

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和6年2月8日(2024.2.8)

【国際公開番号】WO2022/173033

【出願番号】特願2022-580703(P2022-580703)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 8 7 / 0 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 9 9 5 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 3 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 1 8 (2 0 0 6 . 0 1)

10

【 F I 】

C 0 7 D 4 8 7 / 0 8 C S P

A 6 1 K 3 1 / 4 9 9 5

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0 3 1 1

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0 3 0 1

A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 3

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 1 / 1 8

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年1月31日(2024.1.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

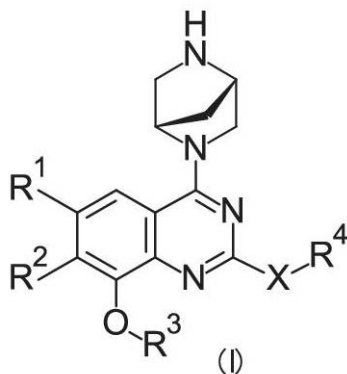
【特許請求の範囲】

30

【請求項1】

式(I)の化合物又はその塩：

【化1】



40

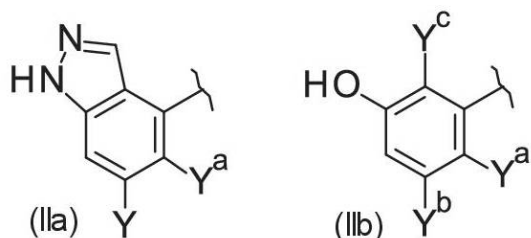
(式中、

R¹は、F及びOCH₃からなる群から選択される基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、ハロゲン、シクロプロピル、又はC₂₋₃アルケニルであり、

R²は、OHで置換されていてもよいナフチル又は下記式(IIa)及び式(IIb)からなる群から選択される基であり、

50

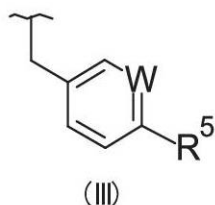
【化 2】



R³は、下記式 (III) であり、

10

【化 3】

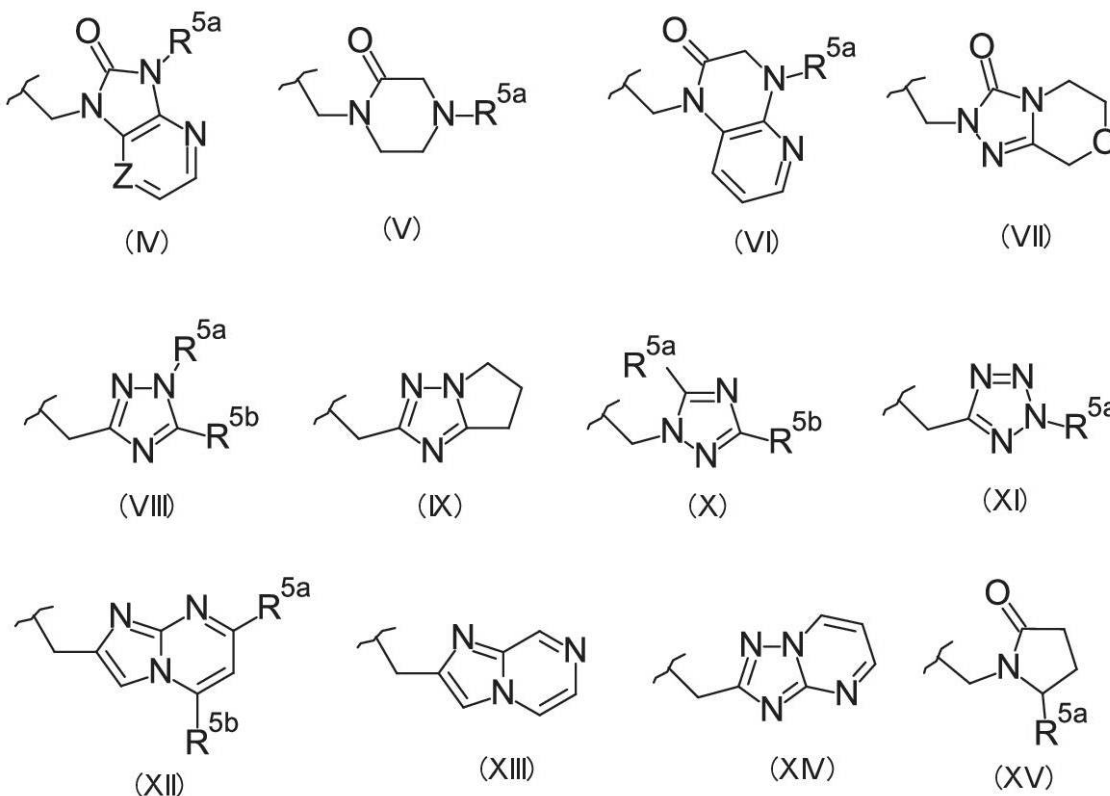


R⁴は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、置換されていてもよい4員～7員飽和複素環基、置換されていてもよい6員ヘテロアリール、又はテトラヒドロイソキノリニルであり、

20

R⁵は、H、CONR⁶R⁷、又は下記式 (IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV) 及び (XV) からなる群より選択される基であり、

【化 4】



30

40

R^{5a}、R^{5b}は、互いに同一又は異なって、H、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、オキサタニル、テトラヒドロピラニル、置換されていてもよいオキサゾリル、チアゾリル又はピラジニルであり、

50

R^6 、 R^7 は、互いに同一又は異なって、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^6 、 R^7 は、それらが結合している窒素と一体になって4員～7員飽和複素環を形成し、当該4員～7員飽和複素環は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、

Wは、CH又はNであり、

Xは、O又は NR^x であり、

R^x は、H又は C_{1-3} アルキルであり、

若しくは、 $X-R^4$ は、4員～7員飽和複素環基又はイミダゾリルであり、

Y、 Y^b は、H、F、又はClであり、

Y^a は、Fで置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シアノ、又はシクロプロピルであり、若しくは、 Y^a 、 Y^b は、それらが結合している炭素と一体になってシクロペンテニルを形成し、

Y^c は、H、F、又はメチルであり、

Zは、N又はCHである)。

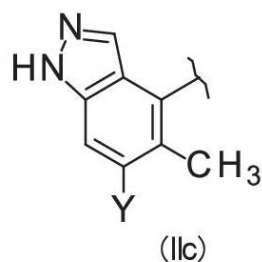
10

【請求項2】

R^1 が、シクロプロピルであり、

R^2 が、下記式(IIc)であり、

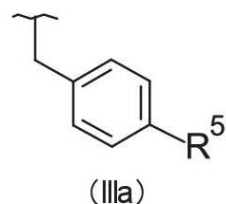
【化5】



20

R^3 が、下記式(IIIa)であり、

【化6】



30

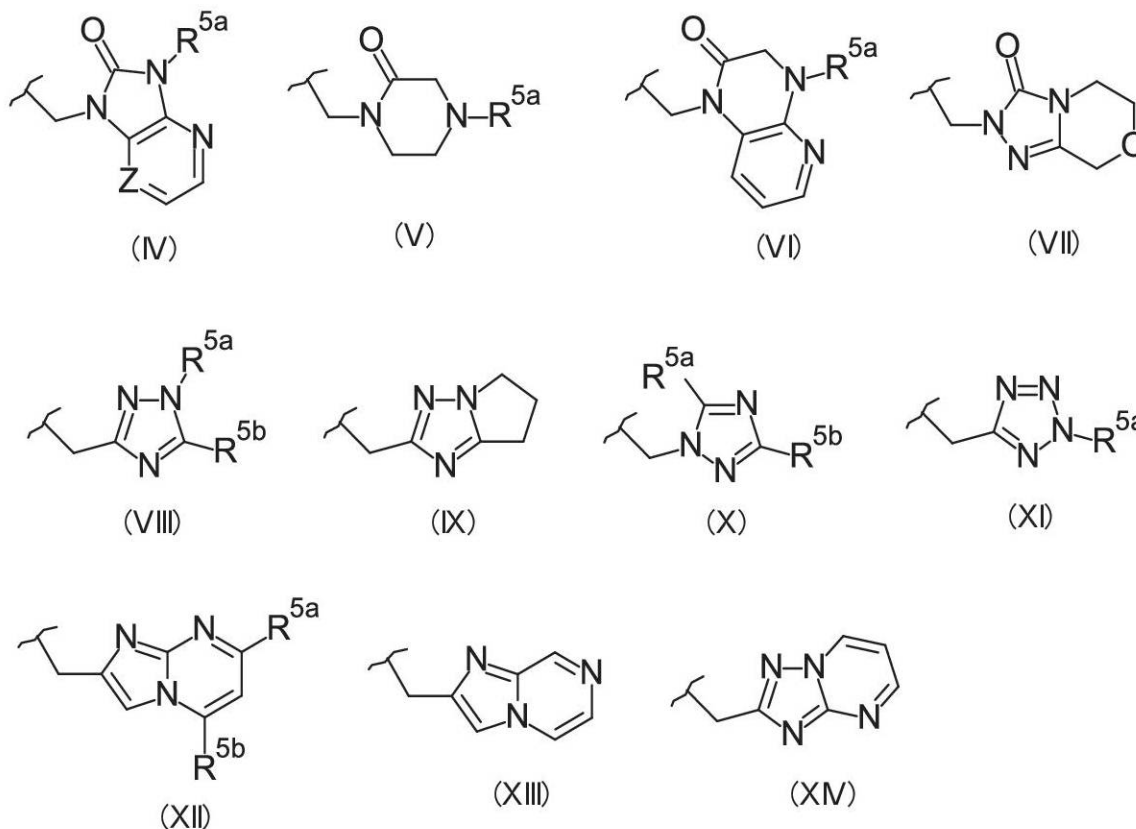
R^4 が、テトラヒドロピラニル、置換されていてもよいピリジルメチル、又はテトラヒドロイソキノリニルであり、

R^5 が、下記式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)及び(XIV)からなる群より選択される基であり、

40

50

【化7】



10

20

R^{5a} 、 R^{5b} が、互いに同一又は異なって、H、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル又はピラジニルであり、

Xが、Oであり、

Yが、Fであり、

Zが、N又はCHである、請求項1に記載の化合物又はその塩。

30

【請求項3】

R^4 が、(1) C_{1-6} アルキルであり、ここで、当該 C_{1-6} アルキルは、F； OCH_3 ； OCH_3 で置換されていてもよいシクロプロピル；F及びメトキシメチ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シクロブチル； OCH_3 で置換されていてもよいオキセタニル；テトラヒドロフラニル；OH、 CF_3 及びシアノメチ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テトラヒドロピラニル及び C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピリジ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く、(2) OCH_3 で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(3) Fで置換されていてもよいアゼチジニル、(4) テトラヒドロピラニル、(5) C_{1-3} アルキル及び $N(CH_3)_2$ からなる群から選択される基で置換されていてもよいピリミジニル、又は、(6) テトラヒドロイソキノリニルであり

40

XがO又は NR^x であり、

R^x がH又は C_{1-3} アルキルであり、

若しくは、 $X-R^4$ がモルホリニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル又はイミダゾリルである、請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

式(1)の化合物が、

1-({4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル}フェニル}メチル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダ

50

ゾ[4,5-b]ピラジン-2-オン、

1-({4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン、

6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(4-[(1-(オキセタン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]フェニル)メトキシ]キナゾリン、

1-({4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}メチル)-4-エチルピペラジン-2-オン、

1-({4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}メチル)-4-(オキサン-4-イル)ピペラジン-2-オン、

1-({4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}メチル)-4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-2-オン、

1-({4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}メチル)-4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-2-オン、

1-[(4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(5R)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-5-イル]オキシ]キナゾリン-8-イル)オキシ]メチル]フェニル)メチル]-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン、

6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-8-({4-[(5,7-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)メチル]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、

1-[(4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ]キナゾリン-8-イル)オキシ]メチル]フェニル)メチル]-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン、

6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(4-[(5-メチル-3-(ピラジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]フェニル)メトキシ]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン、

2-({4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}メチル)-2,5,6,8-テトラヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-オン、

6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-({4-[(1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]フェニル}メトキシ)キナゾリン、

6-シクロプロピル-8-({4-[(1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]フェニル}メトキシ)-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン、

10

20

30

40

50

- 6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-8-({4-[(5-エチル-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]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、
- 6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-({4-[(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル]フェニル}メトキシ)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン、
- 6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-8-[(4-{[5-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}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、
- 6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-8-({4-[(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-2-イル)メチル]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、
- 6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(4-{[1-(オキサン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}フェニル)メトキシ]キナゾリン、
- 6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-({4-[(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル]フェニル}メトキシ)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン、
- 6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(4-{[1-メチル-5-(1,3-チアアゾール-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}フェニル)メトキシ]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン、
- 6-シクロプロピル-8-({4-[(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]フェニル}メトキシ)-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン、及び、
- 1-({4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]フェニル}メチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、

からなる群より選択される、請求項 2 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物又はその塩と、製薬学的に許容される賦形剤とを含有する医薬組成物。

【請求項 6】

膵臓癌治療用医薬組成物である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

「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。

「G12D変異KRAS」とは、上記「G12D変異」を有するKRASを示す。

【手続補正 3】

10

20

30

40

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

「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。

「KRAS G12D変異陽性膵臓癌」とは、G12D変異KRAS陽性の膵臓癌であり、例えばKRAS G12D変異が起きている膵臓癌であり、又は、G12D変異KRASの陽性率が高い膵臓癌である。ある態様としてはKRAS G12D変異陽性膵管癌及びKRAS G12D変異陽性膵管腺癌であり、ある態様としてはKRAS G12D変異陽性膵管癌であり、ある態様としてはKRAS G12D変異陽性膵管腺癌である。

10

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

本発明の式(I)の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

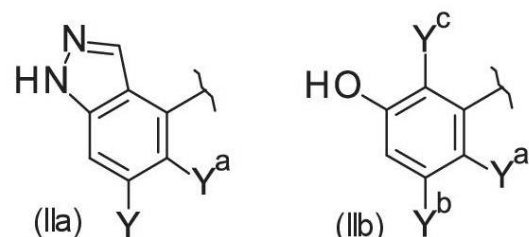
(1-1) R^1 がF及び OCH_3 からなる群から選択される基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、ハロゲン、シクロプロピル、又は C_{2-3} アルケニルである化合物又はその塩。

20

(1-2) R^1 がシクロプロピルである化合物又はその塩。

(2-1) R^2 がOHで置換されていてもよいナフチル又は下記式(IIa)及び式(IIb)からなる群から選択される基であり、

【化10】



30

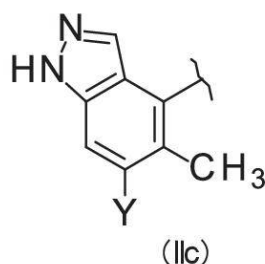
Y 、 Y^b がH、F、又はClであり、

Y^a がFで置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シアノ、又はシクロプロピルであり、若しくは、 Y^a 、 Y^b がそれらが結合している炭素と一体になってシクロペンテニルを形成し、

Y^c がH、F、又はメチルである化合物又はその塩。

(2-2) R^2 が下記式(IIc)であり、

【化11】



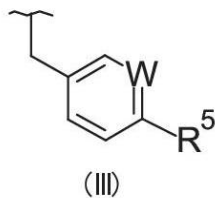
40

Y がFである化合物又はその塩。

(3-1) R^3 が下記式(III)であり、

50

【化 1 2】

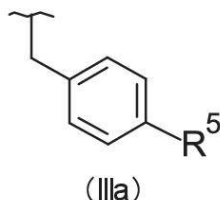


WがCH又はNである化合物又はその塩。

(3 - 2) R³が下記式 (IIIa) である化合物又はその塩。

10

【化 1 3】



【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

20

【補正対象項目名】0 0 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 3 1】

(4 - 1) R⁴が置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、置換されていてもよい4員～7員飽和複素環基、置換されていてもよい6員ヘテロアリアル、又はテトラヒドロイソキノリニルであり、

XがO又はNR^xであり、

R^xがH又はC₁₋₃アルキルであり、

若しくは、X-R⁴が4員～7員飽和複素環基又はイミダゾリルである化合物又はその塩。

30

(4 - 2) R⁴が、(1) C₁₋₆アルキルであり、ここで、当該C₁₋₆アルキルは、F；OCH₃；OCH₃で置換されていてもよいシクロプロピル；F及びメトキシメチ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シクロブチル；OCH₃で置換されていてもよいオキセタニル；テトラヒドロフラン；OH、CF₃及びシアノメチ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テトラヒドロピラニル及びC₁₋₃アルキルで置換されていてもよいピリジルからなる群から選択される基で置換されていてもよく、(2) OCH₃で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、(3) Fで置換されていてもよいアゼチジニル、(4) テトラヒドロピラニル、(5) C₁₋₃アルキル及びN(CH₃)₂からなる群から選択される基で置換されていてもよいピリミジニル、又は、(6) テトラヒドロイソキノリニルであり、

40

XがO又はNR^xであり、

R^xがH又はC₁₋₃アルキルであり、

若しくは、X-R⁴がモルホリニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル又はイミダゾリルである化合物又はその塩。

(4 - 3) R⁴がテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいピリジルメチル、又はテトラヒドロイソキノリニルであり、

XがOである化合物又はその塩。

(4 - 4) R⁴がテトラヒドロピラニルであり、

XがOである化合物又はその塩。

【手続補正 6】

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

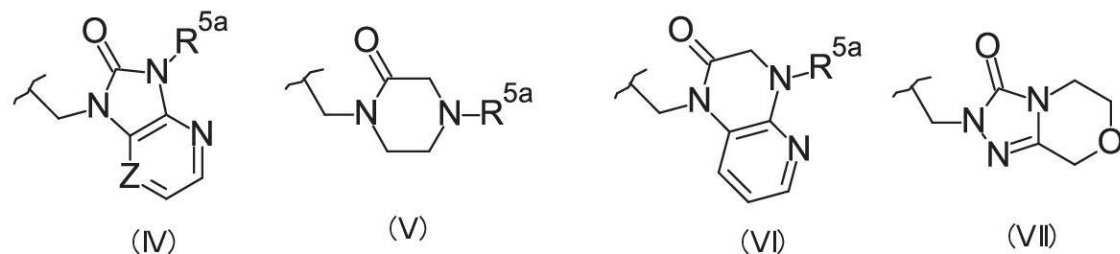
【補正方法】変更

【補正の内容】

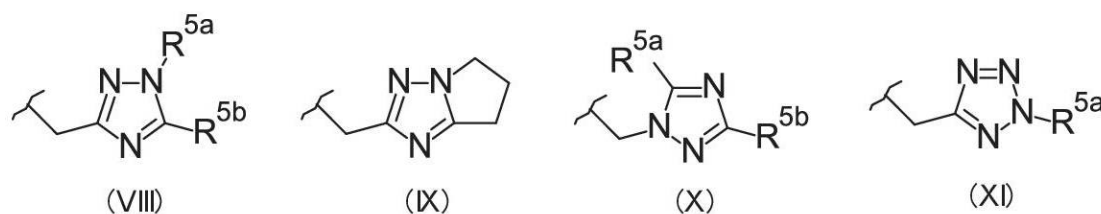
【0032】

(5-1)式(III)における R^5 がH、 $CONR^6R^7$ 、又は下記式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)及び(XV)からなる群より選択される基であり、

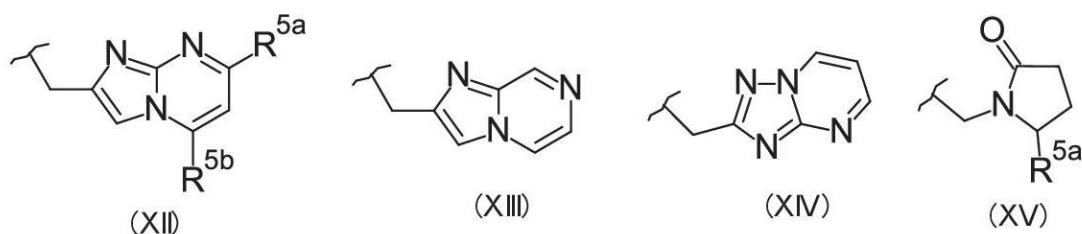
【化14】



10



20



30

R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なって、H、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、置換されていてもよいオキサゾリル、チアゾリル又はピラジニルであり、

R^6 、 R^7 が互いに同一又は異なって、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^6 、 R^7 がそれらが結合している窒素と一体になって4員~7員飽和複素環を形成し、当該4員~7員飽和複素環は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、

ZがN又はCHである化合物又はその塩。

(5-2)式(III)における R^5 がH、 $CONR^6R^7$ 、又は式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)及び(XV)からなる群より選択される基であり、

40

R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なって、H、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、置換されていてもよいオキサゾリル、チアゾリル又はピラジニルであり、

R^6 、 R^7 が互いに同一又は異なって、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^6 、 R^7 がそれらが結合している窒素と一体になってモルホリニル又はピペラジニルを形成し、当該ピペラジニルは置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、

ZがN又はCHである化合物又はその塩。

50

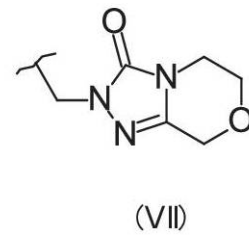
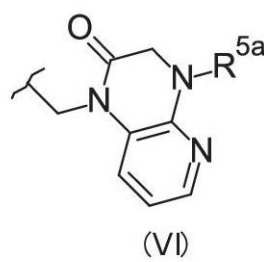
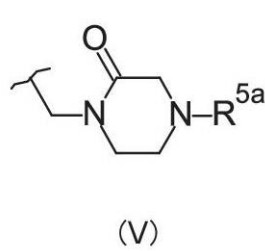
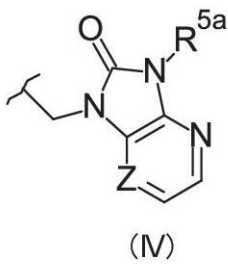
(5-3)式(III)における R^5 がH、 $CONR^6R^7$ 、又は式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)及び(XV)からなる群より選択される基であり、

R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なって、H、Fで置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいオキサゾリル、チアゾリル又はピラジニルであり、 R^6 、 R^7 が互いに同一又は異なって、H又は C_{1-6} アルキルであり、若しくは、 R^6 、 R^7 がそれらが結合している窒素と一体になってモルホリニル又はピペラジニルを形成し、当該ピペラジニルはメトキシエチルで置換されていてもよく、
ZがN又はCHである化合物又はその塩。

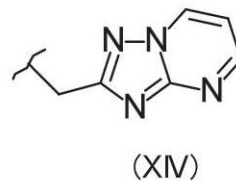
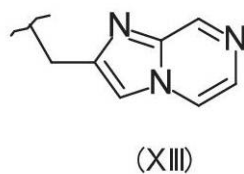
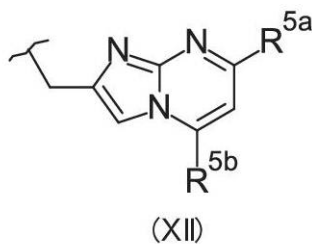
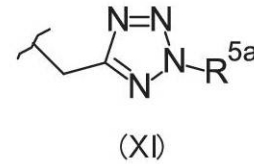
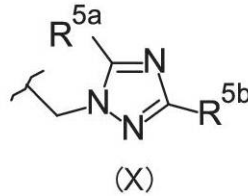
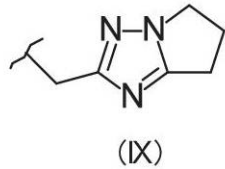
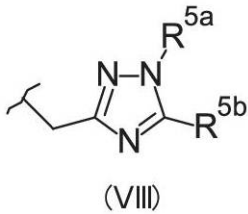
10

(5-4)式(IIIa)における R^5 が下記式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)及び(XIV)からなる群より選択される基であり、

【化15】



20



30

R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なって、H、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル又はピラジニルであり、
ZがN又はCHである化合物又はその塩。

40

(5-5)式(IIIa)における R^5 が式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)及び(XIV)からなる群より選択される基であり、

R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なって、H、Fで置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル又はピラジニルであり、
ZがN又はCHである化合物又はその塩。

(6) R^4 がテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいピリジルメチル、又はテトラヒドロイソキノリニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 がテトラヒドロピ

50

ラニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 が置換されていてもよいピリジルメチルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^4 がテトラヒドロイソキノリニルである化合物又はその塩。

(7) 式(III)における R^5 が式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)及び(XIV)からなる群より選択される基である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(IV)である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(V)である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(VI)である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(VII)である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(VIII)である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(IX)である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(X)である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(XI)である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(XII)である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(XIII)である化合物又はその塩。ある態様として、 R^5 が式(XIV)である化合物又はその塩。

10

(8) R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なって置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル又はピラジニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なって置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なってシクロプロピルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なってシクロプロピルメチルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なってオキセタニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なってテトラヒドロピラニルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なってチアゾリルである化合物又はその塩。ある態様として、 R^{5a} 及び R^{5b} が互いに同一又は異なってピラジニルである化合物又はその塩。

20

(9) 前記(1-1)~(8)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。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

【補正方法】変更

30

【補正の内容】

【0115】

製造例7

アルゴン雰囲気下、(1S,4S)-5-[8-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-2-(ドデシルスルファニル)-6-ヨードキナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(41.5 g)、MeCN(500 mL)、DOX(330 mL)、水(165 mL)、シクロプロピル**ボロン酸**(8.0 g)、リン酸三カリウム(38 g)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (4.0 g)の混合物を、100 で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下で溶液を濃縮した。得られた残渣に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、 $CHCl_3$ で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、(1S,4S)-5-[8-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-6-シクロプロピル-2-(ドデシルスルファニル)キナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(27.1 g)をガム状物として得た。

40