert-ブチル (3.34 g) のCH₂Cl₂ (25 mL)、MeOH (25 mL) の溶液に、-20 ~ -10°Cに冷却下で塩化水素 (4M DOX溶液、25.6 mL) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、(2R)-2-アミノ-2-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エタン-1-オールn-塩酸塩 (3.06 g) を固体として得た。

【0115】

製造例 7 3

(2R)-2-アミノ-2-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エタン-1-オールn-塩酸塩 (3.43 g)、(4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン (2.81 g) およびDMF (40 mL) の混合物に、氷冷下でDIPEA (7.8 mL) を加えた後、氷冷下でHATU (4.5 g) を少しずつ加え、氷冷下で1時間、室温にて1時間攪拌した。氷冷下で、水、飽和塩化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、水層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出した後、酢酸エチル/イソプロピルアルコール (9/1) で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) にて精製し、(2S,4R)-2-({(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒ

ドロキシエチル}カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (5.01 g) を油状物として得た。

【0116】

製造例 7 6

(2S,4R)-2-((1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル}カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (5.01 g) のCH₂Cl₂ (35 mL)、MeOH (30 mL) の溶液に、-20～-10℃に冷却下で塩化水素 (4M DOX溶液、28 mL) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、(4R)-N-((1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル}-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミドn-塩酸塩 (4.71 g) を固体として得た。

10

【0117】

製造例 7 9

(4R)-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミドn-塩酸塩 (3.81 g)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン (2.16 g) とDMF (45 mL) の混合物に、DIPEA (6.2 mL) を加えた後、氷冷下でHATU (3.61 g) を少しずつ加え、氷冷下で1時間、室温にて1時間攪拌した。氷冷下で、水、飽和塩化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、水層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル／イソプロピルアルコール (9／1) で抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃／MeOH) で精製し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン-(4R)-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (4.43 g) を固体として得た。

20

【0118】

製造例 8 3

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン-(4R)-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (4.43 g) のCH₂Cl₂ (35 mL)、MeOH (35 mL) の溶液に、-20～-15℃に冷却下で塩化水素 (4M DOX溶液、20 mL) を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、L-バリン-(4R)-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミドn-塩酸塩 (4.21 g) を固体として得た。

30

【0119】

製造例 8 8

L-バリン-(4R)-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミドn-塩酸塩 (1.71 g)、TEA (3.2 mL)、THF (20 mL)、MeCN (20 mL) の混合物に、氷冷下で2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (1.06 g) のMeCN (5 mL) 溶液を10分以上かけて少しずつ滴下し、氷冷下で5時間攪拌した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、水層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃／MeOH) で精製し、(4R)-1-[(2S)-2-アジド-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (1.07 g) を固体として得た。

40

【0120】

製造例 9 3

L-バリンメチルエステル塩酸塩 (1.96 g)、MeCN (45 mL)、DIPEA (5 mL) の混合物に、水冷下で4-ブromo-2-(ブromoメチル)安息香酸メチル (3.00 g) を加えて、ゆっくりと80℃まで昇温し、80℃で2日間攪拌した。室温まで放冷後に、酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮。残渣をシリカゲルカラムク

50

ロマトグラフィー (CHCl₃/酢酸エチル) で精製し、(2S)-2-(5-ブromo-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-メチルブタン酸メチル (2.86 g) を固体として得た。

【0121】

製造例 9 4

アルゴン雰囲気下、(2S)-2-(5-ブromo-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-メチルブタン酸メチル (600 mg)、(2-トリメチルシリル)-エトキシメチルトリフルオロホウ酸カリウム (876 mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (151 mg)、炭酸ナトリウム (390 mg)、DOX (9 mL) および水 (1.8 mL) の混合物に、室温で酢酸パラジウム (41 mg) を加え、マイクロ波照射下、130 °Cで4時間攪拌した。室温まで放冷し、酢酸エチルを加えた後、セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。得られたろ液に水を加えて分液し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、不溶物を濾別し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、カップリング反応生成物 (600 mg) を得た。得られたカップリング反応生成物のCH₂Cl₂ (4.2 mL) 溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (2.1 mL) を加えて室温で2時間攪拌。減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(2S)-2-[5-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]-3-メチルブタン酸メチル (190 mg) を固体として得た。

【0122】

製造例 9 5

アルゴン雰囲気下、3-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ブタン酸エチルエステル (190 mg)、4-ブromoベンジルアルコール (100 mg)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (45 mg)、リン酸三カリウム (227 mg) の混合物に、DOX (2 mL)、水 (0.4 mL) を加えて、100 °Cで12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、セライトろ過し、酢酸エチルでセライトを洗浄した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、2-[4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタン酸エチル (157 mg) を油状物として得た。

【0123】

製造例 9 6

アルゴン雰囲気下、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (4.4 mL) のTHF (80 mL) 溶液を、ドライアイス-MeOH冷媒 (-78 °C) にて冷却下、n-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液、15.2 mL) を滴下し、氷冷下で1時間攪拌した(淡黄色溶液)。反応混合物をドライアイス-MeOH冷媒にて冷却下、(3-ブromo-5-フルオロフェノキシ)(tert-ブチル)ジ(メチル)シラン (5.21 g) のTHF (20 mL) 溶液を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (2.2 mL) を滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温させながら攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(3-ブromo-5-フルオロ-4-メチルフェノキシ)(tert-ブチル)ジ(メチル)シラン (5.13 g) を油状物として得た。

【0124】

製造例 9 7

N-[(1R)-1-(4-ブromoフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル (500 mg)、N-メチル-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (376 mg)、トリ-n-ブチルホスフィン (0.51 mL) 及びTHF (7 mL) の混合物に、氷冷下で1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホ

ルムアミド) (353 mg)を少しずつ加え、室温で8時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、{(1R)-1-(4-ブロモフェニル)-2-[メチル(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}カルバミン酸tert-ブチル (667 mg) を固体として得た。

【0125】

製造例 9 8

アルゴン雰囲気下、{(1R)-1-(4-ブロモフェニル)-2-[メチル(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}カルバミン酸tert-ブチル (665 mg)、4-メチル-1,3-チアゾール (235 μ L)、酢酸カリウム (253 mg) 及びDMAc (13 mL) の混合物に、酢酸パラジウム (29 mg) を加え、100°Cで16時間攪拌した。室温まで放冷後、酢酸エチル及び水を加え、不溶物をセライト濾過した。ろ液を分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾別後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、{(1R)-2-[メチル(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバミン酸tert-ブチル (268 mg) を固体として得た。

【0126】

製造例 9 9

アルゴン雰囲気下、{(1R)-2-[メチル(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバミン酸tert-ブチル (130 mg)、炭酸カリウム (84 mg) 及びDMF (1.3 mL) の混合物に、室温で4-tert-ブチルベンゼンチオール (82 μ L) を加え、室温で3時間攪拌した。酢酸エチル及び水を加え、水層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、併せた有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃／MeOH) で精製し、{(1R)-2-(メチルアミノ)-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバミン酸tert-ブチル (60 mg) を油状物として得た。

【0127】

製造例 1 0 0

{(1R)-2-(メチルアミノ)-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバミン酸tert-ブチル (55 mg)、THF (1 mL) の混合物に、氷冷下でホルムアルデヒド (37%水溶液、26 μ L) を加え、同条件下で10分間攪拌した。そこにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(67 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。CHCl₃を加えて希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてしばらく攪拌し、水層を分離した。水層をCHCl₃／MeOH (5／1) で抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾別し、減圧下で濃縮して{(1R)-2-(ジメチルアミノ)-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバミン酸tert-ブチル (75 mg) を油状物として得た。

【0128】

製造例 1 0 2

N-[(1R)-1-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル (2.04 g)、4,4,4',4'',5,5,5',5''-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (2.05 g)、酢酸カリウム (1.91 g)、DOX (40 mL) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (460 mg) の混合物を、アルゴン雰囲気下100°Cで終夜攪拌した。室温まで放冷した反応溶液に酢酸エチルを加えて希釈し、セライト濾過した。濾液を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロ

ラン-2-イル)フェニル]エチル}カルバミン酸tert-ブチル (3.21 g) を油状物として得た。

【0129】

製造例103

アルゴン雰囲気下、{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]エチル}カルバミン酸tert-ブチル (3.21 g)、5-ブromo-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (2.6 g)、リン酸三カリウム (3.8 g)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン (730 mg)、DOX (30 mL) および水 (6 mL) の混合物に、室温で酢酸パラジウム (200 mg) を加えて100°Cで3時間攪拌した。室温まで放冷した後、酢酸エチルを加え、水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、不溶物を濾別し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、5-(4-{(1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシエチル}フェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル (1.48 g) を固体として得た。

【0130】

製造例104

窒素雰囲気下、5-(4-{(1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシエチル}フェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル (1.01 g) のCH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に、氷冷下で水素化ジイソブチルアルミニウム (1Mトルエン溶液、11 mL) を滴下し、氷冷下で1時間攪拌した。氷冷下でMeOHを加えて反応を停止させ、10% 酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (60 mL) とCHCl₃を加えて終夜攪拌した。分液し、水層をCHCl₃で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をMeOH (10 mL) に溶解させて、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (350 mg) を加え、氷冷下で1時間攪拌した。水を加えてCHCl₃で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) で精製し、[(1R)-2-ヒドロキシ-1-{4-[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル]カルバミン酸tert-ブチル (588 mg) を固体として得た。

【0131】

製造例106

N-[(1R)-1-(4-ブromoフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル (1 g)、2,2-ジメトキシプロパン (3.3 mL) 及びアセトン (15 mL) の混合物に、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (26 µL) を加え、室温で1時間攪拌した。TEA (66 µL) を加え、室温で10分攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(4R)-4-(4-ブromoフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (1.09 g) を固体として得た。

【0132】

製造例107

(4R)-4-(4-ブromoフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (300 mg)、1,3-オキサアゾリジン-2-オン (183 mg) のDOX (1.69 mL) 溶液に、室温でヨウ化銅 (32 mg)、racemic-(1R,2R)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (20 µL)、炭酸カリウム (290 mg) を加えた。マイクロ波照射下、140°Cで2時間、150°Cで1時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、セライト濾過した。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(4R)-2,2-ジメチル-4-[4-(2-オキソ-1,3-オキサアゾリジン-3-イル)フェニル]-1,3-オキサアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (120 mg) を固体として得た。

【0133】

製造例109

1-(4-ブromoフェニル)-2-フルオロエタノン (2.7 g)、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (3.03 g) のTHF (27 mL) 溶液に、オルトチタン酸テトライソプロピル (1.1 g) を加えて、40 °Cで12時間攪拌した。氷冷下 (0-5 °C) でBH₃・THF錯体 (1 M

THF溶液, 18.4 mL)を加えて、2時間攪拌した。水を加えて反応を停止した後、セライト濾過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、不溶物を濾別し、溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）で精製し、(S)-N-[(1R)-1-(4-ブロモフェニル)-2-フルオロエチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド (3.2 g)を油状物として得た。

【0134】

上記に示した製造例の製造方法と同様にして、後記の表に示す化合物を製造した。また、各製造例化合物の製造法、構造及び物理化学的データを後記の表に示す。

【0135】

実施例 8

(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[[4-(1-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (5.61 g)、CH₂Cl₂ (60 mL)の混合物にトリフルオロ酢酸 (27 mL)を冷却下に加え（内温：-5℃以下）、その後室温で2時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl₃/MeOH (5/1)で3回抽出した後、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を減圧下で濃縮して得られた粗生成物をODSカラムクロマトグラフィー（MeCN/0.1%ギ酸水溶液）で分離精製した。目的物を含むフラクションに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl₃/MeOH (5/1)で3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル、CHCl₃/MeOH）で精製し、生成物を得た。得られた生成物に酢酸イソプロピル (70 mL)を加え、バス温80℃で10分攪拌した後、室温で終夜攪拌した。ヘキサン (70 mL)を加え、室温で1時間攪拌した後、生じた固体をろ取、酢酸イソプロピル／ヘキサン (1/1)で洗浄後、減圧下、40℃で終夜乾燥させて(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (3.01 g)を固体として得た。

【0136】

実施例 7

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (1.04 g)をCH₂Cl₂ (9 mL)、MeOH (9 mL)に溶解させた後、氷冷下で塩化水素 (4M DOX溶液、3 mL)を加えて、氷冷下で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した固体をろ取し、減圧下で乾燥させて、(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミドn-塩酸塩 (1.04 g)を固体として得た。

【0137】

実施例 20

10

20

30

40

50

(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサアゾリジン-3-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (170 mg)、CH₂Cl₂ (2 mL) 及びMeOH (2 mL) の混合物に、氷冷下で塩化水素 (4M DOX溶液、0.988 mL) を加え、室温で3時間撹拌した。減圧下で濃縮し、CHCl₃及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてしばらく撹拌した後、水層を分離した。水層をCHCl₃/MeOH (5/1) で抽出、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾別後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、CHCl₃/MeOH) で精製した後、ODSカラムクロマトグラフィー (MeCN/0.1%ギ酸水溶液) で精製した。目的物を含むフラクションを集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした後、CHCl₃/MeOH (5/1) で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。不溶物を濾別後、減圧下で濃縮して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄、減圧下で乾燥させて、(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサアゾリジン-3-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (74 mg) を固体として得た。

【0138】

実施例 18

窒素雰囲気下、(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-L-プロリン (65 mg)、(2R)-2-アミノ-2-{4-[4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エタン-1-オールn-塩酸塩 (25 mg)、DMF (1 mL) の混合物に、氷冷下でDIPEA (50 µL) とHATU (35 mg) を順次加えて、室温で1時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾別し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) で精製し、アミド成績体 (59 mg) を得た。続いて、得られた化合物をCH₂Cl₂ (0.5 mL)、MeOH (0.5 mL) に溶解させて、氷冷下で塩化水素 (4M DOX溶液、0.5 mL) を加えた。室温で2時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した固体をろ取、ジエチルエーテルで洗浄した後、減圧下で乾燥させて、(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル]エチル}-L-プロリンアミドn-塩酸塩 (43 mg) を固体として得た。

実施例 48

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミドを国際公開第2022/173032号に記載されたものと同じ方法で製造した。

実施例 70

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘ

プタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-N-[(1R)-1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-L-プロリンアミドを国際公開第2022/173032号に記載されたものと同じ方法で製造した。

【0139】

上記に示した実施例の製造方法と同様にして、後記の表に示す化合物を製造した。また、各実施例化合物の構造および物理化学的データを後記の表に示す。

【0140】

また、後記表中において、以下の略号を用いることがある。

PEx：製造例番号、Ex：実施例番号、PSyn：同様の方法で製造した製造例番号、Syn：同様の方法で製造した実施例番号（例えば、Syn: 8は実施例8と同様の方法で製造したことを示し、Syn: 18#は実施例18と同様の方法で製造して得られた塩酸の塩を脱塩したことを示す。）、Str：化学構造式（化学構造式中に「*」が付された化合物は、軸不斉または中心不斉についてその化合物が単一であることを示す。n HCl：n-塩酸塩（製造例番号のある化合物では一塩酸塩から三塩酸塩を示し、実施例番号のある化合物では一塩酸塩から五塩酸塩を示す）、DAT：物理化学的データ、ESI+：質量分析におけるm/z値（イオン化法ESI、断りのない場合[M+H]⁺）、ESI-：質量分析におけるm/z値（イオン化法ESI、断りのない場合[M-H]⁻）、NMR：DMSO-d₆中の¹H-NMR（500 MHz）におけるピークのδ値(ppm)、NMR(100℃)：DMSO-d₆中100℃の¹H-NMR（500 MHz）におけるピークのδ値(ppm)、s：一重線(スペクトル)、d：二重線(スペクトル)、t：三重線(スペクトル)、q：四重線(スペクトル)、m：多重線（スペクトル）、br：幅広線（スペクトル）（例：br s）。

【0141】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

PEx	PSyn	Str	DAT
1	1		ESI+: 583.1, 585.1
2	2		ESI+: 651.0
3	2		ESI+: 751.3

【 0 1 4 2 】

10

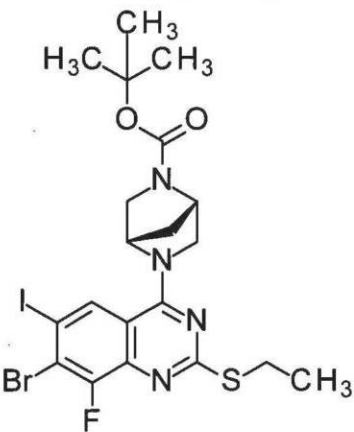
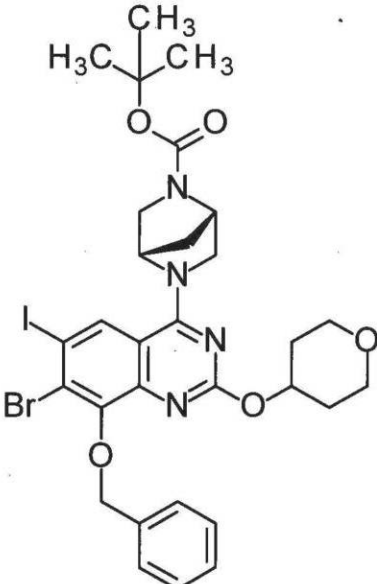
20

30

40

50

【表 1 - 2】

PEx	PSyn	Str	DAT
4	2		ESI+: 610.9
5	5		ESI+: 739.2

【 0 1 4 3 】

10

20

30

40

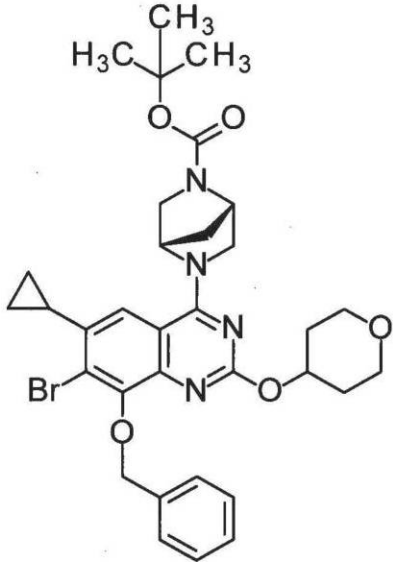
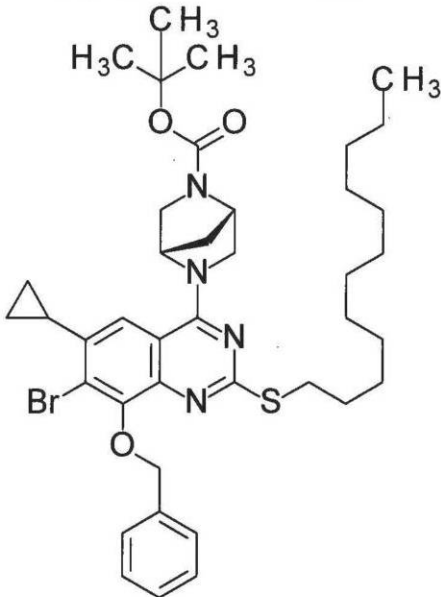
50

【表 1 - 3】

PEx	PSyn	Str	DAT
6	5		ESI+: 837.5
7	5		ESI+: 698.9

【 0 1 4 4】

【表 1 - 4】

PEx	PSyn	Str	DAT
8	8		ESI+: 653.4
9	8		ESI+: 753.5

【 0 1 4 5 】

10

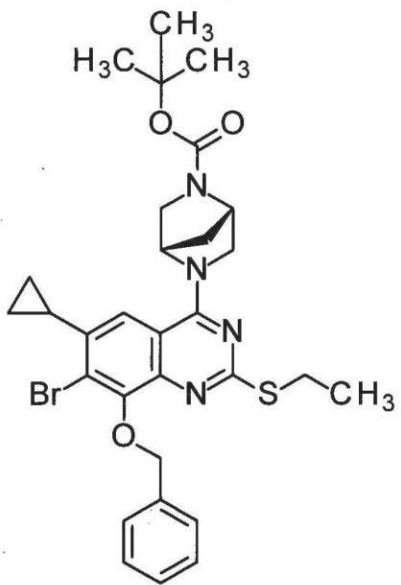
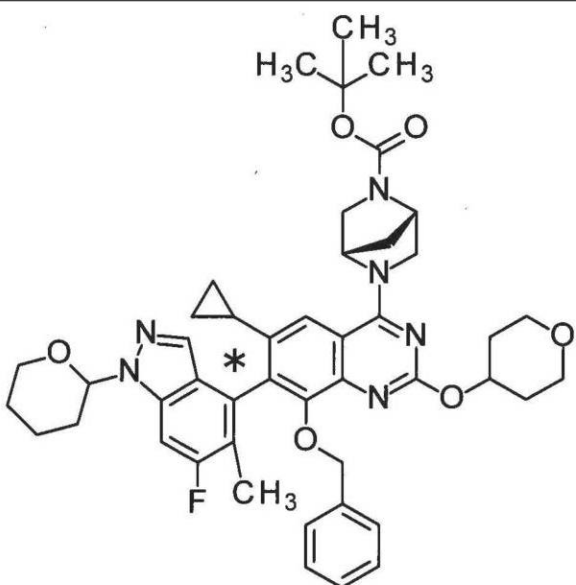
20

30

40

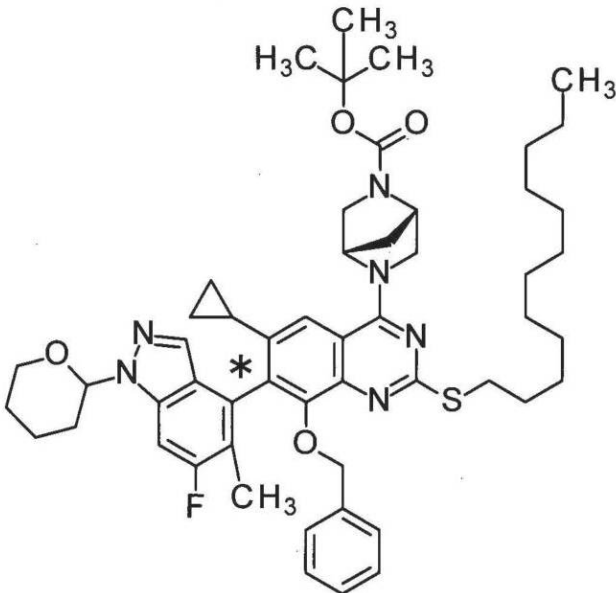
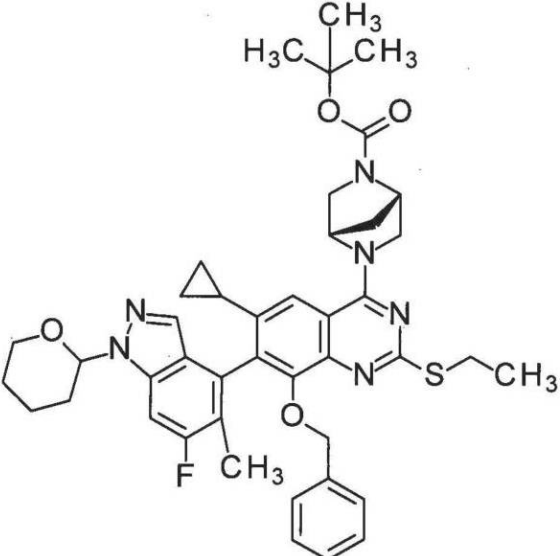
50

【表 1 - 5】

PEx	PSyn	Str	DAT
10	8		ESI+: 613.3
11	11		ESI+: 805.6

【 0 1 4 6 】

【表 1 - 6】

PEX	PSyn	Str	DAT
12	11		ESI+: 905.5
13	11		ESI+: 765.4

【 0 1 4 7】

【表 1 - 8】

PEx	PSyn	Str	DAT
16	14		ESI+: 858.7
17	14		ESI+: 701.4
18	14		ESI+: 701.4

【 0 1 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

PEX	PSyn	Str	DAT
19	14		ESI+: 687.4
20	14		ESI+: 736.5
21	14		ESI+: 651.6

【 0 1 5 0 】

10

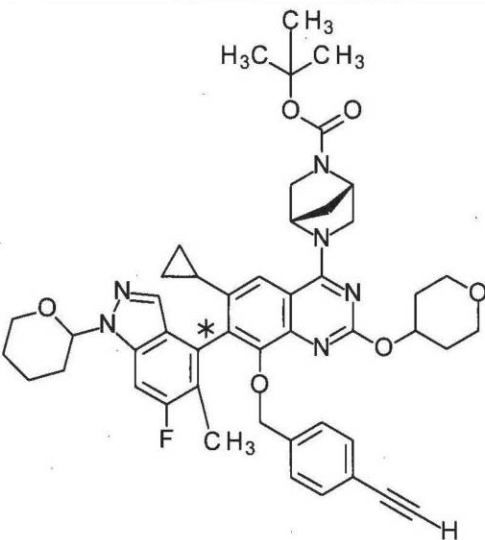
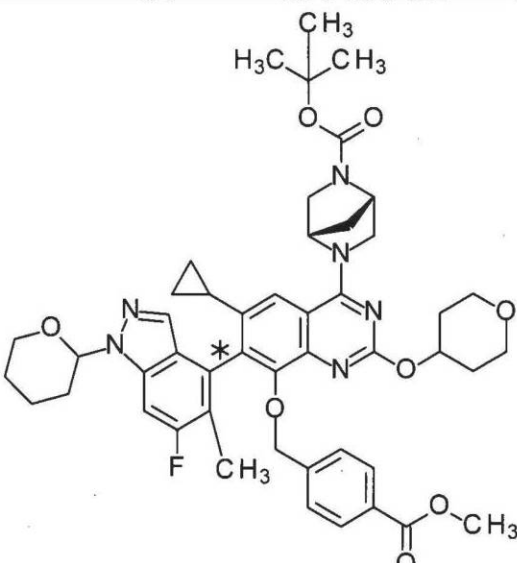
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

PEX	PSyn	Str	DAT
22	22		ESI+: 829.5
23	22		ESI+: 863.6

【 0 1 5 1】

10

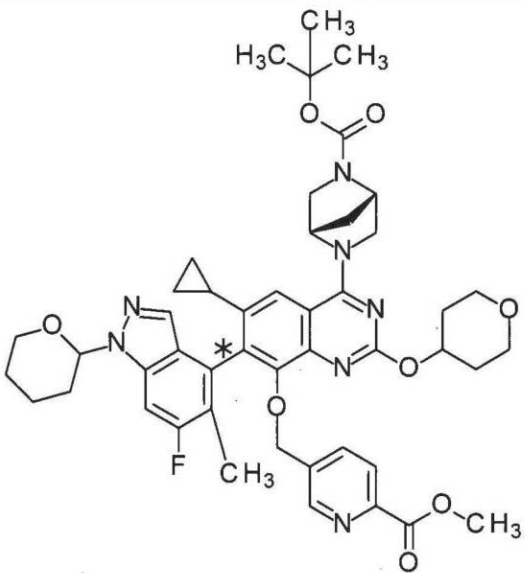
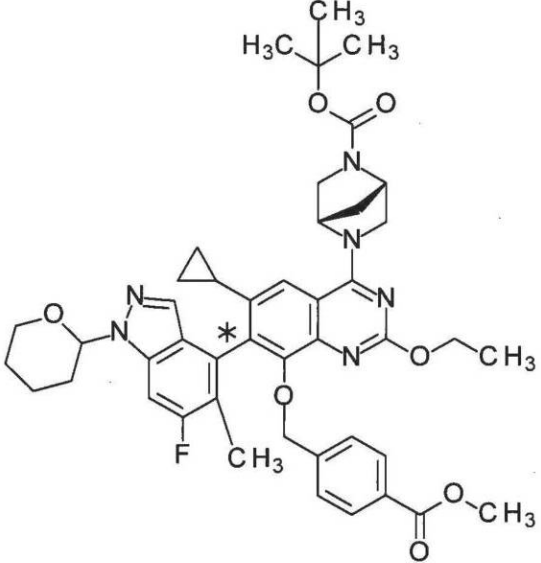
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

PEx	PSyn	Str	DAT
24	22		ESI+: 864.5
25	22		ESI+: 807.6

【 0 1 5 2】

10

20

30

40

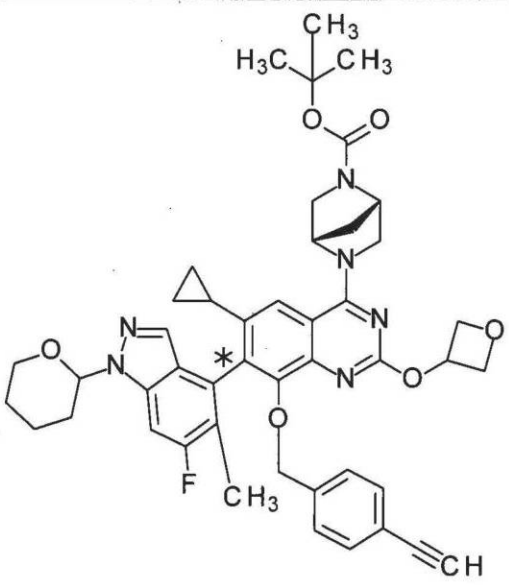
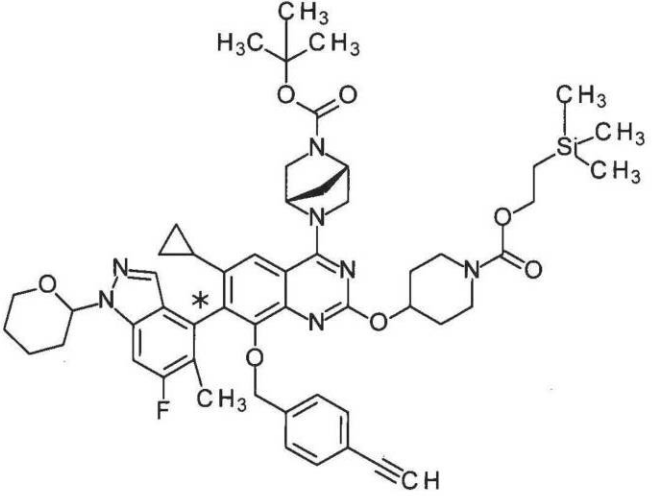
50

【 0 1 5 3 】

PEx	PSyn	Str	DAT
26	22		ESI+: 815.7
27	22		ESI+: 815.4

50

【表 1 - 1 3】

PEx	PSyn	Str	DAT
28	22		ESI+: 801.4
29	22		ESI+: 972.8

【 0 1 5 4】

10

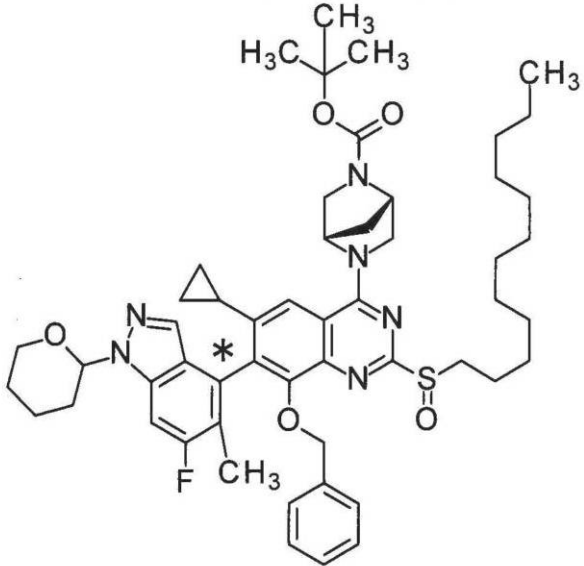
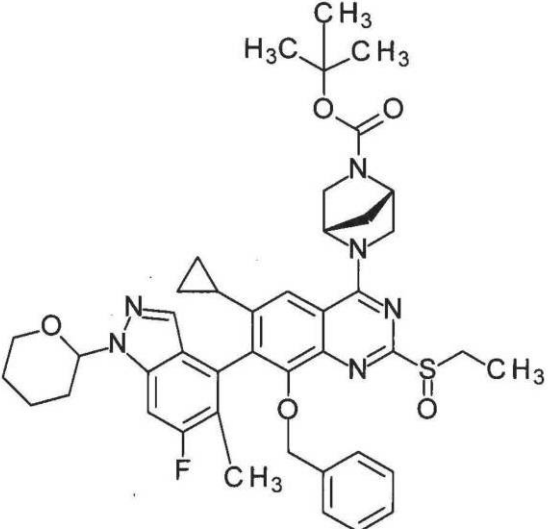
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

PEx	PSyn	Str	DAT
32	32		ESI+: 921.4
33	32		ESI+: 781.4

【 0 1 5 6】

10

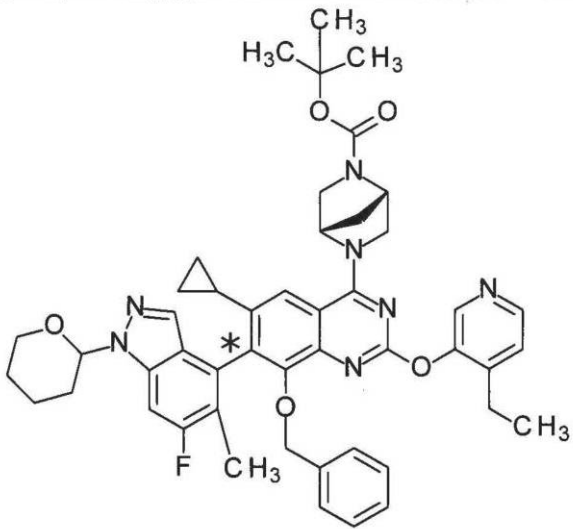
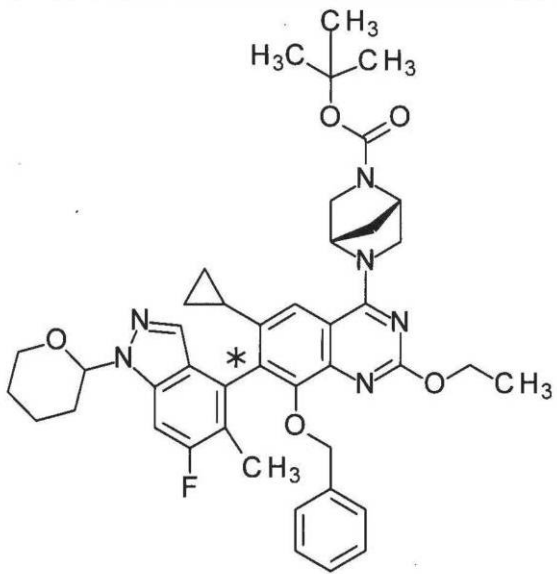
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

PEx	PSyn	Str	DAT
34	34		ESI+: 826.5
35	34		ESI+: 749.5

【 0 1 5 7】

10

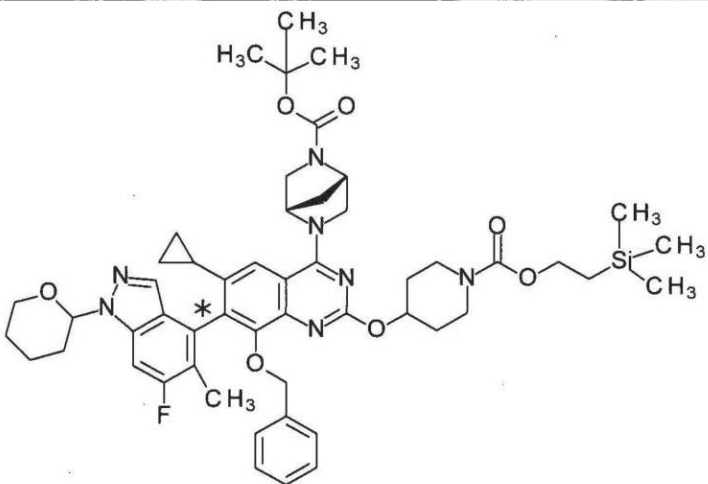
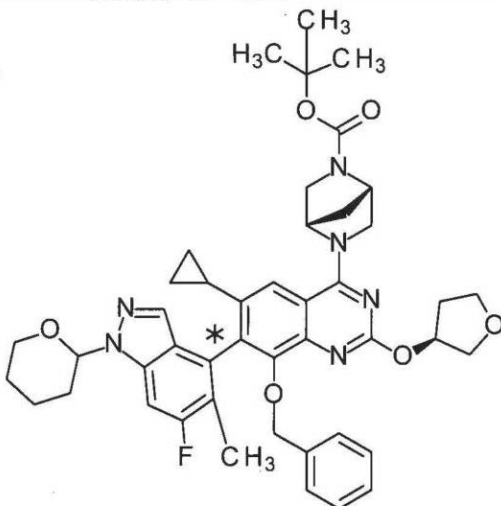
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

PEX	PSyn	Str	DAT
36	34		ESI+: 948.5
37	34		ESI+: 791.4

【 0 1 5 8 】

10

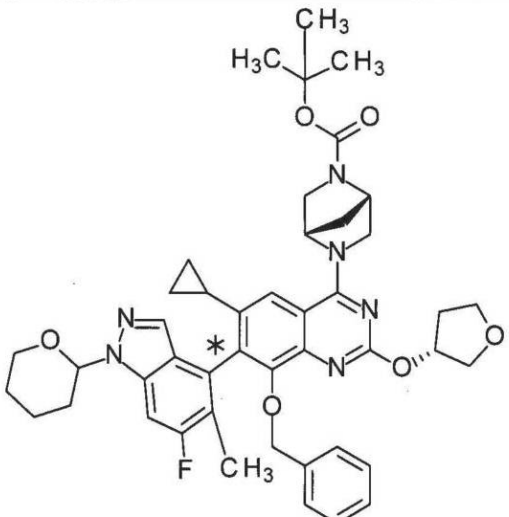
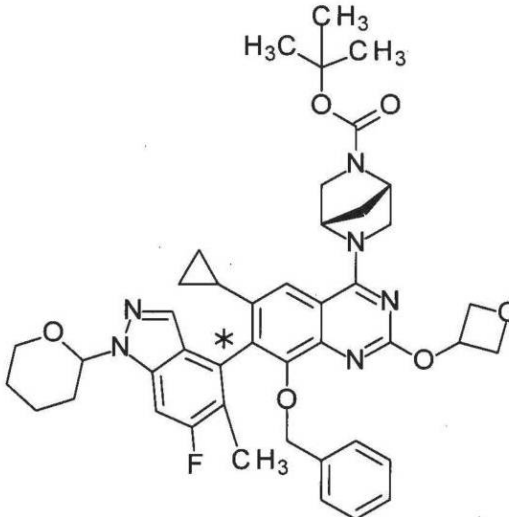
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

PEx	PSyn	Str	DAT
38	34		ESI+: 791.4
39	34		ESI+: 777.4

【 0 1 5 9】

10

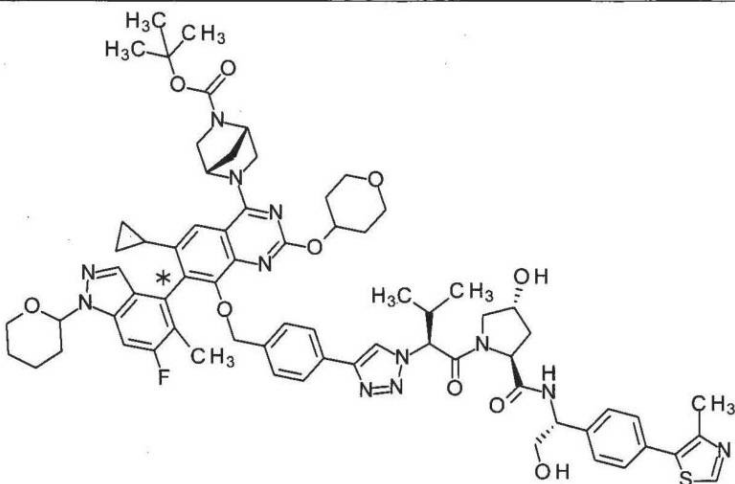
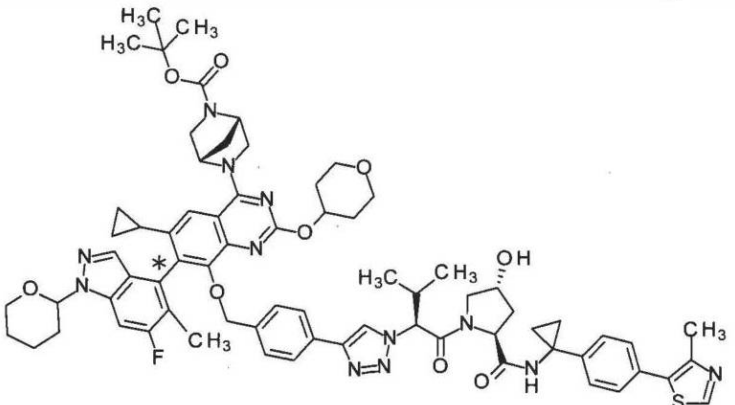
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

PEx	PSyn	Str	DAT
40	40		ESI+: 1301.3
41	40		ESI+: 1297.5

【 0 1 6 0】

【表 1 - 2 0】

PEx	PSyn	Str	DAT
42	40		ESI+: 1099.4
43	40		ESI+: 1444.5

【 0 1 6 1】

10

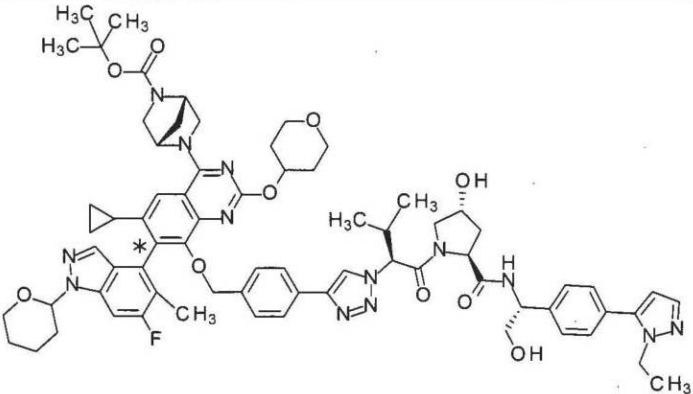
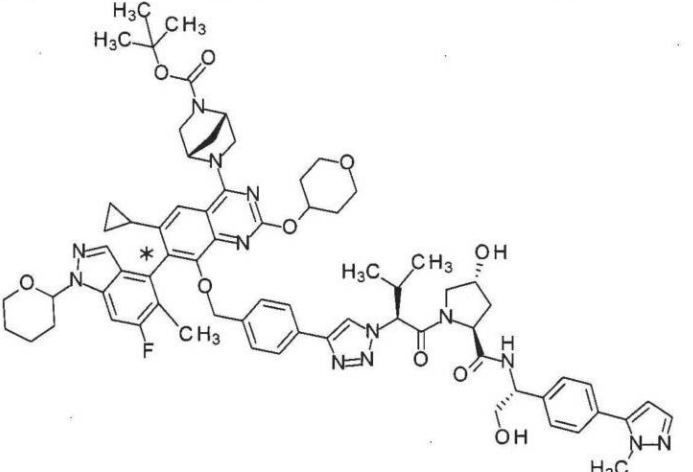
20

30

40

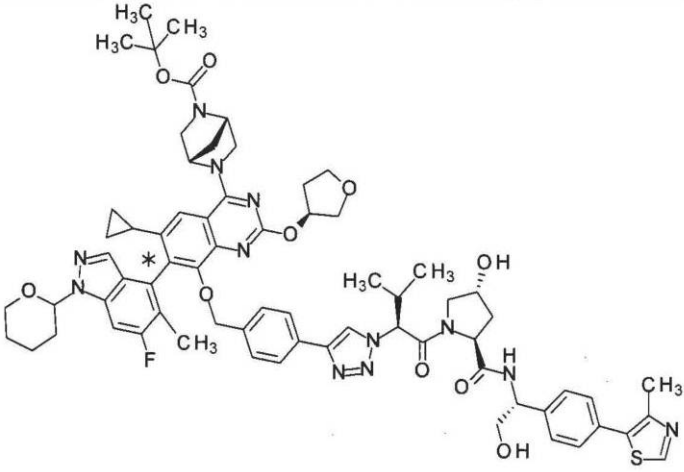
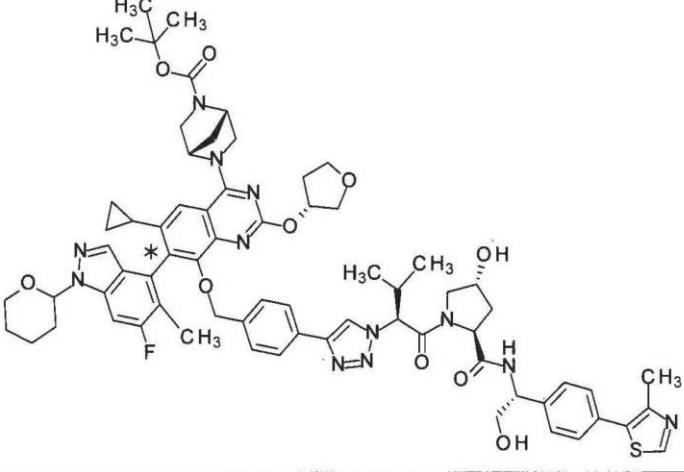
50

【表 1 - 2 1】

PEx	PSyn	Str	DAT
44	40		ESI+: 1298.4
45	40		ESI+: 1284.4

【 0 1 6 2】

【表 1 - 2 2】

PEx	PSyn	Str	DAT
46	40		ESI+: 1287.3
47	40		ESI+: 1287.4

【 0 1 6 3】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

PEx	PSyn	Str	DAT
50	40		ESI+: 1237.5
51	51		ESI+: 1300.8

【 0 1 6 5】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

PEx	PSyn	Str	DAT
54	54		ESI+: 974.4
55	54		ESI+: 999.5

【 0 1 6 7】

【 0 1 6 8 】

PEx	PSyn	Str	DAT
56	56		ESI+: 960.5
57	56		ESI-: 969.7

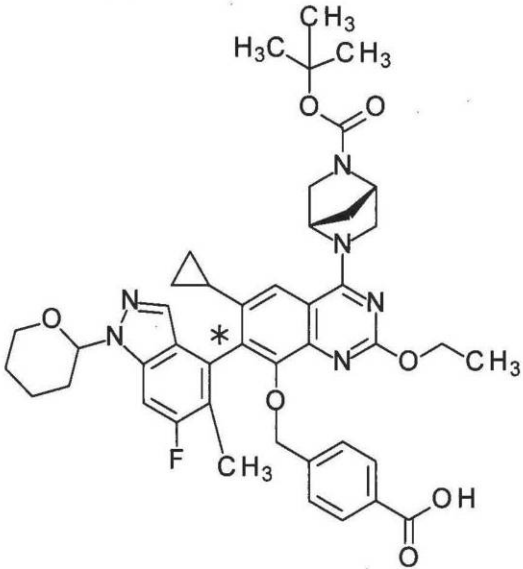
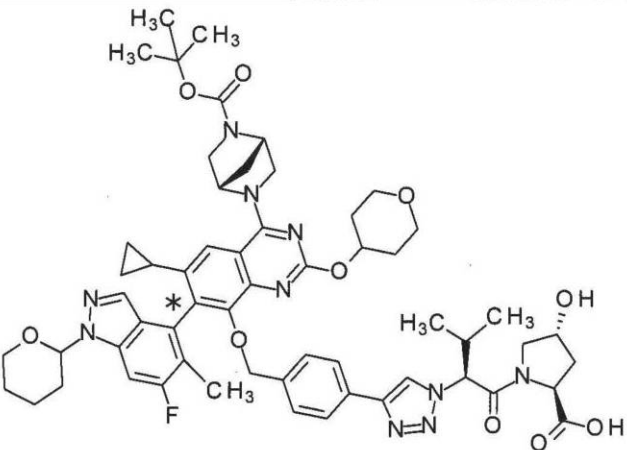
30

【 0 1 6 9 】

PEx	PSyn	Str	DAT
58	56		ESI+: 849.5
59	56		ESI+: 850.4

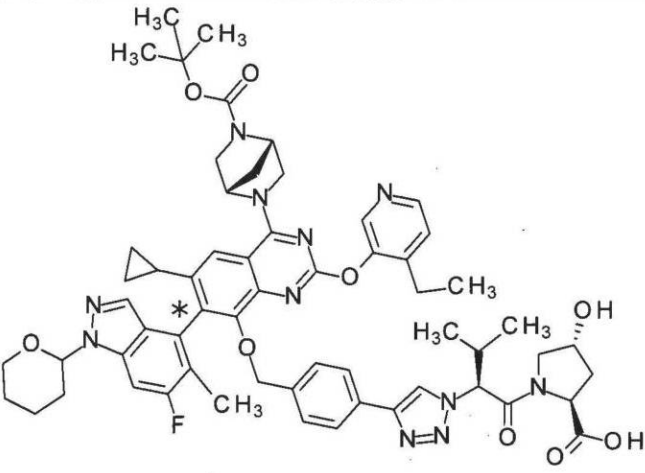
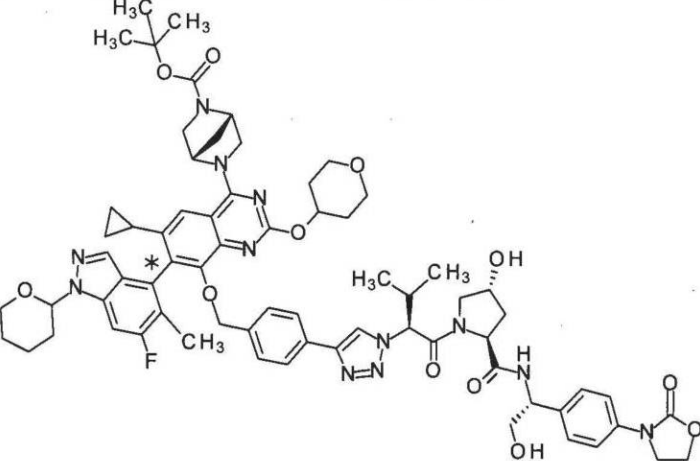
50

【表 1 - 2 9】

PEx	PSyn	Str	DAT
60	56		ESI+: 793.7
61	61		ESI-: 1083.6

【 0 1 7 0 】

【表 1 - 3 0】

PEX	PSyn	Str	DAT
62	61		ESI- : 1104.5
63	63		ESI+ : 1289.9

【 0 1 7 1 】

10

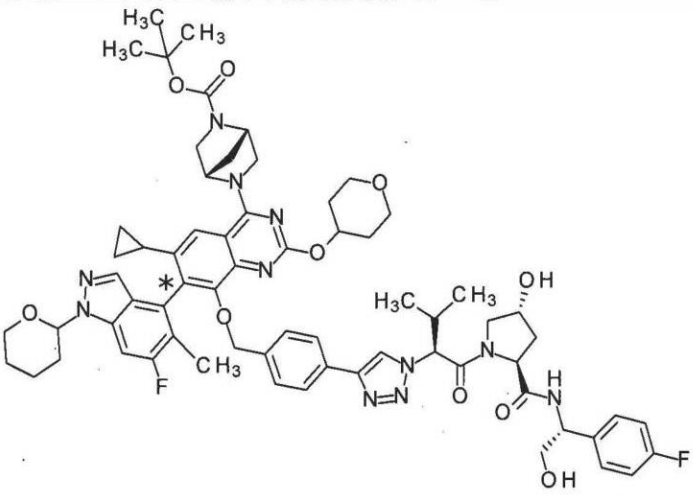
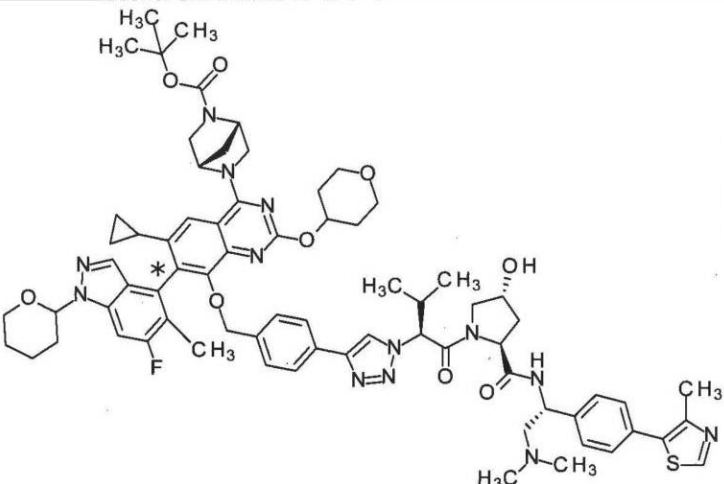
20

30

40

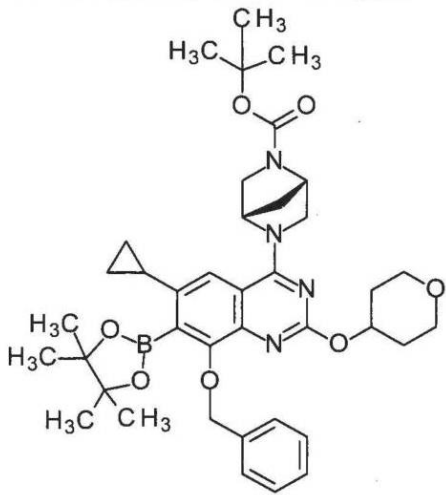
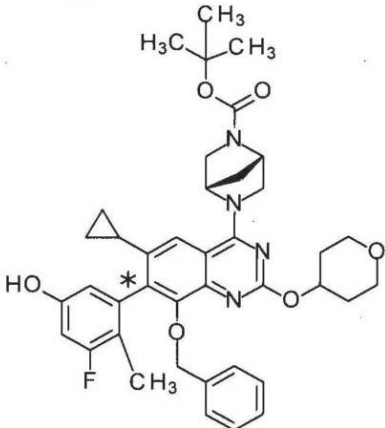
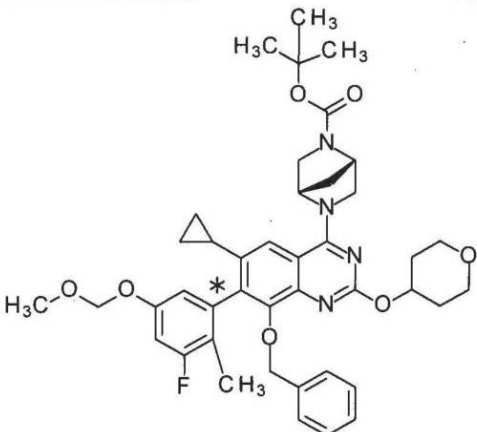
50

【表 1 - 3 1】

PEX	PSyn	Str	DAT
64	63		ESI+: 1222.8
65	63		ESI+: 1329.2

【 0 1 7 2 】

【表 1 - 3 2】

PEx	PSyn	Str	DAT
66	66		ESI+: 699.5
67	67		ESI+: 697.6
68	68		ESI+: 741.7

【0 1 7 3】

10

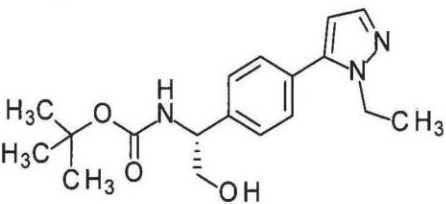
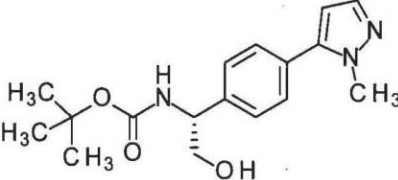
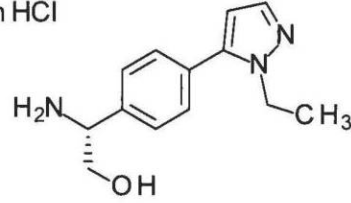
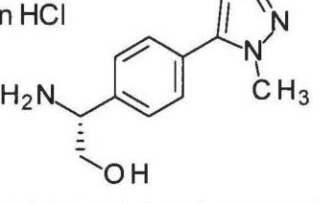
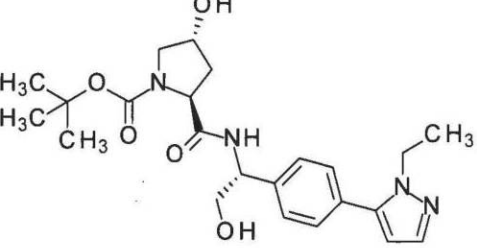
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

PEx	PSyn	Str	DAT
69	69		ESI+: 332.2
70	69		ESI+: 318.2
71	71	n HCl 	ESI+: 232.2
72	71	n HCl 	ESI+: 218.1
73	73		ESI+: 445.3

【 0 1 7 4】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

PEx	PSyn	Str	DAT
74	73		ESI+: 444.4
75	73		ESI+: 431.3
76	76		ESI+: 345.2
77	76		ESI+: 344.3

【 0 1 7 5 】

10

20

30

40

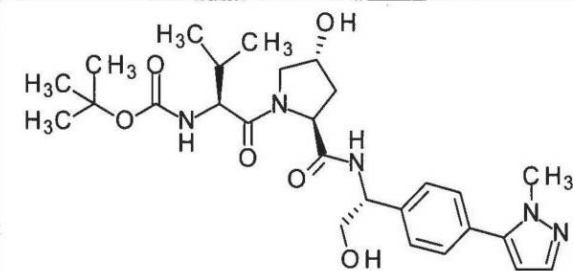
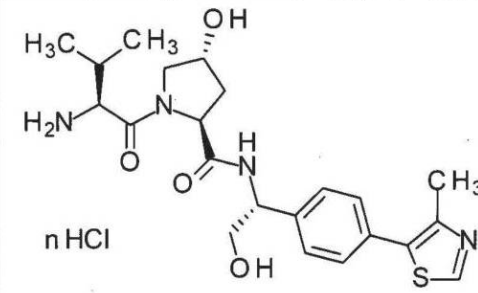
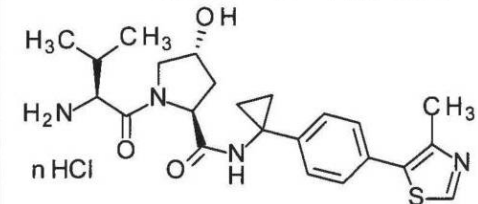
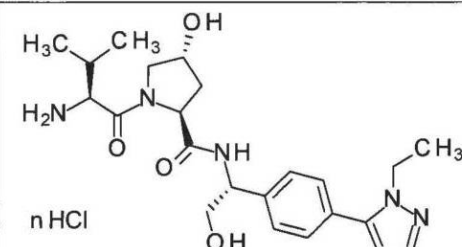
50

【表 1-35】

PEX	PSyn	Str	DAT
78	76	nHCl	ESI+: 331.2
79	79		ESI+: 547.4
80	79		ESI+: 565.4 [M+Na] +
81	79		ESI+: 544.3

【 0 1 7 6 】

【表 1 - 3 6】

PEx	PSyn	Str	DAT
82	79		ESI+: 530.4
83	83		ESI+: 447.3
84	83		ESI+: 443.4
85	83		ESI+: 444.3

【0 1 7 7】

10

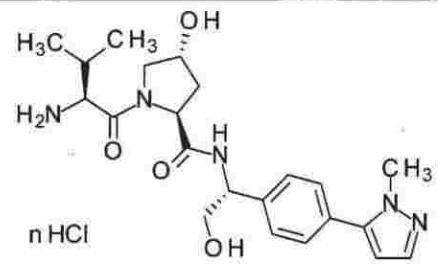
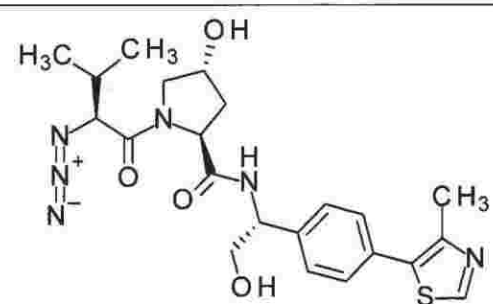
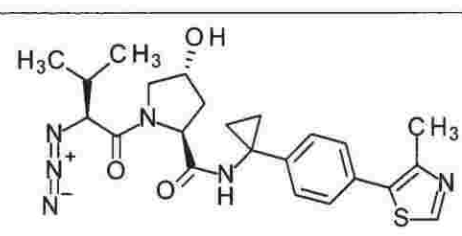
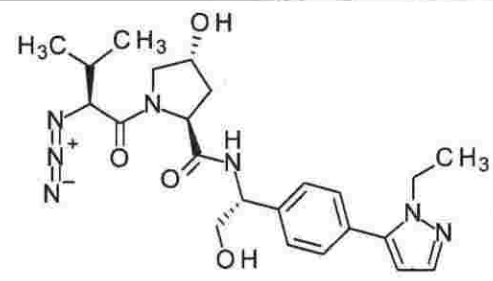
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

PEx	PSyn	Str	DAT
86	83	 <chem>CC1(C)C(O)CN(C1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(cc2)-c3cc[nH]3)C(=O)O</chem> $n\text{HCl}$	ESI+: 430.3
87	83	 <chem>CC1(C)C(O)CN(C1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)OC</chem> HCl	ESI+: 245.2
88	88	 <chem>CC1(C)C(O)CN(C1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(cc2)-c3cc[nH]3)C(=O)O</chem> HCl	ESI+: 473.3
89	88	 <chem>CC1(C)C(O)CN(C1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(cc2)-c3cc[nH]3)C(=O)O</chem> HCl	ESI+: 469.3
90	88	 <chem>CC1(C)C(O)CN(C1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(cc2)-c3cc[nH]3)C(=O)O</chem> HCl	ESI+: 470.3

【0 1 7 8】

10

20

30

40

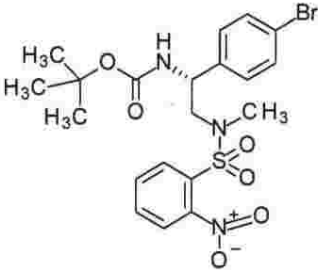
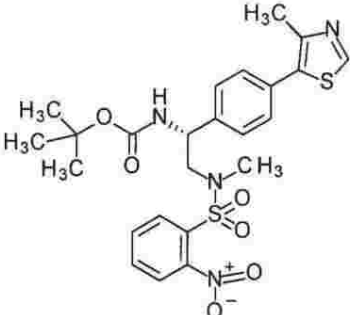
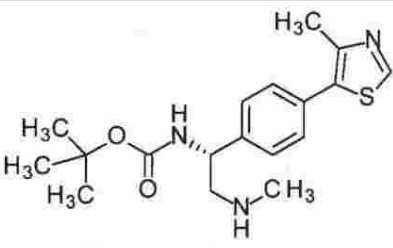
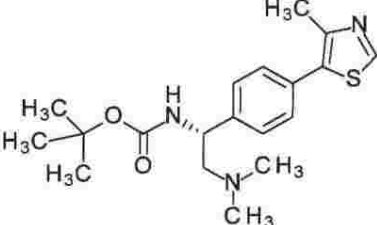
50

【表 1 - 3 8】

PEX	PSyn	Str	DAT
91	88		ESI+: 456.3
92	88		ESI+: 271.2
93	93		ESI+: 328.0
94	94		ESI+: 278.1
95	95		ESI+: 303.2

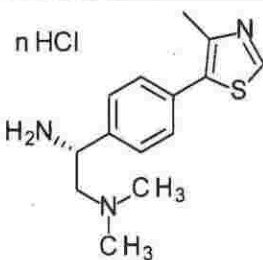
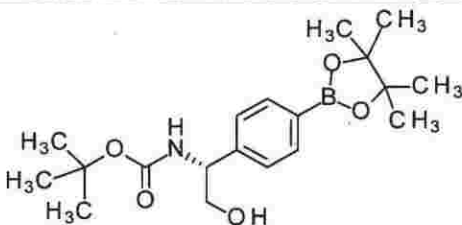
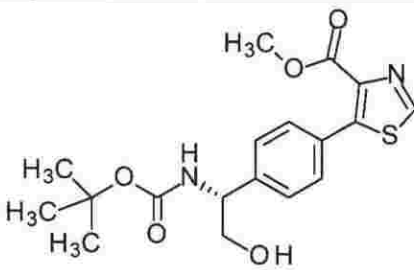
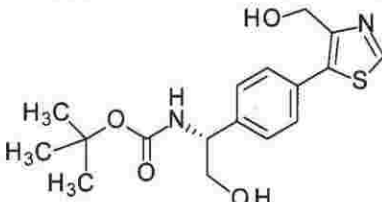
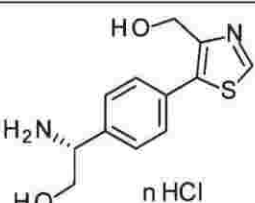
【0 1 7 9】

【表 1 - 3 9】

PEx	PSyn	Str	DAT
96	96		ESI+: 319.1
97	97		ESI+: 536.2, 538.2 [M+Na] +
98	98		ESI+: 533.2
99	99		ESI+: 348.2
100	100		ESI+: 362.2

【 0 1 8 0 】

【表 1 - 4 0】

PEx	PSyn	Str	DAT
101	71	$n\text{HCl}$ 	ESI+: 262.2
102	102		ESI+: 386.3 [M+Na] +
103	103		ESI+: 379.3
104	104		ESI+: 351.2
105	71	 $n\text{HCl}$	ESI+: 251.1

【0 1 8 1】

10

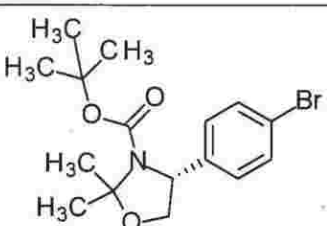
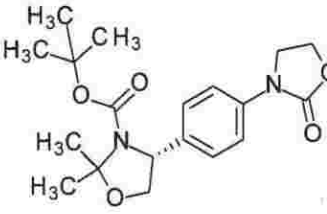
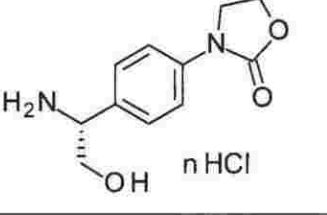
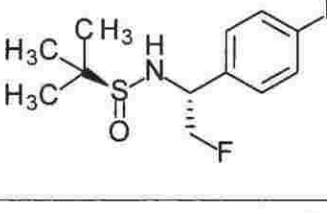
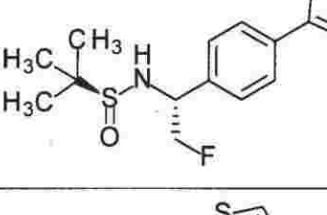
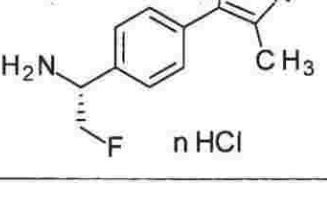
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

PEX	PSyn	Str	DAT
106	106		ESI+: 378.2 [M+Na] +
107	107		ESI+: 385.2 [M+Na] +
108	71	 n HCl	ESI+: 245.1 [M+Na] +
109	109		ESI+: 323.9
110	98		ESI+: 341.2
111	71	 n HCl	ESI+: 237.3

【 0 1 8 2】

10

20

30

40

50

【 0 1 8 4 】

Ex	Str
4	
5	
6	

40

【表 2 - 3】

Ex	Str
7	
8	
9	

【 0 1 8 5 】

【表 2-4】

Ex	Str
10	
11	
12	

【 0 1 8 6 】

【表 2 - 5】

Ex	Str
13	
14	 nHCl
15	 nHCl

【 0 1 8 7 】

10

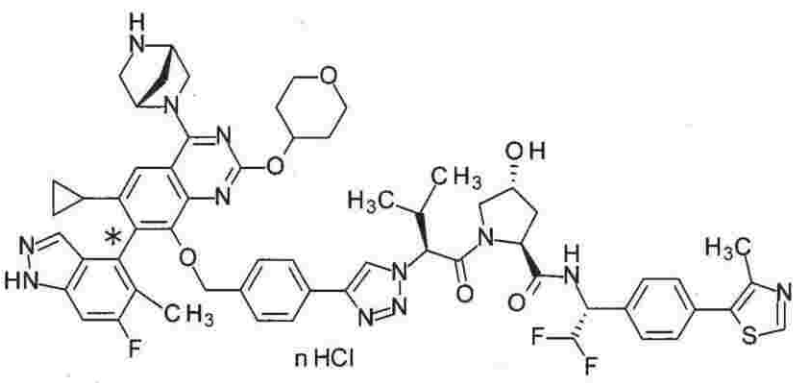
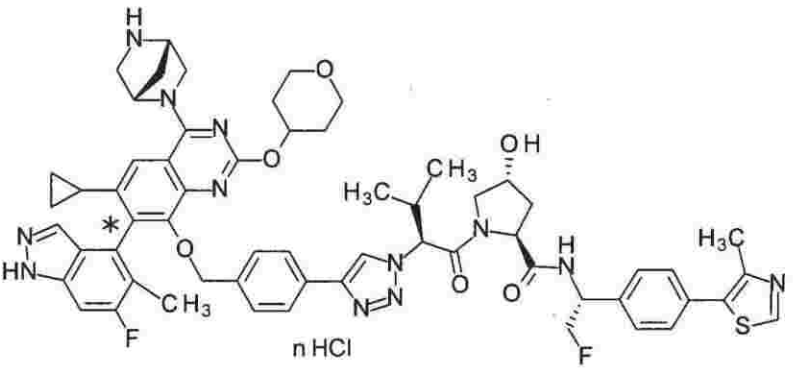
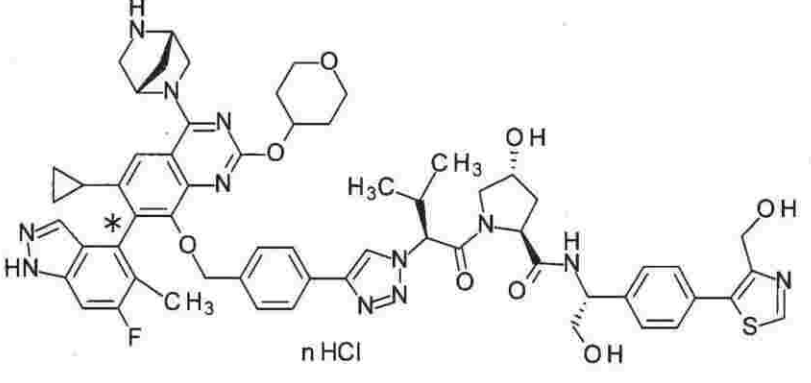
20

30

40

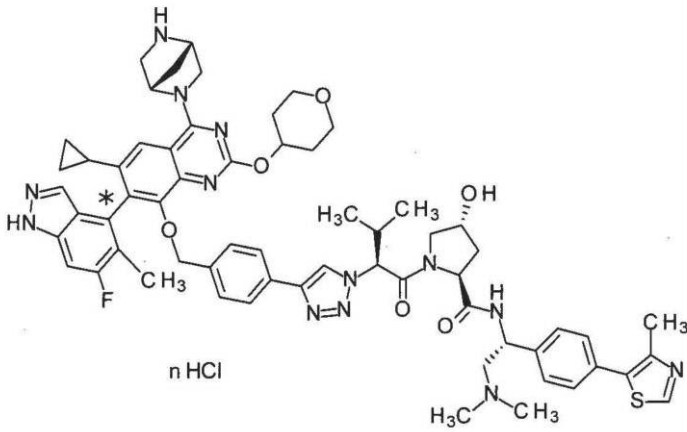
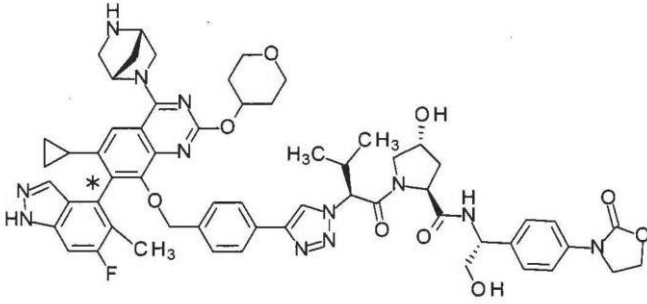
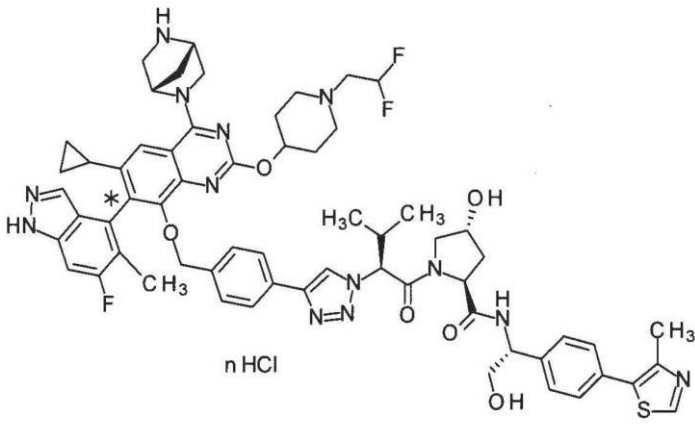
50

【表 2 - 6】

Ex	Str
16	 n HCl
17	 n HCl
18	 n HCl

【 0 1 8 8 】

【表 2 - 7】

Ex	Str
19	 n HCl
20	 n HCl
21	 n HCl

【 0 1 8 9 】

【表 2-8】

Ex	Str
22	n HCl
23	H₃C
24	CH₃

[0 1 9 0]

10

20

30

40

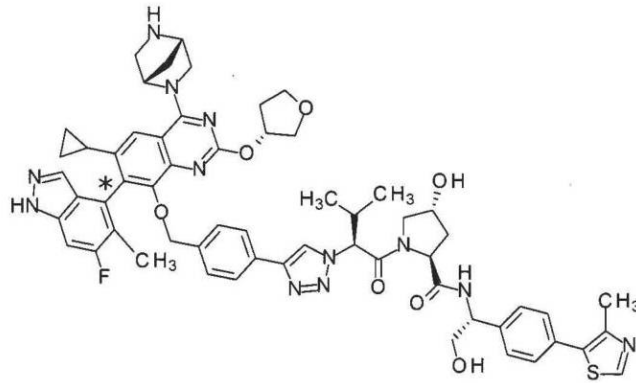
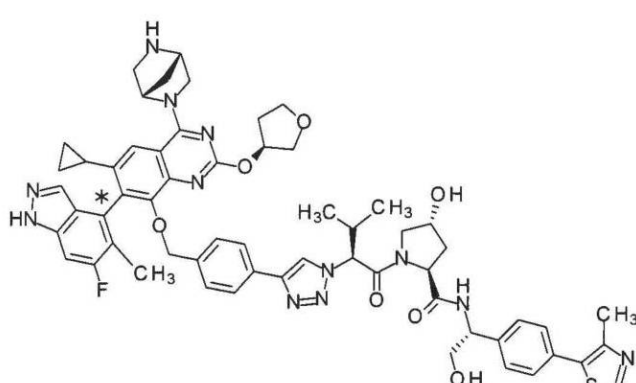
50

【表 2 - 9】

Ex	Str
25	
26	
27	

【 0 1 9 1 】

【表 2 - 1 0】

Ex	Str
28	
29	

10

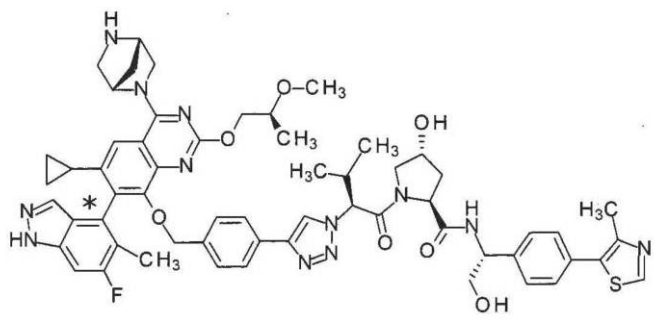
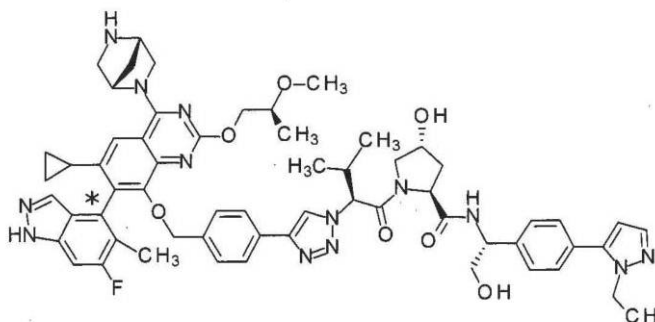
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

Ex	Str
48	
70	

【0 1 9 2】

【表 3 - 1】

Ex	Syn	DAT
1	18#	ESI+: 1089.4
2	18	ESI-: 1088.6
3	18	ESI+: 1093.5
4	18	ESI+: 1105.9
5	18	ESI+: 1037.7
6	20, 7	ESI+: 1113.3
7	8, 7	ESI+: 1117.8
8	8	ESI+: 1117.3 NMR (100°C): 0.48-0.68 (4H, m), 0.77 (3H, br d), 1.07 (3H, br d), 1.35-1.43 (1H, m), 1.66-1.77 (3H, m), 1.87 (1H, br d), 1.89-1.97 (1H, m), 1.98-2.10 (3H, m), 2.01 (3H, d), 2.10-2.21 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.50-2.59 (1H, m), 3.06 (1H, dd), 3.13 (1H, d), 3.35-3.45 (2H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.75-3.79 (1H, m), 3.80-3.90 (3H, m), 4.16 (1H, dd), 4.35 (1H, br s), 4.41-4.48 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.78-4.84 (2H, m), 4.84-4.95 (1H, m), 5.13 (1H, br s), 5.17-5.24 (1H, m), 5.24-5.31 (2H, m), 6.82 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.38-7.44 (4H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.61 (2H, br d), 8.00 (1H, br d), 8.43 (1H, br s), 8.88 (1H, s), 12.75 (1H, br s)
9	18	ESI+: 1101.7
10	18	ESI+: 1087.7
11	18	ESI-: 1114.5
12	18	ESI+: 1098.6, 1100.8
13	20	ESI+: 1038.7
14	18	ESI+: 1020.5
15	20, 7	ESI+: 1093.5
16	18	ESI+: 1137.8
17	18	ESI+: 1119.7
18	18	ESI+: 1133.3
19	20, 7	ESI+: 1144.4
20	20	ESI+: 1105.7

【 0 1 9 3 】

【表 3 - 2】

Ex	Syn	DAT
21	8, 7	ESI+: 1180.3
22	8, 7	ESI+: 1100.4
23	8	ESI+: 1100.4
24	8	ESI+: 1173.2
25	18#	ESI+: 1160.6 [M+Na] +
26	8	ESI+: 1114.5 NMR (100°C): 0.48-0.68 (4H, m), 0.77 (3H, br d), 1.03-1.10 (3H, m), 1.30 (3H, t), 1.35-1.43 (1H, m), 1.66-1.77 (3H, m), 1.87 (1H, br d), 1.89-1.97 (1H, m), 1.98-2.10 (3H, m), 2.01 (3H, d), 2.11-2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.06 (1H, dd), 3.13 (1H, d), 3.35-3.45 (2H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.75-3.79 (1H, m), 3.80-3.93 (3H, m), 4.11 (2H, q), 4.16 (1H, dd), 4.35 (1H, br s), 4.41-4.48 (1H, m), 4.49-4.57 (1H, m), 4.78-4.84 (2H, m), 4.87-4.96 (1H, m), 5.12 (1H, br s), 5.17-5.24 (1H, m), 5.24-5.32 (2H, m), 6.27 (1H, d), 6.82 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.35-7.40 (2H, m), 7.40-7.48 (5H, m), 7.61 (2H, br d), 8.01 (1H, br d), 8.43 (1H, s), 12.75 (1H, br s)
27	8	ESI+: 1089.5
28	8	ESI+: 1103.3
29	8	ESI+: 1103.4

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

Ex	Syn	DAT
48	48	ESI+: 1105.7 NMR (100°C): 0.48-0.68 (4H, m), 0.77 (3H, br d), 1.04-1.10 (3H, m), 1.14 (3H, d), 1.35-1.43 (1H, m), 1.74 (1H, br d), 1.87 (1H, br d), 1.89-1.97 (1H, m), 2.00 (3H, d), 2.01-2.10 (1H, m), 2.10-2.32 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 3.06 (1H, dd), 3.14 (1H, d), 3.30 (3H, s), 3.60 (1H, br d), 3.65-3.78 (5H, m), 3.84 (1H, dd), 4.16 (1H, dd), 4.28 (1H, dd), 4.32-4.38 (2H, m), 4.45 (1H, br t), 4.52 (1H, br t), 4.78-4.85 (2H, m), 4.86-4.94 (1H, m), 5.14 (1H, br s), 5.28 (2H, d), 6.83 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.37-7.43 (4H, m), 7.45 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.59 (2H, br d), 8.00 (1H, br d), 8.42 (1H, s), 8.88 (1H, s), 12.75 (1H, br s)
70	70	ESI+: 1102.8 NMR (100°C): 0.48-0.68 (4H, m), 0.77 (3H, br d), 1.07 (3H, d), 1.14 (3H, d), 1.30 (3H, t), 1.35-1.43 (1H, m), 1.75 (1H, br d), 1.85-1.98 (2H, m), 2.00 (3H, d), 2.01-2.10 (1H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 3.07 (1H, dd), 3.16 (1H, d), 3.30 (3H, s), 3.60 (1H, br d), 3.65-3.78 (4H, m), 3.80 (1H, br s), 3.84 (1H, br dd), 4.07-4.15 (2H, m), 4.17 (1H, dd), 4.28 (1H, dd), 4.32-4.39 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 4.52 (1H, br t), 4.73-4.85 (2H, m), 4.87-4.96 (1H, m), 5.14 (1H, br s), 5.28 (2H, br d), 6.27 (1H, d), 6.83 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.35-7.40 (2H, m), 7.40-7.49 (5H, m), 7.59 (2H, br d), 8.01 (1H, br d), 8.42 (1H, s), 12.75 (1H, br s)

【0194】

試験例 A：ヒトG12D変異KRAS陽性大腸癌株GP2d担癌マウスにおける抗腫瘍作用の評価

GP2d細胞 (ECACC, 95090714) を、10%牛胎児血清および2 mMのL-グルタミンを添加したDMEM培地 (Dulbecco's Modified Eagle Medium) を用いて、5%CO₂存在下37°Cで培養した。GP2d細胞を回収してPBSで懸濁し、等量のマトリゲル (コーニング社) を加え、1匹あたり3.0x10⁶cells/200 μLに調製した細胞懸濁液を6-8週齢の雌性ヌードマウス (BALB/c nude mice, Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd) の皮下に植え付けた。植え付け約1週間後、各群間の腫瘍体積がほぼ同等となるよう群分けを行い、被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群および被験化合物投与群の各5匹で行い、溶媒群には溶媒を、被験化合物投与群には溶媒に被験化合物を溶解させたものを、尾静脈内投与した。溶媒は、エタノールを4%、50% (2-ヒドロキシプロピル) -β-シクロデキストリンを1%、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (HCO-40) を9%、5%グルコース液を86%の容量比で混合して調製した。投与は1週間に1回、

合計3回投与した。腫瘍径および体重の測定は1週間に2-3回行った。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

$$[\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)] = [\text{腫瘍の長径}(\text{mm})] \times [\text{腫瘍の短径}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

被験化合物による腫瘍増殖阻害率(%)は、投与開始日の被験化合物投与群の腫瘍体積を100%阻害、初回投与から3週間後の溶媒群の腫瘍体積を0%阻害として算出した。

【表4】

Ex	投与量 (mg/kg)	初回投与から3週間後の抗腫瘍作用
8	30	85%阻害
26	30	90%阻害
48	30	85%阻害

10

【0195】

試験例B：G12D変異KRAS陽性ヒト肺癌患者由来担癌マウスにおける抗腫瘍作用の評価

4-6週齢の雌性ヌードマウス（CrI:NMRI-Foxn1nu, チャールスリバー社）を入庫し、ヒト肺癌患者由来腫瘍（モデル名：LXFA 2204（チャールスリバー社））を皮下に植え付けた。植え付け約1か月後に群分けを行い、被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群および被験化合物投与群の各8匹で行い、溶媒群には溶媒を、被験化合物投与群には溶媒に被験化合物を溶解させたものを、尾静脈内投与した。溶媒は、エタノールを4%、50%（2-ヒドロキシプロピル）-β-シクロデキストリンを1%、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（HCO-40）を9%、5%グルコース液を86%の容量比で混合して調製した。被験化合物群への投与は1週間に2回、合計6回投与した。腫瘍サイズおよび体重の測定は1週間に2回行った。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

20

$$[\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)] = [\text{腫瘍の長径}(\text{mm})] \times [\text{腫瘍の短径}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

被験化合物による腫瘍増殖阻害率(%)は、投与開始前日の被験化合物投与群の腫瘍体積を100%阻害、初回投与から3週間後の溶媒群の腫瘍体積を0%阻害として算出した。また、被験化合物投与群の腫瘍体積が投与開始前日の腫瘍体積を下回った場合、投与開始前日の腫瘍体積を0%退縮、腫瘍体積0を100%退縮として、被験化合物の腫瘍退縮率(%)を算出した。

30

【表5】

Ex	投与量 (mg/kg)	初回投与から3週間後の抗腫瘍作用
8	30	18%退縮
26	30	79%阻害
48	30	79%阻害
70	30	77%阻害

【産業上の利用可能性】

40

【0196】

本発明の化合物又はその塩は、G12D変異KRASタンパク質の分解を誘導する作用に優れ、G12D変異KRAS阻害剤として有用であり、医薬組成物の有効成分として使用でき、例えば大腸癌および／または肺癌の癌を治療する医薬組成物の有効成分として使用しうる。

50

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2020/027084 (WO, A1)

国際公開第2018/143315 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/80

A61P 1/00-43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)