

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2024年2月15日(15.02.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/034657 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4709 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/029211

(22) 国際出願日: 2023年8月10日(10.08.2023)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
PCT/JP2022/030752 2022年8月12日(12.08.2022) JP

(71) 出願人: アステラス製薬株式会社(ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 齋藤 明日香(SAITO, Asuka); 〒1038411 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 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 山本 修, 外(YAMAMOTO, Osamu et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,

EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物を含む医薬組成物

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a pharmaceutical composition for cancer treatment of colorectal cancer and/or lung cancer. The present inventors have studied compounds useful as an active ingredient for a pharmaceutical composition for cancer treatment, and discovered that heterocyclic compounds represented by formula (I) have an excellent action of inducing the degradation of G12D mutant KRAS protein, and have G12D mutant KRAS inhibitory activity, and that a pharmaceutical composition containing these compounds as an active ingredient can be used as a therapeutic agent for cancer, and have arrived at the present invention. This pharmaceutical composition comprising a heterocyclic compound or a salt thereof as an active ingredient can be used as a cancer treatment agent for colorectal cancer and/or lung cancer.

(57) 要約: 本発明の課題は、大腸癌及び／又は肺癌の癌の治療用医薬組成物を提供することである。本発明者らは、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検討し、式(1)に示す複素環化合物が優れたG12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、及び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癌の治療剤として使用し得ることを知見して、本発明を完成した。本発明の複素環化合物又はその塩を有効成分とする医薬組成物は、大腸癌及び／又は肺癌の癌の治療剤として使用しうる。

WO 2024/034657 A1

## 明 細 書

発明の名称： 複素環化合物を含む医薬組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は大腸癌及び／又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複素環化合物を含有する。

### 背景技術

[0002] 大腸癌は、世界的に罹患率及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。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、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、腺癌及び扁平上皮癌は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タンパク質には活性型であるGTP結合型と、不活性型であるGDP結合型が存在する。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.

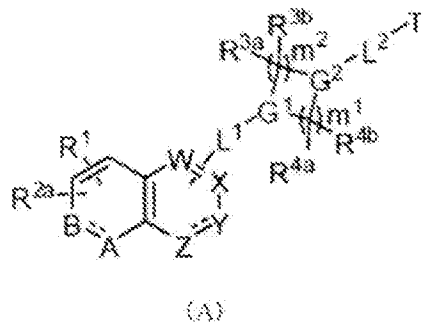
., 2014, 13, p.828-851)。

[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が非小細胞肺癌の治療薬としてFDAから承認されている (Drugs, 2021, 81, p.1573-1579)。

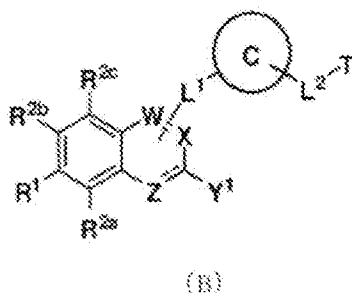
一方、G12D変異KRASについても、膵臓癌の約34%、大腸癌の10%以上で認められており、肺腺癌でも約4%で認められている (Nat. Rev. Cancer, 2018, 18, p.767-777)。そのため、KRAS G12C変異以外のKRAS変異に対する治療薬への期待も高い。

[0006] 特許文献1、2及び3にRAS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]



[化2]



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。

[0007] また、特許文献9、10及び11にKRAS G12D阻害剤が開示されている。

[0008] 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, p15-27)。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。

[0009] 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)、c elebron (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。

[0010] 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12)。また、近年までG12D変異KRASを標的とした二官能性化合物の報告はなかったが、2022年になってからそのような化合物が報告された (特許文献13)。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0011] 特許文献1：国際公開第2016/049565号

特許文献2：国際公開第2016/049568号

特許文献3：国際公開第2017/172979号

特許文献4：国際公開第2013/106643号

特許文献5：国際公開第2015/160845号

特許文献6：米国特許出願公開第2018/0015087号

特許文献7：国際公開第2019/195609号

特許文献8：国際公開第2020/018788号

特許文献9：国際公開第2021/041671号

特許文献10：国際公開第2021/106231号

特許文献11：国際公開第2021/107160号

特許文献12：国際公開第2021/051034号

特許文献13：国際公開第2022/173032号

### 非特許文献

[0012] 非特許文献1：Cell. Chem. Biol., 2020, 27, p19-31

非特許文献2：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

[0013] 本発明の課題は、大腸癌及び／又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。特に本発明の課題は、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及び／又は肺癌を治療する技術を提供することである。

#### 課題を解決するための手段

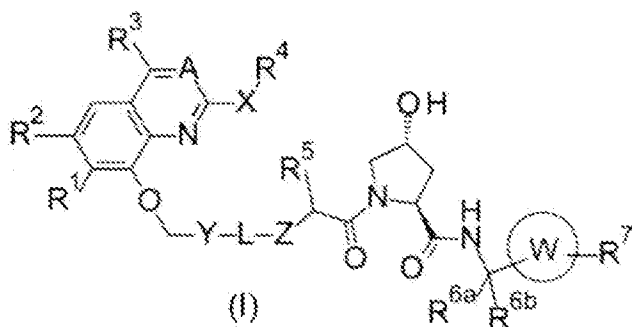
[0014] 本発明者らは、大腸癌及び／又は肺癌の癌の治療用医薬組成物、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療用医薬組成物を提供することを目的に、癌治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物について鋭意検討した結果、式（I）の複素環化合物、特に、キナゾリン及びキノリンからなる群から選択される複素環化合物が優れたG12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、及びG

12D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及び／又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、式（I）の複素環化合物、特に、キナゾリン及びキノリンからなる群から選択される複素環化合物8位の置換基とE3リガーゼのリガンドを連結すること、又はキナゾリン及びキノリンからなる群から選択される複素環化合物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、及び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及び／又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。

即ち、本発明は、大腸癌及び／又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3]



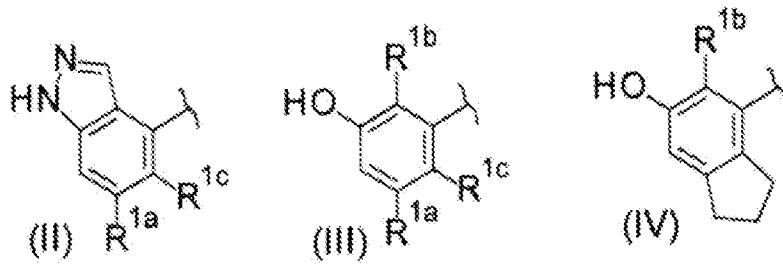
（式中、

AはCR<sup>A</sup>、又はNであり、

R<sup>A</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

R<sup>1</sup>は、OHで置換されていてもよいナフチル又は下記式（II）、式（III）及び式（IV）からなる群から選択される基であり、

[化4]



$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ は、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClであり、

$R^{1c}$ は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

$R^2$ は、H、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

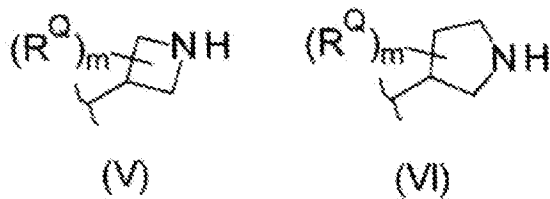
$R^3$ は、 $-P-Q$ 、又はVであり、

Pは、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^p)-$ であり、

$R^p$ は、H又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

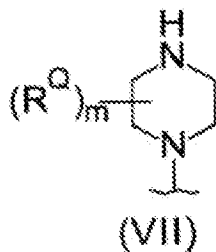
Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化5]



Vは、下記式 (VII) であり、

[化6]



$R^0$ は、同一又は互いに異なってOH又は $C_{1-3}$ アルキルであって、当該 $R^0$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、及び式 (VII)

)で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

mは、0から2であり、

R<sup>4</sup>は、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール、又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

R<sup>5</sup>は、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基であり、

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>は、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルであり、若しくは、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>は、それらが結合している炭素と一体となって置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基を形成してもよく、

R<sup>7</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール又は窒素原子を1～3個含有する6員ヘテロアリールであり、

Wは、置換されていてもよいフェニル又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

Xは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-S-又は-NR<sup>4x</sup>-であり、

R<sup>4x</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよく、

Lは、-(L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>)-であり、

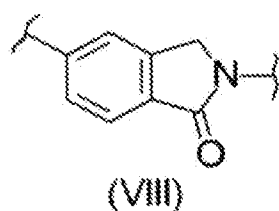
L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、L<sup>3</sup>、L<sup>4</sup>は、同一又は互いに異なって、結合、-O-、-NR<sup>L1</sup>-、置換されていてもよいピロリジンジイル、置換されていてもよいピペリジンジイル、置換されていてもよいピペラジンジイル、置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキレン、及びC=Oからなる群から選択される基であり、

R<sup>L1</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

Zは、NH又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員ヘテロアレーンジイルであり、

若しくは、Y-L-Zは下記式（VIII）である。）

[化7]



[0015] 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。

[0016] また、本発明は、式（I）の化合物又はその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物、ある態様としては、大腸癌及び／又は肺癌の癌の治療用医薬組成物、ある態様としては、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及び／又は肺癌の癌、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性の癌の治療剤を包含する。

また、本発明は、大腸癌及び／又は肺癌の癌、ある態様としては、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、大腸癌及び／又は肺癌の癌、ある態様としては、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、大腸癌及び／又は肺癌の癌、ある態様としては、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及び／又は肺癌の癌、ある態様

としては、G12D変異KRAS陽性の癌の治療方法に関する。

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。

[0017] また、本発明は、大腸癌及び／又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、式（Ⅰ）の化合物又はその塩の使用、大腸癌及び／又は肺癌の癌を治療するための、式（Ⅰ）の化合物又はその塩の使用、大腸癌及び／又は肺癌の癌の治療に使用するための、式（Ⅰ）の化合物又はその塩、大腸癌及び／又は肺癌の癌を治療するための、式（Ⅰ）の化合物又はその塩、及び、大腸癌及び／又は肺癌の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

[0018] 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、及びG12D変異KRAS阻害活性を有し、大腸癌及び／又は肺癌の癌、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。

### 発明を実施するための形態

[0019] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0020] 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5個有していることを意味する。ある態様としては無置換、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、複数個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、互いに異なってもよい。

[0021] 「C<sub>1-12</sub>アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から12のアルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル

、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、ドデシル等である（以降、炭素数については同様に表記する）。ある態様としてはエチル又はドデシルである。

同様に、「C<sub>1-6</sub>アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から6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、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル又はn-ヘキシルであり、ある態様としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル又はsec-ブチルであり、ある態様としてはメチル、エチル、イソプロピル又はtert-ブチルであり、ある態様としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチルである。

同様に、「C<sub>1-3</sub>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n-プロピ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、ある態様としてはイソプロピルであり、ある態様としてはn-プロピルである。

[0022] 「C<sub>3-6</sub>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、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又はシクロブチルであり、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。

[0023] 「C<sub>1-3</sub>アルキレン」とは、C<sub>1-3</sub>アルキルから水素原子を除去して形成された二価基であって、直鎖又は分枝状のC<sub>1-3</sub>アルキレン、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、メチルメチレン、1,1-ジメチルメチレン、等である。ある

態様としては直鎖又は分枝状の $C_{1-3}$ アルキレンであり、ある態様としては、メチレン、エチレン又はトリメチレンであり、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。

[0024] 「飽和複素環基」とは、環構成原子として、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を含有する、飽和した炭化水素環基である。また、当該飽和複素環基の環構成原子としての硫黄原子は酸化されていても良い。

したがって、「4員～6員飽和複素環基」とは、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を含有する4員～6員飽和複素環基である。「4員～6員飽和複素環基」のある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する4員～6員飽和複素環基である。環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する4員～6員飽和複素環基のある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する4員～6員飽和複素環基であり、ある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する5員～6員飽和複素環基であり、ある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する4員飽和複素環基であり、ある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する5員飽和複素環基であり、ある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する6員飽和複素環基であり、ある態様としてはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、ペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又はジオキシチオモルホリニルであり、ある態様としてはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テト

ラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、又はジオキソチオモルホリニルであり、ある態様としてはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はモルホリニルであり、ある態様としてはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル又はピペリジニルであり、ある態様としてはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニルであり、ある態様としてはピロリジニル又はピペリジニルであり、ある態様としてはオキセタニルであり、ある態様としてはテトラヒドロフラニルであり、ある態様としてはテトラヒドロピラニルであり、ある態様としてはピロリジニルであり、ある態様としてはピペリジニルであり、ある態様としてはモルホリニルであり、ある態様としては、オキサゾリジニルである。

[0025] 「ヘテロアリール」とは、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を含有するヘテロ環基である。

したがって、「5員ヘテロアリール」とは、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員環のヘテロ環基である。

「5員ヘテロアリール」のある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～3個含有する5員環のヘテロ環基であり、ある態様としては、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル又はチアジアゾリルであり、ある態様としてはピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、ある態様としてはピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、ある態様としてはピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル又はイソキサゾリルであり、ある態様としてはピラゾリル、オキサゾリル又はチアゾリルであり、ある態様としてはピラゾリル、トリアゾリル又はイソキサゾリルであり、ある態様としてはピラゾリル又はチアゾリルであり

、ある態様としてはピラゾリル又はトリアゾリルであり、ある態様としてはピラゾリルであり、ある態様としてはイミダゾリルであり、ある態様としてはオキサゾリルであり、ある態様としてはチアゾリルであり、ある態様としてはトリアゾリルである。尚、「5員ヘテロアレーンジイル」とは、「5員ヘテロアリール」から任意の1個の水素を除去した二価基である。

[0026] 「6員ヘテロアリール」とは、環構成原子として窒素原子を1～3個含有する6員環のヘテロ環基である。「6員ヘテロアリール」のある態様としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又はトリアジニルであり、ある態様としてはピリジル又はピリダジニルであり、ある態様としてはピリジル又はピリミジニルであり、ある態様としてはピリジルであり、ある態様としてはピリミジニルである。

[0027] 「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F、Cl又はBrであり、ある態様としてはF又はClであり、ある態様としてはF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。

[0028] 「置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」及び「置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル」において許容される置換基のある態様としては、F、OH、 $OCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、アザビシクロ [3.3.0] オクタニル、又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基である。ある態様としてはF、OH、 $OCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ジフルオロエチル、置換されていてもよいシクロプロピル、テトラヒドロフラニル、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、モルホリニル、置換されていてもよいピロリジニル、置換されていてもよいピペリジニル又はアザビシクロ [3.3.0] オクタニルであり、ある態様としてはF、OH、 $OCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、置換されていてもよいシクロプロピル、テトラヒドロフラニル、置換されていてもよい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、であり、ある態様としてはF、OH、 $OCH_3$ 、N(C

H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、シクロプロピル、(ヒドロキシメチル)シクロプロピル、(メトキシメチル)シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、(ヒドロキシメチル)テトラヒドロピラニル、(メトキシメチル)テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、又はメチルピロリジニルであり、ある態様としてはF、OH、OCH<sub>3</sub>、(メトキシメチル)シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、又はメチルピロリジニルであり、ある態様としては、F、OH又はシクロプロピルであり、ある態様としてはF、OH又はOCH<sub>3</sub>であり、ある態様としてはOH又はOCH<sub>3</sub>であり、ある態様としては、F又はOCH<sub>3</sub>であり、ある態様としてはOHであり、ある態様としてはFであり、ある態様としてはOCH<sub>3</sub>である。

[0029] 「置換されていてもよい5員ヘテロアリール」、「置換されていてもよい6員ヘテロアリール」、「置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル」、「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フェニル」及び「置換されていてもよいシクロプロピル」において許容される置換基のある態様としては、OH及びOCH<sub>3</sub>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<sub>1-3</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ハロゲン、OH、OCH<sub>3</sub>、又はC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。ある態様としてはOH及びOCH<sub>3</sub>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<sub>1-3</sub>アルキルであり、ある態様としてはOHで置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキルであり、ある態様としてはOCH<sub>3</sub>で置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキルであり、ある態様としてはC<sub>1-3</sub>アルキル又はハロゲンであり、ある態様としては、メチル、エチル、メトキシメチル又はFであり、ある態様としては、メチル、エチル又はFである。

[0030] 「置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基」、「置換されていてもよいピロリジニル」、「置換されていてもよいピペリジニル」、「置換されていてもよいオキセタニル」、「置換されていてもよいテトラヒドロフラニル」及び「置換されていてもよいテトラヒドロピラニル」において許容される置換基のある態様としては、F、OH及びOCH<sub>3</sub>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、F、OH、 $OCH_3$ 、オキソ又はオキセタニルである。ある態様としてはF、OH又は $OCH_3$ であり、ある態様としては、OH又はメチルであり、ある態様としては、F、OH及び $OCH_3$ 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、F、オキソ又はオキセタニルであり、ある態様としてはF、OH及び $OCH_3$ からなる群から選択される基で置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル又はオキソであり、ある態様としてはF、OH及び $OCH_3$ 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、ある態様としてはFで置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、ある態様としてはOHで置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、ある態様としては $OCH_3$ で置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、ある態様としては、 $C_{1-3}$ アルキルである。

[0031] 「置換されていてもよいピロリジンジイル」、「置換されていてもよいペリジンジイル」、「置換されていてもよいピペラジンジイル」、「置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン」において許容される置換基のある態様としては、F、OH、 $OCH_3$ 又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルである。ある態様としてはF、OH、 $OCH_3$ 、メチル、エチル、ヒドロキシメチル又はメトキシメチルであり、ある態様としてはF、OH、 $OCH_3$ 又はメチルである。

[0032] 「F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、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。例えばメチル、エチル、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。

[0033] 「OH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。例えばメチル、エチル、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-ジヒドロキシエチルである。ある態様としてはメチル、エチル又はヒドロキシメチルであり、ある態様としてはメチル又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。

[0034] 「 $\text{OCH}_3$ で置換されていてもよい $\text{C}_{1-3}$ アルキル」のある態様としては、1個の $\text{OCH}_3$ で置換されていてもよいメチル又は1～2個の $\text{OCH}_3$ で置換されていてもよいエチルである。例えばメチル、エチル、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-ジメトキシエチルである。ある態様としてはメトキシメチル又はメトキシエチルであり、ある態様としてはメトキシメチルであり、ある態様としてはメトキシエチルである。

[0035] 「 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ で置換されていてもよい $\text{C}_{1-3}$ 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。ある態様としてはメチル、エチル、ジメチルアミノメチル又はジメチルアミノエチルであり、ある態様としてはメチル又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。

[0036] 「Fで置換されていてもよいフェニレン」のある態様としては、1～2個のFで置換されていてもよいフェニレンである。ある態様としては1個のFで置換されていてもよいフェニレンであり、ある態様としてはフェニレン又はフルオロフェニレンであり、ある態様としてはフェニレンであり、ある態様としては2-フルオロ-1,4-フェニレンであり、ある態様としては3-フルオロ-1,4-フェニレンである。

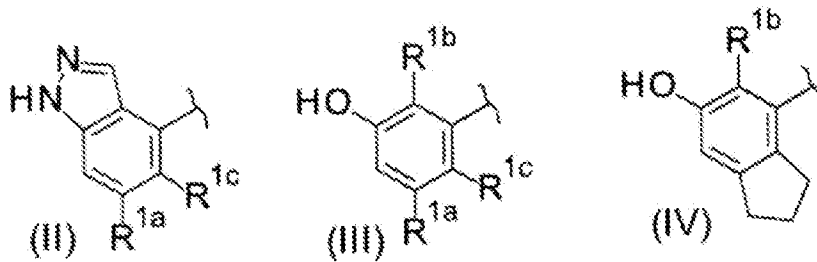
[0037] 「G12D変異」とは、野生型タンパク質において、コドン12番目に相当するアミノ酸残基がグリシンからアスパラギン酸に変換している変異を示す。

[0038] 「G12D変異KRAS」とは、上記「G12D変異」を有するKRASを示す。

- [0039] 「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。例えば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。
- [0040] ある態様において、大腸癌及び肺癌は、転移性、局所進行性、再発及び／又は難治性の癌である。また、ある態様において、大腸癌及び肺癌は、未治療又は治療歴のある患者の癌である。
- [0041] ある態様において、大腸癌とは、結腸癌又は直腸癌である。また、ある態様において、肺癌とは、小細胞肺癌又は非小細胞肺癌である。
- [0042] 「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陽性の癌大腸癌及び／又は肺癌である。
- [0043] 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ある態様を以下に示す。
- （1-1）  
AはCR<sup>A</sup>、又はNであり、R<sup>A</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルである、化合物又はその塩。
- （1-2）  
AはCR<sup>A</sup>であり、R<sup>A</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルである、化合物又はその塩。
- （1-3）  
AはNである、化合物又はその塩。
- （1-4）  
AはCH、又はNである、化合物又はその塩。
- （1-5）  
AはCR<sup>A</sup>、又はNであり、R<sup>A</sup>は、C<sub>1-3</sub>アルキルである、化合物又はその塩。
- （1-6）  
AはCHである、化合物又はその塩。
- [0044] （2-1）

R<sup>1</sup>が、OHで置換されていてもよいナフチル又は下記式 (II)、式 (III) 及び式 (IV) からなる群から選択される基であり、

[化8]

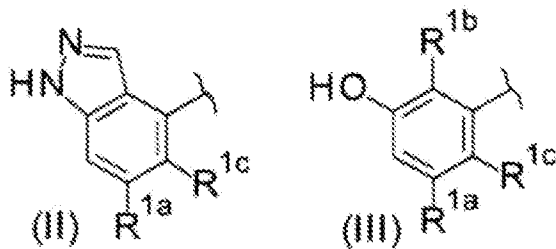


R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>は、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClであり、  
R<sup>1c</sup>は、F、Cl、メチル又はエチルである、化合物又はその塩。

(2-2)

R<sup>1</sup>が、OHで置換されていてもよいナフチル又は下記式 (II) 及び式 (III) からなる群から選択される基であり、

[化9]

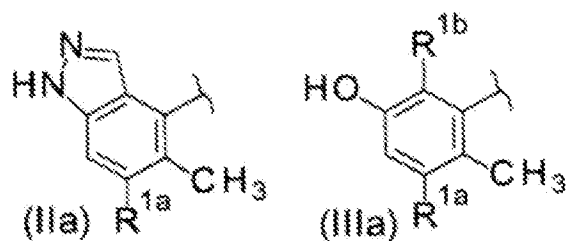


R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>が、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClであり、  
R<sup>1c</sup>が、F、Cl、メチル又はエチルである、化合物又はその塩。

(2-3)

R<sup>1</sup>が下記式 (IIa) 又は式 (IIIa) であり、

[化10]



$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ が、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClである、化合物又はその塩。

(2-4)

$R^1$ が式(IIa)又は式(IIIa)であり、

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 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。

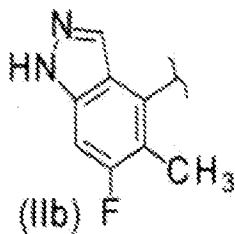
(2-5)

$R^1$ が式(IIa)又は式(IIIa)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。

(2-6)

$R^1$ が、下記式(IIb)である、化合物又はその塩。

[化11]



[0045] (3-1)

$R^2$ が、H、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1-3}$ 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。

(3-2)

$R^2$ が、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、又はビニルであって、当該 $C_{1-3}$ アルキルはOH及び $OCH_3$ からなる群から選択される基で置換されていてもよい、化合物又はその塩。

(3-3)

$R^2$ 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。

(3-4)

$R^2$ がシクロプロピルである、化合物又はその塩。

[0046] (4 - 1)

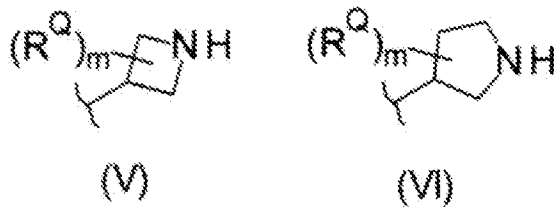
$R^3$ が、-P-Q、又はVであり、

Pは、-CH<sub>2</sub>-、-O-又は-N(R<sup>P</sup>)-であり、

R<sup>P</sup>は、H又は置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

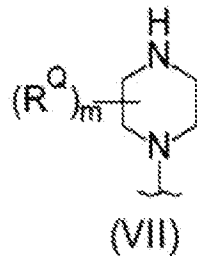
Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化12]



Vは、下記式 (VII) であり、

[化13]



R<sup>Q</sup>は、同一又は互いに異なってOH又はC<sub>1-3</sub>アルキルであって、当該R<sup>Q</sup>は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、及び式 (VII) で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

mは、0から2である、化合物又はその塩。

(4 - 2)

$R^3$ が、

(i) AがCR<sup>A</sup>の場合は、-P-Qであり、

Pは、-O-であり、

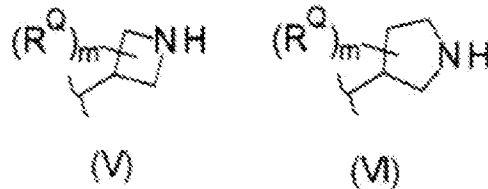
(ii) AがNの場合は、-P-Q又はVであり、

Pは、-O-又は-N(R<sup>P</sup>)-であり、

$R^P$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

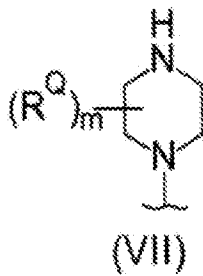
上記(i)及び(ii)のいずれの場合もQは、下記式(V)又は式(VI)であり、

[化14]



Vは、下記式(VII)であり、

[化15]



$R^Q$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^Q$ は、式(V)で示されるアゼチジン環、式(VI)で示されるピロリジン環、及び式(VII)で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

mは、0から2である、化合物又はその塩。

(4-3)

$R^3$ が、

(i) AがCHの場合は、-P-Qであり、

Pは、-O-であり、

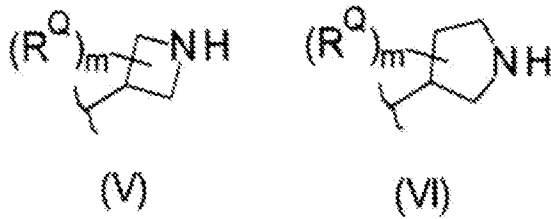
(ii) AがNの場合は、-P-Q又はVであり、

Pは、-O-又は-N( $R^P$ )-であり、

$R^P$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

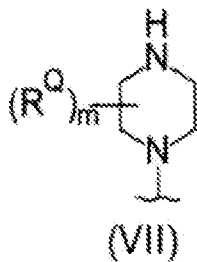
上記(i)及び(ii)のいずれの場合もQは、下記式(V)又は式(VI)であり、

[化16]



Vは、下記式 (VII) であり、

[化17]



$R^Q$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^Q$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、及び式 (VII) で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

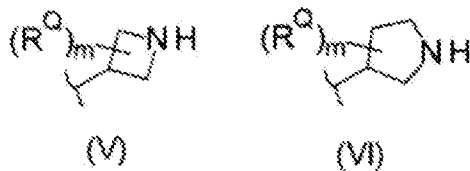
$m$ は、0から2である、化合物又はその塩。

(4-4)

 $R^3$ が、-P-Qであり、Pは、-O-又は-N( $R^P$ )-であり、 $R^P$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化18]



$R^0$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^0$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環及び式 (VI) で示されるピロリジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0から2である、化合物又はその塩。

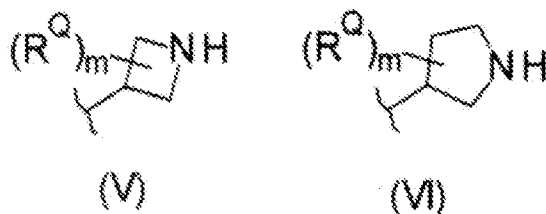
(4-5)

$R^3$ が、-P-Qであり、

Pは、-O-であり、

Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化19]



$R^0$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^0$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環及び式 (VI) で示されるピロリジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0から2である、化合物又はその塩。

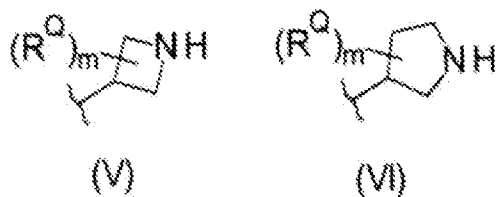
(4-6)

$R^3$ が、-P-Qであり、

Pは、-O-であり、

Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化20]



$R^0$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^0$ は、式 (V) で

示されるアゼチジン環及び式 (VI) で示されるピロリジン環からなる群から  
選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

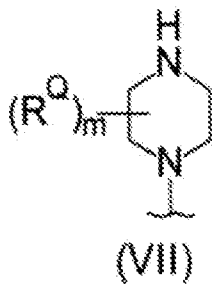
$m$  は、0 から 1 である、化合物又はその塩。

(4-7)

$R^3$  が、V であり、

V は、下記式 (VII) であり、

[化21]



$R^Q$  は、同一又は互いに異なって OH 又はメチルであって、当該  $R^Q$  は、式 (VII)  
で示されるピペラジン環の環構成原子である炭素原子のみに結合し、

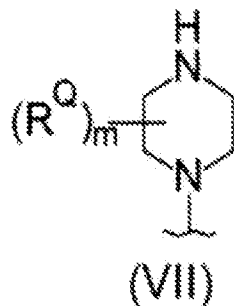
$m$  は、0 から 2 である、化合物又はその塩。

(4-8)

$R^3$  が、V であり、

V は、下記式 (VII) であり、

[化22]



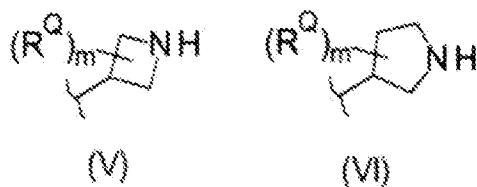
$R^Q$  は、同一又は互いに異なって OH 又はメチルであって、当該  $R^Q$  は、式 (VII)  
で示されるピペラジン環の環構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$  は、0 から 1 である、化合物又はその塩。

(4-9)

 $R^3$ が、 $-P-Q$ であり、 $P$ は、 $-O-$ 又は $-N(R^P)-$ であり、 $R^P$ は、 $H$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、 $Q$ は、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化23]



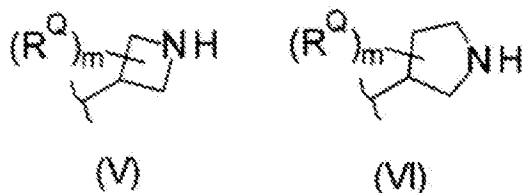
$R^Q$ は、同一又は互いに異なって $OH$ 又はメチルであって、当該 $R^Q$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環及び式 (VI) で示されるピロリジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0又は1である、化合物又はその塩。

(4-10)

 $R^3$ が、 $-P-Q$ であり、 $P$ は、 $-N(R^P)-$ であり、 $R^P$ は、 $H$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、 $Q$ は、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化24]



$R^Q$ は、同一又は互いに異なって $OH$ 又はメチルであって、当該 $R^Q$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環及び式 (VI) で示されるピロリジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0又は1である、化合物又はその塩。

(4 - 1 1)

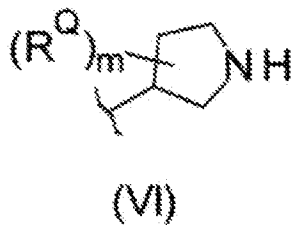
$R^3$ が、 $-P-Q$ であり、

$P$ は、 $-N(R^P)-$ であり、

$R^P$ は、 $H$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$Q$ は、下記式 (VI) であり、

[化25]



$m$ は、0である、化合物又はその塩。

(4 - 1 2)

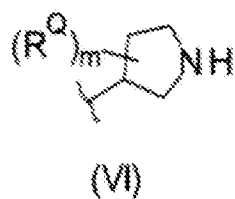
$R^3$ が、 $-P-Q$ であり、

$P$ は、 $-N(R^P)-$ であり、

$R^P$ は、メチル又はエチルであり、

$Q$ は、式 (VI) であり、

[化26]



$m$ は0である、化合物又はその塩。

[0047] (5 - 1)

$R^4$ が置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール、又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールである、化合

物又はその塩。

(5-2)

R<sup>4</sup>が置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、置換されていてもよいオキセタニル、置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、置換されていてもよい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。

(5-3)

R<sup>4</sup>が、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、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又は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。

(5-4)

R<sup>4</sup>が、F、OH、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、置換されていてもよいシクロプロピル、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テトラヒドロフラニル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<sub>1-6</sub>アルキル、置換されていてもよい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又は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。

(5-5)

R<sup>4</sup>が、F、OH、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、置換されていてもよいシクロプロピル、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テトラヒドロフラニル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<sub>1-6</sub>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。

(5-6)

R<sup>4</sup>が、F、OH、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、1のメトキシメチルで置換されたシクロプロ

ピル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいピロリジニル及び $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルからなる群から選択される基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいピラゾリル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいピリジル又は $C_{1-6}$ アルキルで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。

(5-7)

$R^4$ が、F、OH、 $OCH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、1のメトキシメチルで置換されたシクロプロピル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいピロリジニル及び $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルからなる群から選択される基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ 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。

(5-8)

$R^4$ が、 $OCH_3$ 及びテトラヒドロフラニル基からなる群から選択される基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ 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。

[0048] (6-1)

$R^5$ が、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基である、化合物又はその塩。

(6-2)

$R^5$ がメチル、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。

(6-3)

$R^5$ 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。

(6-4)

R<sup>5</sup>がイソプロピル又はC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである、化合物又はその塩。

(6-5)

R<sup>5</sup>がイソプロピルである、化合物又はその塩。

[0049] (7-1)

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>が同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルであり、若しくは、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>は、それらが結合している炭素と一体となって置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、又は、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基を形成してもよい、化合物又はその塩。

(7-2)

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>が同一又は互いに異なって、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであって、当該C<sub>1-3</sub>アルキルはF、OH、OCH<sub>3</sub>及びN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される基で置換されていてもよく、若しくは、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>は、それらが結合している炭素と一体となってC<sub>3-6</sub>シクロアルキルを形成してもよい、化合物又はその塩。

(7-3)

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>が同一又は互いに異なって、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであって、当該C<sub>1-3</sub>アルキルはF、OH及びN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される基で置換されていてもよく、若しくは、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>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してもよい、化合物又はその塩。

(7-4)

R<sup>6a</sup>がHであり、R<sup>6b</sup>がOHで置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキルである、化合物又はその塩。

(7-5)

R<sup>6a</sup>がHであり、R<sup>6b</sup>がヒドロキシメチルである、化合物又はその塩。

[0050] (8-1)

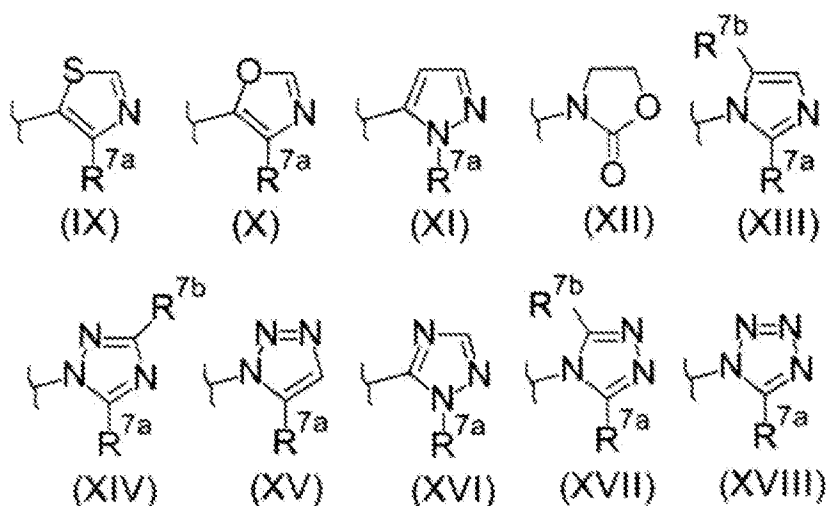
R<sup>7</sup>が、H、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から

選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール又は窒素原子を1～3個含有する6員ヘテロアリールである、化合物又はその塩。

(8-2)

$R^7$ がH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、又は下記式 (IX)、式 (X)、式 (XI)、式 (XII)、式 (XIII)、式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 式 (XVII)、及び式 (XVIII) からなる群から選択される基であり、

[化27]

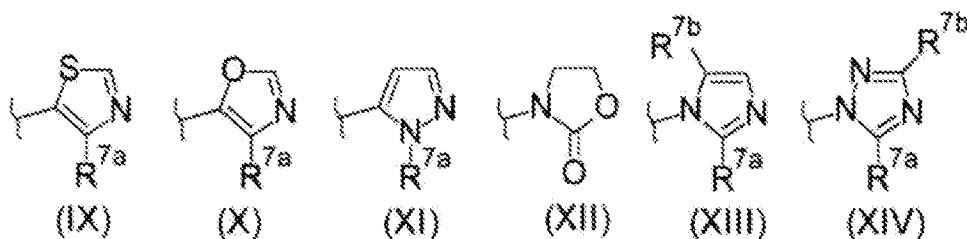


$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ が、同一又は互いに異なって、H、又はOHで置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルである、化合物又はその塩。

(8-3)

$R^7$ がハロゲン、又は下記式 (IX)、式 (X)、式 (XI)、式 (XII)、式 (XIII) ) 及び式 (XIV) からなる群から選択される基であり、

[化28]

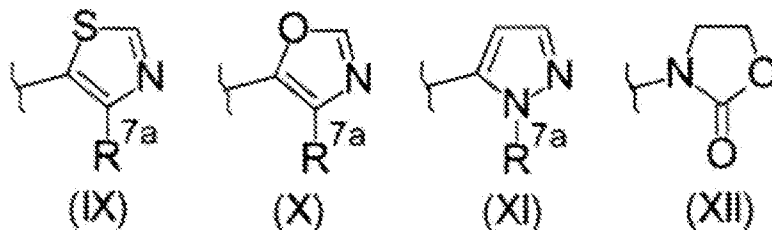


$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ が、同一又は互いに異なって、H、又はOHで置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルである、化合物又はその塩。

(8-4)

$R^7$ が、下記式 (IX)、式 (X)、式 (XI) 又は式 (XII) であり、

[化29]

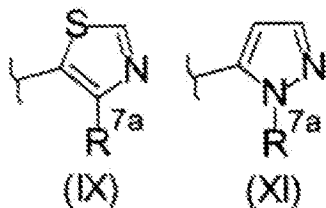


$R^{7a}$ が、OHで置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルである、化合物又はその塩。

(8-5)

$R^7$ が、下記式 (IX) 又は式 (XI) であり、

[化30]

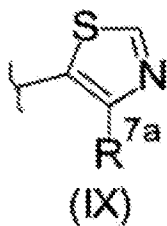


$R^{7a}$ が、 $C_{1-3}$ アルキルである化合物又はその塩。

(8-6)

$R^7$ が、下記式 (IX) であり、

[化31]



$R^{7a}$ が、 $C_{1-3}$ アルキルである化合物又はその塩。

(8-7)

R<sup>7</sup>がHである化合物又はその塩。

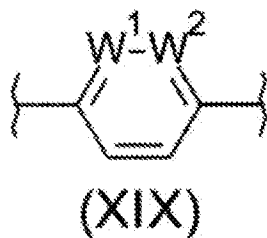
[0051] (9-1)

Wが置換されていてもよいフェニル又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールである、化合物又はその塩。

(9-2)

Wが、以下の式 (XIX) であり、

[化32]



W<sup>1</sup>及びW<sup>2</sup>が、

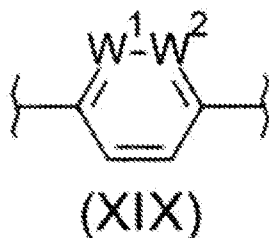
(i) W<sup>1</sup>がCHであり、W<sup>2</sup>がC-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、若しくは

(ii) W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>が、同一又は互いに異なって、CH、CF、CCl、CCH<sub>3</sub>又はNであり、  
但し、上記 (i) の場合は、R<sup>7</sup>はHである、化合物又はその塩。

(9-3)

Wが、以下の式 (XIX) であり、

[化33]

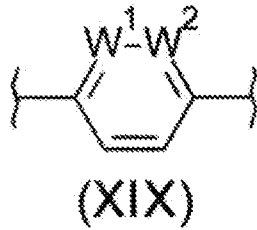


W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>が、同一又は互いに異なって、CH、又はNである、化合物又はその塩。

(9-4)

Wが、以下の式 (XIX) であり、

[化34]

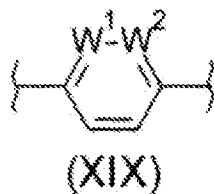


W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>が、同一又は互いに異なって、CH、CF、CCl、CCH<sub>3</sub>又はNである、化合物又はその塩。

(9-5)

Wが、以下の式 (XIX) であり、

[化35]



W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>が、共にCHである、化合物又はその塩。

[0052] (10-1)

Xが結合、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-S-又は-NR<sup>4x</sup>-であり、R<sup>4x</sup>がH又はC<sub>1-3</sub>アルキルである、化合物又はその塩。

(10-2)

Xが-O-又は-NR<sup>4x</sup>-であり、R<sup>4x</sup>がH又はC<sub>1-3</sub>アルキルである、化合物又はその塩。

(10-3)

Xが-O-、又は-NH-である、化合物又はその塩。

(10-4)

Xが-O-である、化合物又はその塩。

[0053] (11-1)

Yがフェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよい、化合物又はその塩。

(11-2)

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。

(11-3)

YがFで置換されていてもよいフェニレンである、化合物又はその塩。

[0054] (12-1)

Lが $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ であり、

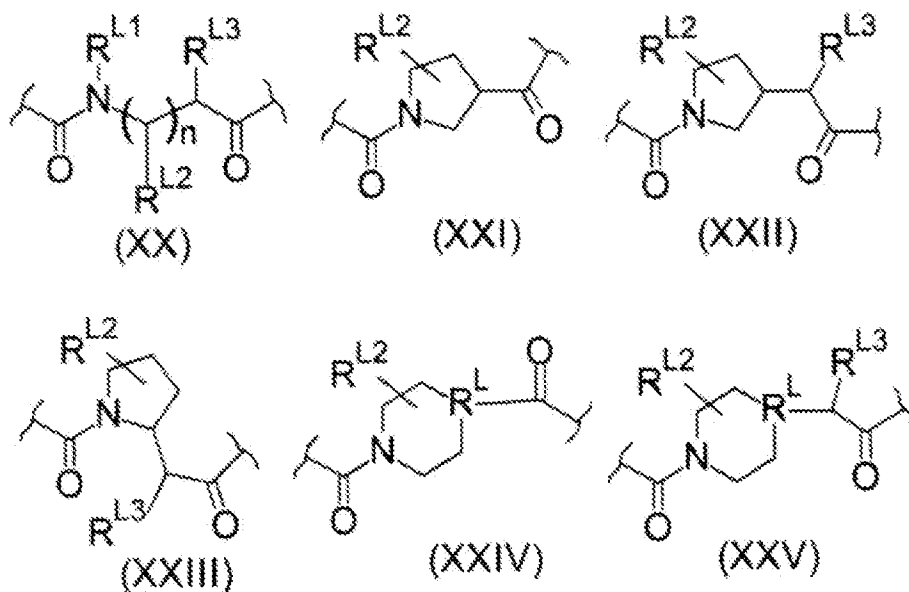
$L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $L^4$ が同一又は互いに異なって、結合、 $-O-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、置換されていてもよいピロリジンジイル、置換されていてもよいピペリジンジイル、置換されていてもよいピペラジンジイル、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン、及びC=Oからなる群から選択される基であり、

$R^{L1}$ がH又は $C_{1-3}$ アルキルである、化合物又はその塩。

(12-2)

Lが結合、 $C_{1-3}$ アルキレン、C=O又は下記式 (XX)、式 (XXI)、式 (XXII)、式 (XXIII)、式 (XXIV) 及び式 (XXV) からなる群から選択される基であり、

[化36]



$R^{L1}$ がH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ が、同一又は互いに異なって、H、F、OH、 $OCH_3$ 又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

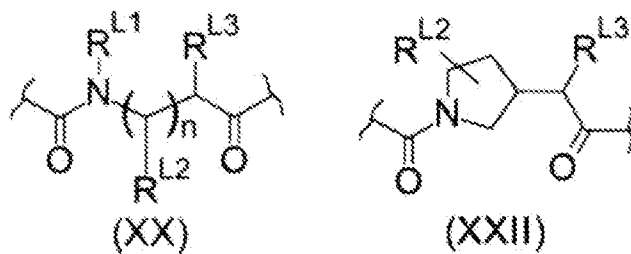
$R^L$ がCH又はNであり、

$n$ が1～2の整数である、化合物又はその塩。

(12-3)

Lが結合、C=O又は下記式 (XX) 及び式 (XXII) からなる群から選択される基であり、

[化37]



$R^{L1}$ がH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

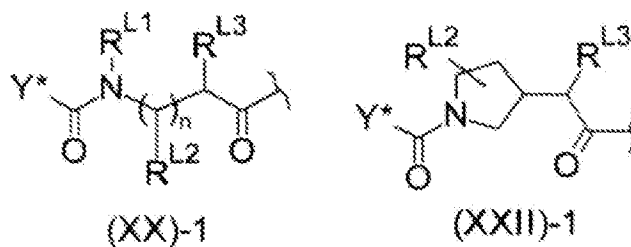
$R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ が、同一又は互いに異なって、H、F、OH、 $OCH_3$ 又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

$n$ が1～2の整数である、化合物又はその塩。

(12-4)

Lが結合、C=O又は下記式 (XX)-1 及び式 (XXII)-1 からなる群から選択される基であり、

[化38]



(式中 $Y^*$ はYと結合することを示す。)

$R^{L1}$ が $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ がHであり、

$n$ が1である、化合物又はその塩。

(1 2 - 5)

Lが結合、C=O又は式 (XX) 及び式 (XXII) からなる群から選択される基であり、 $R^{L1}$ が $C_{1-3}$ アルキルであり、 $R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ がHであり、nが1である、化合物又はその塩。

(1 2 - 6)

Lが結合、C=O又は式 (XX) -1及び式 (XXII) -1からなる群から選択される基であり、 $R^{L1}$ が $C_{1-3}$ アルキルであり、 $R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ がHであり、nが1である、化合物又はその塩。

(1 2 - 7)

LがC=O又は式 (XX) 及び式 (XXII) からなる群から選択される基であり、 $R^{L1}$ が $C_{1-3}$ アルキルであり、 $R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ がHであり、nが1である、化合物又はその塩。

(1 2 - 8)

LがC=O又は式 (XX) -1及び式 (XXII) -1からなる群から選択される基であり、 $R^{L1}$ が $C_{1-3}$ アルキルであり、 $R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ がHであり、nが1である、化合物又はその塩。

(1 2 - 9)

Lが結合又はC=Oである、化合物又はその塩。

(1 2 - 10)

Lが結合である、化合物又はその塩。

(1 2 - 11)

LがC=Oである、化合物又はその塩。

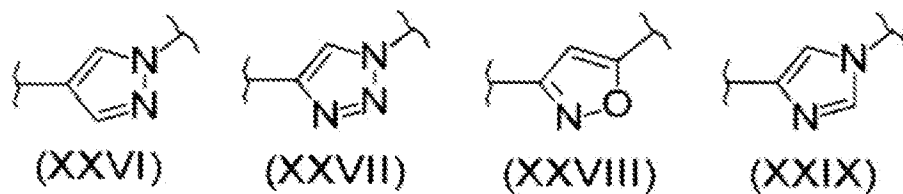
[0055] (1 3 - 1)

ZがNH又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員ヘテロアレーンジイルである、化合物又はその塩。

(1 3 - 2)

ZがNH又は下記式 (XXVI)、式 (XXVII)、式 (XXVIII) 及び式 (XXIX) からなる群から選択される基である、化合物又はその塩。

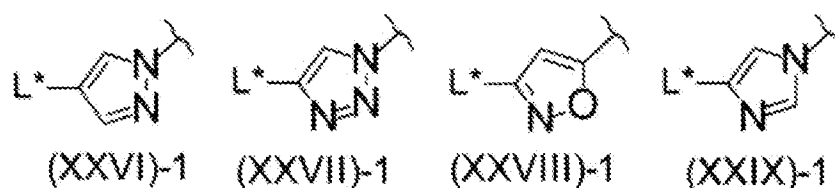
[化39]



(13-3)

ZがNH又は下記式 (XXVI) -1、式 (XXVII) -1、式 (XXVIII) -1及び式 (XXIX) -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40]

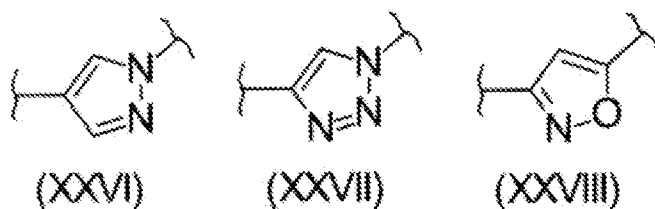


(式中L\*はLと結合することを示す。)

(13-4)

ZがNH又は下記式 (XXVI)、式 (XXVII) 及び式 (XXVIII) からなる群から選択される基である、化合物又はその塩。

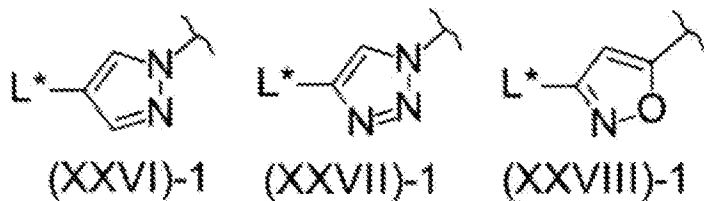
[化41]



(13-5)

ZがNH又は下記式 (XXVI) -1、式 (XXVII) -1及び式 (XXVIII) -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42]

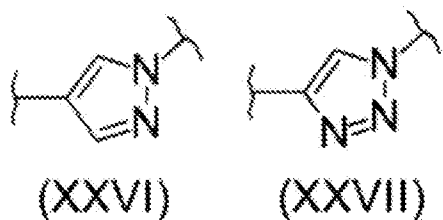


(式中L\*はLと結合することを示す。)

(13-6)

ZがNH又は下記式 (XXVI) 及び式 (XXVII) からなる群から選択される基である、化合物又はその塩。

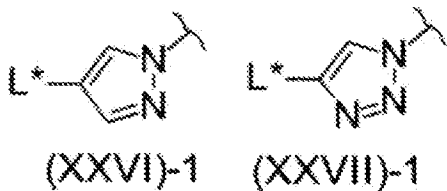
[化43]



(13-7)

ZがNH又は下記式 (XXVI) -1及び式 (XXVII) -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44]



(式中L\*はLと結合することを示す。)

(13-8)

Zが式 (XXVI) 及び式 (XXVII) からなる群から選択される基である、化合物又はその塩。

(13-9)

Zが式 (XXVI) -1及び式 (XXVII) -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。

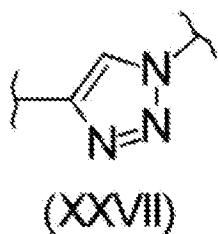
(13-10)

ZがNHである、化合物又はその塩。

(13-11)

Zが下記式 (XXVII) である、化合物又はその塩。

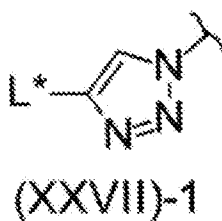
[化45]



(13-12)

Zが下記式 (XXVII)-1である、化合物又はその塩。

[化46]

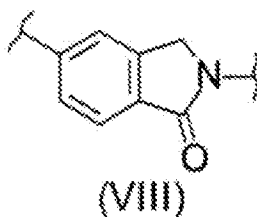


(式中L\*はLと結合することを示す。)

[0056] (14-1)

Y-L-Zが下記式 (VIII) である、化合物又はその塩。

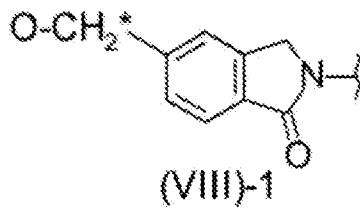
[化47]



(14-2)

Y-L-Zが下記式 (VIII) -1である、化合物又はその塩。

[化48]



(式中 $\text{O}-\text{CH}_2^*$ は $\text{Y}-\text{L}-\text{Z}$ に結合する $\text{O}-\text{CH}_2$ の炭素原子と結合することを示す。)

(15)

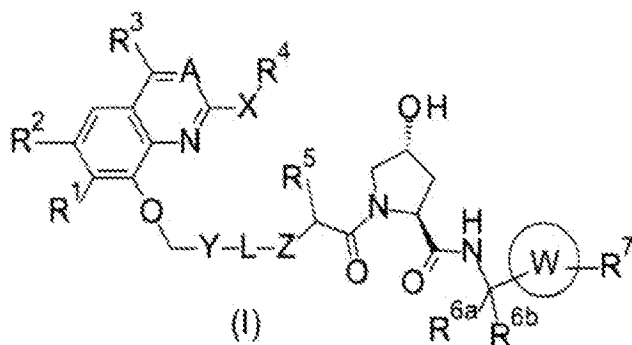
上記(1-1)～(14-2)に記載の態様のうち矛盾しない任意の二以上の組み合わせである、化合物又はその塩。

[0057] 前記(15)に記載の組み合わせとして、具体的には、例えば以下の態様が挙げられる。

(15-1)

式(1)の化合物又はその塩。

[化49]



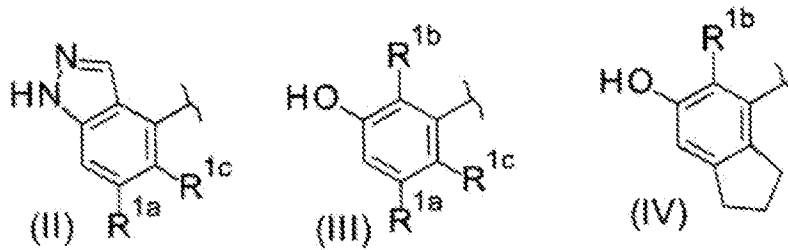
(式中、

Aは $\text{CR}^A$ 、又はNであり、

$\text{R}^A$ は、H又は $\text{C}_{1-3}$ アルキルであり、

$\text{R}^1$ は、OHで置換されていてもよいナフチル又は下記式(II)、式(III)及び式(IV)からなる群から選択される基であり、

[化50]



R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>は、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClであり、

R<sup>1c</sup>は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

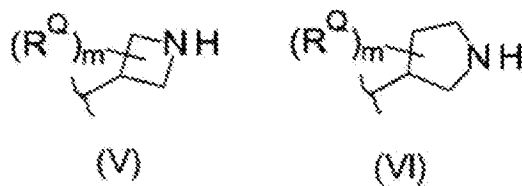
R<sup>3</sup>は、-P-Q、又はVであり、

Pは、-CH<sub>2</sub>-, -O-又は-N(R<sup>p</sup>)-であり、

R<sup>p</sup>は、H又は置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

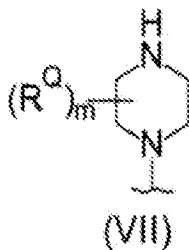
Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化51]



Vは、下記式 (VII) であり、

[化52]



R<sup>Q</sup>は、同一又は互いに異なってOH又はC<sub>1-3</sub>アルキルであって、当該R<sup>Q</sup>は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、及び式 (VII)

)で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

mは、0から2であり、

R<sup>4</sup>は、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール、又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

R<sup>5</sup>は、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基であり、

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>は、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルであり、若しくは、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>は、それらが結合している炭素と一体となって置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基を形成してもよく、

R<sup>7</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール又は窒素原子を1～3個含有する6員ヘテロアリールであり、

Wは、置換されていてもよいフェニル又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

Xは、結合、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-S-又は-NR<sup>4x</sup>-であり、

R<sup>4x</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよく、

Lは、-(L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>)-であり、

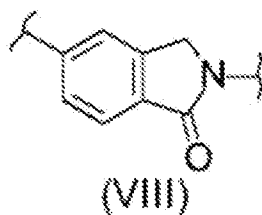
$L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $L^4$ は、同一又は互いに異なって、結合、 $-O-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、置換されていてもよいピロリジンジイル、置換されていてもよいピペリジンジイル、置換されていてもよいピペラジンジイル、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン、及び $C=O$ からなる群から選択される基であり、

$R^{L1}$ は、 $H$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$Z$ は、 $NH$ 又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員ヘテロアレーンジイルであり、

若しくは、 $Y-L-Z$ は下記式 (VIII) である。)

[化53]

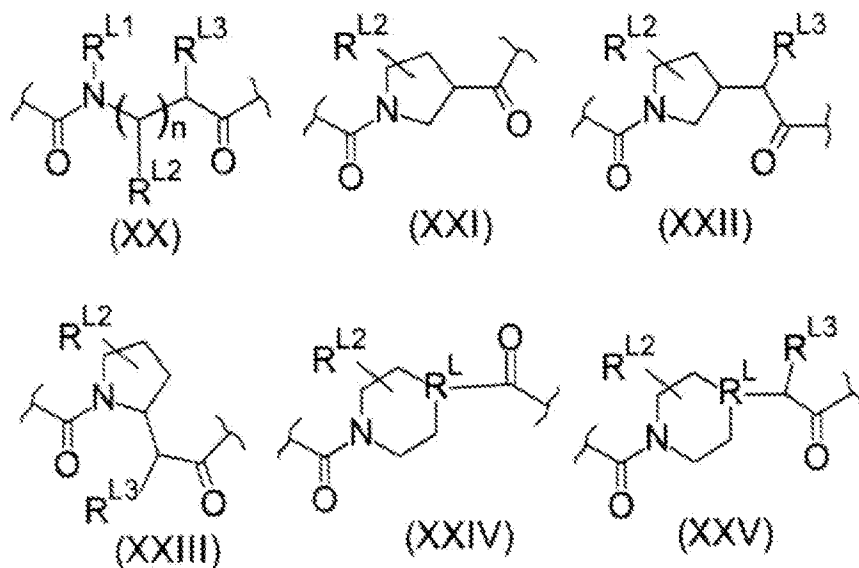


[0058] (15-2)

$Y$ は、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンは $F$ で置換されていてもよく、

$L$ が、結合、 $C_{1-3}$ アルキレン、 $C=O$ 又は下記式 (XX)、式 (XXI)、式 (XXII)、式 (XXIII)、式 (XXIV) 及び式 (XXV) からなる群から選択される基であり、

[化54]



$R^{L1}$ が、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

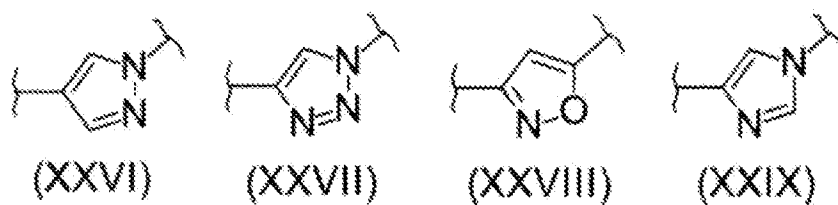
$R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ が、同一又は互いに異なって、H、F、OH、 $OCH_3$ 又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^L$ が、CH又はNであり、

$n$ が、1～2の整数であり、

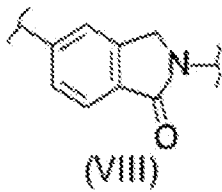
Zが、NH又は下記式 (XXVI)、式 (XXVII)、式 (XXVIII) 及び式 (XXIX) からなる群から選択される基であり、

[化55]



若しくは、Y-L-Zは下記式 (VIII)

[化56]

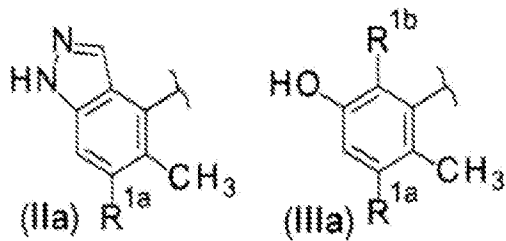


である、上記（１５－１）記載の化合物又はその塩。

[0059] （１５－３）

$R^1$ が、下記式（IIa）又は式（IIIa）であり、

[化57]



$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ が、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClであり、

$R^3$ が、

(i)  $A$ が $CR^A$ の場合は、 $-P-Q$ であり、

$P$ は、 $-O-$ であり、

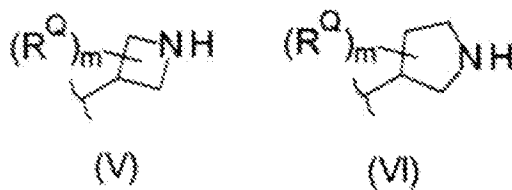
(ii)  $A$ がNの場合は、 $-P-Q$ 又は $V$ であり、

$P$ は、 $-O-$ 又は $-N(R^P)-$ であり、

$R^P$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

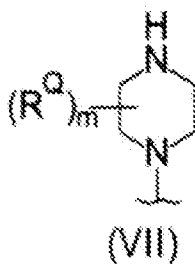
上記(i)及び(ii)のいずれの場合も $Q$ は、下記式（V）又は式（VI）であり、

[化58]



$V$ は、下記式（VII）であり、

[化59]



$R^0$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^0$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、及び式 (VII) で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0から2であり、

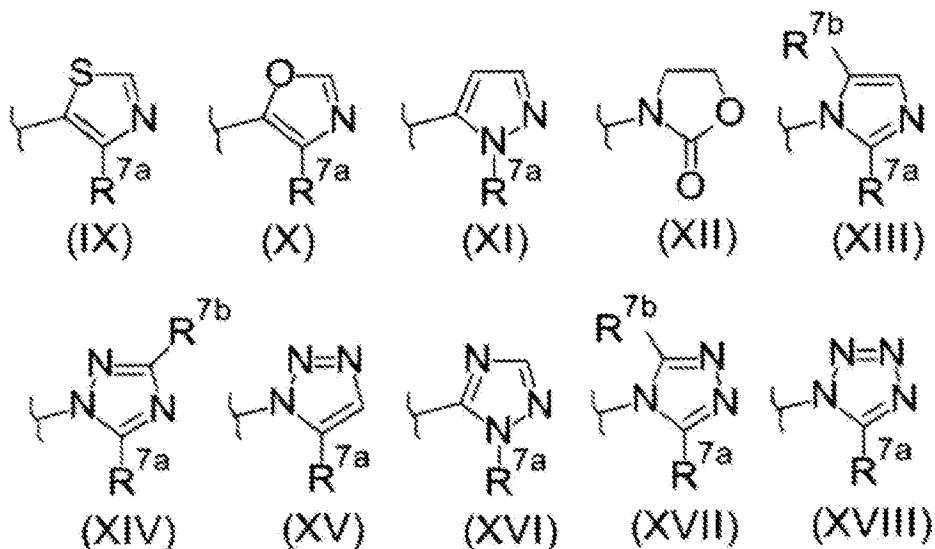
$R^4$ が、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、置換されていてもよいピラゾリル、置換されていてもよいピリジル又は置換されていてもよいピリミジニルであり、

$R^5$ が、メチル、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、

$R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ が、同一又は互いに異なって、H又は $C_{1-3}$ アルキルであって、当該 $C_{1-3}$ アルキルはF、OH、 $OCH_3$ 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く、若しくは、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、それらが結合している炭素と一体となって $C_{3-6}$ シクロアルキルを形成してもよく、

$R^7$ がH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、又は下記式 (I X)、式 (X)、式 (XI)、式 (XII)、式 (XIII)、式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 式 (XVII)、及び式 (XVIII) からなる群から選択される基であり、

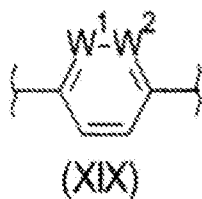
[化60]



$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ が、同一又は互いに異なって、H、又はOHで置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

Wが、以下の式 (XIX) であり、

[化61]



$W^1$ 及び $W^2$ が、

(i)  $W^1$ がCHであり、 $W^2$ が $C-SO_2CH_3$ であり、若しくは

(ii)  $W^1$ 、 $W^2$ が、同一又は互いに異なって、CH、CF、CCl、 $CCH_3$ 又はNであり、

但し、 $W^1$ がCHであり、 $W^2$ が $C-SO_2CH_3$ の場合、 $R^7$ はHであり、

Xが、-O-又は $-NR^{4x}-$ であり、

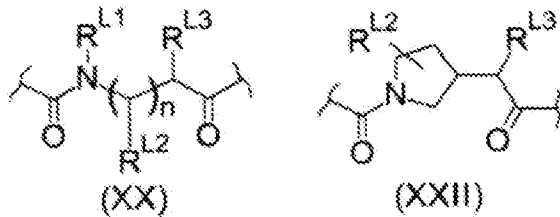
$R^{4x}$ が、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよく、

Lが結合、C=O又は下記式 (XX) 及び式 (XXII) なる群から選択される基であ

り、

[化62]



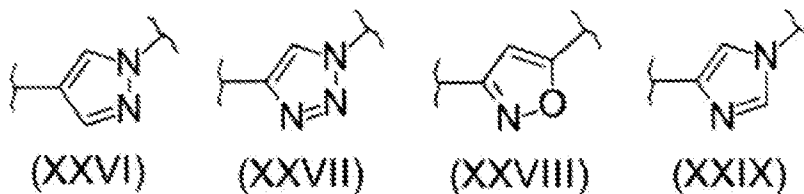
$R^{L1}$ がH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ が、同一又は互いに異なって、H、F、OH、 $OCH_3$ 又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

$n$ が1～2の整数であり、

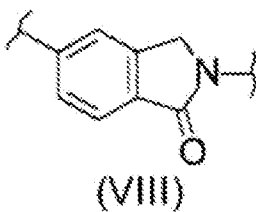
ZがNH又は下記式 (XXVI)、式 (XXVII)、式 (XXVIII) 及び式 (XXIX) からなる群から選択される基であり、

[化63]



若しくは、Y-L-Zが下記式 (VIII)

[化64]



である、上記 (15-2) に記載の化合物又はその塩。

[0060] (15-4)

AはCH、又はNであり、

$R^2$ が、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、又はビニルであって、当該 $C_1$

-<sub>3</sub>アルキルは、OH及びOCH<sub>3</sub>からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

R<sup>3</sup>が、

(i) AがCHの場合は、-P-Qであり、

Pは、-O-であり、

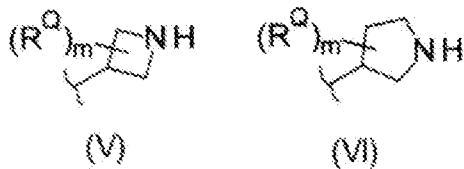
(ii) AがNの場合は、-P-Q又はVであり、

Pは、-O-又は-N(R<sup>P</sup>)-であり、

R<sup>P</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

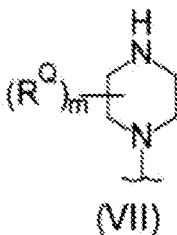
上記(i)及び(ii)のいずれの場合もQは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化65]



Vは、下記式 (VII) であり、

[化66]



R<sup>Q</sup>は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該R<sup>Q</sup>は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、及び式 (VII) で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

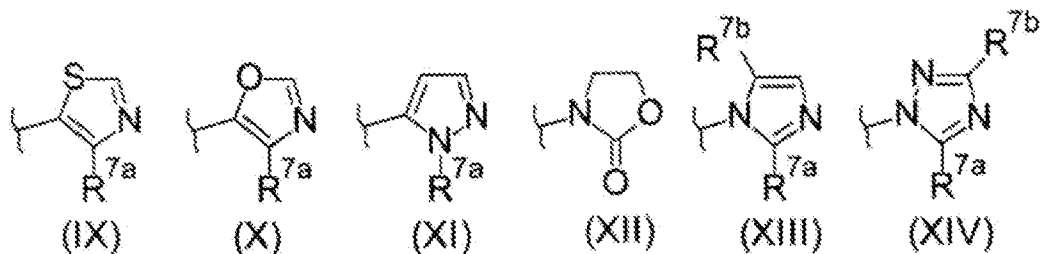
mは、0から2であり、

R<sup>4</sup>が、F、OH、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、置換されていてもよいシクロプロピル、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テトラヒドロフラン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<sub>1-6</sub>アルキル、又は

、テトラヒドロピラニルであり、

$R^7$ がハロゲン、又は下記式 (IX)、式 (X)、式 (XI)、式 (XII)、式 (XIII) 及び式 (XIV) からなる群から選択される基であり、

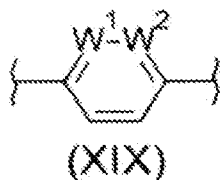
[化67]



$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ が、同一又は互いに異なって、H、又はOHで置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

Wが、以下の式 (XIX) であり、

[化68]



$W^1$ 、 $W^2$ が、同一又は互いに異なって、CH又はNであり、

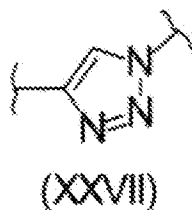
Xが、-O-、又は-NH-であり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよく、

Lが、結合であり、

Zが下記式 (XXVII)

[化69]



である、上記（１５－３）に記載の化合物又はその塩。

[0061] （１５－５）

AがNであり、

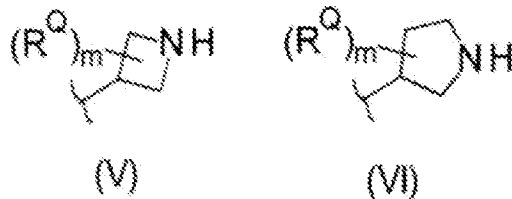
R<sup>3</sup>が、-P-Qであり、

Pは、-O-又は-N(R<sup>P</sup>)-であり、

R<sup>P</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

Qは、下記式（V）又は式（VI）であり、

[化70]

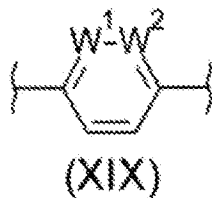


R<sup>Q</sup>は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該R<sup>Q</sup>は、式（V）で示されるアゼチジン環及び式（VI）で示されるピロリジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

mは、0から2であり、

Wが、以下の式（XIX）であり、

[化71]

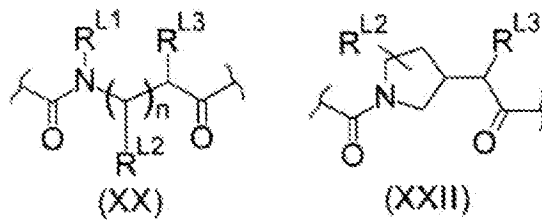


W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>が、同一又は互いに異なって、CH、CF、CCl、CCH<sub>3</sub>又はNであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよく、

Lが結合、C=O又は下記式（XX）及び式（XXII）なる群から選択される基であり、

[化72]



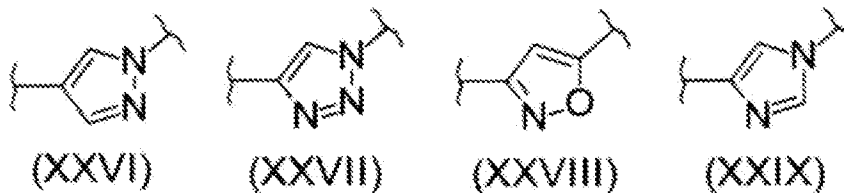
$R^{L1}$ がH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ が、同一又は互いに異なって、H、F、OH、 $OCH_3$ 又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

$n$ が1～2の整数であり、

ZがNH又は下記式 (XXVI)、式 (XXVII)、式 (XXVIII) 及び式 (XXIX) からなる群から選択される基

[化73]



である、上記 (15-3) 記載の化合物又はその塩。

[0062] (15-6)

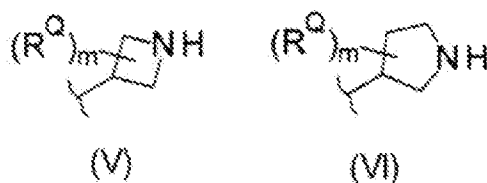
AがCHであり、

$R^3$ が、 $-P-Q$ であり、

Pは、 $-O-$ であり、

Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化74]



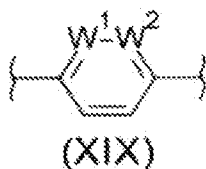
$R^Q$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^Q$ は、式 (V) で

示されるアゼチジン環及び式 (VI) で示されるピロリジン環からなる群から  
 選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

m は、0 から 2 であり、

W が、以下の式 (XIX) であり、

[化75]

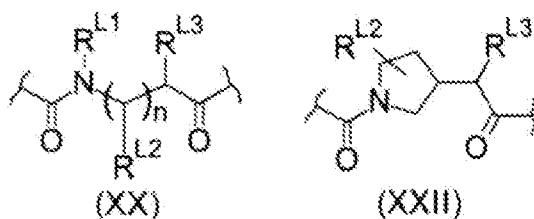


W¹、W² が、同一又は互いに異なって、CH、CF、CCl、CCH₃ 又は N であり、

Y は、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンは F で置換されていてもよく、

L が結合、C=O 又は下記式 (XX) 及び式 (XXII) なる群から選択される基であり、

[化76]



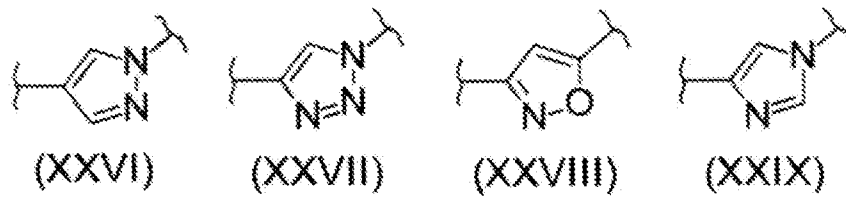
R¹ が H 又は C₁₋₃ アルキルであり、

R²、R³ が、同一又は互いに異なって、H、F、OH、OCH₃ 又は置換されていてもよい C₁₋₃ アルキルであり、

n が 1 ～ 2 の整数であり、

Z が NH 又は下記式 (XXVI)、式 (XXVII)、式 (XVIII) 及び式 (XXIX) からなる群から選択される基

[化77]



である、上記（１５－３）記載の化合物又はその塩。

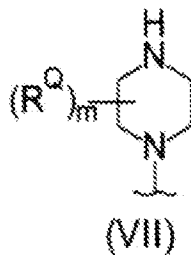
[0063] （１５－７）

AがNであり、

R<sup>3</sup>が、Vであり、

Vは、下記式（VII）であり、

[化78]

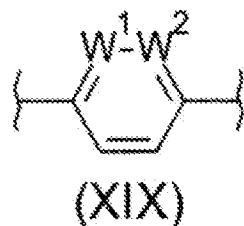


R<sup>Q</sup>は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該R<sup>Q</sup>は、式（VII）で示されるピペラジン環の環構成原子である炭素原子のみに結合し、

mは、0から2であり、

Wが、以下の式（XIX）であり、

[化79]



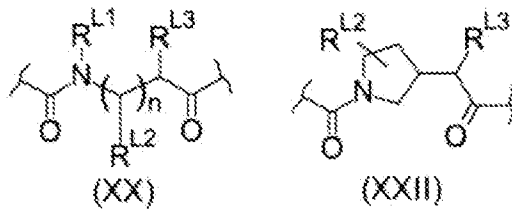
W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>が、同一又は互いに異なって、CH、CF、CCl、CCH<sub>3</sub>又はNであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換され

ていてもよく、

Lが結合、C=O又は下記式 (XX) 及び式 (XXII) なる群から選択される基であり、

[化80]



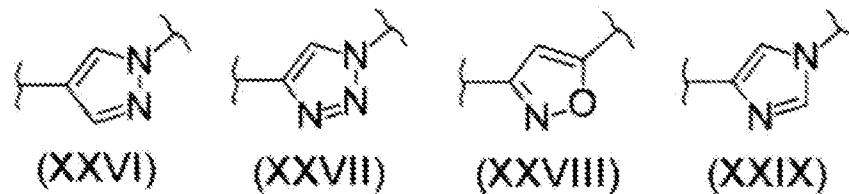
$R^{L1}$ がH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ が、同一又は互いに異なって、H、F、OH、 $OCH_3$ 又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

$n$ が1～2の整数であり、

ZがNH又は下記式 (XXVI)、式 (XXVII)、式 (XXVIII) 及び式 (XXIX) となる群から選択される基

[化81]



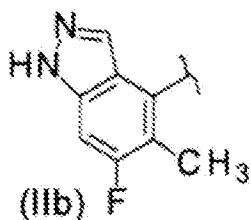
である、上記 (15-3) 記載の化合物又はその塩。

[0064] (15-8)

AがNであり、

$R^1$ が、下記式 (IIb) であり、

[化82]



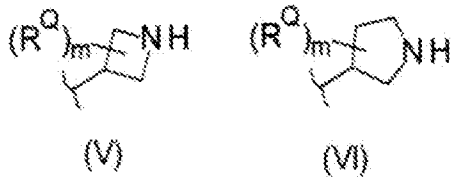
$R^3$ が、-P-Qであり、

Pは、-O-又は-N( $R^P$ )-であり、

$R^P$ は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化83]



$R^Q$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^Q$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環及び式 (VI) で示されるピロリジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

mは、0又は1であり、

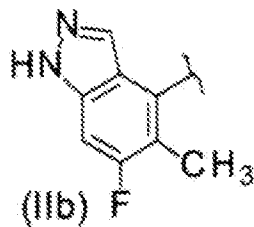
Xが、-O-である、上記 (15-4) 記載の化合物又はその塩。

[0065] (15-9)

AがCHであり、

$R^1$ が、下記式 (IIb) であり、

[化84]

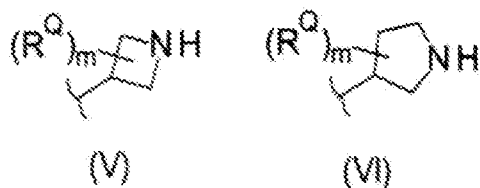


$R^3$ が、-P-Qであり、

Pは、-O-であり、

Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化85]



$R^0$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^0$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環及び式 (VI) で示されるピロリジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0又は1であり、

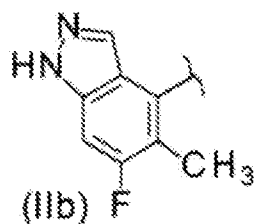
$X$ が、-O-である、上記 (15-4) 記載の化合物又はその塩。

[0066] (15-10)

$A$ がNであり、

$R^1$ が、下記式 (IIb) であり、

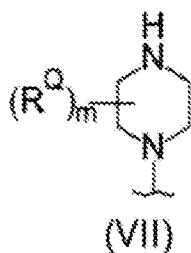
[化86]



$R^3$ が、Vであり、

Vは、下記式 (VII) であり、

[化87]



$R^0$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^0$ は、式 (VII)

で示されるピペラジン環の環構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0又は1であり、

$X$ が、-O-である、上記（15-4）記載の化合物又はその塩。

[0067] （15-11）

$R^2$ が、シクロプロピルであり、

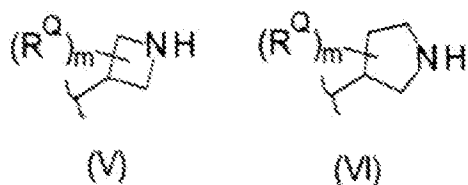
$R^3$ が、-P-Qであり、

Pは、-N( $R^P$ )-であり、

$R^P$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

Qは、下記式（V）又は式（VI）であり、

[化88]



$R^Q$ は、同一又は互いに異なってOH又はメチルであって、当該 $R^Q$ は、式（V）で示されるアゼチジン環及び式（VI）で示されるピロリジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0又は1であり、

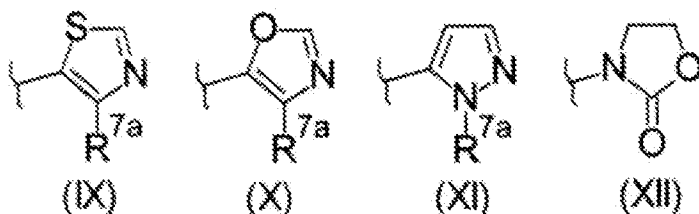
$R^4$ が、 $0CH_3$ 及びテトラヒドロフラニル基からなる群から選択される基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル又はテトラヒドロピラニルであり、

$R^5$ 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、下記式（IX）、式（X）、式（XI）又は式（XII）であり、

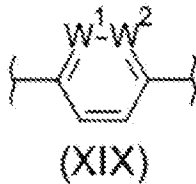
[化89]



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

Wが、以下の式 (XIX) であり、

[化90]



$W^1$ 、 $W^2$ が、共にCHであり、

Yが、Fで置換されていてもよいフェニレンである、上記 (15-8) 記載の化合物又はその塩。

[0068] (15-12)

$R^2$ が、シクロプロピルであり、

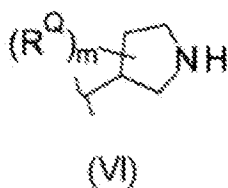
$R^3$ が、-P-Qであり、

Pは、-N( $R^P$ )-であり、

$R^P$ は、メチル又はエチルであり、

Qは、式 (VI) であり、

[化91]



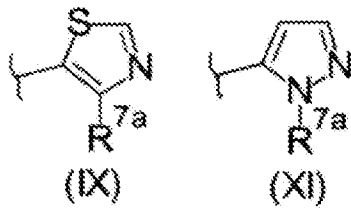
mは0であり、

$R^5$ が、イソプロピルであり、

$R^{6a}$ がHであり、 $R^{6b}$ がヒドロキシメチルであり、

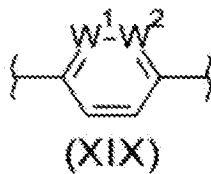
$R^7$ が、下記式 (IX) 又は式 (XI) であり、

[化92]



$R^{7a}$ が、 $C_{1-3}$ アルキルであり、  
 $W$ が、以下の式 (XIX) であり、

[化93]

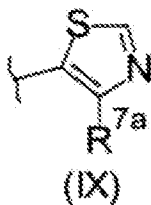


$W^1$ 、 $W^2$ が、共にCHであり、  
 $Y$ が、Fで置換されていてもよいフェニレンである、上記 (15-8) 記載の  
 化合物又はその塩。

[0069] (15-13)

$R^7$ が、下記式 (IX) であり、

[化94]



$R^{7a}$ が、 $C_{1-3}$ アルキルである、上記 (15-12) 記載の化合物又はその塩。

[0070] 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-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-{[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}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-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-{[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ}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-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}キナゾリン-8-イル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-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-{エチル[(3S)-ピロリジン-3-

イル]アミノ}-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F」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-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]-4-{メチル[(3R)-ピロ  
 リジン-3-イル]アミノ}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)、からなる群か  
 ら選択される化合物又はその塩。

[0071] 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-7-(6-フルオロ-5-メチル-  
 1H-インダゾール-4-イル)-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-{{  
 (2R)-オキソラン-2-イル}メトキシ}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-({(7M)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-  
 1H-インダゾール-4-イル)-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-{{  
 (2S)-オキソラン-2-イル}メトキシ}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-({[(7M)-6-シクロプロピル-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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C'」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-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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D'」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-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}キナゾリン-8-イル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-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E'」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-{エチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-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F'」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-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]-4-{メチル[(3R)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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）、  
からなる群から選択される化合物又はその塩。

[0072] 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-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-{[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}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-({[(7P)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-{[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ}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-({[(7P)-6-シクロプロピル-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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C'」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-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]-4-{メチル[(3S)-

ピロリジン-3-イル]アミノ}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D」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-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}キナゾリン-8-イル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-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E」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-{エチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-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F」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-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]-4-{メチル[(3R)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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)、

からなる群から選択される化合物又はその塩。

[0073] 本発明のある態様を以下に示す。

(16-1) 化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F及び化合物G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、大腸癌及び／又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及び化合物Gからなる群より選択される化合物又はその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する、大腸癌及び／又は肺癌の癌を治療するための医薬組成物。

(16-2) 化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E、化合物F及び化合物G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陽性の大腸癌及び／又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及び化合物G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陽性の大腸癌及び／又は肺癌の治療用医薬組成物。

(17-1) 大腸癌及び／又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及び化合物Gからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(17-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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及び化合物Gからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(18-1) 大腸癌及び／又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及び化合物Gからなる群より選択される化合物又はその塩。

(18-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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及び化合物Gからなる群より選択される化合物又はその塩。

(19-1) 大腸癌及び／又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及び化合物G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陽性の大腸癌及び／又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及び化合物Gからなる群より選択される化合物又はその塩。

(20-1) 大腸癌及び／又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及び化合物Gからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(20-2) G12D変異KRAS陽性の、大腸癌及び／又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及び化合物Gからなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(21-1) 大腸癌及び／又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及び化合物G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。

(21-2) G12D変異KRAS陽性の、大腸癌及び／又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及び化合物G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。

[0074] 本発明の別の態様を以下に示す。

(22-1) 化合物A'、化合物B'、化合物C'、化合物D'、化合物E'、化合物F'及び化合物G'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、大腸癌及び／又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'及び化合物G'からなる群より選択される化合物又はその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する、大腸癌及び／又は肺癌の癌を治療するための医薬組成物。

(22-2) 化合物A'、化合物B'、化合物C'、化合物D'、化合物E'、化合物F'及び化合物G'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、大腸癌及び／又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'及び化合物G'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陽性の大腸癌及び／又は肺癌の治療用医薬組成物。

(23-1) 大腸癌及び／又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'及び化合物G'からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(23-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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'及び化合物G'からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(24-1) 大腸癌及び／又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'及び化合物G'からなる群より選択される化合物又はその塩。

(24-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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'及び化合物G'からなる群より選択される化合物又はその塩。

(25-1) 大腸癌及び／又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'及び化合物G'からなる群より選択される化合物又はその塩。

(25-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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'及び化合物G'からなる群より選択される化合物又はその塩。

(26-1) 大腸癌及び／又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'及び化合物G'からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(26-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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' 及び化合物 G' からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(27-1) 大腸癌及び／又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' 及び化合物 G' 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。

(27-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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' 及び化合物 G' 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。

[0075] 本発明の別の態様を以下に示す。

(28-1) 化合物 A''、化合物 B''、化合物 C''、化合物 D''、化合物 E''、化合物 F'' 及び化合物 G'' 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、大腸癌及び／又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'' 及び化合物 G'' からなる群より選択される化合物又はその塩、及び 1 以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する、大腸癌及び／又は肺癌の癌を治療するための医薬組成物。

(28-2) 化合物 A''、化合物 B''、化合物 C''、化合物 D''、化合物 E''、化合物 F'' 及び化合物 G'' 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陽性の大腸癌及び／又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'' 及び化合物 G'' 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陽性の大腸癌及び／又は肺癌の治療用医薬組成物。

(29-1) 大腸癌及び／又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'' 及び化合物 G'' からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(29-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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”及び化合物G”からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(30-1) 大腸癌及び／又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”及び化合物G”からなる群より選択される化合物又はその塩。

(30-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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”及び化合物G”からなる群より選択される化合物又はその塩。

(31-1) 大腸癌及び／又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”及び化合物G”からなる群より選択される化合物又はその塩。

(31-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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”及び化合物G”からなる群より選択される化合物又はその塩。

(32-1) 大腸癌及び／又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”及び化合物G”からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(32-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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”及び化合物G”からなる群より選択される化合物又はその塩の使用。

(33-1) 大腸癌及び／又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”及び化合物G”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。

(33-2) G12D変異KRAS陽性の大腸癌及び／又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”及び化合物G”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。

[0076] 式(1)の化合物には、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(1)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、異性体の分離されたもの、若しくはそれらの混合物も包含する。

また、式(1)の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があり、これに基づくジアステレオマーが存在しうる。本発明は、式(1)の化合物のジアステレオマーの分離されたもの、若しくはそれらの混合物も包含する。

[0077] さらに、本発明は、式(1)で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製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、カルボキシル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。

[0078] また、式(1)の化合物の塩とは、式(1)の化合物の製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。

[0079] さらに、本発明は、式（１）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。

[0080] また、本発明は、製薬学的に許容される、１以上の放射性又は非放射性の同位体でラベルされた式（１）の化合物又はその塩を全て包含する。本発明化合物の同位体ラベルに使用される好適な同位体の例としては、水素（ $^2\text{H}$ 及び $^3\text{H}$ 等）、炭素（ $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及び $^{14}\text{C}$ 等）、窒素（ $^{13}\text{N}$ 及び $^{15}\text{N}$ 等）、酸素（ $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 及び $^{18}\text{O}$ 等）、フッ素（ $^{18}\text{F}$ 等）、塩素（ $^{36}\text{Cl}$ 等）、ヨウ素（ $^{123}\text{I}$ 及び $^{125}\text{I}$ 等）、硫黄（ $^{35}\text{S}$ 等）の同位体が包まれる。

同位体でラベルされた本願発明の化合物、薬物及び／又は基質の組織分布研究等の研究等に使用しうる。例えば、トリチウム（ $^3\text{H}$ ）、炭素 14（ $^{14}\text{C}$ ）等の放射性同位体は、ラベルの容易さ及び検出の簡便さから、本目的で使用しうる。

より重い同位体への置換、例えば、水素の重水素（ $^2\text{H}$ ）への置換は、代謝安定性が向上することにより治療上有利（例えば、*in vivo*での半減期の増加、必要用量の減少、薬物相互作用の減少）な場合がある。

陽電子放出同位体（ $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及び $^{13}\text{N}$ 等）への置換は、基質受容体占有率を試験するためにポジトロン断層法（PET）試験で使用しうる。

本発明の同位体でラベルされた化合物は、一般的に、当業者に知られた従来の手法により、又は、ラベルされていない試薬の代わりに同位体ラベルされた適切な試薬を用いて、実施例又は製造例と同様の製法等により製造することができる。

[0081] （製造法）

式（１）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(1)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(1)の化合物を用いてさらに反応を行な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。

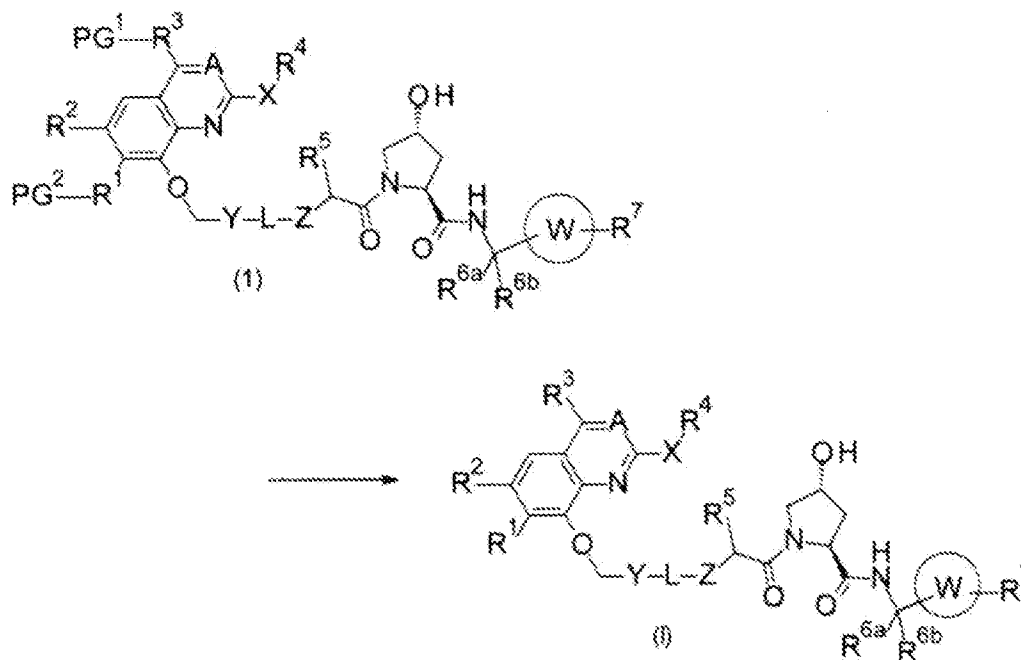
以下、式(1)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0082] 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、iPrOH : イソプロピルアルコール、tBuOH : tert-ブタノール、Diox : 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、PdCl<sub>2</sub>(dppf) · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : [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、PyBOP : (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸。

[0083] (製造方法1)

[化95]



(式中PG<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>に含まれるNHの保護基、PG<sup>2</sup>はR<sup>1</sup>に含まれるNH又はOHの保護基、若しくは水素原子を示す。以下同様)

[0084] 式(1)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。ここで酸性条件で脱保護可能な保護基の例には、tert-ブトキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基、メトキシメチル基、ジメチルメタンジイル基、tert-ブチルスルフィニ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日間撹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、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、MeCN又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。脱保護試薬の例としては、特に限定はされないが、塩化水素(DOX溶液)、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、リン酸等の酸が挙げられる。

保護基を選択することで、接触水素化反応により脱保護を行うこともでき

る。保護基の例には、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。また、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム等のフッ化物イオン源により脱保護を行うこともできる。保護基の例には、tert-ブチル（ジメチル）シリル基、（トリメチルシリル）エトキシメチル基等が挙げられる。さらに、塩基性条件で脱保護可能な保護基の例には、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基等が挙げられる。また、PG<sup>1</sup>、PG<sup>2</sup>として、異なる脱保護条件で脱保護できる保護基をそれぞれ選択し、段階的に脱保護を行うこともできる。

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。

[0085] 式（1）の化合物に、造塩反応として、下記の操作を加えることで、式（1）の化合物の塩酸塩を得ることができる。

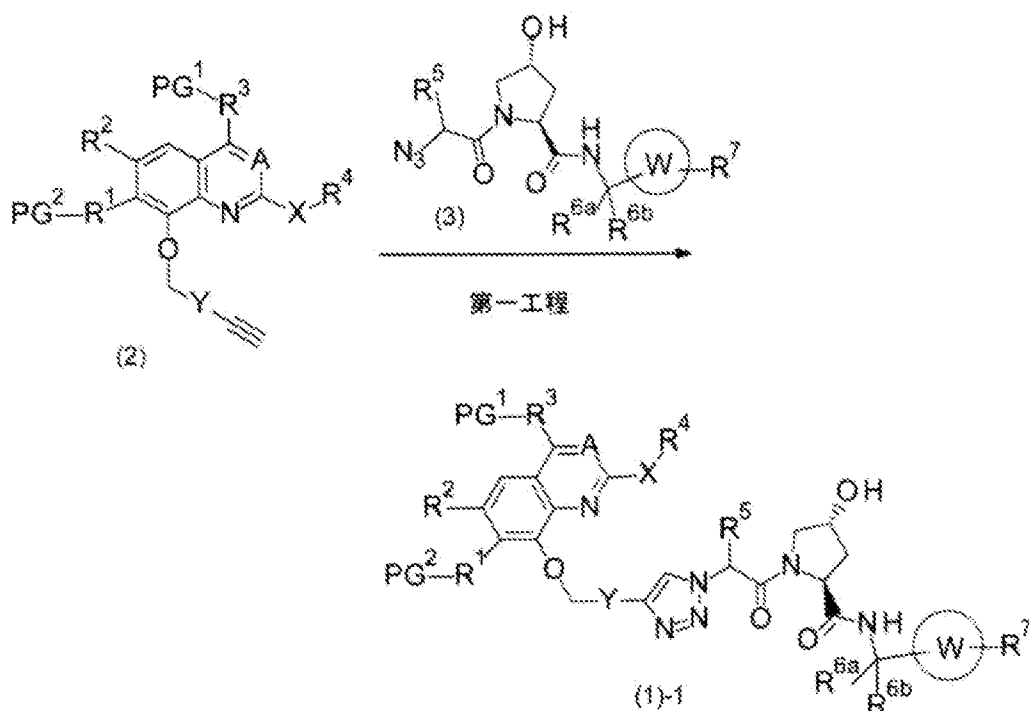
その化学構造の特徴から塩酸と塩を形成すると考えられる式（1）の化合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びMeOHに溶解させ、氷冷下で塩化水素（4M DOX溶液、10当量）を加えて、氷冷下で30分間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて、生成した固体をろ取り減圧下で乾燥させて、当該式（1）の化合物の塩酸塩を得る。

[0086] 式（1）の化合物の塩酸塩は、脱塩反応として、下記の操作を加えることで、式（1）の化合物を得ることができる。

式（1）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、CHCl<sub>3</sub>／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（1）の化合物を得る。

[0087] (原料合成1)

[化96]



[0088] 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。

[0089] (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、CuSO<sub>4</sub>、トリフルオ

ロメタンスルホン酸銅 (I) (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。

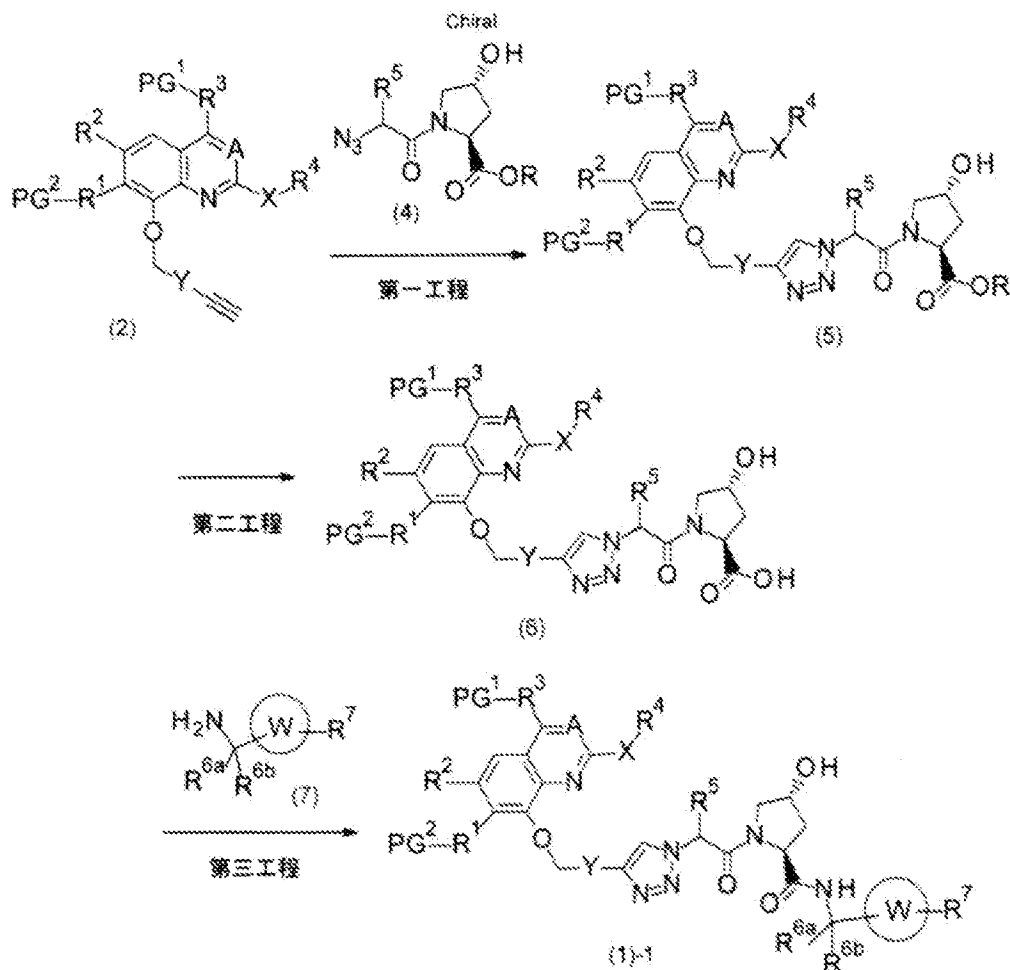
[文献]

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

なお、化合物 (2) のPG<sup>2</sup>を最初に脱保護反応に付して得られた化合物を用いて、本反応を行っても良い。

[0090] (原料合成 2)

[化97]



(式中RはC<sub>1-3</sub>アルキル基を示す。以下同様)

[0091] 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。

[0092] （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。

[0093] （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、DMFやTHF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、水酸化トリメチルすず等が挙げられる。

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.

[0094] （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℃から60℃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、Diox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、DMF、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)、0-(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。

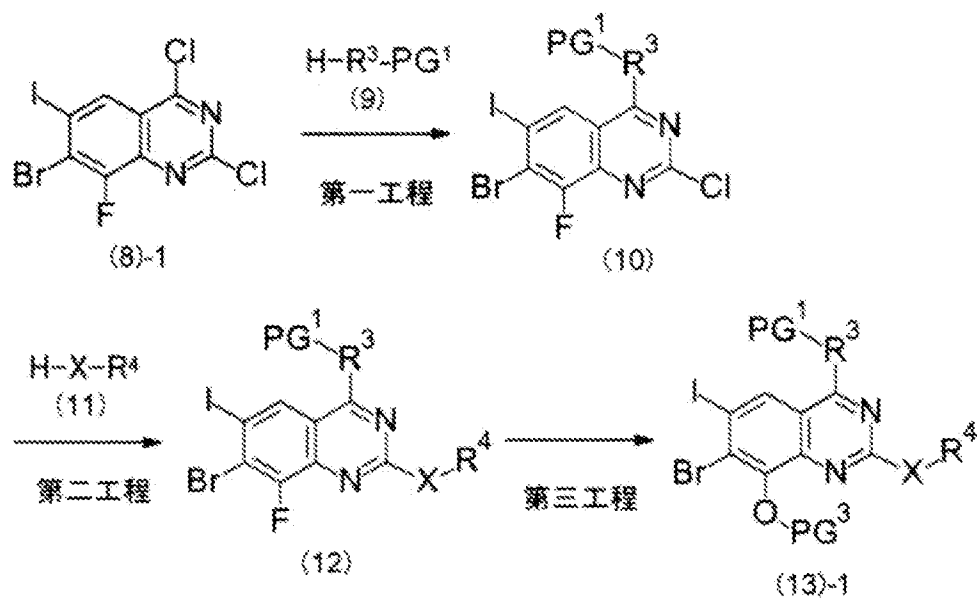
[文献]

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

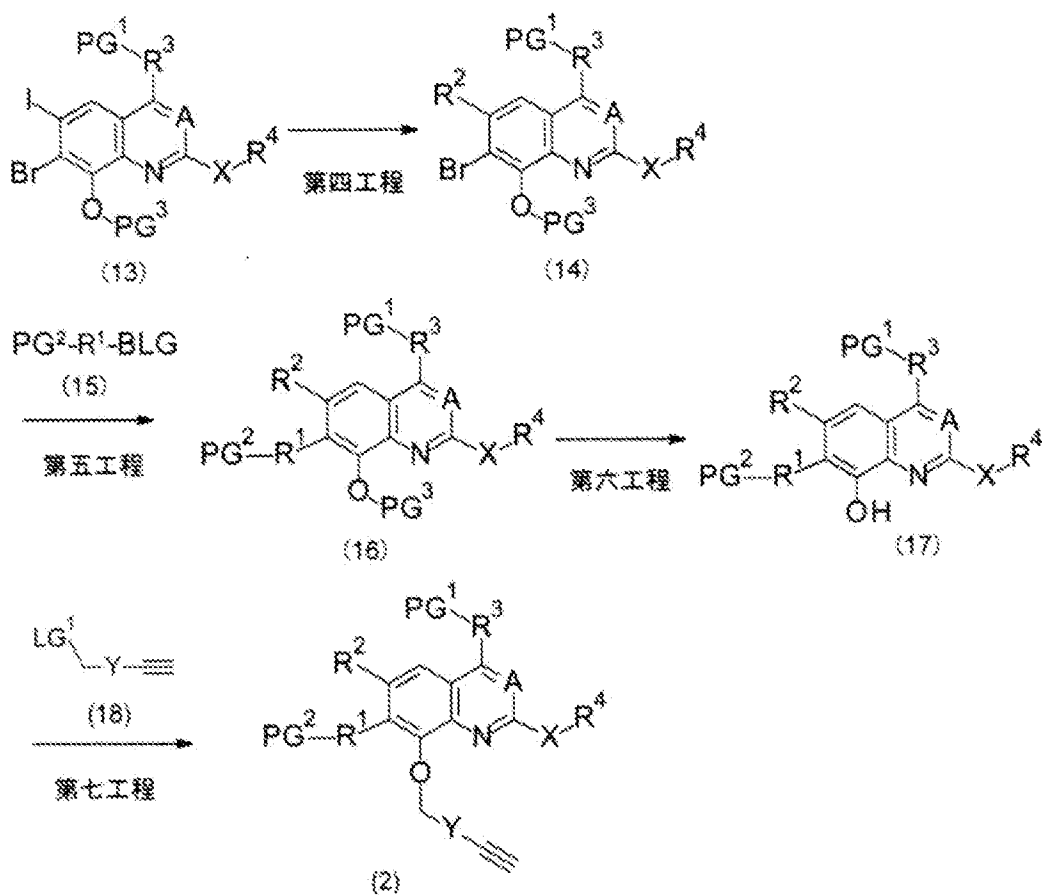
日本化学会編「実験化学講座(第5版)」16巻(2005年)(丸善)

[0095] (原料合成3)

[化98-1]



[化98-2]



(式中PG<sup>3</sup>はOHの保護基、LG<sup>1</sup>は脱離基、BLGはボロン酸基、ボロン酸ピナコー

ルエステル基などのボロン酸の保護基により保護されたボロン酸基、又はトリフルオロホウ酸塩基（以下、ボロン酸基等と記載する場合がある）を示す。ここで示す脱離基の例には、Cl、Br、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。）

[0096] 本製法は原料化合物（2）を製造する第一の方法である。

[0097] （第一工程）

本工程は化合物（8）－1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）－1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℃から80℃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。

また、化合物（8）－1と化合物（9）との溝呂木－ヘック反応により得られた化合物を、接触水素化反応することで化合物（10）を製造しうる。

[0098] （第二工程）

本工程は化合物（10）と化合物（11）とのイプ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。

また、化合物（11）の水素原子をハロゲンに変換した化合物と化合物（10）との根岸カップリングにより化合物（12）を製造しうる。

## [0099] (第三工程)

本工程は化合物(12)とPG<sup>3</sup>-OHとのイプソ置換反応により化合物(13)-1を製造する方法である。

ここで用いられるPG<sup>3</sup>-OHの例としては、ベンジルアルコール、p-メトキシベンジルアルコール及び1-フェニルエタノールが挙げられる。

反応条件は原料合成3の第一工程と同様である。

## [0100] (第四工程)

本工程は、本合成法第三工程で得られた化合物(13)-1、及び、後述する(原料合成14)で得られる化合物(13)-2のいずれも含む化合物(13)と、R<sup>2</sup>-ボロン酸基等からなるボロン酸誘導体との鈴木-宮浦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酸基等の例としては、特に限定はされないが、ボロン酸基、ボロン酸エステル基、ボロン酸ピナコールエステル基、トリオールボレート塩基、及びトリフルオロホウ酸塩基が挙げられる。

本反応は、化合物(13)とR<sup>2</sup>-ボロン酸基等からなる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、水酸化バリウム等の無機塩基が挙げられる。パラジウム触媒としては、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、酢酸パラジウム(II)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、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセ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

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

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

化合物(13)のPd触媒と還元剤を用いる脱ハロゲン化反応により、化合物(14)(ここでR<sup>2</sup>は水素)を製造しうる。

〔文献〕

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

Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

#### [0101] (第五工程)

本工程は化合物(14)と化合物(15)との鈴木-宮浦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。

なお、化合物(16)が軸不斉を有する場合、立体異性体の混合物として得られるが、通常の分割操作、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立体異性体を単離することができる。

#### [0102] (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、酢酸エチル等の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日間撹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。

[0103] （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）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、*t*BuOK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

なお、化合物（２）は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物と

して得られるが、PG<sup>2</sup>が保護基である化合物（2）又は化合物（2）を脱保護反応に付すことにより得られる化合物を、通常の分割操作、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立体異性体を単離することができる。

ここで用いられる脱保護反応の反応条件は、製造方法1に記載の工程と同様である。

また、化合物（18）は、LG<sup>1</sup>に相当する部分がヒドロキシ基である化合物をハロゲン化することによりLG<sup>1</sup>がハロゲンである化合物を製造することができる。ここで用いられるハロゲン化剤の例としては、特に限定されないが、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、臭化水素酸、三臭化リン等が挙げられる。

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、第13巻、丸善、2004年

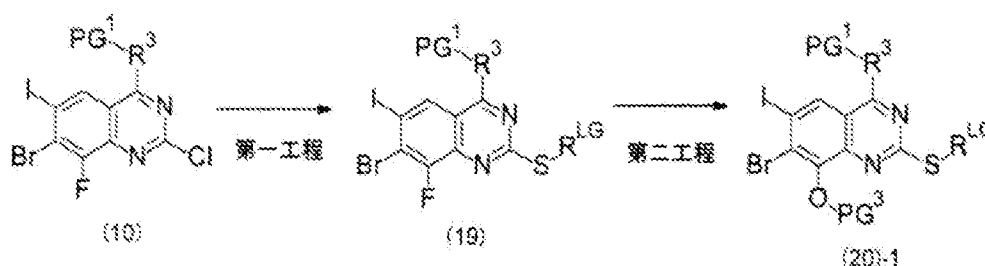
さらに化合物（18）は、LG<sup>1</sup>に相当する部分がヒドロキシ基である化合物を塩基の存在下、スルホニル化することによりLG<sup>1</sup>がスルホニルオキシ基である化合物を製造することができる。ここで用いられるスルホニル化試薬の例としては、特に限定されないが、例えばメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定されないが、例えばTEA、DIPEA、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。

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。

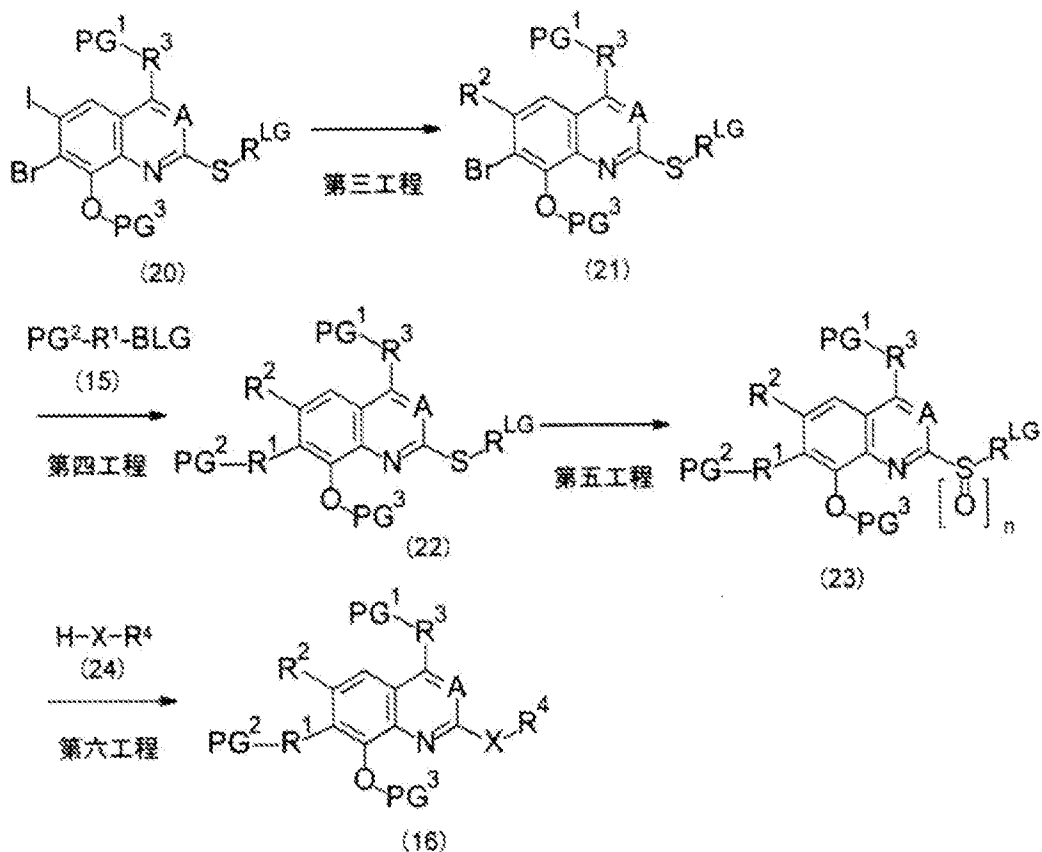
Synthesis 1999, 9, p.1633-1636

#### [0104]（原料合成4）

##### [化99-1]



[化99-2]



(式中 $\text{R}^{\text{LG}}$ は $\text{C}_{1-12}$ アルキル基、 $n$ は1又は2を示す。)

[0105] 本製法は原料化合物 (16) を製造する第二の方法である。

[0106] (第一工程)

本工程は化合物 (10) と $\text{R}^{\text{LG}}\text{-SH}$ とのイプソ置換反応により化合物 (19) を製造する方法である。ここで用いられる $\text{R}^{\text{LG}}\text{-SH}$ の例としては、 $\text{C}_{1-12}$ 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。

[0107] (第二工程)

本工程は化合物 (19) と $\text{PG}^3\text{-OH}$ とのイプソ置換反応により化合物 (20)-1 を製造する方法である。ここで用いられる $\text{PG}^3\text{-OH}$ の例としては、ベンジルアルコール、 $p$ -メトキシベンジルアルコール及び1-フェニルエタノールが挙げられる。

反応条件は原料合成3の第一工程と同様である。

## [0108] (第三工程)

本工程は、本合成法第二工程で得られた化合物(20)-1、及び、後述する(原料合成13)で得られる化合物(20)-2を示すのいずれも含む化合物(20)とR<sup>2</sup>-ボロン酸基等からなるボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(21)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。

化合物(20)のPd触媒と還元剤を用いる脱ハロゲン化反応により、化合物(21)(ここでR<sup>2</sup>は水素)を製造しうる。

[文献]

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

Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

## [0109] (第四工程)

本工程は化合物(21)と化合物(15)との鈴木-宮浦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。

## [0110] (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、化合物(22)を反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは、-20℃から80℃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、オキソン、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、2004年

[0111] (第六工程)

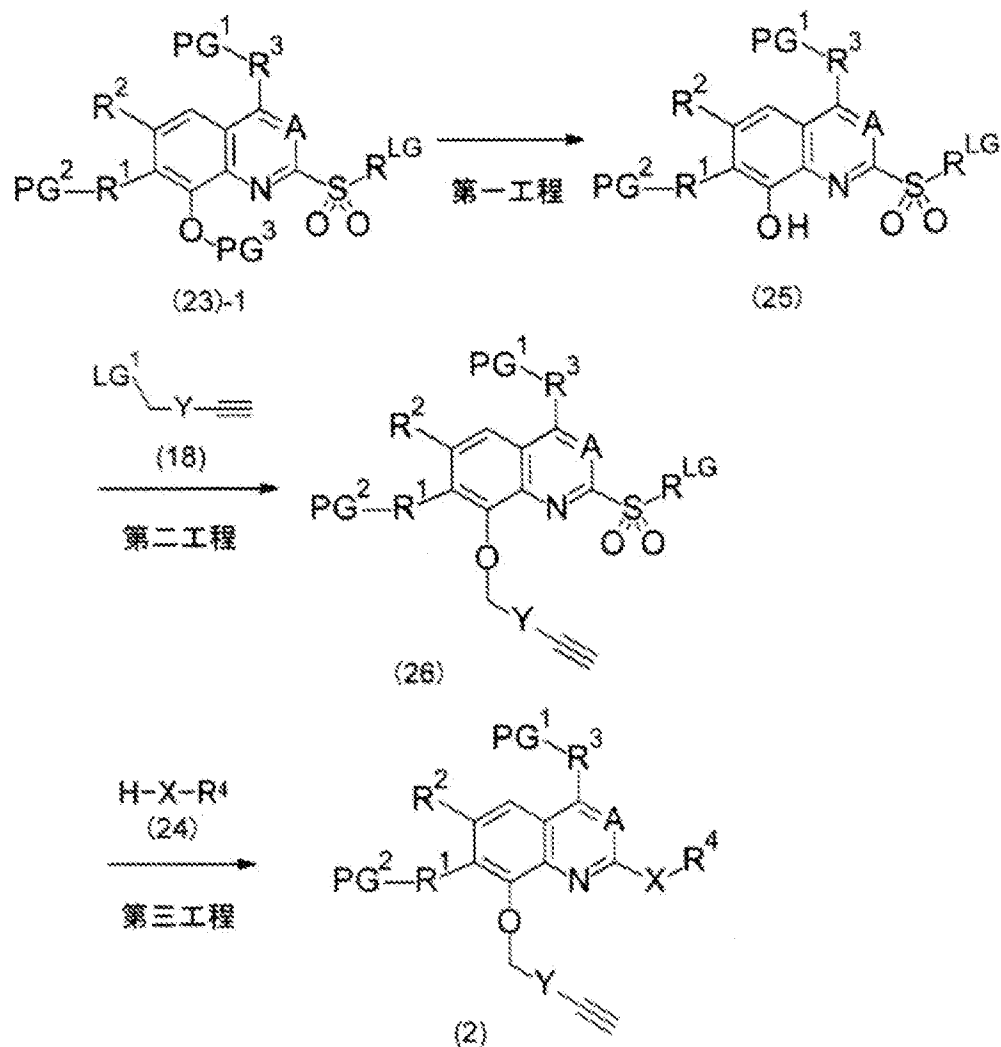
本工程は化合物(23)と化合物(24)とのイプソ置換反応により化合物(16)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第一工程と同様である。

なお、化合物(16)が軸不斉を有する場合、立体異性体の混合物として得られるが、通常の分割操作、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立体異性体を単離することができる。

[0112] (原料合成5)

[化100]



[0113] 本製法は原料化合物（２）を製造する第二の方法である。

[0114] （第一工程）

本工程は化合物（２３）－１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（２５）を製造する方法である。

反応条件は原料合成３の第六工程と同様である。

[0115] （第二工程）

本工程は化合物（２５）と化合物（１８）との反応により化合物（２６）を製造する方法である。

反応条件は原料合成３の第七工程と同様である。

[0116] （第三工程）

本工程は化合物（２６）と化合物（２４）とのイプソ置換反応により化合物（２）を製造する方法である。

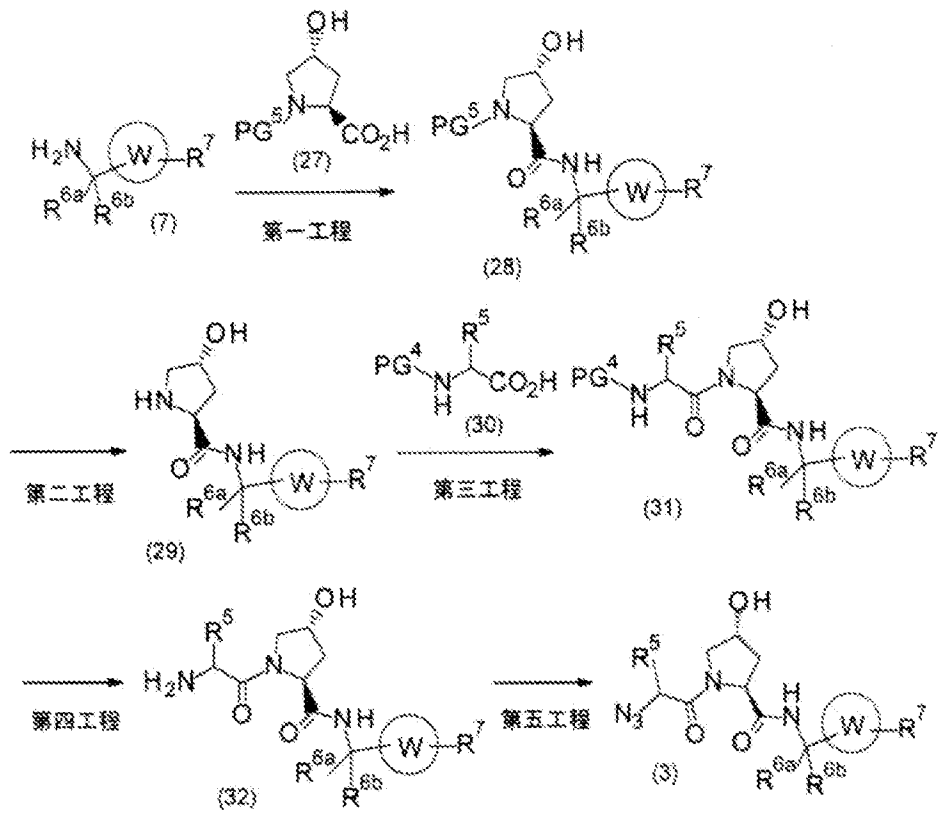
反応条件は原料合成３の第一工程と同様である。

なお、化合物（２）は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られるが、PG<sup>2</sup>が保護基である化合物（２）又は化合物（２）を脱保護反応に付すことにより得られる化合物を、通常の分割操作、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立体異性体を単離することができる。

ここで用いられる脱保護反応の反応条件は、製造方法１に記載の工程と同様である。

[0117] （原料合成６）

## [化101]



(式中PG<sup>4</sup>、PG<sup>5</sup>は保護基を示す。)

[0118] 本製法は原料化合物 (3) を製造する方法である。

[0119] (第一工程)

本工程は化合物 (7) と化合物 (27) とのアミド化反応により化合物 (28) 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。

[0120] (第二工程)

本工程は化合物 (28) を脱保護反応に付すことにより化合物 (29) 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。

[0121] (第三工程)

本工程は化合物 (29) と化合物 (30) とのアミド化反応により化合物 (31) 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。

## [0122] (第四工程)

本工程は化合物(31)を脱保護反応に付すことにより化合物(32)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。

## [0123] (第五工程)

本工程は化合物(32)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、化合物(32)を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-スルホニルアジド又はその塩、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CuSO<sub>4</sub>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]

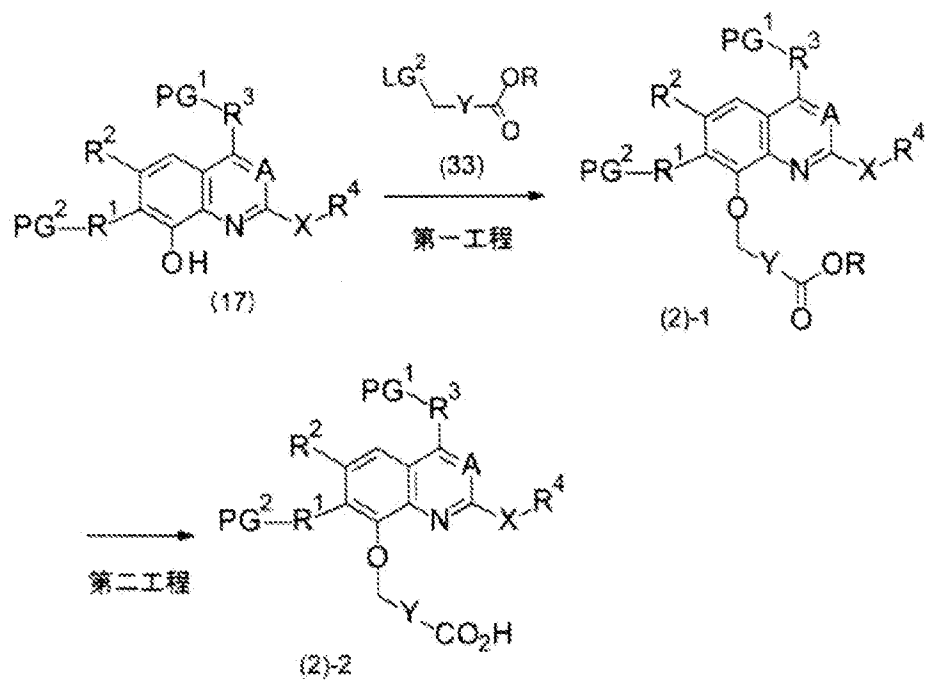
J. Org. Chem. 2012, 77, p.1760-1764

Nature 2019, 574, p.86-89

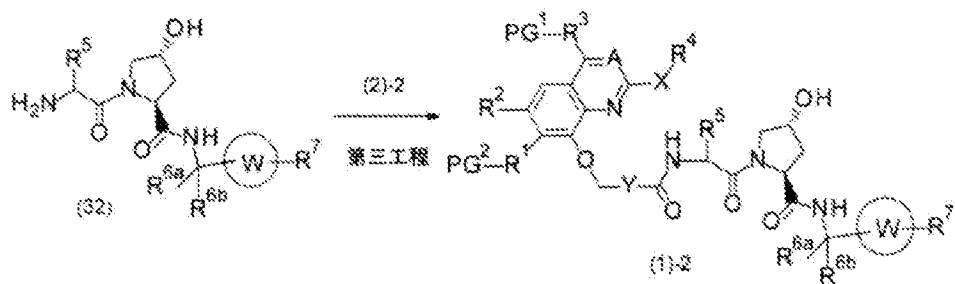
Org. Biomol. Chem. 2014, 12, p.4397-4406

## [0124] (原料合成7)

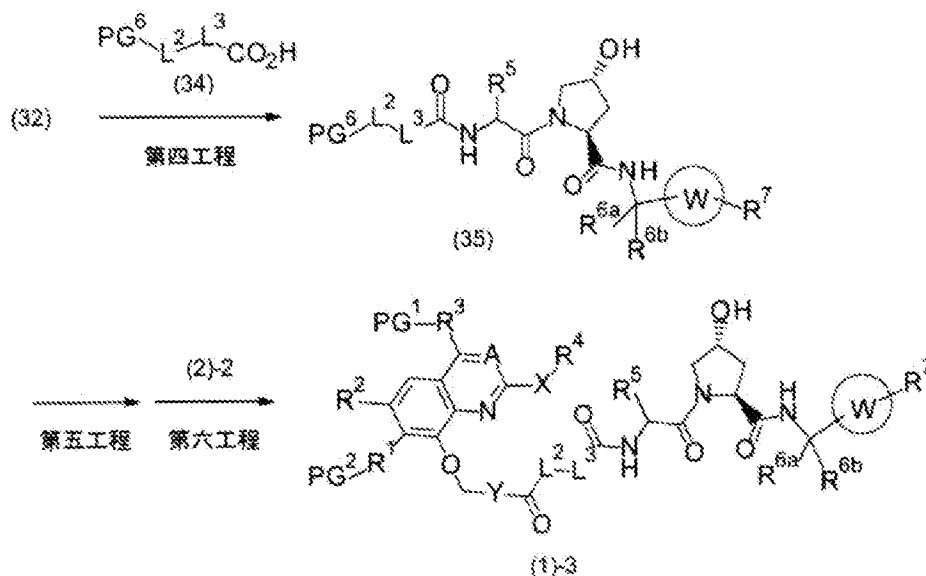
[化102-1]



[化102-2]



[化102-3]



(式中LG<sup>2</sup>は脱離基、PG<sup>6</sup>はNHの保護基を示す。)

[0125] 本製法は原料化合物(1)に含まれる原料化合物(1)-2又は原料化合物(1)-3を製造する方法である。ここで、当該原料化合物(1)-3は、L<sup>2</sup>がNR<sup>L1</sup>、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル、又はピペラジンジイルである場合の製造方法を示す。

[0126] (第一工程)

本工程は化合物(17)と化合物(33)との反応により化合物(2)-1を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第七工程と同様である。

[0127] (第二工程)

本工程は化合物(2)-1を加水分解することにより化合物(2)-2を製造する方法である。

反応条件は原料合成2の第二工程と同様である。

[0128] (第三工程)

本工程は化合物(32)と化合物(2)-2とのアミド化反応により化合物(1)-2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。

## [0129] (第四工程)

本工程は化合物(32)と化合物(34)とのアミド化反応により化合物(35)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。

## [0130] (第五工程、第六工程)

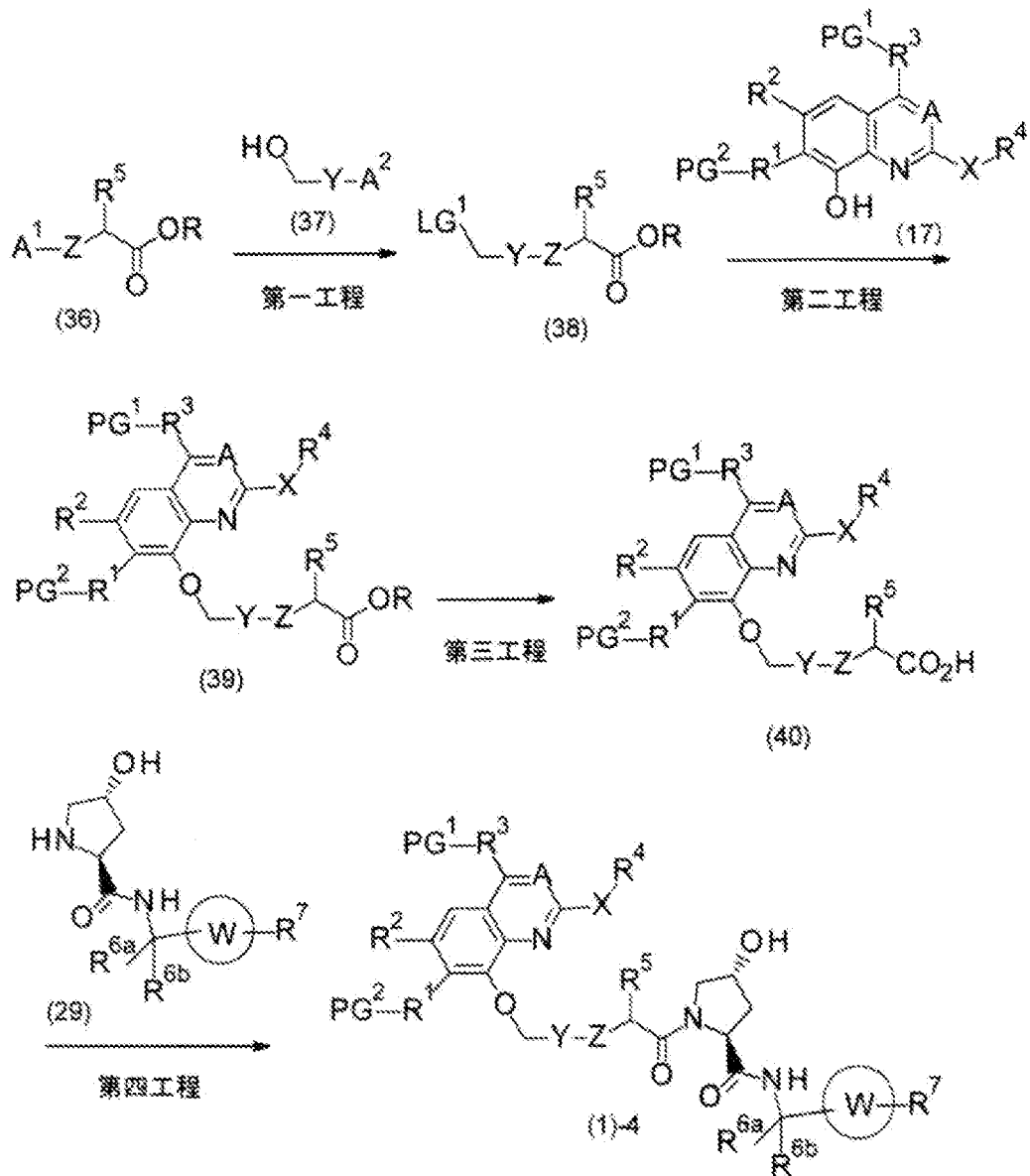
本工程は化合物(35)の脱保護反応を行うことにより得られる化合物と化合物(2)-2とのアミド化反応により化合物(1)-3を製造する方法である。

脱保護反応の反応条件は製造方法1に記載の工程と同様である。

アミド化反応の反応条件は原料合成2の第三工程と同様である。

## [0131] (原料合成8)

[化103]



(式中ZがNHの場合、 $\text{A}^1$ は水素原子、 $\text{A}^2$ はハロゲンを示し、Zが酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員ヘテロアレーンジルの場合、 $\text{A}^1$ がCl、Br及びIからなる群から選択される基である時、 $\text{A}^2$ はボロン酸基等を示し、 $\text{A}^1$ がボロン酸基等である時、 $\text{A}^2$ はCl、Br及びIからなる群から選択される基を示す。)

[0132] 本製法は原料化合物(1)に含まれる原料化合物(1)-4を製造する方法である。

[0133] (第一工程)

本工程はZがNHの場合、化合物（36）と化合物（37）とのイプソ反応若しくはバックワルド・ハートウィッグアミノ化反応により化合物（38）を製造する方法である。

イプソ反応の反応条件は原料合成3の第一工程と同様である。

バックワルド・ハートウィッグアミノ化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。

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

また、本工程はZが酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員ヘテロアリアルの場合、化合物（36）と化合物（37）との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物（38）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。

ここでZが式（XXIX）の場合の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。

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

Chemical Communications 2014, 50, p.1867-1870

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

#### [0134]（第二工程）

本工程は化合物（38）と化合物（17）との反応により化合物（39）を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第七工程と同様である。

また、本工程は化合物（38）のLG<sup>1</sup>に相当する部分がヒドロキシ基である化合物と化合物（17）との光延反応により化合物（39）を製造することもできる。

ここで光延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。

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

#### [0135]（第三工程）

本工程は化合物（３９）を加水分解することにより化合物（４０）を製造する方法である。

反応条件は原料合成２の第二工程と同様である。

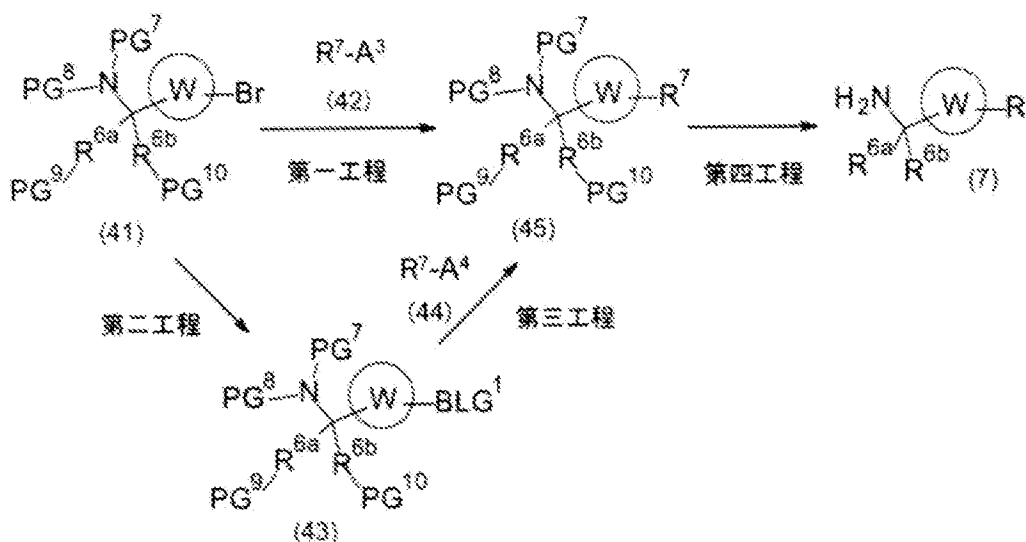
[0136]（第四工程）

本工程は化合物（４０）と化合物（２９）とのアミド化反応により化合物（１）－４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。

[0137]（原料合成９）

[化104]



（式中、 $R^7$ は式（IX）、式（X）、式（XI）、式（XII）、式（XIII）、式（XIV）、式（XV）、式（XVI）及び式（XVII）からなる群から選択される基、 $PG^7$ は保護基、 $PG^8$ 、 $PG^9$ 、 $PG^{10}$ は同一又は互いに異なって水素原子又は保護基、 $A^3$ は水素原子、カルボキシル基又はボロン酸基等、 $A^4$ は水素原子、又はCl、Br及びIからなる群から選択される基、 $BLG^1$ はボロン酸基等を示す。）

[0138] 本製法は $R^7$ が式（IX）、式（X）、式（XI）、式（XII）、式（XIII）、式（XIV）、式（XV）、式（XVI）及び式（XVII）からなる群から選択される基である場合の原料化合物（７）を製造する方法である。

[0139]（第一工程）

本工程は $A^3$ が水素原子である場合、例えば $R^7$ が式（IX）である化合物（４２

）と化合物（４１）との溝呂木ーヘック反応により化合物（４５）を製造する方法である。

本反応は、化合物（４２）と化合物（４１）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、ジエチルエーテル、THF、D<sub>2</sub>O、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMAc、DMSO、MeCN、1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、酢酸エチル、水及びこれらの混合物が挙げられる。塩基としては、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム等の塩基が挙げられる。パラジウム触媒としては、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)メタンサルホン酸塩、酢酸パラジウム(II)等が挙げられる。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。

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。

Synthesis 2020, 52, p.2521-2527

PNAS 2016, 113, p.7124-7129

又は、例えばR<sup>7</sup>が式（XII）、式（XIII）、式（XIV）、式（XV）、及び式（XVII）からなる群から選択される基である化合物（４２）と化合物（４１）とのウルマン反応により化合物（４５）を製造する方法である。

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。

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

また、本工程はA<sup>3</sup>がカルボキシル基の場合、例えばR<sup>7</sup>が式（X）である化合

物（４２）と化合物（４１）との脱炭酸カップリング反応により化合物（４５）を製造する方法である。

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。

Science, 2006, 313, p.662-664

さらに、本工程は $A^3$ がボロン酸基等の場合、例えば $R^7$ が式（IX）、式（XI）及び式（XVI）からなる群から選択される基である化合物（４２）と化合物（４１）との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物（４５）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。

[0140]（第二工程）

本工程は化合物（４１）のプロモ基をボロン酸基等に置換する反応により化合物（４３）を製造する方法である。

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。

Eur. J. Med. Chem., 2019, 162, p.407-422

J. Org. Chem. 2020, 85, 16, p.10966-10972

J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, p.17701-17703

[0141]（第三工程）

本工程は $A^4$ がCl、Br及びIからなる群から選択される基である場合、化合物（４４）と化合物（４３）との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物（４５）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。

また、本工程は $A^4$ が水素原子である場合、例えば式（XII）、式（XIII）、式（XIV）、式（XV）、及び式（XVII）からなる群から選択される基である化合物（４４）と化合物（４３）とのチャン・ラム・エヴァンスカップリング反応により化合物（４５）を製造する方法である。

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。

Adv. Synth. Catal. 2020, 362, p.3311-3331.

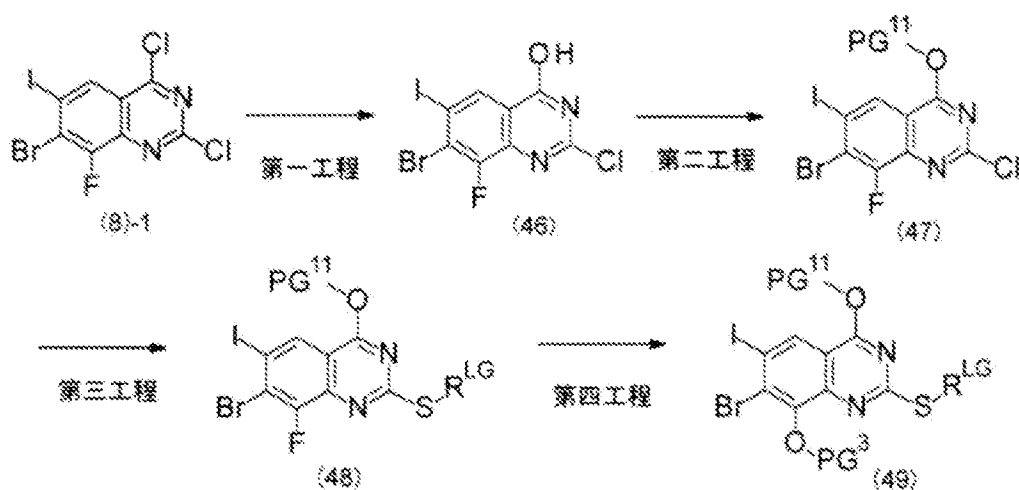
[0142]（第四工程）

本工程は化合物（４５）を脱保護反応に付すことにより化合物（７）を製造する方法である。

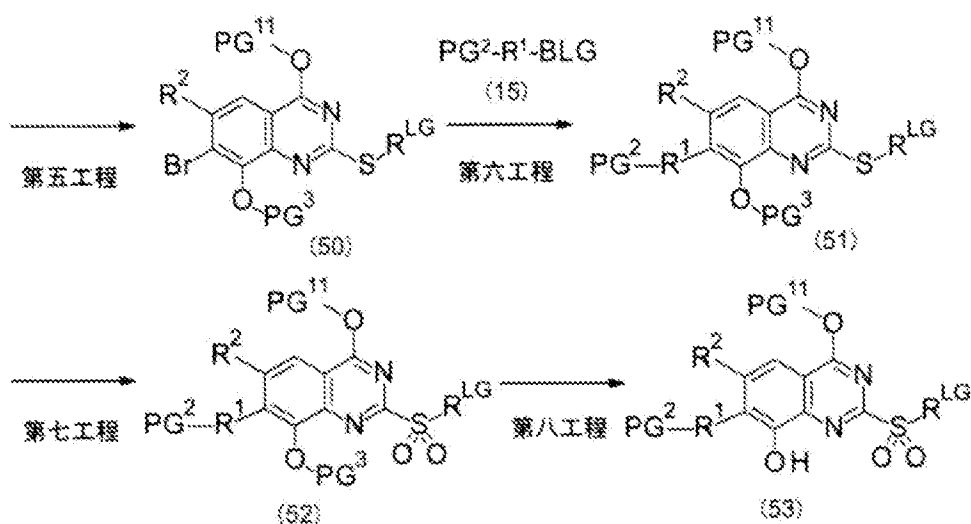
反応条件は製造方法１に記載の工程と同様である。

[0143]（原料合成１０）

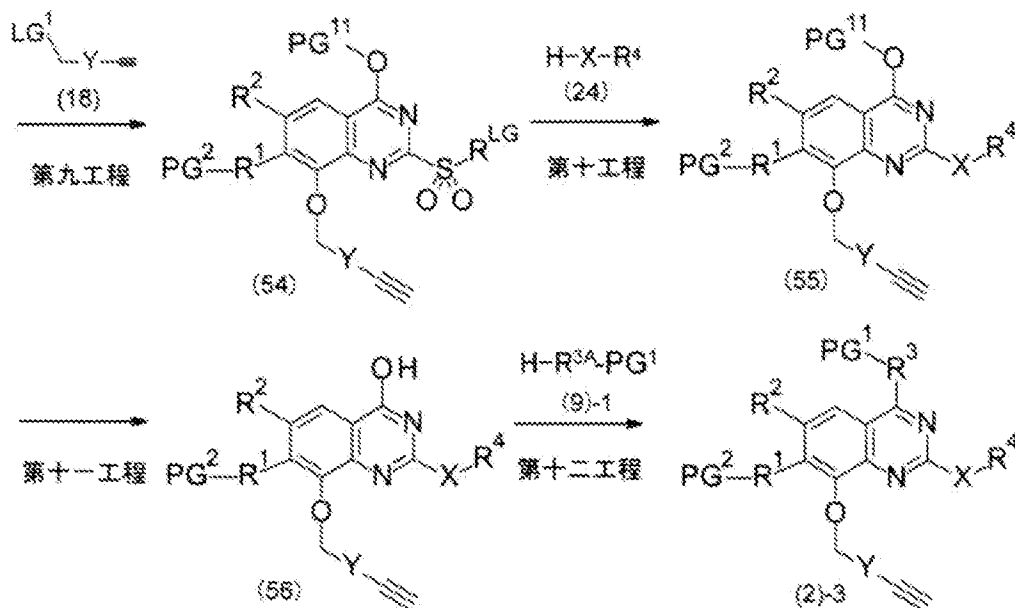
[化105-1]



[化105-2]



## [化105-3]



(式中PG<sup>11</sup>はtert-ブチル基を示し、R<sup>3A</sup>は-O-又は-N(R<sup>p</sup>)-を示す。)

[0144] 本製法は原料化合物(2)-3を製造する方法である。

[0145] (第一工程)

本工程は化合物(8)-1を加水分解することにより化合物(46)を製造する方法である。

本反応は、化合物(8)-1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、DMFやTHF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.

[0146] (第二工程)

本工程は化合物(46)の水酸基をtert-ブチル基により保護することにより化合物(47)を製造する方法である。

本反応は、化合物（４６）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、THF、D<sub>2</sub>O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、tBuOHやDMF等が挙げられる。tert-ブチル保護試薬の例としては、特に限定はされないが、イソブテン、2-tert-ブチル-1,3-ジイソプロピルイソ尿素等が挙げられる。

また、化合物（４７）は化合物（４６）とtBuOHとの脱水縮合反応により製造しうる。

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

[0147] （第三工程）

本工程は化合物（４７）とR<sup>LG</sup>-SHとのイプソ置換反応により化合物（４８）を製造する方法である。

反応条件は原料合成４の第一工程と同様である。

[0148] （第四工程）

本工程は化合物（４８）とPG<sup>3</sup>-OHとのイプソ置換反応により化合物（４９）を製造する方法である。

反応条件は原料合成３の第三工程と同様である。

[0149] （第五工程）

本工程は化合物（４９）とR<sup>2</sup>-ボロン酸基等からなるボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物（５０）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。

化合物（４９）のPd触媒と還元剤を用いる脱ハロゲン化反応により、化合物（５０）（ここでR<sup>2</sup>は水素）を製造しうる。

〔文献〕

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

Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

[0150] (第六工程)

本工程は化合物(50)と化合物(15)との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(51)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第五工程と同様である。

[0151] (第七工程)

本工程は化合物(51)の酸化反応により化合物(52)を製造する方法である。

反応条件は原料合成4の第五工程と同様である。

なお、化合物(52)が軸不斉を有する場合、立体異性体の混合物として得られることがあるが、通常の分割操作、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立体異性体を単離することができる。

また、後に導入される保護基PG<sup>1</sup>と異なる条件で脱保護できるように、化合物(52)は脱保護反応に付した後に、PG<sup>2</sup>を別の保護基に変換することがある。

ここで用いられる脱保護反応の反応条件は、製造方法1に記載の工程と同様である。

続いて変換されるPG<sup>2</sup>の保護基の例には、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基等が挙げられる。

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。

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

[0152] (第八工程)

本工程は化合物(52)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(53)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第六工程と同様である。

[0153] (第九工程)

本工程は化合物（５３）と化合物（１８）反応により化合物（５４）を製造する方法である。

反応条件は原料合成３の第七工程と同様である。

[0154] （第十工程）

本工程は化合物（５４）と化合物（２４）とのイプソ置換反応により化合物（５５）を製造する方法である。

反応条件は原料合成４の第六工程と同様である。

[0155] （第十一工程）

本工程は化合物（５５）を脱保護反応に付すことにより化合物（５６）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。

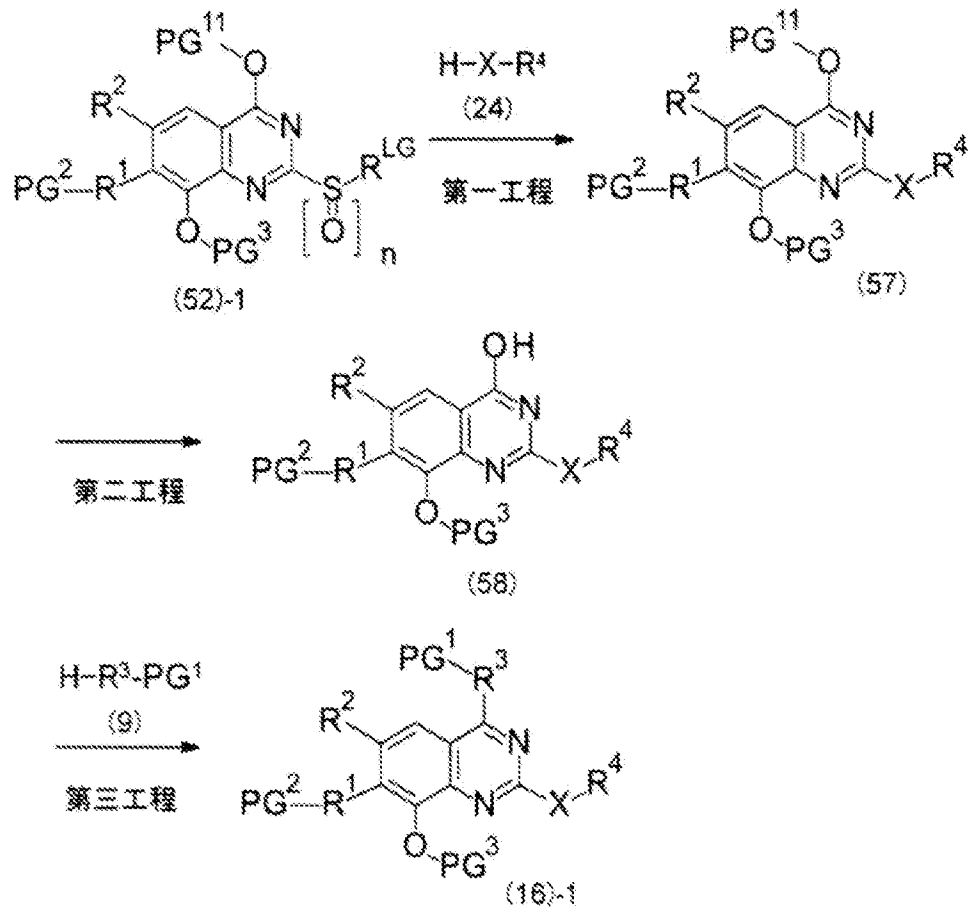
[0156] （第十二工程）

本工程は化合物（５６）と化合物（９）－１との反応により化合物（２）－３を製造する方法である。

本反応は、化合物（５６）と化合物（９）－１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℃から60℃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、DIX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、DMF、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、PyBOP、HATU、CDI 等が挙げられる。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。

[0157] （原料合成１１）

[化106]



[0158] 本製法は原料化合物（１６）－１を製造する方法である。

[0159] （第一工程）

本工程は化合物（５２）－１と化合物（２４）とのイプソ置換反応により化合物（５７）を製造する方法である。

反応条件は原料合成４の第六工程と同様である。

[0160] （第二工程）

本工程は化合物（５７）を脱保護反応に付すことにより化合物（５８）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。

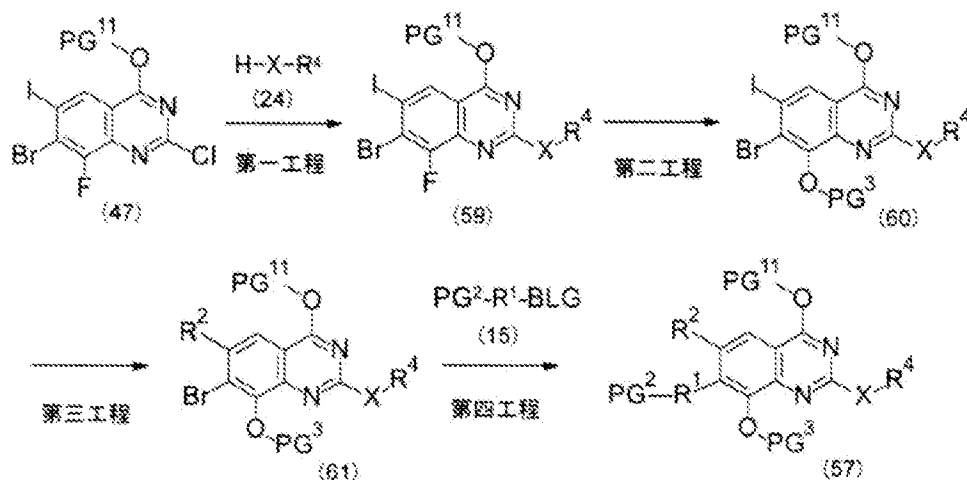
[0161] （第三工程）

本工程は化合物（５８）と化合物（９）との反応により化合物（１６）を製造する方法である。

反応条件は原料合成 10 の第十二工程と同様である。

[0162] (原料合成 12)

[化107]



[0163] 本製法は原料化合物 (57) を製造する方法である。

[0164] (第一工程)

本工程は化合物 (47) と化合物 (24) とのイプソ置換反応により化合物 (59) を製造する方法である。

反応条件は原料合成 3 の第二工程と同様である。

[0165] (第二工程)

本工程は化合物 (59) と  $PG^3-OH$  とのイプソ置換反応により化合物 (60) を製造する方法である。

反応条件は原料合成 3 の第三工程と同様である。

[0166] (第三工程)

本工程は化合物 (60) と  $R^2$ -ボロン酸基等からなるボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物 (61) 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。

化合物 (60) の Pd 触媒と還元剤を用いる脱ハロゲン化反応により、化合物 (61) (ここで  $R^2$  は水素) を製造する。

[文献]

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

Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

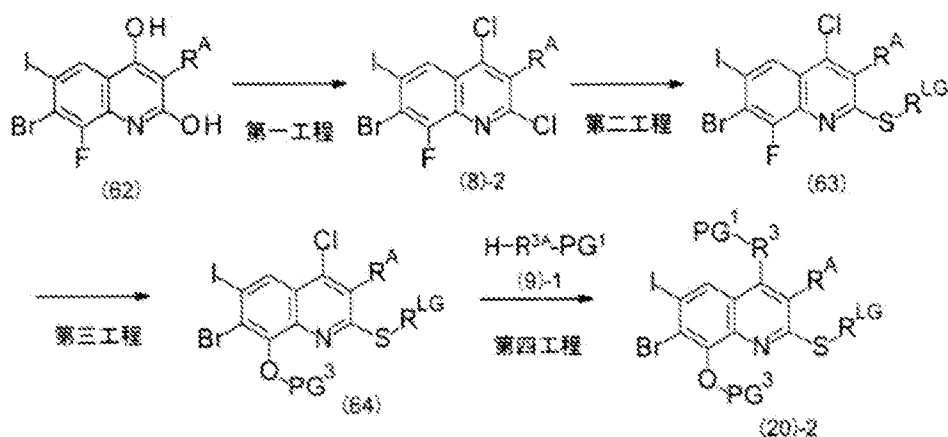
[0167] (第四工程)

本工程は化合物(61)と化合物(15)との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(57)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第五工程と同様である。

[0168] (原料合成13)

[化108]



[0169] 本製法は原料化合物(20)-2を製造する方法である。

[0170] (第一工程)

本工程は化合物(62)の塩素化反応により化合物(8)-2を製造する方法である。

本反応は、化合物(62)と塩素化剤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60℃から加熱還流下において、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、トルエン等の芳香族炭化水素類、THF、Diox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等が挙げられる。塩素化剤の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等が挙げられる。TEA、DIPEA若しくはNMM等の有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。

## [0171] (第二工程)

本工程は化合物(8)－2と $R^{LG}-SH$ とのイプソ置換反応により化合物(63)を製造する方法である。

反応条件は原料合成4の第一工程と同様である。

## [0172] (第三工程)

本工程は化合物(63)と $PG^3-OH$ とのイプソ置換反応により化合物(64)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第三工程と同様である。

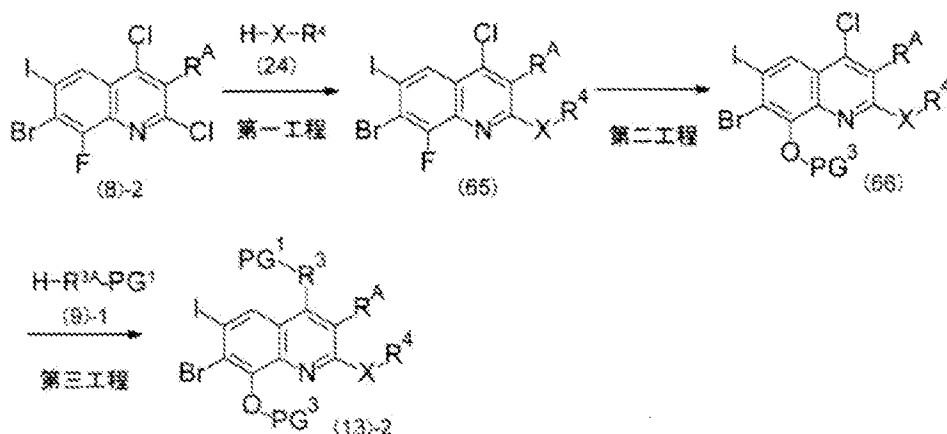
## [0173] (第四工程)

本工程は化合物(64)と化合物(9)－1とのイプソ置換反応により化合物(20)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。

## [0174] (原料合成14)

## [化109]



[0175] 本製法は原料化合物(13)－2を製造する方法である。

## [0176] (第一工程)

本工程は化合物(8)－2と化合物(24)とのイプソ置換反応により化合物(65)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第二工程と同様である。

また、化合物(24)の水素原子をハロゲンに変換した化合物と化合物(

8) - 2との根岸カップリングにより化合物(65)を製造しうる。

[0177] (第二工程)

本工程は化合物(65)とPG<sup>3</sup>-OHとのイプソ置換反応により化合物(66)を製造する方法である。

反応条件は原料合成3の第三工程と同様である。

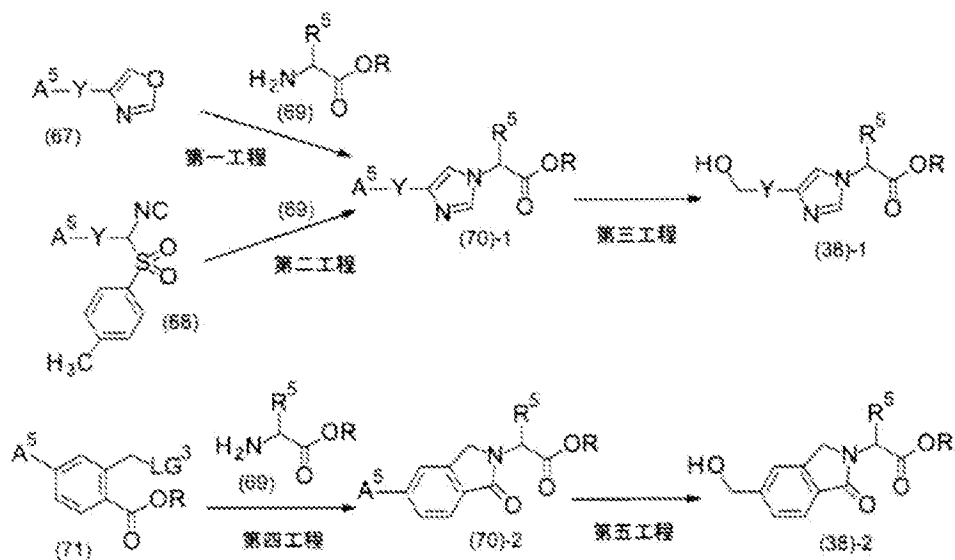
[0178] (第三工程)

本工程は化合物(66)と化合物(9)-1とのイプソ置換反応により化合物(13)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。

[0179] (原料合成15)

[化110]



(式中A<sup>5</sup>はCl、Br、メシラート及びトリフラートからなる群から選択される基、LG<sup>3</sup>は脱離基を示す。)

[0180] 本製法は原料化合物(38)に含まれる原料化合物(38)-1及び原料化合物(38)-2を製造する方法である。

[0181] (第一工程)

本工程は化合物(67)と化合物(69)との反応により化合物(70)-1を製造する方法である。

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。

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

[0182] (第二工程)

本工程はアリール置換されたトルエンスルホニルメチルイソシアニド (TosMIC) 試薬を用いた化合物 (69) とグリオキシル酸との反応により化合物 (70) - 1 を製造する方法である。

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。

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

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

[0183] (第三工程)

本工程は化合物 (70) - 1 とアルコキシメチルボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応に続いて、酸性条件での脱保護反応に付すことにより化合物 (38) - 1 を製造する方法である。

鈴木-宮浦カップリング反応の反応条件は、原料合成3の第四工程と同様である。

ここで用いられるアルコキシメチルボロン酸誘導体の例としては、(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が挙げられる。

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。

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

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

続いて行われる酸性条件での脱保護反応の反応条件は、製造方法1に記載の工程と同様である。ここで用いられる酸の例には、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

脱保護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

また、本工程は化合物 (70) - 1 とアセトキシメチルボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物 (38) - 1 を製造する。

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。

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

[0184] (第四工程)

本工程は化合物(71)と化合物(69)との反応により化合物(70)－2を製造する方法である。

本反応は、化合物(71)と化合物(69)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、好ましくは室温から加熱還流下において、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、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、DMF、DMSO、酢酸エチル、MeCN等が挙げられる。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。

[0185] (第五工程)

本工程は化合物(70)－2とアルコキシメチルボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応に続いて、酸性条件での脱保護反応に付すことにより化合物(38)－2を製造する方法である。

反応条件は原料合成15の第三工程と同様である。

また、本工程は化合物(70)－2とアセトキシメチルボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(38)－2を製造する。

[0186] 式(1)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、又は非晶質の固体形態の物質として単離され、精製される。式(1)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。

また、式（1）の化合物又はその中間体は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られるが、通常の分割操作、例えばオクタデシルシリル（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立体異性体を単離することができる。

[0187] 式（1）の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0188] 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（European Collection of Authenticated Cell Cultures, 95090714）を、10%牛胎児血清(Cytiva)を含むDulbecco's Modified Eagle Medium - high glucose (SIGMA Aldrich Co. LLC) を用いて、5%CO<sub>2</sub>存在下37℃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（ベクトン・ディッキンソン社, 356237）を加え、1匹あたり $1.0 \times 10^6$ 個/100  $\mu$ Lに調製した細胞懸濁液を5週齢の雄性ヌードマウス（BALB/c-nu (nu/nu), 日本チャールス・リバー社）の皮下に植え付けた。植え付け17日後、各群間の腫瘍体積がほぼ同等となるよう群分けを行い、翌日より被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群及び被験化合物投与群各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。化合物はエタノール、5%ブドウ糖液、1M 塩酸、50%（2-ヒドロキシプロピル）- $\beta$ -シクロデキストリン（HP- $\beta$ CD）水溶液、HCO-40、1M 水酸化ナトリウム水溶液を液量比4 : 84.4 : 1.1 : 1 : 9 : 0.5の溶媒に溶解した。投与は1週間に2回、合計4回投与した。腫瘍径及び体重の測定は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。

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

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、初回投与前日から14日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。被験化合物の結果を以下に示す。

[表1-1]

| Ex | 投与量 (mg/kg) | 初回投与開始前日から14日後<br>の抗腫瘍作用 |
|----|-------------|--------------------------|
| 11 | 30          | 7%退縮                     |

[0189] 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 (Crl: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。試験は溶媒群及び被験化合物投与群各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。化合物はエタノール、5%ブドウ糖液、1M 塩酸、50% (2-ヒドロキシプロピル)-β-シクロデキストリン (HP-βCD) 水溶液、HCO-40、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を液量比4 : 84.85 : 1.1 : 1 : 9 : 0.05の溶媒に溶解した。投与は1週間に2回、合計6回投与した。腫瘍径及び体重の測定は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。

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

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。

[表1-2]

| Ex | 投与量(mg/kg) | 初回投与から3週間後の抗腫瘍作用 |
|----|------------|------------------|
| 11 | 20         | 90%阻害            |

[0190] したがって、本発明に係る式(1)の化合物は、大腸癌及び／又は肺癌の癌、特に、G12D変異KRAS陽性の癌の治療に使用できる。

[0191] 式(1)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、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、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。

[0192] 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。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、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、薬剤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。

[0193] 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保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は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。

[0194] 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。

[0195] 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0.0001~10 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りて適宜決定される。

[0196] 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(1)の化合物又はその塩を含有する。

[0197] 式(1)の化合物は、前述の式(1)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、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与して

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

[0198] 以下、実施例に基づき、式（１）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（１）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（１）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。

[0199] 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。

[0200] 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。

[0201] 本明細書に記載される「非晶質の固体形態」とは、粉末X線回折（XRD）パターンでピークを示さない形態、及び低い結晶化度を有する形態の双方を包含する。

XRDは、Empyreanを用い、管球：Cu、管電流：40 mA、管電圧：45 kV、ステップ幅：0.013°、波長：1.5418 Å、測定回折角範囲（2θ）：2.5～40°の条件で測定した。

### [0202] 製造例 1

7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン（40 g）をTHF（400 mL）に懸濁させ、氷冷下で水酸化ナトリウム水溶液（1 M, 190 mL）を内温10度以下になるように滴下し、そのまま2時間攪拌した。塩酸（1 M, 190 mL）及び氷水（約 900 g）を含む三角フラスコ中に反応液を一気に注ぎ、約30分間（氷が溶けるまで）室温攪拌した。不溶物を水で洗浄しながら濾取し、減圧乾燥することにより7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-オール（33.56 g）を固体として得た。

### [0203] 製造例 2

窒素気流下、60℃に加熱した7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-オール (24.6 g) 及びTHF (260 mL) の混合物に、2-tert-ブチル-1,3-ジイソプロピルイソ尿素 (73.4 g) を15分かけて滴下した。そのままの温度で2.5時間攪拌した。室温まで放冷し、無色固体をTHF (約500 mL) で洗浄しながら濾別した。ろ液を濃縮して得られた固体にMeOH (210 mL) を加えて、室温で1時間攪拌して懸濁洗浄した。MeOH (100 mL) を用いて固体を濾取し、7-ブロモ-4-tert-ブトキシ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン (23.2 g) を固体として得た。

#### [0204] 製造例 3

エタンチオール (3.6 mL) 及びDABCO (7.7 g) を、7-ブロモ-4-tert-ブトキシ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン (21 g) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 懸濁液に室温に加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。氷冷下、水を加えて反応を停止した。CHCl<sub>3</sub>を加え、有機層と水層を分離し、水層をCHCl<sub>3</sub>で3回抽出した。

集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、減圧で濃縮し、7-ブロモ-4-tert-ブトキシ-2-(エチルスルファニル)-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン (23.4 g) を固体として得た。

#### [0205] 製造例 5

窒素雰囲気下、7-ブロモ-4-tert-ブトキシ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン (15 g) 及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (4.67 mL) のDMF (75 mL) / THF (75 mL) 懸濁液に、氷冷下で炭酸セシウム (21.3 g) 及びDABCO (360 mg) を加え、そのままの温度で10分間、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) ろ過し、酢酸エチルで洗浄、濾液に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を半飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下で濃縮した。得られた固体にMeOH (50 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。生じた固体を濾取、MeOH (40 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させ、7-ブロモ-4-tert-ブトキシ-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 (13.83 g) を固体として得た。

[0206] 製造例 6

7-ブロモ-4-tert-ブトキシ-2-(エチルスルファニル)-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン (32 g) 及び(1S)-1-フェニルエタン-1-オール (11 mL) のTHF (400 mL) 溶液に、氷冷下でtBuOK (10 g) を加え、アルゴン雰囲気下、氷冷下で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を氷冷下で加えて反応を停止した。水及び酢酸エチルを加え、有機層と水層を分離し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び減圧下で濃縮し、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、7-ブロモ-4-tert-ブトキシ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (36.6 g) を油状物として得た。

[0207] 製造例 9

室温で、7-ブロモ-4-tert-ブトキシ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (36.6 g)、シクロプロピルホウ酸 (7.5 g)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.6 g)、リン酸三カリウム (53 g)、MeCN (440 mL) 及び水 (80 mL) を混合し、アルゴン雰囲気下、90℃で4時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチル及び水で希釈した。有機層と水層を分離し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び減圧濃縮し、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、7-ブロモ-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (22.9 g) を油状物として得た。

[0208] 製造例 13

7-ブロモ-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (14.21 g) に、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (19.3 g)、酢酸パラジウム (II) (0.67 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 (2.67 g)、無水水酸化バリウム (14.6 g)、及びDOX (500 mL) /水 (100 mL) を加え、脱気とアルゴンガス置換操作を数回実施した後、アルゴン雰囲気下、50℃で終夜加熱撹拌した。放冷した反応懸濁液を酢酸エチルで洗浄しながらセライト (登録商標) 濾過し、灰色不溶物を濾去した。濾液を減圧下で1/4程度まで濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集め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。減圧下で濃縮し、生じ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、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (軸不斉に由来する約3.3 : 1のジアステレオマー混合物、16.44 g) を固体として得た。

#### [0209] 製造例 14

室温で7-ブromo-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (500 mg) と6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (670 mg) をDOX (10 mL) に溶解させ、室温で酢酸パラジウム (II) (22 mg)、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 (87 mg)、無水水酸化バリウム (870 mg) 及び水 (1 mL) を加え、50℃で45分間撹拌した。そのままの温度でDOX (5 mL) 及び6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (90 mg) を追加して、そのままの温度で30分間撹拌した。反応混合物を放冷し、酢酸エチル及びセライト (登録商標) を加えて室温で30分間撹拌後、反応液をセライト (登録商標) 濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。得られた固体にiPrOH (40 mL) を加え50℃で1時間、室温で2時間撹

拌し、生じている固体を濾取し、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン（軸不斉に由来する約 1 : 1 のジアステレオマー混合物、296 mg）を固体として得た。濾液を濃縮し、目的の化合物(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン（単一のジアステレオマー、409 mg）を固体として得た。

#### [0210] 製造例 15

アルゴン雰囲気下、(3S)-3-({7-ブromo-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.71 g)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (3.44 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 (531 mg)、酢酸パラジウム (II) (106 mg)、無水水酸化バリウム (2.29 g) をDIX (110 mL) 及び水 (22 mL) に懸濁させ、50℃で15分間攪拌した。6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (1.6 g) を加え、50℃でさらに15分間攪拌した。室温に冷却し、酢酸エチル及び水を加え、不溶物をセライト（登録商標）濾過で除去し、濾液の二層を分離した。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で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、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、ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、(3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（軸不斉に由来する約 5 : 1 のジアステレオマー混合物、3.88 g）を油状物として得た。

(3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉に由来する約5 : 1のジアステレオマー混合物、100 mg) にMeOH (2 mL) を加え、70℃に加温して溶解させた。室温で終夜攪拌、さらに3日間攪拌。固体析出(淡黄色懸濁)を確認した。固体を濾取し、少量のMeOHで洗浄して(3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉に由来する約1 : 1のジアステレオマー混合物、21 mg) を粉末として得た。濾液を濃縮し、目的の(3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉の立体配置不明の単一のジアステレオマー、70 mg) を固体として得た。

同様に、(3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉に由来する約5 : 1のジアステレオマー混合物、2.95 g) にEtOH (6 mL) を加え、70℃に加温して溶解させた。室温で(上記で得られた) 軸不斉混合物の粉末を微量加え、室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取し、少量のEtOHで洗浄して、(3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉に由来する約1 : 1のジアステレオマー混合物、699 mg) を無色粉末として得た。濾液を濃縮し、目的の(3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉の立体配置不明の単一のジアステレオマー、70 mg) を固体として得た。

ノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉の立体配置不明の単一のジアステレオマー、2.33 g) を泡状固体として得た。

[0211] 製造例 17

窒素気流下、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (軸不斉に由来する約 3.3 : 1 のジアステレオマー混合物、33.71 g)、をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) に溶解させ、氷冷下でm-クロロ過安息香酸 (約30%含水、22.4 g) を加え (内温 : 5-10 °C)、2時間室温で攪拌した。反応液に、氷冷下でチオ硫酸ナトリウム五水和物 (11 g) の水溶液 (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を注ぎ、30分間室温で攪拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び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、濾過、減圧下で濃縮し、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (軸不斉に由来するジアステレオマー混合物) を得た。得られた残渣にiPrOH (1000 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。生じた固体を濾取し、iPrOHで洗浄、減圧下で乾燥し、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (軸不斉に由来する約 1 : 1 のジアステレオマー混合物、11.52 g) を固体として得た。濾液を減圧下で濃縮し、目的とする(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (単一のジアステレオマー、23.29 g) を固体として得た。

[0212] 製造例 19

窒素雰囲気下、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4

-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (2.00 g) のTHF (50 mL) 溶液に、4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物 (230 mg) を室温に加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、TEA (350  $\mu$ L) を加えてから減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (740 mg) を泡状固体として得た。

#### [0213] 製造例 20

(7M)-4-tert-ブトキシ-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-2-(トリフェニルメチル)-2H-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 (2.11 g) にTHF (20 mL) を加え、氷冷下でメタンスルホン酸 (480  $\mu$ L) を加えて、室温で4時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み反応を停止し、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、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 ( $\text{CHCl}_3$ /MeOH) で精製した。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、 $\text{CHCl}_3$ /MeOH) で精製し、(7M)-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-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-オール (1.02 g) を固体として得た。

#### [0214] 製造例 21

窒素雰囲気下、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (735 mg) のTHF (10 mL) 溶液に、室温で3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (900  $\mu$ L) 及び4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物 (35 mg) を加えた。室温で終夜攪拌し、反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホ

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]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (735 mg) を泡状固体として得た。

[0215] 製造例 2 3

アルゴン雰囲気下、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-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]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (730 mg) のMeOH (15 mL) / THF (15 mL) 溶液に、室温で炭酸水素ナトリウム (450 mg) 及び10% Pd/C (約50%含水、250 mg) を加えた。水素雰囲気下、常温常圧で、終夜攪拌した。アルゴンで置換した後、反応液をセライト (登録商標) ろ過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-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-8-オール (630 mg) を泡状固体として得た。

[0216] 製造例 2 5

(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.90 g) にMeOH (30 mL) を加え、10% Pd/C (約50%含水、1.2 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) ろ過し、濾液を減圧下で濃縮し、EtOHで共沸した。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、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.5 g) を泡状固体として得た。

[0217] 製造例 2 9

窒素気流下、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニ

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-8-オール (1.4 g) と炭酸セシウム (2.4 g) をDMF (17 mL) に懸濁させ、室温で1-(クロロメチル)-4-エチニルベンゼン (500 mg) を加え、60°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物に水 (100ml) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、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、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-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]キナゾリン (1.47 g) を泡状固体として得た。

#### [0218] 製造例 30

窒素雰囲気下、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (150 mg)、4-(クロロメチル)-1-エチニル-2-フルオロベンゼン (52 mg)、DMF (2 mL) の混合物に、室温で炭酸セシウム (130 mg) を加え、60°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、酢酸エチルを加えて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にて乾燥した後、不溶物を濾去し、濾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、(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-8-[(4-エチニル-3-フルオロフェニル)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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (117 mg) を固体として得た。

#### [0219] 製造例 36

窒素雰囲気下、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (5.01 g) 及び(2S)-2-メト

キシプロパン-1-オール (0.94 mL) のTHF (60 mL) 溶液に、氷冷下でtBuOK (1.00 g) を加え、同温で30分間攪拌した。反応溶液に氷水、塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。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、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (4.07 g) を泡状固体として得た。

[0220] 製造例 5 4

窒素雰囲気下、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホンル)-8-[(4-エチルフェニル)メトキシ]-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキササン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]キナゾリン (1.47 g) 及び(2S)-2-メトキシプロパン-1-オール (0.25 mL) のTHF (11 mL) 溶液に、氷/MeOH浴 (−20℃ ~ −15℃) で冷却下、tBuOK (275 mg) を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物に、同温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-8-[(4-エチルフェニル)メトキシ]-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキササン-2-イル)-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 (1.43 g) を泡状固体として得た。

[0221] 製造例 5 7

アルゴン雰囲気下、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホンル)-8-[(4-エチルフェニル)メトキシ]-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキササン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]キナゾリン (400 mg) 及び[(2R)-オキサラン-2-イル]メタノール (82 mg) のTHF (8 mL) 溶液に、氷冷下でtBuOK (85 mg) を加えて、同温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。

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（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、(7M)-4-tert-ブトキシ-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-{[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン（261 mg）を泡状固体として得た。

[0222] 製造例 5 8

アルゴン雰囲気下、(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-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]キナゾリン（400 mg）及び[(2S)-オキソラン-2-イル]メタノール（82 mg）のTHF（8 mL）溶液に、氷冷下でtBuOK（85 mg）を加えて、同温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。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（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、(7M)-4-tert-ブトキシ-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-{[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン（330 mg）を泡状固体として得た。

[0223] 製造例 5 9

窒素雰囲気下、(7M)-4-tert-ブトキシ-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン（1.43 g）のTHF（15 mL）溶液に、室温で4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物（120 mg）を加え、50℃で3時間攪拌した。反応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）で精製し、(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-オール（1.05 g）を泡状固体として得た。

## [0224] 製造例 6 0

(7M)-4-tert-ブトキシ-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-{[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン (261 mg) のTHF (5 mL) 溶液に4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物 (10 mg) と3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1 mL) を室温に加え、同温で終夜攪拌した。反応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、CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製し、(7M)-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-{[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-オール (215 mg) を泡状固体として得た。

## [0225] 製造例 6 1

(7M)-4-tert-ブトキシ-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-{[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン (330 mg) のTHF (5 mL) 溶液に、4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物 (11 mg) 及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1 mL) を室温に加え、同温で終夜攪拌した。反応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、CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製し、(7M)-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-{[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-オール (282 mg) を泡状固体として得た。

## [0226] 製造例 6 2

窒素雰囲気下、(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-オール (1.63 g) のTHF (20 mL) 溶液に、室温で炭酸セシウム (4.25 g) とPyBOP (2 g) を順に加え、室温で1時間攪拌した。室温で(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-

ブチル (1.58 g) を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、酢酸エチルを加えてセライト（登録商標）ろ過した。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（塩基性シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.9 g) を油状物として得た。

[0227] 製造例 6 3

窒素雰囲気下、(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-オール (200 mg) のTHF (4 mL) 溶液に、室温でPyBOP (335 mg) と炭酸セシウム (205 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。室温で(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg) のTHF (1 mL) 溶液及び炭酸セシウム (500 mg) を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、酢酸エチルを加えてセライト（登録商標）ろ過した。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（塩基性シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、(3R)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (313 mg) を不純物を含む油状物として得た。

[0228] 製造例 7 3

窒素雰囲気下、(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-オール (1.05 g) のTHF (15 mL) 溶液に、炭酸セシウム (2.68 g) 及びPyBOP (1.20 g) を室温で順に加え

、室温で1時間攪拌した。室温で(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.94 mL) を加え、60℃で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物をセライト（登録商標）濾過した。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、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.62 g) を油状物として得た。

[0229] 製造例 7 4

窒素雰囲気下、(7M)-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-[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-オール (106 mg) のTHF (4 mL) 溶液に、室温で炭酸セシウム (265 mg) とPyBOP (120 mg) を順に加え、室温で1時間攪拌した。室温で(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (62  $\mu$ L) を加え、室温で終夜攪拌した。(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (100  $\mu$ L) を追加し、80℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物をセライト（登録商標）で濾別した。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、(3S)-3-[(7M)-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-[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (211 mg) を油状物として得た。

[0230] 製造例 7 5

窒素雰囲気下、(7M)-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-[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-オール (164 mg) のTHF

F (4 mL) 溶液に、室温で炭酸セシウム (410 mg) とPyBOP (185 mg) を順に加え、室温で1時間攪拌した。(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (96  $\mu$ L) を加え、室温で終夜攪拌した。(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (100  $\mu$ L) を追加し、80°Cで2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物をセライト (登録商標) で濾別し、濾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、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (199 mg) を油状物として得た。

[0231] 製造例 7 9

窒素雰囲気下、(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-オール (100 mg) のTHF (2 mL) 溶液に、PyBOP (165 mg)、炭酸セシウム (255 mg) を室温で順に加え、室温で1時間攪拌した。室温で、炭酸セシウム (105 mg) 及び(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (130  $\mu$ L) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物をセライト (登録商標) で濾過した。濾液を濃縮し、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、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (143 mg) を油状物として得た。

[0232] 製造例 8 3

窒素雰囲気下、(3R)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (311 mg) 及び(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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (170 mg) のtBuOH (3 mL)、THF (3 mL)、及び水 (3 mL) の溶液に、室温でアスコルビン酸ナトリウム (110 mg) 及び無水硫酸銅 (II) (30 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (650 mg) の水溶液 (13 mL) を加え、室温で30分間攪拌した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び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、濾過、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、CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製し、(3R)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (312 mg) を固体として得た。

[0233] 製造例 8 4

(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(エチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (133 mg)、(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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (80 mg)、tBuOH (1.2 mL)、THF (1.2 mL)、及び水 (1.2 mL) の混合物に、室温でアスコルビン酸ナトリウム (66 mg) 及び無水硫酸銅 (II) (27 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。2%エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩水溶液及び飽和塩化ナトリ

ウム水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で2回抽出し、併せた有機層を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。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、CHCl<sub>3</sub>/MeOH）で精製し、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(エチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (178 mg) を固体として得た。

#### [0234] 製造例 9 2

(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-8-[(4-エチニル-3-フルオロフェニル)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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (115 mg) 及び(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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (70 mg) のtBuOH (1 mL)、THF (1 mL) 及び水 (1 mL) の溶液に、室温でアスコルビン酸ナトリウム (41 mg) 及び無水硫酸銅 (II) (11 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (230 mg) の水溶液 (5 mL) を加え、室温で30分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び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、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル、CHCl<sub>3</sub>/MeOH）で精製し、(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-8-[(3-フルオロ-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}-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (171 mg) を固体として得た。

[0235] 製造例 1 1 4

(4R)-1-[(2S)-2-アジド-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 (80 mg)、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (125 mg) のtBuOH/THF/水 (1 : 1 : 1 の混合液、2.0 mL) の溶液に、室温で無水硫酸銅 (II) (10 mg) 及びアスコルビン酸ナトリウム (30 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩 (175 mg) を室温に加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加えて攪拌し、生じた不溶物を濾取して、(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-8-[[4-(1-[(2S)-1-[(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-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]-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (225 mg) を固体として得た。

[0236] 製造例 1 1 5

アルゴン雰囲気下、(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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (120 mg) と(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブ

チル (199 mg) の *t*BuOH (1 mL)、THF (1 mL)、水 (1 mL) 溶液に、室温で無水硫酸銅 (II) (18 mg)、アスコルビン酸ナトリウム (80 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、室温でエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩 (300 mg) を加え、同温で1時間した。水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製し、(3*S*)-3-{[(7*M*)-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)-1*H*-インダゾール-4-イル]-8-{4-(1-{(2*S*)-1-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-({(1*R*)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1, 3-チアアゾール-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}-1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}-2-{[(2*S*)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (236 mg) を泡状固体として得た。

[0237] 製造例 116

アルゴン雰囲気下、(4*R*)-1-[(2*S*)-2-アジド-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-*N*-{(1*R*)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1, 3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-*L*-プロリンアミド (75 mg) 及び(3*S*)-3-[{(7*M*)-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)-1*H*-インダゾール-4-イル]-2-[(2*S*)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (230 mg) の *t*BuOH/THF/水 (1 : 1 : 1 の混合液、2.0 mL) の溶液に、室温で無水硫酸銅 (II) (10 mg)、アスコルビン酸ナトリウム (30 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩 (175 mg) を室温で加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に水及びCHCl<sub>3</sub>/MeOH (9 / 1) を加えた。水層と有機層を分離し、水層をCHCl<sub>3</sub>/MeOH (9 / 1) で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾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、CHCl<sub>3</sub>/MeOH）で精製し、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (197 mg) を泡状固体として得た。

[0238] 製造例 1 1 7

アルゴン雰囲気下、(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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (75 mg) と(3S)-3-[(7M)-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-[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (123 mg) のtBuOH (1 mL)、THF (1 mL)、水 (1 mL) 溶液に、室温で無水硫酸銅 (II) (11 mg)、アスコルビン酸ナトリウム (50 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、室温でエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩 (200 mg) を加え、同温で1時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル、CHCl<sub>3</sub>/MeOH）で精製し、(3S)-3-[(7M)-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-[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (156 mg) を泡状固体

として得た。

[0239] 製造例 1 2 4

(3S)-3-({(7M)-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-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}アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (75 mg) に tBuOH (1 mL)、THF (1 mL) 及び水 (1 mL) を加え、室温で攪拌しながら (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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (50 mg)、ヨウ化銅 (I) (10 mg) 及びアスコルビン酸ナトリウム (30 mg) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液を放冷し、2% エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、30分間激しく攪拌した。酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を THF (1 mL) 及び水 (0.10 mL) に溶解させ、(トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン)塩酸塩 (10 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去して生じ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、CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製し、(3S)-3-({(7M)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-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}アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (77 mg) を固体として得た。

[0240] 製造例 1 2 5

[(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 (5.01 g) の DMAc (80 mL) 溶液に、室温で 4-メチル-1,3-チアアゾール (2.88 mL)、酢酸カリウム (3.11 g) を加え、脱気とアルゴン置換を3回ずつ行った後、酢酸パラジウム (356 mg) を室温で加えて、100℃で16時間攪拌し

た。室温に冷却後、反応混合物に酢酸エチルと水を加え、セライト（登録商標）濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え、水層を酢酸エチルで3回抽出した。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。濾過、濃縮後、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)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル (4.66 g) を固体として得た。

[0241] 製造例 1 2 6

{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル (4.41 g) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL)、MeOH (40 mL) 溶液に、氷冷下で塩化水素 (4 M DOX溶液、20 mL) を少しずつ加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加えて、固体を濾取、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させて (2R)-2-アミノ-2-[4-(4-メチル1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エタン-1-オールn塩酸塩 (2.12 g) を固体として得た。濾液を減圧下で濃縮し、減圧下で加熱乾燥させ、(2R)-2-アミノ-2-[4-(4-メチル1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エタン-1-オールn塩酸塩 (2.01 g) を固体として得た。

[0242] 製造例 1 3 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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。

[0243] 製造例 1 3 3

アルゴン気流下、(2R)-2-アミノ-2-[4-(4-メチル1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エタン-1-オールn塩酸塩 (2.12 g)、(4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン (1.76 g) 及びDMF (22 mL) の混合物を氷

冷し、DIPEA (4.7 mL) を加えた後、HATU (3.02 g) を内温が5℃以下を維持するように少しずつ加えた。反応混合物を氷冷下で1時間、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水 (120 mL) と飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えた後、酢酸エチルで3回抽出した。水層をさらに酢酸エチル/iPrOH (9/1) で3回抽出し、併せた有機層を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で乾燥させた。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 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製し、(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-カルボン酸 tert-ブチル (3.09 g) を油状物として得た。

[0244] 製造例 1 3 4

(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) 及び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た後、酢酸エチル/iPrOH (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 (CHCl<sub>3</sub>/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。

[0245] 製造例 1 3 5

(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-カルボン酸 tert-ブチル (3.09 g) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL)、MeOH (18 mL) 溶液に、氷冷下で塩化水素 (4 M DOX溶液、17 mL) を加えて、氷冷下で1時間、室温で4時間攪

拌した。減圧下で濃縮、乾燥させ、(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 (2.92 g) を固体として得た。

[0246] 製造例 1 3 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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL)、MeOH (30 mL) の溶液に、-20~-10℃に冷却下で塩化水素 (4 M 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。

[0247] 製造例 1 3 7

(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。水層を酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル/iPrOH (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 (CHCl<sub>3</sub>/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。

[0248] 製造例 1 3 8

(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 (4.7 g)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン (2.7 g) のDMF (55 mL) 溶液に、DIPEA (7.7

mL)を加えて、氷冷下でHATU (4.5 g)を少しずつ加えた。氷冷下で1時間、室温で1時間攪拌した後、氷冷下で水／飽和食塩水 (1 / 1) と酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル／iPrOH (9 / 1) で2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、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。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> / MeOH) で精製し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリル-(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 (5.01 g) を固体として得た。

[0249] 製造例 1 3 9

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリル-(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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL)、MeOH (35 mL) の溶液に、-20~-15°Cに冷却下で塩化水素 (4 M 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-バリル-(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。

[0250] 製造例 1 4 0

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリル-(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 (4.92 g) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL)、MeOH (30 mL) 溶液に、-20~-15°Cに冷却下で塩化水素 (4 M DOX溶液、22 mL)をゆっくりと加え、室温で5時間攪拌した。減圧下で濃縮し、L-バリル-(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 (5.18 g) を固体として得た。

[0251] 製造例 1 4 1

L-バリル-(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、水層と有機層を分離した。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 (CHCl<sub>3</sub>/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。

[0252] 製造例 1 4 2

アルゴン雰囲気下、氷/塩化ナトリウム水溶液浴で冷却下、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 (2.7 g) のMeCN (10 mL) 溶液を、L-バリル-(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 (4.27 g)、DIPEA (8.54 mL)、THF (55 mL) 及びMeCN (55 mL) の混合物に20分以上かけて少しずつ加えた (内温3℃以下)。氷/塩化ナトリウム水溶液浴で冷却下、反応混合物を2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、水層と有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出、併せた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、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 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製し、(4R)-1-[(2S)-2-アジド-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 (2.81 g) を固体として得た。

[0253] 製造例 1 4 3

アルゴン雰囲気下、(3S)-3-((7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}アミノ)ピ

ロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (220 mg) 及びDMF (2 mL) の混合物に、氷/MeOH浴で冷却下、水素化ナトリウム (55%鉱油分散体、26 mg) を加えて、そのまま30分間攪拌した。続いてヨウ化エチル (0.08 mL) を添加した後、室温で1.5時間攪拌した。氷水及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾去し、濾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、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(エチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (137 mg) を固体として得た。

[0254] 製造例 1 4 4

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)、Dioxane (80 mL) 及び水 (8 mL) の混合物に、PdCl<sub>2</sub>(dppf) · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.14 g) を加え、100℃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 (登録商標) をろ過し、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。

[0255] 製造例 1 4 6

窒素雰囲気下、水酸化トリメチルすず (IV) (575 mg) の1,2-ジクロロエタン (10 mL) 溶液に、室温で(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-[(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル](メチル)アミノ}-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-[(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-

L-プロリンメチルエステル (695 mg) を加えて、80℃で65時間攪拌した。室温まで放冷した後、氷冷した1M 塩酸を加えて、CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9/1) で2回抽出した。併せた有機層を1M 塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、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 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製し、(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-[(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル](メチル)アミノ}-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-[(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-L-プロリン (663 mg) を固体として得た。

[0256] 製造例 1 4 9

(2R)-2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)エタン-1-オール (18 mg)、(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-[(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル](メチル)アミノ}-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-[(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-L-プロリン (90 mg) 及びDMF (0.25 mL) の混合物に、氷冷下でDIPEA (80 μL) 及びHATU (40 mg) を加えた。混合物を室温まで昇温させ、終夜攪拌した。水 (5 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えて1時間攪拌した。生じた固体を濾取して、無色固体の(3S)-3-[(7M)-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)-2-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)-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-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (87.5 mg) を固体として得た。

[0257] 製造例 1 6 3

(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (2.89 g) にTHF (40 mL) を加え、室温で3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (3.1 mL) 及び4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物 (330 mg) を加えた後50℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下で濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、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）で精製し、(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-オール (1.63 g) を泡状固体として得た。

[0258] 製造例 1 7 1

アルゴンガス雰囲気下、(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.52 g)、THF (15 mL)、DOX (30 mL) 及びDIPEA (5 mL) の混合物に、氷／MeOH浴で冷却下攪拌しながら7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン (3 g) を加え、同温度で1.5時間攪拌した。反応容器に飽和塩化アンモニウム水溶液及び氷水を注ぎ、そのまま1.5時間攪拌した後、不溶物を水で洗浄しながら濾取し、減圧下40℃で5時間乾燥させて、(3S)-3-[(7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.82 g) を固体として得た。

[0259] 製造例 1 7 2

(3S)-3-[{6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（軸不斉に由来する約2.5 : 1のジアステレオマー混合物、25.5 g）及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 mL) の混合物に、氷冷下で攪拌しながらm-クロロ過安息香酸（約30%含水、14.5 g）を加え、アルゴン雰囲気下、室温で2.5時間攪拌

した。反応液に氷水／飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、約20分間室温で攪拌した後、 $\text{CHCl}_3$ で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒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、(3S)-3-[{6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（軸不斉に由来する約4.3 : 1のジアステレオマー混合物、5.37 g）を固体として、(3S)-3-[{6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（軸不斉に由来する約2 : 1のジアステレオマー混合物、8.25 g）を固体として得た。

得られた(3S)-3-[{6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（軸不斉に由来する約2 : 1のジアステレオマー混合物、7.9 g）及びEtOH（80 mL）の混合物を室温で3日間攪拌した。不溶物を少量のEtOHで洗いこみながら濾取し、40℃で減圧乾燥させて、(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（単一のジアステレオマー、4.42 g）を固体として得た。

先の反応で得られた(3S)-3-[{6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（軸不斉に由来する約4.3 : 1のジアステレオマー混合物）は下記の操作で、同様に(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（単一のジアステレオマー、4.42 g）を固体として得た。

(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(単一のジアステレオマー)に変換した。

(3S)-3-[{6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(軸不斉に由来する約4.3:1のジアステレオマー混合物、6.33 g)及びTHF(70 mL)の混合物に、4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物(0.13 g)を加え、アルゴン雰囲気下で終夜攪拌した。4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物(0.15 g)を追加し、室温で1日間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮し、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、(3S)-3-[{6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(軸不斉に由来する約5:1のジアステレオマー混合物、3.21 g)を固体として得た。得られた無保護体(軸不斉に由来する約5:1のジアステレオマー混合物、3.2 g)をEtOH(30 mL)に溶解させ、混合物を室温で1日間攪拌した。生じた不溶物を少量のEtOHで洗いこみながら濾取し、減圧下40°Cで終夜乾燥させて、(3S)-3-[{(7M)-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(単一のジアステレオマー、2.23 g)を固体として得た。

#### [0260] 製造例 173

4-ブロモ-6-フルオロ-1H-インダゾール(235 g)、TEA(183 mL)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1880 mL)の混合物に、室温で1,1',1''-(クロロメタントリイル)トリベンゼン(335 g)を加えて、25°Cで16時間攪拌した。反応混合物を氷水(1.5 L)に注ぎ込み、有機層と水層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(400 mL)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させた後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に石油エーテル(550 mL)を加えて

粉末化（0℃、2時間）した後、濾取、減圧下で乾燥して4-ブromo-6-フルオロ-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール（508.98 g）を固体として得た。

[0261] 製造例 1 7 4

4-ブromo-6-フルオロ-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール（100 g）の2-メチルテトラヒドロフラン（1000 mL）の混合物に、-78° C、窒素雰囲気下でリチウムジイソプロピルアミド（2 M THF溶液，214.28 mL）を加え、混合物を-78° Cで2.5時間攪拌した。-78° Cでヨウ化メチル（26.68 mL）を加えて、25° Cで2.5時間攪拌した。水（2000 mL）を加えて反応を停止し、酢酸エチル（800 mL）で2回抽出した。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、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（50 mL）/石油エーテル（50 mL）を加えて粉末化した後、濾取、減圧下で乾燥して4-ブromo-6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール（81 g）を固体として得た。

[0262] 製造例 1 7 5

4-ブromo-6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール（100 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（61.42 g）、トリフェニルホスフィン（10.57 g）、酢酸カリウム（59.34 g）、DIX（1000 mL）の混合物に、窒素雰囲気下、室温で酢酸パラジウム（4.52 g）を加えた。反応混合物の脱気と窒素ガス充填を3回ずつ行った後、窒素雰囲気下100℃で12時間攪拌した。冷却後に水（1500 mL）を加えて、酢酸エチル（900 mL）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させた後、不溶物を濾去した。得られた溶液に活性炭（50 g）を加えて20℃で1時間攪拌し、酢酸エチル（50 mL）で3回洗いこみながら濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣にMeOH（200 mL）を加えて粉末化し、濾取、減圧下で乾燥して6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール（110 g）を固体として得た。

[0263] 製造例 1 7 6

窒素雰囲気下、氷冷下の(4-エチニル-3-フルオロフェニル)メタノール (110 mg) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 溶液に、DIPEA (200  $\mu\text{L}$ ) を加えた後で塩化メタンサルホニル (80  $\mu\text{L}$ ) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水を加えて $\text{CHCl}_3$ 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、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去して減圧下で濃縮して4-(クロロメチル)-1-エチニル-2-フルオロベンゼン (122 mg) を油状物として得た。

[0264] 製造例 1 7 7

2-アミノ-4-ブromo-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸 (10 g) 及びN-メチル-2-ピロリドン (20 mL) の混合物に、オルト酢酸トリメチル (10.5 mL) を加え、110°Cで12時間攪拌した。室温まで冷却した後、MeOH (20 mL) を加えて、生じた固体を冷却したメタノール (約60mL) で洗浄しながら濾取し、減圧下で乾燥させて2-アセトアミド-4-ブromo-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル (6.67 g) を固体として得た。

[0265] 製造例 1 7 8

アルゴン雰囲気下、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.3 M THF溶液、100 mL) とTHF (150 mL) の混合物に、水浴で冷却しながら2-アセトアミド-4-ブromo-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル (18 g) を少しずつ加えた。40°Cで1時間攪拌した後室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで2回洗浄した。水層に氷冷下で塩酸 (1 M、140 mL) と氷水を加えて酸性にし、暫く攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧下で乾燥させた。得られた固体をメタノールで洗浄しながら濾取し、減圧下で乾燥させて、7-ブromo-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-6-ヨードキノリン-2(1H)-オン (13.6 g) を固体として得た。

[0266] 製造例 1 7 9

アルゴン雰囲気下、7-ブromo-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-6-ヨードキノリン-2(1H)-オン (5 g) に塩化ホスホリル (24 mL) を加え、氷冷下でDIPEA (7 mL) をゆっくり加え、110°Cで1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣に氷水を加えて30分攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させて7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨ-

ドキノリン (5.03 g) を得た。

[0267] 製造例 180

アルゴン雰囲気下、7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキノリン (6.4 g) 及びDMAc (70 mL) の混合物にDABCO (1.8 g) を加え、40℃で2時間攪拌した。エタチオール (1.4 mL) を加えて60℃で1時間攪拌した。室温まで冷却し、水を加えて5分攪拌し、生じた固体を濾取して減圧下で乾燥させた。得られた固体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、7-ブromo-4-クロロ-2-(エチルスルファニル)-8-フルオロ-6-ヨードキノリン (5.76 g) を固体として得た。

[0268] 製造例 181

アルゴン雰囲気下、(1S)-1-フェニルエタン-1-オール (1.56 mL) の脱水THF (40 mL) 溶液にtBuOK (1.39 g) を加えて室温で30分間攪拌して調製した混合物を、7-ブromo-4-クロロ-2-(エチルスルファニル)-8-フルオロ-6-ヨードキノリン (5.5 g) と脱水THF (40 mL) の混合物に氷冷下で20分間かけて滴下し、同温で10分間攪拌した。別途アルゴン雰囲気下で(1S)-1-フェニルエタン-1-オール (0.45 mL) の脱水THF (10 mL) 溶液にtBuOK (415 mg) を加えて室温で10分間攪拌して調製した混合物を、先の反応混合物に氷冷下でゆっくり滴下し、同温で10分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、氷及び酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、7-ブromo-4-クロロ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン (4.9 g) を油状物として得た。少し不純物の混じったフラクションを濃縮し、7-ブromo-4-クロロ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン (1.56 g) を油状物として得た。

[0269] 製造例 182

アルゴン雰囲気下、(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブ

チル (2.7 g) のDMAc (20 mL) 溶液にtBuOK (1.59 g) を加えて室温で10分間攪拌して調製した混合物を、7-ブロモ-4-クロロ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン (6.46 g) とDMAc (40 mL) の混合物に氷冷下で滴下し、同温で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、氷及び酢酸エチルを加えて攪拌し、分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を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で乾燥させ、減圧下で濃縮した。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、(3S)-3-({7-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (4.6 g) を固体として得た。

[0270] 製造例 1 8 3

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 (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  $\mu$ L) を加え、室温で1時間攪拌した。TEA (66  $\mu$ L) 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-ブロモフェニル)-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。

[0271] 製造例 1 8 4

(4R)-4-(4-ブロモフェニル)-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DMSO (1.69 mL) 溶液に、室温でヨウ化銅 (I) (32 mg)、racemic-(1R,2R)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (20  $\mu$ L)、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 (登録商標) 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。

## [0272] 製造例 185

(4R)-4-(4-ブロモフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (858 mg)、2-メチル-1H-イミダゾール (500 mg)、ヨウ化銅 (I) (95 mg)、キノリン-8-オール (138 mg)、炭酸カリウム (670 mg) をDMSO (10 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下マイクロウェーブ照射下で150℃、3時間反応させた。室温まで冷ました後、酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、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、(4R)-2,2-ジメチル-4-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (500 mg) を油状物として得た。

## [0273] 製造例 187

アルゴン雰囲気下、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (18 mg) を4-メチル-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸 (178 mg)、塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム (195 mg)、(4R)-4-(4-ブロモフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (250 mg)、炭酸セシウム (344 mg) 及び DMF (2.5 mL) の混合物に加え、マイクロ波照射下、170℃で30分撹拌した。室温まで冷ました後、酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト (登録商標) 濾過で除去、濾液を水及び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 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製し、(4R)-2,2-ジメチル-4-[4-(4-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (215 mg) を固体として得た。

## [0274] 製造例 188

(3S)-3-{[(7M)-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-[(

2S, 3S)-3-ヒドロキシブタン-2-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (60 mg)、脱水THF (2 mL) 及びヨウ化メチル (35  $\mu$ L) を加え、アルゴンガス雰囲気下、氷/MeOH浴で冷却下、撹拌しながら水素化ナトリウム (55%鉱油分散体、10 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応容器に氷/飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して生じ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、(3S)-3-{[(7M)-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-{[(2S, 3S)-3-メトキシブタン-2-イル]オキシ}キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg) を固体として得た。

#### [0275] 製造例 192

アルゴン雰囲気下、炭酸セシウム (2.3 g) をテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (272  $\mu$ L)、7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキノリン (1 g)、DABCO (280 mg) 及びDMAc (10 mL) の混合物に加え、60°Cで6時間、80°Cで3時間撹拌した。室温まで放冷した後、酢酸エチル、水を加え、室温で30分間撹拌した。析出した固体を濾取し、減圧下で乾燥させた。得られた固体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、7-ブromo-4-クロロ-8-フルオロ-6-ヨード-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キノリン (692 mg) を固体として得た。

[0276] 上記に示した製造例の製造方法と同様にして、後記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表に示す。

#### [0277] 実施例 2

3-({(7M)-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}オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (355 mg) 及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) の混合物に、リン酸 (85%, 500 μL) を加え、室温で終夜攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5 / 1) と水を加え、室温で30分間攪拌した。CHCl<sub>3</sub>/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、濾過、減圧下で濃縮し、(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-4-[(アゼチジン-3-イル)オキシ]-6-シクロプロピル-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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-L-プロリンアミド (355 mg) を固体として得た。

#### [0278] 実施例 9

窒素雰囲気下、(3S)-3-{[(7M)-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-{[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (156 mg) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣にMeCN、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液を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濃縮した。残渣をCHCl<sub>3</sub>/iPrOH (9 / 1) に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl<sub>3</sub>/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で乾燥させ、減圧下で濃縮し (4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-[(7M)-6-シクロプロ

ピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-{[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (47 mg) を泡状固体として得た。

[0279] 実施例 10

窒素雰囲気下、(3S)-3-{[(7M)-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-{[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ}キナゾリン-4-イル](メチル)アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (236 mg) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣にMeCN、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液を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濃縮した。残渣をCHCl<sub>3</sub> / iPrOH (9 / 1) に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl<sub>3</sub> / 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で乾燥させ、減圧下で濃縮し、(4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-({(7M)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-{[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ}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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (103 mg) を泡状固体として得た。

[0280] 実施例 11

窒素雰囲気下、(3S)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (197 mg) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 溶液に、氷冷下で、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣にMeCN、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液を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濃縮した。残渣をCHCl<sub>3</sub>/iPrOH (9/1) に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl<sub>3</sub>/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で乾燥させ、減圧下で濃縮し、(4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-((7M)-6-シクロプロピル-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル)-L-プロリンアミド (65 mg) を泡状固体として得た。

### [0281] 実施例 13

(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(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-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}-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (224 mg) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を室温に加えた。

室温で、2時間撹拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮し、残渣にMeCN、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、室温で20分撹拌した。

得られた懸濁液を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、目的のフラクションを減圧下で濃縮した。残渣をCHCl<sub>3</sub>／iPrOH（9／1）に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl<sub>3</sub>／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で乾燥させ、減圧下で濃縮し、(4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-({[(7M)-6-シクロプロピル-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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（109 mg）を泡状固体として得た。

#### [0282] 実施例 4 4

窒素雰囲気下、(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-8-{[3-フルオロ-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}-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（169 mg）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（2 mL）溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸（1 mL）を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl<sub>3</sub>／MeOH（9／1）で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を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、CHCl<sub>3</sub>／MeOH（9／1）で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-({[(7M)-6-シクロプロピル-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}キナゾリン-8-イル]  
[オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (92 mg) を固  
体として得た。

#### [0283] 実施例 5 O

(3S)-3-[{(7M)-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-[(2S)-2-メト  
キシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(エチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン  
酸tert-ブチル (175 mg) 及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) の混合物に、氷/MeOH浴の冷却  
下でトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えて、アルゴン雰囲気下、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、残渣に氷水、飽和炭酸水素  
ナトリウム水溶液及びCHCl<sub>3</sub>/MeOH (10/1) を加えて20分間攪拌した後、分液  
した。水層を再度CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10/1) で抽出し、併せた有機層を無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥させた。溶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、CHCl<sub>3</sub>/MeOH) で精製し、(  
4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[( (7M)-6-シクロプロピル-4-{エチル[(3S)-ピロリジ  
ン-3-イル]アミノ}-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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-  
L-プロリンアミド (101 mg) を固体として得た。

#### [0284] 実施例 5 3

窒素雰囲気下、(3R)-3-[(7M)-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (310 mg) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) 溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、その後室温で2時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9/1) で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー (MeCN/0.1%ギ酸水溶液) で精製した。目的物を含むフラクションを併せて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9/1) で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をEtOHに溶解させた後、減圧下で濃縮し、(4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-({(7M)-6-シクロプロピル-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]-4-{メチル[(3R)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド (117 mg) を固体として得た。

[0285] 上記に示した実施例の製造方法と同様にして、後記表に示す実施例化合物を製造した。また、各実施例化合物の製造法及び物理化学的データを後記表に示す。

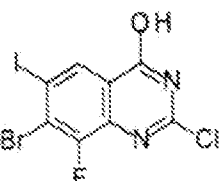
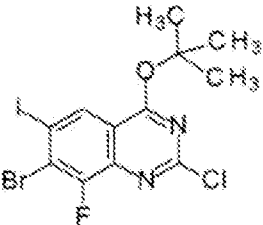
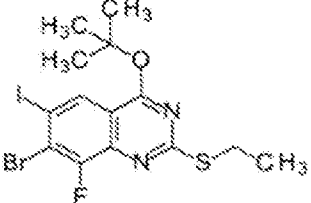
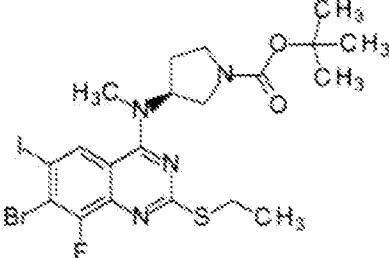
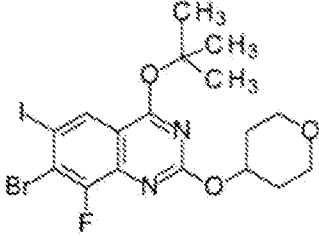
[0286] また、後記表中において、以下の略号を用いることがある。

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:9は実施例9と同様の方法で製造したことを示す。)、Str : 化学構造式 (化学構造式中に「\*」が付された化合物は、その化合物の軸不斉又は中心不斉が単一であることを示す)。n HCl : n 塩酸塩 (製造例番号が付された化合物は一塩酸塩から三塩酸塩であることを示す。)、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<sup>-</sup>：質量分析における $m/z$ 値（イオン化法ESI、断りのない場合 $[M-H]^-$ ）、EI：質量分析における $m/z$ 値（イオン化法EI）、NMR：DMSO- $d_6$ 中27℃の $^1H$ -NMR（500 MHz）におけるピークの $\delta$ 値(ppm)、NMR(100℃)：DMSO- $d_6$ 中100℃の $^1H$ -NMR（500 MHz）におけるピークの $\delta$ 値(ppm)、s：一重線(スペクトル)、d：二重線(スペクトル)、dd：二重の二重線（スペクトル）、ddd：二重の二重の二重線（スペクトル）、t：三重線(スペクトル)、dt：二重の三重線(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）。

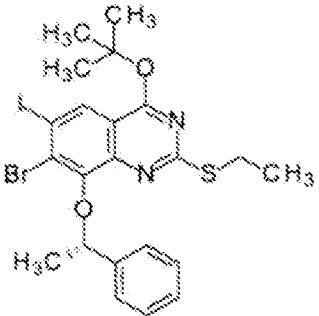
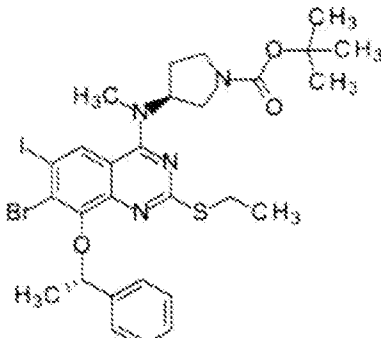
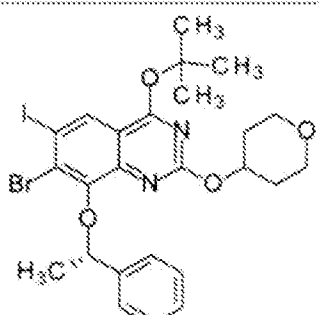
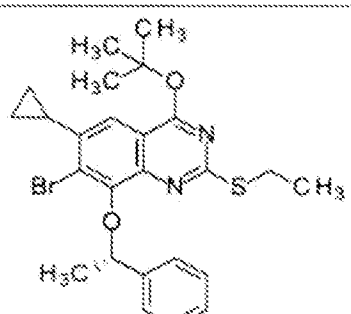
[0287]

[表2-1]

| PRx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   |    |
| 2   |    |
| 3   |   |
| 4   |  |
| 5   |  |

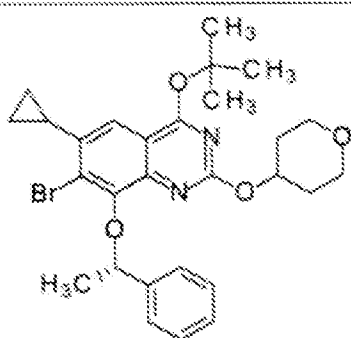
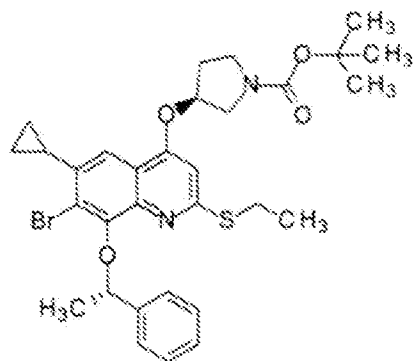
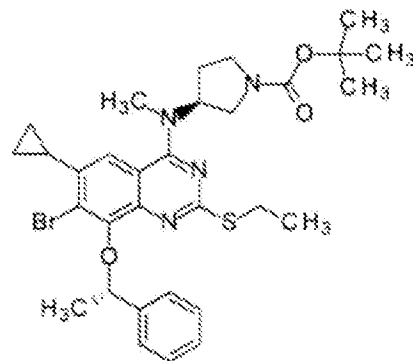
[0288]

[表2-2]

| PEX | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 6   |    |
| 7   |   |
| 8   |  |
| 9   |  |

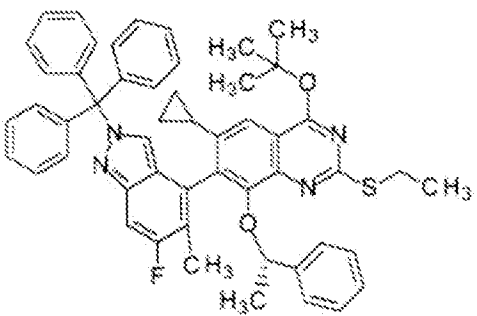
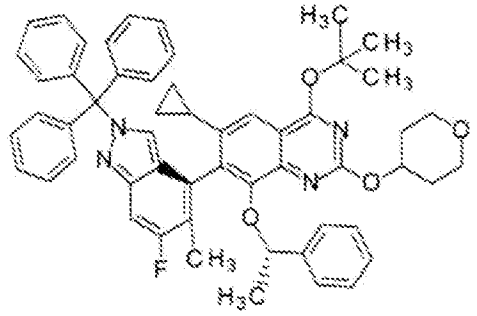
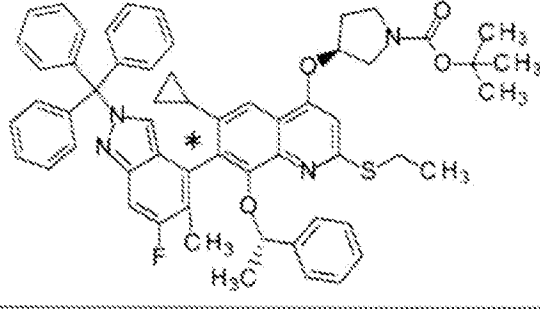
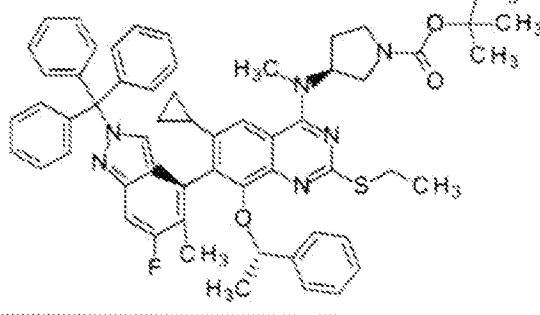
[0289]

[表2-3]

| PE <sub>x</sub> | Str                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 10              |    |
| 11              |   |
| 12              |  |

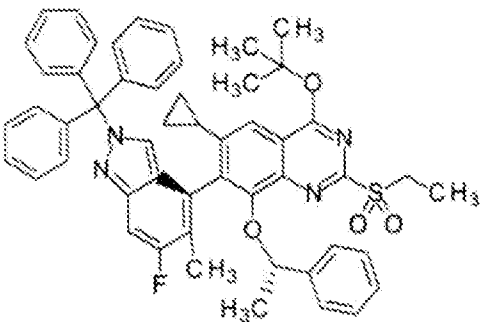
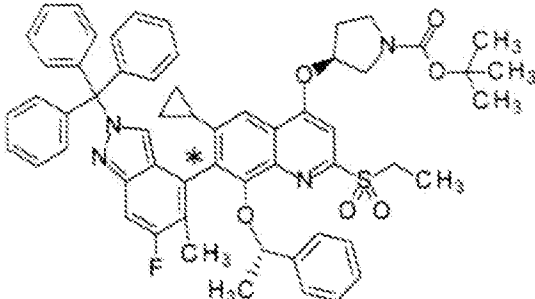
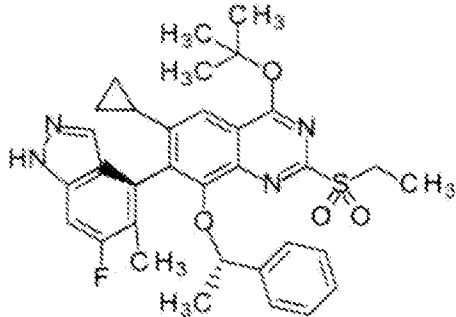
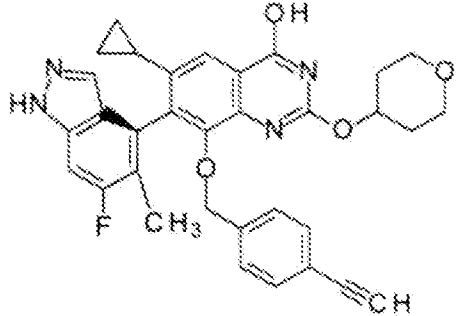
[0290]

[表2-4]

| PEX | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 13  |    |
| 14  |   |
| 15  |  |
| 16  |  |

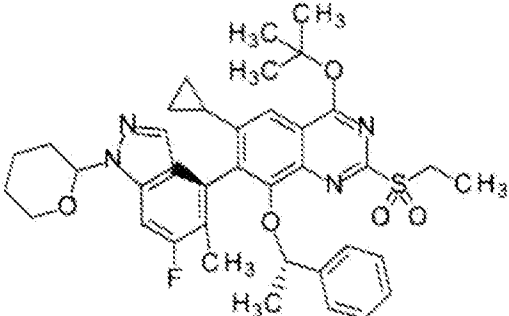
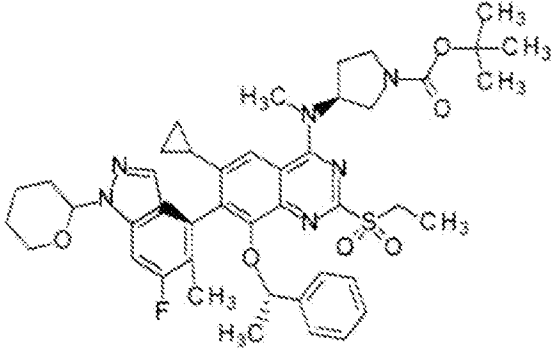
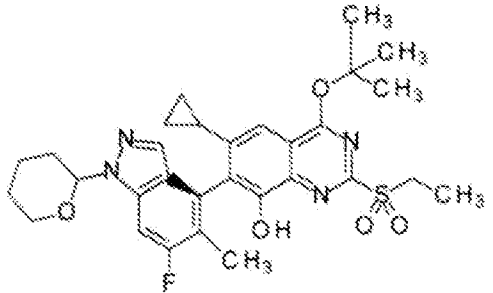
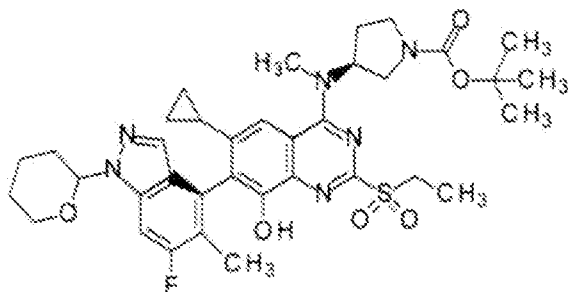
[0291]

[表2-5]

| PEX | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 17  |    |
| 18  |   |
| 19  |  |
| 20  |  |

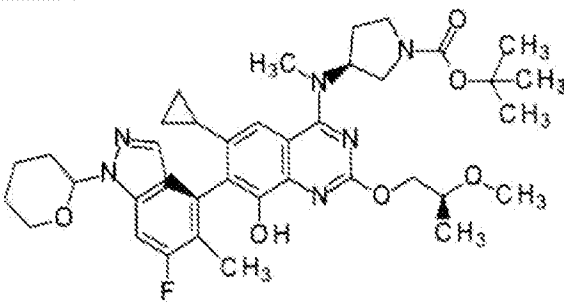
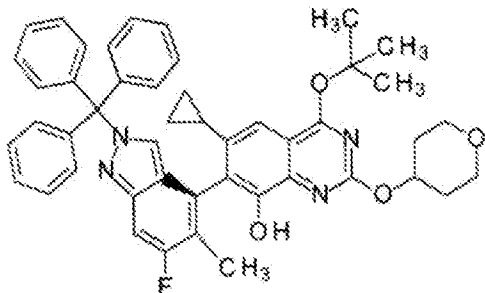
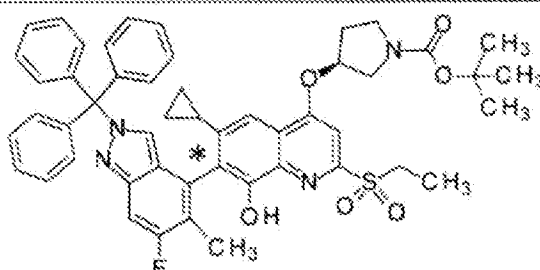
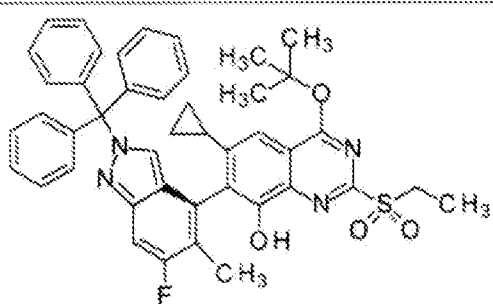
[0292]

[表2-6]

| PE <sub>x</sub> | Str                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 21              |    |
| 22              |   |
| 23              |  |
| 24              |  |

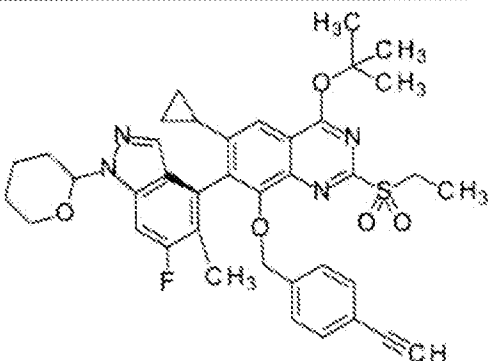
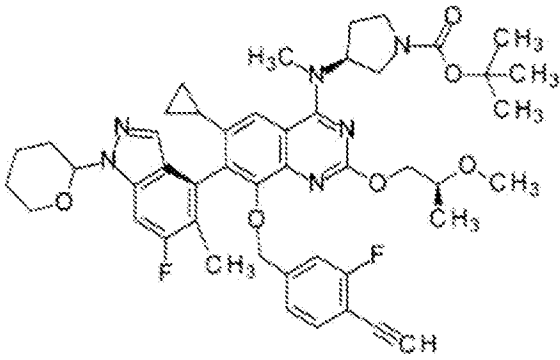
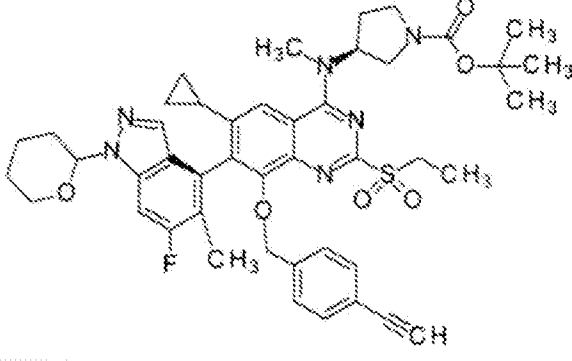
[0293]

[表2-7]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 25  |    |
| 26  |    |
| 27  |   |
| 28  |  |

[0294]

[表2-8]

| PIEs | Str                                                                                  |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 29   |     |
| 30   |    |
| 31   |  |

[0295]

[表2-9]

| PEx | Str |
|-----|-----|
| 32  |     |
| 33  |     |
| 34  |     |

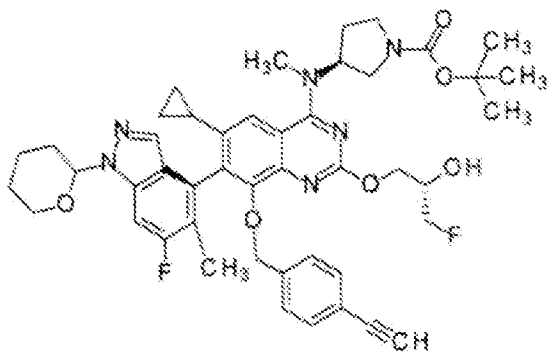
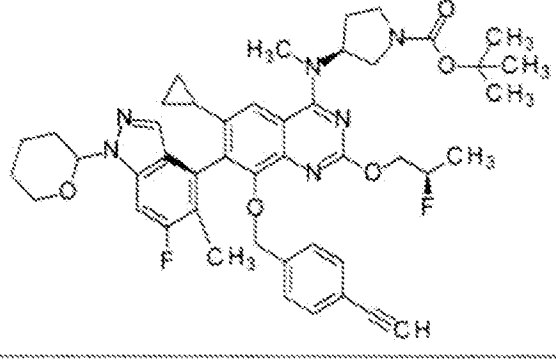
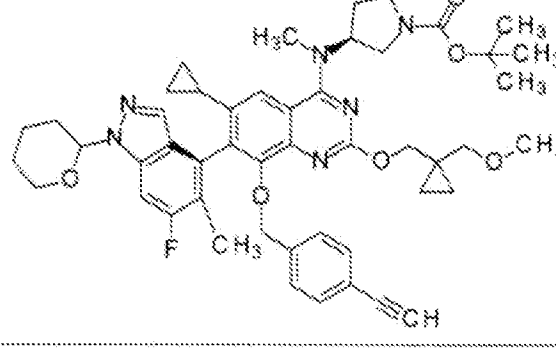
[0296]

[表2-10]

| PEx | Str                                                                                                                                    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35  | <chem>CC(C)(C)OC1=CN2C(=C3C(=C1)C(=CC=C3)C(F)=CC=C3C2)C(=C4C(=CC=C5C(=CC=C4)C(=CN5)C(=O)OCC)OC6=CC=C(C#C)C=C6</chem>                   |
| 36  | <chem>CC(C)(C)OC1=CN2C(=C3C(=C1)C(=CC=C3)C(F)=CC=C3C2)C(=C4C(=CC=C5C(=CC=C4)C(=CN5)C(=O)OC)OC6=CC=C(C)C=C6</chem>                      |
| 37  | <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CC[C@H](C1)N2C(=C3C(=C1)C(=CC=C3)C(F)=CC=C3C2)C(=C4C(=CC=C5C(=CC=C4)C(=CN5)C(=O)OCC(F)O)OC6=CC=C(C#C)C=C6</chem> |

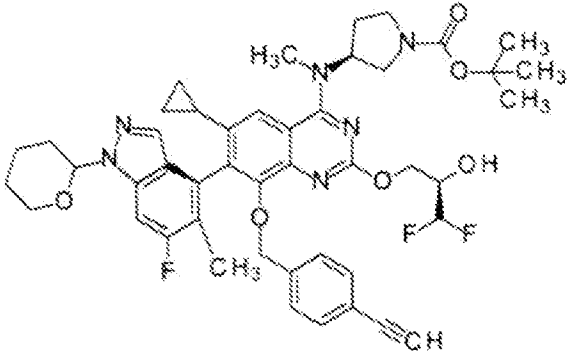
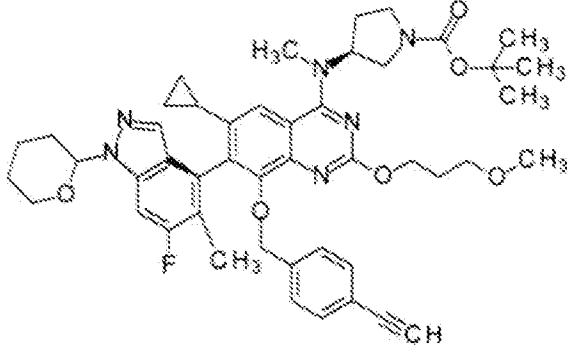
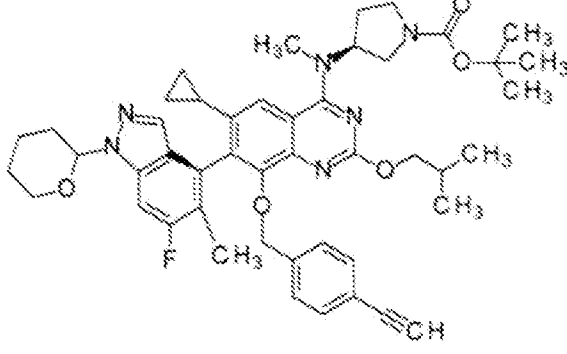
[0297]

[表2-11]

| PEκ | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 38  |    |
| 39  |   |
| 40  |  |

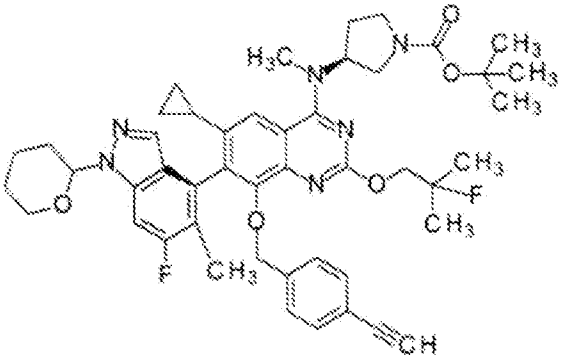
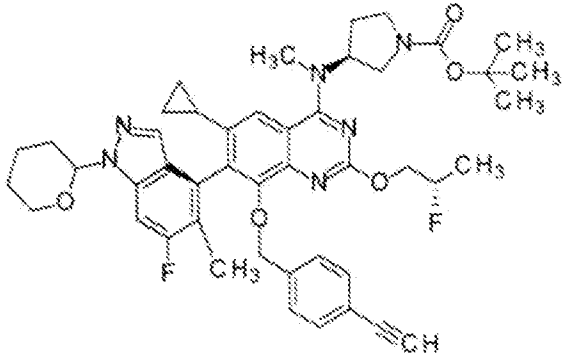
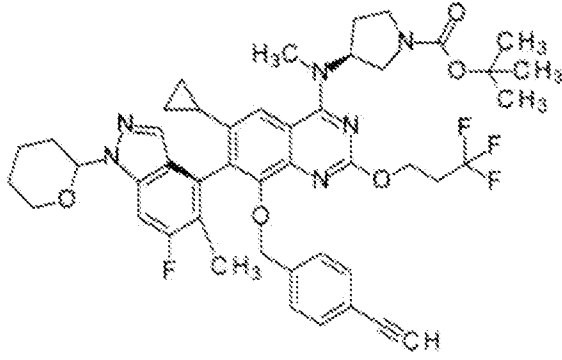
[0298]

[表2-12]

| FE <sub>x</sub> | Str                                                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 41              |    |
| 42              |   |
| 43              |  |

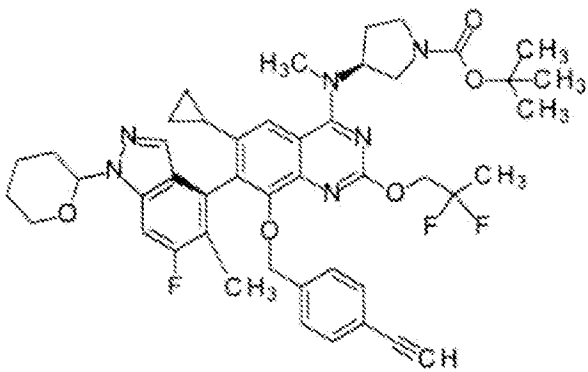
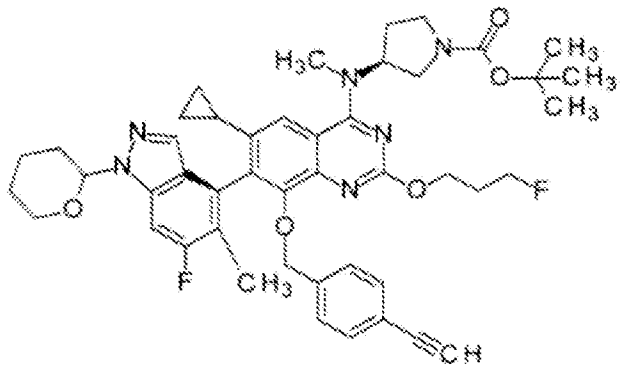
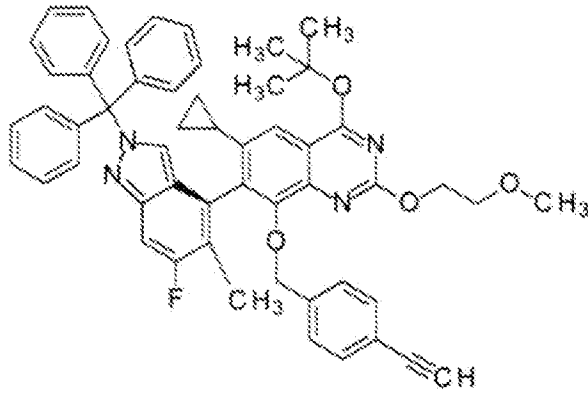
[0299]

[表2-13]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 44  |    |
| 45  |   |
| 46  |  |

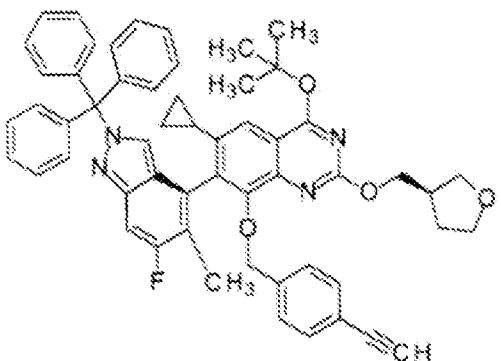
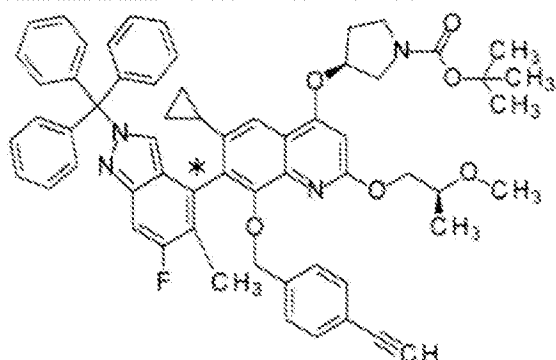
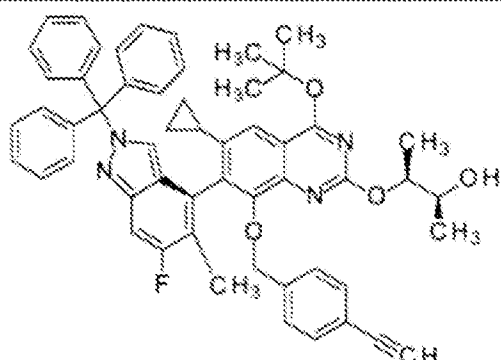
[0300]

[表2-14]

| PE <sub>x</sub> | Str                                                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 47              |    |
| 48              |   |
| 49              |  |

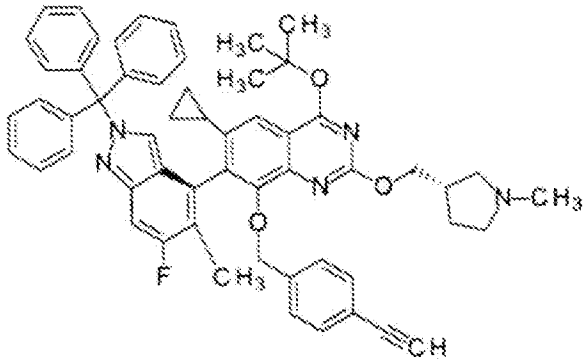
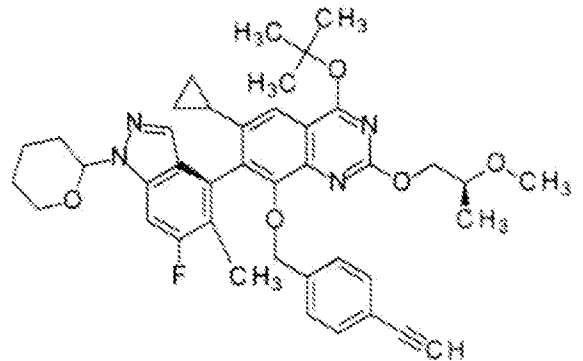
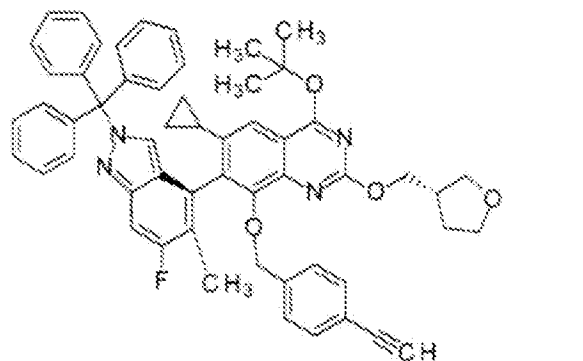
[0301]

[表2-15]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 50  |    |
| 51  |   |
| 52  |  |

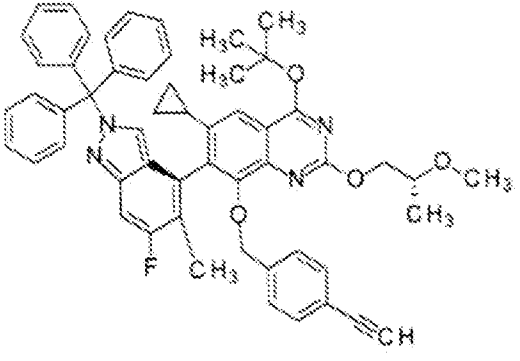
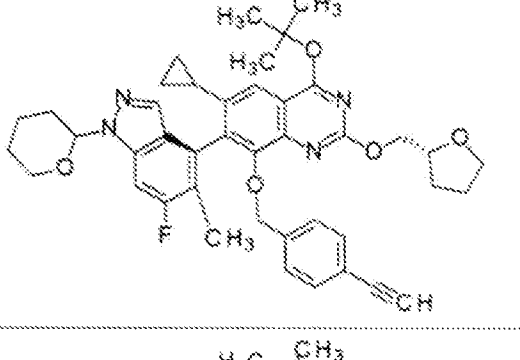
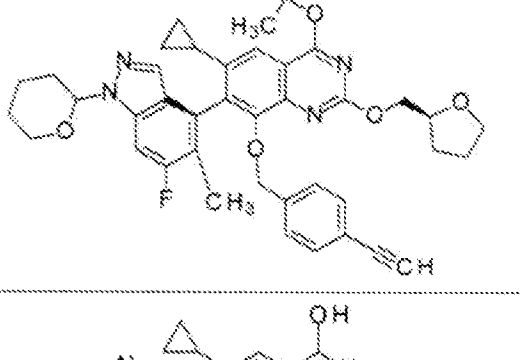
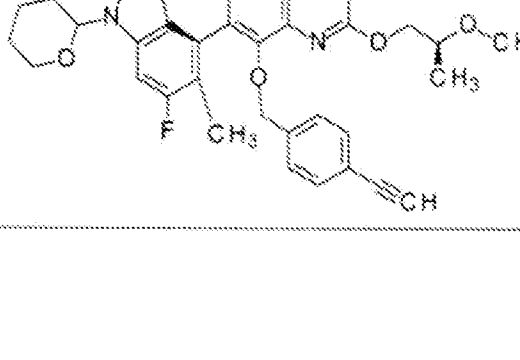
[0302]

[表2-16]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 53  |    |
| 54  |   |
| 55  |  |

[0303]

[表2-17]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 56  |    |
| 57  |   |
| 58  |  |
| 59  |  |

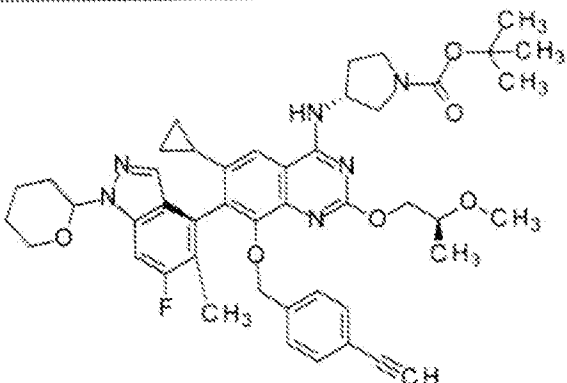
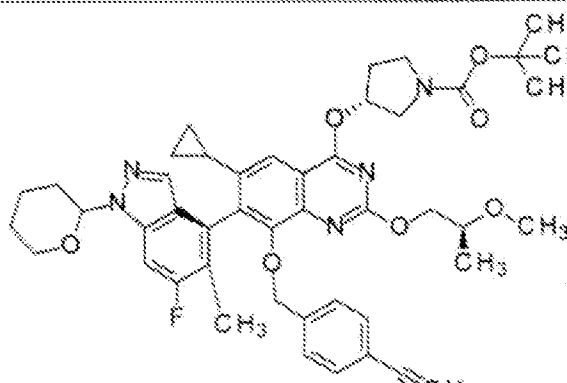
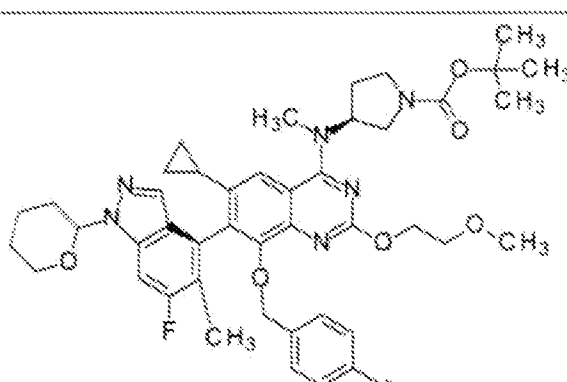
[0304]

[表2-18]

| PE <sub>x</sub> | Str |
|-----------------|-----|
| 60              |     |
| 61              |     |
| 62              |     |
| 63              |     |

[0305]

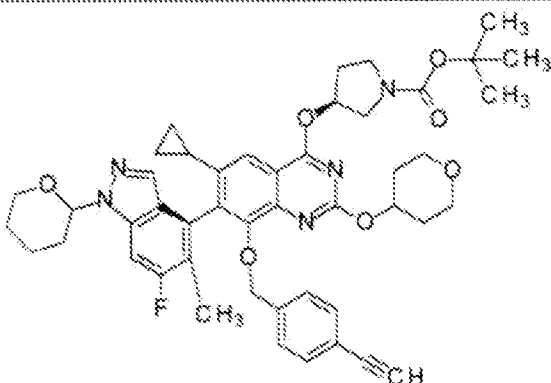
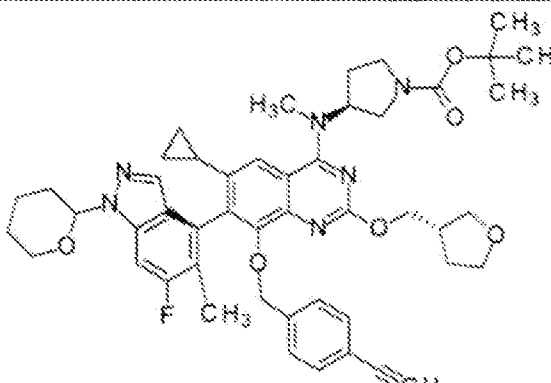
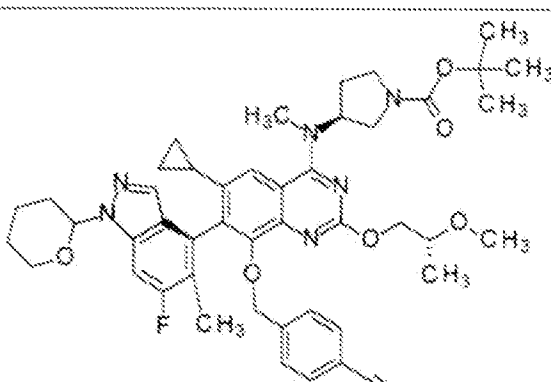
[表2-19]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 64  |    |
| 65  |   |
| 66  |  |

[0306]

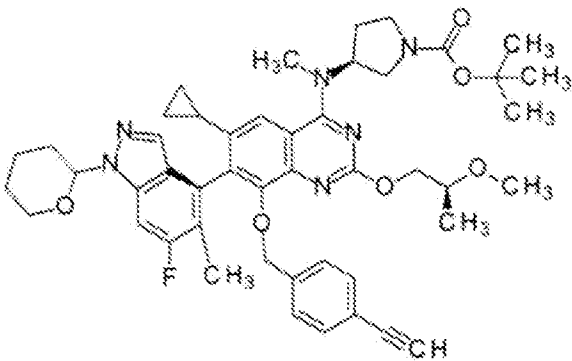
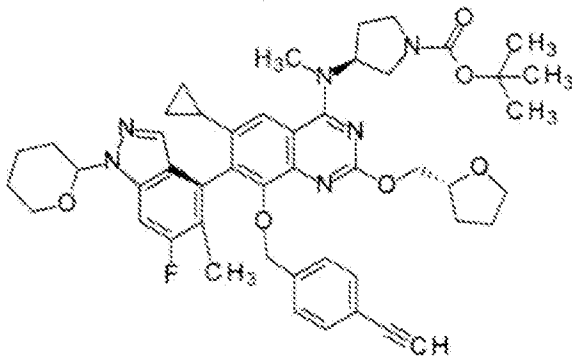
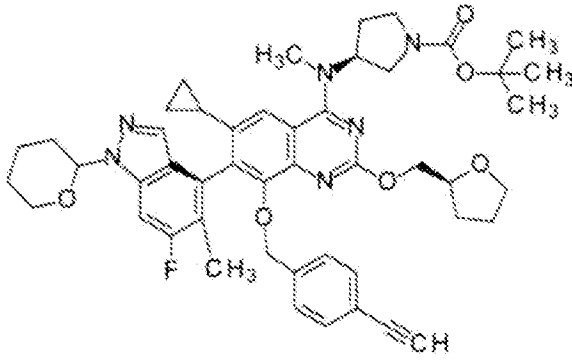


[表2-21]

| PEs | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 70  |    |
| 71  |   |
| 72  |  |

[0308]

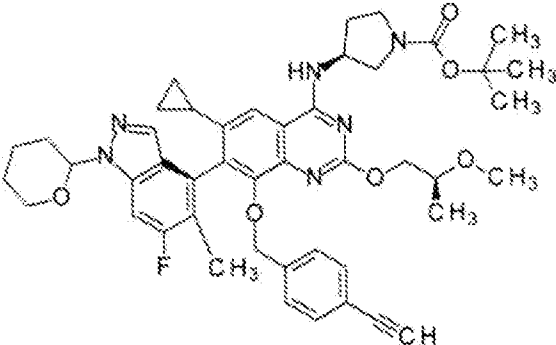
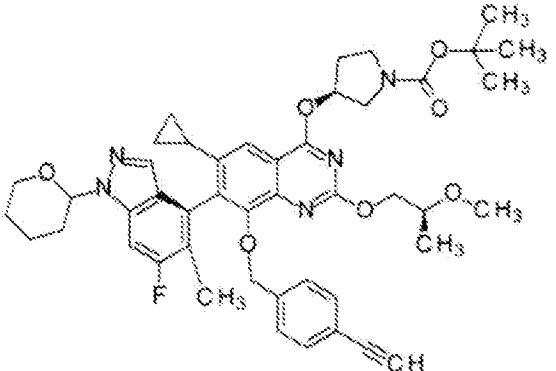
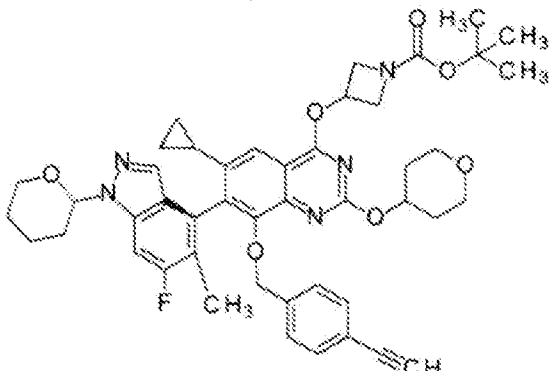
[表2-22]

| PEs | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 73  |    |
| 74  |   |
| 75  |  |

[0309]

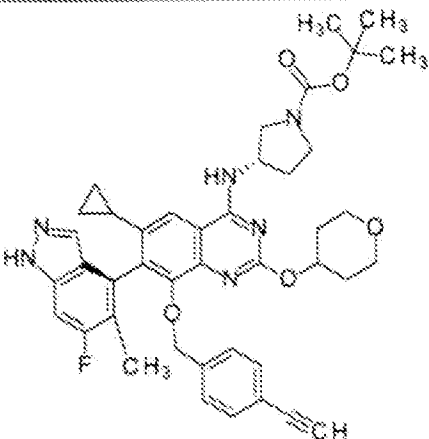
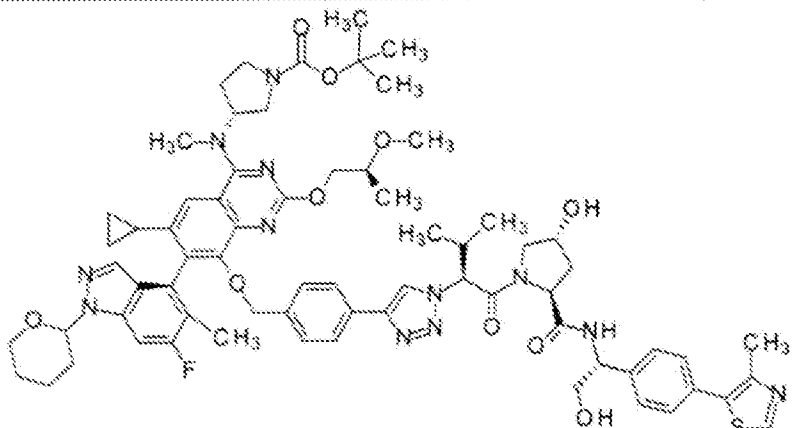
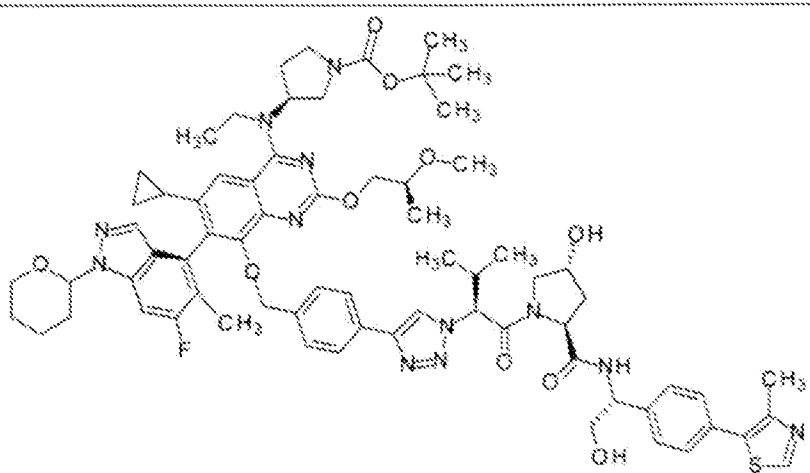
[0310]

[表2-24]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 79  |    |
| 80  |   |
| 81  |  |

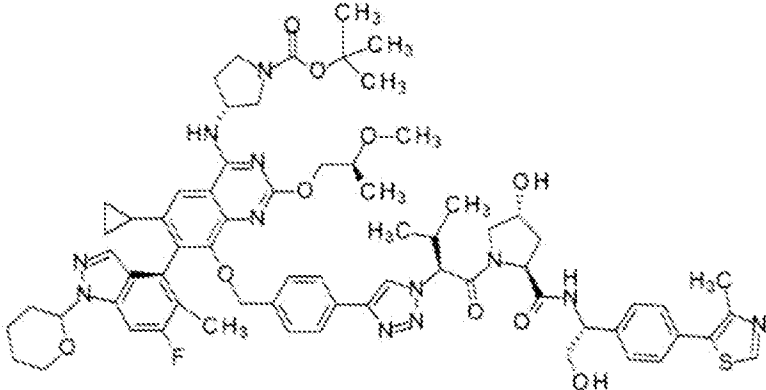
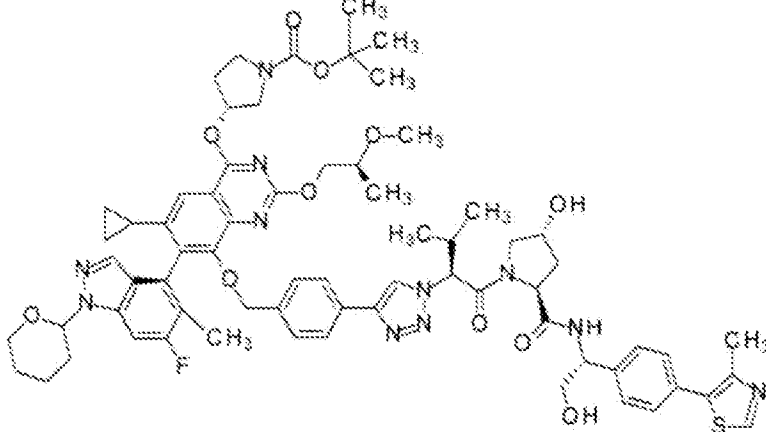
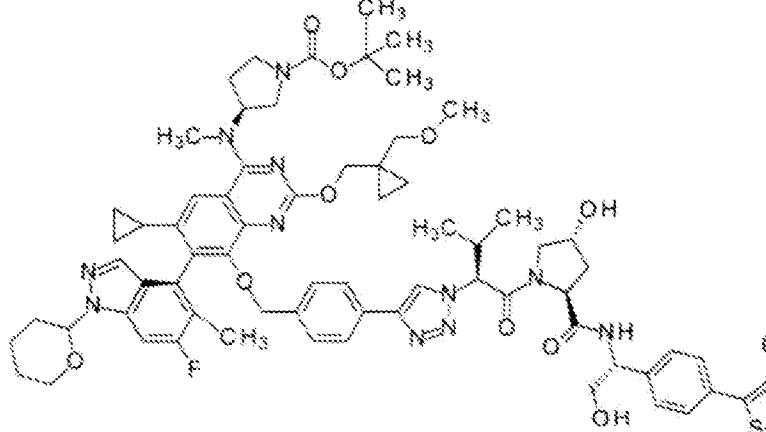
[0311]

[表2-25]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 82  |     |
| 83  |   |
| 84  |  |

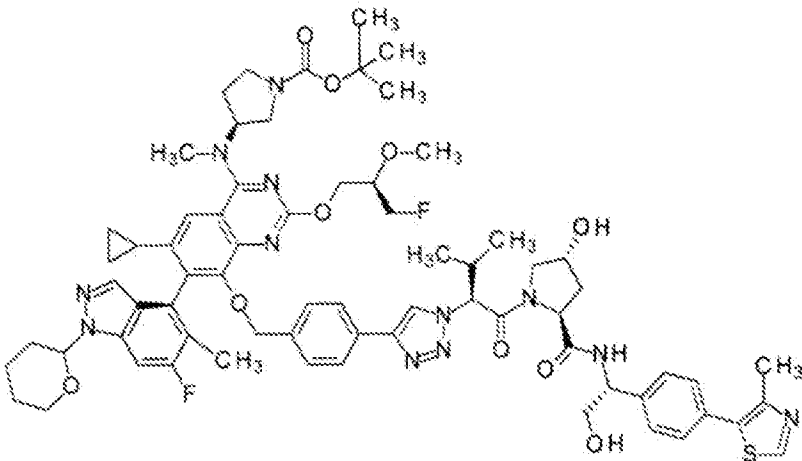
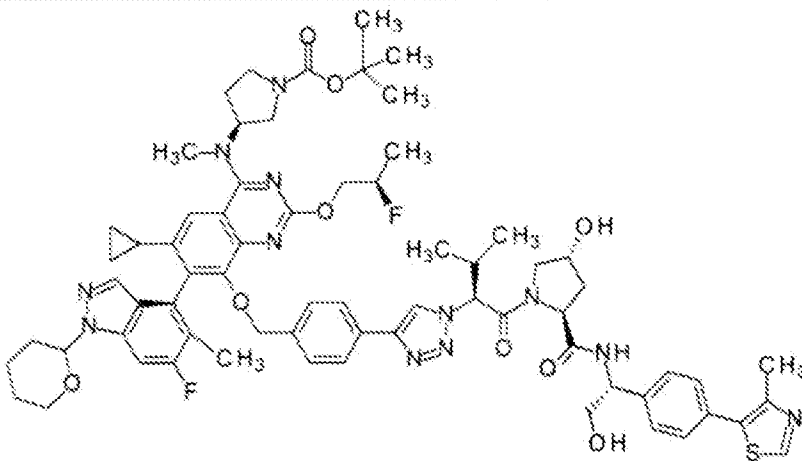
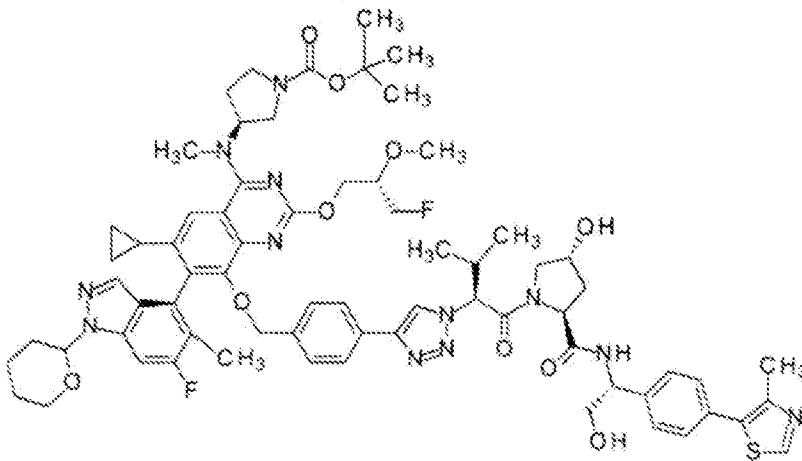
[0312]

[表2-26]

| PEX | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 85  |    |
| 86  |   |
| 87  |  |

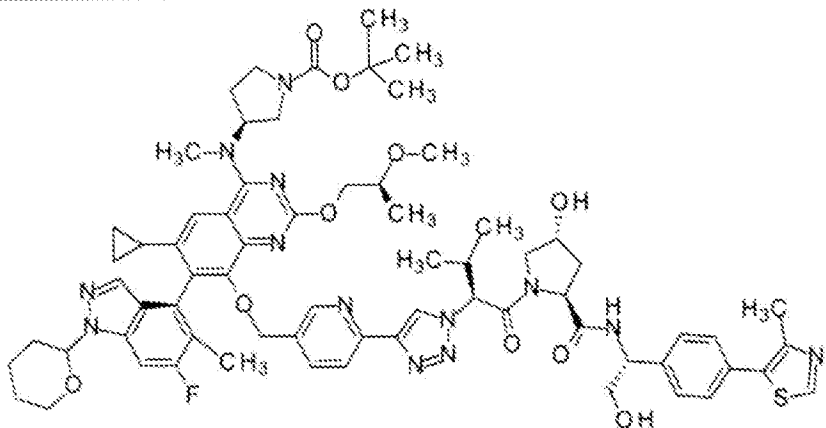
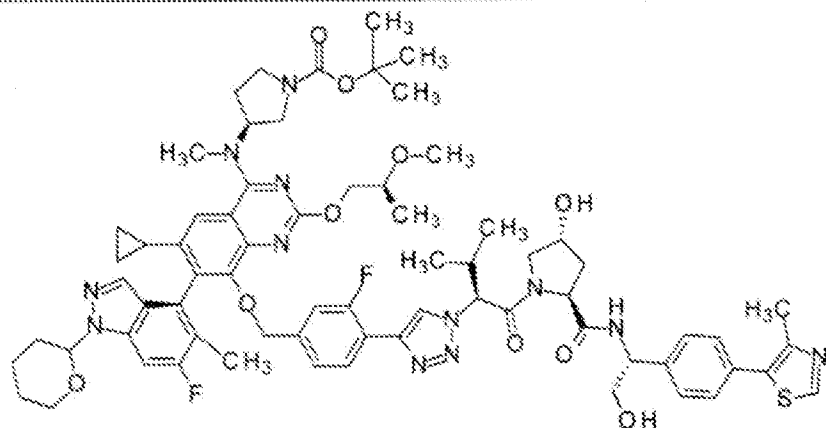
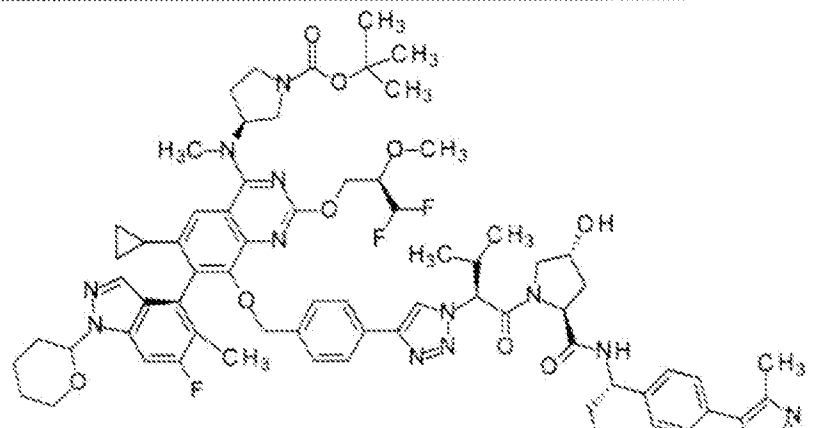
[0313]

[表2-27]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 88  |    |
| 89  |   |
| 90  |  |

[0314]

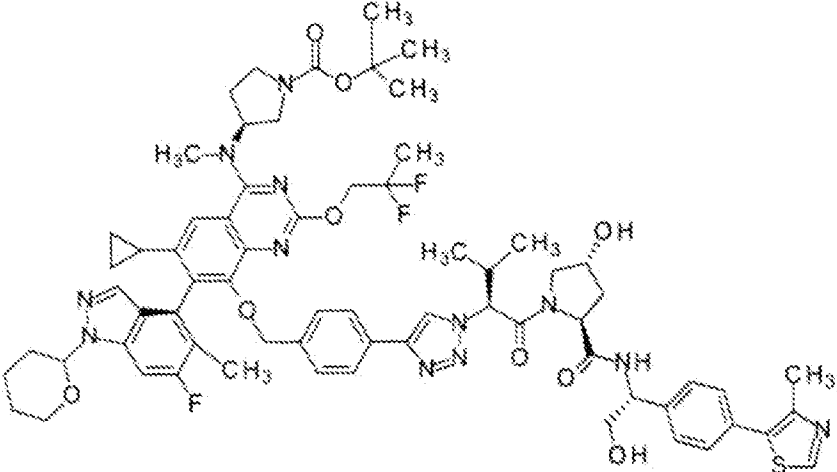
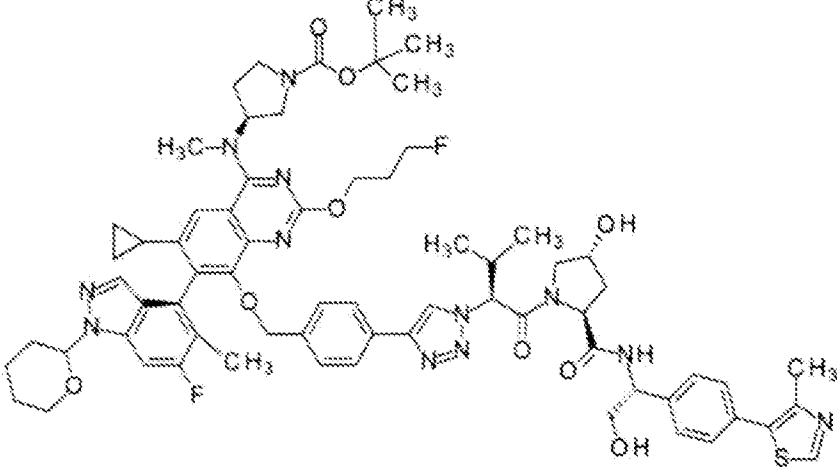
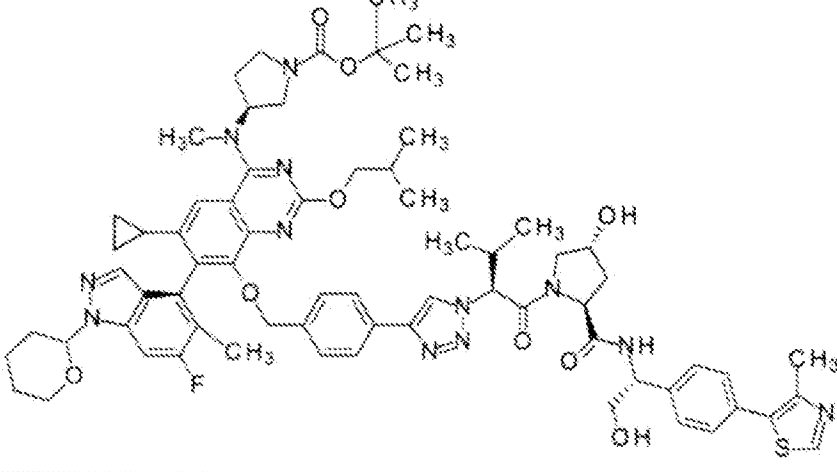
[表2-28]

| PEX | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 91  |    |
| 92  |   |
| 93  |  |

[0315]

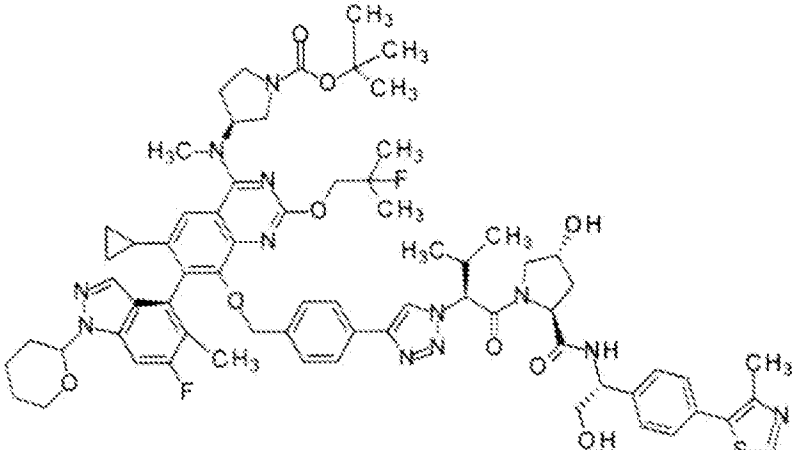
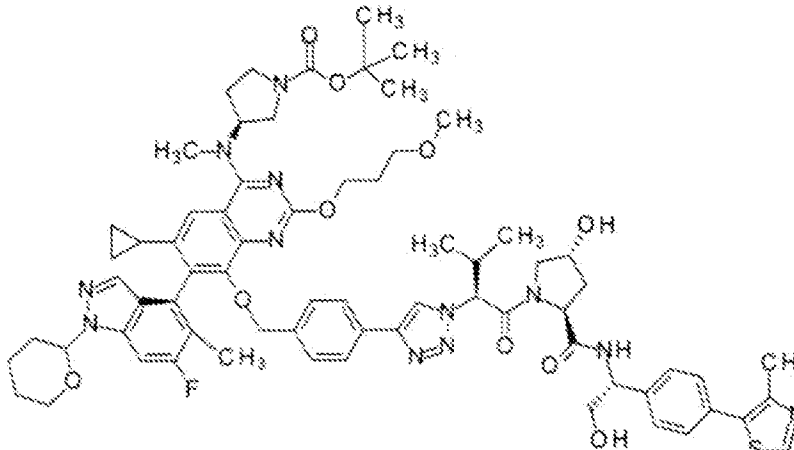
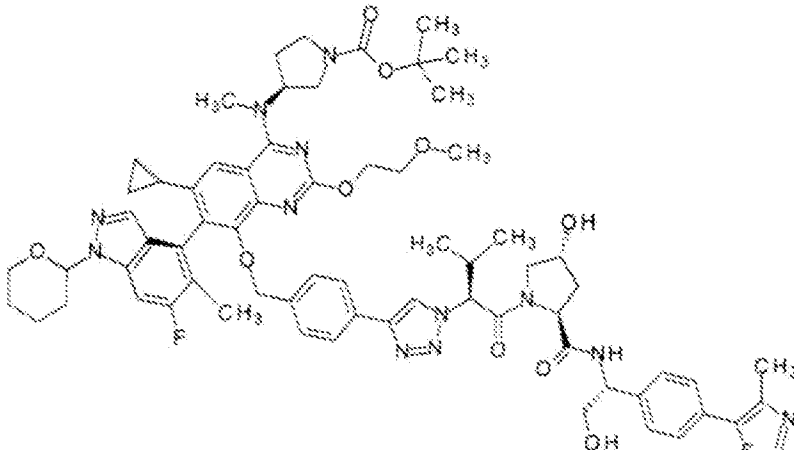


[表2-30]

| PRx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 97  |    |
| 98  |   |
| 99  |  |

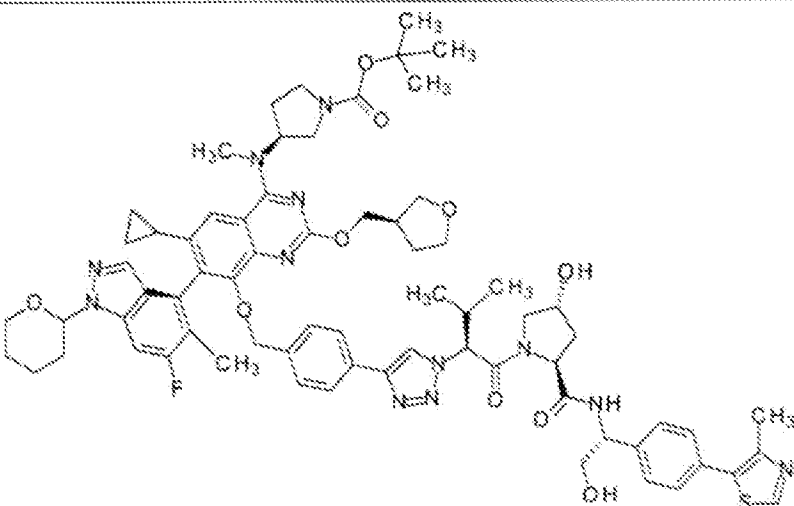
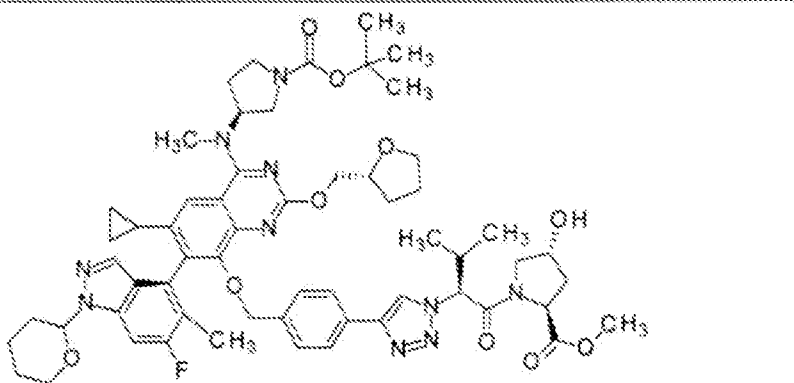
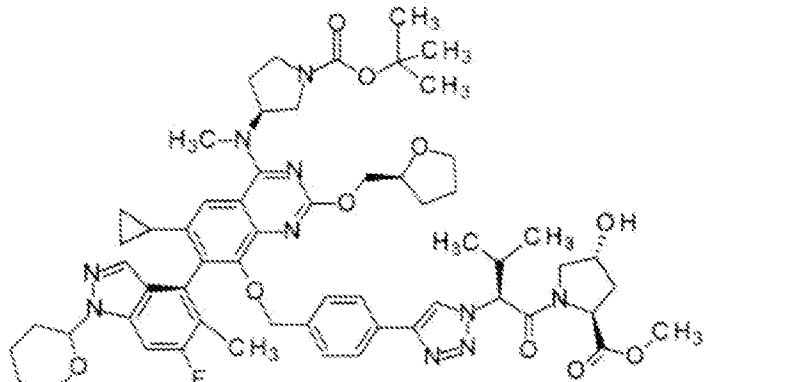
[0317]

[表2-31]

| PEs | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 |    |
| 101 |   |
| 102 |  |

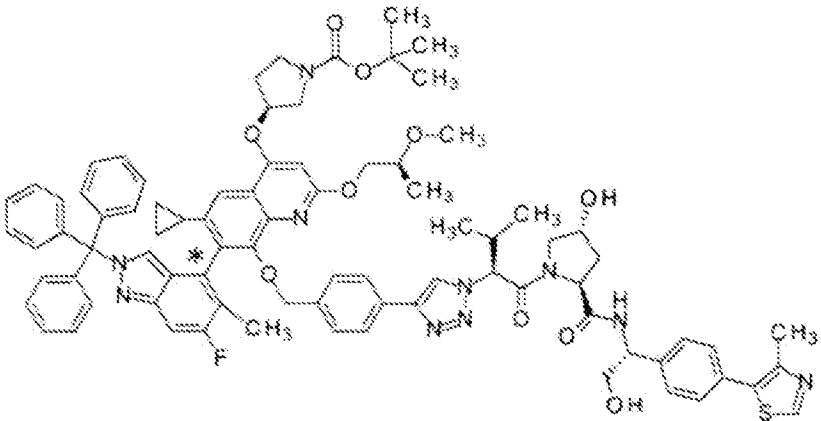
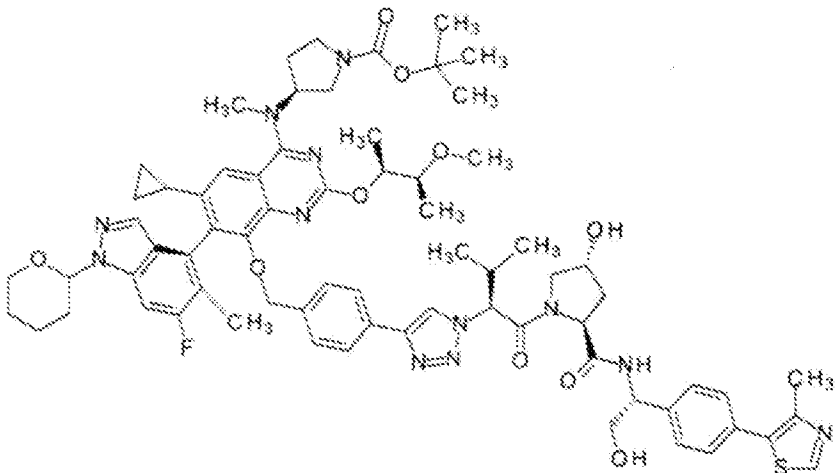
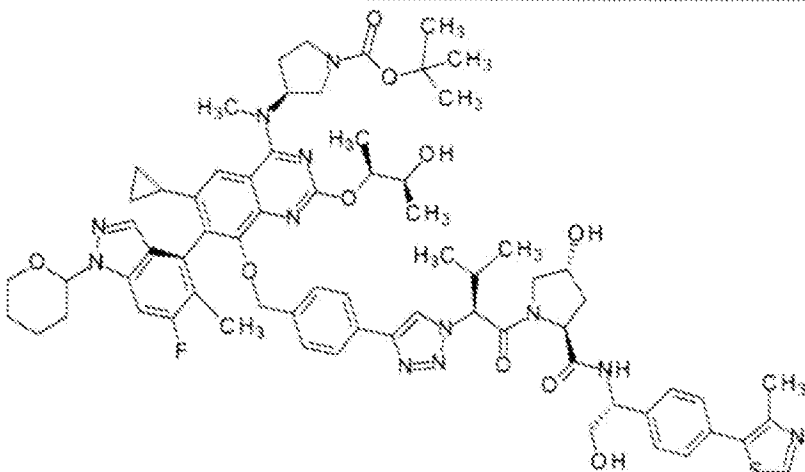
[0318]

[表2-32]

| PE <sub>x</sub> | Str                                                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 103             |    |
| 104             |   |
| 105             |  |

[0319]

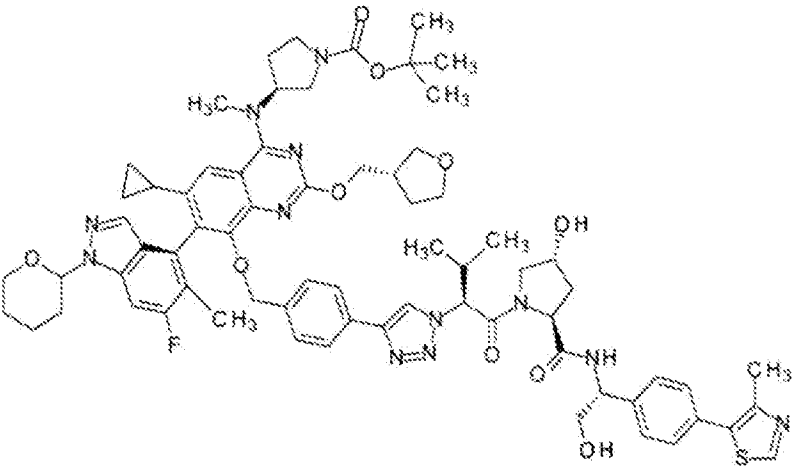
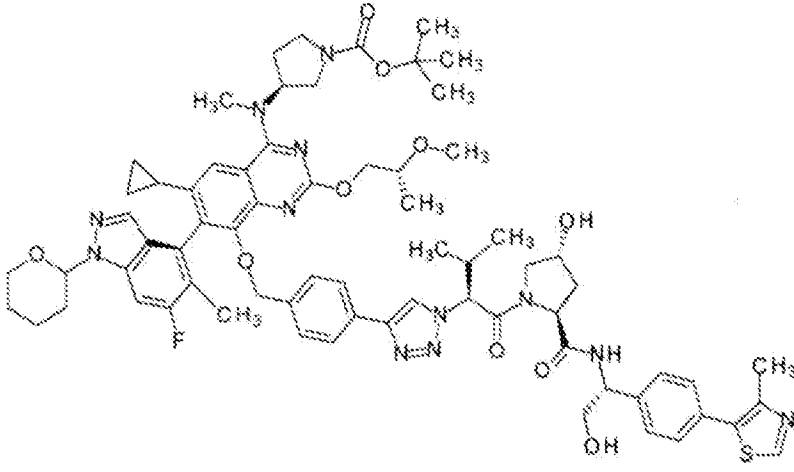
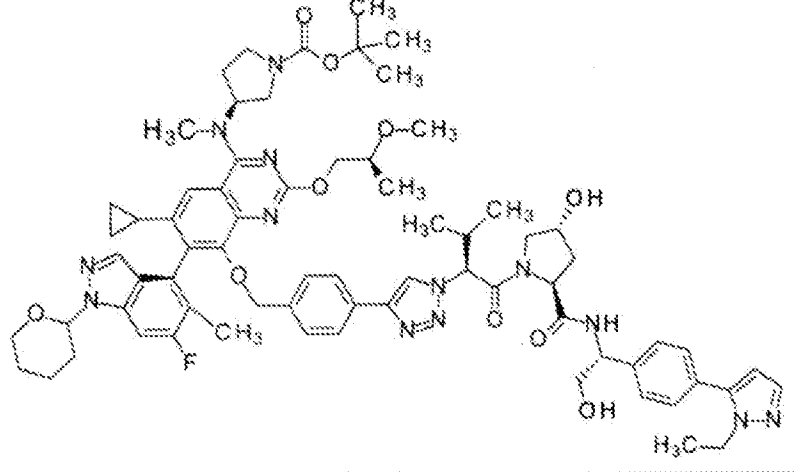
[表2-33]

| PEX | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 106 |    |
| 107 |   |
| 108 |  |

[0320]



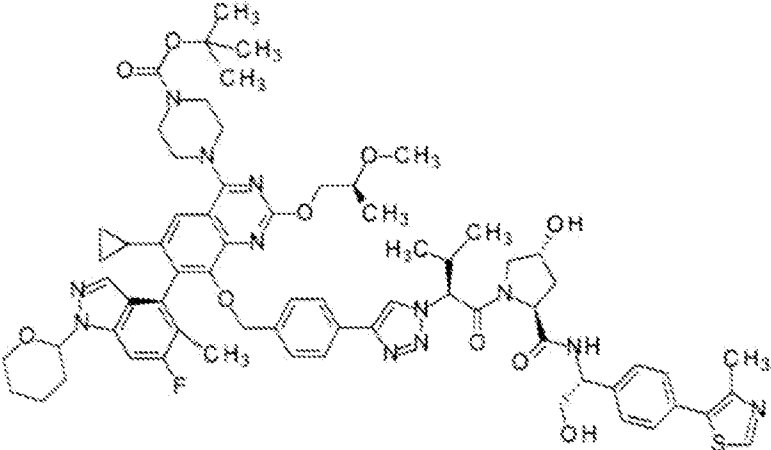
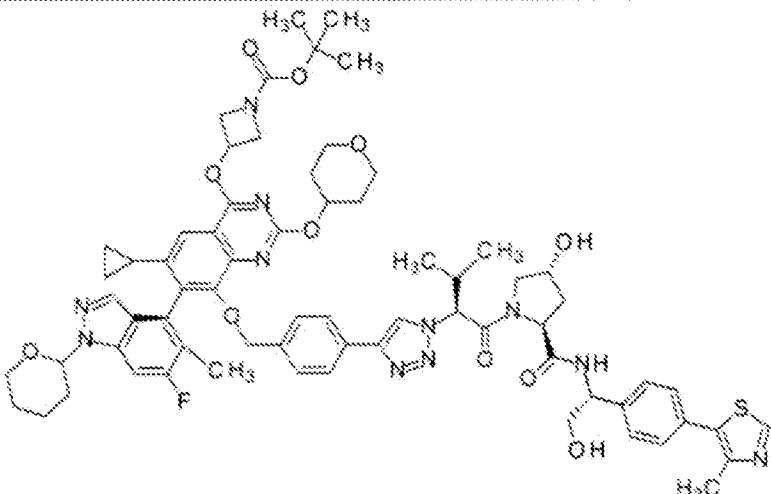
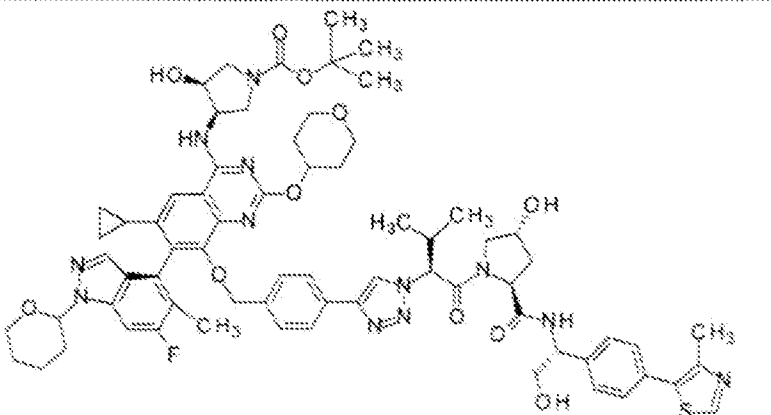
[表2-35]

| PEX | Str.                                                                                 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 112 |    |
| 113 |   |
| 114 |  |

[0322]

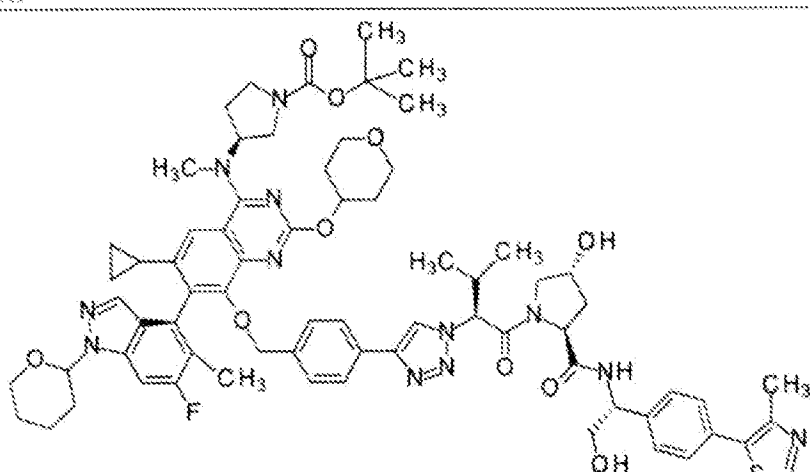
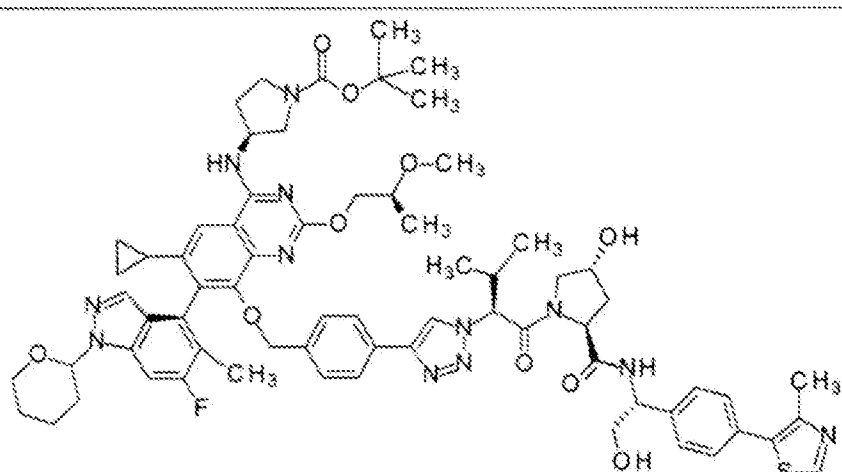
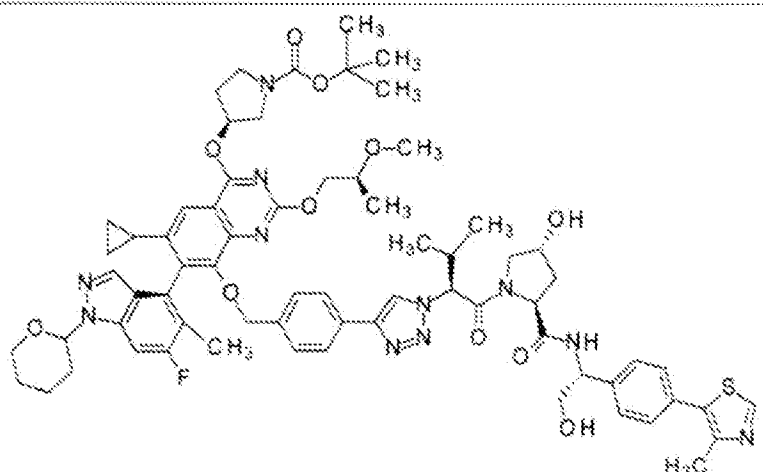


[表2-37]

| PEs | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 118 |    |
| 119 |   |
| 120 |  |

[0324]

[表2-38]

| PRx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 121 |    |
| 122 |   |
| 123 |  |

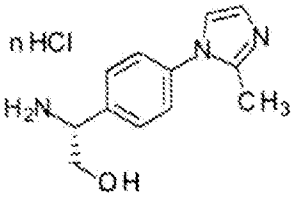
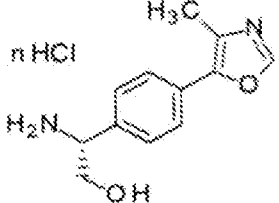
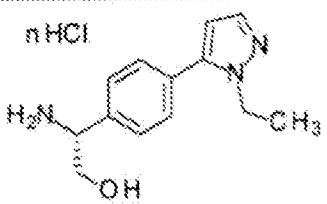
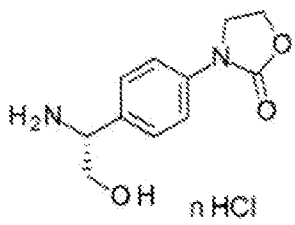
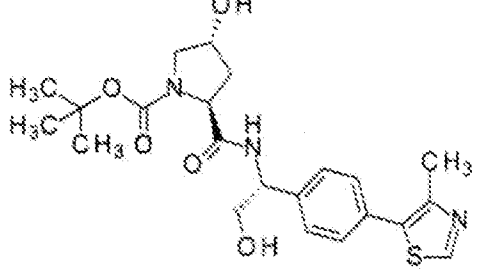
[0325]

[表2-39]

| PEX | Str |
|-----|-----|
| 124 |     |
| 125 |     |
| 126 |     |
| 127 |     |
| 128 |     |

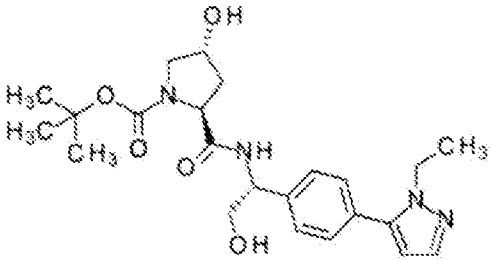
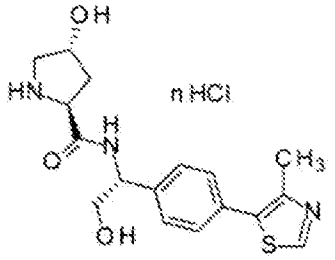
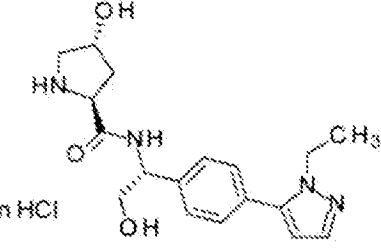
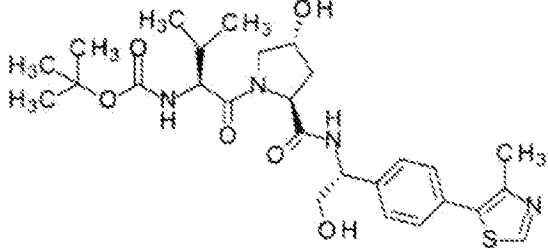
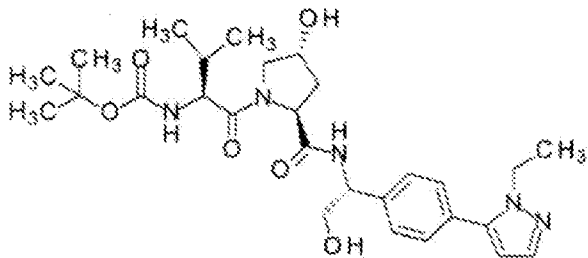
[0326]

[表2-40]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 129 |    |
| 130 |    |
| 131 |   |
| 132 |  |
| 133 |  |

[0327]

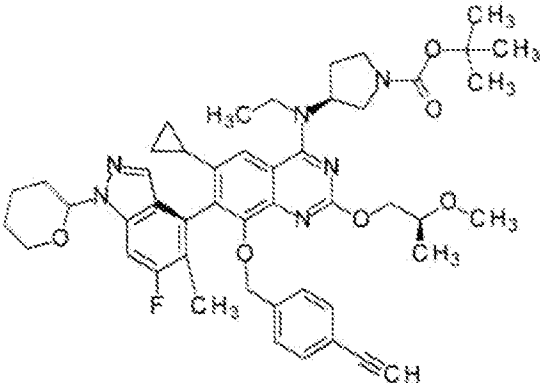
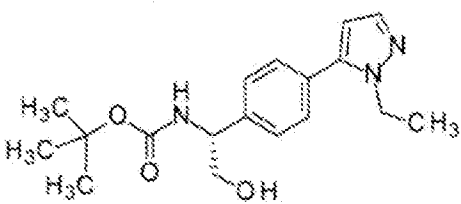
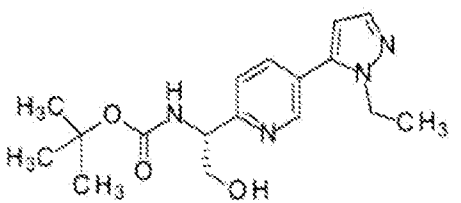
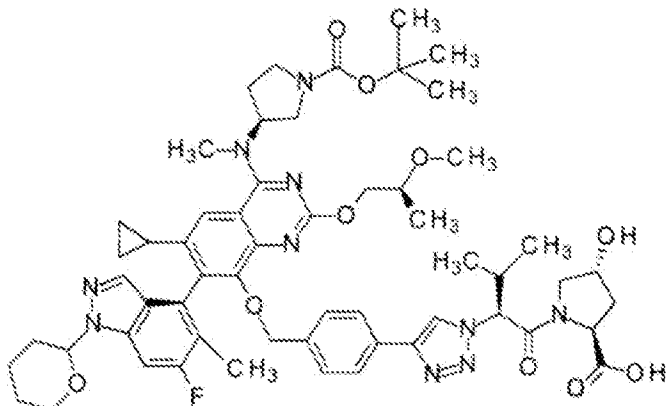
[表2-41]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 134 |     |
| 135 |     |
| 136 |    |
| 137 |   |
| 138 |  |

[0328]



[表2-43]

| PEX | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 143 |     |
| 144 |     |
| 145 |    |
| 146 |  |

[0330]

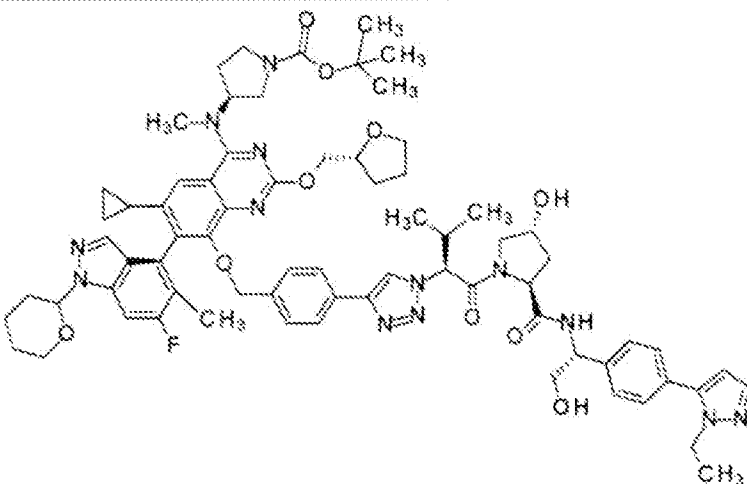
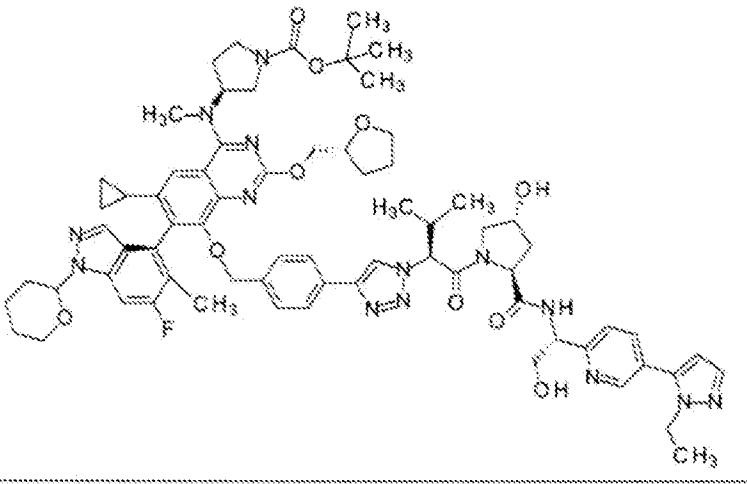
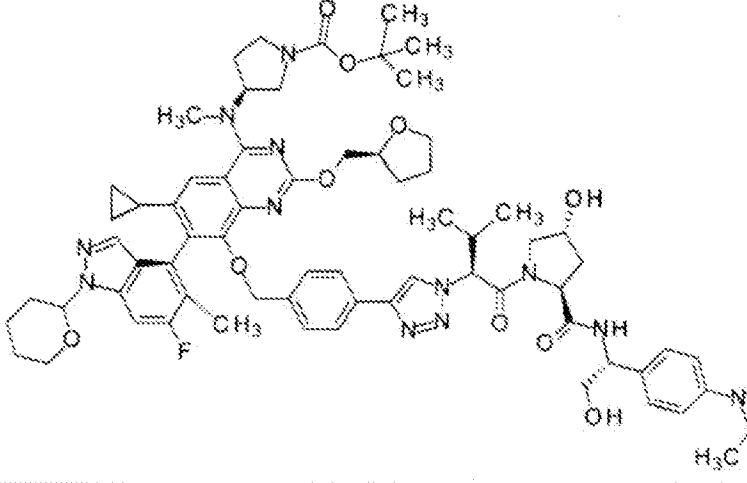
[表2-44]

| PEx | Str |
|-----|-----|
| 147 |     |
| 148 |     |
| 149 |     |

[0331]

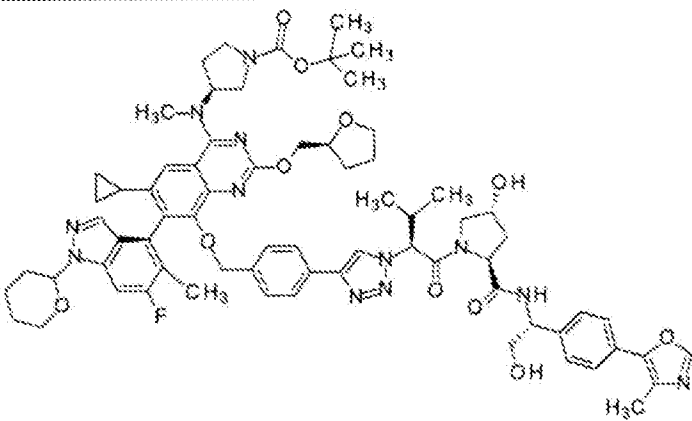
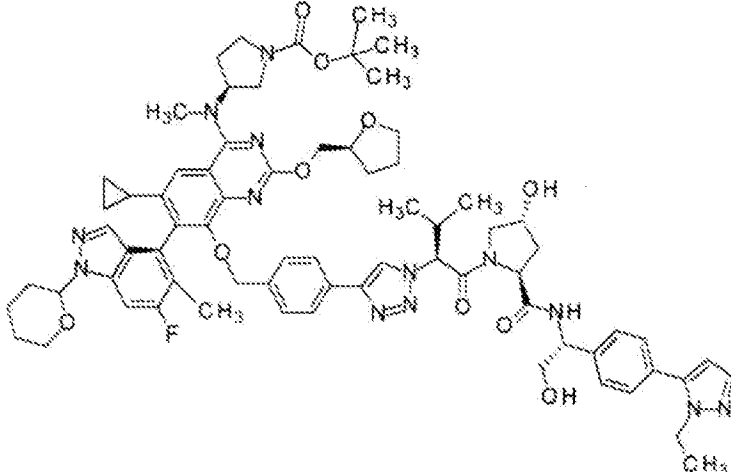
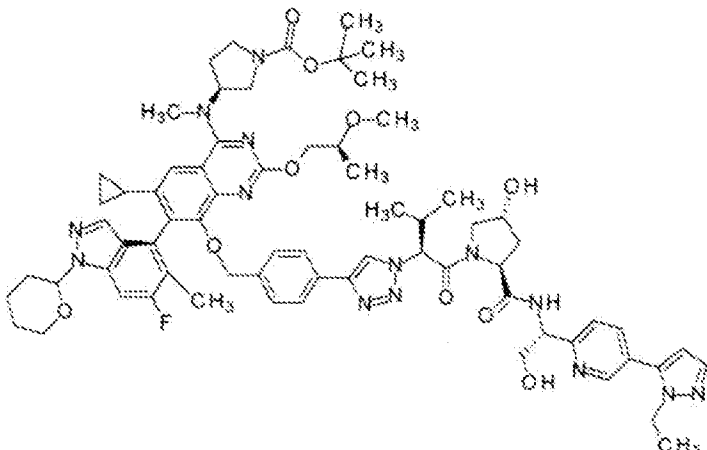


[表2-46]

| PEX | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 153 |    |
| 154 |   |
| 155 |  |

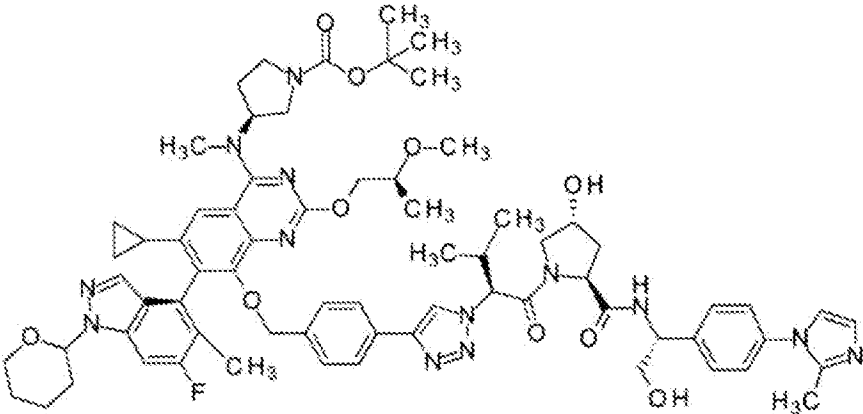
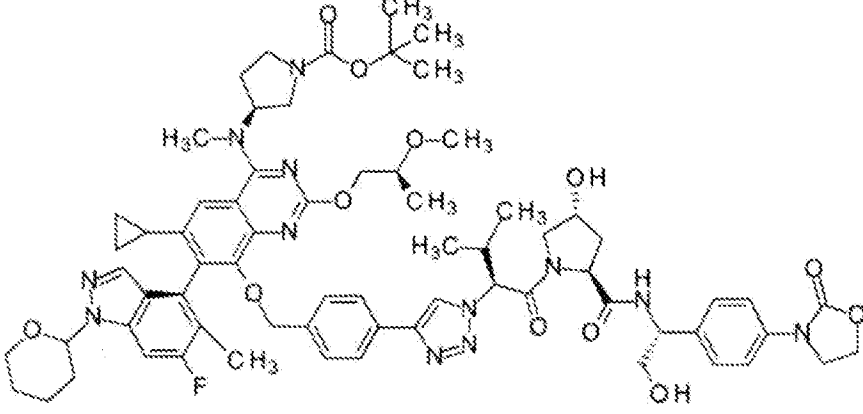
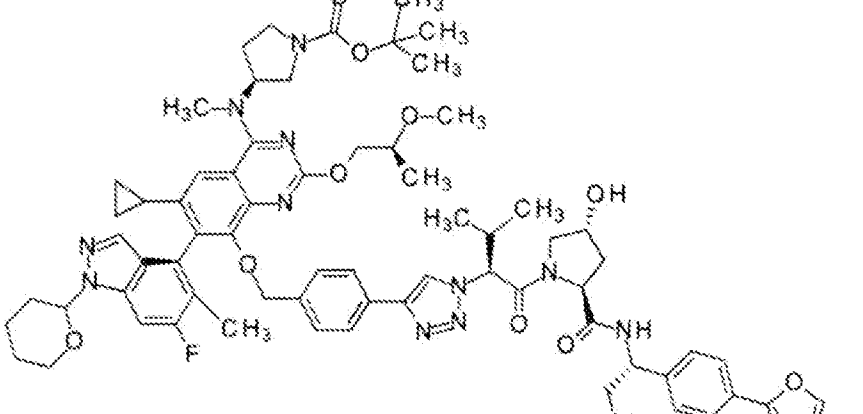
[0333]

[表2-47]

| PRx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 156 |    |
| 157 |   |
| 158 |  |

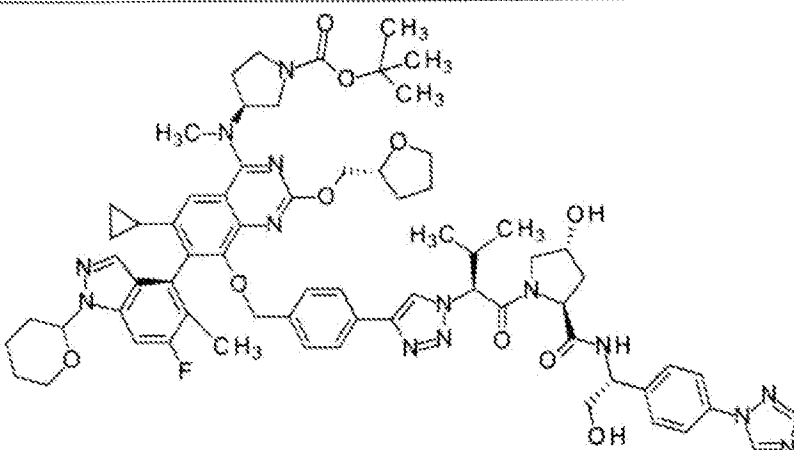
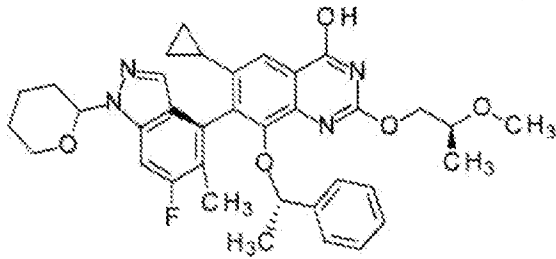
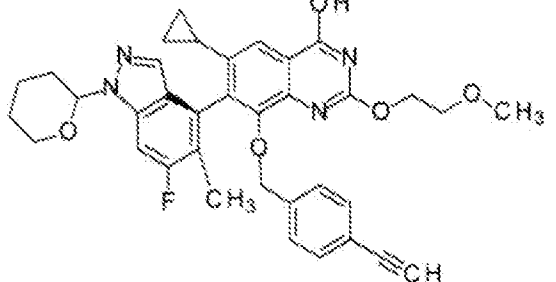
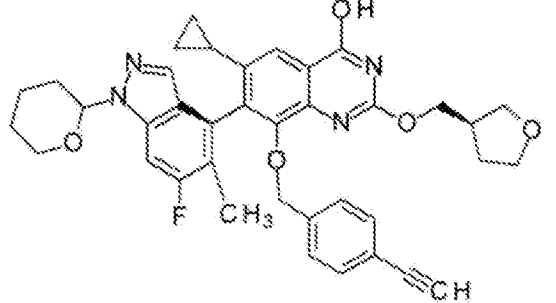
[0334]

[表2-48]

| PEX | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 159 |    |
| 160 |   |
| 161 |  |

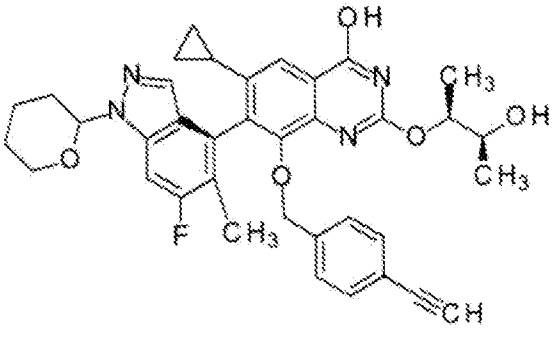
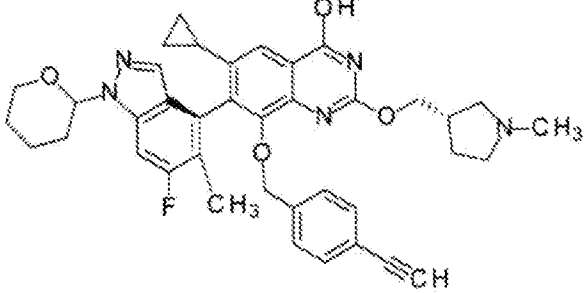
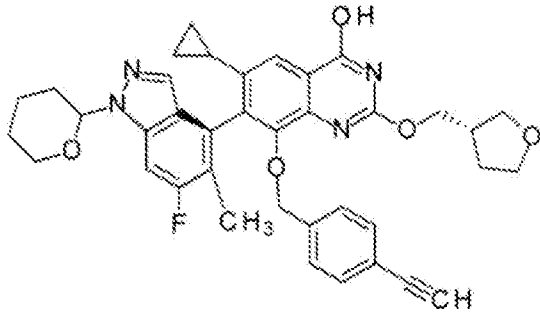
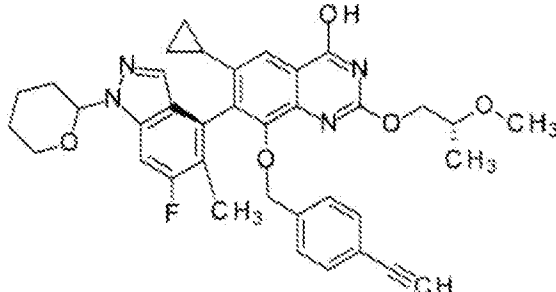
[0335]

[表2-49]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 162 |   |
| 163 |   |
| 164 |  |
| 165 |  |

[0336]

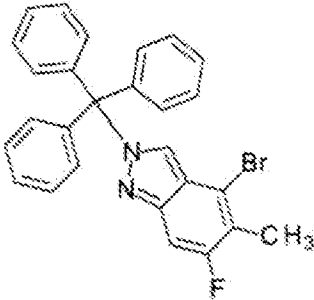
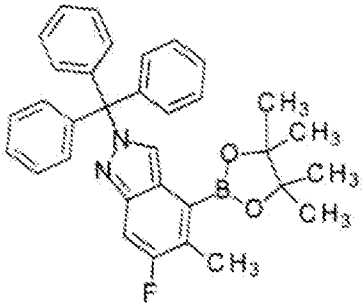
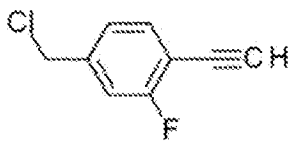
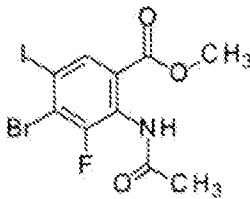
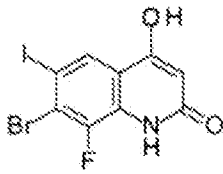
[表2-50]

| PEX | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 166 |    |
| 167 |  |
| 168 |  |
| 169 |  |

[0337]

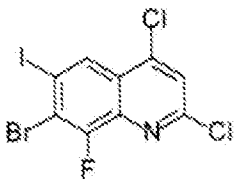
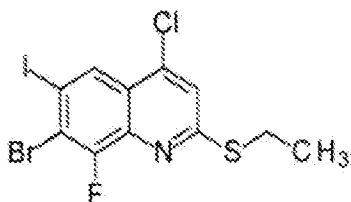
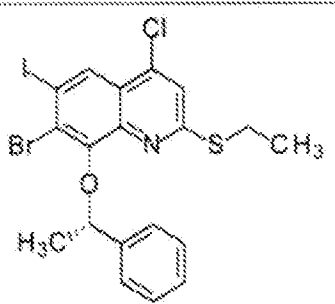
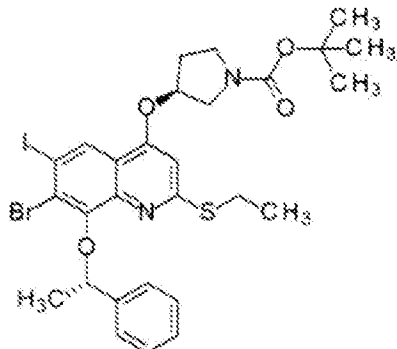
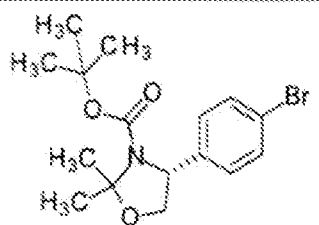
[0338]

[表2-52]

| PEs | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 174 |    |
| 175 |   |
| 176 |  |
| 177 |  |
| 178 |  |

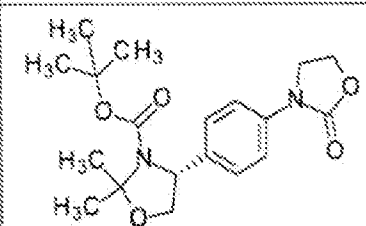
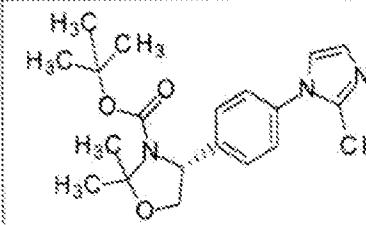
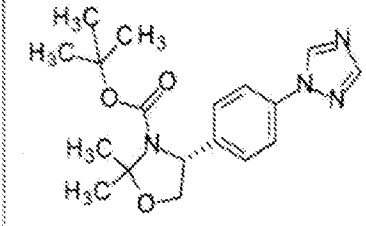
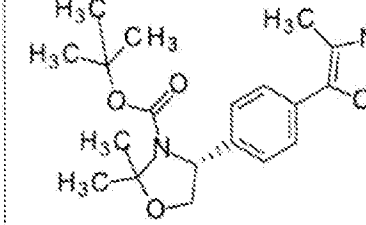
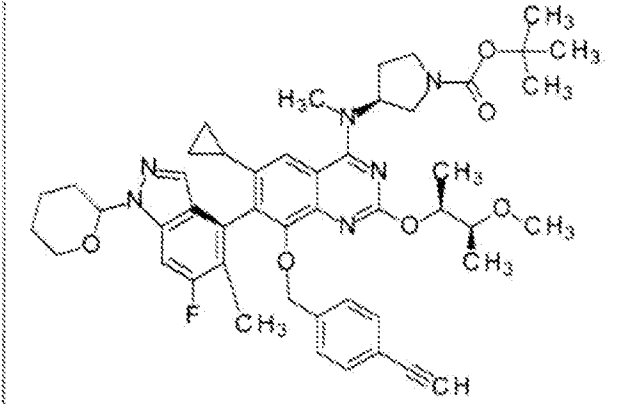
[0339]

[表2-53]

| PEX | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 179 |    |
| 180 |    |
| 181 |   |
| 182 |  |
| 183 |  |

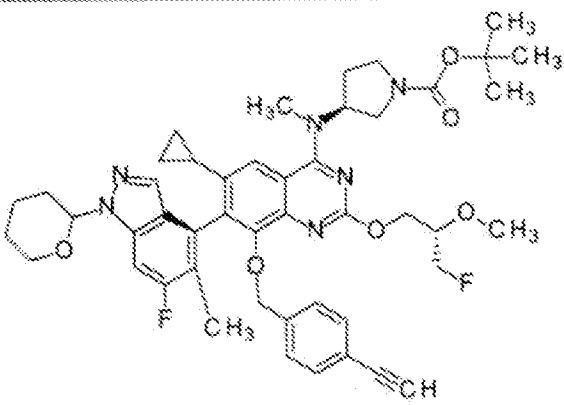
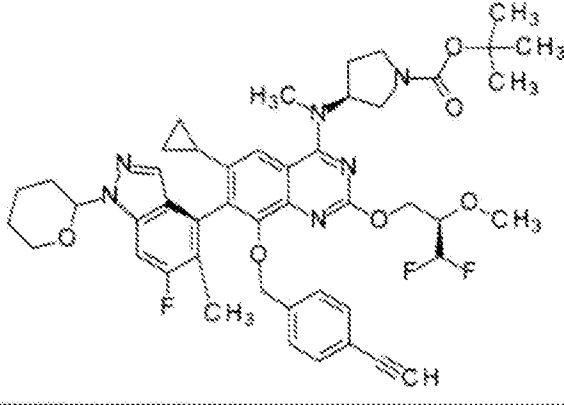
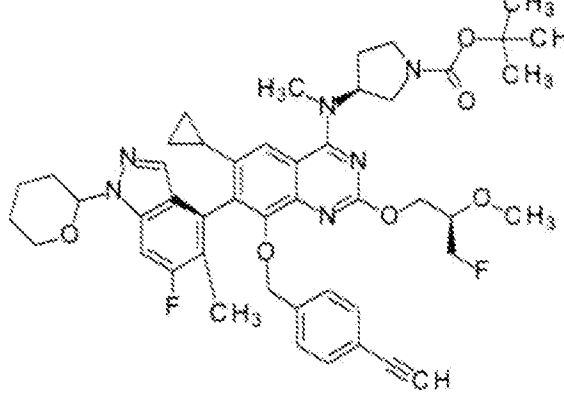
[0340]

[表2-54]

| FEs | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 184 |     |
| 185 |     |
| 186 |    |
| 187 |   |
| 188 |  |

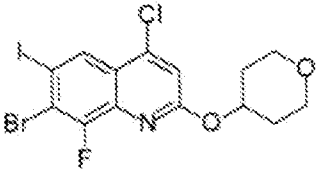
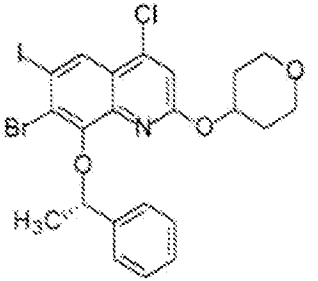
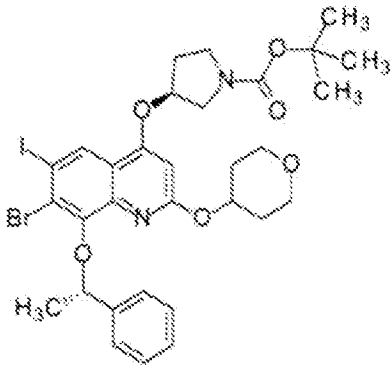
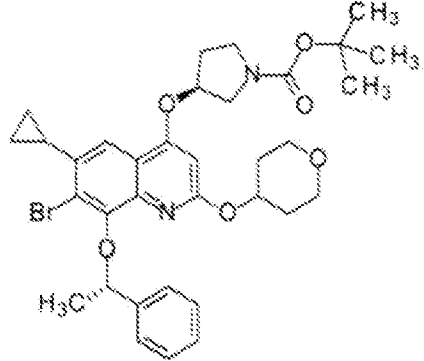
[0341]

[表2-55]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 189 |    |
| 190 |   |
| 191 |  |

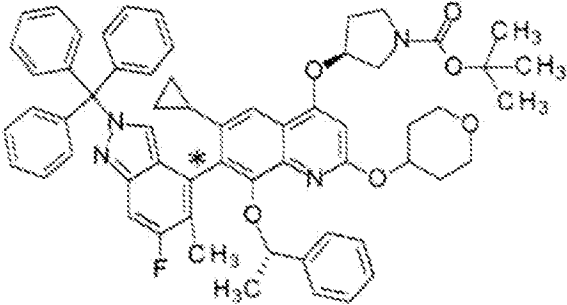
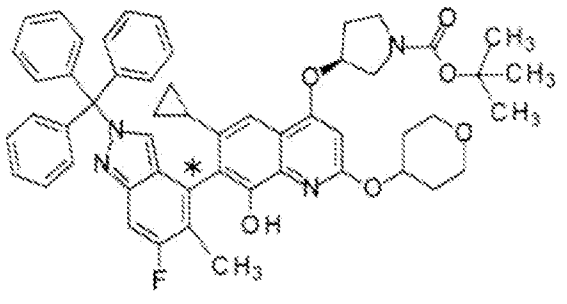
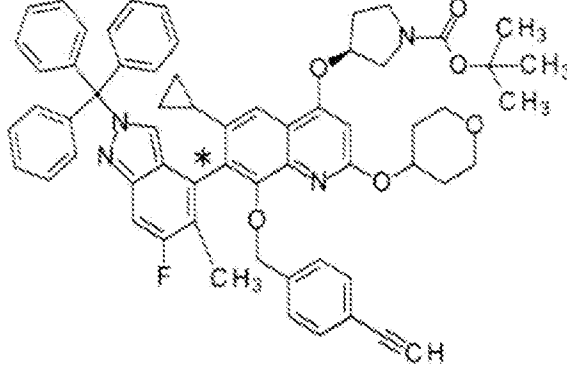
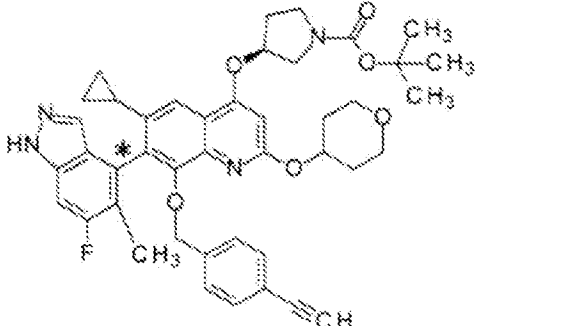
[0342]

[表2-56]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 192 |    |
| 193 |    |
| 194 |   |
| 195 |  |

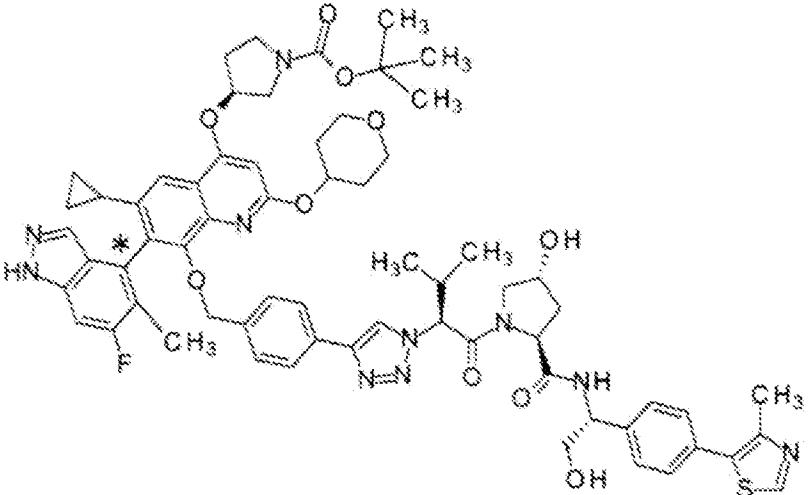
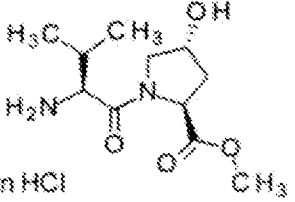
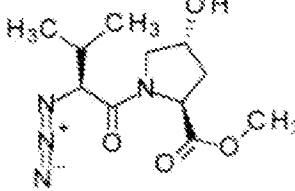
[0343]

[表2-57]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 196 |    |
| 197 |    |
| 198 |  |
| 199 |  |

[0344]

[表2-58]

| PEx | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 200 |   |
| 201 |   |
| 202 |  |

[0345]

[表3-1]

| PE <sub>x</sub> | PSyn | DAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1               | 1    | ESI+: 402.9, 404.9, 406.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2               | 2    | ESI+: 480.9, 482.8 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3               | 3    | ESI+: 508.9 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 4               | 3    | ESI+: 613.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 5               | 5    | ESI+: 527.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 6               | 6    | ESI+: 587.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 7               | 6    | ESI+: 715.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 8               | 6    | ESI+: 629.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 9               | 9    | ESI+: 503.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 10              | 9    | ESI+: 541.3, 543.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 11              | 9    | ESI+: 613.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 12              | 9    | ESI+: 629.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 13              | 13   | ESI+: 813.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 14              | 14   | ESI+: 853.7<br>NMR: 0.29-0.36 (1H, m), 0.54-0.62 (1H, m), 0.64-0.77 (2H, m), 0.87 (3H, d), 1.36-1.43 (1H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.69 (9H, s), 1.77 (3H, s), 1.99-2.08 (2H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 5.06-5.15 (1H, m), 6.03 (1H, q), 6.84-6.88 (2H, m), 7.01-7.06 (6H, m), 7.17-7.23 (4H, m), 7.27-7.32 (9H, m), 7.36 (1H, d), 7.48 (1H, d)                  |
|                 |      | ESI+: 925.3<br>NMR: 0.29-0.37 (1H, m), 0.54-0.64 (1H, m), 0.64-0.77 (2H, m), 0.78-0.87 (3H, m), 1.22-1.46 (13H, m), 1.83 (3H, br s), 2.16-2.28 (2H, m), 3.07-3.26 (2H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 5.28 (1H, br s), 6.21-6.29 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.00-7.08 (6H, m), 7.16-7.24 (4H, m), 7.25-7.33 (9H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.48 (1H, d) |

[0346]

[表3-2]

| PEx | PSyn | DAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16  | 13   | ESI+: 939.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 17  | 17   | ESI+: 867.7 [M+Na] <sup>+</sup><br>NMR: 0.43-0.50 (1H, m), 0.66-0.75 (1H, m), 0.77-0.89 (2H, m), 0.94 (3H, d), 1.25 (3H, t), 1.46-1.54 (1H, m), 1.75 (9H, s), 1.80 (3H, d), 3.47-3.64 (2H, m), 5.94 (1H, q), 6.90-6.94 (2H, m), 7.01-7.09 (6H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.28-7.35 (9H, m), 7.35 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.52 (1H, d) |
| 18  | 17   | ESI+: 979.6 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 19  | 19   | ESI+: 603.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 20  | 20   | ESI+: 565.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 21  | 21   | ESI+: 687.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 22  | 21   | ESI+: 813.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 23  | 23   | ESI+: 605.4 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 24  | 23   | ESI+: 709.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 25  | 25   | ESI+: 705.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 26  | 23   | ESI+: 749.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 27  | 23   | ESI+: 875.4 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 28  | 23   | ESI+: 763.5 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 29  | 29   | ESI+: 697.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 30  | 30   | ESI+: 837.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 31  | 29   | ESI+: 823.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 32  | 29   | ESI+: 863.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 33  | 29   | ESI+: 989.6 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

[0347]

[表3-3]

| PEx | PSyn | DAT                             |
|-----|------|---------------------------------|
| 34  | 29   | ESI+: 820.7                     |
| 35  | 29   | ESI+: 877.6 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 36  | 36   | ESI+: 841.6                     |
| 37  | 36   | ESI+: 823.7                     |
| 38  | 36   | ESI+: 823.7                     |
| 39  | 36   | ESI+: 807.7                     |
| 40  | 36   | ESI+: 845.7                     |
| 41  | 36   | ESI+: 841.7                     |
| 42  | 36   | ESI+: 819.8                     |
| 43  | 36   | ESI+: 803.6                     |
| 44  | 36   | ESI+: 821.7                     |
| 45  | 36   | ESI+: 807.8                     |
| 46  | 36   | ESI+: 843.7                     |
| 47  | 36   | ESI+: 825.7                     |
| 48  | 36   | ESI+: 807.8                     |
| 49  | 36   | ESI+: 837.7                     |
| 50  | 36   | ESI+: 863.6                     |
| 51  | 36   | ESI+: 963.7                     |
| 52  | 36   | ESI+: 851.8                     |
| 53  | 36   | ESI+: 876.8                     |
| 54  | 54   | ESI+: 693.6                     |
| 55  | 36   | ESI+: 863.4                     |
| 56  | 36   | ESI+: 851.5                     |
| 57  | 57   | ESI+: 705.5                     |
| 58  | 58   | ESI+: 705.5                     |
| 59  | 59   | ESI+: 637.4                     |
| 60  | 60   | ESI+: 649.5                     |
| 61  | 61   | ESI+: 649.5                     |
| 62  | 62   | ESI+: 809.8                     |
| 63  | 63   | ESI+: 819.8                     |
| 64  | 62   | ESI+: 805.8                     |
| 65  | 62   | ESI+: 806.6                     |
| 66  | 62   | ESI+: 805.6                     |
| 67  | 62   | ESI+: 831.7                     |
| 68  | 62   | ESI+: 819.7                     |
| 69  | 62   | ESI+: 844.8                     |

[0348]

[表3-4]

| PEx | PSyn | DAT                              |
|-----|------|----------------------------------|
| 70  | 62   | ESI+: 818.7                      |
| 71  | 62   | ESI+: 831.7                      |
| 72  | 62   | ESI+: 819.7                      |
| 73  | 73   | ESI+: 819.7                      |
| 74  | 74   | ESI+: 831.8                      |
| 75  | 75   | ESI+: 831.8                      |
| 76  | 62   | ESI+: 805.5                      |
| 77  | 62   | ESI+: 833.4                      |
| 78  | 62   | ESI+: 831.7                      |
| 79  | 79   | ESI+: 805.5                      |
| 80  | 62   | ESI+: 806.3                      |
| 81  | 62   | ESI+: 804.4                      |
| 82  | 62   | ESI+: 733.4                      |
| 83  | 83   | ESI+: 1313.8 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 84  | 84   | ESI+: 1305.6                     |
| 85  | 83   | ESI+: 1277.8                     |
| 86  | 83   | ESI+: 1279.7                     |
| 87  | 83   | ESI+: 1317.7                     |
| 88  | 83   | ESI-: 1307.7                     |
| 89  | 83   | ESI+: 1279.8                     |
| 90  | 83   | ESI+: 1310.2                     |
| 91  | 83   | ESI+: 1314.7 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 92  | 92   | ESI+: 1332.5 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 93  | 83   | ESI+: 1327.8                     |
| 94  | 83   | ESI+: 1314.7                     |
| 95  | 83   | ESI+: 1279.7                     |
| 96  | 83   | ESI+: 1315.8                     |
| 97  | 83   | ESI+: 1298.4                     |
| 98  | 83   | ESI+: 1280.8                     |
| 99  | 83   | ESI+: 1276.5                     |
| 100 | 83   | ESI+: 1293.7                     |
| 101 | 83   | ESI+: 1313.7 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 102 | 83   | ESI+: 1279.3                     |
| 103 | 83   | ESI+: 1304.6                     |
| 104 | 83   | ESI+: 1101.8                     |
| 105 | 83   | ESI+: 1101.8                     |

[0349]

[表3-5]

| PE <sub>x</sub> | PSyn | DAT                              |
|-----------------|------|----------------------------------|
| 106             | 83   | ESI+: 1457.6 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 107             | 83   | ESI+: 1328.1 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 108             | 83   | ESI+: 1292.9                     |
| 109             | 83   | ESI+: 1318.0                     |
| 110             | 83   | ESI+: 1313.0 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 111             | 83   | ESI+: 1069.8                     |
| 112             | 83   | ESI+: 1304.3                     |
| 113             | 83   | ESI+: 1314.8 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 114             | 114  | ESI+: 1312.0 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 115             | 115  | ESI+: 1303.3                     |
| 116             | 116  | ESI+: 1291.0                     |
| 117             | 117  | ESI+: 1304.2                     |
| 118             | 83   | ESI+: 1277.8                     |
| 119             | 83   | ESI+: 1277.2                     |
| 120             | 83   | ESI+: 1306.5                     |
| 121             | 83   | ESI+: 1326.0 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 122             | 83   | ESI+: 1277.4                     |
| 123             | 83   | ESI+: 1278.3                     |
| 124             | 124  | ESI+: 1295.4                     |
| 125             | 125  | ESI+: 335.2                      |
| 126             | 126  | ESI+: 335.2                      |
| 127             | 126  | ESI+: 295.3                      |
| 128             | 126  | ESI+: 233.3                      |
| 129             | 126  | ESI+: 218.2                      |
| 130             | 126  | ESI+: 219.1                      |
| 131             | 131  | ESI+: 232.2                      |
| 132             | 126  | ESI+: 245.1 [M+Na] <sup>+</sup>  |
| 133             | 133  | ESI+: 445.3                      |
| 134             | 134  | ESI+: 445.3                      |
| 135             | 135  | ESI+: 348.2                      |
| 136             | 136  | ESI+: 345.2                      |
| 137             | 137  | ESI+: 547.4                      |
| 138             | 138  | ESI+: 544.3                      |
| 139             | 139  | ESI+: 447.3                      |
| 140             | 140  | ESI+: 444.3                      |
| 141             | 141  | ESI+: 473.3                      |

[0350]

[表3-6]

| PE <sub>x</sub> | PS <sub>yn</sub> | DAT                              |
|-----------------|------------------|----------------------------------|
| 142             | 142              | ESI+: 470.3                      |
| 143             | 143              | ESI+: 833.6                      |
| 144             | 144              | ESI+: 332.2                      |
| 145             | 144              | ESI+: 333.4                      |
| 146             | 146              | ESI+: 1076.1                     |
| 147             | 146              | ESI+: 1087.8                     |
| 148             | 146              | ESI+: 1087.8                     |
| 149             | 149              | ESI+: 1213.5                     |
| 150             | 149              | ESI+: 1262.7                     |
| 151             | 149              | ESI+: 1286.8                     |
| 152             | 149              | ESI+: 1287.7                     |
| 153             | 149              | ESI+: 1301.6                     |
| 154             | 149              | ESI+: 1323.7 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 155             | 149              | ESI+: 1286.9                     |
| 156             | 149              | ESI+: 1288.6                     |
| 157             | 149              | ESI+: 1300.9                     |
| 158             | 149              | ESI+: 1290.2                     |
| 159             | 149              | ESI+: 1297.0 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 160             | 149              | ESI+: 1280.3                     |
| 161             | 149              | ESI+: 1276.2                     |
| 162             | 149              | ESI+: 1273.7                     |
| 163             | 163              | ESI+: 627.5                      |
| 164             | 163              | ESI+: 623.5                      |
| 165             | 163              | ESI+: 649.6                      |
| 166             | 163              | ESI+: 637.3                      |
| 167             | 163              | ESI+: 662.5                      |
| 168             | 163              | ESI+: 649.3                      |
| 169             | 163              | ESI+: 637.5                      |
| 170             | 163              | ESI+: 649.4                      |
| 171             | 171              | ESI+: 585.2, 587.1               |

[0351]

[表3-7]

| PEx | PSyn | DAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 172 | 172  | ESI+: 729.5<br>NMR: 0.59-0.68 (1H, m), 0.69-0.82 (3H, m), 1.03-1.08 (3H, m), 1.27 (3H, m), 1.34-1.42 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.70 (3H, d), 2.23-2.35 (2H, m), 3.32-3.43 (5H, m), 3.47-3.59 (3H, m), 3.73-3.89 (1H, m), 5.07-5.15 (1H, m), 5.83 (1H, q), 6.78-6.83 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.54 (1H, d), 13.09 (1H, br s) |
| 173 | 173  | NMR: 7.08-7.15 (6H, m), 7.36-7.44 (10H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.89 (1H, d)                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 174 | 174  | NMR: 2.34 (3H, d), 7.07-7.13 (6H, m), 7.36-7.43 (9H, m), 7.51 (1H, d), 7.79 (1H, d)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 175 | 175  | NMR: 1.21 (12H, s), 2.44 (3H, d), 7.04-7.11 (6H, m), 7.34-7.44 (9H, m), 7.49 (1H, d), 8.09 (1H, d)                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 176 | 176  | EI: 168.0 [M] <sup>+</sup><br>NMR: 4.54 (1H, d), 4.79 (2H, s), 7.31 (1H, dd), 7.41 (1H, dd), 7.57 (1H, s)                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 177 | 177  | ESI+: 417.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 178 | 178  | ESI+: 386.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 179 | 179  | ESI+: 419.8, 421.9, 423.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 180 | 180  | ESI+: 445.9, 447.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 181 | 181  | ESI+: 548.0, 550.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 182 | 182  | ESI+: 699.2, 701.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 183 | 183  | ESI+: 378.2 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 184 | 184  | ESI+: 385.2 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 185 | 185  | ESI+: 358.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 186 | 185  | ESI+: 345.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 187 | 187  | ESI+: 359.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 188 | 188  | ESI+: 833.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 189 | 188  | ESI+: 837.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 190 | 188  | ESI+: 855.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

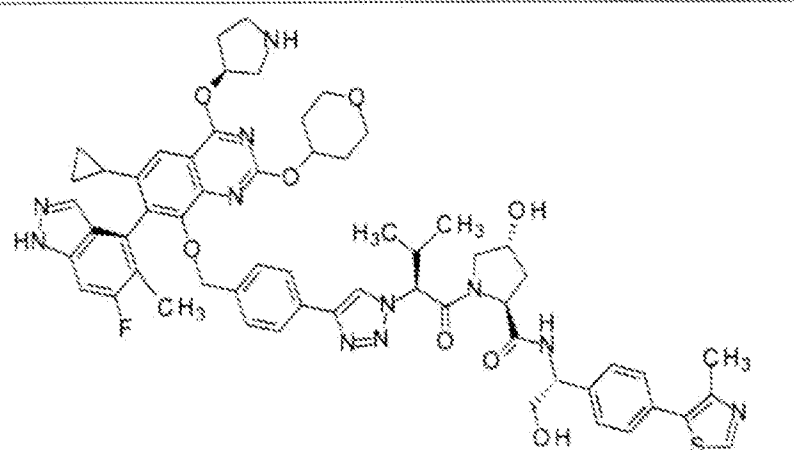
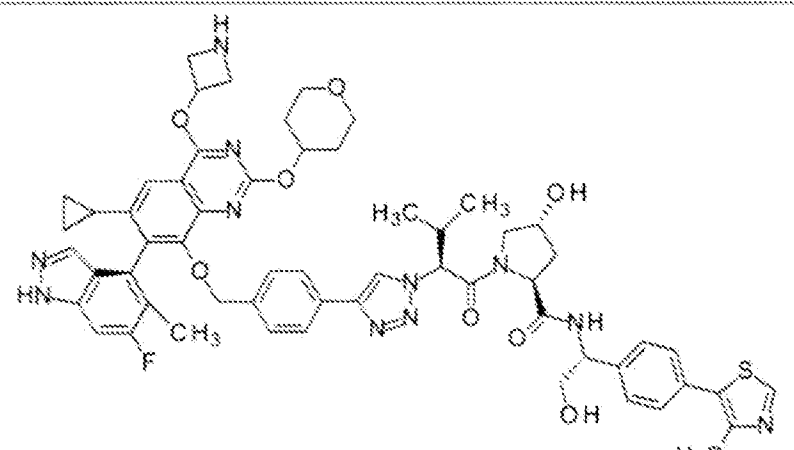
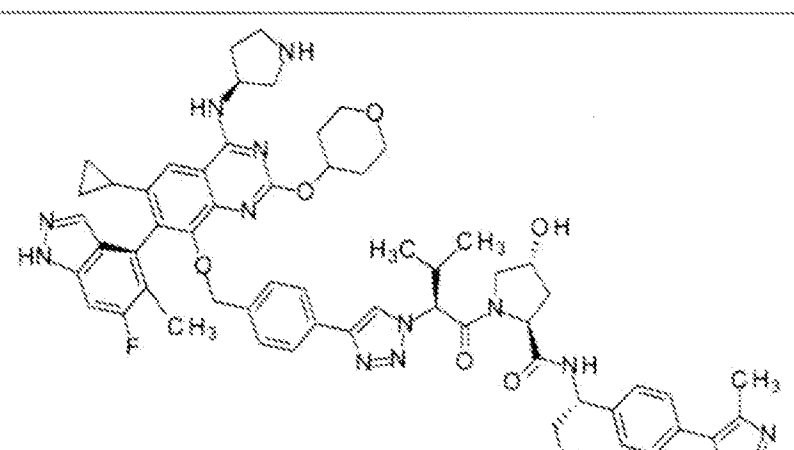
[0352]

[表3-8]

| PEx | PSyn | DAT                       |
|-----|------|---------------------------|
| 191 | 188  | ESI+: 837.7               |
| 192 | 192  | ESI+: 485.9, 487.9, 489.8 |
| 193 | 181  | ESI+: 588.0               |
| 194 | 182  | ESI+: 741.1               |
| 195 | 9    | ESI+: 655.2               |
| 196 | 13   | ESI+: 965.3               |
| 197 | 23   | ESI+: 861.4               |
| 198 | 29   | ESI+: 975.4               |
| 199 | 19   | ESI+: 733.4               |
| 200 | 124  | ESI+: 1205.8              |
| 201 | 139  | ESI+: 245.2               |
| 202 | 141  | ESI+: 271.2               |

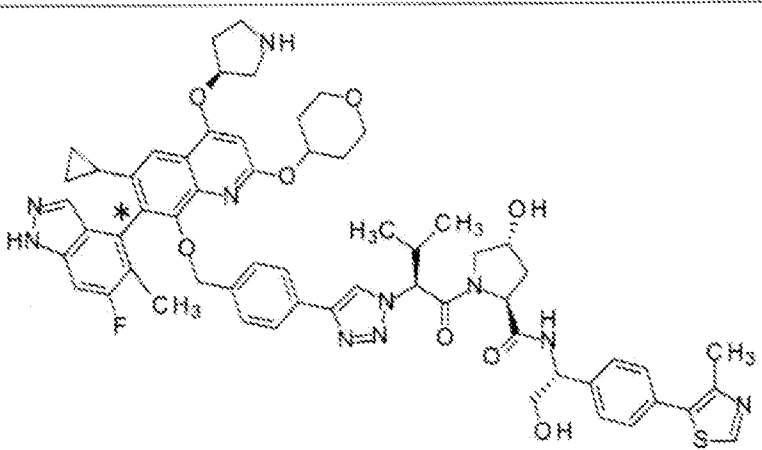
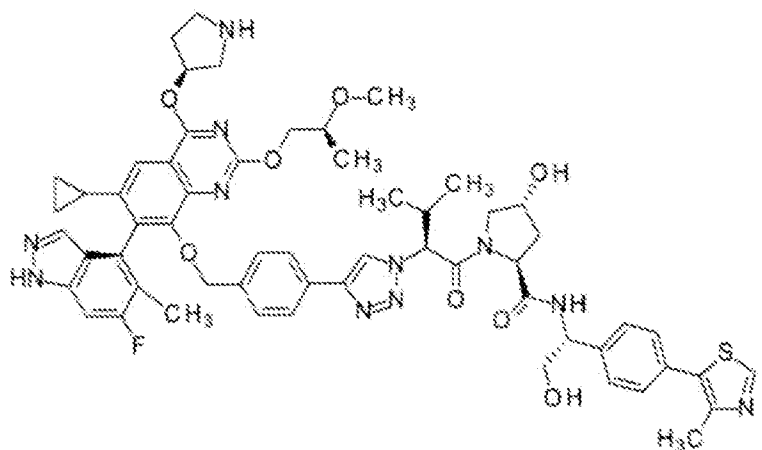
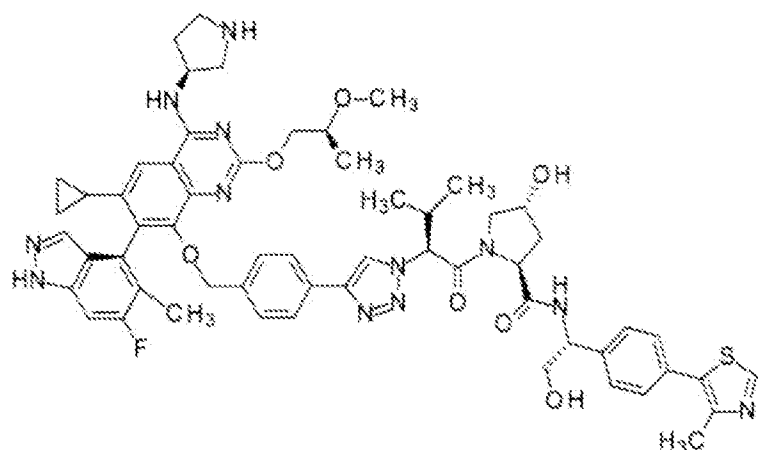
[0353]

[表4-1]

| Ex | Str                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  |    |
| 2  |   |
| 3  |  |

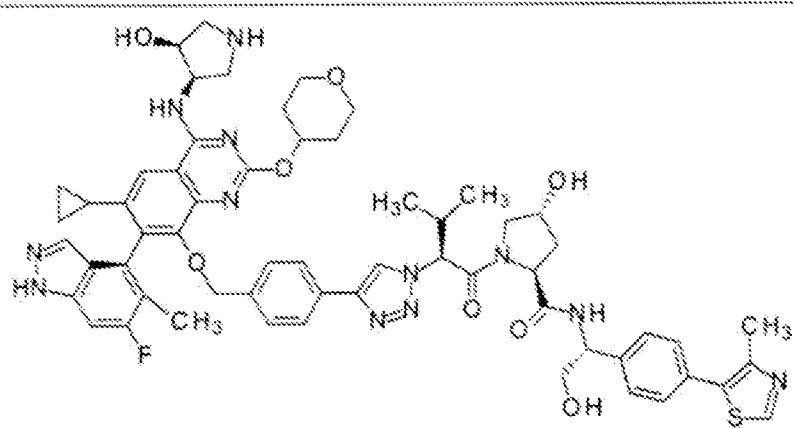
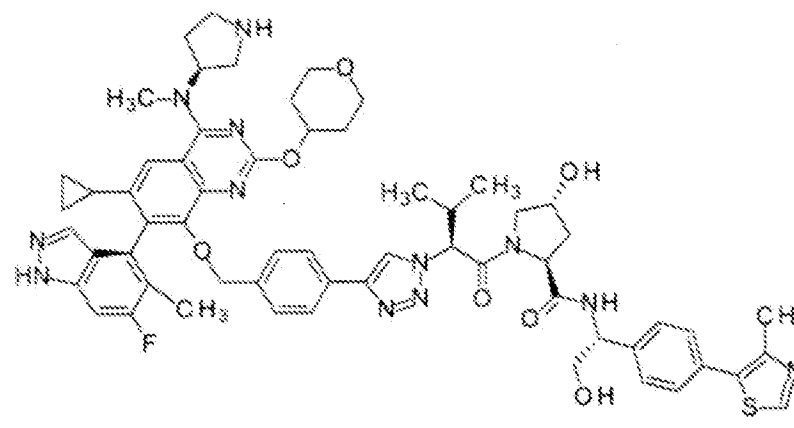
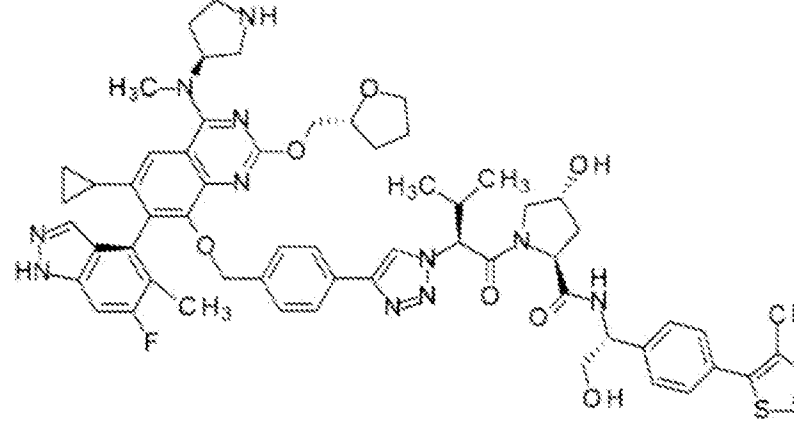
[0354]

[表4-2]

| Ex | Str                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 4  |    |
| 5  |   |
| 6  |  |

[0355]

[表4-3]

| Ex | Str                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 7  |    |
| 8  |   |
| 9  |  |

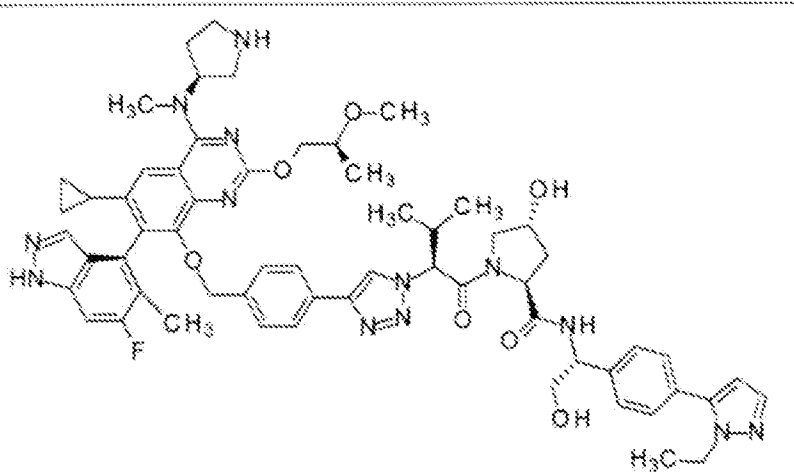
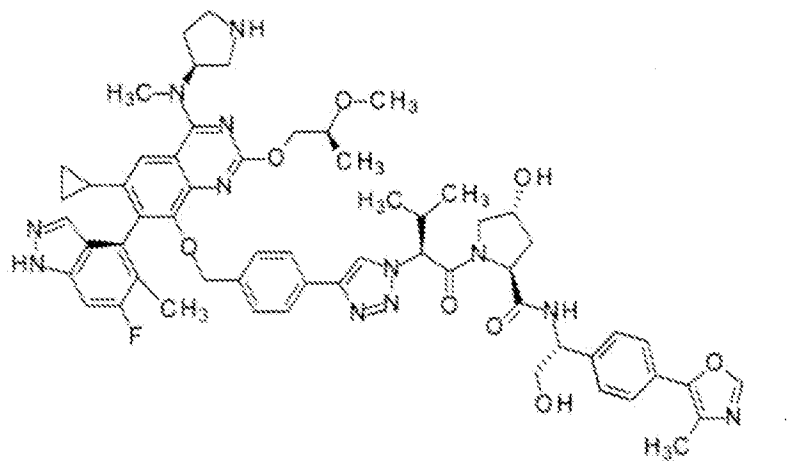
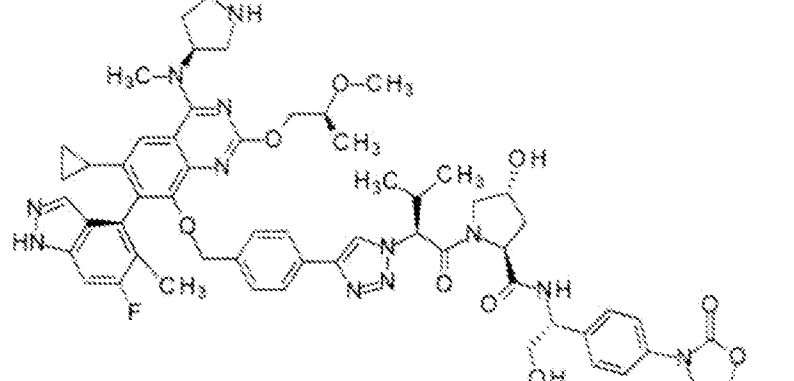
[0356]

[表4-4]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 10 |     |
| 11 |     |
| 12 |     |

[0357]

[表4-5]

| Ex | Str                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 |    |
| 14 |   |
| 15 |  |

[0358]

[表4-6]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 16 |     |
| 17 |     |
| 18 |     |

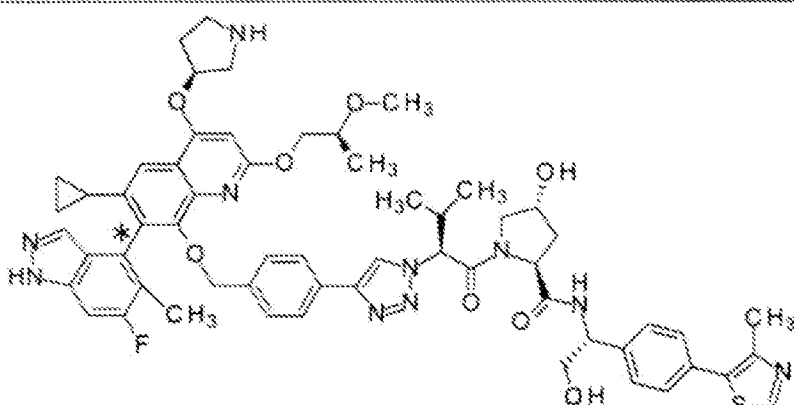
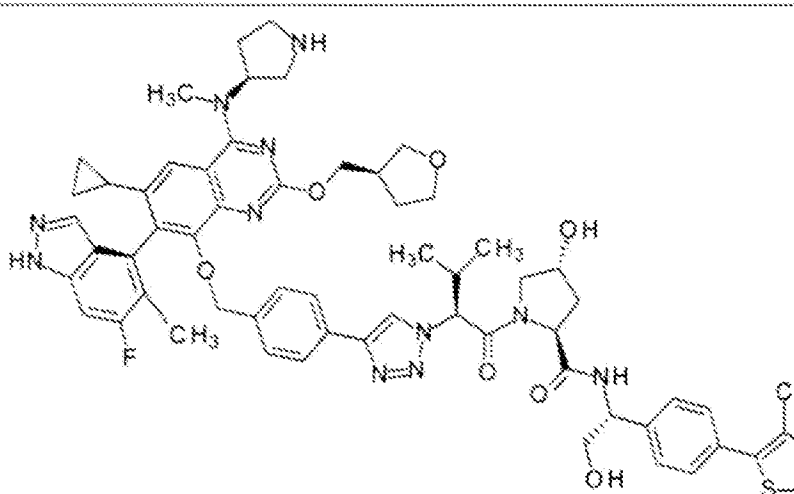
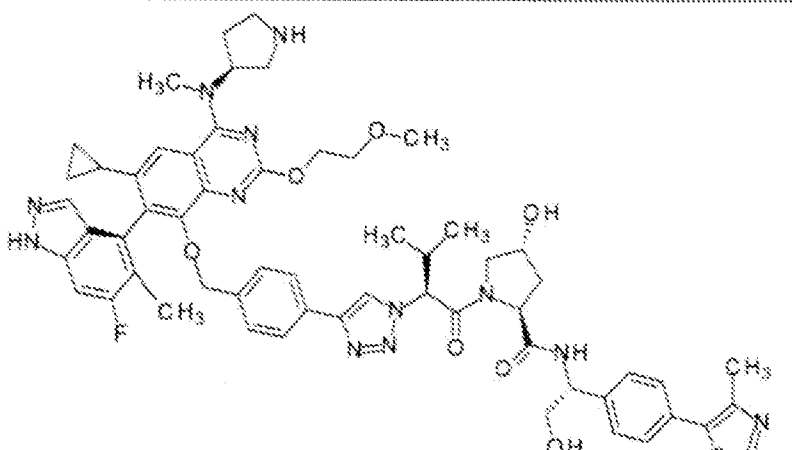
[0359]

[表4-7]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 19 |     |
| 20 |     |
| 21 |     |

[0360]

[表4-8]

| Ex | Str                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 |    |
| 23 |   |
| 24 |  |

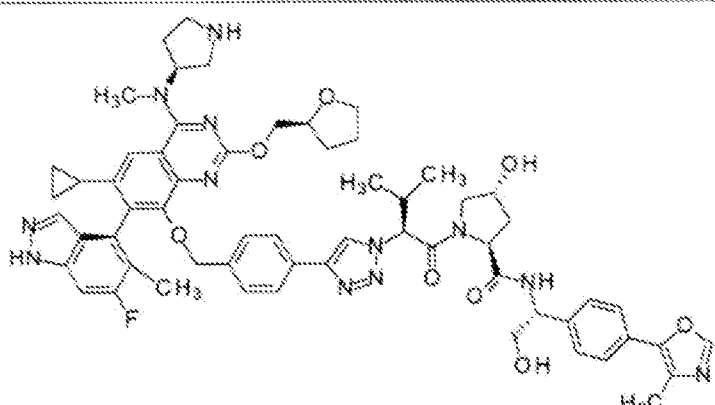
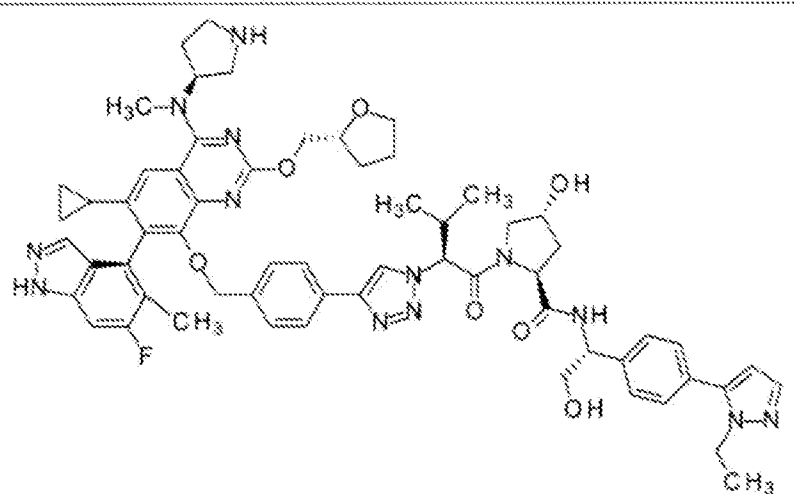
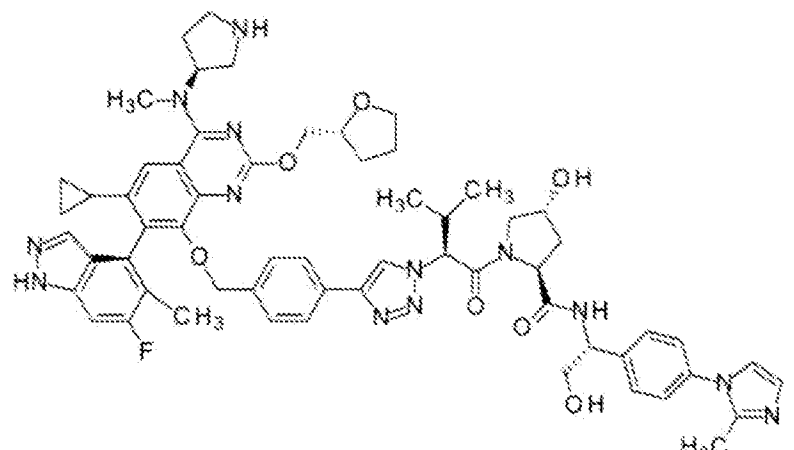
[0361]

[表4-9]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 25 |     |
| 26 |     |
| 27 |     |

[0362]

[表4-10]

| Ex | Str                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 28 |    |
| 29 |   |
| 30 |  |

[0363]

[表4-11]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 31 |     |
| 32 |     |
| 33 |     |

[0364]

[表4-12]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 34 |     |
| 35 |     |
| 36 |     |

[0365]

[表4-13]

[illegible]

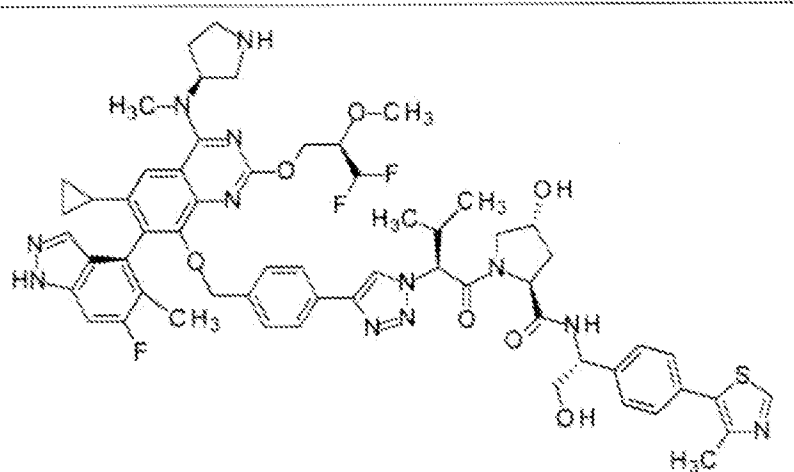
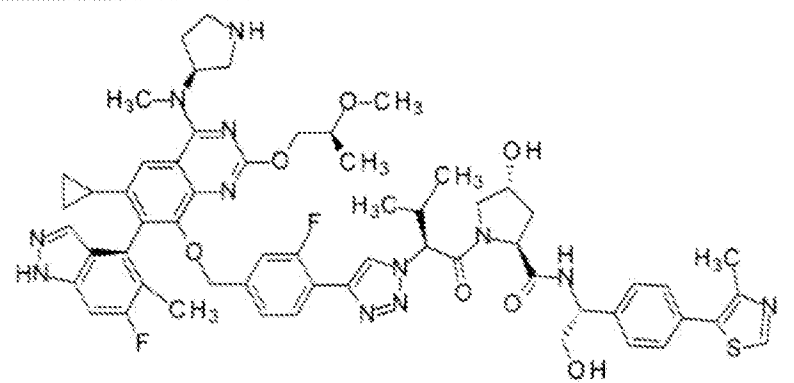
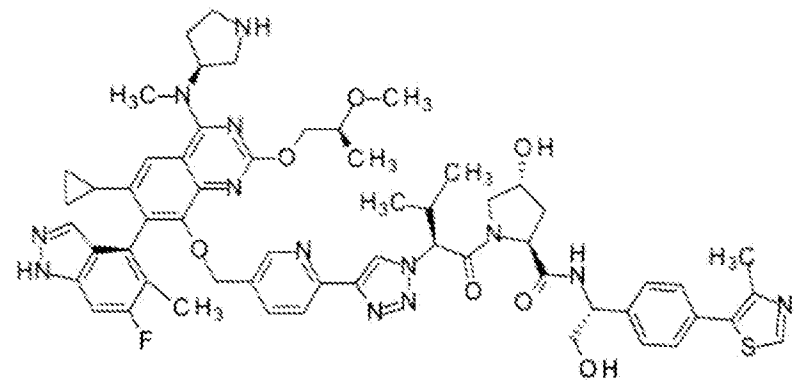
[0366]

[表4-14]

| Ex | Str |
|----|-----|
| 40 |     |
| 41 |     |
| 42 |     |

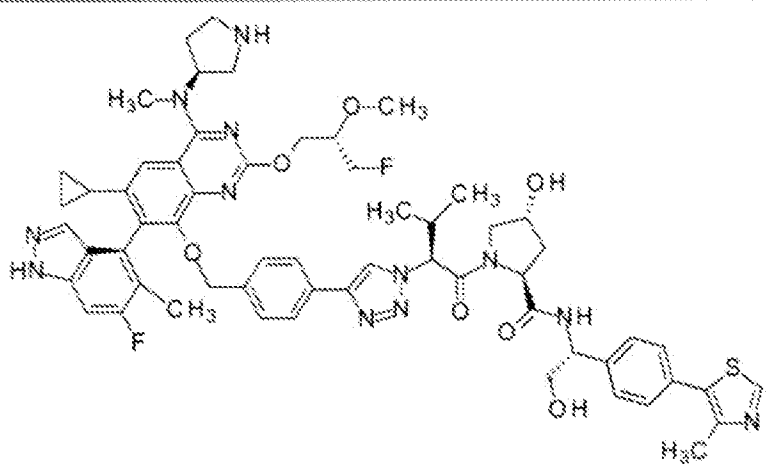
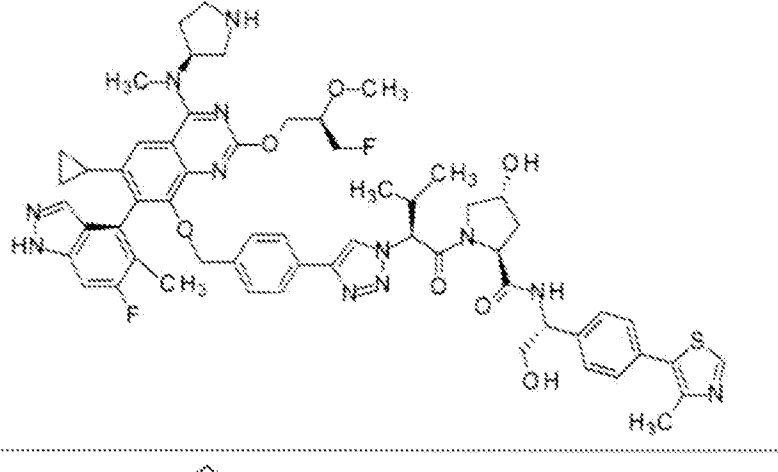
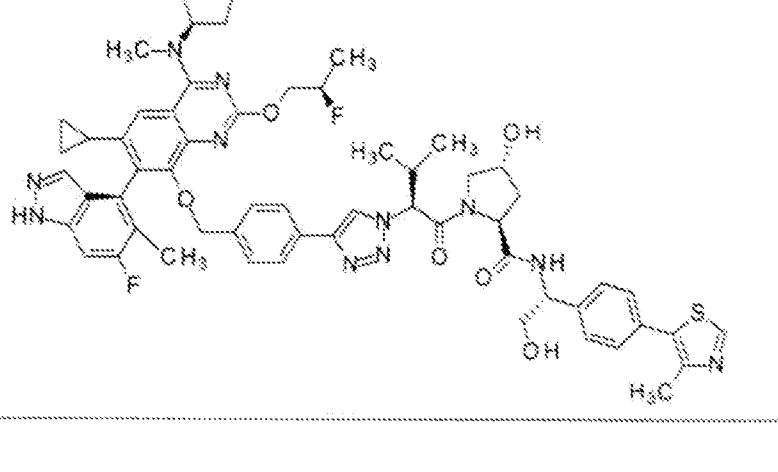
[0367]

[表4-15]

| Ex | Str                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 43 |  <p>Chemical structure of compound 43: A complex molecule featuring a central pyrazole ring substituted with a 4-fluorophenyl group, a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group, and a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group. The pyrazole is also substituted with a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group. The molecule includes a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group, a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group, and a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group.</p>   |
| 44 |  <p>Chemical structure of compound 44: A complex molecule featuring a central pyrazole ring substituted with a 4-fluorophenyl group, a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group, and a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group. The pyrazole is also substituted with a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group. The molecule includes a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group, a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group, and a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group.</p>  |
| 45 |  <p>Chemical structure of compound 45: A complex molecule featuring a central pyrazole ring substituted with a 4-fluorophenyl group, a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group, and a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group. The pyrazole is also substituted with a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group. The molecule includes a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group, a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group, and a 4-methyl-5-(methylthio)thiazole group.</p> |

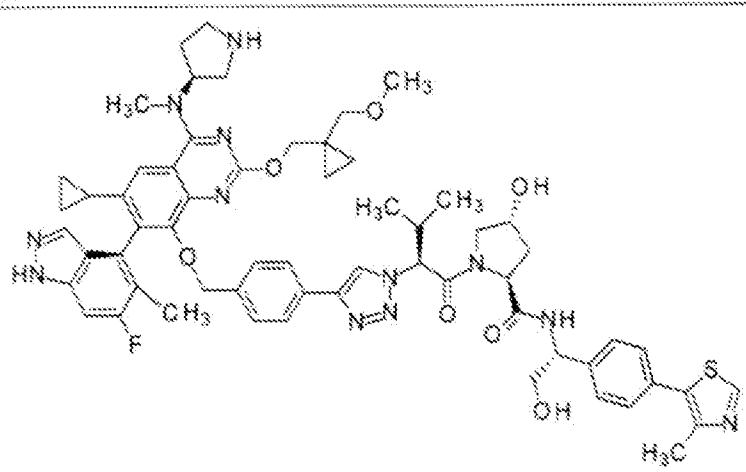
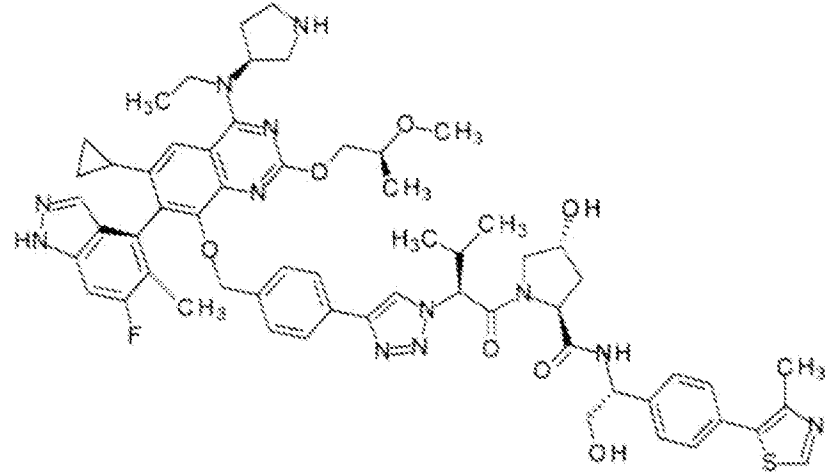
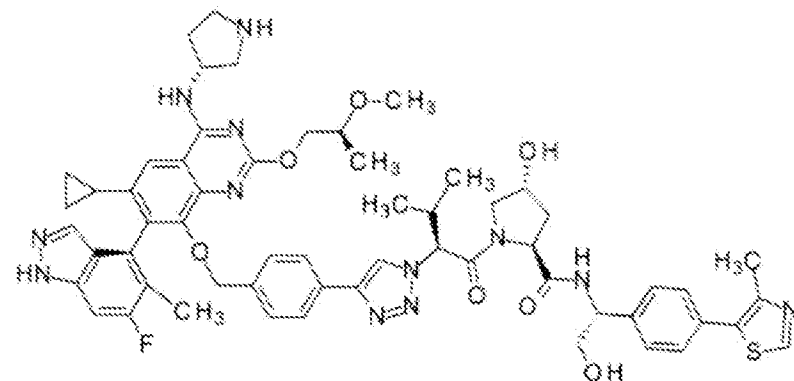
[0368]

[表4-16]

| Ex | Str                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46 |  <p>Chemical structure of compound 46. It features a complex molecule with a central benzene ring substituted with a fluorine atom and a methyl group. This central ring is connected via an ether linkage to a pyrazole ring, which is further substituted with a methyl group and a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group. The pyrazole ring is also connected to a pyridine ring, which is substituted with a fluorine atom and a methyl group. The pyridine ring is further connected to a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group. The molecule also contains a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group and a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group.</p> |
| 47 |  <p>Chemical structure of compound 47. It is similar to compound 46, but the central benzene ring is substituted with a fluorine atom and a methyl group. The pyrazole ring is substituted with a methyl group and a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group. The pyrazole ring is also connected to a pyridine ring, which is substituted with a fluorine atom and a methyl group. The pyridine ring is further connected to a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group. The molecule also contains a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group and a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group.</p>                                                                 |
| 48 |  <p>Chemical structure of compound 48. It is similar to compound 46, but the central benzene ring is substituted with a fluorine atom and a methyl group. The pyrazole ring is substituted with a methyl group and a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group. The pyrazole ring is also connected to a pyridine ring, which is substituted with a fluorine atom and a methyl group. The pyridine ring is further connected to a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group. The molecule also contains a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group and a (2-methyl-2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)amino group.</p>                                                                |

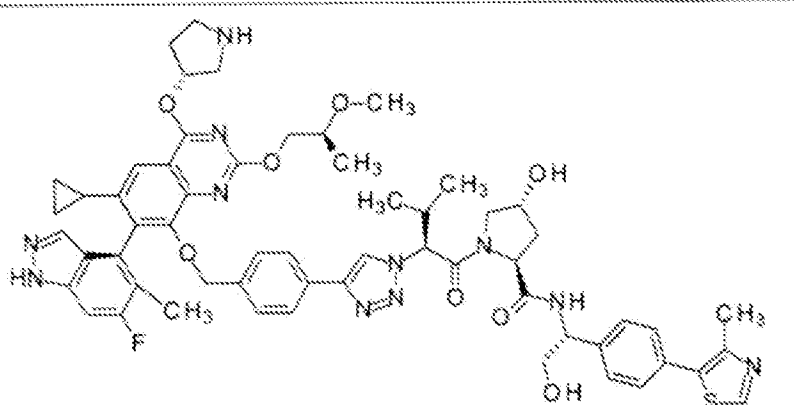
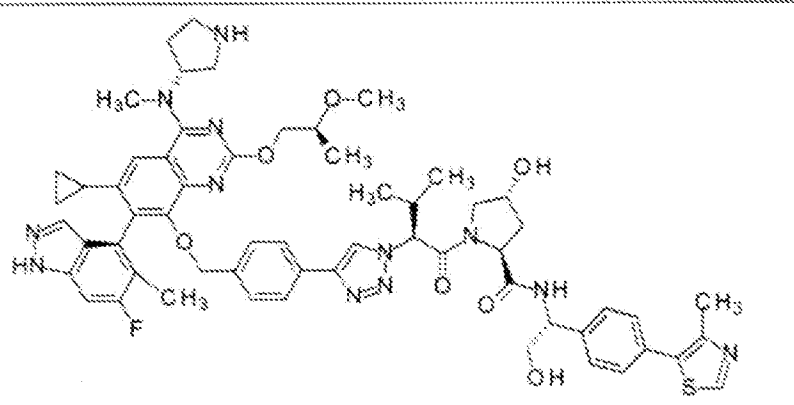
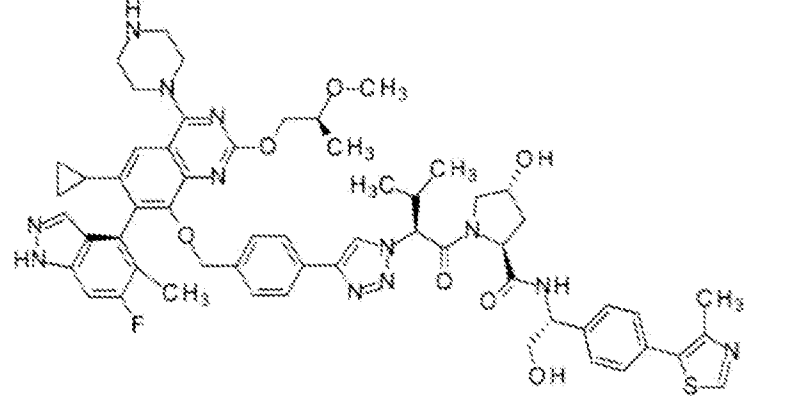
[0369]

[表4-17]

| Ex | Str                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 49 |    |
| 50 |   |
| 51 |  |

[0370]

[表4-18]

| Ex | Str                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 52 |    |
| 53 |   |
| 54 |  |

[0371]

[表5-1]

| Ex | Syn | DATA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 9   | ESI+: 1128.7 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 2  | 2   | ESI+: 1114.8 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 3  | 9   | ESI+: 1105.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 4  | 9   | ESI+: 1105.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 5  | 9   | ESI+: 1095.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 6  | 9   | ESI+: 1093.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 7  | 9   | ESI+: 1121.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 8  | 9   | ESI+: 1119.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 9  | 9   | ESI+: 1119.7<br>NMR (100°C): 0.51-0.70 (4H, m), 0.77 (3H, br d), 1.07 (3H, d), 1.36-1.45 (1H, m), 1.59-1.68 (1H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 1.89-2.00 (3H, m), 2.01 (3H, d), 2.01-2.09 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.86 (1H, dd), 2.97 (1H, dd), 3.03 (1H, ddd), 3.18 (1H, dd), 3.25 (3H, s), 3.60 (1H, br d), 3.63-3.73 (3H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 3.84 (1H, br dd), 4.16-4.23 (1H, m), 4.29-4.39 (3H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 4.52 (1H, br t), 4.80 (1H, br d), 4.86-4.95 (3H, m), 5.23 (1H, d), 5.28 (1H, br d), 6.86(2H, d), 7.30 (1H, d), 7.38-7.44 (5H, m), 7.46 (1H, d), 7.60 (2H, br d), 8.00 (1H, br d), 8.42 (1H, s), 8.88 (1H, s), 12.74 (1H, br s) |
| 10 | 10  | ESI+: 1119.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 11 | 11  | ESI+: 1107.6<br>NMR (100°C): 0.50-0.57 (1H, m), 0.57-0.70 (3H, m), 0.77 (3H, d), 1.06 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.37-1.45 (1H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.01 (3H, d), 2.01-2.09 (1H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.20-2.34 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 2.97 (1H, dd), 3.03 (1H, ddd), 3.18 (1H, dd), 3.25 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.56-3.64 (1H, m), 3.64-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, dd), 4.29 (1H, dd), 4.33-4.39 (2H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 4.52 (1H, br t), 4.77-4.83 (1H, m), 4.86-4.97 (3H, m), 5.25 (1H, d), 5.28 (1H, d), 6.84 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.38-7.44 (5H, m), 7.46 (1H, d), 7.60 (2H, d), 8.00 (1H, br d), 8.42 (1H, s), 8.88 (1H, s), 12.75 (1H, br s)                  |

[0372]

[表5-2]

| Ex | Syn | DAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 | 9   | ESI+: 1028.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 13 | 13  | ESI+: 1105.0<br>NMR(100°C): 0.51-0.71 (4H, m), 0.77 (3H, d), 1.07 (3H, d), 1.16 (3H, d), 1.30 (3H, t), 1.38-1.43 (1H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 1.98-2.15 (2H, m), 2.01 (3H, d), 2.22-2.31 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.15 (1H, dd), 3.22-3.32 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.42 (1H, dd), 3.60 (1H, br d), 3.66-3.76 (3H, m), 3.84(1H, br dd), 4.11(2H, q), 4.29-4.39 (3H, m), 4.46 (1H, br s), 4.52 (1H,br t), 4.81 (1H, br s), 4.88-4.94 (2H, m), 4.91-5.01 (1H, m), 5.25 (1H, d), 5.29 (1H, br d), 6.26(1H, d), 6.65(2H, d), 7.21 (1H, d), 7.35-7.39 (2H, m), 7.40-7.46 (5H, m), 7.60 (2H, br d), 8.01 (1H, br d), 8.42 (1H, s), 12.76 (1H, br s) |
| 14 | 9   | ESI+: 1091.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 15 | 9   | ESI+: 1095.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 16 | 9   | ESI+: 1107.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 17 | 9   | ESI+: 1119.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 18 | 9   | ESI+: 1132.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 19 | 9   | ESI+: 1107.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 20 | 9   | ESI+: 1121.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 21 | 9   | ESI+: 1090.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 22 | 9   | ESI+: 1093.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 23 | 9   | ESI+: 1119.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 24 | 9   | ESI+: 1093.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 25 | 9   | ESI+: 1105.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 26 | 9   | ESI+: 1114.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 27 | 9   | ESI+: 1102.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 28 | 9   | ESI+: 1103.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 29 | 9   | ESI+: 1116.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 30 | 9   | ESI+: 1102.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 31 | 9   | ESI+: 1104.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 32 | 9   | ESI+: 1117.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

[0373]

[表5-3]

| Ex | Syn | DAY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33 | 9   | ESI+: 1119.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 34 | 9   | ESI+: 1091.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 35 | 9   | ESI+: 1095.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 36 | 9   | ESI+: 1113.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 37 | 9   | ESI+: 1131.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 38 | 9   | ESI+: 1095.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 39 | 9   | ESI+: 1108.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 40 | 9   | ESI+: 1077.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 41 | 9   | ESI+: 1089.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 42 | 9   | ESI+: 1129.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 43 | 9   | ESI+: 1143.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 44 | 44  | ESI+: 1125.6<br>NMR (100°C): 0.51-0.70 (4H, m), 0.77 (3H, d), 1.07 (3H, d), 1.14 (3H, d), 1.37-1.45 (1H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.01 (3H, d), 2.09-2.17 (1H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.48-2.58 (3H, m), 2.83-2.99 (2H, m), 3.00-3.06 (1H, ddd), 3.18 (1H, d), 3.25 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.60 (1H, br d), 3.65-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, dd), 4.25-4.39 (3H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 4.53 (1H, t), 4.74-4.84 (1H, m), 4.87-5.00 (3H, m), 5.27 (1H, d), 5.35 (1H, d), 5.61 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.38-7.44 (5H, m), 7.45 (1H, d), 7.83 (1H, t), 8.02 (1H, br d), 8.26 (1H, br d), 8.88 (1H, s), 12.75 (1H, br s) |
| 45 | 9   | ESI+: 1108.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 46 | 9   | ESI+: 1125.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 47 | 9   | ESI+: 1125.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 48 | 9   | ESI+: 1096.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 49 | 9   | ESI+: 1134.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

[0374]

[表5-4]

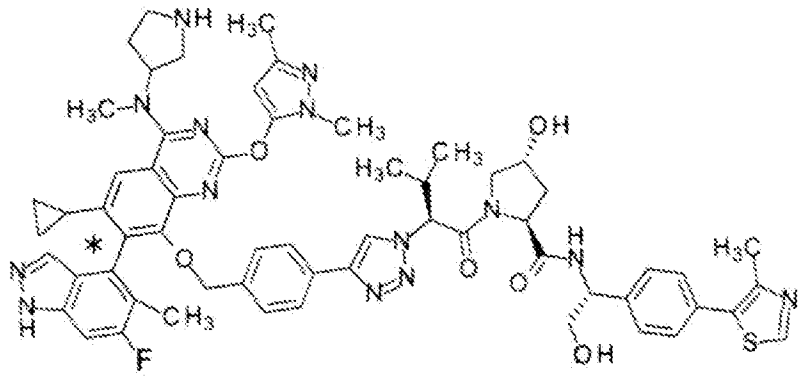
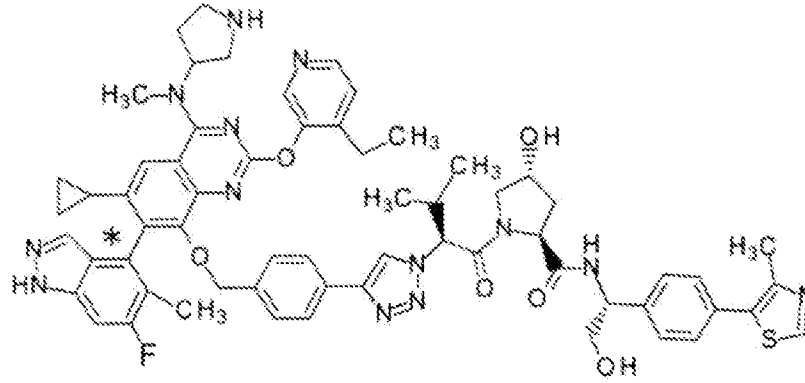
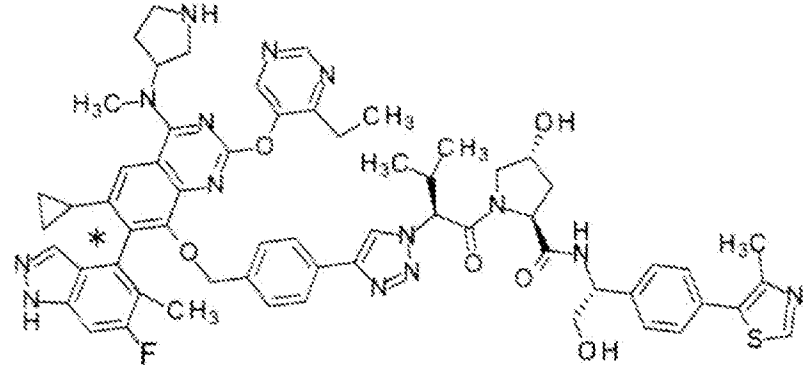
| Ex | Syn | DAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 | 50  | ESI+: 1121.7<br>NMR (100°C): 0.53-0.64 (3H, m), 0.64-0.72 (1H, m), 0.77 (3H, br d), 1.07 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.26 (3H, t), 1.38-1.46 (1H, m), 1.87-2.01 (2H, m), 2.01 (3H, d), 2.01-2.10 (1H, m), 2.12 (1H, ddd), 2.21-2.33 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.06 (1H, ddd), 3.14 (1H, dd), 3.31 (3H, s), 3.56-3.64 (1H, m), 3.64-3.78 (4H, m), 3.84 (1H, br dd), 4.30 (1H, dd), 4.33-4.39 (2H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 4.52 (1H, br t), 4.75 (1H, d), 4.78-4.83 (1H, m), 4.86-4.96 (3H, m), 5.25 (1H, d), 5.28 (1H, d), 6.85 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.36-7.44 (5H, m), 7.48 (1H, d), 7.60 (2H, br d), 8.00 (1H, br d), 8.42 (1H, s), 8.88 (1H, s), 12.75 (1H, br s) |
| 51 | 9   | ESI+: 1093.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 52 | 9   | ESI+: 1094.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 53 | 53  | ESI+: 1107.8<br>NMR (100°C): 0.51-0.69 (4H, m), 0.77 (3H, d), 1.07 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.38-1.44 (1H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.01 (3H, d), 2.01-2.09 (1H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.32-2.33 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 2.83-3.07 (3H, m), 3.18 (1H, dd), 3.26 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.66 (1H, br d), 3.65-3.75 (3H, m), 3.84 (1H, br dd), 4.27-4.39 (3H, m), 4.45 (1H, br s), 4.52 (1H, s), 4.73-4.84 (1H, m), 4.86-4.97 (3H, m), 5.25 (1H, d), 5.28 (1H, br d), 6.85 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.38-7.46 (5H, m), 7.46 (1H, d), 7.60 (2H, br d), 8.00 (1H, br d), 8.42 (1H, s), 8.88 (1H, s), 12.75 (1H, br s)                                                                     |
| 54 | 9   | ESI+: 1093.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

[0375] また、本発明に包含される式 (I) の具体的化合物の例として、下記構造のいずれかを有する化合物を示す。これらの化合物は、上記に示した代表的な製造方法、製造例及び実施例の製造法、又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。

さらに、これらの化合物は、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阻害剤として有用であることが期待され、医薬組成物、例えば大腸癌及び／又は肺癌の癌の治療用医薬組成物の有効成分として使用しうる。

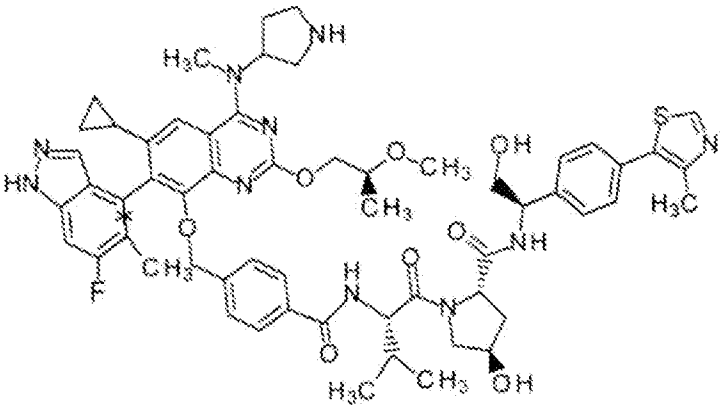
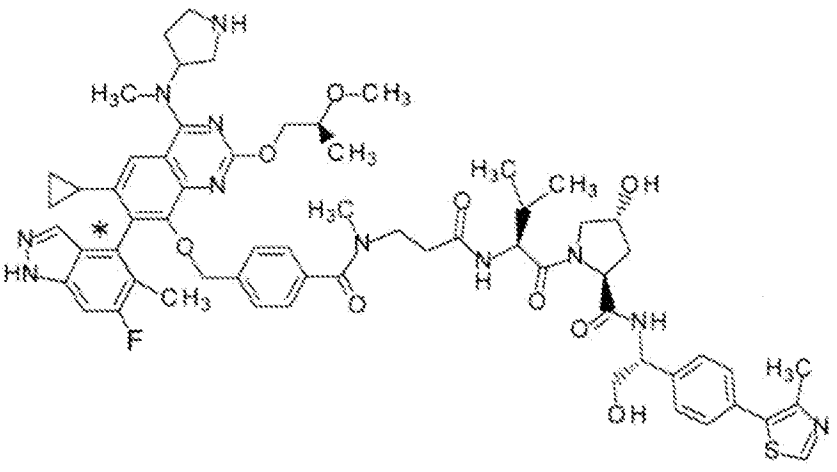
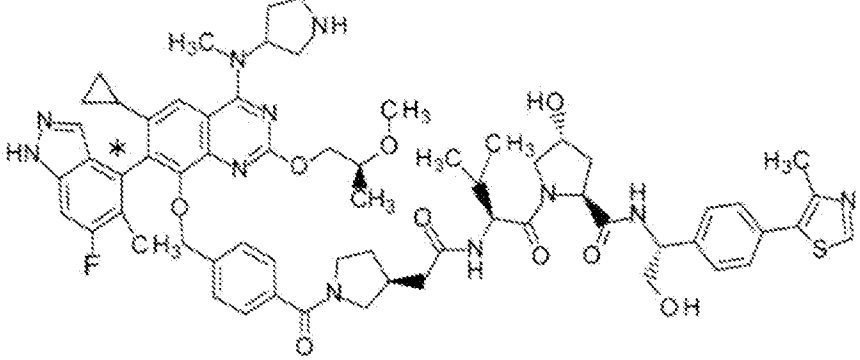
[0376]

[表6-1]

| No. | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| AA1 |    |
| AA2 |   |
| AA3 |  |

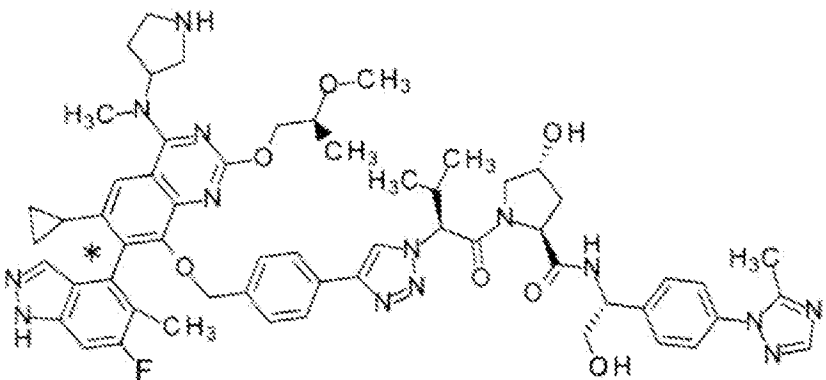
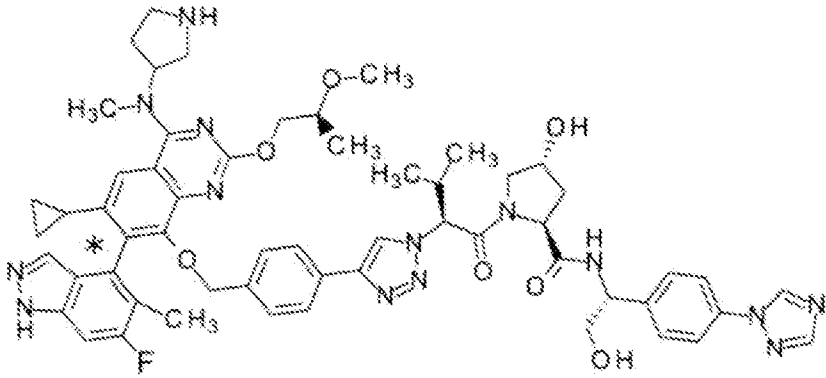
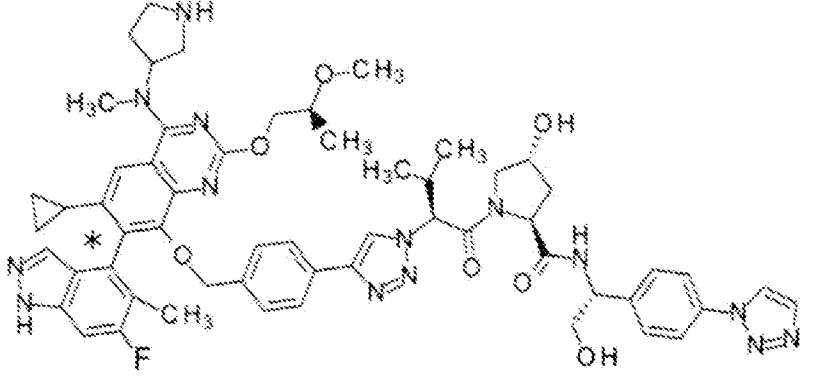
[0377]

[表6-2]

| No. | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| AA4 |    |
| AA5 |   |
| AA6 |  |

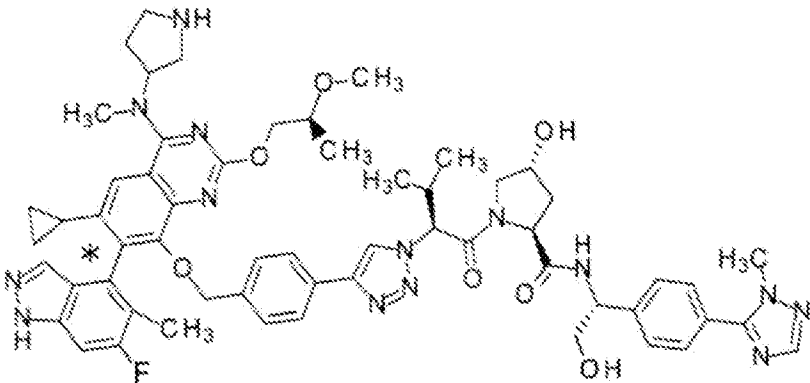
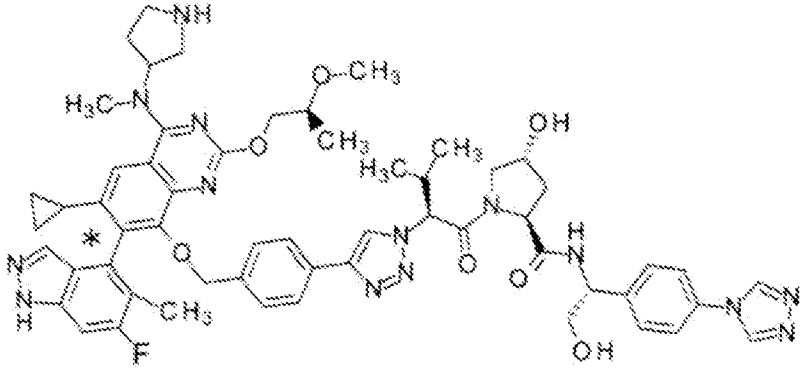
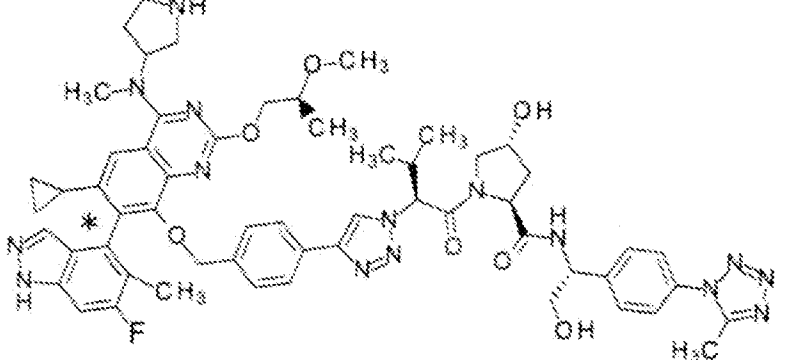
[0378]

[表6-3]

| No. | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| AA7 |    |
| AA8 |   |
| AA9 |  |

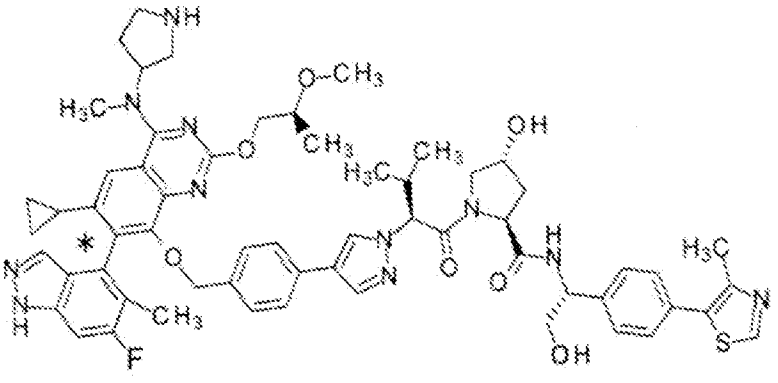
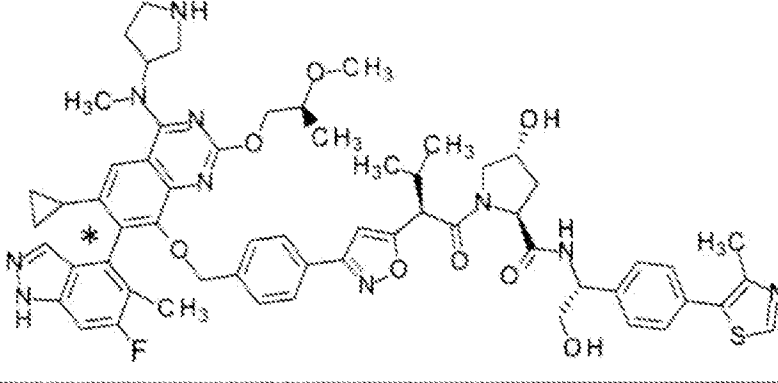
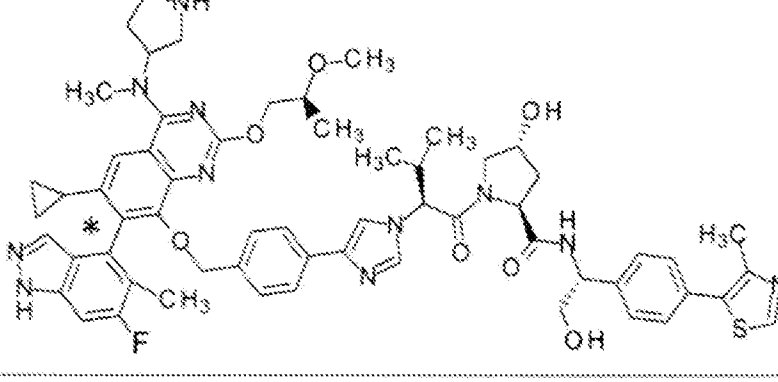
[0379]

[表6-4]

| No.  | Str                                                                                  |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| AA10 |    |
| AA11 |   |
| AA12 |  |

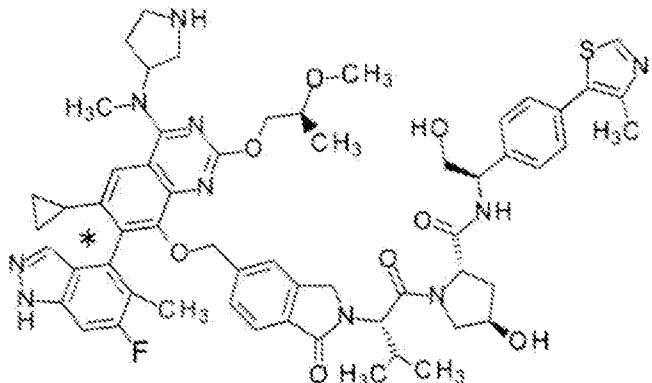
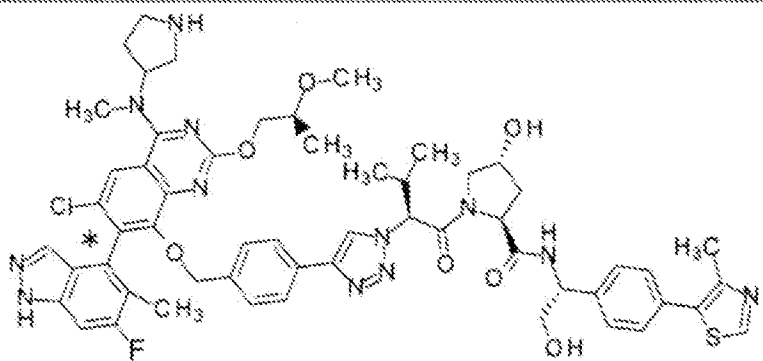
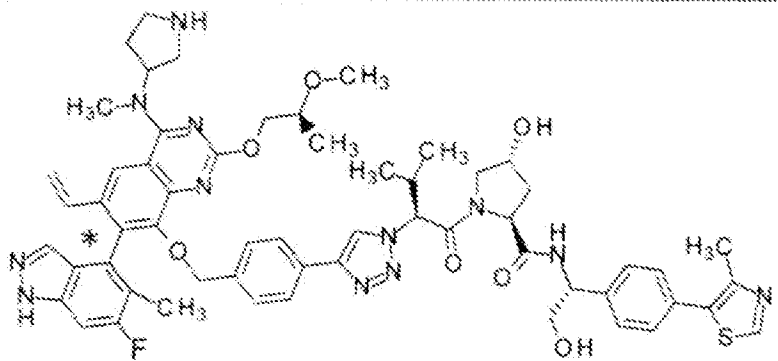
[0380]

[表6-5]

| No.  | Str                                                                                  |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| AA13 |    |
| AA14 |   |
| AA15 |  |

[0381]

[表6-6]

| No.  | Str                                                                                  |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| AA16 |    |
| AA17 |   |
| AA18 |  |

[0382]

[表6-7]

|      |  |
|------|--|
| AA19 |  |
| AA20 |  |
| AA21 |  |
| AA22 |  |

[0383]

[表6-8]

|      |  |
|------|--|
| AA23 |  |
| AA24 |  |
| AA25 |  |
| AA26 |  |

[0384]

[表6-9]

|      |  |
|------|--|
| AA27 |  |
| AA28 |  |

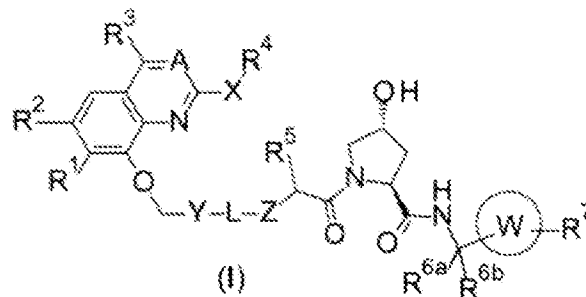
### 産業上の利用可能性

[0385] 本発明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に優れ、G12D変異KRAS阻害剤として有用であり、医薬組成物、例えば大腸癌及び／又は肺癌の癌の治療用医薬組成物の有効成分として使用しうる。

## 請求の範囲

[請求項1] 大腸癌及び／又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]



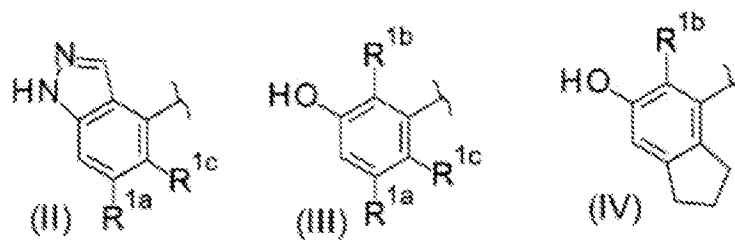
（式中、

AはCR<sup>A</sup>、又はNであり、

R<sup>A</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

R<sup>1</sup>は、OHで置換されていてもよいナフチル又は下記式（II）、式（II I）及び式（IV）からなる群から選択される基であり、

[化2]



R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>は、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClであり、

R<sup>1c</sup>は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

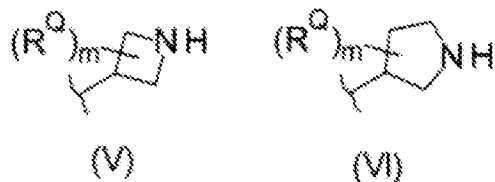
R<sup>3</sup>は、-P-Q、又はVであり、

Pは、-CH<sub>2</sub>-、-O-又は-N(R<sup>P</sup>)-であり、

$R^p$ は、H又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

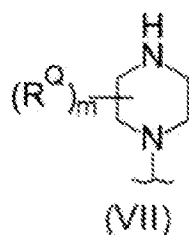
Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化3]



Vは、下記式 (VII) であり、

[化4]



$R^Q$ は、同一又は互いに異なってOH又は $C_{1-3}$ アルキルであって、当該 $R^Q$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、及び式 (VII) で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

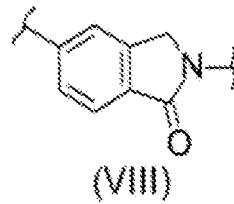
$m$ は、0から2であり、

$R^4$ は、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリアル、又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリアルであり、

$R^5$ は、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基であり、

$R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルであり、若しくは、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、それらが結合している炭素と一体となって置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基を形成してもよく、 $R^7$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール又は窒素原子を1～3個含有する6員ヘテロアリールであり、 $W$ は、置換されていてもよいフェニル又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、 $X$ は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{4x}-$ であり、 $R^{4x}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、 $Y$ は、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよく、 $L$ は、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ であり、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $L^4$ は、同一又は互いに異なって、結合、 $-O-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、置換されていてもよいピロリジンジイル、置換されていてもよいピペリジンジイル、置換されていてもよいピペラジンジイル、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン、及び $C=O$ からなる群から選択される基であり、 $R^{L1}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、 $Z$ は、NH又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員ヘテロアレージイルであり、若しくは、 $Y-L-Z$ は下記式 (VIII) :

[化5]



である)

の化合物又はその塩を含有する、上記医薬組成物。

[請求項2]

式 (I) の化合物が、

(4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-({[(7M)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-[(2R)-オキソラン-2-イル]メトキシ}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-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-[(2S)-オキソラン-2-イル]メトキシ}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-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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-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]-4-

-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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、

(4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-({[(7M)-6-シクロプロピル-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]-4-{メチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}キナゾリン-8-イル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-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、

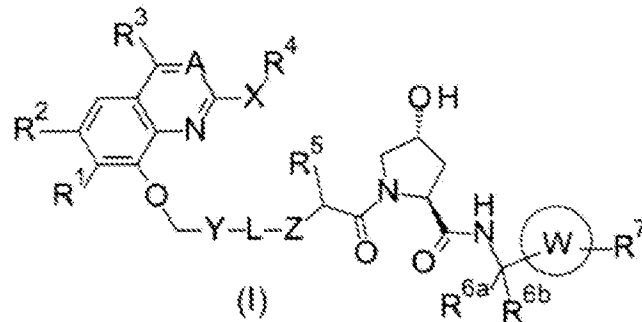
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-{エチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル]フェニル}-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1, 3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、及び

(4R)-1-[(2S)-2-{4-[4-({[(7M)-6-シクロプロピル-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]-4-{メチル[(3R)-ピロリジン-3-イル]アミノ}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-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-L-プロリンアミド、

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

[請求項3]           大腸癌及び／又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6]

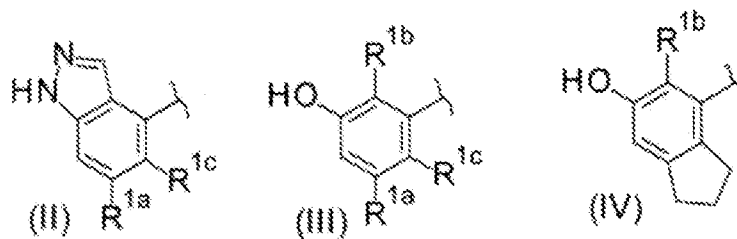


(式中、

AはCR<sup>A</sup>、又はNであり、R<sup>A</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

R<sup>1</sup>は、OHで置換されていてもよいナフチル又は下記式 (II)、式 (II I) 及び式 (IV) からなる群から選択される基であり、

[化7]



R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>は、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClであり、

、

R<sup>1c</sup>は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

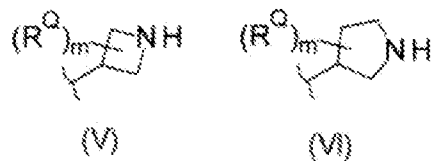
R<sup>3</sup>は、-P-Q、又はVであり、

Pは、-CH<sub>2</sub>-、-O-又は-N(R<sup>P</sup>)-であり、

R<sup>P</sup>は、H又は置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

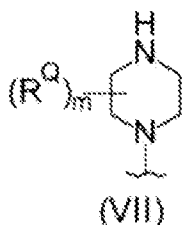
Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化8]



Vは、下記式 (VII) であり、

[化9]



$R^Q$ は、同一又は互いに異なってOH又は $C_{1-3}$ アルキルであって、当該 $R^Q$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、及び式 (VII) で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0から2であり、

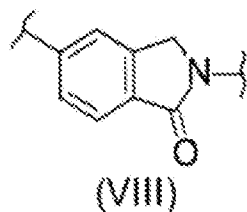
$R^4$ は、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリアル、又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリアルであり、

$R^5$ は、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基であり、

$R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルであり、若しくは、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、それらが結合している炭素

と一体となって置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基を形成してもよく、  
 $R^7$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール又は窒素原子を1～3個含有する6員ヘテロアリールであり、  
 $W$ は、置換されていてもよいフェニル又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、  
 $X$ は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{4x}-$ であり、  
 $R^{4x}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、  
 $Y$ は、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよく、  
 $L$ は、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ であり、  
 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $L^4$ は、同一又は互いに異なって、結合、 $-O-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、置換されていてもよいピロリジンジイル、置換されていてもよいピペリジンジイル、置換されていてもよいピペラジンジイル、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン、及び $C=O$ からなる群から選択される基であり、  
 $R^{L1}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、  
 $Z$ は、NH又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員ヘテロアレーンジイルであり、  
若しくは、 $Y-L-Z$ は下記式 (VIII) :

[化10]

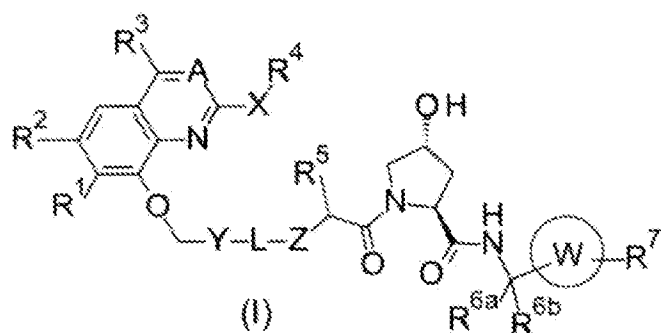


である)

の化合物又はその塩の使用。

[請求項4] 大腸癌及び／又は肺癌の治療に使用するための、以下の式 (I) :

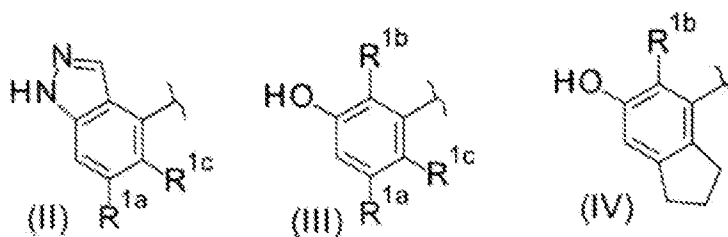
[化11]



(式中、

AはCR<sup>A</sup>、又はNであり、R<sup>A</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、R<sup>1</sup>は、OHで置換されていてもよいナフチル又は下記式 (II)、式 (III) 及び式 (IV) からなる群から選択される基であり、

[化12]

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>は、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClであり、

$R^{1c}$ は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

$R^2$ は、H、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

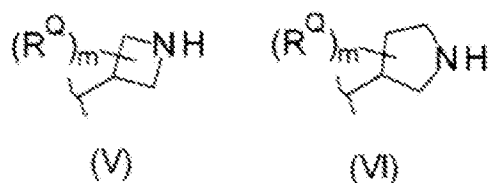
$R^3$ は、 $-P-Q$ 、又は $V$ であり、

$P$ は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^p)-$ であり、

$R^p$ は、H又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

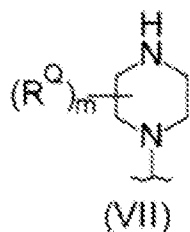
$Q$ は、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化13]



$V$ は、下記式 (VII) であり、

[化14]



$R^Q$ は、同一又は互いに異なってOH又は $C_{1-3}$ アルキルであって、当該 $R^Q$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、及び式 (VII) で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0から2であり、

$R^4$ は、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリアル、又は窒素原子を1～3個含有する置換されていても

よい6員ヘテロアリールであり、

$R^5$ は、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基であり、

$R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルであり、若しくは、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、それらが結合している炭素と一体となって置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基を形成してもよく、

$R^7$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール又は窒素原子を1～3個含有する6員ヘテロアリールであり、

Wは、置換されていてもよいフェニル又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

Xは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{4x}-$ であり、

$R^{4x}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよく、

Lは、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ であり、

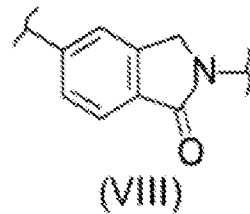
$L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $L^4$ は、同一又は互いに異なって、結合、 $-O-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、置換されていてもよいピロリジンジイル、置換されていてもよいピペリジンジイル、置換されていてもよいピペラジンジイル、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン、及び $C=O$ からなる群から選択される基であり、

$R^{L1}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

Zは、NH又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員ヘテロアレーンジイルであり、

若しくは、Y-L-Zは下記式 (VIII) :

[化15]

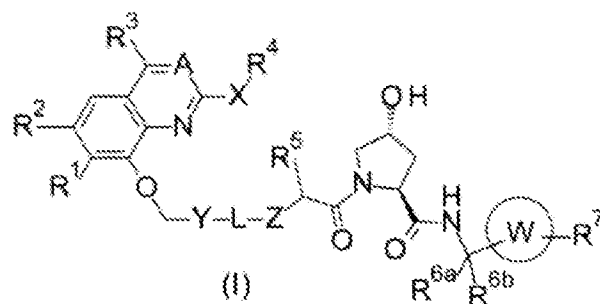


である)

の化合物又はその塩。

[請求項5] 大腸癌及び／又は肺癌を治療するための、以下の式 (I) :

[化16]



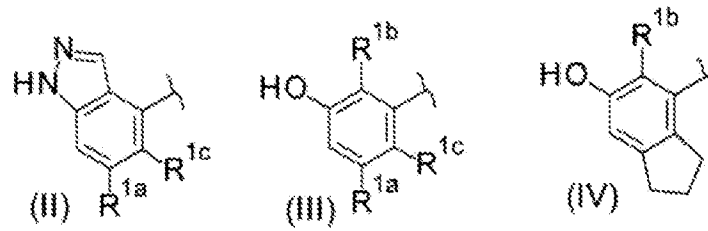
(式中、

Aは $CR^A$ 、又はNであり、

$R^A$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^1$ は、OHで置換されていてもよいナフチル又は下記式 (II)、式 (III) 及び式 (IV) からなる群から選択される基であり、

[化17]



$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ は、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClであり、

、

$R^{1c}$ は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

$R^2$ は、H、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

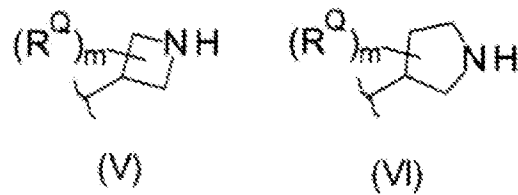
$R^3$ は、 $-P-Q$ 、又はVであり、

Pは、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^P)-$ であり、

$R^P$ は、H又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

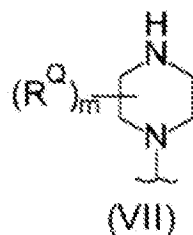
Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化18]



Vは、下記式 (VII) であり、

[化19]



$R^Q$ は、同一又は互いに異なってOH又は $C_{1-3}$ アルキルであって、当該 $R^Q$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン

環、及び式 (VII) で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

m は、0 から 2 であり、

$R^4$  は、置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 ～ 2 個含有する置換されていてもよい 4 員～6 員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含有する置換されていてもよい 5 員ヘテロアリール、又は窒素原子を 1 ～ 3 個含有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリールであり、

$R^5$  は、置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 個含有する置換されていてもよい 4 員～6 員飽和複素環基であり、

$R^{6a}$ 、 $R^{6b}$  は、同一又は互いに異なって、H 又は置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルであり、若しくは、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$  は、それらが結合している炭素と一体となって置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル、又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 個含有する置換されていてもよい 4 員～6 員飽和複素環基を形成してもよく、

$R^7$  は、H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 ～ 2 個含有する置換されていてもよい 4 員～6 員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含有する置換されていてもよい 5 員ヘテロアリール又は窒素原子を 1 ～ 3 個含有する 6 員ヘテロアリールであり、

W は、置換されていてもよいフェニル又は窒素原子を 1 ～ 3 個含有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリールであり、

X は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  又は  $-NR^{4x}-$  であり、

$R^{4x}$  は、H 又は  $C_{1-3}$  アルキルであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよく、

Lは、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ であり、

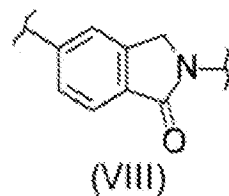
$L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $L^4$ は、同一又は互いに異なって、結合、 $-O-$ 、 $-NR^{L^1}-$ 、置換されていてもよいピロリジンジイル、置換されていてもよいピペリジンジイル、置換されていてもよいピペラジンジイル、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン、及びC=Oからなる群から選択される基であり、

$R^{L^1}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

Zは、NH又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員ヘテロアレーンジイルであり、

若しくは、Y-L-Zは下記式 (VIII) :

[化20]



である)

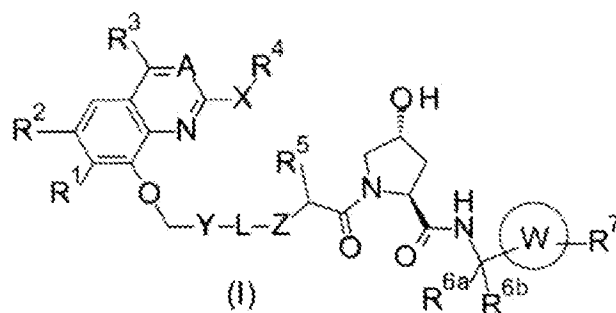
の化合物又はその塩の使用。

[請求項6]

大腸癌及び／又は肺癌を治療するための方法であって、

以下の式 (I) :

[化21]



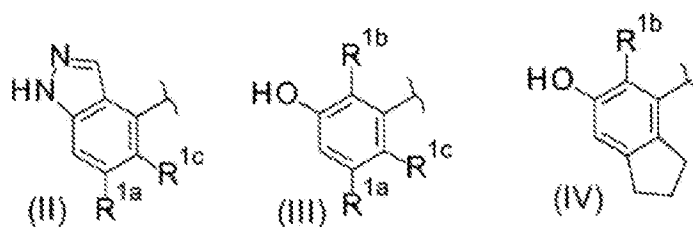
(式中、

AはCR<sup>A</sup>、又はNであり、

R<sup>A</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

R<sup>1</sup>は、OHで置換されていてもよいナフチル又は下記式 (II)、式 (II I) 及び式 (IV) からなる群から選択される基であり、

[化22]



R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>は、同一又は互いに異なって、H、メチル、F、又はClであり、

R<sup>1c</sup>は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、

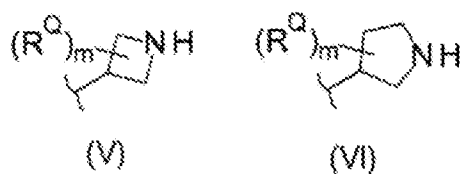
R<sup>3</sup>は、-P-Q、又はVであり、

Pは、-CH<sub>2</sub>-、-O-又は-N(R<sup>P</sup>)-であり、

R<sup>P</sup>は、H又は置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

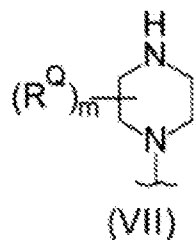
Qは、下記式 (V) 又は式 (VI) であり、

[化23]



Vは、下記式 (VII) であり、

[化24]



$R^Q$ は、同一又は互いに異なってOH又は $C_{1-3}$ アルキルであって、当該 $R^Q$ は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、及び式 (VII) で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

$m$ は、0から2であり、

$R^4$ は、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリアル、又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリアルであり、

$R^5$ は、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基であり、

$R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルであり、若しくは、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、それらが結合している炭素と一体となって置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基を形成してもよく、  
 $R^7$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有

する置換されていてもよい4員～6員飽和複素環基、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール又は窒素原子を1～3個含有する6員ヘテロアリールであり、

Wは、置換されていてもよいフェニル又は窒素原子を1～3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

Xは、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NR}^{4x}-$ であり、

$\text{R}^{4x}$ は、H又は $\text{C}_{1-3}$ アルキルであり、

Yは、フェニレン又はピリジンジイルであり、当該フェニレンはFで置換されていてもよく、

Lは、 $-(\text{L}^1-\text{L}^2-\text{L}^3-\text{L}^4)-$ であり、

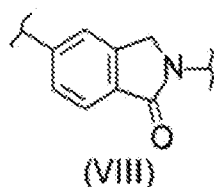
$\text{L}^1$ 、 $\text{L}^2$ 、 $\text{L}^3$ 、 $\text{L}^4$ は、同一又は互いに異なって、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}^1}-$ 、置換されていてもよいピロリジンジイル、置換されていてもよいピペリジンジイル、置換されていてもよいピペラジンジイル、置換されていてもよい $\text{C}_{1-3}$ アルキレン、及び $\text{C}=\text{O}$ からなる群から選択される基であり、

$\text{R}^{\text{L}^1}$ は、H又は $\text{C}_{1-3}$ アルキルであり、

Zは、NH又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5員ヘテロアレーンジイルであり、

若しくは、Y-L-Zは下記式(VIII)：

[化25]



である)

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、上記方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/029211

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

**A61K 31/4709**(2006.01)i; **A61K 31/517**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **C07D 401/14**(2006.01)i; **C07D 403/14**(2006.01)i; **C07D 405/14**(2006.01)i; **C07D 413/14**(2006.01)i; **C07D 417/14**(2006.01)i

FI: A61K31/4709; A61K31/517; A61P35/00; C07D401/14; C07D403/14; C07D405/14; C07D413/14; C07D417/14

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/4709; A61K31/517; A61P35/00; C07D401/14; C07D403/14; C07D405/14; C07D413/14; C07D417/14

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996  
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023  
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023  
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages           | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2021/041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 04 March 2021 (2021-03-04)<br>claims, examples | 1-6                   |
| A         | WO 2018/143315 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 09 August 2018 (2018-08-09)<br>claims, examples     | 1-6                   |
| A         | WO 2017/172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 05 October 2017 (2017-10-05)<br>claims, examples       | 1-6                   |
| A         | JP 2021-521112 A (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 26 August 2021 (2021-08-26)<br>claims            | 1-6                   |
| P, A      | WO 2022/173032 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 18 August 2022 (2022-08-18)<br>claims, examples     | 1-6                   |
| P, A      | WO 2023/120742 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 29 June 2023 (2023-06-29)<br>claims, examples       | 1-6                   |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

**05 October 2023**

Date of mailing of the international search report

**24 October 2023**

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)**  
**3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915**  
**Japan**

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2023/029211**

| Patent document<br>cited in search report |             |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s)                | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|-------------|----|--------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| WO                                        | 2021/041671 | A1 | 04 March 2021                        | JP 2022-546043 A<br>claims, examples   |                                      |
|                                           |             |    |                                      | US 2023/0077225 A1                     |                                      |
|                                           |             |    |                                      | EP 4021444 A1                          |                                      |
|                                           |             |    |                                      | EP 4182313 A1                          |                                      |
|                                           |             |    |                                      | CN 114615981 A1                        |                                      |
|                                           |             |    |                                      | KR 10-2022-0071193 A                   |                                      |
|                                           |             |    |                                      | AU 2020337938 A                        |                                      |
|                                           |             |    |                                      | CA 3148745 A1                          |                                      |
|                                           |             |    |                                      | IL 290845 A                            |                                      |
|                                           |             |    |                                      | BR 112022003543 A                      |                                      |
|                                           |             |    |                                      | TW 202122396 A                         |                                      |
|                                           |             |    |                                      | CL 2022000447 A                        |                                      |
|                                           |             |    |                                      | AR 119847 A                            |                                      |
| WO                                        | 2018/143315 | A1 | 09 August 2018                       | US 2019/0292182 A1<br>claims, examples |                                      |
|                                           |             |    |                                      | EP 3578560 A1                          |                                      |
|                                           |             |    |                                      | AU 2018216411 A                        |                                      |
|                                           |             |    |                                      | CA 3052125 A1                          |                                      |
|                                           |             |    |                                      | CN 110267957 A                         |                                      |
|                                           |             |    |                                      | KR 10-2019-0113799 A                   |                                      |
|                                           |             |    |                                      | IL 268190 A                            |                                      |
|                                           |             |    |                                      | MX 2019009187 A                        |                                      |
|                                           |             |    |                                      | EA 201991630 A                         |                                      |
|                                           |             |    |                                      | BR 112019015364 A                      |                                      |
|                                           |             |    |                                      | RU 2019123529 A                        |                                      |
|                                           |             |    |                                      | TW 201838996 A                         |                                      |
|                                           |             |    |                                      | AR 111015 A                            |                                      |
|                                           |             |    |                                      | MA 47433 A                             |                                      |
| WO                                        | 2017/172979 | A1 | 05 October 2017                      | US 2019/0127336 A1<br>claims, examples |                                      |
| JP                                        | 2021-521112 | A  | 26 August 2021                       | WO 2019/195609 A2<br>claims            |                                      |
|                                           |             |    |                                      | US 2019/0315732 A1                     |                                      |
|                                           |             |    |                                      | US 2022/0402907 A1                     |                                      |
|                                           |             |    |                                      | EP 3774777 A2                          |                                      |
|                                           |             |    |                                      | KR 10-2021-0006356 A                   |                                      |
|                                           |             |    |                                      | CN 112218859 A                         |                                      |
|                                           |             |    |                                      | AU 2019249231 A                        |                                      |
|                                           |             |    |                                      | CA 3095494 A1                          |                                      |
|                                           |             |    |                                      | IL 277729 A                            |                                      |
|                                           |             |    |                                      | BR 112020020307 A                      |                                      |
|                                           |             |    |                                      | RU 2020136178 A                        |                                      |
|                                           |             |    |                                      | AU 2022206739 A                        |                                      |
|                                           |             |    |                                      | MX 2020010420 A                        |                                      |
| WO                                        | 2022/173032 | A1 | 18 August 2022                       | TW 202245751 A                         |                                      |
| WO                                        | 2023/120742 | A1 | 29 June 2023                         | (Family: none)                         |                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））<br>A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i;<br>C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i<br>FI: A61K31/4709; A61K31/517; A61P35/00; C07D401/14; C07D403/14; C07D405/14; C07D413/14; C07D417/14                                                                                                                        |                                                                                      |                                                                       |
| B. 調査を行った分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                      |                                                                       |
| 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））<br>A61K31/4709; A61K31/517; A61P35/00; C07D401/14; C07D403/14; C07D405/14; C07D413/14; C07D417/14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |                                                                       |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの<br><div> <div>日本国実用新案公報</div> <div>1922-1996年</div> </div> <div> <div>日本国公開実用新案公報</div> <div>1971-2023年</div> </div> <div> <div>日本国実用新案登録公報</div> <div>1996-2023年</div> </div> <div> <div>日本国登録実用新案公報</div> <div>1994-2023年</div> </div>                                                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                       |
| 国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）<br>CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                      |                                                                       |
| C. 関連すると認められる文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |                                                                       |
| 引用文献の<br>カテゴリー*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                    | 関連する<br>請求項の番号                                                        |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | WO 2021/041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 04.03.2021 (2021-03-04)<br>特許請求の範囲、実施例 | 1-6                                                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | WO 2018/143315 A1 (アステラス製薬株式会社) 09.08.2018 (2018-08-09)<br>特許請求の範囲、実施例               | 1-6                                                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | WO 2017/172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 05.10.2017 (2017-10-05)<br>特許請求の範囲、実施例         | 1-6                                                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | JP 2021-521112 A (アルピナス・オペレーションズ・インコーポレイテッド)<br>26.08.2021 (2021-08-26)<br>特許請求の範囲   | 1-6                                                                   |
| P, A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2022/173032 A1 (アステラス製薬株式会社) 18.08.2022 (2022-08-18)<br>特許請求の範囲、実施例               | 1-6                                                                   |
| P, A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2023/120742 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 29.06.2023 (2023-06-29)<br>特許請求の範囲、実施例      | 1-6                                                                   |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                       |
| * 引用文献のカテゴリー<br>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの<br>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）<br>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献<br>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの<br>“&” 同一パテントファミリー文献 |                                                                                      |                                                                       |
| 国際調査を完了した日<br>05.10.2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                      | 国際調査報告の発送日<br>24.10.2023                                              |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁(ISA/JP)<br>〒100-8915<br>日本国<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                      | 権限のある職員（特許庁審査官）<br><br>新留 素子 4C 2939<br><br>電話番号 03-3581-1101 内線 3452 |

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/029211

| 引用文献  |             |    | 公表日        | パテントファミリー文献 |                 |    | 公表日 |
|-------|-------------|----|------------|-------------|-----------------|----|-----|
| WO    | 2021/041671 | A1 | 04.03.2021 | JP          | 2022-546043     | A  |     |
|       |             |    |            | 特許請求の範囲、実施例 |                 |    |     |
|       |             |    |            | US          | 2023/0077225    | A1 |     |
|       |             |    |            | EP          | 4021444         | A1 |     |
|       |             |    |            | EP          | 4182313         | A1 |     |
|       |             |    |            | CN          | 114615981       | A1 |     |
|       |             |    |            | KR          | 10-2022-0071193 | A  |     |
|       |             |    |            | AU          | 2020337938      | A  |     |
|       |             |    |            | CA          | 3148745         | A1 |     |
|       |             |    |            | IL          | 290845          | A  |     |
|       |             |    |            | BR          | 112022003543    | A  |     |
|       |             |    |            | TW          | 202122396       | A  |     |
|       |             |    |            | CL          | 2022000447      | A  |     |
|       |             |    |            | AR          | 119847          | A  |     |
| ----- |             |    |            |             |                 |    |     |
| WO    | 2018/143315 | A1 | 09.08.2018 | US          | 2019/0292182    | A1 |     |
|       |             |    |            | 特許請求の範囲、実施例 |                 |    |     |
|       |             |    |            | EP          | 3578560         | A1 |     |
|       |             |    |            | AU          | 2018216411      | A  |     |
|       |             |    |            | CA          | 3052125         | A1 |     |
|       |             |    |            | CN          | 110267957       | A  |     |
|       |             |    |            | KR          | 10-2019-0113799 | A  |     |
|       |             |    |            | IL          | 268190          | A  |     |
|       |             |    |            | MX          | 2019009187      | A  |     |
|       |             |    |            | EA          | 201991630       | A  |     |
|       |             |    |            | BR          | 112019015364    | A  |     |
|       |             |    |            | RU          | 2019123529      | A  |     |
|       |             |    |            | TW          | 201838996       | A  |     |
|       |             |    |            | AR          | 111015          | A  |     |
|       |             |    |            | MA          | 47433           | A  |     |
| ----- |             |    |            |             |                 |    |     |
| WO    | 2017/172979 | A1 | 05.10.2017 | US          | 2019/0127336    | A1 |     |
|       |             |    |            | 特許請求の範囲、実施例 |                 |    |     |
| ----- |             |    |            |             |                 |    |     |
| JP    | 2021-521112 | A  | 26.08.2021 | WO          | 2019/195609     | A2 |     |
|       |             |    |            | 特許請求の範囲     |                 |    |     |
|       |             |    |            | US          | 2019/0315732    | A1 |     |
|       |             |    |            | US          | 2022/0402907    | A1 |     |
|       |             |    |            | EP          | 3774777         | A2 |     |
|       |             |    |            | KR          | 10-2021-0006356 | A  |     |
|       |             |    |            | CN          | 112218859       | A  |     |
|       |             |    |            | AU          | 2019249231      | A  |     |
|       |             |    |            | CA          | 3095494         | A1 |     |
|       |             |    |            | IL          | 277729          | A  |     |
|       |             |    |            | BR          | 112020020307    | A  |     |
|       |             |    |            | RU          | 2020136178      | A  |     |
|       |             |    |            | AU          | 2022206739      | A  |     |
|       |             |    |            | MX          | 2020010420      | A  |     |
| ----- |             |    |            |             |                 |    |     |
| WO    | 2022/173032 | A1 | 18.08.2022 | TW          | 202245751       | A  |     |
| ----- |             |    |            |             |                 |    |     |
| WO    | 2023/120742 | A1 | 29.06.2023 | (ファミリーなし)   |                 |    |     |
| ----- |             |    |            |             |                 |    |     |